

論文内容の要旨

Reduced incidence of lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated
with pirfenidone

特発性肺線維症におけるピルフェニドンの肺癌抑制効果について

日本医科大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野

研究生 三浦 由記子

Respiratory investigation 第〇巻 第〇号(2017)掲載予定

特発性肺線維症（以下、IPF）は、原因不明で進行性かつ不可逆性の線維化をきたし、平均生存期間は2-3年と、悪性腫瘍に匹敵するほど予後は不良である。治療法がなかったIPFにおいて、ピルフェニドンは世界で初めて承認された薬剤である。主な作用は、呼吸機能の低下抑制であるが、肺以外の臓器を含め、様々な作用について研究が進められている。IPFには肺癌が高率に合併する(6.3-31.6%)が、肺癌の進行だけでなく、癌に対する治療が致死的な有害事象を生じ、予後をさらに悪化させるため、肺癌の予防は重要な課題である。本研究の目的は、ピルフェニドンの肺癌発症抑制効果について検討することである。

日本医科大学と茨城東病院の二施設において、後方視的に261例のIPF患者を対象に、ピルフェニドン投与群と非投与群における肺癌発症率を比較した。IPFの診断は、国際ガイドラインに準拠し、観察期間は12か月以上とした。IPFと肺癌の同時診断例は除外した。

ピルフェニドン投与群（83例）と非投与群（178例）において、背景因子を比較したところ、観察期間、性別、喫煙歴、気腫合併とその広がり、ステロイド、免疫抑制剤の併用に差はなかった。ピルフェニドン群は、年齢、肺活量が有意に低く、1秒率、NAC使用率が有意に高かった。

肺癌発症率は、ピルフェニドン投与群で有意に低かった（2.4% \langle 2/83 \rangle vs. 22.0% \langle 39/178 \rangle , $p<0.0001$ ）。多変量解析では、肺癌発症に関連する因子として、ピルフェニドン、NAC、気腫が選択された。単変量解析で有意であった喫煙指数、肺活量は、気腫と交絡する可能性があるため多変量解析で選択されなかったと考えられた。結果としては、ピルフェニドンが、肺癌発症抑制と関連する唯一の因子であった（ハザード比 0.11; 95%信頼区間, 0.03-0.46 ; $p=0.003$ ）。また、肺癌発症のリスク因子は、気腫であった（ハザード比 3.22; 95%信頼区間, 1.35-7.70 ; $p=0.009$ ）。なお、単変量解析で有意であった肺活量に関しては、値が高い方が肺癌を発症するリスクが高い結果となった。これは、近年、気腫合併肺線維症という概念が注目されているが、気腫が併存することで、線維化と相殺されて比較的肺活量が保たれることによると考えられた。実際、自験例において、気腫の併存がある症例の肺活量は、有意に高い結果であった（ $89.9\pm 17.2\%$ vs. $81.6\pm 1\%$, $P=0.002$ ）。

Pirfenidone 群で肺癌を発症した2例は、いずれも pirfenidone を 1800mg 内服していた。肺癌発症例が2例と少ないために、低用量でも肺癌発症抑制効果があるかは今後の検討課題であると考えた。

IPFと診断されてから肺癌を発症するまでの期間は、pirfenidone 群でそれぞれ35、37か月、non-pirfenidone 群では平均37か月であった。

Pirfenidone 群で肺癌を発症した2例の組織型はそれぞれ小細胞肺癌、非小細胞肺癌であった。Non-pirfenidone 群では扁平上皮癌が最も多く、次に腺癌、小細胞癌と続き、これまで報告されたIPF合併肺癌の組織型と同様であった。

死亡率は、ピルフェニドン群(43.4%)、非投与群(42.7%)で差はなく、主な死因は、急性増悪、肺癌、呼吸不全、感染であり、これまでの報告と同様であった。

線維化は、発癌との関与が示唆されており、線維化を標的とした発癌予防についての研究が進められている。マウスを用いた小細胞肺癌モデルにおいて、ピルフェニドンが癌関連線維芽細胞のアポトーシスを誘導し、癌を抑制する可能性が示唆され、シスプラチンとピルフェニドンが相乗的に抗がん作用を増強した (Mediavilla-Varela et al. *BMC Cancer* 2016;16:176)。ヒト神経膠腫細胞、あるいはマウス腺癌細胞モデルを用いた研究では、いずれもピルフェニドンが、TGF- β が関与する癌の増殖を抑制する可能性が示唆されている (Burghardt I et al. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;354:542-7, Kozono S et al. *Cancer Res* 2013;73:2345-56)。このように、ピルフェニドンは、抗線維化作用のほか癌細胞の増殖抑制作用が多方面から示唆されてきている。以上より、抗線維化作用と癌抑制作用の関連性について検討することは、IPFと肺癌に共通する病態を探ることにもつながり、今後の重要な課題である

本研究の限界は、1) 二施設の後方視的研究、2) 解析できていない交絡因子が存在する可能性、3) ピルフェニドンの投与量と投与期間が個々で異なり、低用量の肺癌抑制効果は不明であること、4) ピルフェニドン群のn数が少ないこと、5) 一般的なIPFより予後の良い患者が含まれている可能性があること、6) 呼吸機能の欠損データの存在 (ピルフェニドン投与群3.6%、非投与群11.8%)、などである。但し、感度解析で有意な影響はなかった。

IPFにおいて、肺癌は重要な予後因子である。本研究は、ピルフェニドンが肺癌発症を抑制する可能性を示唆する初めての報告である。最近の基礎研究からピルフェニドンの癌抑制作用に関する報告が集積されてきており、我々の研究結果を支持するものと考えられるが、今後多施設前向き研究で検証する必要がある。