

200731023B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究班

総合研究報告書

平成 17 年度～平成 19 年度

平成 20 年 3 月

主任研究者 貫和敏博

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
びまん性肺疾患に関する調査研究班
総合研究報告書
平成 17 年度～平成 19 年度

目 次

主任研究者総括

| | |
|-----------------------|-------------|
| びまん性肺疾患に関する調査研究 | 3 |
| | 主任研究者 貫和 敏博 |

研 究 報 告

| 疫学的調査研究 | (班員, 班協力者名) |
|--|-------------|
| 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査 (平成 19 年度) | 45(45) |
| | 大野 彰二 他 |
| 2004 年サルコイドーシス疫学調査 (平成 18 年度)..... | 53(55) |
| | 森本 泰介 他 |
| 間質性肺炎の画像疫学に関する検討 (平成 19 年度) | 59(41) |
| | 上甲 剛 他 |
| WEB 登録による IPF 急性増悪症例のレトロスペクティブ調査の解析結果報告 (平成 18 年度) | 63(39) |
| | 田口 善夫 他 |
| 特発性間質性肺炎患者の前向き WEB 登録の経過報告 (平成 19 年度) | 70(53) |
| | 海老名雅仁 他 |
| 特発性肺線維症の急性増悪に関する 2 次アンケート調査の解析結果報告 (平成 19 年度) | 79(67) |
| | 谷口 博之 他 |
| | |
| ガイドライン策定およびその準備 | (班員, 班協力者名) |
| 『サルコイドーシス診断基準と診断の手引き-2006』の概要と運用について (平成 18 年度) | 87(63) |
| | 杉崎 勝教 他 |
| サルコイドーシス重症度分類 (試案) (平成 19 年度)..... | 90(183) |
| | 折津 愈 他 |
| 間質性肺炎合併局所進行肺癌の治療 (平成 18 年度) | 95(66) |
| | 水口 正義 他 |
| 我が国における肺移植の現状 | |
| —— 日本肺および心配移植研究会登録報告より —— (平成 18 年度) | 100(137) |
| | 岡田 克典 他 |
| | |
| 特発性間質性肺炎 | (班員, 班協力者名) |
| 日本に於ける SP-C 遺伝子変異からみた間質性肺炎の成立機序と臨床像 (平成 19 年度) | 107(139) |
| | 瀬戸口靖弘 他 |

| | | |
|--|----------|---------|
| 疾患患者で常染色体中に保存されている同一先祖由来共有断片の探索を、全ゲノムレベルで可能にする ホモ接合ハプロタイプ法の開発 (平成 18 年度) | 113(241) | 萩原 弘一 |
| 特発性間質性肺炎患者の術後の急性増悪に関する臨床的検討 (平成 18 年度) | 128(98) | 坂本 晋 他 |
| 特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序 (平成 18 年度) | 135(105) | 海老名雅仁 他 |
| 特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン一致率に関する検討 (平成 18 年度) | 143(82) | 井上 義一 他 |
| 間質性肺炎 (IP) および IP 合併肺癌組織における SUV 値と Glut-1 の対比 (平成 19 年度) | 147(126) | 磯部 和順 他 |
| 呼吸器疾患における血中のセレクトリンリガンドを有する KL-6/MUC1 (SLAK) の意義 (平成 18 年度) | 155(92) | 河野 修興 他 |
| 間質性肺炎における抗 SP-D 自己抗体 (平成 19 年度) | 161(75) | 高橋 弘毅 他 |
| 特発性間質性肺炎における抗血管内皮細胞抗体の検討 (平成 17 年度) | 167(62) | 千田 金吾 他 |
| レドックス関連蛋白セレノプロテイン P (SEPP) の特発性間質性肺炎 (IPF) 病態における意義 (平成 19 年度) | 172(87) | 谷野 功典 他 |
| ARDS 多施設前向き検討 HRCT による線維増殖性変化の評価の意義 (平成 18 年度) | 175(125) | 一門 和哉 他 |
| 急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) の臨床病理学的解析 (平成 18 年度) | 181(158) | 福田 悠 他 |
| 慢性鳥関連過敏性肺炎 (Chronic bird-related hypersensitivity: BRHP) の病態解明 —— 肺局所における原因抗原の局在と樹状細胞との関連 —— (平成 19 年度) | 186(99) | 宮崎 泰成 他 |
| プレオマイシン肺線維症モデルにおける imatinib の抗線維化メカニズム ～ α 1-acid glycoprotein と fibrocyte の役割～ (平成 19 年度) | 191(174) | 西岡 安彦 他 |
| 特発性肺線維症の Fibroblastic foci における遺伝子発現の検索 (平成 18 年度) | 197(145) | 石井 芳樹 |
| 短期培養骨髄間葉系幹細胞移植によるプレオマイシン誘導肺線維症病態改善効果の検討 (平成 19 年度) | 200(145) | 西脇 徹 他 |
| Endothelial-mesenchymal transition を介した血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性 (平成 18 年度) | 207(154) | 橋本 直純 他 |
| α v β 8 インテグリンによって活性化される TGF- β の肺上皮細胞アポトーシス及び上皮細胞と 線維芽細胞間相互作用における重要性の検討 (平成 19 年度) | 211(162) | 荒屋 潤 他 |
| アポリポ蛋白 E 欠損マウスにおけるシリカ肺傷害の減弱 (平成 19 年度) | 216(156) | 長瀬 洋之 他 |

サルコイドーシス

(班員, 班協力者名)

| | | |
|--|----------|---------|
| アクネ菌によるオートファジー誘導とサルコイドーシス病変部におけるアクネ菌蘇生促進因子の 免疫組織学的証明 (平成 19 年度) | 225(200) | 古川あすか 他 |
| ZNF101 遺伝子多型のサルコイドーシス発症における意義 (平成 18 年度) | 234(193) | 山口 悦郎 |

| | | |
|--|----------|-------------|
| サルコイドーシスの病態に関わる宿主因子の研究 (平成 18 年度) | 238(197) | 五味 和紀 他 |
| びまん性汎細気管支炎 (DPB) | | (班員, 班協力者名) |
| びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究 (平成 19 年度) | 247(217) | 土方美奈子 他 |
| ヒト末梢気道上皮細胞のケモカイン発現におけるエリスロマイシンの効果 (平成 17 年度) | 251(169) | 滝澤 始 他 |
| 狭窄性細気管支炎 (CBO) | | (班員, 班協力者名) |
| 「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の全国調査結果とその臨床像および肺病理組織所見 (平成 17 年度) | 259(177) | 大中原研一 他 |
| ラット移植肺へのインターロイキン-10 経気道的遺伝子導入が同種免疫反応に伴うグラフト細気管支 上皮細胞傷害に及ぼす影響 (平成 19 年度) | 264(223) | 大石 久 他 |
| 研究成果の刊行に関する一覧表 | 271 | |

