

特別講演 3

座長 三重大学・鈴鹿回生総合病院 坂倉 康夫

Relation between HLA-B54 and low dose long-term macrolide treatment

in treatment of chronic paranasal sinusitis:

Effect of the treatment after endoscopic sinus surgery.

Joong Saeng Cho

免疫・薬理・がん

座長 国立国際医療センター研究所 慶長 直人

マクロライド系抗生剤, ロキシスロマイシンと同代謝物の

副刺激分子発現抑制作用

鈴木真出美

TOP 結合因子の細胞質蓄積メカニズムの検討

懸川 友人

肺癌細胞における Heparanase mRNA 発現への 14 員環マクロライド剤の

効果に関する検討

佐々木昌博

討議総括

シンポジウム 3

座長 鹿児島大学医学部 大山 勝

杏林大学医学部 後藤 元

慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の鼻腔および咽頭検出菌に及ぼす影響

羽柴 基之

マクロライド長期療法中の慢性下気道感染症における検出菌の薬剤感受性

前田 光一

マクロライド耐性菌の問題:

MIC, sub-MIC 効果からの考察 (特に quorum-sensing 系への影響を中心に)

舘田 一博

討議総括

第 65 間質性肺疾患研究会

日 時: 2001 年 11 月 16 日 (金)

会 場: 山之内製薬本社 2F ホール

開会の挨拶

世話人 帝京大学医学部第二内科

大田 健

1. 肺癌手術後の急性増悪 - 症例とまとめ

セッション - 1

司会 慶應義塾大学内科

山口佳寿博

1 肺癌術後に術対側肺に急速に進行した間質性肺炎の 1 例

熊本大学 第一内科, 同 第一外科*, 同 第二病理**

坂本 理

平田奈穂美

一門 和哉

菅

守隆

森

毅*

吉岡 正一*

寺崎 泰弘**

2 肺癌術後に増悪した間質性肺炎 (IP) の一例

信州大学 第一内科

小林 孝至

津島 健司

井能 仁

笹林 万里

堀田 順一

若松 俊秀

吉池 文明

漆畑 一寿

塚平 晃弘

高師 修治

花岡 正幸

山口 伸二

小泉 知展

藤本 圭作

久保 恵嗣

セッション - 2

司会 天理よろづ相談所病院 別所分院 田口 善夫

- 3 肺癌の術後急性増悪した IPF/UIP の一剖検例
 虎の門病院 呼吸器科, 同 病理部*
 本間 栄 川畑 雅照 岸 一馬 坪井 永保 成井 浩司
 中谷 龍王 関 邦彦* 松下 火* 中田紘一郎
- 4 肺癌術後に急性増悪を来した分類不能の慢性間質性肺炎の 1 例
 国立姫路病院 内科, 天理よろづ相談所病院 病理*
 河村 哲治 佐々木 信 田中 明 中原 保治 望月 吉郎
 小橋陽一郎*

セッション - 3

司会 福島県立医科大学 呼吸器科 棟方 充

- 5 間質性肺炎合併肺癌手術症例の検討
 日本医科大学 病理学第 1¹⁾, 外科学第 2²⁾, 内科学第 4³⁾
 岡田 大輔^{1,2)} 逸見しのぶ¹⁾ 中山 智子¹⁾ 川本 雅司¹⁾ 福田 悠¹⁾
 原田 秀司²⁾ 小泉 潔²⁾ 田中 茂夫²⁾ 臼杵 二郎³⁾ 榎本 達治³⁾
 吾妻安良太³⁾ 吉村 明修³⁾ 弦間 昭彦³⁾ 工藤 翔二³⁾
- 6 術後急性間質性肺炎 (AIP) 発症の背景因子の検討
 東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建分野
 千田 雅之 星川 康 前田寿美子 松村 輔二 佐藤 雅美
 近藤 丘

II. VATS 後の急性増悪 - 症例とまとめ

司会 公立陶生病院 呼吸器内科 谷口 博之

- 7 胸腔鏡下肺生検後に増悪した特発性 NSIP の一例
 神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科, 検査部*
 山川 泰 小倉 高志 高橋 宏 小田切繁樹 伊藤 隆明*
- 8 胸腔鏡下肺生検後に急性増悪をきたした特発性肺線維症の 1 例
 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科
 西山 理 谷口 博之 近藤 康博
- 9 VATS 後に増悪した間質性肺炎の 2 症例
 自治医科大学 呼吸器内科, 同 病理*
 卯木希代子 大野 彰二 弘中 貢* 間藤 尚子 中澤 晶子
 石井 義和 張替 慎也 加藤 知子 徳永 隆成 伏見 敏明
 小林 晃 田島 俊児 澤井 豊光 作 直彦 押川 克久
 杉山幸比古

III. UIP と DAD - 堤言

司会 日本医科大学 病理学第1 福田 悠

10 UIP 亜型の DAD 合併率について

埼玉県立循環器呼吸器病センター 検査部, 国立療養所再春荘病院 内科*,
国立療養所近畿中央病院 検査科病理**

河端 美則 福島 一雄* 山本 暁**

VI. 特別報告

司会 帝京大学内科学講座 呼吸器・アレルギー学 大田 健

『特発性間質性肺炎の診断基準第4次改定案をめぐって』

厚生労働省特定疾患「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

閉会の挨拶

第3回特発性間質性肺炎 診断・治療ガイドライン作成会議

日時：2001年11月17日(金), 18日(土)

会場：両国ザ・ホテル・ベルグランデ

参加：「特発性間質性肺炎診断・治療ガイドライン」合同作成委員

工藤翔二(委員長), 貫和敏博, 阿部庄作, 中田紘一郎, 吉澤靖之, 吾妻安良太,
福田 悠, 千田金吾, 谷口博之, 長井苑子, 北市正則, 伊藤春海, 田口善夫,
小橋陽一郎, 林 清二, 井上義一, 清水信義, 石岡伸一, 菅 守隆

平成13年度厚生科学研究びまん性肺疾患調査研究班

日時：2001年12月15日(土)

会場：山之内製薬(株)本社ビル2階ホール

主任研究者 工藤翔二 挨拶

厚生労働省 挨拶

びまん性汎細気管支炎

座長：中田紘一郎 虎の門病院呼吸器科

びまん性汎細気管支炎の診断指針およ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
(班共同研究)

○中田紘一郎¹⁾(分担研究者), 田口善夫²⁾(研究協力者), 工藤翔二³⁾(主任研究者)

