

[展望]

呼吸器病学 21世紀の課題

巽 浩一郎

(2009年2月12日受付)

20世紀を振り返り

20世紀半ばに誕生した輩が20世紀を実体験として振り返れるわけではないが、20世紀の日本での驚くべき進歩は、平均寿命の劇的延長である。1900年頃の日本人平均寿命は、男性44歳、女性45歳であり、人生およそ50年であった。昭和の時代に入り寿命は次第に延長し、男性79歳、女性86歳にまでなった。この平均寿命の伸びに対する医学・医療の進歩の寄与は1割くらいという意見もあり、最も影響しているのは公衆衛生の進歩と国民の栄養向上であると言われている。医療の点で考えると乳幼児の腸管感染症の抑制は大きく貢献したようであり、呼吸器領域では昭和30年代初めまでの最大のテーマは、肺結核と肺炎の制御であったのが、ストレプトマイシン・ペニシリンなどの抗生物質の登場により、呼吸器感染症の明らかな抑制がみられた。しかし現時点の日本において、結核

は抑制されてはいるが撲滅されておらず(図1)、耐性結核菌など問題は多く残されている。

呼吸器内科学も内科学の一部であり、その起源はVirchowの細胞病理学が基本的骨格になっている。呼吸器病学のサイエンスとしての始まりは、第二次世界大戦後の呼吸生理学である。この呼吸生理学は、呼吸器の生化学、免疫学、分子生物学へとその領域を拡げてきている。疾患概念の確立、病因の解明、画像診断・肺生検などを駆使した診断学の進歩、治療学の進歩と発展を続けてきており、ポストゲノム医学、再生医学の分野にもさらに拡がりをみせてきている。臨床医学は呼吸生理学を基盤として、その上で生化学・免疫学・分子生物学と発展させていくのが重要と考えられる。

加齢・老化と呼吸器疾患

千葉大学医学部は大学院化するにあたり、呼吸器内科学は加齢呼吸器病態制御学と名称変更をした。呼吸器内科学の多くの病態は加齢・老化の影響を受けているのは事実である。また、呼吸器病学の目的の一つはその病態を理解して、治療戦略を構築していくことである。その意味からすると、加齢呼吸器病態制御学とはうまい名前をつけたものとも言える。最も、何度聞いても覚えられないのご批判も多く頂いている。

呼吸器疾患は環境を映す鏡である(Respiratory diseases as a mirror of internal and external environments)ため、肺構造の維持プログラムに影

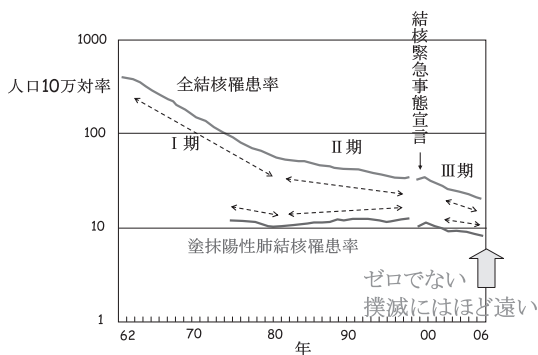


図1 経年的な結核罹患率の変化
結核は撲滅できるのか?

響する遺伝的素因を基盤として、吸入される環境要因（例えば喫煙・大気汚染）の影響を受けて、加齢と共に必ず呼吸器を構成する細胞は老化し、呼吸機能は低下してくる。純粋に加齢の結果生じる老人肺（Senile lung）は、肺胞壁の破壊を伴わず、呼吸細気管支の拡大を伴っているものと定義されている[1]。

老化（Senescence）は、「加齢（Aging）と共に各臓器の機能、あるいはそれらを統合する機能が低下し、個体の恒常性を維持することが不可能となり、ついには死に至る過程」である。老化は、加齢に伴う不可逆的な生理的機能の減衰経過である。老化に伴う生物学的変化の特徴は、普遍性・内在性・進行性・有害性になる[2]。老化は生あるすべての種に共通に起こり（普遍性）、個体に内在して外因とは関係なく起こり（内在性）、ゆっくりと確実に進行し（進行性）、その結果生じる機能低下は人間にとって有害に働く（有害性）ことになる。

