

【第128回生涯教育講座】

多元的なアプローチが必要な主要呼吸器疾患

いそ べ 部 たけし 威 つ ばた 端 ゆ かり 由佳里

キーワード：precision medicine, multimorbidity, respiratory medicine,
Disease management program, Older hospitalized patients,
Multimorbidity

要 旨

呼吸器の主要な疾患としては、慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease：COPD）、気管支喘息、間質性肺炎、肺癌、肺炎、呼吸不全などが挙げられる。いずれの疾患についても診療ガイドラインが出版され、日常診療に反映されている。治療の進歩はめざましく、難治性疾患である間質性肺炎に対する抗線維化薬、進行肺癌に対する分子標的治療薬や免疫チェックポイント阻害薬が臨床導入され、長期生存が可能な症例が増加している。気管支喘息では、吸入ステロイドに加えて、抗体療法や気管支サーモプラスティ等の治療選択肢が加わった。

また、人口の高齢化に伴って、呼吸器疾患の罹患者も高齢化している。一方で医学の進歩に伴い呼吸器疾患が長期にコントロール可能となり、経過中に第二、第三の主要呼吸器疾患を合併する例も認められる。ゲノム医療実用化が始まり、患者個人から得られる遺伝子情報を含む多くの情報から最善の医療を提供し、患者のニーズやライフステージに応じたトータルケアとプレジジョン・メディシンが、癌に限らず慢性疾患の治療や予防に寄与する。本稿では呼吸器の主要疾患に対する治療の進歩を概説するとともに今後の将来展望について述べたい。

は じ め に

主要呼吸器疾患としては、慢性閉塞性肺疾患（Chronic obstructive pulmonary disease:

Takeshi ISOBE et al.

島根大学内科学講座呼吸器・臨床腫瘍学
連絡先：〒693-8501 島根県出雲市塩冶町89-1
島根大学内科学講座

COPD)、気管支喘息、間質性肺炎、肺炎、肺癌、呼吸不全などが挙げられる。いずれの疾患についても診療ガイドラインが出版され、日常診療に反映されている。各疾患の治療の進歩はめざましく、なかでも肺癌に対する分子標的治療薬、免疫チェックポイント阻害薬が臨床導入され、難治癌とされてきた肺癌の疾患概念が変わるような長期

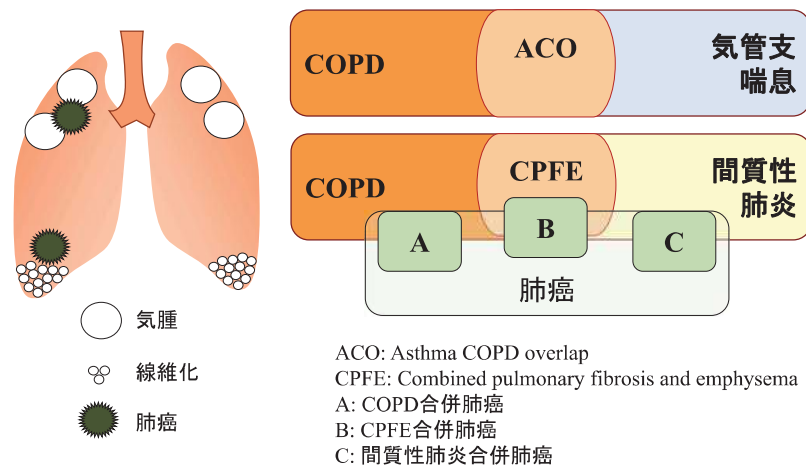


図1 多元的呼吸器疾患の概念図

生存が可能な症例が増加している。気管支喘息では、吸入ステロイドに加えて、抗体療法や気管支サーモプラスティ等の治療選択肢が加わり、気管支喘息の発作のために救急外来や予定外受診をする頻度が激減し、気管支喘息の死亡者はピークであった1950年の16,233名から2016年には約10分の1の1,454名へと低下している（政府統計）。難治性疾患である特発性肺線維症に対する抗線維化薬が使用可能となり、肺活量の経年的低下や、死に直結する急性増悪を抑制し、初めて有効な治療薬が誕生した。抗線維化薬は他の間質性肺炎に対する効果が期待されていたが、2019年12月に全身性強皮症に伴う間質性肺疾患に対して適応追加承認が得られた。

