

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13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 13 年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告ー平成 13 年度研究ー	1
	主任研究者 工藤 翔二
班研究平成 13 年度経過報告	11

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診断指針及び 治療指針の日本呼吸器学会と合同による普及について	中田紘一郎	31
びまん性汎細気管支炎における HLA 関連疾患感受性遺伝子候補領域における網羅的変異解析 ー塩基多型を中心として	慶長 直人 他	38
マクロライド長期療法における緑色レンサ球菌のマクロライド耐性化に関する検討	田口 善夫 他	42
マクロライド抗生物質が示す抗炎症作用の細胞内分子機構に関する検討	滝沢 始 他	47
サルコイドーシス	(班員, 班協力者名)	
サルコイドーシスリンパ節における <i>P.acnes</i> DNA の組織内分布	江石 義信 他	53
消化管内における <i>Propionibacterium</i> の生態に関する研究 新規に開発した選択分離培地を用いたサルコイドーシス患者糞便での検討	渡邊 邦友 他	60
アクネス菌誘導 Th1 肉芽腫形成性肝障害における, リンパ節樹状細胞産生ケモカイン CXCL10/IP-10 の役割	松島 綱治	65
サルコイドーシスの発症に関わる遺伝因子の探索	田中 剛 他	72
「サルコイドーシス診断指針見直しについて」に関する研究	津田 富康 他	76
サルコイドーシス治療に関する見解の作成	津田 富康	81
SF-36 を用いた間質性肺疾患の QOL の評価 ー特にサルコイドーシスと特発性間質性肺炎との比較	杉山幸比古 他	85

サルコイドーシスと肺抗酸菌症の合併例に関する研究	89	倉島 篤行
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(共同研究)		
特発性間質性肺炎の診断基準改訂作業経過報告	99	工藤 翔二 他
本邦における特発性間質性肺炎(HIPs)の実態	106	千田 金吾 他
肺実質の正常解剖から見た特発性肺線維症の軽度病変 ー HRCT 診断への応用を目指してー	109	伊藤 春海
特発性肺線維症の症例対照研究結果	115	三宅 吉博 他
2. 特発性間質性肺炎の診断と活動性指標に関する研究		
特発性間質性肺炎における血清診断マーカーについてーとくに胸部 HRCT 所見との対比ー	123	阿部 庄作 他
特発性間質性肺炎と膠原病肺の血清マーカーの検討	129	河野 修興 他
特発性肺線維症における血清 ST2 蛋白濃度の検討	133	押川 克久 他
3. 鑑別すべき類似疾患との比較検討		
Non-specific Interstitial Pneumonia の経時的変化と多様性	141	井上 義一 他
特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ ー慢性鳥飼病のステロイド反応性の検討ー	146	大谷 義夫 他
鳥飼病動物実験モデルを用いた慢性化病態のサイトカインネットワークに関する研究	151	三宅 修司 他
慢性経過を呈する間質性肺炎における、鳥飼病精査の必要性について	157	井上 哲郎 他
4. 発症の背景因子に関する研究		
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	165	大田 健 他
肺線維症発症要因におけるインスリン様受容体シグナル	168	池上 隆司
特発性肺線維症における TT ウイルス(TTV) の関与に関する研究	172	坂東 政司 他
5. 病態に関する基礎研究		
肺傷害、線維化の病態解析：スーパー抗原誘導性間質性肺炎を用いたフリーラジカルの検討	177	宮川比佐子 他
プレオマイシン肺線維症における IFN- γ の役割についての基礎的研究	187	斉藤 好信 他
放射線肺臓炎における CD13/aminopeptidase N の役割	191	曾根 三郎 他