アンチエイジング

正常な人間の体細胞は無限に増殖できるわけではなく、一定回数分裂を繰り返した後に分裂寿命を迎え、増殖を停止する。この現象は細胞老化（cellular senescence）と呼ばれており、細胞分裂に伴うテロメア長の変化、酸化ストレスなど、細胞内外からのさまざまな要因により引き起こされ、 β ガラクトシダーゼ活性（SA- β -gal染色陽性）を示す。しかし、細胞老化は *in vitro* での非生理的現象であり、個体の老化と1対1対応ではない。

アンチエイジング（抗老化）は、細胞老化を抑制するのではなく、加齢と共に個体に生じる生理的機能低下を抑制ないしは回復させる医学的アプローチである。加齢は時間的プロセスであり制御不可能であるが、老化は一部制御可能といえる。呼吸器内科学の分野で考えると、遺伝的素因と環境要因（喫煙、大気汚染など）の影響を受けて、加齢により肺を構成する細胞は老化し、肺構造の維持プログラムは変化する。その結果、呼吸機能は低下し「肺年齢」は増加する。

人は残念ながら喫煙・大気汚染などの影響を受

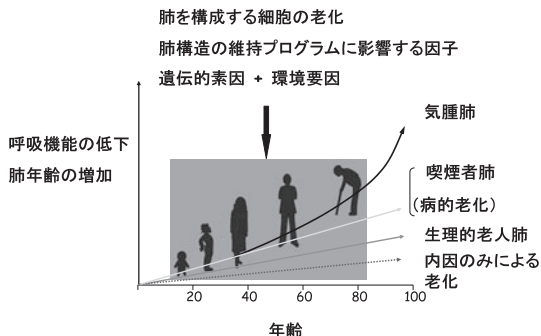


図2 生理的老人肺から病的気腫肺まで

け、生理的老人肺へと向かう。遺伝的に喫煙感受性を有している場合は、この変化が強く出現して、呼吸機能の低下がより進む。喫煙肺は病的であるが、日常生活に不自由がでるほど進行した場合が気腫肺である（図2）。呼吸器病学は、呼吸器系に起こる老化現象、病的に生じる喫煙肺・気腫肺の機序を探索し、それを修復する方策をたてることも、その一部といえる。

「肺年齢」と肺の生活習慣病COPD

慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease: COPD）は、日本の疫学調査で40歳以上の一般人口の9%以上にみられる common disease であるが、その診断率は低く、COPDを有している人のおよそ10分の1のみが診断され治療を受けているのが現状である。

人の体の状態を年齢で表すと（例えば血管年齢・骨年齢など）、一般人には理解しやすい。呼吸機能を一秒量とか肺活量の数値ではなく、加齢・喫煙などによる影響を受けた結果として、肺年齢で表現することが可能である。生理的な老化をたどっている人の呼吸機能に合わせると何歳になるのかが「肺年齢」である（図3）。運動などで呼吸機能を鍛えようと、実年齢よりも肺年齢は若くなりうる。

主に喫煙により気道および肺の炎症が惹起され、結果として気道系・肺胞系の構造変化が生じた病態の一つがCOPDである（図4）。肺胞構造の破壊、気道系の炎症・リモデリング（組織改築）が徐々にではあるが進行していく病態である。発症機序は単一の要因では説明できず、現時点では