1 虎の門病院・呼吸器科, 2 天理よろづ相談所病院・呼吸器内科, 3 日本医科大学・第四内科

びまん性汎細気管支炎疾患感受性遺伝子の検討からびまん性肺疾患の全ゲノムアプローチに向けて

○慶長直人 (研究協力者)¹⁾, 土屋朋子¹⁾, 中田 光¹⁾, 中田紘一郎²⁾ (分担研究者), 田口善夫³⁾ (研究協力者), 吾妻安良太⁴⁾, 工藤翔二⁴⁾ (主任研究者)

1 国立国際医療センター・研究所, 2 虎の門病院・呼吸器科, 3 天理よろず相談所病院・呼吸器科,
4 日本医科大学・第四内科

マクロライド長期療法中における緑色レンサ球菌の耐性遺伝子に関する検討

○田口善夫 (研究協力者)¹⁾, 井上哲郎¹⁾, 種田和清¹⁾, 田中栄作¹⁾, 加藤晃史¹⁾, 櫻本 稔¹⁾, 水口正義¹⁾, 前田勇司¹⁾, 寺田邦彦¹⁾, 相原雅典²⁾, 小松 方²⁾

1 天理よろず相談所病院・呼吸器内科, 2 同・細菌室

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 (研究協力者), 出崎真志, 岡崎 仁
東京大学医学部附属病院・呼吸器内科

サルコイドーシス

基礎病因・病態研究 座長 東京大学医学部・分子予防医学 松島 綱治

サルコイドーシスとプロピオニバクテリア (3年間の成果)

○江石義信 (研究協力者)

東京医科歯科大学大学院・病因病理学

サ症患者の腸管内における *Propionibacterium* の生態に関する研究

○渡邊邦友 (研究協力者), 田中香お里

岐阜大学医学部・附属嫌気性菌実験施設

肉芽腫形成における Th1/Th2 応答の局所動態

○松島綱治 (分担研究者), 石川 昌

東京大学医学部・分子予防医学

サルコイドーシスと Th1 系免疫に関わる遺伝子の多型

○田中 剛, 松下育美, 中田 光, 徳永勝士, 折津 愈, 慶長直人 (研究協力者)

国立国際医療センター・研究所

臨床研究 座長 大分医科大学内科学 三津田富康

サルコイドーシス診断指針見直しについて (班共同研究)

○津田富康 (分担研究者)¹⁾, 杉崎勝教¹⁾, 山口哲生²⁾, 長井苑子³⁾, 森本紳一郎⁴⁾, 岳中耐夫⁵⁾, 石原麻美⁶⁾, 立花暉夫⁷⁾

1 大分医科大学内科学三, 2JR 東京総合病院内科 副院長, 3 京都大学医学部呼吸器科, 4 藤田保健衛生大学循環器内科, 5 熊本市市民病院呼吸器科, 6 横浜市立大学医学部眼科, 7 大阪簡易保険総合センター

サルコイドーシスの治療に関する見解策定についての研究 (班共同研究)

○杉崎勝教¹⁾, 津田富康 (分担研究者)¹⁾, 山口哲生²⁾, 長井苑子³⁾, 森本紳一郎⁴⁾, 岳中耐夫⁵⁾, 石原麻美⁶⁾, 立花暉夫⁷⁾

1 大分医科大学内科学三, 2JR 東京総合病院内科 副院長, 3 京都大学医学部呼吸器科, 4 藤田保健衛生大学循環器内科, 5 熊本市市民病院呼吸器科, 6 横浜市立大学医学部眼科, 7 大阪簡易保険総合センター

サルコイドーシス: SF-36 を用いた間質性肺疾患の QOL の評価- 特に特発性間質性肺炎との比較

○大野 彰二, 杉山 幸比古 (分担研究者)

自治医科大学・呼吸器内科

サルコイドーシスと抗酸菌症の合併例に関する研究

○倉島篤行(研究協力者)

国立療養所東京病院・臨床研究部

昼食

特発性間質性肺炎

疫学研究

座長 札幌医科大学第三内科

阿部 庄作

特発性肺線維症の症例対照研究結果(疫学班共同研究)

○三宅吉博¹⁾(疫学班研究協力者), 佐々木敏²⁾(疫学班研究協力者), 横山徹爾³⁾, 千田金吾⁴⁾(研究協力者), 須田隆文⁴⁾, 吾妻安良太⁵⁾, 工藤翔二(主任研究者)⁵⁾, 阪本尚正⁶⁾, 岡本和士⁷⁾, 小橋 元⁸⁾, 鷲尾昌一⁹⁾, 稲葉 裕¹⁰⁾, 田中平三¹¹⁾(疫学班分担研究者)

1 近畿大学医学部・公衆衛生学, 2 国立がんセンター研究所支所・臨床疫学研究部, 3 東京医科歯科大学・難治疾患研究所・疫学, 4 浜松医科大学・第二内科, 5 日本医科大学・内科学第四講座, 6 兵庫医科大学・衛生学, 7 愛知県立看護大学・公衆衛生学, 8 北海道大学大学院医学研究科・予防医学講座・公衆衛生学, 9 北九州津屋崎病院, 10 順天堂大学医学部・衛生学, 11 国立健康・栄養研究所

本邦における特発性間質性肺炎(IIPs)の実態

○鈴木研一郎, 千田金吾(分担研究者), 須田隆文, 土屋智義, 中村祐太郎

浜松医科大学・第二内科

臨床病態研究

座長 熊本大学医学部第一内科

菅 守隆

特発性間質性肺炎(IIPs)第四次診断基準改訂作業経過報告(臨床共同研究)

○工藤翔二(主任研究者)

日本医科大学・第四内科

特発性間質性肺炎のHRCT診断に関する研究

○伊藤春海(分担研究者)

福井医科大学・放射線医学教室

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(3年間のまとめ)

○高橋弘毅, 阿部庄作(分担研究者), 藤嶋卓哉, 白鳥正典, 伊藤峰幸, 明田晶子

札幌医科大学・第三内科

特発性間質性肺炎と膠原病肺の血清マーカーに関する比較研究

○近藤圭一, 檜山佳子, 河野修興(研究協力者)

広島大学医学部・第二内科

特発性肺線維症(IPF)における血清ST2蛋白濃度に関する検討

○押川克久, 杉山幸比古(分担研究者)

自治医科大学・呼吸器内科

座長 自治医科大学呼吸器内科

杉山幸比古

肺線維症合併肺癌の発癌メカニズムに関する研究(3年間のまとめ)

○弦間昭彦, 植松和嗣, 竹中 圭, 細谷曜子, 吉村明修, 工藤翔二(主任研究者)

日本医科大学・第四内科

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

○坂東政司, 杉山幸比古 (分担研究者)