実験的ブレオマイシン肺線維症におけるエラスターゼ活性をもつ MMP の発現	197
	白杵 二郎 他
NSIP, COP/BOOP のモデルとしての matrix metalloproteinase-2 ノックアウトマウスにおけるブレオマイシン肺線維症	202
	福田 悠
末梢血由来線維芽細胞様樹状細胞とその肺線維化における役割 —単球由来樹状細胞, 肺胞マクロファージとの比較—	206
	石井 芳樹 他
びまん性間質性肺疾患の気管支肺胞洗浄液中リンパ球表面 Th1/Th2 マーカーの比較検討	213
	石井 芳樹 他
肺線維症合併肺癌の発癌メカニズムに関する研究	218
	工藤 翔二 他
6. 特発性間質性肺炎の治療に関する報告	
Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験成績の報告 (班共同研究, 国内大規模臨床試験)	229
	吾妻安良太 他
間質性肺炎急性悪化時のステロイド療法の反応性について	234
	近藤 恭子 他
間質性肺炎におけるシクロスポリン A の有効性	238
	本間 栄 他
びまん性肺疾患における治療法としての生体肺移植ならびに 本邦における肺移植施行例の検討	243
	清水 信義
p38 mitogen-activated protein kinase (MAPK) 阻害剤, FRI67653 によるマウスブレオマイシン肺線維症の抑制	247
	林 清二 他
肝細胞増殖因子発現プラスミドによる肺線維化抑制	256
	海老名雅仁 他
研究成果の刊行に関する一覧表	263

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 綱治	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
〃	井上 義一	国立療養所近畿中央病院	医長
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
〃	河野 修興	広島大学第二内科	教授
〃	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
〃	福山 悠	日本医科大学第一病理	助教授
〃	石井 芳樹	獨協大学医学部呼吸器アレルギー内科	助教授

びまん性肺疾患研究班 住所録 [平成13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	
591-3555	大阪府堺市長曾根 1180	0722-52-3021	0722-51-1372	
173-3605	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	
204-3585	東京都清瀬市竹丘 3-1-1	0424-91-2111	0424-94-2168	
162-3655	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	082-257-5555	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	
113-8603	東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131	03-5685-3067	
321-0293	栃木県下郡賀郡壬生町大字小林 880 番地	0282-86-1111	0282-86-5080	

総括研究報告

—平成13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) 診断技術の進歩，国際的な診断基準との整合性を図り，重傷度を勘案した第4次診断基準改訂作業を昨年に引き続き遂行した。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ならびに意義付けがなされた。3) 新たな治療法の開発研究として，pirfenidone による我が国初の多施設無作為化比較試験を遂行した。4) 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。

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び特に転写因子の制御におよんだ。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* の役割の明確化を行った。また 4) 宿主の疾患感受性要因解明が進められた。

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)，中田紘一郎(虎の門病院呼吸器科)，吉澤靖之(東京医科歯科大学呼吸器科)，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)，井上義一(国立療養所近畿中央病院臨床研究センター)

A. 研究目的

平成 13 年度は本研究班二期目の最終年度であり，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 (特に治療研究) ならびに基礎的研究計画の発展を意図するとともに，疾患分類の国際比較に基づく総合性を図り，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・発展を目標とした。

B. 研究方法

3 疾患について，臨床的研究課題に関しては EBM に基づく臨床疫学的方法ならびに治療研究において多施設共同研究による無作為化二重盲検比較臨床試験を行った。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り病因解明に取り組んだ。

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 合同委員会による特発性肺線維症 (IPF) ステイトメント (2000 年)，IIPs ステイトメント (2002 年) をはじめとする診断・治療ガイドラインが提示され，我が国の診断基準の国際的な整合性が強く求められた。このような背景のもとに，本研究班では日本呼吸器学会と連携して，特発性間質性肺炎 (IIP) の臨床診断基準の第四次改

訂作業を行い、平行して一般医にも使いやすい臨床調査個人票の改訂作業を行っている。

② IPF 臨床診断群を対象に抗線維化薬である pirfenidone のわが国初、無作為化二重盲検比較試験を 25 施設からの患者エントリーにより遂行した。その結果、Treadmill 定速歩行試験による酸素飽和度低下が抑制された。また、急性増悪症例がプラセボ群に偏在していたため、9 ヶ月の時点で治験続行を断念し、全て実薬投与の機会が与えられた。また有害事象として光線過敏症が薬 35% に認められ、北米におけるそれとほぼ同程度であった。これらの結果を踏まえて、オーハン申請作業に入る。

③ 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 (IPF) 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、調査票が回収された。現在解析中にある。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。

④ 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、健常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、特に IPF に対する生体部分肺移植の適応」を確立する作業が進行中である。

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：インスリン受容体改変マウスを用いて、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確認し、プレオマイシンに対する肺線維化反応の軽減を認めた。正常マウスとの比較において、DNA チップによる発現遺伝子の相違を検討し、発現増強・減弱それぞれ 18 個、

