

### 4. びまん性汎細気管支炎とマクロライドの新作用

日本医科大学内科学第四 工藤 翔二

**Key words** : びまん性汎細気管支炎, DPB, エリスロマイシン療法, マクロライド新作用

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、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1984年、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、予後の著しい改善をもたらした。同時に、慢性気道感染症の病態解明、特に気道炎症の役割に関する研究の進歩と14員環、15員環マクロライドが有する抗菌活性以外の新作用に係わる研究領域に新たな展開をもたらした。

#### 1. DPBの疾患概念の確立と普及

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胞道や壁内には泡沫細胞の集簇がみられ、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。1969年、本間、山中らによって、このような病理組織学的特徴を持った疾患が、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>。90年代にはいるとFreser & ParéのDiagnosis and Diseases of the Chestをはじめ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。

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)」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>3)</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>4)</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、若干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。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を行い現在用いられている。

## 2. 病因と遺伝性要因の探求

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>4)</sup>による副鼻腔気管支症候群の提唱とその視点からDPBを捉える見解の果たした役割が大きい。すなわち、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ようとするものであった。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>5)</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、台湾に限られていた。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>6)</sup>。この様な理由から、われわれはDPBを何らかの遺伝性要因に基づく生体反応のhyperresponderにおける、上・下気道の持続感染(副鼻腔気管支症候群)を基盤とした呼吸細気管支領域の特異な炎症反応(hyperresponse)と考えた。

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、韓国人など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の混在があることが明らかとなった。一方、95年に始まる日本以外の東アジア地域の国外調査活動を経て開催したシンポジウム“アジアにおけるDPB”<sup>7)</sup>において、北京10例、ソウル40例、台北20例、香港10例が報告された。その後中国

で40例、韓国で130例以上が報告され、さらにシンガポール、ベトナムでもDPBが認められている。これらは、DPBが東アジア地域に集積する人種依存性疾患であることを示すものである。

以上のような臨床疫学的事実をもとに、これまで責任遺伝子の所在追求が進められてきた。従来、DPBはモンゴリアンが保有するHLA Class1抗原B54との相関が知られていたが、わが国の慶長<sup>8)</sup>、韓国のPark<sup>9)</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との相関が高いこと、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り、この差異の説明のためにDPBの主要疾患感受性遺伝子が第6染色体HLA遺伝子A座とB座の間に存在し、日本人、韓国人の進化の過程における遺伝子組み替え部分の違いによって生じたのではないかという仮説が提起された。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A、B座間の未知領域200kBに相関の高い部分が認められ<sup>10)</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。

## 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、たまたま遭遇した1症例を端緒とする著者らのエリスロマイシン少量長期療法の発見<sup>11)</sup>、二重盲検比較試験などの検証<sup>12)</sup>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た<sup>13)</sup>。今日、DPBは早期のエリスロマイシン(EM)など14員環マクロライドおよび15員環マクロライドによる治療によって治しえる疾患となった。

過去10年間の最も大きな研究テーマの一つは、DPBの治療における14員環及び15員環マクロライドの作用機序であった。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<sup>14,15)</sup>。今日、気道上皮細胞のCl<sup>-</sup>チャンネル阻害による水分泌抑制<sup>16)</sup>とIL-8

