

最終講義 1

高橋 弘毅 教授 (医学部呼吸器・アレルギー内科学講座)



略歴

[生年月日]

昭和 29 年 北海道札幌市に生まれる

[最終学歴・職歴]

昭和 48 年 北海道立札幌西高等学校卒業

昭和 56 年 北海道立札幌医科大学医学部医学科卒業

札幌医科大学研究生 (内科学第三講座、鈴木明教授に師事)

昭和 58 年 国立療養所道北病院呼吸器内科医員

市立函館病院呼吸器内科医員

昭和 59 年 医療法人即仁会北広島病院医員

生化学第一講座 (秋野豊明教授) で基礎研究に従事

昭和 63 年 札幌医科大学医学部内科学第三講座助手

旭川赤十字病院呼吸器内科医員

平成 2 年 札幌医科大学医学部内科学第三講座助手

平成 7 年 札幌医科大学附属病院第三内科医長 (阿部庄作教授に師事)

平成 8 年 札幌医科大学医学部内科学第三講座講師

文部省在外研究員 (米国コロラド大学ナショナル・ジュイッシュ医学研究センター)

平成 12 年 札幌医科大学医学部内科学第三講座助教授

平成 17 年 札幌医科大学附属病院機器診断部副部長 (兼務)

札幌医科大学医学部内科学第三講座 (現:呼吸器・アレルギー内科学講座) 教授

札幌医科大学附属病院第三内科 (現:呼吸器・アレルギー内科) 科長 (兼務)

平成 18 年 札幌医科大学附属病院機器診断部長 (兼務)

平成 22 年 札幌医科大学医学部副学部長

平成 26 年 札幌医科大学医学部動物実験施設部長

平成 28 年 札幌医科大学アドミッション・センター長

平成 31 年 札幌医科大学医療人育成センター長、入試・高大連携部門長
令和 2 年 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 定年退職（予定）

[資格・免許]

医師免許取得（昭和 56 年）
医学博士号授与（昭和 63 年）
日本内科学会認定内科医・指導医
日本呼吸器学会呼吸器専門医・指導医
日本呼吸器内視鏡学会気管支鏡専門医・指導医

[主な研究分野]

呼吸器内科学、間質性肺炎・肺線維症、呼吸器感染症、肺癌、気道生体防御

[所属学会・主な学会活動等]

日本内科学会、日本呼吸器学会、日本呼吸器内視鏡学会、日本肺癌学会、日本結核病学会、日本サルコイドーシス肉芽腫性疾患学会、日本肺サーファクタント・界面医学会、日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本感染症学会、日本老年医学会、米国胸部疾患学会、欧州呼吸器学会、アジア太平洋呼吸器学会

[主な公職]

厚生労働省難治性疾患等政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班
（分担研究者）
北海道特定疾患対策審査委員会委員長
北海道指定難病審査会委員
地方じん肺診査医（北海道労働局）
北海道社会福祉臨時委員
独立行政法人医薬品医療機器総合機構専門委員
中央肺移植適応検討委員会審査委員

[受賞歴]

平成 19 年 北海道医師会賞並びに北海道知事賞「間質性肺炎の病態解析及び新規検査法の開発」
平成 30 年 北海道労働局長表彰功績賞

難治性呼吸器疾患に挑む

高橋弘毅

医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

はじめに

学生諸君への講義は医学部教員の重要な職務であり、シラバスに準拠した内容が求められますが、“最終講義”となると、これは単に最後の講義のことではなく、研究者としての仕事を総括する場として与えられるものと理解しています。そういった視点で、私自身がどのような研究目標を立て、どのように取り組んできたか、改めて振り返ってみますと、“とりあえず立てた目標”に向かい進んだ先にあったゴールは、予想とかなり異なるものだったように思います。もし、今日の講義が過去の自分への講義であるとするなら何を伝えてあげたいか、そのような気持ちで講義を始めたいと思います。

この講義のタイトルを「難治性呼吸器疾患に挑む」としました。私は、特発性肺線維症（IPF）という難治性疾患の診療と研究に深く関わり、そのことを通して、多くのことを学ばせていただいた、でも、問題解決へ一歩前進させたに過ぎないと思うからです。病気の分類方法は、臓器別（呼吸器、循環器、消化器など）や病態別（感染症、代謝、腫瘍など）が主に用いられますが、難治性疾患をまとめて扱った分類は「厚生省指定難病一覧（333疾患）」くらいで、医学部教育のなかでも、一括した科目としては扱われていません。また、本日の講義で取り上げる IPF も、分厚い教科書のなかの一疾患として、ごく限られた内容が記載されているに過ぎません。確立された治療法があって、治癒や寛解が望める疾患ならば患者さんご家族にも希望が持てますが、難治性疾患は年余に渡り、肉体的・精神的、また経済的な苦痛を与えます。

