

19980861

厚生省特定疾患

呼吸器系疾患調査研究班

びまん性肺疾患分科会

平成10年度研究報告書

平成11年3月

びまん性肺疾患分科会

分科会長 工藤翔二

厚生省特定疾患

呼吸器系疾患調査研究班

びまん性肺疾患分科会

平成10年度研究報告書

厚生省特定疾患
呼吸器系疾患調査研究班
びまん性肺疾患分科会
平成10年度研究報告書

目 次

班員名簿

総合研究報告

総合研究報告—平成8年度, 9年度, 10年度まとめ—	1
	分科会長 工藤 翔二

総括研究報告

総括研究報告—平成10年度研究—	9
	分科会長 工藤 翔二

研究班平成10年度経過報告書	15
----------------	----

分担研究報告

特発性間質性肺炎	(班員, 研究協力員名)	
びまん性汎細気管支炎研究のまとめ	中田紘一郎	35
特発性間質性肺炎の重症度分類策定と考え方	貫和 敏博 他	36
特発性間質性肺炎の疫学実態調査—重症度の推移について—	佐藤 篤彦 他	42
特発性間質性肺炎急性増悪例に対するステロイドパルス療法 施行前後における血清 KL-6 値の経時的変化について	北村 諭 他	46
特発性間質性肺炎の新しい活動性指標としての SP-A, SP-D の臨床応用	阿部 庄作 他	50
分類不能な間質性肺炎 (NSIP) の現時点における位置づけ	石岡 伸一 他	54
気道上皮化生細胞の遺伝子異常の解析—第3染色体短腕領域を中心に—	植松 和嗣 他	58
抗がん剤による肺傷害と特発性間質性肺炎の急性増悪	吉村 明修 他	61
ドナー肺保存のための new ET-Kyoto 液の開発	和田 洋巳 他	65
ウイルス性肺炎モデルにおけるパーオキシナイトライトによる 急性肺傷害と遺伝子損傷メカニズム	赤池 孝章 他	70

間質性肺炎の病態におけるマトリックスメタロプロテアーゼとそのインヒビターの役割	74
	福田 悠
特発性間質性肺炎の線維化機構におけるプロテアーゼの役割	79
	岡本 竜哉 他
肺線維症における新生血管に関する研究	84
	海老名雅仁 他
Differential Display 法による肺線維化促進因子の検索	89
	山木戸道郎 他
間質性肺炎に対する新しい治療法の開発 ーブレオマイシン肺傷害に対する interleukin-10 の抑制効果の検討ー	92
	林 清二 他
NAC 吸入による BAL 液中ケモカインおよび脂質過酸化抑制効果の検討	101
	萩原 真一 他
びまん性汎細気管支炎	
DPB の診断指針改訂と重症度分類策定	109
	中田紘一郎
DPB の治療指針策定とエリスロマイシン療法の副作用調査	112
	田口 善夫 他
びまん性汎細気管支炎 (DPB) の人種特異性に関する国際交流研究	116
	工藤 翔二 他
HLA に関連したびまん性汎細気管支炎感受性遺伝子の探索	120
	慶長 直人 他
エリスロマイシン療法の機序解明：ヒト気道上皮細胞の転写調節に 対するマクロライド抗生物質の作用	124
	滝沢 始 他
マクロライドの構造と活性の相関	128
	吾妻安良太 他
サルコイドーシス	
サ症重症化の要因の検討ー疫学実態調査ー	143
	佐藤 篤彦 他
サルコイドーシス重症度策定	147
	菅 守隆 他
サルコイドーシス病変部リンパ節におけるマイコバクテリアおよび プロピオニバクテリア菌体 DNA の QPCR 法による定量解析	150
	石下 郁夫 他
サルコイドーシスへの細菌学的アプローチ：P.acnes 菌株による 宿主感作能の違いとサ症への関与の可能性について	155
	光山 正雄 他
研究成果の刊行に関する一覧表	159

厚生省特定疾患びまん性肺疾患
調査研究班住所録

厚生省特定疾患 呼吸器系疾患調査研究班

役 職	氏 名	所 属	肩 書
分 科 会 長	工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	教 授
分 科 会 員	阿 部 庄 作	札幌医科大学第三内科	教 授
〃	佐 藤 篤 彦	京都予防医学センター	所 長
〃	菅 守 隆	熊本大学医学部第一内科	助 教 授
〃	中 田 紘 一 郎	虎の門病院呼吸器科	部 長
〃	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野	教 授
〃	林 清 二	大阪大学大学院医学部第三内科	講 師
〃	人 見 滋 樹	京都大学胸部疾患研究所胸部外科	教 授
〃	山 木 戸 道 郎	広島大学医学部第二内科学教室	教 授
分科会員(監事)	北 村 諭	自治医科大学呼吸器内科	教 授
研 究 協 力 者	滝 沢 始	東京大学医学部附属病院検査部	講 師
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	院 長
研究協力者(基礎班)	江 石 義 信	東京医科歯科大学医学部病理部	助 教 授
〃	光 山 正 雄	京都大学大学院医学研究科微生物感染症学	教 授
〃	田 中 平 三	東京医科歯科大学難治疾患研究所	教 授
〃	赤 池 孝 章	熊本大学医学部微生物学教室	助 教 授
難病特別研究員	慶 長 直 人	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	医 員
事務局：経理事務 連絡担当責任者	工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	教 授

びまん性肺疾患分科会 住所録 [平成10年度]

