

## Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis in Adults: An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline

Raghu G. et al. Am J Respir Crit Care Med. 2022 May 1;205(9):e18-e47.

<https://doi.org/10.1164/rccm.202202-0399ST>

### Introduction

特発性肺線維症(IPF)は、UIPの放射線学的および組織学的特徴と関連する原因不明の慢性線維性間質性肺炎である。主に高齢者に発症し、呼吸困難と肺機能の進行性の悪化が特徴で、予後不良である。IPFの診断と管理については、過去のガイドラインで取り上げられています(1-3)。ATSおよびERSの正式な提案プロセスにより、以前のガイドラインのトピックのいくつか(以下に挙げた項目を含む)は、再評価を行う必要があると判断された。UIPの放射線学的および病理組織学的特徴、診断基準、診断および治療アプローチ、制酸薬および経気管支肺クリオ生検(TBLC)に関する以前の証拠に基づいた推奨。さらに、逆流防止手術やgenomic classifier検査に関する新たな疑問も取り上げることとした。

IPFに対する抗線維化療法が認められたことで、他の線維性肺疾患に対する抗線維化療法が検討されるようになった。IPFガイドラインが更新されるまでに、IPF以外のprogressive pulmonary fibrosis(PPF)を呈する間質性肺疾患(ILD)における抗線維化薬の有益性を報告する臨床試験(4, 5)が発表され、抗線維化治療への一括アプローチへのパラダイムシフトが促された。この問題の重要性と緊急性を考慮し、ガイドライン委員会は、肺線維化の進行を定義し、抗線維化療法への一括アプローチを継続すべきか、特定のタイプの進行性ILDに治療を限定すべきかを決定するために範囲を拡大することが承認された。

IPFおよびその他のPPFの診断と治療に関するこのガイドラインは、ATS、ERS、JRS、ALATの協力により作成されたものである。これらは、合理的で十分な情報に基づいた意思決定の基礎を提供することを目的としている。これらの推奨は、医療従事者の行動を評価する人にとって、決して絶対的な必要条件と見なされるべきではない。

### Methods

利益相反管理を含む方法は先駆的に確立されており、オンラインサプリメントに記載されている。この文書は2つの部分から構成されている。説明的な部分(例えば、放射線学的基準、病理組織学的基準、生理学的基準、定義)は、議論による合意により作成された。ガイドラインの部分は、TBLC、genomic classifier検査、制酸薬、IPFへの逆流防止手術、PPFへのピルフェニドンやニンテダニブに関する特定の質問を扱っています。これらの部分は、Institute of Medicineの信頼できるガイドラインの基準(6)に準拠しており、システムティックレビューに基づき、GRADE(Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation)アプローチ(7)を用いて策定・評価された推奨項目からなっている(Table 1)。

エビデンスに基づく推奨は、議論後の投票によって策定された。委員には、行動方針への強い推奨、行動方針への条件付き推奨、行動方針への条件付き反対、行動方針への強い反対、棄権という選択肢が与えられた(Table 2)。棄権は、委員が提案された行動方針に対して賛成も反対もしたくない場合、例えば、エビデンスが不十分であったり、委員に専門知識が不足していたり、自覚するバイアスがある場合などに適切であった。3つの結果が考えられる。

1.

棄権が 20%を超える場合は、意思決定のための定足数の不足。棄権の主な理由がエビデンス不足の場合は、研究の推奨も行った。

2.

棄権が 20%未満で、適切な行動方針について 70%を超える合意が得られた場合、段階的な勧告が行われた。この結果は、強い推奨の場合は「We recommend...」、条件付推奨の場合は「We suggest...」で記述した。

3.

適切な行動方針に関する合意が 70%未満で棄権が 20%未満の場合、適切な行動方針に関する委員会メンバー間の合意が不十分であるため、推奨は作成されなかった。この結果は、「We make no recommendation for or against... because of insufficient agreement among the committee members」という記述で示された。

## Part I: Update on Diagnosis and Treatment of IPF

### Radiological Features of UIP

IPF の特徴である UIP の放射線学的特徴については、2018 年の IPF の診断に関するガイドラインに詳述されている(2)。ガイドライン委員会は、いくつかの放射線学的特徴が今回のガイドラインで強調するために再掲載する必要があると判断し、HRCT パターンのカテゴリーを再検討した。

#### *Spectrum of HRCT findings in IPF*

肺の線維化は、牽引性気管/細気管支拡張(figure 1)および／または蜂巣肺(figure 2)が確認されれば確実に認められるが、蜂巣肺は傍中隔性肺気腫(figure 3)および airspace enlargement with fibrosis(figure 4)と区別することが必要である。病理-CT 相関から、蜂巣肺と牽引性気管支拡張は密接に関連していることが証明されている。蜂巣肺は細気管支の囊胞に相当し、線維化した肺胞隔壁が虚脱し、末梢気道が拡張して発生する(8, 9)。囊胞の構造は、時に小葉の中心全体に及び、互いに連なり、気管支樹と連続しているように見える(10)。蜂巣肺の囊胞は、周囲の肺胞中隔線維化による末梢気腔の拡張と、接線方向から見た牽引性気管支拡張の両方から構成される(11)。UIP に典型的な HRCT 所見と HRCT 上の蜂巣肺は、組織学的に細気管支拡張と最もよく相關している(12)。最近の観察では、IPF におけるリモデリングプロセスは、牽引性気管支拡張 tr から蜂巣肺まで連続しているように見え、この 2 つのプロセスを概念的に分けることは誤解を招く

可能性があることが強調されています(13)。CT スキャンによる牽引性気管支/細気管支拡張と蜂巣肺の同定は、観察者間の一致度が中程度である(14–16)。

UIP パターンは IPF(IPF–UIP) の特徴であるが、線維性過敏性肺炎(HP)(Figure 5)、結合組織病(CTD)(CTD–UIP)(figure 6)、あるいは曝露関連 ILD の患者でも見られる。HP–UIP や CTD–UIP は画像所見から疑われることもあるが、放射線学的には IPF–UIP と区別がつかないことが多い。PPFE は IPF の 6–10%に認められ(17, 18)(figure 7)、より急速な肺機能の低下、気胸や縦隔気腫のリスクが高く、生存率の低下と関連している(17)。

#### *Probable UIP pattern in the diagnostic approach to IPF*

2018 年の IPF 診断ガイドラインでは、UIP パターン、probable UIP パターン、indeterminate for UIP パターン、代替診断(2)の 4 つの HRCT カテゴリーが定義された(figure 1, 2, 4, 8)。UIP パターンと probable UIP パターンを 1 つのカテゴリーに統合することも検討されたが、ガイドライン委員会は、わかりやすさを重視し、微修正を加えて 4 つのカテゴリーを維持することとした(table 3)。

UIP と probable UIP の統合が検討されたのにはいくつかの理由がある。1) HRCT で probable UIP パターンと UIP パターンを有する患者は、類似の疾患挙動と臨床経過を示すというエビデンスが増えつつある(19–21)、2) probable UIP パターンの患者が組織学的に UIP が確認される可能性は 80%–85%であること(19, 22, 23)、3) 適切な臨床状況では、probable UIP パターンまたは UIP パターンのいずれかの患者の IPF 診断を確認するのに、UIP パターンの組織学的確認を必要としないこと(2, 24, 25)。

このような理由にもかかわらず、ガイドライン委員会はこの 2 つのパターンの区別を維持することを選択した。1) Probable UIP と病理組織学的 UIP の相関を示す研究は専門家によるものであり、それ以外の環境での相関は不明である、2) Probable UIP 患者の生存率が高い可能性を示唆する証拠がある(19, 26)、3) 組織学的 UIP に対する probable UIP CT パターンの予測能は UIP CT パターンより若干低く、probable UIP CT パターンは線維性 HP など他の線維性肺疾患との重複が多い可能性が示唆される、4) 組織学的 UIP に対する probable UIP パターンの予測能は線維化が比較的軽度なものや、若年者では低いというエビデンスがある(27)。UIP パターンと probable UIP パターンは分かれたままであるが(図 9)、これらの診断アプローチは類似しており(図 10)、代替診断に対する臨床的懸念がない限り、組織学的確認は通常不要である(25)。

## Histopathological Features of UIP

UIP と probable UIP を特徴づける病理組織学的基準について見直しを行い確認した。生検による UIP の診断は、以下の組み合わせが前提である。1) 構造的な歪み(すなわち、破壊的瘢痕化および／または蜂巣肺)を伴う斑状の密な線維化、2) 胸膜下および隔壁近傍の肺実質に好発、3) 線維芽細胞巣、および 4) 別の診断を示唆する特徴がないこと(2)。これらの特徴が全て

揃った場合、UIP パターンは確信を持って確定することができる。「Probable UIP」とは、代替診断を示唆する特徴がなく、これらの所見のいくつかが存在する生検所見を指す。

委員会は、TBLC の使用の発展はコメントに値すると結論づけた。UIP の病理組織学的基準の適用は、TBLC 検体ではより困難である。1) 病理学的变化の胸膜下優位が容易に評価できない可能性がある、2) サンプリングエラーの可能性があり、代替診断を示唆する特徴の除外が確信できなくなるためである。外科的肺生検(SLB)と比較して、TBLC は、ほとんどの症例で胸膜下肺実質のサンプリングが限られていることから、UIP パターンよりも、probable UIP パターンを示す可能性が高い(28)。しかしながら、斑状線維化、線維芽細胞病巣、および代替診断を示唆する特徴の欠如の組み合わせは、通常、TBLC で probable UIP パターンを確定するのに十分である(29)。MDD において UIP と probable UIP パターン組み合わせることにより、SLB と TBLC で IPF 患者の診断の一一致率は同等となる(28)。

## Evidence-based Recommendations for Diagnosis of IPF

*TBLC の実施と解釈の経験を有する医療施設において、タイプ不明の ILD 患者の病理組織学的診断を行うために、TBLC を SLB に代わるものとして許容できるものとみなすことを提案する（条件付き推奨、非常に質の低いエビデンス）。*

### Background

2018 年の IPF の診断に関するガイドラインでは、タイプ不明の ILD 患者における TBLC を取り上げたが、TBLC の賛否について consensus recommendation を作成する合意を得ることはできなかつた(2)。前回のガイドライン以降、追加の研究が発表されたため、ガイドライン委員会は TBLC に係るエビデンスを再検討することにした。一方、2018 年の IPF の診断ガイドラインの SLB に係る推奨は再評価されなかつた(2)。委員会は、現時点で SLB の推奨を再検討するのに十分な新しいエビデンスがないと結論づけた。さらに、ERS の別のタスクフォースが間もなくこのテーマを扱う可能性がある。

### Summary of evidence

委員会は、“臨床的に IPF が疑われる、病型不明の ILD が新たに発見された患者は、病理組織学的診断を行うための検体を得るために TBLC を受けるべきか”と質問した。この委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは、現在独自に発表されている(30)が、その中から重要な知見を要約する。診断成績は critical outcome とした。残りのアウトカムは、診断の一一致や様々な合併症を含み、important outcome とした。

このシステムティックレビューでは、タイプ不明の ILD 患者で TBLC を評価した 40 件の研究を同定した(28、31–69)。これらの研究は、患者数 12–699 人で、1.9mm または 2.4mm のクライオプローブを使用し、透視下ガイダンスを用いていた。5 つの研究は前向きであり(28、32、48、60、69)、

ほとんどが深鎮静を使用し、ほとんどが硬性気管支鏡を使用し、サンプルの数と位置は研究によって大きく異なっていた。

Critical outcome として感度や特異度ではなく診断率を選択することについては、インターベンションを参照基準とする場合は診断率が適切であり、インターベンションを参照基準と比較する場合は感度や特異度が適切である。この場合、病理組織学的診断が参照基準として先駆的に選択されたため、診断率が適切なアウトカムとなった。MDD が適用する臨床的、放射線的、病理組織学的基準は、参照基準として選択されなかった。これは、“incorporation bias”的ために、感度と特異度の過大評価につながる可能性が高いからである。incorporation bias は、検査結果が参照基準の構成要素である場合に発生する。この場合、TBLC によって得られた病理組織学は、MDD で考慮される診断基準の重要な構成要素である。

#### Diagnostic yield

診断率は、病理組織学的診断が得られた手技の数を実施した手技の総数で割ったものと定義した。タイプ不明の ILD 患者における TBLC の診断率は 79% であった(28, 31-38, 40, 41, 44-47, 50-52, 54, 55, 57, 58, 60-63, 65, 66, 68)。出版日時、研究規模、クライオプローブのサイズに関連したサブグループ間に診断率の差はなかった。サンプル数のみが診断率に影響し、3 サンプル以上採取した場合の診断率は 85%(28, 33, 38, 44, 45, 51, 55, 63, 66, 69)、サンプル数が少ない場合の診断率は 77% またはそれ以下であった。

#### Diagnostic agreement

2 件の研究で、TBLC 検体と SLB 検体の診断的解釈の一一致が報告された(28, 60)。より大規模な研究では、70.8% の一致率が示され、MDD の後では 76.9% まで診断の一一致率が高まった(28)。後解析では、TBLC と SLB の一致率は、より多くの検体を採取することで改善することが示唆された(29)。一方、より小規模の研究では、診断の一一致率は 38% に過ぎなかった(60)。

#### Complications

TBLC の合併症は気胸 9%(28, 31, 33-35, 37, 39-43, 46, 48-50, 53-55, 60, 63, 68, 69)、あらゆる出血 30%(28, 31, 33, 36, 39, 47, 50, 51, 55, 67-69) であった。重篤な出血、手技による死亡、増悪、呼吸器感染症、エアリークの持続はまれであった。

#### Quality of evidence

すべてのアウトカムにおいて、エビデンスの質は非常に低く、推定効果に対して信頼性は非常に低く、したがって、効果は慎重に解釈されるべきである。質の評価が非常に低い主な理由は、研究のほとんどが対照のないケースシリーズであり、多くが連續した患者を登録しないことで制限されていたことである(選択バイアスの可能性)。

