

おけるタバコ販売量が増加し、現在も高水準にある。厚生労働省から公表された「慢性気管支炎及び肺気腫」による死亡率は、1980年代より急増しており、約20年のタイムラグがある。高水準のタバコ販売量と人口高齢化という状況にあって、今後、ますます、わが国のCOPD患者数が増加することが予想されるであろう。

さて厚生労働省の患者調査によれば、1999年のCOPD患者数は20万人台とされ、COPD有病率は約0.2%程度となる。一方、欧米での疫学調査によれば、各国のCOPD有病率は約6%程度と報告されている。すなわち日本の喫煙率が欧米諸国より高いにもかかわらず、COPD有病率は著しく低いということになる。このことを説明するために人種の差などがあげられてきたが、やはり理由として不十分であることは否めないであろう。

そこで本邦におけるCOPD患者数の実態を明らかにするため、住民調査によるCOPD疫学調査が実施された。この調査は、Nippon COPD Epidemiology Study (NICE Study) として、2000年度に全国の35施設で行われた¹⁹⁾。これは、人口構成比にマッチするよう無作為に抽出された40歳以上の一般住民に対して、健康調査表記入とスパイロメトリーの参加を募ったものである。スパイロメトリーで $FEV_{1.0}/FVC < 70\%$ をCOPDと定義すると、対象者全体の8.5% (男性13.1%, 女性4.4%) がCOPDであった。また年齢別では、70歳以上の高齢者において17.4%, 実に約6人に1人がCOPDとされた。重症度分類では、ほとんどが軽症 (79%) であり、また調査前にCOPD

と診断されていなかったものが90%を占めた。

この調査により得られたCOPD有病率から類推すると、40歳以上では約530万人、70歳以上の高齢者で約210万人がCOPD患者であると考えられる。NICE Studyは、わが国のCOPD有病率が欧米諸国と同様であること、またCOPD患者の大多数が適切に診断されていない実態を明らかにした。また従来の厚生労働省統計との差異は、COPD患者の大多数が軽症であり正しい診断がなされていない、という実態によって説明が可能であろう。したがって、次のステップは、COPD患者をいかに正確に診断するか、という課題の解決であろう。

[文献]

- 1) 日本呼吸器学会 COPD ガイドライン作成委員会編：COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン—日本呼吸器学会 COPD ガイドライン、メディカルレビュー社、2004
- 2) NHLBI/WHO Workshop Report: Global initiative for chronic obstructive lung disease - global strategy for the diagnosis, management, and prevention of chronic obstructive pulmonary disease, updated 2003
- 3) A US Public Health Service report. The tobacco use and dependence clinical practice guideline panel, staff, and consortium representatives. JAMA 283: 3244-3254, 2000
- 4) Rossi, A et al: Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease (FICOPD) II Study Group. Chest 121: 1058-1069, 2002
- 5) Vincken, W et al: Dutch / Belgian Tiotropium Study Group. Eur Respir J 19: 209-216, 2002
- 6) Casaburi, R et al: Eur Respir J 19: 217-224, 2002
- 7) Dahl, R et al: Formoterol in Chronic Obstructive Pulmonary Disease I Study Group. Am J Respir Crit Care Med 164: 778-784, 2001
- 8) Taylor, DR et al: Am Rev Respir Dis 131: 747-751, 1985
- 9) COMBIVENT Inhalation Aerosol Study Group. Chest 105: 1411-1419, 1994
- 10) van Noord, JA et al: Eur Respir J 15: 878-885, 2000
- 11) ZuWallack, RL et al: Chest 119: 1661-1670, 2001
- 12) Bellia, V et al: BREATH Italian Study Group. Respir Med 96: 881-889, 2002
- 13) Mahler, DA et al: Am J Respir Crit Care Med 166: 1084-1091, 2002
- 14) Jones, PW et al: Inhaled Steroids in Obstructive Lung Disease in Europe study investigators. Eur Respir J 21: 68-73, 2003
- 15) Calverley, P et al: TRIal of inhaled STeroids ANd long-acting beta2 agonists study group. Lancet 361: 449-456, 2003
- 16) Szafranski, W et al: Eur Respir J 21: 74-81, 2003
- 17) Davies, L et al: Lancet 354: 456-460, 1999
- 18) Niewoehner, DE et al: N Engl J Med 340: 1941-1947, 1999
- 19) Fukuchi, Y et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. Respirology 9: 458-465, 2004

気管・気管支系の疾患

気管支拡張症

Bronchiectasis

Key point

●気管支拡張症は、気管支粘膜の反復・持続的な炎症が契機となり、気道の内腔が拡張した疾患である。

●感染・遺伝的素因などさまざまな要因により気管支拡張症が生じうる。

●Kartagener 症候群(内臓逆位, 慢性副鼻腔炎, 気管支拡張症を三徴)の責任遺伝子として最近, dynein intermediate-chain gene 1(DNAI1)が明らかにされた。

概念

気管支拡張症は、気管支粘膜の反復・持続的な炎症が契機となり、気道の内腔が拡張した疾患を総称する。その原因や病変分布はさまざまであり、気管支拡張症を単一の呼吸器疾患としてとらえることは困難である(表1)。なお、最近では慢性副鼻腔炎を合併する気管支拡張症が注目されており、とくに副鼻腔気管支症候群と称される(前稿を参照)。