★()内は、各年度報告書毎のページを表しています。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
びまん性肺疾患に関する
調査研究班 研究者
(平成 17 年～19 年度)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

| 役 職 | 氏 名 | 所属施設名 | 職 名 |
|-----------|-----------|---|-----|
| 主任研究者 | 貫 和 敏 博 | 東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器病態学分野 | 教 授 |
| 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 | 教 授 |
| 〃 | 杉 山 幸 比 古 | 自治医科大学 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 江 石 義 信 | 東京医科歯科大学 人体病理学 | 〃 |
| 〃 | 吉 澤 靖 之 | 東京医科歯科大学 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 松 島 綱 治 | 東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学 | 〃 |
| 〃 | 滝 澤 始 | 帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科 | 〃 |
| 〃 | 吾 妻 安 良 太 | 日本医科大学 内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 | 准教授 |
| 〃 | 福 田 悠 | 日本医科大学 解析人体病理学 | 教 授 |
| 〃 | 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 | 部 長 |
| 〃 | 井 上 義 一 | 独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター 臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部 | 〃 |
| 〃 | 上 甲 剛 | 大阪大学大学院医学系研究科 保健学専攻 機能診断科学講座 | 教 授 |
| 〃 | 河 野 修 興 | 広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子内科学 | 〃 |
| 〃 | 曾 根 三 郎 | 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 | 〃 |
| 〃 | 菅 守 隆 | 社会福祉法人恩賜財団 済生会熊本病院 呼吸器センター | 部 長 |
| 研 究 協 力 者 | 高 橋 弘 毅 | 札幌医科大学 第三内科 | 教 授 |
| 〃 | 石 井 芳 樹 | 獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科 | 〃 |
| 〃 | 大 田 健 | 帝京大学医学部 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 瀬 戸 口 靖 弘 | 東京医科大学病院 第一内科 | 准教授 |
| 〃 | 折 津 愈 | 日本赤十字社医療センター 呼吸器内科 | 部 長 |
| 〃 | 吉 村 邦 彦 | 虎の門病院 呼吸器センター内科 | 〃 |
| 〃 | 千 田 金 吾 | 浜松医科大学 第二内科 | 准教授 |

びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究者〔平成 17～19 年度〕

| 役 職 | 氏 名 | 所属施設名 | 職 名 |
|-------|---------|-----------------------------------|------|
| 研究協力者 | 長谷川 好 規 | 名古屋大学大学院医学系研究科 病態内科学講座 呼吸器内科学分野 | 教授 |
| 〃 | 山 口 悦 郎 | 愛知医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科 | 教授 |
| 〃 | 谷 口 博 之 | 公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 | 部長 |
| 〃 | 田 口 善 夫 | 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 杉 崎 勝 教 | 独立行政法人国立病院機構 西別府病院 内科 | 内科部長 |
| 〃 | 中 西 洋 一 | 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 | 教授 |
| 〃 | 納 光 弘 | 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・老内病学 | 〃 |
| 〃 | 萩 原 弘 一 | 埼玉医科大学医学部 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 棟 方 充 | 福島県立医科大学 呼吸器科学講座 | 〃 |
| 〃 | 本 間 栄 | 東邦大学医学部 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 竹 内 正 弘 | 北里大学薬学部 臨床統計部門 | 〃 |
| 〃 | 桑 野 和 善 | 東京慈恵会医科大学 内科学講座 呼吸器内科 | 〃 |
| 〃 | 海老名 雅 仁 | 東北大学大学院医学系研究科 内科病態学講座 呼吸器病態学分野 | 准教授 |

主任研究者総括

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）事後評価資料

研究課題：びまん性肺疾患に関する調査研究

課題番号：H17-難治-一般-023

主任研究者：東北大学大学院医学系研究科 呼吸器腫瘍学分野 教授
貫和 敏博

分担研究者：東北大学加齢医学研究所 呼吸器再建研究分野 教授

近藤 丘

自治医科大学 呼吸器内科 教授

杉山幸比古

東京医科歯科大学 人体病理学 教授

江石 義信

東京医科歯科大学 呼吸器内科 教授

吉澤 靖之

東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学 教授

松島 綱治

帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科

滝澤 始

日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍学部門 准教授

吾妻安良太

日本医科大学 解析人体病理学 教授

福田 悠

国立国際医療センター研究所 呼吸器疾患研究部 部長

慶長 直人

独立行政法人国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター

臨床研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部 部長

井上 義一

前 大阪大学大学院医学系研究科保健学専攻 機能診断科学講座 教授

上甲 剛

広島大学大学院 医歯薬学総合研究科 分子内科学 教授

河野 修興

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 教授

曾根 三郎

社会福祉法人恩賜財団 済生会熊本病院 呼吸器センター 部長

菅 守隆

研究目的

びまん性肺疾患に関する調査研究は、特定疾患治療
研究事業対策疾患である特定間質性肺炎とサルコイ

ドーシスの二つの疾患に加え、びまん性班細気管支
炎、および難治で知られる狭窄性細気管支炎を研究対
象疾患とし、これらの疾患の基礎的病態研究、臨床的
患者病態の詳細な検討をおこなうことによって、早期

診断・早期治療、新しい診断法、難治性病態からの離脱を目的とした新しい治療法を開発し、ガイドライン化を通して国民の健康を促進することを目的としている。

研究方法

当該研究班の研究は臨床研究から基礎研究にいたるまで広範な領域にわたる種々様々な研究を駆使することによって執り行っており、その詳細においては以下に述べるそれぞれの研究内容において詳細に述べる。これらの研究においては当然のことではあるが倫理面への配慮は十分に行っている。すなわち、臨床研究は GCP を巡視し、特に結果の公表、論文発表などに関してプライバシー保護の観点に留意し、守秘義務を徹底した。また研究の目的などを充分説明した上で納得の得られた患者の自由意志によりエントリーを行ない、検体採取につとめた。また全ての実験動物は、National Society for Medical Research による“Principals of Laboratory Animal Care”および National Academy of Sciences (NIH 公刊) による“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals” (NIH Publication No. 86-23, revised 1985) に従って、愛護的に取り扱った。

研究の要旨

特発性間質性肺炎：日本呼吸器学会の共同作業として策定した「特発性間質性肺炎の診断と治療のガイドライン」(2004) に沿って班関連施設による特発性間質性肺炎症例の WEB 登録制を構成し、長期経過観察システムを欧米に先駆けて確立し登録制の中間解析を行った。また胸部 CT 画像による疫学調査を、胸部異常陰影の長期観察によって間質性肺炎の複雑な病態変化を明らかにし、早期病態の画像的診断の可能性を示した。臨床個人票に基づく臨床調査研究も継続して行い、特発性間質性肺炎およびサルコイドーシスの疾患現状の把握を試みた。特発性肺線維症で予後を決定するといわれる急性増悪に関しては、WEB 登録による後ろ向き調査の結果に基づき、さらに詳細な多施設アンケート調査を行い、解析した。また外科手術時に問題となる急性増悪について予防薬投与の実態調査を行った。間質性肺炎の血清マーカーである SP-A/D や KL-6 に関し、抗 SP-D 抗体産生の可能性や新しい KL-6 迅速診断法の有効性を示した。特発性肺線維

症と同様に急激な線維化病態をたどる予後の悪い fibrotic NSIP (severe/fatal f-NSIP) を抽出し、その線維化病態が肺胞壁にあることをしめし、疾患としての独立性を示した。またレドックス関連蛋白や血清中 EGFR リガンドの一つである amphiregulin の間質性肺炎の病態に与える影響を検討した。治療に関しては現在難治性間質性肺炎患者にステロイドとともに投与されているサイクロスポリンの血中動態や有効性に関して解析を行った。家族性肺線維症は一般に若年で発症し予後が悪いことが知られるが、その中にサーファクタントプロテイン C の遺伝子異常によるものを検出し、新規遺伝子異常も示した。さらにまた肺線維症発症患者が共通して持つと考えられる遺伝子異常に関して解析を開始した。新しい治療法の開発としては短期培養骨髄間葉系幹細胞移植による炎症・線維化抑制効果を示した。また PAI-I 抑制による、あるいは imatinib の抗線維化機序の解析を試みた。シリカモデルは従来のプレオマイシン肺障害による線維化モデルよりも強い線維化病変が生じることが知られているがこのシリカ肺のマイクロアレイ解析によりアポリポ蛋白 E が疾患形成にかかわる重要な因子であることが初めて示され、今後患者肺での検討が期待された。

