

## びまん性肺疾患の病態

—特発性間質性肺炎と閉塞性細気管支炎を中心に—

今泉和良

(藤田保健衛生大学医学部・呼吸器内科学 I 教室)

### はじめに

びまん性肺疾患 (diffuse lung disease) は、両肺の広い範囲に病変が広がっている疾患の総称であり、きわめて広い疾患を含んだ概念である (図 1)。代表的な疾患として間質性肺炎があるが、その他に好酸球性肺炎、過敏性肺臓炎、サルコイドーシスなど呼吸器の教科書のびまん性肺疾患の項目に、必ず載っているような疾患もあるが、肺気腫や肺炎の一部あるいは肺癌の一部の病態 (癌性リンパ管症であるとか、甲状腺、乳癌、消化器癌などを原発とする転移性肺癌で、全肺にびまん性に広がる血行性転移などが含まれる)、心不全なども広い意味でびまん性肺疾患に含まれる。最も代表的なびまん性肺疾患である間質性肺炎の中にも多くの疾患が含まれている。間質性肺炎には、原因不明である特発性、膠原病や血管炎に続発するもの、薬剤性、職業性 (じん肺等) などが含まれる。この中で最も多く臨床的にも重要なのが特発性間質性肺炎である。しかし肺病変が先行して発症する膠原病例や、特異的な膠原病の診断基準は満たさないが、その病態に自己免疫異常の関与が疑われる間質性肺炎などもあり、特発性間質性肺炎と膠原病性間質性肺炎の鑑別は決して容易ではない<sup>1</sup>。薬剤性 (間質性) 肺炎は多くの薬剤で起こる可能性があり、間質性肺炎症例では常に薬剤性間質性肺炎の可能性を考える必要がある。しかし薬剤性であることを確定できる特異的な検査所見はないので鑑別診断は臨床判断によるところも多く、その診断は簡単ではない。また従来、急性から亜急性の経過で発症する過敏性肺臓炎には、慢性的な経過をたどる病態があることが知られており (慢性過敏性肺臓炎)、画像的にも臨床経過的にも特発性間質性肺炎 (特に特発性肺線維症と呼ばれる病型 (後述)) と類似した所見を呈することから、しばしば鑑別診断に難渋する。このようにびまん性肺疾患という用語に含まれる病態は多岐にわたり、疾患概念や診断学の整理が十分なされていない領域でもある。様々な基礎疾患、病態から“肺の線維化”という共通する病態に向かうもの

の、その線維化の程度や進行速度には疾患によって大きな差があり、また治療や自然経過による改善、いわゆる可逆性の有無にも大きな差異がある。しかし、予後の異なる様々な疾患を作り出している真の病態は全く不明で、遙かなる研究途上にあるといわざるをえない。臨床面からは、間質性肺炎に共通した有効な治療法はないため、正確な診断のもとで、副作用の最も少なく最も有効な戦略を選択し患者さんに提供することが求められる。呼吸器内科医にとってびまん性肺疾患は、画像、病理、治療など持てる知識を総動員しての診療を求められる最も困難な領域のひとつである。その中でも特に数が多いのが特発性間質性肺炎であり、びまん性肺疾患診療の大部分は特発性間質性肺炎に関連するものといっても過言ではない。

また間質性肺炎とは異なるが、臨床的に重要視されているびまん性肺疾患に細気管支炎があり、その中でも閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans ; BO) は、頻度は少ないものの極めて予後不良の疾患で、近年では移植後肺の重要な合併症として内外で注目されている。また筆者は台湾および我が国で outbreak が起こり社会問題にもなったアママシバによる閉塞性細気管支炎症例を経験しその発症機序の解析に携わることができた。

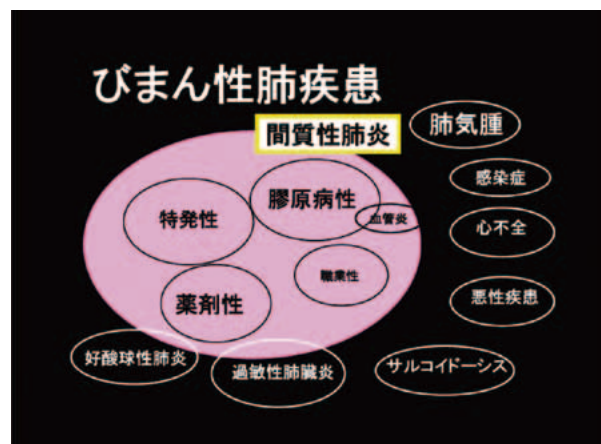


図1 文献1より改変

本稿では、びまん性疾患の中でも特に問題となる2つの疾患、特発性間質性肺炎と閉塞性細気管支炎について臨床像や病態に関する知見の概略を自身の研究成果もふまえて概説する。

## 1 特発性間質性肺炎

### 疾患概論

我が国での特発性間質性肺炎全体の頻度について明確な疫学データはない。しかし有症状で医療機関を受

診する人数は人口10万人あたり10-20人とされている<sup>2</sup>。特発性間質性肺炎のなかでも、最も頻度の高い特発性肺線維症の有病率は2008年に北海道で行われた疫学調査をもとに人口10万人あたり約10人と推計されている。

特発性間質性肺炎は、病理学および臨床的に7つの疾患型に大別されており、臨床分類と病理組織分類が1対1に対応し、臨床画像所見、経過、治療反応性、予後などがそれぞれに異なっている(図2)。この中で臨床的に慢性の経過をとるもの(3か月以上の経過)は病理学的にusual interstitial pneumonia (UIP) と呼称される病理像を呈する特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) と、病理像も臨床病名も nonspecific interstitial pneumonia の名称で呼ばれる非特異的間質性肺炎 (NSIP) の2病型に大別される。この2つの病型は共に慢性の肺の線維化を呈する疾患であるが、治療反応性や予後が大きく異なる。IPFは50歳以上の喫煙歴を持つ男性に多く、進行が比較的早く平均生存期間は約5年であり、悪性疾患にも匹敵する予後不良の疾患である。さらにIPFには年に15%程度の頻度で急性増悪 (acute exacerbation) といわれる急激な陰影の悪化を伴う呼吸不全の急性悪化が起こる。急性増悪は致死率が80%ときわめて予後の悪い病態でありIPFの疾患としての予後の悪さの一因ともなっている。さらに、IPFは10-30%の症例に肺癌を合併するとされており、慎重な経過観察が必要である。胸部CT (高解像度CT: high resolution CT, 2mm以下のスライス厚で空間解像度を高めて肺野用の高周波強調関数を用いて画像を作成する) では図3に示すように下肺野、肺底部の胸膜直下優位に蜂巣肺 (嚢胞状変化が層状に広がる所見) や網状影が広がり、通常の肺炎でみられるような浸潤影やスリガラス陰影が認められないのが典型的なIPFの所見とされている。これらの特徴的所見を備えたHRCT所見があり、膠原病など間質性肺炎の原因となり得る疾患を除外できるのであれば、画像所見単独でも確定診断が可能である<sup>3</sup>。

