



中央診療所広報 第26号(季刊) 平成22年7月1日発行

財団法人 京都健康管理研究会 中央診療所

〒604-8111 京都市中京区三条通高倉東入榎屋町58番地、56番地
 外来診療 TEL 075-211-4502 FAX 075-211-3004
 健康診断・人間ドック TEL 075-211-4503 FAX 075-211-3040
 臨床研究センター TEL 075-211-4504 FAX 075-211-4505

NEWS www.chuo-c.jp

難病の臨床..抗線維化薬

所長 長井 苑子

●専門外来

中央診療所には、呼吸器の難病である間質性肺炎やサルコイドシス、膠原病などの専門外来があります。患者さんにとって当所は、息切れや足の悪い人などに適したコンパクトな空間であり、遠くまで歩き回らなくても専門的な検査治療を受けられるようになっていきます。

専門外来では、病気の鑑別診断、病勢、合併症などを評価して、どのように治療していけば効果が大きく、副作用を被らないかという考え方で、診療活動が行われています。

●特発性間質性肺炎

特発性間質性肺炎とは、動いたときの息切れや乾いた咳を主な症状とする特殊な肺炎です。胸部写真で左右同じ性状の陰影が出現してきますが、はじめには無症状で健康診断で発見されることもあります。慢性経過で進行する間質性肺炎では、数年の経過で息切れ、咳が増えてきて在宅酸素療法が必要となることもあります。ステロイド薬が効果を示す型がありますが、【Ⅱ】のように効かない型もあります。

間質性肺炎の最もこわいところは、肺の酸素をとりこむ装置である肺胞を傷あとのように線維化

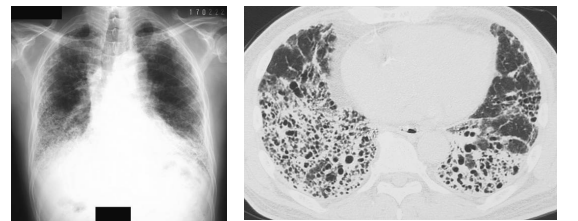


図 特発性間質性肺炎慢性型(特発性肺線維症)の胸部写真

して、酸素を身体にとりこみ、炭酸ガスを排出する、肺の大切なガス交換という働きをできなくしてしまうことです。この線維化をもとへもどすことは困難なことです。

特発性間質性肺炎は、厚生労働省により特定疾患に指定されていますが、複数の病型を含んでおり、その一部は難病で、現在の治療方法で病気を回復させることがきわめて困難です。難病にかかったと聞くだけで、患者さんや家族の方は恐怖心や不安を持たれるのは当たり前です。しかし、病名が表す事実は一部にすぎないのです。すぐに命が危なくなったり、日常生活が不可能になることはありません。

医師の中にも、この病気の経過とその幅を経験していない場合には、あと半年の命ですとか、患者さんを驚かしてしまうような説明をすることもあるようです。

地域人口十万人あたり、五〇歳以上の人というと数十名くらいの頻度ですから、医師の皆が経験しているわけではありません。

●難病の治療薬、特に抗線維化薬が求められているわけ

肺の線維化を増やしていかないようにして肺のガス交換を維持することが、間質性肺炎の治療の目標です。慢性経過の間質性肺炎(特発性肺線維症ともいう)では、ステロイド薬や免疫抑制薬は根本的な治療薬としての効果は少ないのです。進行してきた時期の息切れや咳などの症状を、とりあえず一時的に改善するための対症療法として使いうことがありますが、長い間、漫然と使うと副作用もやすく定期的な管理が必要です。

●抗線維化薬

抗線維化薬としては、ピルフェニドン(ピレスパ・商品名)という薬剤が開発されて、保険適用薬剤として日本で二年前から使用可能となっています。診療所でも、すでに四八例の特発性間質性肺炎(特発性肺線維症、非特異的間質性肺炎)の患者さんに処方しています。

ピルフェニドンは、私共にとつては長い臨床研究の歴史と関連して記憶すべき薬剤です。一九九五年の米国胸部学会で、米国マルナック社のマーゴリン博士という、この薬の合成をした化学者とはじめて出会う機会をもてました。原料粉末を個人輸入して難病患者さんに使ってみようという希望を実現できたのは、山内士具さんという薬剤の代理店KDL(東京)の方の指導、援助によるものでした。薬剤の個人輸入のためには膨大な書類や資料を準備することが必要でした。

