

性差医療(2)呼吸器疾患の性差

メタデータ	言語: jpn 出版者: 公開日: 2019-09-11 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 近藤, 光子 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/10470/00032304

性差医療

(2) 呼吸器疾患の性差

東京女子医科大学医学部呼吸器内科学講座
東京女子医科大学女性科 (内科)

コンドウ ミツコ
近藤 光子

(受理 2019年3月8日)

Gender Medicine

(2) Gender Differences in Respiratory Diseases

Mitsuko Kondo

Department of Respiratory Medicine, School of Medicine, Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan
Department of Women's Health (Internal Medicine), Tokyo Women's Medical University, Tokyo, Japan

Several women have been reported to have chronic respiratory disease. Symptoms such as cough and dyspnea markedly reduce the quality of life, and female patients tend to have mental stress. It is important to understand gender differences in respiratory diseases from the viewpoint of anatomical and physiological differences as well as psychosocial differences. Severe asthma, including phenotypes such as aspirin-intolerant asthma and obesity-related asthma, is reported to be more common in women. New therapeutic options such as biologics and bronchial thermoplasty are available. Chronic obstructive pulmonary disease (COPD) in women tends to be worse because of higher smoking susceptibility. Non-emphysematous type of COPD is common, and appropriate inhalation therapy is required. Among women with interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia caused by collagen disease is common, and corticosteroid and immunosuppressant therapy should be considered. In addition, non-smoker's lung cancer and adenocarcinoma positive for EGFR gene mutation are common among women. Because molecular targeted drugs are effective, precise diagnosis is needed at the gene level. The incidence of pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis with nodular bronchiectasis has been increasing in middle-aged and elderly women, but treatment options are limited. Pulmonary lymphangiomyomatosis and catamenial pneumothorax are rare diseases that occur only in women. Recently, rapid advancement has been noted in the treatment of respiratory diseases. The perspective of gender difference is associated with personalized medicine and paves a new path for respiratory medicine.

Key Words: gender difference, women, respiratory diseases, severe asthma

✉: 近藤光子 〒162-8666 東京都新宿区河田町 8-1 東京女子医科大学医学部呼吸器内科学講座

E-mail: kondo.mitsuko@twmu.ac.jp

doi: 10.24488/jtwmu.89.2_31

Copyright © 2019 Society of Tokyo Women's Medical University. This is an open access article distributed under the terms of Creative Commons Attribution License (CC BY), which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original source is properly credited.

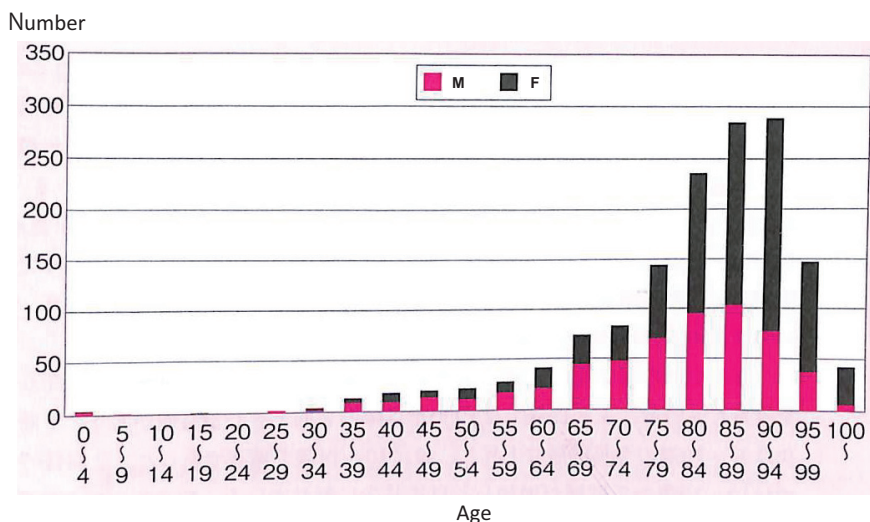


Figure 1 Number of asthma death classified by age and sex (2016).
M, male; F, female. Modified from reference 2, p 31.