間質性肺炎における病型分類	
特発性間質性肺炎における疾患名	病理組織名
特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)	UIP
非特異的間質性肺炎 (Nonspecific interstitial pneumonia: NSIP)	NSIP
特発性器質化肺炎 (Cryptogenic organizing pneumonia: COP)	OP
急性間質性肺炎 (Acute interstitial pneumonia: AIP)	DAD
呼吸細気管支炎間質性肺炎 (Respiratory bronchiolitis interstitial pneumonia: RB-ILD)	RB
剥離性間質性肺炎 (Desquamative interstitial pneumonia: DIP)	DIP
リンパ球性間質性肺炎 (Lymphocytic interstitial pneumonia: LIP)	LIP

図2

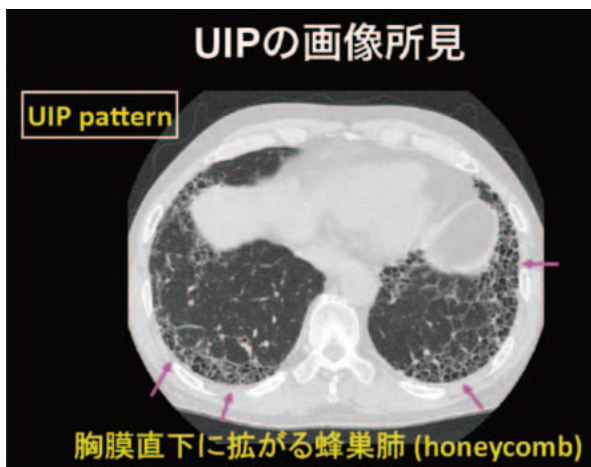


図3

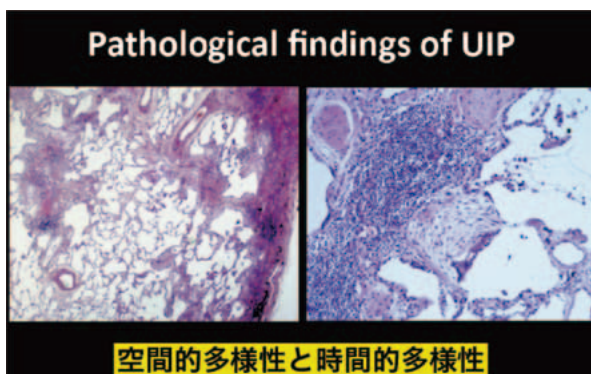


図4

病理学的には、一見正常に近い肺胞所見を呈する部分に隣接するように線維化の高度に進んだ部分が存在する所見 (線維化の空間的多様性) および線維芽細胞 (fibroblast) 増生部分と膠原繊維、筋線維芽細胞を主体とする完成した線維化が同時に存在する所見 (線維化の新旧が混在している: 線維化の時間的多様性) が特徴である(図4)。治療としては、ステロイドを初めとする抗炎症治療は無効で、インターフェロン治療、エンドセリン受容体拮抗薬、チロシンキナーゼ阻害薬である imatinib などが米国を中心とした臨床試験で評価されてきたが、これまでのところ有効性は証明さ



れていない。最近、抗線維化薬である pirfenidone と multikinase inhibitor (PDGF, FGF, VEGF のチロシンキナーゼ阻害薬) であるニンテダニブが市販され、IPF に対して悪化を抑制することが期待されている。一方で NSIP は IPF/UIP に比較すると予後は良好な傾向がありステロイド、免疫抑制剤に対する治療反応性も良好な傾向がある。この病型では膠原病肺との鑑別が常に問題になり、実際に膠原病に先行して肺病変が発症している症例を当初特発性間質性肺炎と診断していることも稀ではない。また明らかな膠原病には分類できないが、各種の自己抗体の発現や膠原病関連の症状を認める特発性間質性肺炎症例も少なからず存在しているが、近年ではこうした病像をもつ症例群を undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変、あるいは interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) として別に整理する考え方もある。代表的な NSIP の画像的特徴として気管支血管束にそった陰影の分布、比較的広範なスリガラス陰影などがあげられ (図5)、これらの所見は逆に IPF/UIP では認めにくい所見として CT 画像診断の鑑別診断の基準としても挙げられている<sup>3</sup>。病理学的には図6でしめすように病変の程度や線維化の新旧が標本検体内で一様に揃っていることが特徴である。

このように特徴的な所見をあげれば IPF と NSIP は画像、病理所見、治療反応性、予後などが大きく異なり、鑑別は容易なようにみえるが、実臨床では両者の鑑別は必ずしも容易ではない。現在の国際的な診断ガイドラインでは、間質性肺炎の病型確定のためには、IPF と臨床診断のみで確定できる症例 (上述の IPF/UIP に特徴的な HRCT 所見を呈し、かつ臨床像が矛盾しない症例) を除いて、外科的肺生検 (気管支鏡下肺生検では検体のサイズが小さく診断できない) が必要としている。そして病理、画像所見および臨床経過を、間質性肺炎を専門とする臨床医、画像診断医、病理医が検討協議の上で診断することが重要とされている。しかし日常臨床においては、全例に外科的生検を行うことは不可能であり、外科的生検後の間質性肺炎急性増悪の報告もある。また全ての医療機関で上記の専門科の協議が行えるわけではない。共に慢性の線維化を示しながら異なる経過をたどる IPF と NSIP の病態の差や、それを反映した何らかの所見 (biomarker) を見いだすことができれば、両疾患の鑑別診断や治療方針の決定に有用である。さらに両疾患における肺の線維化病態の差が解明されれば、間質性肺炎 (肺線維症) そのものの原因、病態にも迫ることができる。以下では筆者がこれまで、主に IPF/UIP と NSIP の病態差に注目して進めてきた研究結果を紹介する。

## 間質性肺炎における Th1/Th2 バランス

生体内の免疫応答は複雑で、様々な炎症性細胞およびサイトカイン、ケモカインなどの液性因子がバランスをとって恒常性を保っている。肺は外界からの刺激、感染などを受けやすく免疫応答のシステムも発達した臓器である。現在のところ、間質性肺炎の分子生物学的な病態の詳細は不明のままだが、IPF では肺胞上皮 (II 型肺胞上皮) が何らかの刺激でダメージを受け apoptosis に陥ることがきっかけとなり、線維化を引き起こすサイトカイン産生などが誘導され fibroblast が遊走あるいは活性化するシナリオが中心と考えられている<sup>4</sup>。この際に肺の免疫細胞の動態がより線維化を助長する方向に働いているかどうかで線維化の転帰あるいは進展度が影響をうける可能性が考えられる。細胞性免疫の中心である T リンパ球 (T 細胞) の profile は感染や外来異物、アレルゲンなどに対する生体内の炎症の性質や方向性を決定する大きな要素である。T 細胞の中で CD4 T 細胞 (ヘルパー T 細胞/Th 細胞) はその産生するサイトカインによって免疫反応を調節する役割を果たしている。Th 細胞にはマクロファージの活性化を通して細胞内寄生菌、ウイルス、

