特発性肺線維症の分子機構と 医薬品開発 —Relationship between Specialty and Generality

吾妻 安良太

Key words idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), pirfenidone, nintedanib, aging, telomere shortening, autophagy

はじめに

線維化は終末期形態としてあらゆる臓器で認められ、病理学的に定義されるが、肺も例外ではない。臓器の線維化は、臓器本来の機能を障害し、固有機能が障害され、やがて臓器不全に至り、致死的な転機へとつながる。

肺の線維化は先行する間質性肺炎の末に異常な修復過程として理解されてきた。しかし、病態の理解を巡っては、線維化病態に対する抗炎症薬や免疫抑制薬の効果が不十分であることから、疑問視する意見が出されていた。特に特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) に対しては積極的な治療介入を行わない方が、むしろ予後が良いのではないかと考えられるよ

うになった。当時、暫定推奨治療として、IPFのステロイド治療がconsensus statementに記載されていたが、予後を改善するエビデンスは確立されていなかった。

一方、2000年以降、我が国で開発が始まった抗線維化薬pirfenidone (Pirespa®)は欧米に先駆けて、有効性・安全性の確認がなされ、IPF治療薬として上市された。

本稿では、暫定推奨治療になったIPFの抗線維化治療から、線維化病態のメカニズム解明への手がかりを探り、また、難治性稀少疾患である肺線維症治療の現状と将来について紹介する。

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

114th Scientific Meeting of the Japanese Society of Internal Medicine : Educational Lecture : 18. Molecular mechanism and drug development of idiopathic pulmonary fibrosis—Relationship between specialty and generality.

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

本講演は、平成29年4月16日(日)東京都・東京国際フォーラムにて行われた。

図1 Hypothesis for the Pathogenesis of IPF
(Gross TJ, Hunninghake GW : N Engl J Med 345 : 517-525, 2001)

1. 診断の歴史的変遷

19世紀の終わりに、ヨーロッパの産業革命を背景に、粉じんばく露肺に端を発した肺線維症は、呼吸機能の喪失を伴い、進行性に死期を早めた。原因不明の間質性肺炎（現在の特発性肺線維症（IPF））は、明らかな外的要因が認められないにもかかわらず、肺の線維性置換に伴って、機能喪失に至る病態で、形態学が予後の善し悪しを左右すると長らく考えられてきた。

現在でも予後を予測するうえで、「UIP（usual interstitial pneumonia）パターン」の病理診断に基づいた分類の信頼性が最も高い。しかし、近年、発展の著しい分子遺伝学やバイオマーカー研究（蛋白、糖鎖分子、miRNA（micro ribonucleic acid）等）に基づく予後評価は、稀少呼吸器難病の分野では遅れていた。それは稀少性故に研究が進めにくい点と、線維化がさまざまな病態の終末期像であることに由来する。

2001年、NEJMで発表されたように（図1）¹⁾、先行する炎症をコントロールすることで治療しようとする考えは診療経験に基づいており、自覚症状の改善に一定の効果があったかも知れない。しかし、ランダム化比較試験（randomized controlled trial：RCT）の結果、ステロイド治療群の予後がむしろ悪いことを受けて、「治療しな

いこと」が推奨された。

一方、後にわかってきたことであるが、線維化の進行は呼吸機能の低下につながり、FVC（forced vital capacity, 努力肺活量）やVC（vital capacity, 肺活量）の低下を指標として、臨床試験が評価されるようになった。当初は治療法の評価指標が一定せず、「CT（computed tomography）画像が改善する期待」、「血清マーカーが改善する期待」、「6分間歩行距離が延長する期待」、「KL-6（Krebs von den Lungen-6）が改善する期待」等、臨床試験に使われる主要評価項目もさまざまであったが、%FVC（%VC）が最も信頼性、再現性に優れていた。

このような歴史的背景に基づいて注目されてきたのが「抗線維化作用」をもつ医薬品開発である。最初に検討されたのが、インターフェロングammaであった。しかし、これは奇妙なことに、IPF少数例のRCTではFVCの低下に有意差が得られたものの²⁾、多数例の検討では差が消失した。IPFがヘテロな集団であることが露呈した。

2. 抗線維化薬の開発導入

2008年の末に開発された抗線維化薬ピルフェニドンは我が国が独自の臨床試験を展開し、%VCの低下が年間に約半減する結果が得られ、欧米諸国に先駆け、日本でIPF治療薬として認可された。そのスタートは1970年代の創薬まで遡る。米国のMargolin博士がCOX-2（cyclooxygenase）阻害作用のない抗炎症薬として発見したことに始まる。その後、TGF（transforming growth factor）-βをはじめとする線維化促進サイトカインの抑制作用も併せ持つことがわかり、抗線維化薬として注目された。米国ではIND（investigational new drug）として誰でも研究を許されたが、疾患の適応取得に乗り出す企業は現れなかった。唯一、グラントを獲得してパイロット試験を試みたのが、現在、シアトル大学教授のGanesh Raghu先生であった。グラントの