サルコイドーシス：サルコイドーシス学会との共同による新しい診断指針がほぼ完成し、さらに重症度判定や難治性に関する意識調査などをおこなった。P. acnes の遺伝子解析を進め、蘇生促進因子による冬眠型アクネ菌の内因性活性化に関する研究をおこない発症機序への関与の可能性を示した。患者側の持つ疾患感受性遺伝子の探索を引き続きこない、Cathepsin-S 遺伝子多型との関与を検討した。

びまん性汎細気管支炎：DPB の疾患感受性遺伝子の座は、さらに HLA-B 遺伝子座より 300 Kb ほどテロメア側の 200 Kb にあって疾患感受性ハプロタイプを構成している可能性が示された。

狭窄性細気管支炎に関しては BO の疾患モデルを利用してその発症機序におけるアマメシバの関与を示した。また肺移植もでるにおける IL-10 による治療効果を示した。

平成 17 年度 既報告分 研究結果と考察

疫学調査

特発性間質性肺炎と急性増悪の WEB 登録制の進行状況

システムが完成したことより登録を開始した。

個人票調査研究の進行状況

特発性間質性肺炎とサルコイドーシスに起案した新個人票のデータ解析を開始した。

特発性間質性肺炎

UIP と慢性型特発性間質性肺炎の HRCT 所見について多変量解析を用いた 92 例での検討

特発性間質性肺炎の中で病理学的に診断された UIP 20 症例, cellular NSIP 16 症例, fibrotic NSIP 16 症例, RBILD 11 症例, DIP 15 症例, LIP 14 症例を含む 92 症例について検討を行った。その結果 UIP はほぼ全ての CT 所見が見られ, 多彩な像を呈していた。単変量解析では RBILD, DIP, LIP は UIP と比較して多くの所見で有意差が見られ, 両者の鑑別は比較的容易と考えられた。多変量解析では UIP と cellular NSIP とでは蜂窩肺の広がりや気管支拡張 ($p < 0.01$), UIP と fibrotic NSIP とでは蜂窩肺の広がり ($p < 0.01$) で有意差が見られた。

ARDS/DAD における CT 値の意義と有用性: 病理組織像との対比による定量的評価に向けての試み

ARDS 症例の剖検肺の Heitzman 固定肺 ($n=4$) と高濃度酸素曝露によるブタの DAD モデル肺 (Radiology 2000) において, 肺の組織密度と CT 値との関連を評価するために, 肺容積の計測と肺重量から組織密度を算出し検討を行った。その結果 ARDS 剖検肺と DAD モデル肺とともに, 肺全体の平均 CT 値と組織密度との間には強い相関関係が確認された ($rs=0.91, p < 0.01$)。CT 値と DAD の組織学的スコア, 病理学的病期との間にも相関関係が確認された ($rs=0.89, p < 0.01$)。

肺癌合併特発性間質性肺炎の画像パターンと予後の解析

肺癌を合併した特発性間質性肺炎 (IIPs) の CT 画像パターンと予後の関連を明らかにするために, 1995 年から 2004 年の期間に, 当院で診療を行い, 肺癌が合併した特発性間質性肺炎と判断された 89 例について解析を加えた。明らかな蜂巣肺は 41 例, LAA は 61 例に認められた。32 例が IPF, 57 例が non-IPF と考えられた。III, IV 期に限れば肺癌単独群に比較し IIPs 合併肺癌群は IPF 群で予後不良であったが ($p=0.01$), non-IPF 群では予後に変化なかった。

間質性肺疾患における血清 SP-A, SP-D および KL-6 値と肺血管透過性との関係についての検討

血清 SP-A, SP-D および KL-6 には肺透過性亢進の程度に差があることを仮説として検討を行った。肺透過性は, クエン酸 ^{67}Ga の静注後短時間のうちに測定可能な ^{67}Ga labeled-transferrin pulmonary leak index (PLI) を測定し評価した。その結果, 肺透過性亢進と密接な関係を示すマーカーは SP-A と SP-D であることが示された。一方, KL-6 においては, PLI に反映される肺透過性の寄与度は低いものと考えられた。

特発性間質性肺炎における抗血管内皮細胞抗体の検討

外科的生検にて病理診断が確定した IIP 12 例 (UIP 6 例/NSIP 6 例) と CVD-IP 12 例 (SLE/SSc/PM・DM/RA 各 3 例) における抗血管内皮細胞抗体 (AECA) を測定し, 基礎疾患, 病理組織所見, 疾患活動性および既存検査値との関連を検討した。結果として IIP 症例の陽性は 4 例 (33%), CVD-IP 症例での陽性は 6 例 (50%) であった。組織型による比較では, IIP-NSIP 症例で 6 例中 4 例が陽性, IPF/UIP 症例では全例が陰性で IIP-NSIP で陽性例が多かった。

IPF 急性増悪に関与する免疫血清学的因子の検討

IPF 急性増悪患者 6 名の BALF および血漿, および初回検査入院もしくは外来経過観察中の IPF 患者 18 名の BALF および血漿に関して 17 種類のサイトカイン・ケモカインの濃度を測定した。また IPF 急性増悪発症時の BALF に関しては培養細胞を用いて様々なウイルス検索も施行した。その結果, 急性増悪患者の

BALF では検討したすべてのウィルス感染は否定された。BALF 中の IL-5, IL-6, MCP-1 は初回検査時と比較し急性増悪時で有意に高値を示した。同一患者のサイトカイン・ケモカインのデータを経時的に追うことで、急性増悪の病態解明さらに急性増悪の早期診断が可能になると考えられた。

特発性間質性肺炎と膠原病合併間質性肺炎に合併した肺癌の臨床病理学的検討

特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) のうち特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) 以外の病理組織型に合併した原発性肺癌に関する報告はほとんどない。胸部 CT 上 IPF 臨床診断基準に合致しない間質性肺炎の肺癌合併例 (IIP/non-UIP 群) 26 例中、間質性肺炎の病理組織学的評価が可能であった 20 例を対象に、病理組織分類、肺癌と線維化の位置関係について組織学的に検討した。IIP/non-UIP 群 20 例の病理組織分類は usual interstitial pneumonia (UIP) 11 例, non-specific interstitial pneumonia (NSIP) 2 例, その他 3 例, 組織学的に間質性肺炎を認めなかったもの 4 例であった。UIP 11 例のうち線維化巣と癌が接していたものが 8 例であった。胸部 CT 上、蜂巢肺を認めない非典型例でも病理組織分類が UIP である症例が存在するため、周術期管理や抗癌剤の選択には注意が必要である。

間質性肺炎合併肺癌外科的切除例における間質性病変の検討

2000～2005 年に当院で肺全摘および肺葉切除術を施行された原発性肺癌連続症例 517 例に関して、膠原病や塵肺など原因の明らかなものを除外した症例の HRCT 画像、病理組織像の再検討を行った。組織学的に胸膜直下から 1 cm 以上の広がりで見られる間質性病変を認めたのは 37 例で全例喫煙歴あり、喫煙指数平均値 1,354 であった。組織所見では UIP パターンに近い病変で気腫性変化が目立つ症例 13 例, UIP パターンに近い病変だが小葉中心性の線維化病変を伴うなど定型的でないもの 11 例, UIP パターンに近いが病変の広がりが胸膜直下から 1～1.5 cm に留まるもの 11 例, f-NSIP パターン 2 例であった。

