

What's new? 一研究室探訪一

信州大学医学部内科学第一教室 (呼吸器・感染症内科)

花岡 正幸

呼吸器・感染症内科は扱う領域が広く、研究対象も気道系疾患、間質性肺疾患、肺循環障害、アレルギー、悪性腫瘍、そして感染症と多岐にわたる。当科における多様な研究のうち、厚生労働科学研究費により遂行中の臨床研究を紹介する。

1. 薬剤性肺障害に関する包括的研究

近年、新規抗がん薬、抗リウマチ薬、分子標的薬などの上市が相次ぎ、それに連れて薬剤性肺障害の報告が増加している。しかし、薬剤性肺障害に明確な診断基準はなく、既存の肺病変の悪化や感染症など、他疾患と鑑別が難しい症例も少なくない。さらに、その発生頻度を国際比較すると、プレオマイシン (プレオ[®]) で約1,000倍、レフルノミド (アラバ[®]) で約70倍、ゲフィチニブ (イレッサ[®]) で約10倍、海外よりも国内で頻度が高い。そこで、薬剤性肺障害の臨床像と遺伝的背景を明らかにするため、国立医薬品食品衛生研究所や複数の大学、あるいは信州大学法医学教室と共同研究体制を構築し、包括的な研究を進めている。予備的な全ゲノム網羅的相関解析による遺伝子解析において、薬剤性肺障害と関連する候補遺伝子が8種類見つかった。このうち、human immunodeficiency virus type I enhancer binding protein 3 (HIVEP3) 遺伝子と nonmetastatic cells 7 (NME7) 遺伝子が発症群に特に強い相関を示し、薬剤性肺障害の発症機序の解明や遺伝マーカーの確立に道が開けた。

2. 気腫合併肺線維症 (combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) など呼吸不全に関する調査研究

CPFE は、胸部画像上、上葉に優位な肺気腫と下葉に優位な線維化を認める疾患概念で、2005年に提唱された。当科における CPFE の臨床像を解析したところ、ほとんどが男性喫煙者で、COPD に比べて気流閉塞や肺過膨張が比較的軽度にもかかわらず、ガス交換障害が顕著で、さらに労作時低酸素血症が高度であった。特筆すべきは46.4%に肺癌を合併したことであり、当初から報告されている肺高血圧症とともに、肺癌に細心の注意が必要と考えられた。さらに、外科的切除にて得られた気腫部と線維化部の肺組織をマイクロアレイにて比較したところ、まったく異なる遺伝子発現パターンを示した。同一患者の肺内でも、異なる遺伝子により異なる病態が形成される事実が明らかとなった。

3. IgG4関連肺疾患に関する調査研究

IgG4関連疾患は血清 IgG4が高値を示し、リンパ球と IgG4陽性形質細胞の著しい浸潤と線維化により、同時性あるいは異時性に全身諸臓器の腫大や結節・肥厚性病変などを認める原因不明の疾患である。当科では、IgG4関連疾患の肺病変に関し、臨床像の解明と診断基準の作成に参画してきた。IgG4関連肺疾患は、主に気管支血管束、小葉間隔壁・肺胞隔壁などの間質および胸膜に病変を認め、縦隔・肺門リンパ節腫大を高率に伴う。ときに喘息様症状を認め、気管支喘息として治療されていた症例もある。鑑別は悪性腫瘍、サルコイドーシス、膠原病、感染症などであるが、特にサルコイドーシスとの異同に関し、臨床的検討を進めている。

4. リンパ脈管筋腫症 (lymphangiomyomatosis : LAM) の診断基準の作成とシロリムスの医師主導治験

LAM は、平滑筋様の腫瘍細胞 (LAM 細胞) が肺やリンパ節などで増殖し、肺に多発性嚢胞を形成する、進行性かつ全身性の難治性疾患である。主として妊娠可能年齢の女性に発症し、進行に伴って気胸の反復、労作時呼吸困難、咳嗽、血痰、乳び胸水などを認める。治療としては、対症療法、ホルモン療法、在宅酸素療法などが行われるが、進行例では肺移植の適応になる。当科は、LAM 症例の全国集計の中心となり、診断基準の作成を主導してきた。また、海外で mTOR 阻害薬であるシロリムスの有効性が報告されたのを機に、わが国で始まったシロリムスの医師主導治験にも参加した。2年間にわたる治験の結果、シロリムスの LAM に対する有効性・安全性が証明され、本年7月に厚生労働省から承認された。