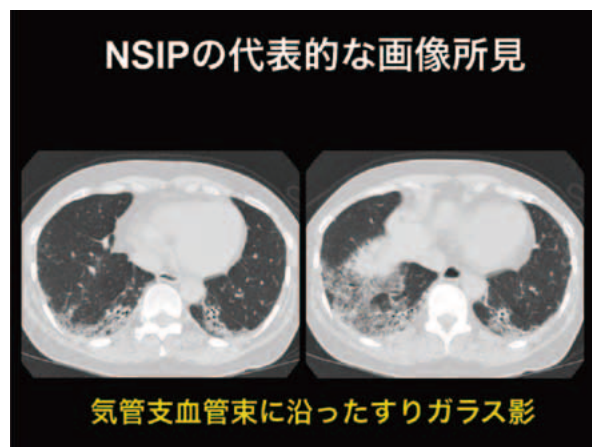


図5

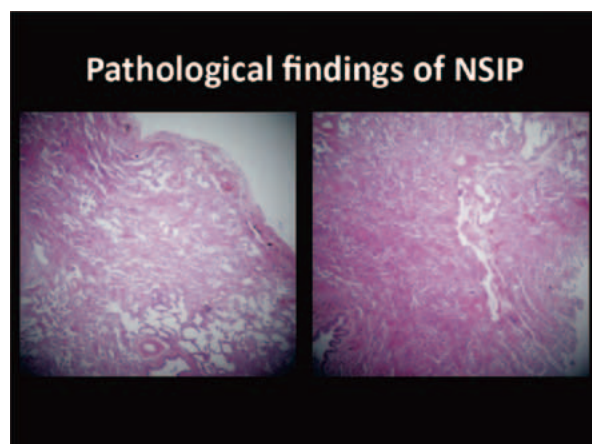


図6

腫瘍などに対する免疫を促進する Th1 細胞 (IFN $\gamma$  を産生する), アレルギー疾患, 寄生虫感染などにおいて IL-4, IL-5, IL-13 など産生する Th2 細胞, 細菌や真菌感染あるいは自己免疫疾患の一部で亢進することが知られてきた IL-17 を産生する Th17 細胞がある。さらにこれらの Th 細胞 (effector 細胞) を抑制する制御性 T 細胞 (regulatory T cell ; Treg) がある。

Th2 細胞は気管支喘息における気道リモデリング (気道の線維化と肥厚) に重要な役割を果たしていると言われており, 肺末梢の線維化についてもその助長に働くのではないかと仮説がある。炎症局所に Th1 細胞, Th2 細胞が集簇するためには, 炎症細胞, 免疫担当細胞を遊走させるケモカインの働きが重要である。Th1 細胞には CXCR3 ケモカイン受容体が発現しており Th2 細胞には CCR4 が発現していることが知られている。CXCR3 のリガンドは MIG (CXCL9), IP-10 (CXCL10) などであり, CCR4 リガンドは TARC (CCL17) と MDC (CCL22) である (図 7)。これらのケモカインが炎症局所で発現することによって, それぞれ Th1 あるいは Th2 細胞が遊走してくる。したがって炎症局所のケモカインの発現パターン

を解析することによって, Th1/Th2 のバランスを推定することが可能である。我々は間質性肺炎の確定診断目的で採取された外科的生検肺組織におけるケモカインの Th1/Th2 のバランスを, IPF/UIP と NSIP で比較解析した。ケモカイン発現は肺組織から RNA を抽出し定量的 RT-PCR を用いて定量化した。対象とした症例は IPF/UIP 18 例と NSIP 29 例 (15 例の膠原病肺を含む)。肺機能検査, 血液検査などに両群の差はなかった (図 8)。対照群として間質性肺炎を基礎疾患として持たない肺癌手術症例の切除肺を用いた。図 9, 図 10 に示すように CXCR3 リガンド (MIG, IP-10) は UIP に比較して NSIP で有意に発現上昇がみられた。一方で CCR4 リガンド (TARC, MDC) については両疾患群に差がなかった。個々の症例で CXCR3 リガンドと CCR リガンドの発現差を明確にするために MIG/MDC を計算すると UIP と NSIP には明瞭な差が認められ ( $p < 0.001$ ) 両疾患での Th1/Th2 バランスが大きく異なることを示していた (図 11)。興味深いことに MIG/MDC の指標は NSIP 症例群に含まれた膠原病肺症例と特発性 NSIP 症例の間に差は認められなかった (図 12)。MIG/MDC の指標は UIP と

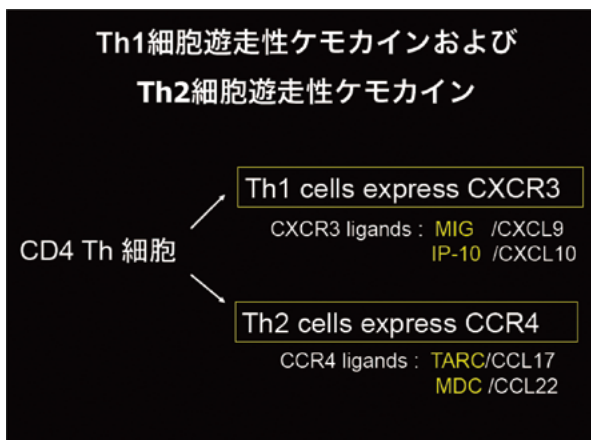


図 7

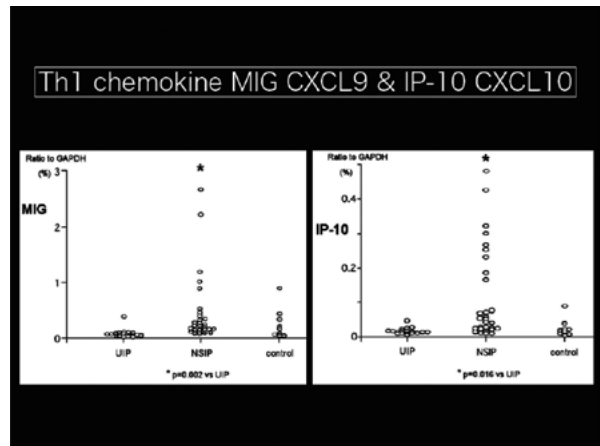


図 9 (文献 4 より転載)

**patients characteristics**

TABLE 1. Baseline demographic, clinical, and physiologic characteristics of the two study groups

Variable	UIP (n = 18)	NSIP (n = 29)
Age (yr)	65.6 $\pm$ 6.9	58.3 $\pm$ 11.2
Sex, male/female	15/3	11/18
Collagen vascular disease	0	15
Katzenstein's pathological classification (NSIP only)		Group 1 (n = 2); group 2 (n = 13); group 3 (n = 14)
FVC (% predicted)	87.1 $\pm$ 20.1	74.3 $\pm$ 16.5
DLCO (% predicted)	73.3 $\pm$ 23.7	67.3 $\pm$ 23.2
PaO <sub>2</sub> at rest (mm Hg)	80.9 $\pm$ 9.8	77.4 $\pm$ 13.4
LDH (IU/L)	221 $\pm$ 47	260 $\pm$ 79
KL-6 (U/mL)	939 $\pm$ 543	1353 $\pm$ 655
SP-D (ng/mL)	242 $\pm$ 114	236 $\pm$ 103

図 8 (文献 4 より転載)