難治性疾患 IPF の研究に至る道程

私の長い教員生活、とりわけ教授職を拝命してからは、多くの時間（エフォート）を IPF の診療と研究に費やしてきました。しかし、医師になりたての 40 年前は、間質性肺炎の研究がライフワークになるとは予想だにしていませんでした。1981 年、本学卒業後、胸部画像診断の奥深さに惹かれ、そのスペシャリストになることを目標に、鈴木 明教授が主宰する第三内科に入局しました。臨床研修を経て、1984 年夏から

秋野教授が主宰する生化学第一講座（現医化学講座）で、私にとっての研究が始まりました。当時、黒木由夫助教（後の同講座教授）が世界初のヒト肺サーファクタント蛋白質-A（SP-A）に対する単クローン抗体産生細胞を樹立したばかりで、その測定系の開発プロジェクトにどっぷりと浸かることになりました。そして、臨床に復帰してからも、第三内科の同僚と共に SP-A 測定が役立つ呼吸器疾患はないものかと細々と検討を続けました。当時の呼吸器学領域で、サーファクタントを専門とする研究者は殆どおらず、誰からも関心を持たれない分野でした。そんな状況下で、或ることをきっかけに間質性肺炎の血清診断に役立つことに気づき、さらに別の蛋白質（SP-D）についても同様のプロジェクトが立ち上がりました。基礎・臨床両講座と民間企業の研究室が連携し、産学共同で研究が進められました。上司の阿部庄作教授のリーダーシップと多くの経験の積み重ね（様々な障壁とそれを打ち破る人達との出会い）の上に、世界初の間質性肺炎の特異的診断薬 SP-A、SP-D が開発され、1999 年に上市されたのです。

IPF 研究への切り込みと展開

1990 年代以降、IPF がクローズアップされるようになりました。そこには CT 検査、内視鏡検査、分子生物学的分析手法が格段に進歩し、ようやく難病の解明に切り込めるようになった背景がありました。また、IPF を主な対象疾患とする厚生労働省難病対策研究班「通称、びまん班」が日本での研究の牽引的役割を担い、当科の歴代教授はその班員を継続し務めてきました。難攻不落と思える IPF の病態分析と特効薬の開発が進められ、私達はその分担研究の一つとして、SP-A・SP-D が IPF を含む特発性間質性肺炎（IIPs）の診断に有用であることを示し、厚生省 IIPs 診断基準の必須項目に組み込まれました。また、2010 年から北海道在住の IPF 患者の大規模疫学調査を千葉弘文准教授が事務局を務め展開し、有病率、予後、死因などを明らかにし、世界に発信しました。現在、本疾患の疫学データとして広く引用されています。また、世界初の IPF に有効な特効薬（希少疾患治療薬）の治験にもコアメンバーとして臨みました。気づけば、

いつの間にかこの疾患の研究に長く深く関わってきたこととなります。どうやら、40年前の若かりし頃の目標とは全く違う所に到達したようです。1993年に戻りますが、呼吸器学会の或る重鎮に「未知の研究の進め方は、一点集中、そこから先は全面展開ですよ」とアドバイスをいただきました。その時は、半分だけ解ったような気でいましたが、今にして思えば、自然にそうになっていたように思います。

終わりに

学生諸君と若い頃の私へのメッセージですが、やはり、医師として、また、研究者として、当面の目標は立て、それに向かって努力していただきたい。目標は大き過ぎず遠過ぎず、具体的かつ現実的なものがよい。その理由は、目標とはゴールではなく、通過点だからです。おそらく、私たちの仕事の世界にはゴールは無いのだと思います。また、最初に思ったような成果が得られなくても、すぐに捨てることなく、別のことをしながらでも、どこかに忘れず持ち続けること、ひよっとするとそこに新たな、しかももっと素晴らしい目標が隠れているかもしれないからです。

講義内容

「難病」について少し考えてみましょう

7-8年前から、医学部では「医学入門セミナー」という科目を設けました。1年生を対象に、医学部所属のすべての教授が持ち時間45分で紹介するという内容です。6年をかけて医学を学ぶに当たり、高いモチベーションをもってもらうことを目的としています。私は、本日の最終講義と同じ「難治性呼吸器疾患に挑む」というテーマで毎年講義をしています。

何故、このテーマをいつも選ぶのかというと、様々な分野で難治性疾患（いわゆる“難病”）に取り組む研究者・医師が本学から数多く育って欲しい、そして、難病が克服される時代が少しでも早くやってきて欲しいと願うからです。当たり前のように使われている医療技術は元をただせば無かったもの、ましてや神からの贈り物であるはずもなく、医学研究者たる先達が創り出してくれたものに他なりません。

図1は講義の冒頭で呈示しているスライドです。『死の舞踏』と題された版画は「生」に対して圧倒的勝利をかちとった「死」を象徴したものです。疫病を神から直接下された罰とみなした中世ヨーロッパにおいて、14世紀の「黒死病（ペスト）」の大流行は人口の3分1（2000万人以上）に死を与え、ヨーロッパ全土に恐怖を引き起こしました。しかし、ネズミに寄生したノミが媒介し伝播するペスト菌、これが黒死病の原因であることがわかり、予防策と治療薬の開発で、現在はこの病気で亡くなる人はほぼ皆無となりました。

