

- impaired wound healing along with aberrant NF- $\kappa$ B activation and a reciprocal suppression of TGF- $\beta$  signal pathway. *J Immunol* 176 : 5598-606, 2006.
120. Komiya A, Nagase H, Okugawa S, Ota Y, Suzukawa M, Kawakami A, Sekiya T, Matsushima K, Ohta K, Hirai K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Expression and function of toll-like receptors in human basophils. *Int Arch Allergy Immunol* 140 Suppl 1 : 23-7, 2006.
121. Kurashima K, Fujimura M, Myou S, Ishiura Y, Onai N, Matsushima K. Asthma severity is associated with an increase in both blood CXCR3+ and CCR4+ T cells. *Respirology* 11 : 152-7, 2006.
122. Kurita S, Koyama J, Onizuka S, Motomura K, Watanabe H, Watanabe K, Senba M, Apicella MA, Murphy TF, Yoneyama H, Matsushima K, Nagatake T, Oishi K. Dynamics of dendritic cell migration and the subsequent induction of protective immunity in the lung after repeated airway challenges by nontypeable *Haemophilus influenzae* outer membrane protein. *Vaccine* 24 : 5896-903, 2006.
123. Ohmori K, Fukui F, Kiso M, Imai T, Yoshie O, Hasegawa H, Matsushima K, Kannagi R. Identification of cutaneous lymphocyte-associated antigen as sialyl 6-sulfo Lewis X, a selectin ligand expressed on a subset of skin-homing helper memory T cells. *Blood* 107 : 3197-204, 2006.
124. Oka M, Norose K, Matsushima K, Nishigori C, Herlyn M. Overexpression of IL-8 in the cornea induces ulcer formation in the SCID mouse. *Br J Ophthalmol* 90 : 612-5, 2006.
125. Sakai N, Wada T, Furuichi K, Shimizu K, Kokubo S, Hara A, Yamahana J, Okumura T, Matsushima K, Yokoyama H, Kaneko S. MCP-1/CCR2-dependent loop for fibrogenesis in human peripheral CD14-positive monocytes. *J Leukoc Biol* 79 : 555-63, 2006.
126. Tsunemi Y, Saeki H, Nakamura K, Nagakubo D, Nakayama T, Yoshie O, Kagami S, Shimazu K, Kadono T, Sugaya M, Komine M, Matsushima K, Tamaki K. CCL17 transgenic mice show an enhanced Th2-type response to both allergic and non-allergic stimuli. *Eur J Immunol* 36 : 2116-27, 2006.
127. Wada T, Azuma H, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Iwata Y, Matsushima K, Takahara S, Yokoyama H, Kaneko S. Reduction in Chronic Allograft Nephropathy by Inhibition of p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Am J Nephrol* 26 : 319-25, 2006.
128. Zenclussen AC, Gerlof K, Zenclussen ML, Ritschel S, Zambon Bertoja A, Fest S, Hontsu S, Ueha S, Matsushima K, Leber J, Volk HD. Regulatory T cells induce a privileged tolerant microenvironment at the fetal-maternal interface. *Eur J Immunol* 36 : 82-94, 2006.
129. Ueha S, Murai M, Yoneyama H, Kitabatake M, Imai T, Shimaoka T, Yonehara S, Ishikawa S, Matsushima K. Intervention of MAdCAM-1 or Fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while preserving graft-versus-tumor effects. *J Leukoc Biol.* in press, 2006.
130. Kurachi M, Kakimi K, Ueha S, Matsushima K. Maintenance of memory CD8+ T cell diversity and proliferative potential by a primary response upon re-challenge. in press, 2006.
131. Tanaka C, Ueguchi T, Shimosegawa E, Sasaki N, Johkoh T, Nakamura H, Hatazawa J. Effect of CT acquisition parameters in the detection of subtle hypoattenuation in acute cerebral infarction: a phantom study. *Am J Neuroradiol.* 27(1) : 40-45, 2006.
132. Dodd JD, Lee KS, Johkoh T, Muller NL. Drug-associated organizing pneumonia: High-resolution CT findings in 9 patients. *J Thorac Imaging.* 21(1) : 22-26, 2006.
133. Souza CA, Muller NL, Johkoh T, Akira M. Drug-induced eosinophilic pneumonia: high-resolution CT findings in 14 patients. *Am J Roentgenol.* 186(2) : 368-373, 2006.
134. Ogata Y, Naito H, Azuma H, Toyota H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. Novel display technique for reference images for visibility of temporal change on radiographs—Color digital summation radiography—. *Radiat Med.*

- 24(1): 28-34, 2006.
135. Yamamoto S, Maruyama S, Nakahara Y, Yoneyama S, Tanifuji S, Wada S, Hamada S, Komizu M, Johkoh T, Doi M, Yamaguchi T. Computational flow dynamics in abdominal aortic aneurysm using multislice computed tomography. *Jpn J Radiol Technol. (Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi)* 62(1): 115-121, 2006.
136. Tsukagoshi S, Ota T, Okumura M, Muramatsu Y, Johkoh T. Simulator-assisted setting of scan protocols for X-ray CT: development and clinical usefulness of the Scan Plan Simulator. *Jpn J Radiol Technol. (Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi)* 62(1): 95-104, 2006.
137. Souza CA, Muller NL, Lee KS, Johkoh T, Sumikawa H, Chong S. Idiopathic interstitial pneumonias: prevalence of mediastinal lymph node enlargement in 206 patients. *Am J Roentgenol.* 186(4): 995-999, 2006.
138. Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Takahei K, Ueguchi T, Ogata Y, Matsumoto M, Fujita Y, Natsag J, Inoue A, Tsubamoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H. Quantitative analysis for computed tomography finding of various diffuse lung diseases using volume histogram analysis. *J Comput Assist Tomogr.* 30(2): 244-249, 2006.
139. Endo M, Johkoh T, Kimura K, Yamamoto N. Imaging of gefitinib-related interstitial lung disease: Multi-institutional analysis by the West Japan Thoracic Oncology Group. *Lung Cancer.* 52(2): 135-140, 2006.
140. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitachi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, Roland M. du Bois. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med.* 100: 1753-1759, 2006.
141. Murai S, Hamada S, Yamamoto S, Khankan AA, Sumikawa H, Inoue A, Tsubamoto M, Honda O, Tomiyama N, Johkoh T. Evaluation of coronary artery bypass grafts using multidetector-row CT with Japanese patients. *Radiat Med.* 24(1): 72-76, 2006.
142. Inoue A, Tomiyama N, Fujimoto K, Sadohara J, Nakamichi I, Tomita Y, Aozasa K, Tsubamoto M, Murai S, Natsag J, Sumikawa H, Mihara N, Honda O, Hamada S, Johkoh T, Nakamura H. MR imaging of thymic epithelial tumors: correlation with World Health Organization classification. *Radiat Med.* 24(3): 171-181, 2006.
143. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Kozuka T, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Ueguchi T, Matumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. Evaluation of the usefulness of color digital summation radiography in temporally sequential digital radiographs: a phantom study. *Radiat Med.* 24(3): 182-186, 2006.
144. Nakae Y, Sakamoto K, Minamoto T, Kotoura N, Ozaki T, Johkoh T. Improvement of metal artifacts in dental structures by X-ray CT: reconstruction of transverse images using oblique images by gantry tilt scanning. *Nippon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi.* 62(6): 863-866, 2006.
145. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Tsubamoto M, Inoue A, Murai S, Sumikawa H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nishinosono H, Nakamura H, Johkoh T. Evaluation of usefulness of color digital summation radiography for solitary pulmonary nodules on chest radiographs. *Radiat med.* 24(3): 351-357, 2006.
146. Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, Taniguchi H, Kondoh Y, Fujimoto K, Tateishi U, Hiramatsu T, Inoue A, Natsag J, Ikemoto M, Mihara N, Honda O, Tomiyama N, Hamada S, Nakamura H, Müller NL. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonias: Analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology.* 241(1): 258-266, 2006.
147. Ueguchi T, Tanaka Y, Hamada S, Kawamoto R, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H, Johkoh T. Air Microbubbles as MR susceptibility Contrast Agent at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med Sci.* 5(3): 147-150, 2006.
148. Sakai F, Tokuda H, Goto H, Tateda K, Johkoh T, Matsuoka K, Ohtama S, Nakamori Y, Fujita A, Aoki S. CT features of Legionella pneumophila pneumonia in 38 cases. *J Comput Assist Tomogr.*

