

## 特発性肺線維症の治療最前線

吾妻安良太

日本医科大学大学院医学研究科呼吸器感染腫瘍内科学

### Recent Topics in Treatment for Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Arata Azuma

Department of Pulmonary Medicine/Infection and Oncology, Nippon Medical School Graduate School of Medicine

#### Abstract

Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a devastating and fatal disease of unknown etiology. Survival of IPF is estimated at 3 to 4 years from first medical assessment for idiopathic interstitial pneumonias (IIPs). Currently, available therapies for IPF include corticosteroid and immunosuppressant for anti-inflammatory actions unfortunately no improvements were noted for the survival of IPF. Recently, several clinical studies report on the antifibrotic outcomes for new agents of IPF. Pirfenidone, Interferon (IFN)- $\gamma$ , and N-acetylcysteine (NAC) are promising agents for IPF.

We confirmed the efficacy of pirfenidone as a significant inhibitor for the deterioration of pulmonary functions and for decreasing the number of patients with acute exacerbations during a well designed, double blind placebo controlled randomized clinical trial in Japan. Furthermore, we adopted new methods for assessing dynamic pulmonary function by measuring minimum values of desaturation during 6 minutes walking at constant speed. Interstitial pneumonia in patients with Hermansky-Pudlak syndrome has been treated with pirfenidone in US. Pirfenidone successfully prevents worsening of %FVC for patients with %FVC > 60%, but not for the group %FVC  $\leq$  60%.

Treatment with IFN- $\gamma$  for IPF has been conducted in North America, but IFN- $\gamma$  could not improve progression-free survival for the intent-to-treat group. However, IFN- $\gamma$  significantly decreased the mortality ratio in patients with %FVC > 60%.

Recently, the evaluation of effective drugs for IPF has focused on dynamic pulmonary functions such as 6 minutes walk test, as pathological evaluation of IIPs is not recognized as a gold standard for estimating survival of patients with IPF.

In this review, we introduce new strategies for the evaluation, and compounds for the treatment of IPF.

(日本医科大学医学会雑誌 2006; 2: 192-201)

**Key words:** idiopathic pulmonary fibrosis (IPF), pirfenidone, interferon- $\gamma$ , N acetylcysteine, 6 minutes walking test

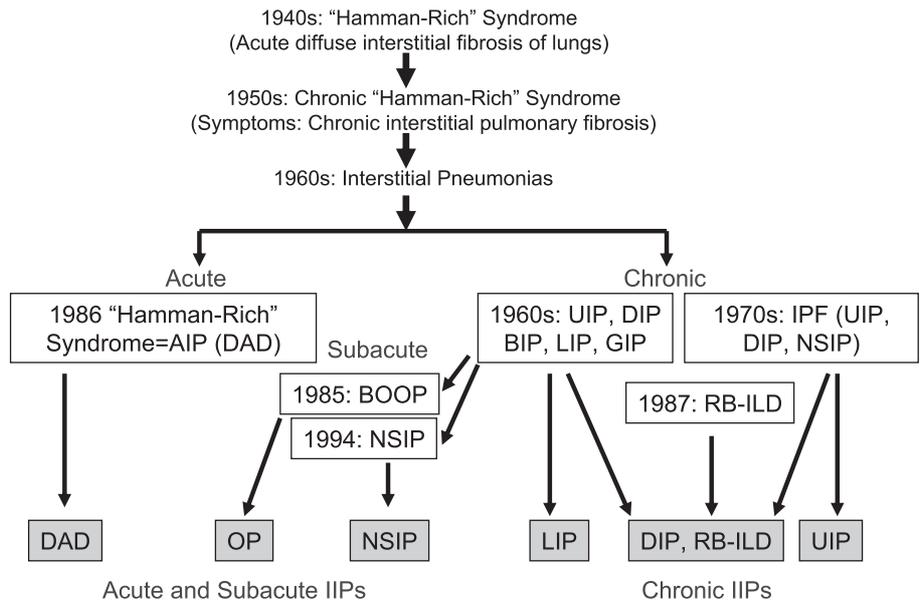


Fig. 1 Historical Progression of the Classification of the IIPs

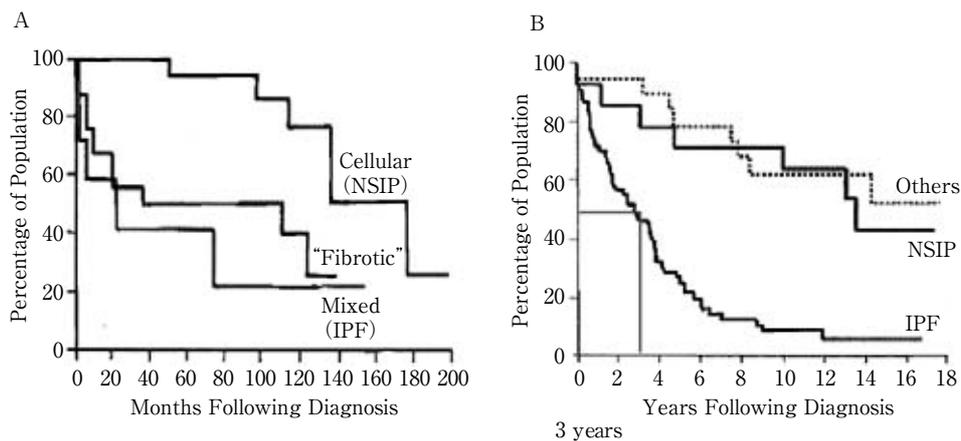


Fig. 2 Survival Curves in IIPs Demonstrating the Influence of Histologic Features on Prognosis

