

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Tazawa R, Ishimoto O, Ohta H, Suzuki T, Maemondo M, Ebina M, Hagiwara K, Nakata K, Nukiwa K.	Granulocyte-macrophage colony stimulating factor inhalation therapy as a treatment for pulmonary alveolar proteinosis.	<i>Eur. The 13th European Respiratory Society Annual Congress. September 30, 2003. Vienna, Austria, : Resp. J</i>	22	377s	2003
Kudoh S, Keicho N.	Diffuse panbronchiolitis	<i>Semin Respir Crit Care Med (in press)</i>	24		2003
Fujii T, Hogg J, Keicho N, Vincent R, Van Eeden S, Hayashi S.	Adenoviral E1A modulates inflammatory mediator expression by lung epithelial cells exposed to PM10.	<i>Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol</i>	284 (2)	L290- L297	2003

研究成果の刊行に関する一覧表(16年度)

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
田澤立之, 貫和敏博	肺胞蛋白症のトランスレーショナル研究と新しい治療	工藤翔二, 中田紘一郎, 貫和敏博編	呼吸器疾患最新の治療	南江堂	東京	2004	26-31
田澤立之	肺胞蛋白症	萩原弘一編	呼吸器研修医ノート	診断と治療社	東京	2004	604-606

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田澤立之	肺胞蛋白症—顆粒球マクロファージコロニー刺激因子(GM-CSF)製剤吸入による治療例	分子呼吸器病	7	91-92	2005
田澤立之	特発性肺胞蛋白症のGM-CSF吸入治療と今後の展望	THE LUNG perspectives	13	101-107	2004
井上幸治、井上義一、新井徹、柏庸三、山本暁、田中高生、岡田全司、坂谷光則	低含量ベリリウム合金の使用者に認められたサルコイドーシスの一例	日本サルコイドーシス学会誌	22	79	2004
渡辺雅人、濱野栄美、寺川貴裕、内田寛治、中田光、慶長直人	肺胞蛋白症とGM-CSF	炎症と免疫	12(2)	111	2004
渡辺雅人、濱野栄美、寺川貴裕、内田寛治、中田光、慶長直人	特集/稀少疾患をめぐると最近の話題 肺胞蛋白症	呼吸器科	5(2)	459-463	2004
中田 光	新たな分子標的治療と臨床問題—肺胞蛋白症	日本内科学会誌	92	1227-30	2004
Arai T, Hamano E, Inoue Y, Ryushi T, Nukiwa T, Sakatani M, Nakata K.	Serum neutralizing capacity of GM-CSF reflects disease severity in a patient with pulmonary alveolar proteinosis successfully treated with inhaled GM-CSF.	Respir Med	Dec:98(12)	593-613	2004

Presneill JJ, Nakata K, Inoue Y	Seymour JF. Pulmonary alveolar proteinosis.	Clin Chest Med.	Sep;25(3)	286-8.	2004
Trapnell, B. C., J. A. Whitsett, and K. Nakata.	Pulmonary alveolar proteinosis	N Engl J Med	349	1089	2004

VII. 研究成果の刊行物・別刷

分子呼吸器病

別刷

肺サーファクタント分子病態研究会

-肺サーファクタントと肺細胞の生理と病態-

肺胞マクロファージの分化・増殖の研究から 肺胞蛋白症の病因解明に至る道のり

中田 光*

はじめて肺胞マクロファージをみたときのことは、いまでも忘れられない。いまから思えば、そのことがきっかけとなって、私は一内科医から競争の激しい研究者の世界へと足を踏み入れたわけだ。

1 肺胞マクロファージの局所増殖

東芝病院で気管支鏡検査をはじめた1986年ごろ、そのころ、はよりの気管支肺胞洗浄法を使って、私は肺炎や結核、びまん性肺疾患の診断に夢中になっていた。気管支肺胞洗浄液中の細胞の90%は、肺胞マクロファージである。ギムザ染色して検鏡すると、大小濃淡さまざまな形をしたマクロファージがあらわれて、私は思わずみとれてしまった。ところが、診断の決め手になるのはリンパ球や好酸球である場合が多く、肺胞マクロファージの情報はほとんど役立たなかった。当時の免疫学者は、リンパ球については非常に詳しく研究していたが、マクロファージの研究者は少なく、病気とのかかわりは霧に包まれたようだった。

肺胞マクロファージについて知りたい、ちょうど一目惚れした片思いの異性のことをなるべく沢山知りたいと思う若者に似て、教科書や文献を集めては読んだ。ある日、『マクロファージ』という本を見つけ、読んでみるとマクロファージの起源については100年にも及ぶ長い論争があるのを知って、さらに引き込まれていった。著者の徳永徹先生は当時、目黒にあった国立予防衛生研究所（以下、予研）の部長をされており、肺胞マクロファージのことを教えてほしいと思って幼稚な手紙を書いた。

案の常、お返事はいただけなかったが、私も忘れかけたころ、突然、徳永先生から東芝病院へお電話をいただいた。「君にぜひ会いたがっている人がいるから明日、予研にきなさい」という。

私を待っていてくださったのは、赤川清子先生という細胞免疫部の室長で、当時40歳くらいの油が乗り切った気鋭の免疫学者だった。

赤川先生は、「診断のために肺胞マクロファージを活用するという研究も重要ですけど、私はもっと面白いアイデアをもっています。マウスで発見したことをヒトの肺胞マクロファージで確かめてみたい」と仰られ、ご自分のアイデアと研究の面白さを話された。免疫学の素養もマクロファージに関する知識もほとんどゼロに近かった私は、この話をまるで異星人の言葉のように聞いていた。しかし、赤川先生に、それまで出会った研究者とは違う雰囲気を感じていた。農学部の卒業研究や医学部の教養時代にも研究室に出入りしていたが、そこで出会った研究者は皆しかめっ面をして暗かった。研究は、苦しく辛いものというイメージが私の中に完全にできあがっていたのだ。対照的に、赤川先生は研究が楽しくて仕方がないといった雰囲気を漂わせていた。

つぎの週から、東芝病院で診断のために採った肺胞洗浄液の残りを大事に釣用のクーラーボックスに収めて予研へと通うこととなった。病院の先生方は、私が釣に凝っていて毎週夜釣りへ出掛けるものと思っていたらしい。赤川先生は肺胞マクロファージの起源を研究していた。当時、およそ2つの説があっ

* NAKATA Koh/国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部 細菌性呼吸器疾患研究室

た。一つは MPS 学説といって、骨髄に幹細胞があって、成熟して血液中の単球になり、全身の各組織に移動して固有の組織マクロファージに分化するという説である。もう一つは胎児のころに幹細胞に由来する前駆細胞が肺にやってきて在住マクロファージとなって必要に応じて分裂し、新しい細胞が供給されるという局所増殖説である。