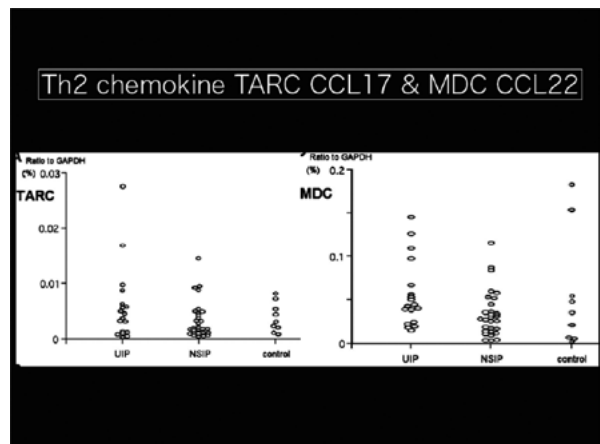


図 10 (文献 4 より転載)

NSIP の病態が根本的に異なることを示唆するとともに、両者を鑑別する有用な指標ともなり得ると考えられる。さらに、特発性 NSIP と膠原病肺としての NSIP の病態は共通している部分が多いことも示唆していた。

### Th 細胞の動態からみた間質性肺炎の最近の研究

特発性間質性肺炎とは異なるが UIP と鑑別が難しい慢性線維性間質性肺炎に慢性過敏性肺炎 (chronic hypersensitive pneumonia ; CHP) が近年注目されていることは前述した。本来、過敏性肺炎は夏型過敏性肺炎、農夫肺などで知られるように急性、亜急性の病型が一般的であり、真菌など有機抗原に対する肉芽腫性炎症が細気管支領域を中心に広がる疾患である。近年、この過敏性肺炎の中に、慢性で緩徐に進行する病型があり、結果的に肺線維症を来すため画像的にも IPF/UIP と鑑別が問題になる症例があることが明らかになってきた。CHP では Th1/Th2 バランスが病像に影響を与えることが知られており、血清 CCL17 (TARC) が高値である症例は急性悪化を起しやすく、悪化時には CCR4 陽性リンパ球が集簇していることが報告されている<sup>6</sup>。また安定した IPF 患者の末梢血リンパ球では Th17 細胞と NK 細胞が減少し Th17/Treg が有意に減少していることが報告されている。これは自己免疫疾患でみられる (Th17 が有意になるという最近の報告が多い) profile と大きく異なり、むしろ癌患者の血清でみられる Th バランスに近いことが報告されている。IPF/UIP が膠原病肺や自己免疫疾患で引き起こされる病態とは異なる分子病態で成立する疾患であることを示唆しているのかもしれない。

## 2 閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans)

### 疾患概論

閉塞性細気管支炎 (bronchiolitis obliterans ; BO) とは、細気管支の壁から内腔にかけて線維性癒痕狭窄 (constrictive bronchiolitis) を来とし、著明な閉塞性呼吸機能障害を来す疾患である。同じ細気管支を病変の主座とする他のびまん性肺疾患 (びまん性汎細気管支炎 DPB, 過敏性肺炎など) では細気管支周囲の肺胞に炎症や不随した変化を来すことが多いので、画像的にいわゆる小葉中心性陰影を呈するが、BO では病変が細気管支に限局している (図 13) ことから画像的な異常を来しにくいことが特徴である。HRCT を撮影しても異常所見を指摘できないことも少なくない。吸気・呼気での HRCT 撮影にて mosaic 状に低吸収域と高吸収域が分布することは BO に特徴的な所見と考えられているが (図 14)、認められない症例も多い。BO

は骨髄移植、肺移植、膠原病、感染症、薬剤副作用などに関連して発症することが知られ、近年の移植医療の普及とともに欧米を中心に臨床的にも大きく注目されている疾患である。ステロイド治療などに抵抗性で、

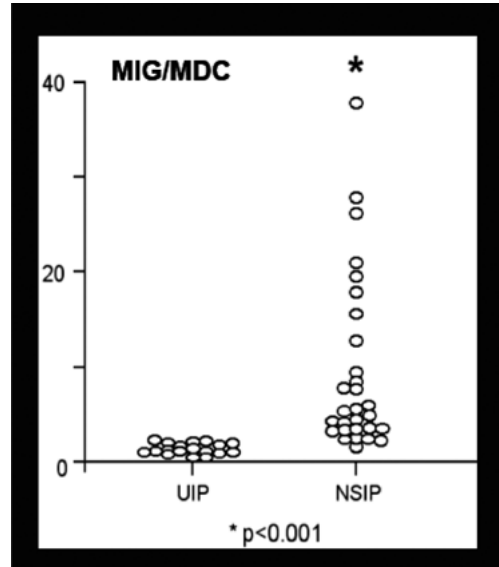


図11 (文献4より転載)

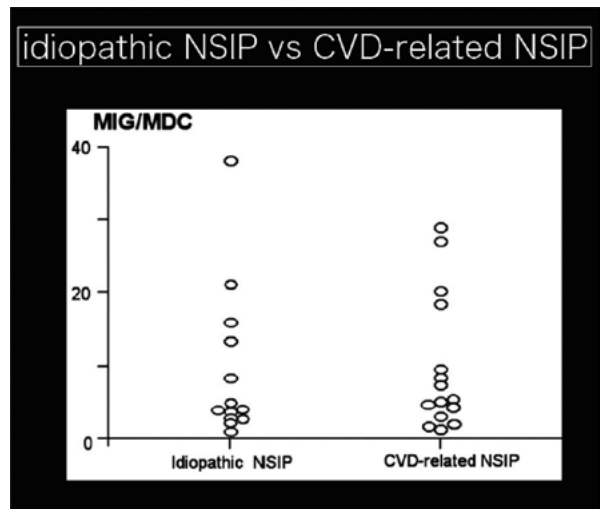


図12 (文献4より転載)

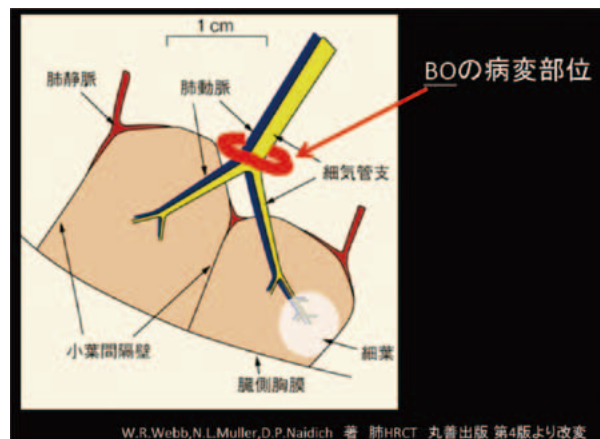


図13



極めて難治性かつ不可逆性，進行性の閉塞性肺機能障害を呈する。1世紀以上前から，この疾患の存在は知られていたが，当初はBOOP (bronchiolitis obliterans organizing pneumonia) との区別が曖昧であった。これは，病理学的にBOOPがBOと同じように細気管支内を閉塞するように病変が進展することに原因していた。その後，病理学的知見からの疾患分類が進み，BOOP（現在では単にorganizing pneumonia；OPと呼称されることが多い）の病変は基本的に肺胞内器質

