

環境と呼吸器疾患 — 呼吸器は環境を映す鏡である —

鈴木幸男^{1,2)} 土本寛二³⁾

1) 北里大学北里研究所病院呼吸器内科

2) 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター生体制御学

3) 北里大学薬学部臨床薬学研究・教育センター病態解析学

I. 緒言

呼吸器は空気の通路である気道とガス交換を担う肺から構成される。呼吸器は外界に対して常に開放系であるため、環境との関わりが密接である。呼吸器疾患は他の疾患と同様に、遺伝子レベルで規定されている個人の感受性（遺伝要因）と環境要因との相互関係により、発症する疾患や重症度、病像が決定される。本稿では、呼吸器の観点からみた環境と呼吸器疾患の関わりについて俯瞰する。

II. 呼吸器の構造特性

形態学的に呼吸器は上気道領域（鼻腔、咽頭、喉頭）、下気道領域（気管、気管支、細気管支、終末細気管支）および肺胞領域（呼吸細気管支、肺胞管、肺胞嚢、肺胞）の3領域から構成される¹⁾。呼吸器疾患の病態は、上気道から肺胞までの傷害される部位により異なる。例えば、慢性気管支炎とは、主に気管支が傷害されて痰が毎日連続して3ヶ月以上持続し、これが2年以上に及ぶものと定義されている²⁾。びまん性汎細気管支炎は、呼吸細気管支を中心とする慢性炎症を主体と

し、慢性副鼻腔炎を伴い、持続性の咳、痰、労作時息切れを認める HLA-B54などの遺伝的素因の強い疾患である³⁾。また、タバコ煙や大気汚染によって終末細気管支より末梢の気腔が異常に拡大し、肺胞の破壊を伴う病態が肺気腫であり⁴⁾、ガス交換障害による労作時の低酸素血症が特徴的である。

III. 吸入粒子の肺内沈着と生体防御機構

1日約10,000~15,000リットルに及ぶ換気運動に伴って、大気汚染物質、タバコ煙、起炎菌などの粒子が吸入される¹⁾。これらの粒子が肺内沈着する機序として、嵌入 (impaction)、沈降 (sedimentation)、拡散 (diffusion) がある⁵⁾。上気道、下気道、肺胞領域のどの部分に沈着するかは、粒径などの粒子の性状、気道の解剖学的特徴、呼吸パターンなどに依存している。例えば、粒子径が5 μm 以上の比較的大きな粒子は、嵌入により吸気の流れに従って鼻咽頭粘膜に衝突して沈着する。粒子径1~5 μm の中等大の粒子は、沈降により重力に従って終末および呼吸細気管支上皮に沈着する。粒子径1 μm 以下の最小粒子は、肺胞

《キーワード》 suspended particulate matter, tobacco smoke, gene polymorphisms, cytochrome P450, nicotinic acetylcholine receptor

別刷請求宛先：鈴木幸男

〒108-8642 港区白金5-9-1 北里大学北里研究所病院呼吸器内科

Reprint Requests to Yukio Suzuki, Department of Respiratory Medicine, Kitasato University Kitasato Institute Hospital, 5-9-1 Shirokane, Minato-ku, Tokyo 108-8642, Japan

領域に到達して拡散により約30%が沈着するが、残り70%は呼気と共に呼出される⁵⁾。

一方、呼吸器には外界からの吸入粒子に対してさまざまな生体防御機構が備わっている。鼻腔には鼻毛、くしゃみ反射、咽頭ではワルダイエル咽頭輪、気管支には粘液・線毛、咳嗽反射、肺胞には肺胞マクロファージがあり、それぞれ外界からの異物処理にあっている。これらの生体防御機構が破綻すると異物に対して脆弱となり、感染症などの様々な疾患を招く誘因となる。