はじめに

特発性間質性肺炎は厚生労働省特定疾患に指定される呼吸器難病である。なかでも特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis ; IPF) は最も予後不良で、予後の改善に寄与する治療法の開発研究が重要な課題である。本稿では近年、わが国をはじめ、欧米諸国で展開された治療法の開発研究を紹介する。その治療を論じるためには、まず背景にある疾患概念の変遷に言及しておく必要がある。

特発性間質性肺炎の分類と予後

間質性肺炎の歴史は、1940年当時 Hamman と Rich によって急性型の間質性肺炎に始まると理解されている。(実は米国医学以前、独医学時代に Wilhelm v. Leube, 1895年著の内科書にはすでに Interstitielle Pneumonie の記載がある。レントゲンが X 線を発見する前の話である) 主に米国学派によって病理学的分類が進められ、現在では原因不明の間質性肺炎が7つに分類されている (Fig. 1)。わが国は1990年代まで独自の概念表記をとってきたが、HRCT や外科的肺生検など診断手技の進歩と、国際的整合性を考慮して疾患概念の統一を図ることになった。1994年、

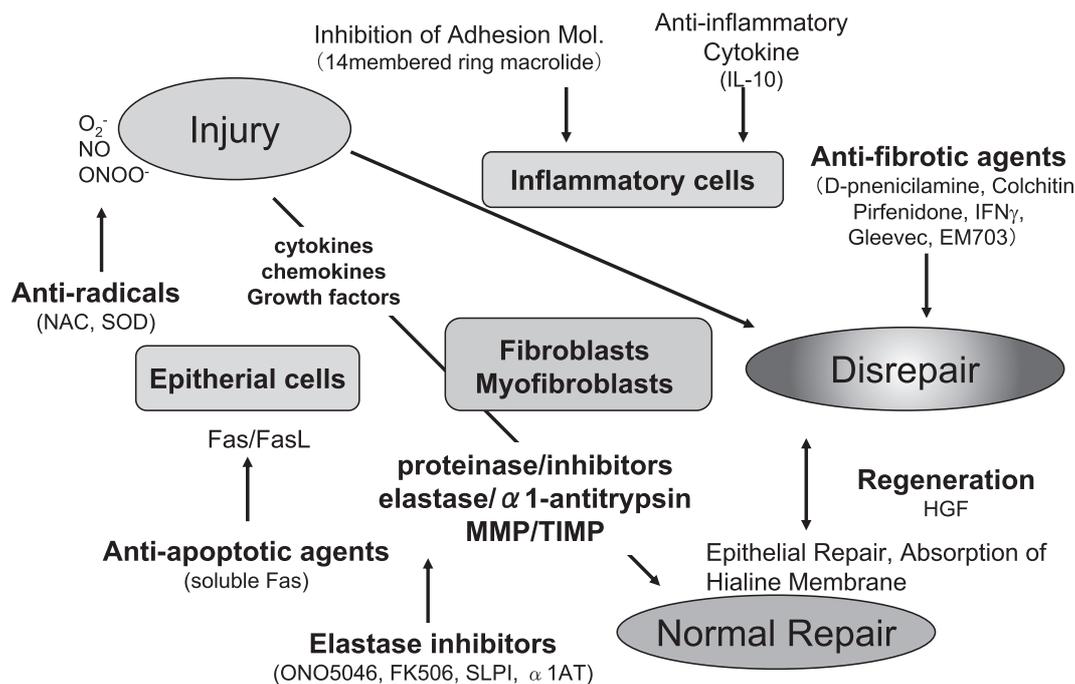


Fig. 3 New Strategic Points of Treatment for Pulmonary Fibrosis — Based on Lung Injury and Repair —

Kaztenstein が非特異型間質性肺炎 (NSIP) の病理分類を導入してから、特発性肺線維症 (IPF) の予後はさらに悪くなった。IPF の疾患概念がより明確に診断できるようになった結果であると考えられる (Fig. 2)。<sup>1</sup>

一方、病態、病因については様々な議論がなされてきた。肺障害が先行し、正常な再生修復ができないために、線維芽細胞の増殖と細胞外基質の増加を認める疾患と理解されている (Fig. 3)。治療法は抗炎症作用を期待したステロイドや免疫抑制剤が現行の主体をなしているが、生命予後の改善には至っていない。近年、オキシダント制御や抗線維化作用を期待する治療薬の臨床試験が導入されている。本稿では IPF を対象にわが国で推進してきたピルフェニドン、欧米で展開されてきたインターフェロン $\gamma$ 、N アセチルシステイン内服治療を紹介する。

#### インターフェロン $\gamma$ 療法

インターフェロン $\gamma$  は線維化病態の進行を抑制することで期待されている。IPF 患者肺組織切片の研究から、IPF 患者では IFN- $\gamma$  が欠乏し、TGF- $\beta$ 1 の発現が増加していることが報告され、IFN- $\gamma$  の欠乏が IPF 病態の進行に寄与する可能性が示唆されている<sup>2,4</sup>。以上、IFN- $\gamma$  の補充治療の考え方に基づき、臨床試験として遂行したのが Ziesche らであり、1999 年、IFN- $\gamma$

(IFN- $\gamma$ 1b, Imukine, Boehringer Ingelheim, Vienna, Austria) がステロイド治療に抵抗性を示す IPF 患者の呼吸機能を改善させ、その臨床試験 (PhII) 結果が New England Journal of Medicine 誌に発表された<sup>5</sup>。IPF 患者 18 例について検討を行い、9 例には経口ブレドニゾロン (PSL) 単剤治療 (1 日用量 7.5 mg, 患者の症状に応じて 25~50 mg まで増量可) を、残り 9 例には IFN- $\gamma$ 1b 200  $\mu$ g (週 3 回皮下注射) と経口 PSL 7.5 mg (1 日 1 回) の併用治療を 12 カ月間施行した。