〒	所 属 住 所	電 話 番 号	F A X 番 号	備 考
113-8602	東京都文京区千駄木1-1-5	03(3822)2131	03(3823)0822	
060-8543	北海道札幌市中央区南一条西16丁目	011(611)2111	011(613)1543	
604-0077	京都府京都市中京区丸太町通御前東	075(811)9131	075(811)9138	(疫学班担当)
860-0811	熊本県熊本市本荘1-1-1	096(373)5147	096(371)0582	(サルコイド担当)
105-8470	東京都港区虎ノ門2-2-2	03(3588)1111	03(3582)7068	(DPB担当)
980-8575	宮城県仙台市青葉区星陵町4-1	022(717)8534	022(717)8549	(IIP担当)
565-0871	大阪府吹田市山田丘2-2	06(879)3833	06(879)3839	
606-8397	京都府京都市左京区聖護院川原町53	075(751)3834	075(751)4647	(肺移植担当)
734-8551	広島県広島市南区霞1-2-3	082(257)5197	082(255)7360	
329-0498	栃木県河内郡南河内町薬師寺3311-1	0285(44)2111	0285(44)3586	
113-0033	東京都文京区本郷7-3-1	03(3815)5411	03(5689)0495	
632-8552	奈良県天理市三島町200	07436(3)5611	07436(2)5576	
113-8519	東京都文京区湯島1-5-45	03(5803)5660	03(5803)0123	微生物班
606-8501	京都府京都市左京区吉田近衛町	075(753)4441	075(753)4446	微生物班
101-0062	東京都千代田区神田駿河台2-3-10	03(5280)8060	03(5280)8061	疫学班
860-0811	熊本県熊本市本荘2-2-1	096(373)5100	096(362)8362	分子病態班
113-0033	東京都文京区本郷7-3-1	03(3815)5411	03(5684)3987	分子病態班
113-8602	東京都文京区千駄木1-1-5	03(3822)2131	03(3823)0822	

総括研究報告

—平成10年度研究—

総括研究報告書

分科会長 工藤 翔二
日本医科大学第四内科

【平成 10 年度における研究目標】

平成 10 年度は最終年度であり、これまでの 2 年間に着手した特発性間質性肺炎 (IIP)、びまん性汎細気管支炎 (DPB)、サルコイドーシスに関わる研究計画の総仕上げを意図するとともに、診断基準見直し、重症度分類の策定などの新たな臨床的課題の遂行を目標とした。

【特発性間質性肺炎に関する平成 10 年度の成果】

(1) 病因・病態研究：

① 肺線維症における新生血管に関して

肺線維症における新生血管に関する情報が不十分であることから、間質性肺炎患者の胸腔鏡下生検肺における血管増殖因子、および新生血管の有無に関して検討を進めた。その結果、血管増殖因子として知られる VEGF, bFGF, および IL-8 のいずれもが正常肺に比し高い発現を認め、肺胞毛細血管内皮細胞が CD34 陽性であることを初めて明らかにした。また、組織形態計測学的手法をもちいてこれら肺胞毛細血管の超微形態変化と線維化の程度に統計学的有意差があることを証明した。今後、肺線維症初期病変における新生血管の作用を利用して新しい治療法の確立に役立てたい。

② IIP 病因関連遺伝子の解明

differential display 法を用いて IIP の病因関連遺伝子の解明を試みたが、IIP 患者の気管支肺胞洗浄 (BAL) 細胞を用いた検討では、IIP に特異的と考えられるような結果は得られなかった。現在、IIP の動物モデルであるブレオマイシン投与によるマウス肺線維症モデルを対象に、遺伝子発現量の差異を検討中である。

③ MMP/TIMP の役割に関して

間質性肺炎の中でも予後良好で治癒可能なタイプである BOOP と予後不良な IIP とに肺腔内線維化の違いのあることから、両者における MMP と TIMP の発現の差異を検討し、IIP の不可逆的な線維化形成に TIMPs の関与が示唆される成績を得、腔内線維化の型による差のほかに線維化を構成する細胞自体の形質に差のある可能性が示唆された。また、間質性肺炎における MMP の役割を明らかにするため、種々の間質

性肺炎患者の BALF および組織中の MMP 発現と病勢および病理組織型 (DAD, UIP, NSIP, BOOP) との関連について解析するとともに単球系細胞株を用いた *in vitro* における検討の結果、一連の線維化機構のなかで MMP が重要な役割を担っており、MMP-9 は肺傷害に、MMP-2 は組織修復や線維化に関与することが示唆された。

(2) 新しい活動性指標としての KL-6, SP-A, SP-D について：

IIP (17 例) における経過観察および急性増悪時のステロイドパルス療法に対する反応性の予測に KL-6 が有用なマーカーとなりうるか否かを検討した結果、血清 KL-6 値は本疾患の経過観察およびステロイドパルス療法に対する反応性の予測に有用なマーカーとなりうることを示唆された。また、SP-A, SP-D についても、疾患活動性との相関が窺われるとともに、濃度測定日から 3 年以内の死亡例では生存例に比べ SP-A, SP-D 濃度は有意に高値であり、SP-A, SP-D 同時高値例の死亡率は 27% (9/33) を占めた。以上から、血清 SP-A, SP-D 濃度測定は疾患活動性の評価、悪化速度と生命予後の推定に有用な臨床検査であると思われた。今後、これらの新しい疾患活動性マーカーの多数例を対象とした全国的な共同研究が必要である。

(3) 新しい治療法開発 (重点班研究部門参照)：

N-acetylcysteine 吸入療法の有用性に関する研究、HGF を用いた治療の可能性についての検討、肺線維症抑制のための HVJ-リボゾーム法による遺伝子導入法に関する研究 (今年度は特に IL-10) 等を行った。また、新しい薬剤の臨床治験を行うより効果的で客観的な共通プロトコルの骨格を検討、策定した。