はじめに

呼吸器疾患は喫煙歴、粉塵曝露の多い職歴が男性に多いことから肺癌をはじめとして男性に多い領域と考えられがちである。しかし、気管支喘息では重症喘息は女性に多く、また慢性閉塞性肺疾患 (chronic obstructive pulmonary disease : COPD) では喫煙感受性が女性に高く重症化しやすく、さらに非結核性抗酸菌症は中高年女性に最近著しく増加しているなど、慢性呼吸器疾患診療における女性患者の占める割合は多くなっている。女性は、妊娠・出産・育児など多くのライフイベントを抱えている上に、最近では生涯仕事を持ち続ける女性が増加しており、これまで以上に心身ともにストレスを受けている。また人口の高齢化により、高齢女性は今後も増え続ける。呼吸器疾患は咳嗽や呼吸困難など quality of life (QOL) を著しく低下させる症状が多く、呼吸器疾患を抱えた女性患者の多くは不安や悩みを抱えている。したがって、立場を理解しやすい、女性医師による女性のための呼吸器内科診療の意義は大きいかもしれない。本稿では、呼吸器疾患の性差について紹介する。

気管支喘息

気管支喘息の罹患率は小児期には男児に多く、思春期以後は女性優位となり、これは世界的にも共通である。厚生労働省の年齢毎の有病率は乳児期には2.8対1で男子に多く、思春期以後は1対1.5と女性優位になる。その理由の一つとして喘息の特徴的な所見である気道過敏性は、男児は思春期になると改善するのに対して、女性は気道過敏性が亢進したま

までであると報告されている¹⁾。現在、吸入ステロイド (ICS) を中心とする治療の進歩により、年々喘息死の頻度は減っており、この20年間で6,000人以上から2016年には1,454人までに減少している。性差の面では喘息死はこれまでやや男性に多かったが、その差は縮小化し、高齢者の増加に伴い女性が増加し (Figure 1)²⁾、2016年の死亡率は人口10万人対男性0.9人、女性1.4人となっている。多くの喘息はコントロールが容易になっているが、重症喘息は現在も大きな課題となっている。特にENFUMOSA (European Network For Understanding Mechanisms Of Severe Asthma) 研究では重症喘息の頻度は4.4:1と女性に多いと報告された³⁾。これまで重症喘息に対するアプローチとしてフェノタイプ分類が試みられてきた (Figure 2)⁴⁾。そのなかに、成人発症好酸球性喘息で、好酸球性副鼻腔炎や鼻ポリープを合併し、2型炎症 (従来のT_H2型) を特徴とするフェノタイプがある。このなかにシクロキシゲナーゼ1 (COX-1) 阻害薬で重症喘息発作が誘発されるアスピリン喘息 (aspirin-intolerant asthma : AIA, 別名 aspirin-exacerbated respiratory disease : AERD) が存在し、女性に多い特徴がある⁵⁾ (Figure 3)。他に女性が多いフェノタイプとして、成人発症で肥満が目立つ重症喘息があり、2型炎症の関与は乏しい特徴がある (Figure 2)。最近、抗IgE抗体、抗IL-5抗体、抗IL-5受容体α鎖抗体などの生物学的製剤の登場により重症喘息の管理は以前より容易になってきている (Figure 4)。しかし開発中も含め多くは2型炎症をターゲットにするものであり、肥満重症喘息など

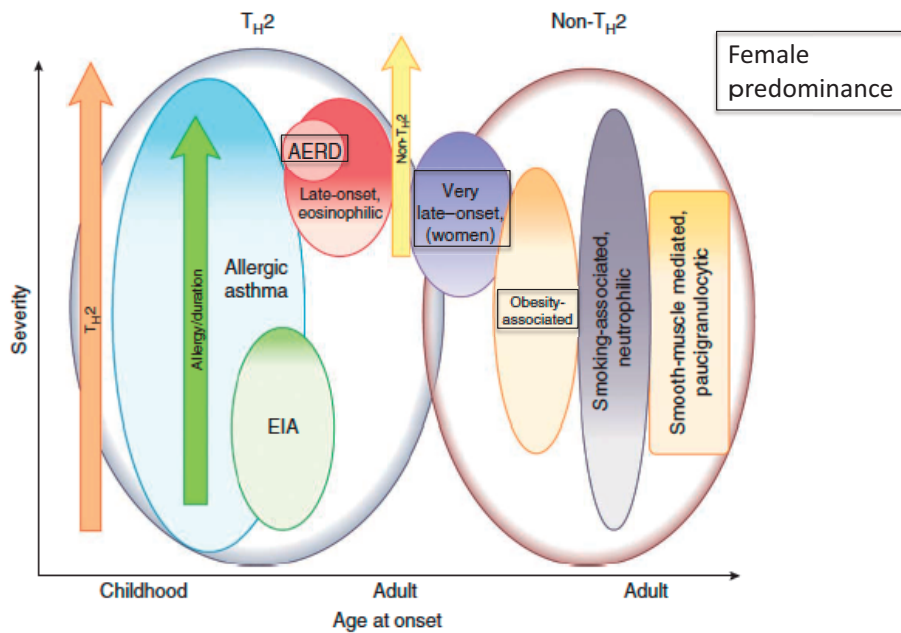


Figure 2 Asthma phenotypes.

