

Fibrosis: IPF) 以外の特発性間質性肺炎 (Idiopathic Interstitial Pneumonias: IIPs) では、侵襲的な外科的肺生検を要する場面が多い。本研究では、侵襲的な外科的生検を行わずに、気管支肺胞洗浄液中のサイトカイン・ケモカイン・成長因子を網羅的に解析することにより、診断、病型分類、予後予測に有用な指標を確立することを目的とした。

B. 方法

● 対象：帝京大学医学部附属病院において、診断目的で気管支肺胞洗浄 (BAL) を含む気管支鏡検査を施行された症例を対象とした。ステロイド全身投与例は除外した。

- ・サルコイドーシス 22 例は、日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会によるサルコイドーシスの診断基準に基づいて診断した (12 例：組織診断群, 10 例：臨床診断群)。
- ・膠原病に伴う間質性肺炎 (膠原病肺：CVD-IP 群) は、膠原病と診断されており、びまん性の陰影を呈した症例とした。
- ・特発性間質性肺炎 (IIPs) は、特発性間質性肺炎診断と治療の手引きに基づいて診断した。外科的肺生検は 1 例のみで、他は経気管支肺生検が行われた。IIPs 24 例のうち、気管支透亮像を伴う濃い浸潤影を呈した 5 例は、特発性器質化肺炎 (Cryptogenic Organizing Pneumonia: COP) 画像パターン群 (IIPs-COP 群) とし、他を IIPs-non COP 群とした。IIPs-non COP 群のうち、特発性肺線維症 (Idiopathic Pulmonary Fibrosis: IPF) の臨床診断基準を満たす 4 例は、Honeycomb (+) 群 (H (+) 群) とした。蜂巢肺所見を認めず、すりガラス陰影を主体とした陰影を呈した 15 例は、H (-) 群とした。

● 液性因子の測定

BALF 中の 27 種類のサイトカイン・ケモカイン濃度は、Human Cytokine 27-Plex Panel Kit (BIO-RAD, Hercules, USA) を用い、蛍光マイクロビーズアレイシステムである Luminex[®] (Hitachi, Tokyo) で測定した。

C. 結果

BALF 中サイトカイン・成長因子 20 種のうち、陽性率が 70% 以上であったものは、IL-1 receptor antagonist (IL-1ra), IL-12, IL-5, IL-10, GM-CSF, VEGF の 6 種であった。一方ケモカイン 7 種のうち、MCP-1, Eotaxin, RANTES, MIP-1 β , IL-8, IP10 の 6 種で陽性率が 70% 以上であった。

炎症性サイトカインでは、IL-1ra は群間有意差に達しなかったが ($p=0.054$)、全例で測定可能であり、CVD-IP, IIPs-non COP で高値、IIPs-COP, Sar で低値であった (図 1)。

成長因子では、VEGF の群間有意差を認め、IIPs-COP, Sar で CVD-IP, IIPs-non COP に比較して有意に高値であった (図 1)。

ケモカインでは、MCP-1 (図 1), MIP-1 β の群間有意差を認め、IIPs-COP, IIPs-non COP では Sar に比較して有意に高値であった。

群間をさらに鋭敏に分離する指標を確立する目的で、各分子の発現比を検討した (図 2)。ここでは、IIPs-non COP 群を、さらに非蜂巢肺群 (H (-), $n=15$) と蜂巢肺群 (H (+), $n=4$) に分離して検討した。MCP-1 は IIPs で高値、Sar 群で低値であり、VEGF は逆に Sar 群で高値を示したため、MCP-1/VEGF 比を検討したところ、cut off 0.9 未満で、Sar を感度 95.5%、特異度 96.7% で鑑別できた (図 2)。また、IIPs の中で、病型の違いを反映する指標を探索した。MCP-1 は IIPs-COP 群で IIPs-non COP 群より高値である一方、IL-1ra は逆の傾向を示した (図 1)。そこで、MCP-1/IL-1ra 比を検討すると、cut off 1.8 未満で、蜂巢肺を有する H (+) 4 例を COP 5 例から鑑別できた (図 2)。また、追跡可能であった IIPs の 20 例のうち、MCP-1/IL-1ra < 1.8 では 2/5 例が予後不良に対し、> 1.8 では 3/15 例のみが予後不良であった。

D. 考察

MCP-1 の肺線維症病態への関与を示唆する報告は多い。文献的には、BALF 中の MCP-1 は COP > IPF (UIP), NSIP > CVD-IP, サルコイドーシスとなることが示唆されているが、今回の検討でも全く同様の傾向が得られた (図 1)。

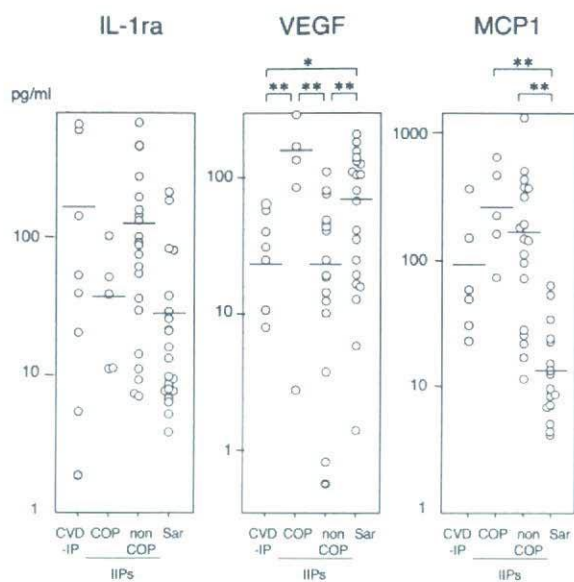


図1 BALF中液性因子濃度
* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

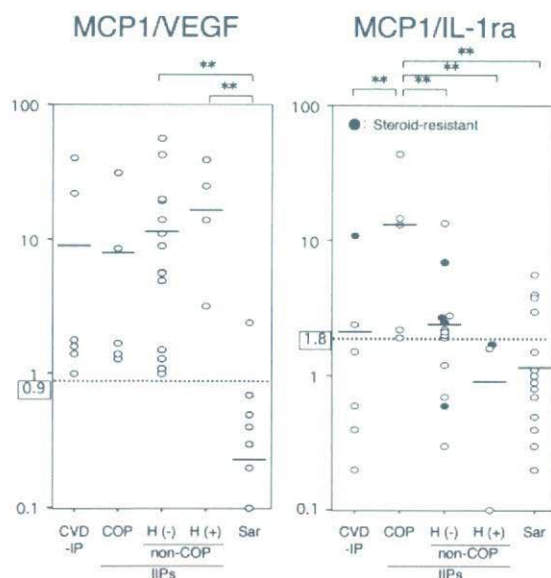


図2 BALF中液性因子の濃度比
* $p<0.05$, ** $p<0.01$.

IL-1raはIL-1の受容体結合を競合的に阻害し、*in vivo*では炎症を抑制する可能性が報告されている。しかしながら、今回の結果と一致して、IPFのBALFで上昇していること、間質性肺疾患患者由来の肺胞マクロファージからの放出が亢進していることが報告されており、病態形成に直接関連するよりは、何らかのフィードバックの結果上昇している可能性も示唆されている。

一方、VEGFは健常人に比較して、サルコイ

ドーシスやIPF症例でむしろ低下し、IPFではサルコイドーシスより低値をとることが報告されており、今回の検討結果と一致する傾向であった。

COPはステロイド反応性の良好な予後良好な疾患として位置づけられている。今回の検討では、IIPs-non COPとサルコイドーシスの間にはIL-1ra、MCP-1、VEGFにおいて差異が認められたが、COPはIL-1ra、VEGFについてはサルコイドーシスに近く、MCP-1についてはIIPs-non COPに近い傾向が認められ、IIPsの中でも、COPの病態が異なることが想定された。また、MCP-1はCOPの方がIIPs-non COPより高値傾向を示し、既報とも一致することから、線維化病態と直接関連しないが、一方、IL-1raはIIPs-non COPでCOPより高値であり、線維化病態と直接関連する指標である可能性が示唆された(図1)。VEGFは特異なプロファイルを示し、IIPs-non COPやCVD-IPで低下しており、線維化病態と逆相関する指標である可能性も示唆された(図1)。今回、傾向が逆転した分子の比をとることで、鑑別の精度向上や、局所の血管透過性等の影響を排除できる可能性を想定した。MCP-1/VEGFはIIPsとサルコイドーシスを明瞭に鑑別できた。また、MCP-1/IL-1raはCOPと蜂巢肺を有するIIPs-H(+)を鑑別できたが、興味深いことに、蜂巢肺を有さず臨床的にNSIPと考えられるH(-)群では、COPとIIPs-H(+)の間に広く分布した。このことから、臨床的にNSIPを疑った症例では、外科的生検を行わなくとも、MCP-1/IL-1raが、COPあるいはIPFへの偏倚傾向を把握し、線維化やステロイド反応性を予測する因子として有用である可能性が考えられた。

E. 結論

BALF中のMCP-1、IL-1ra、VEGFの同時測定がびまん性肺疾患の鑑別、病型分類、予後予測に有用であることが示唆された。今後は、これらの特徴の背景にある生物学的な意義の検証が必要と考えられる。

