

感染と人間 (9)

中田 光

びまん性汎細気管支炎という病気

医者になって3年目の昭和60年の暮、毎朝目が覚めてT病院へ通うのが楽しくて仕方がなかった。内科部長のN先生は、気管支鏡検査の手技を習いたての私に患者が集まるようにと呼吸器の外来を受け持たせてくださった。週一回の外来だったが、午前中40名を超える盛況ぶり、どんな患者に巡り合えるのか、どんな疾患が飛び出して来るのか、まだ恐れを知らない未熟な私は期待に胸をふくらませていた。興味深い症例や疑問があると、ノートに書きとめて、N先生や医局員の先生方に報告した。その日に診断がつかなくても翌週にはまたその患者が来る。週一回というのは、予習するのに丁度よい間隔だった。そんな頃、外来を訪れたのが、30歳ぐらいのIさんという男性だった。神奈川県某病院で喘息の診断を受け投薬されていたが、軽快せず来院された。なかなかハンサムな青年だったが、惜しいことに副鼻腔炎(蓄膿症)があるために絶えず口を半開きにしていて、やや紫色がかかった唇が乾燥している。訊ねてみると、生まれてこの方まだ鼻から息をした記憶がないという。主訴は息切れと動悸だった。脈をとると、100回/分を超えていて確かに速い。処方された薬の中に気管支拡張剤のアロテックがあったから、頻脈は

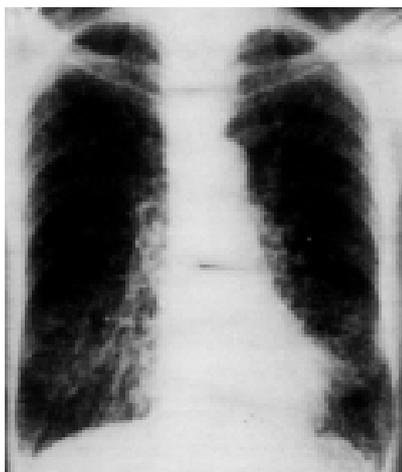


写真1:びまん性汎細気管支炎の胸部レントゲン写真。左右の肺は膨張がみで、粒状影がくまなく広がっている。この影は細気管支が炎症を起こしているためである。

その副作用かなと思った。息切れは、発作性にくるのでなくて持続性で徐々に強くなっていると言う。動脈中の血液ガスを測ってみると酸素の圧が低く、逆に炭酸ガスの圧が高く、安静にしていてこれだからちょっと動いたら苦しいだろうなと思った。喘息の普通の発作だったら呼吸数が増えるので、むしろ炭酸ガスの量は減るだろうにと思って聴診すると、喘息のときにあるヒューという音が息を吐くときに聞こえるが、同時に吸気の最後にプチプチという音がする。喘息では聴けない音だ。そうこうするうちに、至急現像をお願いしていた胸のレントゲン写真ができてきて喘息でないことがはっきりした。左右の下肺を中心に小さな粒状の影が広がっている。よく見ると小さな輪のようにになっている影もあった。喘息では普通みられない影だ(写真1)。

びまん性汎細気管支炎(以下DPB)という舌を噛みそうな名前の病気があることはポリクリのときに習って知っていた。黄色人種特有の疾患だが、呼吸器科の世界では決して珍しくはない。しかし、いざ自分の目の前に患者がいると思うと興奮してしまった。蓄膿症があること、聴診音、レントゲン像、血液ガスのデータどれを取ってもIさんの病気がDPBを疑いたくなるものだった。私は確定診断のために経気管支肺生検(TBLB)をすることにして、婦長に入院を予約してくれるよう頼んだ。DPBは気管支が末梢にいくにしたがって細くなり肺胞へと至る直前の部分(細気管支)に炎症が起こって腫れるために空気の入りが悪くなり、肺胞に炭酸ガスが貯まると同時に酸素が減る病気で(写真2)、初期にはインフルエンザ桿菌が細気管支に繁殖するが、末期には緑膿菌が増える。進行すると一日に牛乳瓶数本分の黄色い痰が出て、徐々に呼吸困難が強くなり、死亡してしまう。ステロイドホルモンや抗生物質の投与が試みられ一時的に良くなるが、すぐに菌は耐性化して、症状は再び悪化するのである。5年生存率は、初診から42%、緑膿菌が痰に出てからはなんと8%と極めて不良である。

エリスロマイシン少量長期療法と工藤翔二先生さて医局にいた先生方に「DPBが来た!」と騒いでいた私だが、いざ治療について調べ始めると暗くなってしまった。要するに有効な手立てがなかったのである。Iさんにはどんな風にムン



中田 光 / なかた・こう (写真右)
1954年、東京生まれ。東京大学農学部、京都大学医学部卒業。東芝中央病院内科勤務、米国ニューヨーク大学ヘルビュー病院留学などを経て、現在、東京大学医科学研究所微生物株保存施設助手。