その結果、PSL 単剤投与群 9 例すべての患者で肺機能の悪化が見られたのに対し、IFN- $\gamma$  と PSL 併用患者においては総肺気量および安静時動脈血酸素分圧 (PaO<sub>2</sub>) が大きく改善した (Fig. 4)。また、重篤な副作用はなく、発熱、悪寒、筋肉痛が見られたが、投与開始 9~12 週には消失した。

以上、Ziesche らのパイロット試験結果を受けて、2000 年 10 月から北米において PhIII 試験が開始され、2001 年 8 月までに北米・欧州において 330 名の IPF 患者を対象に 1 年間の治療試験が展開された。試験中断は約 20% と許容できる脱落率の範囲内にあり、安全性においても非常に認容性の高い試験が遂行された。

2002 年 8 月に試験が終了し、同年 9 月のヨーロッパ呼吸器学会 (ストックホルム) において試験成績が公表された。その結果、全体解析では主要評価項目と

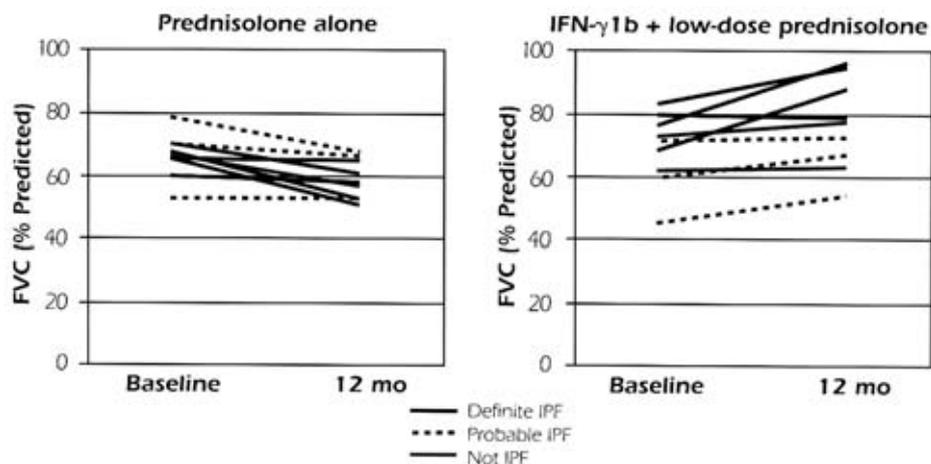


Fig. 4 Phase II Clinical Study of IFN $\gamma$ 1b in patients with IPF

Table 1 Exploratory Analysis of Actimmune IPF Phase III Results

<ul style="list-style-type: none"> <li>Protocol-eligible patients</li> <li>Death rate                             <ul style="list-style-type: none"> <li>IFN <math>\gamma</math> 1b 12/149 (8.1%)</li> <li>Placebo 24/153 (15.7%)</li> </ul> </li> </ul>			
			$p = 0.055$
<ul style="list-style-type: none"> <li>FVC &gt; 60% or = &lt; 60%</li> <li>Death rate</li> </ul>			
	FVC > 60%	FVC = < 60%	
IFN $\gamma$ 1b	3/90 ( 3.3%)	13/72 (18%)	
placebo	12/92 (13.0%)	16/76 (21%)	
<i>p value</i>	0.02	0.75	
Mortality	74% decrease	little	

した「進行の見られない生存期間」を比較するとプラセボ群との間に有意差が認められなかった。また副次評価項目とした「死亡率」も有意差が見られなかった。しかし、相別解析における%努力肺活量 (%FVC) > 60% の症例に限り比較すると死亡率に有意差が認められた ( $p=0.02$ ) (Table 1)。

大規模臨床試験の結果から、相別解析の結果は慎重に解釈する必要があるが、治療介入時期が早いほど、有効性が期待できる結果であった。

実際に軽症・中等症例を対象とし、生存期間を主要評価項目とした臨床試験(目標症例数: 600名, 参加施設: 60施設)が再度開始されている (INSPIRE study)<sup>6</sup>。

Ziesche らの 18 症例のその後であるが、Atlanta における 2002 年の ATS, InterMune Reception において、IFN- $\gamma$  併用群 9 例のうち 2 例、非併用群 9 例のうち 7 例の死亡症例が出ているとの経過報告があった。

これらの症例はエントリー時の%FVCがいずれも 60% 以上を示しており、治療により生存に有意差の出る病期であると期待される。

### ピルフェニドン

#### 1) 非盲検オープンラベル試験 (米国)

米国において、1995 年から IPF 有症患者 54 例を対象に非盲検オープンラベル試験が行われた<sup>7</sup>。本邦におけるピルフェニドン無作為化二重盲検比較試験(第 II 相臨床試験)と異なり、対象が推定生存期間 18 カ月以下の進行病期であることで、すでにプレドニン (PSL) や免疫抑制薬を服用しており、無治療患者は 54 例中 8 人のみであった。また、臨床試験開始と共に免疫抑制薬の中止や PSL の 5~7 日ごとの減量・中止が規定されていた。

効果判定は生存期間と呼吸機能の変化が用いられ、その結果、生存期間は投与開始から 25 カ月間の死亡率が 38.9% で、1 年後の推定生存率 78%、2 年後の推定生存率 63% であった。

