

2. 特発性間質性肺炎の新規治療効果

吾妻安良太

〈要約〉 特発性間質性肺炎の慢性型にあたる特発性肺線維症(IPF)は初診時からの平均余命3~4年と、極めて予後不良な疾患である。

従来、線維化に先行する炎症を抑制するステロイド療法あるいは免疫抑制療法が行われてきたが、生命予後の改善にはいたっていない。

近年、線維化抑制を目指して、いくつかの臨床試験が展開された。わが国では pirfenidone の無作為化二重盲検比較試験を遂行し、呼吸機能の悪化ならびに、急性増悪の頻度に有意な改善を認めた。また定速歩行中の SpO₂ 最低値を比較し、呼吸予備能を鋭敏にとらえる装置を導入して検討したところ、IPF 患者の評価に有用であった。本法は新たな評価法として注目されている。米国では Hermansky-Pudlak 症候群に伴う肺線維症に pirfenidone を投与する試験が行われ、比較的軽症例(%FVC>60%)に VC 悪化の遅延を認めたが、進行例では差が見いだせなかった。

IFN- γ 療法については北米・欧州で大規模臨床試験が施行され、全体の悪化・不変・改善の割合にプラセボとの有意差が認めないものの、FVC \geq 60% 軽症群で死亡率の低下が認められた。

本シンポジウムではこれらの臨床試験結果を踏まえて、IPF の治療戦略のあり方を提起した。

Key words：特発性肺線維症、ヘルマンズキー・パドラック症候群、インターフェロン γ 、ピルフェニドン、6 分間歩行試験

(日老医誌 2005; 42: 27—30)

特発性間質性肺炎の病態と予後

東京都の特発性間質性肺炎認定患者は累計で増加の一途たどっているが、受給者数は平行して増加しない。転入や転出を考慮しても予後不良であることを考えると、死亡する症例が累積認定患者数と受給者数との格差を意味していると考えられる。他の呼吸器特定疾患と比べても受給中止率が高いのもそのためである。近年、特発性間質性肺炎は7つに分類され、なかでも最も予後不良な特発性肺線維症(IPF)が約50%を占める。典型的IPFは病理マクロ像で胸膜直下から数層に広がる蜂巣肺を特徴とし、それは胸部CTでも気空の集合体としてとらえられる。2000年に出されたATS/ERS Consensus StatementではIPFは非特異性間質性肺炎(NSIP)と区別して扱われ、5年生存率は3~4年と最も予後不良であることが知られている(図1)¹⁾。

IPFの病態はこれまで慢性化する肺胞の炎症が先行し、加齢に伴う正常修復機転に障害を生じ、線維芽細胞の異常修復を来した結果、肺線維症にいたると考えられ

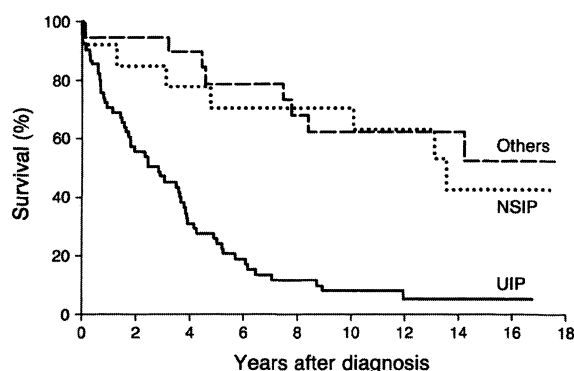


図1 Difference of survival between IPF and NSIP
IPFはNSIPに比べて、生命予後がきわめて不良である(文献1)。

てきた。しかし、IPFの早期病変がとらえられるようになり、蜂巣肺が形成される以前の段階では、小葉間隔壁を中心に線維芽細胞の増勢がすでに認められている。このような病態から、IPFの病態が線維芽細胞の増勢を主体とする病態ではないかと考えられるようになってきた。したがって治療の焦点は炎症を抑制することから抗線維化薬の開発に移行してきている。

表1 IPF に対する最近の薬剤治験

interferon- γ , pirfenidone, ならびに N-acetylcysteine の有効性が期待され, 追加試験が始められている.