Press release & interview

第III相臨床試験

図2 Report in ATS 2008 Toronto

出資で研究申請の審査官も兼ねていた、Bank of Americaの副頭取von Essen氏は実の息子が肺癌でbleomycin治療による肺線維症を来し、肺移植登録をしていた。息子の治療をpirfenidoneに委ね、移植までの待機時間を乗り越えたことから、臨床試験に協力的であった。息子Jeffは無事に肺移植を受け、現在でも存命と聞いている。単なる医療記録ではあるが、pirfenidoneの最初の臨床経験は「薬剤性肺障害の事例」であったことを明記しておきたい。

その後、我が国では第II相試験を経て、第III相試験結果は再度、米国胸部疾患学会（American Thoracic Society：ATS）で発表した。この発表はその年のyear-in-reviewに選ばれ、報道発表を行った。その際、多くの質問を受けたが、学会の場でありながら、そのほとんどは投資家（investors）であったのを鮮明に記憶している（図2）。彼らははっきりと「医薬品開発は患者のためではなく、投資家への還元のため」と明言していた。同年（2008年）日本市場へ供給された。Margolin博士は日本での許認可を知って

から、逝去された。その作用は多岐にわたり、TGF- β をはじめとした線維性サイトカインのみならず、複数の炎症性サイトカインの抑制作用が多くの研究業績として報告されている（図3）³⁾。

現在では、欧米諸国のほか、アジアでも韓国、台湾等の医療現場へ導入されるに至っているが、線維化の抑制がIPFの進行を抑制し、生命予後を改善する可能性が示されている⁴⁾。

その後も多くの企業が抗線維化治療の開発に名乗りを上げた。しかし、適応取得にこぎ着けた薬剤は次のニンテダニブを除いて皆無である。

第2のニンテダニブはPDGFR (platelet-derived growth factor receptor), FGFR (epidermal growth factor receptor), VEGFR (vascular endothelial growth factor receptor) 3分子の受容体チロシンキナーゼ阻害薬で、IPFに対して国際共同臨床試験が企画された。日本からも3名のsteering committeeメンバーが参加して2011年から展開してきた。その結果、再現性のある「FVC低下の抑制効果」が確認され、2014年の米国、欧州に

図3 Multiple targets for pirfenidone with the most prominent actions for TGF- β 1 and TNF- α

(modified from eference 3. Lopez-de la Mora DA, et al : Int J Med Sci 12 : 840 -847, 2015)

表 統合解析によるPirfenidoneの生命予後改善効果 (文献4より作成)

death at	PFD (n=806)	placebo (n=769)	HR	p
52 w	25 (3.1%)	50 (6.5%)	0.50 (0.31-0.80)	0.0042
72 w	35 (4.3%)	58 (7.5%)	0.60 (0.39-0.91)	0.0166
>120 w	41 (5.1%)	62 (8.1%)	0.65 (0.44-0.97)	0.0346

PFD : pirfenidone

図4 ニンテダニブの作用基点

(Inomata M, et al : Core Evid 10 : 89-98, 2015)

続き、日本でも2015年9月にはIPF治療薬として認可された。3つの増殖因子の抑制を介して、線維芽細胞の増殖抑制効果が確認されている(図4)⁵⁾。日本からはこの国際共同治験に126名のIPF患者が参加した。全体解析と同様のFVC減退の抑制効果が確認されている⁶⁾(図5)。

図5 ニンテダニブのFVC低下抑制効果（日本人集団と国際集団の比較）
(Azuma A, et al : Respirology 22 : 750-757, 2017)

3. 治療議論の芽生え

治療に関する議論の高まりにつれて、2015年、国際ガイドラインの改訂に端を発し、臨床試験のエビデンスに基づく推奨度の提示が行われている。まず、線維化の進行を抑制する2剤が、条件付き推奨治療（conditional recommendation）に据えられた⁷⁾。

しかし、臨床試験の対象から外れたIPFの進行例や高齢者等が、市販後調査の実態を反映している。臨床現場では、治験時の対象集団とは異なる層のデータを集積して、安全性・有効性の評価が続けられている。

一方、従来、暫定推奨治療とされてきたステロイド、免疫抑制薬による治療は無治療よりも予後不良であることが明らかになり、使わないことが推奨されている⁸⁾。

4. 疾患概念への影響

IPF/UIPの疾患概念は既知原因の除外に基づいて、「原因不明の肺線維症」と定義されている。従って、近年の分類不能型（unclassifiable）のなかにUCTD（undifferentiated connective tissue disease）、LD-ILD（lung dominant interstitial lung disease）、AIF-ILD（auto immune featured ILD）、IPAF（interstitial pneumonia with autoimmune featured）等、膠原病の性格を帯びた、あるいはILDが先行する概念が含まれる。しかし、肺外臨床所見や血清バイオマーカーを加味して定義されるこれらの疾患単位は病理診断に基づいていないため、サンプリングに依存して予後報告が異なり、総じて「UIPパターンの肺所見」を呈する群、それ自体が予後不良の代名詞となっている^{9~12)}。

