第９回　マクロライド新作用研究会

開催日：2002 年 7 月 19，20 日

臨床

座長　虎の門病院　　中田紘一郎

入院喘息患児における病原細菌感染の役割について　　永山　洋子

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　　小原　竜軌

難治性 DPB 症例に対する azithromycin 投与例の検討　　榎本　達治

呼吸器外科手術による術後侵襲に対するマクロライド系抗生物質の抑制効果　　平田　敏樹

討議総括

シンポジウム１

座長　東京女子医科大学　　玉置　　淳
日本医科大学　　吾妻安良太

アジスロマイシンによる細菌病原因子の modulation　　舘田　一博

気道上皮細胞からの粘液分泌に対するアジスロマイシンの影響　　清水　猛史

Azithromycin の気道上皮細胞 Cl イオン輸送に対する影響　　平良真奈子

Clarithromycin，Azithromycin が癌細胞の細胞周期・形態におよぼす効果　　坂田　憲史

討議総括 :AZM の *in vitro* での活性

招待講演

座長　日本医科大学　　工藤　翔二

Effect of Long Term Treatment with Azithromycin on Disease Parameters in Cystic Fibrosis
Simon D. Bowler

特別講演

座長　杏林大学医学部　　後藤　　元

レセプターによる薬剤作用機序の解明　　半田　　宏

細菌

座長　東邦大学医学部　　山口　恵三

慢性炎症性呼吸器疾患に対する 14 員環マクロライド長期投与療法による
　胃 *Helicobacter pylori* 感染に対する影響　　日野　光紀

Helicobacter pylori（*H. pylori*）の病原性因子に対する
　clarithromycin（CAM）の影響　　野畑　和夫

MRSA マウス血行性肺感染モデルにおけるマクロライド薬の効果の検討　　澤井　豊光

慢性緑膿菌感染モデルにおける
　エリスロマイシン長期投与の緑膿菌に対する効果　　永田十和子

びまん性汎細気管支炎（DPB）および DPB 類似マウスモデルにおける
　MUC5AC の分泌とマクロライドの効果　　柳原　克紀

討議総括

シンポジウム２

座長　東北大学医学部　山谷　睦雄
熊本大学医学部　菅　守隆

マクロライドによりIL-12の抗インフルエンザ作用　白木　公康
マクロライド抗生物質のライノウイルス感染抑制効果　山谷　睦雄
インフルエンザの流行予測とマクロライド薬の有効性　渡辺　彰
小児におけるインフルエンザウイルス感染症とマクロライド　二宮　恵子
討議総括：呼吸器ウイルス感染とマクロライド
－インフルエンザウイルス・ライノウイルス

線維芽細胞

座長　三重大学医学部　間島　雄一

低酸素下培養鼻粘膜線維芽細胞からの
VEGF産生におけるマクロライドの影響　牛飼　雅人
鼻茸線維芽細胞の炎症性サイトカイン産生に及ぼす
ロキシスロマイシンの効果　鎌数　清朗
ロキシスロマイシンのNO産生抑制作用
－ヒト線維芽細胞を用いての検討－　瀬戸　浩之
討議総括

転写因子

座長　東京大学医学部　滝澤　始

ラパマイシンのNF-κB誘導作用　懸川　友人
クラリスロマイシンはlipopolysaccharideによりヒト単球より産生される
IL-8を転写因子AP-1とNF-κBを介したメカニズムにて抑制する　菊地　暢
マウス肺におけるエリスロマイシンのLPS誘導NF-κB活性化抑制作用　青木　公子
ロキシスロマイシン（RXM）は，表皮細胞からのTARC産生を抑制する　小宮根真弓
討議総括

細胞内シグナル

座長　東京大学大学院医学系研究科　松島　綱治

エリスロマイシン（EM）及びその生体内代謝産物EM201の
IL-2レセプターシグナル伝達への影響　大澤　瑞穂
CFTRに対するマクロライドの作用の分子生物学的検討　吉村　邦彦
スピラマイシンの細胞増殖抑制作用　松田　恵
討議総括

免疫・炎症とマクロライド

座長　長崎大学熱帯医学研究所　大石　和徳

NO産生に及ぼすロキシスロマイシンの長期投与の効果　寺尾　元
ラット実験中耳炎，末梢血好中球遊走能に対するエリスロマイシンの影響　榎本　冬樹
*In vivo*におけるロキシスロマイシンの副刺激分子発現抑制作用　伊藤　純一
討議総括

マクロファージ・アポトーシス

座長　昭和大学医学部　　浅野　和仁

マクロライドがマクロファージの転写因子・表面マーカー発現に及ぼす影響　阿部　修一

肺胞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 14 員環マクロライド系抗菌薬の効果　山領　豪

好中球のアポトーシスに対するマクロライドの効果
　－肺上皮細胞からの survival enhancing factor 産生抑制効果に注目して－　山沢　英明

活性化リンパ球におけるマクロライド系抗菌薬の
　アポトーシス誘導に関する検討　水之江俊治

討議総括

シンポジウム 3

座長　　昭和大学医学部　　洲崎　春海
　　名古屋第二赤十字病院　　羽柴　基之

喘息を合併する慢性副鼻腔炎および副鼻腔気管支症候群に対する
　副鼻腔手術後のマクロライド療法　柳　清

慢性副鼻腔炎に対する副鼻腔炎治療用カテーテルとの併用療法　渡辺　哲生

アレルギー性鼻炎を合併した難治性副鼻腔炎の治療　片岡　真吾

マクロライドと抗ヒスタミン薬との併用療法の有用性　上田　勉

討議総括：慢性副鼻腔炎に対するより効果的なマクロライド療法の応用

特別報告

座長　名古屋市立大学　　馬場　駿吉

小児滲出性中耳炎に対するマクロライド療法の治療指針（試案）　飯野ゆき子

第 4 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：平成 14 年 8 月 23 － 24 日
会場：両国ザ・ホテル・ベルグランデ