(4) 肺線維症合併肺癌への対応と線維化進行例への肺移植：

特発性間質性肺炎における肺癌合併率は 15~20% であり、また、線維化進行例は肺移植の対象となる。これらに対する対応は、臨床的に重要な課題である。

① 肺癌発生基盤に関する気道上皮細胞の分子遺伝学的解明に関して

IIP 合併肺癌 6 例について IIP の前癌病変としての性質を検討するため、肺癌病変部および間質性肺炎病変部の FHIT 遺伝子を中心とした第 3 染色体短腕領域の染色体異常を検討した結果、肺癌病変部では 6 例中 4 例のヘテロ接合性の消失を認め、IIP 病変部では 6 例中 5 例でヘテロ接合性の消失を認めた。以上より IIP 病変中に癌化へ向かう遺伝子異常の一部が存在することが予想され、IIP 病変が前癌病変である可能性が示唆された。

② 肺癌の化学療法の及ぼす肺傷害と急性増悪に関して

IIP 合併肺癌の化学療法による増悪に対処するため、抗がん剤による肺傷害の臨床的特徴を明らかにすることが必要であり、新規抗がん剤 (Vinorelbine, Gemcitabine, Irinotecan) の単剤投与により肺傷害を発症した肺癌 13 例 (特発性間質性肺炎 (IIP) 合併 4 例) を対象としてその臨床的特徴を検討した。その結果、病型として慢性型、急性型 (AIP 及び BOOP パターン)、好酸球肺炎型があり、しかも同一薬剤でも異なる病型の肺傷害を呈する場合のあることが確認された。また、既存に IIP を合併する場合の急性増悪頻度は高く、IIP 合併肺癌における化学療法はきわめて慎重に行うべきこと、新規抗がん剤の治験対象としてはこれらの症例を避けるべきことを喚起した。

③ 肺移植の新しい保存法に関して

すでに進行した特発性間質性肺炎は肺移植の適応であり、ドナー肺不足の軽減のための肺の有効な保存法開発を目指して、新たに開発した肺保存液 new ET-Kyoto 液中の成分であるジブチリルサイクリック AMP (db-cAMP) の肺保存における有効性を、ラット肺体外灌流モデルを用いて検討した。その成果、肺シャント率、最高気道内圧、再灌流後の実験肺湿乾重量比は、いずれも db-cAMP 添加群では control 群に比べ有意に低値であり、透過電子顕微鏡を用いた検討でも血管内皮細胞に対する db-cAMP の保護効果が認められた。以上から、db-cAMP は肺冷保存・虚血再灌流に伴う障害を軽減することが示された。

(5) NSIP の現時点の位置づけ：

NSIP (分類不能型間質性肺炎) は、1994 年 Katzenstein らにより報告された病理組織学上の概念であり、わが国の特発性間質性肺炎 (IIP) の疾患概念との関連で混乱を招いている。この点に関して全国規模のセミナーを開催し、わが国における NSIP 症例について臨床像、CT 所見等を検討するとともに、IIP を含む一連の間質性肺炎群の今日における位置づけを明らかにした。すなわち、NSIP は臨床的には比較的亜急性の経過をたどり、呼吸困難、乾性咳、時に発熱を認め、胸部 X 線および CT では consolidation, ground-glass opacity を示

す例が多いが、軽度の蜂巢肺を認めることがあり、一般に UIP に比してステロイド感受性が高く、予後も良好であった。現時点では、独立疾患ではなく、肺の臓器病理診断名として位置づけることについて、基本的なコンセンサスを得た。

(6) 重症度分類の策定：

現行の 4 段階分類と整合性をもたせた IIP の新しい重症度分類の策定を行った。班員施設の症例検討を通じて、現行分類の基礎となる安静時 PaO₂ のみでは予後を反映せず、運動時の SpO₂ の低下が本疾患に特徴的であることが判った。そのため、現行分類に、運動負荷後の SpO₂ 低下、肺活量、画像上の病変の広がり、および肺胞上皮由来マーカー (LDH, KL-6, SP-A, SP-D) を評価項目に加えた。また、1 年ごとの再評価を必須項目とし、併記項目を設けた。

【びまん性汎細気管支炎に関する平成 10 年度の研究成果】

(1) 人種依存性と遺伝的要因の解明：

本疾患が東アジアに集積する人種依存性疾患であることを明確にするとともに、日韓協力による研究を通じて疾患感受性遺伝子が、第 6 染色体上の HLA-A 座、B 座間の特定マイクロサテライト近傍にある可能性を指摘し得た。これらは本研究班の特筆すべき成果である。

(2) EM 療法の作用機序の解明：

中枢気道の炎症病態との関連において、EM の作用点がほぼ明らかになった。また、末梢病変については病態と EM による反応が明らかとなったが、作用機序については未だ不明な点が残されている。また、14 員環マクロライドの構造と活性の相関については、従来の抗菌活性とモチライド作用に対し、抗炎症作用の一つである気道分泌抑制作用、単球・マクロファージ分化誘導作用ならびにリンパ球増殖抑制作用などが独立して活性を持つことが明らかにされてきた。シグナル伝達系への作用についても遺伝転写・発現調節作用を有する NF- κ B, AP-1 などの活性について、初期的な成果が得られた。

(3) DPB における末梢気道浸潤細胞の免疫組織学的検討：

呼吸細気管支に局限した特異的リンパ球サブセットは認めなかったが、DPB に高率にみられる高 IgA 血症に関与するサイトカインが、細気管支壁浸潤 Th 細胞で発現していることが明らかとなった。また、肺胞マクロファージ、細気管支上皮、細気管支壁平滑筋等に、抗 MCP-1 抗体が陽性であり、末梢気道細胞浸潤動員との関連でその誘導発現が示唆された。