赤川先生は、そのころ後者の説を支持するデータを出していた。マウスの肺胞マクロファージに顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) を加えて培養すると同じ形の細胞がどんどん増殖してコロニーをつくる。もう一つの増殖因子、マクロファージコロニー刺激因子 (M-CSF) を加えると、やはり増殖するけれども、紡錘形のマクロファージになる。マウスの肺からは GM-CSF が放出されることがわかっていたので、赤川先生はこの増殖因子によってマウスの肺胞マクロファージは肺胞内でどんどん増殖するのだろうと唱えたのである。

赤川先生と私は、ヒトの肺胞マクロファージを使って同じような実験をはじめた。ところが、ヒトの肺胞マクロファージはマウスのとは異なり細胞内器官が発達した大きな細胞で、表面抗原 (細胞表面の蛋白質) の種類も違っていた。培養して GM-CSF を加えると、増えるけれどもマウスのように集落をつくるまでには到らない。また、M-CSF ではほとんど増えないし、形も変わらないことがわかった。しかし、ヒトの肺胞マクロファージは培養すると何ヵ月間も生きつづけるから、マウスの肺胞マクロファージのように盛んに分裂しなくても肺の中で数を維持できるに違いない。私達はそう考えて結果を論文にまとめた。幸い、マウスの研究もヒトの研究も『Journal of Immunology』に別々に掲載された。

2 二元説に考えを改める

その後、私は赤川先生の下を離れて東京大学医科学研究所 (以下、医科研) 寄生虫研究部、結核予防会結核研究所、医科研内科を転々とし、研究をつづけた。この間、肺胞マクロファージの起源の問題は、人からオタクといわれようと頭から離れなかった。幸運にも、1991 年、駒込病院が骨髄移植した患者に肺胞洗浄をすることになり、毎週のように洗浄液が

送られてくるようになった。肺胞マクロファージの数や増殖力や染色体を注意深く観察すると、移植後 50 日ぐらいを境にして急速に移植した骨髄由来の (ドナーの) 肺胞マクロファージが増える。しかも、ドナー由来の細胞は肺胞で盛んに増殖していた。もし、肺胞マクロファージが肺での自己増殖だけでその数を維持しているとしたら、ドナー由来の肺胞マクロファージが増えるのはおかしい。少なくとも、肺胞マクロファージの一部は単球が肺にやってきてそれが肺で増えたものというふうに考えるとこの現象は矛盾なく説明できるのではないかと考えて、私は考えを修正することにした。一方、赤川先生はヒトの血液中の単球を GM-CSF を加えて培養すると、肺胞マクロファージそっくりの成熟したマクロファージに分化することをみつけて、肺胞マクロファージの起源は単球の肺への流入と、肺での自己増殖の 2 つからなるという二元説をとるようになった。

また、赤川先生と私は肺胞マクロファージのポピュレーションの維持について肺が産生する GM-CSF が不可欠とずっと考えてきたが、1994 年に発表された雑誌『Science』の論文によってその確信も揺らいでしまった。GM-CSF のノックアウトマウスは、予想に反して肺胞マクロファージがまったく減らなかったのである。GM-CSF のレセプターノックアウトマウスにしても結果は同じだった。ただ、このマウスは肺胞蛋白症という肺胞にサーファクタントとよばれるリン脂質と蛋白があつまる奇病に罹って死ぬ。このマウスの肺胞マクロファージは明らかに分化に異常があり、サーファクタントの処理能が低下していたのである。おそらく、肺が産生する M-CSF や IL-3 によって肺胞マクロファージの増殖は維持されるが、GM-CSF は肺胞マクロファージの分化と機能維持に必須の役割をになっているのであろう。

3 人生いたるところに青山あり

その後、1992 年から 1995 年までニューヨーク大学に留学中に私の医科研内科のポストは失われ、帰国後、微生物株保存施設という菌株の保存と分譲をする閑職に就かなければならなかった。先端研究を自負する医科研の中でほとんど見捨てられた施設で、研究費も研究設備も貧しく、しばらく何もでき

ずに失意の日々を送っていたが、1996年夏のO-157の大流行で病原細菌保存が見直されることとなり、わずかながら、研究費人も集まるようになった。私は、長年温めてきたヒトの肺胞蛋白症の病因研究をはじめた。GM-CSF ノックアウトマウスと同様に肺胞蛋白症の患者の肺胞マクロファージは、機能に異常がみられることは知られていたが、多くの人はヒトでもGM-CSFのシグナル伝達に異常があるのではないかと考え、GM-CSFのレセプターをシークエンスしたり、シグナル蛋白を調べていた。その結果、まれな先天性の肺胞蛋白症の一部にGM-CSFレセプターの変異があることがわかったが、肺胞蛋白症の90%以上を占める特発性肺胞蛋白症の病因はまったく不明のままだった。

GM-CSFのシグナル伝達を少し勉強したが、すぐにやめた。科学研究は、流行を追うかもしれないが、病因は流行を追わない。もう一度患者の肺胞マクロファージと肺洗浄液に立ちもどろう。そこで、特発性肺胞蛋白症の肺胞洗浄液の上清をマクロファージの培養系に添加してみた。すると、GM-CSFによるマクロファージの増殖は止まり、死滅してしまうことに気づいた。いくつかの実験を経て、1997年夏までにこの原因は、患者の肺にGM-CSFに結合し、活性を中和する蛋白があるためだという証拠を得た。後は、この物質を単離して同定するという力仕事になったが、患者の肺胞洗浄液は米のとぎ汁のようなドロドロの液で、硫酸沈殿するとどのフラクションにもGM-CSFとの結合活性が入ってしまう。かといって、FPLCのカラムに通すとすぐにつまってカラムがだめになってしまった。こうして、進歩のないまま、泥沼の精製をつづけていくうちに、研究費は底をつき、にっちもさっちもいかない状況に立ち入ってしまった。

“壁にぶちあたったら、論文を読み、先達の苦労の後を振り返れ”とこの時ばかりは、文献を読みあさった。肺サーファクタントの研究では、日本は先進国である。札幌医科大学の秋野豊明先生、黒木由夫先生らによる膨大な研究集積があった。そこで、知ったのは肺サーファクタントの成分のほとんどは、実はリン脂質だということだ。サーファクタントが蓄積する肺胞蛋白症は、実は肺胞リン脂質症だったのだ。さらに、札幌医科大学の人たちは、サーファク

タントから蛋白を採るのに洗浄液をブタノールで抽出し、リン脂質と分けるという方法を使っていた。ためしに、特発性肺胞蛋白症の洗浄液をブタノールで抽出してみると、水層にGM-CSF結合活性が集まることがわかり、一挙に精製が進んだ。