一方で、人口の高齢化に伴って、呼吸器疾患の罹患者も高齢化している。例えば肺がんでは、2013年の罹患者数は、男性で65歳以上が80%、75歳以上が47%を占め、女性で65歳以上が79%、75歳以上が49%を占める（国立がん研究センターがん対策情報センター資料）。COPDについては、2008年の罹患者数は、男性で65歳以上が86%、75歳以上が54%を占め、女性で65歳以上が70%、75歳以上が48%を占める（厚生労働省大臣官房統

計情報：患者調査資料）。同様に医学の進歩に伴いCOPDが長期にコントロール可能となり、経過中に気管支喘息、間質性肺炎、肺癌を合併する例も認められる。喫煙によって惹起される慢性気道炎症は加齢とともにCOPDを発症する。一部の患者ではさらに線維化を合併し、気腫合併肺線維症（Combined pulmonary fibrosis and emphysema: CPFE）を発症する。COPD、肺線維症、CPFEはいずれも肺癌の高危険群である（図1）。典型的な経過をたどった症例を提示する。20歳から一日20本の喫煙歴があり、60代でCOPDを発症。経過中に60代後半で肺癌を合併した（図2）。肺癌は外科的に治療切除されたが、5年後の70代になって肺の線維化が生じている（図3）。一方で、小児期の呼吸器疾患や成人早期の呼吸機能低下もCOPDの危険因子となるため、生涯を通じて呼吸機能の推移には注意する必要がある（図4）。

1：肺の慢性炎症と発癌機構

COPDでは肺の慢性炎症によって生じた細気管支上皮や肺胞の破壊の組織修復を担当する気管支肺胞幹細胞（bronchiolo-alveolar stem cells:

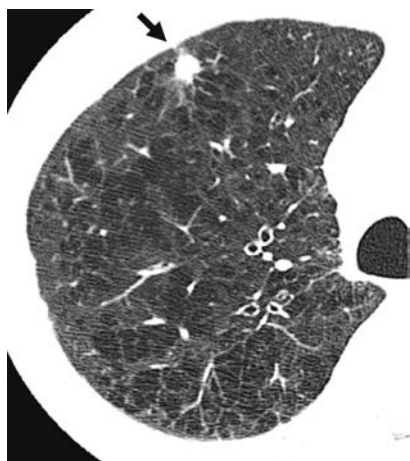


図2 COPD 合併肺癌症例

70代、男性。COPD の経過中に肺癌（腺癌）を合併した症例。気腫性変化が強い上葉に肺癌を生じている。吸入の抗コリン薬と気管支拡張薬によって呼吸機能は保たれており、右上葉切除が行われた。

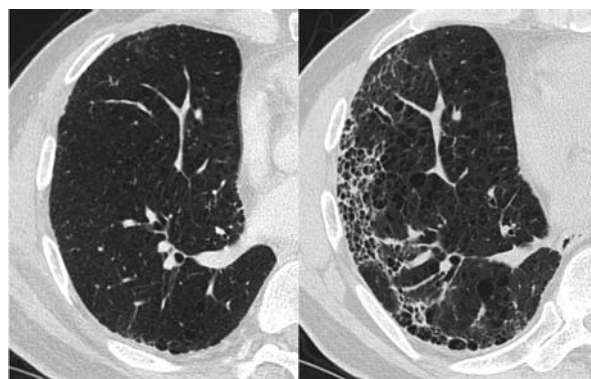


図3 COPD の経過中に間質性肺炎を合併

図2の症例の肺癌切除後1年目、5年目の胸部CT。右肺下葉に肺の線維化が生じている。

BASC) が、喫煙による発癌物質の曝露により、癌細胞に転化することによって肺癌が発生する可能性が指摘されている¹⁾。個人の遺伝的素因と喫煙が、COPD、肺癌の発症に関与していると考えられる。SNP メタ解析で関与が明らかとなった Glutathione S-transferase $\mu 1$ (GSTM1) はアンチオキシダント関連遺伝子で、たばこ煙に存在する benzo [a] pyrene (BP) などの芳香族炭化水素の解毒に関与し、この遺伝子が欠損する個体

では活性が低下するため、COPD、肺癌の発症の危険因子となる。慢性炎症に関連する transforming growth factor $\beta 1$ (TGF- $\beta 1$) や tumor necrosis factor (TNF- α) が COPD の発症に関与が指摘されている。GWAS で関与が明らかとなった、FAM13A (Family with sequence similarity 13 member A) は低酸素に反応するシグナル伝達遺伝子であり、HHIP (Hedgehog-interacting protein) は肺の成長に関係する。CHRNA (α -nicotinic acetylcholine receptor) は喫煙習慣との関連が報告され、特に喫煙習慣に関与するためニコチン依存症との関連