気管支拡張症の病態・発症のメカニズム

気管支拡張症は、感染・遺伝的素因などさまざまな要因により気管支粘膜に炎症を生じた病態であり、不可逆的に気道内腔が拡張する。以下のような要因があると気管支拡張症が生じうる。

- ① 先天性の気管支壁異常……気管支軟骨の形成不全など(Williams-Campbell 症候群など)。
- ② 気道の粘液線毛輸送の障害……遺伝性の線毛運動障害, 液性免疫・細胞性免疫の不全など。
- ③ 反復・持続的な炎症によるもの……細菌・ウイルス感染(とくに小児期の肺炎), 肺線維症(牽引性気管支拡張症), アレルギー性炎症(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症など), 抗酸菌感染(結核, 非結核性抗酸菌症), 慢性閉塞性肺疾患, サルコイドーシスなど。

表1 気管支拡張症の発症要因

- ①先天性の気管支壁異常・気管支軟骨の形成不全など
Williams-Campbell 症候群
yellow nail(黄色爪)症候群
- ②気道の粘液線毛輸送の障害
副鼻腔気管支症候群
primary ciliary dyskinesia(Kartagener 症候群, immotile cilia)
cystic fibrosis
Young 症候群
γ-グロブリン欠損症・低下症
びまん性汎細気管支炎
- ③反復・持続的な炎症によるもの
細菌・ウイルス感染(とくに小児期のマイコプラズマ肺炎)
肺線維症(牽引性気管支拡張症)
アレルギー性炎症(アレルギー性気管支肺アスペルギルス症など)
結核・結核後遺症
非結核性抗酸菌症
慢性閉塞性肺疾患
サルコイドーシス

気管支拡張症の診断

1. 主訴

咳・喀痰(膿性で朝に多い, 血痰・喀血を伴うこともある)

2. 身体所見

胸部ラ音(crackles, rhonchiが多い, ときに wheeze も聴取), ときにチアノーゼ, ばち指。副鼻腔炎の合併。

3. 胸部X線

肺野異常陰影, tramline(肥厚した気道壁がフィルムと水平方向に走る場合, 軌道のように見える), cyst 様陰影(肥厚した気道壁がフィルムと垂直方向に走る場合)区域性または大葉性の浸潤影)

4. CT所見

気管支拡張症の診断・病変分布の確定にもっとも有用。末梢気道の気管支拡張, 牽引性気管支拡張症なども認識される。

5. 原因・病態の把握

細菌学的検査を抗生剤投与前の喀痰で行う。塗抹でグラム染色を行い, 起炎菌を推定する(肺炎球菌, インフルエンザ菌, 緑膿菌が検出されることが多い)。また, 抗酸菌培養を行う。

治療法

気管支拡張症は気管支粘膜の反復・持続的な炎症が基盤にあり, 常時, 感染に対する備えが必要である。平常時は排痰が円滑に進むよう, 排痰ドレナージや喀痰溶解薬を用いる。また, マクロライド(クラリスロ

マイシンなど)長期投与は気道炎症制御に有用とされており, DPB 治療に準じて投与する. とくに, 副鼻腔気管支症候群ではマクロライド長期投与が推奨される.

なお, 感染を契機とする増悪時には, 喀痰を採取後, 抗生物質を投与する. 中等症以上の肺炎には経静脈的に抗生物質を投与する. 軽症には経口で抗生物質を投与する. 対症療法としては, 脱水に対する輸液療法などがある. 喀痰培養の結果を待てない場合は, 臨床上的特徴や病原体の迅速診断により起炎菌を推定して抗菌薬を選択する(エンピリックセラピー). 喀痰培養で起炎菌および薬剤感受性が出た段階で抗菌薬を見直す.

気管支拡張症が原因となる喀血は, 可能であれば内科的治療を優先するが, 繰り返す喀血の場合は手術適応となりうる.

最近の研究トピックス

Kartagener 症候群は内臓逆位, 慢性副鼻腔炎, 気管支拡張症を三徴とする症候群で, immotile cilia とともに現在では primary ciliary dyskinesia として扱われている. これは, 発生期より全身の線毛に先天性異常を呈しており, 線毛運動異常の結果として生じる疾患群である. Kartagener 症候群は常染色体劣性遺伝を呈するが, 最近, この責任遺伝子として dynein intermediate-chain gene 1(DNAI1)が明らかにされた. この DNAI1 遺伝子の変異が Kartagener 症候群の発症原因であると報告されている^{1,2)}.

文献

- 1) Guichard, C. et al. : *Am. J. Hum. Genet.*, **68** : 1030-1035, 2001.
- 2) Zariwala, M. A. et al. : *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, **174** : 858-866, 2006.