(4) DPB 重症度分類の策定

分類の指標として動脈血酸素分圧 (PaO₂) を用い、1 級から 5 級に分類した。また、咳、痰、労作時息切れなどの主要症状と日常生活における障害の程度を、補助指標として級別に併記した。

(5) 治療指針の策定及び副作用調査

本症の基本療法である 14 員環マクロライド療法について、投与量、投与期間、副作用などを過去の報告と全国アンケート調査によって分析し、重症度別の治療指針を策定した。アンケートによる副作用としては、胃腸障害、肝障害が主であり、軽度で薬剤中止により回復したが、1 例にショックを認めた。

(6) DPB 診断基準の改訂 (第 3 次改訂)

① 主要臨床所見を診断上の重要度によって、必須項目と参考項目に区別し、診断の判定を「確実」、「ほぼ確実」、「可能性有り」の 3 段階に分けた。また、鑑別を要する疾患のうち、鑑別の容易な気管支喘息と肺気腫を除外し、線毛不動症候群、閉塞性細気管支炎、嚢胞性線維症を新たに記載した。

② 「概念」に、病理組織学的に重要な所見である泡沫細胞の集簇を記載した。

③ 韓国人症例では HLA-B54 の保有は少なく、HLA-A11 の保有率が高いことが判明したため、HLA に関する記述を修正した。

【サルコイドーシスに関する平成 10 年度の成果】

(1) 病因としての *P.acnes* の役割の明確化について：

① 病変部の DNA 定量解析に関して、昨年度研究報告時点で *P.acnes* が検出されない症例 (20%: 3/15) が存在したことから、本年度新たに QPCR 検出系を確立して検討を行った。その結果、*P.acnes* 陰性の 3 症例では *P.grnulorum* DNA が高濃度に検出された。従って、サ症病変部リンパ節では *P.acnes* あるいは *P.grnulorum* が全症例にて高濃度に検出されることが判明した。なお、結核菌 DNA は全く認めなかった。

② 患者血清による *P.acnes* 遺伝子ライブラリーのスクリーニングに関して、もっとも有望と考えられる RP35 蛋白抗原に関して集中的に検索を進めた。その結果、RP35 蛋白抗原は *P.acnes* 菌体中に存在する 79kDa の蛋白質の C 末端側領域に相当すること判明し、現在 79kDa 蛋白遺伝子の上流側遺伝子の塩基配列を解読中である。また、RP35 のアミノ酸配列から特に抗原性の高い 3 種の合成ペプチド抗原を作製して、末梢血リンパ球との細胞性免疫反応を検討した結果、健康人やリウマチ患者はこれらのペプチド抗原に対してほとんど反応性を示さなかったが、サ症患者および結核患者にて高い反応性が検出された。

(2) 重症度分類の策定：

本疾患は多臓器疾患であり、呼吸器病変、心病変、眼病変のそれぞれに関して、現行の身体障害 (内部障害) の等級に準じて点数化し、その総和によって分類する新たな重症度分類を策定した。

研究班平成10年度経過報告書

研究班平成10年度経過報告

I. 第24回 びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会

主催：びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会

後援：厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班

日時：平成10年2月1日

場所：東京商工会議所

開会の挨拶

世話人 自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班日本医科大学 工藤翔二

DPB 分科会会長 第4内科

一般演題 I

座長 浜松医科大学第二内科 千田金吾

1. 急性単球性白血病を合併し興味ある経過を呈した DPB の 1 例
天理よろず相談所病院呼吸器内科
○田口善夫, 種田和清, 郡 義明, 富井啓介, 松村栄久, 郷間 徹, 加藤晃史, 森松嘉孝
2. 副鼻腔気管支症候群に対するクラリスロマイシン長期治療の検討
J R 総合病院呼吸器内科
○山口哲生, 岡林 賢, 仁藤裕子, 泉 信有, 高尾 匡, 中川 晃, 天野裕子
3. DPB における少量マクロライド療法前後の HRCT 気管支所見について
浜松医科大学第二内科¹⁾, 藤枝市立総合病院呼吸器科²⁾
○横村光司^{1, 2)}, 千田金吾¹⁾, 須田隆文¹⁾, 戸館亮人¹⁾, 田村亨治²⁾
4. びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対する EM 療法中止後の臨床経過に関する検討
聖路加国際病院呼吸器内科¹⁾, 放射線診断学科²⁾
○蝶名林直彦¹⁾, 青島正大¹⁾, 星 哲哉¹⁾, 白井靖博¹⁾, 土井 修²⁾

一般演題 II

座長 熊本市民病院内科 杉本峯晴

5. DPB における血清 BPI-ANCA の意義
杏林大学第一内科呼吸器研究室
○小林 治, 太田見さつき, 渡辺秀裕, 小林宏行
6. びまん性汎細気管支炎における Fas, Fas-L の発現
長崎大学第二内科¹⁾, 同 第三解剖²⁾
○岩下徹二¹⁾, 石松祐二¹⁾, 松原祐一¹⁾, 良永倫子¹⁾, 阿部 航¹⁾, 門田淳一¹⁾, 小路武彦²⁾, 河野 茂¹⁾
7. 外科的肺生検が行われた HTLV-1 キャリアー 2 例の細気管支病変
熊本市民病院内科¹⁾, 同 臨床病理²⁾, 同 外科³⁾, 京都大学胸部疾患研究所付属病院検査部⁴⁾
○今村文哉¹⁾, 杉本峯晴¹⁾, 田中不二穂¹⁾, 志摩 清¹⁾, 宮山東彦²⁾, 馬場憲一郎³⁾, 北市正則⁴⁾
8. HTLV-1 関連細気管支病変の臨床・組織学的検討
京都大学胸部疾患研究所呼吸器内科¹⁾, 検査部²⁾, 熊本市民病院内科³⁾
○池田顕彦¹⁾, 杉本峯晴³⁾, 北市正則²⁾, 西村浩一¹⁾, 長井苑子¹⁾, 泉 孝英¹⁾