呼吸機能検査では、診断時から登録までの間に FVC, TLC の平均値が有意に低下していたのに対し、ピルフェニドン投与後 6 カ月後では約 7 割の症例で呼吸機能の安定化もしくは改善が得られた。酸素飽和度に関しては、ピルフェニドン投与開始後 12 カ月間は労作時酸素飽和度および酸素吸入量が安定し、9% は酸素中止が可能であった。併用療法の減量と中止においては、ピルフェニドン投与開始後 2 カ月以内の PSL 中止可能例は 83%、残り 17% が 10~15 mg までの減量可能で、免疫抑制薬服用患者は全例が中止可能であった。本試験は非無作為化臨床試験であるが、推定

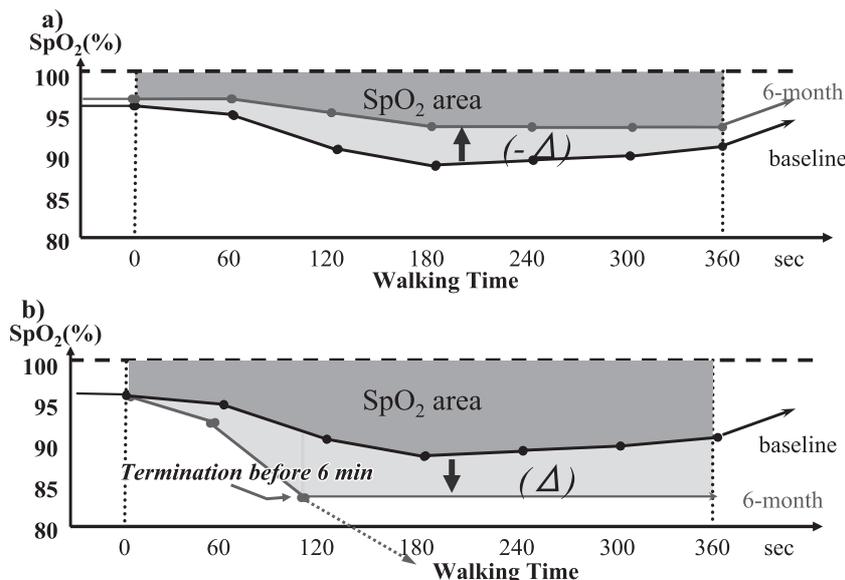


Fig. 5 Scheme of Change of SpO<sub>2</sub> during 6 Minutes Exercise on Treadmil

生存期間 18 カ月以下の末期患者を対象としてピルフェニドン投与後に呼吸機能が安定したことを確認、以上の結果からピルフェニドンは IPF に対し期待される薬剤とされた。

## 2) 無作為化二重盲検比較試験 (第 II 相臨床試験, 日本)

日本においては、2000 年 12 月から当時の診断基準で「慢性型特発性間質性肺炎」(現在の診断基準における IPF に相当) 成人患者 107 例 (ピルフェニドン群 72 例, プラセボ群 35 例) を対象に第 II 相臨床試験が行われた<sup>8</sup>。米国における臨床試験と異なり、軽症から中等症患者を対象とし、免疫抑制薬投与患者、PSL 換算量として 10 mg/日 を超過するステロイド投与患者は除外された。また、呼吸機能の改善を短期間で検証するために「treadmill を用いた 6 分間定速歩行試験」による血中酸素飽和度最低値の改善を有効性の指標とした (Fig. 5)。従来の「6 分間歩行試験」は呼吸機能の改善と共に歩行速度や歩行距離が個別に変化するため、治療前後で適正な薬効評価が行いにくかったが、定速運動負荷による評価を行うことにより、客観的で高感度の評価指標として導入された。

その結果、6 カ月間の中間解析時点で急性増悪例が 107 例中 5 例 (4.3%)、プラセボ群に偏って報告されたことから、効果安全性評価委員会の答申を受けて、9 カ月の時点でキーオープンし、解析が行われた。

主要評価項目である 6 分間定速歩行試験の歩行完遂例では、6 カ月後 SpO<sub>2</sub> 低下面積において、ピルフェ

ニドン群がプラセボ群と比較し有意に改善を示し、6 分間歩行試験中の最低 SpO<sub>2</sub> は、6 カ月後、9 カ月後共にピルフェニドン群がプラセボ群と比較し有意に悪化しない傾向が認められた。SpO<sub>2</sub> 低下面積は SpO<sub>2</sub> 最低値と高い相関を示した (Fig. 6)。副次的評価項目では、呼吸機能検査値の変化はピルフェニドン群において、6 カ月後、9 カ月後ともに、VC と TLC が有意な改善度を示したが、安静時 PaO<sub>2</sub> の変化、血清 KL-6、SP-D マーカー値の変化においては両群間に有意差を認めなかった (Fig. 7)。一方、画像所見解析においては、蜂巢肺の減少・消失は認めなかったものの、スリガラス様陰影が減少する症例が認められ、ピルフェニドンが早期の線維化期に対して抑制的に働いている可能性が示唆され、結果的に運動耐用能の悪化を抑制したものと考えられた。

ピルフェニドン投与例における有害事象は、米国における臨床試験と同様、光線過敏症 (49.3%)、食欲不振 (27.4%)、胃部不快感 (23.3%)、悪心 (21.9%) などが認められたが、いずれも投与量減量などにより試験続行が可能であった (Fig. 8)。光線過敏症に関しては、約半数の症例に認められたことから、現行の第 III 相臨床試験ではサンスクリーンを塗布して進められている。

日本での第 II 相臨床試験から、米国の臨床試験同様、呼吸機能の悪化を抑制し、さらに急性増悪の頻度を低下させた。以上の結果をもとに、低用量投与群 (1,200 mg/day) を含めた 3 群間での第 III 相臨床試験が開始された。第 II 相臨床試験と異なる点は、2004