26 個であった。これらの遺伝子群はインスリンシグナルの下流でストレス応答に反応する遺伝子、或いは肺線維症発症に関与する候補遺伝子と考えられる。

② 線維化病態における IFN γ の関与：IFN- γ 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。IFN- γ の役割は重要であるが、線維化の促進作用と抑制作用の両面を持ち合わせていることがわかった。生体の条件により IFN- γ は有効にも有害にもなりうる因子であり、臨床応用は慎重に考慮する必要があると考えられた。

③ HCV の線維化への関与：HCV の envelope protein を強発現するトランスジェニックマウス (HCV マウス) による C 型肝炎の検討を行った。まず HCV マウスはワイルドタイプと比較して自然経過で BAL 中の炎症細胞の増加を認めた。さらにシリカ投与後 2 週目に気管支肺胞洗浄液 (BAL)、病理学的スコアとヒドロキシプロリン (HyP) について検討した。BAL で炎症細胞の肺の集積は HCV マウスとワイルドタイプ両方に認めたが、病理および HyP は HCV マウスが有意に上昇していた。以上より HCV トランスジェニックによりシリカによる肺の線維化が促進されることが示された。

④ 肝細胞増殖因子遺伝子発現プラスミドによる肺線維化抑制：マウス・プレオマイシン肺に対してヒト肝細胞増殖因子 (HGF) 遺伝子発現プラスミド (HGF/pCAGGS) を経静脈にて導入することによる線維化抑制効果を検証した。血清中の TNF- α および IL-6 は有為に低く、コントロール群との差を認めなかった。導入された HGF は HGF/pCAGGS 静注後 12 時間後に発現し、2 日目に最大となり、5 日目には消滅した。マウス・プレオマイシン肺中の TNF- α および IL-6 は HGF/pCAGGS により減少し、線維化の指標であるヒドロキシプロリン産生量も有意に抑制された。導入・発現高率を高めるために MAA-PEI に HGF/pCAGGS を結合し、同様の実験系でその抗線維化効果を検証した。その結果 10% のプラスミド量で同程度の抗炎症・抗線維化効果発現が認められた。これらの結果は HGF

遺伝子導入の臨床応用への可能性を示唆する。

⑤末梢血由来線維芽細胞様樹状細胞 (FDC) の単離と肺線維化における役割の検討：FDC の末梢血からの単離法を確立して、その phenotype と function の解析を行った。本細胞の由来は CD34 陽性 progenitor cell であるが、さらに分化した単球からも発現しうることが示され、その発現にはリンパ球の関与が必要であることが示された。表面抗原の解析の結果、本細胞は血球由来の抗原提示細胞で DC の亜群と考えられた。さらに本細胞は、同一個体から得られた CD14 positive cell を由来とする MoDC と比較して、HLA-DR, CD83, CD86 の発現強度が低く抗原提示能で劣ると考えられたが、type I collagen と FN の産生能は強く、線維芽細胞の性格をより強く有する DC と考えられた。

⑥ TTV の IIP 発症に対する関与：TTV は非 A-G 型肝疾患以外にも病態関与が示唆されている。IPF と肺癌との合併における TTV の関与について、IPF 合併肺癌 10 例および IPF 非合併肺癌 140 例の血清を用い、PCR 法により TTV DNA を測定した。IPF 合併肺癌 10 例中 5 例 (50%)、非合併肺癌 140 例中 51 例 (36.4%) で TTV DNA は陽性であった。また、健康者と比較し、これらの症例では陽性例の中で 102copies/mL 以上の高タイターを示す患者の比率が有意に高かった。以上より、TTV 感染は IPF の活動性や予後に関与するとともに、肺癌合併の病態にも影響を与えている可能性が示唆された。

⑦肺傷害、線維化病態におけるフリーラジカルの検討：自己免疫疾患における間質性肺炎に認められる肺胞上皮細胞障害が下気道に存在する酸化ストレスやニトロ化ストレスの増強による可能性がある。SEB を自己免疫疾患モデルマウスである MRL-+/+ マウスに経気道的に投与し、NO 及びスーパーオキシド (O_2^-) の産生を検討し、これらの阻害剤による抑制効果を検討した。このモデルにおいて NO 及び O_2^- が上昇し、この NO 及び O_2^- の過剰産生は BALF 中の TNF- α や IL-1 β , IFN γ の上昇と密接に関連していた。また iNOS 及び xanthine oxidase (XO) 阻害剤である AG 及び AHPP の投与により NO 及び O_2^- 産生が抑制されると、炎症性サ

