

### Ⅲ. 主要疾患の歴史

## 10. びまん性汎細気管支炎

工藤 翔二

**Key words**：びまん性汎細気管支炎，diffuse panbronchiolitis，DPB，疾患感受性遺伝子，エリスロマイシン療法

はじめに

びまん性汎細気管支炎diffuse panbronchiolitis (以下DPB)は，呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とし，合併する慢性気道感染の進行とともに呼吸不全に至る，わが国の代表的な難治性気道系疾患である。1969年，本間，山中らによって臨床病理学的概念が提唱され30年余を経た今日，東アジアに集積する独立疾患として国際的に広く認められ，呼吸器系多因子疾患の一つとして疾患感受性遺伝子の解明が進められている。一方，本疾患の治療法として著者らによるエリスロマイシン少量長期療法が発見導入され，予後の著しい改善とともに，慢性気道感染症の病態と14員環マクロライドの抗菌活性以外の新作用に係わる研究領域の新たな展開がもたらされている。

#### 1. 疾患概念確立の歴史

##### 1) 概念と提唱から国際的認知へ

DPBの組織形態像は呼吸細気管支を中心とし

た細気管支炎及び細気管支周囲炎からなる。炎症の主体はリンパ球・形質細胞で，しばしばリンパ濾胞の形成を伴い，閉塞した呼吸細気管支及びその末梢側の肺泡道や壁内には泡沫細胞の集簇がみられる。さらに進行すると，閉塞部位から中枢側の細気管支が二次的に拡張する。このような病理組織所見を伴う疾患が，注目されはじめたのは1960年代の後半である。1969年，本間，山中らによって，臨床病理学的に独立した疾患概念として“びまん性汎細気管支炎”という名称と共に提唱された<sup>1)</sup>。その後約10年にわたる“独立疾患か否か”，“病変の主座”等に関する議論を経て，ようやく概念・名称ともに定着し，本間・山中らの提唱から14年を経た1983年，初めて欧米誌(Chest)にその疾患概念が紹介された<sup>2)</sup>。この14年という間隙は，本疾患が欧米には稀であるという，後述する人種依存性をめぐる問題と無関係ではない。90年代にはいとFreser & Pare<sup>3)</sup>のDiagnosis and Diseases of the Chestなど欧米の教科書にも記載され，世界的に知られるようになっていった。近年，DPBに関する欧文論文が増加しており，その大部分はわが国の著者によっている。このことは，DPBはわが国から世界に発信する学問であることを如実に示している。

くどう しょうじ：日本医科大学第四内科

## 2) 臨床診断基準の変遷

DPBの臨床診断基準は、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班（班長：本間日臣）による昭和55年（1980年）の「びまん性汎細気管支炎診断の手引（暫定案）」<sup>4)</sup>をもとに、昭和57年（1982年）に策定されたものが最初である。昭和61年（1986年）の第83回日本内科学会総会における本間日臣教授による宿題報告<sup>5)</sup>の中で、若干の追加項目と注を含む修正が提案され、慢性副鼻腔炎の既往ないし合併、寒冷凝集素価高値、HLA-Bw54（現在のB-54）等が言及された。平成7年（1996年）、厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班（班長：安藤正幸）によって、昭和57年の基準策定以来13年ぶりに改訂が行われた<sup>6)</sup>。ここでは、“呼吸細気管支を病変の主座とする”という誤解を招きやすい表現を“呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とする”に改めるとともに、慢性副鼻腔炎の合併や肺聴診所見等の臨床項目が改訂され、HRCTによる小葉中心性粒状陰影が加えられた。この頃すでに、かつて“不良の転帰をとる”とされた予後は、EM療法の導入によって著しく改善していた。さらに平成10年（1999年）、厚生省研究班（班長：工藤翔二）は臨床診断項目の重み付けと重症度分類を付加した再度の臨床診断基準改訂<sup>7)</sup>を行い、これが現在の臨床で用いられている。

## 2. 病因と遺伝性要因の探求

### 1) 副鼻腔気管支症候群の提唱と遺伝性要因研究の始まり

DPBの発症に遺伝性体質が関与していることは、いくつかの事実から示唆されてきた。その第1は、DPBのほとんどが慢性副鼻腔炎の合併ないし既往を有することである。これには、三上<sup>8)</sup>による副鼻腔気管支症候群の提唱とその視点からDPBを捉えようとする見解の果たした役割が大きい。これらは欧米のcystic fibrosisやimmotile cilia症候群にみられる慢性副鼻腔炎と同様