薬剤	治験デザイン	期間	観察項目	結果	発表
Interferon γ	PSL への上乗せ効果	12M (n=9:9)	TLC, PaO ₂ (安静時) PaO ₂ (最大運動負荷時)	有効	Zieshe RI: New Eng J Med, 341: 1264, 1999
Interferon β	RCT	12M	生存期間, FVC, PaO ₂	無効	Raghu G: ATS 2001 (in SF)
Pirfenidone	Open level (n=54)	24M	生存期間, FVC, TLC, DLco, SpO ₂ etc	有効	Raghu G: Am J Respir Crit Care Med, 159: 1061, 1999
Pirfenidone	RCT (n=111)	9M	SpO ₂ 低下面積, FVC, TLC, DLco, 急性増悪 etc	有効	Azuma A: Am J Respir Crit Care Med, 729, 2002, (Atlanta).
Colchicine	PSL との比較	30M (n=12:14)	生存期間, 副作用	有意差無し	Douglas WW: Am J Respir Crit Care Med, 158: 220, 1998
Colchicine	PSL を含め 3 剤	70M	生存期間, FVC, TLC	有意差無し	Selman M: Chest, 114, 507: 1998
N-Acetylcysteine	高用量, 経口投与	12W	BAL 細胞, 呼吸機能治療前 4M と比較	有効	Behr J: Am J Crit Care Med, 156, 1897, 1997

近年の治療

抗炎症効果以上に抗線維化作用を期待して, IPF の治療が展開されている. 特に IPF に焦点をあて, 生存期間, 生存率, あるいは呼吸機能を評価項目として臨床試験が展開され, 効果判定が行われている. 1999 年, オーストリアの Zieshe RI 等のグループから報告された IFN- γ による IPF の治療では %VC の改善がもたらされ, 大きなインパクトを与えた (表 1)²⁾. その後, 欧米を中心に IFN- γ による IPF に対する多施設大規模臨床試験が行われた結果, %VC>60% の IPF 患者では生存率が有意に良好であったが, 330 症例の全体解析では有意差が認められなかった.

pirfenidone による特発性肺線維症の治療³⁾

我が国で進められている IPF を対象とした臨床試験は pirfenidone である. 米国のパイロット試験結果で呼吸機能の悪化が阻止されたことを受けて, 多施設無作為化プラセボ対照比較試験を行った. 111 症例の特発性肺線維症を対象として, プラセボを対照薬とする無作為化二重盲検比較試験により有効性および安全性を検討した. 20 歳以上 75 歳未満を対照とし, 登録前 1 カ月以内の安静時 PaO₂ が 70Torr 以上かつ労作時 SpO₂ が 90% 以下に低下する患者を選択した. 割付は実薬: プラセボを 2:1 とした. 投与方法は認容性を高めるために, 初めの 1 週間で Pirfenidone 200mg 錠 (S-7701 群), あるいはプラセボ錠 (プラセボ群) を 1 回 1 錠 (200mg), 1 日 3 回投与 (600mg), 2 日間, 1 回 2 錠 (400mg) を 1 日 3 回投与 (1,200mg), 2 日間, 1 回 3 錠 (600mg) を 1 日 3 回投与 (1,800mg), 3 日間投与し, 認容性を確認した.

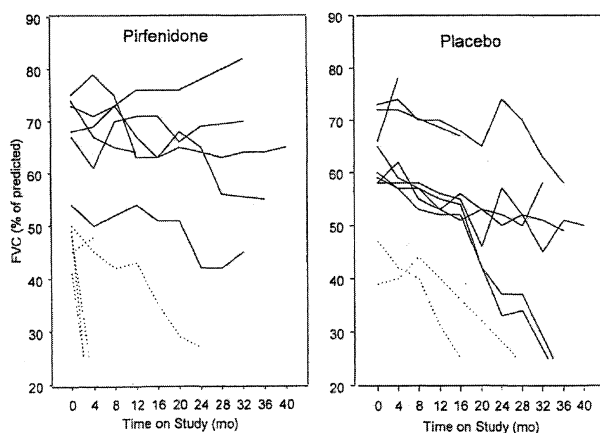


図2 Time Course of Change of %FVC in HPS Patients Treated with Pirfenidone

%FVC>50% の患者で %FVC 悪化速度の阻止が認められた. しかし, <50% では治療効果が上がらない. pirfenidone は Hermansky-Pudlak 症候群に伴う間質性肺炎に対しても試みられ, %VC>50% の比較的軽症例では VC 悪化の阻止が確認された (文献 4).