難病の概念には明確な定義はありません。難病であるか否かは、その時代の医療水準や社会事情によって基準が変化します（図2）。日本においては、幕末か

・ 難病のことを考えてみましょう

かつて、医学・医療の先人たちは難病にどう立ち向かってきたのであろうか？



図1. 第1学年講義「医学入門セミナー：難治性呼吸器疾患に挑む」より

ら明治時代までは赤痢やコレラで死ぬ人も多く、結核に至っては、第二次世界大戦の時代に下ってもなお、毎年15万人以上が亡くなっていったという悲惨な歴史を経験しています。これらの疾患は紛れもなく難病だったのです。しかし、現在ではこれらの病気は全て原因が解明され治療法も確立し、難病ではありません。

難病

◆難病であるか否かは、その時代の医療水準や社会事情によって変化します。

例えば、かつて日本人の生活が貧しかった時代には赤痢、コレラ、結核などの感染症は「不治の病」でした。その当時は有効な治療法もなく、多くの人命が奪われたという点で、これらは紛れも無く難病でした。しかしその後、日本人の生活が豊かになり、公衆衛生の向上、医学の進歩および保健・医療の充実と共にこれらの感染症は、治療法が確立され不治の病ではなくなりました。

難病情報センターHPから抜粋

図2. 難病の概念

その一方で、現代でも難病は数多く存在しています。国はその中から333の疾患を「指定難病」と位置づけ、研究班を組織し重点的に研究を推進させています。私はそのうちの1つ、「特発性間質性肺炎（IIPs）」を研究する班に所属して長年仕事をしてきました。本日は「最終講義」という特別の授業ですので、これまで取り組んできた研究の自分史も交え、関わりの深いIIPsを例にとってお話したいと思います。

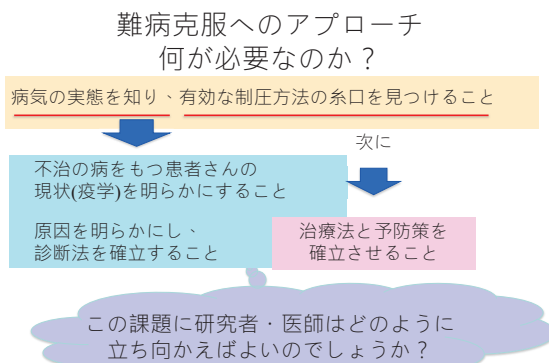


図3. 難病克服に必要なアプローチ（医学部1年の講義資料より）

病気の実態を知り有効な制圧方法を確立することが難病克服に必要で (図3)、私が入り組んだ研究内容は次の3点です。

- 1) 新たな診断技術を開発したこと
- 2) インパクトのある大規模疫学調査を実施したこと
- 3) エビデンスのある治療薬の開発に関与したこと。

間質性肺炎の特異的血清診断マーカーの開発に至るまで

肺がんの画像診断に惹かれ第三内科(現教室の前身)に入局した私でしたが、卒後4年目から2年半、秋野豊明教授が主宰する生化学第一講座で基礎研究をする機会を得ました。肺サーファクタントの研究では世界有数の教室でしたが、画像診断と異なり、呼吸器内科医にとっては陽の当たらない領域と感じました。肺サーファクタントは吸気時に空気を十分に吸い込めるよう、肺を十分に膨らませる作用をもつ必須の生理活性物質(主成分はリン脂質)ですが、成人の病気と結びつく知見が殆どなかったからです。しかし、当時助手をされていた黒木由夫先生(新生児科医、後の同講座教授)との出会いが私の歩む道程に大きな影響を与えることとなります。

黒木先生は未熟胎児の羊水診断の新測定法の開発を始めたところでした。肺サーファクタントには少量の

蛋白質が含まれていて、それをターゲットとした特異的モノクローナル抗体を作り、微量測定システムを開発するというものでしたが、画像診断ばかりやってきた私には全く疎遠な世界でした。実験は失敗の連続でしたが、世界初の抗体作成に成功した黒木先生との二人三脚で、ようやく測定系のプロトタイプの完成に漕ぎ着けることができました。図4と図5は、今でも大切に保管してある実験ノートからの切り抜きですが、試行錯誤の跡が垣間みることができます。

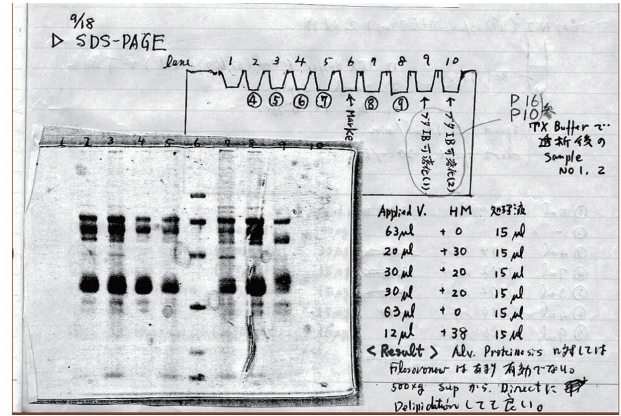


図5. 特異的モノクローナル抗体 PE10 を用いた成分分析 (当時の実験ノートより)。肺胞蛋白症患者の気管支肺胞洗浄液から分離した液性成分に PE10 が認識する分子量 36kDa 蛋白質が存在することを検討したもの。