2. マウス肺線維症モデルに対する PDGF 受容体アンタゴニストの効果

A. 研究目的

肺の線維化には線維芽細胞の増殖が深く関与している。PDGF (platelet derived growth factor) は線維芽細胞の遊走因子、増殖因子であり、線維芽細胞分裂に対して、G₀期から G₁早期にまで誘導する competence factor として働く。また、*In vitro* では、IL-1, TGF-β 等の機能の一部は、PDGF の発現増強を介して作用を発揮することが示されている。*In vivo* でも、マウス肺に PDGF-B を強制発現すると、胞隔肥厚や肺線維化が亢進することが報告されている。また、PDGF の作用を阻害すると、動物モデルの肺線維化が抑制されることも示されており、マウスのプレオマイシン肺傷害モデルでは、PDGF-Rβ を阻害することで、肺傷害が抑制される。さらに、ヒトにおける検討でも、特発性肺線維症患者から採取した肺胞マクロファージでは、PDGF-A や PDGF-B mRNA の発現や、PDGF 蛋白の産生が亢進していることが報告されている。以上の知見から、PDGF の肺線維化における役割の重要性が示唆されており、その阻害は有用な治療戦略と想定される。

今回、我々は PDGF 受容体アンタゴニストである trapidil 投与によって、マウスにおける肺線維症病態を抑制できるかどうかを検討した。Trapidil は既に狭心症治療薬として臨床応用されているが、線維症病態の抑制効果をシリカ投与によるマウス肺障害モデルで検討することとした。

B. 方法 (図1)

動物: C57BL/6: 6 週齢♂を用いた。シリカ粒子 (石英標準試料/JAWE451/遊離珪酸分析用、日本作業環境測定協会、東京) の生理食塩水懸濁液 16 mg/匹を各マウスにエーテル麻酔下で点鼻投与した。Trapidil (塩野義製薬、大阪) は生理食塩水で溶解し、シリカ点鼻投与翌日より、14 日間連続で腹腔内投与 (i. p.) した。対照群とし

て、control 群: 無処置, シリカ点鼻+生理食塩水 i. p. 群, trapidil i. p. 群を設定した。

解析: シリカ投与 14 日後に気管支肺胞洗浄 (BAL) を行い、細胞分画、細胞数を検討した。また、両肺を凍結乾燥し、線維化の生化学的指標としてヒドロキシプロリン量を測定した。組織学的検討も行った。

統計: データは平均値 ± 標準誤差で示す。one-way ANOVA で有意差を認めた場合、Fisher's PLSD test で群間比較を行った。

C. 結果

シリカ点鼻投与によって、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の総細胞数が有意に増加した。一方、trapidil 投与群では、シリカによる BALF 総細胞数増加が有意に抑制された (図2)。Trapidil 単独投与では、総細胞数に有意な変化は認められなかった。細胞分画別に検討すると、シリカ投与により有意に増加したリンパ球数、好中球数、

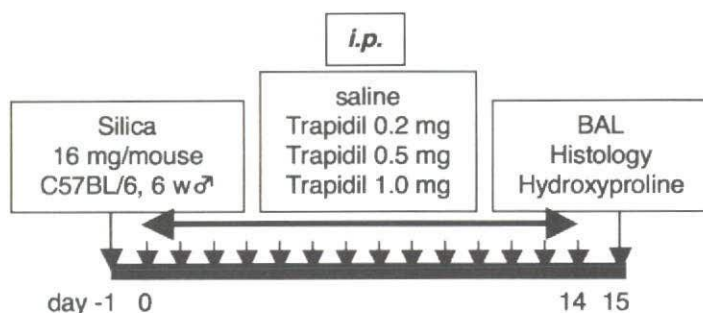


図1 実験プロトコル

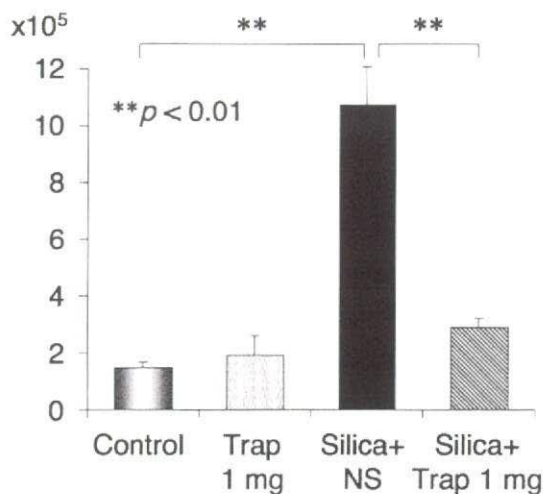


図2 BALF 総細胞数

マクロファージ数を *trapidil* は有意に抑制した (図3)。また、線維化の生化学的指標であるハイドロキシプロリン量は、0.5 mg/日の *trapidil* で有意に抑制された (図4)。組織学的にも、シリカ投与で認められる肺胞隔壁の肥厚や、炎症細胞浸潤が抑制された (図5)。以上から、シリカによるマウス肺線維症モデルにおいて、*trapidil* は炎症細胞浸潤、線維化の双方を抑制することが示された。

D. 考察

今回の検討の結果、PDGF阻害作用をもつ *trapidil* が、マウスのシリカ肺線維症モデルの病態を抑制することが示された。*Trapidil* は冠血管拡張薬として開発され、PTCA後の再狭窄をアス

ピリンと同等に予防することが示されている。

Trapidil は、*in vitro* では、PDGF-BBによるヒト腎メサンギウム細胞の増殖を抑制し、PDGF-BBを競合的に阻害すると報告されている。また *in vivo* では、*trapidil* はウサギ動脈損傷モデルにおいて、PDGFで発現が誘導されるケモカインMCP-1の発現を抑制することが示されている。さらに、ラット動脈損傷モデルにおいて、PDGF蛋白発現自体も抑制すること、受容体に関するPDGF-R α , R β mRNA発現を抑制することが示されている。我々は、PDGFのアンチセンスがシリカ肺線維症モデルにおいて線維化を抑制したことも観察しており、今回の肺病変の抑制効果も、少なくとも一部はPDGF作用の抑制を介している可能性が高い。さらに、*trapidil* は *in vitro* でPDE (phosphodiesterase) 活性、TXA₂ 産生、CD40の下流シグナルを抑制することが報告されており、これらの経路の関与も可能性としては考えられる。今後、*trapidil* によって、線維化のみならず炎症細胞浸潤も抑制された機序について、BALFや肺組織におけるケモカインやサイトカインの解析を通してさらに明らかにしたい。

