

200834038A

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

平成 20 年度研究報告書

平成 21 年 3 月

研究代表者 杉山幸比古

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

平成 20 年度研究報告書

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
平成20年度研究報告書

目 次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告—平成20年度研究—	3
研究代表者	杉山幸比古
研究班平成20年度経過報告	13

全 体 研 究

I. 特発性間質性肺炎

(1) 疫学的研究

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2007	35
中屋 孝清 他	
北海道における臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の疫学調査	39
千葉 弘文 他	
特発性間質性肺炎患者に関するプロスペクティブ調査研究(WEB登録)の現状と今後の方向性	47
坂東 政司 他	

(2) 急性増悪の素因に対する遺伝子アプローチ

日本人の薬剤性肺障害の遺伝学的研究	55
萩原 弘一	

(3) 新しい治療法の検討

特発性肺線維症を中心とした間質性肺炎急性増悪病態に対するPMX療法の効果に関する検証 —多施設共同研究—	71
阿部 信二 他	

(4) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針

IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性 および安全性の検討	77
吉村 邦彦 他	

II. サルコイドーシス

治療抵抗性サルコイドーシスに関する実態調査	85
杉崎 勝教 他	
サルコイドーシスの新診断基準による臨床調査個人票(案)の作成	89
山口 哲生 他	

各 個 研 究

I. 特発性間質性肺炎

(1) 臨床・病理・画像診断・検査に関する研究

成人発症の家族性特発性肺線維症と非家族性特発性肺線維症の臨床像の比較	97
馬場 智尚 他	
バーチャルスライドを使用した肺線維症の病理診断アルゴリズムの開発とそれを使用した 組織所見・診断のばらつきの検討と予後因子および治療効果予測因子の同定	100
福岡 順也 他	
慢性過敏性肺炎の病態解明 —組織パターンとIL-13の検討—	108
稲瀬 直彦 他	
特発性間質性肺炎診断フローチャートの標準化への提言	113
千田 金吾 他	
間質性肺炎の早期線維化巣に出現する細胞と細胞外基質	118
福田 悠 他	
特発性間質性肺炎急性増悪例の臨床的検討	124
新井 徹 他	
造血幹細胞移植(HSCT)後cGVHDのHRCT所見の検討	131
楊川 哲代 他	
びまん性肺疾患の病態における呼吸凝縮液中の増殖因子測定の意義	134
大林 王司 他	
sialyl Lewis ^x を有するKL-6のびまん性肺疾患患者血清における測定値の臨床的意義についての検討	138
服部 登 他	
ARDS後進行性肺線維症症例の検討: ARDS前向き69症例の検討から	144
久田 友哉 他	
びまん性肺疾患に対する生体肺移植	150
伊達 洋至	
イムノキャップ特異IgGキットを用いたハトIgG抗体値測定の試み	158
羽白 高 他	

(2) 治療と予後に関する研究

特発性のfibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)の運動耐容能に關与する諸指標の検討	165
谷口 博之 他	

(3) 病態に関する基礎的研究

肺線維症におけるCCN6/WISP3の役割	171
西岡 安彦 他	
間質性肺炎におけるsyndecan-4の役割	175
谷野 功典 他	
TGF- β による肺上皮細胞老化とその影響	179
荒屋 潤 他	
特発性肺線維症肺組織中のamphiregulin発現に関する検討	184
前山 隆茂 他	
Endothelial-mesenchymal transitionにおける線維化関連増殖因子の關与	188
橋本 直純 他	
マウス肺標識保持細胞の解析による呼吸器組織幹細胞特性の探求	193
西脇 徹 他	

アポリポ蛋白E欠損マウスにおけるシリカ肺傷害に対する ApoE アイソフォームの補充効果	201
長瀬 洋之 他	
TGF- β は肺障害後の線維化の過程で、肺胞上皮と内皮細胞のバリアの低下を誘導する.	207
太田 洋充 他	
プレオマイシン誘導肺線維化モデルにおけるエラスターゼ阻害薬の抗線維化作用.....	215
武政 聡浩 他	
エンドセリン1(ET-1)受容体拮抗薬は、間質性肺炎に影響を及ぼすか.	221
河野 雄太 他	
II. サルコイドーシス	
サルコイドーシス発症機構におけるアクネ菌細胞内感染とオートファジーの役割.....	227
古川あすか 他	
サルコイドーシスにおける血清 Cathepsin S 濃度の臨床的意義	234
山口 悦郎	
サルコイドーシス症例における気道、肺野病変の画像、生理学的評価.....	238
半田 知宏 他	
活動性サルコイドーシス肺病変に対するフルチカゾン吸入による効果の検討.....	245
田中 健介 他	
III. びまん性汎細気管支炎, BO	
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究.....	251
土方美奈子 他	
閉塞性細気管支炎における病理学的再構築および免疫組織学的検討.....	255
杉野 圭史 他	
研究成果の刊行に関する一覧表	265

