

研究班平成15年度経過報告

第68回 間質性肺疾患研究会

日 時：平成15年6月6日(金) 13:00~17:30

世話人：京都大学医学研究科呼吸器病態学 長井 苑子

主 題：『間質性肺炎の治療経過と死因』

会 場：山之内製薬株式会社 本社2階ホール

開会挨拶：京都大学医学部附属病院呼吸器内科 長井 苑子

第1部：間質性肺炎の臨床経過と死因

司会：浜松医科大学 千田 金吾

ミニレビュー：公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口博之

1. 呼吸不全で死亡した fibrosing NSIP (f-NSIP) 5 例の検討

国立姫路病院内科¹⁾，天理よろづ相談所病院病理²⁾

○河村 哲治¹⁾，塚本 宏壮¹⁾，佐々木 信¹⁾，田中 明¹⁾，中原 保治¹⁾，望月 吉郎¹⁾
小橋陽一郎²⁾

2. 外科的肺生検にて診断した間質性肺炎の術後早期死亡例の検討

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

○阪本 孝司，谷口 博之，近藤 康博，木村 智樹，西山 理

3. 発症後5年で死亡した，蜂巣肺病変がない進行性肺線維症

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

○海老名雅仁，太田 洋充，木村雄一郎，五味 和紀，大河内真也，田澤 立之，貫和 敏博

4. 刺青をいれた喫煙男性に発症した DIP の1例

国立療養所近畿中央病院内科¹⁾，放射線科²⁾，病理³⁾，国立療養所南京都病院内科⁴⁾

○新井 徹¹⁾，井上 義一¹⁾，吉田 亮⁴⁾，審良 正則²⁾，山本 暁³⁾，坂谷 光則¹⁾

5. 長期経過を追えた UIP 型，NSIP 線維化型間質性肺炎の検討

西神戸医療センター呼吸器科¹⁾，神戸逡信病院呼吸器科²⁾，京都大学病院病理部³⁾，京都大学医学部呼吸器内科⁴⁾

○富岡 洋海¹⁾，富井 啓介²⁾，北市 正則³⁾，長井 苑子⁴⁾

第2部：ゲフィチニブによる肺障害

司会：天理よろづ相談所病院 田口 善夫

ミニレビュー：日本医科大学病理学 福田 悠

6. ゲフィチニブを含む抗癌剤投与後に急性肺傷害を生じた肺腺癌の1例

東京女子医科大学第一内科¹⁾，日本医科大学第一病理²⁾

○鈴木 裕子¹⁾，野津 朋子¹⁾，尾和 香澄¹⁾，兼村 俊範¹⁾，近藤 光子¹⁾，永井 厚志¹⁾
中山 智子²⁾

7. Gefitinib 投与後に間質性肺炎を発症した進行性非小細胞癌の4例

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野

○木村雄一郎，海老名雅仁，井上 彰，五味 和紀，前門戸 任，西條 康夫，貫和 敏博

8. ゲフィチニブによる急性肺障害、間質性肺炎症例の検討
—多施設共同による retrospective study—
西神戸医療センター呼吸器科¹⁾、京都大学医学部呼吸器内科²⁾、国立姫路病院内科³⁾【イレッサによる薬剤性肺炎研究グループ】

○富岡 洋海¹⁾、長井 苑子²⁾、望月 吉郎³⁾

特別コメント：日本医大第4内科 工藤 翔二

東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 貫和 敏博

第3部：晩発性薬剤性肺障害

司会：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉 高志

ミニレビュー：シクロフォスファミドによる晩発性肺障害

北海道大学医学部附属病院第一内科 濱田 邦夫

特別コメント：京都大学病院病理部 北市 正則

東邦大学医学部呼吸器センター 中田紘一郎

9. 開胸肺生検と剖検により NSIP group II から III への進展が見られた1例
愛媛県立中央病院呼吸器科¹⁾、高知医大第2病理²⁾

○中西 徳彦¹⁾、上田 暢男¹⁾、森高 智典¹⁾、喜多嶋拓士¹⁾、大脇 祐治²⁾

総合討論：司会：熊本大学医学部 菅 守隆

閉会挨拶：京都大学医学部附属病院呼吸器内科 長井 苑子 (17:25-17:30)

びまん性肺疾患に関する調査研究 第1回合同会議

日時：平成15年7月4日(金) 午後2時～午後4時

場所：お茶の水 東京ガーデンパレス華の間

開会挨拶

主任研究者(班長) 貫和 敏和

挨拶 構成科学研究費による研究班の概要

厚生労働省特定疾患対策課

平成15年度の研究概要

本年度の重点項目(貫和)

1. 検体の取扱の具体化から実行へ(昨年度の検討サマリー：慶長)
(SP-C 遺伝子異常の家系集積の可能性：瀬戸口)
2. 画像を中心とした疫学調査(昨年度の準備と本年度の方針：上甲)
3. 医師主導型臨床治験の可能性
(労働省医薬局の考え方と班会議での検討：曾根)

総合討論

本年度申請計画案への討論

1. 特発性間質性肺炎(菅・田口)
 - ① 分子病態 解明へのアプローチ (microarray, 遺伝子異常解析)
 - ② 早期病変 (症例集積, 生検例等)
 - ③ 急性増悪 (実態調査, 予防, 治療方針等)
 - ④ 発癌 (肺移植術の適応基準確立と術後障害の解決)