結局、この蛋白を精製単離するのに2年間かかった。精製してみると、それは、GM-CSFに対する自己抗体だった。ヒトの肺胞蛋白症もモデルマウス同様に抗体によるGM-CSFノックアウトだったわけである。その後、この自己抗体は患者血清中にも特異的に存在することがわかり、それまで患者は苦しい検査を受けなければならなかったのを血清を使って簡単に診断できる方法を確立した。

微生物株保存施設は、その後2000年の3月に廃止されたが、在任中の4年10ヵ月の間に私は施設を医科研の“千早城”と秘かによんで、勝たずとも負けない戦いを心に決めていた。いつか自分の研究がきっと患者の役に立つに違いないと思って、ほかの研究部とほとんど交流なしに、肺胞蛋白症の病因究明に没頭していた。その間、医科研ではヒト疾患モデルセンターやゲノムセンターが設立され、世の中の脚光を浴びた。気にならなかったといえば、嘘になる。しかし、何百億もかけて造った施設で一体どれだけの病気の原因を明らかにしたのだろうか？ 皆がトレンドを追いかけるのをみて、私は医者として“病気の原因はDNAやマウスモデルでなくて患者の臨床情報や検体から出発しなくては解明できない”という思いを余計に強くしていった。

おわりに

早いもので最初に赤川先生を予研に訪ねてから14年が過ぎた。赤川先生に出会わなかったら、どんな人生があっただろうか？ 医学研究は私の天職。それは私に夢を与えてくれるが、同時に研究は過酷で孤独だ。光が射したと思うのはほんの一瞬で、すぐにまた深い闇がやってくる。私はその闇の深さに怯え、自分の無力さ無能さに叩きのめされる。

しかし、赤川先生は一貫して明るく前向きに研究を楽しんで生きておられ、そんな苦しいときに会って話をすると、大いに勇気づけられて再び研究をつづけていけそうな気になるのである。

座談会

特集 呼吸器疾患の新たな展開：病態局面から分子標的制御へ

呼吸器疾患の分子生物学と臨床への橋渡し

日時 平成 15 年 3 月 22 日 (土)

場所 日本内科学会事務局

司会

曾根
河野
林
柿内
中田

三郎
修興
清二
聡司
光

(徳島大学分子制御内科)

(広島大学分子内科)

(国立療養所近畿中央病院内科)

(東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター)

(国立国際医療センター呼吸器疾患研究部)

(発言順)

呼吸器疾患の分子生物学と臨床への橋渡し

日時 平成 15 年 3 月 22 日 (土)

場所 日本内科学会事務局

司会

そね
こうの
河野
はやし
林
かまうち
柿内
なかた
中田

さぶらう
のぶおき
修興
せいじ
清二
そうじ
聡司
こう
光

(徳島大学分子制御内科)

(広島大学分子内科)

(国立療養所近畿中央病院内科)

(東京大学医科学研究所ヒトゲノム解析センター)

(国立国際医療センター呼吸器疾患研究部)

(発言順)

曾根 今日、「呼吸器疾患の分子生物学と臨床への橋渡し」というテーマでお話をいただきます。この5月には、日本呼吸器学会の編纂にて、「呼吸器学の100年史」が発行され、詳細な記載がなされていますが、呼吸器病学の歴史を振り返りますと、戦後しばらくは肺結核が死亡率第一位で重要な呼吸器感染症でありましたが、抗結核薬が登場して激減し、その後は高齢化社会の到来とともに肺がんや肺炎などの呼吸器疾患が主な死因となって来ております。戦後の研究の流れとして、肺生理学が急速に展開し、その成果は臨床の場で呼吸不全の診断・治療の進歩に貢献しております。たとえば、呼吸リハビリとか在宅酸素療法の普及があげられます。

一方、1970年ころから気管支鏡を使って肺洗浄するという、BAL (bronchoalveolar lavage) の方法が導入され、いわゆる肺細胞の機能や役割が生化学的に、それから免疫学の進歩によってより詳細にわかるようになってきました。その結果、1980年代以降は急速に、肺の分子生物学的な解明がどんどん進んできたという背景があります。先生方に分子生物学的な面から、呼吸器疾患はどこまでわかってきているのか、そして、今後どういう展開がなされていくのか、最近のトピックス

を中心にお話をいただきたいと思います。

まず、河野先生、呼吸器疾患のなかでどの疾患をあげられますか。

分子病態解明から臨床応用

河野 この10年間に限ると、劇的に進歩したのが、気管支喘息の診療ですね。実際に治療効果もあがりました。日本では1993年頃から吸入ステロイド療法が非常に普及した結果です。それまでは、喘息発作のため急患として外来を訪れる患者さんが大変多かったのですが、現在は、急患で飛び込んでこられる方は非常に少なくなりました。これが第一の進歩だと思います。

曾根 気管支喘息の病態は、それにかかわる細胞、特に好酸球、リンパ球の役割が免疫学的に明らかになってきました。ケモカイン、サイトカイン、ケミカルメディエータを含めて分子生物学的な面からの機能も含めて理解されてきました。そういう点で、抗アレルギー薬やステロイド吸入は明らかに効果が期待できるということですね。

河野 そうですね。やはり細胞生物学の発展が多大の貢献をした結果ですね。

曾根 喘息治療のガイドラインが作られたの



林 清二氏

中田 光氏

曾根三郎氏

河野修興氏

柿内聡司氏

は、分子生物学的な面からの解明が進んできた成果ということがいえますね。林先生にお伺いします。先生は現在、大きな基幹病院でご活躍されていますが、分子生物学の成果が呼吸器疾患の理解に大きく役立っているのは何と考えられますか。

林 現在、私が最も注目している疾患は間質性肺炎などのびまん性肺疾患です。残念ながら、まだ基礎研究の成果が臨床的に治療に大きな貢献はできていませんが、これからが楽しみな段階だと思っています。現有の治療がなぜ効くか、あるいはなぜ効かないかということについては、細胞レベル、分子レベルで解析が進んでおり、その成果は近い将来出てくるとしています。診断は依然として病理組織診断が重要ですが、画像診断が飛躍的に進歩し、患者さんに負担をあまりかけないで、病態をかなり正確に把握することが可能になっています。外科的な生検が必要な患者さんを絞り込んでいけるようになったのは、ここ数年の大きな進歩で、画像と臨床所見、病理を総合して特発性間質性肺炎を分類することが必要と認識されています。間質性肺炎の分類とか診断の基準についてはグローバル化、要するに欧米と共通の認識で語れるように、国内での診断基準と分類が整理されつつあるというのが、基礎的な研究を進め、薬剤開発する上でも非常に重要な進歩だと思います。