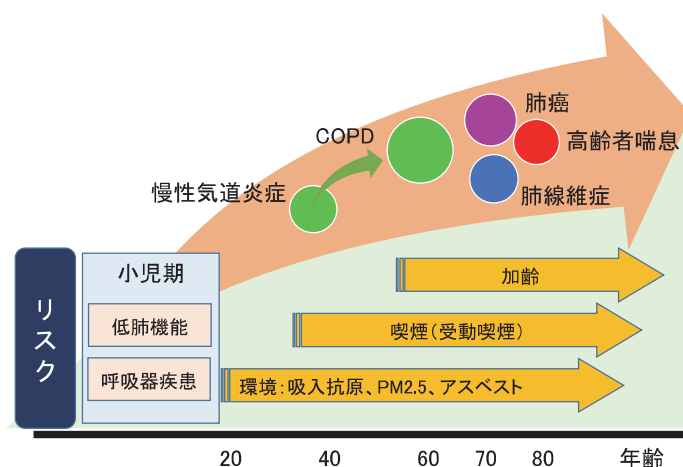


図4 呼吸器疾患の危険因子と多元的呼吸器疾患

が注目される。肺癌細胞はコリンアセチルトランスフェラーゼを発現し、分泌されたアセチルコリンは細胞表面のムスカリン受容体、ニコチン受容体に結合し、癌細胞自身の増殖、アポトーシス抑制に関与している^{2,3)}。非小細胞肺癌148例のホルマリン固定標本を用いた免疫組織学的検討では、ムスカリン M3 受容体の発現が高い群の予後が有意に不良 ($P < 0.0001$) であり、COPD 合併肺癌は非合併肺癌に比して有意にムスカリン M3 受容体の発現が高く、呼吸機能の低下と相関し、予後不良である ($P = 0.0003$) であることが報告された⁴⁾。

当科では、炎症に伴い気道上皮細胞に誘導され、炎症の調節に深く関与している COX-2 (cyclooxygenase-2) の遺伝子多型と COPD のリスクの関連性について COPD 患者230名と対照健康人273名で検討した。プロモーター領域にある -1195G>A アレル分布については、COPD 患者群で健常群に比べて有意に AA ホモ接合体の頻度が高く、COPD 発症と炎症の関連性を明らかとした⁵⁾。また、がん組織は低酸素環境にあり、この低酸素応答機構の中心的役割を果たしている転写因子である hypoxia-inducible factor (HIF) は、発癌、悪性度増大などにかかわる様々な癌関連シグナルとの相互作用が明らかにされている。そこで、HIF-2 α (EPAS1) の SNP (rs4953354) と肺癌疾患感受性について、症例対照研究によって検証した。対象は非小細胞肺癌患者: 346例 (肺腺癌247例, 肺扁平上皮癌97例) と健常対照247例である。対象者の末梢血または正常組織から DNA を抽出し、PCR 法を用いて HIF-2 α (EPAS1) 遺伝子の増幅を行い、直接塩基配列決定法を用いて遺伝子多型の検討を行った。rs4953354 の G アレルと肺癌の頻度の関連につい

ては、組織型では肺腺癌、性別では女性、非喫煙者の女性の肺腺癌において有意に G アレルを有する患者が多いことが明らかとなった。このことから HIF-2 α (EPAS1) の rs4953354 の G アレルが肺腺癌の疾患感受性を増大させる可能性が示唆され⁶⁾、本研究は、非喫煙女性における肺腺癌の潜在的な危険因子を同定した。CT 検診など感度の高い肺癌スクリーニングの際に高リスク群を選定できる可能性がある。

