

厚生科学研究
特定疾患対策研究事業
びまん性肺疾患研究班
平成11年度研究報告書

平成12年3月

主任研究者 工藤翔二

厚生科学研究

特定疾患対策研究事業

びまん性肺疾患研究班

平成11年度研究報告書

厚生科学研究
特定疾患対策研究事業
びまん性肺疾患研究班
平成 11 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告－平成 11 年度研究－	1
	分科会長 工藤 翔二

研究班平成 11 年度経過報告	9
-----------------	---

分担研究報告

特発性間質性肺炎	(班員, 研究協力者名)
未分類型間質性肺炎－NSIP は単一の疾患か－	25
	小橋陽一郎 他
特発性間質性肺炎における SP-A, SP-D, KL-6 の臨床応用に関する研究	30
	高橋 弘毅 他
特発性間質性肺炎 診断基準の見直しについて	34
	工藤 翔二 他
特発性および膠原病性間質性肺炎の組織パターンと肺癌合併について	40
	朝田 和博 他
特発性間質性肺炎における FHIT 遺伝子異常の解析	44
	植松 和嗣 他
各種間質性肺疾患に対する肺移植治療について	48
	海野 剛 他
Interleukin (IL)-10 による肺線維症の制御～IL-10 の多彩な作用～	52
	林 清二 他
高濃度酸素曝露によるブタのびまん性肺胞傷害モデルにおける matrix metalloproteinase の役割についての検討	56
	具嶋 泰弘 他
放射線肺臓炎－肺線維芽細胞の PDGF- β レセプター発現	60
	曾根 三郎 他
特発性間質性肺炎における TT ウイルス (TTV) の関与	64
	坂東 政司 他
早期肺線維化病変における血管新生の病態への影響	69
	海老名雅仁 他
肺線維症に与える高血糖の影響	74
	榎本 達治 他
びまん性肺疾患における治療研究及び遺伝子発現解析	78
	石岡 伸一 他

間質性肺炎の治療ーマウス肺線維症モデルで抗 PDGF 抗体および trapidil による PDGF 抑制は肺の線維化を改善するー	81	中野 純一 他
間質性肺炎増悪症例に対する N-アセチルシステイン吸入療法の有用性に関する臨床的検討	86	本間 栄 他
特発性間質性肺炎に対するコルヒチンの臨床評価	90	三木 誠 他
抗サイトカイン遺伝子発現による実験的肺線維化の抑制	95	林 清二 他
間質性肺炎における Cyclosporin A の治療効果の検討	100	大谷 義夫 他
特発性間質性肺炎急性増悪に対する Cyclosporin A, 副腎皮質ステロイド併用療法の試み	104	澤田めぐみ 他
びまん性汎細気管支炎		
DPB の治療ガイドライン 最終案報告	111	中田紘一郎 他
DPB にたいするニューマクロライド療法の副作用調査報告	112	田口 善夫 他
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子座の推定	115	慶長 直人 他
繰り返し気道感染症例の背景因子としての MBL 遺伝子多型の意義	119	高橋 洋 他
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：前処理による検討	124	滝沢 始 他
A549 細胞における ATP 誘起性 Ca ²⁺ 反応に対する EM の影響	128	趙 冬梅 他
マクロライド療法が無効な RA 合併細気管支炎の 3 例	132	本間 栄 他
サルコイドーシス		
サルコイドーシス治療ガイドライン策定ー全国施設アンケート調査中間報告ー	141	津田 富康 他
QOL の客観的評価法に関する研究	146	大野 彰二 他
<i>Propionibacterium acnes</i> 由来の蛋白抗原 trigger factor に対する サルコイドーシス患者のアレルギー素因に関する研究	150	江石 義信 他
研究成果の刊行に関する一覧表	157	

厚生科学研究 特定疾患対策研究事業
びまん性肺疾患研究班 住所録

厚生科学研究 特定疾患対策研究事業

役 職	氏 名	所 属	肩 書
主任研究者	工 藤 翔 二	日本医科大学第四内科	教 授
分担研究者	阿 部 庄 作	札幌医科大学第三内科	教 授
〃	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所	教 授
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	教 授
〃	中 田 紘 一 郎	虎の門病院呼吸器内科	部 長
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学呼吸器内科	教 授
〃	林 清 二	大阪大学医学部第三内科	講 師
〃	清 水 信 義	岡山大学第二外科	教 授
〃	曾 根 三 郎	徳島大学第三内科	教 授
〃	津 田 富 康	大分医科大学第三内科	教 授
〃	菅 守 隆	熊本大学医学部第一内科	助 教 授
研究協力者	大 田 健	帝京大学内科学	教 授
〃	滝 沢 始	東京大学医学部附属病院検査部	講 師
〃	倉 島 篤 行	国立療養所東京病院呼吸器科	医 長
〃	慶 長 直 人	東京大学医学部呼吸器内科	医 員
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	講 師
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院別所分院	院 長
〃	石 岡 伸 一	広島大学第二内科	講 師
〃	小 橋 陽 一 郎	天理よろづ相談所病院病理科	部 長
特別研究員	江 石 義 信	東京医科歯科大学病理部	助 教 授

びまん性肺疾患研究班 住所録 [平成11年度]

〒	所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	備 考
113-8603	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-3823-0822	
060-0061	北海道札幌市中京区南一条西 16 丁目	011-611-2111	011-613-1543	
980-0872	宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8539	022-717-8549	
329-0431	栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-44-2111	0285-44-3586	
105-0001	東京都港区虎ノ門 2-2-2	03-3588-1111	03-3582-7068	
113-8519	東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0167	
565-0825	大阪府吹田市山田丘 2-2	06-6879-3833	06-6879-3839	
700-8558	岡山県岡山市鹿田市 2-5-1	086-223-7151	086-235-7269	
770-8503	徳島県徳島市蔵本町 2-50-1	088-633-7126	088-633-2134	
879-5400	大分県大分郡狭間町医大ヶ丘 1-1	0975-49-4411	0975-49-6502	
860-0811	熊本県熊本市本荘 1-1-1	096-373-5147	096-371-0582	
173-0003	東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211	03-3964-1291	
113-0033	東京都文京区本郷 7-3-1	03-3815-5411	03-5689-0495	
204-0023	東京都清瀬市竹丘 3-1-1	0424-91-2111	0424-94-2168	
113-0033	東京都文京区本郷 7-3-1	03-3815-5411	03-5684-3987	
431-3124	静岡県浜松市半田町 3600	053-435-2263	053-435-2354	
632-0018	奈良県天理市別所町 80-1	0743-63-5611	0743-62-5576	
734-8551	広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5555	082-255-7360	
632-8552	奈良県天理市三島 200	0743-63-5611	0743-62-1903	
113-0034	東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5660	03-5803-0174	