テラしようか。まだ若いのに可哀相に。東大第三内科呼吸器研究室出身の渡辺君に相談したところ、「駒込病院の工藤翔二先生(写真3)がDPBの新しい治療をやっているから電話してみたら」と言うので、ダメモトの精神で電話を掛けてみた。工藤先生は「エリスロマイシン600mgを数か月続けてみて下さい。きっと良くなりますよ」と自信に満ちたアドバイスを下さった。確か私の知識では、エリスロマイシンは菌を殺さずに増殖を止める作用(静菌作用)があるが緑膿菌にはほとんど効力がない。しかも、一日600mgというのは常用量の半量で、狐につままれた気分だった。しかし、とにかく工藤先生を信じることにして治療を開始した。Iさんは、1ヵ月程の入院でみるみる良くなり、痰も咳も殆ど出なくなり、動脈血の酸素ガスが正常になって副鼻腔炎手術も成功し、鼻から息ができるようになって退院していった。

DPBのエリスロマイシン少量長期療法は今では広く普及しているが、工藤先生が学会で唱え始めた頃は疑問視する人が多かった。その発見のいきさつは、胸部疾患学会誌(昭和62年6月号)に熱っぽく語られている。「10歳頃より咳・痰、昭和47年頃より痰量増加、昭和50年咳嗽失神あり、東大第三内科入院、関胸肺生検の結果DPBの診断を得た。中略。以後、再入院を含めステロイド抗生剤投与など種々の治療を試みると病状は一進一退で明らかな改善はみられなかった。昭和55年1月より来院せず、治療中断となった。中略。昭和57年4月、突然本人より『治ったので一度診てもらいたい』との連絡、再来時、体重65kg、痰量はごく僅かで、労作時息切れを認めず、呼吸機能の著しい改善を認めた。患者はこの2年間、松本市宮沢内科医院に通院、リンデロン0.5mg、エリスロマイシン600mg、その他の投薬を受けていた。以上の経過より我々は、本例の改善は過去のステロイドの投与の経験からみて、エリスロマイシンの長期投与の効果ではないかと判断し、臨床試験を開始した」

工藤先生のこの論文を読むとき、この患者が再来したときの先生の驚きと興奮が伝わってくる。黙っていられない質の方だから、きっと顔を紅潮させていろいろな人に話されたに違いない。そして、聞いた人は感心しつつも半信半疑だったに違いない。臨床研究の方法という

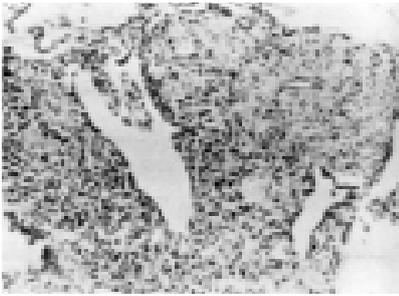


写真2a(弱拡大)：びまん性汎細気管支炎の病理像。細気管支の周囲に細胞が集まり、細気管支の壁が厚くなっている。周囲の肺胞は損傷がない。

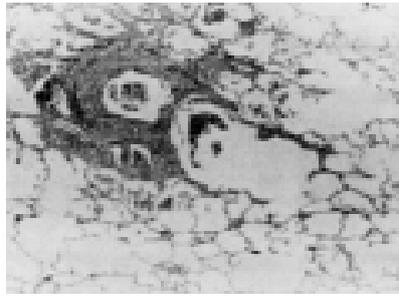


写真2b(強拡大)：細気管支周囲をリンパ球やマクロファージが取り巻いている。(写真1、2とも『びまん性肺疾患の臨床』金芳堂刊、近畿大学医学部内科講師 長坂行雄「びまん性汎細気管支炎」より借用)



写真3：工藤翔二先生(左)。ご家族と共に。

と、何十例も症例を集めて統計を駆使して何かの真理に到達するというイメージがあるが、エリスロマイシン少量長期療法の発見のようにたった一症例のちょっとした経験から一気に真理に到達してしまうこともある。基礎医学においてはフレミングのペニシリンの発見が有名だが、むしろ臨床こそ偶然による発見の宝庫なのかもしれない。しかし、誰もがこうした偶然を生かせるというものではないだろう。学説や権威にとらわれずに虚心坦懐になって物事を観る心が大事なかもしれない。その後、エリスロマイシンの少量長期療法が本当にDPBを完治させるということが有名になって、厚生省が研究班を組織したときには、工藤先生が駒込病院で患者を集めようと思っても集まらなかった。開業医や一般病院の先生にまで治療法が普及したためである。