2 : 肺の慢性炎症性疾患に発生する肺癌の特徴

胸部 CT で認められる気腫性変化は、肺癌の危険因子である⁷⁾。肺癌低線量 CT 検診の有用性を明らかにした、The National Lung Screening Trial の対象患者は55~74歳の現在および元重喫煙者であり、慢性呼吸器疾患である COPD または COPD 発症予備群の可能性が高い集団である⁸⁾。COPD 患者のコホート研究において、高齢、痩せ、気流閉塞が軽度、中等度、呼吸機能検査で拡散能の低下が肺癌発症の危険因子として選択された⁹⁾。したがって COPD は肺癌を高率に合併するため効果的なスクリーニングが必要とされる。COPD-LUCSS は COPD 患者における肺癌のスクリーニングスコアを構築したもので、年齢、BMI、喫煙量、気腫の存在の4項目をスコア化して COPD 患者において肺癌の高危険群を特定する、有用なツールである (表1)。このスコアを用いて高リスク患者を低リスク患者と比較すると、高リスク群は肺癌のリスクが3.5倍高かった¹⁰⁾。CT で経過観察を行う時に画像上注目すべきは、COPD に合併する肺癌は、のう胞の外側、内側、のう胞壁に沿って進展するという点であり (図5)、間質性肺炎に合併する肺癌は、蜂巢肺と正常肺の境界部分、蜂巢肺の内部、のう胞性変化

表 1

COPD lung cancer screening score	
• BMI < 25	1点
• Pack-years > 60	2点
• 年齢 > 60	3点
• 画像上の気腫性変化 (+)	4点

肺癌の危険度	
低リスク	0-6点
高リスク	7-10点

を置換して進展するタイプがある（図6）。いずれの場合も過去のCT画像との比較読影が重要となる。

3：循環器疾患とがん

進行肺癌患者に治療経過中に循環器疾患を合併する機会が増加し，腫瘍循環器（Onco-

Cardiology）というあらたな学問領域が発展してきた。2000年に世界で初めて，米国テキサス州立大学MDアンダーソンがんセンターに，Onco-Cardiology unit が設置され，その後，急速に全米をはじめ欧州，日本にも広がっており，循環器専門医と腫瘍専門医が協働してがん患者の診療にあたる体制作りが重要と考えられるようになった。肺癌は固形癌の中で最も静脈血栓塞栓症（Venous thromboembolism; VTE）合併のリスクが高い疾患のひとつであり，VTEを合併したがん患者の予後は不良である^{11,12)}。

そこで，当科では肺癌と診断された患者を対象に，診断時のVTE合併の有無を評価したうえで，合併を認めない症例に関しては経過中の血栓塞栓症の発症率を，また，合併を認めた症例に対しては直接経口抗凝固薬（direct oral anticoagulants: DOAC）内服の有効性と安全性を検証す



図5 気腫肺に合併する肺癌の進展様式

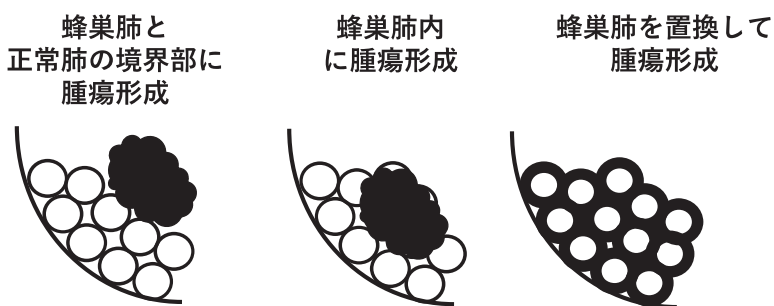


図6 線維化病変に合併する肺癌の進展様式

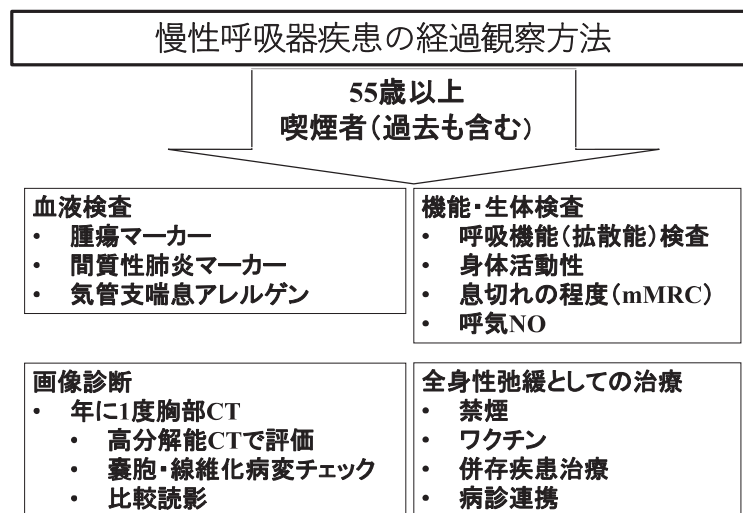


図7 慢性呼吸器疾患の経過観察方法

る，研究者主導多施設共同研究「肺がん患者の血栓塞栓症発症率の観察研究ならびに静脈血栓塞栓症に対する新規第Xa因子阻害薬エドキサバンの有効性と安全性に関する検討」を実施している。本試験は西日本を中心に全国40施設が参加し，2016年6月から2018年7月の2年間で目標症例数の1,021例が集積され，2020年8月に観察期間が終了し最終報告を行う。