米国の試験結果から呼吸機能の明らかな改善は見込めないことが予想されたため, 有効性評価の検出力を増強するために, 6 分間トレッドミル運動負荷 (各患者毎の定速歩行試験) を用いて, 本剤投与前後の末梢血酸素飽和度低下 (Δ SpO₂) 面積を主要評価項目として pirfenidone の臨床効果を検討した. 副次評価として ATS の有効性評価項目である安静時呼吸機能評価を併用した. 投与観察期間は 1 年としたが, プラセボ服用患者への倫理的配慮から 6 カ月時点で中間解析を行い, 早期の有効性判断が出来るように配慮した. この pirfenidone 臨床試験は全国 25 施設の参加により特定疾患びまん性肺疾患調査研究班との共同研究として推進された.

研究結果と考察

エントリーされた111例の臨床診断IPF患者のうち107例が解析対象症例 (full analysis set: FAS) とされた (Pirfenidone 群 72 名, placebo 群 35 例). 6 カ月間の中間解析時点で急性増悪症例が placebo 群に偏って 5 例発生した ($p < 0.0031$).

トレッドミルを用いた定速 6 分間歩行試験 (主要評価項目) では, エントリー時のトレッドミル歩行試験の歩行完結例において, 6 カ月後の酸素飽和度低下面積が実薬群で有意に改善した ($p < 0.025$). 酸素飽和度最低値 (minimal SpO₂) は Pirfenidone 群がプラセボ群に比べて有意に悪化を阻止した ($p = 0.009$). 有効例では 3 カ月ごとに測定したトレッドミル定速歩行試験時の SpO₂ 低下面積は経時的に改善した. 一方, ATS の基準に従い, 呼吸機能の変化を半定量的に '改善', '不変', '悪化' で評価すると, 全症例解析 (FAS) では VC, TLC, minimal SpO₂ の悪化が有意に抑制された.

歩行非完遂例は歩行試験当初より SpO₂ が著名に低下する例が多く, 線維化病態のみならず, 肺の血行動態と換気との不均衡を反映している可能性が考えられ, Pirfenidone が血流・換気不均衡の是正には効果が乏しいことを伺わせる. したがって今回の臨床試験エントリー時の歩行試験において, 歩行が完遂できないような症例は, Pirfenidone の肺機能改善に関する有効性が期待しにくいと考えられた.

本剤の副作用については, 米国における臨床試験と同様に, 光線過敏症が 43.8%, 胃部不快感 30.1%, 食思不振 31.5%, 嘔気 21.9% に認められたが, いずれも服薬の減量により治験続行が可能であった.

以上の結果より, 我が国の pirfenidone 臨床試験は米国の臨床試験結果を忠実に反映し, 「呼吸機能の悪化を阻止する」という有効性を発揮した. しかも我が国特有の急性増悪の頻度を低下させることが判明した.

pirfenidone の Hermansky-Pudlak 症候群に伴う間質性肺炎の治療

一方米国では, Hermansky-Pudlak Syndrome (HPS) に伴う肺線維症に対し, pirfenidone の臨床試験が行われた. HSP は西インド諸島の Puerto Rican に多発する常染色体劣性遺伝を示す HSP-1 遺伝子異常が最も多く報告されている. この HSP-1 の病型にはしばしば特発性肺線維症に類似した UIP パターンを示す肺線維症を合併し, 生命予後を規定する. pirfenidone 投与群では %VC の悪化速度がプラセボ群に比べて鈍化する傾向がみられた (図 2)⁴⁾. 特に治療開始時の %VC が 50% 以上の

中等症, 軽症例においてはその傾向が明らかであったが, 50% 以下の進行例では pirfenidone による治療効果が得られない傾向にあった.