IV. 肺の呼吸性および非呼吸性機能

生体内で肺は他臓器と密接に関連し合っており、肺障害による低酸素血症や高炭酸ガス血症は全身の臓器機能へ大きな影響を与える。例えば低酸素血症をきたすと、中枢神経系では意識障害、循環器系では右心不全や不整脈、消化器系では潰瘍や出血、肝臓や腎臓では肝不全や腎不全、血液系では凝固線溶系異常がもたらされる。また、膠原病などの自己免疫性疾患では全身症状の1つとして多彩な肺病変が出現し、予後を規定する重要な因子の1つとなっている。

すべての血液は必ず肺を通過するため、肺の機能異常は全身の臓器機能に影響を与え、また肺以外の他臓器の機能異常もしばしば肺に影響を及ぼす。この分野は未だ不明な部分が多いが、肺を中心とした免疫機序が徐々に解明されつつある⁶⁾。例えば急性呼吸促迫症候群 (acute respiratory distress syndrome; ARDS) は、肺に対する直接的、あるいは他臓器からの間接的侵襲に対する生体反応の結果生じる肺の非特異的反応である⁷⁾。すなわち、様々な侵襲に対して肺胞マクロファージから産生されたTNF- α やIL-6などの炎症性サイトカインが好中球や補体系、凝固系を活性化する⁸⁾。活性化された好中球は接着分子を介して肺毛細管に集積し、血管内皮傷害を惹起するとともに、産生された各種のメディエーターによって血管内皮の透過性が亢進して肺間質の浮腫や肺胞の水腫が引き起こされる。このように肺は単にガス交換器としての役割のみではなく、免疫臓器としても重要な役割を果たしている。

V. さまざまな環境要因

人間が健康を保持しながら生活していく上で、生活環境は極めて重要である。人間の生活に影響を与える環境要因には、物理的環境 (空気、光、音、熱、放射線)、化学的環境 (ガス、粉塵、溶剤、金属)、生物的環境 (細菌、ウイルス、寄生虫、動物)、社会的環境 (家庭、学校、産業、都市)、文化的環境 (習慣、宗教) がある。これらの環境因子が崩れると、人間は快適に生活を営むことができなくなり、健康被害などの弊害を生じる。以下に主な3つの環境因子について述べる。

1) 大気汚染物質

大気汚染防止法の制定 (1968年)、大気環境基準の設定 (1969年)、大気汚染物質の排出規制、全国的な大気汚染モニタリングの実施等の結果、硫黄酸化物 (SO_x) や一酸化炭素 (CO) による汚染は大幅に改善されてきた。しかし、近年の自動車 (特にディーゼル車) の増加から、窒素酸化物 (NO_x) 及び粒径10 μ m 以下の浮遊粒子状物質 (suspended particulate matter; SPM) による汚染は、今なお大きな課題となっている⁹⁾。さらに、ベンゼン、トリクロロエチレンなどに代表される発癌性物質あるいは発癌の恐れのある有害大気汚染物質や、ダイオキシン、粒径2.5 μ m 以下の微小粒子状物質 (PM_{2.5}) による健康障害も新たな問題となっている。

2) タバコ煙

喫煙がリスクを高める呼吸器疾患として、肺癌、慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease; COPD)、気管支喘息、自然気胸、間質性肺疾患 (肺好酸球性肉芽腫症、特発性間質性肺炎 idiopathic pulmonary fibrosis; IPF、呼吸細気管支炎関連性間質性肺疾患)、睡眠呼吸障害、呼吸器感染症 (風邪症候群、インフルエンザ、肺炎、結核)、急性好酸球性肺炎などが知られている¹⁰⁾。通常、健康成人では25歳をピークとして1秒量は年間25~30mL ずつ低下するが、喫煙者でタバコに感受性がある COPD 患者では年間60mL 以上の割合で1秒量が低下し¹¹⁾、加齢とともに息切れなどの症状が出現して日常生活に支障をきたし、やがて在宅酸素療法が必要となる。

