

20000634

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12年度研究報告書

平成13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12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 12 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 12 年度研究－	1
	主任研究者 工藤 翔二
研究班平成 12 年度経過報告	7

## 研究報告

びまん性汎細気管支炎	(班員, 班協力者名)
びまん性汎細気管支炎の HLA 関連疾患感受性遺伝子座の 候補領域における新規遺伝マーカーの同定	25
	慶長 直人 他
マクロライド抗生物質のサイトカイン発現抑制作用： その細胞内機構へのアプローチ	28
	滝沢 始 他
マクロライド長期療法における緑色レンサ球菌の耐性化に関する検討	32
	田口 善夫 他
サルコイドーシス	(班員, 班協力者名)
(新)サルコイドーシスの治療に関する見解－素案の概要について－(班共同研究)	39
	津田 富康 他
SF-36 を用いたサルコイドーシスの QOL 評価 (QOL 班との共同研究)	42
	杉山幸比古 他
諸外国サルコイドーシス患者からの生検リンパ節における 細菌 DNA の検出と定量解析 (微生物班との共同研究)	45
	江石 義信 他
サ症患者におけるプロピオニバクテリアの細菌学的検討 ～ <i>Propionibacterium acnes</i> を分離するための選択培地作製の試み～	53
	渡邊 邦友 他
サルコイドーシスと肺抗酸菌症の合併例に関する研究	57
	倉島 篤行
サルコイドーシス症例気管支肺胞洗浄液中リンパ球の CD26 陽性率の検討	60
	石井 芳樹 他
ヒト肺胞マクロファージにおける PPAR $\gamma$ の発現と機能に関する研究	64
	千田 金吾 他

サルコイドーシス患者における肺胞マクロファージの

25-Hydroxyvitamin D1 $\alpha$ -hydroxylase (1 $\alpha$ 水酸化酵素) 遺伝子の発現と疾患活動性に関する研究	68
	千田 金吾 他

樹状細胞遊走阻止によるアクネス菌誘導性急性肺炎の増悪	72
	松島 綱治

## 特発性間質性肺炎

(班員, 班協力者名)

### 1. 第4次診断基準改訂に関する報告(班共同研究)

特発性間質性肺炎(IIP)の第4次臨床診断基準改訂について	83
わが国の特発性肺炎の歴史と第4次臨床診断基準改訂について	84
	工藤 翔二
特発性間質性肺炎(IIP)の診断基準に関するアンケート結果	89
	菅 守隆
東京都における現行診断基準による特発性間質性肺炎の認定審査状況	95
	工藤 翔二
臨床診断基準における主要症状および身体所見について	96
	田口 善夫
特発性間質性肺炎のHRCT診断—IPF(UIP)を中心に—	100
	伊藤 春海
特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについて	108
	阿部 庄作 他
特発性間質性肺炎の病理所見について	112
	小橋陽一郎

### 2. 特発性間質性肺炎の診断と活動的評価に関する研究

高分解能CTによる急性間質性肺炎(acute interstitial pneumonia)の治療反応性の予測	117
	菅 守隆 他
特発性間質性肺炎の活動性評価におけるKL-6, SP-D測定の有用性	122
	菅 守隆 他
びまん性間質性肺炎における血清KL-6値と血清soluble IL-2 Receptor値との経時的関連性	127
	中田紘一郎 他
特発性間質性肺炎患者に対するトレッドミルを用いた6分間歩行試験に関する研究	132
	中田紘一郎 他
大切片を用いた剖検肺における間質性肺炎の検討	136
	小橋陽一郎 他
びまん性間質性肺炎における肺生検組織像と予後	140
	中田紘一郎 他

### 3. 他の線維化性肺疾患との比較検討

膠原病肺と特発性間質性肺炎の臨床的特徴に関する比較検討	147
	石岡 伸一 他
特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ	
—慢性鳥飼病における抗原吸入誘発試験の検討—	152
	吉澤 靖之 他
特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ—慢性鳥飼病の臨床像の検討—	156
	吉澤 靖之 他

