

4) QOL・予後の面からみた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, 小林 晃, 坂東 政司, 杉山幸比古

5) 特発性肺線維症 (IPF) の臨床的検討——急性増悪例の解析——

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, 一門 和哉, 一安 秀範, 村中 裕之, 彌永 和宏, 菅 守隆

4. 基礎研究

座長: 浜松医科大学 千田 金吾

1) 肺の線維化におけるメカニカルストレスの関与

日本医科大学第四内科

○阿部 信二, 斉藤 好信, 根井 貴仁, 平松久弥子, 白杵 二郎, 吾妻安良太, 工藤 翔二

2) 肺線維症における Epithelial mesenchymal transition (EMT)

九州大学大学院附属胸部疾患研究施設, 同循環器内科

○山田 瑞穂, 吉見 通洋, 浜田 直樹, 前山 隆茂, 福元重太郎, 石津 美輪, 桑野 和善
中西 洋一

3) プレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける Gleevec の抗線維化効果: 作用メカニズムの解析と α_1 -acid glycoprotein の重要性

徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部分子制御内科学¹⁾, 同環境病理学²⁾

○西岡 安彦¹⁾, 青野 純典¹⁾, 鶴飼 桃代¹⁾, 稲山 真美¹⁾, 上原 久典²⁾, 泉 啓介²⁾
曾根 三郎¹⁾

4) 分子標的薬による肺線維化治療の可能性と問題点

獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科

○石井 芳樹, 藤本 栄

5) 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

帝京大学内科

○中野 純一, 山下 直美, 足立 哲也, 長瀬 洋之, 大田 健

III サルコイドーシス

座長: 天理よろず病院 田口 善夫

1. 疾患病態

1) サルコイドーシス病変部における cell-wall deficient *Propionibacterium acnes* 菌体の同定とその内因性活性化現象に関する研究

東京医科歯科大学大学院人体病理学

○江石 義信

2) MDC 遺伝子多型とサルコイドーシスの病態

愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科

○山口 悦郎

2. 診断

サルコイドーシス診断基準改訂に関するアンケート調査

独立行政法人国立病院機構西別府病院内科¹⁾, 日赤医療センター呼吸器内科²⁾

○杉崎 勝教¹⁾, 折津 愈²⁾

3. 治療

サ症に対する抗菌薬使用経験 (全国アンケート調査より)

日赤医療センター呼吸器内科

○折津 愈

4. 基礎研究

下部及び上部消化管における *Propionibacteria* の分布

岐阜大学生命科学総合実験センター

○田中香お里, 渡邊 邦友

IV DPB

座長：日本医大 吾妻安良太

1. 臨床病態

びまん性汎細気管支炎とムチン遺伝子

国立国際医療センター

○慶長 直人

2. 基礎研究

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 (第三報)

東京大学医学部呼吸器内科¹⁾, 国立成育医療センター研究所免疫アレルギー研究部²⁾

○滝澤 始(分担研究者)¹⁾, 月舘 利治²⁾, 中島 敏治²⁾, 斉藤 博久²⁾

V 狭窄性細気管支炎

1. 基礎実験

ラット移植肺へのインターロイキン場10遺伝子経気道的導入による拒絶反応抑制の試み

東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野¹⁾, 呼吸器腫瘍研究分野²⁾

○岡田 克典¹⁾, 大石 久¹⁾, 菊地 利明²⁾, 佐渡 哲¹⁾, 松村 輔二¹⁾, 田畑 俊治¹⁾, 星川 康¹⁾,
鈴木 聡¹⁾, 貫和 敏博²⁾, 近藤 丘¹⁾

閉会の言葉

班長 貫和 敏博

第3回 DPB・難治性気道疾患研究会

日時：平成17年1月29日(土) 13:00～

会場：砂防会館 シェーンバウハ・サポー

主題：Cystic Fibrosisに関連する肺病態

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

開会の挨拶

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

一般演題 I

座長：独立行政法人国立病院機構東京病院 蛇沢 晶

1. Cystic Fibrosis ドイツ人兄弟の2剖検例——Bronchoectosis と DPB との比較——

聖路加国際病院病理診断科¹⁾, 呼吸器内科²⁾

○齋木 茂樹¹⁾, 蛇沢 晶¹⁾, 鈴木 高祐¹⁾, 多田 寛²⁾

2. CFTR 遺伝子変異のホモ接合体を呈する Cystic Fibrosis の2症例

虎の門病院呼吸器センター内科

○宮本 篤, 安斎 恵子, 坂本 晋, 川畑 雅照, 泉川 公一, 坪井 永保, 本間 栄
吉村 邦彦

一般演題 II

座長：虎の門病院呼吸器センター内科 吉村 邦彦

3. Cystic Fibrosis との鑑別を要した難治性の家族性 DPB 症例

東北大学病院遺伝子・呼吸器内科

○木村雄一郎, 福原 達朗, 海老名雅仁, 貫和 敏博

4. 長期経過観察中の Cystic Fibrosis の 1 例

愛媛県立中央病院呼吸器内科

○中西 徳彦, 上田暢男, 森高 智典, 井上 孝司, 早稲田公一

5. Research on Variations of the CFTR Gene in the General Population in Hanoi Vietnam.

Department of Respiratory Diseases, Research Institute, International Medical Center of Japan, Tokyo, Japan¹⁾,
Department of Human Genetics Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan²⁾,
Hanoi Health Service, Hanoi, Vietnam³⁾, Hanoi Tuberculosis and Respiratory Diseases Hospital, Hanoi,
Vietnam⁴⁾, Tama-Fuchu Public Health Center, Tokyo, Japan⁵⁾, Niigata University Medical and Dental
Hospital, Niigata, Japan⁶⁾

