

「最終の講義」抄録



私が歩んだ呼吸器学  
—新展開を期待して—

久保 恵 嗣  
信州大学医学部内科学第一講座

## 久保 惠 嗣 (くぼけいし) 教授 略歴

昭和23年7月生まれ

本籍地 三重県

### [職歴等]

- 昭和49年(1974年)3月 信州大学医学部医学科卒業
- 昭和49年(1974年)6月 信州大学医学部第一内科入局
- 昭和61年(1986年)5月～昭和62年(1987年)7月  
米国テネシー州 Vanderbilt 大学医学部呼吸器内科に留学
- 昭和63年(1988年)5月 信州大学医学部講師(第一内科)
- 平成11年(1999年)9月 信州大学医学部教授(内科学第一講座)
- 平成20年(2008年)6月～平成23年6月, 医学部長
- 平成21年(2009年)10月～平成23年9月, 信州大学副学長
- 平成25年(2013年)3月31日 勸奨退職

### [資格等]

- 内科認定医, 総合内科専門医 (FJSIM)
- 呼吸器専門医・日本呼吸器学会指導医
- 感染症専門医・日本感染症学会指導医
- 日本臨床腫瘍学会暫定指導医
- FACP (Fellow of American College of Physicians)
- FCCP (Fellow of American College of Chest Physicians)

### [主な所属学会等] (平成25年1月現在)

- 日本内科学会 (理事, 評議員)
- 日本呼吸器学会 (筆頭常務理事, 代議員)
  - 第48回 臨床呼吸機能講習会会長 (平成20年8月, 軽井沢町)
  - 第50回 日本呼吸器学会学術講演会会長 (平成22年4月, 京都市)
- 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会 (理事長, 支部長, 評議員)
  - 第21回 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会会長 (平成23年11月, 松本市)

### [主な著書]

- ・久保惠嗣: 肺循環障害. 杉本恒明, 矢崎義雄 (編), 内科学 第九版, pp.736-745, 朝倉書店, 2007
- ・久保惠嗣: V.肺循環とガス交換. A.肺循環. 小澤澗司, 福田康一郎 (総編集): 標準生理学 第7版, pp.609-683, 医学書院, 2009
- ・久保惠嗣: 第14章 肺水腫, 清水英治, 藤田次郎 (監訳): フレイザー呼吸器病学エッセンス, pp.665-689, 西村書店, 2009
- ・久保惠嗣: 薬剤性肺障害, 薬剤性肺炎. 金澤一郎, 永井良三 (総編集): 今日の診断指針. 第6版, pp.973-977, 医学書院, 2010
- ・久保惠嗣, 藤田次郎 (編): 間質性肺疾患診療マニュアル. 南江堂, 2010

# 私が歩んだ呼吸器学 —新展開を期待して—

久保 惠 嗣

信州大学医学部内科学第一講座

最終の講義の前半は、私が会長として主催した第50回日本呼吸器学会学術講演会(図1)での会長講演の内容を紹介し、後半は私(教室)の今までの研究を踏まえて今後の呼吸器学での新展開を期待する、という内容で、I 呼吸器学の重要性、II (自身の) 研究の歩み、III 呼吸器学に新展開を期待する、IV 最後に、について話した。これらを概説したい。

## I 呼吸器学の重要性

私が考える呼吸器学の特徴は、①扱う領域は多くの分野を含む、②今後増加する疾患が多く含まれる、③呼吸管理を扱う、④研究範囲は遺伝子・細胞から在宅医療まで非常に幅広い、⑤本邦では胸部CTの普及が著しい、である。

呼吸器病学が扱う疾患は、喘息や膠原病肺で代表されるアレルギー・免疫性疾患、感染症、悪性腫瘍の3大疾患に加え、特有の疾患として、COPD(慢性閉塞性肺疾患)、間質性肺疾患、肺循環障害(ARDS、肺高血圧症、肺塞栓症、など)、胸膜疾患、縦隔疾患、睡眠時無呼吸症候群(SAS)、職業性呼吸器疾患(塵肺、アスベスト関連疾患、など)、などがある。さらに、肺には全ての臓器の血液が集まることより、膠原病および類縁疾患の対象臓器であり、腎疾患に併存する疾患(肺腎症候群)があり、急性呼吸窮(促)迫症候群(ARDS)のように他の臓器の異常が反映される。肺は全身疾患の鏡(The lung is a mirror of systemic disease)と言われる所以である。