自治医科大学・呼吸器内科

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の検討

—単球由来樹状細胞, 肺胞マクロファージとの比較—

○石井芳樹 (研究協力者), 知花和行, 福田 健

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

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

○石井芳樹 (研究協力者), 吉川弥須子, 朝倉琢磨, 知花和行, 阿部喜世子, 福田 健

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

鑑別診断に関する研究

座長 徳島大学医学部・第三内科

曾根 三郎

Nonspecific Interstitial Pneumonia の経時的変化と多様性

○井上義一 (分担研究者), 新井 徹, 審良正則, 山本 暁, 坂谷光則

国立療養所近畿中央病院・臨床研究センター

慢性鳥飼病のステロイド反応性の検討

○大谷義夫, 古家 正, 角 勇樹, 海野 剛,

稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之 (分担研究者), 齋木茂樹 *

東京医科歯科大学・呼吸器科 * 聖路加国際病院・病理診断科

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

○三宅修司, 吉澤靖之 (分担研究者)

東京医科歯科大学・呼吸器科

慢性間質性肺炎における鳥飼病精査の必要性について

○井上哲郎¹⁾, 小橋陽一郎²⁾ (研究協力者), 田口善夫¹⁾ (研究協力者), 種田和清¹⁾, 田中栄作¹⁾, 加藤晃史¹⁾, 櫻本 稔¹⁾, 水口正義¹⁾, 前田勇司¹⁾, 寺田邦彦¹⁾, 弓場吉哲²⁾, 野間恵之³⁾, 吉澤靖之⁴⁾

(分担研究者), 大谷義夫⁴⁾

1 天理よろづ相談所病院呼吸器内科, 2 病理, 3 放射線部, 4 東京医科歯科大学呼吸器科

休 憩

臨床治療研究

座長 東京医科歯科大学呼吸器科

吉澤 靖之

Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第Ⅱ相試験成績の報告 (臨床共同研究, 国内大規模臨床試験)

○吾妻安良太, 工藤翔二 (主任研究者), 菅 守隆, 阿部庄作, 貫和敏博, 中田絃一郎, 坪井永保, 長井苑子, 田口善夫, 大井元春, 伊藤春海, 佐藤篤彦

S-7701 臨床試験グループ

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

○近藤恭子, 大谷義夫, 角勇樹, 海野 剛,

稲瀬直彦, 三宅修司, 吉澤靖之 (分担研究者), 齋木茂樹 *

東京医科歯科大学・呼吸器科 * 聖路加国際病院・病理診断科

びまん性間質性肺炎におけるシクロスポリン A (CsA) 投与例の予後

○本間 栄¹⁾, 川畑雅照¹⁾, 岸 一馬¹⁾, 坪井永保¹⁾, 成井浩司¹⁾, 中谷龍王¹⁾, 松下 央²⁾, 黒崎敦子³⁾, 中田絃一郎¹⁾ (分担研究者)

1 虎の門病院・呼吸器科, 2 同・病理部, 3 同・放射線診断科

びまん性肺疾患に対する生体部分肺移植の経験

○青江 基, 伊達洋至, 清水信義 (分担研究者)

岡山大学医学部・第二外科

基礎病態研究

座長 東北大学加齢医学研究所 貫和 敏博

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

○宮川比佐子, 佐藤圭創, 新堀俊文, 岡本竜哉, 具嶋泰弘, 菅 守隆 (分担研究者)

熊本大学医学部・第一内科

肺線維化への p38 mitogen-activated protein kinase の関与の研究

○林 清二 (分担研究者)

大阪大学大学院医学系研究科・分子病態内科学

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

○中野 純一, 大田 健 (研究協力者), 山下 直美

帝京大学医学部・内科

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

○白澤 卓二¹⁾ (研究協力者), 玉置 正勝¹⁾, 青山 昭徳²⁾, 吾妻 安良太²⁾

1 東京都老人総合研究所・分子遺伝学部門, 2 日本医科大学・第四内科

座長 大阪大学大学院医学系研究科 林 清二

間質性肺炎における肺傷害と線維化機序におけるマトリックスメタロプロテアーゼ (MMP) の役割

○菅 守隆 (分担研究者), 彌永和宏, 岡本竜哉, 具嶋泰弘, 宮川比佐子

熊本大学医学部・第一内科

NSIP, 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プレオマイシン肺線維症

○福田 悠 (研究協力者)

日本医科大学・第一病理学

実験的プ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

○白杵二郎, 青山昭徳, 松田久仁子, 吾妻安良太, 工藤翔二 (主任研究者)

日本医科大学・第四内科

プレオマイシン肺線維症における Toll-like receptor の役割

○西岡安彦, 曾根三郎 (分担研究者)

徳島大学医学部・第三内科

IFN γ 欠損マウスを用いたプレオマイシン肺線維症の実験研究

○斉藤好信¹⁾, 菅原 勇¹⁾ (研究協力者), 吾妻安良太²⁾, 工藤翔二²⁾ (主任研究者)

1 結核予防会結核研究所・分子病理, 2 日本医科大学・第四内科

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

○海老名雅仁, 貫和敏博 (分担研究者), 高井俊行 (研究協力者)

東北大学・加齢医学研究所

主任研究者 工藤翔二 挨拶

第28回 びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会

日時：2002年1月19日(土)

主題：DPBの難治例

世話人：東京大学医学部附属病院呼吸器内科 滝澤 始

会場：都市センターホテル

プログラム

開会の挨拶

- ・世話人 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 滝澤 始
- ・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 班長
日本医科大学 第四内科 工藤 翔二

★研究報告 DPBの難治例 その1

座長 日本医科大学 第四内科 吾妻 安良太

1. アジスロマイシン長期投与が有効であった難治性びまん性汎細気管支炎の1例
奈良県立医科大学第二内科¹⁾，中央臨床検査部²⁾，総合医療・病態検査学³⁾
○笠原 敬¹⁾，三笠桂一¹⁾，古西 満¹⁾，高橋 賢¹⁾，善本英一郎¹⁾
坂本正洋¹⁾，木村 弘¹⁾，村川幸市²⁾，前田光一³⁾
2. DPB 進行例の臨床的検討
国家公務員共済組合連合会 三宿病院 呼吸器科
○中森祥隆，三浦佳代，清田 康
3. 少量マクロライド療法による改善が認められず呼吸不全にまで進行した副鼻腔気管支症候群症例の検討
新潟大学大学院医歯学総合研究科臨床感染制御学分野(第二内科)
○小原竜軌，田邊嘉也，諏佐理津子，塚田弘樹，鈴木榮一，下条文武

