

## 希少呼吸器疾患の治療・管理

谷本 安\*, 谷本光音

岡山大学病院 呼吸器・アレルギー内科

キーワード：希少疾病用医薬品，特発性間質性肺炎，特発性肺線維症，ピルフェニドン

### The care of rare respiratory diseases in Japan

Yasushi Tanimoto\*, Mitsune Tanimoto

Department of Allergy and Respiratory Medicine, Okayama University Hospital

#### はじめに

呼吸器系の希少疾患で近年臨床試験が活発に行われているものとしては，特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）やリンパ脈管筋腫症，自己免疫性肺胞蛋白症などがあげられる．感染症や肺高血圧症を除いた呼吸器領域において，希少疾病用医薬品（オーファンドラッグ）の指定を受けて上市されている薬剤は，IPF の治療薬であるピルフェニドン（PFD）のみである．本稿では，IPF の病態と治療について，特に PFD の薬理作用や臨床効果を中心に述べる．

#### 特発性間質性肺炎の分類・診断基準と特発性肺線維症の病態

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：IIPs）は，おもに胞隔を炎症・線維化病変の場とする疾患である間質性肺炎の中で，原因が特定できないものの総称であり，厚生労働省特定疾患に指定されている．全国の特定疾患医療受給者証交付数は2005年度以降，4,000～5,000を推移している．IIPs には7つの病型があるが，そのうち IPF は頻度が最も高く，かつ予後不良な疾患である．慢性進行性の経過をたどり，高度の線維化が進行し，不可逆性の蜂巣肺形成をきたす難治性疾患であり，診断時からの平均生存期間が概ね5年とされている．2000年に米国胸部疾患学会（ATS）から発表された IPF のコンセンサスステートメント，引き続いて2002年に発表された ATS/欧州呼吸器学会（ERS）による IIPs 分類のステートメントにより，

IIPs の国際的な分類・診断基準となるものが策定された．我が国においても2003年に ATS/ERS ステートメントとの整合性をもって IIPs の分類・診断基準の第4次改訂がなされ，2004年に「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」が日本呼吸器学会から発行された<sup>1)</sup>．IIPs の確定診断には，膠原病や薬剤など原因の明らかな間質性肺炎や他のびまん性陰影を呈する疾患を除外することが重要である．さらに，原則として外科的肺生検による病理組織診断に基づくが，IPF に限っては高分解能 CT（HRCT）によって蜂巣肺等の典型的所見が確認できる場合，病理組織診断なしに診断可能とされている（図1）．

IPF の原因は不明であるが，種々の外因的，あるいは内因的の刺激により肺胞上皮や基底膜が傷害され，その修復過程における線維芽細胞の増殖や細胞外マトリックスの過剰な増生によって線維化病変が形成され，肺の硬化により呼吸機能障害が惹起される<sup>2)</sup>．これまで，IPF の生存率や QOL に対する有効性が明確に証明された薬物療法はなく，進行性に悪化する IPF に対して，副腎皮質ステロイドと免疫抑制薬（シクロフォスファミド，アザチオプリンなど）の併用が推奨されてきた．しかしながら，これらはいずれも炎症過程の抑制作用が主体であり，線維化を阻止または改善するものではなかった．従って，IPF の治療には，抗炎症作用のみならず，慢性進行性の線維化を抑制する作用のある薬剤が望まれてきた．近年，PFD やインターフェロン- $\gamma$ などの抗線維化薬，あるいは N-アセチルシステイン（NAC）などの抗酸化薬が治療薬として注目されている（図2）．