總 括 研 究 報 告

— 平成 11 年度 研究 —

総括研究報告

主任研究者 工藤 翔二

日本医科大学 第四内科 教授

研究要旨

【特発性間質性肺炎】

病因・病態研究, 新たな臨床診断指標の開発, 新しい治療法の開発研究(重点班研究として継続), 臨床上の重要課題(第4次診断基準改訂, 肺癌合併)など, 複数の視点につき研究を進め, 全般に進展が望めた. 病因解明はきわめて難解な課題であるが状況が少しずつ整理されてきている. 国際的視野に立った診断基準の見直し並びに, 移植医療を含めた治療指針の策定に着手した. さらに再生医学を含めた治療法の開発に先進したい.

【びまん性汎細気管支炎】

主要な疾患感受性遺伝子の解析の結果, HLA-B 座より 300kb ほどテロメアより (HLA-A 座側) にある約 200kb の領域に感受性遺伝子が存在する可能性が強く示唆された. また EM 療法の機序が細胞内シグナル伝達, 遺伝子発現転写のレベルで解明され, 作用点が絞られてきた.

【サルコイドーシス】

Pacnes のサ症病因論としての位置づけが, より明確化した. さらに原因抗原の同定が進められ, *Pacnes* のどの様な抗原が病態形成を引き起こすか, 明らかにされるのも近いと思われる.

また, 宿主の *Pacnes* の反応様式についても, 解明が進められた. 一方, サ症の治療指針について臓器別に検討され, 諸外国との整合性が計られた.

分担研究者=阿部庄作(札幌医科大学第3内科教授), 貫和敏博(東北大学加齢医学研究所教授), 杉山幸比古(自治医科大学呼吸器内科教授), 中田紘一郎(虎の門病院呼吸器科部長), 吉澤靖之(東京医科歯科大学呼吸器科教授), 林 清二(大阪大学第3内科講師), 清水信義(岡山大学第2外科教授) 曾根三郎(徳島大学第3内科教授), 菅 守隆(熊本大学第1内科助教授), 津田富康(大分医科大学内科教授), 大田 健(帝京大学内科学教授), 滝沢 始(東京大学医学部付属病院検査部講師), 倉島篤行(国立療養所東京病院呼吸器科部長), 慶長直人(東京大学医学部呼吸器内科), 千田金吾(浜松医科大学第2内科講師), 田口善夫(天理よろづ相談所病院別所分院院長), 石岡伸一(広島大学第2内科講師), 小橋陽一郎(天理よろづ相談所病院病理部長), 江石義信(東京医科歯科大学病理部助教授)

A. 研究目的

平成11年度は二期目の初年度であり, これまでの第一期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成果の進展を意図するとともに, 診断基準見直し, 重症度分類の策

定, 治療指針の普及などの新たな臨床的課題の遂行を目標とした.

B. 研究方法

3疾患について, 臨床的研究課題に関しては臨床疫学的方法, 臨床病理学的方法によって, 病因・病態解明に関しては特に細胞分子生物学的方法によった.

C & D. 結果と考察

【特発性間質性肺炎】

1) 病因・病態研究:

・肺線維症における新生血管の関与

特発性肺線維症の初期病変において増殖している肺胞毛細血管の線維化病態への影響を肺線維症モデル動物を用いて検証した. その結果, 増殖した血管内皮細胞に高産生されるアンジオテンシン変換酵素を介して変換されたアンジオテンシンIIによる線維化促進作用が示されたが, 血管新生抑制剤投与によってはむしろ線維化が亢進されたことから, 早期肺線維化過程における血管新生の多面的な病態関与が示唆された.

・SODの間質性肺炎抑制効果

ブレオマイシン(BLM)の腹腔内投与によるマウス肺線維症モデルを用いて, 新たに開発されたレシチン化Superoxide dismutase(PC-SOD)がその病態に及ぼす影響について検討した. その結果, 治療効果を認めたPC-SOD 1 mg/kg/日投与群において, 気管支肺胞洗浄(BAL)細胞におけるIL-1 β 及びPDGF-AmRNAの発現抑制が認められた. 一方, 治療効果が認められなかったメチルپردニゾロン(mPSL)投与群では, BAL細胞におけるIL-1 β 及びPDGF-A mRNAの発現抑制が認められたもののPC-SOD投与群に比べてPDGF-A mRNAレベルは有意に高かった. 以上より, PC-SODはマクロファージの産生するPDGFの発現を抑制することにより線維化抑制効果を示している可能性が示唆された.

・IL-10の間質性肺炎抑制作用

Interleukin(IL)-10の*in vivo* 遺伝子導入によりブレオマイシン(BLM)肺傷害モデルの肺の炎症と線維化が

抑制することが可能であった。in vitro においても transforming growth factor-beta によって誘導される type I collagen mRNA の転写を IL-10 は抑制した。しかし、platelet derived growth factor による WI-38 に対する増殖促進作用を阻止し得なかった。BLM 刺激によって誘導されるヒト単球系細胞株 THP-1 の細胞内活性酸素の発生は IL-10 によって抑制された。IL-10 は肺の炎症と線維化の両者に抑制的に働く重要な因子であることが、in vivo 及び in vitro で示された。

・ PDGF β レセプターの関与

放射線肺臓炎発症の機序解明を目的に放射線肺臓炎モデルを作成し、肺線維芽細胞の PDGF レセプター (PDGF-R) 発現について検討した。放射線肺臓炎から得た線維芽細胞の PDGF-R β 発現が増強しており、このことが放射線肺臓炎発症の一因と考えられた。

・ TTV の IIP 発症に対する関与

近年本邦において、原因不明の輸血後肝炎患者から分離・同定された TTV は非 A-G 型肝炎以外にもリウマチ (RA) 因子陰性の RA における病態関与が示唆されている。

また、特発性間質性肺炎 (IIP) はその病因として粉塵吸入や自己免疫とともにウイルス感染の関与が考えられているが、詳細は依然不明である。今回、IIP の病態における TTV の関与について、IIP33 例の血清を用い、PCR 法により TTV-DNA を測定し、12 例 (36.4%) で陽性であった。TTV 陽性 IIP 例の血清 LDH 値は陰性例と比べ有意に高値を示し、陽性例の 3 年生存率は 58.3% で陰性例 (95.2%) と比べ予後不良であった。以上より、TTV 感染は IIP の活動性や予後に関与している可能性が示唆された。