Asthma is classified as T_H2 type (Type 2) and non- T_H2 type (non-Type 2). Type 2 asthma is associated with T_H2 cytokines (IL-4, IL-5, and IL-13). In women, aspirin-exacerbated respiratory disease (AERD), very late-onset asthma, and obesity-associated asthma are characteristic phenotypes. EIA, exercise-induced asthma. Modified from reference 4.

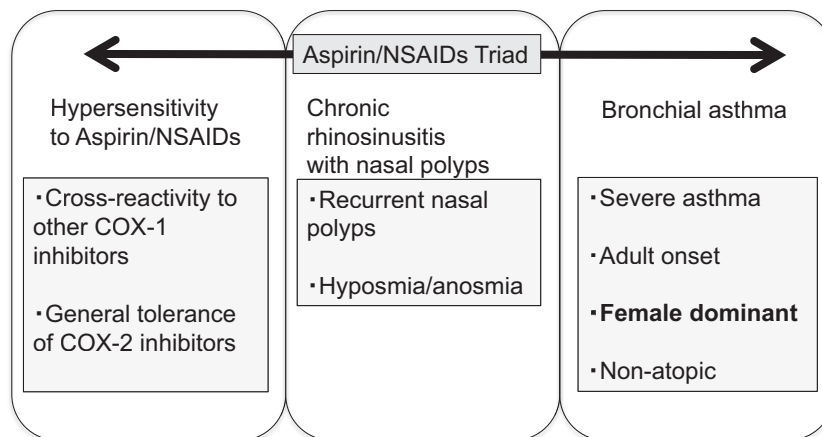


Figure 3 Clinical characteristics of aspirin-intolerant asthma.

There are three characteristic features that include hypersensitivity to aspirin/NSAIDs, chronic rhinosinusitis with nasal polyps, and bronchial asthma. Aspirin-intolerant asthma is predominant in women.

の非2型炎症における有効な治療法は未だ確立していない。他には気管支鏡を用いた気管支熱形成術 (bronchial thermoplasty : BT) も登場し、当科でも女性の難治性喘息でのBT有効例を経験している。

喘息の重症度の変動は女性に多く、男性は重症度とQOLの相関が良好であるのに比較して、女性はQOLが全体に低く、さらに重症度との相関が不良である。女性は月経、妊娠などによりホルモンバラン

スの変化を受けやすい。思春期以後に喘息が増悪し、閉経とともに改善する傾向があることや、ホルモン補充療法で悪化することもある。一般に、月経時や月経前には喘息増悪が起こりやすい。一方、妊娠中の喘息は悪化、改善、不変のそれぞれ1/3とされている⁶⁾。治療面においては、妊娠中も良好な喘息のコントロールを目標とし、催奇性を恐れるあまり治療が不十分にならないように、吸入ステロイド薬

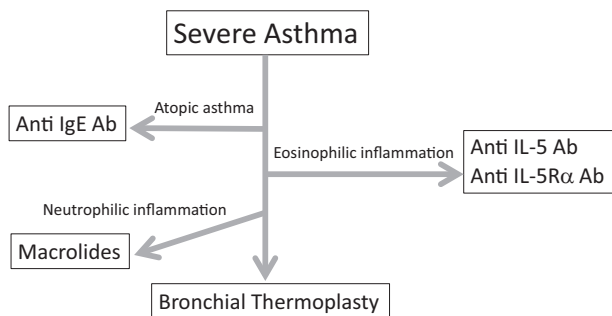


Figure 4 New therapeutic approaches to severe asthma. Modified from reference 2, p 107.