- ⑤ 移植 (炎症から肺癌合併に至る epigenetic な異常の検討)
- 2. サルコイドーシス (江石・折津)
 - ① P. acness の病因関与の実証
 - ② 診断基準と重症度判定
 - ③ 抗生剤を加味した治療計画
- 3. びまん性汎細気管支炎 (慶長・吉村)
 - ① マクロライドによる治療効果の機序
 - ② 疾患感受性遺伝子及びマクロライドに対する感受性遺伝子の特定
 - ③ 進行例ならびに難治例の機序の解明と有効な治療法の確立
- 4. 新規疾患としての狭窄性細気管支炎 (CBO) (下方)

総合討論 (貫和)

第10回 マクロライド新作用研究会

日 時: 平成15年7月25日, 26日
 会 場: 東京大学医学系研究科教育研究棟 鉄門記念講堂
 当番世話人: 松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)

ムチン

座長: 羽柴 基之 (名古屋第二日赤病院第二耳鼻咽喉科)

- 1. ロキシシロマイシンは培養上皮細胞においてムチン遺伝子 MUC2 の発現を抑制する
 三重大学医学部耳鼻咽喉科
 竹内 万彦, Dong-Young Kim, 石永 一, 岸岡 睦子, 間島 雄一
- 2. 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
 長崎大学医学部第二内科¹⁾, 大分医科大学第二内科²⁾
 柳原 克紀¹⁾, 金子 幸弘¹⁾, 今村 圭文¹⁾, 宮崎 義継¹⁾, 平潟 洋一¹⁾, 迎 寛¹⁾, 朝野 和典¹⁾,
 田代 隆良¹⁾, 河野 茂¹⁾, 門田 淳一²⁾

線維芽細胞

座長: 菅 守隆 (熊本大学医学部第一内科)

- 3. マトリックス蛋白分解酵素 (MMP) の産生に及ぼすマクロライドの効果
 昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室¹⁾, 同第一生理学教室²⁾
 金井 憲一¹⁾, 洲崎 春海¹⁾, 浅野 和仁²⁾
- 4. クラリスロマイシンの子宮内膜症ラットモデルに対する効果: 光顕および電顕的評価
 栃木臨床病理研究所¹⁾, 大森赤十字病院産婦人科²⁾, 自治医科大学附属大宮医療センター婦人科³⁾, 自治医科大学産婦人科⁴⁾
 菅又 昌雄¹⁾, 井原 智美¹⁾, 内出 一郎²⁾, 今野 良³⁾, 藤原 寛行³⁾, 鈴木 光明⁴⁾, 柴原 浩章⁴⁾

サイトカイン・成長因子

座長: 浅野 和仁 (昭和大学医学部第一生理学)

- 5. マクロファージに対するマクロライドの抗炎症作用についての検討
 山形大学医学部臨床検査医学講座第一内科
 柴田 陽光, 阿部 修一, 町屋 純一, 平間 紀行, 佐田 誠, 久保田 功, 富永 真琴
- 6. 低酸素と TNF- α の共刺激による血管内皮細胞増殖因子 (VEGF) 産生亢進に対するマクロライドの抑制

効果に関する検討

鹿児島大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉学

松根 彰志, 孫 東, 大堀純一郎, 牛飼 雅人, 黒野 祐一

特別企画

座長: 松本 慶蔵 (長崎大学)
中田紘一郎 (東邦大学医学部呼吸器内科)

「マクロライド新作用研究この 10 年」

レビュー

松本 慶蔵

臨床的側面から

工藤 翔二

宿主側から

赤川 清子

細菌学的側面から

後藤 元

莢膜保有細菌のマクロライドによる莢膜制御

大友 俊允, 嶋田甚五郎

今後の展望

宿主側から

慶長 直人

細菌側から

館田 一博

アポトーシス

座長: 吾妻安良太 (日本医科大学第四内科)

7. 慢性気道感染症における好中球アポトーシスクリアランスとマクロライド

長崎大学熱帯医学研究所感染症予防治療研究分野

山領 豪, 大石 和徳, 土橋 佳子, 吉嶺 裕之, 永武 毅

8. 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機序と細胞内分子機構

大分医科大学感染分子病態制御機構第二内科

水之江俊治, 門田 淳一, 時松一成, 平松 和史, 永井 寛之, 那須 勝

樹状細胞

座長: 大石 和徳 (長崎大学熱帯医学研究所内科)

9. エリスロマイシンは樹状細胞上の Toll-like receptor 2 の発現を増強させる

東北大学医学部老年, 呼吸器内科¹⁾, 同糖尿病科²⁾

石沢 興太¹⁾, 久保 裕司¹⁾, 小林 誠一¹⁾, 山田 充啓¹⁾, 佐々木英忠¹⁾, 高橋 和真²⁾

10. エリスロマイシン生体内代謝産物 EM20I の樹状細胞の分化及び機能に対する影響

国立感染症研究所免疫部¹⁾, 北里研究所²⁾

岩田 汐里¹⁾, 赤川 清子¹⁾, 砂塚 敏明²⁾, 大村 智²⁾

会長講演

座長: 工藤 翔二 (日本医科大学第四内科)

「炎症/免疫反応のケモカインと樹状細胞による制御」

東京大学大学院医学系研究科分子予防医学

松島 綱治

特別講演 1

座長: 松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)

Chemokines and Their Diverse Biological Activities

Department of Pathology, University of Michigan

Steven L. Kunkel

動物モデル

座長: 間島 雄一 (三重大学医学部耳鼻咽喉科)

11. ロキシスロマイシンのモルモット慢性喘息モデルに与える影響

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

太田 真弓, 相良 博典, 岡田 荘令, 福田 健

12. 各種マクロライド系抗生物質の一酸化窒素 (NO) 産生抑制作用
一少量長期投与マウスを用いての検討一

昭和大学医学部耳鼻咽喉科¹⁾, 同第一生理学²⁾

寺尾 元¹⁾, 金井 憲一¹⁾, 洲崎 春海¹⁾, 浅野 和仁²⁾

シグナル伝達

座長: 滝沢 始 (東京大学医学部呼吸器内科)

