

## テーマ : COPD

### 特集 : COPD 診療における GOLD の位置づけ

## COPD の病因・病態

北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野

西村 正治

**要旨** COPD の基本病態である気流制限は、末梢気道病変（閉塞性細気管支炎）と肺実質の破壊性病変（肺気腫）がさまざまな割合で混在して起こる。このような病変形成の基本は喫煙などの吸入物質によって引き起こされる肺の慢性炎症である。それに伴うプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡とオキシダント・アンチオキシダント不均衡のプロセスが気道炎症を持続・増悪させる一方で、末梢気道のリモデリングおよび狭窄と肺実質の破壊を引き起こす。炎症細胞としては、好中球やマクロファージに加えて CD8 陽性 T リンパ球やある場合には好酸球も関与する。炎症のメディエーターとしてのサイトカインやケモカインも重要である。このように病因や病態が十分明らかになっているように思われる COPD であるが、喫煙による肺の炎症が持続する機序、ステロイドが COPD の自然経過を改善しない理由、一部の喫煙者にだけ肺気腫が発症する理由、遺伝因子と環境因子の相互作用、肺病変修復の可能性など、残された研究課題も多い。

**キーワード** : 炎症, 好中球, マクロファージ, プロテアーゼ, オキシダント

inflammation, neutrophil, macropahge, protease, oxidan

### 1. はじめに

COPD の基本病理のひとつである肺気腫の発症機序は古くからプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡仮説とオキシダント・アンチオキシダント不均衡仮説によって説明されてきた。これは、肺内でプロテアーゼあるいはオキシダントが防御因子であるアンチプロテアーゼやアンチオキシダントを量的・質的に凌駕するために肺の最も基本的な基質であるエラスチンを壊して気腫病変が生ずるといものである。また、COPD を特徴づける気道炎症や気道過分泌もまたこの二つのプロセスによって説明する。Fig. 1 に示すようにこの基本的な考え方は GOLD においても認められている (GOLD Figure 4-1)<sup>1)</sup>。さらに GOLD では、その背景として喫煙などの外的刺激に対する肺の慢性炎症を基本病態として重視している。本稿では COPD 発症の病因・病態について、GOLD では近年の研究成果を踏まえてさらにどのような説明がなされているかを解説する。次に今後どのような問題が研究課題として残されているかを自説を交えて紹介したい。なお誌面の都合上、GOLD に引用されている論文は本稿では改めて引用はしていないことをお断りしたい。また、著者らが最近書いた「COPD の成因」に関連した解説・総説をいくつか参考文献として紹介する<sup>2)-6)</sup>。

### 2. COPD の病因・病態 (GOLD から要約抜粋<sup>1)</sup>)

上述した二つの基本病態に関わっている細胞、メディエーター、プロテアーゼを Figure 2 に示した (GOLD

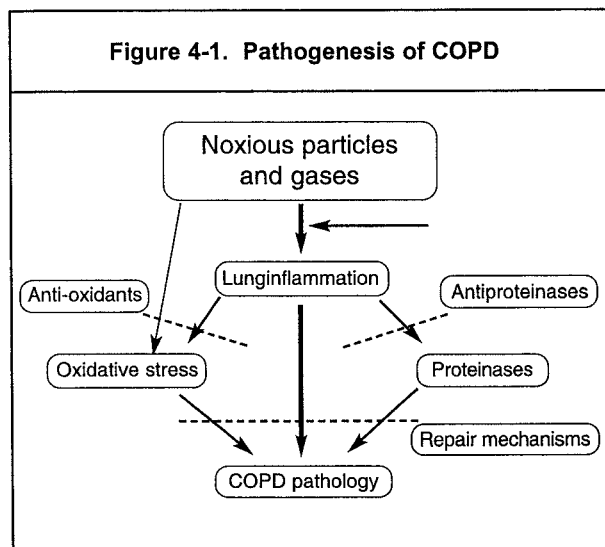
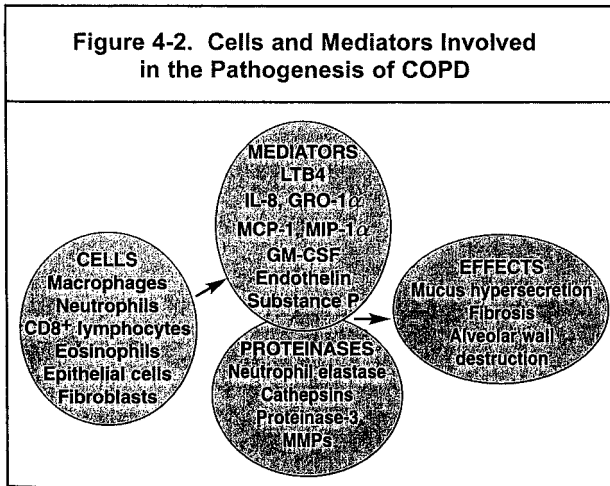


