

## 急性の経過を呈する薬剤性肺障害

久保 恵嗣<sup>1</sup> 花岡 正幸

### はじめに

一般的に、呼吸器疾患の臨床病型は臨床所見、画像所見と病理組織パターンとによって特徴づけられる。薬剤性肺障害に特異的な臨床病型はなく、基本的には薬剤以外の原因による既存の呼吸器疾患との類似性に基づいて分類される<sup>1)</sup>。

表1に、薬剤性肺障害の臨床病型 of 主な病変部位、臨床病型(類似病態)および組織診断を示す。

これら薬剤性肺障害の臨床病型および組織パターンで、急性の経過を呈する可能性のある病型は、急性呼吸窮(促)迫症候群(acute respiratory distress syndrome; ARDS)/急性肺損傷(acute lung injury; ALI)、急性間質性肺炎、特発性器質化肺炎、急性好酸球性肺炎、過敏性肺炎、肺水腫(pulmonary edema)、毛細血管漏出症候群(capillary leak syndrome)、肺胞出血、気管支喘息、胸膜炎(胸水貯留)である。

本稿ではこれらの急性の経過を呈しうる薬剤性肺障害(急性薬剤性肺障害)につき概説する。

### 肺水腫、急性呼吸窮(促)迫症候群/急性肺損傷、毛細血管漏出症候群

#### 1. 肺水腫の発症機序

肺水腫は、肺血管外での異常な液体貯留、と定

義される<sup>2)</sup>。

肺微小血管での水分平衡は Starling の式、

$$Q_f = K_f(\Delta P - \sigma\Delta\pi)$$

により規定される。ここで、 $Q_f$ : 血管外へ流出する体液量、 $K_f$ : 濾過係数、 $\sigma$ : 蛋白質に対する反撥係数、 $\Delta P$ : 微小血管内外の静水圧差、 $\Delta\pi$ : 微小血管内外の膠質浸透圧差。

水腫液が増加し肺外への排出が間に合わないと肺水腫となる。最初に間質性、次に肺胞性肺水腫へと進展する。

肺水腫の分類は、Starling の式から発生機序別に、 $\Delta P$  の上昇および  $\Delta\pi$  の低下による静水圧性(hydrostatic)肺水腫、 $\sigma$  の低下および  $K_f$  の増加による透過性亢進型(increased permeability)肺水腫および両者が混合した混合型肺水腫、に分類される。

臨床的には、静水圧性肺水腫の代表が急性心不全による肺水腫(心原性肺水腫)、後者の代表が ALI/ARDS である。心原性肺水腫以外を非心原性肺水腫と言う。

#### 2. 薬剤性肺水腫

一般に薬剤による肺水腫(薬剤性肺水腫)は非心原性肺水腫<sup>3)</sup>を言う。しかし、心血管系に作用し心原性肺水腫と同様の病態を示す場合もある。したがって、薬剤性肺水腫は、心原性肺水腫、

\* Drug-Induced Lung Injury Showing a Rapid Progression

<sup>1</sup> 信州大学医学部内科学第一講座(〒390-8621 長野県松本市旭3-1-1) Keishi Kubo, Masayuki Hanaoka: First Department of Internal Medicine, Shinshu University School of Medicine

表 1 薬剤性肺障害の主な臨床病型

主な病変部位	臨床病型(薬剤誘発性の病態であるが, 非薬剤性類似病態を示す)	組織診断(必ずしも臨床病型と1対1対応ではない)
1. 肺胞・間質領域病変	急性呼吸窮(促)迫症候群/急性肺損傷(acute respiratory distress syndrome/acute lung injury; ARDS/ALI)	びまん性肺胞障害 (diffuse alveolar damage; DAD) (臨床的に重篤)
	特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) (総称名)	
	急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia; AIP)	
	特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)	通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia; UIP) (臨床的に重篤)
	非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia; NSIP)	非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia; NSIP)
	剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia; DIP)	剥離性間質性肺炎 (desquamative interstitial pneumonia; DIP)
	特発性器質化性肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia; COP)	器質化肺炎(organizing pneumonia; OP)
	リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia; LIP)	リンパ球性間質性肺炎 (lymphocytic interstitial pneumonia; LIP)
	好酸球性肺炎(eosinophilic pneumonia; EP)	好酸球性肺炎(eosinophilic pneumonia; EP)
	過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia; HP)	過敏性肺炎(hypersensitivity pneumonia; HP)
	肉芽腫性間質性肺疾患 (granulomatous interstitial lung diseases)	肉芽腫性間質性肺炎 (granulomatous interstitial pneumonia)
	肺水腫(pulmonary edema)	肺水腫(pulmonary edema)
	capillary leak syndrome	
	肺胞蛋白症(pulmonary alveolar proteinosis)	肺胞蛋白症(alveolar proteinosis)
肺胞出血(pulmonary alveolar hemorrhage)	肺胞出血(alveolar hemorrhage)	
2. 気道病変	気管支喘息(bronchial asthma)	気管支喘息(bronchial asthma)
	閉塞性細気管支炎症候群 (bronchiolitis obliterans syndrome; BOS)	閉塞性細気管支炎(bronchiolitis obliterans; BO) 狭窄性細気管支炎 (constrictive bronchiolitis obliterans; cBO) (臨床的に重篤)
3. 血管病変	血管炎(vasculitis)	血管炎(vasculitis)
	肺高血圧症(pulmonary hypertension)	肺高血圧症(pulmonary hypertension)
	肺静脈閉塞症(pulmonary veno-occlusive disease)	肺静脈閉塞症 (pulmonary veno-occlusive disease)
4. 胸膜病変	胸膜炎(pleuritis)	胸膜炎(pleuritis)

(文献<sup>1)</sup>より引用)

ALI/ARDS, ALI/ARDS 以外の非心原性肺水腫のいずれも起こしうる。

多彩な臨床病型を示す薬剤性肺障害のうち, 薬剤性肺水腫の頻度は 16.9% で, 間質性肺疾患(28.7%), 気道病変(18.8%)に次いで多い<sup>4)</sup>。したがって, 本症は稀な病態ではない。

非心原性薬剤性肺水腫の発生機序は解明されて

いない点が多い。ALI/ARDS<sup>5,6)</sup>と同様の病態を呈するものは薬剤が直接に肺血管内皮細胞, 肺胞上皮細胞に障害を来すとされるが詳細は不明である。ALI/ARDS 以外の薬剤による非心原性肺水腫の発生機序<sup>7)</sup>では, capillary leak syndrome(毛細血管漏出症候群, Clarkson 症候群), hypervolemia(循環血液量過多症), アナフィラキシーな

表2 心原性肺水腫を呈する主な薬物(文献<sup>1)</sup>より引用)

1. 心不全を誘発しうる薬物
1) $\alpha$ -受容体作動薬 Adrenaline(epinephrine), Noradrenaline(Norepinephrine), Phenylephrine, など
2) $\beta$ -受容体遮断薬 Propranolol, Metoprolol, Atenolol, など
3) Ca拮抗薬 Verapamil, Diltiazem, Nifedipine
2. 体内水分貯留による肺水腫
1) 血漿増量剤 アルブミン, 血漿蛋白製剤, 等張性・高張性輸液製剤
2) 副腎皮質ステロイド

どのアレルギー性機序が推定されている。

### 3. 心原性肺水腫

心原性肺水腫を惹起する薬物(表2)には, 直接心血管系に作用し, 心筋収縮能の低下や末梢血管抵抗の増大により左室不全を来すものと, 厳密には心原性肺水腫ではなく静水圧性肺水腫に分類すべきだが細胞外液の増加により体内水分貯留を来すものがある。

特異な肺水腫としてカテコラミン肺水腫がある。治療に伴う過量投与, くも膜下出血を代表とする脳血管障害(神経原性肺水腫)や褐色細胞腫に伴ってカテコラミンが大量に分泌され心筋障害が生じることが知られている。肺水腫は, この心筋障害に加え, 肺血管への収縮作用が加わるとされている。薬物療法には,  $\alpha$ 遮断薬やアンジオテンシン変換酵素阻害薬(ACE阻害薬)による管理が必要である。

### 4. 非心原性肺水腫

非心原性肺水腫およびALI/ARDSを呈する薬物を, 各々, 表3, 表4に示す。実臨床の場では, 治療の困難性や予後不良の観点から薬物によるALI/ARDSの病態を鑑別することが重要であるが, 下記に示すALI/ARDSの診断基準から推察されるように, 両者を鑑別することは困難である。

#### 1) ALI/ARDS<sup>5,6)</sup>

定義・診断基準(表5)は先行する基礎疾患の経過中に急性に発症した低酸素血症で, 胸部X線写真(CXR)上で両側性の肺浸潤影を認め, 心原性肺水腫が否定できるものとされ,  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

表3 非心原性肺水腫を呈する主な薬物(文献<sup>1)</sup>より引用)

1. 抗がん薬 Cytarabine arabinoside (Ara-C), Gemcitabine, Interleukin-2(teceleukin), Mitomycin, Pentostatin (DCF), Tretinoin (ATRA; all-trans-retinoic acid), Arsenic trioxide, Vinblastine
2. 免疫抑制薬 Methotrexate, Muromonab-CD3
3. 抗真菌薬 AmphotericinB (AMPH-B)
4. 呼吸器系薬物 Epoprostenol Nitric Oxide
5. 利尿薬 Acetazolamide, Chlorothiazide/Hydrochlorothiazide
6. 抗精神病薬, 抗うつ薬 Ethchlorvynol, Phenothiazines, Tricyclic antidepressants
7. 非ステロイド性抗炎症薬(NSAIDs), 麻薬性鎮痛薬 Aspirin, Methadone, Morphine, Propoxyphene
8. 陣痛防止薬(子宮収縮薬, 子宮運動抑制薬) Isoxsuprine, Ritodrine, Oxytocin
9. 造影剤
10. その他 Protamine, Oxygen toxicity, (Heroin, Paraquat)

注: ヘロイン, パラコートは薬物ではないが, 肺水腫を惹起する。

表4 急性肺損傷(ALI)/急性呼吸窮(促)迫症候群(ARDS)を呈する主な薬物(文献<sup>1)</sup>より引用)

1. 抗がん薬など Cytarabine arabinoside (Ara-C), Vinca alkaloids, Gefitinib, Recombinant granulocyte-macrophage colony stimulating factor
2. 生物学的製剤(抗リウマチ薬) Infliximab, Etanercept, Adalimumab
3. その他 Amiodarone, Nitrofurantoin, Talc

(動脈血酸素分圧/吸気酸素分画)300 Torr 以下がALI, 200 Torr 以下がARDSである。左心不全の除外は, 右心カテーテルによる肺動脈楔入圧の測定は必須ではなく, 臨床的な診断で可能である。本症候群の発症機序は肺の炎症と血管透過性亢進と考えられている。診断基準には示されていないが, 病理的にはびまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage; DAD)を呈する。

ALI/ARDSを呈する疾患の代表が gefitinib による急性肺障害・間質性肺炎(ILD)である。数日以内に急性発症するものがあり組織像として

表 5 ALI/ARDS の定義・診断基準(文献<sup>5)</sup>より引用)

	経過	酸素化	胸部 X 線写真所見	肺動脈楔入圧
ALI	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 300 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg または理学的に左房圧上昇の臨床所見がない
ARDS	急性	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> ≤ 200 mmHg (PEEP の値によらず)	両側性の肺浸潤影	測定時には ≤ 18 mmHg または理学的に左房圧上昇の臨床所見がない

PEEP; positive end-expiratory pressure.