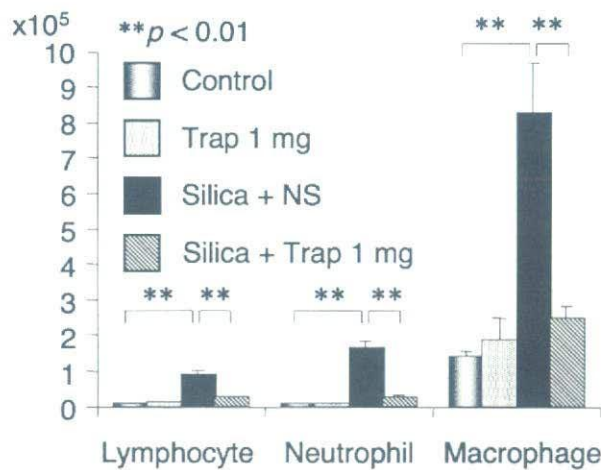


図3 BALF細胞分画

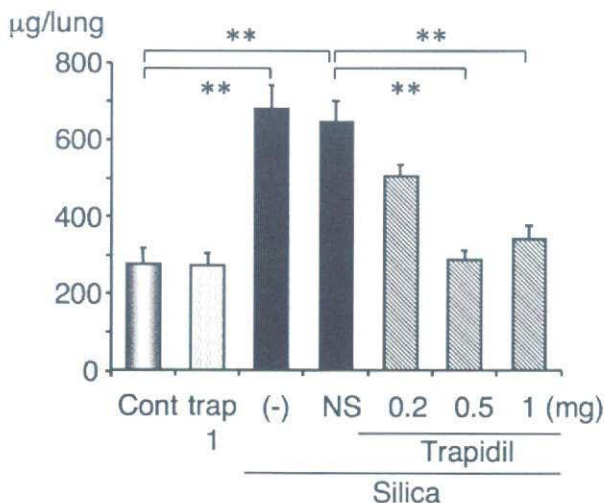


図4 ハイドロキシプロリン量

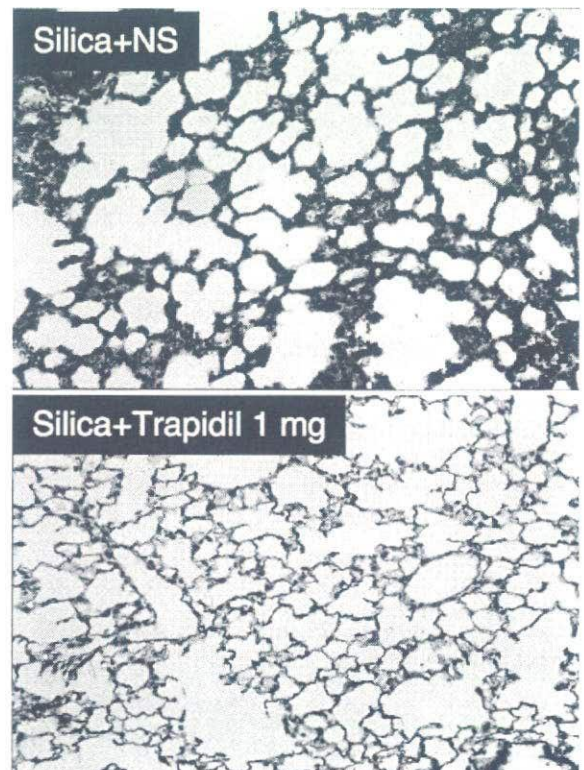


図5 組織学的検討

E. 結論

近日は、PDGF-A や PDGF-B 産生を抑制する pirfenidone が、実験的・臨床的に、肺線維症に対して有効であることが報告されている。また、PDGF のシグナル経路を抑制する imatinib が肺線維化を抑制する実験的知見が報告されている。今回の結果は、マウス肺線維症モデルにおける PDGF 経路の重要性を示唆するとともに、PDGF 経路を抑制する治療戦略として、既に臨床使用されている trapidil がひとつの選択肢たりうる可能性を示唆したものと考えられる。

F. 研究業績

1. 論文発表

- 1) 大田 健, 長瀬洋之: 漢方薬の薬剤性肺障害. 日本医師会雑誌 134 (11): 2156-60, 2006.
- 2) 長瀬洋之, 中野純一, 大田 健: 動物モデルから放射線肺障害のメカニズムを探る. 分子呼吸器病学 10 (5): 340-5, 2006.
- 3) 吉原久直: シリカ肺傷害モデルに対して気道内 KGF 強制発現が及ぼす病態抑制効果. 帝京医学雑誌 31 (1): 43-53, 2008.
- 4) 小島康弘: びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液中液性因子の網羅的検討. 帝京医学雑誌 32 (1): 59-70, 2009.
- 5) 長瀬洋之, 大田 健: IGF-1 と呼吸器疾患. Annual Review 呼吸器 2008, 中外医学社, 40-43, 2008.
- 6) Yamashita N, Tashimo H, Ishida H, Matsuo Y, Arai H, Nagase H, Adachi T, Ohta K: Role of insulin-like growth factor-I in allergen-induced airway inflammation and remodeling. Cell Immunol 235 (2): 85-91, 2005.
- 7) Okugawa S, Yanagimoto S, Tsukada K, Kitazawa T, Koike K, Kimura S, Nagase H, Hirai K, Ota Y: Bacterial flagellin inhibits T cell receptor-mediated activation of T cells by inducing SOCS-1. Cell Microbiol 8 (10): 1571-80, 2006.
- 8) Adachi T, Hanaka S, Yano T, Yamamura K, Yoshihara H, Nagase H, Chihara J, Ohta K: The role of platelet-derived growth factor receptor in eotaxin signaling of eosinophils. Int Arch Allergy Immunol 140 S1: 28-34, 2006.
- 9) Ohta K, Nagase H, Ohbayashi O. Interstitial pneumonia. Nippon Rinsho. 2007; 65 S8: 401-4.
- 10) Adachi T, Hanaka S, Masuda T, Yoshihara H, Nagase H, Ohta K. Transduction of phosphatase and tensin homolog deleted on chromosome 10 into eosinophils attenuates survival, chemotaxis, and airway inflammation. J Immunol. 2007; 179: 8105-11.
- 11) Suzukawa M, Komiya A, Yoshimura-Uchiyama C, Kawakami A, Koketsu R, Nagase H, Iikura M, Yamada H, Ra C, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. IgE- and FcepsilonRI-mediated enhancement of surface CD69 expression in basophils: role of low-level stimulation. Int Arch Allergy Immunol. 2007; 143 S1: 56-9.
- 12) Ueki S, Kato H, Kobayashi Y, Ito W, Adachi T, Nagase H, Ohta K, Kayaba H, Chihara J. Anti- and proinflammatory effects of 15-deoxy-delta-prostaglandin J2 (15d-PGJ2) on human eosinophil functions. Int Arch Allergy Immunol. 2007; 143 S1: 15-22.
- 13) Tashimo H, Yamashita N, Ishida H, Nagase H, Adachi T, Nakano J, Yamamura K, Yano T, Yoshihara H, Ohta K. Effect of procaterol, a beta (2) selective adrenergic receptor agonist, on airway inflammation and hyperresponsiveness. Allergol Int. 2007; 56: 241-7.
- 14) Suzukawa M, Iikura M, Koketsu R, Nagase H, Tamura C, Komiya A, Nakae S, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. An IL-1 cytokine member, IL-33, induces human basophil activation via its ST2 receptor. J Immunol 181 (9): 5981-9, 2008.
- 15) Suzukawa M, Koketsu R, Iikura M, Nakae S, Matsumoto K, Nagase H, Saito H, Matsushima K, Ohta K, Yamamoto K, Yamaguchi M. Interleukin-33 enhances adhesion, CD11b expression and survival in human eosinophils. Lab Invest 88 (11): 1245-53, 2008.

2. 学会発表

- 1) 吉原久直, 長瀬洋之, 山名研司郎, 長崎のり子, 小島康弘, 原麻恵, 山村浩一, 矢野智湖, 植木重治, 石田博文, 倉持美知雄, 大林王司, 中島幹夫, 足立哲也, 大田健 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. 第 47 回日本呼吸器学会総会 東京 2007 年 5 月
- 2) Nagase H, Noda K, Yamaguchi M, Yoshihara H, Yamamura K, Yano T, Ueki S, Ishida H, Ohbayashi O, Nakajima M, Adachi T, Ohta K: Diminished Airway Inflammation against Double-stranded RNA in Mast Cell-Deficient Mice. 第 37 回日本免疫学会総会 東京 2007 年 11 月
- 3) 長瀬洋之, 吉原久直, 小島康弘, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田健: ApoE 欠損マウスにおけるシリカ肺障害の減弱. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 2008. 6 月
- 4) 小島康弘, 長瀬洋之, 吉原久直, 鈴木真穂, 倉持美知雄, 石田博文, 足立哲也, 鈴木直仁, 大田健: びまん性肺疾患における BALF 中液性因子の網羅的検討. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会 2008. 6 月
- 5) Nagase H, Yoshihara H, Yamana K, Kojima Y, Suzukawa M, Ishida H, Adachi T, Nakano J, Ohta K: The Effect of KGF-expressing Plasmid Vector on Silica-induced Lung Injury American Thoracic Society Annual Meeting, Toronto, Canada, May, 2008
- 6) Kojima Y, Nagase H, Yoshihara H, Suzukawa M, Ishida H, Adachi T, Nakano J, Ohta K: Suppression of Lung Inflammation Induced with Silica in Apolipoprotein E-deficient Mice American Thoracic Society Annual Meeting, Toronto, Canada, May, 2008

G. 知的財産権の出願・登録

なし

KL-6 迅速検査法の有用性についての検討

研究協力者 折津 愈 日本赤十字社医療センター呼吸器内科

研究要旨 高分子量のシアロ糖蛋白であり肺細胞抗原のクラスター9に分類されるKL-6は、間質性肺炎の診断および活動性の判定補助として有用である。特に急性増悪時は気胸、肺塞栓、心不全など明らかな他疾患を除外するとともに、KL-6値の上昇を参考に診断する。しかし、従来法では、検体が血清に限られること、検体の前処理工程や毎回の検量線作成が必要であり、結果を得るために時間を要する上、外注せざるを得ない等の課題があった。今回、院内の既存の全自動測定システムを利用でき、血清以外に血漿検体でも測定可能であり、かつ短時間にKL-6が測定可能な検査法が開発されたことから、その性能を評価した。従来法との相関性を検討した結果、 $y = 1.094x - 6.849$ 、相関係数0.986 (N=326)と良好な結果であった。また、同時に採取した血清と血漿の相関性は、 $y = 0.997x - 1.211$ 、相関係数0.997 (N=225)であった。さらに、経過観察症例においても従来法と同様の結果が得られたこと、各種疾患の検体を用いた検討においても、KL-6濃度が間質性肺炎で高値であることが確認できた。以上のように、採血から結果報告を1時間程度に短縮できることから、外来における診察前検査や急性増悪を疑う症例における迅速検査法としての有用性が期待される。

共同研究者

森本耕三、生島壮一郎

日本赤十字社医療センター呼吸器内科

はじめに

KL-6は体外診断用医薬品項目として、1999年に承認され、2000年に保険収載された。現在、血中KL-6の測定試薬として汎用されている方法として、サンドイッチ酵素免疫測定法 (enzyme immunoassay ; EIA 法) や電気化学発光免疫測定法 (electric chemiluminescent immunoassay ; ECLIA 法) を原理とした自動分析装置による測定1) ~ 3) が可能であるが、用手法による検体の前処理操作や測定毎にキャリブレーション同時測定が必要であることなど、全自動の測定でないために操作が煩雑で、結果を得るために時間を要する。今回、我々は院内に既存の全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」に対応した新しいKL-6測定試薬が開発されたこと