Fig. 1 Pathogenesis of COPD ( Figure 4-1, GOLD 2003 updated )

Figure 4-2)<sup>1)</sup>。ここで特徴的なことは、病態に関与する細胞として上述した炎症細胞に加えて、上皮細胞と線維芽細胞を挙げていることである。この両者は種々のメディエーターを放出することが知られているが、とくに上皮細胞の役割について GOLD では本文中でも言及している。ただし、積極的な役割のみを支持するというよりも down-regulation が起こっている可能性も指摘してお



Printed with permission of Dr. Peter J. Barnes.

Fig. 2 Cells and Mediators Involved in the pathogenesis of COPD  
( Figure 4-2, GOLD 2003 updated )

**Figure 4-3. Sites of Inflammatory Cell Increases in COPD**

Large Airways	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrophages</li> <li>• T lymphocytes (especially CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Neutrophils (severe disease only)</li> <li>• Eosinophils (in some patients)</li> </ul>
Small Airways	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrophages</li> <li>• T lymphocytes (especially CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Eosinophils (in some patients)</li> </ul>
Parenchyma	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Macrophages</li> <li>• T lymphocytes (especially CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Neutrophils</li> </ul>
Pulmonary Arteries	<ul style="list-style-type: none"> <li>• T lymphocytes (especially CD8<sup>+</sup>)</li> <li>• Neutrophils</li> </ul>

Fig. 3 Sites of Inflammatory Cell Increases in COPD  
( Figure 4-3, GOLD 2003 updated )

り、例えば、培養した気道上皮からの TNF- $\alpha$  や IL-8 の放出が COPD 患者では、非喫煙者や COPD のない喫煙者よりも少ないという論文を引用している。この点は、何故一部の喫煙者に COPD が発症するかという喫煙感受性の問題とも直結している可能性があり、今後のさらなる研究が待たれる。

肺内の部位別炎症細胞の関与を Fig. 3 にまとめた (GOLD Figure 4-3)<sup>7)</sup>。COPD の病態形成に関して、好中球とマクロファージのいずれがより重要な役割を果たし

ているかという論争が今日まで続いている。GOLD では、両者の役割を肯定的に捉える一方で、CD 8 陽性 T リンパ球の役割にも注目している。CD 8 陽性 T リンパ球は細胞障害性やアポトーシス誘導作用を介して、炎症の持続に関与している可能性がある。一方、好酸球については、COPD の急性増悪時に上昇することを指摘しているが、その意義は必ずしも明らかではない。ただし、安定期にも気道生検で好酸球が認められるとした論文については、気管支喘息が合併している可能性を否定していない。なお、好酸球の顆粒蛋白である eosinophilic cationic protein (ECP) や eosinophilic peroxidase が COPD 患者の喀痰中にも多い原因について、好中球エラスターゼが好酸球の脱顆粒を促進する可能性を挙げている。これは好中球と好酸球の相互作用を示唆する点で興味深い。