DAD がみられ予後不良である。

## 2) 毛細血管漏出症候群<sup>7)</sup>

血圧低下, 低アルブミン血症および血液濃縮の 3 徴候を特徴とする症候群である。一般的に IgG 部類のモノクローナルの免疫グロブリン異常症がみられる。全身の微小血管の内皮細胞の透過性亢進が起り, 血中の蛋白と水分が血管外に漏出する。ヘマトクリットは 70% 以上にも及ぶ。IL-2 受容体陽性の単核球が末梢血に出現し, CD8<sup>+</sup> の T リンパ球が病変の血管周囲に浸潤し, IL-2 による病変と類似の所見を示したことから, 活性化リンパ球による内皮細胞障害と推定されている。Cyclosporin A, Gemcitabine, Interleukin-2, granulocyte colony-stimulating factor, などで報告されている。

## 3) 輸血関連急性肺障害(transfusion-related acute lung injury; TRALI)<sup>7,8)</sup>

TRALI は ALI/ARDS と類似の病態を呈する。輸血中若しくは輸血後 6 時間以内(多くは 1~2 時間以内)に起こる重篤な非溶血性輸血副作用である。呼吸困難, 低酸素血症, CXR の両側肺水腫影のほか, 発熱, 血圧低下を伴うこともある。発症要因に関しては, 輸血の血液中若しくは患者の血液中に存在する抗白血球抗体が病態に関与している可能性があり, その他製剤中の脂質の関与も示唆されている。TRALI の場合には, 心不全の治療に有効な利尿剤はかえって状態を悪化させることもあるため, 治療に際しては, 輸血の過負荷による左心不全との鑑別は特に重要である。TRALI の治療には特異的なものはなく, 肺水腫の治療に準ずる。大半の症例は, 後遺症を残さずに回復するとされているが, 死亡率は十数%あるという。なお, TRALI が疑われた場合は血漿中の抗顆粒球抗体や抗 HLA 抗体の有無について

検討する。

## 5. 薬剤性肺水腫の治療<sup>7)</sup>

原則は, 被疑薬を直ちに中止することである。肺水腫に対する治療は, 一般的な肺水腫の治療と原因となっている疾患の治療を行う。

一般的な肺水腫の治療は, 半座位にして静脈還流を減少させ, 肺うっ血を軽減させる。酸素投与を行い PaO<sub>2</sub> 60 Torr (SpO<sub>2</sub> 90%) 以上を維持する。酸素吸入にても低酸素状態が改善されない場合は人工呼吸管理を行う。心原性肺水腫(急性左心不全)では, まず NPPV (非侵襲的陽圧換気療法)<sup>9)</sup>を試みる。左心不全では, 利尿薬, 血管拡張薬などの薬物療法を行う。

臨床的に, 透過性亢進型肺水腫は静水圧性肺水腫に比し治療抵抗性である。ALI/ARDS の病態を疑う場合は成書<sup>5)</sup>を参照されたい。

## 急性間質性肺炎

### (acute interstitial pneumonia; AIP)<sup>10)</sup>

AIP は原因不明の間質性肺炎〔特発性間質性肺炎(IIPs)〕のうち, 急速進行性の経過をたどる疾患である。わが国での頻度は IIPs 606 例中 9 例(1.5%)と稀な疾患である。

AIP の臨床像・組織像は ARDS と同様であるが, 誘因(肺感染症, 敗血症, 外傷など)や基礎疾患はなく, idiopathic ARDS と呼ばれる。したがって, 薬剤による AIP は一般的には薬剤による ARDS と考えられる。

### 器質化肺炎(organizing pneumonia; OP)<sup>10,11)</sup>

IIPs の内の特発性器質化肺炎(cryptogenic organizing pneumonia; COP)と類似の病態を示す。本症を惹起し得る薬剤<sup>11)</sup>を表 6 に示す。

本症は, 亜急性に経過することが多いが, 時に

表 6 器質化肺炎の病態を来す薬剤一覧(文献<sup>11)</sup>より引用)

Drug	Strength of association*
Antimicrobials	
Minocycline	+++
Nitrofurantoin	+++
Cephalosporin	++
Amphotericin-B	++
Anticancer agents	
Busulfan	+
Bleomycin	+++
Doxorubicin	++
Methotrexate	+
Mitomycin-c	+
Cardiovascular agents	
Amiodarone	+++
Acebutolol	++
Anti-inflammatory agents	
Gold	++
Sulfasalazine	++
Miscellaneous	
Cabamazepine	+++
Interferons	
Alpha	+++
Beta	++
Gamma	+
Ticlopidine	++
Phenytoin	++
L-tryptophan	+++
FK 506	++
Cocaine, illicit use	+++

\* + : minimal, ++ : moderate, +++ : strong.

急速に進行することがある。胸部画像は特徴的で、肺野末梢の非区域性あるいは気管支血管束沿いの浸潤影が主体となり、牽引性気管支拡張や肺野の歪み (structural distortion) に乏しい傾向にあるが、その他の所見として気管支透亮像 (air bronchogram) を伴う浸潤影が下肺外側に多発性にみられる。気管支肺胞洗浄液 (BALF) の所見では、リンパ球比率、好中球比率の軽度増加、CD4/CD8 の低下がみられる。OP の確定診断には肺生検が必要である。副腎皮質ステロイドに反応する症例が多い。

#### 急性好酸球性肺炎 (acute eosinophilic pneumonia ; AEP)

AEP<sup>12, 13)</sup> は、急性の発熱、咳嗽、息切れ・呼吸困難で発症し、低酸素血症および胸部画像上両側

に浸潤影、Kerley ライン、胸水を伴い、肺には著明な好酸球の浸潤がみられる。初期には BALF の好酸球増加 (25% 以上)、その後末梢血中の好酸球増多がみられる。臨床的には、20~30 歳の若年健常男性に多く、わが国では、たばこ煙の吸入、特に初めての喫煙時に発症しやすいとされている。

薬剤により AEP と同様の病態を呈する例がある<sup>14, 15)</sup>。ミノサイクリン (ミノマイシン<sup>®</sup>) などで報告されている。本病態は、原因物質からの隔離だけでも軽快し、また、副腎皮質ステロイドが著効を示す。

図 1 にミノマイシン<sup>®</sup> で発症した AEP の自験例を呈示する。

#### 過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis ; HP)

胸部画像所見および BALF 所見が特徴的である。胸部画像では中、下肺野を中心とするスリガラス陰影であり、HRCT で容易に認識される。BALF 中ではリンパ球が著明に増加する。原因薬物の中止だけでも改善が期待させるが、副腎皮質ステロイドが有効である。図 2 にメトトレキサート (MTX) (リウマトレックス<sup>®</sup>) による HP とと思われる症例を呈示する。

#### 肺胞出血<sup>16, 17)</sup>

薬剤性肺胞出血は、①抗凝固作用を有する薬剤もしくはフィブリン溶解作用を有する薬剤、②血管内皮に過敏性反応もしくは自己免疫性反応を生ずる薬剤 (抗けいれん剤、降圧剤、抗悪性腫瘍薬、抗菌薬など種々の薬剤が含まれる)、③直接血管内皮細胞を障害する薬剤 (抗悪性腫瘍薬、アミオダロンなど) で生じるとされている。

70% の症例では、喀血もしくは血痰が出現するので、肺胞出血を疑うことは容易である。しかし、30% の症例では、明らかな喀血・血痰の症状がなく、呼吸困難が主な症状になるので注意が必要である。出血量が多いと貧血を呈することが多い。

診断は、惹起し得る薬剤を服用中に血痰・喀血を呈し、胸部画像で浸潤影 (主に、すりガラス影) を証明すれば容易である。血痰・喀血がない場合

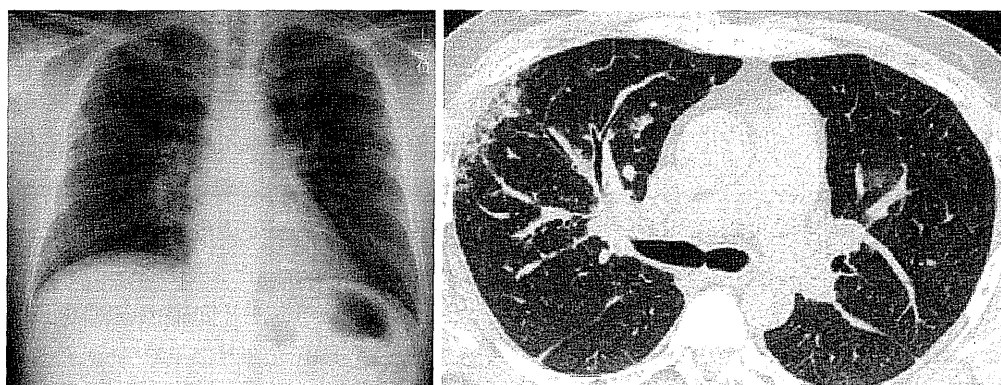


図1 ミノマイシン®による急性好酸球性肺炎(自験例)