- 2006, in press.
149. Baba K, Yamaguchi E, Matsui S, Niwa S, Onoe K, Yagi T, Hattori T, Ozawa H, Hara K. A case of sarcoidosis with multiple endobronchial mass lesions that disappeared with antibiotics. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 23(1): 78-9, 2006.
  150. Konno K, Wakabayashi Y, Akashi-Takamura S, Ishii T, Kobayashi M, Takahashi K, Kusumoto Y, Saitoh S, Yoshizawa Y, Miyake K. A molecule that is associated with Toll-like receptor 4 and regulates its cell surface expression. *Biochemical and Biophysical Research Communications* 339: 1076-1082, 2006.
  151. Inase N, Ohtani Y, Sumi Y, Umino T, Usui Y, Miyake S, Yoshizawa Y. A clinical study of hypersensitivity pneumonitis presumably caused by feather duvets. *Ann Allergy Asthma Immunol* 96(1): 98-104, 2006.
  152. Kondoh K, Usui Y, Ohtani Y, Inase N, Miyake S, Yoshizawa Y. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokine gene polymorphisms in hypersensitivity pneumonitis. *J Med Dent Sci* 53(1): 75-83, 2006.
  153. Konno M, Baba S, Mikawa H, Hara K, Matsumoto F, Kaga K, Nishimura T, Kobayashi T, Furuya N, Moriyama H, Okamoto Y, Furukawa M, Yamakawa N, Matsushima T, Yoshizawa Y, Kohno S, Kobayashi K, Morikawa A, Koizumi S, Sunakawa K, Inoue M, Ubukata K. Study of upper respiratory tract bacterial flora: first report. Variations in upper respiratory tract bacterial flora in patients with acute upper respiratory tract infection and healthy subjects and variations by subject age. *J Infect Chemother* 12: 83-96, 2006.
  154. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respir Med.* 2006 [Epub ahead of print]
  155. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. *Respir Med* 100: 1753-9, 2006.
  156. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Factors in maintaining long-term improvements in health-related quality of life after pulmonary rehabilitation for COPD. *Qual Life Res* 14: 2315-21, 2005.
  157. Kataoka K, Taniguchi H, Hasegawa Y, Kondoh Y, Kimura T, Nishiyama O, Imaizumi K, Kawabe T, Kume H, Shimokata K. Interstitial lung disease associated with gefitinib. *Respir Med* 100: 698-704, 2006.
  158. Imaizumi K, Sugishita M, Usui M, Kawabe T, Hashimoto N, Hasegawa Y. Pulmonary infectious complications associated with anti-TNF $\alpha$  therapy (infliximab) for rheumatoid arthritis. *Internal Med* 45: 685-688, 2006.
  159. Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Discoidin Domain Receptor 1 Contributes to the Survival of Lung Fibroblast in Idiopathic Pulmonary Fibrosis *Am J Pathol* 168: 866-877, 2006.
  160. Matsuyama W, Watanabe M, Shirahama Y, Hirano R, Mitsuyama H, Higashimoto I, Osame M, Arimura K. Suppression of discoidin domain receptor 1 by RNA interference attenuates lung inflammation. *J Immunol* 1; 176(3): 1928-36, 2006 Feb.
  161. Li YJ, Matsumoto A, Takizawa H, Azuma A, Kawada T, Kudoh S, Sugawara I. Airway Inflammation Responses To Oxidative Stress Induced By Low-Dose Diesel Exhaust Particle Exposure Differ Between Mouse Strains. *Exp Lung Res* 33: 227-244, 2007.
  162. Enomoto T, Azuma A, Matsumoto A, Nei T, Fujita K, Hattori K, Saito Y, Abe S, Usuki J, Kudoh S. Preventive effect of sulfamethoxazole-trimethoprim on *Pneumocystis jiroveci* pneumonia in patients with interstitial pneumonia. *Inter Med* (in press) 2007.
  163. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur Respir J* (in press) 2008.

164. Saito Y, Nei T, Abe S, Usuki J, Azuma A, Nakayama T, Fukuda Y, Kudo S. A Case of Bucillamine-induced Interstitial Pneumonia with Positive Lymphocyte Stimulation Test for Bucillamine using Bronchoalveolar Lavage Lymphocyte. *Inter Med* 46 (20): 1739-1744, 2007.
165. Azuma A, Kudoh S. High Prevalence of Drug-induced Pneumonia in Japan. *Japan Medical Association Journal (JMAJ)* 50(6): 1-7, 2007.
166. Madoiwa S, Someya T, Hironaka M, Kobayashi H, Ohmori T, Minuro T, Sugiyama Y, Morita T, Nishimura Y, Tarumoto T, Ozawa K, Saito K, Sakata Y. Annexin 2 and hemorrhagic disorder in vascular intimal carcinomatosis. *Thrombosis Res* 119: 229-40, 2007.
167. Tajima S, Bando M, Ohno S, Sugiyama Y, Oshikawa K, Tominaga S-I, Itoh K, Takada T, Suzuki E, Gejyo F. ST2 gene induced by type2 helper T cell (Th2) and proinflammatory cytokine stimuli may modulate lung injury and fibrosis. *Exp Lung Res* 33: 81-97, 2007.
168. Sakurai J, Hattori N, Nakajima M, Moriya T, Suzuki T, Yokoyama A, Kohno N. Differential expression of the glycosylated forms of MUC1 during lung development. *Eur J Histochem* 51(2): 95-102, 2007.
169. Kadowaki T, Hamada H, Yokoyama A, Abe M, Nishimura K, Kohno N, Inata J, Kuraoka T, Moritani C, Higaki J. Significance of serum uric acid in patients with chronic respiratory failure treated with non-invasive positive pressure ventilation. *Intern Med* 46(11): 691-698, 2007.
170. Shoda H, Nishino R, Nakashima T, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. Overproduction of collagen and diminished SOCS1 expression are causally linked in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 353(4): 1004-10, 2007.
171. Suzuki S, Sugawara T, Tabata T, Oishi H, Nii-kawa H, Kondo T. Sivelestat Reduces Reperfusion Injury of Lungs Harvested From Endotoxin-primed Rats by Inhibition of Neutrophil-mediated Inflammation. *J Heart Lung Transplant* 26: 370-375, 2007.
172. Otsuka K, Terasaki F, Eishi Y, Shimomura H, Ogura Y, Horii T, Isomura T, Suma H, Kitauro Y. Cardiac sarcoidosis underlies idiopathic dilated cardiomyopathy. *Circ J* 71(12): 1937-41, 2007 Dec.
173. Furuiye M, Miyake S, Miyazaki Y, Ohtani Y, Inase N, Umino T, Yoshizawa Y. Effect of cigarette smoking on the development of murine chronic pigeon breeder's lung The difference between a short-term and a long-term exposure. *J Med Dent Sci* 54: 87-95, 2007.
174. Tsuchiya K, Inase N, Ichinose S, Usui Y, Miyazaki Y, Ohtani Y, Ando N, Akashi T, Kondoh Y, Taniguchi H, Yoshizawa Y. Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias. *J Med Dent Sci* 54: 9-16, 2007.
175. T Arai, Y Inoue, Y Eishi, S Yamamoto, M Sakatani. *Propionibacterium acnes* in granulomas of a patient with necrotising sarcoid granulomatosis. *Thorax* (in press) 2007.
176. Hirata K, Sugame Y, Ikura Y, Ohsawa M, Inoue Y, Yamamoto S, Kitaichi M, Ueda M. Enhanced mast cell chymase expression in human Idiopathic interstitial pneumonia. *Int J Mol Med* 19: 565-70, 2007.
177. Huqun, Izumi S, Miyazawa H, Ishii K, Uchiyama B, Ishida T, Tanaka S, Tazawa R, Fukuyama S, Tanaka T, Nagai Y, Yokote A, Takahashi H, Fukushima T, Kobayashi K, Chiba H, Nagata M, Sakamoto S, Nakata K, Takebayashi Y, Shimizu Y, Kaneko K, Shimizu M, Kanazawa M, Abe S, Inoue Y, Yoshimura K, Takenoshita S, Kudo K, Tachibana T, Nukiwa T, Hagiwara K. Mutations in type IIb sodium phosphate co-transporter (SLC34A2) cause pulmonary alveolar microlithiasis. *Am J Respir Crit Care Med* 175: 263-268, 2007.
178. Hayashida M, Seyama K, Inoue Y, Fujimoto K, Kubo K. Respiratory failure research group of the Japanese ministry of health, labour, and welfare. The epidemiology of lymphangioleiomyomatosis in Japan: A nationwide cross-sectional study of presenting features and prognostic factors. *Respirology* 12: 523-30, 2007.

179. Sugama Y, Ikura Y, Yoshimi N, Suekane T, Kitabayashi C, Nakagawa M, Ohsawa M, Kitaichi M, Yamamoto S, Inoue Y, Hirata K, Ueda M. Enhanced expression of angiotensin II type 1 receptor in usual interstitial pneumonia. *Osaka City Med J*, (in press)
180. Kai Y, Yoneyama H, Koyama J, Hamada K, Kimura H, Matsushima K. Treatment with chondroitinase ABC alleviates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Med Mol Morphol* 40(3): 128-40, 2007.
181. Ueha S, Yoneyama H, Hontsu S, Kurachi M, Kitabatake M, Abe J, Yoshie O, Shibayama S, Sugiyama T, Matsushima K. CCR7 mediates the migration of Foxp3+ regulatory T cells to the paracortical areas of peripheral lymph nodes through high endothelial venules. *J Leukoc Biol* 82(5): 1230-8, 2007.
182. Nakaya I, Wada T, Furuichi K, Sakai N, Kitagawa K, Yokoyama H, Ishida Y, Kondo T, Sugaya T, Kawachi H, Shimizu F, Narumi S, Haino M, Gerard C, Matsushima K, Kaneko S. Blockade of IP-10/CXCR3 promotes progressive renal fibrosis. *Nephron Exp Nephrol* 107(1): e12-21, 2007.
183. Wada T, Sakai N, Matsushima K, Kaneko S. Fibrocytes: a new insight into kidney fibrosis. *Kidney Int* 72(3): 269-73, 2007.
184. Ishida Y, Kimura A, Kondo T, Hayashi T, Ueno M, Takakura N, Matsushima K, Mukaida N. Essential roles of the CC chemokine ligand 3-CC chemokine receptor 5 axis in bleomycin-induced pulmonary fibrosis through regulation of macrophage and fibrocyte infiltration. *Am J Pathol* 170(3): 843-54, 2007.
185. Ueha S, Murai M, Yoneyama H, Kitabatake M, Imai T, Shimaoka T, Yonehara S, Ishikawa S, Matsushima K. Intervention of MAdCAM-1 or fractalkine alleviates graft-versus-host reaction associated intestinal injury while preserving graft-versus-tumor effects. *J Leukoc Biol* 81(1): 176-85, 2007.
186. Nishioka Y, Manabe K, Kishi J, Wang W, Inayama M, Azuma M and Sone S. CXCL9 and 11 in patients with pulmonary sarcoidosis: a role of alveolar macrophages. *Clin Exp Immunol* 149: 317-326, 2007.
187. Azuma M, Nishioka Y, Aono Y, Inayama M, Makino H, Kishi J, Shono M, Kinoshita K, Uehara H, Ogushi F, Izumi K, Sone S. Role of  $\alpha$ 1-acid glycoprotein in therapeutic antifibrotic effects of imatinib *plus* macrolides in mice. *Am J Respir Crit Care Med*. (in press)
188. Ebina M. TGF- $\beta$  in pulmonary fibrosis. *In TGF- $\beta$  in Cancer Therapy. Part III TGF- $\beta$  in inflammation and fibrosis.* Jakowlew SB ed. Humana Press, New Jersey, pp. 569-78, 2007.
189. Ebina M. Remodeling of airway walls in fatal asthmatics decreases lymphatic distribution; beyond thickening of airway smooth muscle layers. *Allergy International* (in press)
190. Sekiya K, Hojo T, Yamada H, Toyama K, Ryo H, Kimura K, Taniguchi M, Homma S. Pneumoperitoneum recurring concomitantly with asthmatic exacerbation. *Intern Med*: in press.
191. Sekiya K, Sakai T, Homma S, Tojima H. Pulmonary tuberculosis accompanied by transient increase in serum carcinoembryonic antigen level with tuberculous empyema drainage. *Intern Med*: in press.
192. Izumikawa K, Ohtsu Y, Kawabata M, Takaya H, Miyamoto A, Sakamoto S, Kishi K, Tsuboi E, Homma S, Yoshimura K. Clinical efficacy of micafungin for chronic pulmonary aspergillosis. *Med Mycol* 45: 273-278, 2007.
193. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kato K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S. Dyspnoea at 6-min walk test in idiopathic pulmonary fibrosis: Comparison with COPD. *Respiratory Medicine* 101: 833-838, 2007.
194. Tsuchiya K, Inase N, Ichinose S, Usui Y, Miyazaki Y, Ohtani Y, Ando N, Akashi T, Kondoh Y, Taniguchi H, Yoshizawa Y. Elemental analysis of inorganic dusts in lung tissues of interstitial pneumonias. *Journal of Medical and Dental Sciences* 54: 9-16, 2007.
195. Miyazawa H, Kato M, Awata T, Kohda M, Iwasa