* * *

iii) 高二酸化炭素血症 酸素分圧と異なり、動脈血二酸化炭素分圧と混合静脈血二酸化炭素分圧との差が5 mmHg程度と小さいため、換気血流不均等分布やシャントの影響を受けにくい。また、二酸化炭素は酸素の20倍も拡散能が高いため、拡散障害も影響を受けにくい。肺胞気中の二酸化炭素分圧は肺胞換気量に反比例するため、動脈血二酸化炭素分圧は肺胞低換気で生じる。肺胞低換気は純粋な呼吸中枢障害や呼吸筋力低下による肺胞低換気と、重症の閉塞性または拘束性障害による換気低下から生じる(表7-5)。さらに、著しい低 \dot{V}_A/\dot{Q} では二酸化炭素の排泄も低下するため、高炭酸ガス血症を示す。〔山谷睦雄〕

■文献

佐々木英忠：老人の呼吸器疾患，永井書店，大阪，1994。
 関沢清久：肺機能による評価。呼吸器系の疾患。内科学，第8版，pp 775-779，朝倉書店，東京，2003。
 臨床呼吸機能検査（2002年改定版）

6) 呼吸器疾患の分子生物学

(1) 呼吸器疾患における分子生物学の意義

a. 呼吸器疾患の現在と未来

21世紀を迎えた現在，呼吸器領域疾患の社会的重要性は急増しつつある。気管支喘息，慢性閉塞性肺疾患や肺癌などの患者数，死亡者数は年々増加しつつあり，増勢に歯止めがかからない状況にある。世界的にも，WHOによる予測では，2020年の死亡要因の第3位が慢性閉塞性肺疾患，第4位が下部呼吸器感染症（肺炎など），第5位が肺癌，さらに第7位が結核と予想されるなど，呼吸器領域疾患による死亡者数の急増が予想されている。たとえば米国においては，過去40年間で，虚血性心疾患や脳血管障害による死亡数が著明に減少しているのに対し，慢性閉塞性肺疾患による死亡数は倍増の勢いにあり，今後も増加傾向が続くと予想されている。わが国においても，今後，さらに肺癌や慢性閉塞性肺疾患などの呼吸器疾患が急増することが予想されている。

また，新興・再興感染症も緊急の課題である。2003年に全世界に蔓延した重症急性呼吸症候群（severe acute respiratory syndrome; SARS）や，今後の世界的流行・発生が懸念される鳥インフルエンザや新型インフルエンザなど，重大な新興感染症のほとんどは呼吸器をターゲット・オーガンとし，呼吸不全により宿主であるヒトを死に至らしめる。一方，再興感染症としての肺結核も，多剤耐性菌感染や高齢者結核などを中心に，その重要性が再認識されつつある。

このような状況にあって，分子生物学の応用による呼吸器疾患病態解明や治療薬新規開発がまさに切望さ

れており，急速な研究進展が期待されている。

b. 呼吸器疾患の分子病態生理

呼吸器内科学は，肺・気管支・胸壁など呼吸にかかわる臓器・器官を対象とする学問領域であり，呼吸器系のもつ生理学的な意義は，ガス交換による酸素化およびホメオスタシス維持にある。肺は，容積としては人体最大の臓器であり，また気相・液相・固相のすべてが密接にかかわる場であるという特徴がある。そのためか，肺・気管支を構成する細胞成分は約40種類以上とさまざまに多岐にわたり，その複雑さがまた，感染・免疫・アレルギー・腫瘍など多彩な疾患が発症する素地ともなっている。一方，全身の臓器における生理機能は，加齢とともに低下するが，なかでも呼吸器は，加齢・老化による影響を最も顕著に呈する臓器の1つである。その原因としては，①呼吸器は，出生直後より絶えず外気と接触し，有害物質にさらされるリスクが高いこと，②呼吸運動という物理的負荷による機械的変化・変性が生ずること，などがあげられる。実際に，肺炎，肺癌，慢性閉塞性肺疾患，肺線維症などおもな呼吸器疾患は，高齢者に好発する傾向にある。今日，呼吸器内科学分野に対する注目度は，急速に増しつつあり，アスベスト問題や新型インフルエンザなどはその一例である。環境要因の悪化や人口高齢化などにより，呼吸器疾患症例はますます増加する傾向にある。

このように呼吸器病学領域は，感染症，炎症，免疫から腫瘍に至るまできわめて広範な分野にかかわる学問領域であるが，分子生物学はその基盤となるべき位置を占めている。そして，現時点における呼吸器疾患の分子病態解明の成果こそが，未来の呼吸器疾患臨床につながるものと期待される。

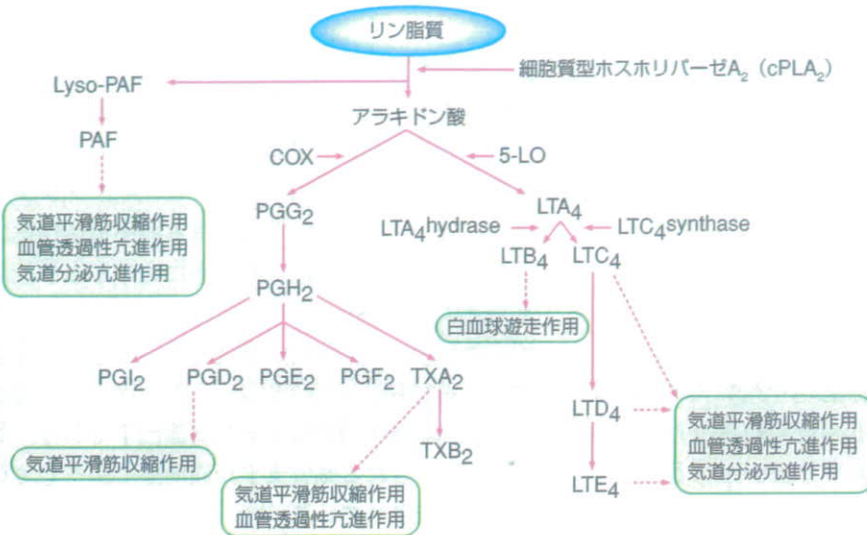
(2) 炎症性呼吸器疾患の分子機序

a. 気管支喘息

i) 気管支喘息の分子病態 気管支喘息は，乳幼児から高齢者に至る発達・加齢のいずれのプロセスにおいても発症しうる呼吸器疾患である。近年，わが国において，治療法の進歩にもかかわらず，気管支喘息の発症頻度および死亡率の増加が指摘されている。