曾根 呼吸器疾患の研究は難しいですね。何故なら、肺という臓器は非常に複雑な構造と機能をもっている。肺の疾患は通常、肺全部に病変が出てくる訳でなく、間質性肺炎と言っても生検の部位によって所見が異なっています。この点が肝臓や腎臓とは違う点ですね。確かに画像診断の技術進歩は大きく貢献をしていますが、現在のところ、画像で得られる情報、それから病理形態学的に得られる情報、それを裏付けていくような分子生物学的な情報を、いかに点と点から線で結びつけ、解明していくかが今後の課題だという感じがしますね。柿内先生は、今、東京大学医科学研究所で基礎研究をしておられますが、以前は呼吸器内科医として研修を積まれていました。その頃、実際に肺がん診療の現場で、分子生物学的な成果というのは、診断、治療にどのように役立っていましたか。

柿内 私が臨床研修をしていた3年前の時点では、残念ながら肺がん診療において分子生物学的な研究の成果が臨床に還元されていたかという、決してそうではなかったと思います。特に治療に関しては、多種類の抗がん剤の中から治療薬を選択する基準はなく、あくまで過去の経験に基づいた臨床効果を目安に薬剤を投与するだけで、分子生物学的な根拠に基づいた診療が行われていたとはいい難い状況でした。

曾根 研修医として、たくさんの肺がん患者を診ていてこれではいけない、なにか分子生物学的なエビデンスをつくって診療に役立てたいというモチベーションが起こった訳ですね。他の疾患もそうですが、臨床医にとってはやはり治療が最終的な目標ですね。しかし、病気というのは分子生物学的に発症の分子機構が明らかにならないとなかなか診断にも結びつかない。それから、適切な治療法の開発にもつながらないと思いますね。例えば、肺胞蛋白症という疾患があり、頻度は決して多くはありませんが、これは画像的に、最近では気管支肺胞洗浄液の検査によって診断が非常に容易になってきた訳ですが、治療となると現実には非常に難渋しております。中田先生は、治療法開発という点で分子病態の解明からスタートされましたね。

発症に関わる標的分子の探索

中田 私は、基礎的なところから研究を始めました。ヒトの肺胞マクロファージが一体どこから由来していて、どのように維持しているのかという単純な疑問から出発しました。その過程で顆粒球マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF) という肺が非常によく産生するサイトカインによって局所での肺胞マクロファージの増殖と分化がコントロールされていた。しばらくそういう研究をやっていたわけですが、たまたま肺胞蛋白症の患者さんの肺の洗浄液の中に非常に未分化なマクロファージがいること。それから、末期になると非常に肺胞マクロファージが減ってしまう。これは細胞を障害している何らかの因子が肺の中にあるんじゃないかという仮説を抱きました。それが抗GM-CSF自己抗体であったということです。

曾根 GM-CSFが重要な標的分子であった訳ですね。

中田 治療に関しては、これはまったく独立に、ヨーロッパとアメリカで、GM-CSFを投与すればよくなるのではという考えを持ったグループがあ

りました。実際に4割ぐらいの患者さんがよくなったと報告されています。たまたま彼らとの話の中で、自己抗体があるんだったら測ってみてくれということで、検体を送ってもらって測ったところ、血清中では治療後も自己抗体価はあまり変わらないのに、肺の中ではほとんど消失するということがわかりました。その結果をふまえ、吸入をしたらどうかと考え今日の吸入療法につながった訳です。

曾根 治療で難渋している肺胞蛋白症が、GM-CSFという増殖因子に対する自己抗体産生の面から理解でき、診断、治療に結びついたのは大きな発見であったと思います。難病と言え、間質性肺炎があります。林先生は診療をしていて、病因とか、分子病態という点で、特発性のタイプ、それから比較的原因が明らかになっている間質性肺炎、夏型過敏性肺炎とか、あるいは膠原病に伴う間質性肺炎、こういった間質性肺炎は、分子レベル、遺伝子レベルでどこまで明らかになっているのでしょうか。

林 この分野で、代表的な疾患は特発性間質性肺炎ですが、病因の究明に関して過去10年間はめぼしい進展はありません。いくつかの疫学調査で、低濃度の粉塵や、ウイルスの関与を示唆するデータはありますが、コンセンサスは得られていません。しかし、病態については、分子レベルでの解析が可能となり、われわれをはじめ多くの研究者がTGF- β などのサイトカインの過剰な発現が病態に密接に関与することを明らかにしてきました。さらに、線維化に関与する分子の質的な違いが病態を規定しているのではないかという可能性も当然考えられますが、現在のところ遺伝子多型 (SNPs) とこの疾患との明らかな関連性を示すデータはありません。広範な遺伝子多型の解析が進めば、根本的な病因に迫る突破口が開けるのではないかと期待しています。

曾根 これは今後の問題ですね。

林 そうですね。

河野 欧米のコンセンサスとして、特発性肺線

維症 (IPF) では、上皮細胞傷害が最初におこると考えられているわけですね。間質性肺炎といわれるものは、ほぼ肺線維症と同じもので、欧米では肺の線維化が非常に重要視され、間質性肺炎というのは日本で好まれる病名です。病理像の亜型分類というのがたくさんありますが、原因のいかににかかわらず、肺胞領域における上皮細胞層の障害、すなわち肺胞領域のバリア障害というものが間質性肺炎、肺線維症であるというふうに私は考えております。それをおこすもっとも重要な病態は、上皮細胞と基底膜の接着障害と思います。

間質性肺炎疾患のバイオマーカー

曾根 肺にびまん性の間質性の変化が出て、やがては線維化を起し亡くなるということですが、一般の臨床家にとってどう診断すれば良いのですか。とくに病気の活動度、これは非常に重要ですね。現在、SP-A、SP-D、KL-6が日常臨床で使われておりますが、先生が発見されたKL-6というマーカーは間質性肺炎の診断に役立っております。それでは、KL-6が非常に高い症例はどのように考えたらいいのか。間質性肺炎だけでいいのか、あるいは他の疾患も一応考慮に入れて鑑別するためにはどういう検査とっしょにしたらよいのでしょうか。

河野 血清KL-6値は一応500U/mlを基準値の上限にしていますが、健常者でも500U/mlを超える方がごく稀にはみられます。しかし、600U/mlを超えている人というのは、まずほとんどいないですね。600U/mlを超えていけば、肺の線維化をおこす疾患としては間質性肺炎や肺野病変の広汎な肺結核、肺胞蛋白症などを疑うべきです。ただし、肺がん、乳がん、膵がんなどの悪性腫瘍でも高値を示すものがありますので、その点は知っておく必要があります。

曾根 たとえば、どういう症例の時にKL-6を測ったらいいのですか。

河野 やはり間質性肺炎が疑われる患者だと思

います。私がもし診療所で診察をしていけば、頑固な咳が2週間以上続いている。聴診上捻髪音を聴取する。最近労作時の息切れが増悪してきた症例。あるいは、画像上間質性陰影がみとめられる症例。このような患者さんには測ってみる価値は非常に高いと思います。それで高ければさらに間質性肺炎の可能性は高くなります。