○Nam H Mai¹⁾²⁾, Minako Hijikata¹⁾, Tuan A Le³⁾, Lien T Luu⁴⁾, Junko Shojima¹⁾, Toru Horie⁵⁾,
Koh Nakata⁶⁾, Katsushi Tokunaga²⁾, Naoto Keicho¹⁾

特別講演 I

座長：東北大学加齢医学研究所 貫和 敏博

【日本人の CFTR 遺伝子変異と多型 —— 慢性肺炎患者の解析から ——】

名古屋大学大学院・病態修復内科

成瀬 達

特別発言

【日本人における Cystic fibrosis の実態とその CFTR 遺伝子変異】

虎の門病院呼吸器センター内科

吉村 邦彦

特別講演 II

座長：日本医科大学第四内科 工藤 翔二

【An update on the diagnosis and management of cystic fibrosis】

Bruce K. Rubin MEngr, MD, MBA, FRCPC

Professor and Vice Chair of Pediatrics. Professor of Physiology and Pharmacology. Professor of
Biomedical Engineering (Virginia Tech) Wake Forest University Baptist Medical Center.

閉会の挨拶

DPB・難治性気道疾患研究会代表世話人 日本医科大学第四内科 工藤 翔二

研 究 報 告

全国調査および疫学調査

特発性間質性肺炎患者の臨床情報の WEB 登録

海老名雅仁^{1,5} 田口 善夫² 菅守 隆³ 井上 義一⁴ 貫和 敏博^{1,5}

¹東北大学病院 遺伝子呼吸器内科

²天理よろづ相談所病院呼吸器内科

³済生会熊本病院

⁴近畿中央胸部疾患センター

⁵東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍

概 要

特発性間質性肺炎は難治性で知られる特発性肺線維症を中心に 7 疾患からなり、その第 4 次診断基準は、厚生労働省と日本呼吸器学会との合同作業によって最近定まるに至った。これらの間質性肺炎患者の、ことに特発性肺線維症患者の全臨床経過に関しては、世界的にも情報が極めて少なく、これらの疾患の早期病変から疾患への進行、治療開始時期の特定を不明にしている原因と考えられる。

我国では現在これらの患者の一部の臨床情報は、厚生労働省の臨床個人票として集められている。この個人票の本来の目的は医療費補助であり、この特発性間質性肺炎では 1-4 段階の重症度のうち 3 度以上の病状の進んだ患者のみが登録されている。しかし、この患者情報のみでは死亡時期の情報や治癒して医療費補助対象外となった患者情報が得られない。そこで厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「びまん性肺疾患研究調査班 (研究代表者 貫和敏博教授) および「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究班」(研究代表者 日本医大 工藤翔二教授) 関係施設が中心となって、臨床症状が軽度の早期段階からの特発性間質性肺炎患者の臨床全経過の経過を WEB 登録していく制度を構築した。この「前向き調査」に加えて特発性間質性肺炎の急性増悪の病態に関する「後向き」調査も合わせて行なう。本研究はこの WEB 登録およびこれらの情報から特発性間質性肺炎患者の臨床経過を明らかにしていくことを目標としている。

意義および目的

特発性間質性肺炎は労作時呼吸困難などの呼吸器症状が発現した段階で、胸部画像所見や呼吸機能、さらに病理所見などから診断される。その結果としてすでに病状がかなり進行している状態で診断され、診断された時点からの予後は 2-3 年とされる。自覚症状がないものの、蜂巣肺など画像所見で異常所見が現れている段階の患者は、がん検診などで偶然に捉えられることがある。これらの患者の病状がすべて同じように進行するのであれば、症状が軽微の段階で治療に入るべきであろうし、もしその一部の患者のみが病状が進行するのであれば、その患者を識別するための診断法が必要となる。本研究目的は、全国の専門医療機関が

共同して、特発性間質性肺炎患者の病態がどのように進行するのかその自然経過をみることで、どれほどの治療効果を認めるのか、など患者の臨床情報を収集することによって、早期診断法や予防治療の確立することを目指している。同時に行なう特発性肺線維症の急性増悪症例の WEB 登録 (「後向き調査」) は、過去 12 年間 (1992-2003) に各施設で診察された患者に関する調査である。

WEB 登録の際には患者本人あるいは家族の同意を受けると共に、患者自身の個人情報の保持に十分留意する。具体的には患者情報はパスワードの登録を受けた医療従事者 (ユーザー) が WEB 入力するが、患者の名前、イニシャル、住所などの患者の個人情報は入力されず、内容から患者個人と同定することが不可能

である。患者の個人データと入力データの照合はパスワード登録をうけた各医療施設の実施責任者が責任をもって保管する。IPFWEB登録のシステム作成・年度報告用集計・システム保守に関してはナイフィックス株式会社（代表取締役社長 藤丸清志）が責任を持って管理する。

対象患者

（研究に必要な概略の対象人数等の数値を記すこと）

新規に診断される特発性間質性肺炎患者は全国で300名と予想される（全国呼吸器疾患専門の約30施設の協同研究）。過去12年間の急性増悪症例は各施設で約20-100名ほどである。

