The University of Osaka
Institutional Knowledge Archive

| | |
|---|---|
| Title | 病気とは何か |
| Author(s) | 北村, 幸彦 |
| Citation | makoto. 2022, 198, p. 2-7 |
| Version Type | VoR |
| URL | https://doi.org/10.18910/86891 |
| rights | |
| Note | |

*The University of Osaka Institutional Knowledge Archive : OUKA*

https://ir.library.osaka-u.ac.jp/

The University of Osaka

# 病　気　と　は　何　か

大阪大学　名誉教授
北 村　幸 彦

私は30年以上にわたって医学部で病理学の教師をしていました。病理学は正常な身体の構造を学ぶ解剖学とその機能を学ぶ生理学を学んだ学生に、最初に病気について教える科目です。しかし、私が〈病気とは何か〉と言うテーマで講義したことはありませんし、それを不思議に思ったこともありません。

病気と言う言葉を広辞苑でひくと、『生物の全身または一部分に生理状態の異常を来し、正常の機能が営めず、また諸種の苦痛を訴える現象』、大辞林では『肉体の生理的なはたらき、あるいは精神のはたらきに異常が起こり、不快や苦痛・悩みを感じ、通常の生活を営みにくくなる状態』とあります。私に〈病気とは何か〉と問われれば、これら国語辞典以上の答えを持っていません。しかし、少し考えてみると〈生理状態の異常〉、〈正常の機能〉、〈異常がおこり〉、〈通常の生活〉とは何かと言う疑問が残ります。

我々の身体の構造と機能は余りに精妙にできていますので、通常に働いている生理状態では、その機能が存在することすら認識できないことがほとんどです。実際ちょっと込み入った生理機能の多くは、異常状態である病気を調べることで初めて分かったものが多いのです。脚気、壊血病、くる病を認識して、それらを予防或いは治療する試みからビタミンB1、C、Dが発見されました。また、血が固まりにくくじわじわ出血する血友病について調べることで、複雑な血液凝固の機構が明らかになりました。

正常状態より異常状態の方が容易にしかも明確に認識できるので、病気について教える際には、正常状態について議論することは省略し、異常状態を一つ一つ数え上げていく方法が取られているように思います。私が病理学で教えていたのは、〈病気とは何か〉ではなく〈何が病気か〉を列挙することでした。

## 細胞病理学

久し振りに病理学の教科書を読んでみました。多くの病理学の教科書が出版されていますが、本稿では私が病理学の教授になって以来ずっと使っており、出版地アメリカ合衆国だけでなく世界中多くの地域で用いられているPathologic Basis of Disease（2021年出版の第10版）のみを参考にしました。この本にも〈病気とは何か〉という定義があるわけでもなく、それに関係した説明や解説もありません。

私の医学部学生時代も、ヴィルヒョウによって提唱された細胞病理学に基づく講義を受けましたが、当時の教科書は病気の際に見つかる肉眼的変化、光学顕微鏡による組織学的変化に関する記述が大部分をしめていました。Pathologic Basis of Diseaseでは組織学的変化の記述が減り、病気の分子細胞生物学的変化の記述が大幅に増えています。私が教授として病理学に関わった時代、細胞病理学は分子細胞生物学の導入によって大きく変りました。

ヴィルヒョウが細胞病理学を組織の形態学的観察に基づいて組み立てたのは、彼の時代、細胞を研究する方法がそれしか無かったからにすぎません。ヴィルヒョウが余りに偉大であったため、私が病理学教室に入れて頂いた頃には、組織形態病理学だけが病理学であると思いこんでいる先輩も多くおられました。形態学的観察は主観的になりがちで、10年以上経験のある先輩同士が、同じ組織標本を見

て、その腫瘍が悪性であるかどうかを議論し、決着がつかないこともありました。

ヴィルヒョウの細胞病理学の枠組みは、その内容を進歩させる研究手段が組織形態学から分子細胞生物学に変わっても、あまり変化していません。組織形態学を中心としていた時代から、病理学は総論と各論に分けるのが普通です。Pathologic Basis of Diseaseは総論・各論と言う形で二分されているわけではありませんが、始めの数章で総論にあたる病気の分類とその分子細胞生物学的説明があり、それに続く章が各論で臓器別に総論の分類に従った記述がなされています。現在の病理学総論は主に分子細胞生物学の言葉で記載されていますが、各論は細胞病理学より以前の臓器病理学の色を残しています。