(inhaled corticosteroid : ICS) を中心とする治療を継続することが重要である。

基礎研究の面からも喘息と性差は関心がもたれている。エストロゲンは IgE 抗体産生亢進に関わること、エストロゲンとプロゲステロンは共に T_H2 産生細胞への増強作用があること、樹状細胞への抗原提示作用が増強していること、制御性 T 細胞への抑制作用が報告されている⁷⁾。ロイコトリエン産生も女性に多く、アスピリン喘息では COX の G-765C の遺伝子多型が女性に多いことが報告されている⁸⁾。臨床の間では女性の喘息患者の方が、不定愁訴が多くコントロール不良になりやすい印象を受ける。患者の訴えを十分傾聴するとともに、アレルギー検査、呼気一酸化窒素(NO)を含めた呼吸機能検査、画像検査、問診票やピークフロー測定なども行って病型や病態評価をきちんと行うこと、また治療は吸入療法が中心となるため、適正な薬剤の選択や吸入指導を行い、増悪時や発作時への対応についても指導しておくことが重要である。

COPD

COPD は喫煙と関連が深いため、喫煙率の高い男性に多く、本邦での疫学調査である NICE (Nippon COPD Epidemiology) study によれば、COPD の有病率は男性 16.4%、女性 5% である。しかし、若年女性の喫煙率は増加傾向にあり、今後も女性の COPD は増加していく可能性がある。また女性の COPD は喫煙感受性が高く、男性よりも重症化する傾向にある⁹⁾。多くの研究から喫煙量を補正した 1 秒量の低下率は男性よりも女性に大きいため COPD を発症しやすく、入院する割合も女性に多い。その理由は明らかではないが、肺の成長発育の差異として女性の気道系が肺容積に対して小さいこと、気道過敏性の亢進、全身性炎症の関与、エストロゲンの欠乏が女性の喫煙者に多いことなどが推測されている

Table 1 Causes of higher smoking susceptibility in female COPD.

- Increased airway hypersensitivity
- Large decrease in FEV₁ due to systemic inflammation
- Decreased level of estrogen in female smoker
- Small size of the airway relative to the lungs in the female
- Genetic factors

(Table 1)。呼吸困難の程度も男性より女性に強く、QOL の低下、抑うつや不安も多い特徴がある。さらに COPD は気腫型、非気腫型に分類されるが、女性は非気腫型が多い傾向がある。すなわち、気道病変がより強く、病理学的にも細気管支の肥厚が目立つとされる¹⁰⁾。また非喫煙者の COPD は女性に多い。これは夫が重喫煙者であった場合の副流煙の影響が大きいと考えられる。

治療面の効果においても性差がみられる。一般に禁煙の不成功率は女性の方が高く、COPD 女性における抑うつ傾向が一因とされる。またニコチンパッチによる禁煙の成功率はより不良であり、バレニクリンは男女差がないとされる。COPD では現在 long-acting β_2 agonist (LABA)/long-acting muscarinic antagonist (LAMA) を中心とした長時間作用型気管支拡張療法が主体となっている。女性の COPD は気道病変が優位であることが多いことから、吸入療法も期待できる。しかし定量噴霧式吸入器 (metered dose inhaler : MDI) による吸入療法の誤使用は女性に多いと報告されており、女性の COPD では吸入指導の強化が特に必要である。

間質性肺炎

間質性肺炎の原因や病型は多彩であることが特徴である。塵肺などの職業性疾患による間質性肺炎は男性に圧倒的に多く、一方膠原病による間質性肺炎は女性に多い。特発性間質性肺炎のうち、最も頻度の多い特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis : IPF) は喫煙歴のある男性に多いのに比して、非特異性間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia : NSIP) は男女比に差はなく、また膠原病を背景とした二次性 NSIP は女性に多い¹¹⁾。したがって、女性の NSIP を診たときは膠原病や分類不能な膠原病 (undifferentiated connective tissue disease : UCTD)、肺野先行型の膠原病、自己免疫の要素を有する間質性肺炎 (interstitial pneumonia with autoimmune features : IPAF) である可能性を考慮する必要がある。NSIP では胸部高分解能 CT (high-