実施計画

平成17年2月1日より5年間に新規に診断を受けた特発性間質性肺炎患者の臨床情報を登録する（「前向き調査」）。登録内容としては年齢、性別、初診の状況、臨床症状から始まり、画像所見、呼吸機能所見などの所見を書き込む。登録内容からは患者を特定することは不可能であり、各施設の実施責任者が対応表を保管する。登録情報は1年に1回更新し、患者の経過を5年間観察する。特発性肺線維症患者の急性増悪病態に関する「後向き調査」に関しては1992から2003までの過去12年間に特発性肺線維症の急性増悪症例を登録する。

実施に際しての倫理的配慮について

1. 登録は患者本人もしくは患者家族から同意を得たのみに限定する。
2. 登録内容からは患者個人を特定できないようにし、各施設でのみ録上の患者IDとの患者対応表を厳重に保管する。
3. パスワードをもつ登録者（実施責任者）は登録内容が特定の患者と特定されないように留意し、その責任をもつ。
4. 登録内容は他施設からアクセスは不可能であり、また不正アクセスを避けるためにパスワードは定期的に変更される。

研究等の対象とする個人の権利への対策

1. 患者の個人情報と登録内容の対応表は実施責任者が責任をもって管理する。
2. 統計集計の際および発表時には、入力された臨床データにのみ基づき、患者個人との対応は実施責任者以外は不可能とする。
3. 該当する医療施設外の第三者に登録内容から患者個人と特定されない。

被験者に理解を求め同意を得る方法

被験者各人に書面と口頭で説明した後、各人の署名入りの同意書を保管する。

予測される危険と不利益とそれに対する配慮

1. 患者の登録に対する同意・不同意で患者に対する医療行為に全く影響を与えないことを十分説明する。
2. 患者の同意を受けない場合は登録しない。
3. 患者がいったん同意したあとで、不同意になった時点で、登録を削除する。

備考

1. WEB RDCシステムの security

* WEBサーバー

専用のWEBサーバー等は、データセンター（ナイフィックス株式会社内）のサーバー室に設置され、部外者は入室できない。サーバーは、サーバー管理者によって定期的にバックアップ、ウィルスチェック、Windowsの更新、サーバーへのアクセスログ監視等が実施され、外部からの不正侵入やウィルス感染、データの消失に備えている。

インターネットへの接続は、ファイアウォールを介して外部の攻撃からデータセンター内ネットワークを守り、セキュリティを確保している。

電圧降下・瞬時停電・電圧変動などの様々な電源トラブルに備え、UPSもサーバー毎に設置しトラブル時は自動シャットダウンソフトが起動し、機器やデータを保護している。

* SSL による暗号化通信

WEB サーバーとクライアントのブラウザ間の通信は、128 ビット SSL で暗号化される。この SSL 機能によって、WEB サイトからの発信データ改ざんの防止や ユーザー (ブラウザ) の入力・送信データのプライバシー保護を実現している。

* RDC システムへのアクセス管理

RDC (Remote Data Capture) システムへアクセスするためのユーザーアカウント、パスワード、RDC システムへアクセスするための URL は、データセンター (ナイフィックス株式会社内) で認証された施設に対してのみ発行され、管理されている。他施設で登録された患者情報にはアクセスできない。またこれらの情報漏えいによる不正アクセスを防ぐため、パスワードを定期的に変更するよう、データセンターよりパスワードが期限切れとなる施設宛にはパスワード変更をお願いするメールが送られる。RDC システム内の情報は修正履歴がとられ、修正日・修正者などの情報も管理されている。

2. Secure Sockets Layer

Netscape 社が提唱するセキュリティ機能の付加された HTTP プロトコル、Internet 上でプライバシーや

金銭などに関する情報を、安全にやり取りするために考案された。SSL プロトコルは 2 階層からなり、下位層はデータの配送、圧縮などを担当し、上位層では認証やデジタル署名、暗号化などのネゴシエーションを行なう (将来的には SMTP や NNTP もサポートされる予定)。通常の HTTP セッションでは、WWW サーバに接続後 HTML を GET コマンドで読み出し、その後セッションをクローズするという手順で通信が進んでいく。しかし SSL の場合は、最初に、相手の認証や使用する暗号、デジタル署名のアルゴリズムなどに関するネゴシエーションを行ない、次に相互に認証してから、最後に HTML データの読み出しを行なう。このように、単純なデータの受け渡しだけでなく、最初にネゴシエーションフェーズが入るので、そのための時間 (と CPU パワー) が余分に必要になる。そのため、一度確立したサーバ・クライアント間のセッション情報は、このネゴシエーションを簡略化して、再接続時のオーバーヘッドを下げるようになっている。

3. WEB 入力項目

実際の特発性間質性肺炎患者の臨床情報に関する WEB 入力項目を以下に示す。

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME >> データ選択 >> 症例・スクリーン選択 >> データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究	
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査	
スクリーン名	患者情報	
症例番号	1	ステータス 新規
スクリーンページ	0	

性別	男 [○] 女 [○]
年齢(歳)	
発病年月(年/西暦)	
発病年月(月)	
発症時の年齢	50歳以上 [○] 50歳未満 [○]
初診年月日(年/西暦)	
初診年月日(月)	
家族歴	あり [○] なし [○] 不明 [○]
・ありの場合、続柄	
喫煙歴	現喫煙者 [○] 元喫煙者 [○] 非喫煙者 [○]
・喫煙歴ありの場合(BI:本/日×年数)	
職歴・粉塵吸入歴	あり [○] なし [○] 不明 [○]
・ありの場合(職歴/年)	
既往歴	
初診時	労作時呼吸困難(DOE) [○] 咳嗽 [○] 異常陰影 [○] その他 [○]
・その他の症状	
発症形式	慢性発症(3ヶ月以上) [○] 亜急性発症(1~3ヶ月) [○] 急性発症(1ヶ月以内) [○]
合併症	なし [○] 肺癌 [○] COPD [○] 糖尿病 [○] その他 [○]
・その他の疾患	
医療機関名	
医師名	
登録年月日(年/西暦)	
登録年月日(月)	
登録年月日(日)	
同意取得年月日(年/西暦)	
同意取得年月日(月)	
同意取得年月日(日)	