家族発症例

座長 J R 総合病院呼吸器内科

山口哲生

9. 家族発症の疑われた DPB の一家系
慈山会医学研究所附属坪井病院内科¹⁾, 日本医科大学第四内科²⁾
○神尾孝一郎¹⁾, 竹巾 圭¹⁾, 渡辺秀一¹⁾, 山本和男¹⁾, 岡野哲也¹⁾, 長谷川浩一¹⁾, 吾妻安良太²⁾,
工藤翔二²⁾
10. びまん性汎細気管支炎の兄弟例
国立療養所東京病院 呼吸器内科¹⁾, 同 病理²⁾

○永井英明¹⁾, 倉島篤行¹⁾, 蛇沢 晶²⁾

11. びまん性汎細気管支炎の家族発症例

自治医科大学呼吸器内科

○杉山幸比古, 北村 諭

[特別シンポジウム]

『DPB と人類集団・HLA』

座長 日本医科大学第四内科

工藤翔二

(1) 「HLA から見る東アジア人類集団の特徴」

東京大学医学部人類遺伝学 教授: 徳永勝士

(2) 「日本の DPB と HLA 関連遺伝子との相関」

東京大学第三内科: 慶長直人

(3) 「HLA in Korean patients with diffuse panbronchiolitis」

ソウル大学医科大学臨床病理科学 教授: 朴 明姫

II. 厚生省特定疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成10年度第1回班会議議事

日時: 7月9日(木) 11:00~15:30

場所: ルビーホール(東京駅八重洲口)

11:00 開会挨拶分科会長

ご挨拶 厚生省保健医療局エイズ疾病対策課 三丸敦洋課長補佐

11:15 臨床共同研究: 特定疾患の重症度分類作成について

特発性間質性肺炎 貫和

サルコイドーシス 菅

びまん性汎細気管支炎 中田

12:00 昼 食

12:45 びまん性汎細気管支炎の遺伝性要因の解明とEM療法の機序解明

[共同研究] DPB症例の世界分布と東アジアにおける集積

工藤, 菅, 中田

HLA(日本, 韓国)とマイクロサテライト検索

慶長

EM療法の作用機序; 構造活性相関, シグナル伝達等

滝沢, 工藤

治療ガイドライン作成と副作用調査

田口

(関連)項目の重み付けをもった診断指針再検討

中田

[個別研究]

13:30 サルコイドーシスの病因解明—特にP.acnesの役割の明確化

[共同研究] サ症肉芽腫におけるP.acnesの証明(PCR)

菅/江石

(関連)Kveim抗原からのP.acnes関連物質の証明等

難治性サ症の概念と疫学実態調査

佐藤

[個別研究]

14:15-14:30 コーヒーブレイク

14:30 特発性間質性肺炎の病因解明と新しい治療法の開発

[共同研究] 特発性間質性肺炎の疫学実態調査

佐藤

家族集積例の収集と遺伝子解析

貫和

[個別重点] 遺伝子導入マウスによる病態研究

林

[共同研究] 病態の段階に応じた治療法研究の現状(まとめ)

貫和

NAC療法全国治験

北村

(関連)Pirfenidon

工藤

SP-D, KL-6の長期症例追跡調査

阿部/工藤

NSIPの現時点における位置づけについて

山木戸

[個別重点] 癌発生母地としての遺伝子異常 工藤
 合併肺癌の治療—抗ガン剤による肺傷害と急性増悪 山木戸, 工藤
 肺移植の現状と医学的問題点 人見

[個別研究]

15:15 まとめ

分科会長

Ⅲ. 第5回 マクロライド新作用研究会

1998年7月10,11日

(東京, 銀座ガスホール)

当番世話人 三重大学医学部耳鼻咽喉科 坂倉康夫

目次

気道炎症 座長 名古屋市立大学医学部 羽柴 基之
 マクロライド系抗生剤のヒト副鼻腔粘膜線毛運動に及ぼす影響 田代 亨
 慢性副鼻腔炎鼻汁の物理学的性質に及ぼすマクロライドの効果 間島 雄一
 粘膜病変とTh1-2バランスから観た慢性副鼻腔炎へのマクロライド療法の効果 池田 勝久
 エリスロマイシン(EM)の気道上皮の炎症・生体防御機構における作用機序 田辺 修
 緑膿菌誘発家兎慢性細気管支炎モデルにおけるエリスロマイシン(EM)の効果 高橋 利弘
 討議総括

NF κ Bとマクロライド 座長 東京大学医学部 松島 網治
 エリスロマイシンによるcalcineurin非依存性シグナル伝達を介する遺伝子転写因子NF κ Bの抑制—FK506との比較— 青木 洋介
 血管内皮細胞における転写因子NF κ Bの活性化に対するエリスロマイシンの影響 櫻田 紳策
 マクロライドによる気道上皮細胞におけるIL-8遺伝子転写の抑制 中村 秀範
 ヒト気道上皮細胞のIL-8発現調節とマクロライド剤の影響 滝沢 始
 討議総括