また世界においても喘息の発症頻度および重症度が増加している。特に，治療を施す間もなく急激な経過で死亡する例が増加していることも報告されている。

気管支喘息はきわめて多数の因子から病態が形成されており，その発症機序についてはいまだ解明されていないことも多い。気管支喘息の病態的・生理学的特徴として，慢性的な気道炎症・気道過敏性・可逆的な気流制限の3つがあげられる。気道炎症・気道過敏性がいまわって気流制限が生じ，気管支喘息の症状が発症する。また，炎症が繰り返して起こった結果，上



〈図 7-25〉アラキドン酸カスケード

〈表 7-6〉気管支喘息関連分子

1. 脂質性メディエーター
CysLTs (LTC₄/D₄/E₄)・TXA₂・PGD₂などのエイコサノイド、PAF
2. アミン
ヒスタミン・セロトニンなど
3. サイトカイン
IL-4・5・9・13など (Th2 サイトカイン)
4. ケモカイン
エオタキシン・RANTES・MCP など
5. 神経ペプチド
タキキニン (ニューロキニン A・サブスタンス P) など
6. ADAM
ADAM 33

皮化生 (杯細胞化)・線維増生・平滑筋肥厚・粘膜下腺過形成などが生じ、気道壁リモデリングが進展する。これによって喘息症状の重症化・不可逆化が進むと考えられる。

気道過敏性の機序はこれまで不明の部分が多かったが、喘息特有の気道炎症に起因していることが明らかになってきた。一方、炎症が完全に鎮まっても気道過敏性は健常人より高い状態が続くことが多いことから、炎症に起因しない気道過敏性の存在も考えられており、研究が進められている。

気道炎症の機序は活性化 T 細胞・好酸球・好塩基球・マスト細胞などの炎症細胞と、上皮細胞・線維芽細胞などの気道構成細胞が放出する炎症メディエーター・サイトカインなどの生理活性物質が相互反応を繰り返す炎症カスケードであると考えられている。この炎症カスケードにかかわる生理活性物質として、表 7-6 のような候補物質が想定されている。

しかしながら、気管支喘息の発症機序については未解明の部分が多く、その解明には関連遺伝子の探索を含めた研究が必須と考えられる。一方、近年、遺伝子改変マウスが次々と開発されており、疾患関連遺伝子の解明に有用であることが報告されている。気管支喘息の発症分子機序の解明についても、実験動物として

の遺伝子改変マウスを用いた研究が重要であることが考えられる。

ii) 気管支喘息と脂質性メディエーター 気管支喘息などのアレルギー性呼吸器疾患に、何らかの遅延性化学物質が重要な役割を果たしていることは、20世紀前半から予見されており、“slow-reacting substance of anaphylaxis (SRS-A)” と称されていた。1979年、Samuelssonらによって、その物質の本体がロイコトリエンであることが解明され、Samuelsson はノーベル医学生理学賞を授与された。気管支喘息は、気道平滑筋収縮、血管透過性亢進、血管拡張などによる気管支収縮を主体とする病態であり、種々の化学物質が複雑に関与していると考えられるが、近年、特にトロンボキサン、ロイコトリエンなどの脂質性メディエーターが重要な発症因子とされ、有効な治療標的となりつつある。脂質性メディエーターであるプロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどはエイコサノイドと総称され、アラキドン酸を起点とする代謝経路の代謝産物である。アラキドン酸カスケードの代謝産物であるエイコサノイドは、ごく微量で多彩な生理活性作用を呈するのが特徴である。呼吸器系においても、エイコサノイドはきわめて重要な生理的意義を有することが示唆されている。

アラキドン酸は、炭素数 20 よりなる構造をもち、生体ではリン脂質から細胞質型ホスホリパーゼ A₂ (cytosolic phospholipase A₂; cPLA₂) によって切り出される。この際に、同時にリゾ PAF (Lyso-PAF) が生成され、リゾ PAF から血小板活性化因子 (platelet-activating factor; PAF) がつくられる。アラキドン酸は、図 7-25 に示すように、アラキドン酸カスケードとよばれる代謝経路を経てさまざまなエイコサノイドを生成する。その 2 つの大きな経路が、シ

クロオキシゲナーゼ (cyclooxygenase; COX) 系および、5-リポキシゲナーゼ (5-lipoxygenase; 5-LO) 系である。プロスタグランジン、トロンボキサンはシクロオキシゲナーゼ系の代謝物であり、ロイコトリエンは5-リポキシゲナーゼ系の代謝物である。