HOME データ選択 症例・スクリーン選択 データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究	
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査	
スクリーン名	治療と経過1(新規)	
症例番号	1	ステータス 新規
スクリーンページ	0	

<主要症状・理学所見 1> 捻髪音	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 2> 乾性咳嗽	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 3> 労作性呼吸困難	あり	なし	不明
<主要症状・理学所見 4> Hugh-Jones(度)	I 度	II 度	III 度 IV 度 V 度
<主要症状・理学所見 5> ばち指	あり	なし	不明
<血清学的検査 1> KL-6 の上昇	あり	なし	不明
・KL-6 値			
・上限値			
<血清学的検査 2> SP-D の上昇	あり	なし	不明
・SP-D 値			
・上限値			
<血清学的検査 3> SP-A の上昇	あり	なし	不明
・SP-A 値			
・上限値			
<血清学的検査 4> LDH の上昇	あり	なし	不明
・LDH 値			
・上限値			
<呼吸機能 1> %VC			
<呼吸機能 2> %Dlco			
<呼吸機能 3> 安静時 PaO2			
<呼吸機能 4> AaDO2			
<呼吸機能 5> 労作時低酸素血症(6 分間歩行時の SpO2:90%未満)	あり	なし	
重症度判定(年/西暦)			
重症度判定(月)			
・重症度	I 度	II 度	III 度 IV 度
<胸部 X 線画像所見 1> 両側びまん性陰影	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 2> 中下肺野優位	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 3> 外側優位	あり	なし	
<胸部 X 線画像所見 4> 肺野の縮小	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 1> 肺膜直下肺底部の陰影分布	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 2> 蜂巣肺	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 3> 牽引性気管支・細気管支拡張	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 4> すりガラス陰影	あり	なし	
<胸部 HRCT 画像所見 5> 浸潤影(コンソリデーション)	あり	なし	

Page 3

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME データ選択 症例・スクリーン選択 データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究	
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査	
スクリーン名	治療と経過2(新規)	
症例番号	1	ステータス 新規
スクリーンページ	0	

気管支肺胞洗浄液(BAL)	あり [○] なし [○]
施行時期(年/西暦)	
施行時期(月)	
総細胞数	
a.マクロファージ(%)	
b.リンパ球(%)	
c.好中球(%)	
d.好酸球(%)	
e.CD4/CD8(%)	
経気管支的肺生検(TBLB)	あり [○] なし [○]
施行時期(年/西暦)	
施行時期(月)	
外科的肺生検	開胸肺生検 [○] 胸腔鏡下肺生検 [○]
施行時期(年/西暦)	
施行時期(月)	
外科的肺生検の病理診断	UIP [○] NSIP [○] OP [○] DIP [○] RB [○] DAD [○] LIP [○] その他 [○]
・その他の場合病理所見を記載	
<血液学的所見 1> リウマチ因子	陽性 [○] 陰性 [○]
<血液学的所見 2> RAPA	
<血液学的所見 3> 抗核抗体(倍)	
<血液学的所見 4> MPO-ANCA	
<血液学的所見 5> CK(IU/L)	
<血液学的所見 6> その他の自己抗体異常	
総合診断	IPF [○] NSIP [○] AIP [○] COP [○] DIP [○] RBLID [○] LIP [○]
治療歴	あり [○] なし [○]
ステロイド治療歴	あり [○] なし [○]
・パルス治療の有無	あり [○] なし [○]
・ステロイド治療開始時の投与量(mg/日)	
・治療開始時期(年/西暦)	
・治療開始時期(月)	
・現在の投与量(mg/日)	
免疫抑制剤による治療(薬剤名)	
・投与量(mg/日)	

・治療開始時期(年/西暦)			
・治療開始時期(月)			
・現在の投与量(mg/日)			
その他の薬剤の処方の有無	あり [○]	なし [○]	
・薬剤名			
在宅酸素療法(開始時)	あり [○]	なし [○]	
・治療開始時期(西暦/年)			
・治療開始時期(月)			

page 4

◆WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME >> データ選択 >> 症例・スクリーン選択 >> データ入力 >> LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究		
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査		
スクリーン名	治療と経過(更新)		
症例番号	1	ステータス	新規
スクリーンページ	0		

医師名	
更新年月日(年/西暦)	
更新年月日(月)	
更新年月日(日)	
総合診断の変更	あり [○] なし [○]
・変更後の診断名	IPF [○] NISP [○] AIP [○] COP [○] DIP [○] RBLID [○] LIP [○] その他 [○]
・その他の診断名	
<呼吸機能 1> %VC	
<呼吸機能 2> %Dlco	
<呼吸機能 3> 安静時 PaO2	
<呼吸機能 4> AaDO2	
<呼吸機能 5> 労作時低酸素血症(6分間歩行時の SpO2:90%未満)	あり [○] なし [○]
<胸部 HRCT 画像所見 1> 肺膜直下肺底部の陰影分布	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 2> 蜂巣肺	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 3> 牽引性気管支・細気管支拡張	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 4> すりガラス陰影	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<胸部 HRCT 画像所見 5> 浸潤影(コンソリデーション)	改善 [○] 悪化 [○] 不変 [○]
<プレドニゾロンによる治療>	開始 [○] 継続 [○] 中止 [○] 未治療 [○]
1.開始時 投与量(mg/日)	
・治療開始時期(年/西暦)	
・治療開始時期(月)	
・現在の投与量(mg/日)	
2.継続時 現在投与量(mg/日)	