出席者：工藤翔二，貫和敏博，阿部庄作，吉澤靖之，千田金吾，杉山幸比古，長井苑子，井上　義一，菅守隆，清水信義，田口善夫，小橋陽一郎，北市正則，福田悠，谷口博之，伊藤春海，吾妻安良太，須田隆文，檜山佳子，本間栄，野間恵之，中島正光，中山智子，近藤康博，岡田克典，林清二，海老名雅仁

第5回　間質性肺炎細胞分子病態研究会

会　場：東京・シェーンバッハ・サボー（砂防会館）別館1階「淀・信濃」
主　催：小野薬品工業株式会社
代表世話人：東北大学加齢医学研究所　呼吸器腫瘍研究分野　貫和　敏博先生
日本医科大学　第四内科　工藤　翔二先生

［1日目］平成14年8月24日（土）

開会の挨拶　工藤　翔二先生（日本医科大学　第四内科）

肺炎症プロセスとその抑制

座長：千田　金吾先生（浜松医科大学　第二内科）

◆「N-terminal deletion mutant MCP-1（7ND）遺伝子導入によるマウスブレオマイシン肺臓炎の抑制効果についての検討」
演者：猪島　一朗　先生（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設）

炎症肺におけるTGF-β

座長：菅　　守隆先生（熊本大学　第一内科）

◆「ブレオマイシン線維化肺で発現亢進するオステオポンチンとTGFβを活性化するインテグリンの関連ーオステオポンチン新規受容体の同定ー」
演者：横崎　恭之先生（国立療養所広島病院　呼吸器科）

◆「TGF-βの細気管支上皮細胞アポトーシス誘導機序とFas経路の増強因子としての役割」
演者：萩本　直樹先生（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設）

コーヒーブレイク

特別講演

座長：貫和　敏博先生（東北大学加齢医学研究所　呼吸器腫瘍研究分野）

◆「TGF-βシグナルの調節と線維化」
演者：宮園　浩平先生（東京大学大学院医学系研究科　分子病理学講座）

懇親会

［2日目］平成14年8月25日（日）

肺炎症とシグナル伝達

座長：杉山　幸比古先生（自治医科大学　呼吸器内科）

◆「肺線維症モデルにおけるCD28分子の役割」
演者：岡崎　達馬先生（東北大学　老年・呼吸器内科）

◆「間質性肺炎発症における新規proinflammatory cytokine IL-18の役割」
演者：星野　友昭先生（久留米大学　第一内科学講座）

◆「Natural Killer T細胞活性化によるマウスブレオマイシン肺線維症の制御」
演者：木村　　透先生（筑波大学　呼吸器内科）

◆「ブレオマイシン肺線維化モデルにおけるeNOSの役割に関する検討」
演者：吉村　　将先生（神戸大学大学院　循環呼吸器病態学）

コーヒーブレイク

新研究手法

座長：河野　修興先生（広島大学　第二内科）

◆「マイクロ CT を用いたマウス肺微細構造の描出」
演者：中川　純一先生（群馬大学　第二内科）

総合討論

座長：貫和　敏博先生（東北大学加齢医学研究所　呼吸器腫瘍研究分野）
工藤　翔二先生（日本医科大学　第四内科）

閉会の挨拶　貫和　敏博先生（東北大学加齢医学研究所　呼吸器腫瘍研究分野）

第 67 回間質性肺疾患研究会

日　時：平成 14 年 11 月 1 日（金）午後 1:00 ～ 5:00
世話人：東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍 貫和 敏博
主　題：「早期 IPF 病態とその評価」
会　場：山之内製薬株式会社　本社 2 階ホール

I　司会　千田金吾（浜松医科大学第二内科

1. 無症状特発性肺線維症の早期診断は可能か？
東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍，画像医学[1]，仙台厚生病院[2]
○木村雄一郎　海老名雅仁　清水川　稔　秋山　健一　貫和　敏博
小野　修一[1]　堀越　正紀[2]　新藤　哲[2]
2. 初診時より SP-A，SP-D 高値を呈し急速な進行を示した特発性間質性肺炎の 1 例
札幌医大第三内科，南一条病院呼吸器外科[1]，北海道病理組織センター[2]
○藤井　正範　高橋　弘毅　白鳥　正典　千葉　弘文　大淵　俊朗[1]
岡本　賢三[2]　阿部　庄作
3. 早期 IPF の一例
日本医科大学付属病院第四内科，第一病理学[1]
○松本　亜紀　榎本　達治　臼杵　二郎　吾妻安良太　工藤　翔二
功刀しのぶ[1]　中山　智子[1]　川本　雅司[1]　福田　悠[1]
4. 肺生検を行った，早期 IPF と考えられる 1 例
天理よろづ相談所病院 呼吸器内科，病理[1]，放射線部[2]
○前田　勇司　田口　善夫　種田　和清　田中　栄作　井上　哲郎
加藤　晃史　櫻本　稔　水口　正義　馬庭　厚　寺田　邦彦
後藤　俊介　小橋陽一郎[1]　野間　恵之[2]

II　　司会　長井苑子（京都大学医学部附属病院 呼吸器内科）

5. 肺生検を行った，早期IPF（？）と考えられる1例
天理よろづ相談所病院 呼吸器内科，病理[1]，放射線部[2]
○井上　哲郎　田口　善夫　種田　和清　田中　栄作　加藤　晃史
櫻本　稔　水口　正義　前田　勇司　馬庭　厚　寺田　邦彦
後藤　俊介　小橋陽一郎[1]　野間　恵之[2]