特別報告1 座長 東北大学医学部 高坂 知節
 DPBの病態とマクロライドの抗炎症作用—気管支肺胞洗浄液所見および肺生検組織からの検討— 門田 淳一

State of the Arts 気道炎症とマクロライド—到達点と今後の課題—

座長 東京女子医大学 玉置 淳
 昭和大学医学部 洲崎 春海
 東京大学医学部 滝沢 始
 イオンチャネル 三輪 正人
 粘液分泌 清水 猛史
 サイトカイン 滝沢 始
 マクロライドとケモカイン産生誘導を含む好中球機能 大石 和徳
 アンチオキシダント 菅 守隆
 接着分子 吾妻安良太

特別講演 1

座長 熊本大学医学部 安藤正幸

ケモカインと肺線維症, 肉芽腫

松島 綱治

癌

座長 国立療養所刀根山病院 小倉 剛

Roxithromycinのマウスメラノーマに対する血管新生阻害・抗腫瘍効果(TNP-470との比較, 抗癌剤との併用)についての検討

八並 淳

マウス肺癌モデルでの抗癌剤投与下でのclarithromycin(CAM)のサイトカイン発現に及ぼす影響

植田 勝廣

ClarithromycinのBRM作用に関する研究—NK活性に与える影響—

坂本 正洋

非小細胞肺癌患者に対するclarithromycin(CAM)投与によるサイトカイン変動

眞島 利匡

討議統括

臨床 1

座長 三重大学医学部 間島 雄一

慢性副鼻腔炎に対するクラリスロマイシン長期投与療法の用量設定試験(最終報告)

宮本 直哉

クラリスロマイシンの効果が不十分であった小児副鼻腔炎症例の検討—細菌学的検討を中心に—

吉岡真理子

鼻茸に対するマクロライド療法の効果

山田武千代

討議総括

臨床 2

座長 虎の門病院 中田紘一郎

掌蹠膿疱症におけるマクロライド療法の検討

松永 義孝

びまん性汎細気管支炎(DPB)に対するエリスロマイシン少量長期投与における肺機能の検討

福田 智子

喀痰過分泌型気管支喘息患者に対するロキシスロマイシンの臨床効果に関する検討

岡原 正幸

討議総括

特別共同研究 マクロライドの構造と活性の相関

座長 日本医科大学 工藤 翔二

三重大学医学部 坂倉 康夫

リンパ球, マクロファージ

赤川 清子

上皮細胞; ヒト気道上皮細胞のサイトカイン産生に対するマクロライド抗生物質の影響

滝沢 始

イオンチャネル

三輪 正人

イオンチャネル: 気道上皮細胞Cl⁻イオントランスポートに対するマクロライドの効果

叶 宗一郎

ムチン分泌

色川 俊也

総括

清水 猛史

砂塚 敏明

特別報告 2

座長 奈良県立医科大学 喜多 英二

接着・浸潤阻害作用によるクラリスロマイシンの実験的肺転移抑制効果

渋谷 昌彦

接着分子

座長 日本医科大学 吾妻安良太

血管内皮細胞上に発現する接着分子に対するロキシスロマイシンの影響

山脇 光夫

ラット好中球接着分子発現に対するマクロライド剤の影響	榎本 冬樹
DPBにおけるBALF中細胞のCD44の発現とその機能に関する検討	加藤 茂樹
ヒト末梢血単核球のcostimulator発現に対するマクロライドの影響	飯野ゆき子
討議総括	

細胞内動態・抗菌作用	座長 都立駒込病院 後藤 元
赤痢菌に対するエリスロマイシンの効果	本馬 恭子
マクロライドによる緑膿菌由来アミノ配糖体3'-リン酸化酵素の選択的活性抑制効果	内藤 泰代
ヒトにおけるClarithromycinの胆汁中移行と生体内代謝について	中山 一誠
討議総括	

マクロファージ・樹状細胞	座長 東京大学医学部 慶長直人
ロキシスロマイシンのマクロファージ分化誘導抑制作用—ヒト白血病細胞株を用いての検討—	洲崎 春海
Dendritic cellの分化誘導に対するCAMの調節作用	西岡 安彦
討議総括	

特別講演 2	座長 三重大学医学部 坂倉康夫
セレクチンと急性炎症	宮坂 昌之

IV. 第2回 間質性肺炎細胞分子病態研究会プログラム・抄録

代表世話人：東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 貫和敏博
 日本医科大学 第4内科 工藤翔二
 会期：平成10年8月22日（土）、23日（日）
 会場：芝弥生会館（東京）

1日目 平成10年8月22日（土）

開会挨拶 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 貫和敏博 13:00～13:10

A. 間質性肺炎の治療戦略—基礎的検討（1）13:10～14:10

座長 自治医科大学 呼吸器内科 北村 諭

- ◆A-1. 肺線維症におけるマスト細胞由来Basic Fibroblast Growth Factorの発現とその調節の可能性
 ○井上蔵一¹⁾, 坂谷光則¹⁾, 山本暁²⁾, 上田英之助¹⁾
 国立療養所近畿中央病院内科¹⁾, 病理²⁾
- ◆A-2. IFN γ による肺胞上皮細胞上のc-Met/HGFレセプター発現の増強効果についての検討
 ○土肥 眞¹⁾, 長堀俊史¹⁾, 松本邦夫²⁾, 斉藤和子¹⁾, 党 康夫¹⁾, 中村敏一²⁾, 山本一彦¹⁾
 東京大学医学部アレルギー・リウマチ内科¹⁾
 大阪大学医学部バイオメディカル教育研究センター腫瘍生化学²⁾
- ◆A-3. ラット放射線肺臓炎モデルの作成とMCP-1発現の検討
 ○井上 卓¹⁾, 藤島清太郎²⁾, 大久保泰之¹⁾, 中村守男¹⁾, 仲村秀俊¹⁾, 金沢 実¹⁾, 山口佳寿博¹⁾
 慶應義塾大学医学部内科¹⁾, 救急部²⁾
- ◆A-4. HTLV-1 p40^{ex}遺伝子発現にともなう間質性肺病変形成におけるケモカインの役割
 ○宮里明子¹⁾, 川上和義¹⁾, 兼島 洋¹⁾, 斉藤厚¹⁾, 岩倉洋一郎²⁾
 琉球大学第1内科¹⁾, 東京大学医科学研究所実験動物研究施設²⁾

