

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14年度研究報告書

平成15年3月

主任研究者 貫和敏博

**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14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 14 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 14 年度研究－	1
	主任研究者 貫和 敏博

研究班平成 14 年度経過報告	11
-----------------	----

## 研究報告

共同研究	(班員, 班協力者名)	
画像の評価に関する研究		27
	上甲 剛	
閉塞性細気管支炎の全国調査研究		33
	下方 薫 他	
特発性間質性肺炎	(班員, 班協力者名)	
BALF 中に含まれる蛋白のプロテオーム解析		39
	中田 光 他	
Idiopathic Pulmonary Fibrosis におけるマスト細胞増加の意義：免疫組織学的検討		43
	井上 義一 他	
気道上皮細胞における Matrix metalloproteinase (MMP)-9 誘導に対する S- ニトロソチオール の調節作用		46
	岡本 竜哉 他	
インスリンシグナルと酸化ストレス		50
	馬場 智規 他	
間質性肺疾患における気管支肺胞洗浄液中 MDC, TARC の検討		56
	西岡 安彦 他	
マウス肺線維化モデルにおける ST2 発現に関する検討		61
	田島 俊見 他	
マウスの肺線維症モデルを用いた肺線維化のメカニズムの研究 放射線照射による肺線維化の過程に対する加齢, 遺伝的背景 および他の線維化促進物質との相互作用の検討		67
	大山 健 他	
分子標的治療薬による肺線維症治療の可能性		73
	石井 芳樹 他	
骨髄幹細胞による肺組織修復機序の検討		77
	秋山 健一 他	
特発性肺線維症の早期診断の可能性に関する研究		82
	木村雄一郎 他	

早期の特発性間質性肺炎の病態解析のための胸部 HRCT 値解析と血清マーカー	86	高橋 弘毅 他
High Resolution Computed Tomography において蜂窩肺を示さず，外科的肺生検にて 特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia) と診断された症例の検討	91	榎本 紀之 他
特発性肺線維症患者における術後急性増悪の臨床病理組織学的検討	96	榎本 達治 他
慢性過敏性肺炎の急性増悪についての臨床的検討	101	稲瀬 直彦 他
IPF 治療効果判定のためのツールとしての呼気凝縮液中マーカー測定の意味の検討	104	石井 芳樹 他
間質性肺炎におけるシクロスポリンマイクロエマルジョン製剤 (ネオーラル) の 血中濃度モニタリングに関する検討	107	井上 哲郎 他
健康関連 QOL からみた特発性間質性肺炎の重症度分類—旧重症度分類の妥当性と問題点—	112	杉山幸比古 他
Pirfenidone (S-7701) 無作為化臨床比較第 II 相試験成績の第 2 報 (9 ヶ月間の盲検比較) (班共同研究, 国内大規模臨床試験)	117	吾妻安良太 他
UIP ならびに NSIP における病変部上皮と血管内皮細胞の形質変化	123	武村 民子 他
膠原病関連間質性肺炎における Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の臨床像および予後の検討	128	千田 金吾 他
High Resolution Computed Tomography による Idiopathic Pulmonary Fibrosis と Asbestosis の比較検討	133	審良 正則 他
ARDS における高分解能 CT 所見の予後因子としての有用性について	137	一門 和哉 他
特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ—慢性鳥飼病の組織学的パターンと臨床像の対比—	145	大谷 義夫 他
Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) の HPS1 遺伝子解析	150	河野 修興 他
間質性肺炎肺組織における KL-6 の局在と産生の同定	154	中山 智子 他
肺癌切除例における術後間質性肺炎発症における術前限局性間質性肺炎所見の意味	160	近藤 丘 他
サルコイドーシス		(班員, 班協力者名)
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—データマイニングによる培養成績の解析—	169	渡邊 邦友 他
末梢肺と縦隔リンパ節の常在菌としての <i>Propionibacterium acnes</i> に関する検討	172	石下 郁夫 他
肺の肉芽腫性免疫応答における樹状細胞の役割	179	彌永 和宏 他
抗原繫留によらないマウス肺肉芽腫症モデルの解析	186	西脇 徹 他
サルコイドーシス患者血清における IL-12, IL-18 濃度と疾患活動性について	193	杉崎 勝教 他
Th1 系免疫に関わる遺伝子の変異とサルコイドーシス発症の関連についての解析	196	田中 剛 他

びまん性汎細気管支炎	(班員, 班協力者名)	
エリスロマイシンの抗炎症作用: 包括的遺伝子発現解析から (第一報).....		203
	滝沢 始 他	
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究ーヒトゲノム上の連鎖不平衡構造との関連ー.....		207
	慶長 直人 他	
びまん性汎細気管支炎におけるムチン遺伝子群のプロモーター多型の検討.....		211
	神尾孝一郎 他	
研究成果の刊行に関する一覧表 .....		217

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	所属施設名	郵便番号
主任研究者	貫 和 敏 博	東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野	980-8575
分担研究者	近 藤 丘	東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野	980-8575
〃	杉 山 幸 比 古	自治医科大学呼吸器内科	329-0498
〃	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 病因・病理学	113-0034
〃	吉 澤 靖 之	東京医科歯科大学 呼吸器内科	113-0034
〃	松 島 綱 治	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学	113-0033
〃	滝 沢 始	東京大学医学部附属病院呼吸器内科	113-8655
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学第四内科	113-8603
〃	福 田 悠	日本医科大学第一病理	113-8603
〃	慶 長 直 人	国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部	162-8655
〃	井 上 義 一	国立療養所近畿中央病院臨床研究センター 呼吸不全研究部	591-8555
〃	上 甲 剛	大阪大学医学部保健学科 医用物理学講座	565-0871
〃	河 野 修 興	広島大学医学部第二内科	734-8551
〃	曾 根 三 郎	徳島大学医学部第三内科	770-8503
〃	菅 守 隆	熊本大学医学部附属病院第一内科	860-0811
研究協力者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部第三内科	060-8543
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器アレルギー内科	321-0293
〃	大 田 健	帝京大学医学部 内科	173-8605
〃	武 村 民 子	日本赤十字社医療センター病理部	150-8935
〃	中 田 光	国立国際医療センター研究部 呼吸器疾患研究部	162-8655
〃	千 田 金 吾	浜松医科大学第二内科	430-3192
〃	下 方 薫	名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学	466-8550
〃	渡 邊 邦 友	岐阜大学医学部附属嫌気性菌実験施設	500-8705
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	632-0015
〃	小 橋 陽 一 郎	天理よろづ相談所病院病理学	632-8552
〃	杉 崎 勝 教	大分医科大学第三内科	879-5593