理解しやすい形で病気を列挙するためには、まず分類する必要があります。Pathologic Basis of Diseaseでは、①炎症、②循環障害、③遺伝病、④免疫系の病気、⑤腫瘍、⑥感染症、⑦環境病と栄養障害、⑧小児の病気が総論部分を構成します。小児の病気の章があるのに老人病の章がないのは不思議に感じられるかもしれません。小児では年齢ごとに特有の所見を示す病気があるので扱いやすいのに対し、加齢変化には個人差が大きく、加齢の分子細胞生物学的解析も十分には進んでおらず、さらに老人で見られる多くの病気が炎症と腫瘍で説明されるからではないかと思います。

一見して分かるようにこの分類は便宜的なものです。生物の分類には遺伝子型という原則があるのに対し、病気の分類はなんらかの原則にもとづいてなされている訳ではありません。例えば感染症は炎症の重要な原因ですので、感染症は炎症に含めて論じたら良いように思われます。個体単位で見れば感染症で起こる変化は炎症です。しかし昆虫やダニなどからの感染とか、ヒトの個体間で起こる感染と言うように、個体内部の問題である炎症以外にも、複数の個体間で起こる感染と言う事象が重要なので、感染症の項目が設けられているのだと思います。

各論で扱う臓器は①血管、②心臓、③白血球、リンパ節、脾臓、胸腺、④赤血球と出血、⑤肺と続き、⑰末梢神経と骨格筋、⑱中枢神経、⑲眼で終わっています。

## 細胞病理学で扱わない病気

統合失調症や双極性障害などの精神病は重要な病気ですが、現在のところ精神病の分子細胞生物学的基盤が十分であるとは言えません。Pathologic Basis of Diseaseにも精神病の項目はありません。

非常に激しい痛みの自覚症状はあるが、明確な分子細胞生物学的変化が見つかっていない繊維筋痛症のような病気もあります。Pathologic Basis of Diseaseには、この病気の項目もありません。私は繊維筋痛症についてまったく無知でしたが、自身がこの病気で苦しむ女性医師の講演を聴いて、これは確かに病気だと思いました。

現在では薬物依存症や賭博依存症も病気として扱われています。薬物依存症の結果として生じる状態を分子細胞生物学で解析できますが、薬物依存症を生じさせる原因、賭博依存症についてはその原因と結果の両方を分子細胞生物学的に解析することは難しいでしょう。

何を病気とするかは地域、時代によって異なりますし、同地域、同時代でも個人によって異なると思います。私個人について言えば、〈病気とは何か〉という問に対して国語辞典以上の答えを持っておらず、〈何が病気か〉という問いに対してもPathologic Basis of Diseaseに書かれている以上のことは知りません。以下では細胞病理学的病気のうち私が最も重要と考える二つ、炎症と腫瘍について私が興味を持っている点をPathologic Basis of Disease を参考に述べたいと思います。

## 炎症

打撲、日焼け、風邪、下痢、花粉症など、日常的に遭遇する病気の多くは炎症反応がその基盤にあります。①発赤、②腫脹、③発

熱、④疼痛と言う急性炎症の４症状はローマ時代から記載されています。ヴィルヒョウは５番目の症状として機能喪失を付け加えました。実際に我々が苦しむのはこれら５症状なので、炎症を病気と考えがちですが、炎症反応それ自体が病気ではなく、我々の身体に外部から加えられた刺激に対する防御的反応であることを、スコットランド人外科医ジョン・ハンターが1793年に指摘しました。

打撲や日焼けのような物理的刺激、風邪や下痢のような感染、花粉症のような免疫刺激と、刺激の種類が全く異なるのに、我々は炎症反応と言う一つの反応しか対処方法を持っていません。炎症反応は我々の生存に役立っていることが多いのですが、炎症反応の症状は苦しく不快に感じられるので、多くの抗炎症薬が処方、販売されています。その上最悪の場合、炎症反応自体が死をもたらすことがあります。COVID-19による死亡は、感染そのものの重篤化以外に、ウイルス感染に対する過剰な炎症反応によっても起こります。

炎症反応自体に個体を防御するとか、反対に病気を悪化させるとか言う意図があるはずもなく、炎症反応を生存のために上手く利用できた個体、さらにはその種が生き残っているのでしょう。発赤、腫張、発熱と言う症状からも、炎症反応には血管の参加が必須であることが分かります。血管のない眼の角膜では、炎症は起こりません。つまり、炎症反応は閉鎖血管系を持つ我々脊椎動物に固有の反応です。昆虫などの動物は、部分的に炎症反応と共通の方法を使っているとしても、炎症反応とは別のメカニズムで刺激に対処しています。