6. 早期IPFと思われる3症例の検討
公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科[1]，名古屋大学医学部保険学科[2]
○木村　雅広[1]　近藤　康博[1]　谷口　博之[1]　横井　豊治[2]

7. 生前に胸腔鏡下肺生検施行し診断しえた小児間質性肺炎の1剖検例
関東労災病院 呼吸器内科[1]，呼吸器外科[2]，小児科[3]，検査科病理[4]
○平居　義裕[1]　山本　昌樹[1]　冬木　俊春[1]　田尻　道彦[2]　松浦　仁[2]
高橋　寛[3]　植草　利公[4]

III　　司会　田口善夫（天理よろづ相談所病院 呼吸器内科）

8. 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
浜松医科大学第二内科
○榎本　紀之　中村祐太郎　藤澤　朋幸　三輪　清一　中野　秀樹
桑田　博史　鈴木研一郎　松田　宏幸　横村　光司　朝田　和博
井手協太郎　須田　隆文　千田　金吾　中村　浩淑

9. 健康診断無症状で発見された特発性肺線維症症例の臨床経過：臨床病理的検討
京都大学医学部附属病院 呼吸器内科，病理部[1]，
福井医科大学放射線科[2]，中央診療所／滋賀文化短期大学[3]
○長井　苑子　北市　正則[1]　長尾　大志　三嶋　理晃　伊藤　春海[2]
泉　孝英[3]

10. 健康診断無症状で発見された特発性肺線維症症例の臨床経過：臨床症例検討
京都大学医学部附属病院 呼吸器内科，病理部[1]，
福井医科大学放射線科[2]，中央診療所／滋賀文化短期大学[3]
○半田　智宏　長井　苑子　北市　正則[1]　伊藤　功朗　三嶋　理晃
伊藤　春海[2]　泉　孝英[3]

特別講演　　司会　貫和敏博（東北大学加齢医学研究所）

『慢性間質性肺炎の病理診断』
――一般病理医への診断の普及をどうするか――
防衛医科大学校 病理学第二講座 教授　松原　修先生

第５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：平成 14 年 12 月 27 - 28 日
会場：両国ザ・ホテル・ベルグランデ

出席者：工藤翔二，貫和敏博，阿部庄作，中田紘一郎，本間栄，吉澤靖之，稲瀬直彦，河野修興，中島正光，谷口博之，近藤康博，吾妻安良太，臼杵二郎，杉山幸比古，井上義一，北市正則，千田金吾，須田隆文，福田悠，川本雅司，長井苑子，菅守隆，田口善夫，井上哲郎，林清二，小橋陽一郎，野間恵之，伊藤春海，海老名雅仁

第１回　DPB・難治性気道疾患研究会

日　時：平成 15 年 2 月 1 日（土）PM1:00 より
会　場：都市センターホテル

開会の挨拶

世話人　日本医科大学　内科学第四　　工藤　翔二

★研究報告　病態と治療

座長　自治医科大学　呼吸器内科　　杉山幸比古

1. Cystic fibrosis との鑑別を要した primary ciliary dyskinesia の 1 成人例
東京慈恵会医科大学　呼吸器内科[1)]，虎の門病院　呼吸器科[2)]
虎の門病院　呼吸器外科[3)]，虎の門病院　病理部[4)]
○吉村　邦彦[1)]　中谷　龍王[2)]　河野　匡[3)]　元井　紀子[4)]　松下　央[4)]
中田紘一郎[2)]

2. 慢性緑膿菌肺感染マウスモデルの長期マクロライド療法における免疫能の検討
長崎大学　第二内科[1)]，大分医科大学　第二内科[2)]
CLINICAL MICROBIOLOGY，RIGSHOSPITAL，COPENHAGEN，DENMARK[3)]
○白井　亮[1,3)]　Moser C[3)]　Jensen P[3)]　Kishi K[2,3)]　Hoiby N[3)]
北村　祐子[1)]　迎　寛[1)]　門田　淳一[2)]　河野　茂[1)]

3. EM・CAM が無効で AZM が奏効した難治性気道感染症の 4 例
虎の門病院　呼吸器科
○高谷　久史　川畑　雅照　岸　一馬　坪井　永保　成井　浩司
本間　栄　中谷　龍王　中田紘一郎

★研究報告　呼吸細気管支・細気管支の病態

座長　大分医科大学　　門田　淳一

4. びまん性汎細気管支炎の呼吸細気管支領域におけるリンパ球のアポトーシスの検討
大分医科大学　感染分子病態制御講座（第二内科）[1)]，長崎大学　第二内科[2)]
○水之江俊治[1)]　門田　淳一[1)]　三戸　克彦[1)]　時松　一成[1)]　平松　和史[1)]
永井　寛之[1)]　那須　勝[1)]　迎　寛[2)]　河野　茂[2)]

5. 外科的肺生検にて細気管支病変を検討した難治性気管支喘息の2例
奈良県立医科大学　第二内科[1)]，同　綜合診療科[2)]，平成記念病院　内科[3)]
○濱田　薫[1)]　玉置　伸治[1)]　竹中　英昭[1)]　武田　真幸[1)]　善本英一郎[1)]
吉川　雅則[1)]　前田　光一[2)]　辻本　正之[3)]　木村　弘[1)]

6. 狭窄性細気管支炎（constrictive bronchiolitis）と気胸の密接な関係
東北大学　医学部附属病院　遺伝子・呼吸器内科
○海老名雅仁　木村雄一郎　清水川　稔　秋山　健一　田澤　立之
貫和　敏博