間質性肺炎線維化巣における血管新生とリンパ管新生の検討

間質性肺炎では、COP や NSIP といった治癒傾向に向かう予後良好のものと、UIP, AIP/DAD を主とした予後不良のものがある。これまでに我々は増生する上皮細胞、線維芽細胞、沈着する細胞外基質などの相違点を報告してきた。今回は線維化吸収の観点から、線維化巣における血管、リンパ管新生を検討した。生検で得られた UIP パターン 18 例, NSIP パターン 24 例, 剖検による DAD パターン 16 例において線維化領域における血管、およびリンパ管新生の程度を光顕的免疫組織化学法により検討した。線維化巣において、血管新生、リンパ管新生はともに NSIP で多く、UIP で少なく、DAD 増殖期では血管新生はほとんどなく、リンパ管新生は多くみられた。これらの結果より、血管新生は線維化の吸収に関与することが示唆され、リンパ管新生は、炎症細胞の流出、水分の流出、線維化の吸収に関与することが示唆される。

慢性鳥飼病における急性増悪の病態に関する検討；Th1/2 タイプケモカインの役割について

慢性鳥飼病は、しばしば特発性肺線維症 (IPF) との鑑別を要する疾患群で急性増悪をきたす。呼吸器内科を受診した慢性鳥飼病 CBFL (38 例) を対象とし、急性増悪した症例の安定期 13 例 (増悪群, EX 群) と現時点で急性増悪していない 25 例 (非増悪群, NEX 群) とに分け、臨床病理学的検討と臨床検体のケモカイン及びケモカインレセプターを検討した。EX 群では、NEX 群と比較して肺機能の低下が有意に認められたが、全観察期間に有意差はなかった。BAL 細胞分画では、EX 群で好中球が多く、NEX 群ではリンパ球が有意に多かった。健常者、急性鳥飼病、NEX 群、EX 群と増悪時の血清および BALF の検討では、血清 TARC/IP-10 比は NEX 群に比べ、EX 群と増悪時で有意に上昇、BALF でも同様の結果だった。NEX 群に比べ EX 群では、CCR4 (TARC のリガンド) 陽性細胞の割合が有意に高くなっていた。急性増悪群の安定期では、より Th2 優位の病態があることが示唆された。

ARDS におけるセレクチン・リガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL) の意義

急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) において凝固線溶系

の異常が高頻度に合併し、予後に関与することが知られている。今回我々はセレクチンリガンドを有する KL-6/MUC1 亜分子を測定し、その意義を検討した。ARDS 患者 ($n=32$) の診断時血清を用い、シアリル・ルイス a を認識する抗体と抗 KL-6 抗体を用いた ELISA にて KL-6/MUC1 亜分子 (sLa-KL と命名) を測定した。診断時の sLa-KL は非合併群に比較して DIC 合併群では有意に高値であった。ROC 曲線からカットオフ値を決定すると、sLa-KL 高値群では有意に DIC の発症が多く、また、有意に予後不良であった。ARDS においてセレクチンリガンドを有する KL-6/MUC1 の検出が可能であり、その値は DIC 合併および予後不良を予測する新たなマーカーとして有用と考えられた。

Homozygosity fingerprinting 法による家族性肺線維症責任遺伝子の検索

劣性遺伝疾患では、疾患発症には疾患遺伝子がホモ接合となる必要がある。近親婚によるホモ接合性の増加が原因となり、特定の先祖がヘテロ接合として有していた疾患遺伝子がホモ接合となる機会の方が、特に日本のように近親婚率が世界的にも高い国では遥かに多いと考えられる。よって、常染色体劣性の疾患遺伝子は、近親婚によるホモ接合部位、すなわち同祖染色体領域に存在すると考えられる。近年 Gene-Chip 技術が進歩し、全ゲノム SNP タイピングが簡便に行えるようになった。我々は、homozygosity mapping を GeneChip 解析データに効率よく適用するアルゴリズムを考案し、家族性肺線維症疾患遺伝子同定へと応用することを計画し、サンプル収集を行っている。

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおける IKK β 阻害剤 IMD-0354 の抗線維化効果

IKK β 阻害剤として臨床試験が進められている IMD-0354 の抗線維化効果をブレオマイシン (BLM) 誘発肺線維症モデルにより検討した。IMD-0354 (Institute of Medicinal Molecular Design, Inc. より供与) を連日腹腔内投与し、28 日後に肺コラーゲンの定量、組織学的な線維化の評価を行った。気管支肺胞洗浄液 (BALF) および肺ホモジネート中の NF- κ B 活性化状態を EMSA および TransAM キットにて、TNF- α や IL-1 β については ELISA で検討した。20 mg/kg/day

の IMD-0354 投与は、BLM によって誘導されるマウスの体重減少および肺線維化を有意に抑制した。IMD-0354 投与により、肺における NF- κ B の活性化、TNF- α 、IL-1 β 発現の抑制が見られ、BALF 中の好中球 (day 7)、リンパ球増加 (day 14) が抑制された。これらの結果から IMD-0354 は NF- κ B 活性化抑制により肺線維症を抑制することが示唆された。

マウスブレオマイシン肺臓炎における epithelial-mesenchymal transition (EMT) の経時的検討

特発性肺線維症、マウス・ブレオマイシン (BLM) 肺臓炎モデルにおける EMT を検討した。肺組織の E-cadherin と α -smooth muscle actin の蛍光免疫二重染色を行い、EMT を検出した結果、IPF においては fibroblastic foci の被覆上皮細胞に、EMT を認めた。BLM 投与後 7 日目の細気管支上皮に有意な EMT の所見を認め、10 日目、14 日目には細気管支上皮の EMT は減少したが、14 日目の細気管支上皮周囲の線維化組織に EMT を認めた。これらの結果から肺線維症、BLM 肺臓炎モデルにおける線維化に EMT が関与していることが示唆された。

EP4 選択的作動薬による肺線維化抑制の検討

5-lipoxygenase knock out mouse においてブレオマイシン (BLM) 肺障害が PGE2 増加により抑制されると報告されている。PGE2 には 4 つの受容体が存在し、EP2/EP4 受容体を介した線維化抑制効果が期待されている。BLM 肺線維症モデルにおける EP4 選択的作動薬 (ONO-AE1-329) の肺線維化抑制効果について検討した。BLM (1 mg/kg) を気管内投与した C57BL/6 マウスに、前期・後期に群別し ONO-AE1-329 を 1 日 2 回投与した。EP4 前期投与群はコントロール群や後期投与群に比較し生存率や急性期の体重減少を改善させたが、day 28 での肺ハイドロキシプロリン量は低下させなかった。EP4 投与群にて day 7 での気管支肺胞洗浄液中の総細胞数や好中球数の低下傾向が認められた。EP4 作動薬の BLM 肺線維症モデルにおける効果は、線維化抑制よりも急性期の炎症抑制による可能性が高いと考えられた。

ブレオマイシン誘発肺線維症マウスモデルにおける線維芽細胞、プロテオグリカンの役割

マウスブレオマイシン誘発肺線維症モデルにおい

て線維芽細胞、プロテオグリカンの経時的な変化、局在を免疫染色により詳細に検討した。プレオマイシン投与前ではER-TR7陽性 fibroblast は主に気管支周囲、肺胞間質に局在し、投与後には同部位で fibroblast の増殖を認めた。またプロテオグリカンもプレオマイシン投与前には気管支周囲、肺胞間質に局在し、投与後には線維化病変形成部にびまん性に認めた。蛍光免疫染色によりプロテオグリカンは初期より主に線維芽細胞より産生が亢進することが分かった。時間的・空間的に fibroblast の遊走・活性化様式を詳細に解析し、かつその亜集団の同定を試みることは、サブセット選択的あるいは分化段階選択的な fibroblast を標的とした新しい肺線維症治療法開発への基礎的知見を提供できるものと期待できる。