13. ロキシシロマイシンの表皮細胞における抗炎症作用のメカニズム

東京大学医学部附属病院皮膚科

小宮根真弓, 玉置 邦彦

14. ラバマイシンによる mRNA 選択的な翻訳抑制への hnRNP の関与

千葉大学薬学研究院遺伝子薬物学

懸川 友人, 平田 悟, 斎藤 浩美, 小林 弘

15. エリスロマイシン (EM) 生体内代謝副産物 EM201 の IL-2 レセプターシグナル伝達への影響

国立感染症研究所免疫部¹⁾, 北里研究所²⁾, 東京理科大学大学院微生物薬品化学³⁾

大澤 瑞穂¹⁾, 赤川 清子¹⁾, 砂塚 敏明²⁾, 大村 智²⁾, 大澤 瑞穂³⁾, 澤井 哲夫³⁾

新作用の探索

座長: 懸川 友人 (千葉大学薬学研究院遺伝子薬物学)

16. 新規エリスロマイシン誘導体によるアソール系抗真菌剤活性増強機構の解析

北里大学・北里研究所

大村 智, 荒井 雅吉, 佐藤佳代子, 長光 享, 長井賢一郎, 砂塚 敏明, 供田 洋

17. Long SAGE 法によるエリスロマイシン処理ヒト活性化単球の遺伝子発現の解析

東京大学大学院医学系研究科分子予防医学

諸星 計, 橋本 真一, 松島 綱治

特別講演 2

座長: 松島 綱治 (東京大学大学院医学系研究科分子予防医学)

「cDNA microarray を用いた新規薬剤標的のスクリーニング」

東京大学先端医学研究センター

児玉 龍彦

ミニシンポジウム

座長: 砂塚 敏明 (北里大学・北里生命科学研究所)

新規マクロライド誘導体 EM703 の生物活性 ー従来のマクロライド誘導体との比較ー

1. EM703 の創製について

北里大学北里生命科学研究所

砂塚 敏明, 大村 智

2. 免疫担当細胞 (マクロファージ, リンパ球) に体する作用について

国立感染症研究所・免疫部¹⁾, 北里大学北里生命科学研究所²⁾

赤川 清子¹⁾, 砂塚 敏明²⁾, 大村 智²⁾

3. 気道上皮細胞の転写因子の活性化に及ぼす影響について

東京大学医学部呼吸器内科¹⁾, 北里大学北里生命科学研究所²⁾

出崎 真志¹⁾, 滝沢 始¹⁾, 砂塚 敏明²⁾, 大村 智²⁾

4. 気道上皮細胞からの粘液分泌におよぼす影響について

三重大学医学部耳鼻咽喉科

清水 猛史, 服部 玲子, 清水 志乃, 間島 雄一

5. インフルエンザウイルス肺傷害に対する作用について

熊本大学医学部第一内科

佐藤 圭創, 高橋 利弘, 村中 弘之, 岡本 竜哉, 岡本真一郎, 菅 守隆

6. 肺線維芽細胞増殖およびマウス BLM 肺線維症に対する作用について

北里大学北里生命科学研究所

砂塚 敏明, 大村 智

特別報告

座長: 洲崎 春海 (昭和大学医学部耳鼻咽喉科)

「韓国におけるマクロライド LDLT の現状」

Department of Otolaryngology, College of Medicine, Kyung Hee University

Joong Saeng Cho

第 6 回 間質性肺炎細胞分子病態研究会

開催日: 平成 15 年 9 月 6 日, 7 日

会場: 東京・シェーン・サボー (砂防会館) 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

日本医科大学第 4 内科 工藤 翔二

開会の挨拶 工藤 翔二 (日本医科大学第 4 内科)

一般演題

座長: 棟方 充 (福島県立医科大学呼吸器科)

◆「Redox 活性蛋白 thioredoxin (TRX) はサイトカイン及びブレオマイシンで誘導される間質性肺炎を抑制する」

演者: 星野 友昭 (久留米大学医学部第 1 内科)

◆「シリカ肺線維症における感受性遺伝子の検討」

演者: 大塚 義紀 (福島県立医科大学呼吸器科)

◆「ピオグリタゾン (PPAR γ リガンド) はブレオマイシン誘起肺臓炎に対し抗炎症・抗線維化作用を有する」

演者: 青木 康弘 (群馬大学医学部第二内科)

一般演題

座長: 萩原 弘一 (埼玉医科大学呼吸器内科)

◆「CK1 p21waf1 と肺損傷・線維化におけるアポトーシス」

演者: 吉見 通洋 (九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設)

◆「特異性間質性肺炎における発癌メカニズム」

演者: 弦間 昭彦 (日本医科大学内科学第 4 講座)

◆「肺線維化機序における Smad 分子の役割の解析」

演者: 瀬戸口靖弘 (順天堂大学医学部呼吸器内科)

特別講演

座長: 貫和 敏博 (東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野)

◆「細胞の運動・接着・極性形成のしくみ」

演者：高井義美 (大阪大学大学院医学系研究科 生体制御医学 生化学・分子生物学)

一般演題

座長：菅 守隆 (熊本大学第1内科)

