

## 線維性疾患の最新治療

横崎 恭之<sup>1),2)</sup>, 西道 教尚<sup>1),2)</sup>, 日山 亨<sup>1)</sup>  
仙谷 倫子<sup>1)</sup>, 三宅 典恵<sup>1)</sup>, 岡本 百合<sup>1)</sup>  
吉原 正治<sup>1)</sup>

Strategy update for treatment of fibrosis

Yasuyuki YOKOSAKI<sup>1),2)</sup>, Norihisa NISHIMICHI<sup>1),2)</sup>, Toru HIYAMA<sup>1)</sup>  
Michiko SENTANI<sup>1)</sup>, Yoshie MIYAKE<sup>1)</sup>, Yuri OKAMOTO<sup>1)</sup>  
Masaharu YOSHIHARA<sup>1)</sup>

Key Word: fibrosis, drug, pirfenidone

### I. はじめに

「コラーゲン」はしわとりや膝関節痛に効果があるとされ、薬局の店頭にはサプリメントが山と並び美容・健康上のある意味あこがれの物質である。ところが、コラーゲンは過量に沈着すると、創傷は癒痕化し醜悪になり、ましてや臓器には線維化を引き起こし死に至らしめる。つまり「美と健康コラーゲン」とは利益を得る側から作り上げられたイメージであり、一般に知られないところではこっそりと死に神も演じている。そして現在まで、このあまりにコラーゲンが豊富すぎる状態を治療する方法はほとんどない。しかし2008年、厚生労働省は肺線維症を適応とした治療薬を世界に先駆けて認可した。これがエンジンとなったか、現在、多くの線維化治療薬の開発が噂されている。

果たして薬剤で線維化を治療する事は可能なのか、またこれまで何故薬剤は生まれていないのであろうか。

### II. コラーゲンの構造と美肌効果

コラーゲンの構成単位は3本のペプチド鎖が繩をなうようにお互いに巻き付いたトロポコラーゲン(太さ1.5nm)で、少しずつずれて集合したコラーゲン細線維(fibril, 径50-150nm)となり電子顕微鏡で見える程度になる。結合組織内ではこれがさらに集合してコラーゲン線維(fiber, 5-50 $\mu$ m)を形成、これは膠原線維とも呼ばれ光学顕微鏡で観察できる。ペプチド鎖を形成するアミノ酸の1次構造には、2残基おきにグリシンが存在するという目立った特徴がある。弾力に富んでおり、ヒトの組織では存在が肌に艶を与え、関

1) 広島大学保健管理センター  
2) 広島大学インテグリン治療開発フロンティア研究室

1) Health Service Center, Hiroshima University  
2) Cell-matrix frontier laboratory, Hiroshima University

節の滑りをスムーズにするという論理は分かりやすいが、これはまやかしである。蛋白質であるから消化管に入れば種々のペプチダーゼにより切断され線維性の形状は無くなる。食したからといってそれが流血中をめぐる事はあり得ず、残念ながら美肌効果は考えられない。但し、コラーゲンを構成するために必要なアミノ酸が一過性には増加するし、多少は合成に役立つかもしれない。しかし発想を変えれば、コラーゲンのサプリメントを服用し続けて肺線維症になったと言う例は少なくとも報告はされていないので、やはり消化管に入った物が過程はどうであれ組織に再現されやすいという事はないようである。

### Ⅲ. 線維化

線維化とは器官または組織に線維性結合組織が過量に蓄積する現象を指す。その場合組織は柔軟性を失い硬化する。原因としては組織傷害の修復過程において、傷害が持続性反復性あるいは過剰であるなどのため、修復機構が正常範囲を逸脱するためと考えられている。病理組織学的には、コラーゲンの沈着、線維芽細胞の増生、筋線維芽細胞の蓄積などが生じ、正常な構造がこれらの間質組織に置き換わる。肺、肝、心内膜、縦、骨髄、後腹膜、皮膚、腎臓などに生じる。肺の線維化は「肺線維症」として位置づけられており、肝臓では「肝線維症」よりもむしろ「肝硬変」の方が一般的である。皮膚での線維化はケロイドや瘢痕と呼ばれる状態が該当する。

### Ⅳ. 抗線維化薬開発の現状と方向性

線維症ではその臓器の機能を補ったり、症状を抑えたりの特症療法が主であり肝臓においては主な原因疾患であるウィルス性肝炎に対する治療が主流である。換言すれば線維化に対する直接の治療方法がない。しかし、厚生労働省の難病対策に係る事業の一環である難病情報センターホームページには特発性間質性肺炎（肺線維症とほぼ同義）のページがあり、治療の項には意外にもいくつかの薬剤が紹介されている。最初に登場するN-acetylcysteineは鎮咳去痰薬として使用されて