<b>4. 発症の背景因子に関する研究</b>	
特発性肺線維症の症例対照研究計画（疫学班との共同研究）.....	163
	工藤 翔二 他
特発性間質性肺炎患者における糖尿病合併頻度の検討.....	166
	工藤 翔二 他
HCV トランスジェニックマウスを用いた特発性間質性肺炎の研究.....	171
	大田 健 他
特発性間質性肺炎における TT ウイルスの関与に関する研究.....	175
	杉山幸比古 他
<b>5. 病態に関する基礎的研究</b>	
肺線維化機序に関する血管新生の意義の解明.....	181
	貫和 敏博 他
末梢血由来の線維芽細胞様樹状細胞の単離と肺線維化における役割の検討.....	186
	石井 芳樹 他
各種肺細胞におけるマトリックスメタロプロテアーゼの発現に関する研究.....	190
	菅 守隆 他
特発性肺線維症の肺胞上皮細胞過形成病変における TGF- $\beta$ II 型受容体の genomic instability の検討.....	196
	林 清二 他
放射線肺臓炎における肺線維芽細胞増殖因子としてのトロンビンの関与.....	201
	曾根 三郎 他
肺線維症発症要因としてのインスリン様受容体シグナル.....	206
	白澤 卓二 他
ブレオマイシン誘導線維症に関する基礎的研究.....	213
	菅原 勇 他
Goodpasture 症候群モデルマウスの作製.....	216
	高井 俊行 他
<b>6. 治療に関する研究</b>	
<b>難病重点研究（再録）および治療関連研究報告</b> (班員, 班協力者名)	
Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験の経過報告.....	227
	吾妻安良太 他
特発性間質性肺炎の急性増悪に対するシクロスポリン使用例の全国調査.....	230
	吉澤 靖之 他
特発性間質性肺炎に対する N-アセチルシステイン (NAC) 吸入療法 —オープン臨床試験における有効症例の解析—.....	233
	石井 芳樹 他
びまん性肺疾患における生体部分肺移植に関する研究.....	236
	清水 信義 他
間質性肺炎の病理形態からみた治療への提言.....	240
	福田 悠
HGF による肺線維症遺伝子治療の臨床応用.....	245
	貫和 敏博 他
ブレオマイシン肺線維症に対するマウスインターフェロン- $\beta$ の効果に関する研究.....	253
	吾妻安良太 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.....	258
	林 清二 他



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
〃	松 島 網 治	東京大学大学院医学系研究科分子予防医学教室	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	大阪大学大学院医学系研究科分子病態内科学講座	講 師
〃	清 水 信 義	岡山大学第二外科	教 授
〃	曾 根 三 郎	徳島大学医学部第三内科	教 授
〃	菅 守 隆	熊本大学医学部第一内科	助 教 授
〃	津 田 富 康	大分医科大学第三内科	教 授
〃	伊 藤 春 海	福井医科大学放射線科	教 授
研究協力者	大 田 健	帝京大学医学部内科	教 授
〃	滝 沢 始	東京大学医学部附属病院検査部呼吸器内科	講 師
〃	倉 島 篤 行	国立療養所東京病院	医 長
〃	慶 長 直 人	国立国際医療センター研究所	医 員
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	助 教 授
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	院 長
〃	石 岡 伸 一	広島大学医学部第二内科	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	東京医科歯科大学大学院病因・病理学	助 教 授
〃	菅 原 勇	(財)結核研究所・分子病理	科 長
〃	高 井 俊 行	東北大学加齢医学研究所	教 授
〃	白 澤 卓 二	東京都老人総合研究所	室 長
〃	渡 邊 邦 友	岐阜大学医学部嫌気性菌施設	教 授



## びまん性肺疾患研究班 住所録 [平成12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	
060-8543	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	
329-0498	栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	
113-0033	東京都文京区本郷 7-3-1	03-5841-3433	03-5684-2297	
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	
565-0871	大阪府吹田市山田丘 2-2	06-6879-3835	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	088-633-7127	088-633-2134	
860-0811	熊本県熊本市本荘 1-1-1	096-373-5147	096-371-0582	
879-5400	大分県大分郡狭間町医大ヶ丘 1-1	097-586-5810	097-549-6502	
910-1193	福井県吉田郡松岡町下合月 23-3	0776-61-3111	0776-61-8137	
173-8605	東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-4146	03-3964-1291	
113-0033	東京都文京区本郷 7-3-1	03-3815-5411	03-5689-0495	
204-8585	東京都清瀬市竹丘 3-1-1	0424-91-2111	0424-94-2168	
162-8655	東京都新宿区戸山 1-21-1	03-3202-7181	03-3207-1038	
431-3192	静岡県浜松市半田町 3600	053-435-2263	053-435-2354	
632-8552	奈良県天理市三島町 200	0743-63-5611	0743-62-5576	
734-8551	広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5195	082-255-7360	
632-8552	奈良県天理市三島町 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	
204-0022	東京都清瀬市松山 3-1-24	0424-93-5711	0424-92-4600	
980-8575	宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8501	022-717-8505	
173-0015	東京都板橋区栄町 35-2	03-3964-3241	03-3579-4776	
500-8705	岐阜県岐阜市司町 40	058-267-2342	058-265-9001	