一九九六年から九七年にかけて、京都大学病院呼吸器内科病棟や外来で、十五名の進行した特発性間質性肺炎の患者さんに一〜二年間服用してもらいました。これらの治療の結果は、服用前的一年間と、服用時点と、服用後一年目の臨床成績を比較検討して報告しました。期待するところの大きな薬剤でしたが、生命予後の改善や、目立った肺機能の改善はなかったのですが、一部に統計学的には改善が認められて、副作用も少ないということで論文の形で報告ができたのです。

この過程で、谷山正好さん(成田記念病院/浜松)という熱心な薬剤師の方が薬剤の血中濃度を測定され、何回も打ち合わせし討議したものです。日本では塩野義製薬がこの薬剤のパテントを得て、開発の白井さん、河岡さんと、山内さんとで、米国マルナック社のマーゴリン博士たちとの打ち合わせの席に参加してきました。間質性肺炎の専門医としての見解を希望され、米国のシカゴ、サンフランシスコ、アトランタ、シアトルなどで開催された米国胸部学会の折に、自分たちの成績の発表に加えて特別な時間を設定し、臨床成績や実験成績をつきあわせての討議をしました。

以来、この薬は米国ではなく、日本で大規模臨床試験が厚生労働省の指導の下に二回にわたっておこなわれました。われわれも京都大学時代に六名の患者さんを加えて、この試験に参加しました。厚生労働省から保険薬としての認可を得たのは、二〇〇八年十二月の終わりでした。難病の薬が開発され、保険薬剤として販売されるまでの道のりは長いものです。この間、多くの患者さんが、早く治療されたいとの希望と不安を抱いて過ごされました。

現在の治療成績は、まだきちんとした形で報告はされていませんが、副作用の少ない、飲みやすい薬剤ではあるようです。薬価が高いために、厚生労働省の特定疾患申請が認可されなければとても処方できるものではありません。しかし、現在

では、病勢が軽いと認可されませんが、認可されるまで進むと治療効果もでにくいという問題があります。また、米国での難病の薬剤認定は、基準が厳しく認可が遅れがちです。予想したよりも肺機能の改善度が少ないということ、治療効果とは生存延長のような長期的な指標が必要であるとかいわれているようです。

●難病との損をしない現実的な付き合い方

しかし、この難病は頻度も少なく、進めばあともどりにくい病気です。安定期を少しでも延長させて、病気を持っても日常生活をすることのできる時間を増やすことこそ、患者さんにとってはより重要な目標でしょう。

病気の歴史をみますと、欧米では、都市の衛生状態や栄養状態を改善していった結果、実験医学による病気の原因や薬剤の効果の検討がおこなわれるよりも前に、とつづくにライ病や、発疹チフス、ペストなどの病気を消したようです。特発性間質性肺炎の中の難病も、日常生活や対症療法、在宅酸素療法などのうまい導入、管理で、二十年前にくらべると、格段に急性悪化の頻度が減ってきています【表】。

「うまく生き続けること」への現実感覚での適切な指導が、患者さんの日常生活をよりよく維持するのではないかと、日々の臨床の中から感じています。医師も患者さんも、この難病の幅を知り、長い経過の中でそれぞれの時期にうまい対応をしていきたいと考えます。もちろん、よりすばらしい治療薬の出現は常に期待しつつ、その開発のために、「信頼性のある臨床情報」を与えられる診療所でありたいと考えています。

表 在宅酸素療法導入後の急性悪化の頻度の減少

在宅酸素療法.....	医療保険適用	
	以前	以後
在宅酸素療法導入頻度	15.8%	70.6%
ステロイド薬治療の頻度	68.7%	62.9%
導入時年齢	63	61
非喫煙：中止：喫煙者	6：4：9	9：15：10
男性	68.4%	76.5%
病悩期間(日)	1440	1150
ばち指の存在	42.1%	69.6%
胸部写真異常陰影スコア	6.33	6.11
肺活量：%VC	73.0%	73.9%
拡散能：%DLCO	50.2%	47.6%
急性悪化頻度	57.9%	14.7% ↓

(特発性肺線維症例・53例)