- ◆「Th1/Th2 paradigm からみた特発性肺線維症の病態」
演者：安東 優 (大分医科大学免疫アレルギー統御講座)
- ◆「間質性肺炎における CXCR3 および CCR4 陽性細胞の検討」
演者：清水 重喜 (名古屋市立大学大学院医学研究科 臨床病態病理学 同臨床分子内科学)
- ◆「肺の線維化における EMMPRIN の役割とその制御機構に関する検討」
演者：南須原康行 (北海道大学医学部第一内科)

一般演題

座長：林 清二 (国立療養所近畿中央病院)

- ◆「剝離性間質性肺炎の気管支肺胞洗浄液のプロテオーム解析」
演者：中田 光 (国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部)
- ◆「急性肺障害におけるフリーラジカルの役割 ―新しいフリーラジカル測定方法を用いて―」
演者：佐藤 圭創 (熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野)
- ◆「骨髄由来幹細胞による肺組織再生は治療効果に影響しているのか」
演者：海老名雅仁 (東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野)

シンポジウム「Molecular targeting drug と肺の炎症」

座長：河野 修興 (広島大学第2内科)

- ◆「プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける分子標的治療薬 STI571 (Gleevec) の抗線維化効果」
演者：西岡安彦 (徳島大学医学部分子制御内科学 同環境病理学)
- ◆「プレオマイシン誘発肺線維症モデルに対する ZD1839 (Gefitinib) の影響」
演者：青柴和徹 (東京女子医科大学第一内科)
- ◆「増殖因子をターゲットとした分子標的治療薬による肺線維症治療の可能性」
演者：石井芳樹 (獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科)

総合討論

座長：杉山幸比古 (自治医科大学呼吸器内科)

座長：千田 金吾 (浜松医科大学第2内科)

閉会の挨拶 貫和敏博 (東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野)

「びまん性肺疾患の遺伝子病態」秋保ワークショップ

会 場：ホテル クレセント

開催日：平成15年11月21日(金), 22日(土)

開会の言葉

実行委員長 貫和 敏博

第一部 日本における家族性肺線維症の遺伝子解析研究

家族性肺線維症の遺伝子病態 overview

東北大学加齢医学研究所 貫和 敏博

特発性肺線維症の SP-C 遺伝子異常の実際

順天堂大学 瀬戸口靖弘

家族性肺線維症の症例の実際	天理よろづ病院	田口 善夫
	国療近畿中央病院	井上 義一
家族性肺線維症のアンケート調査	熊本大学	菅 守隆
患者家族の会設立の実際	天理よろづ病院	田口 善夫

第二部 特発性肺線維症の急性増悪：日本から世界に対する発信

班研究が国際的な EBM となる，説得力のある共同研究を考える。

東北大学加齢医学研究所 貫和 敏博

EBM として考慮すべき特発性肺線維症の急性増悪の臨床像

東京医科歯科大学 吉澤 靖之

特発性肺線維症の急性増悪の病理像：感染症，循環不全との鑑別

日本医大 福田 悠

特発性肺線維症の急性増悪のガイドライン：新しい診断基準と治療

公立陶生病院 近藤 康博

EBM の資料としての共同研究のあり方

熊本大学 菅 守隆

閉会のことば

東北大学加齢医学研究所 貫和 敏博

第 69 回 間質性肺疾患研究会

日 時：平成 15 年 12 月 12 日 (金) 13:00~17:30

世話人：浜松医科大学 千田 金吾

主 題：【間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験】

【特発性間質性肺炎 (IIPs) の 7 つの病型のいずれにも該当しない間質性肺炎症例について】

開会挨拶：浜松医科大学第二内科 千田 金吾

第 1 部：分類不能の間質性肺炎

司会：天理よろづ相談所病院病理部 小橋陽一郎

1. 3 週間の経過で呼吸不全を来たし，病理学的に急性器質化胞隔炎と診断した間質性肺炎の 1 例
埼玉県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科¹⁾，同検査部²⁾

○徳永 大道¹⁾，生方 幹夫¹⁾，高柳 昇¹⁾，佐藤 長人¹⁾，松島 秀和¹⁾，倉島 一喜¹⁾，柳沢 勉¹⁾，
杉田 裕¹⁾，河端 美則²⁾

2. 尋常性乾癬に合併した非定型的な間質性肺炎の 1 例
札幌医科大学第 3 内科¹⁾，同第 2 外科²⁾，同病理部³⁾

○高橋 守¹⁾，高橋 弘毅¹⁾，千葉 弘文¹⁾，二川原英治¹⁾，渡辺 敦²⁾，佐藤 昌明³⁾，阿部 庄作¹⁾

3. 含気の低下が上葉優位に比較的緩徐に進行する特発性肺線維症の 1 例

福井大学医学部第三内科¹⁾，同看護科²⁾，同第二外科³⁾，同第二病理⁴⁾，同放射線科⁵⁾

○門脇麻衣子¹⁾，水野 史朗¹⁾，上坂 太祐¹⁾，宮下 晃一¹⁾，出村 芳樹¹⁾，飴島 慎吾¹⁾，宮森 勇¹⁾，
石崎 武志²⁾，佐々木正人³⁾，内木 宏延⁴⁾，伊藤 春海⁵⁾

第2部：間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験 (1)