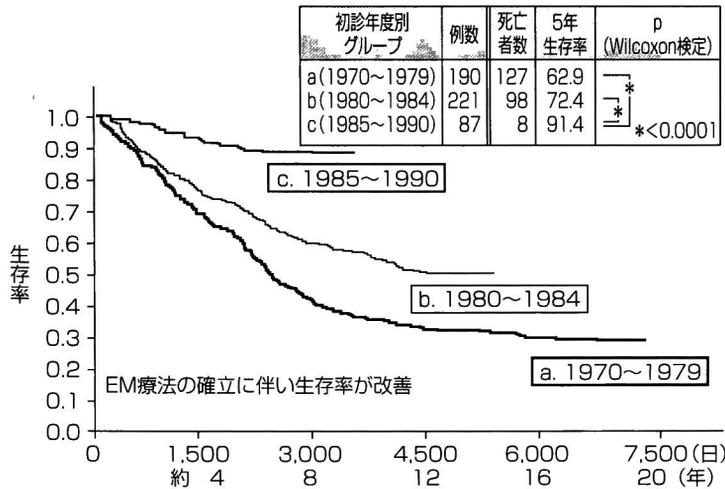


図 1 . DPB患者の初診年度別生存率の推移

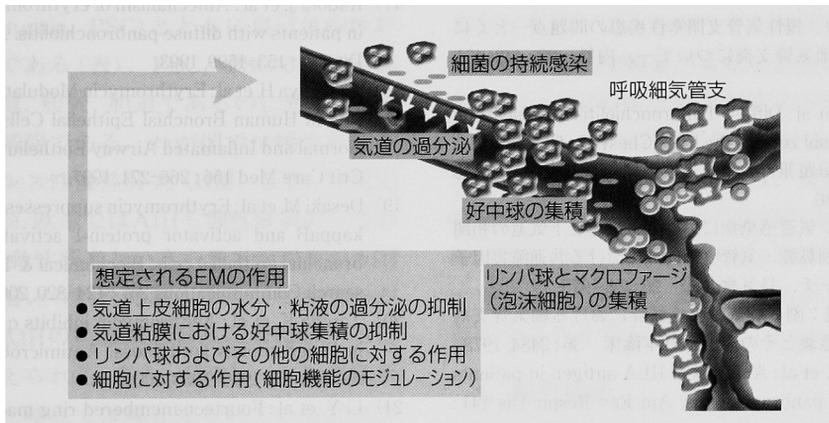


図 2 . DPBの病態からみたEMの作用機序をめぐる主たる焦点

産生抑制による好中球集積抑制<sup>17, 18)</sup>が気道炎症病態に関わる最も主要な作用と考えられ、気道上皮細胞におけるIL-8 mRNAの発現に関わる転写因子NF $\kappa$ B及びAP-1を抑制することも明らかになった<sup>19)</sup>。さらに最近、緑膿菌のバイオフィルム形成等に関連する細菌相互の情報伝達機構であるquorum sensing機構の抑制<sup>20)</sup>など細菌機能の非毒化の作用が明らかになった。

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, Item33)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 actions)として研究領域を広げ、インフルエンザ感染、急性肺傷害<sup>21)</sup>、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<sup>22)</sup>。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り、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) 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.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) Sugiyama Y, et al: Analysis of HLA antigen in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 141: 1459, 1990.
- 7) 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.
- 8) Keicho N, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 158: 846-850, 1998.
- 9) Park MH, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Koreans. Am J Respir Crit Care Med 159: 526-529, 1999.
- 10) Keicho N, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. Am J Hum Genet 66 (2): 501-507, 2000.
- 11) 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.
- 12) 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, 1991, 18.
- 13) Kudoh S, et al: Improvement of survival inpatients with diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 157: 1829-1832, 1998.
- 14) Kudoh S: Erythromycin treatment in diffuse panbronchiolitis. Current Opin Pulm Med 4: 116-121, 1998.
- 15) Keicho N, Kudoh S: Diffuse panbronchiolitis—Role of macrolides in Therapy. Am J Respir Med 1: 119-131, 2002.
- 16) Tamaoki J, et al: Erythromycin inhibits Cl secretion across canine tracheal epithelial cells. Eur Respir J 5: 234-238, 1992.
- 17) Kadota J, et al: A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am Rev Respir Dis 147: 153-159, 1993.
- 18) 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.
- 19) 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.
- 20) Tateda K, et al: Azithromycin inhibits quorum sensing in Pseudomonas aeruginosa. Antimicrob Agents Chemother 45: 1930-1933, 2001.
- 21) Li Y, et al: Fourteen-membered ring macrolides inhibit vascular cell adhesion molecule 1 messenger RNA induction and leukocyte migration: role in preventing lung injury and fibrosis in bleomycin-challenged mice. Chest 122: 2137-2145, 2002.
- 22) Kudoh S, et al: Novel activity of Erythromycin and its derivatives. Omura S, ed. Macrolide Antibiotics, 2nd ed. Academic Press, 533-569, 2002.