平成23年2月受理

\*〒700-8558 岡山市北区鹿田町2-5-1

電話：086-235-7226 FAX：086-232-8226

E-mail：ytanimot@md.okayama-u.ac.jp

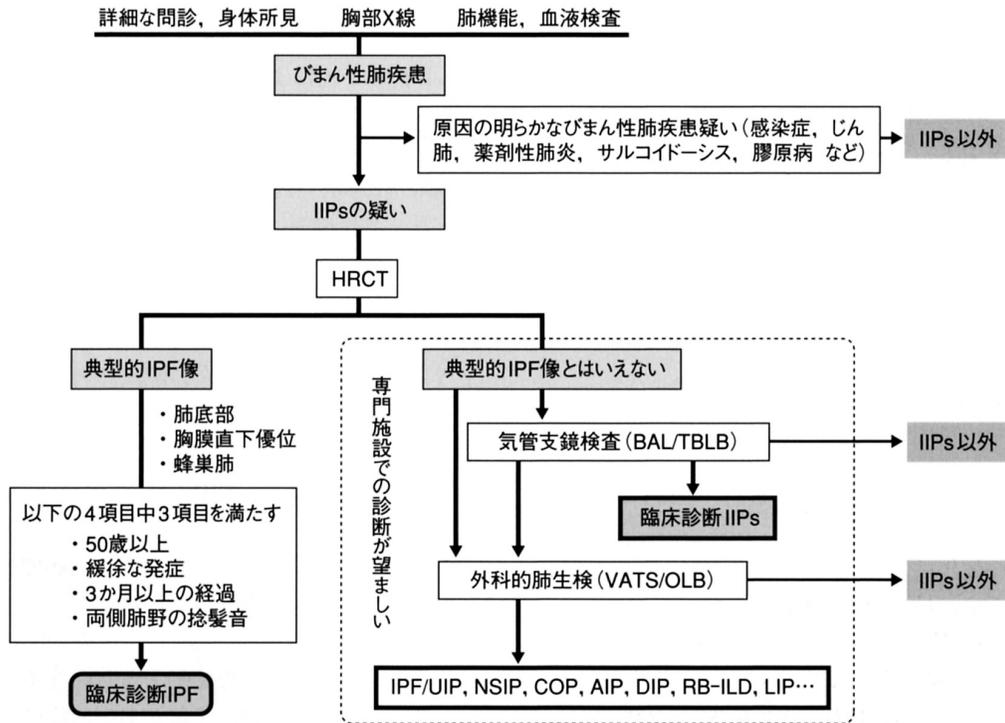


図1 第4次改訂の特発性間質性肺炎 (IIPs) 診断のアルゴリズム (文献1より)  
 IPF：特発性肺線維症, UIP：通常型間質性肺炎, NSIP：非特異性間質性肺炎, COP：特発性器質化肺炎,  
 AIP：急性間質性肺炎, DIP：剥離性間質性肺炎, RB-ILD：呼吸細気管支炎を伴う間質性肺疾患, LIP：リン  
 パ球性間質性肺炎, HRCT：高分解能CT, BAL：気管支肺胞洗浄, TBLB：経気管支肺生検, VATS：胸腔  
 鏡下肺生検, OLB：開胸肺生検

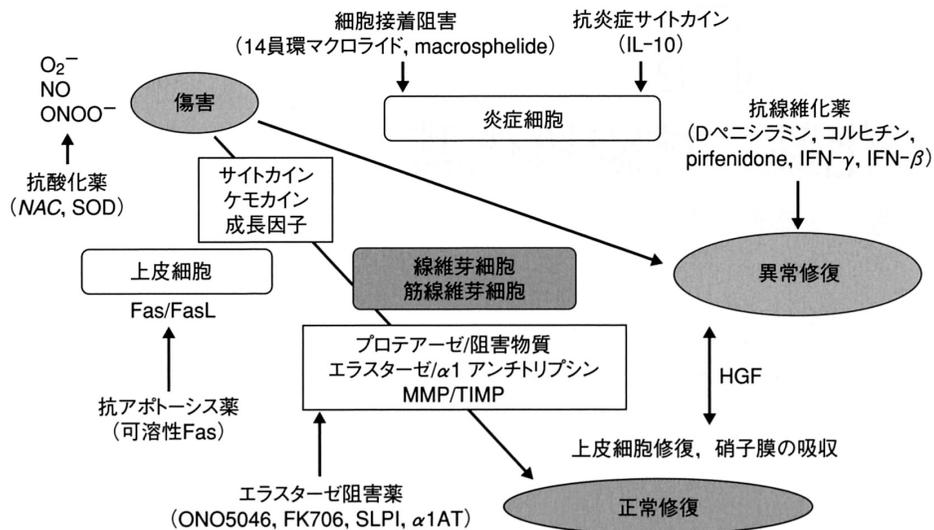


図2 肺線維症の新しい治療戦略図 — 肺傷害から修復・再構築 — (文献2より)

## 抗線維化薬：ピルフェニドン（PFD）

### 1. 開発の経緯

PFDはIPFの治療薬として世界に先駆け我が国で認可された抗線維化薬である。米国のMarnac社で開発された低分子化合物（図3）で、シクロオキシゲナーゼを抑制しない抗炎症薬として開発が開始された。その途上で炎症モデルとして検討されたイヌ肺感染症モデルにおいて抗線維化作用を有することが見出され、以後はIPFの治療薬として開発が進められた<sup>3)</sup>。我が国においてもIPFの治療薬として臨床試験が行われ、2008年10月に上市された。