特別講演

座長　日本医科大学　内科学第四　吾妻安良太

『中国におけるDPBおよび難治気道疾患の現状』

中国医科大学　呼吸疾病研究所　主任教授　康　健

閉会の挨拶

DPB・難治性気道疾患研究会　代表世話人　日本医科大学　内科学第四　工藤翔二

研　究　報　告

共　同　研　究

画像の評価に関する研究

上甲　剛

1．CT 検診を用いた肺気腫・間質性肺炎の疫学調査

近年臨床の場に導入された multi-detector row CT（マルチスライス CT）では 2mm 以下の thin-slice で 1 回息止め下に胸部 CT の撮影が可能で，低線量でも多列検出器による補間効果のため，微細な陰影の検出が可能である．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（とくに IPF/UIP）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こととなった．

2．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

新規開発した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，各疾患において特徴量に傾向が得られた．また，NSIP6 症例全てにおいてステロイド投与後に Contrast が上昇し，Variance・Entropy が低下した．これより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といえる．

Evaluation of Image Analysis for Idiopathic Interstitial Pneumonia

Takeshi Johkoh

Department of Medical Physics, Osaka University Faculty of Medicine, School of Allied Health Sciences

1. Cohort study CT for idiopathic interstitial pneumonia and emphysema by CT lung cancer screening

By using multidetector-row CT (MDCT), whole lung thin-section CT with less than 2-mm slice thickness is obtained within one breath-hold. Even if low dose scan is used, faint abnormalities can be depicted due to compensation by multiple detectors. We aimed the detection of early findings of both interstitial pneumonia and emphysema by low dose MDCT screening.

2. Quantitative analysis for CT findings of various interstitial lung diseases.

Three special values (Contrast, Entropy, and Variance) was calculated for various interstitial lung diseases with volume histogram method on a commercially available workstation. In addition, the changes of these three parameters were evaluated in six patients with NSIP. This method is promising for the evaluation of various interstitial lung disease.

1. CT検診を用いた肺気腫・間質性肺炎の疫学調査（準備研究）

目　的

本研究は呼吸不全班，呼吸器病学会との共同研究である．肺気腫，慢性間質性肺炎（とくにIPF/UIP）の早期病変の検出及び有病率の同定を目的とする．

CT検診の画像により調査研究を行うが，大多数の施設で使用されているsingle detectorのhelical CTによる低線量CT検診はスライス厚が7-10mm厚とぶ厚く，また大きなtable pitchを用い，なおかつ低線量のため微細な間質性病変及び肺気腫の検出は困難である．近年臨床の場に導入されたmulti-detecto row CT（マルチスライスCT）では2mm以下のthin-sliceで1回息止め下に胸部CTの撮影が可能で，低線量でも多列検出器による補間効果のため，微細な陰影の検出が可能である．そこで，本研究ではマルチスライスCTを用いてCT検診を行う施設に調査を依頼することとする．しかしながら，thin-sliceでの画像表示を前提とするなら，画像保管数は非常に大きく，かつまた画像再構成にも多大な時間と労力を要する可能性があることが問題となりうる．

研究計画：呼吸不全班画像担当京都大学三嶋教授との合意案

実施施設，実施法の原則として以下のことが決められた．

1. 年間500-1000件の程度の検診件数を要する単一施設で行う．
2. 母集団にバイアスの無い施設を選ぶ．
3. マルチスライスCTを有し，最小スライス厚での全肺の画像保管が必要．
4. 全例にspirogramを行うこと．

マルチスライスCTによる検診施設の調査状況

こういった条件をふまえ，現在マルチスライスCTにて検診を行っている施設の調査を行っている．

現在までに判明したマルチスライスCTを用いて検診を行っている施設は以下の3箇所である．
括弧内は使用機種と使用スライス厚

1. 東京から肺癌を無くす会
   （東芝 Aquilion，2mm × 4列）
2. 栃木県保健衛生事業団
   （東芝 Aquilion，2mm × 4列）
3. 栃木県立がんセンター
   （東芝 AquiliOn，5mm × 4列）
4. 小諸厚生病院
   （GE QXi，5mm × 4列）

今後の展開

まずは，実施施設の選定が急務であるが，候補施設への依頼は呼吸器学会理事長，呼吸不全，びまん性肺疾患両班長，三嶋教授，上甲の連名で行う必要があると思われる．さらに，実施プロトコールの決定と費用の算定及び分担の決定も急務である．

2. 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

はじめに

各種間質性病変の胸部CT画像ではそれぞれの病変に応じた特徴的な像が見られる．放射線科医はこれらの特徴像を視覚的に認識することにより，読影を行うわけであるが，コンピュータを用いて自動的かつ定量的にこれらの病変の特徴を求めることができれば読影の手助けとなり，さらには自動診断につながることが期待できる．そこで，今回我々は各種間質性病変の特徴を定量的に評価することを目的として，テクスチャー解析に基づくボリュームヒストグラム法を用いて胸部CT画像における各種間質性肺疾患の特徴量を算出し，その傾向の解析を行った．また，間質性肺疾患の一種であるNon-specific Interstitial Pneumonia（NSIP）を対象とし，治療前後における特徴量の変化を検討した．