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

肺線維症の進行・増悪に関与する責任分子を明らかにするために、1) シリカ、2) 放射線胸部照射によるマウス肺線維症モデルを用いて肺線維症病態に PDGF が関与することを明らかにした。シリカ肺線維症モデルでは、抗 PDGF 抗体の持続投与による阻害実験で、炎症細胞浸潤、HOP 量、病理学的変化の全てが抑制された。また、C57BL/6 を用いた放射線肺臓炎モデルでは、抗 PDGF 抗体により BALF 好中球分画比率が照射後 4w で一過性に抑制された。以上から、PDGF は双方の線維化病態に機能的に関与していることが示唆された。

サルコイドーシス

サルコイドーシス診断基準改訂について

サルコイドーシス診断基準改訂については、サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と厚労省びまん性肺疾患調査研究班の共同で進められてきたが最近最終案がまとまりつつある。その基本的概念は (1) サルコイドーシスは多臓器病変であり 2 臓器以上に病変を認めることを基本とすること (2) 現在あるサルコイドーシス眼病変および心臓病変診断の手引きを改訂し、新たに肺、神経・筋、皮膚、その他臓器病変の手引きも作成する。さらに各臓器病変も組織診断群と臨床診断群に分けること (3) 現サルコイドーシス診断基準の検査所見を見直し、特に必須項目であった ACE 値高値またはツベルクリン反応陰性を条件とせ

ず、新たな検査項目として ① 胸部 X 線上 BHL を認める ② 血清 ACE 高値 ③ ツベルクリン反応陰性 ④ ガリウムシンチグラフィ集積 ⑤ 気管支肺泡洗浄検査 ⑥ 血清あるいは尿中カリウムの増加に整理した。(4) サルコイドーシス基本診断として組織診断群と臨床診断群に分けることなどである。サルコイドーシス診断基準の組織診断群は 2 臓器以上の組織所見、または 1 臓器の組織所見に他臓器病変の臨床診断群を満たすもの、または 1 臓器の組織所見に上記の 6 項目の検査所見の 2 項目以上を満たすものとし、臨床診断群は 2 臓器以上に臓器病変診断の手引きの臨床診断を満たし、かつ上記検査所見 2 項目以上陽性とする案が検討されている。

サルコイドーシス肺病変診断の手引き

現在使用されているサルコイドーシス (以下サ症) の診断基準は 1989 年にびまん性肺疾患調査研究班により作成されたものである。この診断基準には肺病変に対する独立した診断のてびきはなく基本診断基準に含まれる形となっていた。今回基本診断基準自体の診断法が大きく変化したことに伴い肺病変についても新たな診断のてびきが作成された。サ症において肺は最も罹患頻度の高い臓器でありサ症肺病変の診断はサ症診断の要である。まず新しく策定されたサ症肺病変の診断のてびき (案) ではサ症肺病変の HRCT を含めた画像所見についての記載を改訂した。ついで組織診断群と臨床診断群を設定した。すなわち組織診断群はサ症に矛盾しない画像所見や内視鏡所見をもちかつ病変局所から TBLB や VATS などにより十分量の類細胞細胞肉芽腫を含む組織が得られた症例である。一方臨床診断群は組織学的検査を施行できなかったか組織学的検査を行ったが陽性所見が得られなかった症例で臨床的にサ症肺病変の存在を強く疑う症例である。この群については両側肺門、縦隔のリンパ節腫大 (BHL) を持つ症例と持たない症例にわけ、持つ群では基本検査所見 5 項目中 1 項目以上を満たした場合、また BHL をもたない症例では 5 項目中 2 項目以上を満たした症例とした。BHL の有無により診断基準に重みをつけたのは BHL がサ症肺病変の診断にきわめて特異的な所見と考えたからである。最後に鑑別すべき主な疾患をあげ除外診断が必要であることを記載した。上記の手順を踏んで診断されたサ症肺病変は基本診断基準の診断基準に従いさらに全身

的な多臓器病変の一つとして再度評価が行われ、最終的にサ症の一臓器病変として診断される。

細胞内 *P. acnes* 認識能低下を生じる NOD1 遺伝子変異とサルコイドーシス

近年種々の肉芽腫性疾患で NOD2 遺伝子異常が報告されたがサ症との関連は否定されている。我々は、細胞侵入性を有する *P. acnes* 患者分離株が NOD1 および NOD2 依存性に NF- κ B を活性化することから、サ症における NOD1 遺伝子異常の可能性を検索した。サ症患者 50 名の NOD1 遺伝子全長を解読し、一個のアミノ酸変異を伴う 2 種類のハプロタイプ (野生型 G 型と変異型 A 型) を検出した。サ症患者 73 名, 間質性肺炎患者 52 名, 健常人 215 名を対象に Taq-Man PCR 法によるアリル解析を行った結果, 間質性肺炎患者 ($p=0.036$) および健常人 ($p=0.011$) と比較して NOD1-A/A 型の頻度がサ症患者で有意に高頻度であった。間質性肺炎 (OR 1.831; 95%CI 1.374-2.435) 健常人 (OR 1.757; 95%CI 1.322-2.296) いずれの対照群と比較しても NOD1-A 型アリル頻度はサ症と有意な相関を示した。また, A 型 NOD1 遺伝子を有する HEK293T 細胞は G 型 NOD1 遺伝子を有する細胞と比較して *P. acnes* 細胞内感染に対する NF- κ B 活性化能が有意に低下していた。NOD1 蛋白による細胞内 *P. acnes* の認識能低下はサ症疾患感受性になんらかの影響を与えている。病因との関連性を追求するには臨床所見との対比解析が必要と考えられる。

サルコイドーシスの遺伝素因

複数名のサルコイドーシス患者と対照者の気管支肺胞洗浄細胞から, ビーズ法により肺胞マクロファージを分離し, 抽出した RNA について oligo DNA microarray (CodeLink, Amersham Biosciences) を用い, 対照と比較する形でサルコイドーシスで強発現している遺伝子を検索した。house keeping gene である GAPDH より発現比の高い遺伝子が 12 個見出された。その中でもっとも高い発現を示した遺伝子は, leukocyte-derived arginine aminopeptidase (LRAP) であった。理化学研究所で同定した JSNP 中には, LRAP の一塩基多型 (SNP) が 24 個含まれており, そのうち coding region の 3 つの SNP (JST039064 A/G, JST087747 G/T, JST087623 C/T) とサルコイドーシス発症との相関を検討した。その結果, 第 9 エクソン

の JST039064 (A/G) はサルコイドーシスの発症と相関していた。また 3 つの SNP で構成されるハプロタイプのうち, 039064G/087747G/087623C がサルコイドーシスで有意に高い頻度を示した。

サルコイドーシス症例管理における呼気 NO 測定の有用性の検討

サルコイドーシス (サ症) の活動性や予後を反映する種々のマーカーとして, 呼気 NO 測定の有用性を他の活動性マーカーと比較・検討した。3 ヶ月以内に眼病変や皮膚病変などが発症し, 新規にサ症と診断され症例や経過観察中に新たな肺野病変の出現を認めた活動性例 ($n=9$), 経過観察中の症例のうち肺野病変や BHL の縮小改善を認め 1 年以上安定している改善例 ($n=21$), 肺野病変や BHL が残存するものの 1 年以上変化がなく安定している残存安定例 ($n=21$) において, 呼気 NO 測定と同時に血清 ACE, sIL2R を測定し比較した。呼気 NO 値は健常者 ($n=20$) で 22.7 ± 4.6 ppb に対してサ症全例 ($n=51$) では, 40.8 ± 17.5 と有意に高値であった。しかし活動度とは相関せず, 病変が残存している例で高値を示す傾向が見られた。血清 sIL-2R は, 活動性例で高値を示すが改善例では低下し活動性を比較的良く反映するマーカーと考えられた。

びまん性汎細気管支炎 (DPB)