炎症のメディエーターとして Leukotrien B<sub>4</sub> (LTB<sub>4</sub>), interleukin 8 (IL-8), tumor necrosis factor- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) の3つをとくに取り上げ、その他には macrophage chemoattractant protein-1 (MCP-1), macrophage inflammatory protein-1  $\beta$  (MIP-1  $\beta$ ), macrophage inflammatory protein-1  $\alpha$  (MIP-1  $\alpha$ ), granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF), transforming growth factor- $\beta$  (TGF- $\beta$ ), epidermal growth factor (EGF), endothelin-1 (ET-1), neuropeptides, complement などについても短く紹介している。LTB-4 と IL-8 はともに強力な好中球の遊走・活性化因子である。しかし、これらの好中球遊走・活性化因子がどの病期においても常に同じ意義を有するものではないことは最近の著者らのデータによって確かめられる<sup>7)</sup>。たとえば、肺高分解能 CT で診断した早期あるいは軽度の中老年肺気腫患者と同年齢の喫煙者で病変が全くないことを確認した健康者を気管支肺胞洗浄液中で区別しうるものは、LTB 4 ではなく IL-8 であった。同じことは各種プロテアーゼの関与についても言える。好中球エラスターゼが  $\alpha$ 1 アンチトリプシン欠損症の場合の肺気腫に深く関与している。しかし、その他の大部分の COPD においては、好中球から出る cathepsin G, neutrophil proteinase-3, マクロファージが分泌する cathepsin B, L, S, さらに、多種類の matrix metalloproteinases (MMPs) が好中球エラスターゼよりも重要かもしれない。ただし、前述した早期あるいは軽度の中老年肺気腫患者を対象とした我々の研究では、60 歳以下の被験者だけで比較すると、患者群は健康喫煙者と比べて BAL 液中好中球エラスターゼ値は高いが、cathepsin L の蛋白量は有意差がなかった<sup>8)</sup>。患者によっても、あるいは、同じ患者であっても病期・病態によって、炎症細胞、プロテアーゼ・アンチプロテアーゼ、炎症性メディエーター等々の主たる

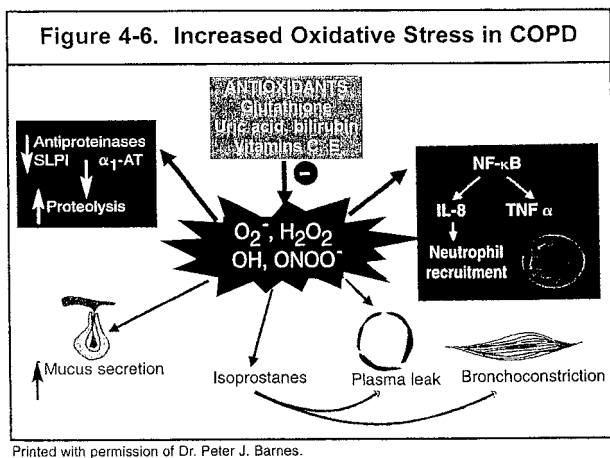


Fig. 4 Increased Oxidative Stress in COPD  
( Figure 4-6, GOLD 2003 updated )

関与は異なるかもしれない．そうであれば治療戦略を考えるうえで重大である．

病因・病態における酸化ストレスの関与については Fig. 4 に GOLD の Figure 4-6<sup>1)</sup> を引用した . COPD においてオキシダント・アンチオキシダントの均衡がオキシダント優位に傾いていることは多くの研究で示されている．実際，COPD 患者の尿成分や呼気の分析によりその証拠を示すことができる．オキシダントはそれ自体細胞障害性があり細胞死やマトリックスの破壊に寄与するが，一方， $\alpha 1$  アンチトリプシンや Secretary leukoprotease inhibitor (SLPI) などのアンチプロテアーゼを不活性化することによってプロテアーゼ・アンチプロテアーゼ不均衡を助長する．オキシダントはさらに炎症を促進する働きが知られており，とくに転写因子である NF $\kappa$ B を介して TNF $\alpha$  や IL-8 の遺伝子発現増強に関与している．また，酸化ストレスが可逆的気道収縮にも寄与している可能性を GOLD では指摘している．

### 3. COPD の病因・病態に関する今後の研究課題

それでは，COPD の病因・病態に関して，今後どのような研究課題が残されているだろうか？ GOLD では最終章に Future Research として，COPD 全般にわたる今後の研究課題をまとめている，それを参考にしながら著者の考えをまとめてみたい．

