

## 肺線維症研究の歩み

NHK 朝の連続テレビ小説「梅ちゃん先生」が4月から放映開始され視聴率ナンバー1の人気を博している。時代は昭和20年の終戦直後から始まり、ヒロイン梅ちゃんは東邦大学の前身である帝国女子医学専門学校の学生である。厳父は医学部の教授で受け持ち患者の若い女性が間質性肺炎という難病で亡くなったという場面があった。しかしながら本当にこの時期に肺線維症・びまん性間質性肺炎という疾患概念が存在していたのかという疑問が沸いた。というのは肺線維症・びまん性間質性肺炎の総説（最新医学）がわが国で初めて紹介されたのは昭和29（1954）年のことであるからである。その後、1971年から肺線維症研究会が発足し、1974年には旧厚生省（現厚生労働省）特定疾患研究班が結成された。かくして本症の研究は40年前から急速に発展するもいまだきわめて予後不良な難病である。

特発性間質性肺炎は臨床病理学的に7型に分類されるが、その中で最も予後不良な手強い相手が特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）で発症後の平均生存期間は3～4年ときわめて不良である。IPFの詳細な病態は不明であるが、以前は線維化は炎症によって傷害を受けた組織の過剰な修復反応と考えられてきた。しかしIPFの治療においてステロイドなどによる治療成績が振るわないことから炎症は肺線維化の直接的な原因ではないと考えられるようになり、近年では主に肺胞上皮や基底膜が何らかの刺激で傷害された後の異常な修復反応と捉えられている。その際、炎症は副次的な位置付けとして関与し、さまざまな炎症細胞ならびに間質細胞から産生される種々のサイトカイン・増殖因子の作用により病態が修飾されている。Tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ )、interleukin-1 (IL-1)、IL-6等の炎症性サイトカインは炎症期における重要な炎症促進因子であり、interferon- $\gamma$  (IFN- $\gamma$ )の低下やIL-4等の上昇に起因するT helper 2 (Th-2)へのシフトも線維化の進行に深く関与していることが明らかになっている。さらにtransforming growth factor  $\beta$ 1 (TGF- $\beta$ 1)等の組織再構築に関与する増殖因子も線維化期において線維化を促進すると考えられている。肺胞性肺炎（市中肺炎）では瘢痕

を残さず吸収治癒するのに、IPFでは線維組織の増殖をきたして蜂巢肺を結果する。蜂巢肺という終末像を持つ疾患特異性はどの時点でどのように成立するのか？個々のサイトカイン・増殖因子は、線維芽細胞のコラーゲン産生を刺激するが、その複合は同じコラーゲン産生を抑制する。また、これらのサイトカイン・増殖因子に対する線維芽細胞の反応は、この細胞が静止期にあるのか増殖期にあるのかで異なる。かくしてIPFの特徴である小葉辺縁部に線維化層が現れ、病変の不均一性、新旧混在が生ずるのかもしれない。

IPF増悪例の治療には、これまでステロイド剤が広く使用され進行性に悪化する場合、ステロイド剤とシクロフォスファミド、またはアザチオプリンなどの免疫抑制剤が併用されてきた。しかし効果は十分とは言えず、これらの薬剤はいずれも直接的、間接的に炎症過程を抑制することが主体であり、徐々に進行する線維化を阻止または改善するものではなく、むしろ感染をはじめとする重篤な副作用が懸念される。また、血球減少などの副作用で薬剤を中止せざるをえない症例も少なくない。したがってIPFの治療薬として、抗炎症作用のみならず、慢性進行性の線維化を抑制する薬剤が望まれてきた。さらに最近では、線維化が顕著となる以前の疾病早期からの治療導入が必要であると考えられるようになってきている。このような観点から近年、主に抗酸化作用を有するN-アセチルシステインならびに抗線維化薬としてピルフェニドンが治療薬として注目を集めている。これらの薬物療法の開発はわが国が世界の最先端でリードしている。また、肺移植は、根本的な治療法のない本疾患では、適応基準を満たせば考慮される。欧米においてすら移植まで平均2年以上かかるため、比較的急速に進行する場合やすでに進行している場合は移植を待つ間に死亡する可能性が高い。このため、わが国の現状では肺移植による恩恵が得られる症例はごく一部である。なお、肺移植後の5年生存率は50～60%である。

（内科学講座呼吸器内科学分野（大森）教授：本間 栄）