マクロライド系抗生剤の不思議な薬理作用

それにしても、DPBの進行に関わるインフルエンザ桿菌や緑膿菌といったグラム陰性桿菌に対して殆ど無効なエリスロマイシンが何故、不治の病だったこの病気をこんなに見事に治すのだろうか？ エリスロマイシンを代表とするマクロライド系抗生剤は細菌の中に入って蛋白合成を行っている23SリボソームRNAに結合し、蛋白合成を止めることにより増殖を抑えるが、主として効くのはブドウ球菌や連鎖球菌といったグラム陽性菌というのが常識である。丁度、工藤先生がエリスロマイシン少量長期療法を唱え、私が先生に出会った頃は、次々と強力なセフェム系抗生剤が開発されていた頃で、抗菌力が弱いエリスロマイシンはマイコプラズマ肺炎やレジオネラ肺炎の特効薬として使われる以外は殆ど過去の薬というイメージがあった。だから、エリスロマイシンがこの重症の慢性呼吸器感染症に効くなんて意外中の意外だった。エリスロマイシンが菌の蛋白合成を抑えるためにDPBに効くというのではないことは、有効量をはるかに下回る投与量でも効くこと、投与後もすぐには菌が痰からなくなるのではなく徐々に減っていくこと、同じ機序で蛋白合成を抑えるマクロライド系抗生剤でもクラリスロマイシンやアジスロマイシンは同様に有効だが、ジョサマイシンは無効であることから明らかだ。

その後、エリスロマイシンは副鼻腔炎にも有効なことがわかり、次々と新しいマクロライド系抗生剤が開発され、ニューマクロライドと呼ばれて注目されている。平成6年には工藤先生らが発起人となって「マクロライド新作用研究会」が発足し、毎年マクロライドの不思議な薬理作用が発表されている。癌やエイズに効くのではないかと研究している人もいる。なかにはO157のペロ毒素産生を抑えるという発表をした、流行に乗ったちゃっかり者までいて(それは私です)、賑やかでなかなか楽しい研究会だ。しかし、肝心のDPBのこととなると、病因もエリスロマイシン薬効の機序も霧に包まれたままで残念である。DPBの進行に緑膿菌が関与していることは、ほぼ間違いない。悪化した患者の痰からはアルギネートという粘液に包まれた緑膿菌が検出される。このアルギネートはバイオフィルムと呼ばれていて、抗生剤を通しにくく、免疫細胞の攻撃から菌を守っているばかりでなく、それ自身が抗原となって感染部位に強い炎症を起こさせる。エリスロマイシンはこのアルギネートの産生を抑制することが知られている。また、緑膿菌はプロテアーゼやエラスターゼというヒトの細胞を溶かす酵素を産生して気道を傷害する。東大医科研の検査部におられた安達房代さんは、エリスロマイシンを投与後のDPBの患者の緑膿菌はこうした酵素を産生しなくなっていることを観察している。一方、エリスロマイシンは菌に直接作用するのではなく、ヒトの気道粘膜細胞や白血球に作用するのだと考える人もいる。細菌感染はこれらの細胞からインターロイキン8という物質を放出させ、局所に好中球などを動員し、炎症をさらに亢進させるが、エリスロマイシンはそのインターロイキン8の放出を抑制するという。

* * *

工藤先生は、昔NHKの人形劇に出てきた「ドンガバチョ」によく似ておられ、誰にでも笑顔で話しかけられる気さくな人である。よく駒込病院に遊びに行くと、DPBとエリスロマイシンについて、楽しそうに語っておられた。その一方で、どこか高いところから人間を観察しているようなところがある。これまでを振り返ると工藤先生は苦しい時にひよっこり現れて励まして下さる人である。

結核研究所時代、私はサルコイドーシスの臨床研究に没頭して研究費を使いすぎ、所員の中でただ一人、試薬も器具も買うことを禁じられたことがあった。研究が止まって悶々として過ごすうち、工藤先生が何処からかその話を聞きつけて、ご自分の研究費を回してくれた。後から聞いた話だが、別の所員が「中田君に研究費を回すのではなく、私をお願いします」と工藤先生に言ったところ、「いや、この金は中田君にやるのだから」とおっしゃって断られたという。そのお金で私は研究を続け、米国胸部疾患学会誌に論文を掲載することができた。留学中にはご家族でニューヨークを旅行された折に夕食に呼んで下さり、励まして下さった。その後、先生は日本医大第四内科の主任教授になられ、いよいよご多忙になられたので、もう気軽に遊びに行けなくなってしまったと思っていた。

去年の暮、義母がCO₂ナルコーシス(呼吸回数減って動脈に炭酸ガスが貯まる状態)のため意識不明となり、休日だったため、2,3の病院をたらい回しされた末、家から離れた足立区の病院へ救急車で運ばれた。そこは、たまたま工藤先生が回診に来ておられる病院だったため、再びお世話になることになったのである。エリスロマイシンも不思議だが、人生はもっと不思議だ。