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 名簿 【平成20年度】

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	杉 山 幸 比 古	自治医科大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門	教 授
研究分担者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部内科学第三講座	教 授
"	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
"	棟 方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座	教 授
"	稲 瀬 直 彦	東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科	講 師
"	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 器官システム制御学系専攻 消化代謝病学講座 人体病理学分野	教 授
"	松 島 綱 治	東京大学大学院医学系研究科 分子予防医学	教 授
"	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	教 授
"	福 田 悠	日本医科大学病理学講座 解析人体病理学	教 授
"	本 間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座 (大森) 呼吸器内科	教 授
"	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教 授
"	酒 井 文 和	埼玉医科大学国際医療センター共通部門画像診断科	教 授
"	千 田 金 吾	浜松医科大学内科学第二講座	准教授
"	伊 達 洋 至	京都大学大学院医学研究科 器官外科学講座 呼吸器外科学	教 授
"	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 ンター呼吸不全・難治性肺疾患研究部	部 長
"	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	教 授
"	西 岡 安 彦	徳島大学大学院ヘルスバイサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野	准教授
研究協力者	石 井 芳 樹	獨協医科大学 呼吸器・アレルギー内科	教 授
"	大 田 健	帝京大学医学部 呼吸器内科	教 授
"	瀬 戸 口 靖 弘	東京医科大学病院 第一内科	教 授
"	桑 野 和 善	東京慈恵会医科大学 内科学講座呼吸器内科	教 授

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	吉 村 邦 彦	虎の門病院 呼吸器センター内科	部 長
"	山 口 哲 生	JR 東京総合病院 呼吸器内科	部 長
"	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	部 長
"	滝 澤 始	帝京大学医学部附属溝口病院 第四内科	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
"	福 岡 順 也	富山大学附属病院病理部	准教授
"	長 谷 川 好 規	名古屋大学医学部医学系研究科 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
"	三 嶋 理 晃	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教 授
"	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院 呼吸器内科	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
"	杉 崎 勝 教	独立行政法人国立病院機構 西別府病院 内科	部 長
"	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
"	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	教 授
"	坂 東 政 司	自治医科大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門	准教授

総括研究報告
—平成20年度研究—

平成20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)

びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 杉山幸比古
(自治医科大学呼吸器内科 教授)

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発性間質性肺炎、サルコイドーシスの2疾患と、びまん性汎細気管支炎などを研究対象疾患としている。これらの疾患の疫学、病態、および周辺の基礎的研究を行うことによって、難治であるこれら疾患の新しい治療法を開発し、又ガイドラインの整備を行うことを通して難病に苦しむ国民の健康を改善することを目的としている。

研究方法

この班の研究は基礎的研究から臨床研究、治療への応用ときわめて広汎にわたっており、その詳細については以下の各論において述べることにする。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を重視し、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十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

I. 特発性間質性肺炎(IIPs):

全体研究として1)疫学的研究2)急性増悪の素因に対する遺伝子アプローチ3)新しい治療法の検討4)

間質性肺炎合併肺癌の治療指針の4つをあげて、これに取り組んだ。

1)疫学的研究

従来から行ってきた臨床調査個人票に基づくIIPsの全国疫学調査を本年度もを行い、2007年の資料を解析した。その結果、ほぼ同様の結果であり特に経年変化がないことが判明している。しかしながら、この全国調査では重症度の高い群しか含まれていないことが既に判明しており、正確なIIPsの有病率を下回っていることがわかっている。そこで本年は、人口も多く、I期からIV期の全ての重症度で申請を受理しており、きわめて正確なデータがある特殊な地域、北海道を対象に詳しい疫学データを解析した。その結果、北海道でのIIPs有病率は10万対11.8人であり全国調査の約3.6倍であった。この数字は初めてほぼ正確にIIPsの有病率を示したものであり、全国に敷衍することが出来ると考えられ、このことから日本には約1万人～1万数千程度程度のIIPs患者がいることが判明した。またWEB登録制をさらに充実させ、患者登録をすすめており、新たな治療薬ビルフェニドンを入力できる項目も新設した。

2)急性増悪の素因に対する遺伝子アプローチ

きわめてユニークな研究であり、萩原を中心に全国の班員の協力のもとに進行しているプロジェクトである。急性増悪100例、薬剤障害100例を目標にスタートしているが既に前者9例、後者19例のサンプルを収集済みであり、一部のサンプルは全ゲノムSNP解析を開始している。この研究により急性増悪に関連する遺伝子の解明、そして日本人に多い重症薬剤性肺障害の遺伝子との関連の解明が期待されている。