特別講演 14:10～15:10

座長 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 貫和敏博
「新しい炎症・免疫・生体防御反応制御因子, ケモカイン」
東京大学医学部・大学院医学系研究科 衛生学 松島綱治

コーヒーブレイク 15:10～15:40

B. 間質性肺炎の治療戦略—治療的検討(1) 15:40～16:40

座長 日本医科大学 第4内科 工藤翔二

◆B-1. Fas-Fcによる肺線維症の抑制

○萩本直樹¹⁾, 桑野和善¹⁾, 川崎雅之¹⁾, 矢富丈博²⁾, 白川嘉門²⁾, 中村範夫²⁾, 前山隆茂¹⁾, 田中拓夫¹⁾,
原 信之¹⁾
九州大学医学部胸部疾患研究施設¹⁾
持田製薬株式会社バイオサイエンス研究所²⁾

◆B-2. Vesnarinone (PDE III inhibitor)によるプレオマイシン実験肺線維症の抑制

○稲毛 稔, 中村秀範, 斉藤 弘, 阿部修一, 井上純人, 寺下京子, 日野俊彦, 加藤修一, 友池仁暢
山形大学第一内科

◆B-3. プレオマイシン肺線維症モデルにおけるレシチン化SOD(PC-SOD)およびステロイドの繊維化抑制効果の検討

○玉川孝太郎, 峠岡康幸, 前田晃宏, 檜山桂子, 石岡伸一, 山本戸道郎
広島大学医学部第2内科

◆B-4. プレオマイシン肺線維症におけるサイトカイン動向と病理組織学的変化へのステロイド大量投与の影響について

○澤口博千代¹⁾, 東田有智¹⁾, 河合右展¹⁾, 仲原 弘¹⁾, 岩永賢司¹⁾, 村木正人¹⁾, 原口龍太¹⁾, 久保裕一¹⁾,
福岡正博¹⁾, 中島重徳²⁾
近畿大学医学部第4内科¹⁾, ライフサイエンス研究所²⁾

C. 間質性肺炎の治療戦略—治療的検討(2) 16:40～17:25

座長 熊本大学 第1内科 安藤正幸

◆C-1. 間質性肺炎に対するN-acetylcysteine(NAC)吸入療法

○石井芳樹, 萩原真一, 北村 諭
自治医科大学呼吸器内科

◆C-2. Macrospheride-AによるBLM肺線維症抑制効果の検討

○高橋卓夫¹⁾, 吾妻安良太¹⁾, 林 正彦²⁾, 榎本達治¹⁾, 宮本晴子¹⁾, 大村智²⁾, 工藤翔二¹⁾
日本医科大学第4内科¹⁾, 北里研究所²⁾

◆C-3. Trapidilの肺線維症モデルにおける繊維化抑制の検討

○中野純一, 新井秀宜, 本間理恵, 中嶋康之, 田嶋 誠, 関根健太郎, 村田眞知子, 安部康生,
中島幹夫, 宮坂 崇, 山田和人, 有岡 仁, 山下直美, 真野健次, 大田 健
帝京大学医学部内科

懇親会17:30～

2日目：平成10年8月23日（日）

D. 間質性肺炎の治療戦略—基礎的検討（2）9:00～10:00

座長 広島大学 第2内科 山木戸道郎

- ◆D-1. 肺線維症モデルにおけるレニン・アンギオテンシン系の関与
○田上敦朗, 安井正英, 松本依小, 稲田 陽, 藤村政樹, 松田 保
金沢大学医学部第3内科
- ◆D-2. 肺の繊維化における血管新生とその病態への影響
○海老名雅仁, 清水川稔, 猪岡 望, 貫和敏博
東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野
- ◆D-3. プレオマイシン肺線維症モデルにおける肺胞内凝固能・抗凝固能の検討—Protein Cの影響に注目して—
○安井浩樹, 田口 修, Gabazza.E.C., 小林裕康, 小林 哲, 油田尚総, 足立幸彦
三重大学医学部第3内科
- ◆D-4. Deferoxamineのurokinase-type plasminogen activator receptor 発現に対する影響
○長谷川隆志, 山口征吾, 小屋俊之, 成田惇一, 寺田正樹, 塚田弘樹, 五十嵐謙一, 鈴木栄一, 荒川正昭
新潟大学医学部第2内科