# 総括研究報告

—平成12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：

1) 病因・病態解明の様々なアプローチがなされ、分子病理学的に解明が進められた。2) 臨床上有用なマーカーとして KL-6, SP-D, SP-A の臨床診断基準への導入がなされた。3) 新たな治療法の開発研究については、重点研究（最終年度）にゆだねることとした。4) 診断技術の進歩、国際的な診断基準との整合性を図り、わが国の診断基準改訂作業を昨年引き続き遂行した。

### びまん性汎細気管支炎：

基礎的病因解明として 1) 人種依存性と遺伝性要因の解明が HLA 領域を中心にさらに進展した。2) EM 療法の作用機序の解明が細胞内分子レベルにおよんだ。3) マクロライド長期療法の副作用について検討した。

### サルコイドーシス：

1) 全身疾患として他学会との連携作業をすすめ、臨床的共同研究として治療ガイドラインの策定を遂行した。2) QOL 評価法の確立作業を展開した。3) 病因としての *P. acnes* の役割の明確化を進めた。また 4) 宿主の疾患感受性要因解明に着手した。

分担研究者＝阿部庄作（札幌医科大学第3内科）、貫和敏博（東北大学加齢医学研究所）、杉山幸比古（自治医科大学呼吸器内科）、中田絃一郎（虎の門病院呼吸器科）、吉澤靖之（東京医科大学歯科大学呼吸器科）、林 清二（大阪大学第3内科）、清水信義（岡山大学第2外科）、曾根三郎（徳島大学第3内科）、菅 守隆（熊本大学第1内科）、津田富康（大分医科大学内科）、松島綱治（東京大学医学部衛生学）、伊藤春海（福井医科大学放射線科）

## A. 研究目的

平成 12 年度は本研究班二期目の 2 年度であり、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臨床調査研究ならびに基礎的研究計画の発展を意図するとともに、診断基準見直しならびに臨床個人調査票の電子管理化、重症度分類の策定・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) 臨床的共同研究課題

①第四次診断基準改訂作業：第三次診断基準改訂から 10 年の経過の過程で、NSIP, BOOP など間質性肺炎に関わる新たな疾患/病型概念の登場、さらに HRCT および BAL, TBLB, VATS など画像および細胞組織学的診断の進歩、KL-6, SP-D など新たな疾患マーカーの開発など、診断学上の著しい進歩がみられた。国際的にも ATS/ERS 合同委員会・ステイトメント (2000 年) をはじめとする診断・治療ガイドラインが報告され、我が国の診断基準の国際的な整合性が強く求められることとなった。このような背景のもとに、本研究班では、特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床診断基準の第四次改訂作業に着手した。また、臨床調査個人票の改訂作業を平行して行っている。

②症例対照研究 (疫学班との共同研究)：欧米に比べて日本人で摂取量が多く近年摂取量の減少が懸念されている栄養素である魚類由来 n-3 系多価不飽和脂肪酸について、特発性肺線維症との関連を検証することは意義深いと考える。こうした予防因子と危険因子を解明するために、呼吸器系疾患調査研究班と特定疾患の疫学に関する研究班との協力による症例・対照研究を計画した。本研究を実施することにより、特発性肺線維症に関して、予防医学上の重要な知見が得られるものと期待される。

③肺移植適応基準作成に向けて：本邦では脳死ドナーからの臓器提供数に限界があり遂行が極めて難しい一方、健康人二人のドナーが必要ではあるが生体からの部分肺葉移植の手術手技が確立されつつある。本研究を通して「びまん性肺疾患に対する生体部分肺移植の適応」を確立する事が目的である。

#### 2) 基礎的個別研究

##### 病因・病態研究：

①インスリン様受容体シグナルの寿命・ストレス耐性への関与：インスリン様受容体シグナル伝達を減少・欠損させ、生体への効果を検討するため、インスリン受容体改変マウスを作製した。この変異マウスは細胞・