第一には COPD の炎症に関する細胞・分子生物学的機序のさらなる解明が必要である．その際には，非喫煙者，過去喫煙者，喫煙者の中で COPD のある人となない人を厳密に分類した比較研究が必須である．何故 COPD の炎症が長期にわたり持続するのか？何故一部の COPD 患者は禁煙後も病変が増悪・進展するのか？何故 COPD の炎症は長期の吸入ステロイド薬に反応しないのか？そして，究極的には COPD の炎症を長期的に

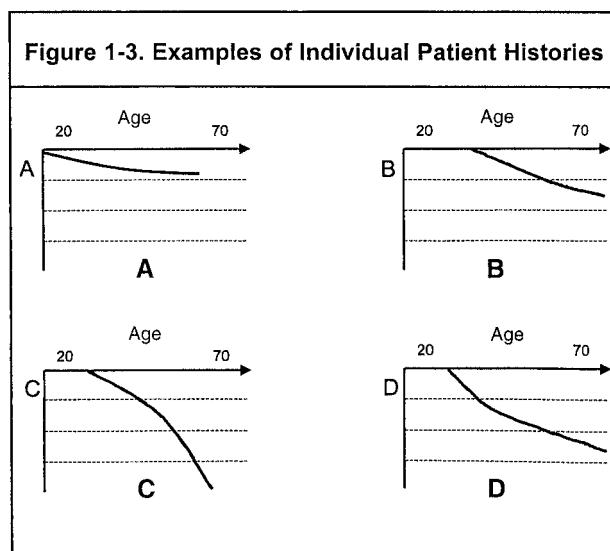


Fig. 5 Examples of Individual Patient Histories  
( Figure 1-3, GOLD 2003 updated )

抑える新薬開発へと研究は向わなければならない．

第二には，さまざまな危険因子に曝されている患者群の長期追跡調査の重要性が挙げられる．このような研究を通じて初めて遺伝因子と環境因子の相互作用が解明されていくであろう．実際，COPD の自然歴は従来考えられているほど単純ではないかもしれない． Fig. 5 に GOLD ( Figure 1-3 ) に紹介されている個々の患者の呼吸機能低下の経年変化パターンを示した．この図には，あまりにも単純化した従来のシェーマに対する警告が込められている．従来のシェーマでは，喫煙者は喫煙感受性のある者となない者に 2 分され，前者では 1 秒量の経年変化が大きく喫煙を続ける限り持続する．そして，禁煙すれば健常者と全く同じ経年変化に戻る．しかし，実際には，いったん病気が起こると禁煙しても病状が進行することは稀ではない．また，喫煙者の呼吸機能変化のパターンもさまざまであるし，COPD が発症した後も病型によって経年変化は異なるかもしれない．

第三に，何故一部の喫煙者にだけ臨床的に明らかな COPD が発症するかという未解決問題がある． COPD においても最近では遺伝子多型からみた発症リスクに関する研究が盛んになってきている．しかし，COPD は中後年になって発症する疾患であり，また，遺伝性があるとしてもいわゆる多因子遺伝による疾患であるので，前述した環境因子と遺伝因子の相互作用を十分に考慮した研究デザインが必要である．

さらに著者の視点からみた今後の課題としては次のようなものが挙げられる．第一には，肺気腫病変優位型と気道病変優位型の比較研究である．これは必ずしも従来

の慢性気管支炎型と肺気腫型の病型とは合致しない。なぜなら、気道過分泌のない気道病変優位型 COPD が存在するからである。両者は肺機能検査の肺拡散能力や肺高分解能 CT を施行して初めて鑑別できるが、GOLD にはこの両者を鑑別すべきであるという姿勢は必ずしもない。しかし、病因・病態の研究や新治療薬の開発において、COPD をすべて一括して扱うことに本当に問題がないかどうかは今後の検証が必要である。第二には非喫煙者に発症する COPD の検証である。GOLD では外的な危険因子として喫煙以外にも大気汚染や暖房機具を介する室内汚染などを挙げているが、本邦でどれだけ非喫煙 COPD 患者がいるか、その患者の外的因子は何か、喫煙者に発症する COPD と病態に相違点はないのか等々が明らかにされなければならない。最後に、肺の成長と分化に関する研究とそれに関連して破壊された肺が修復する可能性に関する研究を今後の課題として挙げておきたい。この点は GOLD においても Future Research の章で触れている。