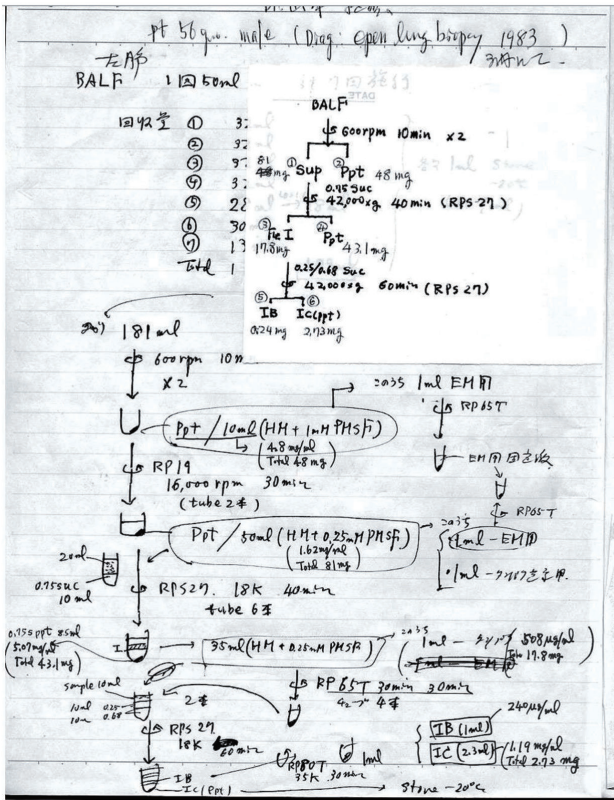


図4. 肺胞蛋白症患者の気管支肺胞洗浄液から特定の蛋白を抽出 (当時の実験ノートより)

臨床講座に戻った私は、生化学で作製した特異的蛋白測定系を呼吸器疾患に応用できないものかと考え、教室の同僚と一緒に手掛けたのが肺がんの血清診断への挑戦でした。当時、第三内科では講師の中村光成先生が中心となり、肺がんと肺サーファクタントのリン脂質組成上の類似性の研究をしていたことがヒントになっていました。しかし、これは完全に失敗しました。

間質性肺炎の特異的血清マーカー
健康保険適用診断薬として厚生労働省より初認可

SP-A

SP-D

図6. 上市された1999年当時の企業パンフレット

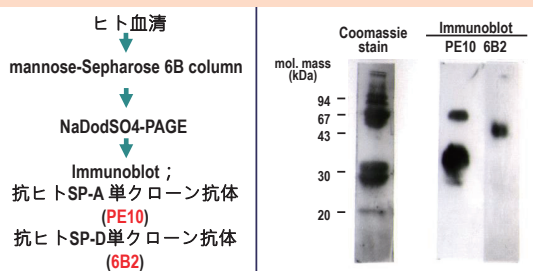
それでも、注意深くデータを解析したところ、間質性肺炎で有意に高値を示すことに気づいたのです。

その後、肺サーファクタントには、SP-A とは別の親水性蛋白質 SP-D が存在することもわかり、商品化に向けて、大学（第一生化学、第三内科）と民間企業 2 社との産学共同研究が夫々の蛋白質で進められました。結局、SP-A には約 15 年、SP-D には約 10 年の歳月をかけて、1999 年、間質性肺炎の血清診断マーカーとして厚生労働省から薬事承認を取得することができました（図 6）。当時、臨床試験のオーガナイズをされた阿部庄作教授、研究グループのリーダーをされていた本田泰人講師の存在も大きかったと思います。

SP-A と SP-D の測定キットは KL-6 と並び、間質性肺炎の特異的診断薬として、臨床で使用できる世界初のものでした。しかし、「肺サーファクタントは気道・肺胞から血液へ移行はしない」という詠み人知れずの定説 (?) のために、海外論文の投稿には大変苦労しました。このエビデンスの無い既成概念を打ち破ったのは、大学院生の千葉弘文先生（現、当講座准教授）が行った実験結果でした（図 7）。この経験から、私たちは「既成概念は疑ってかかれ」ということを学ぶことができました。

・特異的モノクローナル抗体を用いた免疫ブロット法によって、健常人血清蛋白の中にも SP-A と SP-D が存在することを明らかにした。

・それまでの概念「肺サーファクタントは血液に移行しない」を覆す発見となった



Takahashi H, et al. Am J Respir Crit Care Med 2000;162:258.