・中止時期(年/西暦)			
・中止時期(月)			
・副作用			
<免疫抑制剤による治療>	開始 <input type="radio"/>	継続 <input type="radio"/>	中止 <input type="radio"/> 未治療 <input type="radio"/>
1.開始時 免疫抑制剤の種類			
・投与量(mg/日)			
・治療開始時期(年/西暦)			
・治療開始時期(月)			
2.継続時 現在の治療薬			
・投与量(mg/日)			
3.中止時 中止理由	改善 <input type="radio"/>	効果なし <input type="radio"/>	副作用 <input type="radio"/>
・中止時期(年/西暦)			
・中止時期(月)			
・副作用			
<在宅酸素療法>	開始 <input type="radio"/>	継続 <input type="radio"/>	中止 <input type="radio"/>
・治療開始・中止時期(年/西暦)			
・治療開始・中止時期(月)			

Page 5

WEB DATA ENTRY SYSTEM

HOME データ選択 症例・スクリーン選択 データ入力 LOGOUT-終了

プロダクト	011:IPsに関する臨床研究		
プロトコル	001:特発性肺線維症に関するプロスペクティブ調査		
スクリーン名	死亡報告書		
症例番号	1	ステータス	新規
スクリーンページ	0		

死亡年月日(年/西暦)			
死亡年月日(月)			
死亡年月日(日)			
自覚症状発現からの年月(年)			
自覚症状発現からの年月(月)			
死亡原因	原疾患の悪化 <input type="radio"/>	急性増悪 <input type="radio"/>	肺癌死 <input type="radio"/> その他 <input type="radio"/>
その他の場合			

「アマメシバ」に関連した肺傷害の全国疫学調査研究

大中原研一¹ 松山 航¹ 東元 一晃¹ 納 光弘^{1*}
長谷川好規² 下方 薫^{2*}

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) は終末及び呼吸細気管支を病変の首座とし閉塞性換気障害を呈する疾患である。我々は平成 15 年 8 月に「アマメシバ」に関連した BO の本邦初発例を緊急報告した。我々は「アマメシバ」BO に関する全国調査研究を 2004 年 7 月より 12 月にわたり、1,823 施設を対象に実施した。904 施設より回答を得られ、8 例の BO 患者が報告された。すべての症例は女性であり、親子例が 2 家系みられた。アマメシバ摂取量、症状、画像などは、台湾症例と同様で、ステロイドを含む治療への反応も乏しかったが、肺機能上、FVC は台湾症例に比しても高かった。今後、さらに臨床像などの解析をすすめ、アマメシバ BO の病態解明や治療法の確立が必要である。

The nation-wide case search for the cases of *Sauropus androgynus*-associated bronchiolitis obliterans (SA-associated BO) in Japan

Kenichi Oonakahara¹, Wataru Matsuyama¹, Ikkou Higashimoto¹, Mitsuhiro Osame¹,
Yoshinori Hasegawa², and Kaoru Shimokata²

¹Third Department of Internal Medicine, Kagoshima University Faculty of Medicine, Kagoshima, Japan

²Department of Medicine, Division of Respiratory Diseases, Nagoya University Graduate School of Medicine, Nagoya, Japan

We reported the first Japanese cases of SA-associated BO in August 2003. Subsequently we started the nation-wide search of SA-associated BO. The survey was performed from June 2004 through December 2004 at 1,823 hospitals that have more than 200 beds in each hospital. So far, 8 patients has been reported to have SA associated BO in 904 hospitals. All cases are female, but there were 2 family cases. The total amount of SA intake, symptoms and chest computed tomography appearance were similar with those of Taiwanese cases reported at 1996. All cases did not respond to treatment including corticosteroid therapy. The forced vital capacity (FVC) was significantly higher than that of Taiwanese cases. Now we are gathering detailed clinical information of those cases. Our next goal is to clarify the pathogenesis of SA associated BO.

はじめに

閉塞性細気管支炎 (Bronchiolitis obliterans: BO) は終末及び呼吸細気管支を病変の首座とし閉塞性換気障害を呈する疾患である。肺移植等の臓器移植の主要な予後増悪因子であり、又各種自己免疫疾患でも合併が見られる。症例数が増加しており、本研究班でも2003年から長谷川・下方により全国調査研究を施行中である¹⁾。我々は平成15年8月に健康食品「アマメシバ」摂取に関連したBOの本邦初発例を緊急報告した²⁾。その後4例の同様の症例が報告されたが、全国規模の被害の実態は明らかでない。我々は「アマメシバ」摂取に関連したBOを含めた肺傷害の発症頻度や発症要因の解明のために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200床以上で呼吸器内科及び呼吸器外科を標榜する医療機関1,823施設を選択した。まず、各施設担当医宛に症例数を尋ねる一次アンケートを依頼し(調査期間2004年4月より10月)、「アマメシバ」摂取に関連した肺傷害の症例数を質問した。