逆に禁煙すると1秒量が低下する割合が小さくなる¹²⁾。日本人のCOPD有病率は40歳以上の8.6% (約530万人)と推定されている¹³⁾が、そのうち90%が診断を受けておらず、放置されていることが明らかとなった。また、喫煙者の発するタバコ煙は毒性が強く、気道粘膜に刺激性があり、喘息発症の危険因子となっている。同時に喫煙は気道炎症や気管支収縮を誘発して、喘息発作を生じる増悪因子でもある。自然気胸は、喫煙による呼吸細気管支の炎症により、プラ形成を伴う局所の気腫病変を引き起こすことに起因する¹⁴⁾。また、喫煙者のIPF発症の危険率は1.6~2.9と高く¹⁵⁾、喫煙はIPFの危険因子とされる。喫煙者では粘液の過分泌や粘液線毛系の障害により、吸入した起炎菌のクリアランスが低下しているため、風邪症候群、インフルエンザ、肺炎、結核などに罹患しやすく、より重症化しやすい傾向にある。このように喫煙により多くの呼吸器疾患のリスクが増加するため、今後も積極的な喫煙対策が重要である。

3) 化学物質

現代人は様々な化学物質に取り囲まれて生活している。大気中には自動車の排気ガス、室内には建材や家具から放散される塗料、接着剤、防腐剤、タバコ煙、食物には食品添加物が含まれている。我々は呼吸や飲食を介して否応なくこれらの化学物質を体内に取り込んでいる。化学物質の負荷量が生体の適応能力を超えると、突然、様々な症状が出現し、やがてごく少量でも症状が出るようになる¹⁶⁾。さらには特定の化学物質だけではなく、様々な化学物質に反応するようになる¹⁷⁾。これが化学物質過敏症であるが、残念ながら社会的認知度はいまだ低い。今後、本疾患の概念が臨床現場で広く普及し、発症機序が解明され、診断や治療法が確立されることが望まれる。

VI. 時代と共に変貌する呼吸器疾患

呼吸器疾患は感染症、免疫・アレルギー性疾患、悪性腫瘍などがあり、広い分野にまたがっている。近年、高齢者に多くみられる肺炎や肺結核などの呼吸器感染症には、大気汚染や換気などの生活環境が関係し¹⁸⁾、しばしば院内感染や集団発生例が

報告されている。気管支喘息などのアレルギー疾患は身の回りのアレルゲンや化学物質の増加、住居の気密化に伴って増加傾向にあり、小児喘息の有病率は約7%、成人喘息では4%と推定されている¹⁹⁾。環境の整備や吸入ステロイド療法の普及により、我が国の喘息死は減少傾向にあるが、難治性喘息などの問題点も残されている。

一方、我が国の死因としては悪性腫瘍が最も多く、死亡率でみると肺癌は男性では第一位、女性では第二位を占めている。大気汚染や受動喫煙が重要視されている今日においても、肺癌はいまだ増加傾向にある。COPDや間質性肺疾患も増加傾向にあり、その発症原因として喫煙や大気汚染が考えられている。労働環境中に存在する有害な粒子、ヒューム、ガスの吸入による職業性肺疾患として、粉塵吸入による塵肺、石綿による胸膜中皮腫や肺癌が社会的にも注目されている。最近ではナノテクノロジーの進歩に伴い、粒子径100nm以下の超微細(ナノ)粒子による健康への影響が危惧されている²⁰⁾。このように呼吸器疾患は時代とともに変遷し、呼吸器はその時代の環境を映し出す鏡であると言える。