イトカインの生成が抑制され、BAL 細胞数が減少し、間質性肺炎の進展に防御の効果を示した。この結果は間質性肺炎の発生機序を理解する上で有用であった。

⑧肺線維化病態にかかわるサイトカインの役割とその制御による治療法の開発：p38MAPK は炎症性サイトカインの活性発現の重要な経路である。ICR マウス BLM 肺傷害は p38MAPK 阻害剤 (FR167653) の 14 日間連続皮下投与により抑制された。FR167653 は肺胞マクロファージの BLM による TNF- α , CTGF 産生と、肺細胞のアポトーシスを抑制した。この知見は p38MAPK 阻害剤が肺線維化の抑制に有効な可能性を示し、新規の薬剤開発の可能性を示唆している。

⑨線維化機構における Toll-like receptor の役割：病原体認識分子として種々の Toll-like receptor (TLR) がクローニングされその機能が解析されている。TLR4 は LPS の受容体として知られているが、抗癌剤である Taxol のほかフィブロネクチンや HSP60 といった内因性刺激物質によっても活性化される特徴がある。1) 野生型 C57BL/6 マウスおよび TLR2-/-KO マウスでは BLM 投与後著明な体重減少を認めたが TLR4-/- マウスの体重減少は軽微であった。2) 組織学的検討では野生型、TLR2-/- マウスは胸膜直下を中心に肺の線維化を認めたが TLR4-/- マウスはほとんど線維化を認めなかった。3) Ba/F3 細胞を用いた実験から BLM は TLR4 を直接刺激する活性を有することが明らかとなった。この結果から TLR4 はプレオマイシンによる肺線維化病態において重要な役割を果たしており、その一部は BLM による肺構成細胞の TLR4 に対する直接的な刺激活性が関与している可能性が示唆された。

⑩ MMP-2 KO マウスにおけるプレオマイシン肺線維症の検討：KO では、肺胞上皮細胞による被覆不良のため、壁在型主体の線維化が形成され、より NSIP 的な像を示した。WT では、ポリープ型の腔内線維化巣も多く認められ、NSIP に BOOP 様所見を伴う形態像を示した。腔内線維化の型が BOOP, NSIP の形態像を決めることが示された。NSIP,

BOOP は異なる病態ではなく、肺胞上皮細胞の傷害、被覆の程度が両者を分けていると考えられる。

⑪ IPF における血清 ST2 蛋白濃度に関する検討：ST2 遺伝子はリンパ球では Th2 特異的に発現する遺伝子としてクローニングされており (J Biochem 1997), 今回我々は IPF と Th2 の関連について血清中可溶性 ST2 蛋白 (sST2) を指標として検討した。血清中 sST2 値は、IPF の安定期には上昇せずに急性増悪時に高値を示したことから、IPF の急性増悪の指標となりうる可能性が示唆された。

⑫ 線維化と Genomic Instability について：TGF- β II 型受容体 (TBRII) 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- β 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。

⑬ 類似周辺疾患としての鳥飼病の病態解明：特に慢性化病態の解明にマウスを用いた動物実験モデルを作製した。鳩糞抽出物 (PDE) を用いた経鼻感作により PDE 抗体の産生、気管支血管束周囲へのリンパ球集簇を認め、長期感作でハイドロキシプロリン産生増加を認めた。

⑭ びまん性間質性肺疾患の BAL 中リンパ球表面 Th1/Th2 マーカーの比較検討：種々のびまん性肺疾患において肺胞内に集積したリンパ球が Th1 のマーカーを有するのか Th2 のマーカーを有するのか、BAL 中リンパ球についてこれらの表面マーカーの発現を比較検討した。Th2 優位な疾患と考えられる疾患においても BAL 中リンパ球表面では Th2 マーカーの発現は低値で Th1 マーカーが優位であった。各マーカー間に必ずしも有意な相関を認めず、マーカーによって動態が異なるものと思われた。