テクスチャー解析とは隣接したいくつかの画素（pixel）の領域が持つ性質を利用して画像解析を行う方法であり，今回用いたボリュームヒストグ

大阪大学医学部
びまん性肺疾患研究班　分担研究者

ラム法は2次元的な濃淡ヒストグラムが反映するテクスチャーの違い（テクスチャー特徴）の理論をCT画像における3次元的なvoxelデータに拡張したものである．テクスチャー特徴を計測したい画像領域に関して，濃淡ヒストグラムH（l）（濃淡レベルがLであれば，l=O，1，2，…，L−1である）を求め，頻度の総数（画像領域のVoxel数N）で各濃淡レベルの頻度を割って，総画素数が1.0になるように正規化する．それを$p(l)$とする．この$p(l)$から計算されるスカラー量をテクスチャー特徴として利用することが可能である[1]．今回我々は，テクスチャー特徴の指標として定義される3種の特徴量（Contrast:CNT，Variance:VAR，Entropy:EPY）を用いた．それぞれの特徴量を算出する数式を以下に示す．

$$\mathrm{CNT} = \sum_{l=l\min}^{l\max} l^2 p(l) \qquad (1)$$

$$\mathrm{VAR} = \sum_{l=l\min}^{l\max} \{l-\mathrm{MEN}\}^2 p(l) \qquad (2)$$

ただし，　$\mathrm{MEN}=\sum_{l=l\min}^{l\max} lp(l)$

$$\mathrm{EPY}= -\sum_{l=l\min}^{l\max} p(l)\log p(l) \qquad (3)$$

ここでlはCT値，$p(l)$は頻度の総数で各CT値の頻度を割った値とする．

CNTは全体的な濃淡の比率を表し，CT値の偏りを表す指標として用いることができる[2,3]．ヒストグラム分布が高い濃淡レベルに偏っていればより大きな値となる[1]．VARは統計学的には分散にあたり，CT値の分布の度合いを表す指標といえる．つまり，平均値から離れた濃淡レベルのVoxelが多く存在すれば大きな値を持つ．また，EPYとは，不確定性，乱雑さ，無秩序の度合いであり，CT値のばらつきを表す指標として用いることができる．そのため，多くの濃淡レベルを持つvoxelが存在していると大きな値となる[1]．

対象と方法

①2000年から2002年にかけて大阪大学医学部附属病院で治療を受けた患者のCT画像の中から以下に示す間質性変化を呈する4種の疾患群を抽出した．それぞれのCT画像のデータセットについて，そのボリュームヒストグラムから特徴量パラメータ（Contrast，Entropy，Variance）を算出し，それぞれの疾患群における各特徴量の傾向について比較検討を行った．

1）主として気管支肺動脈周囲間質の肥厚像を示すもの（n=9: Multicentric Castleman Disease6例，Sarcoidosis3例）
2）主としてGround-Glassshadowを示すもの（n=6）
3）主としてHoneycombingを示すもの（UIP）（n=4）
4）主として小葉間隔壁の肥厚像を示すもの（Lymphangitis）（n=3）

②2000年から2002年にかけて大阪大学医学部附属病院でNon-specific Interstitial Pneumonia: NSIPと診断され，ステロイド治療を受けた患者の中から6症例を抽出した．それぞれのCT画像のデータセットについて，ステロイド投与前後における各特徴量を算出し，その変化を検討した．また，ステロイド投与前後の各症例における特徴量を対象とする関連2群の差の検定としてt検定を用いて評価した．

結　果

Fig.1 ～ Fig.3に各種間質性肺疾患における特徴量（順にContrast，Variance，Entropy）の比較を示す．1）主として気管支肺動脈周囲間質の肥厚像を示すMulticentric Castleman Disease及びSarcoidosisに関しては，他の疾患に比べ，Contrastが高く，Variance・Entropyが低い，という傾向が得られた．
2）主としてGround-Glass shadowを示すものにおいてはContrast・Variance・Entropyの全てにおいて中程度の値となった．3）主としてHoneycombingを示すもの（UIP）と4）主として小葉間隔壁の肥厚像を示すもの（Lymphangitis）についてはContrastが低く，

Variance・Entropyが高いという傾向がみられた．また，Variance及びEntropyの値は主として小葉間隔壁の肥厚像を示すLymphangitisに比べ，Honeycombingの方が若干高い傾向にあった．NSIPにおいてもContrastが低く，Variance・Entropyが高いという傾向がみられたが，Honeycombing及びLymphangitisに比べてその傾向は顕著ではなかった．