血小板活性化因子は、リン脂質性のメディエーターで、気管支平滑筋の収縮、サイトカインの産生刺激、神経伝達物質合成促進などの作用を示し、従来より気管支喘息発症メカニズムにおける重要な起因物質と想定されている。血小板活性化因子受容体遺伝子の構造は、アフリカツメガエルの卵母細胞を用いた cDNA の発現クローニングにより、Honda らにより解明された。本クローンは全長約 3 kb で 1026 bp の翻訳領域をもち、ペプチド配列はアミノ酸 342 個よりなっていることが明らかにされた。また血小板活性化因子受容体遺伝子を過剰発現もしくは欠損した遺伝子改変マウス (トランスジェニックマウス、ノックアウトマウス) が開発され、血小板活性化因子に関する研究は急速に進展しつつある。

血小板活性化因子は、好中球、好酸球、単球などで多量に産生される。血小板活性化因子は以下の経路により合成される。まず第一に、リン脂質を基質として細胞質型ホスホリパーゼ A₂ によりリゾ PAF が生成され、さらに、アセチル転移酵素の作用により血小板活性化因子がつくられる。産生された血小板活性化因子は、アセチルヒドラーゼにより速やかに分解される。血小板活性化因子はリガンドとして血小板活性化因子受容体に結合することにより、その作用を発揮する。

従来より、日本人の 4% に血小板活性化因子分解酵素 (アセチルヒドラーゼ) 欠損症例が認められ、しかも、小児において酵素欠損と重症喘息に関連が認められることが報告されている。このアセチルヒドラーゼ欠損は、第 6 染色体、第 9 エクソンの点突然変異によるものであることが報告され、しかも、アセチルヒドラーゼ完全欠損はホモ型で出現すること (4%)、部分欠損はヘテロ型で日本人の 27% に存在することが示唆された。一方、北米の 108 例の検体の検討では、すべて野生型で、アセチルヒドラーゼ欠損は認めていない。この報告は、わが国における血小板活性化因子と喘息の関連を明らかにする際、非常に重要なものと思われる。同時に、わが国と欧米各国の喘息有病率を考慮すると、アセチルヒドラーゼ欠損のみで、喘息発症を説明するのは困難であり、喘息発症メカニズムと遺伝的背景の複雑さを示すものとも考えられる。発生工学の分野では、Ishii らが血小板活性化因子受容体遺伝子を過剰発現するトランスジェニックマウス (PAF receptor overexpression transgenic mouse, 以下 PAFR-Tg マウス) を作成し報告

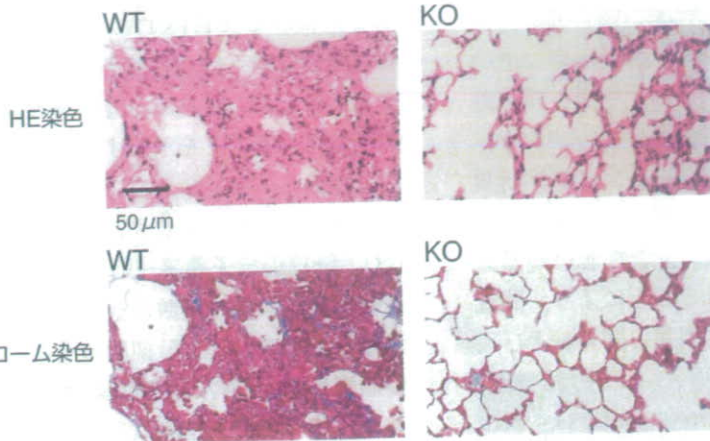
している。本マウスは、特に気管・気管支において血小板活性化因子受容体遺伝子を過剰発現しており、血小板活性化因子投与により著明な気道収縮を呈した。また、気管支喘息の特徴である気道過敏性と血小板活性化因子受容体遺伝子過剰発現との関係を検討したところ、PAFR-Tg マウスにおいて、メサコリン気道過敏性が認められた。喘息における血小板活性化因子の意義については、気道・肺胞系における血小板活性化因子受容体の分布、ロイコトリエンなどほかのメディエーターとの相互作用が重要であることが示唆されたが、いまだ不明の点が多い。たとえば、血小板活性化因子は、細胞増殖を司る細胞調節因子であり、気管支喘息に認められる気管支平滑筋増殖に関与している可能性が示唆されている。

上述のように、血小板活性化因子、プロスタグランジン、トロンボキサン、ロイコトリエンなどは、多彩な生理活性作用を有するメディエーターであり、気管支喘息など呼吸器系炎症性疾患の発症メカニズムに寄与している可能性がきわめて高い。特に、アラキドン酸カスケードの起点となる酵素である細胞質型ホスホリパーゼ A₂ は、治療薬開発のターゲットとして有望であることが期待される。この cPLA₂ 遺伝子を破壊したノックアウトマウス (cPLA₂-KO マウス) が、Uozumi らにより報告された。この cPLA₂-KO マウスは、エイコサノイドおよび血小板活性化因子をほとんど産生せず、感作後の抗原暴露時に出現するべき気道過敏性が消失していることが示された。本マウスは、出生時、形態的奇形を呈しておらず、発育・成長においてもコントロールの野生型マウスと比べまったく差を認めていない。すなわち、cPLA₂ の遺伝子-酵素系を完全に抑制し、アラキドン酸カスケードの産生を阻害しても、生体の発生・発育に重大な支障をきたさない可能性を呈示する。この知見は、治療薬の開発・実用化の見通しに寄与すると考えられる。