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。特に「すりガラス陰影」と SP-A, 「コンソリデーション」と SP-D 及び KL-6 の関係が特徴的であった。死亡例は総ての新規マーカーの異常高値を示した。この現象は、新規マーカーが 1 項目でも基準値以下であれば 3 年間の生存が保証出来ることを示唆している。また血清 KL-6 は間質性肺炎の病態を反映し変動する。そこで、特発性間質性肺炎 (IIP) と膠原病肺 (CVD-IP) 患者において、初診時の血清 KL-6 値と予後の関係を検討し、血清マーカーの予後因子としての可能性を検討した。予後を分ける KL-6 のカットオフ値は、IIP, CVD-IP あわせて 800 U/ml 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、蜂巣肺、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。さらに IPF (UIP) の病変の場である肺末梢組織の構築について検討した。その結果、病変の場として肺胞壁については共有隔壁と固有隔壁、そして気腔としては肺胞腔と肺胞管固有管腔を区別する事が異常影を理解する上で重要と考えられた。

③ NSIP の臨床像を検討し、cellular は治療反応性が良好で過敏性肺炎類似病変を含むものがあつた。fibrotic は蜂窩肺を認めるものがあり、予後不良群が含まれた。

④ 間質性肺炎 (IP) に対するシクロスポリン (CyA) の治療効果を判定した。改善例は全て NSIP (group I, II) に偏在した。UIP, NSIP group III は悪化例がほとんどであった。ステロイドによる治療効果と基本的に同一であった。

⑤ 慢性間質性肺炎である 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。診断のためには詳細な問診と、吸入誘発試験の有用性が示唆された。またステロイド反応性について不良群は良好群に比べ潜在性発

症で、特異抗体陽性率、VC、DLco 低値、HRCT で honeycomb を高率に認め、BAL 中リンパ球分画低値であり、組織で UIP パターンを高率に認め、ステロイド以外の治療を考慮する必要があると思われた。

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。

⑦わが国の IIPs の実態をアンケート調査し、病理組織診断は DAD 9 例 (1.5%)、UIP 313 例 (52.6%)、DIP 21 例 (3.5%)、COP/BOOP 57 例 (9.4%)、NSIP 104 例 (17.2%)、LIP 14 例 (2.3%)、RB-ILD 8 例 (1.3%)、その他 72 例 (12.2%) であった。臨床診断症例は 1954 例 (男性 1402 例、女性 552 例) で、急性型 89 例 (4.6%)、慢性型 A 群 (UIP/IPF) 1379 例 (70.5%)、B 群 (Non-UIP/IPF) 481 例 (24.9%) であった。

【びまん性汎細気管支炎に関する平成 13 年度の研究成果】

1) 人種依存性と遺伝性要因の解明：

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 (NFκB, AP-1) の活性化を抑制することを明らかにした。
③転写因子の上流に位置する MAPK の活性化について検討した。

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た。そのメカニズムとして MLs 剤耐性遺伝子である *erm*, *mef* 遺伝子の関与が示唆された。

【サルコイドーシスに関する平成 13 年度の成果】

1) 病因としての *P. acnes* の役割の国際的明確化（共同研究）：

①サ症リンパ節における *P.acnes* DNA の組織内分布：サ症リンパ節内に検出される *P.acnes* DNA とサ症肉芽腫形成との病因的関連を検証するために、*P.acnes* DNA の組織内分布を In situ hybridization (ISH) 法を用いて解析した。その結果 *P.acnes* 特異的プローブを用いた ISH 法によってリンパ節組織切片中に明瞭な小顆粒状を呈する陽性シグナルを検出した。サ症において陽性シグナルは、肉芽腫内の類上皮細胞や肉芽腫周囲のマクロファージの細胞質内に認められた。肉芽腫のないリンパ組織実質内では、単球あるいはマクロファージの細胞質内に少数散在性に認められた。結核症あるいは正常対照リンパ節では、肉芽腫の有無に関係なく、リンパ組織実質内の単球・マクロファージの細胞質内に極少数の陽性シグナルを散在性に認めた。サ症肉芽腫内のシグナル密度は、サ症肉芽腫外のシグナル密度よりも有意 ($p < 0.001$) に高かった。

②4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。

③ *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た

め、凍結糞便を搬送し、分離菌のバイオタイプは同定キットの生化学性状を利用して決定する。

④ *Pacnes* 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 サイトカインレセプター、ならびにそのシグナル伝達の転写因子である STAT について検討した結果、STAT4 遺伝子の多型がサルコイドーシス発症に関与している可能性が示された。