化病変が細気管支にも及んでいるものであり，ポリープ状病変が細気管支内腔に進展している所見は，BOでみられる細気管支壁の肥厚から内腔の線維性閉塞に至る病変（図15）とは異なるものであることが明らかとなり，BOとBOOPが区別されてそれぞれの疾患概念が確立した。前述のように近年は臓器移植の重篤な肺合併症として注目されているが，肺移植後のBOについては%1秒量の低下に基づく臨床的診断によるBOS (BO syndrome) の概念が導入されている。BOSでは，早期診断を行い，マクロライド薬の免疫調節作用に期待する治療や気管支拡張薬（長時間作用型ベータ刺激剤，長時間作用型抗コリン剤），気管支拡張薬と吸入ステロイド合剤の治療を導入することによる改善効果が報告されているが，BOSの診断基準は病理学的診断に基づくものではないので，複数の異なる病態を内含している可能性があり，本来の意味でのBOに対する治療反応性とは異なるのではないかと思われる。今後の詳細な検討が待たれる。

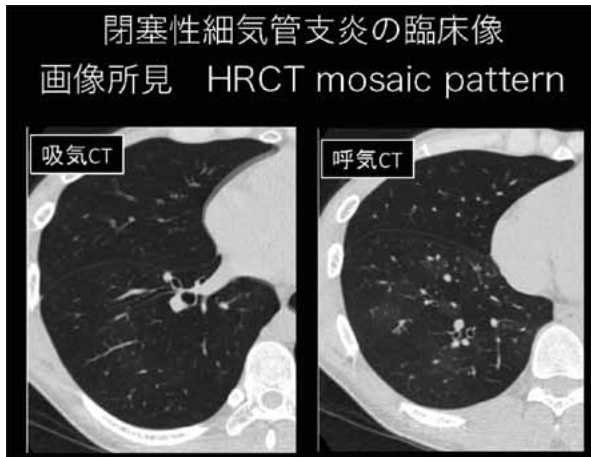


図14

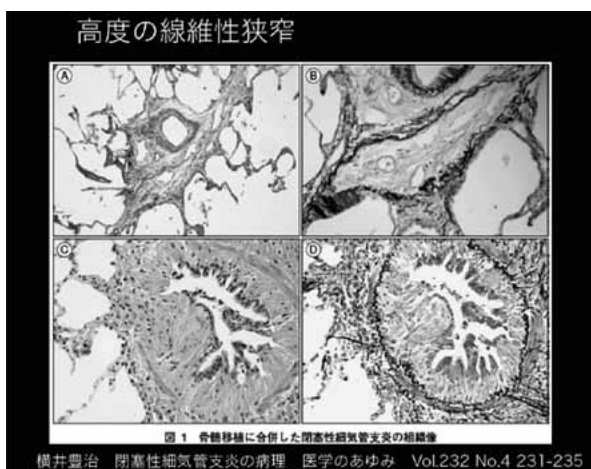


図15 文献8より改変



図16

#### あまめしば (*Sauropus androgynus*) 摂取による閉塞性細気管支炎

1996年台湾でダイエット目的にアマメシバの葉を摂取した多数の女性にBOが発症したことが報告され<sup>10</sup>，2005年には，本邦でも同様の症例が鹿児島および名古屋で報告され社会問題になった。大中原らの調査によると，台湾において1994年から2000年の間にアマメシバ摂取による閉塞性細気管支炎が280名近く発症し，我が国では，我々が経験した親子例を含め8症例が報告されている<sup>11</sup>。2003年9月12日，厚生労働省は食品衛生法に基づき，アマメシバ加工食品の販売を禁止した。アマメシバ（学名 *Sauropus androgynus*，日本名 アマメシバ「天芽芝」，レジナスなど）（図16）は東南アジアのマレー半島からインドネシアの熱帯雨林原産の低灌木で現地では野菜の一種として食されているものである。下剤としての作用もあることからダイエット目的で摂取される流行が起こったようであるが，BOのoutbreakはアマメシバ葉の抽出物や乾燥粉末を毎日摂取していた女性症例に起こっており，アマメシバに含まれる何らかの成分を大量に持続して摂取することが発症の誘因となったと考えられた。わが国へは，いつ頃からどのような形で輸入されてきたかは不明であるが，カロチノイド，ビタミンB，C，タンパク質，ミネラルの高含量を宣伝とし，若芽，葉，幼木の地上部を食用とするものや，健康食品として濃縮された加工食品が販売された。現在，本邦では製造も輸入も禁止されているので入手できない。症例が女性に局限されたのは，ダイエット目的であったので女性のみが多量に摂取したためか，発症機

序に何らかの性差があるのかは不明のままである。

我々は母娘でアマメシバを摂取したBO症例を経験した。2名とも摂取から半年後に発症し母が6年後、娘が7年後に呼吸不全で亡くなっている。以下に母症例の臨床経過概要を呈示する。

症例 71歳 女性 主婦 喫煙歴なし

既往歴 50歳時胆石症 55歳時尿路結石

薬物アレルギー含むアレルギー歴に特記すべき事無し  
現病歴 初診の1年前から半年間にわたって便秘症解消の目的でアマメシバを総量約300g摂取。口腔内腫脹、味覚障害が出現したためアマメシバを中止している。中止後4か月ほどした時点から階段を上ると息切れを感じるようになり、その後次第に増悪するため受診。初診前の3か月で12kgの体重減少もあった。

現症：身長154cm、体重39kg、血圧104/70mmHg、体温36.6℃、心音、呼吸音 異常なし その他身体所見に特記すべきことはなし。

入院時の検査所見(図17)では動脈血液ガス所見では低酸素血症を認めたが、血液検査、肝機能、腎機能には異常を認めなかった。

呼吸機能検査(図18)混合性の障害を呈し、特に強い閉塞性障害を認めた。

胸部単純写真(図19)では著明な過膨張の傾向をみとめるが他に異常所見を指摘できない。本症例のHRCTでは呼気でのmosaic状の吸収域変化ははっきりしなかった。換気、血流シンチグラム(図20)では特徴的な所見が得られ、換気シンチグラム及び血流シンチグラムで同じ部位に集積低下が認められる所見がみられた<sup>13</sup>。

臨床経過 閉塞性換気障害を来す他の疾患は否定され病歴よりアマメシバ摂取によるBOと診断された。経過中に気管支拡張薬、全身ステロイド投与などが試みられたがいずれも効果はなかった。初診から1年後には在宅酸素療法導入となり、その後も呼吸不全は進行し発症から6年後に死亡した。

剖検所見 肺のマクロ所見では(図21)右肺300g左肺200gであり肉眼的には明らかな異常を指摘できなかった。病理所見では(図22)細気管支内に組織球の集簇、線維芽細胞の増生、膠原線維沈着を認めた。H-E染色所見では一見判別しにくい弾性線維染色を行うことで完全閉塞した細気管支が確認された(図23)。