40歳の男性。左足骨髄炎で創部デブリードマン施行後、ミノマイシン®内服を開始した。15日目に38度台の発熱、乾性咳を自覚し受診した。呼吸数20回/分、胸部では両肺でいびき音を聴取する。血液検査では、CRP 17.36 mg/dl, WBC 12,740(好中球73.3%, 好酸球7.9%, リンパ球13.1%), KL-6 239 U/ml。動脈血ガス分析(室内気)ではpH 7.441, PO<sub>2</sub> 71.1 Torr, PCO<sub>2</sub> 37.0 Torr。気管支肺胞洗浄液で、好酸球45.7%と高値を認めた。胸部X線写真では明らかな異常を認めないが、胸部HRCTで左上葉外側、散在性にすりガラス影、小葉間隔壁の肥厚、葉間胸水がみられる。急性好酸球性肺炎と診断し、ミノマイシン®の中止、ステロイドパルス療法により、症状および陰影は速やかに軽快した。

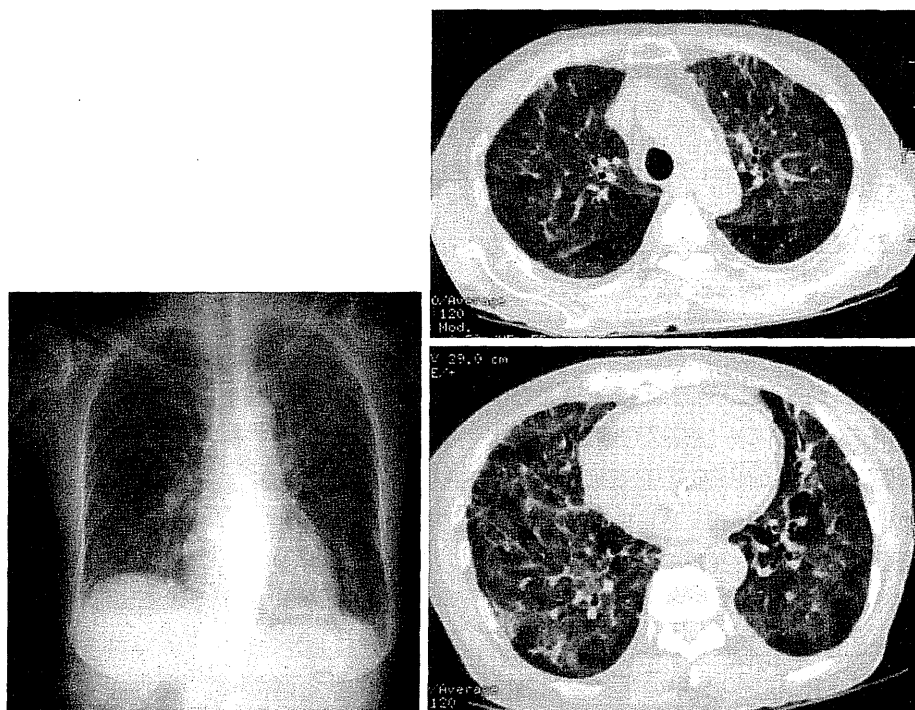


図2 リウマトレックス®による過敏性肺炎(自験例)

74歳の女性。関節リウマチとして10年来治療中。2年前よりMTX(リウマトレックス®)を追加された。全身倦怠感、発熱が出現し受診した。胸部X線写真で両肺に浸潤影、SpO<sub>2</sub>(室内気)88%を認めた。関節変形あり、両肺で捻髪音を聴取する。血液検査ではCRP 9.58 mg/dl, WBC 10,480, KL-6 480 U/ml, MMP-3 185 ng/ml(基準値17.3~59.7)。PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>は100 Torr。気管支肺胞洗浄液の細胞分画では肺胞マクロファージ8.2%, リンパ球87.0%, 好中球4.7%とリンパ球は著明に増加していた。胸部画像では、両肺にすりガラス影を認めた。MTXによる過敏性肺炎と診断し、MTXを中止し、副腎皮質ステロイドのパルス療法、プレドニン1 mg/kgの投与により速やかに軽快した。



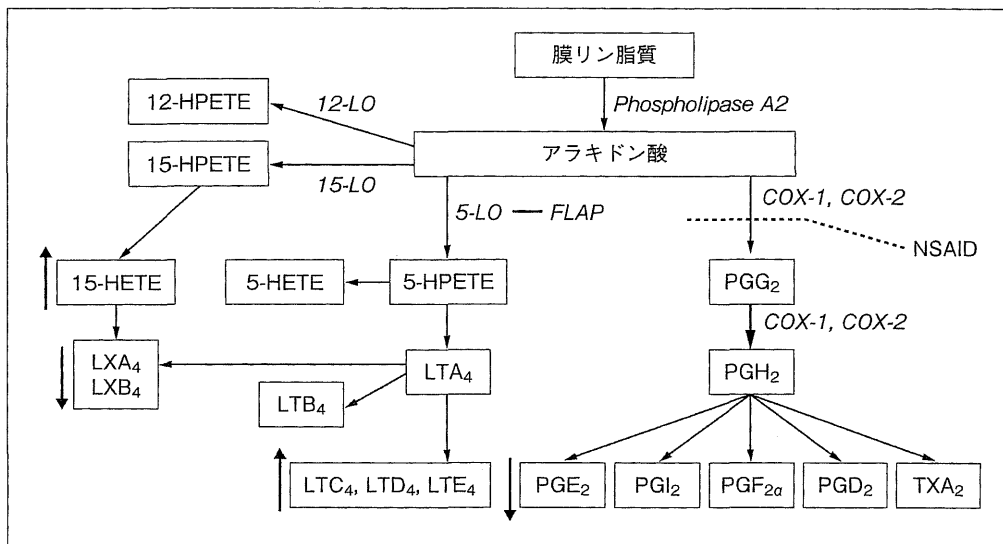


図3 アラキドン酸の主要代謝経路とアスピリン喘息の発症機序

細胞膜のリン脂質に存在するに対するアラキドン酸は、刺激に応じて、主としてフォスホリパーゼ A2 の作用により遊離しシクロオキシゲナーゼ (COX) や 5-リポキシゲナーゼ (LO) の基質となる。COX には COX-1 と COX-2 があり、前者は生理的な機能を担う PG を、後者は炎症細胞などに誘導されて炎症を惹起する PG を産生する。

NSAIDs は主として COX-1 活性を阻害する。その結果、気管支の収縮を惹起する LTC<sub>4</sub>, LTD<sub>4</sub>, LTE<sub>4</sub> が増加すると考えられている。

PG; prostaglandin, TX; thromboxane, LT; leukotriene, HPETE; hydro-peroxyeicosatetraenoic acid, HETE; hydro-xyeicosatetraenoic acid, 15-HETE; 15-hydroxyeicosatetraenoic acid, LXA<sub>4</sub> and LXB<sub>4</sub>; lipoxine A<sub>4</sub> and lipoxine B<sub>4</sub>. ↑: 増加, ↓: 減少. (文献<sup>21)</sup>より引用)

は気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い BALF が血性であることを証明する。

惹起薬剤ごとに臨床像に特徴がある。

a. 抗凝固薬剤もしくは血栓溶解剤〔アスピリン, ワルファリン, tissue plasminogen activator (TPA), ウロキナーゼ〕

治療域を越えて過剰に投与されると、発症の頻度が増す。

b. 抗けいれん薬 (カルバマゼピン, フェニトイン, フェノバルビタールなど)

通常、使用後 2~8 週間で過敏性反応として生じる。発熱, 発疹, リンパ節腫大を伴うことが多い。血液検査では、好酸球増多を伴うことが多い。これらの副作用が起きた場合、死亡率は 10% 程度となるため、速やかな治療が必要である。

c. 抗悪性腫瘍薬 (メトトレキサート, マイトマイシン C, プレオマイシンなど)

これらの薬剤による肺胞出血は内皮障害, 毛細血管の基底膜の障害, さらに、血小板減少も関与

し、重篤になることがある。

d. アミオダロン (抗不整脈薬)

アミオダロンによる肺障害は、用量依存性で長期に使用すれば肺線維症を呈しやすくなる。肺胞出血も認められる。

### アスピリン喘息

アラキドン酸シクロオキシゲナーゼ (COX) 阻害作用をもつアスピリン様薬物, 非ステロイド性抗炎症薬 (non-steroidal antiinflammatory drugs; NSAIDs) を投与されることにより、喘息発作を主体とする激しい過敏反応の誘発される症例がある<sup>18,19)</sup>。一般にアスピリン喘息と呼称されるが、アスピリンの他にほとんどすべての NSAIDs で過敏反応が誘発される。主な機序は図 3 に示す<sup>20)</sup>。

表 7 に示すように、NSAIDs のほかに食品・医薬品添加物なども原因となりうる<sup>21)</sup>。

アスピリン喘息の臨床像は、成人喘息の約 10% を占めるが、その 40% は潜在化しており、

表 7 アスピリン喘息の発作誘発物(文献<sup>21)</sup>より引用)

1. 抗炎症剤・解熱鎮痛剤
  - ・発作誘発作用の強力なもの：非ステロイド抗炎症剤(NSAIDs)  
アスピリン, インドメサシン, ピロキシカム, フェノプロフェン, イブプロフェン, ナプロキセン, ジクロフェナック, メフェナム酸, スルピリン, フェニルブタゾンなど
  - ・発作誘発作用の弱いもの  
アセトアミノフェン, サリチル酸ナトリウム
  - ・発作誘発作用の不明なもの  
サリチル酸アミド, メピリゾール, バリンキサール, 塩酸チノリジン
  - ・発作誘発作用のないもの  
塩酸チアラミド, エモルファゾン
2. 食品・医薬品添加物
  - ・発作誘発物質の可能性のあるもの  
タートラジン(食用黄色4号), 安息香酸ナトリウム(防腐剤), パラオキシ安息香酸エステル剤(パラベン)(防腐剤),
  - ・発作誘発物質の疑いがあるもの  
ベンジルアルコール：注射薬の無痛化剤, 食品の香料  
タール系アゾ色素：サンセットイエロー(食用黄色5号), アマランス(食用黄色2号), ニューコクシン(食用赤色102号)
3. その他
  - ・医薬品  
コハク酸エステル型副腎皮質ステロイド：ソル・コーテフ, サクシゾン, エキセレート, 水溶性プレドニン, ソル・メドロールなど  
コハク酸エステル化合物
  - ・環境内の様々な化学物質？  
香水・化粧品, 防虫剤, 防カビ剤, 強い香料の入った石鹸・シャンプー
  - ・自然界のサリチル酸化合物  
イチゴ, トマト, キュウリ, 柑橘類, ブドウなど