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 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は東アジア地域に集積し, 日本人では HLA-B54 抗原と, 韓国人では HLA-A11 抗原とそれぞれ強い関連があることが知られており, 疾患感受性候補遺伝領域として, 第 6 染色体短腕 21.3 の HLA-A と HLA-B 遺伝子の間にある 200 kb の領域が推定されている。遺伝子予測プログラムにより予測されたエクソン部分を中心に同定した 100 個以上の一塩基多型 (SNPs) の解析から, この 200 kb のうち HLA-B 遺伝子に近い 80 kb で特に連鎖不平衡が強く, また, この 80 kb の領域内の複数の SNPs が疾患と有意な関連を示していることがわかった。我々は, 関連 SNPs のハプロタイプ解析をすすめる一方, この領域にエクソンの一部がかかる新規の膜型ムチン様遺伝子をクローニングし, その発現を検討した。この遺伝子が真の疾患感受性遺伝子であるかどうかの決定には今後韓国人

DPB 患者検体の解析が不可欠であるが、現時点では候補領域にある他の遺伝子と比較して可能性が高いと考えられた。

ヒト末梢気道上皮細胞のケモカイン発現におけるエリスロマイシンの効果

エリスロマイシン (EM) など 14 員環マクロライド抗生物質の慢性気道炎症性疾患における有効性の機序を解明するためにサイトカイン、ケモカインに焦点をあてて検討した。ヒト正常末梢気管支上皮 (SAEC, CloneticsTM) を培養し、コントロール (TNF α のみ)、または Erythromycin (EM) 10-6M 24 時間前処理したのち、total RNA を抽出し RT-PCR にて CCL5 (RANTES), CXCL6 (Granulocyte Chemotactic Protein-2), IL-17C の発現を検討した。採取された EM 療法前後での DPB 3 例、気管支拡張症 3 例、副鼻腔気管支症候群 2 例、及び COPD (bronchitis type) 3 例の末梢気道上皮細胞において、CCL5, CXCL6 の発現レベルを調べた。その結果、1) CCL5 (RANTES), CXCL6 (Granulocyte Chemotactic Protein-2), IL-17C のうち、前 2 者が無刺激及び TNF α 刺激下で検出され、EM 処理により低下した。CCL5 ではタンパクレベルでも確認された。2) 治療前後の末梢気道上皮細胞において、CCL5, CXCL6 の発現レベルはマクロライド療法により低下する傾向が認められた。マクロライドの抗炎症作用解明のためにジーンチップによる包括的遺伝子発現の検討を行い、CCL5, CXCL6 がマクロライド療法の標的遺伝子に含まれることが示唆された。

狭窄性細気管支炎気管支炎 (CBO)

「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の全国調査結果とその臨床像および肺病理組織所見

平成 15 年「アマメシバ」関連閉塞性細気管支炎の本邦初発例報告後に行った全国 1,823 施設を対象とした症例調査の結果、合計 8 例の閉塞性細気管支炎疑いとされるアマメシバ服用症例が発見された。8 例全員が女性でアマメシバ総摂取量は 300～4,380 g、発症までの服用期間は 120～720 日で、服用中止後も呼吸器症状は改善しないか増悪を示した。これら症例のうち 1 例 (当科) が生体肺移植手術、1 例 (神奈川) が死亡、剖検となったため、2 例の肺組織が得られた。摘出肺の病理組織学的検討を行ったところ、両者ともに細気管

支上皮の剝離、内腔の狭窄や上皮下の線維化が全周性に見られるなど、いずれも組織学的にも閉塞性細気管支炎と確定しえた。

閉塞性細気管支炎誘発物質であるアマメシバ (*Sauropus Androgynus*) の成分分析

アマメシバ (*Sauropus Androgynus* 以下 SA) は、葉の抽出物を摂取することにより BO を発症することが知られ、これらの患者では血清の TNF- α が増加していることが報告されている。今回、SA が単球、マクロファージ系細胞に与える影響を SA の可溶性分画を中心に検討した。単球系の腫瘍細胞株 (U937, THP-1, RAW)、ヒト末梢血単球、ヒト及びマウス肺泡マクロファージを用いて、SA 溶液を加え培養し、上清中の TNF- α を ELISA 法にて測定した。また、SA を各種溶媒 (水、ヘキサン、メタノール、アセトン) にて溶解分画化し、それぞれの分画を上記細胞群の培養液中に添加した際の TNF- α 産生を検討した。結果および考察: 単球系腫瘍細胞、末梢血単球、肺泡マクロファージいずれも SA の刺激により有意な TNF- α の産生の増大がみられた。また、SA の分画中では水溶性分画に強い TNF- α の産生能がみられ、同分画に BO の発症に関与する物質が含有することが予想される。

狭窄性細気管支炎 (broncholitis obliterans: BO) の非侵襲的評価法の検討

移植後 GVHD に伴う肺障害の中でも狭窄性細気管支炎 (broncholitis obliterans: BO) は、移植患者の QOL を著しく悪化させる合併症である。予後の改善には肺機能検査などによる早期発見・加療が重要と言われており、診断には病理組織診断が必要であるが、不可能なことも多く、臨床経過からの診断・治療を行うことが多い。これらの問題点を解決するために IOS (impulse oscillation system) による評価法を検討した。この方法は、特別な呼吸法や被験者の協力をほとんど必要としない非侵襲的な呼吸機能検査である。当院にて臨床的に診断した骨髄移植後 GVHD 症例 (BO 症例を含む)、COPD 症例、健康者による、IOS による resistance 5 Hz (R5), resistance 20 Hz (R20), Δ (R5-R20) %, 5 Hz の reactance (x5) を求め、従来の呼吸機能検査と比較検討した。また 3D 再構成された全肺野の CT 値を求め画像との比較検討を行った。IOS 検査に於ける R5, Δ (R5-R20) % は BO の診断に限らず

移植後 GVHD に伴う BO の早期診断に有用である可能性が示唆された。

ラット移植肺への IL-10 遺伝子経気道的導入による拒絶反応抑制効果

肺移植後の急性拒絶反応の抑制を目的に、ラット肺移植モデルを用いて、移植肺への IL-10 遺伝子導入の効果について検討した。ヒト IL-10 遺伝子を内包する CMV プラスミドを作成し、遺伝子導入媒体 cationic liposome とともにドナー肺へ経気道的に遺伝子導入した。肺移植後 6 日目に移植肺を摘出し、拒絶反応の程度を組織学的に評価した。この結果、移植肺への IL-10 遺伝子導入は、拒絶反応に伴う移植肺炎症反応を有意に抑制することが示された。

平成 18 年度 既報告分 研究結果と考察

疫学調査

WEB 登録制を用いた特発性肺線維症急性増悪の結果集計

班員の呼吸器専門の臨床施設が中心となって急性増悪患者約 300 人の臨床経過を世界で始めて集約した。この結果はさらに治療効果の評価など、今後の診断・および治療の指標となる。

WEB 登録制を用いた特発性間質性肺炎患者の前向き調査

班員の呼吸器専門の臨床施設が中心となって現在診療を継続している患者の臨床データを集約し、診断から治療効果、死亡にいたるまでの期間、動脈血中の酸素濃度、肺機能、間質性肺炎マーカーの動きなどのデータを来年度までに集約し、結果の解析を行う。

個人票に基づいた特発性間質性肺炎およびサルコイドーシスの臨床調査結果解析

難病疾患である特発性間質性肺炎およびサルコイドーシスに関して患者個人票を元に罹患患者の病態、治療効果、予後調査等のデータの解析を行った。

特発性間質性肺炎

UIP 生検症例 98 例での CT 所見の検討

外科生検を行った症例で病理学的、臨床的に UIP と診断された 98 症例の HRCT 像を再検討し、その CT パターンと予後との相関を評価した。その結果病理学的に UIP と診断された症例の中には非典型的な画像を示す症例も多く含まれている。しかしながら、CT パターンの相違による予後の違いは見られなかった。