## びまん性肺疾患研究班 住所録 [平成14年度]

所 属 住 所	電話番号	FAX 番号	e-mail
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8534	022-717-8549	toshinkw@idac.tohoku.ac.jp
宮城県仙台市青葉区星陵町 4-1	022-717-8521	022-717-8527	t-kondo@idac.tohoku.ac.jp
栃木県河内郡南河内町薬師寺 3311-1	0285-58-7349	0285-44-3586	sugiyuki@jichi.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5964	03-5803-0123	eishi.path@tmd.ac.jp
東京都文京区湯島 1-5-45	03-5803-5950	03-5803-0167	yoshizawa.pulm@tmd.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5841-3431	03-5684-2297	koujim@m.u-tokyo.ac.jp
東京都文京区本郷 7-3-1	03-5800-8826	03-5800-8826	TAKIZAWA-PHY@h.u-tokyo.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131 (7309)	03-5802-8134	a-azuma@nms.ac.jp
東京都文京区千駄木 1-1-5	03-3822-2131 (5255)	03-5685-3067	fukuda@nms.ac.jp
東京都新宿区戸山 1-21-1	03-3202-7181 (2876/2873)	03-3207-1038	keicho@ri.imcj.go.jp
大阪府堺市長曾根町 1180	072-252-3021	072-251-1372	giichi@kch.hosp.go.jp
大阪府吹田市山田丘 1-7	06-6879-2560	06-6879-2560	johkoh@sahs.med.osaka-u.ac.jp
広島県広島市南区霞 1-2-3	082-257-5195	082-255-7360	nokohno@hiroshima-u.ac.jp
徳島県徳島市蔵本町 3-18	088-633-7126	088-633-2134	ssone@clin.med.tokushima-u.ac.jp
熊本県熊本市本荘 1-1-1	096-373-5149	096-371-0582	suga@gpo.kumamoto-u.ac.jp
北海道札幌市中央区南一条西 16 丁目	011-611-2111 (3241)	011-613-1543	htaka@sapmed.ac.jp
栃木県下都賀郡壬生町北小林 880 番地	0282-87-2151	0282-86-5080	ishiiysk@dokkyomed.ac.jp
東京都板橋区加賀 2-11-1	03-3964-1211 (1583)	03-3964-5436	kenohta@med.teikyo-u.ac.jp
東京都渋谷区広尾 4-1-22	03-3400-1311 (2852)	03-3409-1604	tamiko-7540@pop06.odn.ne.jp
東京都新宿区戸山 1-21-1	03-3202-7181	03-3202-7364	knak@ri.imcj.go.jp
静岡県浜松市半田山 1 丁目 20-1	053-435-2263 053-435-2264	053-435-2354	chidak11@tm.hama-med.ac.jp
名古屋市昭和区鶴舞町 65	052-744-1918	052-744-2175	kshimo@med.nagoya-u.ac.jp
岐阜県岐阜市司町 40	058-267-2342	058-265-9001	kuni@cc.gifu-u.ac.jp
奈良県天理市三島 200	0743-63-5611	0743-62-5576	ytaguchi@tenriyorozu-hp.or.jp
奈良県天理市三島 200	0743-63-5611 (8774)	0743-62-1903	kobashiy@tenriyorozu-hp.or.jp
大分県大分郡狭間町医大ヶ丘 1-1	097-586-5814	097-549-6502	sugisaki@oita-med.ac.jp

# 総括研究報告

—平成14年度研究—

# 総括研究報告

主任研究者 貴和敏博  
東北大学加齢医学研究所

## I. 新規研究班の戦略

「びまん性肺疾患調査研究班」においてはサルコイドーシス、特発性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎の3疾患を対象疾患とし、過去25年以上に渡り全国の研究者を班員として研究が推進されてきた。これらの研究成果をもとに、本新規研究班を組織するにあたっては、いくつかの基礎的資料の整備と、それに基づいた研究展開を戦略として考慮した。

その第一点はHRCTによる肺病態の疫学的検討である。従来間質性肺炎は対人口10万人で3~4人と報告されていたが、約10年前の米国地域調査ではこの約10倍の値が報告された。高齢化社会を控え、日本における地域HRCT調査は今後の公衆衛生資料として重要なものである。HRCTを使用すれば肺線維症と肺気腫性変化を同時に調査しうる点でも有利である。本調査は「呼吸不全調査研究班」とも共同で研究展開することが計画されている。

第二点は、20世紀後半に急速に進歩した研究である肺画像診断と、その表裏をなす肺病理組織像の理解である。この流れは急速に研究展開されつつあるゲノム研究やmicroarray技術によりさらなる展開が期待されている。そのために必要な準備は生検肺や末梢血DNA抽出検体使用のための倫理的配慮に基づく研究展開である。本研究班においては、かかる検体取り扱いの共通文書が各研究班員の施設倫理委員会で認められ、共同使用が可能になれば、次世代研究の大きな展開に寄与するところが大きい。かかる基礎的準備を班研究として準備することも新規研究班の初年度の大きな課題である。

第三点は、共同研究の一典型としての多施設臨床試験である。ことに対象疾患の一である特発性間質性肺炎に関しては、従来症例数不十分のため、前向き、二重盲検の臨床試験は困難とされてきた。しかし前研究班を中心とするpirfenidone臨床試験は、患者選択基準に特徴を持たせ、pirfenidoneによる線維症進行抑制と、急性増悪予防に有意な結果をえた。EBMに基づく治療が広く要求されるなか、現在汎