これらの疾患の多くは今後増加する。例えば、喘息は先進諸国では減ることはない。COPDの世界における死因の順位は1990年の6位から2020年には3位となると予想されている。この2020年の死亡順位の4位は呼吸器感染症、5位は肺癌で、上位を呼吸器疾患が占め、今後呼吸器疾患が重要になることは間違いない。

呼吸管理は呼吸器学の一分野であり、欧米では呼吸器内科医が集中治療分野で中心的な役割を果たしている。それは、呼吸器分野のトップジャーナルである米国胸部疾患学会の機関誌 American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine に critical care が含まれていることから理解される。しかし、日本呼

吸器学会の会員数は、呼吸器内科医の需要に比しかなり少なく、現状は呼吸器疾患に対応するのが精一杯である。今後、会員数を増やし欧米のようにこの分野にも積極的に参加する必要がある。

気管支肺胞洗浄(BAL)や経気管支的生検で、病変部位から組織、細胞、試料の採取が比較的容易であり研究に供することが可能である。また、在宅酸素療法は多くの在宅医療の中で最初にその有用性が証明された治療法である。

本邦のCT装置の普及率はOECD(経済協力開発機構)の中でずば抜けている(図2)。機器の開発も盛んで現在320列のMDCTが上市され、今後もこの傾向は止まらないだろう。高分解能CT(HRCT)は呼吸器学を大いに発展させた。病理像とHRCT画像は一致し、末梢気道や間質性病変の解析に役立っている。肺癌CT検診の有用性が示されている。CTと胸部エックス線写真(CXR)で発見された病期I期

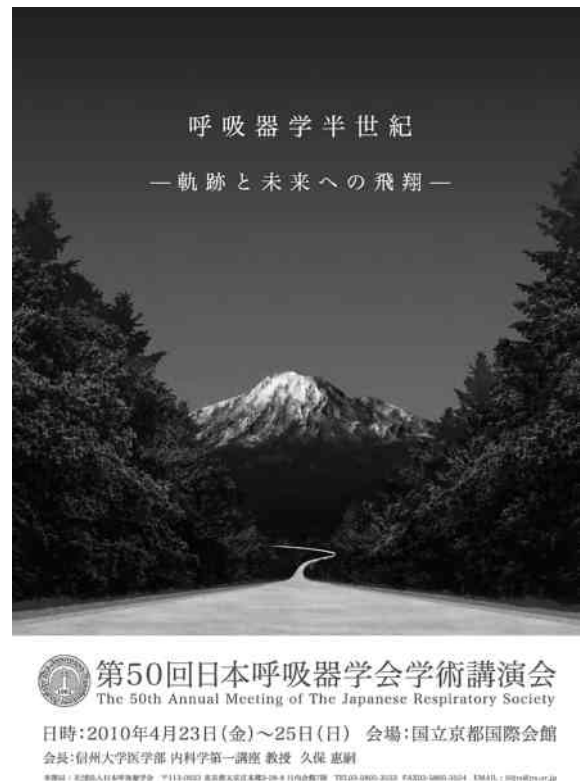


図1

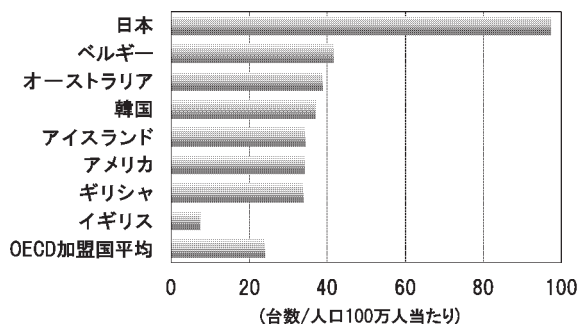


図2

の肺癌の手術成績を比較すると、5年生存率はCT 検診発見例ではCXRのそれに比し12%向上したとの成績 (N Engl J Med 2006; 355: 1763-1771) がある。

## II (自身の) 研究の歩み

私(教室)の研究の歩みを紹介したい。主なもののみ列挙する。

### 1) 肺循環障害

- 高地肺水腫 (HAPE, high-altitude pulmonary edema) の病態解明

HAPE 既往者は、健常登山者に比し、低酸素性肺血管攣縮反応 (HPV) に対する反応がより強く、HPV の軽減作用を有する一酸化窒素 (NO) の産生が遺伝的に低いことを明らかにした。この結果、欧米に比し比較的低位 (2,600 m~3,000 m) で発症する本邦では、HPAE を発症しやすい個体の存在と HAPE 発症機序の一端を明らかにした。