#### Guideline committee conclusions

当初の質問とシステムティックレビューでは、TBLC と TBLC なし(すなわち、TBLC 後に必要に応じて SLB を行う場合と、直接 SLB を行う場合)の比較が行われた。しかし、ガイドライン作成中に発表された観察によると、TBLC で非診断所見を示した患者は SLB でも非診断所見を示す可能性が高いことから、委員会はこの比較が時代遅れになったと結論した。このため、臨床的に意

味のある、TBLC と SLB の比較に変更した。そこで、委員会は、TBLC の推定 80% の診断率(今回のシステムティックレビューによる)と SLB の推定 90% の診断率(既報のシステムティックレビューによる)(2)を比較し、さらに MDDにおいて、両方のサンプリング技術が同様の診断的信頼度をもたらすと考えられた(2)。また、TBLC では気胸と重度出血のリスクがそれぞれ 9% と稀であること、SLB では気胸と重度出血のリスクがそれぞれ 6% と稀であることを比較した(2)。委員会は、TBLC が SLB より低侵襲で低成本であることを考慮すると、この比較は好ましいと判断した。その結果、委員会は、他で詳述されているように(70)、リスクを最小化し、診断率を最大化するための手順を含むプロトコルを標準化した経験豊富な施設では、TBLC は SLB の代替手段として許容できると考えられると結論付けた。委員会は、TBLC の成功には(SLB と同様に)TBLC を行う人、施設、検体を解釈する人の経験が重要であることを強調し、施設間の能力のばらつきを考慮し、強い推奨よりも、条件付きの推奨がより適切であると結論づけた。

委員会はまた、TBLC がすべての患者に適切であるとは限らないことを強調した。TBLC または SLB の適応を評価する際には、同様の生理学的基準を考慮する必要がある。重度の肺機能障害(例: %FVC < 50%、DLco < 35%)、中等度または重度の肺高血圧症(推定収縮期肺動脈圧 > 40mmHg)、修正できない出血リスク、および/または著しい低酸素症(PaO<sub>2</sub> < 55–60mmHg)は有害事象と高い関連があり相対禁忌と考えられる(32、71、72)。

重大な肺機能障害や合併症のために SLB が実施されない患者における TBLC の安全性と診断率に関するデータが出始めている。研究間で一貫性はないが、データは、特に high volume center で実施された場合、重大な合併症のリスクが高い一部の患者において TBLC が妥当な選択肢となる可能性があることを示唆している。2 施設 96 人を対象としたある研究では、高リスク患者(BMI > 35kg/m<sup>2</sup>、年齢 > 75 歳、FVC < 50%、DLco < 30%、収縮期肺動脈圧 > 40mmHg、または重大な心疾患)では、低リスク患者と比較して有害事象や入院期間に差がなかったと報告している(73)。TBLC を受けた患者 699 人を対象とした別の研究では、有意な肺機能障害(FVC < 50% および/または DLco < 35%)を有する患者では、病理診断および最終的な MDD 診断率の両者が低いことが報告されている。しかし、合併症には有意差はなかった(59)。最後に、別の研究では、mMRC score 2 以上、FVC ≤ 50%、Charlson Comorbidity Index 2 以上が、早期およびその後 90 日間の全入院を予測する要因であることが示された。この研究における 90 日後の全死亡率は 0.78% であった(32)。

#### *Guideline committee vote*

委員会の投票は、TBLC を適切な代替とする強い推奨が 33 名中 8 名(24%)、TBLC を適切な代替とする条件付推奨が 33 名中 23 名(70%)、TBLC を適切な代替としない条件付推奨が 33 名中 2 名(6%)および TBLC を適切な代替としない強い推奨が 33 名中 0 名(0%)であった。なお、1 名の参加者は専門性が十分でないため、投票を棄権した。

#### *Research needs*

このエビデンスは、研究間で一貫性がなく、あるグループは他より有意に高い診断率を報告していることが注目される。このことは、手技の標準化とその後の結果の測定、修正、再評価が引き続き必要であることを示唆している。

**経気管支鉗子生検を受けるタイプ不明の ILD 患者において、UIP の診断を目的とした genomic classifier 検査の追加については、委員間の合意が不十分なため、推奨も反対もしない。**

### *Background*

SLB で得られた肺組織を用いて、機械学習と全トランск립トーム RNA 配列解析により、genomic classifier が開発された。さらに最近、経気管支鉗子生検で得られた肺組織を対象に導入され検証された(74、75)。タイプ不明の ILD 患者における genomic classifier 検査の妥当性については、これまで臨床プラクティスガイドラインの文脈で検討されたことはない。

### *Summary of evidence*

委員会は、“経気管支鉗子生検を受けるタイプ不明の ILD 患者において、UIP の診断のために genomic classifier 検査を実施すべきか”と質問した。委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは独自に発表されている(76)が、ここでは重要な知見を要約する。診断テストの特性は critical outcome とし、診断の一一致、診断の信頼性、誤判定の悪影響は important outcome として評価された。

システムティックレビューでは、タイプ不明の ILD 患者計 195 名を含む 4 件の関連研究が同定された(75、77–79)。すべての研究が正確性の研究であった。また、2 件の研究では、genomic classifier を使用した場合と使用しない場合の UIP と非 UIP の分類の一一致度や、genomic classifier 使用前後の確信度を検討している(75, 77)。

### *Diagnostic agreement and confidence*

2 件の研究で、診断の一一致と信頼度が報告されている(75, 77)。多職種チームは、匿名化された臨床情報、放射線学的結果、molecular classifier または病理組織学的結果を評価し、患者を UIP パターンまたは非 UIP パターンに分類した。この研究では、genomic classifier 検査の有無による分類の一一致度、および genomic classifier データの使用前後の診断信頼度を計測した。ある研究では、molecular classifier の結果または病理組織を用いて行った IPF または非 IPF のカテゴリー診断の一一致率は 86% であり、genomic classifier のデータを組み込んだ後に診断の信頼性が高まると報告している(75)。もう一つの研究では、MDD によって行われた IPF または非 IPF のカテゴリー別臨床診断の間の一一致率は、genomic classifier の結果を考慮した場合と考慮しない場合で 88% であり、genomic classifier の結果を考慮した場合には診断の信頼性が高まると報告している(77)。

### *Quality of evidence*

エビデンスの質は、critical outcome によって決定するが、これは低いと評価された。正確性を良いとした研究で、不正確(信頼区間が広い、患者数が少ない)、診断テストのメーカーが研究の

3つに出資、診断テストを開発した個人の数人が研究も行った(すなわち確証バイアス)ため、格下げされたものがある。

#### *Guideline committee conclusions*

ガイドライン委員会では、委員間の合意が不十分であったため、genomic classifier 検査への推奨を作成しないことにした。委員会では、2つの考え方があった。genomic classifier 検査に賛成する者は、高い特異度により MDD に利用できる重要な診断情報が得られ、そのため病理組織診断のための追加サンプリングの必要性を減らすことができると考えていた。genomic classifier 検査に反対する人々は、以下の理由から、検査を推奨するのは時期尚早であると考えた。1) 感度を上げる必要がある(そうでなければ、陰性でも UIP を決定的に除外できない)、2) 偽陰性の結果がもたらす影響をもっと理解する必要がある、3) 感度と特異度をより正確に推定するために追加の研究が必要である。4) 既存のデータでは、特に UIP パターンが様々な ILD に存在する可能性を考慮すると、臨床データや放射線データが既に提供している以上の genomic classifier 検査によってもたらされる診断価値の増加について、不完全にしか述べられていない、5) 結果は、病理組織学で得られるような詳細を提供せず、MDD の文脈でのみ有用である、6) 抗線維化薬の適応拡大の流れでは UIP 同定の重要性はあまり明確ではない、7) この検査はまだ広く利用されてはいない。また、経気管支鉗子生検は合併症の可能性があるため(経気管支肺生検の合併症は以前のガイドライン[2]で報告されている)、genomic classifier 検査を検討する際に同時に検討する必要がある、言い換えれば、この問題は切り離せないという意見が多く聞かれた。genomic classifier 検査は、追加の研究が発表された時点で再検討されるべきであるという点で意見が一致した。

#### *Guideline committee vote*

委員会の投票は、genomic classifier 検査への強い推奨:34名中 2名(6%)、条件付き推奨:34名中 12名(35%)、条件付き反対:34名中 16名(47%)、強い反対:34名中 3名(12%)であった。1名は、専門性が十分でないため、投票を棄権した。

#### *Research needs*

エビデンスベースは、研究規模が小さいため、不正確さ(信頼区間の広さ)が目立った。感度や特異度をより正確に推定するためには、さらなる研究が必要である。また、この技術の感度を向上させ、偽陰性結果(すなわち、UIP パターンを有する患者を UIP パターンではないと誤って分類すること)の影響を評価し、IPF に関連する UIP と他のタイプの ILD に関連する UIP を区別する genomic classifier 検査の能力を決定する研究が必要とされている。

## **Diagnostic Approach**

委員会は、IPF の診断に関する 2018 年のガイドラインの主要な図を更新した(2)。診断アルゴリズムの主要な変更は、probable UIP の HRCT パターンを有する患者は UIP 患者と同様に管理されるようになり、最初の MDD 後の肺のサンプリングの意義は低くなつた(figure 10)。HRCT と組

織学的パターンの組み合わせを説明する図の重要な変更点は、代替診断を示唆する HRCT パターンと UIP と思われる組織学的パターンを組み合わせた場合、非 IPF ではなく、indeterminate for IPF とみなすようになったことである(figure 9)。その根拠は、この組み合わせの患者は、時に IPF 患者と類似していることも含め、疾患挙動と転帰のパターンが多様であるという委員会の観察にある。したがって、これを「indeterminate」とすることは、以前のガイドライン(2)で示されたより限定的な指針よりも望ましいと思われる。

## Evidence-based Recommendations for Treatment of IPF

**IPF 患者に対して、呼吸器系のアウトカムを改善する目的で制酸薬を投与しないことを提案する（条件付き推奨、エビデンスの質が非常に低い）。**備考：IPF と胃食道逆流症(GERD)の症状の両方を有する患者には、胃食道逆流症(GER)に特化したガイドラインに従って、GER 関連の転帰を改善する目的で制酸薬やその他の介入が適切である場合がある。

### *Background*

制酸薬による治療は、IPF 患者の呼吸器系のアウトカムを改善する目的で、以前のガイドラインで提案されていた（1、3）。この推奨は、いくつかの観察に基づいている。第一に、IPF 患者の 90% までが異常な酸逆流を有している（80, 81）。第二に、IPF 患者には食道裂孔ヘルニアが多い（82）。第三に、理論的には、マイクロアスピレーションは IPF を悪化させるかもしれない。第四に、制酸薬治療が IPF 患者の生存に有益であったと報告されているレトロスペクティブなコホート研究がある（83）。最後に、別の観察研究では、FVC の低下がわずかではあるが統計的に有意に減少し、急性増悪が減少したことが報告されている（84）。これらの推奨が最初に策定されて以来、新しいエビデンスが出版されたので、ガイドライン委員会はこのトピックを再検討した。

### *Summary of evidence*

委員会は、“IPF で GER が確認された患者は、GERD の症状の有無にかかわらず、呼吸器系の転帰を改善するために制酸薬で治療すべきか”という質問をした。委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは、独自に発表されている（85）。5 つのアウトカムが critical とされた：疾患進行、死亡率、増悪、入院、肺機能。2 つのアウトカムが important とされた：GER の重症度と有害事象である。

初回の詳細なレビューでは、IPF 患者を GER が確認された群とされなかった群に層別し、これらのサブグループにおける制酸薬の有効性を明確に分析した研究はないことが確認された。そこで、検索方法と研究の選択基準を拡張し、間接的な証拠（すなわち、GER が確認されたかどうかに関係なく IPF 患者を登録した研究）を検索した。IPF 患者における制酸薬治療を評価する 15 件の研究が同定された。参加者数は 20 人から 3,704 人の範囲であった。研究には、オメプラゾールとプラセボの効果を比較した小規模なランダム化試験（86）、ベースラインでプロトンポンプ阻害薬および/またはヒスタミン 2 受容体拮抗薬を制酸薬なしと比較した 12 の観察研究（うち 4 件は抗

線維化ランダム化試験の患者を登録)(83、84、87～96)、対照群なしでプロトンポンプ阻害薬とヒスタミン2受容体拮抗薬を評価したケースシリーズ2件(80、97)などが含まれる。10件の研究ではプロトンポンプ阻害薬とヒスタミン2受容体拮抗薬の両方、またはどちらか一方を評価し(83、84、87、89～92、94、96、97)、残りの5件の研究ではプロトンポンプ阻害薬のみを評価していた(80、86、88、93、95)。

#### Disease progression

2つの観察研究のデータをメタ解析で集計したところ、FVC >10%の減少、6分間歩行距離(6MWD)の > 50m の減少、または死亡の複合と定義した場合、制酸薬は疾患の進行に統計学的に有意な効果を示さなかった(91、92)。疾患進行の定義が異なるためメタ解析には含まれなかつた1,061人の観察研究では、制酸薬は、FVC の 5%以上の低下または死亡の複合と定義した場合には、疾患進行に対する統計学的に有意な効果と関連しなかつたが、FVC の 10%以上の低下または死亡の複合と定義すると、疾患進行と関連した(87人)。

#### Mortality

小規模な無作為化試験では、プロトンポンプ阻害薬をプラセボと比較した場合、90日死亡率に有意差は認められなかつた(86)。30週から5年までの時点における死亡率を報告した複数の観察研究では、制酸薬治療と無治療を比較した場合、有意差はすべて認められなかつた(84、91、92、96)。また、1年後の時点のみ複数の観察研究で報告されていたためメタ解析で評価したところ、制酸薬投与と無投与で有意差は認められなかつた(91、92、96)。また、4つの観察研究(91～93、95)によると、同様にIPF関連死亡率に差はなかつた。

#### Exacerbations and hospitalizations

観察研究のメタ解析では、30週から1年の追跡期間での増悪(84、87)または90日から1年の追跡期間での入院に対して、統計学的に有意な効果は検出されなかつた(84、91、92)。小規模の無作為化試験でも同様に、90日時点の入院に対する効果は示されなかつた(86)。