に、上気道から下気道に至るなんらかの気道防御機能障害の存在を想定したものであった。また、滝沢ら<sup>9)</sup>はDPBを“慢性気管支肺炎”として同様の考え方を示した。第2は、DPBの家族発症例の存在とわが国の副鼻腔気管支症候群における家族性因子の強さである。我々の成績<sup>10)</sup>では、DPBを含む副鼻腔気管支症候群50例中27例（54%）が、二親等以内の家族に副鼻腔炎ないし副鼻腔気管支症候群がみられた。第3は、DPBが人種特異性である可能性が強いと判断されたことである。90年代初頭まで欧米からはDPBの症例報告がみられず、わが国を除けば韓国<sup>11)</sup>、台湾<sup>12)</sup>に限られていた。第4は、モンゴリアンだけが保有するHLA抗原Bw54（現在のB-54）との相関がきわめて高かったことである<sup>13)</sup>。このことについて、我々は珪肺症に係わるBw-54保有者に関する笹月らの指摘<sup>14)</sup>に準じて、DPBを生体反応のhyperresponderにおける上・下気道の持続感染（副鼻腔気管支症候群）を基盤とする呼吸細気管支領域の特異な炎症反応（hyperresponse）と考えた。

### 2) 人種特異性に関する国際交流調査

1998年までに、東アジア地域以外からの本疾患の症例報告は18症例ときわめて少なく、うち9症例が日本人、韓国人及びアジア系移民であること、また、欧米の報告例の中には他疾患（組織標本検討会、97年2月、東京）や肺移植後症例、潰瘍性大腸炎合併例等の混在があることが明らかとなった。この頃は欧米では未だ、DPBを日本の風土病として症例報告に日本への旅行経験の有無を記載する<sup>15)</sup>ような時期でもあった。

一方、日本以外の東アジア地域からは韓国、台湾から報告例があるものの、中国大陸における実態は全く明らかでなかった。そのため厚生省（当時）特定疾患びまん性肺疾患調査研究班（班長：安藤正幸）は、東アジア地域の実態を明らかにするために、1993年から調査活動を開始し、中国事前調査（北京、95年）、日中合同DPB検討会（北京、96年）、韓国事前調査（ソウル、

97年)を経て、第38回日本呼吸器学会(会長:安藤正幸)において、シンポジウム“アジアにおけるDPB”が開催された(98年,熊本)<sup>16)</sup>。このシンポジウムでは、北京10例、ソウル40例、台北20例、香港10例など、これら諸都市におけるDPBの実態が報告された。また、cystic fibrosisは、このシンポジウムに参加した諸都市では欧米人以外には経験されていないことも明らかになった。

### 3) 疾患感受性遺伝子を求めて

このような臨床疫学的事実をもとに、今日、DPBを多因子疾患とみなす立場から、疾患感受性遺伝子の所在追求が進められてきた。従来、DPBはモンゴリアンのみが保有するHLA class I抗原B54との相関が知られていたが、わが国の慶長<sup>17)</sup>、韓国のPark<sup>18)</sup>らによる共同研究によって、日本人ではB54との相関を再確認するとともに、韓国人ではA11の頻度が高いこと、両国人に共通ハプロタイプB54-Cw1-A11が存在することが明らかになった。そして、この両国患者のHLAの差異の説明のために、DPBの主要な疾患感受性遺伝子が第6染色体短腕にあるHLA-A座とB座の間に存在し、進化の過程で日本人ではA11側、韓国人ではB54側に遺伝子組み替えが生じたのではないかとする仮説が提起された。この仮説に基づいて精力的に開始された疾患感受性遺伝子の探索によって、HLA遺伝子AB座間の未知領域200kBに相関の高い部分が認められ<sup>19)</sup>、現在までにいくつかの新たな遺伝子が発見されている。近い将来、何らかの疾患感受性遺伝子が明確になることが期待されるが、その保有ないし異常が気道防御系のいかなる障害要因として作用するかが次なる課題となるだろう。

### 3. エリスロマイシン療法の発見と予後の改善

かつて有病率10万対11.1、年間死亡率約10% (1980年)とされた本疾患は、エリスロマイ

シン少量長期療法の発見<sup>20)</sup>、二重盲検比較試験<sup>21)</sup>などの検証とその後の普及によって、5年生存率90%以上とその予後を著しく改善させ<sup>22)</sup>、DPBは早期に治療すれば治しえる疾患となった。本療法の詳細は本特集号の杉山論文に譲ることとし、ここでは概要のみ述べる。過去10年間の最も大きな研究テーマの一つは、エリスロマイシンを初めとする14員環マクロライドの作用機序であった<sup>23)</sup>。EM療法における臨床的な観察から、本剤が抗菌薬として作用しているのではないことが認識され、気道炎症病態への関わりが注目された。今日、気道上皮細胞のCl<sup>-</sup>チャンネル阻害による水分抑制<sup>24)</sup>とIL-8産生抑制による好中球集積抑制<sup>25, 26)</sup>が気道炎症病態に関わる最も主要な作用と考えられつつある。現在、エリスロマイシンなど14員環マクロライドは、IL-8 mRNAの発現に関わる転写因子NFκB及びAP-1を抑制することが明らかになっている<sup>27)</sup>。今後、細胞内シグナル伝達に関するさらなる研究を通して、ステロイドとどのように異なるのかなど、大きな関心を持たれている。