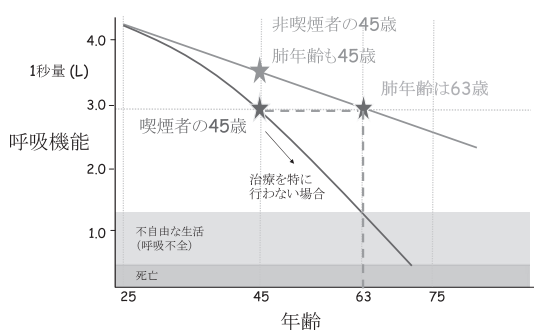


図3 肺年齢

「肺」の状態を「年齢」という指標を用いて、同同年齢の人と比べて自分の呼吸機能がどの程度かの目安が肺年齢である。

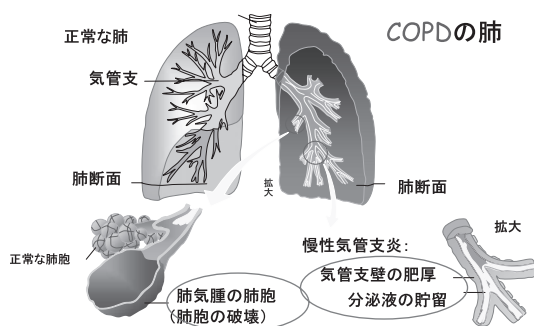


図4 COPDは肺構造の破壊と気道炎症

発症機序過程を抑制するような治療は残念ながら無い。今後の課題である。

発症機序には複数の要因が関与していると推定されるが、いかなる機序が関与していても、その修復を図ろうという考えが再生医学ともいえる。組織破壊が組織再生を上回っているのがCOPDという病態であるので、再生機構を何らかの形で活性化してみようという試みである。呼吸器系細胞の再生に関して、肺胞I型細胞は傷害を受けやすく、その際肺胞II型細胞が残存すれば、そこから肺胞I型細胞への分化が生じる。また肺胞構造と気道構造の接続部あたりに組織幹細胞が存在し、呼吸器系の傷害が生じるとその修復に働く。さらに傷害細胞の認識が何らかの形で骨髄に伝達され、骨髄由来細胞による修復が起こると考えられている。これらの修復機序が働けば組織再生は可能であるが、その戦略は21世紀の課題である(図5)。

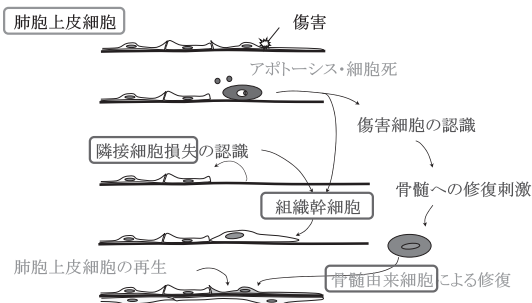


図5 正常な場合の肺傷害に対する修復機序 (文献3より引用改変)

アレルギー性炎症性肺疾患： 小児科から呼吸器内科へ

アレルギー性疾患の一つである気管支喘息は common disease であり、日本人の約6%はその遺伝的素因を有し、程度は様々であるが発病していると推定されている。呼吸器内科医でなくても、だれでも名前知っている病気である。しかしその成因は必ずしも明らかでなく根本的治療方法はない。アレルギー性気道炎症の抑制が治療目標であり、吸入ステロイド薬がその主役ではあるが、それだけでは完治はしない。

慢性呼吸器疾患の一部において、その原点は小児期にある可能性がある。例えば喘息に関して考えてみると、成人喘息の一部は小児喘息の既往がある。小児喘息があり、その後無症状で治癒ないしは寛解しているように見えていたのが、再び成人あるいは高齢者になって再度喘息症状が出現することがある。その理由は不明であるが、遺伝的素因を有している人が何らかの契機(例えばウイルス感染)で発症するとも考えられる。

小児喘息の既往がなくても、中高年になりいきなり咳嗽・喘鳴を呈して発症してくる場合もある。この場合一般日本人の常識では、自分は喘息ではないが何故かゼイゼイして咳が出るということになる。このような高齢者喘息の存在は、30年くらい前から呼吸器内科の領域ではその存在が確認されている。高齢発症喘息、そして小児喘息の一部が重症難治性喘息となるが、その成立機序は明らかではない(図6)。

呼吸器領域の慢性炎症性疾患には様々の表現型がある。COPD・喘息・間質性肺炎など、難治性

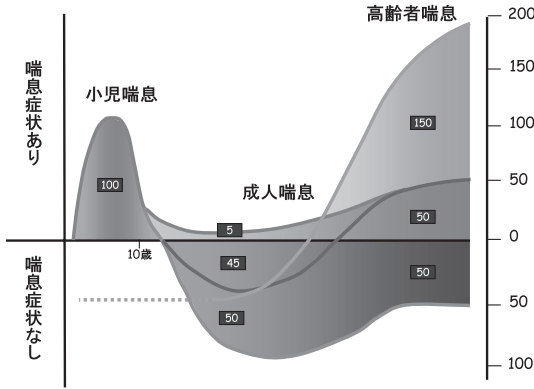


図6 喘息: 小児から高齢者まで

呼吸器疾患の多くは慢性炎症性疾患である。それぞれが、病態特有の遺伝的素因と発症機序を有していると考えられる。さらにCOPD・喘息・間質性肺炎という括りの中でも、様々の表現型がある。この20年くらいの間に、これらの炎症性呼吸器疾患に対する理解が進んでいるのは確かである。臨床的に考えると、患者にとり最大の利益をもたらしたのは、喘息に対する吸入ステロイド治療である。