・ 間質性肺炎に対する高血糖の関与

IIP には効率に糖尿病を合併する (30% 以上 vs 対照同年齢層 9.4%)。高血糖が IIP に及ぼす影響は不明であり、今回マウスを用い実験的に検討した。ストレプトゾトシンによる高血糖マウスではブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症が増強された。

抗 advanced glycation end products (AGEs) 抗体を用いた免疫組織学的検討では線維化層、肺胞マクロファージに強く染色され、AGEs が線維化に関与している可能性が示唆された。

・ MMP/TIMP の役割に関して

胎生期肺の発生過程において、基底膜成分を構成する細胞外基質を基質とする MMP である MMP-2 と、その活性化に関与する MT1-MMP が特に胎生後期の肺胞

上皮に陽性であり、MMP-2 の活性化も同時に顕著に進んでいた。このことは、肺胞形成過程で重要な基底膜の菲薄化に MMP-2 の活性化が関与していると考えられた。間質性肺炎の肺胞の障害後の変化においても、肺胞形成過程を繰り返しているものと考えられる。すなわち、MMP-2 とその活性化は肺胞上皮細胞の再生に有利に作用するものと考えられる。

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

SP-A, SP-D, KL-6 の特発性間質性肺炎 (IIP) に対する診断的有効性を同一患者で比較検討し、各々の独自性の明確化を試みた。血清が凍結保存されていた IIP 症例 (n=46) を対象とした。採血時から 2 ~ 4 年後の呼吸機能検査所見 (n=21) と初回血清濃度の関係をみた。また、採血後 3 年間の生命予後調査 (n=46) を行った。その結果、%肺活量、%全肺気量の経年的変化と血清 SP-D 濃度が有意な相関を示し、血清 SP-D の初回時濃度が高い症例ほど、その後の拘束性変化が顕著であることが示された。一方、SP-A と KL-6 は、呼吸機能変化との関係を示さなかった。生命予後に対しては、生存例 (36 例) に比し、死亡例 (10 例) において 3 種マーカーの全てが有意に高い血清濃度を示した。また、死亡例の全てにおいて 3 種マーカーの全てがカットオフ値以上の濃度を示した。一方、3 種マーカーのうち少なくとも 1 種類がカットオフ値未満であった 20 症例 (全体の 43%) は全て生存者であった。以上より、SP-D が呼吸機能の経年的低下の予測に有用であることが示唆された。また、3 種マーカー同時測定によって予後についてのハイリスク群と非ハイリスク群を区別することが可能であり、これらの 3 種マーカーは重症度分類の基準項目として活用できることが示唆された。

3) 新しい治療法開発 (重点班研究部門参照):

・ サイクロスポリン A (CYA) による IIP の治療効果

特発性間質性肺炎 (IIP) や一部の膠原病肺では、副腎ステロイド、CPA、AZP などの免疫抑制剤の効果は不十分である。1993 年以降、IIP、膠原病肺症例で CYA を投与した症例のうち、急性悪化例 (IIP6 例, RA2 例, DM10 例)、慢性進行型活動性例 (IIP17 例, RA4 例, DM1 例, PSS3 例, Sjs1 例) について retrospective に検討した。CYA は 100 ~ 200mg/日 で開始し、血中トラフ値 100 ~ 150ng/ml で維持した。PSL, CPA, AZP などで反応しない膠原病急速進行性間質性肺炎例の一部で CYA 投与により救命できた。

膠原病急速進行性間質性肺炎の生存群は、死亡群に比べ CYA 投与時 PaO₂/FiO₂ が高値を示し、病初期からの CYA 併用の必要性が示唆された。慢性進行型活動性例でも、CYA 単独治療で、IIP では 8 例中 4 例で、膠

原病肺では2例中2例で有効例を認め、高齢者や糖尿病、骨粗しょう症などの合併患者に対して検討すべき治療と思われた。

また、IIPの急性増悪の治療には経験的に副腎皮質ステロイドが用いられているが、その成績は極めて不良である。これに対し、CYAを併用すると良好な治療反応を得たため、その治療成績を関連病院におけるCYA非使用症例と比較検討した。CYA非使用群6例では、ステロイドによる改善が当初4例で認められたが、その後のステロイドの減量に伴い再増悪を来し、最終的には全例が治療開始15カ月以内に死亡した。

CYA使用群7例も非使用群と同様、半数以上の症例でステロイドに反応し改善が認められたが、CYA投与開始後にはさらに自覚所見の改善を示した。またCYA非使用群で認められたステロイド減量に伴う再増悪は認められず、4例が現在まで最長52カ月に渡り生存中である。以上より両群の生存期間を比較するとCYA使用群で有意に長期の生存が得られたことが明らかになった。

・コルヒチンによる治療効果：

*in vitro*で抗線維化作用を有するコルヒチン(1.0mg/day経口)を間質性肺炎慢性型の治療に用い、効果を検討した。大学倫理委員会に承認されたプロトコルに従い、間質性肺炎患者8例(男性6名、女性2名、50～73歳、平均64.0歳)を臨床試験に登録し、治療前、治療3ヶ月後及び6ヶ月後の画像所見、生化学(LDH、KL-6、CRPなど)及び生理学検査所見(PaO₂、%VC、%DLcoなど)を比較して、効果及び副作用を総合的に検討した。8例中1例に軽度の肝機能障害が見られ、投与を中止した。

急性増悪を起こした1例を除き、6例全てのKL-6値は改善し、肺胞・間質レベルでの傷害が軽減している可能性が示唆された。経過観察の継続が必要ではあるが、副作用の少ない治療法として長期間投与が可能であり、今後の治療効果が期待された。

・N-アセチルシステイン(NAC)単独吸入療法の有用性：

間質性肺炎増悪症例に対するNAC吸入療法の有用性を臨床的に検討した。対象は99年1月から11月までに入院した未治療の間質性肺炎増悪症例9例(全例男性、平均年齢72歳)で、病型は特発性間質性肺炎(IIP)の慢性型、定型例が6例、その他の間質性肺炎が3例であった。方法はNAC吸入療法研究会のプロトコルに準じNAC(352.4mgx2/日)を超音波ネブライザーで吸入し、吸入前および1, 3, 6, 9カ月後(平均観察期間:5カ月)に臨床症状(呼吸困難度、咳、痰の重症度)、血液ガス、肺機能、胸部X線所見、炎症パラメーター