図 7. 肺サーファクタント成分が血液中に存在することを明らかにした実験結果

研究姿勢に大きな影響を与えた出来ごと

他にも測定キットを開発する過程で、私自身の研究に向き合う姿勢に大きな影響を与えてくれた思い出深いエピソードがあります。

【エピソード 1】

血清 SP-A の定量が間質性肺炎の診断に有用である

ことを学会で発表した時のこと。SP-A の共同研究者のおひとり、近藤有好先生から、ロビーでこのように声をかけていただきました。「戦いは一点集中で前線突破、その後は全面展開ですよ」と。彼は今の私より少しお若かったと思いますが、当時の学会活動の重鎮的存在でした。「新しいもの作り、学会で発表しただけでは前線を突破しただけであって、戦いはまだまだ始まったばかり。臨床に還元できて初めて研究に価値が生まれる」と、おっしゃりたかったのだと思います。このアドバイスは後々まで心に残り、産学共同での研究展開に大いに役立ちました。

【エピソード 2】

膠原病にしばしば併存する間質性肺炎の血清診断に、SP-A と SP-D を応用しようと取り組んでいた時のことです。関節リウマチ患者において、間質性肺炎が画像上存在しないにも関わらず、血清 SP-D が上昇している症例が続出したのでした。共同研究をしていた膠原病内科の先生から原因のサジェスチョンをいただき、黒木先生のご指導の下、測定キットを改良し課題をクリアしました。呼吸器科医だけでは乗り越えられなかった大きな山場でした。この経験から、専門性の異なる多くの人達との連携・交流の大切さを学びました（図 8）。

或る膠原病内科医との
出会いが進む道の誤りに
気づかせてくれた

佐川 昭先生
佐川昭リウマチクリニック 院長
日本リウマチ学会リウマチ専門医

《信条》

リウマチ治療において大切なのは患者と医師のコミュニケーション
大事なのは、医師と患者さんの綿密なコミュニケーションであり、これがあった上で試行錯誤しながら良い結果が得られてくるものなのです。
(2018/08/29 サンケイリビング新聞)



図 8. 多分野交流の重要性を知る

話が逸れますが、義母が関節リウマチを患い、クリニックを開業されていたその先生に診察をお願いしたところ、早速 SP-D を測定していただきました。「これは息子さんと一緒に研究した検査ですよ」とおっしゃっていただいたと、義母から聞かされました。

【エピソード 3】

SP-D の測定キットが完成し市販された時、企業研

究員と喜びを分かち合った場面で言われたこと。「この製品を活かすも殺すも、これからの先生の頑張り次第。有用な臨床研究を積み重ねてください」と。また、別の研究員の方からは、「実際に臨床面で最も長く関わってきた先生なのだから、SP-D では頂点に立っていることを意識して頑張ってください」と手紙をいただきました。その後、不幸にしてお二人は、夫々、病気と事故で逝去されましたが、いただいた激励は、海外の研究者との共同研究や専門書執筆（図9）へと繋がる目に見えぬ原動力となりました。

American Thoracic Society Documents

An Official American Thoracic Society/European Respiratory Society Statement: Update of the International Multidisciplinary Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias

SP-A
SP-D
KL-6

TABLE 4. BIOMARKERS FOR OUTCOME IN BLOOD AND BRONCHOALVEOLAR LAVAGE (HIGHER LEVELS PREDICTING POOR SURVIVAL)

Biomarker	Patients	HR (95% CI)	P Value	Reference
SP-A	52 IPF (survivors vs. nonsurvivors)	1.73	0.0123	Takahashi et al. (155)
SP-D	142 IPF	2.04	0.031	
SP-A	27 IPF	12.56 (1.191-133.05)	0.033	
KL-6 (<1,000 U/ml)	135 IPF and 67 CVD	2.95 (1.71-5.08)	0.0001	
SP-D (>25 U)	82 IPF	1.73	0.0113	
SP-A	82 IPF	1.73	0.0113	
KL-6 (<1,014)	82 IPF	1.73	0.0113	
CRP	21 IPF	1.73	0.0087	
CRP	21 IPF	1.73	0.0087	
KL-6	21 IPF	1.73	0.0087	
SP-D	21 IPF	1.73	0.0087	
SP-A	21 IPF	1.73	0.0087	
KL-6	21 IPF	1.73	0.0087	
SP-D (<460 ng/ml)	72 IPF	1.73	0.011	
SP-A (<460 ng/ml)	72 IPF	1.73	0.011	
KL-6 (<1,014)	72 IPF	1.73	0.011	
CD4+CD28 ^{hi} > 18% of total CD4	89 IPF	1.73	0.0004	
CD4	89 IPF	1.73	0.0004	
MMP-7, ICAM-1, IL-8, VCAM-1, S100A12	241 IPF (140, 101, validation)	1.73	0.0004	
BAL	20 IPF	1.73	0.028	
MMP-8, MMP-9	39 IPF	1.73	0.015	
BAL	39 IPF	1.73	0.015	
CC12	39 IPF	1.73	0.032	

Reference

Takahashi et al. (155)

Greene et al. (156)

Yokoyama et al. (157)

Satoh et al. (129)

Takahashi et al. (158)