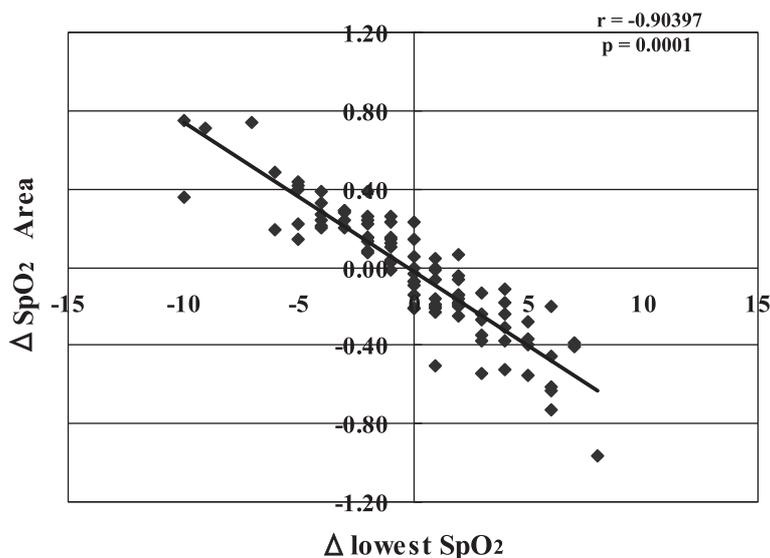


Fig. 6 Correlation of delta SpO2 Area with delta lowest SpO2

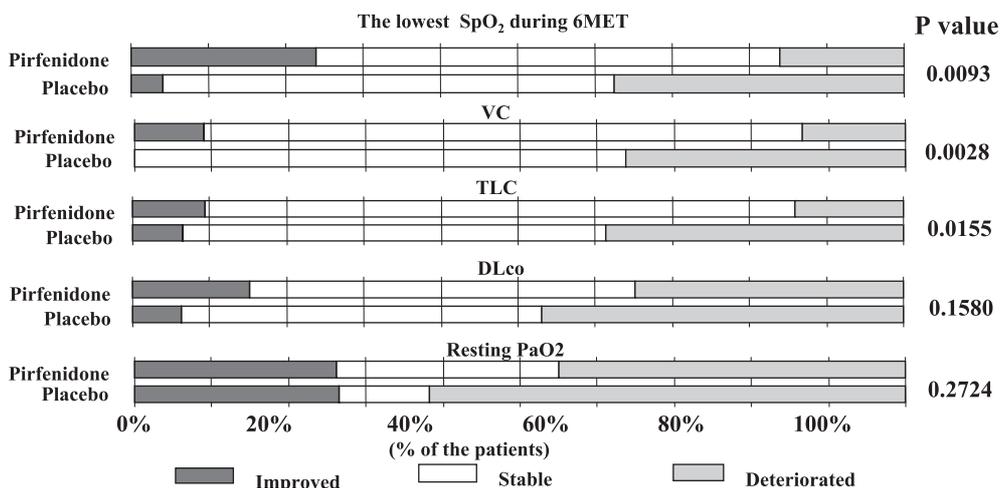


Fig. 7 Categorized Analysis of the Lowest SpO<sub>2</sub> during 6MET and pulmonary functions in the full analysis set (all patients)

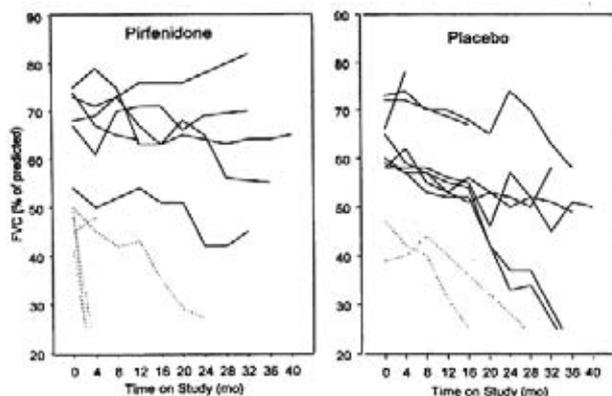
(Observation period: 0 - 9 month)

	Number of patients		<i>P=0.0031</i>
	total	acute exacerbation (%)	
<b>Pirfenidone</b>	72	0 (0)	
<b>Placebo</b>	35	5 (14.3)	

P-Value obtained using Fisher exact test comparing variance between PFD and placebo.

Note: One patient in PFD group experienced acute exacerbation 42 weeks after the initiation of the treatment. During the double blind period, the number of patients with acute exacerbation were 0 for PFD and 5 for placebo group. Statistically significant difference between the groups (p = 0.0031).

Fig. 8 Number of Patients with Acute Exacerbation



In case of %FVC > 50%, pirfenidone can inhibit worsening of %FVC, however, in case of %FVC < 50%, pirfenidone can not inhibit its decline.