から、その基礎的性能を評価した。

対象および方法

1. 対象

2007年4月から5月の間に当センター呼吸器内科を受診した、入院患者検体および外来患者検体 (血清 326例、血漿 225例) を対照に検討した。

2. 方法

本測定原理は2ステップサンドイッチ法に基づいた化学発光酵素免疫測定法 (chemiluminescent enzyme immunoassay ; CLEIA 法) によるKL-6測定試薬 (以下、本法) である。抗体結合粒子に抗KL-6モノクローナル抗体結合フェライト粒子 (固相)、酵素標識抗体にアルカリフォスファターゼ (ALP) 標識抗KL-6モノクローナル抗体、基質には化学発光基質であるAMPPD [3-(2'-spiroadamantane-4-methoxy-4-(3"-phosphoryloxy) phenyl-1,2-dioxetane

disodium salt)を用いている。本法は全自動化学発光酵素免疫測定システムであるルミパルス Presto II により測定した。比較検討には、外注検査で用いられている ECLIA 法を原理とした電気化学発光免疫測定装置「ピコルミ II」を用いた「ピコルミ KL-6」(以下、従来法)の測定値を用いた。

本法の測定対象検体は血清および血漿で、システムに検体と測定試薬をセットした後、以降の測定操作は装置内で自動的に行われる。検体 10 μ L は自動的に検体希釈液 190 μ L と混合された内 10 μ L が検体として、抗体結合粒子 50 μ L と 37 $^{\circ}$ C で 8 分間反応させる。洗浄後、酵素標識抗体 50 μ L を加えて 37 $^{\circ}$ C で 8 分間反応させ、未反応の酵素標識抗体を B/F 分離後に化学発光基質 AMPPD を 200 μ L 加える。37 $^{\circ}$ C で 4 分間インキュベーション後に、ALP の触媒作用により AMPPD 分解に伴い放出される 463nm 付近に発光極大を持つ光の発光量を測定する。この発光量から、被検体中の KL-6 濃度を算出する。測定範囲は 1 ~ 10000U/mL である。

検量線の較正は、試薬ロットごとにあらかじめ登録されているマスターキャリブレーションに対して、0 濃度と最高濃度の 2 濃度のキャリブレーションのみで事前に補正を行う方式である。

結 果

1. 基礎的検討

1) 再現性試験

濃度の異なる管理検体 3 例を用いて、6 回連続測定を行ったときの同時再現性は、変動係数 (CV) 1.9 ~ 3.3% と良好であった。また、同一試料を 6 日間連続測定を行ったときの日差再現性は、変動係数 (CV) 1.8 ~ 3.6% と良好であった。なお、キャリブレーションは初日のみ実施した。

2) 感度試験

0 濃度キャリブレーションと低濃度希釈系列で各々 20 回連続測定を行い、その発光量の平均値 \pm 3SD を求め、0 濃度キャリブレーションの平均値 + 3SD と希釈系列の平均値 - 3SD が重ならない最小濃度を検出限界とした。その結果、0.63U/mL

と良好であった。

3) 希釈直線性試験

各測定範囲内の 2 濃度の患者血清を専用希釈液で段階希釈したところ、原点を通る直線性が認められた。

4) 干渉試験

市販の干渉チェック・A プラス (シスメックス株式会社) を用いて、3 濃度の患者プール血清を用いて共存物質の影響を検討した。その結果、ビリルビン F18.1mg/dL, ビリルビン C 19.5mg/dL, 溶血ヘモグロビン 490mg/dL ならびに乳び 2290 ホルマジン濁度まで測定値への影響は認められなかった。

5) 参考基準範囲

肺疾患が認められない健常者 169 例を用いて測定を行い、対数変換後に得られた平均値 \pm 1.96SD による参考基準範囲は 85 ~ 371U/mL と従来法と同等の結果であった 5)。

2. 相関性試験

1) 従来法との血清相関性試験

患者血清検体 326 例を用いて、相関性試験を実施した。その結果、測定範囲全域で相関係数 0.986, 傾き 1.094, y 切片 - 6.849 と良好であった。また、健常者領域の 500U/mL 以下においても、相関係数 0.971, 傾き 1.122, y 切片 - 24.509 と概ね良好であり、全域および健常者領域ともに従来法測定値との同等性が得られた (Fig. 1)。

2) 血清血漿の相関性試験

本法における血清と血漿との測定値の同等性を検討するため、患者血清・血漿ペア検体 225 例を用いて、相関性試験を実施した結果、測定範囲全域で相関係数 0.997, 傾き 0.988, y 切片 - 1.211 であった (Fig. 2)。

3. 本法および従来法における KL-6 経過観察比較

経過観察中に病態が改善した患者血清 1 例を用いて、本法および従来法の KL-6 測定値比較を検討したところ、同様の傾向が認められ、本法の KL-6 測定値と従来法の KL-6 測定値の同等性が確認された。

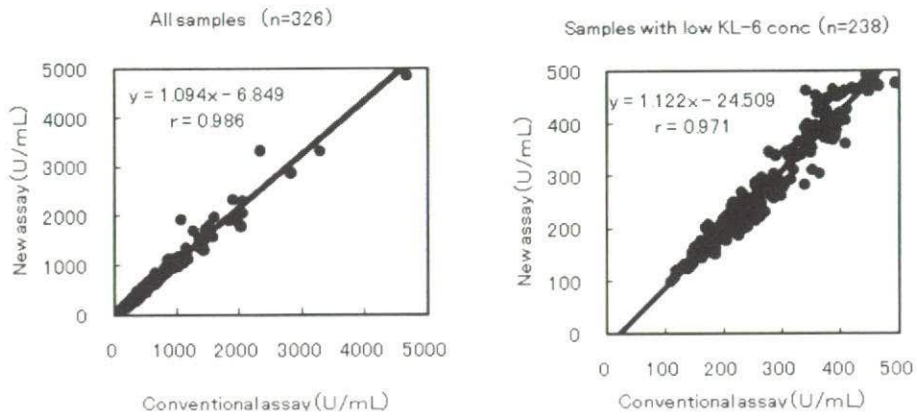


Fig. 1 Correlation of KL-6 levels measured by the new and the conventional assay systems.

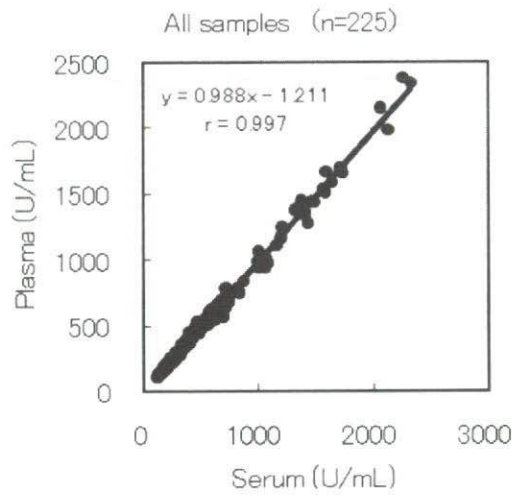


Fig. 2 Comparison of KL-6 levels in sera and plasma measured by the new assay system.

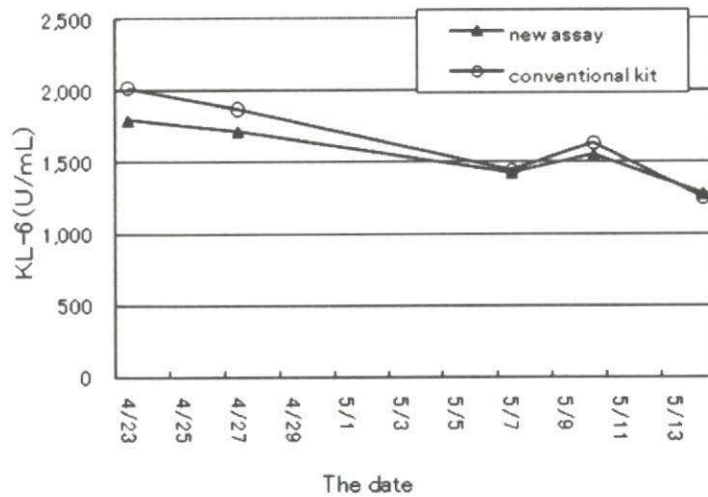


Fig. 3 Comparison of serum KL-6 levels measured serially by both the new and the conventional assay systems in patient.