★研究報告 DPBの難治例 その2

座長 奈良県立医科大学 第二内科 三笠 桂一

4. 長期経過を終えた DPB の1剖検例
天理よろづ相談所病院呼吸器内科¹⁾，放射線科²⁾，病理³⁾
○前田勇司¹⁾，田口善夫¹⁾，種田和清¹⁾，田中栄作¹⁾，井上哲郎¹⁾
加藤晃史¹⁾，櫻本 稔¹⁾，水口正義¹⁾，寺田邦彦¹⁾
野間恵之²⁾，弓場吉哲³⁾，小橋陽一郎³⁾
5. 当科における若年発症難治性 DPB の一症例
JR 東京総合病院 呼吸器内科
○河野千代子，宮坂洋二，天野裕子，山田嘉仁，山口哲生
6. 長期 NPPV 療法を継続している難治 DPB の一症例
聖路加国際病院 呼吸器内科
○柚木 桂，森美賀子，佐藤 匡，内山 伸，青島正大
多田 寛，蝶名林直彦

(昼 食)

要望演題

- 座長 国立国際医療センター 臨床研究部 慶長 直人
『DPB の治療反応性と CFTR 遺伝子変異』
東京慈恵会医科大学 呼吸器・感染症内科 吉村 邦彦
『DPB の治療反応性と HLA』
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 呼吸器科 本間 栄

特別講演

- 座長 東京大学医学部附属病院呼吸器内科 滝澤 始
『DPB 難治例に関する臨床的検討』
国家公務員共済組合連合会 虎の門病院 呼吸器科 中谷 龍王

閉会の挨拶

- びまん性汎細気管支炎をめぐる研究会
代表世話人 虎の門病院 呼吸器科 中田紘一郎

研 究 報 告

びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎

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 絢一郎

びまん性汎細気管支炎はわが国で疾患概念が提唱され、本研究班において治療法が確立し、予後の著しい改善をみた疾患であり、その成果は欧米でも注目されている。今回、研究班において作成されてきた本症の診断基準、治療方針を総括し、これを基にして日本呼吸器学会と合同で普及に着手する。

1. 概 要

1 概念・定義

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) は 1969 年に本間、山中らによって臨床病理学的に独立した疾患として提唱され、1983 年に初めて欧米紙 (Chest) にその疾患概念が紹介された¹⁾。本症はこれまで日本人 (モンゴロイド) に多く、病理学的には呼吸細気管支に病変の主座をおく難治性呼吸器疾患とされ、現在では Fraser&Pare の「Diagnosis and Disease of the Chest (第 3 版, 1989 年)」など²⁾欧米の教科書にも記載されたことにより、世界的にも知られる呼吸器疾患となった。1980 年代までの約 15 年間は疾患概念普及の時代であったとともに、治療の面では有効な治療法のない最も困難な時代でもあった。1985 年以降、エリスロマイシン (EM) など 14 員環マクロライド剤による少量長期療法が導入された結果³⁾、著しい予後の改善が得られている⁴⁾。

びまん性汎細気管支炎とは、両肺びまん性に存在する呼吸細気管支領域の慢性炎症を特徴とし、呼吸機能障害をきたす疾患である。病理組織学的には、呼吸細気管支を中心とした細気管支及び細気管支周囲炎であり、リンパ球、形質細胞など円形細胞湿潤と泡沫細胞の集簇がみられる。しばしばリンパ濾胞形成を伴い、肉芽組織や癬痕巣により呼吸細気管支の閉塞をきたし、進行すると気管支拡張を生じる。

男女差はほとんどなく、発病年齢は 40 ~ 50 歳代をピークとし、若年者から高齢者まで各年代層にわたる。慢性の咳、痰、労作時息切れを主症状とし、高率に慢性副鼻腔炎を合併又は既往をもち HLA 抗原との相関などから遺伝性素因の関与が示唆されている。従来、慢性気道感染の進行による呼吸器不全のための不良の転帰をとることが多かったが、近年エリスロマイシン療法などによって予後改善が見られている。

2 病 因

DPB の病因は未だ不明であるが、高率に副鼻腔炎を合併⁵⁾し、家族発生頻度の高いことなどから、気道系防御機構を中心に遺伝子又は体質的要因の関与が考えられている。

特に、日本人症例では HLA-B54⁶⁾、韓国人症例では HLA-A11⁷⁾ の保有率が高く、現時点では東アジア地域に集積する人種依存性の高い疾患である。

3 治 療

我が国においてびまん性汎細気管支炎 (DPB) の疾患概念が認められて以来、そのテーマの 1 つは、慢性気道感染症としての難治性を乗り越えて有効な治療法を見出すことにあった。DPB は、発病初期にはインフルエンザ菌感染であっても容易に緑膿菌菌交代を惹起し、種々の抗生物質・抗菌薬の投与にもかかわらず呼吸不全が進行する。そのためエリスロマイシン治療が導入されるまで、DPB は極めて予後不良な疾患とされてきた¹⁰⁾。

1984 年、工藤¹¹⁾ が DPB に対する EM 少量 (600mg) 長期 (6 ヶ月以上) 投与の有効性を初めて報告し、以後、いくつかの施設による追試、厚生省研究班 (班長：山村昌士、分科会長山本正彦) による全国規模の検討¹²⁾ 等を経て、1990 年には同研究班によるプラセボを用いた初めての二重盲検試験が行われた¹³⁾。これらの成績は、いずれも本療

法の有効性を認めるものであり、今日、EM 療法は DPB の基本療法となっている。

EM の作用機序は未だ不明であるが、その特徴として、①治療効果の発現までに少なくとも 1～3 ヶ月を要し（緩徐な効果発現）、②感受性のない緑膿菌を含め、細菌の種類によらないこと、③喀痰中の細菌が消失しなくとも病態の改善が得られることなどが挙げられ、慢性気道炎症そのものを改善する効果が認められる。近年、その作用を裏付けるように、好中球遊走活性を有する IL-8^{14,17)}や好中球エステラーゼ^{14,18)}、リンパ球¹⁹⁾、肺胞マクロファージ²⁰⁾等の炎症細胞浸潤、あるいは気道分泌²¹⁾及びムチン産生²²⁾に対し、EM が抑制するとの報告が見られ、EM の抗炎症作用としての作用機序が解き明かされている。

4 予 後

1995 年の予後調査²³⁾を図 1 に示す。対象は初診日が 1970 年以降で最終生存確認日が明確な DPB 症例 498 例である。1970 年代初診の患者群は 5 年生存率 62.9%、10 年生存率 35.6%と著しく悪いが、1980 年～1984 年初診の患者群では 5 年生存率 72.4%、10 年生存率 55.6%となり EM 療法が導入