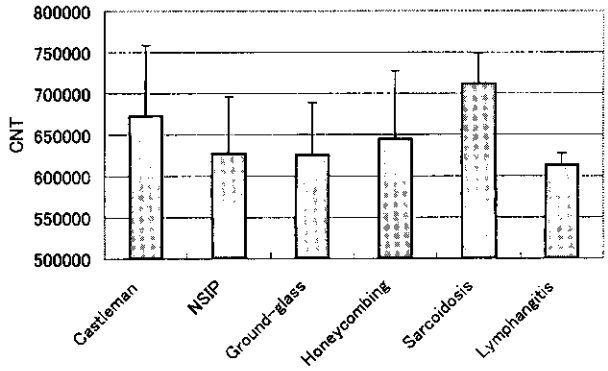

Fig.1　各種間質性肺疾患における特徴量（Contrast）の比較

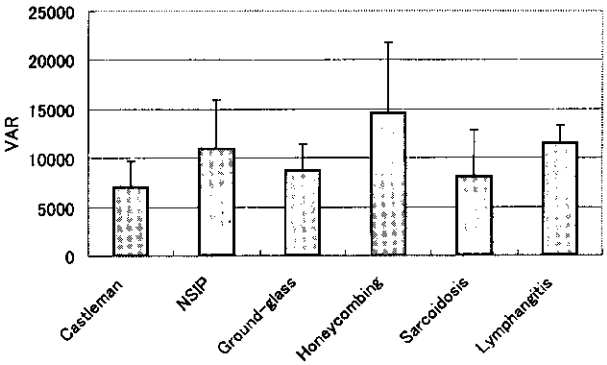

Fig.2　各種間質性肺疾患における特徴量（Variance）の比較

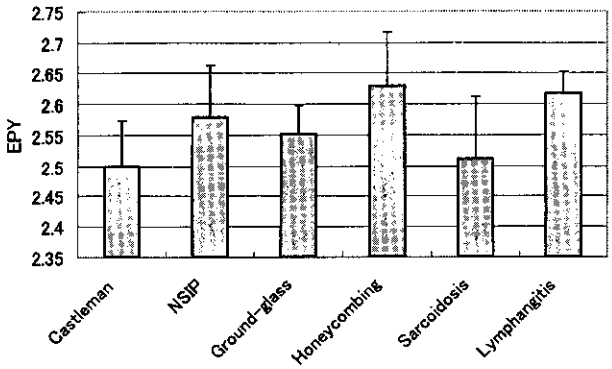

Fig.3　各種間質性肺疾患における特徴量（Entropy）の比較

次にNSIP6症例に対するステロイド投与前後の特徴量算出を行った結果，6症例全てに対して投薬後にContrastが上昇し，Variance・Entropyが低下するという傾向が得られた．Fig.4～Fig.6にNSIPに対するステロイド投与前後の特徴量（順にContrast, Variance, Entropy）の比較を示す．また，t検定の結果，Contrastに関しては有意差有り（$p<0.05$），Variance及びEntropyに関しては有意差無し（それぞれ$p=0.071$，$p=0.066$）という結果が得られた．Table 1にt検定の結果を示す．

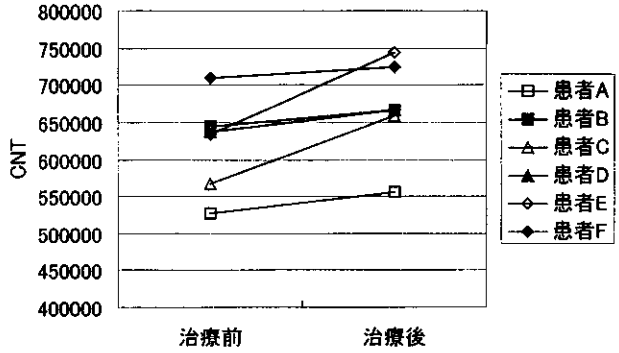

Fig.4　NSIPに対するステロイド投与前後の特徴量の比較（CNT）

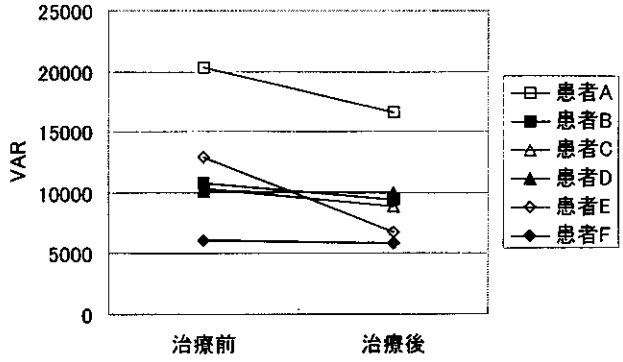

Fig.5　NSIPに対するステロイド投与前後の特徴量の比較（VAR）

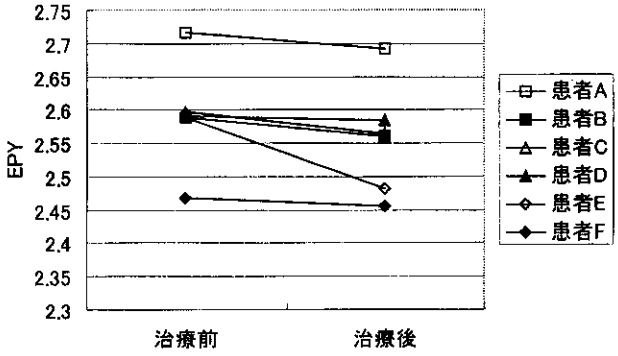

Fig.6　NSIPに対するステロイド投与前後の特徴量の比較（EPY）

Table 1　NSIP に対するステロイド投与前後の特徴量の比較（t 検定結果）

特徴量の比較（t 検定結果）

	平均 1回目	平均 2回目	P-value
CNT	619459.417	669190.656	0.03214245
VAR	11717.0542	9532.15243	0.07152132
EPY	2.59130567	2.55606267	0.06634541

考察・結論

各疾患のパラメータの傾向について 1）主として気管支肺動脈周囲間質の肥厚像を示す Multicentric Castleman Disease 及び Sarcoidosis に関しては，局所的な病変であることが多いため Contrast・Entropy の変動が少ないと考えられる．また，正常構造（気管支・血管）の肥厚が起こるため，正常構造に隣接した部位に高 CT 値の voxel が出現する．これにより Contrast は上昇すると考えられる．ただし，Ground-Glass shadow を伴う場合は Contrast の低下が起こるため，特徴量の変化が相殺される可能性があるといえる．2）主として Ground-Glass shadow を示すものにおいては，広範囲かつ均一に中間的な CT 値を持つ voxel が出現する．これにより Contrast の低下が起こると考えられる．また，均質な変化であるため，CT 値のばらつきが少なく，Entropy の変動は少ないと考えられる．次に，3）主として Honeycombing を示すもの（UIP）と 4）主として小葉間隔壁の肥厚像を示すもの（Lymphangitis）については主として Ground-Glass shadow を示すものと同様，中間的な CT 値を持つ voxel が出現し，Contrast の低下が起こっていると考えられる．また，通常の CT 画像上では確認できない小葉間隔壁が肥厚することにより壁構造（輪状構造物）が生じる．