用されながら十分なエビデンスのないステロイド剤や新たな使用が広がりつつあるシクロスポリンなど、医師主導臨床試験の円滑な運用によるエビデンスの蓄積とそれを基にしたガイドライン化の継続的な努力が必要である。

これらを基本戦略とし、対象3疾患ともに新たな研究展開を推進していく必要がある。第一点は線維化肺に関しても、一部に家族性が明らかになっている遺伝子異常(HSP1~4遺伝子、SP-C遺伝子など)を中心に、動物モデルも加味した研究展開が必要である。第二点はサルコイドーシスにおける免疫要因としてのプロピオニバクテリウムの証明と、単なる除菌に加えた免疫病態改善に向けた治療法開発の展開である。第三点は、東アジア民族における病態としてのびまん性汎細気管支炎病態に関係する気道上皮細胞遺伝子異常の解析である。その具体的研究展開は以下に示すとおりであるが、班員が一丸となり成果を達成することが大いに期待される。

## II. 研究要旨：

### 【特発性間質性肺炎】

本年度は特発性間質性肺炎(IIPs)の新しい診断基準に基づいた疫学調査病因・病態研究を組織し、その診断基準に基づいた新たな臨床診断指標の開発、およびその分子病態の解明を目指した研究をおこなった。この新しい疾患概念によって、難治性である特発性肺線維症(IPF)の特異性が従来より一層鮮明となり、IPFの早期診断、およびその早期段階での新しい治療法・治療薬の開発の必要性が認識されることとなった。臨床診断上きわめて重要な画像所見に関しては、新しい画像解析装置の開発もこころみられた。また、全国で得られる組織検体を共同で保管し、多方面からの解析を執り行なう試みの準備段階としての検体収集の共通ガイドライン(説明と同意、遺伝子解析等)を作成した。

### 【サルコイドーシス】

サルコイドーシスは、P.アクネスの常在性と組織

間における P. アクネスの差異が解析され、患者の免疫反応異常が疾患原因となる可能性が示された。その結果は疾患モデルによっても類似性を持って示された。懸案であった新しい治療指針の策定が終了し、続いて診断基準を目標とした疾患活動性の新しい指標をもとめるころみが行なわれた。

#### [びまん性汎細気管支炎]

びまん性汎細気管支炎の HLA 関連疾患感受性遺伝子候補領域 200 kb 内に、100 個以上の SNP が同定され、その連鎖不平衡に関わるブロック構造が明らかにされた。またその候補領域の中に新たな遺伝子がクローニングされた。またジーンチップを用いた包括的な評価から、気道上皮細胞株に対するエリスロマイシンの処理により、発現が増強する遺伝子と減弱する遺伝子が見出され、抗炎症作用の機構解明の可能性が示された。

分担研究者：近藤丘（東北大学加齢医学研究所）、杉山幸比古（自治医科大学）、江石義信（東京医科歯科大学）、吉澤靖之（東京医科歯科大学）、松島綱治（東京大学医学部）、滝澤始（東京大学医学部）、吾妻安良太（日本医科大学）、福田悠（日本医科大学）、慶長直人（国立国際医療センター研究所）、井上義一（国立療養所近畿中央病院臨床研究センター）、上甲剛（大阪大学医学部）、河野修興（広島大学医学部）、曾根三郎（徳島大学医学部）、菅守隆（熊本大学医学部）

### A 研究目的

平成 14 年度は初年度であり、工藤班までの特発性間質性肺炎、びまん性汎細気管支炎、サルコイドーシスに関わる研究計画を継続・発展させることを意図すると共に、より診断・治療などを介して臨床応用が可能であることを目標とした。具体的には工藤班からの引継ぎとして、第 4 次診断基準改訂、およびそれに基づいた診断と治療のためのガイドラインを完成し、IIPs およびサルコイドーシスに関しては、新しいシステム下の個人票の作成もあわせて改訂した。基礎的な病因・病態解明にはより高度な新しい手法を用いて、臨床応用可能性を追求した。

### B 研究方法

3 疾患について、臨床的研究課題に関しては、主に臨床検査成績の解析や臨床検体を用いた病理学的手法を、基礎的な病因・病態解明には細胞分子生物学的手法を用いた。結果と考察においてそれぞれの手法について略記した。

### C & D 結果と考察

#### [特発性間質性肺炎]

##### 1) 疫学的調査研究

##### ① IIPs の疫学調査準備：

本研究における肺生検検体の班員共同研究促進のため、検体の取り扱いの班研究としての共通ガイドライン（説明と同意、遺伝子解析等）を作成した。今後はこれを元として検体の共同の解析を進めることによって、同一患者の臨床情報とその臨床病理検体上の基礎的情報を比較することによって病態解析研究を展開する。

##### ② CT 検診を用いた肺気腫・間質性肺炎の疫学調査：

マルチスライス CT では 2mm 以下の thin-slice で 1 回息止め下に撮影が可能であり、これを用いた肺癌検診のデータより肺気腫、慢性間質性肺炎の早期病変の検出及び有病率の同定を目的とした検討を行う。各種間質性病変の CT 像のコンピュータを用いた定量評価；ボリュームヒストグラム法を用いて各種間質性肺疾患において 3 種の特徴量（Contrast, Entropy, Variance）の算出を行い、その傾向を比較した。また、Non-specific Interstitial Pneumonia (NSIP) 6 症例におけるステロイド投与前後の特徴量の変化を検討した。その結果、ボリュームヒストグラムを用いた特徴量解析による自動診断の可能性が示唆された。また、薬剤投与前後における特徴量の変化が、薬剤の有効性評価に対する客観的指標となる可能性を示した。

##### ③ 閉塞性細気管支炎の全国調査研究：

閉塞性細気管支炎は比較的まれな疾患と考えられてきており、これまでは慢性関節リウマチ患者や全身性エリテマトーデス患者をはじめとする膠原病や自己免疫疾患の患者において報告されてき