#### 4. 動物実験モデルにおける肺気腫病変の形成と新しい仮説の誕生

最近の遺伝子工学の進歩は肺気腫病変に関する動物モデルを通して全く新しい病因論に結びつく仮説を提示しつつある。確立したものではないため GOLD では言及していない。しかし、今後の新しい研究領域の可能性を示唆するものとして紹介したい。

1992 年 D'Armiento らは、MMP-1 (collagenase) 遺伝子の過剰発現マウスにおいて肺気腫病変が自然発症することを証明した<sup>9)</sup>。この実験は、それまでの研究がプロテアーゼの中で弾性繊維を壊すエラスターゼのみに関心が寄せられていたことに対する警告となった。さらに衝撃的な報告は Zheng らによるものである<sup>10)</sup>。彼らは遺伝子工学を駆使して、マウスの気道上皮(ここではクララ細胞)にのみ Th2 cytokine である IL-13 を過剰発現させた。加えて、この遺伝子の過剰発現がテトラサイクリンを投与したときに初めて起こるように仕組んだ。つまり、肺の成長が完成した時点で気道上皮にのみ IL-13 を過剰発現させることができたのである。その結果、気道と肺実質に炎症細胞浸潤が起こり肺気腫病変を生じた。炎症細胞はマクロファージ、リンパ球、好酸球が主体であり好中球は少なかった。しかも、この実験モデルでは慢性気管支炎に似た粘液細胞の過形成も伴っていた。また、肺気腫病変形成はメタロプロテアーゼやシステインプロテアーゼの阻害剤により有意に抑制された。このように本来は気管支喘息に関連していると思われる IL-13 の過剰発現が肺気腫病変をつくったことは驚くべき結果であったが、近年同じような驚きは他の遺伝子過剰発現マウスやノックアウトマウスで相次いで報告

されている。Interferon  $\gamma$  過剰発現マウスにおいては、マクロファージと好中球両者の炎症細胞浸潤が起こり、やはり MMP-9、-12 やシステインプロテアーゼ(とくにカテプシン B, H, D, S) の活性化を通して肺気腫を起こす<sup>11)</sup>。また Surfactant protein-D のノックアウトマウスでも予想に反して肺気腫病変形成が報告されている<sup>12)</sup>。この実験モデルにおいても、単球やマクロファージの炎症細胞浸潤が起こり MMP-2、-9 の活性上昇が確かめられている。つまり、次々と報告されているこれらの肺気腫動物モデルでは、予想に反して肺気腫病変ができたもののその形成過程にはマクロファージを主体とする炎症細胞浸潤とプロテアーゼの活性化を認めているものが多い。その意味では、従来のプロテアーゼ・アンチオプロテアーゼ不均衡仮説を支持するものとも言える。

しかし、platelet-derived growth factor (PDGF) B を成長後の肺にだけ過剰発現させたマウスでは、炎症と肺気腫病変に加えて線維化病変の混在も観察されている<sup>13)</sup>。同様の現象は、tumor necrosis factor (TNF)  $\alpha$  の過剰発現マウスでも報告されており、ある研究者は肺線維症モデルとして報告し、別の研究者は肺気腫モデルとして報告している<sup>14)</sup>。つまり、これらの報告は、肺の炎症や損傷に対する修復機転としての気腫病変と線維化病変の共通基盤を示している可能性があり、今後のさらなる研究が待たれる。

最後に全く新しい考え方に立った肺気腫動物モデルを紹介したい。コロラド大学 Tudor らによれば、Vascular endothelial growth factor (VEGF) の受容体蛋白である VEGF-R をブロックすると血管内皮のアポトーシスが起こり、その結果、いわゆる炎症なしに肺気腫が起こりうる<sup>15)</sup>。これは、肺気腫形成にアポトーシスの重要性をはじめて指摘したものであり、従来の仮説とは異なる挑戦的な考え方と言えるだろう。また、本邦から報告された早期老化 klotho マウスにおける自然発症肺気腫病変も特筆すべき現象である<sup>16)</sup>。このような炎症を伴わない実験的肺気腫がヒトの肺気腫病変形成の機序を説明するかどうかは不明である。しかし、肺気腫がこれまで考えられてきた古典的仮説以外の機序でも起こるかもしれないということを知らしめた点で重要である。