### 2. 薬理作用

動物実験では、ブレオマイシン誘発肺線維症モデル、肝硬変モデル、腎線維化モデルなどで、PFDが各臓器における線維化の抑制と機能低下の抑制をもたらすことが確認されている<sup>4,5)</sup>。PFD投与によってこれらのモデルでは組織中のTGF- $\beta$  mRNAの発現が抑制されることが示されている。また、エンドトキシン誘発急性炎症モデルではTNF- $\alpha$ 産生抑制作用が認められ、TGF- $\beta$ とTNF- $\alpha$ の産生抑制がPFDの抗線維化作用において特に重要な役割を果たしていると考えられている。肺線維症モデルでは、PFDの抗線維化作用は主にTGF- $\beta$ やPDGFなどの増殖因子の産生抑制によるとされている。また、IFN- $\gamma$ の低下を抑制する作用も重要と考えられている。

### 3. 臨床試験成績

米国のパイロット研究では、努力肺活量の低下抑制が認められた<sup>3)</sup>。これに基づいて、我が国でも無作為化比較試験が実施された。国内第II相試験ではPFD（1,800mg/日）が肺活量（VC）の低下抑制と急性増悪の抑制をもたらすことが示された<sup>6)</sup>。国内第III相試験では、IPF患者267名を対象にPFDのプラセボに対する優越性を二重盲検層別無作為化並行群間比較試験で比較し、主要評価項目をVCとし、重点副次評価項目を無増悪生存期間と労作時SpO<sub>2</sub>最低値として評価さ

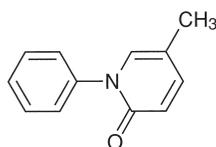


図3 ピルフェニドンの化学構造

れた<sup>7)</sup>。VCの変化量は、プラセボ群とPFD高用量群（1,800mg/日）、低用量群（1,200mg/日）との間で有意差が認められ、PFDはVCの低下を抑制することが示された（図4）。無増悪生存期間もPFD高用量群ではプラセボ群との間に有意差が認められたが、労作時SpO<sub>2</sub>最低値の変化量については有意差が認められなかった。

副作用は高用量群で88.1%、低用量群で78.2%に認められた。プラセボ群と比較して有意に発現率の高かったものは、光線過敏症（51.7%）、胃腸障害（食欲不振23%、胃不快感14%、嘔気12%）、 $\gamma$ -GTP上昇（20%）で、副作用による薬剤の中止は高用量群で15.6%、低用量群で9.1%であった。当初光線過敏症が問題視されたが、外出時に強力な日焼け止め（SPF値50+、PA値+++）を使用することで対処可能である。むしろ本薬剤の規定因子は食欲不振などの消化器症状とされている。継続服用することが治療上重要であるので、1,800mg/日で消化器症状が強く出る場合には1,200mg/日で維持することも考慮すべきである。

### おわりに

2008年末に世界に先駆けて日本発のIPF治療薬ピルフェニドンが発売された。すでに2年余りが過ぎ、IPF治療が様変わりしてきており、「手引き」の改訂も予定されている。国内第III相試験のサブ解析では、軽症の早期症例により有効であることが示唆されている。しかしながら、どういった患者に真に有効であるのか、他剤との併用効果はどうか、まだ明確な答えは得られておらず、これからの課題である。

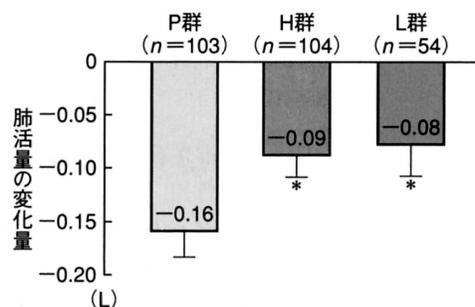


図4 ピルフェニドン（PFD）第III相試験の結果：肺活量（VC）の変化量（文献7より）

P群：プラセボ群，H群：ピルフェニドン1,800mg/日群，L群：ピルフェニドン1,200mg/日群

\*： $p < 0.05$  (vs P群，共分散分析)，mean  $\pm$  SE

## 文 献

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き, 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編, 南江堂, 東京 (2004).
- 2) 桑名正隆: 肺線維症の発症機序. 医学のあゆみ (2004) 211, 1063-1067.
- 3) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone: results of a prospective, open-label Phase II study. *Am J Respir Crit Care Med* (1999) 159, 1061-1069.
- 4) Bhatt N, Baran CP, Allen J, Magro C, Marsh CB: Promising pharmacologic innovations in treating pulmonary fibrosis. *Curr Opin Pharmacol* (2006) 6, 284-292.
- 5) Lasky JA, Ortiz LA: Antifibrotic therapy for the treatment of pulmonary fibrosis. *Am J Med Sci* (2001) 322, 213-221.
- 6) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S: Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* (2005) 171, 1040-1047.
- 7) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, et al.: Pirfenidone Clinical Study Group in Japan: Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* (2010) 35, 821-829.