Fig. 9 Time Course of Change of %FVC in HPS Patients Treated with Pirfenidone

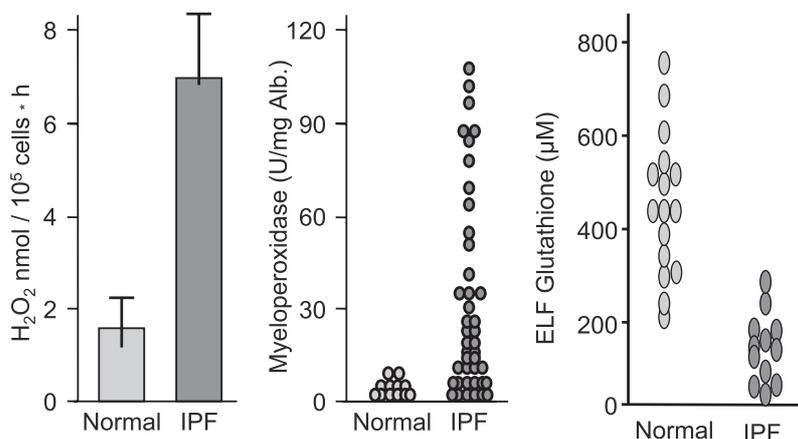


Fig. 10 Oxidant Imbalance in IPF

年に発表された厚労省びまん性肺疾患調査研究班の第4次改訂<sup>9</sup>に基づいてIPF患者が選択されていること、6分間定速歩行試験でSpO<sub>2</sub>が安静時と労作時で5%以上の差があり、なおかつ、労作時SpO<sub>2</sub>が85%以上の患者を選択している点である。また、ピルフェニドン漸増方法が、2日ごとの増量から2週間毎の増量に変更されるなど、前回の臨床試験をもとに改良が加えられた。2005年8月にエントリー終了となり、解析結果の発表が待たれている。

### 3) Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) に対するピルフェニドンの有用性 (米国)

Hermansky-Pudlak syndrome (HPS) は主にHPS遺伝子の変異により発症する先天性疾患で、肺線維症の合併は生命予後因子の一つである。一般的にHPSの肺線維症に対しては、ステロイドや免疫抑制薬の投

与が行われているが、IPF同様、有用性は証明されていない。2002年に報告されたHPS患者21人を対象としたピルフェニドンの二重盲検比較試験では、ピルフェニドン群はプラセボ群と比較し、肺活量が1年あたり約8%、ゆっくり減少すると報告され、その有用性が示唆された<sup>10</sup>。HPSに対してもIPF同様、ピルフェニドンによる肺線維症発症の予防や進行の遅延化が期待されている。%FVCの60%以上の非進行例では有効性が顕著であった (Fig. 9)。

### Nアセチルシステイン (欧州, 日本)

NACは日頃わが国では気管支喘息や慢性気管支炎に対する吸入去痰剤として使用されている。抗酸化作用があり、オキシダントによる肺障害を防御する薬剤として、またグルタチオン産生の前駆物質として期待

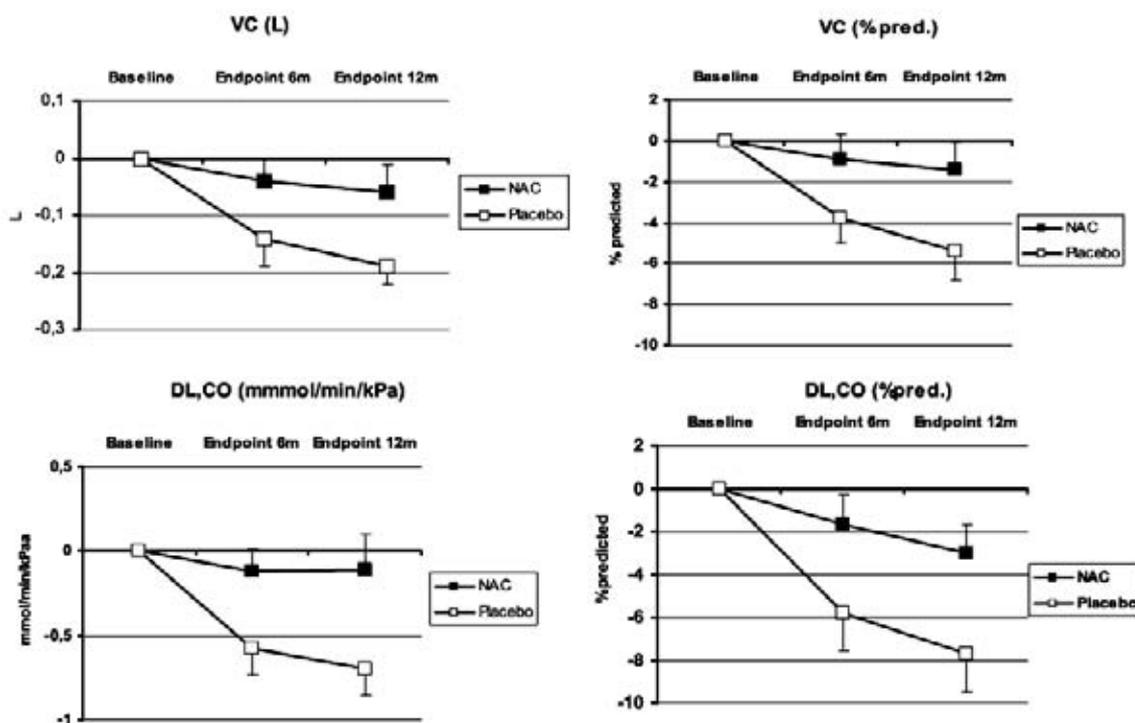


Fig. 11 Results of the NAC Therapy

Table 2 Univariate analysis of survival in patients with usual interstitial pneumonia