個体レベルいずれも酸化ストレス耐性を示し、プレオマイシンに対する肺線維化反応の軽減が認められた。

- ②線維化病態における IFN  $\gamma$  の関与：IFN-gamma 欠損マウスを用いて、BLM10-30mg を吸入暴露させ、7 週後、肺病変が観察された。肺病変の程度は、野生マウスより重症であった。リンパ球、マクロファージ主体の病変で形質細胞、好塩基球は認められなかった。
- ③ HCV の線維化への関与：C 型肝炎ウイルス (HCV) が肝臓に線維化を惹起することに注目し、IIP においても HCV が関係する可能性が高いと考え検討を加えた。HCV 抗体の測定で IIP 66 例中 19 例 (28.8%) が陽性を示した。これは健常対象群 9464 例の陽性率 3.66% に比べ著しく高い陽性率であった。RIA においても健常対象群より有意に陽性率が高く、また RT-PCR による血清 HCV の検討でも IIP の 28 例中 4 例 (14.3%) が陽性であった。
- ④肺線維症における新生血管の関与：血管新生抑制剤である TNP-470 はマウス肺線維症モデルの傷害早期においてはむしろ死亡率を高め、線維化がはじまる時期における投与では線維化を亢進させること、および血流阻害効果をもつ  $\alpha_2$  結合物 AC-7700 の線維化機序への影響から、早期肺線維化過程における血管新生の多元的な病態関与を解析した。
- ⑤末梢血由来線維芽細胞様樹状細胞の単離と肺線維化における役割の検討：循環血液中に存在する CD34 陽性 progenitor cell に由来する樹状細胞の 1 つに、組織傷害部位に集積して組織修復に働く細胞があり、組織の線維化に関与している可能性が考えられている。この細胞は、抗原提示能を持つと同時に collagen や fibronectin を産生し組織修復を行うと考えられる。今回、本細胞の末梢血からの分離法を確立し、性状を検討した。
- ⑥ TTV の IIP 発症に対する関与：TTV は非 A-G 型肝炎疾患以外にも病態関与が示唆されている。IIP における TTV の関与について、IIP 35 例の血清を用い、PCR 法により TTV DNA を測定し、37.1% に陽性であった。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 61.5% で陰性例 (95.5%) と比べ予後不良であった。また、陽性例の胸腔鏡下肺生検組織中に増殖型 2 本鎖 TTV DNA を検出した。TTV は肺局所で増殖し、IIP の予後に影響を及ぼす可能性示唆された。

⑦間質性肺炎に対する高血糖の関与：IIP 患者の糖尿病 (DM) 合併頻度を調査した。IIP 患者の 32.8% に DM の合併が認められた (対照同年齢層 9.4%)。そのうち、胸腔鏡下肺生検を施行した 8 例の、Advanced glycation end products (AGEs) の免疫染色では肺胞マクロファージ、線維化巣の細胞外基質に陽性を示した。IPF の病態に高血糖、特に糖化蛋白の関与が示唆された。

⑧MMP の役割に関して：特発性間質性肺炎における不可逆的なりモデリングの病態において細胞外マトリックスの産生と分解の不均衡が考えられる。マトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) は線維化機構における肺胞構築の破壊と過剰な ECM の分解を担う主要因子である。線維化過程において、様々な細胞種、サイトカイン、増殖因子、ECM 等が MMP の発現に影響を及ぼすことが明らかとなった。

⑨線維化と genomic Instability について：TGF- $\beta$  II 型受容体 (T $\beta$ RII) の変異に伴い、上皮修復障害が生じた結果、肺胞上皮細胞過形成の一部の病変については、TGF- $\beta$  による上皮細胞の増殖抑制作用から逸脱することによる過形成である可能性が示された。

⑩放射線肺臓炎における肺線維芽細胞増殖因子としてのトロンビンの関与：放射線肺臓炎発症機序の解明を目的に放射線肺臓炎モデルを作成し、肺線維化促進液性因子、特にトロンビンの関与について検討した結果、発症早期に線維芽細胞増殖因子として重要な役割を果たしていることが見いだされた。

⑪周辺疾患としてグッドパスチャー症候群の疾患モデル動物の作成と発症機序の検討：とりわけタイプ IV コラーゲンに対する自己抗体の上昇が関連していると考えられ、Fc-RIIB が本症候群の発症の抑制に重要な役割を果たしていると考えられた。

### 3) 臨床的個別研究

①新しい活動性指標としての KL-6, SP-A, SP-D について、IIP に対する診断的有効性を同一患者で比較検討した。KL-6 のみが LDH と同様に呼吸機能 (%DLCO) を反映し、さらに活動性 IIP において有意に上昇していた。死亡例では 3 種マーカーの全てが高値を示した。SP-D が呼吸機能の経年的低下の予測に有用であり、3 種同時測定によって予後リスク判定に有用であった。