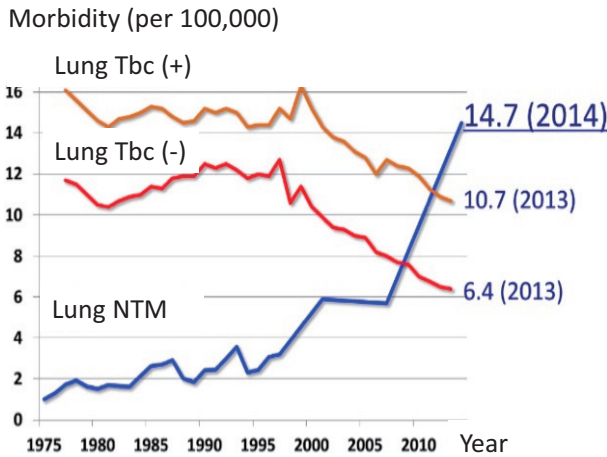


Figure 5 Changes in pulmonary non-tuberculous mycobacteriosis (NTM) morbidity (1971-2014). Lung Tbc (+), smear positive for *M. tuberculosis*; Lung Tbc (-), smear negative for *M. tuberculosis*. Reported by Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) in 2016. Modified from reference 13.

resolution CT : HRCT)では蜂巢肺はなく、スリガラス影、気管支血管束の肥厚が目立ち、時相も均一である特徴がある。NSIPはIPFと異なり、ステロイドや免疫抑制薬に反応する可能性が高く、治療選択の上でも鑑別は重要である。

肺 癌

肺癌は過去の喫煙の増加により、癌による死亡率の第1位となっている。肺癌と喫煙の因果関係はほぼ確立されている。女性は前述のように喫煙感受性が高く、男性より少ない喫煙量で肺癌を発症する。発がん性物質は主流煙よりも副流煙に多く、夫からの受動喫煙により非喫煙者の妻が肺癌に罹るリスクは約30%高くなるという疫学的な報告がある¹²⁾。

一方、喫煙と関連しない肺癌は女性に多く、またその特徴として上皮成長因子受容体 (epithelial growth factor receptor : EGFR) 遺伝子変異型がある腺癌で、アジア人に多い。EGFR 遺伝子変異への分子標的薬であるゲフィチニブ、エルロチニブによる治療が極めて有効で、その登場はその後の肺癌治療におけるパラダイムシフトをもたらした。最近ではさらに有効性と安全性が高く、T790M変異陽性のEGFR 遺伝子変異陽性非小細胞肺癌にも効果があるオシメルチニブが初回から導入できる。またEGFR 遺伝子変異について腺癌における未分化リンパ腫キナーゼ (anaplastic lymphoma kinase : ALK) 融合遺伝子変異も明らかになった。ALK 陽性肺癌も若年発症、非喫煙者、女性に多いという傾向がある。ALK

陽性肺癌はクリゾチニブ、アレクチニブといった分子標的薬が奏功し、EGFR 遺伝子変異とは一般的には排他的である。他方、喫煙肺癌は扁平上皮癌に代表され、遺伝子変異の頻度や数が多い mutation burden が高い特徴があり、ニボルマブやペンブロリズマブといった program death 1 (PD1) をターゲットとした免疫チェックポイント阻害薬が有効であることが多い。逆にEGFRやALK遺伝子変異といったドライバー遺伝子変異に起因する肺癌は免疫チェックポイント阻害薬の効果が乏しい傾向にある。したがって、女性肺癌をみたとき夫や自身の喫煙の影響も考慮しつつ、組織型や病期とともに、遺伝子変異のチェックやPD ligand 1 (PD-L1) 発現の程度を明らかにして precision medicine をめざすことが現在の肺癌治療の趨勢となっている。

肺非結核性抗酸菌症 (肺 MAC 症を中心に)

肺非結核性抗酸菌症のうち、肺 MAC (mycobacterium avium complex) 症がその大多数を占め、近年症例数が増加している (Figure 5)¹³⁾。中年女性に多い特徴があり、特に中葉舌区に小葉中心性の小結節の集簇を伴う結節性気管支拡張型 (nodular bronchiectasis type) が多く、その約80%は女性である。MACは自然環境中の水や土壌中に存在し、水道、貯水槽などの給水システムに広く生息して、菌を含んだ埃や水滴を吸入することで感染すると推測されている¹⁴⁾。過去には陳旧性肺結核や塵肺など基礎疾患のある肺疾患の男性に多かったが、現在は基礎疾患のない中年以後の女性に急増している。胸部CTによる検診などで発見されることも多く、自覚症状がない場合も多い。結核と異なり確実な治療法がなく、また経過も長いいため長期的な視点での対応が必要となる。一般に罹患女性の特徴としてやせ型で神経質な傾向がある。死亡率は高くはないが、難治化すると血痰、発熱を繰り返し、るいそうが進行して亡くなる場合もある。本症は宿主因子の影響が大きいと想定され、性差の観点からも全ゲノムの網羅的探索が試みられているが、現時点では研究段階である。治療薬はクラリスロマイシン、リファンピシン、エブトールを中心とする多剤併用療法が行われるが、薬剤量も多く副作用も考慮すると、その適応や投与時期、投与期間は症例によって個別に対応しているのが現状である。

