

産生と分解に影響し線維化を促進する作用をもち、IPF患者の肺ではET-1とET-1転写酵素の発現が亢進している。プレオマイシンによるラット肺線維症モデルにおいてエンドセリン受容体拮抗薬(ERA)は肺のコラーゲン沈着を抑制し、抗線維化薬としてERAのIPFに対する治療効果が期待されている。ERAであるボセンタンは肺動脈性肺高血圧症の治療薬としてすでに臨床の場へ導入されているが、肺高血圧合併例を除外したIPFに対する無作為化二重盲検比較試験(BUILD-1)が行われた<sup>12)</sup>。主要評価項目である6分間歩行距離についてはプラセボ群と有意差はみられなかったが、非進行期間、生存期間の延長、呼吸困難、健康関連QOLの改善が示唆された。とくに、外科的肺生検例99例に限っての後解析では、無増悪生存期間についてボセンタン治療群とプラセボ群とで有意差が認められた。現在、この後解析の結果を検証する目的で、外科的肺生検によって診断されたIPF症例を対象とした無作為化二重盲検比較試験(BUILD-3)が進行中である。

#### 5. 抗凝固療法

凝固/線溶系機能が肺障害の修復過程に関与し、肺の線維化に強くかかわっていることがプレオマイシン肺線維症モデルで明らかになっている。IPFにおける抗凝固療法の意義を検証する目的で、わが国でRCTが行われた<sup>9)</sup>。ステロイド単独治療例を対照に、ステロイドに加え、抗凝固療法として経口ワーファリン、さらに呼吸不全進行のため入院となった症例では低分子ヘパリン治療が行われた。その結果、抗凝固療法併用群では、非併用群に比較し、生存期間の有意な延長を認め、また、両群で急性増悪の頻度に差はなかったものの、急性増悪をきたした場合の死亡率も、併用群で有意に低い結果であった。この結果を検証する大規模臨床試験の実施が待たれるところであるが、抗凝固・線溶療法については、今後も肺線維症治療への応用が期待される<sup>16)</sup>。線溶系の抑制因子であるplasminogen activator inhibitor-1(PAI-1)のノックアウトマウスにおいて、肺の線維化が抑制された結果から、PAI-1を選択的に抑制する薬剤の開発も進んでいる。

#### そのほかに期待される薬剤(表3)<sup>17)</sup>

IPFの治療薬として可能性のあるものとして、*in vitro*で線維芽細胞増殖抑制効果が報告されているカプトプリル、分子標的治療薬であるエタネルセプトやイマチニブなどがあげられる。結合組織増殖因子(CTGF)やTGFβに対するモノクローナル抗体による治療も進行中であり、その結果が待たれるところである。なお、わが国のガイドラインでも推奨されている免疫抑制剤の1つであるシクロスポリンは、calcineurin pathwayを阻害することによってT cellの増殖を抑制する免疫抑制剤であるが、厚労省研究班によるステロイドとの併用療法として、シクロホスファミドを対照とした多施設共同試験が進行中である。

#### 生命予後の改善を目指した 今後のIPF治療薬開発

##### 1. 臨床試験と実地診療

さきにも述べたとおり、EBMの精度をより高めるためにも、RCTの重要性はいままでもないが、その結果を実地診療にいかに関り入れていくかはガイドラインの使命である。注意すべきは、RCTでの対象例は、比較的肺機能が保たれているIPF症例が選択されている場合が多い点である。IPF末期には肺の予備能もなく、急性増悪をおこせば、致命的となるため、安全性が確立されていない新たな薬剤治療については慎重な姿勢が必要であろう。実際、有効性が期待されたIFNγを進行期IPF症例に投与し、急性増悪をきたし死亡した報告もなされている<sup>18)</sup>。

一方で、このような対象例の選択基準からは、肺機能が比較的保たれている早期症例を積極的に治療していく方向性も考えられる。これまで、IPFに対し有効性が確立された治療薬をもち合わせていなかったために、実地診療においては、安定期には対症療法で経過観察がなされてきたが、新規治療薬による早期介入が患者の予後を変えうるか否かについての検証も必要である。たとえば、NACに期待される治療効果も、IPFの病態の初期段階である「繰り返される肺胞上皮障害」が酸化ストレスにより生じ、そこに抗酸化作