VII. 遺伝要因と環境要因(図)

多くの疾患の成立には遺伝要因と環境要因が関与するが、大気と直接的に接する呼吸器疾患では環境要因による影響が小さくない。

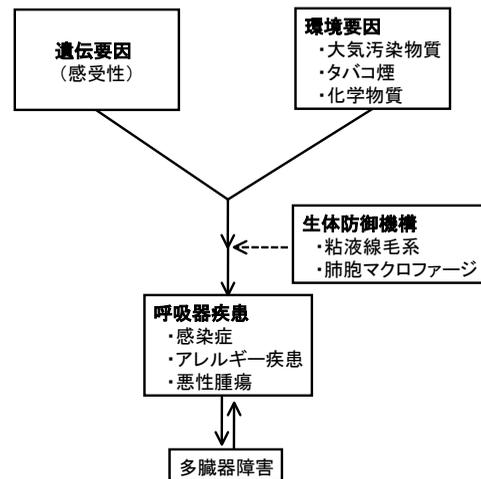


図 呼吸器疾患の発症機序

特にタバコの煙が生体におよぼす影響は深刻である。COPDも肺癌もその90%は喫煙によると推定されている^{21,22)}。一方、喫煙者全体のうちCOPDを発症するのは約10~15%であり²³⁾、肺癌でも発症するのは喫煙者の約30%である²⁴⁾。したがって、喫煙感受性を規定する遺伝素因の存在が考えられている。COPDの遺伝素因としては α 1-アンチトリプシン欠損症が有名であるが、わが国では極めてまれである。その他の遺伝素因として、タバコ煙によって誘導されるオキシダントやプロテアーゼなどの攻撃因子とアンチオキシダントやアンチプロテアーゼなどの防御因子とのバランス、IL-6やTNF- α などの炎症性サイトカイン、気道リモデリングに重要なTGF- β などの線維化因子が報告されている²⁵⁾。肺癌における喫煙感受性についても、タバコの解毒酵素を中心に研究が進められてきた。タバコに含まれる発癌物質は、チトクロームP450 (CYP) によって酸化を受けて毒性の強い中間代謝産物となった後、グルタチオン-S-トランスフェラーゼ (GST) によるグルタチオン抱合を受けて無毒化される。日本人ではCYP1A1の活性が上昇する遺伝子多型と肺癌リスクの増加が相関し²⁶⁾、またGSTM1欠失型の遺伝子多型でも肺癌リスクの増加が報告されている²⁷⁾。最近、染色体の15q24/15q25の上に感受性遺伝子が存在し、その候補遺伝子として、ニコチンやその誘導體と結合するニコチン性アセチルコリン受容体が見出された²⁸⁾。この受容体はタバコ煙の発癌感受性のみならず、喫煙行動^{29,30)}や肺癌の進展にも関連すると推定され、今後の研究が期待されている。

VIII. 結語

大気汚染や地球温暖化など、今、人類はこれまでに経験したことのない急激な環境変化に曝されてきている。この環境変化に伴い、呼吸器疾患も変貌しつつあり、呼吸器病学はこの変貌しつつある呼吸器疾患の環境要因と遺伝要因を探るとともに、その予防と治療法を追究している。現在、我々が第一にとりうる手段は健康を損なう環境要因を少しでも減らして、安心して暮らすことのできる

社会の実現である。今後も身の回りの生活環境に厳しい目を向けて、環境医学のさらなる発展を望みたい。

文献

- 1) West JB: ウエスト呼吸生理学入門. 正常肺編. メディカル・サイエンス・インターナショナル, p5, 2009
- 2) Fletcher CM, Pride NB: Definitions of emphysema, chronic bronchitis, asthma, and airflow obstruction: 25 years on from the Ciba symposium. *Thorax* 39: 81, 1984
- 3) Homma H, Yamanaka A, et al: Diffuse panbronchiolitis. A disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 83: 63, 1983
- 4) 日本呼吸器学会: COPD (慢性閉塞性肺疾患) 診断と治療のためのガイドライン(第3版). メディカルレビュー, p16, 2009
- 5) John B West: ウエスト呼吸生理学入門. 疾患肺編. メディカル・サイエンス・インターナショナル, p144, 2009
- 6) Wheeler AP, Bernard GR: Acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome: a clinical review. *Lancet* 369: 1553, 2007
- 7) 日本呼吸器学会: ALI/ARDS 診療のためのガイドライン. メディカル秀潤社, p9, 2005
- 8) 鈴木幸男、竹下 啓、他: 炎症. 疾患病態解析学. 百瀬弥寿徳、山村重雄 (編)、朝倉書店、2003、p190
- 9) Omori T, Fujimoto G, et al: Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *J Epidemiol* 13: 314, 2003
- 10) 日本呼吸器学会: 禁煙治療マニュアル. メディカルレビュー, p31, 2009
- 11) Fletcher C, Peto R: The natural history of chronic airflow obstruction. *Br Med J* 1: 1645, 1977
- 12) Scanlon PD, Connett JE, et al: Smoking cessation and lung function in mild-to-moderate chronic obstructive pulmonary

