シンポジウム

3. 臓器の線維化とその治療

3) 肺の線維化とその治療

吾妻安良太

Key words : 特発性肺線維症, 抗線維化薬, ピルフェニドン (pirfenidone), 肺活量

はじめに

肺の線維化は基礎病態として, 活性酸素種 (reactive oxygen species : ROS) を中心とした肺傷害が先行する. 上皮細胞の消失と炎症が先行し, 内因性消炎作用の担い手として TGF が誘導され, 線維芽細胞の増殖と細胞外基質 (extracellular matrix : ECM) の増加により, 既存構造の再構築が進行する病態と考えられている (図 1). 日常診療においては鑑別すべき疾患は 70 疾患以上にもものぼるが, その中でも原因不明の間質性肺炎・肺線維症のうち, 50% 生存期間が 3~4 年と最も予後不良な特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) について (図 2)¹⁾, 治療研究が進められている. 近年, こうした不明な病態に対しても, 様々な病態の段階に応じた治療戦略が考案され, 中でも「線維化抑制治療」は注目される治療として, 展開が加速されている.

1. IPF 治療研究の足跡と pirfenidone 臨床試験

治療研究の歴史は西暦 2000 年以前の小規模試験から, 以降の大規模ランダム化比較試験へと伸展した. 我が国が世界に先行して臨床試験を展開した pirfenidone は 2008 年末に抗線維化作用を発揮する「IPF 治療薬」として製造・販売承認を取得した^{2,3)}. 自覚症状の改善も他覚所見の改善に並行することが判明した⁴⁾. さらに層別解析では軽・中等症により効果が見込まれることがわかった⁵⁾. 2011 年には EU 諸国で (EMA の許可による) 処方が可能となり, 欧州, 英国, カナダ, インドを含む米国以外の諸国で pirfenidone による治療が始められた. EU では各国が表現の違いはあるものの, 第一選択薬として pirfenidone を掲げ, 線維化の進行抑制が治療の中心であることが明記された (表 1)⁶⁾. 一方, 従来治療の中心とされてきた副腎皮質ステロイドおよび免疫抑制剤治療 (アザチオプリン) は, PANTHER

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

111th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine: Symposium: 3. Fibrosis of the viscera and its treatment; 3) Pulmonary fibrosis and its management.

Arata Azuma : Department of Pulmonary Medicine, Nippon Medical School, Graduate School of Medicine, Japan.

本講演は, 平成 26 年 4 月 13 日 (日) 東京都・東京国際フォーラムにて行われた.

図 1. Scenario of Pathological Step of IPF
CS : corticosteroid, IS : immunosuppressant

図 2. Survival Curves in IIPs Demonstrating the Influence of Histologic Features on Prognosis
King T, Centennial Review. AJRCCM 172: 268-279, 2005

試験の結果、治療群の死亡が無治療群を上回る結果を受けて、「用いるべきではない治療」に位置づけられるようになった⁷⁾。治療のriskとbenefitを考慮すると、前者が後者を上回る結果と理解されている。その他、複数の臨床試験が試みられてきたが、一次評価項目の有意性が証明された候補薬剤はない。こうした中、次の候補薬剤として3分子 (FGF, VEGF, PDGF) を抑制するnintedanibが呼吸機能の悪化(FVC低下実測値)を抑制することが報告されている⁸⁾。

2. IPF診断の難しさと 臨床試験が抱える矛盾

IPFはIIPsの約半数を占め、進行性の最も予後不良な疾患概念であることに異論はない。治療の議論がなかった10年前までは、形態学的に真のIPFを診断することが医師の最大の使命であった。胸部X線写真が唯一の形態診断ツールであった時代から、HRCTの出現により、外科的肺生検所見に肉薄する生前診断が可能となった。また、VATS (video-assisted thoracoscopic) 生検の導

表 1. IPF treatment recommendations (issued since 2011)

country	type	date	Treatment recommendation
Denmark	Guideline	2012	PFD (FVC>50% or Dlco>35%), triple therapy is strong against recommendation
Ireland	Position statement	2012	PFD weakly recommended (FVC<80%, ≥50%, Dlco>35%), PSL + AZP are refused in new IPF patient
Germany	Guideline	2013	PFD weakly recommended, Triple therapy strongly disadvised in definitive IPF
Spain	Guideline	2013	PFD for all IPF >50% in FVC
Sweden	Guideline	2013	IPF who progress is possibly designing PFD containing regimen PFD first choice for IPF with progression and FVC 50-80%, and Dlco>35%

Xaubet A, et al. Sarc Vasul Diffuse Lung Dis. 2013, 30: 249-61. (一部省略)

図 3. Mortality Rate of IPF in Clinical Trials

All-cause mortality rate was 6.6% at 1 y, 13.7% at 2 ys.

Talmage E King, Jr, et al. Am J Respir Crit Care Med 189: 825-31, 2014.