<一次調査票>

貴施設/診療科でのアマメシバに関連した健康障害(疑いも含む)の患者数についてお答え下さい。

1. アマメシバの服用歴があり、何らかの肺障害が診断された症例について

ある (人) なし

2. アマメシバの服用歴があり、肺以外の健康障害が診断された症例について

ある (人) なし

次に、一次調査票で、回答があった症例に関して二次調査票にて臨床像の更なる解析を行っている(調査期間は2004年10月より2005年3月を予定)。二次

¹⁾ 鹿児島大学呼吸器ストレスケアセンター 呼吸器内科

²⁾ 名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者

調査の調査項目を以下に示す(実際の二次調査票を表1に示す)。

- ・現時点での臨床的診断名
- ・患者の性別、発症時の年齢
- ・既往歴、家族歴
- ・喫煙歴、職業、ペット飼育などの生活歴
- ・発症から受診までの期間
- ・主症状
- ・「アマメシバ」の摂取方法と総摂取量および剤型
- ・胸部レントゲン、CT上の画像所見
- ・呼吸機能検査、肺換気血流シンチ、血液ガス分析などの検査値
- ・病理検査結果
- ・治療経過(使用薬剤とその効果)

結 果

平成16年12月9日現在で全国1,823施設中、904施設から回答を得た。このうち一次調査にて当科報告例を含め8施設から総計10例、その内二次調査にて8施設計9例の肺傷害の報告を得ている。

肺傷害の臨床診断名はBOが8例、気管支炎(軽度)が1例であり、組織学的に診断確定しているのは当科報告の1例のみである。

BO8例の内入院中の症例が1例であり、全例が女性である。気管支炎例は男性であった。これまでのところ、死亡例は報告されていない。(BO例の詳細を表2に示す。)

考案・結論

本邦での「アマメシバ」摂取に関連した肺傷害は9例中8例(88.9%)がBOであり、全例女性(親子例が4例)であった。

BOの組織学的診断が得られたのは当科報告の部分生体肺移植例のみである。他7例は慢性呼吸器疾患の既往がなく、気管支拡張剤に反応しない閉塞性換気障害及びHRCTでのモザイクパターンを呈しておりBOと臨床的に診断されている。

本邦報告例と台湾での報告例³⁾との比較を表3に示す。BO発症例は、台湾での報告と同様に全例女性であった。体重コントロールを目的として女性が主に服用したことも一因と考えられるが詳細は不明である。

表1

医療機関名() 診療科()	摂取期間()	1日摂取量(g)
先生のお名前() 記入年月日()年()月()日	総摂取量(g)	
当該患者のカルテ番号() ぎりどり	9)胸部レントゲン上の画像所見 <input type="checkbox"/> 異常有り(異常陰影) <input type="checkbox"/> 異常なし 10)胸部CT上の画像所見 <input type="checkbox"/> 異常有り(異常陰影) <input type="checkbox"/> 異常なし	
1)患者さんの臨床的診断名は? <input type="checkbox"/> 閉塞性細気管支炎 <input type="checkbox"/> 間質性肺炎 <input type="checkbox"/> 気管支喘息 <input type="checkbox"/> 慢性閉塞性肺疾患 <input type="checkbox"/> 肺炎 <input type="checkbox"/> その他()	11)呼吸機能検査 VC _____ L %VC _____ % FEV1.0 _____ L FEV1.0%(1秒率) _____ %	
2)患者さんの性別、発症時の年齢。 年齢()歳 <input type="checkbox"/> 男性 <input type="checkbox"/> 女性 初診年月日()年()月()日	12)肺換気血流シンチ検査の結果をお教えください。 肺血流シンチの異常 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 未検 肺換気シンチの異常 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し <input type="checkbox"/> 未検	
3)患者さんの既往歴は。 アレルギー疾患の既往 <input type="checkbox"/> 有り(病名) <input type="checkbox"/> 無し その他の既往疾患()	13)血液ガス分析(出来れば経時的に) (/ /) (/ /) (/ /) (/ /)	
4)患者さんの家族歴 家族にアマメシバ肺障害の方は、 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し その他、家族が罹患している疾患()	pH PO2 PCO2	
5)患者さんの喫煙歴は。 <input type="checkbox"/> 有り(本/日 × 年) <input type="checkbox"/> 無し	14)末梢血、生化学検査の異常(おもな項目、異常値、検査日を記載してください)	
6)患者さんの生活歴 発症時の職業() 飲酒歴 <input type="checkbox"/> 有り(種類・量) <input type="checkbox"/> 無し ペットの飼育歴 <input type="checkbox"/> 有り <input type="checkbox"/> 無し	15)病理検査結果 肺生検の有無 <input type="checkbox"/> 有り(病理所見) <input type="checkbox"/> 無し	
7)現病歴 発症時の年齢()歳 発症から受診までの期間()ヶ月 症状 <input type="checkbox"/> 咳 <input type="checkbox"/> 痰 <input type="checkbox"/> 呼吸困難 <input type="checkbox"/> 発熱 <input type="checkbox"/> その他()	16)治療経過 使用した薬剤 <input type="checkbox"/> ステロイド(種類・量) 効果() とその効果 <input type="checkbox"/> 免疫抑制剤(種類・量) 効果() <input type="checkbox"/> 気管支拡張剤(種類・量) 効果() <input type="checkbox"/> その他() 効果()	
8)「アマメシバ」の摂取方法と総摂取量 「アマメシバ」の商品名() 「アマメシバ」の材型 <input type="checkbox"/> 粉末 <input type="checkbox"/> 錠剤 <input type="checkbox"/> その他() 摂取方法()	17)経過中、呼吸器以外の臓器障害の合併の可能性があれば、記載してください。	