司会：東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野 海老名雅仁

4. ステロイド、アザチオプリンが無効でシクロスポリンが有効であった fibrotic NSIP の1例
愛媛県立中央病院呼吸器科¹⁾，高知大学医学部第2病理学²⁾
○中西 徳彦¹⁾，上田 暢男¹⁾，森高 智典¹⁾，喜多嶋拓士¹⁾，近藤 稔人¹⁾，大船 祐治²⁾
5. 2回の肺生検により NSIP Group II から Group III への進展を確認し、アザチオプリンからシクロスポリンへの変更が有用であった特発性間質性肺炎の1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，綿貫 祐司，宮沢 直幹，沼田 万里，橋爪 敏彦，小澤 聡子，林 美保，山口 展弘，高橋 宏
6. 特発性 NSIP (fibrosing type) 症例における CyA の効果～血清マーカーおよび肺機能指標からみたステロイド単独投与例との比較～
熊本大学大学院医学薬学研究部呼吸器病態学分野
○一門 和哉，彌永 和宏，村中 裕之，岡本 竜哉，岡本真一郎，佐藤 圭創，菅 守隆
7. シクロスポリン単独療法を施行した特発性間質性肺炎症例の検討
東京通信病院呼吸器科¹⁾，同病理科²⁾，順天堂大学浦安病院内科³⁾
○久田 哲哉¹⁾，阪口 真之¹⁾，後藤 直人¹⁾，渋谷 英樹¹⁾，原 啓¹⁾，伊藤 敏雄¹⁾，岸田由紀子²⁾，薬丸 一洋²⁾，佐々木信一³⁾

第3部：間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験 (2)

司会：自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

8. 間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験
国立療養所近畿中央病院内科¹⁾，同放射線科²⁾，同病理³⁾，同臨床研究センター⁴⁾
○馬渡 秀徳¹⁾，新井 徹¹⁾，林 清二¹⁾，審良 正則²⁾，山本 暁³⁾，井上 義一⁴⁾，鈴木 克洋⁴⁾，坂谷 光則¹⁾
9. シクロスポリン (CyA) を投与した間質性肺炎 17 例の検討
東北大学加齢医学研究所呼吸器腫瘍研究分野
○大河内真也，木村雄一郎，海老名雅仁，鯉沼 代造，久田 修，貫和 敏博
10. 間質性肺炎に対するシクロスポリン使用例の検討
国立岡山病院医療センター呼吸器内科
○佐藤 利雄，池田 元洋，古賀 光，三宅 淳子，米井 敏郎，山鳥 一郎
11. 2施設における間質性肺炎外科的生検例の治療および予後について
天理よろづ相談所病院呼吸器内科¹⁾，同病理²⁾，同放射線部³⁾，国立姫路病院内科⁴⁾
○井上 哲郎¹⁾，田口 善夫¹⁾，田中 栄作¹⁾，櫻本 稔¹⁾，水口 正義¹⁾，前田 勇司¹⁾，馬庭 厚¹⁾，寺田 邦彦¹⁾，後藤 俊介¹⁾，竹田 知史¹⁾，小橋陽一郎²⁾，弓場 吉哲²⁾，野間 恵之³⁾，望月 吉郎⁴⁾，河村 哲治⁴⁾

第4部：間質性肺炎に対するシクロスポリンの使用経験 (3)

司会：国立療養所近畿中央病院臨床研究センター 井上 義一

12. 間質性肺炎を合併した amyopathic dermatomyositis に対するシクロスポリンの使用経験
信州大学医学部呼吸器・感染症内科¹⁾，同膠原病内科²⁾
○出浦 弦¹⁾，漆畑 一寿¹⁾，花岡 正幸¹⁾，小泉 知展¹⁾，藤本 圭作¹⁾，久保 恵嗣¹⁾，下島 恭弘²⁾，石井 亘²⁾，松田 正之²⁾

13. ステロイド療法に抵抗性でシクロスポリンの併用後完治した皮膚筋炎に伴う間質性肺炎の1例
虎の門病院呼吸器科¹⁾, 同病理学科²⁾
○坂本 晋¹⁾, 本間 栄¹⁾, 川畑 雅照¹⁾, 岸 一馬¹⁾, 坪井 永保¹⁾, 成井 浩司¹⁾, 吉村 邦彦¹⁾, 元井 紀子²⁾
14. 間質性肺炎を伴う多発性筋炎/皮膚筋炎に対する, 当科におけるシクロスポリン併用免疫抑制療法
新潟大学大学院医歯学総合研究科内部環境医学講座(第二内科)¹⁾, 同医学部附属病院総合診療部²⁾
○成田 淳一¹⁾, 高田 俊範¹⁾, 森山 寛史¹⁾, 寺田 正樹¹⁾, 長谷川隆志¹⁾, 塚田 弘樹¹⁾, 吉澤 弘久¹⁾, 下条 文武¹⁾, 鈴木 榮一²⁾
15. 間質性肺炎患者におけるシクロスポリンの血中濃度モニタリング
浜松医科大学医学部附属病院薬剤部¹⁾, 同第二内科²⁾
○宮本 康敬¹⁾, 松本 一彦¹⁾, 橋本 久邦¹⁾, 榎本 紀之¹⁾, 藤澤 朋幸²⁾, 三輪 清一²⁾, 中野 秀樹²⁾, 鈴木研一郎²⁾, 横村 光司²⁾, 井手協太郎²⁾, 須田 隆文²⁾, 千田 金吾²⁾

第5部: 特別講演

司会: 浜松医科大学第二内科 千田 金吾
「膠原病難治性病態に対する免疫抑制薬療法の実際」
～特に多発性筋炎/皮膚筋炎に合併する間質性肺炎を中心に～
東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター
○講師 立石 睦人

閉会挨拶: 浜松医科大学第二内科 千田 金吾

びまん性肺疾患調査研究班 第2回合同会議 (班会議総会)