された 1985 年以後では 5 年生存率は 91.4%と飛躍的に改善した。

II 診断基準

表 1 に 1998 年に改訂された「びまん性汎細気管支炎診断の手引」を示す。

1 自覚症状

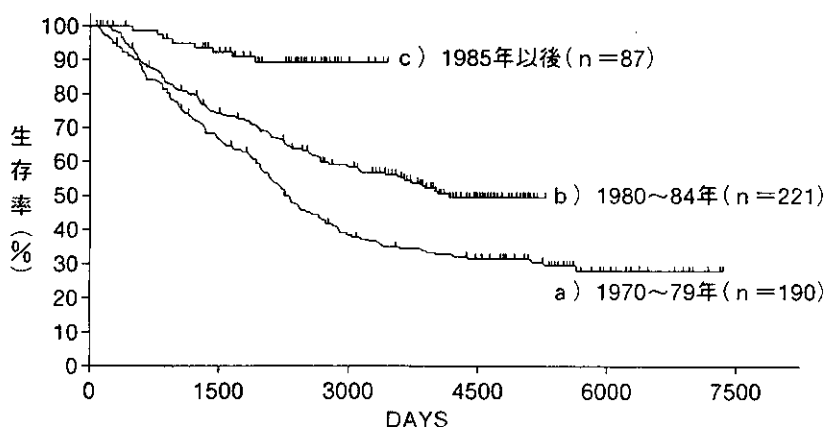
ほとんど全例に咳、痰、労作時息切れがみられる。痰は初期には少なく漿液性もしくは粘液性であるが、病変が進行すると膿性となり大量の膿性痰を喀出するに至る。また慢性副鼻腔炎の症状として後鼻漏をしばしば伴う。

2 理学所見

胸部聴診上、水泡音 (coarse crackle) を聴取する。ときに連続性ラ音 (wheezes, rhonchi) ないしスクウォーク (squawk) を伴う。

3 血液検査所見

CRP 陽性、赤沈亢進、白血球増多、 γ -グロブリン上昇、IgA、IgG の軽度上昇、寒冷凝集素価上昇



全症例	n	死亡者数	5年生存率	7年生存率	10年生存率
a) 1970～79年	190	127	62.9	45.7	35.6
b) 1980～84年	221	98	72.4	63.1	55.6
c) 1985年以後	87	8	91.4	89.9	*

表 1 びまん性汎細気管支炎診断の手引

虎の門病院呼吸器科

びまん性肺疾患研究班 分担研究者

などが認められる。特に寒冷凝集素価は64倍以上の高値を呈し、その持続的上昇はDPBに特有とされる。また、HLA-B54抗原との高い相関があり本症の50～60%が陽性(対照約10%)である^{24,25)}。

4 呼吸機能検査

1秒率低下、残気量増大、気道抵抗増大など、閉塞性呼吸機能障害が本症の基本パターンである。肺拡散能は正常範囲内にとどまる。PaO₂の低下は比較的早期から認められるがPaCO₂は正常である。病変の進展に伴い肺活量の減少、PaCO₂の上昇がみられるようになる。

表1 びまん性汎細気管支炎診断の手引

1 概念

びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis; DPB)とは、両肺びまん性に存在する呼吸気管支領域の慢性炎症を特徴とし、呼吸機能障害をきたす疾患である。病理組織学的には、呼吸細気管支を中心とした細気管支炎および細気管支周囲炎であり、リンパ球、形質細胞など円形細胞浸潤と泡沫細胞集簇がみられる。しばしばリンパ濾胞形成をとめない、肉芽組織や癒痕巣により呼吸細気管支の閉塞をきたし、進行すると気管支拡張を生じる。

男女差はほとんどなく、発病年齢は40～50歳代をピークとし、若年者から高齢者まで各代届にわたる。慢性の咳、痰、労作時息切れを主症状とし、高率に慢性副鼻腔炎を合併または既往をもちHLA抗原との相関などから遺伝性素因の関与が示唆されている。^{#1}従来、慢性気道感染の進行による呼吸器不全のための不良の転帰をとることが多かったが、近年エリスロマイシン療法などによって予後改善がみられている。

2 主要臨床所見

(1) 必須項目

- ①臨床症状：断続性の咳・痰、および労作時息切れ
- ②慢性副鼻腔炎の合併ないし既往^{#2}
- ③胸部X線またはCT所見：胸部X線；両肺のびまん性散布性粒状影^{#3}または胸部CT線；両肺のびまん性小葉中心性粒状病変^{#4}

(2) 参考項目

- ①胸部聴診所見：持続性ラ音^{#5}
- ②呼吸機能および血液ガス所見：1秒率低下(70%以下)および低酸素血症(80Torr以下)^{#6}
- ③血液所見：寒冷凝集素価高値^{#7}

3 臨床診断

(1) 診断の判定

確定：上記主要所見のうち必須項目①②③に加え、参考項目の2項目以上を満たすもの
 ほぼ確定：必須項目①②③を満たすもの
 可能性あり：必須項目のうち①②を満たすもの

(2) 鑑別診断

鑑別診断上注意を要する疾患は、慢性気管支炎、気管支拡張症、線毛不動症候群、閉塞性細気管支炎、嚢胞性線維症などである。病理組織学的検査は本症の確定診断上有用である。

【付 記】

- #1：日本人症例ではHLA-B54、韓国人症例ではHLA-A11の保有率が高く現時点では、東アジア地域に集積する人種依存性の高い疾患である。
- #2：X線写真で確認のこと。
- #3：しばしば過膨張所見を伴う。進行すると両下肺に気管支拡張所見がみられ、ときに巣状肺炎を伴う。
- #4：しばしば細気管支の拡張や壁肥厚が見られる。
- #5：多くは水泡音(coarse crackles)。ときに連続性ラ音(wheezes, rhonchi)ないしスクウォーク(squawk)を伴う。
- #6：進行すると肺活量減少、残気量(率)増加を伴う。肺拡散能力の低下はみられない。
- #7：人赤血球凝集法で64倍以上。

5 病理所見

表2にDPBの病理形態学的所見(改訂案)²⁶⁾を示す。定型例では剖検時開胸しても肺は退縮せず過膨張を示し、横隔膜は低位を示す。外表面は含気の不均等があるため粗な凹凸があり、多くは両側下葉を中心に5~8mm大の淡黄色斑が細葉中心部に表面から透視できる。剖面でも、表面からみた所見に一致して3~8mm大の黄色斑がびまん性に分布している。小葉間間質の明瞭な領域では黄色斑がほぼ細葉中心に一致していて、その末梢気腔の拡張、過膨張があり、肺胞道も拡張がみられる。これらの病巣部の肺門側の細気管支の拡張を認めることが多いが、終末細気管支にも狭窄を示すものもある。また、病巣が線維化し癒痕化すると、病巣も小さくなり灰白色を呈し、周囲の肺胞領域に小葉中心型の気腫化が起こる。しかし、経過が長く感染を繰り返している症例では、一見、細気管支肺炎のようにみえたり、それらが融合して小葉全体に及ぶものもあり、更に微小肺膿瘍を