4：実地診療における注意点（図7）

慢性呼吸器疾患患者は55歳以上から年に1度胸部CT（可能であれば低線量CT），CTで特にのう胞部，線維化病変を経年比較する。腫瘍マーカー（CEA，シフラ，Pro-GRP）と間質性肺炎マーカー（KL-6，SP-D，SP-A）を測定し，気管支喘息の兆候が出現した際にはアレルゲンの検索を行う。拡散能を含む呼吸機能検査を行い，自覚症状や日常生活での支障がないか確認し，治療法の見直しを行う。また，かかりつけ医と連携し，

禁煙，インフルエンザワクチン，肺炎球菌ワクチンの接種を行い，併存症の管理を行う。このような，多元的な慢性呼吸器疾患としてのアプローチによって，早期診断が行われ治療選択が広がる可能性がある。

おわりに

呼吸器疾患治療の進歩は目覚ましく，高齢化社会における呼吸器診療においては，鑑別診断を行って単一疾患として診療するのではなく，多元的な疾患としての柔軟なアプローチが必要となってきた。疾患を病期・進行度の軸からガイドライン診療を考えると同時に，本人や家族の希望，適切な機能評価を加味した別の軸からの多元的アプローチが重要となってきた。今後は，個人のゲノム情報を疾患の診断，グループ分類，治療，予防に導入するプレジジョン・メディシンの時代が到来することが予測される。

文 献

- 1) Houghton AM, Mouded M, Shapiro SD. Common origins of lung cancer and COPD. *Nat Med.* 2008; 14: 1023-4.
- 2) Young RP, Hopkins RJ.: How the genetics of lung cancer may overlap with COPD. *Respirology.* 2011; 16: 1047-55.
- 3) Song P, Spindel ER. Basic and clinical aspects of non-neuronal acetylcholine: expression of non-neuronal acetylcholine in lung cancer provides a new target for cancer therapy. *J Pharmacol Sci.* 2008; 106: 180-5.
- 4) Lin G, Sun L, Wang R , et al: Overexpression of muscarinic receptor 3 promotes metastasis and predicts poor prognosis in non-small-cell lung cancer. *J Thorac Oncol.* 2014; 9: 170-8.
- 5) Chen LJ, Xu W, Taooka Y, et al: Cyclooxygenase 2 1195G > A polymorphism is associated with chronic obstructive pulmonary disease in Japanese and Chinese patients. *Chin Med J.* 126: 2215-21, 2013.
- 6) Iwamoto S, Tanimoto K, Nishio Y, et al: Association of EPAS1 Gene rs4953354 Polymorphism with Susceptibility to Lung Adenocarcinoma in Female Japanese Non-Smokers. *J Thorac Oncol.* 9: 1709-13. 2014
- 7) de Torres JP, Bastarrika G, Wisnivesky JP, et al: Assessing the relationship between lung cancer risk and emphysema detected on low-dose CT of the chest. *Chest.* 2007; 132: 1932-8.
- 8) Aberle DR, Adams AM, Berg CD, et al: Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N Engl J Med.* 2011; 365: 395-409.
- 9) de Torres JP, Marín JM, Casanova C, et al: Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease incidence and predicting factors. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 184: 913-9.
- 10) de-Torres JP1, Wilson DO, Sanchez-Salcedo P, et al. Lung cancer in patients with chronic obstructive pulmonary disease. Development and validation of the COPD Lung Cancer Screening Score. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 19: 285.
- 11) Blom JW et al ; Malignancies, prothrombotic mutations, and the risk of venous thrombosis. *JAMA* 2005; 293: 715-722
- 12) Sorensen HT et al ; Prognosis of cancers associated with venous thromboembolism. *N Engl J Med* 2000; 343: 1846-1850