② リガンド依存性の転写因子である PPAR γ 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 γ の役割について検討した。

③ ナイーブ T 細胞は肝リンパ節の樹状細胞 (DC) とのクラスター内で非分極化 T 細胞を経て、徐々に Th1 細胞に分化すること、ならびに肉芽形成に関わる Th1 細胞は肝リンパ節で活性化されたメモリー T 細胞が全身再循環により肉芽局所に選択的に遊走、増殖した細胞であることを証明した。さらに T 細胞の動態は DC 由来の IP-10 により調節されていると考えられた。

3) サルコイドーシス診断指針見直しについて：

サルコイドーシス患者 170 名を対象に、現在使用されている「サルコイドーシス診断基準」の中の「主要項目」と「診断の基準」の項目の妥当性を検討した。その結果検査所見の項目中、ACE 活性、 γ グロブリンは陽性頻度が低いことが解った。また組織診断が出来ない臨床診断群においては、BAL や ^{67}Ga シンチが使用出来ない場合は診断に至らない可能性が示唆された。診断指針の見直しが必要であると考えられる。

4) 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。これを日本呼吸器学会、日本心臓学会、及び日本眼科学会の各専門部会に投げかけ、十分な検討が行われた結果、いくつかの点で素案の修正、変更が行われ、最終的に完成された原案を策定し、完成に向けて作業中。

5) サルコイドーシスならびに特発性肺線維症 (IPF) 患者の QOL に関する研究：

サ症患者 56 人と IPF 患者 22 人に SF-36 アンケート方式で QOL の評価を行った。日本国民標準値と比べて両疾患共にいずれのサブスケールにおいても低値を示したが、サ症では特に全般健康度 (GH) とバイタリティー (VT)、精神的役割機能 (RE) で低い傾向であった。IPF では、GH、RE に加え、身体機能 (PF)、身体的役割機能 (RP) で低い傾向であった。肺機能検査との相関に関しては、サ症では肺活量と PF、RE との間に弱い相関関係を認め、IPF では肺活量と PF、GH、VT、社会生活機能との間に、%DLco と体の痛み (BP) を除く 7 つのサブスケールとの間に相関を認めた。サ症重症度との相関関係では、有意な相関関係は認められなかったが、IPF では重症度と GH を除く 7 つのサブスケールとの間に相関を認めた。多臓器疾患であるサ症に比して IPF では拘束性換気障害や拡散能低下の程度や重症度と SF-36 の各スケールが良く相関していた。

6) サルコイドーシスと肺抗酸菌症の合併例に関する研究：

サ症の病因として抗酸菌の関与について疫学的に検討した。1989 年から 1998 年までの 10 年間に、15 の国立病院では 11171 例の菌陽性入院結核症があった。同期間のサルコイドーシス入院例は 218 例であった。このうち結核症とサルコイドーシスが同一人に併存した例数は 6 例であり、これは菌陽性結核症例数に対して 0.054%、サルコイドーシスに対して 2.75% であった。ステロイド治療による結核発症頻度の上昇を考慮すると、サルコイドーシスの病因として、結核症の関与は積極的には認められないとする見解を支持するものであった。

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（pirfenidone）の開発研究，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】

Pacnes 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，*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図られた．

研究班平成 13 年度経過報告

研究班平成 13 年度経過報告

第 64 回間質性肺疾患研究会

日 時：2001 年 6 月 1 日 (金)

場 所：山之内製薬本社 2F ホール

開会の挨拶

世話人 新潟大学医学部第二内科 鈴木 栄一

I. 一般演題 - 1

司会 新潟大学医学部第二内科 鈴木 栄一

- 1 顆粒球・マクロファージコロニー刺激因子 (GM-CSF)
吸入による肺胞蛋白症 (PAP) の治療 (本邦第 1 例)
東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野, 仙台厚生病院 内科*
国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部**
石本 修 田澤 立之 三木 誠 海老名雅仁
萩原 弘一 斎藤 純一* 中田 光** 貫和 敏博
- 2 Propylthiouracil 内服中に発症した MPO-ANCA 陽性びまん性肺胞出血の 1 例
虎の門病院 呼吸器科
中谷 龍王 倉澤 聡 川畑 雅照 岸 一馬
坪井 永保 成井 浩司 本間 栄 中田絃一郎