COPDと喘息には気道の慢性炎症であるという共通点はあるが、炎症の性質が異なるのは確かである。免疫学的に大きい括りで考えると、喘息はTh2型アレルギー性炎症であり、COPDはTh1型炎症であるともいえる。異なる遺伝的素因があり、喘息はその発症にアレルゲン（抗原）が関与し、COPDは喫煙が関与している場合が多い。しかし、アレルゲン・喫煙だけが外因ではなく、ウイルス感染なども関与している可能性が高い（図7）。発症機序の解明から、新規治療法の開発が21世紀の課題と考えられる。

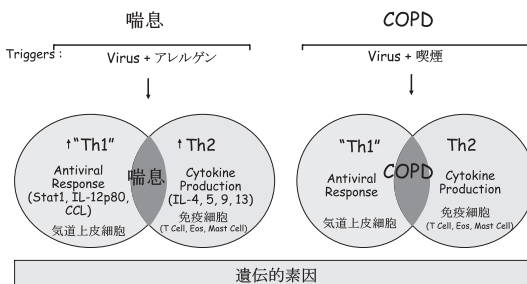


図7 COPDおよび喘息の免疫学的反応 (文献4より引用改変)

呼吸と循環の接点: 肺循環障害

右心室から拍出された血液のほとんどは肺血管を經由して左心室に戻る。安静時では、この肺毛細血管を血液が通過する0.3秒くらいの間にガス交換が行われ、生体に酸素が取り込まれ、炭酸ガスが排出される。肺循環系は体循環系と比較して明らかに低圧系である。この機序（なぜ低圧系なのか）は実は必ずしも明らかではないが、肺循環は体循環とは異なる形態・機能を有しているのは確かである。

この肺循環系に何らかの傷害が生じ、肺血管のリモデリング（組織改築）が異常に生じた病態が肺高血圧症である。特発性肺動脈性肺高血圧症（原発性肺高血圧症 Primary Pulmonary Hypertension: PPH）発症に関係する遺伝的素因の一部である Bone morphogenic protein receptor type II (BMPR II) 遺伝子異常に関して最初に報告されたのが2000年である[5]。BMPR II 遺伝子は肺血管細胞における増殖および細胞死に関係する遺伝子であり、この遺伝子異常は肺血管平滑筋増殖を招き、肺高血圧症の成立に繋がる。肺高血圧症の発症機序を解明するためには、BMPR IIなどの遺伝的素因、epigenetics、自己免疫反応、幹細胞、腫瘍抑制性遺伝子、炎症、感染などさまざまな角度から、なぜアポトーシス抵抗性細胞の増殖が起こるのか等を探っていく必要がある。PPHの肺血管内皮細胞における増殖異常は、腫瘍性病変の成立過程と共通の部分があると考えられている。正常の肺血管内皮細胞は、Shear stressに対しても障害を受けずに保たれるようになっていいる。血管内皮細胞障害が契機になって生じたアポトーシス、あるいは血管周囲の炎症細胞によるフリーラジカルの産生は、TGF- β 受容体・Baxなどの細胞増殖制御遺伝子の変異を引き起こし、PPHにおける血管内皮細胞の monoclonal な増殖を起こすという仮説が考えられる。

現状では、機能的肺血管の収縮をできるだけ肺血管特異的に（体循環への影響は少なく）解除することが治療目標である。プロスタサイクリン (PGI₂)、エンドセリン、フォスフォジエステラーゼ-5などを介した機序で肺血管平滑筋の弛緩を目指している。それらの機序は、長期的には肺血