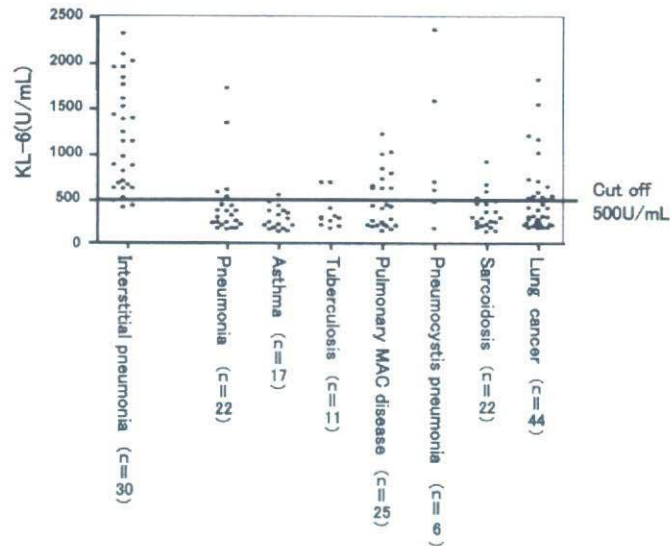


Fig. 4 Serum KL-6 levels in various pulmonary disease measured by the new assay system.

4. 各種疾患検体の測定分布

本法における各種疾患における測定値分布を検討したところ、間質性肺炎で測定値が有意に高い結果が得られ、KL-6は間質性肺炎に特異性が高いことが確認された (Fig.4)。

考 察

シアロ糖蛋白抗原KL-6 (Sialylated carbohydrate antigen KL-6; KL-6) は、1985年に広島大学河野修興らによって開発された抗KL-6モノクローナルが認識する肺細胞抗原のクラスター9に分類されているMUC-1に属する膜貫通型ムチンの1種である^{4,5)}。I型肺胞上皮細胞には発現せず、II型肺胞上皮細胞、呼吸細気管支上皮細胞、気管支腺細胞で正常でも若干発現する分子量100万以上の分子であり、間質性肺炎に特異性が高く、II型肺胞上皮細胞の過形成のため、肺胞被覆液中で増殖したKL-6が容易に血中に移行するため、血中のKL-6が上昇する⁴⁾。これにより間質性肺炎と他疾患との鑑別、間質性肺炎の病態把握 (活動期と非活動期の鑑別) および間質性肺炎の治療経過観察の補助として臨床有用性が認められている^{6,7)}。特に急性増悪時は気胸、肺塞栓、心不全など明らかな他疾患を除外するとともに、KL-6値の有意な上昇を参考に診断し、早期治療の開始が可能となることから、迅速なKL-6測定値を得ることが臨床現場で強く要望さ

れていた。

我々は院内に既存の全自動化学発光酵素免疫測定システム「ルミパルス Presto II」に対応した新しいKL-6測定試薬の検討を実施した。その結果、再現性試験において、同時再現性CV1.9～3.3%、日差再現性CV1.8～3.6%、感度試験において検出限界感度は0.63U/mL、希釈直線性試験において原点を通る直線が得られ、干渉試験において影響は認められず、参考基準範囲において従来法と同等の結果が得られ、基礎的な試薬性能は良好であった。また、本法は従来法と同じ抗体を用いているため、従来法との相関性において、相関係数0.986、傾き1.094、y切片-6.849と良好で、SPSSによる有意差検定においても有意確率<0.05で有意差が認められ、本法を用いてもこれまでと同等の測定値を得られ、切り替えるに際しても測定値の継続性が高いことが確認できた。治療経過観察を確認できた1症例における測定値比較においても、従来法との測定値の同等性が得られ、本法が臨床的応用に支障がないことが確認できた。

さらに、各種疾患検体の測定値分布を用いた評価において、測定値が500U/mL以上の症例率は肺炎22.7% (5/22)、喘息5.9% (1/17)、結核18.2% (2/11)、MAC症40% (10/25)、ニューモシチス肺炎66.7% (4/6)、サルコイドーシス13.6% (3/22)、肺癌32.5% (13/40)と比較して、

間質性肺炎では80% (24/30)と顕著に高い結果であった。間質性肺炎以外に肺炎、ニューモシスチス肺炎、肺癌など疾患の一部で高い症例が認められたもののSPSSによる有意差検定においてニューモシスチス肺炎 (P0.414)を除いて有意確率<0.05で有意差が認められ、KL-6が間質性肺炎に特異性が高いことが確認でき、臨床適用に十分満足できる結果であった。ニューモシスチス肺炎がKL-6高値を示すことは一般に知られているが、MAC症の40%に500U/mL以上を認めたことは、重症度が比較的高い症例が多く、間質の線維化が影響しているものと思われる。今後症例毎の検討を行っていく予定である。

本法は全自動化学発光酵素免疫測定システムであるルミパルス Presto IIを用いることにより、検体前処理を含む測定工程が全自動で行われ、簡便かつ迅速に測定することができる。これまで検査センターなど外部への依頼測定のため、確認までに3日以上必要であったKL-6測定値が、本法を院内導入することにより採血から約1時間で得ることが可能になる。そのため、本法を院内導入することにより、迅速な治療が可能になることから、患者への貢献度は非常に高いと考える。

論文発表

KL-6 迅速検査法の有用性についての検討. 日本呼吸器学会雑誌, 46 (11) : 859-863, 2008.

参考文献

- 1) 河野修興ら：電気化学発光免疫測定法によるKL-6測定キットED066の間質性肺炎に対する診断能，臨床と研究 75 (5) : 217-222 (1998)
- 2) 西村順ら：電気化学発光免疫測定法 (Electrochemiluminescence immunoassay : ECLIA法)を用いたKL-6測定キットの開発と臨床的評価，分子呼吸器病, 1 (5) : 382-388 (1997)
- 3) 竹川啓史ら：ECLIA法による血清KL-6値測定の検討および臨床的有用性，医学検査 50 (10) : 1384-1387 (2001)
- 4) 河野修興：KL-6, 呼吸 16 (3) : 391-398 (1997)
- 5) Hilkens J. et al : Cell membrane-associated mucins and their adhesion-modulating property , Trends Biochem Sci 17 : 359-363 (1992)
- 6) 河野修興：臨床におけるKL-6の使い方，日本内科学会雑誌 95 (9) : 1858-1862 (2007)
- 7) 大成洋二郎ら：間質性肺炎と結成マーカー，呼吸 24 (4) : 308-313 (2005)

間質性肺炎の急性増悪に対する臨床診断 ならびに呼吸管理法の研究

研究協力者 富井 啓介 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科医長

研究要旨 気管支肺胞洗浄（BAL）は間質性肺炎の急性増悪（IP-AE）において鑑別の点から望まれる検査であるが、重篤な低酸素血症にある患者においては施行困難である。しかしながら海外報告を参考に酸素化改善に有効な非侵襲的陽圧換気（NPPV）下に気管支鏡を挿入して実施したところ、施行前後において SpO₂、血圧、心拍数ともに有意な変化なく安全に施行できた。また IP-AE は予後不良のため、挿管を避けて非侵襲的換気療法（NIV）で管理される場合が多いが、当院においてその導入前後での後ろ向き予後比較を行ったところ、院内死亡率の有意な減少が得られていた。また気管支肺胞洗浄（BAL）にて回収液が肉眼的に血性となるびまん性肺胞出血は通常肺毛細血管炎として認識されるが、臨床的には IP-AE と類似する点も多い。当科で血性 BAL 液を回収した症例について検討を行ったところ、細菌性肺炎、薬剤性肺炎をはじめ、IP-AE を含んだ多彩な疾患が含まれており、血性 BAL のみで安易に血管炎と診断すべきでないことが判明した。

A. 研究目的

特発性肺線維症ならびに特発性間質性肺炎において、急性増悪は重篤な病態であり、予後決定の重要な因子となっている。その診断は重症呼吸不全の存在下であるため容易ではなく、また通常の挿管人工呼吸ではほとんど救命できず、その呼吸管理法も重要な課題となっている。近年着脱容易で、各種呼吸不全の予後改善に有効とされる非侵襲的陽圧換気（NPPV）法が注目されており、これを用いた間質性肺炎急性増悪（IP-AE）の診断および呼吸管理法は検討に値する重要なテーマと考えられる。

B. 研究方法

IP-AE の診断において重要な検査法である気管支肺胞洗浄（BAL）を海外報告例を参考に NPPV 併用下で実施し、その有用性、安全性について検討した。NPPV 用の口鼻マスクとしては口元に垂直に回路接続部が設計してある Mirage™ Non-Vented Full Face Mask（ResMed 社製）を使用し、これに吸引用 Y コネクターと外

部呼吸ポートを接続することで NPPV 換気下に気管支鏡が実施できるようにした。マスクフィッティングの上患者リークが 50L/min 以下であることをモニターで確認したのち、EPAP もしくは CPAP を 4-8cmH₂O とし、SpO₂ > 94% を満たすよう FiO₂ 設定した。その後マウスピースを通して咽頭喉頭の局所麻酔とライン確保の上鎮静剤を経静脈投与し、バイタルサイン安定の確認後、ファイバースコープを Y コネクターから挿入し、生食 100-150ml を用いて BAL を施行した。手技の前後および施行中は ECG モニター、自動血圧計、SpO₂ モニター、ならびに NPPV 用人工呼吸器上の換気量モニターにて患者の状態を十分に監視した。なおすべての患者には検査施行前に BAL の必要性と方法、危険性について説明し、さらに NPPV を用いることでより安全に行える可能性のあることを説明し同意を得た。

次に IP-AE の呼吸管理法としての NPPV の有用性を後ろ向きコホート試験で検討した。すなわち当院で IP-AE に対して積極的に NPPV を使用するようになった前後各 2 年間（01 年 10 月か