図 4

あえて制限する。しかし、市販後に最も治療を必要とする患者層は治験実施対象患者層とは異なるということを認識しておく必要がある。

入は病理診断を容易にした。それでも 1993 年の非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP) の概念が導入されると、まったく間に予後の良好なIIPsは除外され⁹⁾、厳正な診断を受けたIPFの予後は見かけ上悪化した。近年の臨床試験の無治療群の生存率をみると、1年間の死亡率が6.6%、2年間で13.7% (図3)¹⁰⁾であり、50%生存期間が3~4年という劣悪さとの乖離を説明するのは難しい。おそらくは観察している病期 (stage) が異なるためと考えられる (表2)。臨床試験では薬効の証明を目的とするため、進行例 (severe disease) や高齢者を

3. これからの展望

米国のpirfenidone臨床試験は今年の米国胸部疾患学会 (American Thoracic Society : ATS) で発表され、FVCの低下抑制のみならず、生存率の改善が見込まれる結果が出された¹¹⁾。人類は過去の経験から、確実に「よい結果を生むための試験デザイン」を学んでいる。しかし、それは患者層を限定し、評価項目を選択した結果であることを知っておく必要がある。

原因不明の肺線維症は治療薬の開発と並行して、疾患概念の変貌を遂げようとしている。治

表2. Outcomes in IPF: a meta-analysis from placebo controlled trials

Mild-to-moderate vs All severity
event (event/1,000 patients)

Disease Severity	Mild to moderate (n=1818.5)	All severity (n=249.2)	IRR
Death (all cause)	143 (78.6)	47 (188.6)	0.42 (0.30-0.59) P<0.0001
Death (Respiratory cause)	112 (61.6)	30 (149.8)	0.41 (0.27-0.64) P<0.0001
Acute Exacerbation	29 (28.2)	9 (122.9)	0.23 (0.11-0.55) P<0.0001
Lower respiratory tract infection	251 (153.9)	58 (257.8)	0.60 (0.45-0.81) P=0.0003
Pneumonia	60 (39.1)	19 (96.4)	0.41 (0.24-0.72) P=0.004
IPF progression	462 (254.1)	19 (136.7)	1.86 (1.18-3.12) P=0.007

IRR: incidence rate ratio

Atkins CP, Loke YK, Wilson AM. Respir Med 108 (2) : 376-87, 2014.

療法がなかった過去には、症例の予後を個別に議論することもなかったが、治療薬の開発が進むにつれて、治療のレスポンスを事前に特定できるグループ分けが始められている。分子標的薬の導入に伴って、有効性・安全性バランスが大変重要になってきている。大きな市場を狙った医薬品開発は近年、行き詰まりを余儀なくされている。治療反応性により複数のクラスター(集合体)に分けられ、治療効果の向上を目指すようになっていく。人間のようなライフスパンの長い生物は、個々が多様化することによって種を保存してきたことを再確認し、薬物治療のあり方を見直さなければならない時期に来ていると思えるのである(図4)。万民に有効な薬など存在し得ないと思えるのが理解しやすい。特に「分子標的薬」のような、単一分子を抑制して疾患を治すという思想は、生命の成り立ちを考えると、合理的とはいえない。「正常を逸脱した病態から恒常性を保つ状態にいかに戻せるかを評価すること」が今後、慢性疾患の医薬品開発にとって、最も重要な評価基準だと確信しているのは自分だけだろうか。

著者のCOI(conflicts of interest)開示：吾妻安良太：講演料（塩野義製薬、ベーリンガーインゲルハイム）

文 献

- 1) Talmadge E, et al: Clinical advances in the diagnosis and therapy of the interstitial lung diseases. Am J Respir Crit Care Med 172: 268-279, 2005.
- 2) Azuma A, et al: Double blind placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 171: 1040-1047, 2005.
- 3) Taniguchi H, et al: Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. Eur Respir J 35: 821-829, 2010.
- 4) Azuma A: Pirfenidone: antifibrotic agent for idiopathic pulmonary fibrosis. Expert Rev Respir Med 4: 301-310, 2010.
- 5) Azuma A, et al: Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment. Respir Res 12: 143, 2011.
- 6) Xaubet A, et al: Review of IPF diagnosis and management recommendations in Europe. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 30: 249-261, 2013.
- 7) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, et al: Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 366: 1968-1977, 2012.
- 8) Richeldi L, et al: Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 370: 2071-2082,

2014.

- 9) Katzenstein AL : Idiopathic interstitial pneumonia : classification and diagnosis. Monogr Pathol 36 : 1-31, 1993.
 - 10) King TE Jr, et al : All-cause mortality rate in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Implications for the design and execution of clinical trials. Am J Respir Crit Care Med 189 : 825-831, 2014.
 - 11) King TE Jr, et al : A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 370 : 2083-2092, 2014.
-