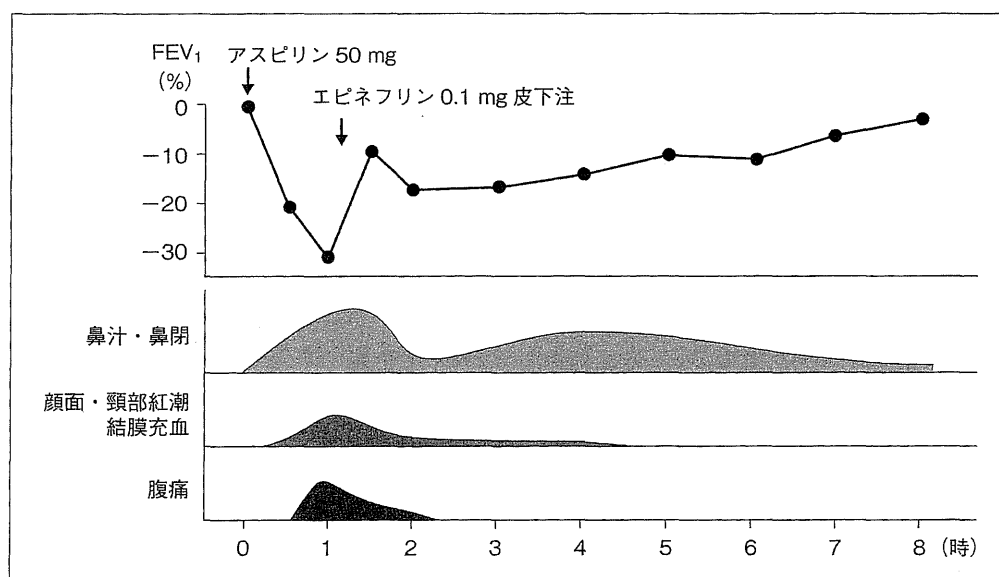


図 4 アスピリン内服後の症状・所見の典型的な時間経過

アスピリン 50 mg 服用後の経過を示す。FEV<sub>1</sub>：一秒量。

FEV<sub>1</sub>の減少が閉塞性換気障害を示す。エピネフリン(ボスミン<sup>®</sup>)投与後速やかに軽快している。(文献<sup>21)</sup>より引用)



表 8-1 薬剤性胸膜病変の原因薬剤(文献<sup>23)</sup>より引用)

心血管系薬剤, 抗不整脈薬	ミノキシジル, メチルドパ, $\beta$ 遮断薬, 塩酸アミオダロン, プロカインアミド, キニジン
血管収縮薬	メシル酸ジヒドロエルゴタミン, プロモクリプチン, 酒石酸エルゴタミン
化学療法薬	ブレオマイシン, プロカルバジン, メトトレキサート, マイトマイシン, サイクロフォスファミド, ドセタキセル
抗菌薬, 抗ウイルス薬	ニトロフラントイン, イトラコナゾール, アクシロビル
結核薬	イソニアジド
(静脈瘤)硬化療法薬	オレイン酸モノエタノールアミン
抗痙攣薬	バルプロイック酸
筋弛緩薬	ダントロレン
糖尿病治療薬	グリクラジド, トログリタゾン
甲状腺機能亢進治療薬	プロピルチオウラシル
消化器系薬	メサラミン
高コレステロール治療薬	シンバスタチン
抗リウマチ薬	D-ペニシラミン
向精神薬	クロルプロマジン
生物学的製剤	GM-CSF, IL-2

NSAIDsを投与されることにより初めて顕在化する。

アスピリン喘息は鼻ポリープ, 慢性副鼻腔炎などの鼻・副鼻腔疾患を合併することが多く, 以前から, 関連性は明らかではないが, 喘息, アスピリン過敏, 鼻ポリープはアスピリン喘息の3主徴と言われてきた。

典型例では, 図4に示すように, アスピリン服用後鼻閉, 鼻汁などの鼻症状が先行し, 次に喘息発作が生じてくる。誘発症状が強い場合には, 顔面～頸部の紅潮と眼球結膜の充血や, 消化器症状(腹痛, 下痢, 嘔気)を伴うことがある。

注射薬, 坐薬>内服薬>貼付薬, 塗布薬の順で症状が早くかつ, 強く起こる。またNSAIDsを含んだ点眼薬も原因となりうる。過敏症状が最大となる時間は原因となったNSAIDsの最大効果発現時間におおむね一致する。

治療は, 通常の急性喘息発作と同様であるが, 急激に悪化するため, 下記のような速やかな対応が必要である。

まず十分な酸素化を図ると同時にエピネフリン(ボスミン<sup>®</sup>)の早期および繰り返しの投与(筋肉内注射)を行う。次いで, アミノフィリンと副腎皮質ステロイドの点滴を行う。ただし, ステロイドの急速静注は禁忌。またステロイドはリン酸エステルタイプのものを用いる。その他, 抗ヒスタミン薬の点滴投与, 可能ならば抗ロイコトリエン

表 8-2 好酸球増多を認める薬剤性胸膜炎(文献<sup>23)</sup>より引用)

バルプロ酸ナトリウム, プロピルチオウラシル, イソトレチノイン, ニトロフラントイン, プロモクリプチン, ダントロレン, グリクラジド, メサラミン
--

薬の内服を行う。

慢性期(長期管理)は, 通常の喘息と同様に吸入ステロイドが基本であるが, 抗ロイコトリエン薬, クロモグリク酸ナトリウム(インターール<sup>®</sup>)が有効とされている。鼻茸や副鼻腔炎の治療(内視鏡下手術, 点鼻ステロイド)は喘息症状も安定化させる。大事な点は, 不注意や誤ってNSAIDsが投与されることを防ぐために, 病状説明書や患者カードを携帯させることである。

### 胸膜炎(胸水貯留)

薬剤性胸膜病変は, 薬剤性の胸膜炎, 胸水貯留, 胸膜肥厚などが知られている<sup>22)</sup>。他の病態に合併して出現する場合と単独で出現する場合がある。前者としては薬剤性ループスが代表的である。発症様式は急性から慢性まであり, 薬剤投与中のみならず中止後にも発症するので注意を要する。

発症機序は複雑で, 過敏性あるいはアレルギー性, 薬剤の直接的な細胞傷害, 活性酸素を介する細胞傷害, 酸化ストレスに対する防御機構の破綻, 化学反応による炎症などが挙げられている。

Interleukin(IL)-2による毛細血管漏出で急性に胸水貯留が生じる場合がある。原因薬剤は約30種類が報告されている(表8-1)<sup>23)</sup>。また、好酸球性胸膜炎を生じる薬剤も知られている(表8-2)<sup>23)</sup>。

#### おわりに

薬剤による急性肺障害の病態は、単一ではなく、様々な病態を呈しうることを示した。さらに、同じ薬剤がいくつかの病態を示すことも多い。

原因薬剤を中止し、主として副腎皮質ステロイドによる治療を行っても、反応性や予後などは、その病態により異なる。また、感染症との鑑別は常に念頭に置きたい。

#### 文 献

- 1) 日本呼吸器学会薬剤性肺障害の診断・治療の手引き作成委員会(編): 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き。メディカルレビュー社, 東京, 2012
- 2) 久保惠嗣: 肺水腫。杉本恒明, 矢崎義雄(総編集): 内科学, 第9版, pp. 737-739, 朝倉書店, 東京, 2007
- 3) Lee-Chiong T Jr, Matthay RA: Drug-induced pulmonary edema and acute respiratory distress syndrome. Clin Chest Med 25: 95-104, 2004
- 4) Fraser RS, Colman N, Muller NL, et al (eds): Synopsis of Diseases of the Chest, 3rd ed., Elsevier. 2005, TABLE 18-1(pp 765-767)
- 5) 日本呼吸器学会 ARDS ガイドライン作成委員会(編): ALL/ARDS 診療のためのガイドライン 第2版, 秀潤社, 東京, 2010
- 6) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集, 急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群(急性呼吸促迫症候群)[成人型呼吸窮迫症候群(成人型呼吸促迫症候群)], pp 181-196, 東京, 2007
- 7) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第3集, 肺水腫, pp 117-139, 東京, 2009
- 8) Kopko PM, Popovsky MA: Pulmonary injury from transfusion-related acute lung injury. Clin Chest Med 25: 105-111, 2004
- 9) 日本呼吸器学会 NPPV ガイドライン作成委員会(編): NPPV(非侵襲的陽圧換気療法)ガイドライン。南江堂, 東京, 2006
- 10) 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。南江堂, 東京, 2011
- 11) Epler GR: Drug-induced bronchiolitis obliterans organizing pneumonia. Clin Chest Med 25: 89-94, 2004
- 12) Allen JN, Pacht ER, Gadek JE, et al: Acute eosinophilic pneumonia as a reversible cause of noninfectious respiratory failure. N Engl J Med 321: 569-574, 1989
- 13) Philit F, Etienne-Mastroianni B, Parrot A, et al: Idiopathic acute eosinophilic pneumonia: a study of 22 patients. Am J Respir Crit Care Med 166: 1235-1239, 2002
- 14) Allen JN: Drug-induced eosinophilic lung disease. Clin Chest Med 25: 77-88, 2004
- 15) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集, 急性好酸球性肺炎, pp 89-101, 東京, 2010
- 16) Schwarz MI, Fontenot AP: Drug-induced diffuse alveolar hemorrhage syndromes and vasculitis. Clin Chest Med 25: 133-140, 2004
- 17) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第4集, 肺胞出血(肺出血, びまん性肺胞出血), pp 103-119, 東京, 2010
- 18) 榊原博樹, 末次 勸: アスピリン喘息. 呼吸 12: 990-1001, 1993
- 19) Babu KS, Marshall BG: Drug-induced airway disease. Clin Chest Med 113-122, 2004
- 20) Cowburn AS, Sladek K, Soja J, et al: Overexpression of leukotriene C4 synthase in bronchial biopsies from patients with aspirin-intolerant asthma. J Clin Invest 101: 834-846, 1998
- 21) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第1集, 非ステロイド性抗炎症薬による喘息発作(アスピリン喘息, 解熱鎮痛薬喘息, アスピリン不耐喘息, 鎮痛剤喘息症候群), pp 137-157, 東京, 2007
- 22) Huggins JT, Sahn SA: Drug-induced pleural disease. Clin Chest Med 25: 141-153, 2004
- 23) (財)日本医薬情報センター(JAPIC): 重篤副作用疾患別対応マニュアル第3集, 胸膜炎, 胸水貯留, pp 101-115, 東京, 2009