② HRCT による画像診断：UIP の HRCT 所見で主なものは 1) 両下葉胸膜下優勢の陰影、2) 陰影の斑状分布、

- ③陰影内の不均一性（網状影，蜂巢肺，牽引性気管支・細気管支拡張），である。HRCTは胸部X線像より病変分布や陰影の特徴をより詳細に描出すると結論される。これらの特徴的画像所見を診断基準に盛り込む予定。
- ④ IPF患者に対するトレッドミルを用いた6分間歩行試験による評価法を確立し，治療効果判定を試みた。努力性肺機能検査では反映しきれない，患者QOLを評価できる可能性が示唆された。平行してPirfenidone治療評価に導入した。
- ⑤ IPFの鑑別疾患として，鳥飼病があげられる。慢性過敏性肺炎症例が多く，診断は難しい。診断に寄与する目的で，臨床像の詳細な検討と吸入誘発試験を検討した。
- ⑥病理学的分類と治療反応性（予後）との関係。大切片を用いた研究からNSIP，BOOPは予後良好で，UIPは不良であった。これまでIPFと考えられていた症例の中に，近縁疾患の混入している可能性が示唆されたため，診断確定にはより慎重かつ詳細な評価が必要である。

#### 【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：DPBの昨年度までの検討よりHLA-A, -B遺伝子座間に疾患感受性遺伝子の存在が示唆された。遺伝子座の特定する目的で，候補領域内に存在する新たな遺伝マーカーとして，未報告のマイクロサテライトマーカー及び一塩基多型（SNPs）を多数同定した。

2) EM療法の作用機序の解明：①抗菌作用のないマクロライド誘導体（北里研究所 大村智先生ご供与）に同様の活性があるかを検討した。試みた4種の誘導体に明らかな転写因子活性化への抑制作用を認めた。このことは，抗菌作用のない新たな抗炎症剤の開発に展望を与える。②マクロライドの各種誘導体が転写調節因子（NF $\kappa$ B, AP-1）の活性化を抑制することが明らかにされた。

3) 治療指針に基づくニューマクロライド剤の副作用研究：長期マクロライド療法施行例から分離した緑色レンサ球菌群のマクロライドのMIC値は，未施行例に比し有意に高い結果が得られたことから，常在菌においてもマクロライド療法の影響により肺炎球菌耐性化が誘導されたと考えられ，安易なマクロライド長期療法は行うべきではないと思われる。

#### 【サルコイドーシス】

1) 病因としての*P. acnes*の役割の国際的明確化（共同

研究）：

- ① 4カ国5施設におけるサルコイドーシス（サ症）患者からの生検リンパ節を収集し，定量系PCR法を用いて組織内細菌ゲノム数を解析した結果，すべてのサ症患者の生検リンパ節108症例中，106例（98%）において*Propionibacterium acnes*あるいは*P. granulosum*が高濃度に検出された。
- ② *P. acnes*分離培地の作成：糞便中に優勢に見られる菌種の分離株を用いて培地の選択性を検討しゲンタマイシン，アジ化ナトリウム配合培地により，*P. acnes*が選択的に発育できる培地が完成した。サ症様々な病期における菌数との関連を解明する予定である。
- ③ *P. acnes*誘導性肺炎症における好中球浸潤にはMIP-2/CXCR2が関与し，治療目的の分子標的になりうること，急性炎症部位で活性化された成熟樹状細胞の所属リンパ節への移動が獲得免疫の成立，急性炎症の終息に不可欠であることが示唆された。

2) 宿主の発症要因に関する研究：

- ① Th1サイトカイン優位な炎症反応を示す慢性肉芽腫性疾患であるサ症について，CD26は細胞表面に存在するregulatory enzymeであるが，そのリンパ球上の発現はIL-2やIL-12によって増強され，Th1のマーカーとも考えられている。そこで，サ症気管支肺胞洗浄液（BALF）中リンパ球表面のCD26発現と疾患活動性との相関を検討した。
- ② リガンド依存性の転写因子であるPPAR $\gamma$ について，マクロファージや単球における役割を解明し，炎症性サイトカイン産生に対するPPAR $\gamma$ の役割について検討した。
- ③ 疾患活動性の評価として，肺胞マクロファージでの1 $\alpha$ 水酸化酵素遺伝子の発現をRT-PCR法を用いて同定し，遺伝子発現と疾患活動性とが有意な相関を認めた。