ら03年9月、および04年10月から06年9月)で診療録からIP-AEの予後を比較した。対象症例は当院呼吸器内科緊急入院例の中で、画像もしくは病理学的に間質性肺炎の診断があり、新たな陰影出現とともに低酸素血症増悪で入院し、ステロイドパルス療法が施行された症例とした。これらについて臨床的特徴、挿管下人工呼吸、NPPVの有無、施行場所、院内生存率、について比較検討を行った。

さらにびまん性肺胞出血を示唆する肉眼的血性BAL所見が得られた症例について、その原因疾患、治療法、予後について検討を行った。すなわち2005年3月より2008年10月までの期間に当科でBALを行った症例のうち①BAL液が洗浄回数を重ねるごとに血性が濃くなったこと②胸部CT写真で2葉以上にまたがるびまん性の肺陰影が存在し局所からの出血が否定できること、の条件を満たす症例について年齢・性別・原因疾患・治療・予後などの因子を検討した。

C. 研究結果

2005年6月から2006年10月の間に男性9例、女性5例に診断目的でNPPV下にBALを施行した。患者の年齢は 68 ± 11 歳で、施行前の $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ は 133 ± 60 、心拍数 86 ± 15 、平均血圧 92 ± 14 mmHgであった。BAL中の FiO_2 は平均 0.69 ± 0.15 、EPAP (CPAP)は 6.5 ± 1.9 cmH₂OでBAL中およびBAL後に FiO_2 増量を要した例はなく、また挿管を要したものもなかった。施行前にNPPV不用例はいずれもBAL終了早期にNPPVを中止できた。またBAL中の循環動態は、鎮静により血圧低下した1例を除いて前後でほとんど変動を認めなかった。またBALは各種疾患の診断確定において有用であり、BAL液回収に関してもとくに問題点は見当たらなかった。

当科入院診療録から対象期間中IP-AEとして緊急入院し比較検討の対象となったのは、NPPV導入前11例(男8例、女3例)、後27例(男14例、女13例)で平均年齢は 69 ± 10 、 72 ± 10 歳であった。このうち挿管下人工呼吸もしくはNPPVを施行した例は前期5例(いずれも挿管下で45.5%)、後期11例(挿管下1例、NPPV10例で40.7%)

であった。院内死亡率については全体で導入前72.7%、導入後29.6% リスク比0.41 (95% CI 0.21-0.81)と導入後で有意な減少認めた。人工換気を行わず改善した例、もしくは挿管もしくはNPPV拒否で人工換気行わず死亡した症例を除いても、導入後における同様の有意な改善を認め、NPPVによる死亡率改善が示唆された。カプラン・マイヤー法による院内生存曲線では、導入後における有意な生存率改善($P=0.03$)を認めた。

血性BALの検討対象となった27症例の平均年齢は63.2歳、性別は男性18例、女性は9例であった。原因疾患は、細菌性肺炎7例・薬剤性肺炎4例・間質性肺炎2例・真菌性肺炎2例・心原性肺水腫2例・ANCA関連血管炎2例・その他の血管炎1例・異型肺炎1例・特発性器質化肺炎1例・SLE1例・ニューモシスチス肺炎1例・Goodpasture症候群1例・原因不明2例と多彩な疾患が含まれていた。治療については11例にステロイドパルスの投与が、さらに7例にステロイドパルスおよび免疫抑制剤の併用がなされ、残りの9例には両者とも投与されていなかった。予後については軽快が16例・死亡が11例でありステロイドパルス・免疫抑制剤投与の両者とも施行しなかった9例は全例軽快していた。各症例の胸部CT所見は多彩であり、病理組織検体を採取することができた剖検例の3例はいずれもdiffuse alveolar damage (DAD)パターンであった。

D. 考 察

NPPV下BALを実施した症例はいずれも従来ならばBALを施行せず、診断が得られぬまま抗菌剤、抗真菌剤、抗ウイルス剤など病原体に対する薬剤を使用しながら、一方ではステロイドパルス療法、免疫抑制剤などの感染症とは相反する薬剤をやみくもに投与せざるをなかった症例である。これらのうちには特発性間質性肺炎(IIP)の急性悪化と診断された例も含まれており、IIP急性悪化の診断、治療をより精密にしておくためにも、我々の方法により安全にBALが行えることの意義は大きい。重症であっても挿管をできるだけ回避したいような症例にはこの

方法は特に有意義であろう。NPPV 下気管支鏡に際して我々の用いた方法は特殊な器具を用いたものではなく、ファイバースコープを大量のリークなしに気管支内に挿入できること、NPPV を成立するための呼気ポートが存在すること、吸入酸素濃度を高く保つことができることの3つの条件を満たすシステムを構築できれば器具や機種によらず可能と考えられる。ただし実施に際しシステム全体での患者リーク量が使用NPPV 人工呼吸器の許容範囲内であることを確認することは必須の条件であろう。また検査中のモニターについては酸素飽和度、心電図、および呼吸器に表示される一回ならびに分時換気量が最低限必要と考える。そしてこの方法では万一鎮静によって自発換気量が低下してもBilevel モードで圧補助を開始して換気量のある程度保つことができる。

IP-AE に対する NPPV 導入の予後に対する影響について、我々のデータからその前後で院内死亡率、すなわち短期予後の改善が示された。ただしこれは NPPV 導入前後で人工呼吸器そのものの適応基準が異なるため、ステロイドパルス療法のみで改善した軽症例も含めた緊急入院例全体で比較した結果である。NPPV が IP-AE の死亡率改善に寄与した理由としては、陽圧呼吸とはいえ主として CPAP もしくは 10cm 程度までの EPAP であり、ARDS に応用される肺保護戦略がそのまま可能であったこと、呼気陽圧呼吸による酸素化の改善により、高濃度酸素投与が軽減できたこと、さらには人工呼吸器関連肺炎などの合併症の防止。挿管拒否例にみるような広い適応。などが挙げられる。また NPPV は救命できずとも終末期におけるコミュニケーションの維持もある程度可能であり、IP-AE 発症後の危機的状況でも QOL を改善させる可能性がある。むしろ NPPV 下であっても究明できない状況ではモルヒネなどの症状緩和が平行して行える。さらに IP-AE の場合循環動態は安定していることが多く、またモードも CPAP で十分であることが多い。必ずしも ICU を使用せずとも実施可能な場合が多く、さらに NPPV の利用価値を高めるものと考えられる。

肉眼的血性 BAL は SLE や ANCA 関連血管炎症候群などの自己免疫疾患を背景とする毛細血管炎の一症状として出現するびまん性肺胞出血として認識されることが多いが、今回の我々の検討では自己免疫疾患との関連が疑われた症例は 27 例中 4 例に過ぎず、その他は多彩な疾患であった。この中には IP-AE 症例も含まれており、IP-AE の発生機序として出血の関与する可能性も考慮する必要がある。またびまん性肺胞出血の病理所見については、①肺胞隔壁およびそこを走行する毛細血管炎への好中球の浸潤を主体としそこから肺胞腔内への出血を示す 'pulmonary capillaritis pattern' ②肺胞隔壁が全く破壊されず肺胞内への出血のみ認められる 'Bland pulmonary hemorrhage pattern' そして③肺胞隔壁の浮腫・硝子膜の形成に肺胞腔内への出血を伴う 'DAD pattern' の 3 つに分類されており、IP-AE の病理学的変化との相似性も興味深く両者の密接な関連が伺われる。

E. 結論

NPPV 下に行くことで低酸素血症状態であっても BAL は安全に施行でき、IP-AE を含む重症間質性肺疾患の診断確定、治療法検討において有用である。また NPPV は IP-AE の院内死亡率を減少させうる呼吸管理法と考えられ積極的に行われてしかるべきである。また肉眼的血性 BAL を呈する疾患はびまん性肺胞出血以外にも多岐にわたり、IP-AE においても認められるものと認識すべきである。

F. 研究発表

1. 論文発表

現在投稿中

2. 学会発表

1) 第 46 回日本呼吸器学会学術講演会。

非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 管理下における気管支鏡検査の安全性の検討。

瀬尾龍太郎 (神戸市立中央市民病院呼吸器内科) 久保田未央, 春名 茜, 納谷玲子, 林三千雄, 西村尚志, 池田顕彦, 富井啓介, 片上

信之, 石原享介.

2) 第 29 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会.

急性呼吸不全に対する非侵襲的陽圧換気 (NPPV) 管理下における気管支肺胞洗浄 (BAL) の検討.

瀬尾龍太郎 (神戸市立中央市民病院呼吸器内科) 久保田未央, 春名茜, 納谷玲子, 西村尚志, 池田顕彦, 富井啓介, 片上信之, 石原享介

3) 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology

Safety of Diagnostic Bronchoscopy for Severe Hypoxemic Patients using Noninvasive Positive-pressure Ventilation

Ryutaro Seo (Department of Respiratory Medicine, Kobe City General Hospital, Hyogo, Japan)

4) 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会.

急性肺障害に対しエンドトキシン吸着療法 (PMX-DHP) を施行した 6 症例.