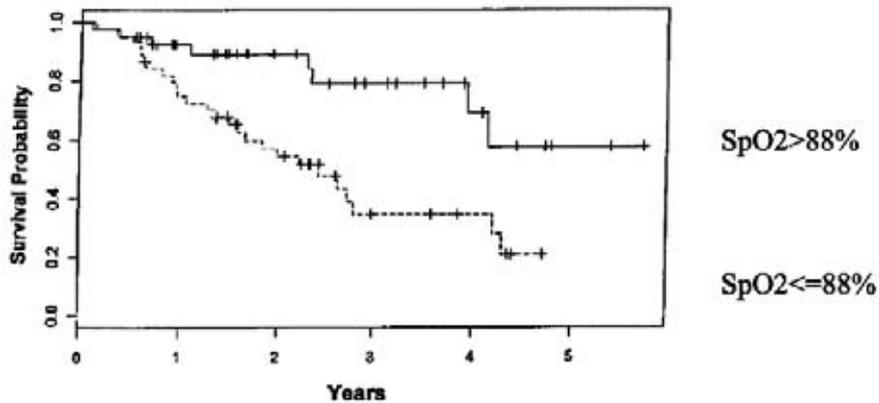
Parameter	Hazard Ratio (95% CI)	p Value
Demographic age, yr	1.00 (0.97 ~ 1.04)	0.81
Male sex	1.05 (0.53 ~ 2.08)	0.89
Positive smoking history	0.62 (0.31 ~ 1.24)	0.18
Physiology FVC, L	0.65 (0.42 ~ 1.00)	0.05
FVC, per 10% predicted	0.84 (0.69 ~ 1.00)	0.06
FEV <sub>1</sub> , L	0.58 (0.33 ~ 0.99)	0.04
FEV <sub>1</sub> , per 10% predicted	0.86 (0.73 ~ 1.01)	0.07
DLCO ml/min/mm Hg	0.95 (0.87 ~ 1.03)	0.21
DLCO, per 10% predicted	0.85 (0.68 ~ 1.06)	0.13
Timed walk test desaturation	3.25 (1.47 ~ 7.20)	0.0016
Resting saturation	0.91 (0.77 ~ 1.08)	0.27
Maximal distance, per 10 ft	0.997 (0.989 ~ 1.006)	0.53
HRCT CT-fib	1.23 (0.73 ~ 2.07)	0.43

Definition of abbreviations: CI=confidence interval; CT-fib = semiquantitatively scored interstitial opacity on high-resolution computerized tomography(25); desaturation = oxygen saturation of 88% or less on 6MWT; DL<sub>CO</sub> = carbon monoxide diffusion capacity; UIP = usual interstitial pneumonia.

がもたれている。元来、IPFではH<sub>2</sub>O<sub>2</sub>濃度ならびに好中球ペルオキシダーゼ濃度が上昇し<sup>11</sup>、気道上皮被覆液中のグルタチオン濃度が低下している<sup>12</sup> (Fig. 10)。

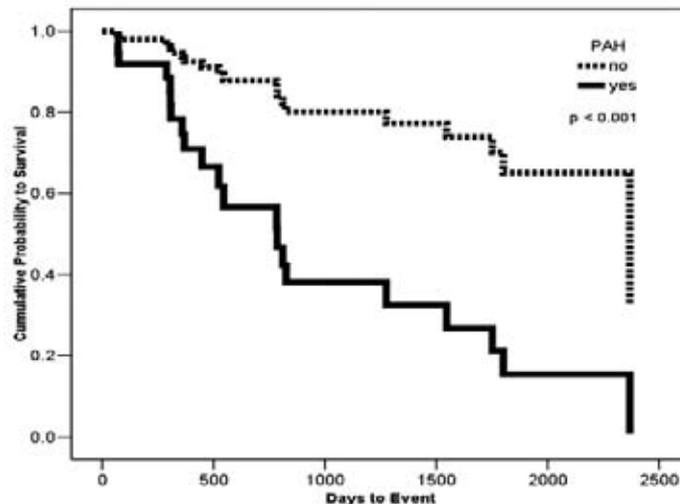
1997年、ドイツのBehr教授は高用量経口NAC療法が肺線維症患者に対して有効であると報告し、本剤

の抗酸化作用に注目した<sup>13</sup>。肺線維症患者を対象にNACは1日600mg×3回、12週間経口投与された。その結果、血漿総グルタチオンはNAC治療前後で軽度上昇し、BAL中および気道上皮被覆液中の総グルタチオンはNAC治療前後で明らかに上昇した。聴診所見では、cracklesの強度または聴取範囲が22%で



Kaplan-Meier survival curve for patients with usual interstitial pneumonia (UIP) grouped by desaturation (oxygen saturation of 88% or less) on 6MWT (desaturators, dashed line; nondesaturators, solid line;  $p = 0.0018$ ).

Fig. 12 Prognostic value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia



(---);  $mPAP < 25\text{mmHg}$ , (—);  $mPAP > 25\text{mmHg}$ . Survival ratio is significantly worse in PAH rather than low PAP in patients with IPF.

Fig. 13 Pulmonary Artery Hypertension as a Predictor of Survival in IPF

減少し、呼吸困難感は50%で改善した。呼吸機能検査では、治療前観察期間で悪化傾向を示したものが、NAC治療後12週には改善傾向がみられた。以上の結果より、高用量のNAC経口治療は肺線維症患者の補助療法として有効であると報告された。

2004年、欧州グループからBehrらの報告を確認するための大規模試験が企画され、無作為化臨床試験の報告がなされた(IFIGNIA Study)。IPF 184症例をNAC投与群(内服で1,800 mg/日)とプラセボ群に分け、プレドニゾロン(0.5 mg/kg/日より開始し漸減)とアザチオプリン(2 mg/kg/日)を基本療法と

した結果、12カ月後NAC投与群でVC、DLcoの低下が有意に抑制された(Fig. 11)。しかし、生命予後の改善には至らなかった<sup>14</sup>。

わが国ではパイロット試験としてNAC吸入療法が厚生省研究班事業として報告されてきた<sup>15</sup>。2005年から多施設共同研究(厚生労働科学研究「特発性肺線維症に対する画期的治療法に関する臨床研究」の一環として)、NACの吸入療法試験が重症度IあるいはII(安静時 $PaO_2$  70 torr以上、かつ労作時 $SpO_2$  90%以上)を対象に開始され、わが国でも公費を投入した医師主導の臨床試験が始められており、臨床的有用性が期待