2) 治療指針の策定：

サルコイドーシス（サ症）の治療に関する見解は1982年に本研究班が策定して以来改訂されていない。本研究では昨年来の全国45施設へのアンケート調査結果に基づき，治療総論と分担研究者による専門臓器別の各論にわけ，新たな治療に関する見解の素案を作成した。

3) サルコイドーシス患者のQOLに関する研究：

これまでにサルコイドーシス（サ症）に関するQOL評価について，SF-36を用いて，アンケート方式で評価を行

い、全国標準値との比較および臨床所見との相関、重症度との相関を検討した。今回は横断的検討であり、QOL評価における SF-36 の優越性は不確定であるが、今後縦断的な検討を行い臨床経過との関連について調査する。

## E. 結論

### 【特発性間質性肺炎】

病因・病態研究、新たな臨床診断マーカーの開発、新しい治療法の開発研究(重点班研究として)、臨床上の重要課題(第四次診断基準改訂に基づく臨床個人調査票の改訂、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 300 kb ほどテロメアより(HLA-A 座側)にある約 200 kb 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】

*P. acnes* のサ症病因論としての位置づけが、国際的に評価された。さらに細菌学的に培養が可能となり、病勢にそくした解析が可能となり、*P. acnes* のどのよう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 *P. acnes* 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他学会との共同で臓器別に検討され、諸外国との整合性が計られた。

# 研究班平成 12 年度経過報告

# 研究班平成 12 年度経過報告

## I. 第 62 回 間質性肺疾患研究会 (研究班後援)

世話人：熊本大学医学部第一内科 菅 守隆  
日 時：平成 12 年 6 月 16 日  
場 所：山之内製薬株式会社 会議室  
テーマ：「特発性間質性肺炎の診断基準をめぐって」

### 開会の挨拶

世話人 熊本大学医学部第一内科 菅 守隆

### I. 開会・挨拶

司 会 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班班長  
日本医科大学第四内科 工藤 翔二

### II. 我が国における特発性間質性肺炎研究の歴史

司 会 厚生省特定疾患「びまん性肺疾患」調査研究班前班長  
熊本大学医学部第一内科 安藤 正幸

### III. 「特発性間質性肺炎の診断基準」アンケート結果

熊本大学医学部第一内科 菅 守隆

### IV. 原因不明の間質性肺炎の分類について

#### IV-1 特発性間質性肺炎急性型と慢性型

—連続性のある病態か (AIP/DAD vs IPF/UIP) —

##### 臨床の立場から

公立衛生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口 博之

##### 病理の立場から

埼玉県立循環器呼吸器病センター検査部 河端 美則

##### 特別発言

聖路加国際病院病理診断科 斎木 茂樹

#### IV-2 NSIP, BOOP の位置づけ

##### 臨床の立場から

京都大学医学研究科呼吸器病態学・呼吸器内科 長井 苑子

##### 病理の立場から

天理よろづ相談所病院病理 小橋陽一郎

##### 特別発言

聖路加国際病院病理診断科 斎木 茂樹

#### IV-3 特発性間質性肺炎の画像

急性型と慢性型, UIP vs NSIP

福井医科大学放射線科 伊藤 春海

##### 特別発言

聖路加国際病院放射線科 土井 修

### V. 総合討論

#### V-1 分類と名称について

##### 臨床の立場から

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍 貫和 敏博

##### 病理の立場から

日本赤十字社医療センター病理部 武村民子



行政の立場から

日本医科大学第四内科 工藤 翔二

閉会の挨拶

## II. 第7回 マクロライド新作用研究会 (研究班共催)

当番世話人：虎の門病院呼吸器科 中田紘一郎  
厚生科学研究特定疾患 びまん性肺疾患調査研究班 共催  
日本抗生物質学術協議会 後援  
日 時：平成 11 年 7 月 14 日 (金), 15 日 (土)  
場 所：東京銀座ガスホール

臨床・細菌叢 座長 三重大学医学部 間島雄一  
クラリスロマイシンの長期投与における細菌叢の変化 近藤清隆  
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—第 2 報— 飯野ゆき子  
討議総括

MAC 症 座長 国立療養所東京病院 倉島篤行  
肺 *Mycobacterium avium* complex (MAC) 症における  
ロキシスロマイシン (RXM) の使用経験 松田 宏幸  
Bacteria 感染における単球由来炎症性サイトカイン産生に対する  
クラリスロマイシンの作用—*Mycobacterium avium* 感染症を中心に— 菊池 暢  
討議総括