立川良 (神戸市立中央市民病院呼吸器内科), 原田有香, 秦明登, 瀬尾龍太郎, 東陽一郎, 久保田未央, 納谷玲子, 竹嶋好, 林三千雄, 西村尚志, 富井啓介, 石原享介

5) 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会.

肺癌治療中に生じた間質性肺炎の検討

原田有香 (神戸市立中央市民病院呼吸器内科), 立川良, 秦明登, 木田陽子, 瀬尾龍太郎, 東陽一郎, 久保田未央, 納谷玲子, 竹嶋好, 林三千雄, 西村尚志, 富井啓介, 石原享介

6) 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会.

非侵襲的換気療法による間質性肺炎急性増悪の院内死亡率減少.

富井啓介 (神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科), 石原享介, 西村尚志, 林三千雄, 竹嶋好, 加地玲子, 瀬尾龍太郎, 立川良, 原田有香, 木田陽子, 秦明登, 村瀬公彦, 大塚今日子

7) 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会.

間質性肺炎急性増悪に対するエンドキサンパルスの有効性と安全性の検討.

原田有香 (神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科), 村瀬公彦, 大塚今日子, 立川良, 秦明登, 木田陽子, 東陽一郎, 瀬尾龍太郎, 加地玲子, 竹嶋好, 林三千雄, 西村尚志, 富井啓介, 片上信之, 石原享介

8) 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会.

肉眼的血性 BAL (気管支肺胞洗浄) 液回収例の原因と予後の解析.

村瀬公彦 (神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科), 立川良, 原田有香, 瀬尾龍太郎, 竹嶋好, 林三千雄, 西村尚志, 富井啓介, 片上信之, 石原享介

9) European Respiratory Society Annual Congress 2008

Reduction of in-hospital mortality in patients with acute exacerbation of interstitial pneumonia recognized after introduction of non-invasive ventilation.

Keisuke Tomii (Department of Respiratory Medicine, Kobe City Medical Center General Hospital), Kyosuke Ishihara, Nobuyuki Katakami, Takashi Nishimura, Michio Hayashi, Yoshimi Takeshima, Reiko Kaji, Ryutaro Seo, Ryo Tachikawa and Yuka Harada

10) 第 18 回日本呼吸ケア・リハビリテーション学会学術集会.

間質性肺炎の呼吸ケア 間質性肺炎に対する人工呼吸管理 とくに NPPV について

富井啓介 (神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科), 瀬尾龍太郎, 立川良, 原田有香, 村瀬公彦, 竹嶋好, 林三千雄, 西村尚志, 石原享介

G. 知的所有権の取得状況

特になし

間質性肺炎の病態解明と長期予後調査

研究協力者 望月吉郎 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター 呼吸器内科

研究要旨 びまん性肺疾患を、可能なかぎり必要な検査を行って診断確定し、十分な治療を行い、長期予後・QOLなどを研究する。

特に特発性間質性肺炎・膠原病肺・慢性過敏性肺炎などの疾患は、積極的に外科的生検を行い、確定診断に努める。

A. 研究目的

- ①特発性間質性肺炎の症例登録と長期予後調査
- ②膠原病肺の症例登録と長期予後調査
- ③慢性過敏性肺炎の実態解明
- ④ ANCA 関連肺疾患の病態解明

B. 研究方法

- ①特発性間質性肺炎、膠原病、慢性過敏性肺炎などのびまん性疾患を登録し経時的に経過を追う。
- ②びまん性肺疾患の自験症例をまとめて、病態解明・予後・QOLなどを検討する。
- ③外科的肺生検例について検討し、適応、安全性、保険診療など問題点を解明する。

C. 研究結果

- ①特発性間質性肺炎のうち UIP・fNSIP は治療効果が少なく予後不良であった。
- ② cNSIP はステロイドによく反応した。しかし、長期観察を継続すると、再発する症例や膠原病の発症をみた症例も認めた。
- ③外科的肺生検で分類不能の間質性肺炎 "others" 症例のなかには二次性の間質性肺炎が含まれている可能性がある。
- ④慢性過敏性肺炎は診断が難しいが、環境調査を含め十分な検査を行えば、診断可能症例が増加する可能性がある。
- ⑤ ANCA 関連肺疾患は血しょう交換を行えば救

命できる可能性が大きい。

- ⑥ RA 関連肺疾患は様々で、治療効果も様々であった。

D. 考察

- ①特発性間質性肺炎のうち予後不良症例の十分な検討が必要である。
- ②外科的肺生検例のうち分類不能症例をもう少し詳細に検討すべきである。
- ③慢性過敏性肺炎の診断がもう少し簡単にならないと、症例が集積できない。
- ④ ANCA 関連肺疾患の治療方法などを検討すべきである。

E. 結論

- ①特発性間質性肺炎の治療に関しては、ステロイド以外の治療方法の研究が絶対に必要である。
- ②特発性間質性肺炎の診断には外科的肺生検が必要であるが、病理的な評価をもう少し均一化する必要がある。
- ③特発性間質性肺炎以外のびまん性肺疾患は症例の蓄積が急務である。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 肺急速進展型サルコイドーシス: (内科) 望月吉郎, サルコイドーシスとその他の肉芽腫性

疾患：226-228, 2006

- 2) 骨髄異形成症候群に器質化肺炎が合併した1例：(内科) 山川範之, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 西尾智尋, 塚本宏壮, 水守康之, 真弓哲一郎, (天理よろづ相談所病院病理)小橋陽一郎. 日呼吸会誌, 44, 933-937, 2006
- 3) 血漿交換にて救命できた ANCA 関連肺胞出血の1例：(呼吸器内科)東 正徳, 佐々木信, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 西尾智尋, 塚本宏壮, 真弓哲一郎, (麻醉科)磯部尚志. 日呼吸会誌, 45, 21-25, 2007
- 4) 肺癌化学療法中に発症したニューモシスチス肺炎の3例：(呼吸器内科)齋木啓子, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, (滋賀医科大学呼吸器内科)西尾智尋. 肺癌, 47, 273-276, 2007
- 5) 心臓サルコイドーシスの姉弟発症例：(呼吸器内科)岩崎智子, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 日サ会誌, 27, 49-53, 2007
- 6) 柴苓湯による薬剤性肺炎の1例：(呼吸器内科)宮川倫子, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 塚本宏壮, 田畑寿子, 岡田秀明. 日本呼吸器学会雑誌, 47, 47-51, 2009
- 7) 著明な細気管支病変を呈した夏型過敏性肺炎の1例：(呼吸器内科)宮川倫子, 望月吉郎, 中原保治, 河村哲治, 佐々木信, 塚本宏壮, 田畑寿子, 岡田秀明. 日本呼吸器学会雑誌, 47, 145-150, 2009

2. 学会発表

- 1) 外科的生検で UIP 類似病変("others")を呈した間質性肺炎症例の検討
(内科)河村哲治, 西尾智尋, 真弓哲一郎, 水守康之, 塚本宏壮, 佐々木信, 中原保治, 望月吉郎. 第46回日本呼吸器学会学術講演会：2006. 6. 1. 東京
- 2) 当院における肺サルコイドーシスの検討
(内科)西尾智尋, 真弓哲一郎, 水守康之, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第46回日本呼吸器学会学術講演会：2006. 6. 1. 東京

- 3) 慢性好酸球性肺炎(CEP) 65例の臨床的検討
(内科)望月吉郎, 真弓哲一郎, 水守康之, 塚本宏壮, 西尾智尋, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治. 第46回日本呼吸器学会学術講演会：2006. 6. 3. 東京
- 4) 間質性肺炎像を呈した MPO-ANCA 陽性症例の検討
(内科)佐々木信, 水守康之, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 西尾智尋, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第46回日本呼吸器学会学術講演会：2006. 6. 3. 東京
- 5) DIP パターンの間質性肺炎を呈した SLE の1例
(内科)西尾智尋, 水守康之, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理)小橋陽一郎. 第67回日本呼吸器学会近畿地方会：2006. 6. 24. 奈良
- 6) 自己免疫性溶血性貧血治療中に発症した DIP の1例
(内科)真弓哲一郎, 水守康之, 宮川倫子, 塚本宏壮, 西尾智尋, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理)小橋陽一郎. 第67回日本呼吸器学会近畿地方会：2006. 6. 24. 奈良
- 7) MPO-ANCA 関連肺胞出血の3例
(内科)佐々木信, 長谷川泰隆, 真弓哲一郎, 水守康之, 宮川倫子, 塚本宏壮, 西尾智尋, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第67回日本呼吸器学会近畿地方会：2006. 6. 24. 奈良
- 8) はんだ付け作業により発症したと考えられる亜急性過敏性肺炎の2例
(内科)吉田正邦, 真弓哲一郎, 水守康之, 宮川倫子, 塚本宏壮, 西尾智尋, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第67回日本呼吸器学会近畿地方会：2006. 6. 24. 奈良
- 9) 市販のやせ薬によると考えられた薬剤性肺炎の1例
(内科)岡田秀明, 真弓哲一郎, 水守康之, 宮川倫子, 塚本宏壮, 西尾智尋, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第67回日本呼吸器学会近畿地方会：2006. 6. 24. 奈良