#### Lung function

3件の観察研究のメタアナリシスでは、制酸薬の投与を受けた患者と受けなかつた患者を比較した場合、%予測FVCの変化に差がないことが示された(89、91、92)。その他の観察研究でも同様に、30週から1年にわたる制酸薬投薬の有無によるFVCまたは6MWDの変化には差がないことが示された(84、91、92)。小規模の無作為化試験では、オメプラゾール群では90日目にFVCおよび%予測FVCがともに低下したが、プラセボ群では低下せず、DLcoまたは6MWDに差は認められなかつた(86)。

#### Adverse effects

1件の小規模なランダム化試験(86)および3件の観察研究(87、91、92)により、IPF患者における制酸薬の副作用が評価された。無作為化試験では、90日の時点で、全ての有害事象、重篤な有害事象、または特定の有害事象に差はなかつた(86)。2つの観察研究では、特定の種類の有害事象を調べ、1年後に制酸薬投与群が対照群と比較して差がないことを明らかにした(91、92)。3番目の観察研究では、いずれの有害事象の発生率にも差はなかつたが、制酸薬投

与群では対照群と比較して重篤な有害事象の発生率が高かったが、この研究には著者が認める limitation があった(87)。

#### *Quality of evidence*

すべてのアウトカムのエビデンスの質は非常に低いと評価され、委員会は、推定効果に対して信頼性が非常に低く、したがって、以下に要約される効果は慎重に解釈されるべきである。質が非常に低いと評価された主な理由は、critical なアウトカムが主に観察研究によってもたらされ、その多くが immortal time バイアスのリスクを有していたことである。唯一のランダム化試験は、不正確さと短いフォローアップによって制限があった。

#### *Guideline committee conclusions*

関連するエビデンスは観察的かつ間接的であった(すなわち、質問は GER が確認された IPF 患者についてであったが、エビデンスは GER の確認の有無にかかわらない非選択的 IPF 患者からなっていた)。委員会は、GER が確認された IPF 患者(すなわち、当初の質問)と、GER の有無にかかわらない IPF 患者全員(すなわち、直接証拠が存在する集団)のいずれにガイダンスを提供すべきかを議論し、3 分の 2 の多数決で、GER の確認にかかわらず IPF 患者全員へのガイダンスを提供することを決定した。決定的な利点がないため、委員会は IPF 患者に対して、呼吸器系の転帰を改善することのみを目的として制酸薬を投与することを条件つきで推奨しないことに票を投じた。

しかし、委員会は 3 つの点を強調した。第一に、すべての IPF 患者を登録した試験において、GER のない IPF 患者を含めることによって否定された制酸療法の有益な効果が、GER が確認された患者では得られる可能性がある。したがって、IPF 患者を GER が確認された場合とされない場合で層別し、それぞれのサブグループで制酸薬の有効性を決定する場合には、ガイダンスが変更されるかもしれない。第二に、エビデンスの質が非常に低く、委員会が推定した効果に対する信頼度が非常に低いことを意味し、注意して解釈する必要がある。最後に、GERD の症状を有する IPF 患者では、GER 関連の転帰を改善するために制酸薬の投与が適応となる場合があり、委員会は読者に GER に特化した臨床プラクティスガイドラインを参照するよう勧める。

#### *Guideline committee vote*

委員会の投票結果は、制酸薬投与を強く推奨する:28 人中 0 人(0%)、制酸薬投与を条件付き推奨:28 人中 2 人(7%)、制酸剤投与に条件付き反対:28 人中 24 人(86%)、制酸剤投与に強く反対:28 人中 2 人(7%)であった。棄権したのは 3 名で、1 名はエビデンス不足、2 名は専門知識が不足していると判断したためであった。

#### *Research needs*

既存のエビデンスの大部分は観察的であり、したがって、測定されていない交絡因子によるバイアスの影響を受けやすい。IPF 患者における制酸薬とプラセボの呼吸器系への影響を比較する無作為化試験は、この分野への貴重な追加資料となり、確定的な推奨が可能になるかもしれない。理論的には、制酸療法は、確認されたまたは症状のある GER 患者において差のある効果を

有するかもしれない、これらのサブグループを調べるために、検出力のあるランダム化試験を行うべきである。

**呼吸器系の転帰を改善する目的で IPF 患者を逆流防止手術に紹介しないことを提案する(条件付き、非常に低品質なエビデンス)。**備考:逆流防止手術は、IPF と GERD の症状の両方を有する患者に対して、GER に特化したガイドラインに従って GER 関連の転帰を改善する目的で行うことが適切だろう。

#### *Background*

IPF 患者の呼吸器系アウトカムを改善するための逆流防止手術は、これまで臨床プラクティスガイドラインの文脈で検討されたことはない。

#### *Summary of evidence*

委員会は、“IPF で GER が確認された患者は、GERD の症状の有無にかかわらず、呼吸器系のアウトカムを改善するために逆流防止手術に紹介すべきか”という質問をした。委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは、独自に発表されている(85)。5 つのアウトカムが critical と指定された: 疾患進行、死亡率、増悪、入院、肺機能。2 つのアウトカムが重 important と指定された: GER の重症度と有害事象である。

#### *Disease progression*

IPF 患者 58 名を対象とした無作為化試験において、48 週間にわたる様々な複合アウトカムを用いて、疾患進行に対する逆流防止手術の効果を測定した。1) FVC > 10% の低下または死亡、2) FVC > 10% の低下、急性増悪または死亡、3) 呼吸器系の入院または死亡、4) 非待機的入院または死亡、5) FVC10% 低下、University of California, San Diego Shortness of Breath Questionnaire (UCSD-SOBQ) の 5 点の変化、呼吸器系入院または死亡 (98) であった。1 番目と 2 番目のアウトカムは、相対リスクと 95% 信頼区間を用いて分析した場合、影響を示さなかつたが、ワーストランク分析を用いて調整 P 値を導き出したところ、統計的に有意になった。3 番目、4 番目、5 番目のアウトカムは、相対リスクと 95% 信頼区間分析でも、ワーストランク分析でも、効果は示されなかつた。34 人の患者を対象とした観察研究では、酸素需要の変化を疾患進行の代用とし、平均 15 カ月の追跡期間中に手術群では酸素需要が減少し、手術なし群では酸素需要が増加することが示された(99)。

#### *Mortality*

無作為化試験では、48 週時点の全死亡率に統計学的に有意な効果は認められなかつたが (98)、IPF 患者 204 人の観察研究では、中央値で 3 年超の追跡期間の後、逆流防止手術と全死亡率に有意な関連はないと報告されている(83)。

#### *Exacerbation and hospitalization*

無作為化試験でのみ、増悪率と入院率が測定された。この試験では、増悪、呼吸器関連の入院、全入院に対して統計学的に有意な効果はないと報告された(98)。

### *Lung function*

無作為化試験(98)でも34人の観察研究(99)でも、FVC、DLco、6MWDの絶対値および／または変化のいずれにも差はなかった。

### *Quality of evidence*

すべてのアウトカムのエビデンスの質は、委員会が推定効果に対して非常に低い信頼性を有すべきであることを意味し、したがって、以下に要約される効果は注意して解釈すべきである。質が非常に低いとする主な理由は、critical アウトカムの多くが、バイアスのリスク(盲検化、クロスオーバーの欠如)、不正確さ(イベントが少ないため信頼区間が広い)、および報告バイアスの可能性(一部の副次的アウトカムが報告されていない)のために格下げされたランダム化試験で情報を得ていたことである。その他のアウトカムについては、サイズが小さいことや利用可能なデータが不完全なアウトカムがあることにより制限された観察的エビデンスから情報を得ている。

### *Guideline committee conclusions*

統計学的に有意な明確な利点はないが、最大15%の患者に発生する手術合併症があることから、委員会は、呼吸器系のアウトカムを改善する目的で患者を逆流防止手術に紹介しないことを条件付きで推奨することに票を投じた。しかし、委員会は3つの点を強調した。第一に、点推定値の多くは、正しければ臨床的に重要であるが、信頼区間が大きな有益効果から有害効果まで広がっており、サンプルサイズが小さすぎて効果を確定的に確認または除外することができないことを示す。このことは、これらの結果を調査するためにさらなる研究が必要であることを示唆している。第二に、エビデンスの質が非常に低く、委員会は推定効果に対して非常に低い信頼性を持つべきであるということである。最後に、この条件付き推奨は、呼吸器系の転帰を改善することのみを目的として、患者に逆流防止手術を紹介すべきかどうかについてのものであり、IPF患者のGER関連の転帰を改善するための逆流防止手術の価値についての判断として意図されているものではない。状況によっては、後者が適切な場合もある。

### *Guideline committee vote*

委員会の投票は以下の通りであった：逆流防止手術の紹介を強く推奨する：28人中0人(0%)、逆流防止手術の紹介を条件付きで推奨する：28人中7人(25%)、逆流防止手術の紹介を条件付きで反対する：28人中15人(54%)、逆流防止手術の紹介を強く反対する：28人中6人(21%)。2名の参加者が投票を棄権したが、いずれもこの質問に答えるには専門知識が不十分であったことを示唆している。

### *Research needs*

系統的レビューからの有力な観察は、臨床的に意味のある結果を測定した単一のランダム化試験が存在し、その点推定値は潜在的に有益な効果を示唆しているが、試験はそのような効果を確認または除外するには小さすぎるということであった。したがって、既存のランダム化試験と同じか類似のアウトカムを測定し、確定GER患者において逆流防止手術と手術なしを比較する、十分に検出力のある大規模なランダム化試験が必要である(98)。

## **Management Approach**

委員会は、2011 年の IPF ガイドラインから、IPF の管理をまとめた重要な図 (figure 11) を更新した (1)。

### **Future Directions**

TBLC、genomic classifier 検査、制酸薬、逆流防止手術に関する研究の必要性は上記の通りである。その他のニーズは以下の通り。

- 診断アルゴリズムにおける家族歴や遺伝学の有用性を検証する。家族歴や遺伝学のデータを MDD に組み込むことで、侵襲的な処置を回避できるかもしれないからである (31, 101–106)。
- 併用療法を評価する (107–112)。
- 併存疾患の治療、身体活動、感情的な幸福、症状の緩和を含む QOL に取り組む戦略を最適化する (31, 113–123)。

## **Part II: Diagnosis and Treatment of PPF in Fibrotic ILD, Other than IPF**

### **Definition of PPF**

IPF 以外の原因の明らかなあるいは原因不明の ILD で、放射線学的に肺線維化の証拠を示す患者において、過去 1 年以内に以下の 3 つの基準のうち少なくとも 2 つが起こり、他に説明がつかない場合、PPF と定義される (Table 4) :

1. 呼吸器症状の悪化
2. 以下に定義される疾患進行の生理学的証拠; および
3. 以下に定義される疾患進行の放射線学的証拠

進行が疑われるすべての患者において、悪化の他の説明を排除することは重要であるが、呼吸器症状の悪化や DL<sub>CO</sub> の低下を伴う患者においては、特に重要である。FVC や胸部 CT と比較して、これらの特徴の PPF に対する特異度が低いからである。

ガイドライン委員会は、4 つの点を強調した。第一に、PPF は、これまでのガイドライン (1, 2) で定義されていた IPF とは別に定義されている (Figure 12)。第二に、PPF は診断ではなく、PPF の定義は基礎疾患には関係ない。PPF を発現しうる代表的な線維性肺疾患は Table 5 に示すとおりである。第三に、PPF の基準は、委員会が単一の試験が抗線維化療法のガイドになるべきではないではないと考えたため、複数の臨床試験を反映したものである。たとえ、異なる基準を用いた試

験であっても、同じように病状が進行する集団が特定されている。最後に、PPF の基準は予後のみ関連しており、抗線維化療法に最も適した患者を特定できるかどうかはわからない。

ガイドライン委員会は、他の用語も検討した。委員会は、代表的な臨床試験(4)で使用された用語 "Progressive fibrosing ILD" を維持するかどうかを熟考したが、代わりに "PPF" という用語を採用することを選択した。その理由は、1) 疾患の進行は肺実質の間質を超えた PPF の結果である、2) 疾患の進行は IPF と同様の臨床経過をたどる、3) PPF はシンプルで、現在臨床医と患者の両方によく知られていて広く使われている用語、"pulmonary fibrosis" に合致している、などである。委員会は、"phenotype" (例えば、progressive fibrotic phenotype) という用語を取り入れることも検討した。しかし、"phenotype" は、特定された遺伝子型があることを意味するが、PPF に関連する遺伝子型は知られていない。委員会は "clinical phenotype" の使用に賛成しなかった。なぜなら、ほとんどの臨床医が "phenotype" と区別する可能性が低いからである。

## Physiological Criteria for PPF

PPF 患者の生理学的測定に関する出版されたデータは少ない。そのため、IPF と PPF の疾患挙動と予後は同等であることから、委員会は IPF 患者のデータを外挿することで PPF の生理学的基準を導き出した(124)。委員会は、線維化の悪化に起因する所見がある場合、以下のいずれかの所見があることを、疾患進行の生理学的証拠と定義した。

1. 1 年以内の追跡期間に FVC が絶対値で 5%以上低下
2. DLco (Hb で補正)の絶対値が 1 年以内の追跡期間に 10%以上低下

生理学的基準として、FVC, DLco, 歩行距離の変化、急性増悪、入院、肺高血圧の悪化または新規発症、QOL の変化などが検討された。ガイドライン委員会では、FVC と DLco の変化のみを受け入れた。他のすべての因子は変動が大きく、臨床的背景(例: 入院パターン)により変化する可能性があるからである。

### *Absolute decline in FVC*

FVC は予後と関連するため、IPF 患者の追跡調査に最もよく使用される生理学的パラメータである(125)。ガイドライン委員会は、IPF の文献から外挿した値として、1 年間で FVC の絶対値が 5%低下することを疾患進行の基準として選択した。

FVC の相対的变化を用いて肺線維化の進行を評価する試験もあるが、絶対的变化の方が予後が悪く、IPF における死亡率の重要な予測因子と考えられているため、委員会は絶対的变化を用いることを選んだ(126)。FVC の絶対的变化と相対的变化は、異なる集団を同定することを理解することが重要である。たとえば、当初、予測 FVC 60% の患者は、絶対的減少 5%以上と定義すれば FVC 55% で進行性疾患と判断されるが、相対的減少 5%以上と定義されれば FVC 57% で進行性疾患と決定される。FVC の絶対値低下は、最初の FVC 測定値から最後の FVC 測定値を