日時: 平成16年1月17日(土) 9:00～17:00

会場: 大正製薬(株) 本社ビル

開催の言葉

主任研究者 貫和 敏博

疾病対策課

厚生労働省健康局疾病対策課課長補佐 菊岡 修一

研究報告

I. 全国調査研究

座長: 熊本大学大学院医学薬学研究部 呼吸器病態学分野 菅 守隆

1. 特発性間質性肺炎に関する全国調査研究
熊本大学大学院医学薬学研究部 呼吸器病態学分野 菅 守隆
天理よろず相談所病院 呼吸器内科 田口 善夫
 - 1) 全症例登録による前向き調査
 - 2) 急性増悪
 - 3) 家族性間質性肺炎
2. 閉塞性細気管支炎の全国実態調査研究—1次アンケートの結果報告—
名古屋大学医学部呼吸器内科
長谷川好規, 下方 薫

II. 特発性間質性肺炎

座長: 自治医科大学 杉山幸比古

1. 臨床研究の新しい試みに関する報告

1. 家族発症間質性肺炎症例の臨床像と SP-C 遺伝子解析の検討
順天堂大学医学部呼吸器内科
瀬戸口靖弘, 福地義之助
 2. 剝離性間質性肺炎の BALF のプロテオーム解析
国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部
中田 光, 寺川 貴裕, 濱野 栄美, 内田 寛治, 山内 広平, 武村 民子, 慶長 直人
 3. Volume histogram 解析による NSIP と UIP の鑑別
大阪大学大学院医学系研究科 機能診断科学 (医用物理学) 講座
上甲 剛, 澄 川浩充, 山本 修司
 4. 肺 CT 被検者を対象とした間質性肺炎の実態調査—HFs 早期発見システムの開発に向けて—
札幌医科大学医学部第三内科¹⁾, 北海道労働保健管理協会²⁾
高橋 弘毅¹⁾, 森田 祐二²⁾, 藤井 正範¹⁾, 原田 一暁¹⁾, 千葉 弘文¹⁾, 白鳥 正典¹⁾, 阿部 庄作¹⁾
 5. 間質性肺炎における肺内無機沈着物の定量と元素分析
東京医科歯科大学 呼吸器内科
土屋 公威, 稲瀬 直彦, 臼井 裕, 吉澤 靖之
- 2. 実験モデルを用いた基礎的研究**
- 座長: 広島大学大学院分子内科 河野修典
6. マウス LPS 急性肺傷害モデルにおける一酸化窒素の炎症調節作用
—oligonucleotide microarray を用いた包括的遺伝子発現解析
熊本大学大学院医学薬学研究部 呼吸器病態学分野
岡本 竜哉, 菅守 隆
 7. プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける分子標的治療薬 Imatinib (Gleevec) の抗線維化効果
徳島大学医学部 分子制御内科学, 同環境病理学
西岡 安彦, 青 野純典, 稲山 真美, 鶴飼 桃代, 上原 久典, 泉 啓介, 曾根 三郎
 8. マウスプレオマイシン肺臓炎に対する EGF レセプターチロシンキナーゼ阻害薬の効果
独協医科大学 呼吸器・アレルギー内科
石井 芳樹, 藤本 栄, 福田 健
 9. 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
(HCV の関与について サイトカインを中心とした検討)
帝京大学医学部 内科
中野 純一, 大田 健
- 座長: 東京大学医学部付属病院 呼吸器内科 滝澤 始
10. 肺 (幹) 細胞による骨髄再建能
日本医科大学第四内科, Univ. Nebraska Medical Center
阿部 信二, 榎本 達治, 白杵 二郎, 吾妻安良太, 木田 厚瑞, 工藤 翔二, Sharp JG, Rennard SI.
 11. HGF による線維化肺組織修復における骨髄由来肝細胞の役割
東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍
海老名雅仁, 大河内真也, 太 田洋光, 木村雄一郎, 田澤 立之, 貫和 敏博
 12. 肺線維芽細胞における Fas 感受性の制御に関する検討
九州大学大学院胸部疾患研究施設

吉見 通洋, 萩本 直樹, 桑野 和善, 前山 隆茂, 中島 信隆, 濱田 直樹, 山田 瑞穂,
中西 洋一

13. アロ免疫反応に伴う閉塞性気道病変形成に対するレシピエントマクロファージ除去の効果ーラット異所性気管移植モデルを用いてー

東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野

岡田 克典, 小柳津 毅, 近藤 丘

3. 診断, 予後, QOLに関する研究報告

座長: 東京医科歯科大学大学院 呼吸器内科 吉澤 靖之

14. 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科

谷口 博之, 近藤 康博

15. 2施設における間質性肺炎外科的生検例に関する検討

天理よろづ相談所病院呼吸器内科¹⁾, 同病理²⁾, 同放射線部³⁾, 国立姫路病院内科⁴⁾

井上 哲郎¹⁾, 田口 善夫¹⁾, 田中 栄作¹⁾, 櫻本 稔¹⁾, 水口 正義¹⁾, 前田 勇司¹⁾,
馬庭 厚¹⁾, 寺田 邦彦¹⁾, 後藤 俊介¹⁾, 竹田 知史¹⁾, 小橋陽一郎²⁾, 弓場 吉哲²⁾,
野間 恵之³⁾, 望月 吉郎⁴⁾, 河村 哲治⁴⁾

16. 特発性肺線維症に合併した原発性肺癌の胸部 CT 所見に関する研究

虎の門病院 呼吸器科¹⁾, 同放射線診断科²⁾, 同病理部³⁾

岸 一馬¹⁾, 本間 栄¹⁾, 黒崎 敦子²⁾, 元井 紀子³⁾, 大津 喜子¹⁾, 坂本 晋¹⁾,
川畑 雅照¹⁾, 坪井 永保¹⁾, 成井 浩司¹⁾, 吉村 邦彦¹⁾