## 体内で生産される異物

炎症の原因になる異物と言えば指に刺さった棘が思い浮かびますが、体内でつくられた物質も異物になりえます。尿酸の結晶は痛風を起こします。足の激痛を伴う痛風発作は血中尿酸値を下げれば起こりません。

私が医学部学生だった60年前、動脈硬化は鉄製水道管の内腔が錆のために狭くなることに例えて、動脈の老化による変性と習っていました。現在では動脈壁に付着したコレステロールに対する炎症反応が基本であるとされています。血液中を流れていた単球が血管壁でマクロファージに分化、そのマクロファージがコレステロールを貪食することで活性化し、炎症性サイトカインのIL-1やIL-6を産生します。さらに、もとから動脈壁に存在していた平滑筋も巻き込んで、動脈硬化の主要構成単位であるアテローム班が形成されます。

肥満も炎症と関係づけることにより、病気としての重要性が増しています。脂肪を蓄積した脂肪細胞は炎症性サイトカインを産生するようになり、メタボリックシンドロームの原因になると考えられています。

## 即時型アレルギー

花粉症、小児喘息、アトピー性皮膚炎などは、即時型アレルギー反応が基盤となって起こります。例えば、スギ花粉症の人はスギ花粉に対してIgEと言うタイプの抗体を産生しており、スギ花粉を鼻から吸いむと鼻水が出たり、クシャミをしたりします。目に入ると痒くなって涙が出ます。IgE抗体は血液中にごく僅かしか含まれていませんが、石坂公成・照子ご夫妻が即時型アレルギーの鍵となる物質として同定されました。IgE抗体の大部分はマスト細胞や好塩基球の表面に結合しています。さらに、そのIgEにスギ花粉などの抗原が結合すると、マスト細胞、好塩基球が刺激されて、ヒスタミンなど炎症を引き起こす物質を放出し、その結果、鼻水、クシャミ、涙などの症状が出ます。

スギ花粉はそれに対するIgE抗体を持っていない人には全く無害です。家庭の塵の中にいるヒョウダニ由来の抗原も、それに対するIgE抗体を持っている場合には小児喘息やアトピー性皮膚炎を起こしますが、持っていなければ何も起こりません。野外にいるマダニと異なり、ヒョウダニ自身が人を刺したり、感染症を媒介したりすることはありません。

抗体と言うと感染症の原因である細菌やウイルスに結合して無害化する有用なものと考えがちですが、スギ花粉症や喘息などの病気におけるIgE抗体は有害なだけです。COVID-19のmRNAワクチンの接種後、希に起こるアナフィラキシーショックも有害な即時型アレルギー反応です。この場合、即時型アレルギー反応の原因となっている抗原は、病原ウイルスとは関係がないそうです。

私はマスト細胞について研究していましたが、研究仲間の間で繰り返された疑問は、我々が普通に生活して行く上で、マスト細胞がどのような生理的役割を果たしているのかと言うことでした。マウスやラットを用いた動物実験では、マダニや消化管寄生虫の排除に即時型アレルギー反応が役立っていることが分かります。おそらく、ヒトにとってもマダニや消化管寄生虫の感染は、最近まで重要な問題だったのでしょう。現在の非常に衛生的な環境では、マダニや消化管寄生虫がいない代わりに、我々の即時型アレルギー反応が、本来無害なスギ花粉やヒョウダニに過剰反応してしまっているように思います。

## 抗炎症薬

古くから抗炎症作用を持つ伝統医薬としてヤナギの樹皮や葉が用いられていました。有効成分はサリチル酸ですが、その誘導体アセチルサリチル酸は最初に広く用いられるようになった化学合成薬で、バイエル社の商品名であるアスピリンとして有名です。アスピリンが発売されたのは1899年ですが、アスピリンの抗炎症メカニズムが明らかにされたのは1971年になってからです。炎症反応を引き起こす物質として重要なプロスタグランディンが、細胞膜の構成要素のアラキドン酸から合成されるのを、アスピリンが阻害します。

副腎皮質ステロイド薬も重要な抗炎症薬です。COVID-19の重症化が炎症反応の行き過ぎで起こっている人にも、デキサメタゾンと言う副腎皮質ステロイド薬が処方されます。副腎皮質ステロイド薬は幅広い抗炎症作用を持っており、台所のちょっとした火傷から自己免疫疾患まで多くの場合で用いられています。