b. 間質性肺炎

特発性間質性肺炎 (肺線維症) は、特定疾患に指定されている難病である。病理学的には肺胞壁における炎症性細胞浸潤、線維芽細胞増生、コラーゲン沈着を呈する。また病態生理学的には、肺胞気と肺毛細血管の間のガス交換障害により、進行性の呼吸不全をきたすのが特徴である。特発性間質性肺炎に対して根本的に有効な治療薬剤は開発されておらず、治療としては保存的治療 (酸素療法) が行われている。外科的には肺移植の選択肢もあるが、実施はきわめて困難であるのが実情である。間質性肺炎の発症分子機構は不明であるが、肺胞壁における炎症促進機序が基盤に存在しており、炎症性メディエーターなどの関与が推察されている。

間質性肺炎は、肺胞壁における炎症性細胞浸潤、線



〈図 7-26〉 cPLA₂ ノックアウトマウスでは、プレオマイシン肺線維症による肺胞壁肥厚・コラーゲン沈着が抑制される

維芽細胞増生を基本病態とすることより、従来よりサイトカインの関与が推察されてきた。なかでも、特に、TGF- β 、TNF- α 、IL-1、IL-6などは、炎症性サイトカインとして間質性肺炎への関与が示唆されている。最近では、間質性肺炎症例の集団を用いた遺伝子多型 (gene polymorphism) の解析により、間質性肺炎発症に関与する候補遺伝子を探索する手法が研究に用いられつつある。

TGF- β について、スペインの Xaubet らは間質性肺炎症例群と健常群を比較し、TGF- β ₁ の codon 10 および 25 を解析したところ、両群に有意な差は認められなかったが、30 カ月間の経過観察で、codon 10 の Pro allele の存在が間質性肺炎症例の A-aD_{O₂} の増大に相関すると報告している。

TNF- α 、IL-6 については、英国の Pantelidis らが間質性肺炎症例群と健常群を比較検討しており、TNF- α については両群に有意な差は認められていない。一方、IL-6 の intron 4 GG の存在は、観察開始時において間質性肺炎症例群で有意に高頻度であり、さらに、間質性肺炎症例の肺拡散能の低下に相関するという。一方、IL-1 について、Hutyrova らが同様の検討を行ったところ、遺伝子多型性に有意差を認めなかったことを報告している。このように間質性肺炎に関与するサイトカイン遺伝子の研究が海外を中心に進められているが、特に遺伝子多型解析研究では集団の大きさが重要とされている。今後の研究では、大規模な集団を解析できるような体制づくりも要点になると考えられる。

間質性肺炎には高率で肺癌を合併することが知られており、間質性肺炎の死亡要因ともなっている。その原因は従来不明であったが、近年、癌遺伝子 (oncogene) の関与が注目されつつある。特に、癌抑制遺伝子 p 53 は、その遺伝子変異によって腫瘍発生を誘起することが報告されている。間質性肺炎に併発した肺癌症例において、p 53 の変異が多発していること

が、わが国の Takahashi ら、および Kawasaki らのグループによって報告されている。なお、Takahashi らは、II 型肺胞上皮細胞における ras 蛋白出現、および肺組織における K-ras 遺伝子変異も、間質性肺炎症例の腫瘍発生にかかわる可能性を提起している。

また間質性肺炎においても、エイコサノイドが関与する可能性が推察されるが、現時点において、エイコサノイド関連遺伝子を対象とした遺伝子多型解析研究は報告されていない。一方、動物モデルでは、ノックアウトマウスを用いた分子生物学研究により肺線維症成立機序におけるエイコサノイドの役割が検討されている。

プレオマイシンは、悪性腫瘍 (特に精巣腫瘍など) に対する化学療法薬として臨床的に使用されているが、重大な副作用として薬剤性の肺線維症をきたすことが知られている。このことより肺線維症の動物実験モデルを作成する手法として、プレオマイシン投与が頻用されている。Nagase らによれば、野生型マウスに、プレオマイシンを気管内投与したところ、生理学的な肺の硬化、肺線維症に合致する病理組織所見 (肺胞壁の肥厚、炎症性細胞浸潤、コラーゲン沈着) が認められた (図 7-26)。また、気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンが増加していた。一方、同様にプレオマイシンを投与された cPLA₂-KO マウスでは、生理学的にも病理組織学的にも肺線維症様の諸症状が著しく軽減していた。気管支肺胞洗浄液中のトロンボキサン、ロイコトリエンは、ほとんど検出されなかった。以上の所見より、cPLA₂ が肺線維症の発症機序において大きな役割を果たしている可能性が示唆された。

間質性肺炎は、難治性、致死性という点において、社会的にもきわめて重大な疾患であり、治療薬の開発が切実に待たれている。間質性肺炎の発症にかかわる遺伝子を明らかにするため、遺伝子多型解析や遺伝子ノックアウトマウスを用いたアプローチなど、さまざま

〈表 7-7〉非小細胞肺癌における代表的な遺伝子異常

癌遺伝子	癌抑制遺伝子
K-ras	p 53
bcl-2	RB
myc family	PTEN
HER 2/neu	FHIT
	TSLC 1

まな研究が行われつつある。今後、間質性肺炎の発症機序にかかわる遺伝子が解明されることにより、間質性肺炎に対する有効な治療法・治療薬の開発および実用化が期待される。

c. ARDS (acute respiratory distress syndrome, 急性呼吸促迫症候群)