Am J Respir Crit Care Med (米国胸部疾患学会雑誌) 2013年掲載

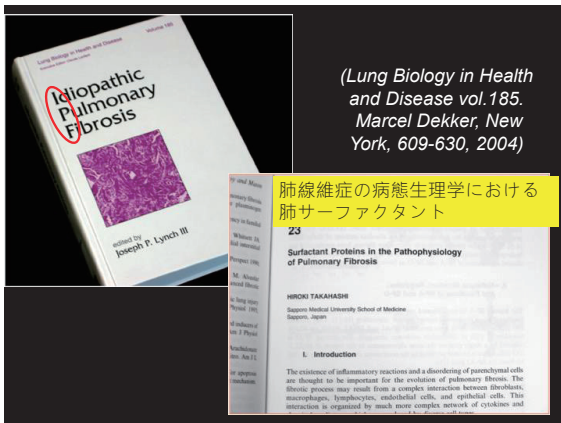


図9. 米国で刊行されたIPFの専門書への執筆

現在、SP-A と SP-D は厚生労働省の指定難病「特発性間質性肺炎 IIPs」の診断基準に採用されています（図10）。

II 診断基準

【主要項目】

(1) 原因の明らかな疾患の鑑別
膠原病や薬剤誘起性など原因の明らかな間質性肺炎や、他のびまん性肺陰影を呈する疾患を除外する（表1）

(2) 主要症状、理学所見及び検査所見

1. 主要症状および理学所見として、以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. 捻髪音 (fine crackles)
 2. 乾性咳嗽
 3. 労作時呼吸困難
 4. ばち指
2. 血清学的検査として、以下の1を含む2項目以上を満たす場合に陽性とする。
 1. KL-6上昇
 2. SP-D上昇
 3. SP-A上昇
 4. LDH上昇

KL-6
SP-D
SP-A
LDH

厚生労働省難病センターHP (http://www.nanbyou.or.jp/entry/302) より一部抜粋

図10. 厚生労働省 IIPs の診断基準より抜粋。血液検査として SP-A, SP-D が KL-6 と共に新規採用

また、IIPs 診療の国際ガイドラインのなかでも予後予測マーカーとして紹介されています（図11）。

図11. IIPs 国際ガイドラインに掲載された血液検査項目。日本から発信された SP-A, SP-D, KL-6 の論文が多数引用されている。

難病克服に向けた国の対策

国が主導する政策として、「厚生労働省が実施する難治性疾患克服研究事業」というものがあります。そして、この事業が対象とする指定難病を「特定疾患」と呼びます。世の中には多くの難治性疾患が存在するのですが、国の見解では、指定難病を絞る条件として、「患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと」と定めています（表1）。

表1. 難病と指定難病

難病の条件: 次の4つの条件を必要とする

- 1) 発病の機構が明らかでないこと
- 2) 治療方法が確立していないこと
- 3) 希少な疾患であること
- 4) 長期の療養を必要とすること

指定難病の定義: 上記に加え、下の2条件を必要とする。

- 5) 患者数が本邦において一定の人数（人口の約0.1%程度）に達しないこと
- 6) 客観的な診断基準（またはそれに準ずるもの）が成立していること

患者が少ない病気を対象とするなんて、意外に思えるかもしれませんが、限られた研究施設だけで希少疾患を研究してもラチが開かないので、国が旗振り役を務め、国内の専門家を集めて研究班を組織し、研究を加速させる意味が込められています。この制度が発足した1973年には対象疾患は56でしたが、現在は333まで増えています。そのなかでIIPsは発足当初から認定された疾患群の1つです。

IIPsの研究は「びまん性肺疾患に関する調査研究班」が担当しています。現在の班は班長（主任研究者）の

下、71名の班員（分担研究者19名、研究協力者52名）の大所帯で構成されています（図12）。班の歴史は古く、厚生省が特定疾患制度を開始した時から存在していて、当講座の歴代教授（2代目鈴木明教授1978年～、3代目阿部庄作教授1992年～）も班員を務めてきました。したがって、当講座はIIPsの班研究を40年以上も続けていることとなります。

氏名	所属等
稲瀬 直彦	東京医科歯科大学医歯学総合研究科
高橋 弘毅	札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座
今野 哲	北海道大学大学院医学研究院
海老名 雅仁	東北医科薬科大学医学部
坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門
蛇澤 晶	地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院臨床病理科
慶長 直人	(公財)結核予防会結核研究所
針谷 正祥	東京女子医科大学医学部
本間 栄	東邦大学医学部 びまん性肺疾患研究先端統合講座
岸 一馬	東邦大学医学部
吾妻 安良太	日本医科大学医学部
小倉 高志	神奈川県立循環器呼吸器病センター
須田 隆文	浜松医科大学内科学第二
長谷川 好規	名古屋大学医学系研究科呼吸器内科
近藤 康博	公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

図12. 令和元年度 びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究者（一部抜粋）

特発性肺線維症(IPF)の大規模疫学調査で得られたこと

IIPs およびその主要な疾患である IPF は患者数が少なく、そのため、有病率、生存期間、死因などについての正確な疫学情報が殆どない時代が最近まで続いていました。その理由は、希少疾患であることに加え、診断基準が約10年毎に変更したことで、時間軸を持たせた疫学調査を行い難かったことが原因です。