アマメシバ抽出成分の閉塞性細気管支炎発症への関与

BOの炎症過程では、細気管支周囲のリンパ球やマクロファージの浸潤と、気道の不可逆的な線維化による粘膜下層と上皮の破壊が特徴的にみられるとされて



図17

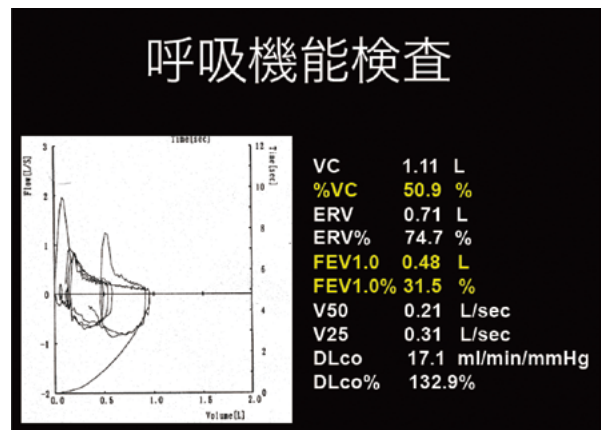


図18

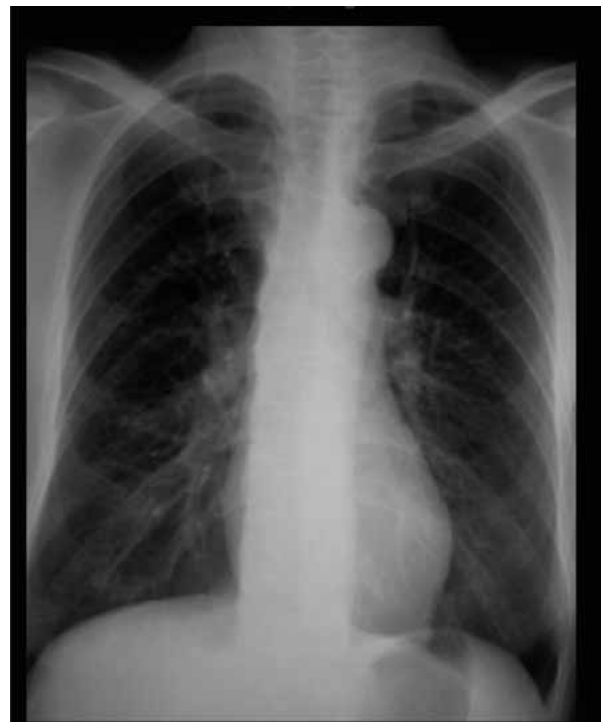


図19



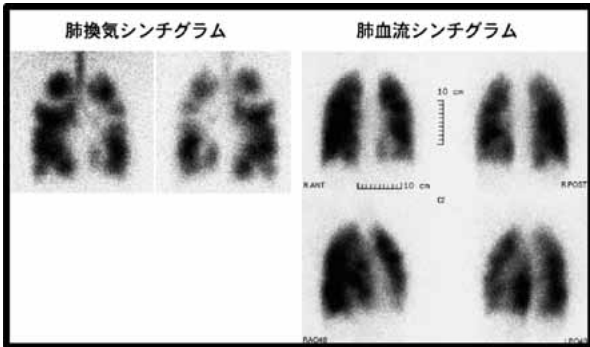


図20

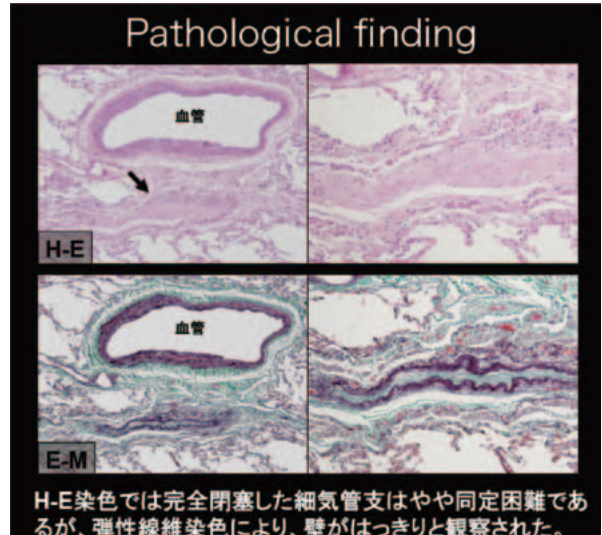


図23

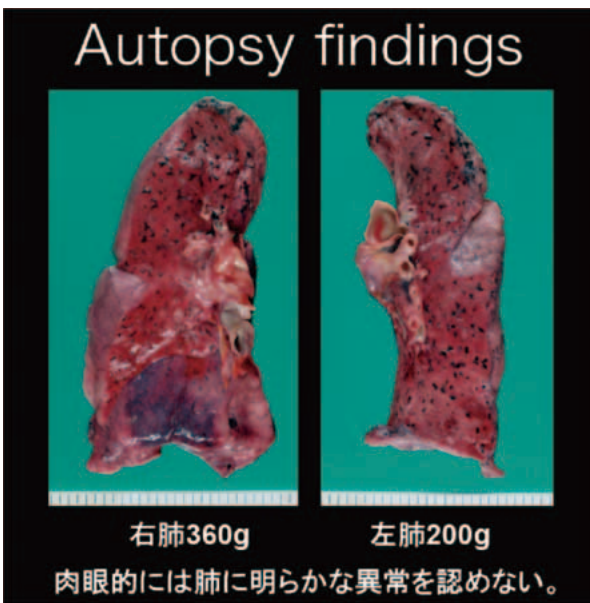


図21

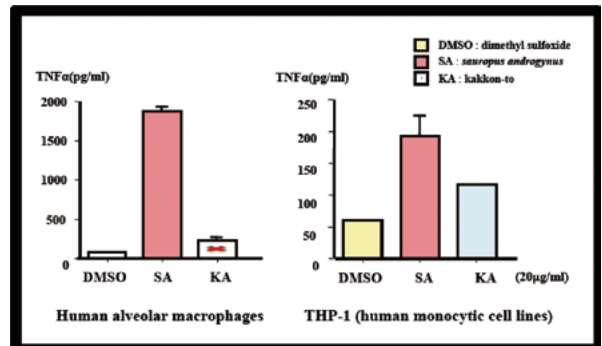


図24

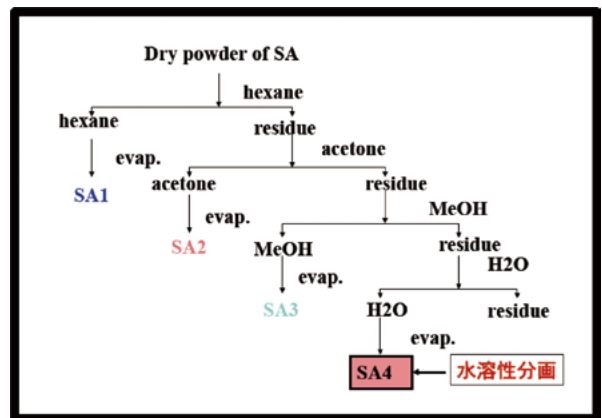


図25

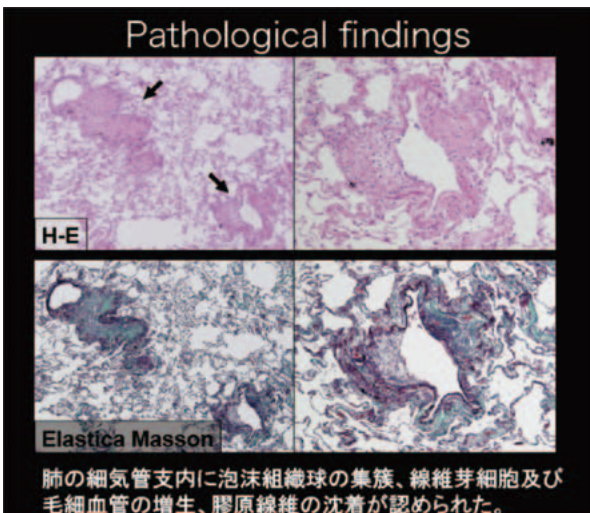


図22

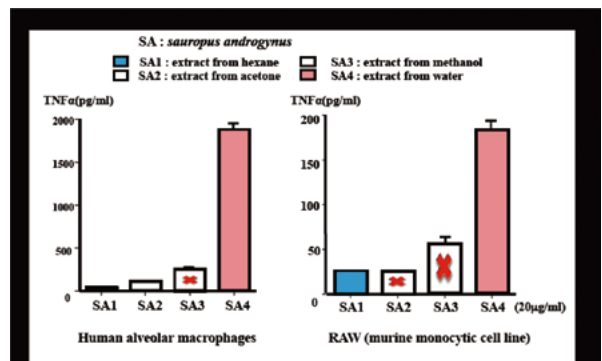


図26



いる。サイトカインやケモカイン、血管増殖因子のような多くのメディエーターが、病態の進行に重要な役割を果たしていると考えられ、実際、台湾のアマメシバBO例では、健常者に比べて血清中のTNF- $\alpha$ が有意に高値であったと報告されている<sup>10</sup>。一方で、アマメシバそのものをマウスなどに直接投与しても細気管支炎病変が作成できないことはわかっており、アマメシ

バBOの発症にはアマメシバで引き起こされたTNF- $\alpha$ を初めとするサイトカイン上昇に加えて別の因子が加わって病変を成立させると推定される。そこでアマメシバに含まれるどの成分がBO発症に重要であるのかを探索する目的でアマメシバ粉末をいくつかの成分に分離してそれぞれが気道細胞や炎症細胞に及ぼす影響を解析した。最初にアマメシバ粉末をDMSOに溶解し全成分をヒトの肺胞マクロファージ、単球細胞株に接触させるとコントロールに比較して著明なTNF- $\alpha$ の産生がみられた(図24)。そこで責任成分を解析するためにアマメシバの成分を溶媒抽出法により、4つの分画に細分化した(図25)。最初にヘキサソで溶解抽出を行い、乾燥させたものをSA1、ヘキサソに溶解しなかった残渣を、同様にアセトン、メタノール、水の順に溶解抽出し、それぞれSA2, SA3, SA4とした。この溶媒抽出法による分画の内、水溶性分画(SA4)が、他の分画と比べてマクロファージからのTNF $\alpha$ 産生を有意に増強した(図26)。