3)新しい治療法の検討

これまでの班において、強力にサポートしてきた結果、世界で初めて日本で上市された抗線維化薬ビルフェニドンについて、実際に使用されていく中で

どのように使っていったらよいかを検討していくことは、きわめて重要な課題である。この為、全班員の協力のもと、WEB登録制を利用してビルフェニドン症例の登録と解析を行っていく。この為のWEB登録システムの改変を終了し、3月1日より使用可能となった。また急性増悪の際に試みられているPMXカラムによる治療についての今までの経験のまとめを行い、今後どのようにこれを使っていくかの検討もスタートしている。

4) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針

手術時の問題、化学療法時の問題、放射線治療の問題の3つがあげられる。手術時の問題について、ステロイドの使用、吸入酸素濃度、手術時間などがあるが、全国施設に対してのアンケート調査を終了し、その解析を行っている。この解析を通して指針のたたき台を作成していく。また、本テーマによるシンポジウムを2009年6月の呼吸器学会総会時に行うこととなっており、それを通して具体的な提言をまとめていく予定である。今後コアメンバーの会議を重ねて、指針の案を作成していくことになる。

5) その他

線維化の機序を中心に基礎的な研究を各個にきわめて活発に行った。また臨床面では、診断の面で重要な病理診断について、バーチャルスライドを用いた病理診断アルゴリズム開発というきわめて新しい方向性を開拓しつつある。今後、こういった面での研究を画像面と合わせ進めていく方針である。

II. サルコイドーシス

サルコイドーシスでは一部の症例でステロイドの全身投与が必要になるが、反応はするものの治療中止後の再発率が高く、予後が必ずしもよくない。治療によっても何らかの機能障害を残してしまう治療抵抗性サルコイドーシスの実態調査を行った。この結果を新重症度分類の策定、治療指針の改訂に盛り込んでいく。また、新しく策定されたサルコイドーシスの診断基準を用いて難病の臨床調査個人票の改訂案を作成した。

III. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎の疾患感受性候補領域の中には新規ムチン様遺伝子などいくつかの遺伝子が存在している。これらの遺伝子のヒト気道上皮細胞で

の役割を検討するため、遺伝子発現を調べ、mRNAが炎症刺激により誘導されることが判明した。

研究結果および考察

I. 特発性間質性肺炎

(1) 疫学的研究

北海道における臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の疫学研究

北海道は他の都府県と異なり、I期からIV期の全ての重症度で申請を受理している。また特発性肺線維症(IPF)以外の疾患では、外科的生検により組織診断が得られた患者の申請だけを受理しており診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。これまでの全国調査では有病率の正確な把握が困難であったが、北海道では真の有病率に近い値が得られる。今回の調査では、特発性間質性肺炎(HIPs)の北海道における有病率は10万人対11.8人であり、これまでの全国調査の3.6倍という高い値となった。また、有病者の重症度の内訳でI期II期の軽症例が、III期IV期の重症者の約2倍存在することがわかった。病型の内訳はIPF 93.1%、非特異性間質性肺炎(NSIP)5.1%であり、2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。各パラメータの解析では、血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)はI期II期症例を含む今回の調査でも陽性率が高く、早期軽症例のスクリーニングに有用であると思われた。薬物治療状況としては北海道では全国に比べ治療介入されている率が低いという結果であった。

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2007

2007年度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。難病情報センターのホームページでは4,615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3.61であった。4,615例中、全国34府県より集められた2,417例(新規1,175例/更新1,242例)の個人票を対象とした。都道府県別の有病率は主に西日本に高い傾向があった。特発性肺線維症(IPF)が1,723例(71.2%)、非特異性間質性肺炎(NSIP)が272例(11.3%)で、両者で全体の82.5%を占めていた。男女比はIPFが2.2:1、NSIPは0.93:1とIPFで

男性優位であった。外科的肺生検の実施率はIPFが7.4%、NSIPが25.2%であり、臨床診断例が多かった。重症度は公費負担を目的としたものであるため、Ⅲ、Ⅳ度に相当する症例が大半であった。2005年度から個人票に基づく疫学調査を行っているが、調査内容はこれまで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。