細菌に対する作用 座長 東京都立駒込病院 後藤 元  
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  
—その特異性に関して— 中澤今日子  
赤痢菌のエリスロマイシン取り込み経路について 本馬 恭子  
討議総括

特別報告 座長 虎の門病院 中田紘一郎  
DPB にたいするマクロライド少量療法の治療指針および副作用報告 田口 善夫

気道分泌 座長 名古屋第二赤十字病院 羽柴基之  
気道分泌亢進に対するクラリスロマイシン短期投与の効果とその作用機序 多賀谷悦子  
ラット気管粘液産生モデルとマクロライド 間島 雄一  
討議総括

癌とマクロライド 座長 日本医科大学 渋谷昌彦  
Clarithromycin は非小細胞肺癌の転移を抑制するか 坂本 正洋  
肺癌手術における 14 員環マクロライド投与による生体反応制御の試み 吉田 進  
マクロライド系抗生物質の P 糖蛋白阻害作用：癌細胞への抗癌剤耐性および  
P 糖蛋白の基質となりうる薬剤の体内動態への影響 北市 清幸  
N-Nitrosobis (2-hydroxypropyl) amine (BHP) による  
実験的ラット肺発癌に対する抗菌薬：clarithromycin (CAM) と  
cyclooxigenase (COX)-2 inhibitor : etodolac による抑制効果 村川 幸一  
討議総括

シンポジウム 1:

マクロライドの開発動向

座長 北里研究所 砂塚敏明

討議総括

ABT-773 Overview

J. Cari. Craft

Telithromycin-An innovative Ketolide antimicrobials

Andre Bryskier

Azithromycin: A New 15-Membered Macrolide

Glenda Treadway

特別講演

座長 日本医科大学 工藤翔二

THE ANTI-INFLAMMATORY EFFECTS OF MACROLIDES IN CYSTIC FIBROSIS

Adam Jafee

肺傷害

座長 熊本大学医学部 菅 守隆

IgG 免疫複合体 (IgG-ICx) 肺傷害モデルに対するマクロライドの効果と作用機序

玉置 淳

プレオマイシン肺線維症に対する 14 員環マクロライドの抑制作用の検討

李 英姫

討議総括

細胞内シグナル

座長 東北大学加齢医学研究所 貫和敏博

ラパマイシンによる hetero nuclear ribonucleoprotein C-like

unwinding protein 2 の細胞質蓄積作用

懸川 友人

エリスロマイシンの各種誘導体が気道上皮細胞の転写因子に及ぼす影響

出崎 真志

討議総括

シンポジウム 2:

皮膚科領域におけるマクロライド新作用

座長 東京大学医学部 玉置邦彦

尋常性乾癬, 色素性痒疹, 好酸球性膿疱性毛包炎に対するマクロライドの効果

小宮根真弓

ロキシスロマイシンの皮膚免疫調整作用

戸倉 新樹

掌蹠膿疱症とマクロライド

松永 義孝

尋常性瘡瘡とマクロライド療法

赤松 浩彦

討議総括

特別症例報告

座長 国立国際医療センター研究所 慶長直人

エリスロマイシン少量長期療法が奏功した Bare Lymphocyte Syndrome の 1 例

吾妻安良太

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 12 年 7 月 6 日 (金)

場所:虎ノ門パストラル

年次計画打ち合わせ

主任研究者 工藤翔二 挨拶

1:00 ~ 1:05

厚生省保健医療局エイズ疾病対策課 挨拶

1:05 ~ 1:10

びまん性汎細気管支 中田紘一郎 虎の門病院呼吸科

1:10 ~ 1:45

1) 診断指針・治療指針の普及について

中田 (10)

2) 疾患感受性遺伝子の追求

慶長 (10)

3) - 各個研究 -

(15)

サルコイドーシス 津田富康 大分医科大学第三内科	1:50 ~ 2:35
1) 治療指針の策定	津田 (10)
2) QOL	杉山 (10)
3) <i>P. acnes</i> の病因論的役割	江石 (10)
4) - 各個研究 -	(15)
休 憩	2:35 ~ 2:50
特発性間質性肺炎 貫和敏博 東北大学加齢医学呼吸器腫瘍	2:50 ~ 3:35
1) 診断基準の見直し	菅 (15)
2) KL-6, SP-D, SP-A の臨床応用	阿部 (10)
3) 成因解明に関する研究	貫和 (20)
分子病態に関する研究 - 各個研究 -	
新しい治療に関する重点研究	3:40 ~ 4:30
1) NAC 吸入療法共同研究	杉山 (10)
2) CyA の臨床評価	吉澤 (10)
3) Pirfenidone 共同研究	工藤 (10)
4) 探索的実験研究 - 各個研究 -	貫和 (20)
全体課題	4:30 ~ 4:45
1) 難病情報センターホームページ管理:	倉島 (5)
2) 全国実態把握 (疫学班との共同):	千田 (5)
3) 診断・治療指針の普及について:	工藤 (5)