形成するものもある。細気管支の拡張に続いて、それより太い気管支の粘膜の肥厚がみられ、気管支腺の肥大、杯細胞の増加があり、肥大型気管支炎を呈するが経過の長い症例では次第に気管支壁の萎縮と拡張が起こり、気管支拡張が全肺野に波及することがある。

組織像は、主たる炎症の場合は呼吸細気管支である。斎木らは壁内の組織球やリンパ球の浸潤、リンパ濾胞の形成を主体とする気腔の狭窄を示すI型、肉芽組織とリンパ球浸潤のみられるII型、肉芽組織の形成のために起こった呼吸細気管支の狭窄・閉塞がみられるものをIII型としたが、更に癒痕化して周囲に気腫性病変を伴うものをIV型とした。

呼吸細気管支領域の狭窄・閉塞によって、その中枢側の気管支に拡張が起こるが、模様細気管支から更に、軟骨のある気管支まで拡張を示すようになる。そのため、広範囲に起こる気管支拡張がDPBの終末像である可能性がある。実際に、臨床的に開胸肺生検でDPBと診断され、長い経過のう

表2 DPBの病理形態学的所見(改訂案)

I 肉眼所見		
A 病巣の分布と大きさ		
1	病巣が両側肺にびまん性に分布するが下葉に多い傾向がある(画像上でも確認できる)	
2	病巣は呼吸細気管支・終末細気管支に一致して分布している(病変は慢性呼吸細気管支炎及び、慢性呼吸細気管支炎周囲炎、すなわち汎呼吸細気管支炎である)。	
3	2~8mm大までの小結節で、黄色から灰白色を呈する。(剖検開胸時所見:肺は含気にとみ、過膨張を示し、開胸時の肺の退縮は悪い。経気管支的ホルマリン注入も困難なことが多い)。	
B 組織学的所見		
1	呼吸細気管支壁内のリンパ球浸潤、リンパ濾胞形成などによる壁の肥厚、内腔の狭窄(I型)	
2	呼吸細気管支壁の肉芽形成(ポリープ状の肉芽組織による内腔の狭窄及び閉塞(II型))	
3	呼吸細気管支腔の広範な狭窄及び閉塞(III型)	
4	呼吸細気管支の癒痕形成による狭窄及び閉塞(IV型)	
C 呼吸細気管支病変に続発する病変		
1	病巣より末梢の気腔の過膨張(細気管支肺炎の合併もあり、融合もある)	
2	病巣、周囲の間質、肺胞隔壁、肺胞腔内の泡沫細胞の集簇(Xanthoma)	
3	癒痕形成に伴う気腫性病変がある。	
4	終末細気管支から高位の細気管支、小気管支へと慢性炎症が波及する。	
5	終末像として二次性気管支拡張が広範に起こる。	
以上の所見に基づいて、診断を以下のように定める。		
判定	満足する項目	診断
V	A+B+C	DPB
IV	A(2+3)+C	Possible
III	A(3)	
	A(3)+C	
II	C	Compatible
(厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班 平成7年度研究報告書)		

ちにびまん性に円柱型の気管支拡張をきたした症例の報告もある。このような症例の剖検例の気管支を肉眼的に観察すると、末梢の細気管支の閉塞が存在し、更に閉塞部位の末梢側では過膨張がみられる。

6 画像所見

本症のX線像は、正面像では含気量が増大してX線透過性が亢進し、全肺野にびまん性に直径5mmに至る辺縁のぼけた不規則な粒状影が分布し、両下肺野には拡張した気管支によって形成されるtramlineも認められる。側面像では心後腔、胸骨後腔の透過性が亢進し、正面像と同様にぼけた粒状影がびまん性に認められる。

病変の分布密度の少ない初期には、細気管支狭窄が主病変となり、含気量の増加をみるのみで、粒状影を欠く。病勢が進展し気道狭窄及び閉塞が増加するに伴い、air trappingによる肺の過膨張が生じるため、横隔膜低位などの肺気腫症に類似してくるが、その鑑別ポイントは、肺気腫症に比べ肺血管影が正常に近く、横隔膜は低位であるが弧状

を失わない。更に病状が進行し、呼吸細気管支周辺に炎症が波及すると、特徴的な小粒状影がX線像に投影されることになる。それは直径2～5mmの辺縁のぼけた粒状影として認められる。この粒状影は、他の気管支喘息、慢性気管支炎、肺気腫症などにおいて出現することはないので、本疾患に特徴的な所見で、診断上重要な意義がある。

本症の胸部CTでは末梢の細気管支、肺動脈の分岐に沿って細葉中心性に粒状陰影が存在し、粒状陰影は胸膜との間にわずかの間隙を残して分布し、閉塞狭窄した呼吸気管支より中枢側の細気管支に拡張像が認められる。また肺気腫症にみられるような肺実質の破壊像は認められない。胸部CTにより単純X線像では認めることのできないわずかの粒状陰影や、単純X線像では抽出が不可能な細気管支拡張像を認識することが可能となる。

III 治療指針

表3に2000年に改訂された「DPBに対するマクロライド療法の治療指針」を示す。

表3 びまん性汎細気管支炎 (DPB) に対するマクロライド療法の治療指針
(平成12年1月29日改訂)

マクロライド少量療法はDPBに対する基本療法であり、早期の症例ほどより高い臨床効果が得られることから診断後は速やかにマクロライド少量療法を開始すべきである。なおマクロライド薬のうち、第一選択薬はエリスロマイシン (EM) である。

(投与量及び用法)

EM一日投与量は400または600mgを分2または分3で経口投与する。

(効果判定と治療期間)

1. 臨床効果は2～3ヶ月以内に認められることが多いが、最低6ヶ月間は投与してその臨床効果を判定する。
2. 長期投与により自覚症状、臨床検査所見 (画像、肺機能など) が改善、安定し、重傷度分類で4または5級 (付記1) 程度になれば、通算2年間の投与で終了する。
3. 終了後病状の再燃がみられれば、再投与が必要である。
4. 広汎な細気管支拡張や呼吸不全を伴う進行症例で有効な場合は、通算2年間に限ることなく継続投与する。

(付記)

1. 4級；咳・痰軽度、痰量10ml以下、息切れの程度はH-J II～III、安静時PaO₂は70～79Torrで呼吸器症状のため社会での日常生活に支障がある。
5級；呼吸器症状なし安静時PaO₂は80Torr以上、日常生活に支障なし。
2. マクロライド薬のうち、現在までに本症に対する有効性が確認されているのは14員環マクロライド薬であり、16員環マクロライド薬は無効である。EMによる副作用や薬剤相互作用がある場合、あるいはEM無効症例では、14員環ニューマクロライド薬の投与を試みる。