引いた値として計算されます(例 1: 予測値 60%から予測値 55%を引くと絶対値 5%低下になる。例 2: 1,000ml から 950ml を引くと絶対値 50 ml 低下になる)。一方、FVC の相対的低下は、最初の FVC 測定値と最終 FVC 測定値の差を最初の FVC 測定値で割った値として計算される(例 1: [予測 60% - 予測 57%]を予測 60%で割ると 5%の相対低下、例 2: [1000ml - 950ml]を 1000ml で割ると 5%の絶対低下になる)。

疾患進行の指標としての FVC の重要性を強調し、INBUILD (Efficacy and Safety of Nintedanib in Patients with Progressive Fibrosing Interstitial Lung Disease) 試験(4)、RELIEF (Exploring Efficacy and Safety of Oral Pirfenidone for Progressive, Non-IPF Lung Fibrosis) 試験 (127) および分類不能 ILD (uILD) 患者の試験 (128)を含む PPF 患者に関する最近の試験では、疾患進行を定義するのに FVC が使用されている。あるレトロスペクティブな解析によると、進行を定義する基準によって、疾患の経過に大きな違いがある可能性がある(129)。

#### *Absolute decline in DL<sub>CO</sub>*

DL<sub>CO</sub> は、肺線維症患者の臨床試験で成功したエンドポイントではない。おそらく、患者内での測定ばらつき、肺機能検査室間での測定技術の違い、肺線維症の進行に対する特異性の欠如が原因であろう。これらの限界にもかかわらず、DL<sub>CO</sub> の変化(Hb で補正)は、様々な線維性肺疾患者において、一貫した強い死亡の予測因子である(130、131)。委員会は、DL<sub>CO</sub> の低下を線維化の進行とみなす前に、DL<sub>CO</sub> の悪化の他の原因を除外することが不可欠であるという注意をもって、PPF の基準として DL<sub>CO</sub> を含めることを正当化する。DL<sub>CO</sub> の低下を進行性線維症に帰する必要があるため、DL<sub>CO</sub> の悪化の他の原因を除外するために、典型的には HRCT を含む追加評価を実施する必要がある。特に、FVC の減少や HRCT での線維化の拡がりを伴う場合、Hb 補正による DL<sub>CO</sub> の絶対値の減少が、他の説明がつかない場合、PPF の徵候である可能性がある。

委員会は、臨床的に意味のある DL<sub>CO</sub> の減少を 10%以上の絶対的減少と定義し、この測定の再現性に影響する技術的限界に基づいて、より高い閾値を正当化した。FVC と同様、委員会は DL<sub>CO</sub> について相対的变化よりも絶対的变化を用いることを選択した。例えば、DL<sub>CO</sub> が当初、予測値 60%の患者は、絶対値 10%以下と定義すれば DL<sub>CO</sub> 50%以下で進行性疾患と判定されるが、10%以上の相対的低下と定義すれば 54%以下で進行性疾患と判定されることになる。

委員会で検討された追加の基準は急性増悪であったが、これは独自の別の定義があるため、PPF の定義には適さないと判断された(132)。実際には、臨床医は増悪後に患者を再評価し、その評価に基づいて進行が生じたかどうかを判断する必要がある。

## **Radiological Features of UIP**

#### *Visual determination of progression of pulmonary fibrosis*

線維化の進行は、通常、肺の上部、中部、下部で線維化の特徴を含む肺体積の割合に依存して、視覚的に評価される。初回とフォローアップの CT 検査の水平断、冠状断、矢状断の連続した HRCT 断面を、肺体積の変化を調整した上で、対にして比較する。線維化の広がりが増加してい

れば、進行とする(figure 13)。これには、牽引性気管支/細気管支拡張の増加、牽引性気管支拡張を伴う新規のすりガラス影、新しい細かい網状影、網状影の粗さの増加、新しいまたは増加した蜂巣肺、および肺葉の容積減少の悪化などが含まれる場合がある。

IPF では、進行は通常、水平断および冠状断における UIP パターンの広がりの増加によって示される(133–135)。蜂巣肺の囊胞のサイズと数は、疾患の進行に伴いしばしば増加する。牽引性気管支拡張と細気管支拡張の進行は、IPF における死亡の強力な独立した予測因子である(136)。しかし、IPF 以外の ILD では、進行のパターンはさまざままで、すりガラス影から網状影への進展(134, 137)、網状影から蜂巣肺への進展(137)、および/または牽引性気管支/細気管支拡張の増加を含むことがある。非特異性間質性肺炎(NSIP)患者は、ハニカム化を伴う UIP 様 CT パターンに進行することがある(137–139)(figure 14)。

線維化の悪化が臨床的に疑われる場合、フォローアップ HRCT が適応となる。疾患の進行を判定するためのフォローアップ HRCT の最適な間隔は不明である。限られたデータは、全身性硬化症で肺機能が安定している患者において、ベースラインから 12–24 ヶ月以内に胸部 HRCT を再検することは、進行を適切に検出し、予後に影響を与える可能性があることを示唆している(140)。また、合併症、特に肺癌のスクリーニングのために、年 1 回の HRCT を考慮することも可能である。

非 IPF の ILD 患者のうち、線維化パターンが進行する患者の割合を予測することは困難である。しかし、個々の患者におけるいくつかの HRCT 所見は、疾患進行の予測因子と考えられている。例えば、予後不良と関連する蜂巣肺や牽引性気管支拡張の存在に加え、IPF、関節リウマチ関連 ILD、全身性硬化症関連 ILD、線維性 HP、肺サルコイドーシス、uILD では線維性変化の広がりが死亡率を予測することが知られている(141)。

早期の肺線維症の CT 的特徴としては、微細な網状影、小葉内線状影、構造的歪み(不規則で曲った肺血管や気道、または小葉の構造の歪み)があり、単独で、あるいはすりガラス影に重畠して認められる。このパターンは、早期の間質性変化を示唆するもので、肺癌のスクリーニングを含む他の目的で得られた胸部または腹部 CT スキャンで偶然に見られることがあり、しばしば線維化の組織学的証拠と関連している(142)。これらの偶然に確認された interstitial lung abnormalities (ILA)(143)は、死亡率の独立した危険因子である。ILA を有する被験者の少なくとも 40%は、4–6 年間追跡したときに CT 変化の進行を示す(142)(オンラインサプリメントの figure E1 参照)。

#### *Quantitative assessment of progression of pulmonary fibrosis*

コンピュータを用いた定量的 CT(QCT)は、視覚的評価よりも客観的で再現性のある進行の指標を提供できる(144, 145)(figure E2)。QCT は、比較的シンプルなヒストグラムベースの手法(146, 147)から、テクスチャ(112, 148–152)、ローカルヒストグラム(31, 153–158)、ディープラーニングベースの分類(159–161)に基づく機械学習手法へと発展してきた。これらのアプローチにより、疾患の広がりと進行を定義し、死亡率を予測することに成功した。QCT が地域社会で広く使用されるようになるには、さらなる検証と標準化されたプロトコルの採用が必要であろう。

## **Evidence-based Recommendations for Treatment of PPF, Other than IPF**

### *Pirfenidone*

我々は、1) PPF を発現する非 IPF ILD 全般、2) PPF を発現する非 IPF ILD の特定のタイプ、両者における *pirfenidone* の有効性、効果、安全性についてさらなる研究を行うことを推奨する。

### Background

IPF で病勢進行を遅らせる抗線維化剤が PPF でも病勢進行を遅らせることは、もっともらしい。そのような抗線維化剤の 1 つであるピルフェニドンは、抗炎症作用、抗酸化作用、抗増殖作用を有する経口剤で、以前のガイドラインでは IPF の治療に推奨されていた(3)。

委員会は、“PPF 患者をピルフェニドンで治療すべきか？”と質問した。多くの異なるタイプの ILD が PPF を発現しうることから、この包括的な質問は、PPF を発現しうる 8 つの特定のタイプの ILD についても問われた：1) PPF 患者で放射線学的 UIP パターンを持つものはピルフェニドンによる治療を受けるべきか？ 2) PPF で放射線学的に非 UIP パターンの患者をピルフェニドンで治療すべきか？ 3) 進行性線維性 HP 患者にピルフェニドンを投与すべきか？ 4) 進行性線維性 CTD 関連 ILD 患者にピルフェニドンを投与すべきか？ 5) 進行性線維性 NSIP 患者にピルフェニドンを投与すべきか？ 6) 進行性線維性サルコイドーシスはピルフェニドンで治療すべきか？ 7) 進行性線維性職業性 ILD 患者にピルフェニドンを投与すべきか？ 8) 進行性線維性 uILD はピルフェニドンで治療すべきか？

Critical なアウトカムには、死亡率および疾患の進行(FVC の変化で判定)が含まれる。important アウトカムには、肺機能(FEV1、TLC、DLco、6MWD の変化で判断)、呼吸器症状(St. George's Respiratory Questionnaire、Leicester Cough Questionnaire、UCSD-SOBQ、咳スコアの visual analog scale の変化で判断)、有害事象(AE)など含んでいた。

### Summary of evidence

委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは独自に発表されている(162)が、ここでは重要な知見を要約する。このシステムティックレビューでは、PPF 患者を登録し、ピルフェニドンの効果を評価した 2 つのランダム化試験が同定された(127, 128)。uILD の 1 つの試験では、線維性 uILD 患者 253 人をピルフェニドンまたはプラセボにランダムに割り付け、24 週間経過観察した(128)。もう 1 つの試験(RELIEF)では、PPF 患者 127 名を無作為に割り付け、ピルフェニドンまたはプラセボを投与し、48 週間追跡調査した(127)。後者の試験には、CHP、CTD 関連 ILD、NSIP、アスペスト誘発性肺線維症の患者が含まれていた。この試験は、被験者募集の遅れによる無益性から早期に中止されたが、欠損データに対して補完が行われ、主要解析ではピルフェニドン群が有利となった。

### Disease progression

これらの試験をメタ解析で集計すると、ピルフェニドンは 24 週間で FVC の減少を 100ml、%予測 FVC の減少を 2.3%低下させた(127、128)。uILD の試験では、ピルフェニドンは、%予測 FVC が > 5%減少する可能性を 1.6 倍、%予測 FVC が >10%減少する可能性を 1.9 倍低下させた(128)。

#### Mortality

uILD の試験では、無増悪生存期間に統計学的な有意差は認められなかった(128)。同様に、RELIEF 試験では、48 週時点の無増悪生存期間と死亡率に統計学的な有意差は認められなかつた(127)。

#### Lung function

RELIEF 試験のみ FEV1 と TLC の変化を報告しているが、いずれも統計学的に有意ではなかつた(127)。RELIEF 試験では、ピルフェニドンが DLco の平均減少量を 0.40mmol/kPa/min 減少させることが示され(127)、一方 uILD の試験では、ピルフェニドンを投与された線維性 uILD 患者では、>15% DLco が減少するリスクが 3.7 倍減少するが、%予測 DLco の平均変化には統計的有意差は認められなかつた(128)。メタ解析により両試験を統合すると、ピルフェニドンは 6MWD の低下を 25.2m 抑制したが、uILD 試験では 6MWD が >50m 低下した患者の数は変わらなかつた(127、128)。

#### Respiratory symptoms

St. George's Respiratory Questionnaire スコア、Leicester Cough Questionnaire スコア、UCSD-SOBQ スコア、咳の visual analog scale スコアの平均値に有意差はなかつた(127、128)。

#### AEs

ピルフェニドンは、胃腸の不快感を 1.8 倍、光線過敏症のリスクを 4.9 倍増加させた。ピルフェニドンは、全ての AE のリスクを 1.2 倍、治療関連 AE のリスクを 1.5 倍増加させた(128)。

#### Quality of evidence

すべてのアウトカムに対するエビデンスの質は非常に低いと評価され、委員会は推定効果に対して非常に低い信頼性を持つべきであり、したがって以下に要約される効果は慎重に解釈されるべきである。質が非常に低いと評価された主な理由は、2 件のランダム化試験があつたものの、1 件は無益性のため早期に中止され、両試験ともサンプルサイズが小さいため制限があり、結果として信頼区間の両端に有益性と有害性が含まれていたことであった。

#### Guideline committee conclusions

委員会の約 3 分の 1 は、エビデンス不足を理由にピルフェニドンに対する賛否の投票を棄権し、あらかじめ定められた投票ルールに従って研究の推奨がなされた。ピルフェニドンに対して賛否の投票を行つた委員の間では、全会一致でピルフェニドンを支持する意見が出された。ガイドライン委員会は、ピルフェニドンが非 IPF PPF に対する有望な治療法であることを認めたが、2 つの大きな懸念を表明した。第一に、線維性 uILD 以外の ILD が原因で PPF を発症した患者 127 人のみから得られた推定効果で、その定義が正確でないことが懸念されたことである。第二に、もし uILD 患者に限定して推奨するのであれば、治療開始前に ILD の種類を厳密に特定しようとする

臨床医の意欲をそぐことになりかねず、そのような大幅なパラダイムの転換を正当化するにはデータが不十分であることを懸念している。

#### Guideline committee vote

委員会の投票結果は、ピルフェニドンへの強い推奨:34名中0名(0%)、ピルフェニドンへの条件付き推奨:34名中21名(62%)、ピルフェニドンへの条件付き反対:34名中0名(0%)、ピルフェニドンへの強い反対:34名中0名(0%)。13名(38%)が投票を棄権し、11名が推奨するのに十分なエビデンスがないこと、2名が思慮深い判断を下すのに十分な専門知識がないことを理由に棄権した。

#### Research needs

既存の無作為化試験は、PPF患者380人のみを対象としており、そのうち253人はPPFを示す線維性uILDであった。他のタイプのILDによるPPF患者を登録し、ピルフェニドンとプラセボを比較し、疾患進行、死亡率、AEを検討する追加の無作為化試験が必要である。患者数は、各タイプのILDを独立に解析できるような十分な数にする必要がある。