きたものであり、あくまで対症療法の闕を出ない。また、確かにそれに続き治療薬として紹介されるステロイドと免疫抑制薬群は特発性間質性肺炎のうち最も一般的な特発性肺線維症に対しては効果が確認されていない、というか効かない。極言すれば他に使用できるものがないために効果を祈って使用されているに過ぎず、医療者側が儀式的に使用することがないか十分に検証されなければならない。実際、3番目から7番目までのプレドニゾロン、シクロスポリン、シクロフォスマイド、アザチオプリンなどの項は「有効性は不明であり,..」 「本邦では使用する施設はほとんどない,..」などの書き出しで始まっており、無効な薬剤を列挙していることを告白している。これらはいずれも特発性間質性肺炎に適応症はない。その中で、唯一2番目に記載のPirfenidoneは特発性肺線維症に適応が認められている薬剤であり、かつ我国で世界に先駆けて認可されたため、少なくとも呼吸器科医の間では圧倒的な話題を呼んだ。しかし、米国の臨床試験ではFDAの承認が得られなかったように効果は十分とは言えず、また光線過敏症は約50%に認められ、消化器症状も問題になっている。

### Ⅴ. 線維化形成の機序

線維化のメカニズムは、肺では簡潔に言えば、上皮の傷害と修復機構の破綻と考えられている。上皮の傷害は炎症がそのトリガーであると長い間考えられて来たが、現在の概念では炎症の存在は必須ではない<sup>1)</sup>。なんとと言っても既に述べたようにステロイドなどの抗炎症薬が作用を示さない事、動物実験では炎症を抑制した条件でもシリカなど粉塵の吸引で線維化が惹起できる事、さらに患者の外科的生検組織に炎症像が乏しく、また画像ではCT像で炎症の特徴であるすりガラス像が患者の線維化組織にはみられないことなどが挙げられる。傷害が炎症を伴わないの是一件奇異に思われるが、非常に微小な傷害が繰り返されるいは連続的に存在する事で、その点は説明可能と理解されている。傷害により上皮からは様々な向炎症因子が放出される。TGF- $\beta$ はその代表であり、

線維化への関与を疑うものはいない。さらに、TNF, endothelin, 種々の cytokine, chemokine, MMP あるいは凝固系の組織因子などが挙げられる。これらはその一つ一つに線維化に関わる証拠があり、それらの機能がどのように統合されて線維化を形成するのかを紐解くことはこの領域の大きなチャレンジである。これらの蛋白の量的、機能的な変化のどれが正常状態の維持に働き、どれが線維化に陥らせる黒幕か、上皮、基底膜、肺胞腔を舞台に演じられる線維化劇のシナリオは未完である。新しい、小胞体ストレス<sup>2)</sup>、テロメラーゼ不全<sup>3)</sup> 説等などは興味深い、全体像を語るまでには至っていない。さらに、凝固系の関与やマトリックス受容体インテグリンの働きにも目を向けなければならない。患者組織のマイクロアレイからはオステオポンチンの突出した発現上昇<sup>4)</sup> が認められ、これも良い標的となるかもしれない。この混沌の中、多くの教科書の線維化概念図ではやがて肺胞腔に滲出物が蓄積し、線維芽細胞が増生する。そして、そこに線維化の形成に向けて仕上げ屋として新たに浮上するのが筋線維芽細胞である。筋線維芽細胞は傍血管細胞、流血中、あるいは

は上皮から形成され、多量のマトリックスを産生し、やがて密集化して線維化巣 (fibrotic foci) を形成する。肝臓では星細胞と呼ばれる特殊な細胞がディッセ腔に存在し、線維化の司令塔の役割を果たすと考えられているが、活性化した星細胞は  $\alpha$ -smooth muscle actin を発現し筋線維芽細胞様となる。このように、組織の線維化は肺と肝臓でそのメカニズムを共有しており、そこを狙い撃ちできれば、両者に効果をもつ薬剤も夢ではないかもしれない。

## VI. 候補薬剤

さて、このように傷害に引き続く線維化形成は序盤からその終末にかけて、容易には覚えられない程の多様な因子とエフェクター細胞が登場し、それらの繋がりを一つの図に描くのはまず不可能である。換言すれば多様な要因が入り交じっており、どこをブロックすれば良いのかが見えて来ない。そして、どこをブロックしても良いのかと考えられる程、候補薬剤の選択には幅がある。