投与例 1) クラリスロマイシン (CAM) 200または400mg分1又は分2経口投与
2) ロキシスロマイシン (RXM) 150または300mg分1又は分2経口投与

(厚生省特定疾患呼吸器系調査研究班びまん性肺疾患分科会 平成11年度研究報告書)

IV びまん性汎細気管支炎の重症度分類

表 4 に本症の重症度分類を示す。

参考文献

1) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al. : Diffuse panbronchiolitis: a disease of transitional zone of the lung. Chest 83: 63, 1983

2) Fraser RG, Pare JAP, Pare PD, et al. : Diagnosis and Disease of the chest. 3rd ed. WB Saunders, Philadelphia, 1990, p2224

3) Sugiyama Y: Diffuse panbronchiolitis, clinics in chest medicine. In King TE, ed by Bronchiolitis, WB Saunders, Philadelphia, 1983, p765

4) 工藤翔二, 植竹健司, 萩原弘一ほか: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシン少量長期投与の臨床効果—4年間の治療成績. 日胸疾患会誌 25: 632, 1987

5) 山本正彦, 泉孝英, 稲富恵子ほか: びまん性汎細気管支炎の予後. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書, p235, 1993

6) 谷本晋一ほか: 慢性びまん性汎細気管支炎の臨床像. 日胸臨 29: 430, 1970

7) 本間日臣: びまん性汎細気管支炎. 日内会誌 75: 1347, 1986

8) Keicho N, et al. : Contribution of HLA Genes to Genetic Predisposition in Diffuse Panbronchiolitis. Am. J. Respir. Care Med. 158: 846-850, 1998

9) Park H. M, et al. : Association of HLA Class I Antigens with Diffuse Panbronchiolitis in Korean Patients. Am. J. Respir. Crit Med. 159: 528-529, 1999

10) 中田紘一郎, 稲富恵子: 病理組織学的にびまん性汎細気管支炎と診断された症例に関する検討—予後・治療—. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班昭和56年度研究報告書, p25, 1981

11) 工藤翔二ほか: びまん性汎細気管支炎に対するマクロライド系抗生剤の少量長期投与の臨床効果. 日胸疾患会誌 22 (増刊): 254, 1984

12) 山本正彦ほか: びまん性汎細気管支炎に対するエリスロマイシンおよびニューキノロン系薬剤の長期投与の検討—全国集計の検討—. 日胸疾患会誌 28: 1305, 1990

13) 山本正彦ほか: DPB に対するエリスロマイシンの治療効果—二重盲検による検討—. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成2年度研究報告書, p18, 1991

14) Kadota T, Sakito O, Kohno S, et al. : A mechanism of erythromycin treatment in patients with diffuse panbronchiolitis. Am. Rev. Respir.

表 4 びまん性汎細気管支炎の重症度分類

級別	PaO ₂	症状	日常生活における障害の程度
1 級	PaO ₂ 59Torr 以下急性増悪を繰り返す*, もしくは右心不全症状を伴う。	咳、痰が頻発し痰量 50ml 以上。H-J IV ~ V の呼吸困難。急性憎悪を繰り返す、もしくは右心不全症状を伴う。	呼吸器症状により身の日常生活活動に著しく支障がある。
2 級	PaO ₂ 59Torr 以下	咳、痰が頻発し痰量は 50ml 以上。H-J IV ~ V の呼吸困難。	呼吸器症状により身の日常生活活動に支障がある。
3 級	PaO ₂ 60 ~ 69Torr	咳、痰が中等度で痰量は 10ml 以上 50ml 未満。H-J III ~ IV の呼吸困難。	呼吸器症状により家庭内での日常生活に支障がある。
4 級	PaO ₂ 70 ~ 79Torr	咳、痰は軽度で痰量は 10ml 以下。H-J II ~ III の呼吸困難。	呼吸器症状により社会での日常生活に支障がある。
5 級	PaO ₂ 80Torr 以上	軽度の咳、痰。	日常生活活動に支障なし。

* 1年間に2回以上

- Dis. 147: 153, 1993
- 15) 谷口博之, 近藤康博, 滝文男ほか: びまん性汎細気管支炎の気道病態解析—BALF中のインターロイキン8の測定とエリスロマイシン療法の効果. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書, p241, 1993
- 16) 滝沢始, 大川隆行, 伊藤幸治: ヒト気道上皮のサイトカイン産生に及ぼすエリスロマイシンの影響. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成4年度研究報告書, p244, 1993
- 17) Oishi K, Sonoda F, Matsumoto K, et al. : Role of interleukin-8 (IL-8) and an inhibitory effect of erythromycin on IL-8 release in the airways of patients with chronic airway diseases. *Infection and Immunity* 62: 4145, 1994
- 18) 三上正史: 慢性気道疾患の喀痰における好中球エラスターゼの意義とエリスロマイシンの作用に関する研究. *日胸疾患会誌* 29: 72, 1991
- 19) Keichyo N, Kudoh S, Akagawa K, et al. : Antilymphocytic activity of erythromycin distinct from that of FK506 or cyclosporin A. *J. Antibiotics* 46: 1406, 1993
- 20) Keichyo N, Kudoh S, Akagawa K, et al. : Erythromycin promotes monocyte to macrophage differentiation. *J. Antibiotics* 47: 80, 1994
- 21) Tamaoki J, Isono K, Konno K, et al. : Erythromycin inhibits CI secretion across canine tracheal epithelial cells. *Eur. Respir. J.* 5:231, 1992
- 22) Goswami SK, Kivity S, Marom Z: Erythromycin inhibits respiratory glycoconjugate secretion from human airway in vitro. *Am Rev. Respir. Dis.* 141: 72, 1990
- 23) 工藤翔二: DPB患者の予後に関する検討. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成7年度研究報告書, p13, 1996
- 24) Sugiyama Y, Kudoh S, Maeda H, et al. : Analysis of HLA antigen in patients with diffuse panbronchiolitis. *Am. Rev. Respir. Dis.* 141: 1459, 1990
- 25) 中谷龍王, 成井浩司, 野口昌幸ほか: びまん性汎細気管支炎におけるHLA抗原の検討. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班昭和63年度研究報告書, p137, 1989
- 26) 斎木茂樹: DPB臨床診断基準改訂(案)について, 病理所見に関して. 厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班平成7年度研究報告書, p254, 1996