## 10. 食事と睡眠

### Food and Sleep

高田 陽子 (タカタ ヨウコ)

裏出 良博 (ウラデ ヨシヒロ)

TAKATA, Yohko URADE, Yoshihiro

公益財団法人大阪バイオサイエンス研究所

分子行動生物学部門

Department of Molecular Behavioral Biology,

Osaka Bioscience Institute

#### 要旨

プロスタグランジン (PG)  $D_2$  は、最も強力な分子レベルでの作用機構が最も明確な内因性の睡眠物質である。炎症物質として知られていた  $PGD_2$  が睡眠研究で注目されるきっかけとなったのは、1982年に  $PGD_2$  の脳内投与が睡眠を誘発することが、その体温調節に関する研究中に、偶然に発見されたことによる。以来、 $PGD_2$  による睡眠誘発の作用機構に関する研究が、遺伝子操作や情報処理の技術を導入して行われ、 $PGD_2$  が脳を包むくも膜で産生され、その受容体も一部のくも膜に局在することなどが判明した。さらに、生体内に広く分布するアデノシンが、 $PGD_2$  による睡眠を脳内に伝達する第 2 の睡眠物質であることが明らかになった。そして、 $PGD_2$  やアデノシンの蓄積による睡眠圧の上昇に伴い、腹側外側視索前野 (VLPO) に存在する睡眠中枢の神経活動が活発になり、VLPO からのガンマアミノ酪酸 (GABA) を介した抑制性の投射により、覚醒維持に必要な結節乳頭核 (TMN) に起始核を持つヒスタミン神経系の活動が抑えられ、睡眠が起きることが明らかとなった。

さらに、基礎研究用に開発された実験動物用の睡眠測定システムを使用して、古くから睡眠改善に利用されてきた食材や、漢方薬として利用されてきた植物から、睡眠覚醒調整作用を持つ成分が見いだされた。例えば、香辛料のサフランに含まれるクロシンやサフラナル、漢方の厚朴 (ホオノキ) の成分であるホノキオールやマグノロールの睡眠誘発や睡眠促進効果が見出された。そして、この睡眠測定システムを応用したヒト用のポータブル脳波計が開発され、南極や宇宙空間などの過酷な環境で働く人の睡眠測定に利用され、成果を上げている。生活時間が不規則になる深夜労働やシフトワークに伴う睡眠不足は時として大事故に繋がる。特にこれらの変則的な勤務形態は、常に高い集中力が求められる職場に多い。また、日本は慢性的な睡眠不足国家でもある。睡眠測定に基づき科学的に睡眠環境を健全化することで、国民の公衆衛生や生活の質が改善

し、生産性の大幅な向上が期待できる。

## はじめに

現代社会は極端に夜型化が進み、睡眠時間の短縮が著しい。たとえば、2004年のThe Nielsen社の調査によると、日本、韓国、台湾の極東アジア3か国では、平日の睡眠時間は一般成人の80%以上が7時間以下、約40%が6時間以下である。一方、欧米の場合、80%以上の人が8時間以上の睡眠を取っていた。そして、これら極東3か国から多くの工業生産施設が進出しているタイや中国沿岸部でも、睡眠時間の短縮が目立つ。また、世界の夜更かしトップ10のうち7つがアジアの国と地域（台湾、韓国、香港、日本、シンガポール、マレーシア、タイ）であり、残り3か国はシエスタ（数時間の昼休み）のシステムを持つポルトガル、スペイン、イタリアであった。このように、アジア諸国は夜更かしに寛容な文化圏である。

2008年に日本で行われた成人2,000人を対象とした健康関連の消費者調査では、平日の睡眠時間が6時間以下の人が約半数であり、5時間以下の人も18%であった。この睡眠時間の短さを補うように、休日の睡眠時間は過半数が7時間以上であり、22%が8時間以上であった。つまり、かなりの労働者が平日は睡眠不足の状態であり、休日に睡眠不足を補っていると考えられる。このような生活スタイルは、国民の生産性を大きく低下させる。

2006年に行われた日本大学医学部の内山 真教授の試算によると、睡眠不足や不眠症による日本の経済的損失は年額3兆5千億円であり、その多くが寝不足による生産性の低下が原因であることが指摘された。

このような状況を改善するためには、睡眠の必要性を社会に知らせる啓蒙活動を進めると同時に、効率良く睡眠を取る技術を開発することが重要である。特に、現在の24時間社会を支える深夜労働者やシフトワーク労働者の快眠を支援するための基礎研究が不可欠である。

私達は、睡眠物質、特にプロスタグランジン（Prostaglandin, PG） $D_2$ やアデノシンによる睡眠誘発の情報伝達系を解析してきた。本稿では、現在までに分かっているこれらの内因性睡眠物質の作用機構と、睡眠研究を社会還元する取り組みの実例を紹介する。

## 1. 内因性睡眠物質（ $PGD_2$ とアデノシン）の作用機構

脳波による睡眠の定量法が確立されて以来、世界中で様々な断眠動物を用いて内因性の睡眠物質の探索が行われた。現在までに報告されている数十種類に及ぶ睡眠物質の中で最も強力なのが、われわれが研究を進めている $PGD_2$ である<sup>1,2)</sup>。

プロスタグランジン類は脂肪酸から作られる一群の生理活性物質であり、非ステロイド性抗炎症剤として服用されるアスピリン、インドメタシン、イブプロフェン、ジクロフェナック等はその合成阻害剤である。我々の体内では、主にアラキドン酸を材料として、 $PGD_2$ 、 $PGE_2$ 、 $PGF_{2\alpha}$ 、 $PGI_2$ 、トロンボキサン $A_2$ の5種類が作られる。その中で、 $PGD_2$ は脳神経系や肥満細胞で活発に産生され、睡眠や炎症反応に関与する。一方、 $PGE_2$ は痛みや発熱、 $PGF_{2\alpha}$ は出産に関係し、

PGI<sub>2</sub>は血小板の凝集を抑制し、トロンボキサン A<sub>2</sub>は血小板の凝集を促進する (図 1)。

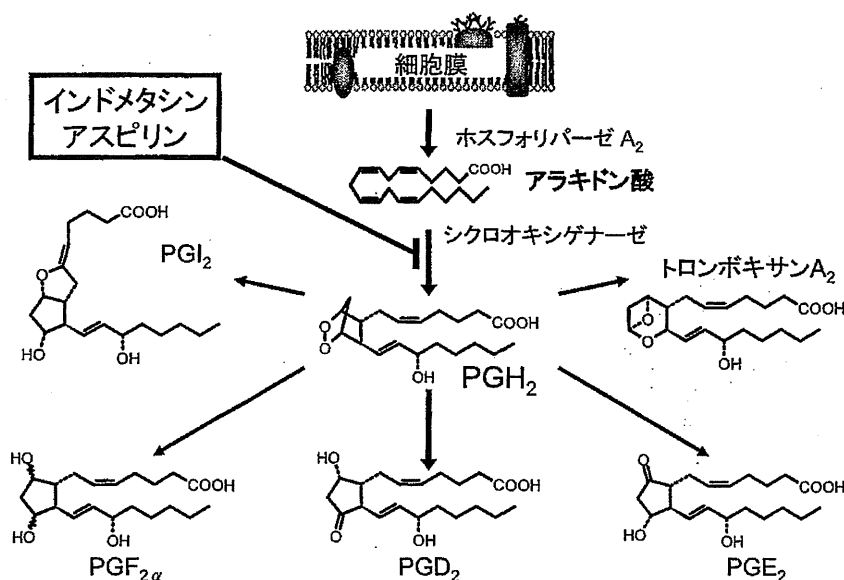


図 1 プロスタグランジン類の生合成経路

PGD<sub>2</sub>の睡眠作用は、1982年、京都大学の早石修教授 (現・大阪バイオサイエンス研究所理事長)の研究グループにより、中枢神経系におけるPGD<sub>2</sub>の体温調節作用に関する研究中に偶然に発見された<sup>3)</sup>。脳の主要PGであるPGD<sub>2</sub>をラットやサルの脳内に投与すると、自然睡眠と同じ脳波周波数特性を示す睡眠が誘発される。またラット脳脊髄液中のPGD<sub>2</sub>濃度は、覚醒時よりも睡眠時に高く、断眠による睡眠要求の高まりと共に増加する。逆に、脳内でPGD<sub>2</sub>の合成を担うPGD合成酵素 (PGD synthase, PGDS) の活性を、四価セレンウムを用いて阻害すると、ラットやマウスの睡眠量が著しく減少する。一方、トリパノソーマ感染によるアフリカ睡眠病患者では、病状の進行に伴い脳脊髄液中PGD<sub>2</sub>レベルが100 - 1000倍に上昇し、全身性肥満細胞増多症患者の昏睡発作時には血中PGD<sub>2</sub>代謝物のレベルが150倍も上昇することが報告され、病理的睡眠との関連も指摘されている。

われわれは様々な遺伝子欠損 (gene knockout, KO) マウスを用いてPGD<sub>2</sub>誘発睡眠の情報伝達系を解析してきた。そのために開発した睡眠測定システムの概略を図2に示す。このシステムでは、動物の行動を赤外線ビデオで記録しながら、非拘束条件下にマウスの脳波と筋電を測定し、必要に応じて側脳室に留置したカニューレを通して薬剤を脳内に持続的に注入できる。さらに、ラットやマウスの脳波、筋電と行動量をデジタル記録し、脳波の高速フーリエ変換 (fast Fourier transform, FFT) による周波数解析と筋電および行動量に基づいて、4秒から30秒の任意の間隔で動物のノンレム睡眠、レム睡眠、覚醒を自動的に判定し、睡眠解析に汎用される様々なデータ処理を行うソフト「スリープサイン (SleepSign)」を開発した<sup>4)</sup>。その結果、多くの研究機関で睡眠の動物実験が手軽に行なわれるようになった。さらに、海外の睡眠研究施設でも、この解析