特発性間質性肺炎患者に関するプロスペクティブ調査研究(WEB登録)の現状と今後の方向性

2006年度の貫和班より臨床症状が軽度の早期段階からのIIPs患者の全臨床経過をWEB登録する制度を完成させた。この制度により全国の専門医療機関が共同して、IIPs患者の自然経過や治療介入に関する情報を収集することにより、IIPsの経過や早期診断法、標準的治療法を確立することを目的としている。本年度の新規登録症例は317例であった。今後さらに登録症例を増加させると共に、新たな入力項目としてビルフェニドン、NACの2つの新規治療薬を追加し、2009年3月1日からスタートする。これによってビルフェニドン症例の詳細な検討も可能になると期待される。

(2)臨床・病理・画像診断・検査に関する研究

成人発症の家族性特発性肺線維症と非家族性特発性肺線維症

親子・同胞に一人以上の間質性肺炎の家族歴がある特発性間質性肺炎の症例を後ろ向きに検討した。33例の家族性の特発性間質性肺炎が認められた(女性:18例, 男性:15例)。33例のうち22例で外科的肺生検がなされ、病理診断は19例がUIP, 2例がNSIP, 1例がRBであった。外科的肺生検にて診断した19例の家族性特発性肺線維症と84例の非家族性特発性肺線維症の臨床像を比較した。

家族性特発性肺線維症では非家族性に比べ喫煙歴が有意に低かった(26% versus 76%, $p<0.01$)。家族性では女性の比率が非家族性に比べて高かった(63% versus 23%, $p<0.01$)。発症年齢の中央値は両者で差がみられなかった(62歳 versus 64歳, $p=0.53$)。外科的生検前の総肺気量, 肺活量, 1秒量, 拡散能は両者で有意差を認めなかった。中央生存期間は家族性で51.9ヶ月, 非家族性で71.2ヶ月であったが、両者に有意差を認めなかった。

女性, 非喫煙者が家族性特発性肺線維症では非家族性に比べて多かった。予後は家族性, 非家族性で差を認めなかった。

バーチャルスライドを使用した肺線維症の病理診断アルゴリズムの開発とそれを使用した組織所見・診断のばらつきの検討と予後因子および治療効果予測因子の同定

慢性間質性肺炎における病理診断は、病態機序の推測や、組織パターンの決定が患者の予後や治療方針を反映するため、重要であるが、診断困難な症例が多く、呼吸器病理を専門とする病理医の間でも診断が一致しないことがある。また一般病理医の多くが診断に困難を感じるエリアでもある。当該研究は慢性間質性肺炎、特に肺線維症の病理診断の標準化に向け、バーチャルスライドを使用して所見のスコア化に基づき診断アルゴリズムを構築し、従来の病理診断との診断/所見の一致を比較する。同時に欧米の呼吸器病理医と本邦の呼吸器病理医・一般病理医における所見、診断の一致および、患者臨床情報と得られた診断および所見の相関につき統計学的検討を行い、診断、治療を規定する組織所見的マーカーの同定を行う。間質性肺炎の診断標準化へ向けた足がかりが出来ると期待される。本研究期間では、診断ソフトウェアの試作を終了した。

慢性過敏性肺炎の病態解明 - 組織パターンとIL-13の検討 -

慢性過敏性肺炎は長期間の抗原曝露により肺線維化を示し、病理組織ではOP類似パターン, c-NSIP類似パターン, f-NSIP類似パターン, UIP類似パターンに分類される。これまでのTh1/Th2バランスの検討により、UIP類似パターン群がIPF/UIPと同様にTh2にシフトしていることが示された。また慢性過敏性肺炎モデルにおいても、Th2優位マウス(A/J)においてより強い肺線維化が誘導された。今回はTh2サイトカインの1つであるIL-13およびレセプターの発現について検討した。対象は診断時に外科的肺生検(VATS)が施行された慢性鳥関連過敏性肺炎の54例であり、病理組織パターン別にOP/c-NSIP類似パターン群8例, f-NSIP類似パターン群23例, UIP類似パターン群23例であった。血清IL-13は3群間で有意差を認めなかったが、BALF中IL-13はUIP

類似パターン群で優位な上昇を認めた。一方、血清IL-4は3群間で有意差を認めず、BALF中IL-4は検出限界以下であった。VATS標本の免疫組織化学的検討では、c-NSIPおよびf-NSIP類似パターン群においてIL13R α 1の発現増強を、UIP類似パターン群においてIL13R α 2の発現増強を認めた。IL13R α 2は肺線維化に促進的に働くとの報告もあり今後の検討が必要と思われる。

特発性間質性肺炎診断フローチャートの標準化への提言

特発性間質性肺炎の診断に関して、2004年に「診断と治療の手引き」が策定され、びまん性陰影を呈する疾患の診断フローチャートがまとめられた。しかしながら自己抗体をどこまでチェックするか、その評価をどのようにするか、トリとの接触をどこまで聴取するかなど、膠原病性肺疾患や慢性過敏性肺炎の除外に関する対応は、各施設間においてまちまちであるのが実情である。