17. SF-36による特発性肺線維症の重症度分類の再評価

自治医科大学 呼吸器内科

大野 彰二, 中澤 晶子, 小林 晃, 坂東 政司, 杉山幸比古

18. 血清 KL-6による特発性間質性肺炎 (IIPs) の予後に関する検討

広島大学大学院 分子内科

中島 正光, 河野 修興

4. 臨床病理学的研究

座長: 日本医科歯科大学 第一病理 福田 悠

19. 特発性間質性肺炎の臨床画像病理診断の意義

国立療養所近畿中央病院, 政策医療呼吸器ネットワーク関連施設

井上 義一, 山本 暁, 審良 正則, 蛇澤 晶, 山鳥 一郎, 新井 徹, 藤田 結花,
斉藤 泰晴, 丸山 倫夫, 赤川志のぶ, 斉藤 武文, 北田 清吾, 望月 吉郎, 林 清二,
佐藤 利雄, 横崎 恭之, 阿部 聖裕, 福島 一雄, 江田 良輔, 永田 忍彦, 小橋陽一郎,
長井 苑子, 北市 正則, 西村 一孝, 坂谷 光則

20. Laser microdissectionとreal time PCRを用いた間質性肺炎早期線維化巣におけるFGF10, FGF-R, foxF1の発現

日本医科大学 第一病理

中山 智子, 福田 悠

21. UIPならびにNSIPにおける血管構築改変とVEGFの発現

日本赤十字社医療センター病理部¹⁾, 同呼吸器内科²⁾, 日本医大老人病研究所病理部門³⁾

武村 民子¹⁾, 日向 菜恵¹⁾, 生島壮一郎²⁾, 折津 愈²⁾, 金 恩京³⁾, 川並 汪一³⁾

III. サルコイドーシス

座長：日赤医療センター 呼吸器内科 折津 愈

1. P. acnes trigger factor 遺伝子変異とサルコイドーシス病因との関連性について
東京医科歯科大学大学院 病因・病理学
江石 義信
2. 抗酸菌感染症患者血清における Th1 サイトカインの検討
—サルコイドーシス患者との比較—
国立療養所西別府病院内科¹⁾，国家公務員等共済立新別府病院²⁾
杉崎 勝教¹⁾，津田 富康²⁾
3. サルコイドーシスにおける IL-18 遺伝子多型の意義
愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科
山口 悦郎
4. サルコイドーシスの肉芽腫形成機序における CD1 分子の検討
浜松医科大学第二内科¹⁾，同第一内科²⁾
榎本 紀之¹⁾，千田 金吾¹⁾，須田 隆文¹⁾，宮嶋 裕明²⁾，高橋 良知²⁾
5. 実験的マウス肺サルコイド様病変における肺常在 P. acnes の意義
東京大学医学系研究科分子予防医学教室，東京医科歯科大学 病因・病理学
西脇 徹，松尾 直樹，江石 義信，米山 博之，松島 綱治

IV. DPB

座長：日本医大 第4内科 吾妻 安良太

1. びまん性汎細気管支炎候補領域 80 kb の包括的探索
国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部
慶長 直人 他
2. 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（第二報）
国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部¹⁾
東京大学医学部呼吸器内科²⁾
月舘 利治¹⁾，中島 敏治¹⁾，斉藤 博久¹⁾，滝澤 始²⁾

V. 追加発表

1. 「アマメシバ」摂取と関連したと思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発生 — 緊急報告 —
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科神経病学講座神経内科・老年病学分野¹⁾，神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科²⁾，名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学³⁾
松山 航¹⁾，大中原研一¹⁾，東元 一晃¹⁾，納 光弘¹⁾，林 美保²⁾，小倉 高志²⁾，長谷川好規³⁾，
下方 薫³⁾
2. 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—糞便の凍結がプロピオニバクテリアの分離に及ぼす影響—
岐阜大学生命科学総合実験センター¹⁾，愛知医科大学呼吸器アレルギー内科²⁾
渡邊 邦友¹⁾，田中香お里¹⁾，森下 宗彦²⁾

閉会の言葉

主任研究者 貫和 敏博

研 究 報 告

全国調査研究

全国調査研究

閉塞性細気管支炎の全国調査研究

長谷川好規 下方 薫*

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注目されている。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 症例の報告も存在する。しかし、我が国における BO に対する認識は高いとはいえない。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実施した。2003 年 9 月から 2003 年 12 月の期間に全国 1,118 施設への一次アンケート調査を実施した結果、287 例の症例が報告された。37% の症例は、病理診断に基づく確定診断例であったが、63% の症例は臨床診断であった。今回の結果に基づき、集積症例の個別調査を目的とした二次アンケート調査を企画する。確定診断例の臨床的特徴と臨床診断例の診断基準の評価を明らかにすることにより、我が国における BO の実態を明らかにできるものと考ええる。

The nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans

Yoshinori Hasegawa, and Kaoru Shimokata

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

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. 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. Cases were surveyed from September 2003 through December 2003 at 1,118 hospitals that facilitate over 300 beds at each hospital. 287 patients were reported, in which 37% of patients were diagnosed pathologically. 63% of them were diagnosed clinically without pathological confirmation. We will start to collect detail information for 287 cases.