- 重症肺気腫症例における肺高血圧発症の機構の解明

重症肺気腫に対し肺容量減少術を施行した症例の肺血管を正常の呼吸機能を有する対象群のそれと比較検討した。前者では、肺動脈壁の壁は有意に厚く、肺動脈圧は安静時には壁肥厚の程度と相関しないが、労作時では明らかに上昇し、その度合いは壁肥厚の程度と有意に相関した。

- ARDS の実験的・臨床的研究

肺水腫の有用な実験モデルである慢性肺リンパ瘻を作成した覚醒時綿羊を用いた実験を行った。このモデルに大腸菌由来のエンドトキシンを静脈内投与すると好中球の肺への集簇 (血中白血球の減少)、透過性亢進型肺水腫および肺動脈圧の上昇などヒトの ARDS と同様の病態を呈し ARDS の有用な実験モデルである。代表的な成果として、選択的好中球エラストラーゼ阻害剤 (ONO-5046) の前投与がこれらの変化をほぼ抑制し、ARDS を適応とする sivelestat の開発に繋

がった。

エンドトキシン吸着カラムを ARDS 症例に応用し、ある程度の有用性を証明した。

### 2) 呼吸器感染症

主な研究は以下の3つである。

- 肺非結核性抗酸菌症、特に肺 MAC (*Mycobacterium avium*-complex) 症の病態解析 (後ほどⅢ. 呼吸器学に新展開を期待する、の項で詳述したい)。
- 呼吸器感染症の起炎病原体検出のためのマイクロサンプリング (MS) 法の有用性

気管支鏡下 MS 法を用いることにより肺炎局所の起炎病原微生物の定量的診断が可能であることを証明した。

- 新型インフルエンザ肺炎重症例の解析

2009年新型インフルエンザ流行時に発症した重症肺炎9例の解析を行った。BAL 施行例では出血性肺炎であった。予後は良好であった。

### 3) キノコ栽培者での過敏性肺 (臓) 炎 (HP)

本邦での HP は殆どが夏型過敏性肺炎で *Trichosporon cutaneum* に感作されて発症する。長野県では夏型過敏性肺炎は少なく、キノコ (主にシメジ) 栽培従事者で HP が発症することを明らかにした。

### 4) 厚労省難治性疾患克服研究事業「呼吸不全に関する調査研究」班での研究

平成14年度-19年度の同研究班の主任研究者を務め幾つかの成果が得られた。

- COPD の亜型の頻度・病態を明らかにした。気道病変優位型が21.7%、気腫優位型が49.4%および混合型が24.4%であった。
- この研究から気腫合併肺線維症 (CPFE) の存在が明らかとなった (後ほどⅢ. 呼吸器学に新展開を期待する、の項で詳述したい)。
- リンパ脈管筋腫症 (LAM) の疫学調査および診断基準等の作成

難治性希少疾患である LAM の全国的な疫学調査を行い発症頻度を1.2~2.3人/100万人/年と推定した。この調査を基に診断基準を作成し、2009年10月 LAM が厚労省特定疾患治療研究事業の対象疾患として認定され医療費の公費助成が実現した。

- 睡眠時無呼吸症候群 (SAS)、肥満低換気症候群

本邦の SAS 患者は欧米に比し肥満者が少ない。その理由の一つに顔面骨格の特徴があるのではないかと推定された。さらに動脈硬化性疾患との関連を明らかにし、簡易スクリーニングの装置を開発した。



### 5) 胸部悪性腫瘍

肺癌, 胸腺癌に対する化学療法(殺細胞性化学療法/分子標的治療薬)の臨床研究, 末梢型早期・小型肺癌に対する気管支鏡下アブレーション治療の開発を行った。

### 6) エポックメイキングな症例

#### ・本邦初の本格的な生体肺移植症例

当時24歳, 原発性線毛機能不全症の女性患者で, 気管支の線毛の機能不全により幼少時より気道感染, 肺炎を繰り返して肺移植以外に救命できない手段がないと判断し, 岡山大学附属病院へ搬送し1998年10月28日患者の妹の右下葉を右肺に母の左下葉を左肺として移植した。患者は現在も元気でほぼ通常の日常生活を過ごしている。本手術の成功が本邦での肺移植の大きな推進力となった。