(KL-6、SIL-2R、LDH、CRP)について比較し効果を判定した。その結果、IIP1例を含む9例中3例(33.3%)において自覚症状、血液ガス、画像、炎症パラメーター等が改善し、今後間質性肺炎症例に対し試みる価値のある治療法と考えられた。

実験的治療の試み

・PDGFの役割/trapidil：

特発性間質性肺炎の病態の解明と新たな治療戦略の展開を目的に、シリカを用いたマウス肺線維症モデルで線維芽細胞のcompetence factorである血小板由来成長因子(PDGF)について検討した。まず抗PDGF抗体を持続的に投与し、シリカ投与後2週目に気管支肺胞洗浄液(BAL)、病理学的スコアとハイドロキシプロリン(HyP)について検討した。同抗体によりBALで炎症細胞の肺の集積が抑制され、病理およびHyPも有意(p<0.01)に改善した。さらにPDGFの拮抗薬であるtrapidil(0.2～1mg/匹)を最初の2週間にわたり連日投与したところBAL(好中球)、病理、HyPを有意に抑制した。さらにまたtrapidil(1mg/匹)は線維化が成立した後の2週から4週目に投与してもBAL、病理、HyPを有意(p<0.05)に改善した。PDGFは間質性肺炎で重要であり、trapidilを含めその作用を抑制することは新たな治療として期待される。

・抗サイトカイン遺伝子治療：

今回我々は、新しい遺伝子導入法として、発現蛋白を血中で高濃度に維持できる筋肉内遺伝子注入電気穿孔法を用いた。まずこの方法によってhuman(h)IL-10遺伝子をマウスに導入した。hIL-10は導入翌日から少なくとも1週間以上に渡って50pg/ml前後の濃度を維持し、これは以前我々がHVJ-liposome腹腔内投与にて得た血中濃度の数十倍に相当する濃度であった。次に、human decorin遺伝子を導入し、肺線維症モデルマウスにおいて抗線維化効果を検討した。

decorinは線維化を促進させるTGF-βに対して拮抗する因子である。C57BL/6マウスにプレオマイシンをday0より24mg/kgを5日間連続皮下に投与した後、day9にdecorin遺伝子導入を行った。day28に肺湿重量とHyP定量によって線維化の評価を行った。プレオマイシン導入による線維化がdecorin遺伝子導入によって軽減傾向を示した。

4) 肺線維症合併肺癌の臨床病理学的検討：

・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
特発性間質性肺炎(IIP)の前癌病変としての性質を検討するため肺癌病変および間質性肺炎病変の遺伝子異常を検討した。肺癌合併IIP-6例(腺癌4例、扁平上

皮膚 1 例, 小細胞癌 1 例), IIP 単独例 3 例を対象とし, これら症例の肺癌病変と正常組織, IIP 病変中の化生 (metaplasia) および細気管支上皮組織を顕微鏡下に採取し DNA を抽出した. FHIT 遺伝子領域を含む第 3 染色体短腕のヘテロ接合性の消失 (Loss of heterozygosity; LOH) を検討した. 肺癌病変では, 6 例中 4 例に LOH を認めた.

IIP 病変では, 6 例から採取した 83 検体のうち 53 検体 (64%) で LOH を認めた. 3 例の IIP 単独例から採取した 46 検体中 8 検体 (17%) で LOH を認めた. FHIT 遺伝子プローブを用い fluorescent in situ hybridization (FISH) 解析を加え, IIP 病変中の化生組織で FHIT 遺伝子の LOH を確認した. さらに Fhit タンパクの発現を抗 Fhit 抗体を用い検討し, IIP 病変中で Fhit タンパクの発現が低下していた. 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示され, IIP 病変が前癌病変である可能性が示唆された.

・肺癌を合併し易い間質性肺炎の組織像:

特発性間質性肺炎 (IIP) には肺癌が高率に合併するが, IIP の病理組織パターンにおける肺癌の合併率は明らかでないため, 膠原病性間質性肺炎 (CVD-IP) の肺癌合併率などを IIP と比較検討した. IIP 443 例と CVD-IP 122 例における肺癌合併率とその臨床像を比較検討した. IIP 群では 74 例 (16.7%), CVD-IP 群では 4 例 (3.3%) に肺癌が合併し, IIP 群で有意に高率であった. 組織学的診断が可能であった IIP 120 例と CVD-IP 47 例では, それぞれ 15 例と 1 例に肺癌が合併し, 全例が UIP であった. IIP に合併した肺癌の多くは末梢に発生し, 線維化病巣内または近接して存在した. UIP のみに肺癌が合併し, 発生部位が線維化病巣に関連していることから慢性炎症や線維化の過程が発癌に関与している可能性が示唆された.

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. これらの対策は, 臨床働きわめて重要な課題である.

5) NSIP の位置づけについての検討:

原因不明の間質性肺炎で既存の疾患群に入れがたい症例 (未分類型間質性肺炎) がかなりの頻度であり, 診断, 治療に少なからず混乱を生じている. こうした症例を, Katzenstein らは主に病理組織学的視点からまとめて NSIP として報告しているが, 今回, 主に病理学的側面から未分類型間質性肺炎の組織学的特徴, 未分類型間質性肺炎のなかで NSIP の占める位置および亜分類などについて検討した. 未分類型間質性肺炎は膠原病関連の間質性肺炎とその組織学的特徴がよく類似する. 未分類型間質性肺炎の多くは NSIP のなかに入れられるが, 入れられ

ないものも残る. Katzenstein は NSIP を group I, II, III の 3 群に分けて報告しているが予後も含め cellular および fibrotic の 2 群に大別されると考えられ. この点で, 米国でも同様の視点での分類の試みがなされている. これらが単一疾患単位であるか否かについては今後さらに検討が必要である.

6) 診断基準改訂 (第 4 次) に向けて

呼吸器学会評議員を対象として, IIP 診断の現状と問題点, 診断基準改訂の必要性, 様式などについて, アンケート調査を実施するため, 調査項目, 質問項目などの作成を行った.