今回の特発性間質性肺炎の診断と治療の手引きの改訂に関して、各施設が同じ土俵で議論するために、病歴聴取、自己抗体測定項目とその評価について標準化に向けての取り組みが必要である。

間質性肺炎の早期線維化巣に出現する細胞と細胞外基質

間質性肺炎(IP)の早期線維化巣に出現する再生上皮、間葉系細胞、細胞外基質に注目し、間質性肺炎のパターンごとの違いを明らかにする。通常型IP(UIP)、非特異性IP(NSIP)の生検肺、びまん性肺胞傷害(DAD)の剖検肺を用いた。UIP、DADでは筋線維芽細胞が主体で、NSIPよりも多く認められた。再生上皮は、NSIP、DADでは肺胞上皮が主体で、UIPでは重層扁平上皮が多くみられた。早期線維化巣の細胞外基質では、NSIPでは弾性線維が、UIP、DADではIV型コラーゲンが目立って認められた。DADの*in situ hybridization*で、筋線維芽細胞におけるIV型コラーゲンの産生が確認された。UIPの蜂巢肺は肺胞の消失と細気管支化とされるが、UIPの早期線維化巣ですでに細気管支化が始まっていることが明らかとなった。UIP、DADの早期線維化巣に出現するIV型コラーゲンは、TIMP優位な筋線維芽細胞化とともに出現し、肺胞構造の改築、予後に関連

している可能性がある。

特発性間質性肺炎急性増悪例の臨床的検討

特発性間質性肺炎と診断され、第4次改訂基準にしたがって急性増悪と診断された35例〔特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)30例、他5例〕。治療は前治療あり8例、ステロイドパルス療法34例、ステロイド維持療法35例、免疫抑制剤併用14例、陽圧人工換気併用14例、polymyxin B-immobilized fiber column(PMX)療法併用6例であった。単因子解析では急性増悪発症時の末梢血好酸球数減少、血清IgG低値、治療開始後3日目の呼吸状態増悪が有意な予後不良因子であった。これら3因子による多変量解析では末梢血好酸球数減少、治療開始後3日目の呼吸状態が有意な予後因子であった。ステロイド投与量、免疫抑制剤併用、陽圧人工換気併用、PMX療法併用の有無は有意な予後規定因子ではなかった。

造血幹細胞移植(HSCT)後cGVHDのCT所見の検討

2004年11月から2008年3月の期間に慢性GVHDと診断された22症例、35エピソードのHRCT画像、呼吸機能、病理所見、臨床的な特徴、治療抵抗性病変の画像的な特徴、複数回のエピソードを有する症例における病変の傾向について後ろ向き調査方法にて検討した。肺慢性GVHD病変を画像所見により4群に分類した。1:気道障害群、2:胸膜下浸潤影を呈する群、3:気管支血管束周囲あるいは小葉間隔壁周囲に広がるスリガラス影ないし浸潤影を主所見とする群、4:その他。2,3群には臨床的な傾向に違いがあった。画像分類は臨床的に異なる傾向をもつ病変群の識別に役立つと考えられた。

びまん性肺疾患の病態における呼気凝縮液中の増殖因子測定の意義

特発性間質性肺炎の肺局所の病態を臨床的に把握することは、診断や治療管理上重要であるが、気管支内視鏡検査や肺生検は侵襲性があり、稀にこれらを契機として急性増悪がありうる。呼気凝縮液は気道被覆液の一部が呼気と共に回収されると推定され、最近では肺末梢の変化も反映しうるものとして注目される。そこで、びまん性肺疾患、特に特発性間質性肺炎を対象にして、呼気濃縮液(EBC)を採取

し、その含有する各種因子、特に増殖因子を測定して、病態における意義を解明することを目的とした。健康ボランティア及びびまん性肺疾患患者において、当施設の倫理委員会の承認のもと、同意を得てR-tube(Respiratory Research Co,Charlottesville,VA)を用いて、呼気凝縮液採取を行った。従来のELISAの検出下限濃度より、高感度に検出可能なMUSTag法(Synthera Technologies,Tokyo,Japan)を用いてEBC内の微量なサイトカインや増殖因子を測定した。その結果、一部の症例で検体採取ができないため測定できなかったが、他は測定が可能であった。