II. 薬剤性肺障害 - 1

司会 浜松医科大学 第二内科 千田 金吾

- 3 当科における薬剤性肺障害の経験例
信州大学医学部 第一内科
堀田 順一 久保 恵嗣
- 4 ステロイド依存性喘息として 10 年の経過中, プランルカスト
水和物による薬剤性障害を併発したと考えられる 1 例
国立療養所西新潟中央病院 呼吸器科, 同 呼吸器外科¹⁾
同 放射線科²⁾, 新潟県立加茂病院 内科³⁾, 新潟大学第二内科⁴⁾
JR 新潟鉄道健診センター内科⁵⁾, 水原郷病院 薬剤科⁶⁾
丸山 倫夫 齋藤 泰晴 藤島 直人 桑原 克弘
丸山 佳重 大平 徹郎 宮尾 浩美 桶谷 典弘
和田 光一 大野みち子 土屋 俊晶 渡辺 健寛¹⁾
広野 達彦¹⁾ 安住利恵子²⁾ 星野 清³⁾ 塚田 弘樹⁴⁾
鈴木 栄一⁴⁾ 下条 文武⁴⁾ 近藤 有好⁵⁾ 宇野 勝次⁶⁾
- 5 肺野の多発結節影と縦隔リンパ節腫脹をみとめ
サラゾピリンが原因と考えられた薬剤性肺炎の一例
社会保険中央総合病院 内科
笠井 昭吾 徳田 均 高添 正和

III. 薬剤性肺障害 - 2

司会 虎の門病院 呼吸器科 本間 栄

- 6 病理所見で AIP パターンを呈した PL 顆粒による薬剤性肺炎の 1 例
日本医科大学第四内科, 同 第一病理*
- 平松久弥子 橋元 恭士 榎本 達治 植松 和嗣 臼杵 二郎
忽滑谷直孝 吾妻安良太 吉村 明修 逸見しのぶ* 福田 悠*
- 工藤 翔二
- 7 薬剤負荷試験陽性のミノサイクリン肺炎確定診断例
金沢大学医学部 第三内科, 国立金沢病院 内科*
- 安井 正英 西澤 依小 藤村 政樹 中尾 眞二 古荘 志保*
木部 佳紀*
- 8 ミノサイクリンによる薬剤性肺炎の臨床的検討
浜松医科大学 第二内科
- 豊嶋 幹生 千田 金吾 早川 敬史 須田 隆文 妹川 史朗
永山 雅晴 中村 浩淑

IV. 薬剤性肺障害 - 3

司会 日本医科大学 第四内科 吾妻安良太

- 9 塩酸ゲムシタピンが関与したと考えられる急性間質性肺炎の 1 剖検例
天理よろづ相談所病院 呼吸器内科, 同 放射線部*, 同 医学研究所病理**
- 馬庭 厚 田口 善夫 種田 和清 郡 義明 田中 栄作
井上 哲郎 加藤 晃史 櫻本 稔 前田 勇司 寺田 邦彦
野間 恵之* 小橋陽一郎** 弓場 吉哲**
- 10 MTX (メトトレキサート) による薬剤性肺炎 3 例
都立府中病院 呼吸器科
- 大滝 雅之 岡田 直美 河野 正和 松尾 直樹 田口 健
石井 晴之 藤田 明 渡辺 明 鈴木 光
- 11 Busulfan lung 3 症例の臨床的検討
東京医科歯科大学 呼吸器科, 聖路加国際病院 病理診断科*
- 今井 美和 野田 智加 古家 正 宮本 優美 角 勇樹
大谷 義夫 澤田めぐみ 稲瀬 直彦 三宅 修司 市岡 正彦
吉澤 靖之 齋木 茂樹*

V. 薬剤性肺障害 - 4

司会 東京大学医学部附属 検査部 滝沢 始

- 12 漢方薬による急性肺障害の臨床・画像的特徴
熊本大学 第一内科
- 坂本 理 一門 和哉 長 勇 一安 秀範 菅 守隆
安藤 正幸
- 13 当科で経験した漢方薬による薬剤性肺障害 12 例のまとめ
JR 東京総合病院 呼吸器内科
- 山口 哲生 河野千代子 宮坂 洋二 天野 裕子 山田 嘉仁