7) 肺移植適応基準作成に向けて

我が国の潜在的肺移植適応 123 例の原疾患は, 原発性肺高血圧症 34 例, 特発性間質性肺炎 (IIP) 等 22 例, リンパ脈管筋腫症 (LAM) 20 例, Eisenmenger 症候群 12 例, びまん性汎細気管支炎 (DPB) 9 例, 肺気腫 8 例, 気管支拡張症 4 例, その他 14 例であった. 文献による原疾患毎の閉塞性細気管支炎の術後合併頻度に関して, 一定の傾向は見出せなかった. 原疾患のグラフトへの再発は, DIP, GIP, LAM, サルコイドーシス, ランゲルハンス細胞肉芽腫 (LCG), DPB で報告がある. IIP と膠原病肺ではグラフト再発の判定は難しいと思われるが, 明らかな報告は無かった.

【びまん性汎細気管支炎】

1) 人種依存性と遺伝的要因の解明:

びまん性汎細気管支炎 (DPB) は昨年度までの一連の検討により HLA-A, -B 遺伝子座間に主要な疾患感受性遺伝子が存在する可能性が示唆される. そこでその候補領域を明確にする目的で, 本年度は, 昨年度の検討に用いた 6 種類のマーカーを含む計 14 種類の遺伝的マーカーを利用したハプロタイプ解析と関連分析を試みた. その結果, HLA-B 座より 300 kb ほどテロメアより (HLA-A 座側) にある約 200kb の領域に感受性遺伝子が存在する可能性が強く示唆された. 現在のところ, この領域に既知の遺伝子は同定されていない.

一方, 多因子疾患として, HLA に関連しない遺伝子の関与も想定して, 白血球の活性酸素産生に働く NADPH/NADH oxidase および白血球の遊走能の増強効果などが知られる Gc-globulin の遺伝子多型についても関連性を検討したが, これらの多型は DPB と有意な関連性を示さなかった. MBL 遺伝子多型については, DPB を含む繰り返し気道感染症例において, 遺伝子多型 G54D の頻度は, 繰り返し気道感染群では 66.7% と健常人 (32.7%) より有意に高値を示し, これら症例の発症背景因子として一定の意義を有する可能性が示唆された.

2) EM療法の作用機序の解明：

14員環マクロライド系抗生物質の抗炎症作用に関して、これまでに気道上皮細胞のサイトカイン/ケモカイン、接着分子の発現ないし産生、遊離を抑制することを報告してきた。これらの多くに共通して重要な転写調節因子(NF κ B, AP-1)の活性化についてもゲルシフトアッセイにより検討してきたが、薬剤と刺激の同時処置では、あきらかな抑制作用を見いだせないうち。今回、治療域濃度のエリスロマイシン(10 μ M)を種々の条件で前添加した系において、NF κ Bは72時間の前処理で、AP-1は24時間以上の前処理で、それぞれPMAによる活性化が明らかに抑制された。一方、CREBについては全く影響がなく、IL-8などの転写調節に関わる作用と推測された。

また、イオンチャネル抑制の作用機序に関して、気道上皮細胞におけるEMの細胞内Ca $^{2+}$ 動態に与える影響とその作用部位について、シグナル伝達の角度からの解明を試みた。

EMはA549細胞におけるATP誘起性[Ca $^{2+}$] $_i$ スパイクを有意に抑制した。しかし、プリン受容体のP2YのアゴニストであるUTP誘起性[Ca $^{2+}$] $_i$ や、ATPによるイノシトール1,4,5三リン酸(IP3)生成、電位依存性Caチャンネル(VDCC)を活性化するKCl、L型VDCCの選択的アゴニストのBAY K8644により惹起した[Ca $^{2+}$] $_i$ 応答に影響を与えなかった。また、EMはP2Xの選択的なアゴニストであるBzATPが誘起した[Ca $^{2+}$] $_i$ 応答を完全に阻害した。したがって、EMの細胞内Ca $^{2+}$ 流入の抑制は、P2Y、VDCCなどを介するものではなく、P2X受容体からのシグナルを選択的に抑制することによって発揮されると推定された。また、RT-PCR法にてA549細胞にプリン受容体としてP2Y2、P2Y4、P2Y6、P2X4が発現していることが確認され、EMはこのP2X4を抑制すると考えられた。呼吸器系におけるP2Xの生理機能がCl $^{-}$ 分泌などと共役していることから、EMはP2X経路のCa $^{2+}$ 流入を選択的に阻害して、慢性気道炎症時の気道過剰分泌を抑制する可能性が推測された。

3)DPB類似の末梢気道病変に対するEM療法の有効性検討：

びまん性汎細気管支炎(DPB)以外の細気管支病変に対するマクロライド療法の有用性は確立されていないため、マクロライド療法が無効であったRA合併細気管支炎症例につき臨床病理学的に検討を試みた。マクロライド療法が無効のRA合併細気管支炎3症例(男性2例、女性1例、平均年齢69歳)を対象とし、臨床、画像、呼吸機能検査所見を比較し更に1例については剖検所見も検討した。3症例はいずれも画像上、閉塞性細気管支炎(OB)の特徴である過膨張、モザイクパターンを示し、2例では更に濾胞性細気管支炎(FB)、DPBなどに特徴的な小葉

中心性の小粒状病変、細気管支拡張などを認めた。剖検例(1例)はOBであることが病理組織学的にも確認されたが、他の2例はOBの他に臨床的に共通点の多いFB、DPB様病変が混在している可能性が示唆された。

4)治療指針に基づくニューマクロライド剤の副作用調査

DPBに対するニューマクロライド療法の副作用調査を郵送法によるアンケート方式で行った。平成10年度のEMの副作用報告と同様に大きな副作用は認められず、安全な治療法であると考えられた。

5)DPB診断基準の改訂(第3次改訂)最終版

主要臨床所見を診断上の重要度によって、必須・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段階に分けたものを最終案としてまとめ、臨床現場への普及につとめることとした。

【サルコイドーシス】

1)病因としての*P.acnes*の役割の明確化について：

- ・*P.acnes* DNA expression library を患者血清にてスクリーニングして得られた recombinant protein (RP35) 抗原は、分子量 79 KDa の *P.acnes* trigger factor に由来しており、本年度はその全塩基配列を決定した。
- ・RP35 抗原を用いて、患者末梢血リンパ球の刺激試験を行ったところ、サ症 50 症例中、9 例 (18%) においてサ症患者に特異的な高い反応性が認められた。対照として用いた PPD (ツ反抗原) に対しては、結核患者 21 例中、8 例 (38%) において結核患者に特異的な高い反応性が認められ、活動性の低いサ症患者においても、約 2 割の患者において、*P.acnes* trigger factor に特異的な細胞性免疫反応が検出されたことから、サ症患者においては、本菌の菌体蛋白抗原に対する IV 型アレルギー素因が、その発症に関与している可能性が示唆された。