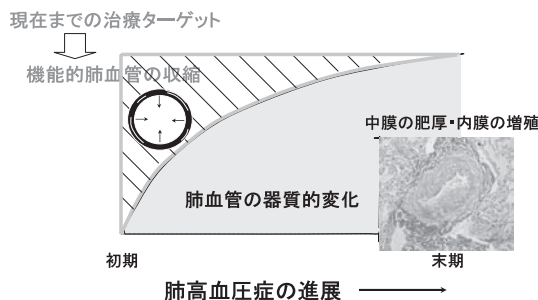


図8 肺高血圧症の進展に影響する要因

管の器質的変化の改善に繋がる可能性はあるが、血管構成細胞増殖に対しては修飾因子と思われる(図8)。21世紀の呼吸器内科学では、肺高血圧症において肺血管の器質的変化が惹起される機序の解明、それに対する治療戦略が課題になる。

社会問題である睡眠時無呼吸症候群

睡眠時無呼吸症候群はcommon diseaseの一つである。睡眠呼吸障害(Sleep Disordered Breathing: SDB)は、1時間あたりの無呼吸・低呼吸(10秒以上の換気停止)の頻度が5回以上で定義され、米国のデータでは有病率は30歳以上の男性の24%、女性の9%である。一方、自覚症状を伴う閉塞型睡眠時無呼吸症候群の有病率は、30歳以上の男性の4%、女性の2%である。睡眠呼吸障害(睡眠時に呼吸の異常が認められる状態)と睡眠時無呼吸症候群(睡眠時の呼吸異常に伴い覚醒時に障害が出現している状態)は区別して扱う必要がある。

閉塞型睡眠時無呼吸症候群の臨床症状としては日中の傾眠、夜間の頻回覚醒、集中力の減退、起床時の頭痛などの自覚症状があり、激しい鼾も例外なく存在する。特に日中に眠くなるということは、新幹線運転手の居眠り事故、交通事故増加の原因になる、など社会問題に繋がっている。

長い目でみてなぜ睡眠時無呼吸症候群が問題になるかと考えると、臨床的には高血圧症・虚血性心疾患・脳血管障害・不整脈などの原因の一部になる。その主な要因としては繰り返す低酸素血症、頻回の睡眠中断による覚醒反応、その結果としての持続的な交感神経系活動の亢進、インスリン抵抗性の惹起が挙げられている。それらは、睡

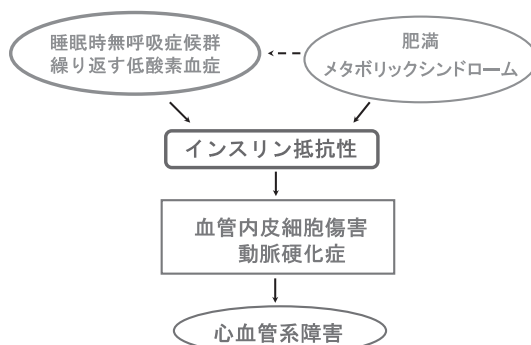


図9 睡眠時無呼吸症候群・肥満と心血管系障害

眠時無呼吸症候群に合併することが多い肥満症・メタボリックシンドロームと相まって、血管内皮細胞傷害・動脈硬化症を引き起こし、さらには臨床的な心血管系障害につながる(図9)。

増加する肺がん

肺がんの診断と治療に関するこの10年の進歩を、10年前に予見できたであろうか? 診断に関しては、1990年代初めから日本で開始されたCT検診により、確かに初期の肺がんの発見が可能になった。CTを診断機器として使用すれば、より早期に発見できる症例があるというのは確かであり、予測可能であったともいえる。しかし問題点は残されている。画像的に肺がんを疑うことは可能であるが、次のステップとして組織学的ないしは細胞学的に、がんであることを証明しないといけない。CTガイド下生検は一つの手法である。今後はさらに蛍光内視鏡などの局所診断法の進歩が期待される。

肺がんは、5年生存率が15%と予後の悪いがんの一つである。年間6万人以上の死亡者があり、日本のがん死の第一位である。肺がんは喫煙者・男性・高齢者に多いという認識が一般的であるが、最近では非喫煙女性に増加傾向がみられている。肺がん治療における最大の話題は、2002年のEGFRに特異的なチロシンキナーゼ阻害薬(EGFR-TK1)の臨床現場への導入と、2004年のEGFR遺伝子変異の発見である。EGFR-TK1はEGFR遺伝子変異がある症例では奏効率が高く、アジア人女性・非喫煙者・腺癌という臨床的背景