- 10) 治療経過中に悪性リンパ腫を続発した特発性間質性肺炎 (fibrotic NSIP) の 1 例
(内科) 宮川倫子, 岡田秀明, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 180 回日本内科学会近畿地方会: 2006. 9. 2. 神戸
- 11) Analysis of Lung Diseases Associated with Rheumatoid Arthritis
C. Nishio, Y. Nakahara, Y. Mochiduki, T. Kawamura, S. Sasaki. European Respiratory Society Annual Congress 2006: 2006. 9. 4. Munchen
- 12) 外科的肺生検で UIP 類似病変 ("others") を呈した間質性肺炎症例の検討
(内科) 河村哲治, 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 中原保治, 望月吉郎. 第 60 回国立病院総合医学会: 2006. 9. 22. 京都
- 13) 間質性肺炎像を呈した MPO-ANCA 陽性症例の検討
(内科) 佐々木信, 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 60 回国立病院総合医学会: 2006. 9. 22. 京都
- 14) 金属ヒューム吸入にて生じた急性肺障害の 3 例
(内科) 真弓哲一郎, 岡田秀明, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 60 回国立病院総合医学会: 2006. 9. 22. 京都
- 15) Long-term follow up study of four cases of pulmonary Langerhans' cell histiocytosis
C. Nishio, Y. Mochiduki, Y. Nakahara, T. Kawamura, S. Sasaki, H. Tsukamoto. 11th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology: 2006. 11. 19. Kyoto
- 16) 喫煙との関連が疑われた Idiopathic bronchiolocentric interstitial pneumonia の 1 例
(内科) 宮川倫子, 岡田秀明, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 68 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2006. 12. 9. 神戸
- 17) fibrotic NSIP パターンを呈したアスベスト肺の 1 例
(内科) 吉田朋代, 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 68 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2006. 12. 9. 神戸
- 18) 柴苓湯によると考えられた薬剤性肺炎の 1 例
(内科) 眞塚葉子, 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 68 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2006. 12. 9. 神戸
- 19) 慢性鳥飼病の 1 例
(内科) 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 68 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2006. 12. 9. 神戸
- 20) 当院において経験した MPO-ANCA 関連肺胞出血 7 例の検討
(呼吸器内科) 佐々木信, 宮川倫子, 岡田秀明, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会: 2007. 5. 10. 東京
- 21) UIP 類似病変 "others" を呈した特発性間質性肺炎 10 例の検討
(呼吸器内科) 河村哲治, 宮川倫子, 岡田秀明, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 中原保治, 望月吉郎. 第 47 回日本呼吸器学会学術講演会: 2007. 5. 11. 東京
- 22) 最近経験した肺動静脈瘻の 3 例
(呼吸器内科) 岡田秀明, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 182 回日本内科学会近畿地方会: 2007. 5. 26. 大阪
- 23) 細気管支病変の著明な夏型過敏性肺臓炎の 1 例
(呼吸器内科) 宮川倫子, 岡田秀明, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 69 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 6.

30. 大阪
- 24) NSIP パターンを呈した慢性鳥飼病の 1 例
(呼吸器内科) 中田由香子, 宮川倫子, 岡田秀明, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 69 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 6. 30. 大阪
- 25) 塗料 (イソシアネート) による過敏性肺炎の 1 例
(呼吸器内科) 田畑寿子, 岡田秀明, 塚本宏壮, 宮川倫子, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 61 回国立病院総合医学会: 2007. 11. 16. 名古屋
- 26) 当院で経験した MPO-ANCA 関連肺胞出血 7 例の検討
(呼吸器内科) 佐々木信, 田畑寿子, 岡田秀明, 塚本宏壮, 宮川倫子, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 61 回国立病院総合医学会: 2007. 11. 16. 名古屋
- 27) “UIP 類似病変” “others” を呈した特発性間質性肺炎 10 例の検討
(呼吸器内科) 河村哲治, 田畑寿子, 岡田秀明, 塚本宏壮, 宮川倫子, 佐々木信, 中原保治, 望月吉郎. 第 61 回国立病院総合医学会: 2007. 11. 16. 名古屋
- 28) 細気管支病変の著明な夏型過敏性肺臓炎の 2 例
(呼吸器内科) 宮川倫子, 岡田秀明, 田畑寿子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 184 回日本内科学会近畿地方会: 2007. 12. 1. 京都
- 29) イソシアネートによる過敏性肺炎の 1 例
(呼吸器内科) 田畑寿子, 岡田秀明, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 70 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 12. 8. 京都
- 30) インコ飼育による亜急性鳥飼病の 1 例
(呼吸器内科) 多門和一, 岡田秀明, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 70 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 12. 8. 京都
- 31) 胃潰瘍に伴う大量下血後, 改善した IPF 急性増悪の 1 例
(呼吸器内科) 塚本宏壮, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 70 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 12. 8. 京都
- 32) 禁煙のど飴 (テアニン含有) の関与が疑われた間質性肺炎の 1 例
(呼吸器内科) 勝田倫子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 70 回日本呼吸器学会近畿地方会: 2007. 12. 8. 京都
- 33) 急性発症したサルコイドーシスの 1 例
(呼吸器内科) 田畑寿子, 岡田秀明, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 5 回近畿サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患研究会: 2008. 4. 26. 大阪
- 34) メサラジンによる薬剤性肺炎の 2 例
(呼吸器内科) 勝田倫子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 185 回日本内科学会近畿地方会: 2008. 6. 7. 大阪
- 35) 病理学的に DIP パターンを呈した間質性肺炎 5 例の検討
(呼吸器内科) 河村哲治, 望月吉郎, 中原保治, 佐々木信, 塚本宏壮, 宮川倫子, 田畑寿子, 岡田秀明, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会: 2008. 6. 15. 神戸
- 36) 血漿交換を行った肺胞出血 7 例の検討
(呼吸器内科) 佐々木信, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 塚本宏壮, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第 48 回日本呼吸器学会学術講演会: 2008. 6. 17. 神戸
- 37) 特発性上葉限局型肺線維症 (IPUF) の 1 例
(呼吸器内科) 守本明枝, 勝田倫子, 三村一行, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第 71 回日本呼

- 吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 38) 長期経過を追えたLIPの1例
(呼吸器内科) 塚本宏壮, 勝田倫子, 三村一行, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第71回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 39) 肺結核・肺アスペルギルス症を続発した肺胞蛋白症の1例
(呼吸器内科) 真弓哲一郎, 三村一行, 勝田倫子, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第71回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 40) 血漿交換が奏効した放射線肺臓炎の1例
(呼吸器内科) 宮川倫子, 勝田倫子, 三村一行, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第71回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 41) 治療経過中に外転神経麻痺を発症したMPO-ANCA関連肺疾患の1例
(呼吸器内科) 岡田秀明, 勝田倫子, 三村一行, 後藤孝吉, 渡部悦子, 田畑寿子, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第71回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 42) エトドラク(ハイベン)による薬剤性肺炎と考えられた1例
(呼吸器内科) 三村一行, 勝田倫子, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第71回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 7. 5. 神戸
- 43) "Williams-Campbell syndrome: is an infantile rare disease with poor prognosis?"
(呼吸器内科) H. Tukamoto, H. Okada, S. Tabata, N. Miyagawa, T. Mayumi, S. Sasaki, T. Kawamura, Y. Nakahara, Y. Motiduki.
- European Respiratory Society Annual Congress 2008：2008. 10. 5. Berlin
- 44) 急性発症サルコイドーシスの2例
(呼吸器内科) 田畑寿子, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第28回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会：2008. 11. 7. 仙台
- 45) 病理学的にDIPパターンを呈した間質性肺炎5例の検討
(呼吸器内科) 河村哲治, 望月吉郎, 中原保治, 佐々木信, 塚本宏壮, 宮川倫子, 田畑寿子, 岡田秀明, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第62回国立病院総合医学会：2008. 11. 21. 東京
- 46) 縦隔・腸間膜脂肪織炎で発症した血管炎の1例
(呼吸器内科) 勝田倫子, 河村哲治, 日下輝俊, 中原保治, 嶋崎明美, 望月吉郎, (病理) 桂榮孝. 第187回日本内科学会近畿地方会：2008. 11. 29. 京都
- 47) 肺非結核性抗酸菌症と鑑別を要したANCA関連血管炎の1例
(呼吸器内科) 三村一行, 勝田倫子, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎. 第72回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 12. 13. 大阪
- 48) 29才女性の分類不能間質性肺炎の1例
(呼吸器内科) 田畑寿子, 三村一行, 勝田倫子, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 宮川倫子, 真弓哲一郎, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第72回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 12. 13. 大阪
- 49) 慢性好酸球性肺炎と鑑別を要し肺病変先行型リウマチ肺が疑われた1例
(呼吸器内科) 真弓哲一郎, 三村一行, 勝田倫子, 後藤孝吉, 渡部悦子, 岡田秀明, 田畑寿子, 宮川倫子, 塚本宏壮, 守本明枝, 佐々木信, 河村哲治, 中原保治, 望月吉郎, (天理よろづ相談所病院病理) 小橋陽一郎. 第72回日本呼吸器学会近畿地方会：2008. 12. 13. 大阪