E. 間質性肺炎の治療戦略—基礎的検討（3）10:00～11:00

座長 大阪大学 第3内科 林 清二

- ◆E-1. Klothoマウス—新しい肺気腫動物モデルからみた肺繊維化
○須賀達夫, 山洞善恒, 前野敏孝, 前野有理, 田島俊児, 細野達也, 佐藤真人, 倉林正彦, 永井良三
群馬大学医学部第2内科
- ◆E-2. マウスプレオマイシン肺線維症モデルにおけるエプモルフィンの局所動態の検討
○寺崎泰弘^{1,2)}, 福田 悠¹⁾, 持丸 博¹⁾, 石崎正道¹⁾, 山中宣昭¹⁾, 安藤正幸²⁾
日本医科大学第1病理¹⁾, 熊本大学第1内科²⁾
- ◆E-3. リポポリサッカライドの繰り返し投与による間質性肺病変
○山木健市, 加藤景介, 増田章男, 安部 崇
名古屋大学第2内科
- ◆E-4. 肺胞上皮細胞を標的とした特異的遺伝子導入に関する検討
○帆足茂久^{1,2)}, 青木 薫¹⁾, 清水 歩¹⁾, 田辺 修³⁾, 安斎千恵子¹⁾, 内田和宏^{1,3)}, 諸川納早¹⁾, 多田浩子^{1,3)},
衛藤義勝¹⁾, 吉村邦彦^{1,3)}
東京慈恵会医科大学DNA医学研究所 遺伝子治療研究部門¹⁾
同 内科学講座第4（第三病院）²⁾, 同 呼吸器・感染症内科³⁾

F. 間質性肺炎の治療戦略—基礎的検討（4）11:00～11:45

座長 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野 阿部 達也

- ◆F-1. 肺繊維化におけるCollagen binding heat shock protein(HSP)47の関与
○岩下徹二, 石松祐二, 松原祐一, 阿部 航, 門田淳一, 河野 茂
長崎大学医学部第2内科
- ◆F-2. 放射線起因性の間質性肺炎における肺サーファクタント蛋白質(SP)-A,-Dの発現と血中濃度上昇
○白鳥正典¹⁾, 相坂治彦¹⁾, 高橋弘毅¹⁾, 藤嶋卓哉¹⁾, 今 勇人¹⁾, 今井良成¹⁾, 阿部庄作¹⁾, 黒木由夫²⁾
札幌医科大学第3内科¹⁾, 第1生化学²⁾
- ◆F-3. サルコイドーシスにおけるthioredoxin発現とその意義
○児浦利哉¹⁾, 橋本 修¹⁾, 権寧 博¹⁾, 吾妻安良太²⁾, 工藤翔二²⁾, 福田 悠³⁾, 菅原 勇⁴⁾, 堀江孝至¹⁾
日本大学第一内科¹⁾, 日本医科大学第四内科²⁾, 同 第一病理学³⁾, 結核予防会結核研究所分子病理科⁴⁾

総合討論 11:45～12:20

閉会挨拶 日本医科大学第4内科 工藤翔二

V. 厚生省特定疾患 呼吸器系疾患調査研究班 重点研究事業

平成10年度総会

日時 平成10年12月11日(金), 12日(土)

会場 新霞ヶ関ビル 全社協・灘尾ホール

班長 呼吸不全調査研究班 栗山 喬之

びまん性肺疾患調査研究班 工藤 翔二

平成10年12月11日(金)

挨拶 (9:00～9:05) 呼吸器系疾患調査研究班について

日本医科大学第四内科 工藤 翔二

厚生省挨拶 (9:05～9:15)

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課長 中谷比呂樹

◇◇◇プログラム◇◇◇

I. 呼吸不全調査研究班

班長挨拶 (9:15～9:25)

千葉大学医学部肺癌研究施設第二臨床研究部門(呼吸器内科) 栗山 喬之

A. 肺気腫を中心として「若年性肺気腫」, 「ヒストサイトーシスX」

座長: 福岡大学第二外科 白日 高歩

(9:25～10:01)

1. 好酸球性肉芽腫および若年性肺気腫の診断基準・重症度基準

千葉大学呼吸器内科¹⁾, 順天堂大学呼吸器内科²⁾, 東京大学大学院健康科学・看護学³⁾

○巽 浩一郎¹⁾, 潤岡隆宏¹⁾, 田辺信宏¹⁾, 岡田 修¹⁾, 木村 弘¹⁾, 栗山喬之¹⁾, 福地義之助²⁾, 橋本修二³⁾

2. 肺容量減少手術施行例における肺機能の3年経過成績と生命予後の検討

東北大学第一内科

○黒澤 一, 飛田 渉, 菊池喜博, 岡部慎一, 田畑雅央, YeTun, 北室知己, 安達哲也, 白土邦男

3. 重症肺気腫への外科療法の展開

福岡大学第二外科

○白日高歩, 吉永康照

4. 重症肺気腫の薬物療法, 呼吸リハビリテーションに関する全国アンケート調査

順天堂大学呼吸器内科¹⁾, 国立療養所東京病院呼吸器科²⁾

○植木 純¹⁾, 高橋英気¹⁾, 町田和子²⁾, 毛利昌史²⁾, 福地義之助¹⁾

座長: 北海道大学第一内科 西村 正治

(10:01～10:46)

5. 大阪府立羽曳野病院における肺気腫患者データベースの構築(第二報)

大阪府立羽曳野病院呼吸器科

○森下 裕, 宍戸直彦, 木村謙太郎

6. 年齢からみた喫煙による肺気腫性変化の縦断的検討

慶應義塾大学内科¹⁾, 同放射線科²⁾, 埼玉県立循環器・呼吸器病センター³⁾

○井上 卓¹⁾, 金沢 実³⁾, 森 正明¹⁾, 松原弘明¹⁾, 小熊 剛¹⁾, 竹下 啓¹⁾, 甲田英一²⁾, 山口佳寿博¹⁾

7. 早期肺気腫病変形成における好中球関与の新しい証拠

北海道大学第一内科

○西村正治, 別役智子, 竹藪公洋, 谷野美智枝, 川上義和