表3 IPFの臨床試験が行われている主な薬剤

分類	薬剤	標的	作用機序
抗線維化薬	コルヒチン	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
	ビルフェニドン	線維芽細胞	TGF- $\beta$ , PDGF抑制
	GC1008	線維芽細胞	TGF- $\beta$ 拮抗薬
	エタネルセプト	線維芽細胞	TNF- $\alpha$ 拮抗薬
	IFN- $\gamma$ 1b	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
	FG-3019	線維芽細胞	CTGF拮抗薬
受容体拮抗薬	デコリン	TGF- $\beta$	TGF- $\beta$ 機能抑制
	イマチニブ	PDGF	PDGF受容体拮抗薬
	ボセンタン	ET-1	ET-1受容体拮抗薬
シグナル伝達抑制薬	IFN- $\gamma$	Smad7	Smad7発現増強
アポトーシス抑制薬	カプトプリル	肺胞上皮細胞	ACE阻害
線維芽細胞アポトーシス誘導薬	スタチン	線維芽細胞	線維芽細胞アポトーシス誘導, CTGF発現抑制
血管形成抑制薬	IL-8抑制薬	血管内皮細胞	血管形成抑制
MMPs抑制薬	Batimastat BB-94	線維芽細胞	基底膜破壊抑制
抗酸化薬	N-アセチルシステイン	炎症細胞	肺内GSH増加
線維芽細胞分化抑制薬	aminoguanidine	マクロファージ	NO産生抑制
	PTEN	線維芽細胞	線維芽細胞増殖抑制
幹細胞	ES細胞	AEC	肺修復での細胞療法
	成人幹細胞	AEC	肺修復での細胞療法

(文献<sup>17)</sup>より一部改変し, 引用)

用を有するNACが作用する, というシナリオに基づいており, NACがIPFの自然史を変えるとすれば, 蜂巣肺が広範に広がり, 肺胞上皮障害の起こるべき正常肺胞がほとんど残っていない進行期よりは, 正常肺胞が十分残っている早期症例においてであろう。

### 2. 急性増悪への対応

IPFにおいては死亡に直結する急性増悪への対応は重要であり, この急性増悪に対する治療法の確立は, 患者の生命予後の改善を目指す上で大きな課題である。好中球エラスターゼ阻害薬, 抗凝固療法, ポリミキシンB 固着化カラムによる吸着治療などが模索されているが, 詳細については次項「急性増悪の吸着治療をめぐって」を参照されたい。

### 3. 合併症への対応

同様に, 肺癌発生, 肺高血圧は, IPFの予後に影響を与える重要な合併症である。肺癌の合併とその治療に関連する急性増悪や肺障害の問題は, 実地診療の場では切実な問題であり, IPFに合併した肺癌に対する治療指針の確立が望まれる。また, 近年, 肺高血圧に対する薬物療法は大きな進歩がみられており, 抗線維化薬として

も臨床試験が進行しているボセンタンも含めて, IPFの予後規定因子として注目されている肺高血圧に対する介入が, IPFの予後に影響を与えるか否かについての検証が必要である。

## 文 献

- 1) Collard HR, Ryu JH, Douglas WW, et al. Combined corticosteroid and cyclophosphamide therapy dose not alter survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2004; 125: 2169.
- 2) Selman M, King TE Jr, Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: Prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann Intern Med* 2001; 134: 136.
- 3) King TE Jr, Schwarz MI, Brown K, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Relationship between histopathologic features and mortality. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1025.
- 4) Douglas WW, Ryu JH, Swensen SJ, et al. Colchicine versus prednisone in the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. A randomized prospective study. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158: 220.

- 5) Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, 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.
- 6) Raghu G, Brown KK, Bradford WZ, et al. A placebo-controlled trial of interferon-gamma 1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2004 ; 350 : 125.
- 7) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005 ; 353 : 2229.
- 8) Tomioka H, Kuwata Y, Imanaka K, et al. A pilot study of aerosolized N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2005 ; 10 : 449.
- 9) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al. Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005 ; 128 : 1475.
- 10) Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, et al. Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005 ; 171 : 1040.
- 11) Antoniou KM, Nicholson AG, Dimadi M, et al. Long-term clinical effects of interferon gamma-1b and colchicines in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2006 ; 28 : 496.
- 12) King TE Jr, Behr J, Brown KK, et al. BUILD-1 : A randomized placebo-controlled trial of Bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2008 ; 177 : 75.
- 13) Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, et al. 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.
- 14) Beeh KM, Beier J, Haas IC, et al. Glutathione deficiency of the lower respiratory tract in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2002 ; 19 : 1119.
- 15) Behr J, Maier K, Degenkolb B, et al. Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997 ; 156 : 1897.
- 16) Gharaee-Kermani M, Hu B, Phan SH, et al. The role of urokinase in idiopathic pulmonary fibrosis and implication for therapy. *Expert Opin Investig Drugs* 2008 ; 17 : 905.
- 17) Gharaee-Kermani M, Gyetko MR, Hu B, et al. New insights into the pathogenesis and treatment of idiopathic pulmonary fibrosis : A potential role for stem cells in the lung parenchyma and implications for therapy. *Pharm Res* 2007 ; 24 : 819.
- 18) Honore I, Nunes H, Groussard O, et al. Acute respiratory failure after interferon- $\gamma$  therapy of end-stage pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2003 ; 167 : 953.

\* \* \*