- H, Koyama N, Tanaka T, Huqun Kyo S, Okazaki Y, Hagiwara K. Homozygosity haplotype allows a genomewide search for the autosomal segment shared among patients. *Am J Hum Genet* 80: 1090-102, 2007.
196. Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by in vivo electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol* 60(8): 916-20, 2007.
197. Matsui T, Inui N, Suda T, Chida K. Anti-endothelial cell antibodies in patients with interstitial lung diseases. *Respir Med* (in press), 2007.
198. Yamada M, Kuwano K, Maeyama T, Yoshimi M, Hamada N, Fukumoto J, Egashira K, Hiasa K, Takayama K, Nakanishi Y. Gene transfer of soluble transforming growth factor type II receptor by in vivo electroporation attenuates lung injury and fibrosis. *J Clin Pathol* 60: 916-20, 2007.
199. Yoshikawa M, Sukoh N, Yamazaki K, Kanazawa K, Fukumoto S, Harada M, Kikuchi E, Munakata M, Nishimura M, Isobe H. Diagnostic value of endobronchial ultrasonography with a guide sheath for peripheral pulmonary lesions without x-ray fluoroscopy. *Chest* 131(6): 1788-93, 2007.
200. Yokouchi H, Yamazaki K, Kinoshita I, Konishi J, Asahina H, Sukoh N, Harada M, Akie K, Ogura S, Ishida T, Munakata M, Dosaka-Akita H, Isobe H, Nishimura M. Clinical benefit of readministration of gefitinib for initial gefitinib-responders with non-small cell lung cancer. *BMC Cancer* 7: 51, 2007.
201. Wang X, Ohtsuka Y, Kimura K, Kaji H, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Munakata M. Mannose-binding lectin gene polymorphisms and the development of coal worker's pneumoconiosis. *Am J Ind Med*, 2007, in press.
202. Takahashi T, Wada I, Ohtsuka Y, Munakata M, Homma Y, Kuroki Y. Autoantibody to alanyl-tRNA synthetase in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 12(5), 2007.
203. Tachihara M, Ishida T, Kanazawa K, Sugawara A, Watanabe K, Uekita K, Moriya H, Yamazaki K, Asano F, Munakata M. A virtual bronchoscopic navigation system under X-ray fluoroscopy for transbronchial diagnosis of small peripheral pulmonary lesions. *Lung Cancer*, 2007.
204. Shinagawa N, Yamazaki K, Onodera Y, Asano F, Ishida T, Moriya H, Nishimura M. Virtual bronchoscopic navigation system shortens the examination time—feasibility study of virtual bronchoscopic navigation system. *Lung Cancer* 56(2): 201-6, 2007.
205. Saito J, Sato S, Hasunuma H, Ishimaru Y, Kanegae H, Kudo S, Munakata M. Off-line fractional exhaled nitric oxide measurement is useful to screen allergic airway inflammation in an adult population. *J Asthma*, 2007, in press.
206. Kabuyama Y, Oshima K, Kitamura T, Homma M, Yamaki J, Munakata M, Homma Y. Involvement of selenoprotein P in the regulation of redox balance and myofibroblast viability in idiopathic pulmonary fibrosis. *Genes Cells* 12(11): 1235-44, 2007.
207. Ishikawa K, Kaneko H, Oikawa M, Ishii T, Yoshikawa M, Yamaguchi O, Ishikawa S, Mitsugi M, Munakata M, Maruyama Y. Pulmonary capillary bleeding in a patient with severe left ventricular failure after acute myocardial infarction under anti-thrombotic therapy. *Intern Med* 46(11): 721-6, 2007.
208. Ioue K, Wang X, Saito J, Tanino Y, Ishida T, Iwaki D, Fujita T, Kimura S, Munakata M. Plasma UGRP1 levels are associated with its promoter G-112A polymorphism and the severity of asthma. *Allergol Int*, 2007 (in press).
209. Ouchi H, Fujita M, Ikegame S, Ye Q, Inoshima I, Harada E, Kuwano K, Nakanishi Y. The role of collagenases in experimental pulmonary fibrosis. *Pulm Pharmacol Ther.* Nov 7, 2007; [Epub ahead of print]

# 研 究 報 告

# 疫学的調査研究



【平成 19 年度】

## 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 2006

大野 彰二 中屋 孝清 坂東 政司 杉山幸比古\*

平成 18 年の特発性間質性肺炎・臨床調査個人票を用いて全国疫学調査を行った。難病センターのホームページでは 4,166 例の特定疾患医療受給者が登録され、受給者から推定される本邦の有病率は 10 万対 3.26 であった。4,166 例中、全国 31 府県より集められた 1,831 例 (新規 770/更新 1,061) の個人票が対象となった。特発性肺線維症 (IPF) が 1,540 例 (84.1%)、非特異性間質性肺炎 (NSIP) が 201 例 (11%)、両者で全体の 95% を占めていた。そのため IPF と NSIP で対比検討した。IPF は重症度が高い臨床診断群であり、NSIP も組織診が 28% にとどまり、臨床診断例が多い群となった。男女比は IPF で 1.8 対 1、NSIP で 0.95 対 1 であり、IPF で男性優位であった。発症年齢は IPF が 64 歳、NSIP が 62 歳とほぼ同じであった。臨床所見も両者でほぼ同様であったが、運動時の呼吸困難・ばち指・拡散障害・中下肺野陰影分布・蜂巣肺・抗核抗体の陽性率に有意差を認めた。薬物治療は NSIP で有意に高率に施行され、IPF に比べて PaO<sub>2</sub> や HRCT の悪化が有意に低率で、HRCT 所見の改善が有意に高率であった。重症度の改善も NSIP で 21%、IPF で 13% と有意差を認めた。

公費負担を目的とした個人調査票の解析のため対象症例のほとんどが IPF の重症度 III, IV に相当する患者であり、実際の特発性間質性肺炎の有病率はこの数倍に相当するものと考えられる。また昨年引き続き疫学調査を行ったが、IPF の調査内容は昨年とほぼ同じ傾向であり、この調査による実態把握の普遍性が確認できた。

### Nationwide epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias 2006 using clinical personal records

Shoji Ohno, Takakiyo Nakaya, Masashi Bando, and Yukihiro Sugiyama

*Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University*

A nationwide epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in 2006 was conducted using clinical personal records. According to data from Japan Intractable Diseases Information Center, 4,166 patients with IIPs were covered by public insurance. The prevalence of IIPs in Japan was estimated to be 3.26 per 100,000. The records of 1,831 patients (new: 770, updated: 1061) were collected. Of 1,831 patients, 1,540 (84.1%) had idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and 201 (11%) had nonspecific interstitial pneumonia (NSIP); therefore records were investigated about the comparison between IPF and NSIP. Almost IPF was clinically diagnosed and classified at severity level of III or IV. Only 28% of patients with NSIP was diagnosed by surgical lung biopsy, therefore almost NSIP also clinically diagnosed.

More patients were men in IPF, but there was no gender difference in NSIP. The mean age of patients with IPF and NSIP at disease onset were 64 years and 62 years, respectively. Clinical findings were similar between both diseases, but there were significant difference in the frequency about dyspnea on exertion, finger clubbing, diffusion capacity impairment, subpleural lung lesions, honey-combing and antinuclear antibody in patients with NSIP. Drug therapy was performed in more patients with NSIP than IPF. The progression of hypoxemia and HRCT findings was significantly less frequent and the improvement of HRCT findings was significantly more frequent in NSIP than IPF. The improvement of disease severity were found in 21% of NSIP and 13% of IPF.