我が国の pirfenidone 臨床試験では, 症例登録の段階で安静時 PaO₂ 70torr 以上を対象とした関係から, 比較的軽症例がエントリーされており, 図らずも治療効果の得にくい進行例を除外した結果となっていた. また前述のごとく, 欧米で大規模試験の進められた IFN- γ では, 層別解析ではあるが, やはり %VC > 60% の中等症, 軽症群で治療効果が認められ, 反対に %VC < 60% の進行例では改善が得られなかった.

今後の展望

近年の臨床試験結果から, いくつかの臨床像が浮き彫りにされてきた. 同じ IPF あるいは Hermansky-Pudlak 症候群に伴う IP に限った臨床試験でも %VC が 60% 以下に進行した病態では治療効果が期待できない共通項がある. 裏返せば早期の病態にはこれまで無効と判定されてきた治療を再評価してみる価値がある. IPF には実験的動物モデルが無い. したがって前臨床での評価が的を射ない. また, 早期 IPF の診断は外科的肺生検によって初めて成り立つため, 現実的に早期の確定診断例は限られている.

こうした高いハードルを乗り越えて臨床試験が遂行できれば, 新たな治療薬の創製に結びつく可能性が高くなる. 実際, 米国では非進行病期の IPF に対して IFN- γ の再評価が始められている. さらに PDGF-R inhibitor (Imatinib), Endothelin-1 receptor inhibitor (Bosentan) など期待される抗線維化薬の臨床試験が始められている.

文 献

- 1) Bjoraker JA, Ryu JH, Edwin MK, Myers JL, Tazelaar HD, Schroeder DR, et al.: Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 1998; 157 (1): 199–203.
- 2) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH, et al.: A preliminary study of long-term treatment with interferon gamma-1b and low-dose prednisolone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 1999; 341: 1264–1269.
- 3) Azuma A, Tsuboi E, Abe S, Nukiwa T, Nakata K, Nagai S, et al.: 22: A Placebo Controlled and Double Blind Phase II Clinical Study of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan. Am J Respir Crit Care Med 2002, Abstract of Int. Conference (Atlanta). 729.

- 4) Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, Montalvo C, et al.: Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 234—242.

Abstract

Expectation of new treatments for idiopathic interstitial pneumonias

Arata Azuma

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), a chronic form of idiopathic interstitial pneumonia, has a poor prognosis with an average life expectancy of 3-4 years from the time of diagnosis. Although patients with IPF have been treated with steroids or immunosuppressants to control the inflammation that occurs earlier in the course of disease, these drugs have not improved the survival of patients with IPF.

Recently, several clinical studies of antifibrotic drugs have been conducted in patients with IPF. In Japan, we demonstrated that pirfenidone prevents deterioration of pulmonary function and significantly decreases the incidence of acute exacerbation of IPF in a well-designed, placebo-controlled, double-blind, randomized study. We have also adopted a new system for evaluation of dynamic pulmonary function, which involves measuring the lowest SpO₂ level during a 6-minute walk at a constant speed and assessing the pulmonary capacity of patients with IPF. In a study of patients with pulmonary fibrosis associated with Hermansky-Pudlak syndrome in the United States, pirfenidone slowed the decrease in %FVC in patients with a %FVC of >60%, but had no significant effects on patients with a %FVC of ≤60%. Large-scale clinical studies of INF-γ in patients with IPF in North America and Europe have reported decreases in the mortality of patients with mild IPF with a FVC of >60%, although percentages of patients with disease status rated as 'exacerbated', 'unchanged' and 'improved' after treatment did not differ between the INF-γ and placebo groups.

This presentation reported important future strategies for the treatment of IPF.

Key words: *IPF, Hermansky-Pudlak, Interferon gamma, Pirfenidone, 6-minute walk test*
(*Jpn J Geriatr* 2005; 42: 27—30)

Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School