表2 本邦でのアマメシバ関連閉塞性細気管支炎

症例	症例1 (40歳代, 女性)	症例2 (50歳代, 女性)	症例3 (20歳代, 症例2の娘)	症例4 (70歳代, 女性)	症例5 (50歳代, 症例4の娘)	症例6 (60歳代, 女性)	症例7 (50歳代, 女性)	症例8 (50歳代, 女性)
アマメシバ 総摂取量 (乾燥粉末 (g))	1,000	1,440	1,200	300	360	4,380		900
アマメシバ 摂取期間 (日)	130	360	300	300	120	730	360	120
摂取開始から 発症までの期間 (月)	3	4	6	10	7	3		4
喫煙歴	なし	なし	4本/日×3ヶ月 (9年前)	なし	なし	なし	なし	なし
症状	咳嗽, 呼吸困難	咳嗽, 呼吸困難, 喘鳴	呼吸困難	呼吸困難, 喘鳴	咳嗽, 呼吸困難	呼吸困難, 喘鳴	咳嗽, 呼吸困難	呼吸困難, 喀痰
一秒量 (L)	0.64	0.62	1.00	0.45	0.53	0.99	0.91	0.85
一秒率 (%)	36.3	40.3	54.3	40.2	23.0	38.67	43.3	34.7
PaO ₂ (mmHg)	60.1	55.0		76.6	64.2 (O ₂ 3 L/min)	70.4 (O ₂ 2 L/min)		74.6
胸部 CT	モザイクパターン	モザイクパターン	モザイクパターン	モザイクパターン		モザイクパターン		異常なし
治療経過	ステロイド及び気管支拡張剤投与にて改善なし 肺移植施行	ステロイド及び気管支拡張剤投与にて改善なし	ステロイド及び気管支拡張剤投与にてピークフローが150から280 L/分に改善	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし	ステロイド投与にて改善なし

表3 「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の台湾での報告例との比較

	本邦例	Lai ら (Lancet 1996; 348: 83-85)	P 値
例数	8	23	
年齢	平均 52 (29-73)	39 (21-52)	
性別	全例女性	全例女性	
喫煙者	1/8	0/23	N.S.
生鮮アマメシバ摂取量 (kg)	平均 13.69 (3-43.8)※	8.16 (2-13)	
発症までの摂取期間 (週)	平均 21 (12-40)	10 (2-13)	
呼吸困難	8/8	23/23	
咳嗽	5/8	21/23	
PaCO ₂ (mmHg)	平均 40.45 (標準偏差 (SD) 4.00)	39 (SD 6.75)	N.S.
PaO ₂ (mmHg)	66.8 (SD 8.5)	72 (SD 12)	N.S.
FEV1 (L)	0.75 (SD 0.21)	0.66 (SD 0.2)	N.S.
FVC (L)	1.96 (SD 0.49)	1.52 (SD 0.36)	0.01

本邦にて「アマメシバ」は年間約 300 トンが生産され広く全国に流通しており BO 例の大量発生も危惧されたが、現在 8 例が報告されたのみである。今後、発症率などを解析していくためには、「アマメシバ」服用者の全体像 (数・男女比など) の調査も必要である。

「アマメシバ」の摂取量及び摂取期間に関しては報告によれば⁴⁾、総摂取量が多いほど発症頻度が高く、摂取開始から発症までの期間が 7 ヶ月以内であった。今

回集積された 9 例はこれらの報告に摂取量・期間ともにほぼ合致する。また、我々の調査では親子例が 4 例 (2 家系) 見られている。BO 発症例の半数が親子例であることから、その発症には「アマメシバ」摂取量だけでなく遺伝による何らかの宿主免疫反応が関与している可能性も考えられる。

今回の集積症例では、台湾での報告例より平均年齢及び努力肺活量が高いのが特徴的であった。努力肺活

量が高いのは「アマメシバ」の摂取中止が早く、末梢気道閉塞が進行しなかった可能性も示唆される。

台湾では治療はステロイド等を投与されているが改善に乏しく⁵⁾肺移植も試みられており、患者数は約270人で少なくとも9人が死亡し8人が肺移植を受けている^{3),4),6),7),8)}。本邦では我々の症例だけが部分生体肺移植を受けており、移植後約1年間良好に経過している。台湾では死体肺移植後1年以内の死亡例も報告されており⁸⁾、「アマメシバ」関連BOの重症例では部分生体肺移植が有望な治療である可能性も考えられた。

現時点での本邦での「アマメシバ」関連BOは台湾での報告例と臨床的特徴が良く一致していた。今後、更なる症例の蓄積のうえ、臨床症状、検査所見、治療法、予後の情報収集、解析を行い、発症要因の解明や治療法の確立が必要と考えられる。