Most of the IIPs analyzed cases were corresponded to IPF severity level of III or IV, because the analysis focused on those covered by public insurance. The true prevalence of IIPs in Japan may be much higher than 3.29 per 100,000.

These results of investigation about IPF was similar with those in last year and we confirmed the universal validity in epidemiological survey of IIPs using clinical personal records.

## はじめに

昨年、特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) の全国疫学調査を行い報告した<sup>1,2)</sup>。特定疾患医療受給者証を交付するために使用される臨床個人調査票を用いて行ったが、全国規模としては初めてのものであった。特定疾患の医療受給という性格上、重症の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) が主たる対象となったが、その実態が把握できた。本年はその2年目となるが、非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) の登録症例が増加したため、IPF との比較を中心に同様の調査を行った。

## 対象と方法

対象は、全国の医療機関で IIPs と診断された患者のうち、2006 年の特定疾患医療受給者証の交付対象となる患者である。特定疾患医療受給は各都道府県別に審査が行われるため、都道府県別に臨床個人調査票が集計され、さらに厚生労働省健康局疾病対策課に集められる。厚生労働省でそれらの臨床個人調査票がデータベース化され、そのデータベースをもとに解析を行った。そのデータベースはすでに個人の特定ができない

ように配慮され、また当大学の倫理委員会においてもその使用に関する許可をえた。

解析内容は臨床個人調査票のデータが全てであるため、新規例では発症年齢、喫煙歴、粉塵吸入歴、診断方法、病型、重症度分類、各主要症状の頻度、呼吸機能障害の頻度、画像所見、血清マーカー、各種抗体、気管支肺胞洗浄所見、薬物治療内容などを解析項目とした。また更新例では、病型、重症度、薬物治療内容、病状の改善・進行、重症度の変化、総合臨床診断の変化などを検討した。

## 結 果

回収できた個人票は全国 31 府県から新規 770 例、更新 1,061 例の計 1,831 例分であった。また、難病センターのホームページ (<http://www.nanbyou.or.jp>) では IIPs に対する特定疾患医療受給者交付数が年次別、都道府県別に公表されており、2006 年の全国交付件数は 4,166 例であった (図 1)。2006 年の全国の人口が 127,788,743 人であったことより特定疾患医療受給からみた IIPs の有病率は人口 10 万人対 3.26 であった。都道府県別では図 2 に示すように西日本で有病率が高い傾向であった。

集計できた個人票は 4,166 例中 1,831 例で、全体の

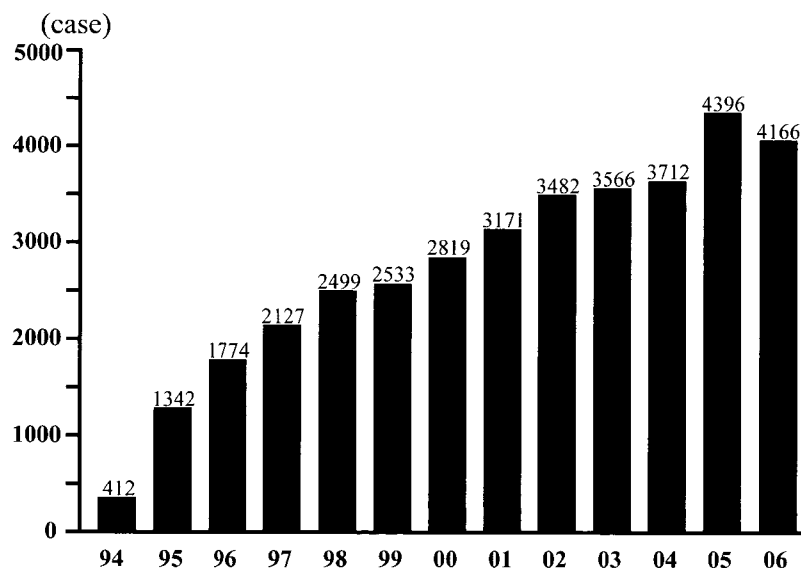


図 1 特発性間質性肺炎における特定疾患医療受給者証交付数の年次推移: 難病センター 2007 年 3 月 31 日現在

自治医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

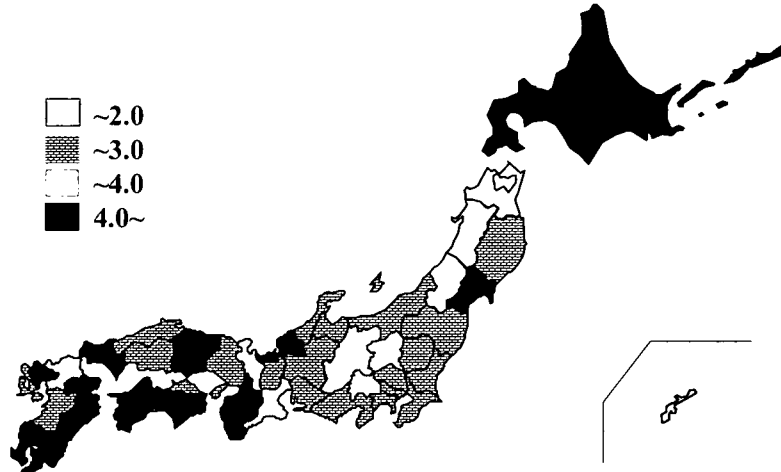


図2 平成18年における特発性間質性肺炎の特定疾患医療受給者証交付数の都道府県分布：人口10万対の有病率

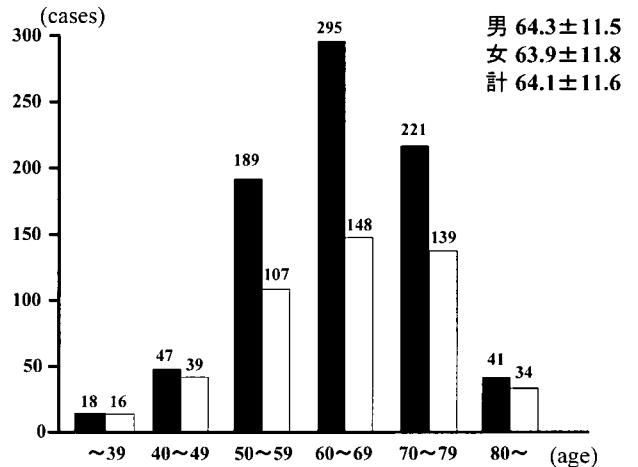
表1 特発性間質性肺炎の総合臨床診断の内訳と臨床診断の変更

Clinical diagnosis	Case		Altered
	New	updated	
IPF	641	899	185 (20.6%)
NSIP	76	125	27 (21.6%)
COP	10	8	3 (37.5%)
AIP	23	7	2 (28.6%)
DIP	1	7	3 (42.9%)
RBILD	1	0	0
LIP	2	5	0
Others	10	10	7
unknown	6	0	0
<b>Total</b>	<b>770</b>	<b>1061</b>	<b>227 (21.3%)</b>

44%にあたる症例の解析が可能であった。IIPsの病型ではIPF症例が新規641例，更新899例の計1,540例(84.1%)で最も多く，次いで，NSIPが201例(新規76/更新125例)となっていた(表1)。更新例では総合臨床診断の変化が解析できるが，1061例の更新例中227例(21.3%)が変化していた。そのなかで最終的にIPFとなったのが185例，NSIPが27例であった。以下の解析はIPFとNSIPの対比で行った。

IPFは男性998例，女性542例で男女比は1.8:1であった。診断方法は新規641例で解析可能で病理所見のあるものは57例(8.9%)で，なしが510例(79.6%)，記載なしが74例(11.5%)であった。TBLBは97例(15.1%)，BALは151例(23.6%)で施行されていた。重症度分類は新規例ではI度50例/II度27例/III度189例/IV度353例，更新例ではI度94例/II度61例/III度229例/IV度420例であった。すなわち比較的重症の臨床診断IPFが主たる解析対象となっていた。

A



B

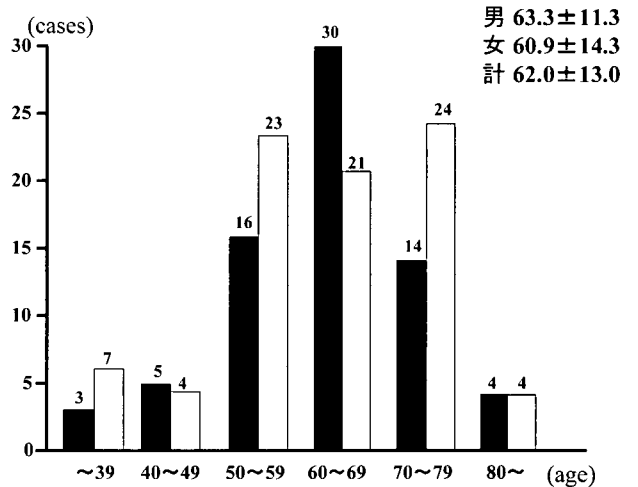


図3 発症時年齢分布

A: 特発性肺線維症 (■: 男性998例, □: 女性542例), B: 非特異性間質性肺炎 (■: 男性98例, □: 女性103例)