これにより，もともと低い CT 値を持つ肺野に高 CT 値の構造物が現れるため，相対的に Entropy が上昇すると考えられる．さらに，Honeycombing においては一般的に輪状構造物の内部は CT 値が低下する．これも Entropy 上昇に起因しているものと思われる．加えて NSIP に関しても広範囲かつ均一に中間的な CT 値を持つ voxel が多数出現する Ground-Glass shadow のために Contrast の低下が起こると考えられる．さらに局所的に壁構造を生じる場合があり，この場合は部分的に高 CT 値を持つ voxel が出現するため，全体の傾向として主として Ground-Glass shadow を示すものに比べて Entropy が高くなったと考えられる．Fig.7 に各種間質性肺疾患におけるボリュームヒストグラムの傾向を簡易的に表した簡易ヒストグラムシェーマを示す．

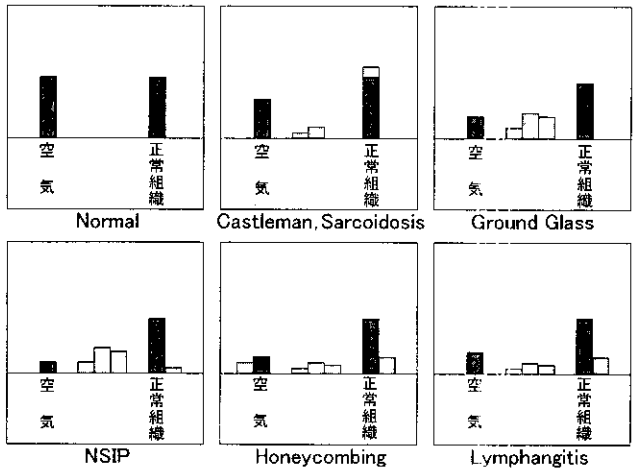

Fig.7　各種間質性肺疾患における簡易ヒストグラムシェーマ

NSIP では non-segmental な高吸収領域が肺野領域の広範囲に存在することが多いため[4]．Variance・Entropy は高いと考えられる．また，繊維化の程度は比較的均一であり，Ground-Glass shadow がみられる場合もあるため，正常肺に比べて Contrast が低くなると考えられる．つまり，ステロイド投与により，Variance・Entropy が低下し，Contrast が上昇するという結果は理論上正しいといえる．また，NSIP の治療後は強い高吸収領域は消失し，多少の Ground-Glass shadow を残すのみで，所見の改善が顕著であるため[4]，各パラメータの変化も大きいと考えられる．これが，6 症例全てにおいて同一の傾向が得られた理由と考えられる．

今回はレトロスペクティブに抽出した症例を用いて検討を行ったが，今後，同条件で治療を行い，プロスペクティブに特徴量解析を行うことで，特徴量解析のさらなる定量的な評価が期待できる．

また，本手法においては統計量のみに基づく特徴量の算出を行うため，位置情報が考慮されていない．何らかの形でこの位置情報を特徴量に付加することにより，より正確な定量評価が可能となるであろう．

結論として，各種間質性肺疾患において特徴量

に傾向が現れたことから，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といえる．特に，Ground-Glass shadowを有する症例群に関しては，この特徴量解析により，治療効果の評価ができる可能性が高いといえる．

参考文献

1) 画像処理標準テキストブック編集委員会：イメージプロセッシング　画像処理標準テキスト　ブック．財団法人画像情報教育振興協会：p151-153，1999．
2) 画像処理標準テキストブック編集委員会：イメージプロセッシング　入門編画像処理標準テキストブック講師手引書．財団法人画像情報教育振興協会：p82-87，1997．
3) 酒井幸市：デジタル画像処理入門．CQ出版：p38-44，2002．
4) 池添潤平，村田喜代史：肺のCT医学書院：p283-290，1998．

閉塞性細気管支炎の全国調査研究

下方　薫*　長谷川好規　中西　亨

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いたが，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報告され，とくに心肺移植患者の長期予後を左右する重要な因子であることが知られてきている．しかし現時点では，有効な治療法が見い出されていないし，研究も進んでいない．今後，国内においても移植そのものが増加して行くことが予想されるが，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．残念ながら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がないことから，閉塞性細気管支炎の全国調査研究を開始した．

The nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans

Kaoru Shimokata, Yoshinori Hasegawa, Toru Nakanishi

Department of Medicine, Division of Respiratory Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine

Cases of constrictive bronchiolitis obliterans (BO) have been reported involving patients with bone marrow transplants and heart/lung transplants as well as those with rheumatoid arthritis with or without penicillamine treatment. Although constrictive BO was a relatively rare disease, it has recently become the focus of renewed interest because the number of allograft recipients such as bone marrow and heart/lung transplants has been increasing. This rare condition causes diagnostic difficulty by simulating other airway obstructive diseases; thus, the diagnosis as bronchiolitis obliterans syndrome has been usually made on the basis of clinical and physiological evidences such as pulmonary function tests without histologic confirmation. Moreover, no effective treatment modalities exist. The group was charged with searching BO cases in Japan. The areas include epidemiology, patho-physiology, clinical features, diagnosis and treatment of BO. We have just started this project this year.