急性呼吸促迫症候群は、発症後短時間で肺水腫、低酸素血症を呈する急性呼吸不全であり、頻度の高い誘発原因として敗血症、胃液誤嚥（嚥下性肺炎）、外傷などがあげられる。最近では、重症急性呼吸症候群やインフルエンザの直接死因としても注目されている。急性呼吸促迫症候群は、報告後 30 年以上を経た現在もなお死亡率が 40~70% にも達する予後不良の疾患である。現在のところ、その治療は、人工呼吸管理、感染症対策といった対症療法が主体であり、有効性が実証された薬剤はない。

急性呼吸促迫症候群の発症機序には、サイトカインなど種々の炎症関連物質が複雑に関与している可能性が報告されている。しかしながら、その分子機構はいまだ明らかではない。現在、急性呼吸促迫症候群の有効な治療法、治療薬の開発および実用化を目的として、さまざまな研究アプローチがなされており、研究面では有望と思われる分子機序が報告されつつある。たとえば、血小板活性化因子受容体ノックアウトマウスおよび cPLA₂ ノックアウトマウスを用いて、敗血症 (LPS 投与) および胃液吸引 (塩酸気管内投与) モデルを検討したところ、いずれのモデルにおいてもノックアウトマウスでは肺水腫、呼吸不全が抑制され、生存率が改善することが観察された。この観察結果より、急性呼吸促迫症候群分子機序における血小板活性化因子および cPLA₂ の関与が示され、新治療法への展望が見込まれる。また、ヘムオキシゲナーゼ 1 のノックアウトマウスを用いた虚血性肺損傷モデルでは、一酸化炭素 (CO) 吸入が有効であるとの報告がなされている。

また 2005 年には、アンジオテンシン変換酵素 (angiotensin-converting enzyme; ACE) 2 のノックアウトマウスを用いた検討により、画期的な知見が得られた。ACE 2 は、アンジオテンシン II を不活性化することにより、レニン-アンジオテンシン系の抑制因子として作用する酵素である。Imai らは、ACE 2 が重度の急性肺損傷に対して防御的な役割を担うことを

明らかにし、さらに ACE 2 が SARS ウイルスの *in vivo* における受容体であることを報告している。これらの知見は、ACE 2 をはじめとしたレニン-アンジオテンシン系の制御が、急性呼吸促迫症候群の治療標的となりうることを示唆するもので、今後の展開が注目される。

(3) 肺癌の分子機序—肺癌と遺伝子

肺癌発症には、複数の遺伝子異常が契機となることが報告されつつある。細胞の癌化には、癌遺伝子、癌抑制遺伝子、DNA 修復酵素遺伝子などが密接にかかわり、その遺伝子異常によって腫瘍発生を誘起することが想定されている。たとえば、癌遺伝子では K-ras 遺伝子変異が、非小細胞肺癌で好発していることが報告されている。一方、癌抑制遺伝子 p 53 は、遺伝子発現制御、DNA 修復促進や異常細胞のアポトーシスにかかわり、癌発症の抑制に大きく寄与している。したがって p 53 遺伝子の変異が生じると、DNA 傷害が多発・蓄積した異常細胞が増え、癌化につながる事が考えられる。肺癌発症にかかわることが知られる代表的な遺伝子異常を表 7-7 にまとめる。

最近注目されている癌抑制遺伝子として、TSLC 1 があげられる。非小細胞肺癌では、第 11 染色体 q 23 領域のヘテロ接合性の消失が高頻度に認められ、癌抑制遺伝子の存在が示唆されてきた。一方、上皮成長因子受容体 (EGFR) をブロックするゲフィチニブが一部症例に有効であることから、上皮成長因子受容体の異常な機能亢進の関与も示唆されている。Murakami らは、ヒト肺癌細胞 A 549 に 11 q 23 由来の YAC クローンを移入し、腫瘍原性の抑制を指標として新規に癌抑制遺伝子 TSLC 1 を同定した。TSLC 1 は NCAM と相同性を示す膜蛋白質をコードし、細胞接着に関与すると思われる。その発現はリンパ球以外のあらゆる臓器で認められたが、種々の腫瘍細胞の約半数で欠如している。原発性肺癌でも約 40% に TSLC 1 不活性化が認められている。

(4) 遺伝性呼吸器疾患—遺伝子異常による呼吸器疾患

気管支喘息、肺癌などの主要な呼吸器疾患では、従来より発症に遺伝的な要素があることが指摘されている。しかしながら現時点では、これらの疾患は、単一の遺伝子異常ではなく、複数の遺伝子異常の集積により発症することが想定されている。

これに対して、単一の責任遺伝子の異常によって発症が説明される呼吸器疾患も報告されている。代表的なものとして、 α_1 アンチトリプシン欠損による若年慢性閉塞性肺疾患 (Z 型 α_1 アンチトリプシン, Glu 342 Lys の変異で、欧米白人に比較的多く 1~2% の

頻度), Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS 1 遺伝子異常, プェルトリコでは 1800 人に 1 人, 肺線維症, アルビニズム, セロイド様物質沈着, 血小板機能異常を呈する), 嚢胞性線維症 (cystic fibrosis; CF) などがある。