#### Nintedanib

- *IPF以外の線維性ILDの標準治療が失敗した患者におけるPPF治療にニンテダニブを推奨する(条件付き推奨、質の低いエビデンス)。*備考:標準的な治療法は患者によって異なる。多くの患者では、当初疾患の安定化または回復を目的とした免疫抑制治療が行われるが、これは前提条件ではなく、患者によっては、標準治療は抗原回避または経過観察であり得るからである。さらに、多くのILDでは、標準治療に関するエビデンスに基づくガイダンスがないため、地域によって標準治療が異なる可能性があることを認識する必要がある。
- *PPFを発現する特定のタイプの非IPF ILDにおけるニンテダニブの有効性、効果、安全性に関する研究を推奨する。*

#### Background

ニンテダニブは、ピルフェニドン同様、IPFの病勢進行を遅らせるもう一つの抗線維化薬である。ニンテダニブは、線維形成に関与する経路を遮断する経口の細胞内チロシンキナーゼ阻害薬で、以前のガイドラインではIPFの治療に推奨されていた(3)。

委員会は、“PPF患者はニンテダニブで治療すべきか?”と質問した。多くの異なるタイプのILDがPPFを発症する可能性があるため、この質問は、上記のピルフェニドンのセクションで説明した8つの特定のタイプのILDについても行われた。criticalアウトカムには、死亡率と疾患進行(FVCの変化で決定)が含まれる。importantアウトカムには、呼吸器症状(King's Brief Interstitial Lung Disease Questionnaireの変化により決定)およびAEが含まれた。

#### Summary of evidence

委員会の推奨の根拠となったシステムティックレビューは独自に発表されている(163)ので、重要な知見を要約する。このシステムティックレビューでは、1つの無作為化試験(4)と、その試験の

ポストホック解析（164）を同定した。無作為化試験(INBUILD)では、PPF 患者 663 人をニンテダニブあるいはプラセボに 52 週間無作為に割り付け、ポストホック解析では、PPF を呈している ILD の個々のタイプについてニンテダニブの効果をプラセボと比較検討した。ILD のタイプは、中央レビュー・プロセスではなく、各研究施設の責任医師に事前に指定された診断基準を提供されることなく決定されたため、施設間で診断のばらつきが生じる可能性があった。

#### Disease progression

PPF 患者全員において、INBUILD 試験のニンテダニブ群とプラセボ群の両方で FVC が減少したが、年間平均減少量はニンテダニブ群で有意に少なかった(107ml)。また、本試験では AE を「ILD の進行」と定義せず記述していますが、ニンテダニブはこの進行のリスクを 2.4 倍減少させた。ニンテダニブとプラセボ群の FVC の年間減少量の差は、放射線学的 UIP パターンを有する患者では 128ml/年であったのに対し、放射線学的に非 UIP パターンを有する患者では 75.3ml/年であった(4)。ニンテダニブは、放射線学的 UIP パターンを有する患者において、AE としての ILD の進行リスクを 2.3 倍減少させたが、放射線学的非 UIP パターンを有する患者では有意差はなかった(4)。

ニンテダニブを投与された PPF 患者では、基礎となる ILD が CTD 関連 ILD(106.2ml/yr 少ない)、線維性 NSIP(141.7ml/yr 少ない)、線維性職業性肺疾患(252.8ml/yr 少ない)では FVC の年間減少が少なかったが、どのタイプの ILD でも AE としての ILD 進行には有意差がみられなかった。線維性 HP、サルコイドーシス、uILD による PPF 患者では、FVC の年間減少量、AE としての ILD の進行に差はなかった。なお、本推定は少ないサンプルサイズに基づくものである。CTD 関連 ILD:n=147、線維性 NSIP:n=125、線維性職業性肺疾患:n=39、線維性 HP:n=173、サルコイドーシス:n=12、uILD:n=114、その他:n=53 (164)。

#### Mortality

INBUILD 試験では、全 PPF 患者における全死亡率および致死性 AE に有意差は認められなかった。同様に、放射線学的な UIP パターンを有する PPF 患者においても、全死亡率に差はなかった(4)。放射線学的な非 UIP パターンを有する PPF 患者(4)や基礎疾患としての ILD の種類(164)については、死亡率の解析は行われていない。

#### Adverse effects

PPF の全患者において、ニンテダニブは腹痛(4.2 倍)、恶心(3.1 倍)、嘔吐(3.6 倍)、下痢(2.8 倍)、食欲不振(2.8 倍)、体重減少(3.7 倍)、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ上昇(3.2 倍)、アラニンアミノトランスフェラーゼ上昇(3.6 倍)などの消化器系の AE を増加させた。また、すべての AE(1.1 倍)、恒久的減量の原因になる AE(7.9 倍)、治療中止に至る AE(1.9 倍)の可能性が高くなった。呼吸器系(咳嗽、呼吸困難、気管支炎、鼻咽頭炎など)、頭痛、重篤な AE、重度 AE については、有意差はなかった(4)。ニンテダニブ群で AE が多いという所見は、放射線学的な UIP パターンか非 UIP パターンかにかかわらず(4)、また基礎となる ILD の種類にかかわらず(164)認められたが、AE が陽性となる群には若干のばらつきが見られた。

#### Quality of evidence

すべてのアウトカムのエビデンスの質は低いと評価され、委員会は推定効果に対する信頼度が低いことを意味し、したがって、以下に要約される効果は慎重に解釈されるべきである。全体的な質が低いとする評価は、2つの critical アウトカムの中で最も低いエビデンスの質の評価に基づいている；疾患の進行についてはエビデンスの質が中程度であったが、死亡率については、イベント数が少ないランダム化試験が 1 つだけあり、結果として信頼区間の両端に有益性と有害性が含まれるため低質であった。

#### Guideline committee conclusions

PPF 患者に対するニンテダニブの条件付き推奨を決定したのは、大きく 2 つの要因によります。1) FVC の年間減少率で測定される疾患進行の統計学的に有意な減少が見られたこと、2) 投薬中止により AE が可逆的であること。なお、委員会は、基礎疾患である ILD の種類によって治療効果が異なる可能性があること、将来的には基礎疾患である ILD に基づいた管理が可能であることを認めましたが、現時点では、そのようなターゲットアプローチを支持するデータは十分ではない。そこで、委員会は、特定のタイプの ILD に起因する PPF 患者におけるニンテダニブの有効性、効果、AE を調査する研究勧告を行った。

#### Guideline committee vote

委員会の投票は以下の通り：ニンテダニブへの強い推奨：34 名中 10 名 (29%)、ニンテダニブへの条件付き推奨：34 名中 21 名 (62%)、ニンテダニブへの条件付き反対：34 名中 0 名 (0%)、ニンテダニブへの強い反対：34 名中 0 名 (0%)。3 名 (9%) が投票を棄権した。1 名は推奨するためのエビデンスが不十分であるとし、2 名は思慮深い判断を下すための専門知識が不十分であるとした。

#### Research needs

既存の無作為化試験には、PPF 患者 663 人が含まれているが、PPF を発現する可能性のある様々なタイプの ILD を持つ人の数は少なく、わずか 12 人から 173 人であった。限定的な解析では、ILD の種類によって効果に差がある可能性が示唆されている。治療効果をより定量化し、治療が最も有効な特定の患者集団を同定するためには、さらなる臨床試験が必要である。

## Future Directions

PPF の抗線維化療法に関する研究ニーズは前述の通りである。追加的なニーズは以下の通りである。

- 異なる病因の ILD 患者のサブセットが、最初の治療にもかかわらず、比較的短期間で進行性かつ不可逆的な線維性表現型を発現する理由を、誘因、遺伝的素因、血管リモデリングの役割を含めて、明らかにすること(165–167)。

- 末梢血や BAL 液のプロテオーム解析(169–171)やトランスクリプトーム研究(170、172、173)により、PPF のリスクを持つ人々を特定するための血清バイオマーカーの検証(168、169)が促進されるかもしれない。
- 大規模 HRCT データセットから開発された畳み込みニューラルネットワーク(例えば、機械学習および深層学習アルゴリズム)を検証する。これは、疾患パターン認識、予後予測、および進行の同定(159、174–177)に有用であると考えられるほか、偶然に検出された ILA の特徴付けに役立つ(176、178)と考えられる。
- PPF を発現しうる様々なタイプの ILD において、コルチコステロイドや免疫抑制薬と関連した抗線維化薬の タイミングや順序に関する研究を優先させる。

## Conclusions

国際的な学際的専門家委員会は、UIP の放射線学的および病理組織学的特徴、IPF の診断検査、IPF における GER の治療について記述した。また、PPF の定義、PPF の生理学的、放射線学的、病理組織学的特徴、PPF の抗線維化治療についても言及した。IPF の診断に関する 2 つの質問、IPF の治療に関する 2 つの質問、PPF の薬物療法に関する 2 つの質問に対し、エビデンスに基づくグレーディングの推奨で回答した。これらの推奨は、すべての固有の臨床状況を考慮することができないため、強制するものではなく、新しいエビデンスが発表されるたびに見直す必要がある。本ガイドラインは、ATS 品質向上・実施委員会により検討され、いずれの推奨事項も達成の指標の対象として適切でないと判断された。

**Table 1.** Summary of Methods

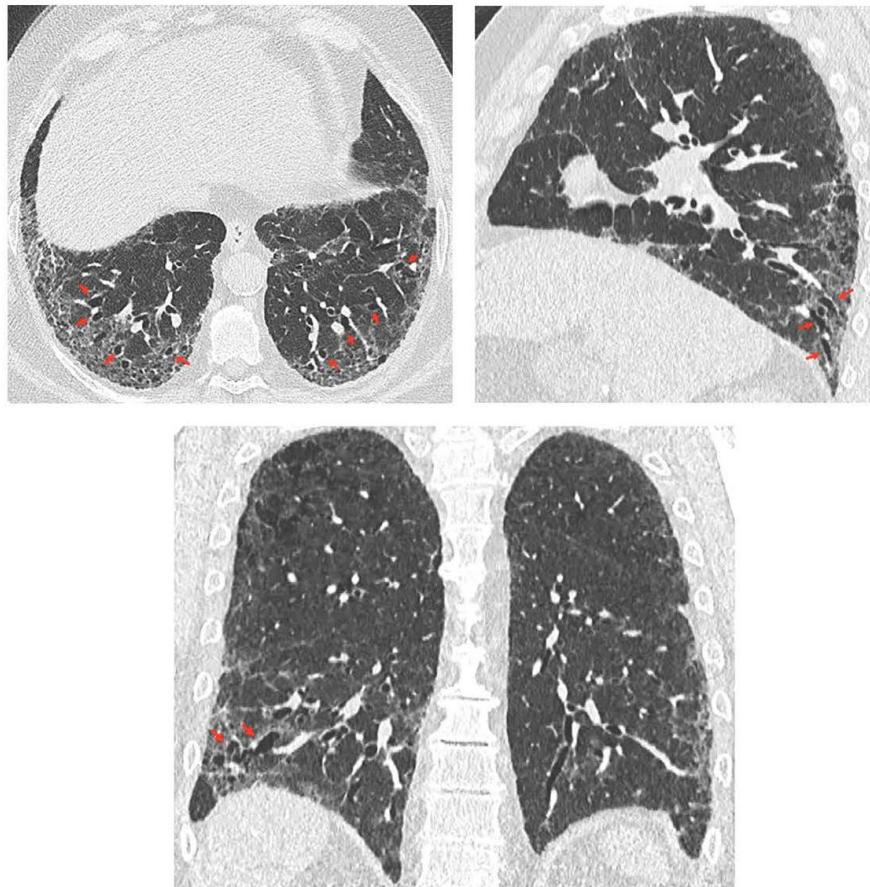
Methods	Used
Conflict-of-interest disclosure, vetting, and management prespecified	Y
Guideline committee multidisciplinary	Y
Guideline committee has patient representation	Y
Literature search strategy prespecified	Y
Multiple databases searched for relevant studies	Y
Titles and abstracts screened in duplicate	Y
Study selection criteria prespecified	Y
Study selection and data extraction performed in duplicate	Y
Studies aggregated by meta-analysis when possible	Y
GRADE approach used to formulate recommendations	Y
GRADE approach used to rate the strength of recommendation and quality of evidence	Y
Public commentary period	N
Process exists to periodically reassess for updating	Y

*Definition of abbreviations:* GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; N = no; Y = yes.