されている。

### 新しい薬効評価の試み

2002年, AtlantaのATSでわが国から発表したピルフェニドン臨床試験結果は有効性もさることながら, そのトレッドミル定速歩行評価法が注目をあびた。SpO<sub>2</sub>の低下は酸素消費を反映し, 薬剤評価のみならずIPFの生命予後を反映する可能性を示していた。その後, 歩行試験に併行したSpO<sub>2</sub>の変化, 歩行距離の変化などが予後判定に有用であるとする報告が複数の論文として提出された。Lamaらの報告でも「最大努力の歩行距離」が予後を反映する指標であると証明された(**Table 2**)<sup>16</sup>。その後, 予後を反映する指標はけっして病理学的分類のみによることなく, 複数の指標が掲げられた。同じUIPパターンを呈するIPFであっても6分間歩行試験でSpO<sub>2</sub><88%となる患者群は予後が不良であった(**Fig. 12**)<sup>16</sup>。また, 肺動脈圧>25 mmHgである肺動脈高血圧症を伴う群では, それ以下の群に比べて予後が良好であると報告されている(**Fig. 13**)<sup>17</sup>。こうした複数のパラメーターを総合して考えることが, これからのIPF治療の有効性を評価する上で重要であると考え。今後は独立した予後因子を検出し, もっとも予後を的確に反映する複合指標を模索する必要性を感じている。

### まとめ

わが国ではじめて展開したピルフェニドン大規模臨床試験, ならびに欧米で展開されているインターフェロン $\gamma$ 療法, Nアセチルシステイン療法を概説した。日本医科大学もこうした呼吸器難病治療に中心的に取り組む施設として, 関連施設を含めていっそう充実した展開をしていきたい。

### 文 献

- King TE: Clinical Advances in the Diagnosis and Therapy of the Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172: 268-279.
- Majumdar S, Li D, Ansari T, Pantelidis P, Black CM, Gizycki M, du Bois RM, Jeffery PK: Different cytokine profiles in cryptogenic fibrosing alveolitis and fibrosing alveolitis associated with systemic sclerosis: a quantitative study of open lung biopsies. *Eur Respir J* 1999; 14: 251-257.
- Prior C, Haslam: In vivo levels and in vitro production of interferon-gamma in fibrosing interstitial lung diseases. *Clin Exp Immunol* 1992; 88: 280-287.
- Broekelmann TJ, Limper AH, Colby TV, McDonald JA: Transforming growth factor beta 1 is present at sites of extracellular matrix gene expression in human pulmonary fibrosis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1991; 88: 6642-6646.
- Ziesche R, Hofbauer E, Wittmann K, Petkov V, Block LH: 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: 1264-1269.
- <http://investor.intermune.com/>, Company Announces Plans for Pivotal Phase III Trial of Actimmune in IPF. July 29, 2003.
- Raghu G, Johnson WC, Lockhart D, Mageto Y: Treatment of idiopathic pulmonary fibrosis with a new antifibrotic agent, pirfenidone—Results of prospective, open-label phase II study—. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 1061-1069.
- Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, Sato A, Kudoh S, Members of Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan, Raghu G: A Double Blind And Placebo-Controlled Clinical Study Of Pirfenidone In Patients With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171: 1040-1047.
- 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編:「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」, 2004, 南江堂, 東京.
- Gahl WA, Brantly M, Troendle J, Avila NA, Padua A, Montalvo C, Cardona H, Calis KA, Gochuico B: Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Padlucak syndrome. *Mol Genet Metab* 2002; 76: 234-242.
- Cantin AM, North SL, Fells GA, Hubbard RC, Crystal RG: Oxidant-mediated epithelial cell injury in idiopathic pulmonary fibrosis. *J Clin Invest* 1987; 79: 1665-1673.
- Cantin AM, Hubbard RC, Crystal RG: Glutathione deficiency in the epithelial lining fluid of the lower respiratory tract in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 370-372.
- Behr J, Maier K, Degenkolb B, Krombach F, Vogelmeier C: Antioxidative and clinical effects of high-dose N-acetylcysteine in fibrosing alveolitis. Adjunctive therapy to maintenance immunosuppression. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 56: 1897-1901.
- Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Dekhuijzen R, Jansen HM, MacNee W, Thomeer M, Wallaert B, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Verschakelen J, Flower CD, Capron F, Petruzzelli S, De Vuyst P, van den Bosch JM, Rodriguez-Becerra E, Corvasce G, Lankhorst I, Sardina M, Montanari M; IFIGENIA Study Group: High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 353: 2229-2242.
- 石井芳樹, 北村 諭, 杉山幸比古: 特発性間質性肺炎に対するN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法: オープン臨床試験における有効例の解析. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班, 平成12年度研究報告書.
- Lama VN, Flaherty KR, Toews GB, Colby TV, Travis WD, Long Q, Murray S, Kazerooni EA, Gross BH, Lynch JP 3rd, Martinez FJ: Prognostic Value of Desaturation during a 6-Minute Walk Test in Idiopathic Interstitial Pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 1084-1090.
- Lettieri CJ, Nathan SD, Barnett SD, Ahmad S, Shorr AF: Prevalence and outcomes of pulmonary arterial hypertension in advanced idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2006; 129: 746-752.

(受付: 2006年7月31日)  
(受理: 2006年9月22日)