#### ・IgG4関連肺疾患

(後ほどIII. 呼吸器学に新展開を期待する, の項で詳述したい)

### 7) ガイドライン等の作成

作成委員会の委員長として, 「ALI/ARDS 診療のためのガイドライン」初版(2005年10月1日)および第2版(2010年10月1日), 薬剤性肺障害の評価, 治療についてのガイドライン(2006年4月1日), 薬剤性肺障害の診断・治療の手引き(2012年5月30日), 重篤副作用疾患別対応マニュアル(非ステロイド抗炎症薬(NSAIDs)による喘息発作, 間質性肺炎, ALI/ARDS, 肺水腫, 胸水貯留・胸膜炎, 急性好酸球性肺炎, 肺胞出血)(2007年~2010年)の作成に関わった。

## III 呼吸器学に新展開を期待する

今後下記のような疾患での研究・診療の展開を期待したい。

### 1) リンパ脈管筋腫症(LAM)

現在, mTOR 阻害薬であるラパマイシンを用いた医師主導型治験へ参加している。今後, LAM 診療の拠点化を目指したい。

### 2) 気腫合併肺線維症(CPFE)の病態解明

先に述べた COPD の病型を検討した際, 気腫病変を有する141例中8例(5.7%)に肺線維症が合併していた。ほぼ同時期に Cottin ら(Eur Respir J 2005; 26; 586-593)が上肺野に気腫病変, 下肺野に間質性肺炎/肺線維症を呈する気腫合併肺線維症(combined pulmonary fibrosis and emphysema, CPFE)の概

念を提唱した。我々はCPFEの臨床像を気腫優位 COPD, 特発性肺線維症(IPF)と対比し検討した。CPFE47例の検討では, 大部分が重喫煙者の男性で, 呼吸機能上①気流制限や肺過膨張所見が軽度(簡易呼吸機能検査はほぼ正常), ②肺拡散能(DLco)が著明に低下, ③労作時の低酸素血症(6分間歩行試験でSpO<sub>2</sub>の低下)が顕著, の特徴を呈した。肺癌を半数弱(22例, 46.8%)に合併(扁平上皮癌が多い)した。KL-6が高値であった。また, 他施設の検討では, 経過中肺線維症の増悪を来すことが多く, IPF 単独よりも予後不良である, 肺高血圧症の合併が多い, などの特徴を有する。CPFEの発症機序, 定義, 治療などにつき今後の検討が必要である。

### 3) 肺非結核性抗酸菌症(肺NTM症)

非結核性抗酸菌症(non-tuberculous mycobacterium, NTM)は環境常在菌で土壌や水回りに生息しヒトに感染する。結核菌と異なり空気感染しない。AIDSに合併する全身播種型MAC症以外は殆どが呼吸器感染症である。従来は, 陳旧性肺結核, 気管支拡張症などの基礎疾患を有する肺に合併するとされていたが, 1989年Princeらは, 基礎疾患のない肺に発症する一次型肺NTM症を報告(NJ Engl J Med 1989; 321: 863-868)した。我々も本症の臨床像, 治療などを研究した。172例の肺NTM症を検討した結果, MAC症が163例(94.8%)であり, この内一次型肺MAC症が72例(44.2%)であった。一次型肺MAC症は, 90%以上は中高年の女性に好発し, 咳・痰・血痰などの呼吸器症状が少なく, 胸部CTの異常影で発見されることも多い。胸部HRCT画像が特徴的で小葉中心型の結節影, (細)気管支拡張が主に区域2, 3, 4, 5(右>左)に分布する。肺MAC症の経過上, 非増悪(40%)と増悪(60%)を見極めることが重要である。増悪例では空洞影が拡大し呼吸不全を呈することもある。増悪例では症状が強く, CT像で空洞影や浸潤影を呈し, 気管支鏡下MS法で検討すると病変局所のMAC量が有意に多かった。

全国的に肺MAC症は増加している。当科の検討でも最近10年間で約5倍(2002年13例~2010年65例)に増加していた。肺MAC症は治療に難渋することが多く, 早期から治療すべき症例を見極めることが重要であることを強調したい。

### 4) IgG4関連肺疾患(IgG4-RD)

自己免疫性肺炎ではIgGのサブクラス4(IgG4)の高値が特徴的である(N Engl J Med 2001; 344:

732-738) が、その後、脾臓のみならず多くの臓器・組織に IgG4陽性形質細胞やリンパ球の浸潤がみられることが明らかになった (IgG4関連疾患, IgG4-RD)。我々は当初から IgG4-RD の呼吸器病変 (IgG4関連呼吸器疾患, IgG4-RRD) に注目し研究してきた。平成24年度～25年度、厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業「IgG4関連疾患に関する調査研究」班 (研究代表者京都大学千葉勉) の IgG4関連呼吸器領域分科会の主任として IgG4-RRD の病態解明と診断基準の作成に関与している。現在、以下のような診断基準 (案) を作成した。① 画像所見上、胸郭内病変、すなわち、肺門縦隔リンパ節腫大、気管支壁/気管支血管束の肥厚、小葉間隔壁の肥厚、結節影、浸潤影、胸膜病変のいずれかを認める、② 血清 IgG4 が高値 (135 mg/dl 以上)、③ 病理組織学的に著明なリンパ球、形質細胞の浸潤と線維化があり、IgG4陽性形質細胞浸潤 (IgG4/IgG > 40 %, または IgG4 > 10 cells/HPF) があり、④ 他臓器にて IgG4-RD の基準を満たす。今後、日本呼吸器学会での議論を得て最終案を作成したい。

#### 5) 薬剤性肺障害

平成19年度以降、厚生労働科学研究費補助金医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業から薬剤性肺障害の研究に関する科研費を得て、本症の病態解析に取り組んでいる。2002年7月世界に先駆け本邦で上市された進行肺癌を適応とした分子標的治療薬 gefitinib による急性肺障害・間質性肺炎 (ILD) が多発し大きな社会問題となり薬剤性肺障害が注目された。その後も抗がん薬や分子標的治療薬、生物学的製剤を含む抗リウマチ薬の開発・上市が相次ぎ、本症は減ることなく今後も増加することが予想されている。

薬剤性肺障害発症の国際比較の研究により、gefitinib, bleomycin, leflunomide, bortezomib, erlotinib では、欧米に比し、7～1,000倍高頻度にILDを発症することが明らかになった。

進行腎癌に適応のある分子標的治療薬 mTOR 阻害薬による間質性肺炎は、gefitinib や erlotinib でのそれと全く異なった病態を呈する。すなわち、発症頻度は、国際間で差異はないものの、胸部 HRCT で解析すると50%以上に達するとの報告がある。副腎皮質

ステロイドに対する反応は良好であり薬剤中止のみで経過する例も多く、死亡率も少ない。

一般にびまん性肺障害 (DAD) を呈する呼吸器疾患は治療抵抗性で予後不良得あるが、薬剤性肺障害でも同様である。DAD の病態は HRCT である程度診断可能であり、CT の有用性を強調したい。

薬剤性肺障害は呼吸器内科のみでなく、多くの領域で遭遇する病態であり、日本人で発症が多い理由など研究すべき課題は多い。

#### 6) 肺高血圧症 (PH)

現在、肺動脈性肺高血圧症 (PAH) の治療薬は、持続点滴静注が必要である PGI<sub>2</sub> 製剤 (epoprostenol) に加え、経口薬である PGI<sub>2</sub> 誘導体 (beraprost), エンドセリン受容体拮抗薬 (bosentan, ambrisentan), PDE-5阻害薬 (sildenafil, tadalafil) などが開発・上市され、新規薬剤も開発中であり、PH に対する治療の選択肢が広まった。呼吸器疾患では PH の合併は予後悪化の重要な因子であり、今後呼吸器疾患における PH の病態を解析し適切な治療法を展開することが課題である。

### IV 最後 に

これから医学・医療を目指す医学生、若き医師に次の言葉を贈りたい。

- 患者の言葉に耳を傾けなさい。患者が診断を教えてくださいのだから。

(米国臨床医学の父、ウィリアム・オスラー)

- 私は症候を天与の黙示として大切に取り扱い、その意味づけに心を砕くべきだと思う。治療はその結果によって自分の考えた診断が正しいか或いは誤っていて変更しなければならぬかに関し吟味する大切な手掛かりとしたい。……

(信州大学内科学第一講座初代教授、戸塚忠政)

- 患者に学ぶ。

(前熊本大学医学部内科学第一講座教授、安藤正幸)

謝辞：私の最終の講義は、研究・診療を支えて頂いた内科学第一講座の諸君、第一内科同窓会の先生方の努力の結晶であり、この場を借りて厚く御礼したい。

(平成25年3月)