換言すれば、他の臓器障害等の合併がない限

図6 線維症病態の思索（著者作成）

さまざまな原因病態・誘因があるが（CTD, CHP, infection, 粉じんばく露, drug, 特発性）、それらが誘発する炎症、毒性、酸化ストレス等が、細胞内のERストレス、テロメア短縮、オートファジーの減退を招き、細胞老化が促進する結果、上皮の不可逆的な消失を招き、TGF- β を中心とした線維性サイトカインの存在により、線維芽細胞の増殖、コラーゲン沈着を促進する病態をUIP共通の理解に捉える。

りにおいて、できるだけ的確にUIPを診断することが予後を最も正確に予測できると筆者は理解している。今後は国際ガイドラインの改訂作業のなかで議論を深めていきたい。

5. IPFの本質を探る

IPF/UIPは、加齢に伴い孤発性に発生する¹³⁾。危険因子である喫煙をはじめとして、さまざまな粉じんばく露や、抗原暴露を代表とする環境要因との高い関連が示唆されている。また、膠原病関連肺との異同は、肺外所見や血清マーカーによって区別することは困難で、肺の構造構築変化がUIPであれば、予後が不良である（図6）。

筆者は「細胞の老化；cell senescence」が宿主の肺内にあって、UIPの本質を規定していると理解しているが¹⁴⁾、現状では外的要因の依存度が少ない特発性のUIP（IPF）が最も予後不良であることに異論はない。

6. 未来への提言

IPFの病因は依然不明である。しかし、「加齢肺に伴い発症すること」と、「進行性で非可逆性」という2つの特徴的な性質が際立つ。

近年、老化に関する2つの大きな発見があった。2009年のテロメア短縮（telomere shortening）と、2016年のオートファジー（autophagy）減退である。いずれも真核生物の進化と深く関わるノーベル賞受賞業績であり、老化研究に大きな進展をもたらした。これらは未知なるIPFの病因研究を進め、肺の老化阻止、あるいは「若返り」の方策を引き出すきっかけを与えてくれると期待している。実際にさまざまな分野で先行する幹細胞治療の試みは実用化が進められており、呼吸器領域でもIPF治療を目指して始まろうとしている。

まとめ

指定難病であるIPFの治療効果を議論する時代に入った。現在はまだ2剤の抗線維化薬による進行抑制である。しかし、既に時代は先を見越して動き出している。言うなれば、肺胞上皮

や内皮の消失を食い止める治療の可能性である。その点で、まだ我々には病態の本質が見えていない。「老化肺」をさらに科学的に解明する必要がある。

著者のCOI (conflicts of interest) 開示：吾妻安良太；原稿料（日本ベーリンガーインゲルハイム）

文献

- 1) Gross TJ, Hunninghake GW : Idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med 345 : 517–525, 2001.
- 2) Ziesche R, 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 341 : 1264–1269, 1999.
- 3) Lopez-de la Mora DA, et al : Role and New Insights of Pirfenidone in Fibrotic Diseases. Int J Med Sci 12 : 840–847, 2015.
- 4) Nathan SD, et al : Effect of pirfenidone on mortality : pooled analyses and meta-analyses of clinical trials in idiopathic pulmonary fibrosis. Lancet Respir Med 5 : 33–41, 2017.
- 5) Inomata M, et al : Nintedanib : evidence for its therapeutic potential in idiopathic pulmonary fibrosis. Core Evid 10 : 89–98, 2015.
- 6) Azuma A, et al : Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis : A subgroup analysis of the INPULSIS® randomized trials. Respirology 22 : 750–757, 2017.
- 7) Raghu G, et al : An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline : Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 192 : e3–19, 2015.
- 8) Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network, et al : Prednisone, azathioprine, and N-acetylcysteine for pulmonary fibrosis. N Engl J Med 366 : 1968–1977, 2012.
- 9) Kinder BW, et al : Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia : lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? Am J Respir Crit Care Med 176 : 691–697, 2007.
- 10) Fischer A, et al : Connective tissue disease-associated interstitial lung disease : a call for clarification. Chest 138 : 251–256, 2010.
- 11) Vij R, et al : Autoimmune-featured interstitial lung disease : a distinct entity. Chest 140 : 1292–1299, 2011.
- 12) Fischer A, et al : An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement : interstitial pneumonia with autoimmune features. Eur Respir J 46 : 976–987, 2015.
- 13) Fell CD, et al : Clinical predictors of a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 181 : 832–837, 2010.
- 14) Araya J, et al : Insufficient autophagy in idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 304 : L56–69, 2013.