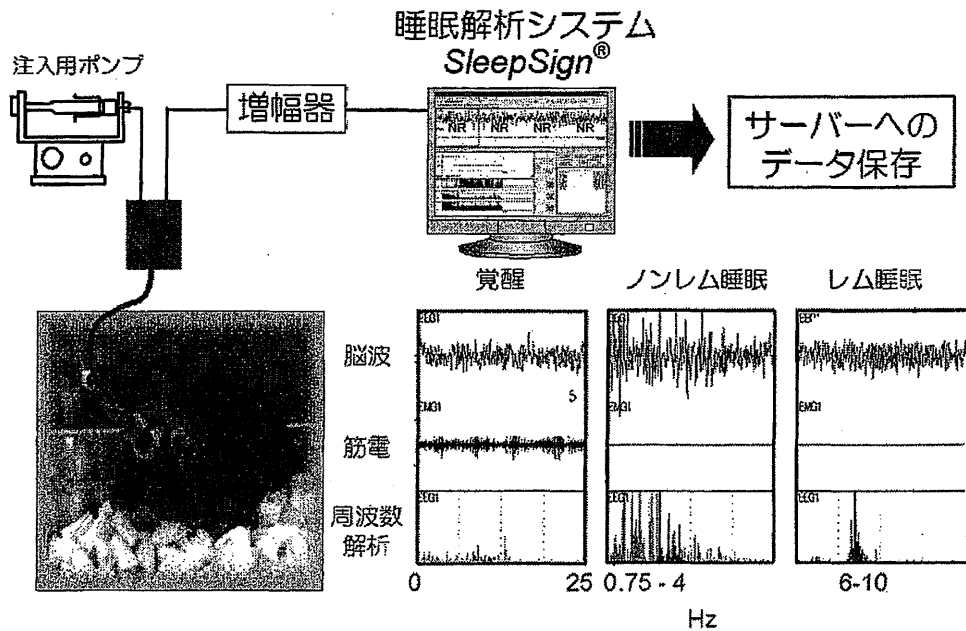


図2 実験動物用の睡眠測定システム

ソフトが国際標準として広く使われるようになり、実験動物の睡眠判定の規格が統一され、世界の睡眠研究者の交流も盛んになった。

これらの睡眠測定系を用いて明らかになった睡眠覚醒調節の情報伝達系を図3に示す。睡眠物質としてのPGD<sub>2</sub>は、脳を包むくも膜、脳室内の脈絡叢、および、脳実質のオリゴデンドログリアに分布するリポカリン型PGD合成酵素 (lipocalin-type PGDS, L-PGDS) により産生され、脳脊髄液に分泌される。そして、PGD<sub>2</sub>は睡眠ホルモンとして脳脊髄を循環すると考えられる。その後、PGD<sub>2</sub>は視交叉から視床下部後部に至る脳底部のくも膜に局在するDP<sub>1</sub>受容体を刺激して、局所のくも膜下腔のアデノシン濃度を上昇させる。アデノシンは第2の睡眠物質として脳実質に拡散し、A<sub>1</sub>受容体を介してコリン系やヒスタミン系の覚醒神経を抑制し、A<sub>2A</sub>受容体を介して視床下部前部の睡眠中枢 (腹外側視索前野, ventrolateral preoptic area, VLPO) を活性化する。VLPOの活性化は、GABAおよびガラニン系の抑制性投射を介して、投射先のヒスタミン系覚醒中枢 (結節乳頭核, tuberomammillary nucleus, TMN) を抑制する。TMNは脳内に幅広く投射するヒスタミン神経系の起始核であり、H<sub>1</sub>受容体を介して、コリン系やドーパミン系などの様々な覚醒中枢を活性化している。従って、PGD<sub>2</sub>やアデノシンなどの睡眠物質の刺激は、TMNのヒスタミン神経系の抑制を介して、覚醒神経系の活動を全体的に抑制し、結果として睡眠を誘発する。一方、TMNはPGE<sub>2</sub>受容体の1種であるEP<sub>4</sub>受容体を発現し、オレキシン (別名ヒポクレチン) (orexin/hypocretin) 神経系の強い投射を受け、これらの刺激により覚醒を起こす。さらに、TMNはアデノシンをイノシンに分解するアデノシン脱アミノ酵素 (adenosine deaminase) を脳実質の中で最も高濃度を含み、A<sub>1</sub>受容体を介してアデノシンにより恒常的に抑制される。VLPOとTMNは睡眠覚醒に伴って相互に活性化され、その相互切換えはオレキシン/ヒポクレチン神経



前脳基底部

視索前野

視床下部

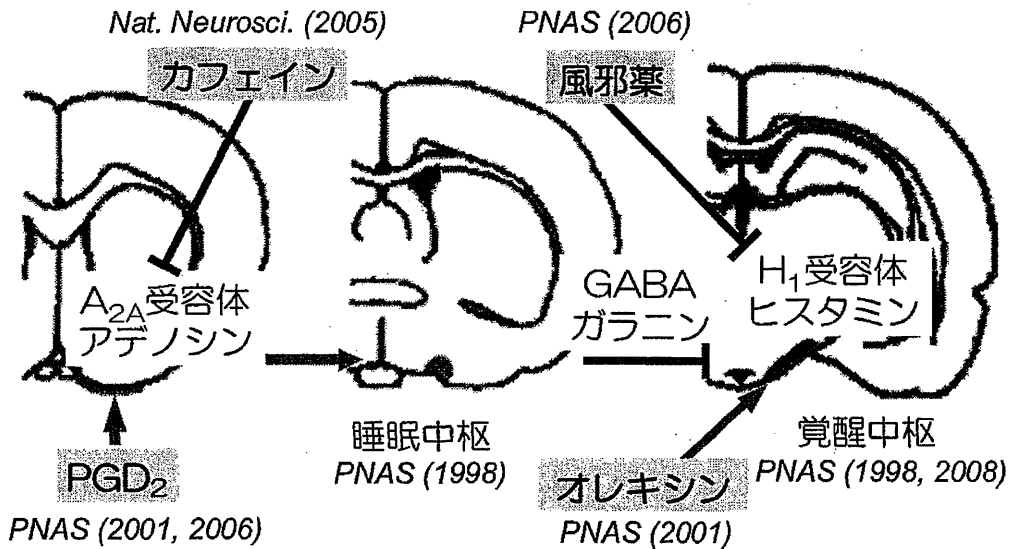


図3 プロスタグランジン D<sub>2</sub>による睡眠覚醒調節の情報伝達経路

による活性化と A<sub>1</sub> 受容体による抑制により安定化される。

これらの睡眠覚醒調節の情報伝達系は、カフェインの A<sub>2A</sub> 受容体に対する拮抗作用による睡眠阻害や、ベンゾジアゼピン系睡眠導入薬の GABA<sub>A</sub> 受容体作動薬としての睡眠作用、ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体拮抗薬による睡眠誘発を合理的に説明し、PGD<sub>2</sub> やアデノシンなどの睡眠物質による液性調節系とモノアミン神経系を含むシナプス伝達系を統合できる優れたモデルである。PGD<sub>2</sub> やアデノシンによる睡眠誘発機構に関する我々の研究は、従来のモノアミン神経系やシナプス伝達系による睡眠覚醒調節とは異なった視点から、睡眠覚醒調節の分子機構や神経回路の解明に貢献する。

## 2. 生理的な睡眠調節における PGD<sub>2</sub>・アデノシン系の重要性

PGD<sub>2</sub>による睡眠誘発の例を図4に示す。側脳室に留置したカニューレを介して、覚醒時(暗期)のマウスの脳内に50 pmol/hrの速度でPGD<sub>2</sub>を持続投与すると、投与直後からノンレム睡眠とレム睡眠が増加し、2時間後には睡眠時(明期)の最大睡眠時間に匹敵するノンレム睡眠が観察される<sup>5)</sup>。この強力なPGD<sub>2</sub>による睡眠誘発は、DP<sub>1</sub>受容体KOマウスでは全く起きないので、完全にDP<sub>1</sub>受容体に依存した反応であると考えられる。

しかし、上述の睡眠覚醒調節系に関与するL-PGDs, DP<sub>1</sub>受容体, アデノシン A<sub>1</sub>と A<sub>2A</sub> 受容体, ヒスタミン H<sub>1</sub> 受容体, オレキシン・ヒポクレチンとその受容体などのいずれのKOマウスも、野生型マウスと同じ睡眠時間を示すので、生理的な睡眠はこれらの酵素や受容体などが無くても起きるとも考えられる。この現象は「受精卵の段階から特定の酵素や受容体を欠損したKOマウスは、発生の段階でその欠損を別のシステムにより代償的に補い、生存に必要な睡眠を確保した

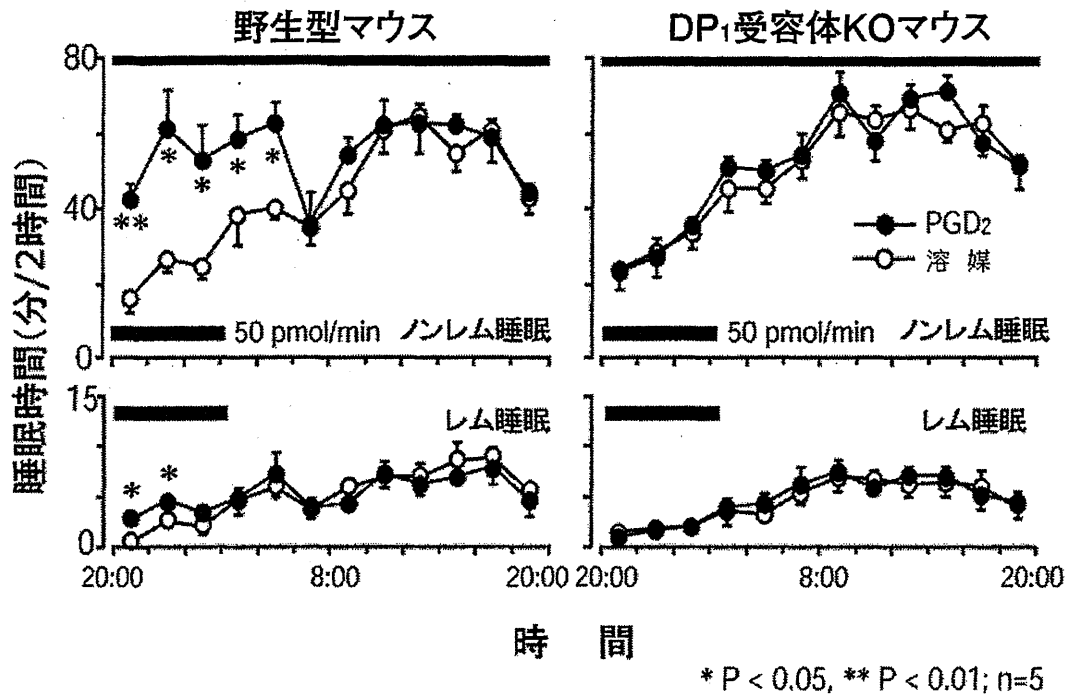


図4 野生型マウスと DP<sub>1</sub> 受容体 KO マウスへの PGD<sub>2</sub> の脳室内投与によるノンレム睡眠とレム睡眠の変化<sup>5)</sup>