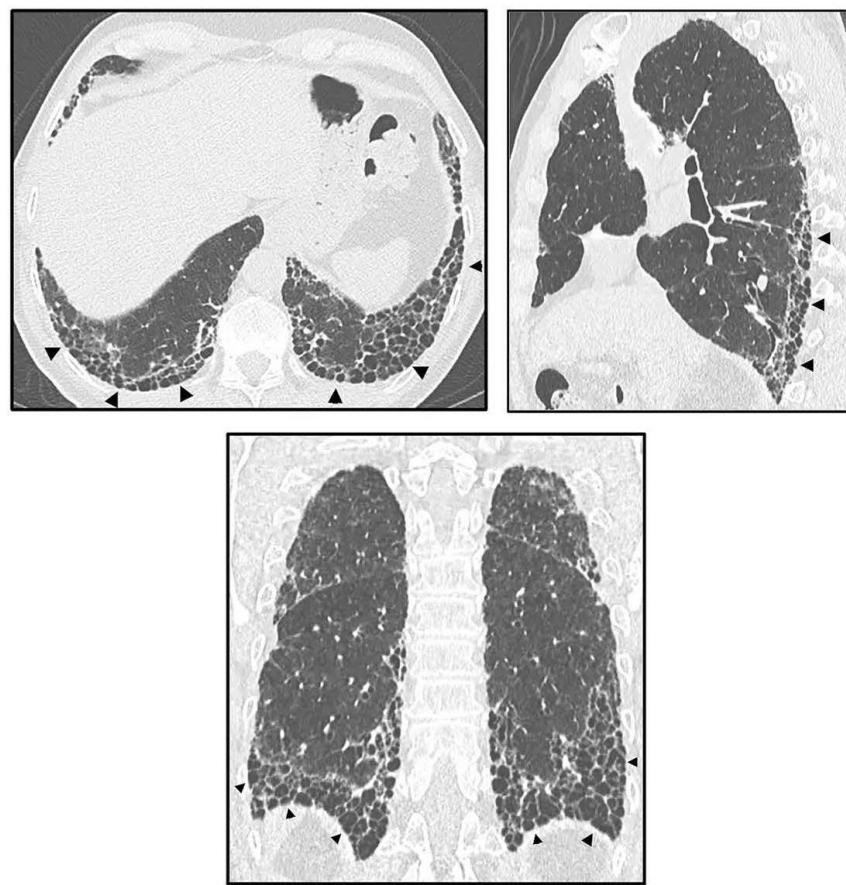
**Table 2.** Implications of the Guideline Recommendations

	<b>Strong Recommendation ("We Recommend...")</b>	<b>Conditional Recommendation ("We Suggest...")</b>
From the GRADE working group		
For patients	The overwhelming majority of individuals in this situation would want the recommended course of action, and only a small minority would not.	The majority of individuals in this situation would want the suggested course of action, but a sizable minority would not.
For clinicians	The overwhelming majority of individuals should receive the recommended course of action. Adherence to this recommendation according to the guideline could be used as a quality criterion or performance indicator. Formal decision aids are not likely to be needed to help individuals make decisions consistent with their values and preferences.	Different choices will be appropriate for different patients, and you must help each patient arrive at a management decision consistent with her or his values and preferences. Decision aids may be useful to help individuals make decisions consistent with their values and preferences. Clinicians should expect to spend more time with patients when working toward a decision.
For policy makers	The recommendation can be adapted as policy in most situations, including for the use as performance indicators.	Policy making will require substantial debates and involvement of many stakeholders. Policies are also more likely to vary among regions. Performance indicators would have to focus on the fact that adequate deliberation about the management options has taken place.
Additional conceptualization from the ATS/ERS/JRS/ALAT Idiopathic Pulmonary Fibrosis (an Update) and Progressive Pulmonary Fibrosis Guidelines panel discussion		
	It is the right course of action for >95% of patients. "Just do it."	It is the right course of action for >50% of patients. "Slow down, think about it, discuss it with the patient."
	You would be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing.	You would not be willing to tell a colleague who did not follow the recommendation that he/she did the wrong thing; it is "style" or "equipoise."
	The recommended course of action may be an appropriate performance measure.	The recommended course of action is not appropriate for a performance measure.

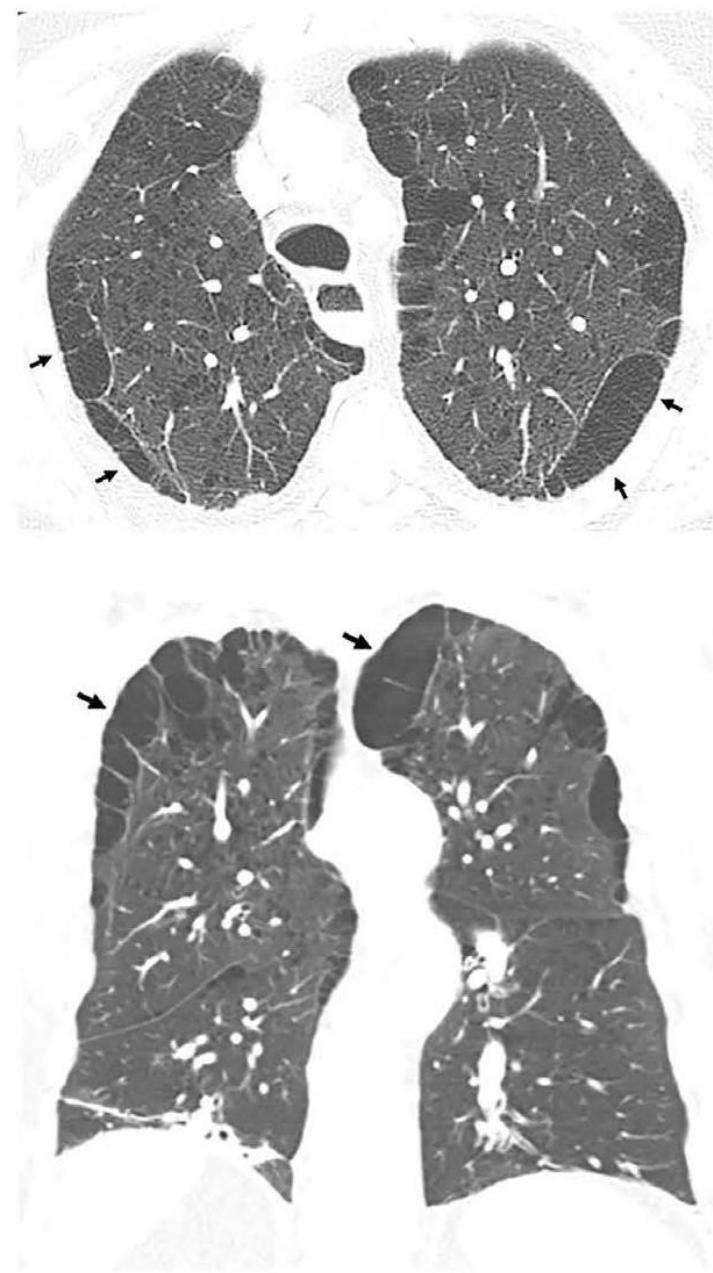
*Definition of abbreviations:* ALAT = Asociación Latinoamericana de Tórax; ATS = American Thoracic Society; ERS = European Respiratory Society; GRADE = Grading of Recommendations, Assessment, Development and Evaluation; JRS = Japanese Respiratory Society. Adapted from Reference 7.



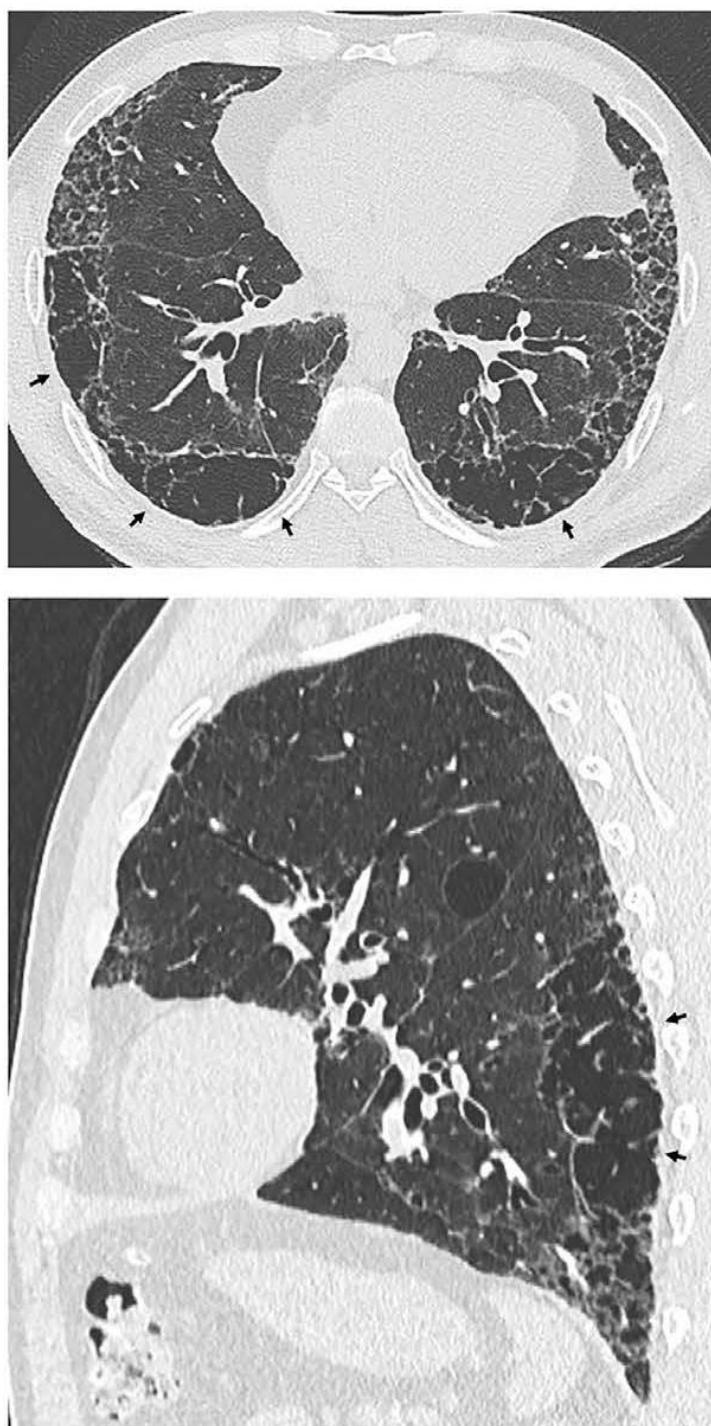
**Figure 1.** Traction bronchiectasis/bronchiolectasis. Axial, sagittal, and coronal computed tomography images show subpleural-predominant, lower lung-predominant reticular abnormality with traction bronchiectasis (arrows). Traction bronchiectasis/bronchiolectasis represents irregular bronchial and/or bronchiolar dilatation caused by surrounding retractile fibrosis; distorted airways are thus identified in a background of reticulation and/or ground-glass attenuation. On contiguous high-resolution computed tomography sections, the dilated bronchi or bronchioles can be tracked back toward more central bronchi. The pattern in this patient represents the probable usual interstitial pneumonia pattern.



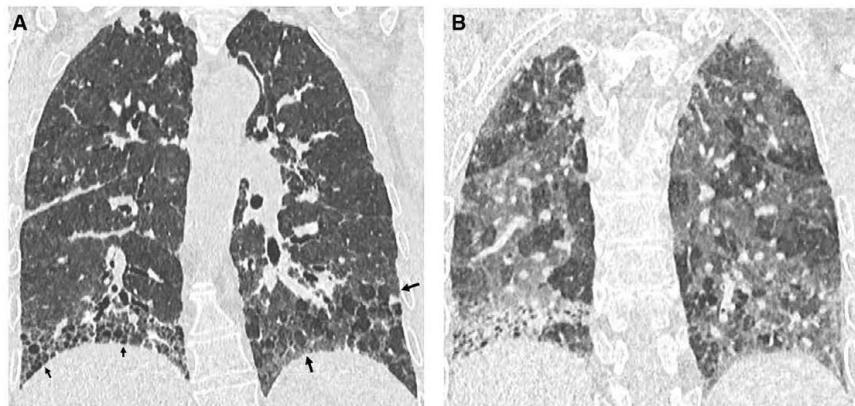
**Figure 2.** Honeycombing. Axial, sagittal, and coronal computed tomography images show subpleural-predominant, lower lung-predominant reticular abnormality with honeycombing (arrowheads). Honeycombing is defined by clustered, thick-walled, cystic spaces of similar diameters, measuring between 3 and 10 mm but up to 2.5 cm in size. The size and number of cysts often increase as the disease progresses. Often described in the literature as being layered, a single layer of subpleural cysts is also a manifestation of honeycombing. Honeycombing is an essential computed tomography criterion for typical (“definite”) usual interstitial pneumonia–idiopathic pulmonary fibrosis pattern when seen with a basal and peripheral predominance. In this pattern, honeycombing is usually associated with traction bronchiectasis and a varying degree of ground-glass attenuation.



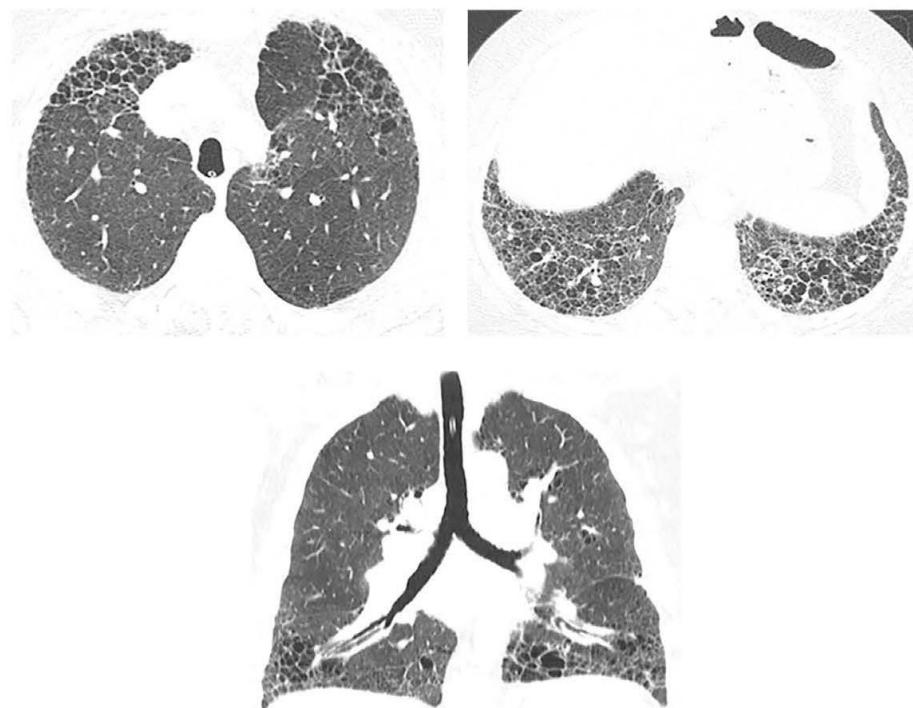
**Figure 3.** Paraseptal emphysema. Axial and coronal computed tomography images show relatively large subpleural cysts of paraseptal emphysema (arrows), mainly in the upper lobes. Centrilobular emphysema is also present. The subpleural cysts of paraseptal emphysema usually occur in a single layer and are larger than honeycomb cysts (typically  $>1$  cm); they are not associated with other features of fibrosis such as reticular abnormality or traction bronchiectasis.



**Figure 4.** Airspace enlargement with fibrosis (AEF), also called smoking-related interstitial fibrosis, in a cigarette smoker. Axial and sagittal images show clustered asymmetric cysts that are larger and more irregular than typical honeycomb cysts, without traction bronchiectasis or other signs of fibrosis (arrows). Emphysema is also present. AEF is not regarded as a distinct form of idiopathic interstitial pneumonia but results from the presence of a greater amount of fibrosis than usually described in the classic definition of emphysema.