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全国調査研究を実施した。

対象と方法

全国の医療機関名簿より、施設ベッド数が 300 床以上の医療機関 1,118 施設を選択した。調査期間は、2003 年 9 月より 2003 年 12 月であった。各施設長宛に症例数を尋ねる一次アンケートを、主に呼吸器関連診療科と血液 (幹) 細胞移植、心肺移植関連診療科に対して依頼した。これまでに BO と診断された症例数をアンケート方式により質問した。アンケートの内容を以下に示す。

貴施設/診療科での閉塞性細気管支炎の患者数についてお答え下さい。

1. 病理学的に閉塞性細気管支炎と診断された症例について

現在 人 (通院 人, 入院 人)
過去 人 (死亡 人, 他院紹介 人, 不明 人)

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症例について

現在 人 (通院 人, 入院 人)
過去 人 (死亡 人, 他院紹介 人, 不明 人)

結 果 (Figure 1)

1) 全国 1,118 施設中、505 診療科から回答を得た。このうち、132 診療科から総計 287 例の BO 症例の回答を得た。

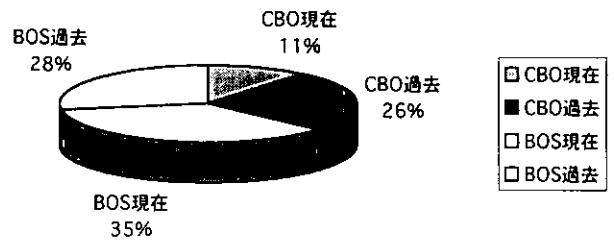


Figure 1
注) CBO: 病理学的に BO と確定診断された症例
BOS: 臨床的に BO と診断された症例

2) 病理学的に BO と診断された症例については、総計 105 例であった。そのうち、31 例が通院中であった。残り 74 例のうち、死亡が 47 例、他院紹介 7 名、不明が 20 名であった。

3) 臨床的に BO と診断されたが、病理学的証拠のない症例については、総計 182 例であった。そのうち、88 名が通院中であり、12 名が入院中であった。死亡が 51 名、他院紹介 9 名、不明 19 名 (記載なし 3 名) であった。

考案・結論

今回の BO の全国調査により、300 例弱の症例が集積され、そのうち 37% の症例は病理診断に基づく確定診断例であったが、63% の症例は臨床診断であった。本疾患の病理診断には侵襲の大きい開胸肺生検や胸腔鏡下肺生検が必要である。報告された症例は、肺生検による病理診断例の割合が比較的多いと考えられたが、これは、本疾患の臨床診断が困難であり、適切な診断基準が存在しないために、慢性閉塞性肺疾患の診断名にかくれ、臨床診断数が少ない可能性があげられる。

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。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。

今年度の予備調査から、確定診断例 (105 例) について 2 次アンケートを実施し、臨床的背景に関する調査を実施する予定である。確定診断例の臨床所見を集

積することにより、日本における BO の臨床像を明らかにすることができるとともに、臨床診断の指針を探索することを目的としている。2次アンケートを実施するにあたり、個人情報の取り扱いにおいて、「疫学研究に関する倫理指針」(平成 14 年 6 月 17 日；文部科学省，厚生労働省) に従った倫理委員会の承諾を得ることが必要となり、現在準備を進めている。

一方、臨床的に BO と診断されたが病理学的証拠のない症例で、現在生存中の患者について、診断の根拠を含め臨床的背景について調査が必要と考えられた。

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、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、次年度は報告された各々の BO 症例について詳細な情報集積を進める予定である。

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

家族集積性特発性間質性肺炎の臨床像と SP-C 遺伝子変異についての検討

瀬戸口靖弘* 福地義之助

最近、米国から家族性間質性肺炎の症例において SP-C 遺伝子異常が報告された。SP-C 遺伝子異常の間質性肺炎症例はいずれも heterozygote であり、ProSP-C の C 末側の異常に由来する trafficking 異常を呈していることが注目されている。このような背景をもとに順天堂大学呼吸器内科における家族性間質性肺炎症例の臨床的検討と SP-C 遺伝子異常の検索をおこなった。家族性間質性肺炎は 9 家系 19 症例で病理学的には 10 例が UIP, 1 例が COP と診断された。また診断時平均年齢が 50 歳以下であることや間質性病変が上肺に強く嚢胞形成を伴っていることが特徴的であった。SP-C 遺伝子検査が可能であった症例については、既知の遺伝子異常は認められなかったが、遺伝子多型と考えられている exon5 のコドン 186S が家族性間質性肺炎と sporadic 間質性肺炎に高頻度に認められた。

The analysis of surfactant protein C gene and clinical aspect of familial interstitial pneumonia

Yasuhiro Setoguchi and Yoshinosuke Fukuchi

Department of Respiratory Medicine, Juntendo University School of Medicine

Recently, two research groups in USA reported perhaps incontrovertible evidence that the mutations of surfactant protein C (SP-C) gene caused dominantly inherited familial interstitial pneumonia (FIP). These mutations were located in the C-terminal domain of propeptide SP-C (proSP-C). This region of proSP-C has been previously demonstrated to be critical for the proper folding and processing of proSP-C. Based on this knowledge, 9 families (19 IP patients) in Juntendo University Hospital have been identified for the study of FIP. These FIP were younger at diagnosis. Ten patients and one patient were pathologically diagnosed as UIP and COP respectively. Eight patients were clinical-radiologically diagnosed as IIPs. Radiological or pathological investigation revealed that interstitial lesion and subpleural cyst predominantly located in both upper lung, showing different distribution to non-FIP case. Five available DNA samples from FIP were analyzed to determine mutation in SP-C gene, resulting in no significant mutation between exon2 to intron5, while polymorphism in SP-C gene in DNA samples from FIP were found. Codon 186 in polymorphism of SP-C gene showed that serine was high frequency in FIP and IPF compared with healthy volunteers. This FIP project is still halfway to reach final conclusion in determination of a genetic susceptibility to IP.