を有している患者により有用性が高いことが判明している。EGFR 遺伝子変異がある群では無増悪生存期間が長い、やはり薬剤耐性は生じてくる。EGFR-TK1 獲得耐性に関しては、EGFR の二次の変異と推定されているが、詳細な機序に関しては今後の課題である。

21世紀の肺がん治療は、バイオマーカー、遺伝子発現解析などを使用した化学療法の選択という個別化医療の時代に進んでくると予想される。基礎的研究としては、がん幹細胞研究の進歩が期待される。

東西医学の融合

西洋医学において、それぞれの分野の専門医は、基礎医学的な観点も含めて、病態生理さらに分子病態を考慮した上で治療にあたっているはずである。ガイドライン・医学の教科書が示しているのは大枠にしか過ぎず、実地臨床においては個別医療が重要になる。ここでは臨床経験が大きな役割を果たす。但し同じ年数の臨床経験でも、研究マインドを持って臨床をしてきたかどうかにより、臨床は異なってくる。すぐれた臨床医は一朝一夕には育たない由縁である。

漢方医学の場合も、研究マインドを持って臨床に取り組まないと進歩は得られない。さらに漢方医学の進歩のためには、漢方医学的観点のみならず、西洋医学的な病態解析も同時に行わないと片

手落ちになる。そしてその基盤として、基礎医学的病態解析(分子病態解析)という観点があれば、漢方医学のエビデンス化は進んでいくと考える。

千葉医学会会員の先生方も、エビデンスはないが長寿の秘訣として、少肉多菜、少塩多酢、少糖多果、少食多咀、少煩多眠、少怒多笑、少言多行、少欲多施、少衣多浴、少車多歩が良さそうであることはご存知と思う。老化しない気力と節制、これも漢方医学に由来する考えである。

おわりに

呼吸器病学の担当する範囲は広い。日本呼吸器学会の学術部会は10の部会を有している。例えば、肺循環障害(肺高血圧症など)、閉塞性肺疾患(COPDなど)、呼吸管理(呼吸不全、睡眠時無呼吸症候群など)、感染症・結核、腫瘍(肺がんなど)、びまん性肺疾患(間質性肺炎など)、アレルギー性疾患(喘息など)、臨床諸問題(漢方医学など)である。臨床ではこれらすべてを担当する必要があり、基礎研究においても視野を広く持ち、21世紀を生き抜く覚悟が必要と考えている。

文 献

- 1) Thurlbeck WM. In: Thurlbeck WM, Churg AM, editors. Chronic airflow obstruction. Pathology of the lung. New York; Thieme Medical Publishers; 1995: 782-825.
- 2) Strehler BL, Mildvan AS. General theory of mortality and aging. Science 1960; 132: 14-21.
- 3) Henson PM, Vandivier RW, Douglas IS. Cell death, remodeling, and repair in chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2006; 3: 713-7.
- 4) Holtzman MJ, Tyner JW, Kim EY, et al. Acute and chronic airway responses to viral infection. Implications for asthma and chronic obstructive pulmonary disease. Proc Am Thorac Soc 2005; 2: 132-40.
- 5) The International PPH Consortium, Lane KB, Machado RD, Pauculo MW, et al. Heterozygous germline mutations in BMP2 encoding a TGF- β receptor cause familiar pulmonary hypertension. Nat Genet 2000; 26: 81-4.

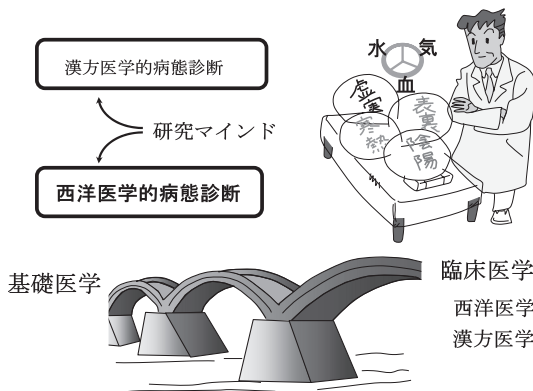


図10 日々之精進