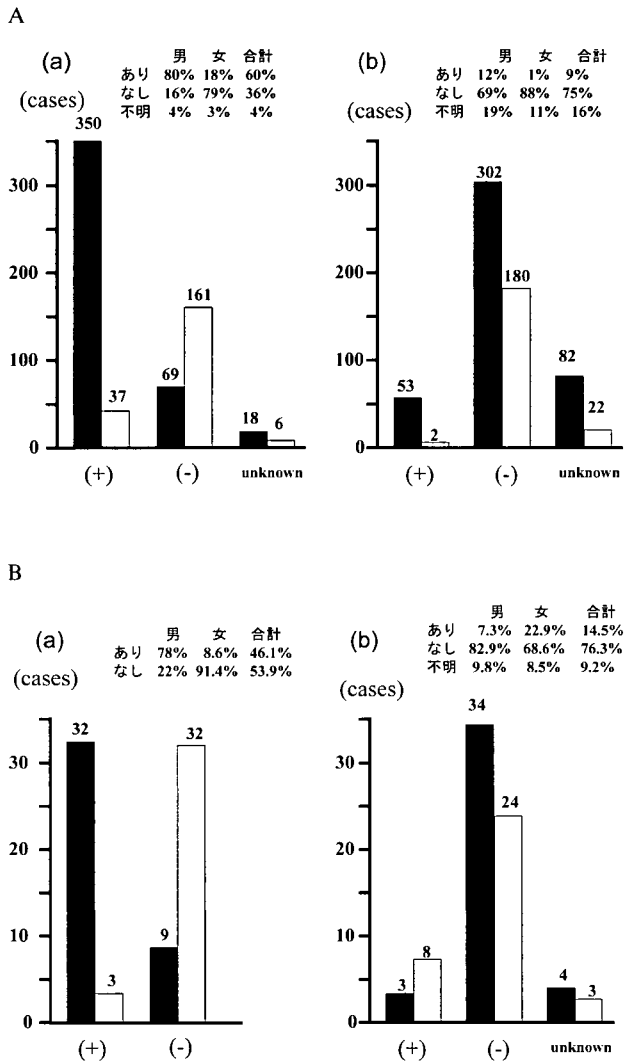


図4 新規例の吸入歴 (■: 男性, □: 女性)  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎, a) 喫煙歴, b) 粉塵吸入歴

一方 NSIP は男性 98 例, 女性 103 例で男女比は 0.95 : 1 であった。診断方法は新規 76 例で解析可能で病理所見のあるものは 21 例 (27.6%) であり, なしが 50 例 (65.8%), 記載なしが 5 例 (6.6%) であった。TBLB は 21 例 (27.6%), BAL は 43 例 (56.6%) で施行されていた。重症度分類 I/II/III/IV 度は, 新規例では 7/1/34/31 例, 更新例では 30/13/40/30 例であった。すなわち NSIP は組織診断群ではなく, 臨床診断されたものが主たる解析対象となっていた。

発症年齢分布は図3に示すように IPF と NSIP で殆ど差はなく, 喫煙歴 (新規例のみ), 粉塵吸入歴 (新規例のみ) は図4に示すよう IPF で喫煙率がやや高率であり粉塵吸入歴では NSIP がやや高率であった。主要症状 (新規例のみ) の比較では, ばち指の陽性率に

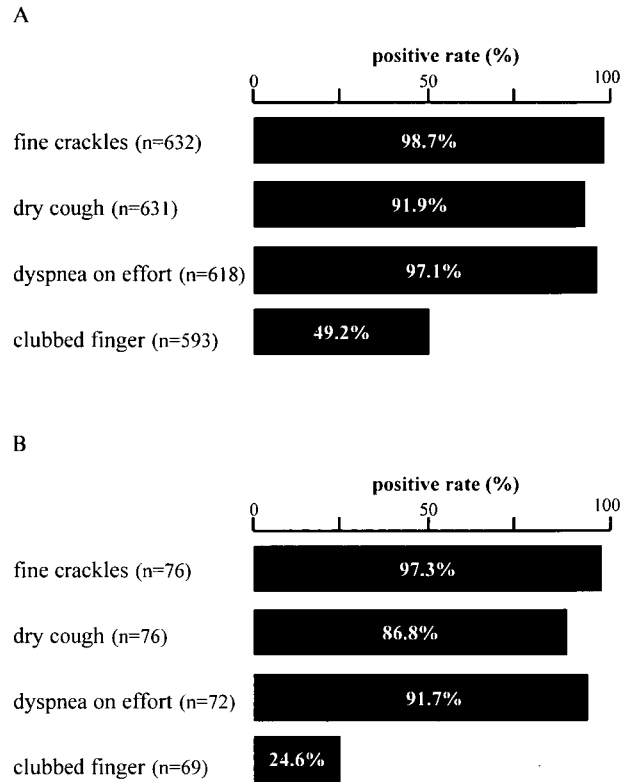


図5 新規例の主要症状  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

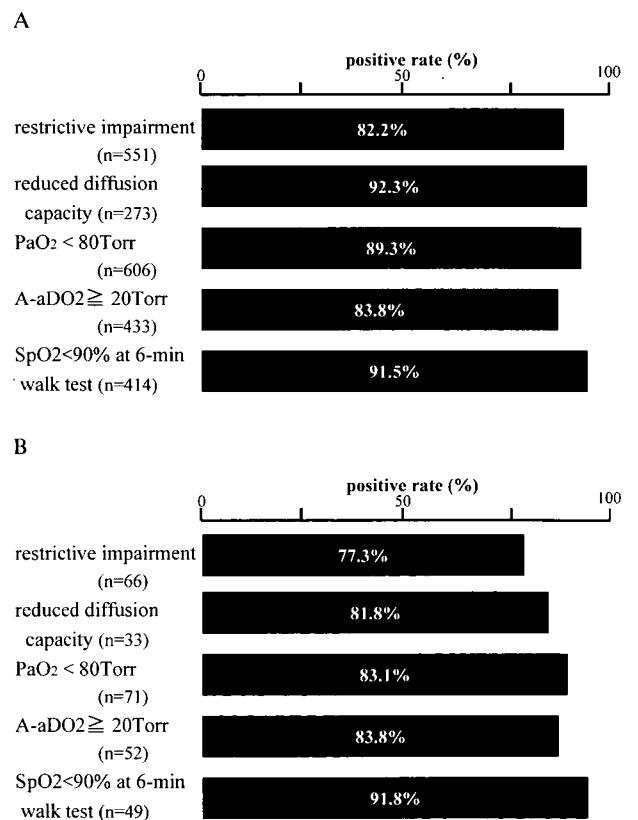


図6 新規例の呼吸機能  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

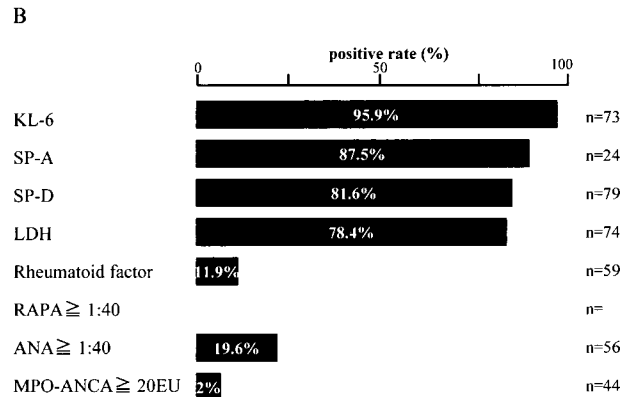
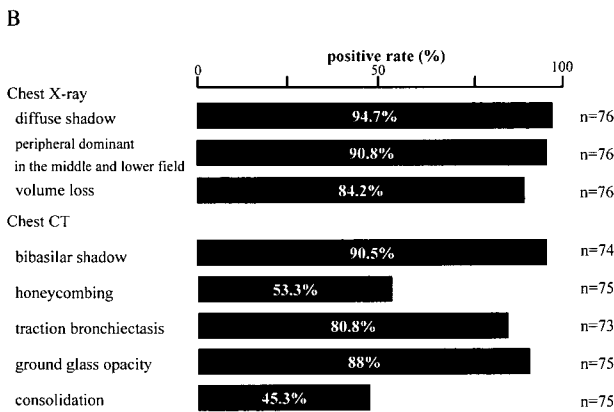
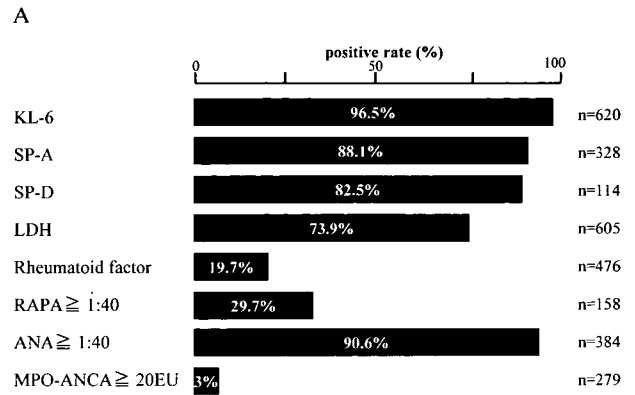
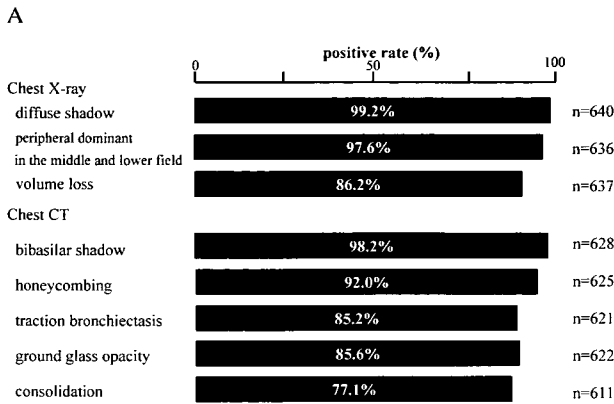