2)治療指針の策定：

昨年までの臓器別重傷度分類を基盤として、全国 40 施設へアンケート調査を行い、現場の医師のサ症治療の基本的な考え方と治療法について調査した。また過去 4 年間の患者総数と其中で治療を要した患者数を把握すると共に、その患者背景を調査し今後のサ症治療の問題点を検討した。患者総数は 1605 名で、治療された患者は 263 名 (16.4%) であった。その臓器別有効率は眼科症例で 80%、循環器症例で 56%、呼吸器症例で 65% であった。今後これらのデータをもとに治療指針作成の作業を行う。

3)サルコイドーシス患者の QOL

これまでにサルコイドーシス(サ症)に関する QOL 評

価の報告は少なく、Sickness Impact Profile (SIP) や WHOQOL-100 などの一般的健康関連質問票を用いた評価が散見される。それらは QOL は depression に関連し、肺機能には関連しないとしている。サ症の QOL を評価する方法として、新たに疾患特異的質問票を作成することが理想的であるが、そのためにはサ症患者とのフォーカスインタビューを行い、質問項目を開発し、さらにその質問票について信頼性・妥当性・反応性といった一連の質問票の検定が必須となる。そこで、まず一般的 QOL 質問票である Medical Outcomes Study の Short Form (SF-36) を用いて、アンケート方式で QOL の評価を行い、全国標準値との比較および臨床所見との相関、重症度との相関について検討し SF-36 がサ症の疾患反応性において不十分であるならば、前述したサ症独自の特異的 QOL 質問票の開発を予定する。

E. 結 論

【特発性間質性肺炎】

病因・病態研究、新たな臨床診断指標の開発、新しい

治療法の開発研究(重点班研究として継続)、臨床上の重要課題(第4次診断基準改訂、肺癌合併)など、複数の視点につき研究を進め、全般に進展が望めた。病因解明はきわめて難解な課題であるが状況が少しずつ整理されてきている。今後、再生医学を含めた手法を駆使して予後の改善策を模索したい。

【びまん性汎細気管支炎】

主要な疾患感受性遺伝子の解析の結果、HLA-B 座より 300kb ほどテロメアより (HLA-A 座側) にある約 200kb の領域に感受性遺伝子が存在する可能性が強く示唆された。また EM 療法の機序が細胞内シグナル伝達、遺伝子発現転写のレベルで解明され、作用点が絞られてきた。

【サルコイドーシス】

Pacnes のサ症病因論としての位置づけが、より明確化した。さらに原因抗原の同定が進められ、*Pacnes* のどの様な抗原が病態形成を引き起こすか、明らかにされるのも近いと思われる。また、宿主の *Pacnes* の反応様式についても、解明が進められた。一方、サ症の治療指針について臓器別に検討され、諸外国との整合性が計られた。

研究班平成 11 年度経過報告

研究班平成 11 年度経過報告

I. 第 60 回 間質性肺疾患研究会

日時：平成 11 年 6 月

場所：山之内製薬株式会社 会議室

テーマ：GVHD の肺病変

開会の挨拶

世話人：日本医科大学 工藤翔二

1. 一般演題(1)

座長：天理よろづ相談所病院 田口善夫

1. 同膝関節痛と手指硬化を認め、血清学的に抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体の 1 つと推定される抗 Wa 抗体が陽性であった間質性肺炎の 1 例
社会保険中央総合病院内科¹⁾、慶應大学内科²⁾
笠井昭吾¹⁾、徳田 均¹⁾、桑名正隆²⁾
2. ACTH 単独欠損症を合併し、両側上葉優位に Usual Interstitial Pneumonia (UIP) を呈した 1 例
静岡赤十字病院呼吸器科¹⁾、浜松医科大学第二内科²⁾
桑田博史¹⁾、吉富 淳¹⁾、志知 泉¹⁾、松田宏幸¹⁾、千田金吾²⁾、須田隆文²⁾

II. GVHD の肺病変-1

座長：虎の門病院 中田紘一郎

3. 同種骨髄移植後閉塞性気管支細気管支炎の一剖検例
自治医科大学呼吸器内科¹⁾、同病理²⁾
中川純一¹⁾、坂東政司¹⁾、大野彰二¹⁾、石井芳樹¹⁾、杉山幸比古¹⁾、弘中 貢²⁾、斎藤 建²⁾
4. 同種骨髄移植に伴う閉塞性細気管支炎の 1 剖検例
天理よろづ相談所病院呼吸器内科¹⁾、同病理²⁾
加藤晃史¹⁾、種田和清¹⁾、郡 義明¹⁾、田口善夫¹⁾、富井啓介¹⁾、郷間 巖¹⁾、井上哲朗¹⁾、馬庭 厚¹⁾、濱西 徹¹⁾、弓場吉哲²⁾、小橋陽一郎²⁾
5. 骨髄移植患者に発症した Bronchiolitis obliterans の 1 例
名古屋市立大学第二内科¹⁾、豊川市民病院内科²⁾、聖路加国際病院病理診断部³⁾
清水重喜¹⁾、佐藤滋樹¹⁾、杉浦芳樹¹⁾、河口治彦¹⁾、新見 岳¹⁾、前田浩義¹⁾、秋田憲志¹⁾、脇田充史¹⁾、上田龍三¹⁾、難波大夫²⁾、斎木茂樹³⁾
6. 同種骨髄移植に伴う Bronchiolitis obliterans の 1 例
虎の門病院呼吸器科¹⁾、血液科²⁾、病理学科³⁾
川畑雅照¹⁾、岸 一馬¹⁾、坪井永保¹⁾、成井浩司¹⁾、本間 栄¹⁾、中谷龍王¹⁾、中田紘一郎¹⁾、宮越重三郎²⁾、武藤良知²⁾、杉山孝弘³⁾、田中さゆり³⁾、松下 央³⁾