さらにSA4はマクロファージから、CXCL9(MIG), CXCL10(IP-10), インターロイキン8(IL-8), CCL22(MDC), VEGFの産生を誘導した(図27, 28)。また、BOの病理所見では細気管支のみでなくこれと併走する細動脈の血管障害も報告されていることから、SA4の内皮細胞株(MS1)への影響を解析した。SA4はMS1の増生を有意に抑制したが、一方で肺胞上皮細胞株(A549)では抑制しなかった(図29)。内皮細胞株に対するSA4の増殖抑制効果は用量依存的であった(図29)。また、SA4は対照に比べて内皮細胞に対して有意に高率にアポトーシスを誘導した(図30)。次に、*in vivo*でのアマメシバ水溶性成分の影響を検討するために、マウスの異種気管移植片BOモデルにおいてSA4投与の影響を観察したところ、移植後14日で対照群に比べて有意に内腔の線維化が増強していた(図31)。さらに健常被験者由来の末梢血単球からのSA4刺激によるTNF $\alpha$ の産生には、明らかな個体差が認められ、2名のアマメシバBO患者由来の末梢血単球ではSA4刺激によるTNF $\alpha$ の産生は高値を示した(図32)。以上の結果は、アマメシバの水溶性分画が単球系細胞からTNF $\alpha$ をはじめとする炎症性メディエーターの産生を誘導し、アマメシバBOの発症機序に重要な役割を果たしていることを示唆している。さらにアマメシバの水溶性分画が内皮細胞のアポトーシスを誘導することはアマメシバBOで観察される閉塞性動脈症(線維筋性内膜硬化症)の成立に関与している可能性が考えられる。前述のように、アマメシバを直接、動物に投与してBOを発症させた報告はないため、我々は、異種マウスの背部皮下に気管を移植して作成する移植BOSモデルを用いて、アマメシバの水

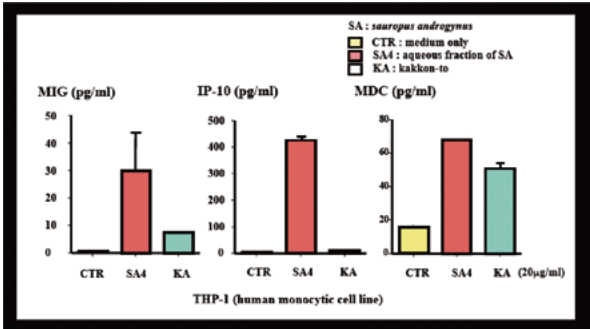


図27

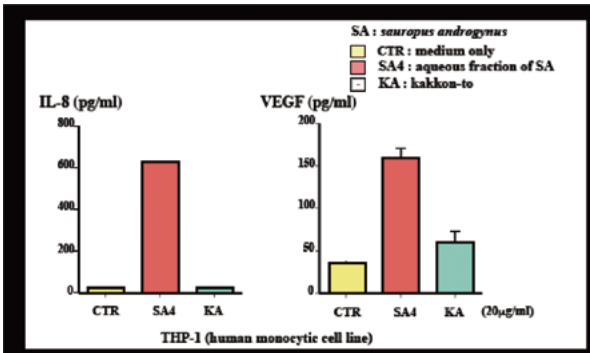


図28

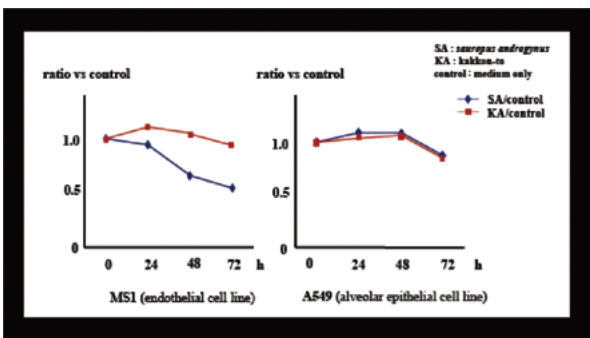


図29

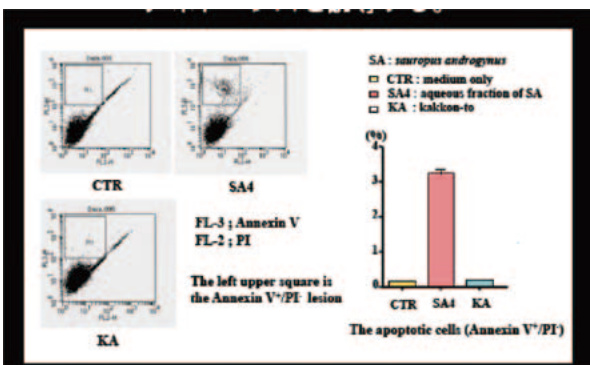


図30

溶性分画がBO所見を増強することを証明した。一方、アマメシバを摂取していた人が必ずしも皆BOを発症するわけではなく、前述のようにアマメシバBOの報告症例はほとんどが女性であることなど、アマメシバBOの発症には、何らかの個人的背景差が関与していることも推測される。我々の研究でも、アマメシバによりヒト末梢血単球から産生されるTNF $\alpha$ の量には個体差があることが示された。今後、アマメシバに対する反応性における個体差の正確な機序を、慢性炎症の背景、遺伝子的素因、性別など多くの因子から解明する必要がある。