た。しかし、近年、骨髄移植や心肺移植が盛んになるにつれ、閉塞性細気管支炎の合併が高率に発生し、しかもきわめて難治性であることが世界的に問題となっている。今後、国内においても移植に伴う肺合併症としての閉塞性細気管支炎の研究はきわめて重要であると考えられるが、これまでに我が国における閉塞性細気管支炎の実態調査研究はなく、びまん性肺疾患調査研究班のテーマのひとつとして重要である。本研究ではその準備段階としての調査内容項目の妥当性を検討した。

## 2) 分子細胞病態

### ① 気管支肺胞洗浄液のプロテオーム解析：

ヒトの気管支肺胞洗浄液 (BALF) の上清には、気管、気管支、肺胞を覆う粘液中のタンパクが含まれており、肺に特異的に発現している蛋白を含んでいるため、呼吸器疾患領域の病因蛋白の検索や病態の解析には極めて優れた生体試料である。また、呼吸器疾患の診断に際して、BALFの採取は広く行われており、BALF蛋白のプロテオーム解析が進めば、ヒトゲノム塩基配列データベースとのデータリンクにより、呼吸器疾患の病因・病態に関する研究が飛躍的に進展することが予想される。このBALF上清中に含まれているタンパクに着目し、健常者のBALF上清と血漿を精製、濃縮後に得られたタンパクを二次元電気泳動に供し、今後の解析の基礎を確立した。

### ② Idiopathic Pulmonary Fibrosis におけるマスト細胞増加の意義：

肺組織中でマスト細胞の役割を検討するためにIPF肺組織 (n=14)、コントロール肺組織 (n=10) を用い、マスト細胞と筋線維芽細胞、肺胞II型上皮細胞等との関係について免疫組織学的に検討した。IPFでは肺組織中でbFGF陽性マスト細胞がコントロールに比べ有意に増加し (p<0.05)、その多くはchymase陰性であった。IPFでは $\alpha$ -smooth muscle actin (SMA) 陽性の筋線維芽細胞、肺胞II型上皮細胞および肺胞マクロファージが増加しており (p<0.05)、これらの細胞はbFGFのレセプターであるFlgを発現していた。マスト細胞はbFGFとそのレセプターを介して肺胞II型上皮細胞、筋線維芽細胞を含む間質細胞の増加あるいは活性化に関与し

ている事が示唆された。

### ③ MMP-9 誘導に対するS-ニトロソチオール調節作用：

気道上皮やマクロファージなどにより産生される一酸化窒素 (NO) は、炎症メディエーターとして機能しており、とりわけS-ニトロソチオール (RSNO) は蛋白の生理活性を調節するとして注目されている。ヒト気道上皮細胞を種々のNO放出試薬の存在下でTNF $\alpha$ にて刺激し、MMP-9の活性およびmRNAの発現を測定した結果、MMP-9の誘導はRSNOにより濃度依存性に抑制され、その誘導に中心的な役割を有するNF- $\kappa$ Bの核へのtranslocationもまた著明に抑制された。以上よりRSNOは気道上皮細胞においてNF- $\kappa$ Bの活性化経路、ひいてはMMP-9の誘導を抑制し、このことはNOの抗炎症作用の一つの機序と考えられた。

### ④ 肺の線維化とインスリンシグナルの異常：

線虫の長寿変異体である*daf-2*の遺伝的および分子生物学的解析の結果、インスリン様受容体遺伝子に長寿命遺伝子変異が発見された。本研究で我々は、*daf-2*線虫の長寿命変異と相同の変異をマウスインスリン受容体遺伝子に導入したノックインマウス (インスリン受容体変異マウス) を作製した。このインスリン受容体変異マウス高酸素負荷、パラコート、プレオマイシン投与のいずれの酸化ストレスに対しても強い耐性を示した。この結果は哺乳類 (マウス) においても、インスリンシグナルの異常が酸化ストレス耐性を高めることを示すもので、線虫から哺乳類までの高等多細胞生物に保存された普遍的シグナルの存在を明らかにした。

### ⑤ 間質性肺疾患における気管支肺胞洗浄液中MDC, TARCの検討：

間質性肺疾患におけるmacrophage-derived chemokine (MDC), thymus and activation-regulated chemokine (TARC)の関与を検討する目的で、好酸球性肺炎 (EP) 18症例、特発性間質性肺炎 (IIP) 8症例、BOOP8症例、サルコイドーシス8症例、過敏性肺臓炎8症例および健常人7例の気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中のMDCおよびTARCをELISA法にて測定した。さらに肺胞マクロファージ (AM)

を採取し、MDC 産生を RNA レベルおよび蛋白レベルで解析した。その結果 EP 症例の BALF 中にのみ MDC (13/18 症例)、TARC (9/18 症例) の上昇が認められた。一方、その他の間質性肺疾患患者 BALF 中には、MDC、TARC は検出されなかった。EP 症例の AM 上清中には、健常人の AM に比較して高濃度の MDC が検出され、有意に高い MDC mRNA が発現していた。以上から、EP における肺局所への炎症細胞浸潤にはケモカインとして MDC、TARC、特に MDC の関与がしており、AM が MDC 産生を介して重要な役割を果たしていることが示唆された。

⑥ マウス肺線維化モデルにおける ST2 発現に関する検討：

肺の線維化亢進過程では Th2 サイトカインが優位であるとの報告があるが、明確な結論はでない。我々はブレオマイシン (BLM) 肺線維化モデルにおける Th1/Th2 サイトカインバランスと Th2 特異的に発現する ST2 との関連を検討した。BLM 感受性で強い肺線維化を来す C57BL/6 マウスと BLM 耐性の Balb/c マウスに BLM (5mg/kg) を気管内投与して肺組織の ST2、IL-4、IL-5、IFN- $\gamma$  mRNA の経時的な発現を RT-PCR 法で比較検討した。C57BL/6 では IL-4/IFN- $\gamma$  と IL-5/IFN- $\gamma$  が線維化開始期である Day 7 において Balb/c と比較し有意に高値を示した。また、C57BL/6 での ST2 は day 7～21 に発現増強を認め、その発現量は IL-5 の発現量とヒドロキシプロリン量に相関した。以上の結果から BLM モデルにおける肺線維化には Th2 にシフトしたサイトカインバランスと ST2 遺伝子の発現増強が関与している可能性が示唆された。