図7 新規例の胸部画像所見  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

図8 新規例の血清学的検査  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

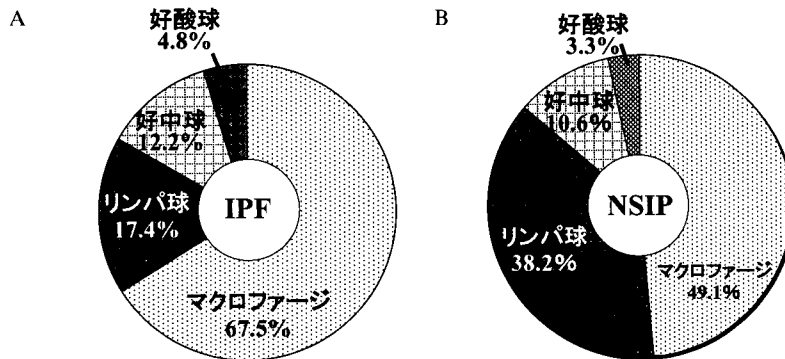


図9 気管支肺胞洗浄液細胞分画  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

有意差を認め、NSIP で低率であった (図 5)。呼吸機能 (新規例のみ) では、拡散障害の陽性率に有意差を認めた (図 6)。胸部 X 画像所見 (新規例のみ) では中下肺野外側優位、HRCT 所見では胸膜直下肺底部の陰影分布・蜂巢肺・牽引性気管支拡張・浸潤影に有意差を認め、NSIP では浸潤影が有意に高率であった (図 7)。血清学的検査 (新規例のみ) では抗核抗体の 40 倍以上

を陽性にした場合 NSIP で有意に低率であった。RAPA の測定は NSIP ではほとんど行われていなかった (図 8)。気管支肺胞洗浄の細胞分画所見の比較では、NSIP でリンパ球分画が 38.2% と増加していた (図 9)。

薬物治療の状況では IPF では新規 641 例中 315 例 (49.1%) に、更新 899 例中 564 例 (66.1%) に何らかの

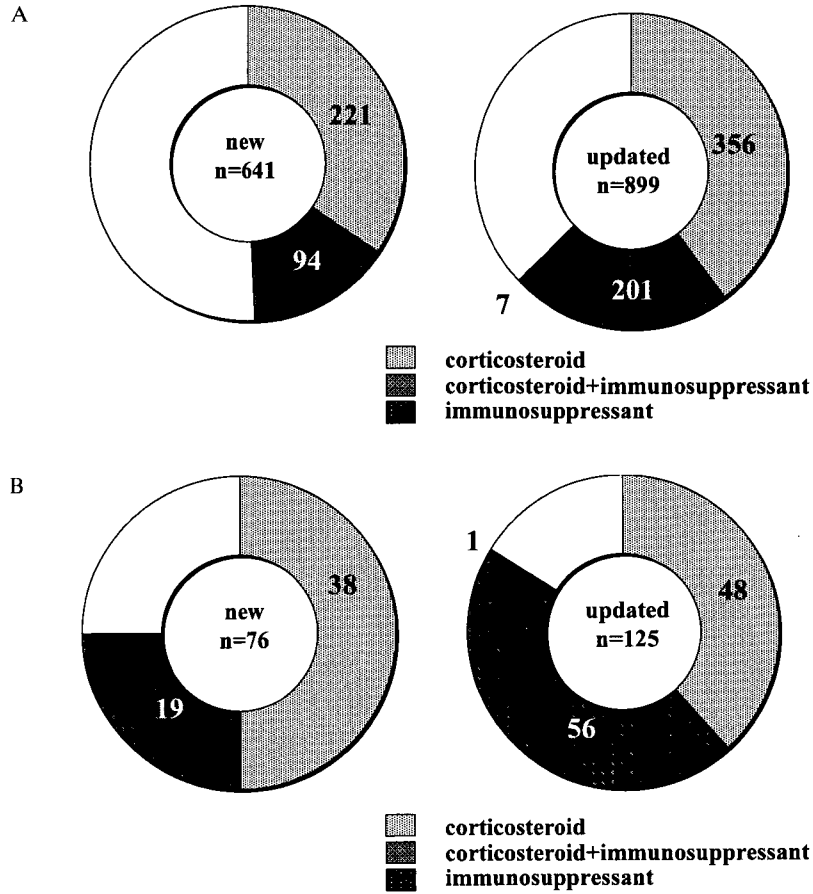


図 10 薬物治療状況  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

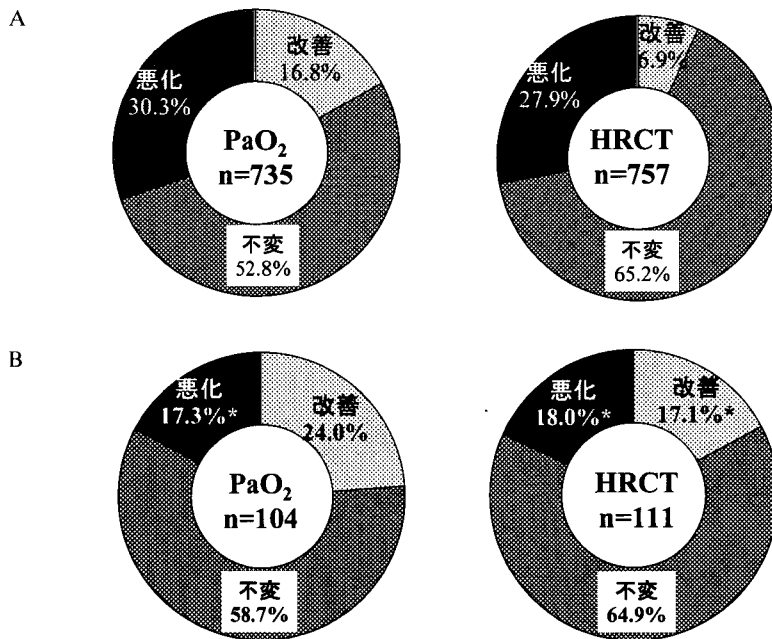


図 11 更新例の病状の改善/進行  
A: 特発性肺線維症, B: 非特異性間質性肺炎

表2 更新例における重症度の変化

A: 特発性肺線維症

2006 \ 2005	I	II	III	IV
I (n=85)	60%	18	15	7
II (n=57)	12	47%	32	9
III (n=197)	4	7	71%	19
IV (n=366)	1	3	25	70%

B: 非特異性間質性肺炎

2006 \ 2005	I	II	III	IV
I (n=29)	55%	21	17	7
II (n=12)	17	33%	8	42
III (n=37)	11	8	73%	8
IV (n=27)	0	0	44	56%

薬物治療が行われていた。NSIPでは新規例76例中57例(75%)、更新125例中105例(84%)で薬物治療が行われ、NSIPで有意に高率であった。薬物治療の内訳では、副腎皮質ステロイド単独使用が最も多く、NSIPでは更新例での免疫抑制薬併用率が高い傾向であった(図10)。

更新例では病状の改善/進行が評価できるが、NSIPではIPFに比べてPaO<sub>2</sub>の悪化が有意に低率で、HRCT所見の改善と悪化に有意差を認めた(図11)。それらを総合的に重症度の変化としてみるとIPFでは13.3%の症例で重症度の改善が認められたが、NSIPでは21%の症例に改善が認められ、有意に高率であった(表2A,B)。IPF症例のうち重症度の改善が認められた症例の治療内容では免疫抑制薬の併用は28%であり、図10に示す更新全体の治療状況のなかで積極的に併用していることはなかった。

## 考 察

昨年臨床個人調査票を用いた全国調査を行い報告したが<sup>1,2)</sup>、本年はその2年目にあたる。本年のIIPsに対する特定疾患医療受給者証交付件数は全国で4,166例にとどまり1994年に本制度が施行されて以来、初めて前年を下回った。これらの受給者数から算出されるIIPsの有病率も人口10万人対3.26と減少していることになった。このことはIIPsの発症率が減少し、死亡率が高くなっていることを意味するものではないと考える。IIPsの主たる病型であるIPFは諸外国の報告でも発症率は増加しており<sup>3,4)</sup>、またIPFに対する有効な治療法はないものの、疾患の管理自体は以前よりは改善されているものと思われる。それでは特定疾患の認定が厳しくなり、本来認定されない重症度I・II度の症例の登録が少なくなった可能性もあるが、今年度の症例でも昨年同様にI・II度の症例は同程度含まれている。したがって可能性を考えると、全国の医師が重症度III度以上IIPsと診断した場合に特定疾患の認定を行っていない、あるいはIIPsの診断が十分にできていないことが原因と考えざるをえない。本疾患の認知啓蒙が大切かもしれない。また有病率3.26/10万という数字も、軽症のIIPsや肺癌合併のIIPsなどはこれらの対象になっていないことを考慮すると実際の有病率はその数倍はあると予想される。

本年回収できた臨床個人調査票は1,831例で、特定疾患受給者全体の44%にあたり、昨年よりも数多くの症例の解析が可能であった。IIPsの内訳ではIPFが1,540例で全体の84.1%を占め昨年同様であったが、それに次いでNSIPが201例で11%であった。IPFは昨年同様に臨床診断IPFが主体で重症度が高い症例群であった。それらの症例の症状や検査所見、画像所見、薬物療法などの実態は昨年同様の結果であり、昨年に分析した結果の普遍性・妥当性が確認できた。一方NSIPは本年初めて200例を超える症例が集積できたためIPFと対比して詳細に検討した。まず診断面では、本来IPF以外のIIPsは外科的肺生検による組織診断が必須であるにもかかわらず<sup>5,6)</sup>、NSIPの組織診断率は28%にとどまっていた。おそらくNSIPの多くは、画像所見で蜂巢肺所見を欠き、BALでリンパ球分画が多いことを根拠に臨床診断されていることが予想された。特定疾患受給の対象となるものはIPFのIII度以上に相当するNSIPであるため、fibrotic NSIP

がその対象となることが予測される。Fibrotic NSIP と IPF を総称して fibrotic IIP として取り扱う傾向もあり<sup>7)</sup>、臨床個人調査票からみた両者の臨床所見の違いは今回の調査でも顕著ではなかった。しかし、治療反応性を期待して NSIP では高率に薬物治療されている実態があり、IPF に比べて有意に血液ガスの悪化が少なく、画像所見の改善が高率で悪化が少ないことが把握できた。

今回の調査を通じて2つの問題点がある。昨年も指摘したことではあるが、特定疾患医療受給者証の交付対象は本来 IPF の重症度 III 度以上に相当する IIPs に限られるはずであるが、本年も IPF では I・II 度の症例が 232 例 (16%) 含まれている点である。都道府県で統一して III 度以上に相当する IIPs に限定すべきかと考える。また、NSIP の組織診断率が低いことに代表されるように IPF 以外の IIPs での組織診断率の向上が望まれる。ガイドラインでは臨床診断 IPF 以外の IIPs の診断は専門施設で行われることを推奨しているが<sup>8)</sup>、呼吸器専門医・専門施設の少なさがその一因であることは否めない。更新例で 20% を超える症例で臨床診断の変化が認められているが、それらのことが改善・徹底されれば、その数字は少なくなるであろう。

## 参考文献

1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨

床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班 平成 18 年度研究報告書 2007; 46-54.