DPBの14員環マクロライド療法は、DPBの予後を改善させただけでなく、慢性気道炎症の病態解明と、細菌機能のモジュレーションを含めて気道における感染と炎症の理解について重大な転換をもたらし、慢性副鼻腔炎など気道炎症の他分野にも応用されている。さらに、本療法は米国内科専門医更新試験(2000年, Item<sup>33)</sup>)に出題されるなど世界的にも認められ、欧米におけるcystic fibrosisの治療への可能性からもクローズアップされることとなった。一方、マクロライド療法における薬理作用は、マクロライドの抗菌活性以外の新作用(novel action)として研究領域を広げ、インフルエンザ感染、急性肺傷害、癌転移などの抑制など、新たな臨床応用分野への研究が進められている。今後、薬剤の構造と活性の相関が明らかになることによって、抗菌活性のない抗炎症・免疫薬としての新たなマクロライドの創薬が期待されている。

## おわりに

DPBをめぐる30年余に及ぶわが国の研究は、日本から世界に向かって発信し続けてきた呼吸器領域における誇るべき研究の歴史である。疾患概念の確立、病因の解明、治療法の確立にいたる全ての領域と過程において、臨床に立脚した数多くの研究者が係わってきた。その歴史の節目節目には、呼吸器領域のこれからの臨床研究に役立つ多くの教訓が残されている。

## 文 献

- 1) 山中 晃, 他: 慢性気管支閉塞性疾患の問題点—とくにびまん性汎細気管支炎について—. 内科 23: 442-451, 1969.
- 2) Homma H, et al: Diffuse Panbronchiolitis: A disease of the transitional zone of the lung. Chest 83: 63, 1983.
- 3) Fraser RG, et al: Diagnosis and Diseases of the Chest, 3rd ed., WB Saunders, Philadelphia, p2224, 1990.
- 4) 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班: びまん性細気管支炎診断の手引, 厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班, 昭和55年度研究報告書, p13, 1981.
- 5) 本間日臣: 宿題報告; びまん性汎細気管支炎. 日内会誌 75: 1347, 1986.
- 6) 工藤翔二: びまん性汎細気管支炎診断の手引き, 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成6年度研究報告書, p〇, 1995.
- 7) 中田紘一郎: DPBの診断指針改訂と重症度分類策定, 厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会, 平成10年度報告書, p109, 1999.
- 8) 三上理一郎: 気道感染症における上気道と下気道の相関—いわゆる副鼻腔・気管支症候群における共通障害因子へのアプローチ. 日気食会報 26: 74, 1975.
- 9) 滝沢敬夫: 細気管支炎. 日本医事新報 2626: 3, 1974.
- 10) 工藤翔二, 他: 副鼻腔気管支症候群における細気管支病変の臨床的意義とその成因. 日本臨床 36: 2484, 1978.
- 11) Kim YW, et al: The first report of diffuse panbronchiolitis in Korea: five case reports. Internal Medicine 31: 695-701, 1992.
- 12) Chu YC, et al: Diffuse panbronchiolitis report of a case. Journal of the Formosan Medical Association 91: 912-5, 1992.
- 13) Sugiyama Y, et al: Analysis of HLA antigen in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 141: 1459, 1990.
- 14) 笹月健彦: 胸部疾患と遺伝. 日胸疾会誌 25: 3, 1987.
- 15) Fitzgerald JE, et al: Diffuse panbronchiolitis in the United States. American Journal of Respiratory & Critical Care Medicine 154: 497-503, 1996.
- 16) Symposium "Diffuse Panbronchiolitis in Asia (President: Ando M. Chairpersons: Kudoh S, Zhu YJ)", 日本呼吸器学会雑誌 36(増): 103-108, 1998.
- 17) Keicho N, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 158: 846-850, 1998.
- 18) Park MH, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Koreans. Am J Respir Crit Care Med 159: 526-9, 1999.
- 19) Keicho N, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. Am J Hum Genet 66(2): 501-7, 2000 Feb.
- 20) 工藤翔二, 他: びまん性汎細気管支炎にたいするエリスロマイシン小量長期投与の臨床効果—4年間の治療成績. 日胸疾会誌 25: 632-642, 1987.
- 21) 山本正彦, 他: DPBに対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討, 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班, 平成2年度研究報告書, p18, 1991.
- 22) Kudoh S, et al: Improvement of survival inpatients with diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 157: 1829-32, 1998.
- 23) Kudoh S: Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. Current Opinion in Pulmonary Medicine 4: 116-121, 1998.
- 24) Tamaoki J, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur Respir J 5: 234-238, 1992.
- 25) Kadota J, et al: A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 147: 153-159, 1993.
- 26) Takizawa H, et al: Erythromycin Modulates IL-8 Expression in Human Bronchial Epithelial Cells: Studies with Normal and Inflamed Airway Epithelium. Am J Respir Crit Care Med 156: 266-271, 1997.
- 27) Desaki M, et al: Erythromycin suppresses nuclear factor-kappaB and activator protein-1 activation in human bronchial epithelial cells. Biochemical & Biophysical Research Communications 267: 124-820, 2000.