曾根 頑固な咳を訴えておれば、まず胸部単純X線写真をとることですね。

河野 そうです。しかし、胸部単純X線写真で所見が認められなくても、KL-6が高ければ胸部CTでは間質性肺炎像を認めることも多いですね。

曾根 撮って、両側下肺野の部分がなんかすりガラス様に見えれば、KL-6測定でよろしいですね。もちろん、CT撮影で確認をする必要がありますが。

河野 KL-6と同様に、サーファクタント蛋白のSP-DやSP-Aもかなり有用と考えています。胸部単純X線写真は結果がすぐわかるわけですね。血清KL-6値は、その結果がわかるには1日とか2日とか、1週間ぐらいかかりますよね。ですから、やはり私だったら当然胸部単純X線写真を撮ります。もし単純写真をみて、下肺野にすりガラス様の影があるとか、大動脈の陰影がちょっとおかしいとか、横隔膜が不明瞭になっているとか、このような所見があれば症状がなくても間質性肺炎を疑う根拠になりますので、KL-6を測ってみるといいと思います。もし異常値を呈していれば、間質性肺炎の可能性は数十倍高まると考えて良いでしょう。

曾根 胸部写真で間質性肺炎を疑う場合、KL-6の他にSP-A、SP-Dも測ったほうが良いでしょうね。

河野 可能であれば三者とも測ってみた方が良いという報告が多いですね。ただし、保険診療上は1つだけしか通らないですが。

曾根 KL-6とSP-A、SP-Dの異常値の関係というのは、いまだこまでわかっていますか。

河野 KL-6は、健常者を基準にした健常上限

値というのは400U/mlなんです。しかし、私は間質性肺炎と普通の肺胞性肺炎の鑑別に重きをおきましたので、特異度をあげるためにカットオフ値を500U/mlにして感度を少し犠牲にしています。サーファクタントSP-A, SP-Dのほうは健常者を対象にカットオフ値を設定しているようでありまして、健常者や肺胞性肺炎での陽性率が少し高い傾向があるようです。

中田 KL-6を組織で見ると、気管支領域の上皮にも発現していますが、びまん性汎呼吸細気管支炎(DPB)とか、あるいは慢性気管支炎なんかでどういう値をとるのでしょうか。

河野 慢性気管支炎や細気管支炎、これらはかなり重症度が進行した場合でも、ほとんど500U/mlを超えることはありません。一方、DPBの場合は、KL-6抗体で染色をしてみると、細気管支より末梢の肺胞腔内に粘液の貯留があって、そこに非常にたくさんKL-6が存在します。細気管支に通過障害が起きていますから、そういう部位の肺胞上皮というのはかなり傷害されておりまして、II型上皮が立ち上がったような状態になっています。そのような患者さんの血清中では、異常値を示していると思われまます。DPBで未治療の症例はほとんど500U/mlを超えています。

曾根 間質性肺炎のときに、たとえばKL-6の値が高いと活動性が非常に高いと考えるわけですね。いま治療法として、基本的にステロイドパルス療法を最初にやりますが、効くかどうかは、KL-6が非常にいい指標になるのですか。

河野 パルス療法を行う前に、血清KL-6値が高いから効く、低いから効きにくいということはわかっていません。たとえば1,000U/mlぐらいの人と2,500U/mlの人を比べた場合に、2,500U/mlのほうが効きにくいとか、1,000U/mlのほうが効きやすいということはないですね。ただ、パルス療法を行って、血清KL-6値が上がってきたらパルス療法はあまり有効でない可能性が高いです。

曾根 高い人、低い人という意味では、予後はどうですか。

河野 特発性肺線維症の人に限りまして、3,000U/ml以上の人は非常に予後が悪く、1,000U/ml以下の人の予後はかなりいいです。初診時から3年以内に、3,000U/ml以上の人はほとんど亡くなっています。

曾根 以前はLDHをよく指標として使っていましたが、LDHの動きはあまり関係がないですか。

河野 急性肺傷害とか、あるいは急性増悪とか、そういう場合にはLDHは非常に高いですね。ただ、慢性型の方で1年をみたらそんなに変わっていないんだけど、3~5年単位で見ると非常に悪いことになっています。そういう患者さんのLDHはほとんど正常値なんです。しかし、KL-6は異常値を示している患者さんが多いです。

サルコイドーシス発症の病因解明

曾根 林先生、サルコイドーシスについて、最近の知見を御紹介下さい。

林 サルコイドーシスもびまん性肺疾患のなかの重要な疾患です。細胞性免疫反応である肉芽腫形成がその特徴ですから、なんらかの抗原の存在が想定され、さらに病変を形成させる宿主要因は何かという両面から研究が進められています。病因に関して、東京医科歯科大学の江石先生のグループが、サルコイドーシス病変部位に*Propionibacterium acnes* (*P. acnes*) と *P. granulosum* のゲノムが高率に集積しているという興味深い知見を報告されています。

曾根 以前から、*P. acnes*などが病因であるという可能性は指摘されてはいたんですよ。

林 古い教科書にもあります。

曾根 今回、その因果関係がより明確になったのは、ひとつは分子生物学的なアプローチ、PCRを使ってできるようになったわけですね。それから、菌の種類までPCRを使うと同定できるということで、非常に大きな成果ですね。だからといってサルコイドーシスの病因が*P. acnes*であるとい

う結論には至っていません。

林 *P. acnes*は皮膚などの常在菌で、菌の存在のみでは健常人の皮膚には肉芽腫は形成されないわけです。つまり*P. acnes*の感染あるいは存在のみではサルコイドーシスの形成には不十分なのでしょう。

河野 *P. acnes*に関しまして、すごいトピックスがあります。病原微生物の中で、*P. acnes*だけがヒトと同じ遺伝子配列を持っていることが分かったわけです。それが宿主の免疫反応となんらかの関係をもっている可能性が示唆されています。

林 サルコイドーシスは発症頻度や病型に人種差があることが知られており、宿主要因が発症に重要なことを示唆しております。だれもが持っている皮膚の常在菌が真に病因に関与するならば、宿主要因の解析が欠かせない問題ですね。

曾根 すべてのヒトが反応してサルコイドーシスをおこすわけではなくて、特定の患者さんなわけですね。これについては、マウスでも、同じ抗原に対してよく反応する高反応性のマウスもあれば、非常に低反応性のものもいるということで、ヒトでも免疫学的反応性は遺伝的に規定され個人個人で違うだろうと予想できますね。従って、今後は遺伝子多型という面からの解析が必要だろうということになるわけですね。

肺がんの標的分子と治療への展開

曾根 次に、肺がんに話題を戻したいと思えます。柿内先生は、ここ数年前まで肺がん治療に対して、分子生物学的な貢献がほとんどなかったということを指摘されましたね。肺がんに限らず、がん全般において、悪性化というのはがんの転移に置き換えられます。最近、分子生物学的なアプローチによって、転移する臓器の微小環境が重要視されています。たとえば、肺がんが肺の中で大きくなる場合と、他の臓器で大きくなる場合とは、同じような分子、遺伝子を使っているのでは