表1に既に終了した臨床試験を、表2に現在進行中のものをまとめた。

表1. 終了した臨床試験と結果

メーカー	薬剤	結果
Investigator	PSL vs. PSL + cyclophosphamide	No difference
Investigator	PSL + azathioprine vs. PSL + placebo	Better lung function change in the azathioprine group
Investigator	PSL vs. colchicine	No difference
Boehringer-Ingelheim	PSL + IFN $\gamma$ vs. PSL alone	Improvement in lung function indices in the IFN $\gamma$ group
InterMune	IFN $\gamma$ vs. placebo	No difference
Investigator	PSL + anticoagulation vs. PSL alone	Significant increase in survival in the anticoagulant group
Zambon	Azathioprine + PSL + N-acetylcysteine vs. azathioprine + PSL + placebo	Reduced FVC and DL $_{CO}$ deterioration in the N-acetylcysteine group
Investigator	N-acetylcysteine vs. bromhexine	N-acetylcysteine group showed greater oxygen saturation, CT changes
Shionogi	Pirfenidone	Positive effect in the pirfenidone group on lung function variables (secondary end points)
Boehringer-Ingelheim	PSL + IFN $\gamma$ vs. PSL + colchicine	Better survival and lung function in the IFN $\gamma$ group
Wyeth	Etanercept (recombinant soluble TNF receptor)	No difference
Actelion	Bosentan (endothelin receptor antagonist)	No difference

PSL: prednisolone, prednisone

文献13) より改変

表2. 進行中の臨床試験

メーカー	薬剤	作用機序	参加数(相)	評価項目
Actelion	Bosentan	Dual endothelin receptor antagonist	600 (III)	Disease worsening or death
Shionogi	Pirfenidone	Anti-inflammatory, antioxidant and antifibrotic	250 (III)	Lung function
Novartis	QAX576	Blocks IL-13	50 (II)	Levels of IL-13
FibroGen	FG-3019	CTGF-specific antibody	27 (I)	NS
Pfizer	Sildenafil	Pulmonary vasodilator	50 (IV)	Benefit in the peri-lung transplantation setting in IPF cohorts with resting or exercise PAH
Novartis	Imatinib	Tyrosine kinase inhibitor	120 (II-III)	NS
InterMune	Pirfenidone	Antifibrotic, antioxidant and anti-inflammatory	779† (III)	NS
Pfizer	Sildenafil	Pulmonary vasodilator	170 (III)	NS
Actelion	Iloprost	Pulmonary vasodilator	50 (II)	NS
Centocor	CNTO-888	A human CCL2-specific monoclonal antibody	120 (II)	NS
Lung Rx	Treprostinil	Pulmonary vasodilator	16 (II)	Single-dose tolerability of inhaled treprostinil in IPF patients with PAH
Gilead	Ambrisentan	Endothelin A receptor antagonist	600 (III)	NS
Boehringer Ingelheim	BIBF-1120	Triple growth factor kinase inhibitor	400 (II)	NS
NHLBI	Warfarin	Anticoagulation	256 (III)	Mortality, hospitalization or decline in FVC of >10%
Investigator	Thalidomide	Blocks TNF	20 (III)	Cough
Investigator	Minocycline	Tetracycline derivative antibiotic	未発表 (III)	NS
Investigator	Zileuton	5-lipoxygenase inhibitor	140 (II)	LTB4 levels in bronchoalveolar lavage fluid
INSERM	Octreotide	Pituitary hormone inhibitor	25 (I-II)	Lung function
Genzyme	GC-1008	TGFβ-neutralizing antibody	25 (I)	NS
Investigator	Tetra-thiomolybdate	Copper chelator	20 (I-II)	NS
Investigator	Losartan	Angiotensin II receptor antagonist	25 (I-II)	NS

NS (non-specific): To evaluate safety and effectiveness in IPF

文献13) より改変

「世界に先駆けて日本で認可された」ピリドン化合物 Pirfenidone (ピレスパ, 塩野義製薬)は, TGF-βの作用を緩和するとされるが, その分子メカニズムは十分に明らかではない点は記憶しておく必要があるであろう。また, 臨床試験の結果は疾患の進行を抑制するであろうとされるものであり, 全体的な改善には至っていない<sup>5)</sup>。付け加えれば, 本剤は1974年米国で創製されたものである<sup>6)</sup>。もう一つの臨床使用薬 *N*-acetylcysteine は慢性気管支炎の喀痰成分を分解する作用がある去

痰薬として使用されていたが抗酸化作用が発見され, オキシダントは一つの上皮傷害因子と考えられるため, 改めて効果が試された。臨床試験には対照群への投与薬剤に対するデザインの批判もあるが<sup>7)</sup>, 副作用が少ない事は確認されているため使用しやすいのが特徴である。日本では入手できないが, 何故か難病情報センターホームページには治療薬として第1番目に記載されている。