サルコイドーシス

サルコイドーシスは原因不明な全身性肉芽腫性肺疾患である。その年齢分布は2峰性で、第1のピー

クが23~34歳、第2のピークが60歳代にある。男性は前者にピークがあるのに対して、女性は第2のピークが第1のピークの2倍程度となる。女性に多い症状として視力障害、ぶどう膜炎、神経・筋症状、結節性紅斑、高 γ グロブリン血症があげられる。男性では高Ca血症が多い傾向がある。サルコイドーシスの病因は現在も不明であるが、心理的ストレスの関与が注目されている。サルコイドーシスでは発症時や増悪時にストレススコアが高くなっていることが多い。ストレス反応は女性の方が強いことも本症の性差に関連している可能性がある。

女性だけに発症する呼吸器疾患

女性だけに発症する代表的な呼吸器疾患には肺リンパ脈管筋腫症と月経随伴性気胸がある。いずれも稀少疾患であるが、女性の気胸を診たときは必ず鑑別診断としてあげなければならない。また妊娠や出産といった女性特有の問題にも関わるため、その対応には細心の注意が必要である。

1. 肺リンパ脈管筋腫症

肺リンパ脈管筋腫症 (lymphangioliomyomatosis: LAM) は TSC 遺伝子異常によって発症する疾患で、結節性硬化症 (tuberous sclerosis complex: TSC) に伴う TSC-LAM と sporadic LAM がある。sporadic LAM は女性にのみ発症する特徴があるが、TSC-LAM においても圧倒的に女性に多い¹⁵⁾。TSC 遺伝子異常により形質転換した平滑筋様細胞 (LAM 細胞) が肺、体軸リンパ節 (肺門、縦隔、後腹膜腔、骨盤腔) で増殖し、肺では多発性嚢胞性病変を形成し、リンパ管新生を伴う。生殖可能年齢の女性に発症し、労作時息切れ、気胸、血痰、また乳糜胸水や乳糜腹水を伴う。肺以外の病変として腎の血管筋脂肪腫を合併することもある。LAM 細胞はエストロゲンレセプター、プロゲステロンレセプターが 53%、68% と多く発現しており、女性ホルモンに依存している疾患で思春期以後、また妊娠を契機に悪化する。臨床的には閉塞性障害が進行し、また肺の嚢胞が増加して気胸を反復するようになる。LAM の予後は 15 年生存率が 76% と報告され、初発時に労作時息切れの強い症例が予後不良である。LAM では TSC1 または TSC2 遺伝子の変異により、両者による複合体の制御機能が消失し、mTOR 経路が恒常的に活性化され、増殖機能が亢進している。現在、LAM では mTOR 阻害薬であるシロリムス、また TSC ではエベロリムスによる治療に適応が通っているが、進行例では肺移植の対象にもなっ

ている。その他、luteinizing hormone-releasing hormone (LH-RH) やプロゲステロンによるホルモン療法や卵巣摘出術も試みられる。また対症療法として気管支拡張薬、気胸に対しては胸膜癒着術なども行われるが、肺移植の対象者にならなくなる点は注意する。LAM は稀少疾患であるが、若年生殖可能な女性の疾患であることから、その影響力は本人、家族ともに大きく精神的なサポートも必要である。

2. 月経随伴性気胸

女性の自然気胸では月経随伴性気胸を疑う必要がある。月経開始 24 時間前から開始後 72 時間以内に気胸が発症し、9 割は右に発症し、多くは横隔膜に子宮内膜症が確認される。月経とともに気胸を反復する。発症機序は横隔膜に異所性子宮内膜が小孔を生じ、ここから流入した子宮内膜が臓側胸膜に生着し、月経期の脱落により胸膜を破綻させると考えられている。胸腔鏡を用いた手術療法が選択され、ブラの切除とともに、横隔膜の小孔を切除、縫合、また人工膜で閉鎖する。また偽閉経療法も行われる。