なく、むしろ臓器ごとに違うのではないかという可能性が指摘されております。そうすると治療戦略も転移臓器ごとに立てる必要があります、当然変わってくる。

柿内 私もまったく同じ疑問を持っておりました。そこで、多臓器転移マウスモデルを用いて、肺がん細胞株が肺に転移をおこした場合、肝臓、骨に転移した場合、それぞれの転移巣での遺伝子発現プロファイルを比較してみました。その結果、転移臓器により発現している遺伝子が異なっており、それぞれの臓器の微小環境に適した遺伝子を発現していることがわかってきました。たとえば、骨を溶かすようなサイトカインを分泌しているがん細胞は特異的に骨に転移をおこす。肝臓に多く含まれている成長因子のレセプターをもっている癌細胞が肝臓に転移を起こす。転移巣ごとに異なった個性をもつ細胞がその臓器に合った環境の中で増殖するということが動物モデルでの検討でわかっております。今後、そのような転移にかかわる遺伝子をターゲットにした薬剤の開発研究が重要と考えております。

曾根 われわれ臨床の場でよく経験するのですが、いろんな臓器に転移をもっている肺がんの患者さんに抗がん剤を投与しても、肺にあるがんは縮小するが、脳への転移には全然効かないとか、あるいは、肝臓に転移したのものには結構効いたが、骨に転移したのものには効かなかったとかいうことがあります。同じ治療をしても臓器によってそのがんの感受性が異なっているわけです。これはいま言われたように、どうもがんというのは、臓器の非常に特異的な微小環境条件のなかで適応して、それぞれ必要な分子を使って大きくなるのですが、分子生物学的な解析によって明白にされてきたと思えます。こういった成績は、今後の治療戦略をどうすべきか、大切な示唆を与えています。

肺の分子生物学と病因解明

曾根 中田先生、話が戻りますが、GM-CSF

に対する自己抗体が肺胞蛋白症をおこす要因であるということですが、なぜ肺胞だけがこのような病変をおこすのでしょうか。

中田 これは非常におもしろい問題ですが、肺胞マクロファージは組織マクロファージの中の一つで、あらゆる臓器に特有の組織マクロファージがいるわけですね。いまのがんの話にも関係しているんですが、その組織の環境に非常に順応した形でマクロファージの分化がおこっています。最近わかってきましたのは、肺胞マクロファージという細胞群はPU.1という転写因子を非常に強く発現しています。そのPU.1の発現が低下すると、肺胞マクロファージのサーファクタント分解作用が障害されたり、Fcレセプターの発現が障害されたり、食食が障害されたりということが起こります。その転写因子の発現を他の脳とか肝臓とか脾臓とか、リンパ節のマクロファージで調べますと、発現していないですね。なぜGM-CSFの自己抗体ができると肺だけが障害されるかという問題にもどりますが、GM-CSFは肺で大量に産生され、それが肺胞マクロファージの終末分化を促進して、転写因子のPU.1を発現させて機能を維持していると考えています。

喫煙と呼吸器疾患

曾根 肺というのは本来、呼吸という機能がありますが外界と内部環境との接点、そのなかで恒常性維持という形で肺でしか働かない、色々な分子があります。先ほどのサーファクタントもそうですし、GM-CSFも、肺胞蛋白症を起こしてくるという点では、微小環境に非常に特異的な状態で働いていると思います。

たばこ呼吸器疾患との関係は非常に重要な問題で、ほとんどの肺気腫には喫煙が関与しています。それから、肺がん発生も、たばこの煙の中の非常にたくさんの発がん物質が原因であると考えられています。しかし全ての人のがんになるわけではなくて、ある特定の人しか発がんしないとい

う点で、遺伝との関係が指摘されております。

林 普通にみられる特発性肺線維症(IPF/UIP)というタイプの間質性肺炎は、喫煙との関係は強くないようです。しかし、剝離性間質性肺炎(DIP)と呼吸細気管支炎を伴う間質性肺炎(RBILD)の2つは喫煙と密接に関係しています。いずれもそれほど頻度の高い病気ではありませんし、呼吸器専門医以外の先生方に広く認知されている疾患ではないかもしれませんが、がんや慢性閉塞性肺疾患以外に、喫煙は多様な呼吸器の病気を引き起こすという点で強調しておきたいと思います。

河野 喫煙による発がんは、Cytochrome P450 (CYP450) という代謝酵素の特性によって大きく変わるだろうということが最近わかってきます。これも分子生物学の成果ですね。

曾根 そうですね。発がん物質が発がん性を発揮する過程である代謝酵素の作用を受けて非常に活性化化合物に変わる。さらに、それが酵素によって解毒される。その2つの酵素活性の均衡状態が発がんを考える上で重要ですね。活性化をおこす酵素が強くて、解毒する酵素が少なければ発がん性が非常に高いというデータが最近出ています。

喫煙はいろいろな疾患の発症に関わりますが、米国では、禁煙キャンペーンが徹底的になされた1990年以後には肺がん発生数が明らかに減少しております。禁煙の効果は2,30年かかると云われていますので、日本でも国レベルで禁煙キャンペーンを推進すべきでしょうね。一方では、喫煙による肺がんのハイリスクグループの人を見分けていくことが大切であり、今後遺伝子多型(SNP)解析が重要となってくるでしょう。

分子標的治療と臨床試験

曾根 中田先生、肺胞蛋白症に対して現在どのような治療がなされていますか。

中田 肺胞蛋白症に対して肺洗浄という治療法が1970年代から30年間以上にわたり行われてきて、現在でも主流になっています。肺洗浄は患者

さんの苦痛が大きいけれども、肺胞腔内に溜まったサーファクタント、これを除去してやるということ、もうひとつは、肺胞腔内にある抗GM-CSF抗体を薄めてやるということ。それで血中から単球の流入を促す。それによって、肺胞マクロファージのリニューアルが期待できることから、非常に理にかなった治療法だと思います。

曾根 それで、GM-CSFを用いた臨床試験をスタートされたわけですね。

中田 GM-CSFの皮下注療法、あるいは吸入療法に関して、おもしろいことに、血中の自己抗体は消失しないで肺の自己抗体のみが消失します。機序はまだよくわかりませんが、GM-CSFを皮下注しても肺で自己抗体が減るということは、単純にGM-CSFによる抗体の消費ということではなくて、脱感作の機序があるのではないかとこのように考えています。