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—塩基多型を中心として

慶長 直人^{1*} 土屋 朋子¹ 中田 光¹ 徳永 勝士²
中田紘一郎^{3**} 田口 善夫^{4*} 吾妻安良太⁵ 工藤 翔二^{5***}

びまん性汎細気管支炎の疾患感受性候補遺伝領域として、HLA-A、B 遺伝子間の S (CDSN; corneodesmosin) 遺伝子と TFIIH (GTF2H4; general transcription factor IIH, polypeptide 4) 遺伝子に挟まれた 200 kb の領域が推定されている。昨年度は、その領域を遺伝子予測プログラムによって解析し、予測されるエクソン部を中心に、網羅的に塩基多型 (SNPs) を探索した。本年度はさらに SNP 探索を進め、最終的に、全領域内の、のべ 30 kb の解析を行い、80 個以上の SNP を同定し、これらの SNP のタイピングを患者群 92 例、対照群 100 例について施行した。その結果、100 名の日本人集団で 20% 以上の頻度で存在する SNPs が全体の 50% 以上を占めた。患者群と対照群での対立遺伝子頻度の単純な比較では、82 個のうち 23 個の SNP が、カイ二乗 p 値が 0.05 以下であった。このことは、この領域の遺伝子変異が互いにかなり強い連鎖不平衡状態にあるためであろうと推測される。その結果、候補領域としては、尋常性乾癬の疾患感受性候補遺伝子のひとつとして以前にクローニングされた、CDSN 遺伝子よりわずかにテロメアよりに位置する STG 遺伝子まで解析する必要性が生じた。本年、新たに共同研究者らにより、GTF2H4 近傍の候補領域内にクローニングされた DPCG1 遺伝子についても、現在 SNP 検索とタイピングを併せて行っている。今後、疾患感受性を直接規定する SNP を分子遺伝学的に推定するために、領域内のさらなる新規遺伝子の同定と、得られた SNPs による連鎖不平衡解析およびハプロタイプ分析が重要なポイントになる。

Wide screening of genetic markers in the critical region for an HLA-related susceptibility gene of diffuse panbronchiolitis

Naoto Keicho¹, Tomoko Tsuchiya¹, Koh Nakata¹, Katsushi Tokunaga²
Koichiro Nakata³, Yoshio Taguchi⁴, Arata Azuma⁵, Shoji Kudoh⁵

1. Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan
2. Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo
3. Division of Respiratory Diseases, Toranomon Hospital
4. Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital
5. Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

Our recent observations suggest that one of the major susceptibility genes for diffuse panbronchiolitis may be located within 200 kb between S and TFIIH loci in the HLA class I region. We extensively searched for new genetic markers in the critical region. More than 80 single nucleotide polymorphisms (SNPs) were identified and then genotyped in 92 cases and 100 controls. Frequencies of minor alleles were higher than 0.2 in the majority of the SNPs. Of the 82 SNPs, 23 showed association with the disease. Novel genes have also been cloned in the critical region. Molecular genetic analysis is underway.

はじめに

日本人のびまん性汎細気管支炎 (DPB) 患者集団では HLA-B54 (対立遺伝子型では HLA-B * 5401) の保有頻度が一般集団に比べ有意に高いこと、韓国人の DPB 患者集団では B54 ではなく、HLA-A11 が DPB と強い関連性を示す²⁾ことから、我々は未知の DPB 感受性遺伝子座が HLA-A 座と B (C) 座との間に位置し、DPB に感受性を示す遺伝子の変異が HLA B54-Cw1-A11 を保有する祖先染色体に生じたという仮説を提唱し、検討を進めてきた。すなわち、該当領域に存在する、周辺のマイクロサテライトマーカーおよび既知の遺伝子の多型性部位を含む計 14 種類の遺伝的マーカーのタイピングを行い、感受性遺伝子座の候補領域を推定した。それは HLA-A, B 遺伝子間の S (CDSN; comeodesmosin) 遺伝子と TFIH (GTF2H4; general transcription factor IIF, polypeptide 4) 遺伝子に挟まれた 200 kb の領域であった³⁾。そこで、昨年度は、さらにこの 200 kb の領域内の機能的遺伝子と遺伝マーカーの存在を検討する目的で、遺伝子予測プログラムにより推定されるエクソン部分を中心に塩基置換 (SNPs) の同定を行ったが、昨年から本年度にかけて、当初目的とする SNP の同定をほぼ完了し、本年度はさらに全検体についてそれらの SNPs のタイピングを施行した。その過程で、CDSN 遺伝子よりわずかにテロメアよりに位置し、以前、尋常性乾癬の疾患感受性候補遺伝子のひとつとしてクローニングされた STG 遺伝子と、共同研究者らによって、新たに GTF2H4 近傍の候補領域内にクローニングされた DPCG1 遺伝子について、SNP 検索とタイピングを併せて施行中である。

対象と方法

1995 年厚生省班診断基準に基づき DPB と確認された DPB 患者 92 例、対照者 100 例を対象としてタイピングを行った。昨年度の報告書で記載したように、GenScan コンピュータ遺伝子予測プログラムを用いて、200 kb の領域の解析を行い、その予測エクソン部分を中心に PCR プライマーをデザインし、初めに、92 症例中 4 例、対象 100 例中 6 例について、それぞれ約 500 bp ずつ増幅し、ABI PRISM 3100 DNA シーケンサー (Applied Biosystems) を用いた直接シーケンス法により決定された塩基配列の相違を SNP の候補とした。それらの結果を基に、症例、対照者全体について、同様な直接シーケンス法に基づくタイピングを実施した。

(倫理面への配慮) 本研究における遺伝子解析に関しては、三省合同の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した当センターの遺伝子解析に係わる倫理委員会の承認を受けている。

結 果

1. 疾患感受性遺伝子候補領域における SNP 解析対象部位の決定と同定

DPB 主要感受性遺伝子候補領域である 200 kb のうち、特にそのほぼ全域をカバーする BAC クローン 53L9 の塩基配列について、GenScan コンピュータ検索を行った結果、12 個の遺伝子の存在する可能性が推定されていたが、これら 12 個のうち 3 個は、レトロトランスポゾンなど分散型繰り返し配列と考えられ、解析から除外した。残りの予測された遺伝子のエクソン部分を中心にゲノム DNA の塩基配列を PCR 直接シーケンス法で決定した結果、平成 13 年度研究終了時点で、82 個の SNPs が確認されている (図 1)。

2. 候補領域内に同定された SNPs の密度、頻度、特色

解析された SNPs は、昨年報告したように 500 bp あたり、平均約 2 個存在し、多い領域では、500 bp あたり 8 個の SNPs が存在した。これらの SNPs の対立遺伝子型は、一般日本人集団 100 名 (200 染色

-
1. 国立国際医療センター
研究所・呼吸器疾患研究部
 2. 東京大学人類遺伝学教室
 3. 虎の門病院呼吸器科
 4. 天理よろづ相談所病院呼吸器内科
 5. 日本医科大学第四内科
- * びまん性肺疾患研究班 研究協力者
 ** 同 分担研究者
 *** 同 主任研究者