isialyl Lewis^xを有するKL-6のびまん性肺疾患患者血清における測定値の臨床的意義についての検討

今回の検討では、血清KL-6が高値であるAHP、PCP症例において血清SLAK値はいずれの疾患についても全て測定感度以下であり、SLAKはKL-6と大きく異なる動態を示した。一般に、治療によって肺の既存構造の破壊を伴わず治癒可能であるこれらの疾患でSLAKが上昇しないということは、SLAKが肺の線維化などの構造改変を反映している可能性があると考えられる。これまでの非腫瘍性呼吸器疾患におけるCA19-9の検討では、血清およびBAL中のCA19-9はびまん性汎細気管支炎(DPB)、気管支拡張症、IPFおよびCVD-IPにて上昇を認め、特にDPBで高値を示すこと、また特発性間質性肺炎における免疫組織学的な検討でCA19-9は線維化領域内の拡張気管支を被覆する円柱上皮に局在することが報告されている。今回の結果でも気道病変を伴いやすいCHPやCVD-IP症例においてSLAKの陽性率は他の疾患と比べて高く、SLAKが気道病変の存在を反映している可能性が示唆された。

(3)治療と予後に関する研究

IIP患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と予防的治療の有効性および安全性の検討

肺癌を合併したIIPs(主としてIPF/UIP)症例の外科手術後の急性増悪の発症状況、急性増悪例の詳細、急性増悪発症と非発症例の間の相違、予防的治療実施の有無など、に関して、360施設を選定し、比較検討のためレトロスペクティブな二次アンケート調査を実施した。その結果、40施設から合計205症例

の回答が得られた。このなかで41症例で術後の急性増悪が記載されており、そのうち31例が死亡していた。各々の症例の背景の詳細、合併肺癌の有無と組織型、病期、局在、術式、麻酔様式、急性増悪を回避するため取られた措置、投薬内容、急性増悪時の病状、などについて解析した。このように、肺癌を合併したIPF/UIP症例における肺手術時の急性増悪の危険度は高く、その致死率もきわめて高いことが改めて確認された。IPF/UIP患者に手術を施す際に術後急性増悪を如何に予測し、どのように予防するかガイドラインの整備が急務である。

特発性のfibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)の運動耐容能に関する諸指標に関する研究

特発性fibrosing nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)の運動耐容能に関する諸指標の検討を行った。外科的肺生検により診断された特発性f-NSIP(24例)の6分間歩行距離(6MWD)と最大酸素摂取量(VO₂max)を測定し、肺および骨格筋の諸指標を検討した。6分間歩行距離は肺活量、全肺気量、最大呼気圧、大腿四頭筋筋力と有意に相関した。最大酸素摂取量は肺活量、全肺気量、肺拡散能、最大呼気圧、大腿四頭筋筋力と有意に相関した。ステップワイズ法による重回帰分析では6分間歩行距離では肺活量、最大酸素摂取量では肺活量と大腿四頭筋筋力が独立した予測因子となった。大腿四頭筋筋力は特発性のf-NSIPの運動耐容能を規定する因子の一つであると結論される。この結果は下肢筋力のような骨格筋に対する運動療法はf-NSIP患者の運動耐容能を改善する可能性があることを示唆する。

(4)病態に関する基礎的研究

ホモ接合ハプロタイプ法による全ゲノム関連解析法の開発とそれを用いた特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の解析

特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の一部は日本人に特に多い病態である。両疾患の遺伝学的研究を行うために患者末梢血DNAの収集を開始した。両病態各100例を目的として収集を継続する。

2008年12月で収集済みのサンプルは、特発性肺線維症急性増悪9例、イレッサ肺障害7例、タルセバ肺障害3例(2例解析中)、アムルピシン肺障害2例、

ドセタキセル肺障害1例、その他の薬剤による肺障害6例である。これらの一部はEBウイルスによるリンパ球不死化が可能であったため、後日のDNA再抽出に備えて保存してある。

両疾患の遺伝学的研究を行うために患者末梢血DNAの収集を開始し、一部のサンプルは全ゲノムSNP解析を開始している。

肺線維症におけるCCN6/WISP3の役割

CCNファミリー(CYR61, CTGF, NOV)にはこれまで6種類の分子が同定されており、その中でもCTGFはTGF- β によって発現誘導される分子として肺線維化における役割が検討されてきた。一方、肺線維化と他のCCNファミリー分子の関係は明らかではない。今回我々はCCN6/WISP3の肺線維化における役割について検討した。その結果、CCN6/WISP3は肺線維芽細胞に対する増殖刺激作用を示し、抗CD29(β 1インテグリン)抗体はCCN6/WISP3による線維芽細胞増殖刺激効果を部分的に阻害した。一方、CCN6/WISP3には肺線維芽細胞に対するcollagenおよびfibronectin産生刺激作用を認めなかった。BLM肺線維症モデルでは、BLM投与後7~14日目にCCN6/WISP3の発現増加がみられた。以上から、CCN6/WISP3はCD29を介して線維芽細胞増殖刺激作用を有し、肺線維化過程の早期に関与している可能性が示唆された。