最も新しいタイプの抗炎症薬は炎症性サイトカインに対するモノクローナル抗体です。TNFの作用を阻害するモノクローナル抗体はリューマチなどの自己免疫疾患に対して処方されています。何種類かの製品が発売されていますが、そのうちの一つヒュミラは、2020年世界中で最もよく売れた医薬品で、その販売額は３兆円を超えています。大阪大学の岸本忠三元総長が創られたアクテムラはIL-6の作用を阻害するモノクローナル抗体ですが、抗TNF薬では治療効果の乏しい患者さんに対しても有効です。アクテムラはCOVID-19の重症例の治療にも使われました。

## 腫瘍

腫瘍は良性でも悪性でも１個の細胞が分裂を繰り返した結果生じるものなので、各々の腫瘍はクローンです。悪性腫瘍（がん）では生命を脅かすほどに単一クローンが増殖するのですが、良性腫瘍である子宮筋腫では、各々がクローンである多数の筋腫が同一子宮内に見られることがあります。モノクローナル抗体は１個の抗体産生細胞に由来するクローンが産生する抗体で、抗原特異性が１点に集中している結果、医薬としての有効性が高いのです。

腫瘍が良性か悪性かの判断は病理医の重要な仕事です。その診断は現在も主に光学顕微鏡による組織学的観察によってなされています。判断の基準は、①細胞の大きさと形、②細胞核の形態、③細胞分裂像、④細胞極性の存否、⑤壊死部分の割合、⑥浸潤と転移です。

腫瘍の組織形態学的観察では、細胞レベルの事象は推察に止まっています。分子細胞生物学的解析が、以下のような観点からなされた結果、腫瘍細胞の動態がかなりの具体性を持って明らかになりました。①遺伝的不安定性、②がん遺伝子、③がん抑制遺伝子、④がん幹細胞、⑤細胞死を防ぐ機構、⑥免疫監視

からの逃避、⑦血管新生の誘導、⑧浸潤と転移の機構、⑨腫瘍促進性炎症、⑩エネルギー獲得方法の変更。

遺伝的不安定性の結果として細胞形態の異常が起こり、がん原遺伝子やがん抑制遺伝子の変化が分裂細胞の増加につながると言った点は、組織形態学で観察されていた事象が分子細胞生物学によって具体的に解析されたと考えられます。

また、免疫監視からの逃避やエネルギー獲得方法の変更のように古くからあった仮説が新しく見直されました。がん幹細胞、細胞死を防ぐ機構、腫瘍促進性炎症などは、比較的最近になって提出された観点です。

## がん原遺伝子

自発的増殖能は腫瘍の最も分かりやすい特徴です。私は組織形態病理学者として訓練を受けたため、がんの自発的増殖を説明するメカニズムの一つとして、がん原遺伝子の変異の結果生ずる〈がん遺伝子〉が広く承認された後に、やっと分子細胞生物学こそが細胞病理学を前進させる手段であることを理解しました。何周かの周回遅れの後に、我々が記載した珍しい腫瘍の自発的増殖のメカニズムについて書かせて下さい。消化管間質細胞腫（Gastrointestinal Stomal Tumor, GIST） と言う人口100万人あたりの年間発症数が10－20人の、組織形態病理学者しか知らなかった腫瘍の話です。

私は、即時型アレルギーに関与するマスト細胞の起源や分化について調べていましたが、その過程でマスト細胞を欠損する変異マウスを偶然見つけました。後に、そのマスト細胞欠損マウスの遺伝子変異は、ネコの肉腫細胞の研究から見つかった１種のがん原遺伝子で起こっていたことが分かりました。そのがん原遺伝子がコードしていたのがKIT受容体チロシンキナーゼです。

KIT受容体チロシンキナーゼはマスト細胞の増殖・分化に必須なのですが、やたらと増殖・分化が起こっては困るので、受容体部分に固有のリガンドが結合した時にだけ活性化するようになっています。その制御機構が壊れて、リガンドが結合しなくても活性化している〈機能獲得性〉変異は、ヒトを含む多くの動物でマスト細胞の腫瘍化を引き起こします。

ちょうどその頃、KITがん原遺伝子の機能を喪失して、マスト細胞を欠損する変異マウスが、カハール介在細胞と言う消化管の運動を制御している細胞も欠損していることが報告されました。私の研究室にいた広田誠一博士（現兵庫医大教授）、磯崎耕次博士（現内科医院長）と消化器外科の西田俊朗博士（現JCHO大阪病院長）が、KITの機能獲得性変異の結果起こるカハール介在細胞の腫瘍が、ヒトで存在していないかをしらべて、消化管間質細胞腫（GIST）がそれにあたることを発見しました。