#### 5. おわりに

GOLD では COPD の病因・病態に関するこれまでの研究成果がとてよくまとめられている。しかし、今後解決すべき課題はなお多い。遺伝子工学の進歩に伴う最近の動物実験成績は新たな病因・病態研究の糸口を与えてくれるかもしれない。

#### 参考文献

- 1) Global Initiative for Chronic Obstructive Lung Disease:

- National Heart, Lung and Blood Institute, National Institutes of Health. Publication Number 2701, April 2001 ( Updated 2003 )
- 2) 西村正治: 教育講演「肺気腫の病因」. 日気食会報 2000; 51: 69-75.
  - 3) 西村正治: 特集 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) の病態, 診断, 治療をめぐる最近の進歩 21世紀の展望, 喫煙と COPD. Prog Med 2000; 20: 763-768.
  - 4) 別役智子, 西村正治: 慢性閉塞性肺疾患の病因解明への挑戦. 臨床検査 2000; 44: 713-719.
  - 5) 別役智子, 西村正治: 喫煙による肺障害. 工藤翔二, 土屋了介, 金沢 実, 大田 健編. Annual Review 呼吸器 2000, 中外医学社, 東京, 2000; 105-111.
  - 6) 西村正治: 肺気腫症の病態形成, 日本胸部臨床 60 (増刊号) Molecular Biology を基礎にした呼吸器疾患の理解: 2001/2002 Update: 70-75, 2001.
  - 7) Tanino M, Betsuyaku T, Takeyabu K, et al: Increased levels of IL-8 in bronchoalveolar lavage fluid from smokers to susceptible to pulmonary emphysema. Thorax 2002; 57: 405-411.
  - 8) Takeyabu K, Betsuyaku T, Nishimura M, et al: Cysteine proteinases and cystatin C in bronchoalveolar lavage fluid from subjects with subclinical emphysema. Eur Respir J 1998; 12: 1033-1039.
  - 9) D'Armiento J, Dalal SS, Okada Y, et al: Collagenase expression in the lungs of transgenic mice causes pulmonary emphysema. Cell 1992; 71: 955-961.
  - 10) Zheng T, Zhu Z, Wang Z, et al: Inducible targeting of IL-13 to the adult lung causes matrix metalloproteinase- and cathepsin-dependent emphysema. J Clin Invest 2000; 106: 1081-1093.
  - 11) Wang Z, Zheng T, Zhu Z, et al: Interferon  $\gamma$  induction of pulmonary emphysema in the adult murine lung. J Exp Med 2000; 192: 1587-1599.
  - 12) Wert SE, Yoshida M, LeVine AM, et al: Increased metalloproteinase activity, oxidant production, and emphysema in surfactant protein D gene-inactivated mice. Proc Natl Acad Sci 2000; 97: 5972-5977.
  - 13) Hoyle GW, Li J, Finkelstein JB, et al: Emphysematous lesions, inflammation, and fibrosis in the lungs of transgenic mice overexpressing platelet-derived growth factor. Am J Pathol 1999; 154: 1763-1775.
  - 14) Fujita M, Shannon JM, Irvin CG, et al: Overexpression of tumor necrosis factor- $\alpha$  produces an increase in lung volumes and pulmonary hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 2001; 280: L39-L49.
  - 15) Kasahara Y, Tuder RM, Taraseviciene-Stewart L, et al: Inhibition of VEGF receptors causes lung cell apoptosis and emphysema. J Clin Invest 2000; 106: 1311-1319.
  - 16) Suga T, Kurabayashi M, Sado Y, et al: Disruption of the klotho gene causes pulmonary emphysema in mice: Defect in maintenance of pulmonary integrity during postnatal life. Am J Respir Cell Mol Biol 2000; 22: 26-33.
-