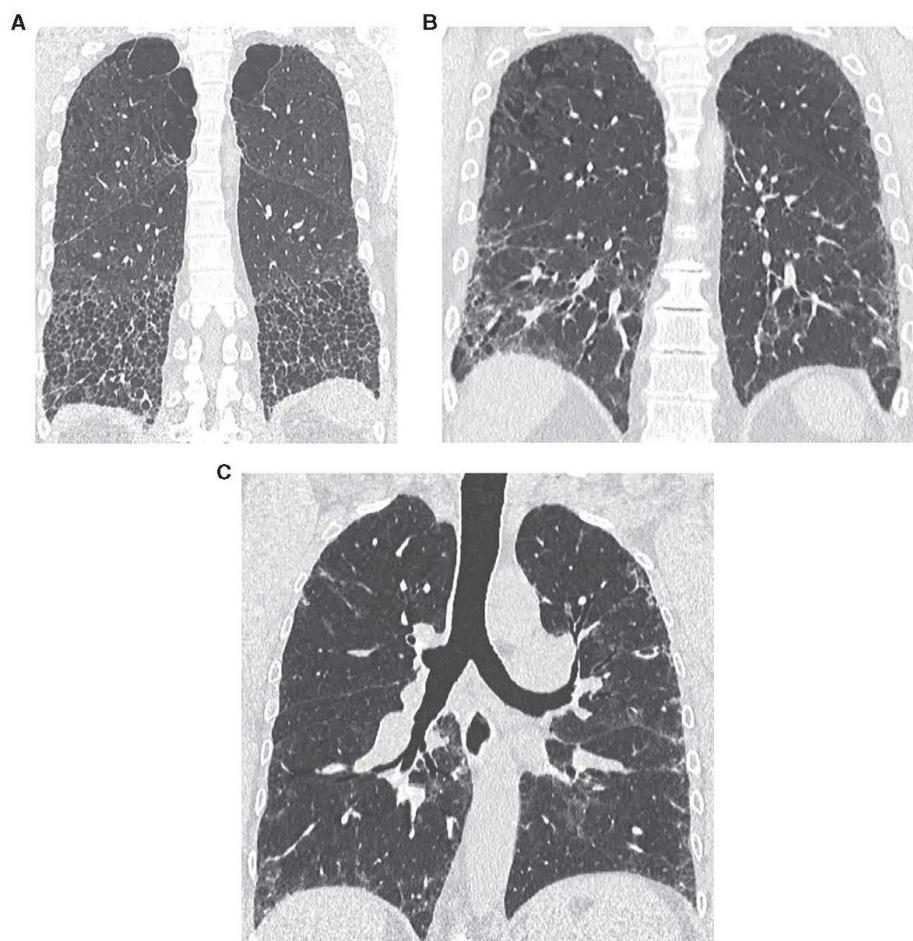
**Figure 5.** Spectrum of computed tomography (CT) appearances in usual interstitial pneumonia (UIP) pattern due to hypersensitivity pneumonitis (HP). (A) Coronal CT section obtained at deep inspiration showing honeycombing with traction bronchiectasis in the peripheral part of the right lower lobe (short arrows) and numerous hyperlucent lobules in the left lower lobe (long arrows). (B) Lobular air trapping was confirmed on expiratory CT. HP-UIP should be considered when fibrosis and honeycomb cysts predominate in the upper or mid lungs, when mosaic attenuation or three-density sign is present, or when the fibrosis appears diffuse in the axial plane.



**Figure 6.** Usual interstitial pneumonia (UIP) pattern due to connective tissue disease (CTD-UIP) in a patient with dermatomyositis/scleroderma overlap. Axial and coronal images show sharply demarcated fibrosis with exuberant honeycombing in the lower lobes and in the anterior upper lobes. CTD-UIP should be considered when honeycomb cysts are extensive, occupying >70% of the fibrotic portions of the lung (exuberant honeycombing sign); when fibrotic abnormality is sharply demarcated on coronal images from the relatively normal upper lungs (straight-edge sign); and when there is relative increase in fibrosis in the anterior upper lobes (anterior upper lobe sign).



**Figure 7.** Combined pleuroparenchymal fibroelastosis and usual interstitial pneumonia patterns. Coronal computed tomography image shows dense subpleural fibrosis at the lung apices with traction bronchiectasis and upper lobe volume loss. There is subpleural reticular abnormality and honeycombing in both lower lobes.



**Figure 8.** Three of the four high-resolution computed tomography patterns of usual interstitial pneumonia (UIP): (A) UIP pattern (associated with some paraseptal and centrilobular emphysema in the upper lobes), (B) probable UIP pattern with fibrotic features in the lung periphery (and some centrilobular emphysema in the upper lobes), and (C) indeterminate for UIP pattern (peribronchovascular and subpleural ground-glass opacities, intermingled with fine reticulation but no honeycombing or traction bronchiectasis). The fourth category, alternative diagnosis, is widely variable, depending on the specific alternative diagnosis, and is not shown.

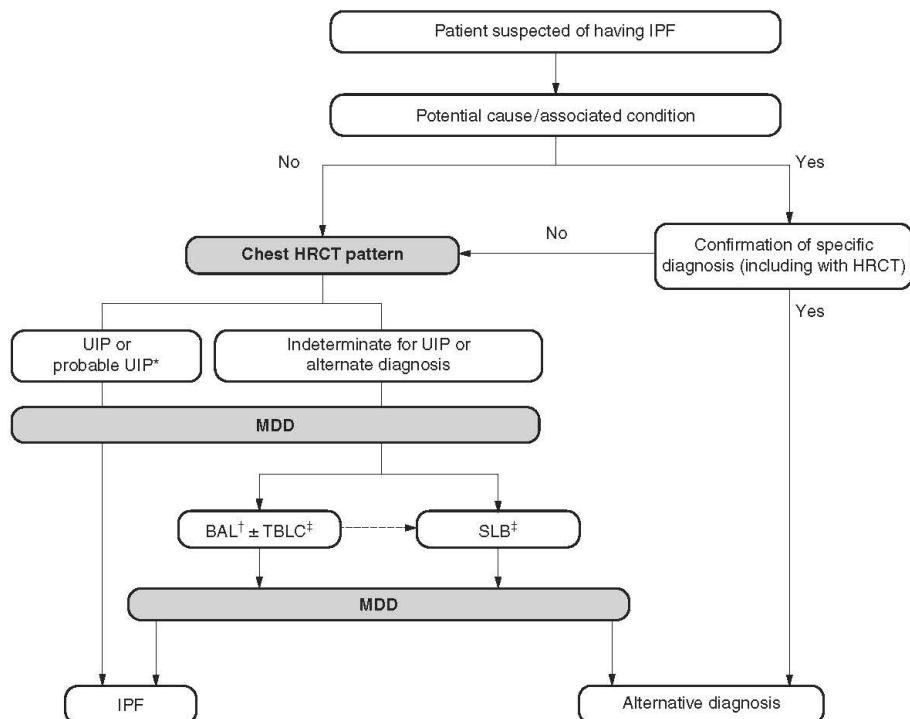
**Table 3.** High-Resolution Computed Tomography Patterns in Idiopathic Pulmonary Fibrosis

	UIP Pattern	Probable UIP Pattern	Indeterminate for UIP	HRCT Pattern	CT Findings Suggestive of an Alternative Diagnosis
Level of confidence for UIP histology	Confident (>90%)	Provisional high confidence (70–89%)	Provisional low confidence (51–69%)	Low to very low confidence ( $\leq 50\%$ )	
Distribution	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subpleural and basal predominant</li> <li>• Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis)</li> <li>• Occasionally diffuse</li> <li>• May be asymmetric</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Subpleural and basal predominant</li> <li>• Often heterogeneous (areas of normal lung interspersed with fibrosis)</li> <li>• Interspersed with reticulation and traction bronchiectasis/bronchiolectasis)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diffuse distribution without subpleural predominance</li> <li>• Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Peribronchovascular predominant with subpleural sparing (consider NSIP)</li> <li>• Perilymphatic distribution (consider sarcoidosis)</li> <li>• Upper or mid lung (consider fibrotic HP, CTD-ILD, and sarcoidosis)</li> <li>• Subpleural sparing (consider NSIP or smoking-related IP)</li> </ul>
CT features	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Honeycombing with or without traction bronchiectasis/bronchiolectasis</li> <li>• Presence of irregular thickening of interlobular septa</li> <li>• Usually superimposed with a reticular pattern, mild GGO</li> <li>• May have pulmonary ossification</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reticular pattern with traction bronchiectasis/bronchiolectasis</li> <li>• May have mild GGO</li> <li>• Absence of subpleural sparing</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• CT features of lung fibrosis that do not suggest any specific etiology</li> </ul>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Lung findings           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Cystis (consider LAM, PLCH, LIP, and DIP)</li> <li>◦ Mosaic attenuation or three-density sign (consider HP)</li> <li>◦ Predominant GGO (consider HP, smoking-related disease, drug toxicity, and acute exacerbation of fibrosis)</li> <li>◦ Profuse centrilobular micronodules (consider HP or smoking-related disease)</li> <li>◦ Nodules (consider sarcoidosis)</li> <li>◦ Consolidation (consider organizing pneumonia, etc.)</li> </ul> </li> <li>• Mediastinal findings           <ul style="list-style-type: none"> <li>◦ Pleural plaques (consider asbestos)</li> <li>◦ Dilated esophagus (consider CTD)</li> </ul> </li> </ul>

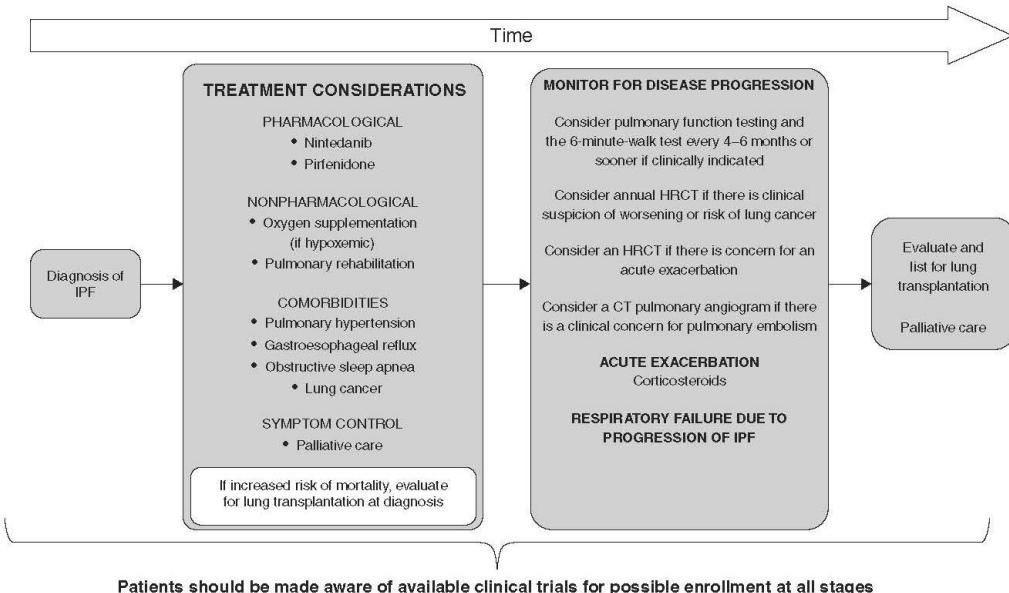
*Definition of abbreviations:* CT = computed tomography; CTD = connective tissue disease; DIP = desquamative interstitial pneumonia; GGO = ground-glass opacity; HP = hypersensitivity pneumonitis; HRCT = high-resolution computed tomography; ILD = interstitial lung disease; IP = interstitial pneumonia; LAM = lymphangioleiomyomatosis; LIP = lymphoid interstitial pneumonia; NSIP = nonspecific interstitial pneumonia; PLCH = pulmonary Langerhans cell histiocytosis; UIP = usual interstitial pneumonia. The previous term, "early UIP pattern," has been eliminated to avoid confusion with "interstitial lung abnormalities" described in the text. The term "indeterminate for UIP" has been retained for situations in which the HRCT features do not meet UIP or probable UIP criteria and do not explicitly suggest an alternative diagnosis. Adapted from Reference 2.

IPF suspected*		Histopathology pattern†			
		UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP or biopsy not performed	Alternative diagnosis
HRCT pattern	UIP	IPF	IPF	IPF	Non-IPF dx
	Probable UIP	IPF	IPF	IPF (Likely)‡	Non-IPF dx
	Indeterminate	IPF	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx
	Alternative diagnosis	IPF (Likely)‡	Indeterminate§	Non-IPF dx	Non-IPF dx

**Figure 9.** Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) diagnosis on the basis of high-resolution computed tomography (HRCT) and biopsy patterns, developed using consensus by discussion. \*\*Clinically suspected of having IPF\*\* is defined as unexplained patterns of bilateral pulmonary fibrosis on chest radiography or chest computed tomography, bibasilar inspiratory crackles, and age >60 years. Middle-aged adults (>40 and <60 yr old) can rarely present with otherwise similar clinical features, especially in patients with features suggesting familial pulmonary fibrosis. †Diagnostic confidence may need to be downgraded if histopathological assessment is based on transbronchial lung cryobiopsy given the smaller biopsy size and greater potential for sampling error compared with surgical lung biopsy. ‡IPF is the likely diagnosis when any of the following features are present: 1) moderate to severe traction bronchiectasis and/or bronchiolectasis (defined as mild traction bronchiectasis and/or bronchiolectasis in four or more lobes, including the lingula as a lobe, or moderate to severe traction bronchiectasis in two or more lobes) in a man >50 years old or in a woman >60 yr old, 2) extensive (>30%) reticulation on HRCT and age >70 yr, 3) increased neutrophils and/or absence of lymphocytosis in BAL fluid, and 4) multidisciplinary discussion produces a confident diagnosis of IPF. §Indeterminate for IPF 1) without an adequate biopsy remains indeterminate and 2) with an adequate biopsy may be reclassified to a more specific diagnosis after multidisciplinary discussion and/or additional consultation. Adapted from Reference 2. dx = diagnosis; UIP = usual interstitial pneumonia.