2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.

3) Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, et al: Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis. Am J Respir Crit Care Med 2006; 174: 810-816.

4) Gribbin J, Hubbard RB, Jeune IL, et al: Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis. Thorax 2006; 61: 980-985.

5) 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.

6) American Thoracic Society, European Respiratory Society: ATS/ERS international multidisciplinary consensus classification of idiopathic interstitial pneumonia. Am J Respir Crit Care Med 2002; 165: 277-304.

7) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG et al: Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia; The prognostic value of longitudinal functional trends. Am J Respir Crit Care Med 2003; 168: 531-537.



## 2004 年サルコイドーシス疫学調査

森本 泰介<sup>1</sup> 吾妻安良太<sup>1\*\*</sup> 阿部 信二<sup>1</sup> 白杵 二郎<sup>1</sup>  
工藤 翔二<sup>1</sup> 杉崎 勝教<sup>2\*\*</sup> 折津 愈<sup>3\*\*</sup> 貫和 敏博<sup>4\*</sup>

【目的】2004 年のサルコイドーシス全国疫学調査を施行し、過去の全国調査と比較して報告する。

【方法】2004 年 1 月～12 月に日本においてサルコイドーシスと診断された患者のなかで、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が組織学的に証明されたサルコイドーシス 1,027 例を解析対象とした。日本全人口の 79.4% にあたる 34 都道府県の臨床調査個人票を厚生労働省と各自治体より入手した。

【結果】性別は男性 364 名 (35.4%)、女性 663 名 (64.6%)、罹患率は 1.01/100,000 人、男 0.73 人、女 1.28 人であった。発症年齢は全体と女性では 2 峰性に分布し、全体では第一ピークが 25～34 歳、第二ピークが 60～64 歳に認められた。男性の罹患率のピークは 20～34 歳、女性の第二ピークは 50～60 歳代で第一ピークよりも高値であった。自覚症状では視力障害が最も多く、眼症状は 309 例、呼吸器症状は 364 例で認められた。眼所見、皮膚所見、心臓検査異常はそれぞれ 54.8%、35.4%、23.0% に認められた。臓器所見が一ヶ所だけであったものは 184 例、843 例は 2 臓器以上に所見が認められた。結節性紅斑と神経所見は女性にやや多く、眼所見、皮膚所見、筋所見は女性で有意に多く認められた。高カルシウム血症は男性で有意に多く認められた。

【結語】罹患率は世界的に見ると高いものではなかったが、過去の報告と比較して女性の比率は増加していた。眼所見、皮膚所見、心臓検査異常は過去の報告と比べると増加していた。

## Epidemiology of sarcoidosis in Japan

Taisuke Morimoto<sup>1</sup>, Arata Azuma<sup>1</sup>, Shinji Abe<sup>1</sup>, Jiro Usuki<sup>1</sup>, Shoji Kudoh<sup>1</sup>,  
Katsunori Sugisaki<sup>2</sup>, Masaru Oritsu<sup>3</sup>, and Toshihiro Nukiwa<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Department of Pulmonary Medicine (divisions of pulmonary medicine, infectious diseases, and oncology), Nippon Medical School

<sup>2</sup>Department of internal medicine, Nisibeppu National Hospital

<sup>3</sup>Department of Respiratory Medicine, Japanese Red Cross Medical Center

<sup>4</sup>Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine, Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University

AIM: National epidemiological survey of sarcoidosis in 2004 is performed with comparison with previous survey in Japan.

METHODS: Newly diagnosed cases with sarcoidosis pathologically proven from January to December in 2004 were eligible for this study. 1,027 persons with histopathological findings of biopsy consistent with sarcoidosis were enrolled. We were able to obtain the data from 34 prefectures those populations are 79.4% of all Japanese population in 2004.

RESULTS: The study population consisted of 364 males and 663 females. The prevalence rate was 1.01 per 100,000 inhabitants, 0.73 for males and 1.28 for females. The age-specific prevalence rate displayed a biphasic pattern in all and females. For all the first peak was 25-34 yr old, and the second peak was 60-64 yr old. The male prevalence rates peaked in 20-34 yr old. Second peak of female in 50-60 yr old was higher than first younger peak of female. Visual disturbance is the most frequency symptom. 309 patients have ocular symptoms and 364 have pulmonary symptoms. The patient who had abnormality in eye, skin and cardiac laboratory findings was 54.8%, 35.4% and 23.0%.

184 had single-area organ involvement, with most patients were limited to only the thorax. 843 patients had multiple organs involvement. Abnormal findings of eye, skin and muscle are significantly frequent in female. Erythema nodosum and nervous system abnormality were slightly much frequency in female. Hypercalcemia was significantly higher in male.

Conclusion: The prevalence was still low but the female/male prevalence ratio was increased. The frequency of eye and skin involvement and cardiac laboratory finding abnormality was increased comparison with previous survey in Japan.

## はじめに

日本のサルコイドーシス (サ症) は欧米各国に比べ発生率、有病率が低く、比較的軽症者が多いといわれている。サ症の日本における全国疫学調査は 1991 年より施行されておらず、その最近の実態は良く知られていないために本調査で最近の特徴を調べることが目的である。

## 対象と方法

日本ではサ症は 1974 年から厚生労働省により“難病”に指定されており、診断基準を満たし所定の診断書 (臨床調査個人票) を提出し認められれば、医療費を各自治体と国から一部負担してもらえるようになっている。本研究はこの臨床調査個人票を用いて行われた。

2004 年 1 月～12 月に日本においてサ症として“難病”認定された患者で、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された新規発症患者を解析対象とした。今回はそれら患者の臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。臨床調査個人票は個人が特定されるデータが消去された形で我々に与えられた。サ症の世界的な臨床診断基準がないため、国際比較の観点からも非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明された例を用いた。

## 結 果

2004 年 1 月～12 月にサ症として“難病”認定された患者のうち、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明されたサ症新規発症患者 1,027 名 (組織診断群) が解析対象となった。我々は生検がサ症として一致する症例のみを対象とした。我々は日本全人口 12,768.7 万人中、10,140.4 万人分 (79.4%) にあたる 34 都道府県の臨床調査個人票を入手することができた。2004 年新規登録

サ症患者は 1,679 名で、さらにそのうち臨床症状があり、非乾酪性類上皮細胞肉芽腫が証明され組織診断により確定診断がなされたものは 1,027 例 (61.2%) であった。生検でサ症が証明されなかった 652 名は除外された。

罹患率は 1.01/100,000 人 (男 0.73 人, 女 1.28 人) であった。人種は 99.6% (779/782) が日本人であった。性別は男性 364 名 (35.4%), 女性 663 名 (64.6%) であった。

発症年齢は 2 峰性に分布し、第一ピークが 25～34 歳、第二ピークが 60 歳代に認められた。第一ピークと第二ピークの頻度はほぼ同じであった (Figure 1)。男性のピークは 20～34 歳、女性のピークは第一ピークが 25～39 歳、第二ピークが 60～64 歳で第二ピークは第一ピークの約 2 倍の頻度であった (Figure 2)。

家族にサ症の患者がいるものは 18 例 (18/992, 1.8%) であった。発見動機は健康診断による発見が 281 名 (28.0%), 自覚症状により病院受診したものが 566 名 (56.5%), 他疾患で通院中に発見されたものが 143 名 (14.3%) であった。男女別では女性で自覚症状による発見者が多く認められた (45.1% vs 62.8%)。診断時の有自覚症状率は 73.9% で、女性に多く認められた (65.1% vs 78.8%,  $p < 0.0001$ )。自覚症状では視力障害が最も多く、全体の 28.8% で認められた。その他は Table 1 に示す。視力障害のみ女性で有意に多く認められた (20.7% vs 33.2%,  $p < 0.0001$ )。

初診時罹患病変は Table 2 に示す。

胸部画像所見異常は 86.3% (871/1,009) で認められた。肺門部リンパ節腫脹は 75.8% (766/1,011) であった。肺野異常影は 46.9% (466/993) に認めた。肺野びまん性陰影は 44.0% (441/1,003)、肺線維症は 8.3% (81/972) に認めた。肺機能低下は 16.6% (104/627)、拘束性障害は 9.0% (45/502) に認めた。chest radiographic staging では Table 3 のとおりである。肺野のびまん性陰影は男女に有意差を認めた。

眼所見異常は 54.8% (546/996)、心臓検査異常は 23.0% (224/976)、皮膚所見異常は 35.4% (358/1,011) であった。

検査所見は、Ga シンチ集積 87.6% (495/565)、BALF 異常 81.2% (433/533)、ツ反陰性 73.1% (449/614)、血清リゾチーム高値 58.4% (276/473)、ACE 上昇 51.9% (509/981)、 $\gamma$  グロブリン上昇 21.4% (147/686)、高 Ca 血症 7.4% (62/842)、高 Ca 尿症 6.4% (19/298) であっ