参考文献

- 1) 長谷川好規, 下方 薫. 閉塞性細気管支炎の全国調査研究. 厚生労働科学研究費補助金 2003年度びまん性肺疾患調査研究 平成 15年度報告書. 31-33, 2004.
- 2) 大中原研一, 東元一晃, 納光 弘, 他. 「アマメシバ」摂取によると思われる閉塞性細気管支炎の本邦での発症. 日本医事新報 2003; 4141: 27-30.
- 3) Lai RS, et al. Outbreak of bronchiolitis obliterans associated with consumption of Sauropus androgynus in Taiwan. *Lancet* 1996; 348: 83-85.
- 4) Hsiue TR, et al. Dose-response relationship and irreversible obstructive ventilatory defect in patients with consumption of Sauropus androgynus. *Chest* 1998; 113: 71-76.
- 5) Wu CL, et al. The effect of large-dose prednisolone on patients with obstructive lung disease associated with consuming sauropus androgynus. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi (Taipei)* 1998; 61: 34-8.
- 6) Luh SP, et al. Lung transplantation for patients with end-stage Sauropus androgynus-induced bronchiolitis obliterans (SABO) syndrome. *Clin Transplant* 1999; 13: 496-503.
- 7) Kao CH, et al. Using 99mTc-DTPA radioaerosol inhalation lung scintigraphies to detect the lung injury induced by consuming Sauropus androgynus vegetable and comparison with conventional pulmonary function tests. *Respiration* 1999; 66: 46-51.
- 8) Lai RS, et al. Lung transplantation in bronchiolitis obliterans associated with vegetable consumption. *Lancet* 1996; 348: 83-85.

閉塞性細気管支炎の全国調査研究

—— 2 次症例調査研究 ——

長谷川好規* 今泉 和良 下方 薫

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例の閉塞性細気管支炎症例が報告された。37%の症例は、病理診断に基づく確定診断例であったが、67%の症例は臨床診断であった。この結果に基づき、一次アンケートで症例ありと返事を得た133施設あてに、症例の個別調査を目的とした二次アンケート調査を2004年9月より実施した。その結果、現在までに44例の症例情報を得た。肺生検による組織診断が得られた症例が23例であり、残りの21例は、臨床診断によるものであった。病理診断例23例における男女比は、男性15例、女性8例であった。血液疾患治療に関連した造血細胞移植症例は13例であった。明らかな基礎疾患がないものが2例、皮膚疾患2例が含まれていた。全症例の中間生存期間は575日であり、移植群(436日)より非移植群(1,460日)の予後がよいことが明らかになった。1次アンケート施設からの2次調査報告がまだ不十分であり、さらに症例を集積することにより、我が国における閉塞性細気管支炎の実態を明らかにできるものと考えている。

The nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans —— secondary case reviewing study ——

Yoshinori Hasegawa, Kazuyoshi Imaizumi, and Kaoru Shimokata

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

We have conducted with searching bronchiolitis obliterans (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. 67% of them were diagnosed clinically without pathological confirmation. Then, we started to collect detail information for 287 cases from September 2004 through December 2004. The detail information of 44 cases were reported. 23 cases were pathologically diagnosed by surgical lung biopsy, and 21 cases were clinically diagnosed as BOS. In 23 cases pathologically diagnosed BO, 15 cases were males and 8 were females. Median survival was 575 days, and that of patients without bone marrow transplant group (1,460 days) was better than that of bone marrow transplant group (436 days). We will continue the survey more intensively, and reveal the clinical features of BO in Japan.

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。2003 年 9 月より 2003 年 12 月の期間で 1 次調査が実施された。その結果に基づき 2004 年 9 月より 2 次症例調査が実施された。

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。一次アンケートにより BO 症例が報告された施設に対して、個別症例報告を計画した。2004 年 8 月 6 日に名古屋大学医学部倫理委員会にて「疫学研究—閉塞性細気管支炎の全国調査研究—」の承認を得て (承認番号: 182), 何らかの症例有りとの回答を得た 133 施設に 2 次アンケート調査を実施した。

結 果

A. 一次調査結果 (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、133 診療科から総計 287 例の BO 症例の回答を得た。

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、

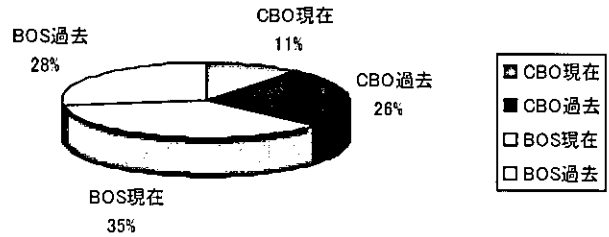


Figure 1 一次アンケート調査

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

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。

B. 二次調査結果

1) 一次アンケートにより症例ありと回答した 133 診療科に二次アンケートを送付した結果、病理学的に BO と診断された 105 例の 1 次アンケートに対して 23 例 (22%) の回答が得られた。

2) 臨床的に BO と診断されたが、病理学的証拠のない 182 例の 1 次アンケートに対して 21 例 (12%) の回答が得られた。

3) 一次アンケートにより症例ありと回答した総計 287 例の BO 症例に対して、総計 44 例 (15%) の回答であった。

4) 病理診断例 (23 例) について解析をした結果、

(1) 性別では、男性 15 例、女性 8 例と男性に頻度が高かった。

(2) 年齢の中央値は 28 歳であり、9 歳から 60 歳にわたっていた。

(3) 基礎疾患として造血幹細胞移植を有する症例は 13 例であり、それ以外の症例が 10 例報告された。これらの 10 例に関する疾患の背景については、Table 1 に示すが、特発例が 2 例あり、また、皮膚疾患との関連が 2 例報告された。

(4) 肺機能検査について、Table 2, Figure 2-4 に示す。肺活量は比較的保たれているが、1 秒量の著しい低下と \dot{V}_{25} の低下が著しいことが示された。

(5) 画像的には、胸部レントゲン写真にて 4 例が

名古屋大学大学院医学系研究科 機能調節内科学

* びまん性肺疾患調査研究班 研究協力者