結果である」と考えられる。その可能性を検証するためには、酵素阻害剤や受容体拮抗薬を用いた薬理的な方法が有効である。たとえば、DP<sub>1</sub> 受容体拮抗薬 ONO4127Na をラットの前脳基底部のくも膜下腔に投与すると、用量依存的に睡眠が抑制される (図 5)。さらに、L-PGDS 阻害剤である SeCl<sub>4</sub> の腹腔内投与は、野生型マウスに完全な不眠を引き起こすが、その睡眠抑制は L-PGDS や DP<sub>1</sub> 受容体の KO マウスでは観察されない (図 6)。従って、これらの実験結果は、L-PGDS により産生される内因性の PGD<sub>2</sub> が DP<sub>1</sub> 受容体を刺激することで、生理的な睡眠が維持されることを示唆している<sup>6)</sup>。

カフェインはコーヒー、茶、コーラなどの飲料の主成分であり、世界で最も大量に消費される覚醒作用を持つ物質である。その覚醒効果は歴史的に知られていたが、その作用点は永らく不明であった。2005年、我々はスウェーデンのカロリンスカ研究所と米国ハーバード大学、ボストン大学との共同研究により、カフェインの覚醒作用の標的がアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体であることを明らかにした<sup>7)</sup>。カフェインはアデノシンの A<sub>1</sub> と A<sub>2A</sub> 受容体に対する強力な拮抗物質であり、このどちらかが覚醒作用の主体と考えられてきた。そこで、カロリンスカ研究所の B. Fredhorm 博士らが作製したアデノシン A<sub>1</sub> 受容体 KO マウスと、ボストン大学の J.F. Chen 博士らの作製したアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体 KO マウスを用いた実験を行った。その結果、人間がコーヒー 3 杯を飲んだ場合に相当するカフェイン (15 mg/kg 体重) を野生型マウスに投与すると、投与後 2 時間程度、完全な不眠になる。この強力な覚醒効果は A<sub>1</sub> 受容体 KO マウスでも野生型マウスと同

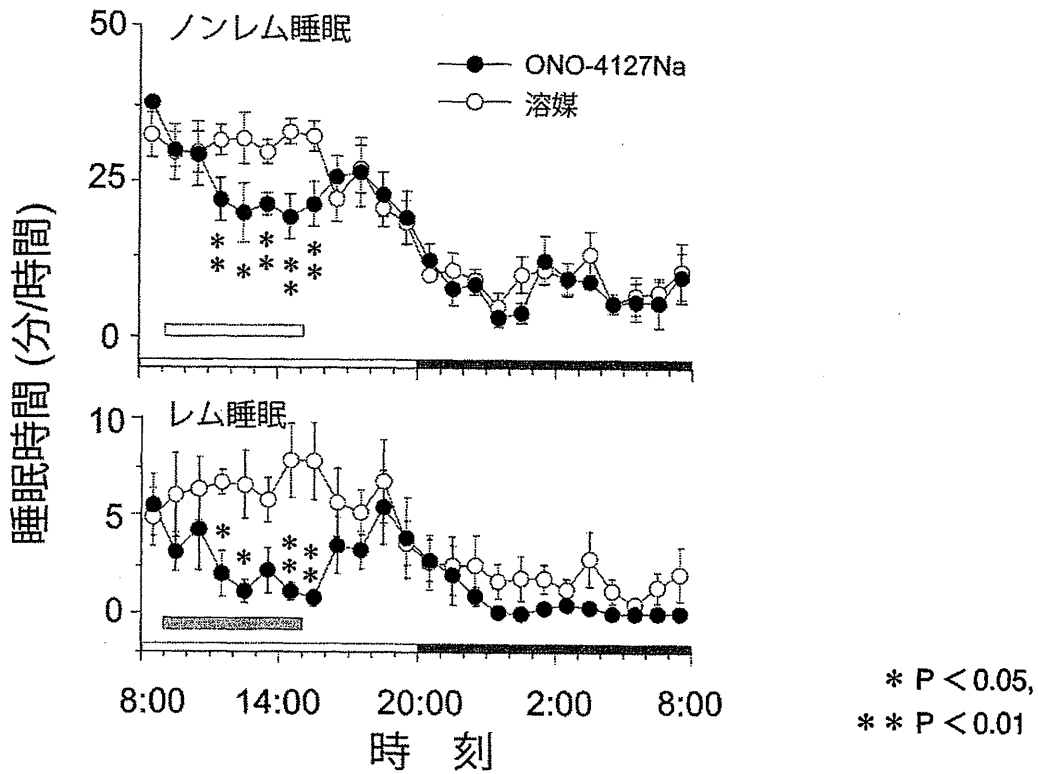


図5 ラットの前脳基底部くも膜下腔への DP<sub>1</sub>拮抗薬 ONO4127Na の持続投与によるノンレム睡眠とレム睡眠の抑制<sup>6)</sup>

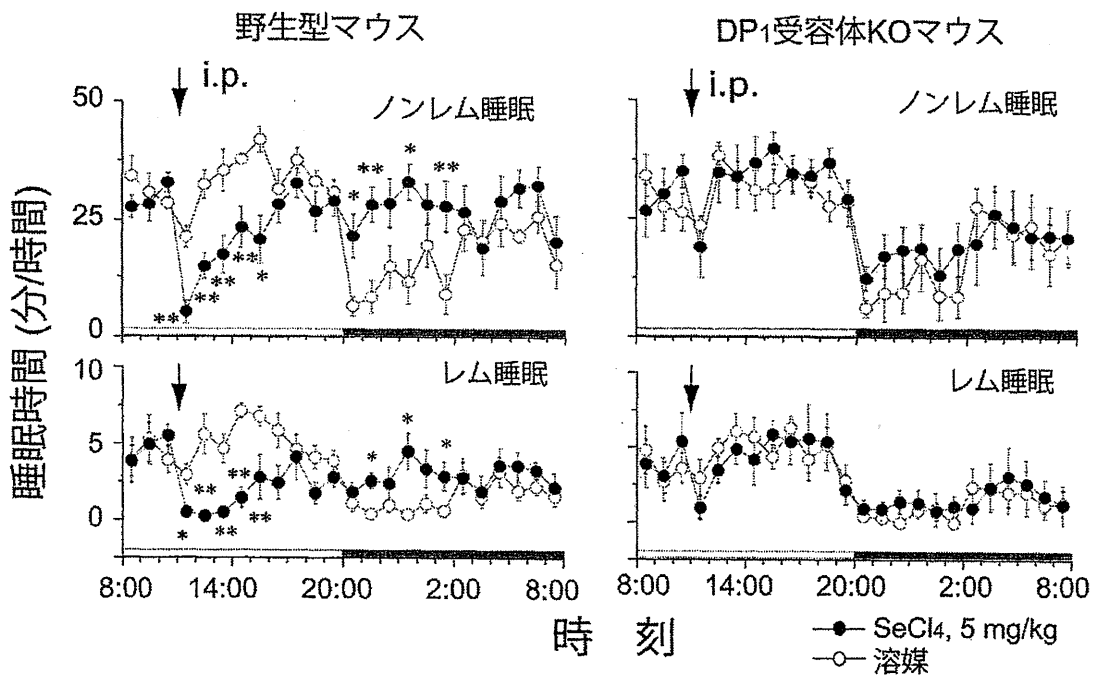


図6 野生型マウスと DP<sub>1</sub>受容体 KO マウスへの SeCl<sub>4</sub>の腹腔内投与後のノンレム睡眠とレム睡眠の変化<sup>6)</sup> \* P < 0.05, \*\* P < 0.01

様に起こるが、A<sub>2A</sub> 受容体 KO マウスでは全く起きなかった (図 7)。この結果は、カフェインによる覚醒は A<sub>1</sub> 受容体ではなく A<sub>2A</sub> 受容体に依存することを示し、同時に、内因性のアデノシンが A<sub>2A</sub> 受容体を刺激することで生理的睡眠が維持されることを示している。

KO マウスを用いた実験は、睡眠覚醒調節における各種受容体の重要性を証明するために極めて有効であった。しかし、同時に遺伝子操作動物の問題点も示した。それは、これらの KO マウスの睡眠覚醒が野生型マウスと基本的に変わらないことである。野生型マウスでは、A<sub>2A</sub> 受容体の機能をカフェインで阻害すると不眠になる。にもかかわらず、A<sub>2A</sub> 受容体を遺伝的に欠損させた KO マウスは普通に眠る。この恒常的な遺伝子欠損の持つ代償性の問題を回避するため、Cre/loxP 法に基づくコンディショナル KO マウスや、アデノ随伴ウイルスを用いて標的遺伝子に対する short hairpin RNA を導入する局所的 RNA 干渉法が開発された。

図 8 に局所的 RNA 干渉法を用いて、ラットの脳内でカフェインの覚醒効果に関与するアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体を発現する神経を同定した結果を示す<sup>8)</sup>。A<sub>2A</sub> 受容体は大脳基底核や側坐核などに分布するが、その発現を側坐核の殻部で選択的に抑制すると、カフェインによる覚醒作用が消失する。一方、側坐核の核部や大脳基底核などの他の部位で A<sub>2A</sub> 受容体を欠失させても、カフェインによる覚醒は影響を受けない。この結果は、自発運動や情動行動との関連で語られてきた側坐核殻部の神経が内因性アデノシンにより A<sub>2A</sub> 受容体を介して活性化されることで睡眠が維持され、その刺激をカフェインが遮断することで覚醒作用を持つことを示している。つまり、視床下部の睡眠・覚醒中枢である VLPO・TMN ループを調節する新たな睡眠中枢が側坐核の殻部に存在することを証明した。