III. GVHD の肺病変-2

座長：自治医科大学 杉山幸比古

7. 骨髄移植後の GVHD によると思われる肺病変の検討
横浜市立大学医学部第一内科¹⁾、同第一病理²⁾、同病院病理部³⁾
同附属浦舟病院第一内科⁴⁾、同附属浦舟病院輸血部⁵⁾
高橋健一¹⁾、藤沢 信¹⁾、金森平和¹⁾、石ヶ坪良明¹⁾、北村 均²⁾、河野尚美³⁾、西川正憲⁴⁾、松崎道男⁵⁾
8. 反復性気胸をおこした同種骨髄移植 10 年後の閉塞性細気管支炎の 1 例
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍¹⁾、発達病態²⁾、呼吸器再建³⁾、
日本外科病理⁴⁾、聖路加国際病院病理診療科⁵⁾
海老名雅仁¹⁾、鈴木拓児¹⁾、高橋 洋¹⁾、西條康夫¹⁾、土屋 滋²⁾、藤村重文³⁾、高橋 徹⁴⁾、斎木茂樹⁵⁾、貫和敏博¹⁾

9. ステロイドが有効であった骨髄移植後の肺慢性GVHDの小児例

新潟大学第二内科¹⁾, 小児科²⁾, 第二外科³⁾

中嶋治彦¹⁾, 大平徹郎¹⁾, 寺田正樹¹⁾, 鈴木栄一¹⁾, 荒川正昭¹⁾, 下条文武¹⁾, 柿原敏夫²⁾, 大和靖³⁾

10. 同種骨髄移植後の慢性GVHDによる胸膜炎の一例

東京都立駒込病院

森 慎一郎, 佐藤頼子, 松林 純, 中根 実, 松村有子, 井上 崇, 大橋一輝, 谷川 宗, 秋山秀樹

坂巻 壽, 太田智裕, 家城隆次, 後藤 元

IV. [特別報告]「同種骨髄移植におけるGVHDの臨床」

東京都立駒込病院血液内科部長 坂巻 壽

V. [招請講演]「GVHDの細胞分子病態」

日本赤十字社中央血液センター副所長 田所憲治

II. 第6回 マクロライド新作用研究会

当番世話人：国立感染症研究所免疫 赤川清子

厚生科学研究特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 共催

日時：平成11年7月9日(金), 10日(土)

場所：東京銀座ガスホール

気道分泌、カルシウム流入とイオンチャンネル

座 長：三重大学医学部 間島雄一

ラット気管粘液産生モデルの研究

間島 雄一

ヒト培養鼻粘膜上皮細胞及びヒト培養鼻腺細胞に対するマクロライドの効果

古川 正幸

インターフェロン- γ により活性化された培養気道上皮細胞クロライドチャンネルに

対するエリスロマイシンの抑制作用

中屋 豊

A549細胞における細胞内Ca²⁺応答に対するEMの効果

趙 冬梅

気道上皮細胞内Ca²⁺オシレーションにおけるFK506結合蛋白(FKBP)の役割

叶 宗一郎

討議総括

特別報告1

座 長：三重大学医学部 坂倉康夫

耳鼻咽喉科領域におけるマクロライド療法の歴史と課題

洲崎 春海

シンポジウム「マクロライドの細菌機能に対するモデュレーション」

座 長：東邦大学医学部 山口恵三

千葉大学薬学部 小原康治

マクロライドによるアミノ配糖体3'-リン酸化酵素の選択的活性抑制

—マクロライド耐性菌を用いての検討—

中村 昭夫

赤痢菌のエリスロマイシン感受性について

本馬 恭子

Sub-MICマクロライド剤の緑膿菌に対する作用

館田 一博

マクロライド療法を施行した小児症例における鼻咽腔細菌叢の変化

—特に薬剤耐性について—

飯野ゆき子

討議総括

癌とマクロライドの基礎

座長：徳島大学医学部 曾根三郎

癌細胞の接着に及ぼすマクロライド系抗生物質の効果
 癌細胞の接着・浸潤に及ぼすクラリスロマイシンの影響
 非小細胞肺癌への Clarithromycin (CAM) の投与
 切除不能非小細胞肺癌患者に対する clarithromycin の有用性
 ー長期生存例，短期死亡例の臨床的検討ー
 討議総括

西 裕一
 郷 大同
 眞島 利匡
 坂本 正洋

特別講演 1

座長：国立感染症研究所 赤川清子

細胞内情報伝達経路阻害剤としてのマクロライド化合物；
 ラパマイシン・FK506 の作用機序

高橋 信弘

免疫・炎症担当細胞とマクロライド

座長：東京大学医学部 滝沢 始
 熊本大学医学部 菅 守隆

表皮角化細胞の IL-8 産生に対するクラリスロマイシンの効果
 ロキシスロマイシンの肥満細胞活性化抑制作用
 ヒト末梢血 T リンパ球のリガンド発現に対するマクロライドの影響
 ロキシスロマイシンの副刺激分子発現調節作用
 ラット実験的中耳炎における接着分子の関与ー *in vitro* の検討ー
 ラット白血球遊走に対する 14 員環マクロライド系化合物の影響
 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
 ーアポトーシスに対する作用ー
 討議総括

松永 義孝
 嶋根 俊和
 宮澤 哲夫
 三田 昉
 榎本 冬樹
 大堀 雅子
 高橋 利弘

転写因子

座長：東京大学大学院医学系研究科 松島綱治

マクロライドの各種転写因子に及ぼす影響
 鼻由来培養細胞に対するマクロライドの影響
 討議総括

出崎 真志
 宮之原利男

特別報告 2

座長：日本医科大学 工藤翔二

気道の好中球とマクロライド

大石 和徳

特別講演 2

座長：熊本大学医学部 安藤正幸

活性酸素と生物の生存戦略

井上 正康

臨床

座長：東京大学先端科学技術センター 金ヶ崎史朗

子宮留膿症に対するクラリスロマイシン少量長期投与療法の効果
 鼻茸患者鼻腔洗浄液中のケモカイン・サイトカイン・接着分子動態と
 マクロライド療法の臨床効果について
 マクロライドの尋常性乾癬にたいする臨床効果
 マクロライド少量長期投与が著効を示した膿胸に合併した難治性胸腔皮膚瘻症例
 討議総括

佐藤 泰昌
 山田武千代
 小宮根真弓
 福島 一雄

Ⅲ. 厚生科学研究特定疾患 びまん性疾患調査研究班

第1回班会議

日時：平成11年7月23日(金)