MRI (diffusion weighted image) を用いた間質性肺炎合併肺癌の診断

特発性間質性肺炎は肺癌の合併例が多く慎重な経過観察が必要であるが、線維化の進行した症例では HRCT で結節影の診断に苦慮するが多い。今回我々は間質性肺炎に合併した肺癌症例において MRI (diffusion weighted image; DWI) を施行し、診断における有用性について検討した。その結果、間質性肺炎は描出されず、肺癌病変のみ高信号を示すことを見出した。

特発性間質性肺炎の外科的肺生検組織パターン一致率に関する検討

IIPs 外科的肺生検病理診断に於ける病理医間の診断の一致率について、IIPs 外科的肺生検例 157 例を対象に検討を行った。その結果 NSIP の 30% の症例で全ての病理医の病理パターンが一致し、7% の UIP が一致した。各病理医の診断の一致率はカッパ値で 0.11 から 0.53 であった。

間質性肺炎における抗 SPD 自己抗体

皮膚筋炎には高率に間質性肺炎を合併することが知られており、治療に抵抗性で予後不良となることが少なくない。今回我々が経験した皮膚筋炎の一例は、間質性肺炎の血清マーカーである SPA、KL6 は上昇していたが、SPD は測定感度以下の低値でありマーカー間の乖離が認められた。この患者血清中に Ligand blot 法で抗 SPD 抗体の存在を確認した。また自己抗体は IgG、IgM のいずれもが産生されていた。本症例では間質性肺炎が急速に進行し死の転帰をたどったが、間質性肺炎の発症や進行に抗 SPD 抗体が関与している可能性が示唆された。

呼吸器疾患における血中のセレクトインリガンドを有する KL6/MUC1 (SLAK) の意義

各種呼吸器疾患における SLAK を測定し、その意義を検討した ARDS 患者においての測定が可能であり、DIC の発症や予後を推測しうるマーカーであることを示した。

特発性間質性肺炎患者における術後の急性増悪の臨床的検討

IPF/UIP を含む特発性間質性肺炎 (IIPs) に高率に肺癌が合併するが、その術後にときに間質性肺炎の急性増悪をきたしうることが知られている。間質性肺炎の手術症例 68 例 (男性 56 例, 女性 12 例) について、間質性肺炎の組織型, 手術目的, 手術方法, 術後の急性増悪の頻度などに関して検討した。その結果術後急性増悪の頻度は IPF 手術例全体の 5.8% であり, 治療抵抗性であったことから, 手術適応を十分に吟味のうえ, 肺保護を念頭においた麻酔管理が重要であることが示された。

特発性肺線維症患者肺の血管・リンパ管構築変化による急性増悪の発症機序

特発性肺線維症患者の急性増悪の発症機序の解明は, 難治性が際立つ特発性肺線維症の病態を理解するのみならず, その有効な治療法の開発の基礎となる。特発性肺線維症患者の急性増悪前後の気管支肺洗浄液 (BALF) 中の HMGB1 および 18 種の炎症性サイトカイン, および SPD および KL6 の濃度の変動を測定した。その結果急性増悪後の BALF 中の HMGB1 は時間経過とともに増加し, 18 種のサイトカインに関しては MCP 1 のみが HMGB 1 と正の相関をみて上昇していた。KL6 もまた時間経過とともに上昇していたが HMGB1 との相関は見られなかった。SPD は経過中一定であった。これらの生物活性物質の肺内上昇を, 肺線維症患者の血管・リンパ管の構築変化から考察した。

特発性肺線維症の予後因子の解析

特発性肺線維症 (IPF) に対して, 肺機能などの評価に加え運動耐容能, 呼吸困難, 健康関連 QOL などの多面的な評価指標のなかで IPF の予後を予測する因子を明らかにすることを試みた。IPF 93 例を対象とした検討の結果, IPF の予後因子として, VC に加え, 6

分間歩行検査の諸指標と日常の呼吸困難感 (BDI) が重要であることが示された。

特発性肺線維症 (IPF) と慢性鳥関連過敏性肺炎 (CBRHP) の類似性の研究 — Th1/2 タイプケモカインの検討

CBRHP における組織パターン別の IP 10/TARC, CXCR3/CCR4 の発現を, 胸腔鏡下肺生検 (VATS) を施行した CBRHP 40 人を対象に検討した。その結果, 血清 TARC/IP 10 比は UIP パターンで有意に上昇していた。CCR4/CXCR3 陽性細胞比も UIP パターンの VATS で有意に上昇していたことから, Th2 優位の免疫状態は, UIP パターンへの進行に関与する可能性が示唆された。

ARDS 多施設前向き検討: HRCT による線維増殖性変化の評価の意義

診断時の HRCT による線維増殖性変化の評価の臨床的意義を明らかにすることを目的とし, AECC 基準を満たす ARDS 60 症例 (年齢 75.6 ± 9.1 歳) を診断時 HRCT による線維増殖性変化を評価した。その結果, 診断時線維増殖性変化を半定量化した HRCT スコアは, 非生存例 20 例で, 生存例に比し, 有意に高値であり, 人工呼吸器離脱日数も有意に短かった。これらの結果から原因病態によらず, ARDS 診断時の線維増殖性変化は, 人工呼吸器離脱を遷延, 多臓器不全への進展, 予後不良の予測因子となりうることを示された。

間質性肺炎と COPD 併存症例の病態解析とその治療法の検討

間質性肺炎 (IP) と COPD 併存症例 25 症例について患者背景として喫煙歴, 職業歴, また臨床的評価として HRCT, 呼吸生理学的検査, 病理組織の得られる症例では病理学的解析を行った。臨床経過としては全症例が COPD として診療されていたが経過中, 下肺野を中心に間質性肺炎が認められるようになっていくか, 初診時, 画像上両疾患を認めている。呼吸機能上は, 換気障害はないかあっても軽度であったが拡散能障害が高度で, 労作時の低酸素血症を呈する症例がめだつた。これらの症例は, 重喫煙者で労作時の低酸素血症があるにもかかわらず換気障害は目立たないという臨床的には見落としやすいという危険性をは

らみ、今後、診断と適切な治療の確立が望まれると考えられた。

本邦における肺移植の現状 — 肺移植登録報告より —

肺移植は、1983年にトロント大学で世界初の長期生存例となった症例の手術が行われて以来、今日では終末期肺疾患に対する有効な治療法として確立しており、これまで約2万例の手術が行われている。我が国においても2005年12月末までの脳死肺移植実施数は24例、生体肺葉移植実施数は49例であり、それぞれ18例、41例が生存中である。我が国における肺移植の特徴の一つは、脳死下臓器提供数が欧米に比べ著しく少ないことを反映して、脳死肺移植よりも生体肺葉移植が症例数の上で先行している点である。脳死肺移植は、2006年4月から他の脳死臓器移植とともに健康保険が適用となったことから今後の症例数の増加が期待される。

Redox 関連蛋白 selenoprotein P の特発性間質性肺炎 (IPF) 病態における意義

特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis; IPF) は、予後不良で有効治療のない慢性炎症性肺疾患である。その病因として生体内酸化還元系 (Redox) 障害にも注目が集まり、IPF 肺では内因性活性酸素種 (ROS) による酸化ストレス亢進が指摘されている。IPF 患者肺由来の肺線維芽細胞の Redox 関連蛋白発現を検討した所、セレンプロテイン (SEPs) 一つであるセレンプロテイン P (SEPP) の mRNA ならびに蛋白の高発現が認められた。IPF 肺の免疫組織化学染色では、SEPP は線維芽細胞・II 型肺胞上皮細胞・気道平滑筋細胞などに強く発現していた。これらの結果から SEPP の IPF 病態への関与が示唆された。