**Figure 10.** Diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), developed using consensus by discussion. \*Patients with a radiological pattern of probable usual interstitial pneumonia (UIP) can receive a diagnosis of IPF after multidisciplinary discussion (MDD) without confirmation by lung biopsy in the appropriate clinical setting (e.g., 60 yr old, male, smoker). BAL may be appropriate in some patients with a probable UIP pattern. †BAL may be performed before MDD in some patients evaluated in experienced centers. ‡Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) may be preferred to surgical lung biopsy (SLB) in centers with appropriate expertise and/or in some patient populations, as described in the text. A subsequent SLB may be justified in some patients with nondiagnostic findings on TBLC. Adapted from Reference 2. HRCT = high-resolution computed tomography.



**Figure 11.** Schematic pathway for clinical management of patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), developed using consensus by discussion. Treatment considerations should include both pharmacological (nintedanib and pirfenidone) and nonpharmacological (oxygen supplementation and/or pulmonary rehabilitation) therapies. Patients should be evaluated and treated for existing comorbidities, including pulmonary hypertension, gastroesophageal reflux, obstructive sleep apnea, and lung cancer. Patients may benefit from involvement of palliative care to help with symptom management (cough, dyspnea, and/or anxiety). Patient values and preferences should be explored. Patients at increased risk of mortality should be referred for lung transplantation at diagnosis. Patients should be evaluated every 3–6 months or more often for disease progression. Acute exacerbations may be treated with corticosteroids. Mechanical ventilation is not recommended for the majority of patients with respiratory failure. Adapted from Reference 1. CT = computed tomography; HRCT = high-resolution computed tomography.

**Table 4. Definition of Progressive Pulmonary Fibrosis**

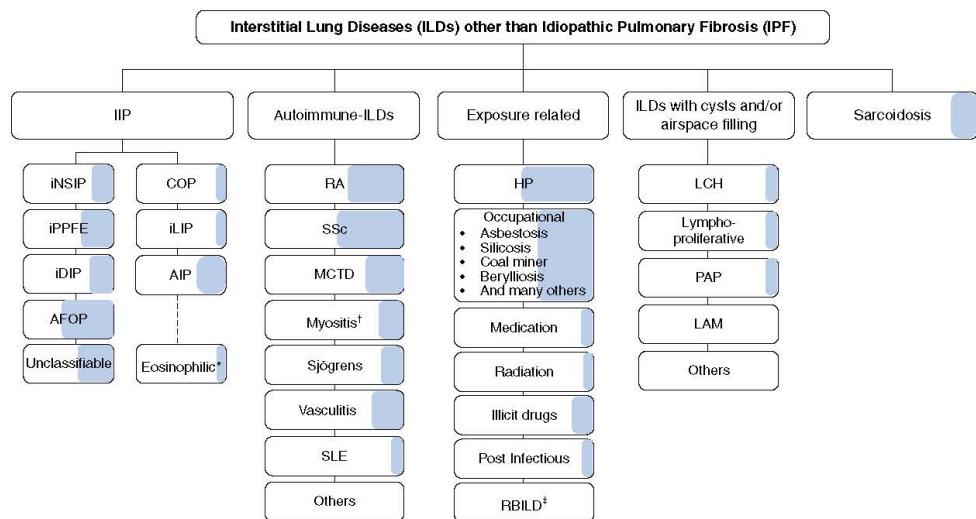
#### Definition of PPF

In a patient with ILD of known or unknown etiology other than IPF who has radiological evidence of pulmonary fibrosis, PPF is defined as at least two of the following three criteria occurring within the past year with no alternative explanation\*:

- 1 Worsening respiratory symptoms
- 2 Physiological evidence of disease progression (either of the following):
  - a. Absolute decline in FVC  $\geq 5\%$  predicted within 1 yr of follow-up
  - b. Absolute decline in DL<sub>CO</sub> (corrected for Hb)  $\geq 10\%$  predicted within 1 yr of follow-up
- 3 Radiological evidence of disease progression (one or more of the following):
  - a. Increased extent or severity of traction bronchiectasis and bronchiolectasis
  - b. New ground-glass opacity with traction bronchiectasis
  - c. New fine reticulation
  - d. Increased extent or increased coarseness of reticular abnormality
  - e. New or increased honeycombing
  - f. Increased lobar volume loss

*Definition of abbreviations:* ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; PPF = progressive pulmonary fibrosis.

\*Although it is critical to exclude alternative explanations of worsening features for all patients with suspected progression, this is particularly important in patients with worsening respiratory symptoms and/or decline in DL<sub>CO</sub> given the lower specificity of these features for PPF compared with FVC and chest computed tomography.



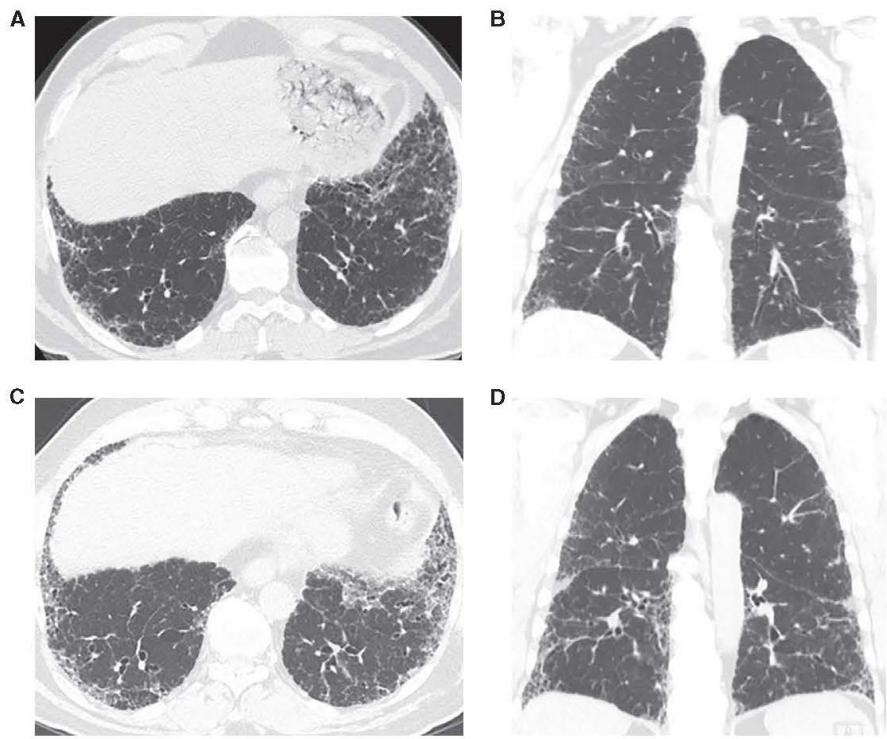
**Figure 12.** Interstitial lung diseases (ILDs) manifesting progressive pulmonary fibrosis (PPF), developed using consensus by discussion. The shaded area represents the estimated proportion of patients with various types of ILD who manifest PPF. Note that idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is not included in the figure, because it is excluded from the definition of PPF. While virtually all patients with IPF will manifest disease progression similar to PPF, the proportion of patients with ILDs other than IPF who manifest PPF is based on the consensus of opinions and the perception of the international committee. There are no data to provide the exact or estimated proportion of patients manifesting PPF in ILDs, other than IPF. \*The committee acknowledges that eosinophilic pneumonia of unknown cause was not included in the IIP classification. †Myositis includes PM/DM/antisynthetase syndrome, which may be amyopathic. ‡Although respiratory bronchiolitis interstitial lung disease (RBILD) is acknowledged to be a consequence of exposure to cigarette smoke in virtually all patients with RBILD, RBILD and desquamative interstitial pneumonia (DIP) often coexist. Although DIP is also related to exposure to cigarette smoke in a majority of patients, DIP is also seen in some patients with connective tissue disease, without exposure to cigarette smoke, and without a known cause. Antifibrotic treatment is indicated for patients diagnosed with IPF (3). Antifibrotic treatment of the other types of ILD upon manifesting PPF is as suggested/recommended in this guideline. AFOP = acute fibrinous and organizing pneumonia; AIP = acute interstitial pneumonia; COP = cryptogenic organizing pneumonia; DM = dermatomyositis; HP = hypersensitivity pneumonitis; iDIP = idiopathic DIP; IIP = idiopathic interstitial pneumonia; iLIP = idiopathic lymphoid interstitial pneumonia; iNSIP = idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; iPPFE = idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; LAM = lymphangioleiomyomatosis; LCH = Langerhans cell histiocytosis; MCTD = mixed connective tissue disease; PAP = pulmonary alveolar proteinosis; PM = polymyositis; RA = rheumatoid arthritis; SLE = systemic lupus erythematosus; SSc = systemic sclerosis.

**Table 5.** Selected Fibrotic Lung Diseases That Can Manifest Progressive Pulmonary Fibrosis

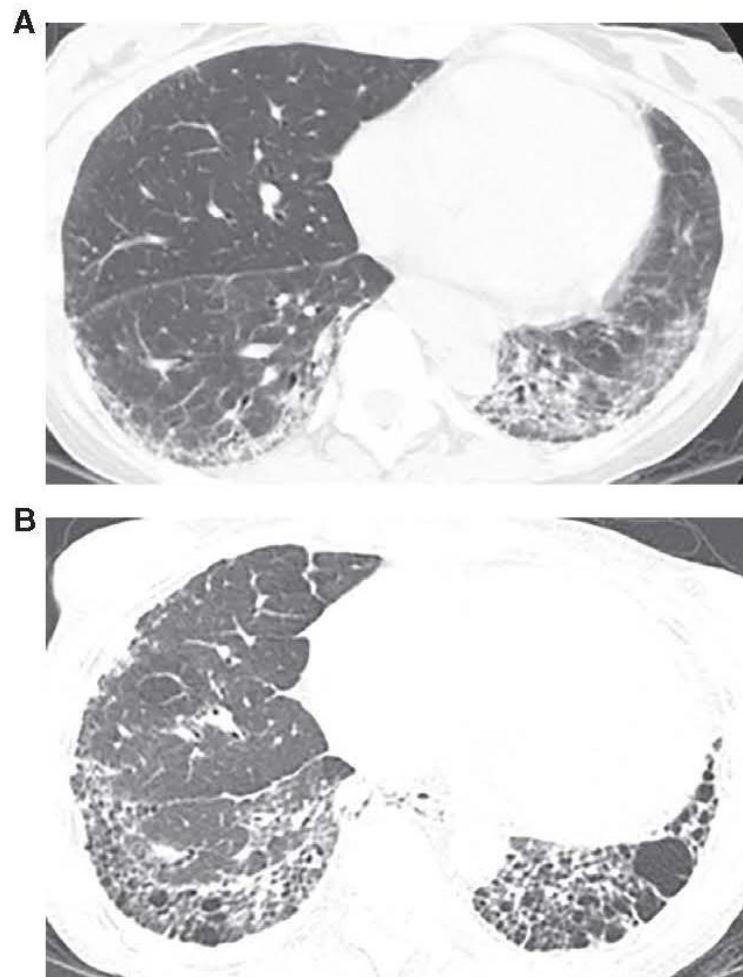
Potentially Fibrotic Interstitial Lung Diseases	Histologic Patterns
Idiopathic F-NSIP	• F-iNSIP (179)
PPFE	• IAFE (179) • May coexist with other patterns such as UIP in patients with other forms of concomitant ILD (e.g., IPF) (180)
FOP	• Cicatricial organizing pneumonia (181) • Organizing pneumonia with concomitant interstitial fibrosis (sometimes secondary to diffuse alveolar damage/acute interstitial pneumonia) (179, 182)
DIP	• DIP*
Fibrotic CTD-related ILD	• F-NSIP, FOP, UIP (use histopathological criteria for idiopathic diseases [179])
Fibrotic HP	• HP and probable HP (138) • Fibrotic element may be that of UIP, F-NSIP, or bronchiocentric fibrosis
Fibrotic occupational ILD	• Dependent on occupational lung disease (asbestosis, fibrotic HP, silicosis, pneumoconiosis, or other) (183)
Fibrotic LCH	• F-LCH (184)
Fibrotic sarcoidosis	• Discrete nonnecrotizing granulomas with a lymphatic distribution with coexistent fibrosis (185)
Unclassified fibrotic ILD	• Cases should ideally be termed "unclassifiable" only after multidisciplinary discussion. Most cases represent combined or overlapping patterns of classifiable interstitial pneumonias, and these should be reported as such (179)
Other	• Fibrosis in association with inborn errors of metabolism, surfactant protein disorders, pulmonary involvement by systemic disorders, or others

*Definition of abbreviations:* CTD = connective tissue disease; DIP = desquamative interstitial pneumonia; F-LCH = fibrotic Langerhans cell histiocytosis; F-iNSIP = fibrotic idiopathic nonspecific interstitial pneumonia; F-NSIP = fibrotic nonspecific interstitial pneumonia; FOP = fibrosing organizing pneumonia; HP = hypersensitivity pneumonitis; IAFE = intraalveolar fibrosis and elastosis; ILD = interstitial lung disease; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LCH = Langerhans cell histiocytosis; PPFE = pleuroparenchymal fibroelastosis; UIP = usual interstitial pneumonia.

\*Terminology for fibrotic interstitial pneumonias with DIP-like features is controversial, this overlapping with F-NSIP.



**Figure 13.** Progressive pulmonary fibrosis in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis (probable usual interstitial pneumonia pattern). (A and B) Baseline axial and coronal images show moderately extensive reticular abnormality with traction bronchiectasis, with predominance in the subpleural lower lung. (C and D) Matched images 4 years later show substantial increase in extent of abnormality and increased traction bronchiectasis.



**Figure 14.** Progressive pulmonary fibrosis due to fibrotic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). (A) Computed tomography in a 45-year-old woman with scleroderma shows lower lung–predominant reticular and ground-glass abnormality with subpleural sparing, typical for NSIP. (B) Nine years later, the fibrosis has progressed with increased extent of reticular abnormality, increased traction bronchiectasis, and evolution of reticular abnormality to honeycombing. Small bilateral pleural effusions are present.