間質性肺炎におけるsyndecan-4の役割に関する研究

Syndecanは炎症や組織の修復に重要な役割を果たしているが、間質性肺炎(IP)における役割についてはまだよく知られていない。そこで、IP患者とIPF急性増悪を含むARDS/ALI患者の血清・気管支肺泡洗浄(BAL)液中のsyndecan-4を測定した。Syndecan-4は、BAL液中でIPにおいて健常者より高値であり、BAL液中リンパ球比率と正の相関を認めた。血清syndecan-4はIPと健常者では差はみられなかった。また、ARDS/ALIでは、血清、BAL液中ともに健常者、間質性肺炎患者より高値を示した。以上の結果より、syndecan-4は間質性肺炎のBAL液中で上昇し、肺へのリンパ球遊走などの病態に関与していることが示唆された。

TGF- β による肺上皮細胞老化とその影響

IPFの病態に、telomere長の短縮など細胞老化の関与が報告されている。TGF- β は、線維化病態進展の中心的役割を果たすが、上皮細胞に対しては老化促進作用を持つ。寿命延長に関わるsirtuin familyのうちSIRT6はtelomereの代謝と機能を調整する。我々はTGF- β の上皮細胞老化に及ぼす影響をSIRT6の関与から検討した。TGF- β は気道上皮細胞に細胞老化を誘導し、発現ベクターによるSIRT6高発現は細胞老化を抑制した。一方siRNAによるSIRT6ノックダウンは細胞老化を亢進させた。TGF- β により老化誘導された上皮細胞培養液は線維芽細胞におけるavb8インテグリンの発現を亢進させた。TGF- β による上皮細胞老化がepithelial-mesenchymal interactionの点からIPF病態に関与し、SIRT6がその制御にかかわる可能性が示唆された。

特発性肺線維症肺組織中のamphiregulin発現に関する検討

特発性肺線維症の病態では肺胞上皮障害と間質の線維化がカギとなる。上皮細胞、線維芽細胞の増殖を刺激する増殖因子amphiregulinの肺組織での発現を検討した。

九州大学病院呼吸器科で診断の一環として外科的肺生検あるいは剖検を施行され、特発性肺線維症と最終診断された検体を用いた。対照群には肺腫瘍切除肺の非病変組織を用いた。amphiregulin発現を免疫組織化学染色法で検討し、肺胞上皮細胞と間質細胞の陽性度を判定量的に評価した。

amphiregulinの発現はIPF肺組織で認められた。発現は肺胞上皮細胞に強く認められ、間質の紡錘型細胞にも認められた。対照肺組織では肺胞上皮細胞と間質細胞に弱い発現を認める例もあったが、ほとんどの例では陰性であった。肺胞上皮細胞、間質細胞でのamphiregulinの発現程度は、対照組織と比べてIPF組織で有意に強かった。

上皮細胞におけるamphiregulinは上皮増殖と組織修復を促す目的で発現が増強しているのかもしれない。一方、間質細胞でのamphiregulin発現増強は線維芽細胞の増殖や細胞外基質産生を促し、線維化に関わっているのかもしれない。肺損傷・線維化におけるamphiregulinの働きは不明であるが、今後動物モデルあるいはin vitroでの検討が必要と考えられる。

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

我々は、Endothelial-mesenchymal transition (Endothelial-MT)を介した微小血管内皮細胞由来線維芽細胞の存在を同定した。今回、Rasの直接の活性化シグナルとされるPDGFとTGF β の共刺激によるEndothelial-MT processの成立の可能性を検討した。PDGFとTGF β の共刺激は、血管内皮細胞特異的表現型の有意な発現抑制を誘導した。さらに、Ras inhibitorを用いてそれらの発現を評価した。Ras inhibitorの投与は血管内皮細胞のEndothelial-MT processの誘導を抑制したが、一旦形質転換した細胞における血管内皮細胞の表現型の回復は認めなかった。これらの知見は、早期のRasの活性化とTGF β の共刺激に対する制御がEndothelial-MTを介した血管内皮細胞由来線維芽細胞の成立を制御する治療戦略の糸口になる可能性を示した。

呼吸器組織幹細胞探索による肺線維症病態形成および組織再生機序の解明

呼吸器組織幹細胞候補としてマウス肺における標識保持細胞群の解析を行い、その幹細胞的性格を見出した。

新生マウスをプロモデオキシウリジン投与により標識し、成体において標識を保持する細胞群を検出する。

標識保持細胞群では非標識保持細胞群に比し、定常時・薬剤誘導性障害時におけるアポトーシス細胞の存在率が低く、一般的な幹細胞の特徴である抗アポトーシス能および薬剤耐性を有していることが分かった。今回検出した標識保持細胞群は既知の肺組織幹細胞とは重複せず、これまで未同定な細胞集団である可能性が示唆された。