厚生労働科学研究の基礎研究成果の臨床応用という領域で、このGM-CSFの吸入による肺胞蛋白症の治療研究班が昨年からはスタートしました。スタートして間もなく、呼吸器専門医の先生方をお願いして全国調査をアンケート方式で行った結果、185例の肺胞蛋白症の患者さんの情報が寄せられました。欧米の成績では人口10万対0.3という罹患率です。日本に400人ぐらいの患者さんがおられることが推計できます。今回、重症の基準として肺洗浄が必要だろうと考えられるPaO₂が70 Torr以下という患者さんを対象にいたしますと、185人のうち46名の患者さんがおられるということがわかりました。

実際に、70 Torr以下の患者さんが、本当にGM-CSFの吸入療法を必要とするかどうかは、患者さんの自覚症状とか、あるいは社会環境、たとえば肉体労働をやらなきゃいけないような人は、やはりPaO₂が70 Torrでも苦しいでしょうし、デスクワークの人は、徐々にガスが下がってきた場合には緊急性を要さないということもあります。実際に主治医と連絡をとりながら患者さんごとに確認をしております。今後2年間のあいだに30例を

対象として、GM-CSF吸入療法を試みたいと考えています。

曾根 肺線維症は、診断しても治療法がないというのが一般的だと思います。現在、肺の線維化をおさえるような薬剤、ピルフェニドンが臨床試験されていましたが、期待してよろしいのでしょうか。

河野 私は期待しておりますけれども、ピルフェニドンとプラシボの間の非常に大きな違いは、プラシボ群からは急性増悪が何例か発症したけれども、ピルフェニドン投与群からは急性増悪がほとんど出なかったと聞いております。それと、呼吸機能の悪化の程度、とくに運動負荷時の酸素飽和度の低下というものをみてみますと、ピルフェニドン投与群でその低下がかなり改善された人が多かったという結果が得られています。

曾根 林先生、インターフェロンの効果についてはいかがですか。

林 エンドポイントを生存期間の延長に置いた場合、インターフェロンβの効果は否定的なようです。日本でのピルフェニドンの呼吸機能の改善効果は河野先生が触れられたとおりで、生存期間への貢献は今後評価しなければならない問題です。インターフェロンγ1bは米国・カナダの二重盲検臨床第III相試験の患者登録が終了したところで、軽等から中等症の患者の生存期間を延長させたとの報告が出ているようで、ある程度期待が持てるかもしれませんが、ただ重症IPF症例に急性呼吸不全を引き起こす可能性も報告されており、有効性の有無に加えて、患者選択が今後の問題となりそうです。

曾根 がんの分野では、いろいろな増殖因子のシグナル伝達にかかわるような分子を標的とした薬剤がどんどん実用化されてきております。例えば慢性骨髄性白血病にメチル酸イマチニブ(グリベック®)が高い効果を示しております。今後、間質性肺炎の分子病態がより明らかになってくるにつれて、ある時点であつというような効果を示す分子標的薬が登場する可能性もあるのではと期

待しております。

林 特発性間質性肺炎にはステロイドや免疫抑制剤が選択されます。しかし特発性間質性肺炎のなかで特に線維化の強い特発性肺線維症 (IPF) に対する効果は限られています。一方、炎症が主体の非特異型間質性肺炎 (NSIP) に効果が期待できるということは、いまある治療薬は抗線維化薬ではなくて、抗炎症薬としての作用が主体であるといえます。現在、線維化の鍵になる因子として TGF- β が重要と考えられています。われわれが行った遺伝子導入実験で肺線維化が再現され、TGF- β ないしはその生物活性発現に関与する因子を抑制すると、実験動物のレベルですが、線維化が抑制できたことから、TGF- β やそのレセプター、あるいはシグナル伝達分子を標的とした薬剤開発が、IPF の線維化制御の主要な方向であると考えています。

曾根 ちょっと話が外れますが、呼吸器分野で分子生物学的な研究を進めていく場合、他の臓器、たとえば肝臓とか腎臓とかを扱う分野ではむずかしさがあります。慢性肝炎の場合、肝臓のどの部分を生検しても、全体像を反映すると考えられています。しかし間質性肺炎の場合一カ所からサンプルをとって所見をみても、必ずしも他の部分を反映しないということがあります。だからといって、必要な個数を肺のいろんな場所から採るという訳にはいきません。

林 そうですね。要するに、データの振れが大きいということが、この分野がなかなか論理的に進展しない理由のひとつだと思います。さらに、間質性肺炎の場合、動物モデルにも問題があります。ヒトで中年以降に慢性の経過で進展する間質性肺炎のモデルとして、寿命の短いマウスを使うことが妥当かという問題があります。最も一般的なブレオマイシン誘発モデルはヒトの間質性肺炎の病態、病理像を忠実に再現しているとはいえません。さらに、近交系マウスを使っても個体間に病変の程度に差異がみられ、病変を形成する投与量と致死量の幅が狭いなど、決して使いやすいモ

デルとはいえません。このようなことが病態把握や治療法を開発する上で大きな障害になっていると思います。

曾根 特発性間質性肺炎はとくに高齢者に多い疾患ですが、病状を形成する背景や因子が非常に複雑であるということも、病態理解をむずかしくしている原因と考えられますね。一方で、最近の画像診断は非常に詳細に解析できるようになってきており、われわれとしては、いかにその画像変化を分子レベル、遺伝子レベルで説明できるようにするのか、これが非常に大きな課題だというように思います。特発性肺線維症の場合、最新の成績では5年生存率が3割ぐらいいましたね。

林 そうですね、ある種の悪性疾患より悪い予後です。

曾根 良性ということになっておりますが、生命予後が悪性疾患と変わらないという点で、ぜひ分子生物学なアプローチによる分子標的薬の開発がなされる必要があるというように思います。

現在、がんの死亡率の男性ナンバーワンというのは肺がんです。2001年度にがん死の人が約30万人いますが、そのうち5万5000人の人が肺がんで亡くなっています。戦後しばらくまで結核が死因の第1位だったわけですが、いまは完全に肺がんが取って代わっているということで、今後とも呼吸器病学が発展する必要性が非常に大きいということが言えます。肺がんについては抗がん剤治療が主体ですが、新しい概念で開発された分子標的治療薬、とくに成長因子 (EGF) のレセプターを特異的に阻害する薬とか、血管新生阻害薬が現在いくつか臨床試験されております。

EGFレセプターのリン酸化阻害薬剤ゲフィチニブについては、実際に非小細胞肺がんの縮小効果が得られておりますし、日本の第2相臨床試験では、3割近い方がよくなっています。そして効いているのが、3つのキーワードがあって、ひとつは女性に多い、それから2つ目が肺腺がんによく効く、それから3つ目は performance status、全身状態のいい人に効いている。とくにこの薬の

利点は、骨髄抑制がないということでは抗がん剤とまったく異質なものです。ですから、われわれの経験でも抗がん剤の効かない患者さんにゲフィチニブを投与し、効きますと抗がん剤の副作用も、どんどん消えていきます。QOLも改善して、ほとんど普通の生活に戻れるという患者さんもいます。効いた患者さんの殆んどにQOLの改善がみられるという点で、非常に感銘をうけた薬ですね。