( ) 内は時間 (分)

#### IV. 第 63 回 間質性肺疾患研究会 (研究班後援)

世話人: 自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古  
日時: 平成 12 年 11 月 17 日  
場所: 山之内製薬株式会社 会議室  
テーマ: 「DIP を巡って」

開会の挨拶

世話人 自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

##### 1. 一般演題-1

司会 JR 東京総合病院呼吸器内科 山口哲生

##### 1. 治療前と治療 2 ヶ月後の組織像が得られた DIP の 1 例

埼玉県立循環器・呼吸器病センター呼吸器内科, 同検査部\*

松島秀和, 高柳 昇, 川田一郎, 坂本龍彦, 茂木 充, 生方幹夫, 柳沢 勉,  
杉田 裕, 金沢 実, 河端 美則\*

##### 2. Desquamative interstitial pneumonia (DIP) の 1 例

国立姫路病院内科, 天理よろづ相談所病院病理\*

佐々木 信, 河村哲治, 田中 明, 中原保治, 望月吉朗, 小橋陽一郎\*

##### 3. DIP/NSIP パターンを呈した 1 例

日本医科大学第四内科, 同第一病理\*

榎本達治, 吾妻安良太, 白杵二郎, 宮本晴子, 三上礼子, 工藤翔二, 逸見しのぶ\*, 寺崎康弘\*, 川本雅司\*, 福田 悠\*

## II. 一般演題-2

司会 浜松医科大学第二内科 千田金吾

### 4. DIP3 症例の画像, 臨床像, 治療経過

JR 東京総合病院呼吸器内科, 千葉大学医学部呼吸器内科\*

埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理\*\*

河野千代子, 宮坂洋二, 天野裕子, 山田嘉仁, 山口哲生, 巽 浩一郎\*, 木村 弘\*, 栗山喬之\*, 河端美則\*\*

### 6. IP の家族歴を有した RBILD の一症例

神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科, 同検査科\*

湘南鎌倉総合病院内科\*\*

小倉高志, 西平隆一, 古池保博, 高橋 宏, 小田切繁樹, 矢澤卓也\*, 伊藤隆明\*, 盛谷和政\*\*

## III. 一般演題-3

司会 京都大学呼吸器病態学 長井苑子

### 7. 剥離性間質性肺炎の 1 例

国立療養所中信松本病院呼吸器科, 信州大学第一内科\*

埼玉県立循環器・呼吸器病センター\*\*

吉川佐和子, 小山関哉, 本田孝行, 久保恵嗣\*, 河端美則\*\*

### 8. 長期間観察し得ている剥離性間質性肺炎の一例

天理よろづ相談所病院呼吸器内科, 同放射線科\*, 同病理部\*\*

前田勇司, 種田和清, 郡 義明, 田口善夫, 田中栄作, 井上哲郎, 加藤晃史,

櫻本 稔, 馬庭 厚, 野間恵之\*, 小橋陽一郎\*\*

### 9. 外科的肺生検にて DIP like reaction を呈した IPF/UIP 症例の検討

浜松医科大学第二内科, 棒原総合病院呼吸器科\*

社会保険浜松病院内科\*\*

中村祐太郎, 千田金吾, 須田隆文, 桑田博史, 鈴木研一郎, 松田宏幸, 横村光司, 朝田和博, 乾 直輝, 土屋智義 中村浩淑, 榎本紀之\*, 藤井雅人\*, 井田雅章\*, 妹川史朗\*\*

## IV. 特別講演-1

司会 日本赤十字医療センター病理部 武村民子

「剥離性間質性肺炎の臨床病理」

埼玉県立循環器・呼吸器病センター検査部

河端美則

## V. 特別講演-2

司会 自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

“New concepts of idiopathic pulmonary fibrosis and the impact on new treatment options”

Chief, Medical Services

San Francisco General Hospital

Constance B. Wofsy Distinguished Professor and Vice Chairman

Department of Medicine, UCSF

prof. Talmadge E. King, Jr