- disease. The Lung Health Study. *Am J Respir Crit Care Med* 161: 381, 2000
- 13) Fukuchi Y, Nishimura M, et al: COPD in Japan: the Nippon COPD Epidemiology study. *Respirology* 9: 458, 2004
 - 14) Cheng YL, Huang TW, et al: The impact of smoking in primary spontaneous pneumothorax. *J Thorac Cardiovasc Surg* 138: 192, 2009
 - 15) 日本呼吸器学会：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 南江堂、p29、2004
 - 16) 鈴木幸男、竹下 啓、他：化学物質過敏症の3症例－診断および治療－. *アレルギーの臨床* 25: 49、2005
 - 17) 鈴木幸男：化学物質過敏症. 禁煙学(改訂2版)、南山堂、p79、2010
 - 18) Neupane B, Jerrett M, et al: Long-term exposure to ambient air pollution and risk of hospitalization with community-acquired pneumonia in older adults. *Am J Respir Crit Care Med* 181: 47, 2010
 - 19) 日本アレルギー学会：喘息予防・管理ガイドライン. 協和企画、p22、2009
 - 20) Delfino RJ, Sioutas C, et al: Potential role of ultrafine particles in associations between airborne particle mass and cardiovascular health. *Environ Health Perspect* 113: 934, 2005
 - 21) Snider GL: Chronic obstructive pulmonary disease: risk factors, pathophysiology and pathogenesis. *Annu Rev Med* 40: 411, 1989
 - 22) Wakai K, Inoue M, et al: Tobacco smoking and lung cancer risk: an evaluation based on a systematic review of epidemiological evidence among the Japanese population. *Jpn J Clin Oncol* 36: 309, 2006
 - 23) American Thoracic Society: Cigarette smoking and health. *Am J Respir Crit Care Med* 153: 861, 1996
 - 24) Sobue T, Yamamoto S, et al: Cigarette smoking and subsequent risk of lung cancer by histologic type in middle-aged Japanese men and women: the JPHC study. *Int J Cancer* 99: 245, 2002
 - 25) Hersh CP, DeMeo DL, et al: National emphysema treatment trial state of the art: genetics of emphysema. *Proc Am Thorac Soc* 5: 486, 2008
 - 26) Kiyohara C, Nakanishi Y, et al: The relationship between CYP1A1 aryl hydrocarbon hydroxylase activity and lung cancer in a Japanese population. *Pharmacogenetics* 8: 315, 1998
 - 27) Kiyohara C, Wakai K, et al: Risk modification by CYP1A1 and GSTM1 polymorphisms in the association of environmental tobacco smoke and lung cancer: a case-control study in Japanese nonsmoking women. *Int J Cancer* 107: 139, 2003
 - 28) Thorgeirsson TE, Geller F, et al: A variant associated with nicotine dependence, lung cancer and peripheral arterial disease. *Nature* 452: 638, 2008
 - 29) 鈴木幸男、竹下 啓、他：COPDと禁煙：薬物療法の新展開－バレニクリンを中心に－. *COPD Frontier* 6: 68, 2007
 - 30) 鈴木幸男、竹下 啓、他： $\alpha 4 \beta 2$ ニコチン受容体部分作動薬(禁煙補助薬)「チャンピックス錠」. *新薬展望* 45 (S-1) ; 283, 2009