⑦ マウスの肺線維症モデルを用いた肺線維化のメカニズムの研究：

C57BL/6 マウスを用いてシリカによる肺の線維化で PDGF が重要であることを以前報告したが、ヒトの放射線肺炎でも同サイトカインが重要であることが報告されている。今回 10Gy と 15Gy の設定で照射を施行し、BALF、病理学的な所見、生化学的な線維化の指標 (ヒドロキシプロリン) について評価した。照射後 8 週までで胞隔炎を確認し PDGF の発現も確認したが、その後の線維化にはさ

らに時間的・遺伝的な側面での解析が必要と考えられた。

3) 分子・遺伝子治療および再生機序

① 分子標的治療薬による肺線維症治療の可能性：

分子標的治療薬の肺線維症治療応用の可能性を探るためブレオマイシン肺線維症モデルを用いて EGF receptor tyrosin kinase (TK) inhibitor AG1478 および PDGF receptor TK inhibitor AG1296 の作用を検討した。In vitro でこれらの薬剤はそれぞれのリガンド刺激による線維芽細胞増殖を抑制した。また、両薬剤は、マウスモデルで BLM による肺線維化を著明に抑制した。これらの分子を標的とする同効の薬剤が、すでに抗悪性腫瘍薬として臨床使用されており、抗線維化薬としての肺線維症に対する応用の可能性が期待されたが、一方、これらの薬剤による急性肺傷害や間質性肺炎の発症が報告されており、そのメカニズムを十分に解明する必要がある。

② 骨髄幹細胞による肺組織修復機序の検討：

本研究では、肺炎症後の肺組織修復過程における肺胞毛細血管再生のメカニズムを解明することを目標とした。まずドナー細胞として GFP マウス由来の細胞を用い、これをあらかじめ骨髄抑制をかけたマウスに静脈注射することで、生着した新しい骨髄由来の細胞の動態を、緑の蛍光色素を追うことで検討可能となった。骨髄由来細胞が血管内皮細胞へ分化するかどうかを検討したところ、ブレオマイシンによる肺炎症を起こしていない肺ではほとんど骨髄由来の血管内皮細胞を検出できなかったのに対し、ブレオマイシンで炎症を起こした肺切片では多くの視野で骨髄由来血管内皮細胞を認めることが出来た。

4) 早期 IPF に対する診断の確立

① IPF の早期診断の可能性：

特発性肺線維症 (IPF) は原因不明で慢性かつ進行性で高度の線維化を来す疾患であり、予後は悪い。IPF になる可能性のある間質性肺炎 (特発性、無症状、HRCT で蜂巢肺病変の存在) いわゆる特発性肺線維症の早期診断について検討した。健康診断などの胸部レントゲン写真で偶然に異常陰影を指摘

され、HRCTで蜂巢肺を伴う線維化病変のみられたHugh-Johns1度の患者11人(無症状群)と咳・息切れを主訴に受診し、HRCTで蜂巢肺を伴う線維化病変のみられたHugh-Johns2度の患者12人(有症状群)において、初診時における血清マーカー(SP-D, KL-6, LDH)、肺機能検査、血液ガス分析について比較検討した。またSP-D、KL-6とHRCTでの蜂巢肺病変の面積比の関連性についても検討した。無症状群ではSP-Dのみ有意に上昇し、有症状群ではSP-DとKL-6が上昇していた。SP-Dのみ上昇している群ではSP-DとKL-6が上昇している群に比べてHRCTで有意に限局した蜂巢肺病変がみられた。特発性肺線維症の早期診断のスクリーニングにおいて血清SP-Dが有用である可能性が示唆された。

② 特発性間質性肺炎早期病変検出システムの開発に関わる研究：

特発性間質性肺炎において、線維化病巣は非可逆的变化であるため、線維化の軽い早期の段階での治療対策が重要である。そこで、早期診断法の確立のためには胸部CT所見と血清マーカー(SP-A, SP-D, KL-6)が有望と考え検討中である。初年度の予備的検討では、CT値解析によって、早期病変を定量化できる可能性が示唆された。また、早期の段階で既に血清マーカーが陽性を示す症例が比較的高い頻度で存在することが示唆された。

③ HRCTにおいて蜂窩肺を示さず外科的肺生検にてIPF/UIPと診断された症例の検討：

特発性肺線維症(IPF/UIP)の早期像については不明な点が多い。そこでHRCTにおいて蜂窩肺を示さず外科的肺生検にてIPF/UIPと診断された症例について、HRCT上の蜂窩肺を示した症例と比較検討を行った。HRCT上の蜂窩肺群は早期IPF像を示唆している可能性が高く、また蜂窩肺群に比しその経過は良好であると考えられた。

5) 急性増悪の臨床的検討

① 慢性過敏性肺炎の急性増悪についての臨床的検討：

急性増悪をきたした慢性過敏性肺炎の臨床像について検討した。対象は1999年から2002年まで

の4年間に急性増悪のため入院となった慢性過敏性肺炎患者6例であり、病型は鳥飼病5例が潜在性発症型、夏型1例が再燃症状軽減型であった。急性増悪は慢性過敏性肺炎の症状発現後5年から12年に発症しており、急性増悪の契機は鳥接触の再開が1例、羽毛ふとん使用が1例、肺血栓塞栓症が1例、発症時住宅への転居1例であり他は不明であった。急性増悪後は全例においてパルス療法を含むステロイドの投与がなされたが5例が死亡した。剖検肺が検討できた2例においてはいずれもびまん性肺胞障害(DAD)を認め1例は特発性肺線維症(IPF)と鑑別が困難であった。