そこで、私たちは診断基準が改定された時期に合わせ、班研究のメインテーマを「北海道在住患者の大規模疫学調査」とし、研究計画を立てたのです。当時、全国的には重症者にのみ支給対象であった特定疾患医療費を、北海道は軽症者にも支給する唯一の自治体であったことが幸いし、患者の全数把握が可能でした。予後調査が行えた患者は553人と、それまでの調査報告としては世界的にも類のない規模でした。また、調査票の驚異的な高回収率（約95%）は調査結果の信頼性を高めました。この疫学調査で明らかにできた

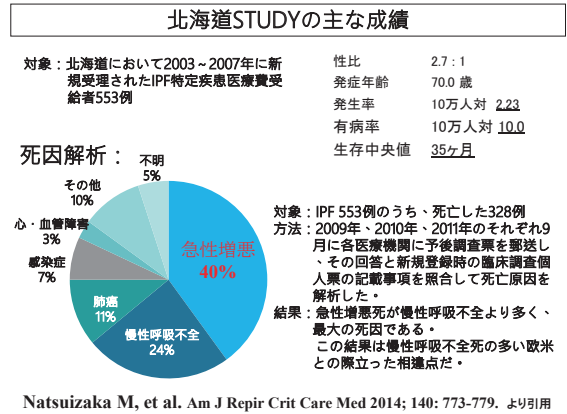


図13. 北海道在住の IPF 患者を対象とした大規模疫学調査（北海道 STUDY）

ことを図13にまとめましたが、この内容を掲載した原著論文の引用件数は現在まで200超と、大変貴重な論文と位置付けられています。

このような質の高い調査結果を得ることができた背景には、三医大とその関連病院に所属する呼吸器内科医の連帯意識があったからだと思います。また、この論文は大学院生の博士論文にもなり、ハイレベルな医師・医学研究者を育てる教育的側面からも重要な1編だったと思います。

エビデンスのある治療薬開発の重要性

特定疾患は、その原因が判明し検査法が確立されたとしても、根本的な治療法や予防法が確立されなければ、難病の域から抜け出すことはできません。例えば、かつて国民病とまで言われた結核は医学史的にはどうだったのでしょうか。ロベルト・コッホ博士と北里柴三郎博士の師弟が1882年に結核菌を発見し原因が判明したのですが、有効な抗生剤（ストレプトマイシン）

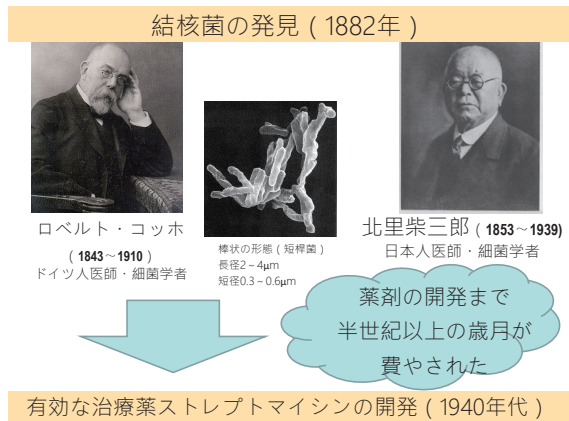


図14. 結核症の克服の歴史

が開発されるまで半世紀以上もかかったのです。その間、東アジアを中心に大勢の人たちが命を落としてゆきました。難治性疾患において、治療法を確立することが如何に重要か、このエピソードからも知ることができます (図 14)。

疫学情報が発信する治療薬の積極的使用へのインパクト

北海道 STUDY において、IPF 患者の生存期間中央値が約 3 年と短かったことは改めてこの疾患の深刻さを世界へ発信したかたちになりました。何故なら、悪性疾患の死因第 1 位の肺がんのそれと余り変わりがなかったからです。また、主な死因が複数 (原病の急性増悪、慢性呼吸不全、合併肺癌) であることが明らかになった (図 13) ことで、疾病の治療・管理の目標を死因別に立てることの重要性が浮き彫りになりました。さらにサブ解析を進めた結果、軽症・中等症例での死亡リスクが欧米より高いことがわかりました (図 15)。以上の疫学情報は病初期から積極的治療を受けることの重要性を訴えるエビデンスとして紹介されています。

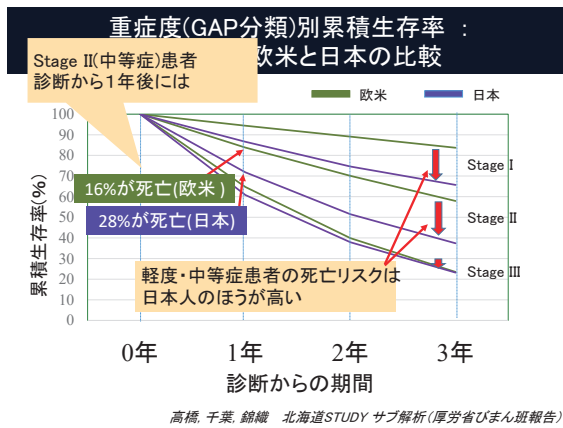


図 15. IPF の重症度別生存曲線

肺線維症の治療薬開発の歴史とこれからの道程

一般に間質性肺炎には抗炎症作用をもつステロイド薬 (ス薬) が有効であり、例えば IIPs に含まれる特発性器質化肺炎 (COP) にはよく効きます。しかし、肺線維症の主病態である「線維化」には無効です。かつて、線維化の進行を抑える有効な薬剤のない状況で診療をせざるを得ない時代が長く続きました。しかし、初めての抗線維化薬 Pirfenidone の治験が厚生労働省研究班と日本の製薬企業との共同研究で進められ、2008 年に臨床使用が可能になりました。僅か 12 年