おわりに

呼吸器疾患は多様多彩であり、気管支喘息や肺癌など近年著しい治療の進歩がみられている。性差医療の視点は生物学的相違や社会的相違を配慮したきめの細かい、さらには個別化医療にも繋がる医療を目指すものである。したがって女性医師による女性患者の診療を特徴とする女性科は、難治性疾患が多い呼吸器領域における新しい方向性を提供する場になると期待される。

開示すべき利益相反状態はない。

文 献

- 1) **Tantisira KG, Colvin R, Tonascia J et al:** Airway responsiveness in mild to moderate childhood asthma: sex influences on the natural history. *Am J Respir Crit Care Med* **178** (4): 325-331, 2008
- 2) 「喘息予防・管理ガイドライン 2018」(一般社団法人日本アレルギー学会 喘息ガイドライン専門部会監), 協和企画, 東京 (2018)
- 3) The ENFUMOSA cross-sectional European multicentre study of the clinical phenotype of chronic severe asthma. European Network for Understanding Mechanisms of Severe Asthma. *Eur Respir J* **22** (3): 470-477, 2003
- 4) **Wenzel SE:** Asthma phenotypes: the evolution from clinical to molecular approaches. *Nat Med* **18** (5): 716-725, 2012
- 5) **Makowska J, Lewandowska-Polak A, Kowalski ML:** Hypersensitivity to Aspirin and other NSAIDs: Diagnostic Approach in Patients with Chronic Rhinosinusitis. *Curr Allergy Asthma Rep*

- 15 (8): 47, 2015
- 6) **Gluck JC, Gluck PA:** The effect of pregnancy on the course of asthma. *Immunol Allergy Clin North Am* **26** (1): 63–80, 2006
 - 7) **Melgert BN, Ray A, Hylkema MN et al:** Are there reasons why adult asthma is more common in females? *Curr Allergy Asthma Rep* **7** (2): 143–150, 2007
 - 8) **Szczeklik W, Sanak M, Szczeklik A:** Functional effects and gender association of COX-2 gene polymorphism G-765C in bronchial asthma. *J Allergy Clin Immunol* **114** (2): 248–253, 2004
 - 9) **Prescott E, Bjerg AM, Andersen PK et al:** Gender difference in smoking effects on lung function and risk of hospitalization for COPD: results from a Danish longitudinal population study. *Eur Respir J* **10** (4): 822–827, 1997
 - 10) **Martinez FJ, Curtis JL, Sciurba F et al:** Sex differences in severe pulmonary emphysema. *Am J Respir Crit Care Med* **176** (3): 243–252, 2007
 - 11) **Demedts M, Wells AU, Anto JM et al:** Interstitial lung diseases: an epidemiological overview. *Eur Respir J Suppl* **32**: 2s–16s, 2001
 - 12) **Kurahashi N, Inoue M, Liu Y et al:** Passive smoking and lung cancer in Japanese non-smoking women: a prospective study. *Int J Cancer* **122** (3): 653–657, 2008
 - 13) **日本医療研究開発機構:** 呼吸器感染症を引き起こす肺非結核性抗酸菌症の国内患者数が7年前より2.6倍に増加—肺結核に匹敵する罹患率—. 2016. https://www.keio.ac.jp/ja/press_release/2016/osa3qr000001rly7-att/20160607_1.pdf (Accessed March 11, 2019)
 - 14) **Griffith DE, Aksamit T, Brown-Elliott BA et al:** An official ATS/IDSA statement: diagnosis, treatment, and prevention of nontuberculous mycobacterial diseases. *Am J Respir Crit Care Med* **175** (4): 367–416, 2007
 - 15) **Henske EP, McCormack FX:** Lymphangioleiomyomatosis—a wolf in sheep's clothing. *J Clin Invest* **122** (11): 3807–3816, 2012

性差医療

執筆者	所属	内容	掲載号
神尾孝子	乳腺・内分泌外科	(1) 乳腺外科領域	89 (1)
近藤光子	呼吸器内科	(2) 呼吸器領域	89 (2)
片井みゆき	総合診療科	(3) 代謝内分泌領域	89 (3)
佐藤加代子	循環器内科	(4) 循環器領域	89 (4)
内田啓子	学生健康管理室/腎臓内科	(5) 腎臓領域	89 (4)
石黒直子	皮膚科	(6) 皮膚科領域	89 (5)
清水優子	神経内科	(7) 神経内科領域 免疫疾患 (妊娠～産褥)	89 (6)