② 呼気凝縮液中マーカー測定によるIPF治療薬効果判定：

特発性肺線維症(IPF)の病勢および治療効果を反映するマーカーを見出し、測定法を確立する目的で、IPF症例および対照健常者より呼気凝縮液Exhaled Breath Condensate (EBC)を採取し、NO代謝産物(nitrate+nitrite)の測定を行った。IPFでは、EBC中NO代謝産物は健常者と比較し有意に上昇しており、一部の症例ではN-acetylcystein (NAC)吸入後低下した。EBCによりIPFの病勢や活動度、また各種治療薬により変化しうるマーカーを確立できれば各種治療薬臨床試験時の効果判定の一助として有用であると考えられる。

③ 間質性肺炎のシクロスポリン(ネオーラル)血中濃度モニタリングについての検討：

間質性肺炎のシクロスポリン(ネオーラル)血中濃度モニタリングについての検討(田口)

IP症例計7例においてネオーラル服用後4時間のAUC(AUC<sub>0-4</sub>)を測定し、採血時間との相関性について検討した。AUC<sub>0-4</sub>と各採血時間における血中濃度との相関は、服用2時間後の血中濃度(C<sub>2</sub>)がr<sup>2</sup>=0.71ともっとも高く、トラフ値ではr<sup>2</sup>=0.33にとどまった。

6) 重症度の再評価

① 健康関連QOLからみた特発性間質性肺炎の重症度分類：

特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia: IIP)の現行(旧)重症度分類および新重

症度分類案の妥当性・問題点を、SF-36 質問表を用いて QOL の面から評価した。対象は当院外来通院中の IPF 患者 29 例で、SF-36 の結果は 8 つのサブスケールのうち 7 項目で国民標準値より低値を示し、身体・精神面の QOL 低下が示唆された。これらと臨床検査値との相関を検討したところ、%VC、%DLco は多くの項目と相関を認めたが、LDH、KL-6 はいずれの項目とも相関を認めなかった。安静時の PaO<sub>2</sub> により決定される旧重症度分類、およびこれに 6 分間歩行負荷時の SpO<sub>2</sub> 低下、%VC、画像所見、血清マーカー (LDH、KL-6、SP-A、SP-D) を加味した新重症度分類案では、新重症度分類案で SF-36 の結果とより強い相関を認めた。結論として、主に予後の面から改訂された新重症度分類案であるが、QOL の面からも現行のものに比し有用であると考えられた。

#### 7) IPF と IIPs 関連疾患

① UIP ならびに NSIP における病変部上皮と血管内皮細胞の形質変化：

特発性間質性肺炎の再生上皮や血管内皮細胞の構築改変に伴う形質の変化を明らかにするため UIP 25 例、NSIP 9 例のパラフィン切片を用い、上皮について CC10、CK 14、17、SP-A、KL-6 の発現を、また血管内皮細胞について von Willbrand 因子 (vWf) とトロンボモジュリン (TM) の発現を検討した。UIP の蜂窩肺野では円柱状、立方状上皮は頻度の高い順に CC10、CK 17、14、SP-A を発現し、CK 17、14、CC10 陽性である。一方、NSIP の立方上皮は主に SP-A 陽性である。血管内皮に関しては蜂窩肺野では TM 陽性内皮の減少と vWf 陽性内皮の血管の増加がみられ、NSIP 病変部では TM 陽性の毛細血管内皮が主体である。以上より UIP 蜂窩肺野や線維芽細胞巣では CK 17、CC10 発現細胞が上皮の修復に関与し、血管内皮もまた気管支動脈系循環が肺動脈循環と吻合・置換していくことを示唆する。

② 膠原病関連間質性肺炎における Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) の臨床像および予後の検討：

膠原病関連間質性肺炎 (IP-CVD) 症例の外科的肺生検所見を組織型別に分類し、nonspecific

interstitial pneumonia (NSIP) の臨床的特徴および予後を比較検討した。また同時に原因不明の間質性肺炎 (IIP) 症例とも比較を行った。その結果 NSIP は IP-CVD においては最もよくみられる組織型であり、予後については IIP とは異なり NSIP と usual interstitial pneumonia (UIP) との間に差はみられなかった。以上より IP-CVD の病理組織型別の臨床像および予後は、IIP での結果とは異なり、臨床における病理組織型分類の意義について今後更に検討して行く必要があると思われる。

③ 特発性間質性肺炎に対する慢性鳥飼病の位置づけ—慢性鳥飼病の組織学的パターンと臨床像の対比：

慢性鳥飼病は特発性肺線維症 (UIP/IPF) と誤診されることが多いため、慢性鳥飼病の臨床病理学的特徴を明らかにする研究を行った。外科的肺生検を施行した慢性鳥飼病 26 例の組織像を特発性間質性肺炎群 (IIPs) の組織学的分類に準じて分類し、臨床像と対比した。26 例中 7 例は Cellular NSIP パターン、8 例は Fibrosing NSIP パターン、11 例は UIP パターンに分類された。Cellular NSIP パターンの多くは再燃症状軽減型であり、UIP パターンでは全例潜在性発症であった。UIP パターンに分類された 11 例中 8 例は、当科受診前に UIP/IPF と診断されていた。特異抗体は Cellular NSIP パターンの 85.7% 陽性であったのに対し、UIP パターンでは 18.2% にのみ陽性であった。ステロイド治療への反応は、Cellular NSIP パターンでは良好だったが、UIP パターンでは不良であった。UIP パターンを示す慢性鳥飼病は、UIP/IPF と誤診されることがあるので、詳細な問診聴取と抗原添加リンパ球増殖試験、吸入誘発試験などで診断すべきであると思われる。

④ Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) の HPS1 遺伝子解析：

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は稀な常染色体劣性遺伝性疾患で、肺線維症を高率に発症する。胸腔鏡下肺生検組織より抽出した mRNA の検討で HPS1 遺伝子のスプライス供与部位の変異を認め、それに由来するスプライス異常と考えられる新たな mRNA の配列異常を認めた。今回の遺伝子異常

の検討することによって、肺線維症を認める特発性肺線維症の発症機序解明に、多大な貢献をなすものと考えている。

⑤ 間質性肺炎における KL-6 の局在と産生の同定:

免疫組織化学 (IHC), 免疫電顕 (IEM), in situ hybridization (ISH), western blot (WB), ELISA 法により KL-6 の局在と産生を検討した。IHC では健康肺で II 型上皮と気管支上皮の内腔側表層に弱陽性であったが, IP では I 型, II 型上皮の内腔側表層と細胞質に強い陽性像を示し, 再生性気道上皮内腔側表層にも連続性に染色された。気管支上皮基底で広く用いられている KL-6 の肺組織中の局在, 産生細胞, 蛋検討を行なった。細胞にも陽性像を認めた。ISH では IP の再生上皮に KL-6mRNA の発現を認め, IEM では II 型上皮の粗面小胞体に陽性を認めた。WB では IP で有意な蛋白増加を確認した。血清値との比較では蛋白量とほぼ相関していた。これらより, IP では KL-6 が主に II 型上皮で産生される事が確認され, 健康例と比較して局在が変化するのみでなく, 局所の蛋白産生も増加することが確認された。KL-6 の局在と産生は明らかに健康例と異なっており, KL-6 が有用なマーカーである事の傍証と考えられた。

[サルコイドーシス]

1) 病因の解析

① 末梢肺と縦隔リンパ節に常在するアクネ菌に関する検討:

末梢肺およびリンパ節に *P. acnes* (アクネ菌) が常在しうるか否かを検証するため, VATS 法により上気道を経由することなく直接採取された末梢肺組織および外科的に切除された肺・胃・大腸の所属リンパ節からの細菌培養を試みた。末梢肺の 56%, 肺所属リンパ節の 73% から本菌が分離され, その大部分は *P. acnes* が単独で分離された。胃および大腸の所属リンパ節からも本菌は分離されたが, それらは腸内細菌を中心とした多量のお他菌種の分離を伴っていた。さらに, 各種正常臓器分離株間に遺伝子的差異があるか否かを RAPD 法により解析したところ, それぞれの臓器から分離された株は臓器ごとに異なる遺伝子型を有していた。以上の結果より, アクネ菌は皮膚や腸管だけでなく肺や

リンパ節にも常在しており, それらは臓器ごとに異なる遺伝子型を有していることが示唆された。肺や縦隔リンパ節のサルコイドーシス病変は, 宿主の本菌に対する過敏性免疫反応を背景に, 局所に常在するアクネ菌の異常増殖が引き金となって形成されている可能性がある。

② 抗原繫留によらないマウス肺肉芽腫モデルの解析:

*P. acnes* の反復免疫により誘導される Th1 型マウス肺肉芽腫モデルの発症機構を解明するべく, 1) 正常マウス肺での *P. acnes* の存在, 2) 正常肺所属リンパ節で成立している *P. acnes* に対する免疫応答, 3) 肺外増殖した *P. acnes* 感作リンパ球が循環血流由来を経て肺肉芽腫を誘導し得ることを, 免疫学的手法を用いて示した。このマウス肺肉芽腫モデルは, 肺内に抗原繫留せずに病変を誘導する点で従来の動物モデルとは大きく異なり, 原因不明間質性肺疾患の病態解明に向けた新たな糸口となることが期待される。

2) 臨床診断

① サルコイドーシスの診断に関する検討:

眼科で眼サ症を疑われ当科を受診した 46 名の患者を対象として, ツ反,  $\gamma$ -グロブリン, sACE, 血清リゾチーム, ガリウムシンチグラフィ, 気管支肺胞洗浄を行った。sACE 正常, ツ反陽性の患者が 11 名, ツ反が陰性であったが全体の陽性項目が二項目以下だった患者は 3 名で合わせて 40 名中 14 名 30% が臨床診断から脱落した。24 名のこれらの患者は全員 TBLB または前斜角リンパ節生検で組織学的な診断がついた。この結果から眼サ症では sACE の診断感度が低いことが示された。また, 新しい疾患活動性の指標の探索として, サ症患者 40 名と正常対照 20 名の血清 IL-12 p40 と IL-18 を ELISA 法で測定した。その結果, 末梢血中 IL-12p40 と IL-18 濃度はサ症患者で各々  $122 \pm 114$ ,  $228 \pm 217$  pg/ml で正常対照に比べ有意に増加していた。これらの値は相互に正の相関関係がありまた sACE とも相関していた。今後これらの値がサ症の臨床病態とどのような関連が有るか検討していく。

### [びまん性汎細気管支炎]

#### ① びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究:

びまん性汎細気管支炎のHLA関連疾患感受性遺伝子候補領域200 kb内に、100個以上のSNPが同定され、その連鎖不平衡に関わるブロック構造が明らかにされた。またその候補領域の中に新たな遺伝子がクローニングされた。びまん性汎細気管支炎の疾患感受性候補遺伝領域200 kbを探索した結果、100個以上のSNPsが同定された。候補領域の中には、特に連鎖不平衡の強い領域が80 kbに渡って存在し、複数のSNPは疾患と有意な関連を示した。一方、領域内に新たな遺伝子がクローニングされ、構造上、膜型ムチンと推測された。

#### ② エリスロマイシンの抗炎症作用:

びまん性汎細気管支炎に対する特効的効果から、その作用機構が注目された14員環マクロライド系抗生物質の抗炎症作用の機構を明らかにするため、ヒト気道上皮細胞BET-1Aを標的細胞として、エリスロマイシンの遺伝子発現への作用を、ジーンチップを用いて包括的に評価することを試みた。その結果エリスロマイシンの処理により発現が増強する遺伝子と減弱する遺伝子を確認することができた。

## E 結論

### [特発性間質性肺炎]

特発性間質性肺炎に関しては、新しい診断基準が策定され、さらに診断と治療のためのガイドラインを準備した。これらの新しい診断基準と治療指針から、国内医療機関における、これらの難解な疾患群に対する理解を深めることに寄与することが期待される。また、なかでも治療に奏効しにくい特発性肺線維症(IPF)に関しては、疫学的調査に基づく検診制度を確立する必要が求められていることから、画像診断を自動化する試みや、患者血清マーカーを指標としたスクリーニングをする試みは、治療反応が期待される早期段階の患者診断を可能にすることが期待される。現在治療が困難なこれらの疾患群に関してはその病態の基礎的解明は理想的な分子標的治療の開発に不可欠である。病理検体を共同で集積する準備は実現に向けて確