<sup>1</sup> 日本医科大学呼吸器感染腫瘍内科

<sup>2</sup> 国立病院機構西別府病院内科

<sup>3</sup> 日本赤十字社医療センター呼吸器内科

<sup>4</sup> 東北大学加齢医学研究所 呼吸器腫瘍研究分野

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 主任研究者

\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 分担研究者

\*\*\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

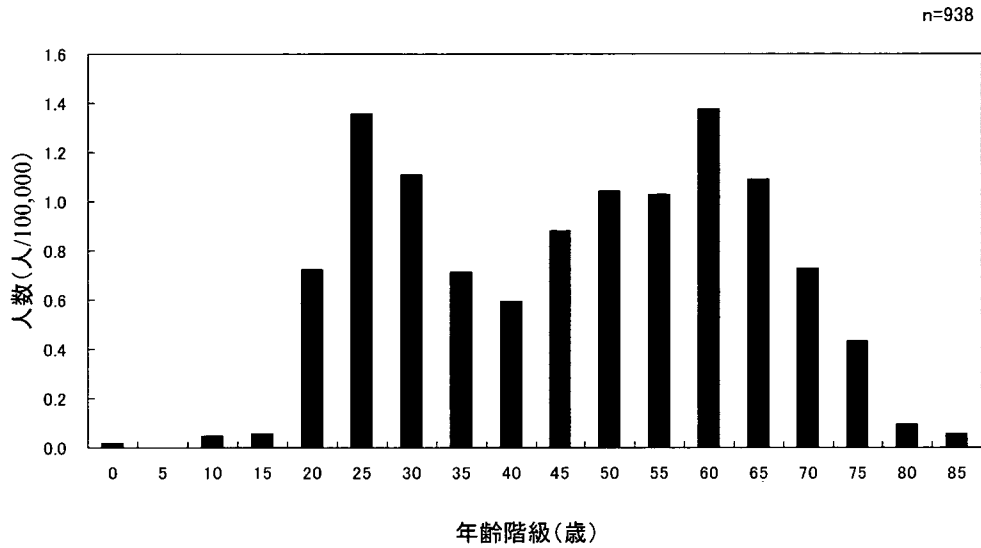


Figure 1 Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis.

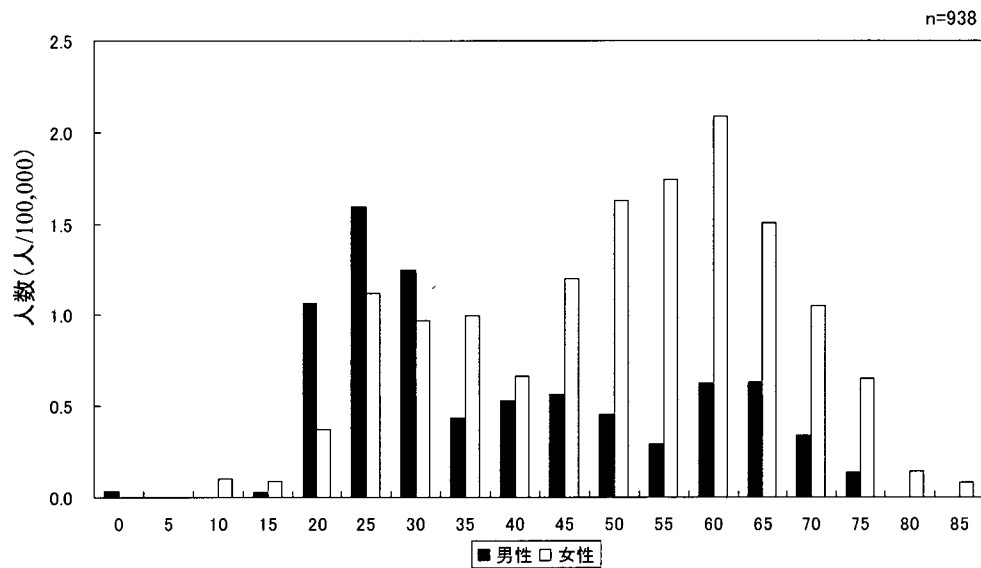


Figure 2 Distribution of patients with sarcoidosis by age at diagnosis and sex. The percentages of male and female are shown separately. ■: male, □: female

た。(Table 4) 高Ca血症には男女で有意差を認めた。治療(6ヶ月以内の予定も含む)は、ステロイド治療が行われたか予定があるものは31.5% (309/980), その内効果があったもの67.1% (172/256), 無かったもの1.2% (3/256), 不明31.6% (81/256)であった。ステロイドパルス療法施行されているものは2.3% (21/927)で、効果は有効94.7% (18/19), 無効5.3% (1/19)であった。

免疫抑制剤が使用されていたものは1.2% (11/925)であった。

### 考 察

サ症の罹患臓器, 罹患率, 重症度などの臨床像は地域や人種により様々である。そのため疫学調査が必要と考えられているが近年の大規模な調査報告は少ない。

日本において全国調査は今まで1960年第1回~1991年第8回まで行われている。罹患率は1.01/100,000であった。日本の今までの報告では組織診断群のみではないが1984年0.3~1.3, 1991年0.7であった。男女比は組織診断率67.3%の1972年の報告, 61.0%の1984年の報告ではともに男1.2, 女1.4という報告

**Table 1** Characteristics of symptom at diagnosis

視力障害	288 (28.8%)
咳嗽	183 (18.3%)
息切れ	124 (12.4%)
皮膚	96 (9.6%)
倦怠感	66 (6.6%)
発熱	61 (6.1%)
胸痛	41 (4.1%)
神経・筋	34 (3.4%)
眼 (視力障害を除く)	21 (2.1%)
胸部 (咳嗽、息切れ、胸痛をのぞく)	16 (1.6%)
関節痛	15 (1.5%)
リンパ節腫脹	12 (1.2%)
体重減少	8 (0.8%)

**Table 2** Characteristics of lung involvement

胸郭	86.1% (853/991)
※BHL	75.8% (766/1,011)
※肺	46.9% (466/993)
眼	54.8% (546/996)
皮膚	35.4% (358/1011)
心臓	23.0% (224/976)
リンパ節	15.2% (151/996)
神経	7.2% (71/993)
肝臓	5.6% (56/995)
筋肉	4.2% (42/993)
腎臓	3.7% (36/974)
耳下腺	3.1% (31/994)
消化管	1.6% (14/891)
骨	0.7% (7/961)

**Table 3** Characteristics of laboratory findings at diagnosis

	全体	男	女	p Value
肺門リンパ節腫脹	75.8% (766/1011)	75.1% (271/361)	76.2% (495/650)	NS
肺野びまん性陰影	44.0% (441/1003)	55.3% (197/356)	37.7% (244/647)	<0.0001
肺線維症	8.3% (81/972)	8.5% (29/343)	8.3% (52/629)	NS
胸部画像上異常	85.7% (858/1001)			
肺野異常	46.7% (466/998)			
肺機能低下	16.6% (104/627)	13.0% (30/231)	18.7% (74/396)	NS
拘束性障害	9.0% (45/502)			
胸部画像分類		男(n=358)	女(n=643)	n=1001
O	143 (14.3%)	44 (12.3%)	99 (15.4%)	
I	405 (40.5%)	113 (31.6%)	292 (45.4%)	
II	293 (29.3%)	136 (38.0%)	157 (24.4%)	
III	79 (7.9%)	36 (10.1%)	43 (6.7%)	
IV	81 (8.1%)	29 (8.1%)	52 (8.1%)	

がある。組織診断群のみの本研究 (男 0.73 人, 女 1.28 人) と比較すると男性はほぼ不変, 女性が増加したと推測される。罹患率はスウェーデンの 19.0, 北欧諸国の 12.0 などと比べると今までの報告どおり日本ではまだ低値であった<sup>1)</sup>。

日本では徐々に女性比率が増加しており今回の調査では男性の 1.82 倍となっていた。日本における今までの男女比は 1960-1964: 0.97, 1965-1969: 1.16, 1972: 1.13, 1973-77: 1.14, 1984: 1.53, 1991: 1.70 で, 今回は 1.82 と徐々に女性の比率が高くなってきている。世界の多くの研究が女性に少し高い発生率を示している。アメリカにおいても以前の報告では罹患率男性 5.9, 女性 6.3 という報告がある<sup>2)</sup>。しかし ACCESS STUDY では 1: 1.7 と女性の比率が高くなってきている<sup>3)</sup>。

発症年齢の分布は世界的には年齢 40 歳以下の成人

に目立ち, スカンジナビア諸国と日本では, 50 歳以上の女性に発生率の第二ピークがあるとされている<sup>4)</sup>。この研究では発症年齢は 2 峰性に分布し, 第一ピークが 25~34 歳, 第二ピークが 60 歳代に認められ第二ピークのほうが大きかった。男性ではピークは 20~34 歳のみであったが, 女性では 2 峰性になり, ピークは 50 歳代と 60 歳代の第二ピークの方が 25~39 歳の第一ピークよりも高くなっていった。日本における女性の年齢分布の 2 峰性は以前から報告されている。1972 年は第一ピークのほうが高かったが, 1984 年は第二ピークの方がわずかに高くなり, 本研究では第二ピークの方が約 2 倍まで達しており, 日本においては 50 歳以上の女性で罹患率が増えていると言える。いくつかの報告では 50 歳以上の女性に第二ピークを認める 2 峰性分布を示したと報告している<sup>2,5,6)</sup>。

年々健診発見者比率は減少しており, 自覚症状によ