この局所的 RNA 干渉法は、複雑な構造を有する脳において、様々な受容体の機能を神経解剖学的に解明する実験に広範囲に応用できる。しかも、動物種を問わずに使用できる。最近では、非哺乳類性クロライドチャンネルとそのリガンドである ivermectin を用いて、標的神経核を可逆的に活性化、あるいは、不活化する遺伝子操作法や、脳内の特定の神経群に光スイッチとしてチャンネルロドプシン (channel rhodopsin) を発現させ、光ファイバーを通じて光を照射することにより、ミリ秒単位の時間分解能で神経回路のダイナミクスを明らかにするオプトジェネティック (optogenetics) 技術の開発も進んでいる。

### 3. 睡眠研究の社会還元

#### (1) 睡眠サプリメントの開発

われわれが睡眠の基礎研究用に開発した実験動物用の睡眠測定システムは、睡眠覚醒調節作用を持つハーブや食材の有効成分の探索や作用機構の解明にも役立つ。上述のコーヒーの覚醒作用の主成分であるカフェインの覚醒作用の標的が、側坐核殻部のアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体であることを証明した手法が、他の睡眠覚醒調節作用を持つ素材にも適用できる。そこで、睡眠覚醒調節作用を持つ飲料やサプリメントの開発を行なっている企業に、大阪府吹田市にある大阪バイオサイエンス研究所と京都府精華町にある京阪奈プラザの京都分室にあるわれわれの睡眠測定システム

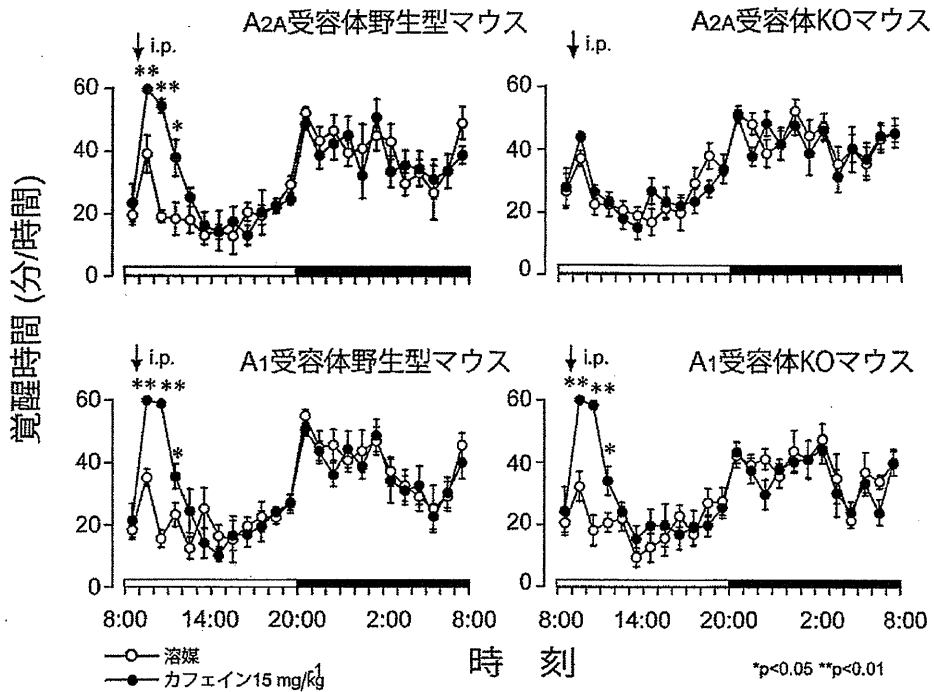


図7 野生型マウスとアデノシン A<sub>1</sub>, A<sub>2A</sub> 受容体 KO マウスへのカフェイン (15 mg/kg 体重) の腹腔内投与後の覚醒量の変化<sup>7)</sup>

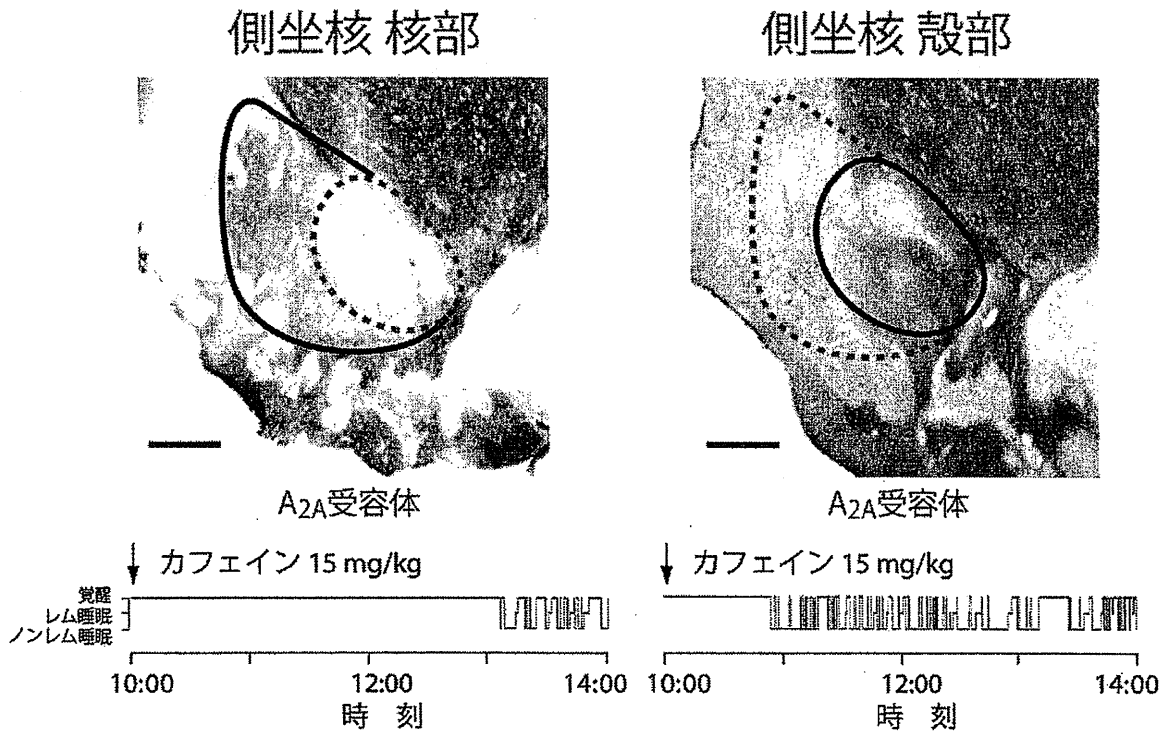


図8 局所的 RNA 干渉法を用いた、ラットの側坐核の核部 (左) と殻部 (右) でのアデノシン A<sub>2A</sub> 受容体の選択的な発現抑制とカフェインの覚醒効果に及ぼす効果<sup>8)</sup>

を利用してもらう活動を行っている。既に国内外の多くの企業がこれらの施設を利用して、睡眠覚醒調節作用のある天然成分の探索に成功している（図9）。その研究成果の幾つかを紹介する。

リラククス効果のあるハーブティーとして人気のある「バーベナ」(*Verbena officinalis*, 和名：クマツヅラ)は、シソ目クマツヅラ科の多年草で、日本、中国、ヨーロッパなどで古くから生薬として用いられてきた。バーベナには、ハスタトシドやバーベナリン等のイリドイド化合物が薬効成分として含まれており、鎮静、利尿、収斂、解熱作用などが認められている。これらの化合物を活動期（暗期）のラットに経口投与（0.25 - 0.5g/kg）すると、3時間程度の潜時の後に数時間にわたって動物のノンレム睡眠が増加することが証明された<sup>9)</sup>。

ブイヤベース、パエリア、サフランライス等には欠かせない香辛料であるサフランはアヤメ科の多年草サフラン (*Crocus sativus*) のめしべを乾燥させたものである。このめしべは独特の香りを持ち、水に溶けて鮮やかな黄色に発色する。インドやトルコなどでは、お湯に入れて「サフランティー」として飲用される。生薬としては「番紅花」と呼ばれ、鎮静、鎮痛、通経作用などがあるとされる。サフランの薬効成分の1つであるクロシン10 - 100 mg/kgを活動期（暗期）のマウスの腹腔内に投与したところ、投与から4時間の睡眠量が用量依存的に増加した（図10）<sup>10)</sup>。さらに同時帯の睡眠を詳細に解析したところ、1回あたりの覚醒の持続時間が約1/6に短縮し、覚醒とノンレム睡眠の出現回数が約2倍に増加していた。これらのことから、クロシンは覚醒の維持を妨げることにより、睡眠量を増加させると考えられた。

サフランの別の薬効成分であるサフラナールが睡眠に与える影響についても調査を行った。マウスの胃内へサフラナールを単独で投与しても睡眠への影響が見られなかったが、低用量のペントバルビタールと併用することで、ノンレム睡眠量が増加することが明らかになった<sup>11)</sup>。具体的には、活動期（暗期）のマウスの胃内に、サフラナール90 - 360 mg/kgあるいは生理食塩水を投与し、その1時間後、ペントバルビタール20 mg/kgをマウスの腹腔内へ投与した。その結果、サフラナール180, 360 mg/kg投与群では、ペントバルビタール投与後のノンレム睡眠量が増加し、入眠潜時（深い眠りにつくまでの時間）も短縮した（図11）。

様々な漢方や薬膳素材に含まれる成分の睡眠改善効果についての再検証も始まっている。モクレン科の落葉高木であるホオノキ (*Magnolia obovata*) の葉は大きく、芳香、殺菌作用があるため、古くから食材を包んだり、食器代わりとして利用されてきた。生の葉は朴葉寿司や朴葉餅など、落ち葉は朴葉味噌や朴場焼きといった郷土料理の材料として利用される。さらに、ホオノキの樹皮は、薬膳料理に用いられる漢方素材「厚朴」として知られ、収斂、利尿、去痰作用などがある。この厚朴の成分であるホノキオールはGABA受容体のベンゾジアゼピン結合部位に作用してノンレム睡眠を誘発することが明らかになった。ホノキオール5 - 20 mg/kgあるいは生理食塩水を活動期（暗期）のマウスの腹腔内に投与したところ、投与から4時間のマウスのノンレム睡眠が用量依存的に増加した（図12）<sup>12)</sup>。そして、ホノキオール20 mg/kg投与後のノンレム睡眠の増加量は、睡眠薬として知られるジアゼパム6 mg/kgを投与した場合と同程度であった。さらに、ホノキオールを投与した後のノンレム睡眠時の脳波出力密度（EEG power density）を調べ