分子標的薬の副作用と対応策

曾根 この薬も現在、昨年7月に認可され、9月から発売され、2万数千人の方が実際に治療を受けています。しかし、本年2月の段階で、急性肺傷害とか間質性肺炎のために約80人ぐらいの方が亡くなっています。どんなに良い薬が開発されても常に両刃の剣であることを忘れてはいけませんね。

林 現在、私は呼吸器疾患に特化した専門病院におります。したがって多数の肺がんの患者さんが集まりますので、ゲフィチニブとの関係が強く疑われる複数の症例を経験しております。ステロイドの使用で、呼吸不全を残しながらも幸い改善したという方もいらっしゃいます。危険因子については全国的な集計をなさっていると思いますけれども、安全な症例選択という点で、そういう結果をぜひ知りたいですね。

曾根 本年2月に専門家による会議が、全国で発症した症例を企業サイドの協力で集めて解析した結果が出ております。いくつかファクターがあります。もちろん元々間質性肺炎がある人はやはり発症しやすい。それから喫煙歴がある人とか、放射線治療を受けた人、それから扁平上皮がんの人に多いとか、そういったことが過去の集計からは指摘されているようです。そういった意味では、こういった重篤な肺の障害によって亡くなるというケースが今後もやはり出る可能性があると思います。しかし、従来の抗がん剤治療に効かない患

者さんの3割近くにゲフィチニブが効くということで、患者さんにとっては薬をも掴む気持ちで服用したいという現実がありますので、その気持ちを変えることは無理だと思います。そうしますと、どのようにしてゲフィチニブ治療を進めていけばこういった重篤な、死に至るような肺傷害を防ぐことができるのかというところが非常に重要な点だと思います。林先生はどのように注意して投与されておられますか。

林 いま先生がおっしゃったように、女性で腺がんの方、要するに、効きそうな方に限定するという方向にはなっております。当院では悪性疾患、感染症、間質性肺炎とそれぞれの専門分野の医師が診療を行っていますが、各分野間の密接なコミュニケーションをとることを心がけています。

曾根 たとえば、肺がんには程度の差はあれ、間質性肺炎の合併がよくみられますが、そういった患者さんがゲフィチニブを希望されたとき、先生はどのように判断されて、どういう対応をされていますか。

林 積極的に使用を勧めないのが現状です。当院ではまだ主治医あるいは対象患者さんによって多少対応が異なるところがありますが、間質性肺炎を持つ患者さんがゲフィチニブの使用を強く希望される場合は、まだサバイバルベネフィットをはっきりと証明したデータが現在のところないことを含めて十分な説明を行い、納得していただいた上で使用するということになるでしょう。

河野 現状ではゲフィチニブによる急性肺傷害、間質性肺炎の原因というのがまだはっきりわからないので、明瞭なことは言えません。しかし、投与前に間質性肺炎がすでにある方に投与していくというのは、やはり控えておいた方が良いでしょう。

曾根 原則として投与すべきでないということですね。

河野 現在はよくわからないので安全を期すに越したことはないと思います。

曾根 間質性肺炎を示唆する所見がない患者さ

んの場合、どのようにゲフィチニブ治療をすすめていったらいいか、いまはきちんとした指針がないわけですね。とりあえず厚生労働省から、できれば4週間入院して治療をしてくださいとあります。4週間以内の発症が7割か8割ぐらいあったと思うのですが、もし早く発見できればステロイドパルス療法がある程度有効であるということでもすすめられております。

河野 現状では、やはり十分な情報を提供し、十分なコンセンストを得た上で投与するということになると思います。

曾根 間質性肺炎を合併している明らかな症状がないというような症例でも、最低限これだけの検査をしておけば良いという点ではなんですか。

河野 やはり呼吸機能検査ですね。呼吸機能検査を普通の臨床病院でできる範囲内でやっておくということと、血ガスですね。呼吸困難度を表すのは自覚症状、それと画像診断と、これは完全にやっておく必要があると思いますね。

曾根 間質性肺炎の有無をチェックするということですね。

河野 そうです。

曾根 肺がん患者さんですから、おそらく画像診断は全部やっていると思いますが。

河野 ところが、HRCTを撮ってないことが多いので、HRCTを必ず数枚は撮るようにすべきだと思います。私どもの施設では血清KL-6値の動きを週1回はみておりますけれども、これが本当にどの程度役に立つかという点ではまだ結論が出ておりません。今年度中ぐらいには結論を出したいと考えていますが。

曾根 KL-6値は肺腺がんで上がってきますね。

河野 上がってくる人がかなりいるんですが、ゲフィチニブが肺がんに対して有効な場合は下がってくるわけですね。もしもゲフィチニブによって間質性肺炎が発症すれば、KL-6が上がってくる場合があることもわかっています。また、ゲフィチニブが肺がんに対して無効であれば、肺がん細胞が増殖してKL-6値が上がってくること

が予想されます。無効のものをずっと投与する必要はないですから、KL-6値が上がってくる場合は、肺がんによる上昇であろうが間質性肺炎によるものでしょうが、ゲフィチニブを投与し続ける必要はない可能性が高いと思われます。したがって、少し頭を使う必要はあるけれども、測定値の意味を考える必要はあると思います。SP-D、SP-Aも同時に検討しようと思っております。どれがより役に立つかということをはっきりさせる必要があるわけです。

林 いま河野先生がおっしゃったことに尽くされていると思いますが、肺がんという主病名だけにとらわれた診療をしてはいけないということだと思います。

曾根 そうですね。その傾向がありますね。

林 薬剤性肺傷害を見つける上で、特異性はないかもしれませんが、感度の点で肺の機能的な評価は重要ですね。いまベッドサイドでも酸素飽和度は簡単に測定できます。画像診断ではとりわけびまん性肺疾患の鑑別に有用なHRCTをオーダーするなど、がん病変だけではなく常に薬剤性肺傷害の存在を念頭において診療することが早期発見につながると思います。ステロイドの有効例も存在するはずですから、早期に治療が開始できれば機能的な障害を残す可能性もそれだけ少なくなる可能性があると考えます。

曾根 発症予防はできないけれども、医師の力で重篤化は阻止できるということですね。

河野 急性肺傷害というのは、1日、2日の治療開始の遅れが予後に非常に大きな影響を与えますので、治療法の適否だけでなく、1日、2日早く気づくかどうかというのが最重要だと思います。

曾根 いちばん最初に重要な点はやはり問診ということですね。ゲフィチニブ投与後急性肺障害で亡くなられた患者さんのケースカードを見せてもらいましたが、咳が増えているとか、けっこう熱が出ていますね。そういった症状は早く聞くことが重要です。そうすれば先ほど言われたよう