場所：東京ガーデンパレス

年次計画打ち合わせ

Ⅳ. 第61回 間質性肺疾患研究会

日時：平成11年10月

場所：山之内製薬株式会社 会議室

テーマ：NSIPを巡って

開会の挨拶

世話人：埼玉県立循環器呼吸器病センター 河端美則

Ⅰ. 特別講演

司会：埼玉県立循環器呼吸器病センター 河端美則

Nonspecific Interstitial Pneumonia/Fibrosis

Department of Pathology, Mayo Clinic, Scottsdale, Kevin O. Leslie, MD

Ⅱ. 症例検討-1

司会：近畿中央病院 井上義一

1. ステロイドホルモンとエンドキサンの治療で消長を繰り返し、長期間観察しえた肺多発性結節性病変の一例
天理よろづ相談所病院呼吸器内科¹⁾、同病理²⁾、同放射線科³⁾
井上哲郎¹⁾、種田和清¹⁾、郡 義明¹⁾、田口善夫¹⁾、郷間 巖¹⁾、加藤晃史¹⁾、馬庭 厚¹⁾、
濱西 徹¹⁾、小橋陽一郎²⁾、弓場吉哲²⁾、野間恵之³⁾
2. 胸部レ線上多発性結節影、多発性浸潤影を呈し、顎下部腫瘍を伴い、生検にて肉芽腫性病変を認めた一男性例
横浜赤十字病院呼吸器科¹⁾、東京大学医学部人体病理²⁾、都立駒込病院病理科³⁾
田ノ上雅彦¹⁾、河崎 勉¹⁾、小島 薫¹⁾、深山正之²⁾、森山佐知子³⁾、小池盛雄³⁾

Ⅲ. 症例検討-2

司会：自治医科大学 杉山幸比古

3. 比較的早い経過をとり、画像上 consolidation を呈したにもかかわらず、組織学的に多彩な間質病変を呈した一例
都立駒込病院呼吸器内科¹⁾、同病理科²⁾
太田智裕¹⁾、田中良明¹⁾、田中恵美¹⁾、斉藤恵理香¹⁾、湯浅和美¹⁾、井口万里¹⁾、岡村 樹¹⁾、
家城隆次¹⁾、後藤 元¹⁾、森山佐和子²⁾、迫間隆昭²⁾
4. 亜急性の経過を呈した移動性浸潤影の一例
国立岡山病院呼吸器科¹⁾、同臨床検査科²⁾、同呼吸器外科³⁾
佐藤利雄¹⁾、大森雅一¹⁾、渡辺一彦¹⁾、米井俊郎¹⁾、山鳥一郎²⁾、東 良平³⁾
5. 約4年間の無治療で経過観察中、嚢胞性陰影の拡大を認めた間質性肺炎の一例
神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器科¹⁾、同検査科²⁾
小倉高志¹⁾、吉池保博¹⁾、高橋 宏¹⁾、小田切繁樹¹⁾、伊藤隆明²⁾

Ⅳ. 症例検討-3

司会：埼玉県立循環器呼吸器病センター 金沢 実

6. 気管支喘息の経過中に腫瘍影を呈し、VATS を施行した一例
公立昭和病院呼吸器科¹⁾、同病理科²⁾、埼玉県立循環器呼吸器病センター検査部³⁾
鈴木純子¹⁾、村上 亨¹⁾、長岡鉄太郎¹⁾、鈴木道明¹⁾、坂本匡一¹⁾、青木茂行¹⁾、松岡緑郎¹⁾、
清水誠一郎²⁾、河端美則³⁾

7. 咯血を繰り返し、胸部X線上嚢胞状陰影の消長を認めた16歳女性
 千葉大医学部呼吸器内科¹⁾、同病理科²⁾、埼玉県立循環器呼吸器病センター検査部³⁾
 渡辺 哲¹⁾、川名秀忠¹⁾、杉戸一寿¹⁾、岡田 修¹⁾、栗山喬之¹⁾、廣島健三²⁾、河端美則³⁾
 閉会の挨拶

V. 厚生科学研究特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班

第2回班会議(研究報告会)

日時：平成12年1月29日(土) びまん性肺疾患班会議

場所：山之内製菓株式会社 会議室

平成12年1月29日(土) びまん性肺疾患研究班

重点研究『特発性間質性肺炎の細胞分子病態に基づく疾病の病態に応じた治療法の開発研究』

◇◇◇プログラム◇◇◇

主任研究者挨拶	日本医科大学第四内科 工藤翔二	9:00 ~ 9:05
厚生省挨拶	厚生省保健医療局エイズ疾病対策課	9:05 ~ 9:10

A. びまん性汎細気管支炎

- Ⅰ. 臨床共同研究 座長：中田紘一郎 9:10 ~ 9:40
1. DPBの治療ガイドライン 最終案報告
 虎の門病院呼吸器科院呼吸器科¹⁾、天理よろづ相談所病院別所分院²⁾、日本医科大学第四内科³⁾
 ○中田紘一郎¹⁾、田口善夫²⁾、工藤翔二³⁾
 2. DPBに対するニューマクロライド療法の副作用調査
 天理よろづ相談所病院別所分院¹⁾、虎の門病院呼吸器科²⁾、日本医科大学第四内科³⁾
 ○田口善夫¹⁾、中田紘一郎²⁾、工藤翔二³⁾
- 討 論
- Ⅱ. DPBの遺伝性要因の解明 座長：杉山幸比古 9:40 ~ 10:20
3. びまん性汎細気管支炎におけるHLA関連主要感受性遺伝子座の局在の推定と、HLA非関連候補遺伝子の検討
 東京大学呼吸器内科¹⁾、東京大学人類遺伝学教室²⁾、日本医科大学老人病研究所³⁾、東京大学老年病科⁴⁾、
 虎の門病院呼吸器科⁵⁾、天理よろづ相談所病院呼吸器内科⁶⁾、日本医科大学第四内科⁷⁾
 ○慶長直人¹⁾、大石展也¹⁾、徳永勝士²⁾、江見 充³⁾、松瀬 健⁴⁾、石井健男⁴⁾、中田紘一郎⁵⁾、
 田口善夫⁶⁾、吾妻安良太⁷⁾、工藤翔二⁷⁾
 4. びまん性汎細気管支炎症例の背景、予後因子としてのMBL遺伝子変異の意義
 東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
 貫和敏博、○高橋 洋、五味和紀、三木 誠、海老名雅仁、渡辺 彰
- 討 論
- Ⅲ. マクロライド療法と作用機序 座長：曾根三郎 10:20 ~ 11:00
5. マクロライド抗生物質のサイトカイン転写調節機構への作用：前処置による検討
 東京大学医学部検査部¹⁾、同呼吸器内科²⁾、北里研究所³⁾、同愛記念病院⁴⁾
 ○滝沢 始¹⁾、出崎真志²⁾、大川隆行³⁾、砂塚敏明³⁾、大村 智³⁾、伊藤幸治⁴⁾