特に嚢胞性線維症の遺伝子発見は, 呼吸器疾患のみならず分子生物学のあり方に大きな影響を与えた。嚢胞性線維症は, 白人において出産の 1/2000 の頻度で認められる常染色体劣性の遺伝性疾患で, 呼吸器感染症 (特にバイオフィルムの形成が特徴) や腺外分泌能低下をきたし, 予後は不良である。嚢胞性線維症遺伝子のキャリアは白人の約 5% と推測されている。本論文以前に, Tsui らによって第 7 染色体の長腕に嚢胞性線維症遺伝子が存在していることが判明していたが, Collins や Tsui らのトロント大学研究グループは, この嚢胞性線維症遺伝子の同定を目指し, 1989 年, ついに成功したものである。その結果, 嚢胞性線維症遺伝子は, 約 6500 ヌクレオチドよりなり, 1480 アミノ酸残基のポリペプチドをコードすることが明らかとなった。そしてこの嚢胞性線維症遺伝子産物を, CF transmembrane conductance regulator (CFTR) と命名した。次に, 嚢胞性線維症患者の遺伝子を検討したところ, 多くの患者において, 508 番目のアミノ酸であるフェニルアラニン (phenylalanine; F) を欠失させる変異が生じていることが発見された。遺伝子の塩基配列では, 3 塩基が欠失しており, この表現型 ($\Delta F 508$) が嚢胞性線維症患者の病態を生じさせるものと推定された。本研究は, 遺伝子研究が直接, 疾患の原因解明に結びつくことを社会的にも認知させる契機になった。また本研究では, 染色体上の予想される部位から嚢胞性線維症遺伝子を探し出すという手法が用いられているが, 大変な難作業であったという。この後, ヒト染色体のすべての塩基配列を解読するという壮大なプロジェクト, すなわちヒトゲノム解読プロジェクトが開始された。

(5) ポストゲノム時代の呼吸器疾患—分子生物学の応用と呼吸器疾患

ヒトに続いてマウスのゲノムが解読され, 分子生物学はポストゲノム時代に入った。また, 肺癌治療薬ゲフィチニブ (商品名イレッサ), インフルエンザ治療薬オセルタミビル (商品名タミフル) のような分子標的薬は, 分子生物学によって同定された分子に対して, コンピューターを用いたドラッグデザインを行うことによって開発された最新科学の結晶である。このような分子生物学の知見は呼吸器疾患にも新たな局面を与えてきている。たとえば 1 塩基多型 (SNP) とよばれる個体差を表すゲノム上の小さな違いについては, 最近の知見の集積により呼吸器疾患と関連するも

のが次第に明らかにされつつある。これらの情報を集学的・統合的に解析することで, 肺癌, 慢性閉塞性肺疾患, 肺線維症, 気管支喘息のように定義されている疾患群を分子生物学的に細分類し, 適切な治療を行うことで死亡率の改善や疾病コントロール状況の好転が期待できるであろう。また, siRNA など分子生物学上の最新手法の開発・応用などにより, 近い将来, 呼吸器疾患を対象とする分子標的薬の開発が期待される。 [長瀬隆英]

7-2 感染症

1) かぜ症候群

[⇒4-4-5)-(2) を参照]

2) 急性気管支炎・急性細気管支炎

【定義・概念・分類】

急性気管支炎は, 急性・一過性に起こる気管・気管支の炎症であり, 多くは細気管支炎を伴うが, 通常「気管支炎」と一括される。喘息性気管支炎は, 主として乳幼児に起こる喘息様症状をきたす気管支炎を指す。上気道炎に伴い, 喘鳴・咳を反復して生じるものである。成人に比較し気道内径が狭く炎症による気道狭窄が起こりやすいために生じる。

【病 因】

多くは上気道炎に伴い, 病因もほぼ同様である。大部分はウイルス (ライノウイルスが最も多く, コロナウイルス, エンテロウイルス, アデノウイルス, インフルエンザウイルスなど) であるが, 一般細菌 (インフルエンザ桿菌, 肺炎球菌など) やマイコプラズマ, クラミジアも病因となる。その他, 刺激性ガスの吸入などが原因となることもある。

【臨床症状】

おもな症状は, 咳と痰である。通常, 乾性咳で始まり粘性性, 膿性の痰を伴うようになる。特に, 細菌感染では膿性痰がみられる。ウイルスやマイコプラズマなどは気道上皮を強く傷害するため, 回復するまで 3 週間以上にもわたって乾性咳が続くこともある。小児では喘鳴を認めることもある。身体所見では, ときに胸部の聴診にて断続性ラ音や連続性ラ音を聴取するが, 異常がないことの方が多い。

【検査成績】

ウイルス, マイコプラズマ, クラミジアでは白血球

厚生労働科学研究費補助金

長寿科学総合研究事業

高齢者呼吸器疾患の発症
・制御に関する遺伝子・蛋白系の解明と治療応用

平成19年度 総括・分担研究報告書

発行 平成20年3月31日

発行者 「高齢者呼吸器疾患の発症・制御に関する遺伝子
・蛋白系の解明と治療応用」

主任研究者 長瀬 隆英

〒113-8655

東京都文京区本郷 7-3-1

東京大学医学部附属病院