はじめに

閉塞性細気管支炎(BO)は，肺移植患者の長期予後を左右する重要な合併症として知られているが，造血幹細胞移植においても以前より長期生存移植患者のQOLを著しく悪化させる合併症として着目されている．今後日本において移植医療の増加が予測されるが，BOの診断と治療が重要な課題となる．また，移植患者ばかりでなく，各種自己免疫疾患に合併したBO症例の報告もみられるが，我が国におけるBOの実態調査研究がないことから閉塞性細気管支炎の全国調査研究を計画した．

対象と方法

全国の呼吸器関連施設と血液(幹)細胞移植，肺移植実施施設に対して，これまでの閉塞性細気管支炎と診断された症例の症例調査研究をアンケート方式により実施する．とくに，日本における閉塞性細気管支炎の現状について，移植関連(骨髄移植，肺移植)を含め調査する．全国調査により，日本の現状とその病態を明らかにする中で，早期診断(画像，肺機能を含め)と発症予防因子の検討を行う．

結　果

1) 病理学的に閉塞性細気管支炎と診断された症例(以下，BO症例)
2) 臨床的に閉塞性細気管支炎と診断されたが，病理学的証拠のないもの(以下，Bronchiolitis obliterance syndrome (BOS) 症例)と定義する．

1. 患者の性別，年齢．
2. 病理診断　あり　なし

(ア) 病理診断なしについてお尋ねします．臨床的に閉塞性細気管支炎(BOS)とした根拠について

3. 移植(造血幹細胞移植，肺移植や心肺移植，腎臓移植，その他移植を含む)　　あり　なし

(ア) 移植ありの場合
①移植の種類はなんですか．
②移植が必要となった基礎疾患名
③移植の前処置の内容．
④化学療法があればその内容について(薬剤，投与量，日程など)．
⑤移植の日時，ならびにBOの臨床症状が発現した日．

(イ) 移植なしの場合
①基礎疾患の有無
あり(疾患名：　　)
なし
②基礎疾患ありの場合
基礎疾患への治療内容
③基礎疾患なしの場合
常用薬物があればその名称

4. 初発症状
5. 臨床症状発現時のChest X-所見
6. 臨床症状発現時のChest CT所見
7. 臨床症状発現時の呼吸機能検査，血液ガス検査
8. 肺血流シンチグラムの施行の有無．
　　あり　　なし
9. 肺換気シンチグラムの施行の有無．
　　あり　　なし
10. BOに対する治療の有無．
11. 転帰(死亡，生存)．
12. 転帰までの日数(臨床症状発現日から)．
13. 死亡の直接原因について．
14. 病理解剖の有無．

以上の内容について班会議で討議し，全国調査を開始した．

考案・結論

BOは，肺移植患者の長期予後を左右する重要な合併症として知られているが，造血幹細胞移植においても以前より長期生存移植患者のQOLを著しく悪化させる合併症として着目されている．BOの造血幹細胞移植後5年における発症率は約5%，診断までの中央値は8ヵ月と報告されており，特に慢性GVHD発症患者に危険率が高いとされている．Palmasらは晩期の肺合併症の頻度を全体の10%と報告し間質性肺炎55.6%(非特異的間質性肺炎

名古屋大学医学部呼吸器内科
＊　びまん性肺疾患研究班　研究協力者

（NSIP）44%，Diffuse alveolar damage（DAD）6%，リンパ球性間質性肺炎（LIP）6%，BO 28%，BOOP 17 %であると報告している[1]．

BOは進行性の呼吸困難を主症状とし，肺機能検査では閉塞性障害を示し1秒量の低下と末梢気道障害を示すが，病初期には胸部X線写真やCTにおいて所見が乏しい[2]．経気管支肺生検の診断率は低く，病変がpatchyに存在するため，ときに胸腔鏡下肺生検でも診断できないことがある．肺移植領域では，診断基準と病期（staging）を示し，病理的診断がなくても診断基準に合致するものをbronchiolitis obliterans syndrome（BOS）と定義している（表1）[3,4]．

表1　BOSの病期分類

BOS　0	FEV1>90%　and　FEF25-75>75%
BOS　0-p	FEV1　81-90%　and/or　FEF 25-75 ≤75%
BOS　1	FEV1　66-80%
BOS　2	FEV1　51-65%
BOS　3	FEV1≤50%

（文献4より引用）

1）それぞれのstageにaとbのサブカテゴリーがあり、aは組織診断がないもの、bはBOと組織診断がされたものと分類される。

2）FEV1, FEF25-75は、個人の基準値に対する変化率を示す。

このように移植医療の増加に伴い，国外におけるBOに関する病態研究は進められてきているが，国内ではまだ集約的な研究は報告されていない．

BOは，移植患者ばかりでなく各種自己免疫疾患での合併も報告され[5]，今後，びまん性肺疾患として重要な位置を占めるものと予想される．本年度の班研究の成果に基づき，次年度に向けてBOの症例集積を進めることが必要である．

参考文献

1）Palmas A, *et al*. Late-onset noninfectious pulmonary complications after allogenic bone marrow transplantation. Br J Haematol 100: 680-687, 1998.

2）Hasegawa Y, *et al*. Perfusion and ventilation isotope lung scans in constrictive bronchiolitis obliterans: a series of three cases. Respiration 69: 550-555, 2002.

3）Cooper JD, *et al*. A working formulation for the standardization of nomenclature and for clinical staging of chronic dysfunction in lung allografts. International Society for Heart and Lung Transplantation. J Heart Lung Transplant 12: 713-716, 1993.

4）Estenne M, *et al*. Bronchiolitis obliterans syndrome 2001: an update of the diagnostic criteria. J Heart Lung Transplant 21:297-310, 2002.

5）Hasegawa Y, *et al*. Constrictive bronchiolitis obliterans and paraneoplastic pemphigus. Eur Respir J 1999; 13: 934-937.

特発性間質性肺炎