前のことです。1974 年に肺線維症研究班が発足して 30 年余を経て辿り着いたと思うと、結核との戦いの歴史とも重なり、感慨深いものがあります。2015 年には 2 つ目の抗線維化薬 Nintedanib が発売され、現在、両薬剤による治療が普及しつつあります (図 16)。

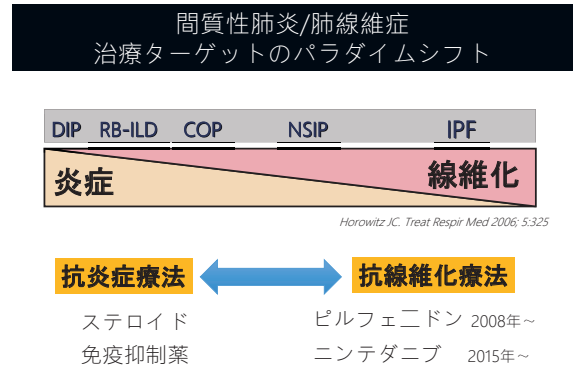


図 16. 抗線維化薬の登場と治療のパラダイムシフト

現在、私は早期治療の重要性を啓発する活動をしています。また、Pirfenidone の治験メンバーとしてプロジェクトに加わり、その後もデータのサブ解析を通して有効症例の予測因子などの分析を続けていて、有効例の予測に血清 SP-D 値が役立つことを示した論文を教室の先生が投稿中です。

抗線維化薬の登場が、IPF という難病の診療に一条の光を差し与えたことは間違いないのですが、疾患克服までの道程はまだまだ遠いとも感じています。これからももっと新しい診断技術と治療薬の開発が急がれます。そして、難病前線の突破口となり、そこから全面展開 (診療現場への適応拡大) へと広がって欲しいと願っています。

最終講義を終えるにあたり

山登りの好きな人にはご存知の造形物ですが、山道を歩くとケルンと呼ばれる塚に出会います。登ってきた人達の手で築かれた石ころの山でして、登山の道標として使われます (図 17)。なかには、山の神への祈りの場としている人もいます。医学や医療技術の進歩にもケルンが必要です。研究者一人ひとりの努力が積み重なり、やがて大きなケルンへと成長します。そして、それが道標となり、先へと道が伸び、新しいケルンが築かれていくのです。

研究者としての自らの人生を振り返った時、「ケル



図 17. ケルン

ンの一石」になりえたのかとふと考えてしまうのですが、その判断は、後に続く次代の研究者の皆さんが判断してくれるものと思います。

新型コロナウイルス感染によって、3月6日に予定された最終講義が中止となり、このような誌上での発表となりました。数ヶ月前までは世界中の誰もが予想しえなかった事態が、今、人々の生活を一変してしまうほどのインパクトを与えています。ワクチンと治療薬の開発が完遂するまでは、これも難病といってよいのだらうと思います。学生諸君と若い医師・研究者の皆さんは、百年に一度のとてつもない難題を初めて目の当たりにしているわけですが、これから何十年も仕事を続ける上で、何かを学び取る貴重な経験となるはずです。経験と学びを繰り返し成長していただくことを願い、本日の最終講義を終えたいと思います。

参考文献

1. Takahashi H, Fujishima T, Koba H, et al. Serum surfactant proteins A and D as prognostic factors in idiopathic pulmonary fibrosis and their relationship to disease extent. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 1109-1114.
2. Takahashi H, Kuroki Y, Tanaka H, et al. Serum Levels of Surfactant Proteins A and D are useful biomarkers for interstitial lung disease in patients with progressive systemic sclerosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162: 258-263.
3. Otsuka M, Takahashi H, Shiratori M, et al. Reduction of bleomycin induced lung fibrosis by candesartan cilexetil, an angiotensin II type I receptor antagonist. *Thorax* 2004; 59: 31-38.
4. Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med*. 2014; 190: 773-779.
5. Nishikiori N, Chiba H, Ariki S, et al. Distinct compartmentalization of SP-A and SP-D in the vasculature and lungs of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med*. 2014; 14(provisional version).
6. Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Honma S, Takahashi H. Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2016; 54: 327-333.
7. Ikeda K, Shiratori M, Chiba H, et al. Serum surfactant protein D predicts the outcome of patients with idiopathic pulmonary fibrosis treated with pirfenidone. *Respir Med*. 2017; 131: 184-191.
8. Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. *Respir Investig*. 2018; 56: 384-391.