本研究ではアマメシバの水溶性分画が最も重要な分画であることを示したが、アマメシバBOの原因物質を特定することはできていない。この分画は重金属とその塩化物を含んでおり、我々が研究に使用したアマメシバ粉末は、カドミウムが相対的に豊富であることが判明しているため、カドミウムとアマメシバBO発症との関連を明らかにすることが、今後の課題の一つである。また、本研究では、アマメシバにより誘導された様々な炎症性メディエーターが、生体内で細気管支の閉塞を導く機序も不明のままである。今後の研究では、マウスモデルでの炎症性メディエーターのBO発症に関与する機序の解明に加えて、ヒトの移植後合

併BOSにおける炎症性メディエーターの動態を解析することも重要である。

### 3 最後に

びまん性肺疾患の中で特に注目すべき疾患である間質性肺炎と閉塞性細気管支炎について我々の研究結果も含めて概説した。

### 文 献

- 1) びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会：日本呼吸器学会 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き (改訂第2版). 南江堂, 東京, 2011.
- 2) 難病情報センターホームページ；特発性間質性肺炎 [http://www.nanbyou.or.jp/entry/156]
- 3) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA et al : An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement : idiopathic pulmonary fibrosis : evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2011 ; 183(6) : 788 – 824.
- 4) Nishioka Y, Azuma M, Kishi M, and Aono Y : Targeting platelet-derived growth factor as a therapeutic approach in pulmonary fibrosis. *J. Med. Invest.* 2013 ; 60(3-4) : 175 – 183.
- 5) Honda T, Imaizumi K, Yokoi T, Hashimoto N, Hashimoto I, Kawabe T, Matsuo M, Iwano S, Shimokata K, and Hasegawa Y : Differential Th1/Th2 chemokine expression in interstitial pneumonia. *Am. J. Med. Sci.* 2010 ; 339(1) : 41 – 48.
- 6) Miyazaki Y, Unoura K, Tateishi T, Akashi T, Takemura T, Tomita M, Inase N, and Yoshizawa Y : Higher serum CCL17 may be a promising predictor of acute exacerbations in chronic hypersensitivity pneumonitis. *Respir. Res.* 2013 ; 14 : 57.
- 7) Galati D, De Martino M, Trotta A, Rea G, Bruzzese D, Cicchitto G, Stanziola AA, Napolitano M, Sanduzzi A, and Bocchino M : Peripheral depletion of NK cells and imbalance of the Treg/Th17 axis in idiopathic pulmonary fibrosis patients. *Cytokine.* 2014 ; 66(2) : 119 – 126.
- 8) 横井豊治：閉塞性細気管支炎の病理. 医学のあゆみ. 医歯薬出版, 東京. 2010 ; 232(4) : 231 – 235.
- 9) Bergeron A, Chevret S, Chagnon K, Godet C, Bergot E, Peffault de Latour R, Dominique S, de Revel T, Juvin K, Maillard N et al : Budesonide/

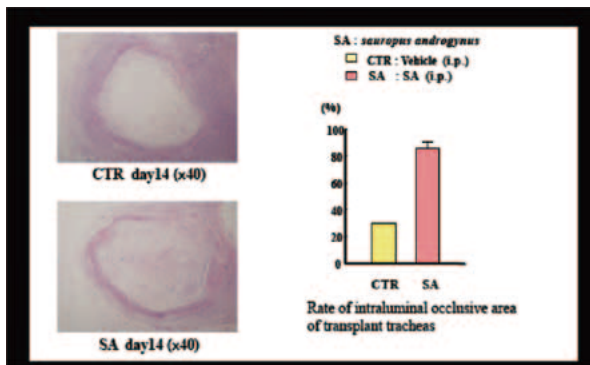


図31

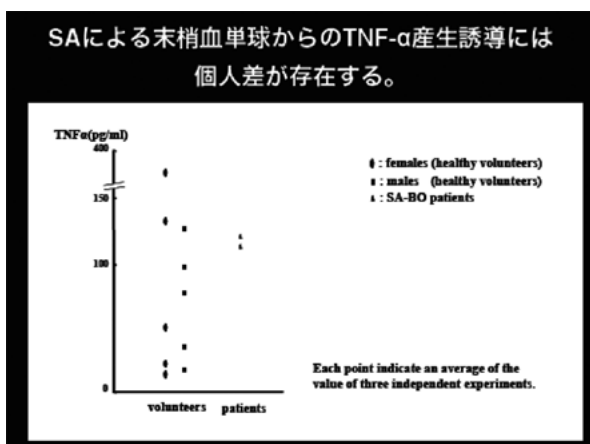


図32



- Formoterol for bronchiolitis obliterans after hematopoietic stem cell transplantation. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 2015 ; 191(11) : 1242 – 1249.
- 10) Lai RS, Chiang AA, Wu MT, Wang JS, Lai NS, Lu JY, Ger LP, and Roggli V : Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Taiwan. *Lancet.* 1996 ; 348(9020) : 83 – 85.
- 11) Oonakahara K, Matsuyama W, Higashimoto I, Machida K, Kawabata M, Arimura K, Osame M, Hayashi M, Ogura T, Imaizumi K et al : Outbreak of Bronchiolitis obliterans associated with consumption of *Sauropus androgynus* in Japan – alert of food-associated pulmonary disorders from Japan. *Respiration.* 2005 ; 72(2) : 221.
- 12) Hashimoto I, Imaizumi K, Hashimoto N, Furukawa H, Noda Y, Kawabe T, Honda T, Ogawa T, Matsuo M, Imai N et al : Aqueous fraction of *Sauropus androgynus* might be responsible for bronchiolitis obliterans. *Respirology.* 2013 ; 18(2) : 340 – 347.
- 13) Hasegawa Y, Imaizumi K, Sekido Y, Inuma Y, Kawabe T, Hashimoto N, and Shimokata K : Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans. A series of three cases. *Respiration.* 2002 ; 69(6) : 550 – 555.
- 14) Lai RS, Wang JS, and Lee PC : *Sauropus androgynus* and papaverine do not induce bronchiolitis obliterans in Sprague-Dawley rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei).* 2000 ; 63(7) : 536 – 541.