## 魔法の標的（分子標的薬）

私がマスト細胞の研究を始めて、最初に知ったのは、マスト細胞と好塩基球が、当時の私よりも若く20代の医学生だったパウル・エールリッヒによって100年前に発見されたことでした。この２種の細胞がともに塩基性色素で染まる顆粒を持っていることを見つけたのです。エールリッヒは染料と言う化学物質が、特定の細胞の特定の部位に結合すると言う所見から、現在でも使われている様々な概念を発展させました。その一つが〈魔法の弾丸〉です。理想的医薬品は患者の身体を害することなく、病気の原因のみを取り除く魔法の弾丸でなければならないと考えたのです。この考えに従ってエールリッヒが創った薬が梅毒に対するサルバルサンです。

消化管間質細胞腫に対する魔法の弾丸が存在していました。KITがん原遺伝子の機能獲得性変異が消化管間質細胞腫の原因であると我々が発表してすぐ、ヘルシンキで開かれるシンポジウムに招待されました。このシンポジウムはフィンランド人の実業家が、当時は有効な治療法のなかった消化管間質細胞腫で

余命数ヶ月と言われた妻の治療法を求めて、全く個人的に開いたものでした。

シンポジウム開催の効果として、KITチロシンキナーゼを阻害する薬が存在することが分かりました。グリベックは慢性骨髄性白血病の分子標的薬として既に販売されていました。慢性骨髄性白血病は、染色体転座の結果つくられるBCR-ABLと言う融合蛋白質が原因で起こります。BCR-ABLは恒常的にABLチロシンキナーゼ活性を示し、グリベックはその活性を阻害することで、慢性骨髄性白血病に対する治療効果を持つのです。一方グリベックの開発関係者の間では、この薬がABLばかりでなくKITのチロシンキナーゼ活性も阻害することが知られていました。グリベックの標的分子の範囲が広かったことが幸いし、余命数ヶ月と言われていたフィンランド人女性はその後数年間生存されました。

## 免疫監視

今回Pathologic Basis of Diseaseを読み返して、最初に免疫監視の概念を思いついたのはエールリッヒであることを知りました。免疫細胞が身体中をパトロールして、発生してくるがん細胞を駆逐すると言うのが免疫監視です。エイズを発症して、監視機能を担うリンパ球が減少している人に、ある種のがんが発生しやすいこと。骨髄移植後に白血病が完治する場合、移植した骨髄液中に含まれるドナーのリンパ球が、移植を受けた人の白血病細胞を駆逐していることなど、ヒトにおける免疫監視の存在を示唆する証拠は集まっていました。

がん細胞は色々な方法で免疫監視から逃避しています。免疫監視機構を無効にする、免疫チェックポイントという一種のブレーキを利用するのも一つの方法です。アリソン博士は免疫チェクポイントを形成するCTLA-4を阻害するモノクローナル抗体が、また本庶佑教授は別の免疫チェックポイントを形成するPD-1を阻害するモノクローナル抗体が、がんの治療薬となることを発見されました。各々のモノクローナル抗体は、がん細胞が自身の生存ために利用しているブレーキを壊すことにより、がん患者さんが本来持っていた免疫監視を再び機能させるのです。

抗PD-1モノクローナル抗体の二つの製品、キイトルーダとオプジーボは、各々2020年の世界販売額３位と10位の重要な医薬品です。ただ、免疫チェックポイントは、がん細胞だけでなく、正常細胞も免疫的攻撃から逃れる方法として使っています。そのため、免疫チェックポイント阻害薬は自己免疫疾患をおこす原因になってしまうことがあります。

## おわりに

私はヴィルヒョウに従って病気を分類し、列挙して教えていましたが、私が病理学の教師をしている間に、病気の原因を調べる方法は分子細胞生物学へと大きく変化しました。DNA塩基配列読み取りの高速化など、技術的進歩のインパクトが大きいのですが、病理変化を分子レベルで考える試み自体は、既にエールリッヒから始まっていたように思います。

久し振りに読んだPathologic Basis of Diseaseは、A4版、２段組で1379ページもある本ですが、マスト細胞の分化について１行、マスト細胞の腫瘍について２行、消化管間質細胞腫については４分の１ページの記載に、我々の仕事が反映されていることを見つけました。引退した老病理学者の細やかな喜びです。