14 当科で経験した薬剤性肺炎の 3 例

北海道大学医学部附属病院 第一内科

細川 剛 今野 哲 谷野美智枝 高村 圭 小林 基子
南須原康行 西村 正治

VI. 特別講演

司会 熊本大学医学部 第一内科 菅 守隆

『薬剤起因性肺炎』

熊本大学大学院 薬学研究科 薬物治療学講座 中川 和子

閉会の挨拶

第 8 回マクロライド新作用研究会

日 時：2001 年 7 月 13 日 (金), 14 日 (土)

会 場：銀座東武ホテル

当番世話人：昭和大学医学部耳鼻咽喉科 洲崎春海

臨床・新作用

座長 熊本大学医学部 菅 守隆
北里大学医学部 砂塚 敏明

アジスロマイシン少量長期投与が有効であった DPB の 2 例 永田十和子
小児気管支喘息児へのマクロライドの少量持続療法の試み 高村まゆみ
Clarithromycin が奏効した pulmonary MALT lymphoma の 1 例 松本 亮
ロキシスロマイシンの内因性コルチコステロン産生増強作用 山本寿美子
Lipopolysaccharide による食餌摂取量低下に対する clarithromycin の影響 堀 誠治
討議総括

シンポジウム 1

座長 名古屋市立大学医学部 馬場 駿吉
三重大学医学部 問島 雄一

小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法の有効性について 飯野ゆき子
小児滲出性中耳炎に対するマクロライド少量長期療法の適応について 小林 一女
小児滲出性中耳炎に対する Evidence Based マクロライド療法 朴沢 孝治
実験的中耳炎に対するマクロライド剤の影響 榎本 冬樹
討議総括

特別講演 1

座長 昭和大学医学部 洲崎 春海

FK506 の神経内分泌系への作用：特に成長ホルモン分泌調節系への影響 佐藤 誠

シンポジウム 2

	座長 国立予防衛生感染研究所 東京大学医学部	赤川 清子 滝澤 始
14・15・16 員環マクロライドによる気道上皮細胞の IL-8 遺伝子発現調節 ヒト気道上皮細胞における		阿部 修一
14 員環マクロライド系抗生物質の転写調節因子への影響		出崎 真志
クラリスロマイシンによる NF- κ B 活性化抑制作用		市山 高志
鼻粘膜由来培養細胞におけるサイトカイン発現および NF- κ B 活性化に対するクラリスロマイシンの影響		牛飼 雅人
気道上皮細胞における MUC5AC 産生に対する マクロライド系抗生物質の影響		武山 廉
マクロライドの細胞内分子機構		滝澤 始

気道分泌・気道上皮

	座長 鹿児島大学医学部	黒野 祐一
ヒト培養鼻粘膜上皮からの粘液分泌に対するマクロライド系抗生物質の作用 気道上皮細胞に存在するクロライドチャンネルに対する エリスロマイシンとクラリスロマイシンの影響		清水 猛史 新川 邦浩
マクロライド抗生剤の投与用量および投与期間の設定試験 —Explant 培養法を用いた基礎的実験から— 討議総括		藤原 啓次

好中球・肥満細胞

	座長 大分医科大学	門田 淳一
単球由来マクロファージによるアポトーシス好中球の 貪食クリアランスに対するマクロライド系抗菌薬の効果		山領 豪
LPS 誘導活性化好中球とマクロファージに対するマクロライドの影響 ロキシスロマイシンの肥満細胞の増殖・活性化に及ぼす効果 討議総括		青木 公子 嶋根 俊和

サイトカイン

	座長 長崎大学医学部	大石 和徳
マクロライド系抗生物質, ロキシスロマイシンの Th2 サイトカイン産生抑制作用		瀬戸 浩之
Azithromycin の THP-1 細胞の cytokine 産生に及ぼす影響 気道上皮細胞株 BEAS-2B のサイトカイン産生に与えるアジスロマイシンの影響 討議総括		池ヶ谷諭史 加藤 智彦

特別講演 2

	座長 日本医科大学	工藤 翔二
Azithromycin reduces the production of virulence factors in <i>pseudomonas aeruginosa</i> by inhibiting quorum sensing		Jean Claude Pechere