特発性肺線維症の Fibroblastic foci における遺伝子発現の検索

特発性肺線維症 (IPF) の肺組織における遺伝子発現の変化を知ることは線維化のメカニズムの解析に重要であると思われる。IPF 症例の VATS 検体から凍結切片を作成し、染色後、fibroblastic foci の部分のみを選択的に採取した。RNA を分離したのち、マイクロアレイを用いて遺伝子発現を測定した。正常成人ヒト線維芽細胞における遺伝子発現をコントロールとし、2倍以上または2倍以下の発現を示した遺伝子を抽出

した。IPF/UIP 5 症例の fibroblastic foci における遺伝子発現パターンはいずれの症例でもほぼ同様であった。変動の見られた遺伝子の役割を特定し検証することによって線維化のメカニズムの解明を試みた。

肺上皮細胞の TGF β 1 によるアポトーシスと上皮間葉細胞転換に対する感受性と細胞周期の及ぼす影響

肺線維症において、肺上皮細胞はアポトーシスに陥り、まだ確実ではないが上皮が線維芽細胞へ転換し線維化へ寄与する EMT の存在も示唆されている。マウスの肺上皮細胞から樹立された LA 4 細胞を用い、細胞密度、血清の有無、TGF β 1、スタウロスポリン投与によるアポトーシスと EMT に及ぼす影響を観察した。細胞周期はフローサイトメーターにて評価した。その結果 TGF β 1 は無血清培地でアポトーシスを誘導し、EMT も増強した。スタウロスポリンは、EMT は誘導しないが、アポトーシスを誘導し、低濃度では G1 arrest を誘導した。低濃度のスタウロスポリン前処置することによって、TGF β 1 による EMT は増強した。これらの結果から TGF β 1 によるアポトーシスと EMT は、細胞環境や細胞周期によって影響を受けることが示された。

Endothelial mesenchymal transition (EMT) を介した血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性

近年、線維化病変で多様な表現型を示す線維芽細胞の中に、骨髄由来や EMT を介した上皮細胞由来の線維芽細胞が同定された。血管内皮細胞が付加的な線維芽細胞を誘導するかを検討するために、血管内皮細胞株 M1 における活性型 Ras および TGF β の効果を評価した。TGF β 投与活性型 Ras 導入細胞株は血管内皮細胞マーカーの有意な発現減少が認められた。一方、間葉系細胞マーカーの新たな誘導が認められた。活性型 Ras 導入細胞株は、TGF β の除去によっても発現マーカーの変化は持続した。さらに、血管内皮特異的 LacZ 発現マウスから肺線維芽細胞を樹立した。X gal 染色において約 10% の LacZ 発現線維芽細胞を認めた。これらは、CD31 の発現を認めなかった。今回の所見は、EMT と同様に、血管内皮細胞が Endothelial MT を介して肺線維芽細胞の一部を構成する可能性を示した。

びまん性肺胞傷害 (DAD) における筋線維芽細胞 (MF) とコラーゲン沈着

死後時間の比較的短い 22 例の DAD の剖検例を臨床病理学的に検索した。その結果、重篤感染症の 5/5 例は急性呼吸窮迫症候群 (ARDS) に加え、多臓器不全症候群 (MODS) を示し、4/5 例で肺動脈血栓がみられ、肺胞壁での MF 増生は 1/5 例でのみ認められた。化学療法では、MODS は 2/11 例のみで、血栓形成は 4/11 例、肺胞壁の MF 増生は 10/11 例で認められた。AIP では、MODS は 0/2 例、血栓は 0/2 例、肺胞壁の MF 増生は 2/2 例であった。すべての増殖期 DAD では、MF 増生は腔内にも顕著に認められた。ICo は腔内、肺胞壁の MF および細胞外基質に認められた。IV Co は明らかな基底膜に加え、腔内、壁の増生 MF 周囲に不連続に認められた。これらの結果から、重篤感染症による DAD の病態は、全身循環障害的要素が強く MODS の一分症と考えられ、化学療法後の DAD は、AIP に類似した間質性肺炎的要素が強いものと考えられる。

肺線維芽細胞機能に対する各種メディエーターの効果

プロスタノイド、TH1、TH2 サイトカインなど気道炎症の場で重要とされ、しかもその構成細胞から産生されている各種メディエーターの線維芽細胞への効果に着目した。その結果 PGD2 は遊走と収縮能とでは効果が異なった。これらのことから炎症の場に存在するプロスタノイドやサイトカインには線維芽細胞の機能を制御することで肺の創傷治癒を修飾していると考えられた。

シリカ肺障害モデルマウスに対する KGF 発現プラスミド投与の効果

シリカ肺障害モデルに対して pVAX1/KGF を気道内投与し、KGF 強制発現の効果を検討した。C57BL/6 マウスを用い、pVAX1/KGF を、シリカ点鼻前日 (前投与群)、または翌日 (後投与群) に気道内投与した。その結果 pVAX1/KGF の前投与は、シリカ肺障害を抑制したが、後投与では抑制効果がなく、追加投与では肺障害は増強し、時期により異なる効果を及ぼした。

ブレオマイシン誘導肺線維症モデルにおける骨髄間葉系幹細胞移植の有用性の検討

ブレオマイシン誘導肺線維症モデルを用いて、細胞移植後骨髄間葉系幹細胞 (BMMSCs) の移植が病勢・病態にあたる影響・有用性を検討した。さらに、より効率的な細胞移植を導くべく、従来の BMMSCs 採取法に改変を加える検討も行った。

サルコイドーシス

サルコイドーシス患者の肺生検・肺胞洗浄液における感染細胞の検出と定量解析

サルコイドーシス患者 30 例、対照疾患として過敏性肺炎患者 29 例の BAL 細胞スミア標本を *P. acnes* の免疫染色して観察し、末梢肺での潜伏感染や局所増菌の有無が判定可能か検討した。BAL 細胞での *P. acnes* 感染率は、患者 53%、対照群 17% で有意差 ($p=0.0038$) を認めた。感染細胞数は対照群で 5 個以下であり、6 個以上を増菌と判定した時の増菌症例数は患者で 10 例 (33%) であった。TBLB と BAL での感染細胞検出率は、陽性一致 87%、陰性一致 82% であり、有意 ($p=0.0005$) に相関した。

サルコイドーシスにおける ZNF101 の遺伝子多型の意義

我々は先にサルコイドーシス肺胞マクロファージの網羅的遺伝子検索により、哺乳類におけるもっとも大きな転写因子ファミリーに属する ZNF101 遺伝子発現の増強を見出している。tag SNP を 3 つ選び出し、それらとサルコイドーシスとの相関を検討した結果、ZNF101 の遺伝学的意義は確認されなかった。

日本における家族性サルコイドーシス患者の遺伝子異常

父方叔父とその息子、母方叔母にサルコイドーシス (サ症) の家族歴がある 22 歳男性。H16 年 6 月初旬にマイコプラズマ気管支炎罹患後、6 月下旬の会社の健康診断で両側肺門リンパ節腫脹を指摘され、胸部 CT にて縦隔リンパ節及び両肺門リンパ節腫大、両肺野びまん性小粒状影を認めた。血清 ACE 27.7 IU/L、リゾチーム 13.0 $\mu\text{g/ml}$ 。診察にて右上腕内側、左前腕内側、右鎖骨上窩に結節を触知したため、右鎖骨上窩リンパ節の生検を行い、サ症と診断した。この症例に家族性サ症の関連が報告されている BTNL2 (butyrophilin