以下, 期待の新薬を列挙してみるが, 新薬と言うよりも(安易とはいわないが)流用薬が目立つ。

IFN $\gamma$  は良く知られたサイトカインであるが、抗線維化、抗炎症作用をもつ。当初の臨床試験で優れた効果が得られ期待されたが、2009年に報告された826名の患者を集めた INSPIRE 試験<sup>8)</sup> によれば、生存期間は延長しないと報告されている。Bosentan はエンドセリン受容体の拮抗薬である。肺高血圧の治療薬からの流用である。肺高血圧症では中等度の血管の壁が癒痕化するが、それが線維症患者にも見られるために試験 BUILD-3<sup>9)</sup> が進行中である。Etanercept は可溶性 TNF 受容体であり TNF の作用を阻害する。リウマチに対し用いられている。肺線維症に対する効果は十分ではなかったが、次の試験が考慮中である。Anticoagulant は2005年に日本から報告された。外来患者はワーファリン、入院患者はヘパリンが投与され、生存期間の延長が認められた<sup>10)</sup> が、さらに厳密なデザインの試験が必要である。Imatinib (グリベック) は言うまでもなく、慢性白血病の治療薬で、フィラデルフィア染色体の産物である bcr-abl 融合蛋白のチロシンキナーゼ活性を抑制する。この蛋白を特に持つわけではない線維症患者に用いられたのは、PDGF 受容体、c-kit など他の分子のチロシンキナーゼ活性も阻害するためと思われるが、効果は得られていない。典型的流用試験である。シグナル伝達の阻害を戦略とした新薬としては、BIBF-1120<sup>11)</sup> が挙げられる。これは、VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, FGFR1, FGFR2, FGFR3, PDGFR $\alpha$ , PDGFR $\beta$  のチロシンキナーゼ活性を抑制し、血管新生を抑制する抗がん剤として開発された。432名の患者を対象として特発性間質性肺炎に対する臨床試験が現在進行中である。最後に、まだ臨床試験に入っていない真の新薬候補に関する情報は発表されていないものが多く、以下は断片的ではあるが、尿素代謝異常に対して用いられていた Phenylbutylate はシヤペロン効果が認められ、ER ストレスが関与する線維化に期待される。また、N-acetylcysteine や Pirfenidone の効果から抗酸化作用の効用は再評価され、NADPH oxidase である NOX4の阻害剤が検討されており、マウスのモデルでは著しい効果を示している<sup>12)</sup>。

## Ⅶ. おわりに

特発性間質性肺炎や肝臓の線維化は、進行性の疾患であり、これを元に戻す事はもちろん進行を止める事も現在は不可能である。つまり、悪くなる一方の疾患であり、受療者側の絶望感は計り知れず、医師として急速進行性の患者を目の前にした時の無力感はおおきな精神的消耗をもたらす。線維化のメカニズムの解明は早くはないにしても確かに進んでいる。糸はまだ幾千かもつれたままだが、一本の糸を断つことにより、線維化を防ぐスーパー新薬の登場を期待したい。我々もインテグリン研究室で微力ながら、一本の糸をたぐっている。

## 文 献

- 1) King TE, Pardo A, Selman M, et al: Idiopathic pulmonary fibrosis. *Lancet* 378: 1949-61, 2011.
- 2) Xu C, Bailly-Maitre B, Reed J, et al.: Endoplasmic reticulum stress: cell life and death decisions. *J Clin Invest* 115: 2656-64, 2005.
- 3) Alder JK, Chen JJ, Lancaster L, et al.: Short telomeres are a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 105: 13051-6, 2008.
- 4) Pardo A, Gibson K, Cisneros J, et al.: Up-regulation and profibrotic role of osteopontin in human idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS Med* 2: e251, 2005.
- 5) 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* 171: 1040-7, 2005.
- 6) 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*. 159: 1061-9, 1999.
- 7) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al.: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 353: 2229-42, 2005.

- 8) King TE, Albera C, Bradford W, et al.: Effect of interferon gamma-1b on survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (INSPIRE): a multicentre, randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 374: 222-8, 2009.
- 9) King TE, Behr J, Brown K, et al.: BUILD-1: a randomized placebo- controlled trial of bosentan in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 177: 75-81, 2008.
- 10) Kubo H, Nakayama K, Yanai M, et al.: Anticoagulant therapy for idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 128: 1475-82, 2005.
- 11) Chaudhary NI, Roth G, Hilberg F, et al.: Inhibition of PDGF, VEGF and FGF signalling attenuates fibrosis. *Eur Respir J*. 29: 976-85, 2007.
- 12) Hecker L, Vittal R, Jones T, et al.: NADPH oxidase-4 mediates myofibroblast activation and fibrogenic responses to lung injury. *Nature Med* 15, 1077-81, 2009.
- 13) du Bois RM: Strategies for treating idiopathic pulmonary fibrosis. *Nat Rev Drug Discov*. 9: 129-40, 2010.