実にすすんでおり、今後遺伝子産物やプロテオーム解析を進めることによって、基礎的情報と臨床情報との比較検討をおこない、その病態解析を促進することが予想される。

### [サルコイドーシス]

サルコイドーシスにおいては、すでに治療指針策定が終了し、さらに診断のためのガイドライン策定を進める。本研究班によるPropionibacterium属の病因的追求は、常在菌に対する自己免疫異常の可能性が示され、その病態機序解明によって治療・予防に多大な貢献を果たすことが期待される。

### [びまん性汎細気管支炎]

びまん性汎細気管支炎患者の疾患感受性遺伝子の解析からは、多くの遺伝子群が同定され、その中からは疾患関連の肺内生理物質の遺伝子も同定され、ひろく疾患病態が可能になった。また、マクロライド治療抵抗性症例の実態解明がすすみ、その結果に基づいた新しい治療法開発も本研究から確立されることが期待される。

# 研究班平成 14 年度経過報告

# 研究班平成 14 年度経過報告

## 第 66 回間質性肺疾患研究会

日 時：平成 14 年 6 月 7 日（金）午後 1:00 ～ 5:30

世話人：公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口博之

主 題：『外科的肺生検で診断した特発性肺線維症急性増悪症例』

会 場：山ノ内製薬株式会社 本社 2 階ホール

### 開会挨拶

#### I. 一般演題

司会 吉澤 靖之（東京医科歯科大学呼吸器内科）

1. 急性増悪した慢性鳥飼病の一例  
自治医科大学 呼吸器内科<sup>1)</sup>，同 病理<sup>2)</sup>  
○張替 慎也<sup>1)</sup> 大野 彰二<sup>1)</sup> 澤井 豊光<sup>1)</sup> 坂東 政司<sup>1)</sup> 押川 克久<sup>1)</sup>  
弘中 貢<sup>2)</sup> 齊藤 建<sup>2)</sup> 杉山幸比古<sup>1)</sup>
2. 初発時は特発性肺線維症急性増悪が疑われた慢性過敏性肺炎（加湿器肺）の一例  
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科  
○小倉 高志 高橋 宏 吉池 保博 綿貫 祐司
3. ARDS をきたした肺線維症（IP）急性増悪の検討  
JR 東京総合病院呼吸器内科<sup>1)</sup>，東京大学医学部呼吸器内科<sup>2)</sup>  
○天野 裕子<sup>1)</sup> 山口 哲生<sup>1)</sup> 河野千代子<sup>1)</sup> 星 作男<sup>1)</sup> 宮坂 洋二<sup>1)</sup>  
山田 嘉仁<sup>1)</sup> 城 大祐<sup>2)</sup>

#### II. 外科的肺生検にて診断された特発性肺線維症急性増悪症例－ 1

司会 中田紘一郎（虎の門病院呼吸器科）

4. 画像上蜂窩肺を認めず，外科的肺生検で診断した特発性肺線維症急性増悪の一例  
神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科  
○小倉 高志 高橋 宏 吉池 保博 綿貫 祐司
5. BOOP 様所見を呈した特発性肺線維症の急性増悪の 1 例  
名城病院 呼吸器内科<sup>1)</sup>，名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○鈴木 清<sup>1)</sup> 水谷 宏<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
6. 特発性肺線維症の急性増悪に対し胸腔鏡下肺生検後，肺癭を来した一例  
大垣市民病院 呼吸器科<sup>1)</sup>，名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○木村 智樹<sup>1)</sup> 長谷 哲成<sup>1)</sup> 清水 潤一<sup>1)</sup> 牧野 靖<sup>1)</sup> 大橋 能理<sup>1)</sup>  
若原 恵子<sup>1)</sup> 水谷 宏<sup>1)</sup> 進藤 丈<sup>1)</sup> 堀場 通明<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
7. 挿管人工呼吸管理下の開胸肺生検にて診断し得た特発性肺線維症急性増悪の 1 例  
聖路加国際病院 内科<sup>1)</sup>，和歌山県立医科大学 救急集中治療部<sup>2)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>3)</sup>  
○那須 英紀<sup>1)</sup> 中 敏夫<sup>2)</sup> 川崎 貞男<sup>2)</sup> 篠崎 正博<sup>2)</sup> 横井 豊治<sup>3)</sup>

## II. 外科的肺生検にて診断された特発性肺線維症急性増悪症例－2

司会 長井苑子（京都大学医学研究科 呼吸器病態学）

8. 開胸肺生検にて診断した特発性肺線維症急性増悪の1例  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○近藤 康博<sup>1)</sup> 谷口 博之<sup>1)</sup> 西山 理<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
9. 検診発見 11 ヶ月後に急性増悪に陥っ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<sup>1)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○近藤 康博<sup>1)</sup> 谷口 博之<sup>1)</sup> 西山 理<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
10. 急性間質性肺炎との鑑別が問題となる特発性肺線維症急性増悪の1例  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○近藤 康博<sup>1)</sup> 谷口 博之<sup>1)</sup> 西山 理<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
11. 特異な画像所見を呈し外科的肺生検にて特発性肺線維症  
急性増悪との鑑別が問題となった1例  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○近藤 康博<sup>1)</sup> 谷口 博之<sup>1)</sup> 西山 理<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>
12. BALF リンパ球増多を認めた特発性肺線維症急性増悪の1例  
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科<sup>1)</sup>，  
名古屋大学医学部保健学科<sup>2)</sup>  
○近藤 康博<sup>1)</sup> 谷口 博之<sup>1)</sup> 西山 理<sup>1)</sup> 横井 豊治<sup>2)</sup>

・・・休憩・・・

## III. 特別講演

司会 工藤翔二（日本医科大学第4内科）

『原因不明の間質性肺炎の画像診断；急性病変を中心に』

大阪大学医学部保健学科医用物理学講座 上甲 剛 先生

閉会挨拶