II. サルコイドーシス

治療抵抗性サルコイドーシスに関する実態調査

サルコイドーシス患者では一般に自然経過や局所治療で寛解する症例が多いが、一部の症例でステロイド剤の全身投与が必要となる。本症ではステロイド剤に対する治療反応は比較的よいが、治療中止後の再発率が高く予後は必ずしもよいとはいえない。特に治療を加えたにも関わらず何らかの機能障害を残してしまう症例を治療抵抗性サルコイドーシスと

して実態調査を行いその頻度や臨床的な特徴を調査した。その結果こうした症例はサルコイドーシス専門医の医療機関ではおよそ9%存在しそのうち身体障害者基準を満たす障害が残った症例は2.5%であった。主たる障害としては重症不整脈が最も多く次いで視力低下、呼吸機能低下、肺線維化の進行といった障害が多く認められた。ステロイド剤に代わる代替療法としてはメソトリキサートによる治療が多く、次いでミノサイクリンなどの抗菌薬による治療が多かった。今回の結果を踏まえ新重症度分類の策定、治療指針の改訂などを行っていきたい。

サルコイドーシスにおける血清Cathepsin S濃度の臨床的意義

これまで我々はtranscriptome scanの結果からいくつかの新規遺伝子多型の意義を検討して来た。今年度は遺伝子多型から離れて、cathepsin S (CTSS)の血清濃度の診断的意義について検討した。サルコイドーシスでは、健常者および全ての疾患対照より血清CTSS値は有意に高値であった。活動性サルコイドーシス患者に対して間質性肺炎患者を鑑別対象とした場合、ROC解析ではCTSS濃度76ng/mlで最も高い正確度0.661を示し、その際の感度は74%、特異度は89%であった。血清ACE活性も当然良好な鑑別能を示し、両者を組み合わせ、健常対照者を全く含まない数値としてACE 12.5 IU/l以上、CTSS 72.9 ng/ml以上とすると、間質性肺炎を対照疾患とした活動性サルコイドーシスの診断能は、感度92%、特異度83%となり、感度の改善が図られた。以上の結果よりサルコイドーシスの診断に関して血清ACE活性は特異性を担保するものとして、CTSS濃度は感度を向上させるために、両者を補完的に利用することが有用であると考えられた。

サルコイドーシスの新診断基準による臨床調査個人票(案)の作成

新しく策定されたサルコイドーシスの診断基準では、基本的に2つ以上の臓器の病変が診断に必要とされている。また従来どおり組織診断群に臨床診断群を加えた。臓器別診断の手引きは呼吸器系、眼、心臓、皮膚、神経・筋およびその他の臓器について作成されている。今回、この新しい診断基準で難病の臨床調査個人票を作成したので提案した。

Ⅲ.びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子に関する研究

びまん性汎細気管支炎(DPB)の疾患感受性候補領域の中には、我々がクロニングした新規ムチン様遺伝子などいくつかの遺伝子が存在しているが、これらの遺伝子のヒト気道上皮細胞での役割については不明の点が多い。今年度ヒト気道上皮細胞を用いてムチン様遺伝子の発現をRT /real time PCRで検討したところ、mRNA発現が炎症刺激により誘導されることがわかった。候補領域の遺伝的多型により発現量や刺激時の発現パターンに違いがみられるのかを、今後さらに検討する必要があると思われた。

評 価

1)達成度について

研究目的で目標とした全体研究のうち、疫学研究は初年度でほぼ目標を達成した。また、急性増悪の遺伝子については、資料の収集がスタートし、収集済のものについての検索が始まっている。新しい治療法の検討ではPMX-カラムのまとめが行われ、今後新たな方向性をさぐる。新規薬剤のビルフェニドンについての調査態勢を整えた。間質性肺炎合併肺癌については、指針策定へむけての第一歩を踏み出した所である。

2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

多くの英文論文による報告が行われた。スタートしたばかりの研究が多いが、2年目の次年度にはさ

らなる成果が得られることと思われる。

3)今後の展望について

疫学研究はさらに続行し、十分に信頼性のあるデータとしていきたい。急性増悪の遺伝子解析はその結果がきわめて注目される場所であり、薬剤性肺炎の原因遺伝子へのアプローチともなる可能性がある。世界初の抗線維化薬ビルフェニドンによる治療効果の検討は、これも世界から注目される結果となろう。間質性肺炎合併肺癌については治療の手引きの策定がまたれている。

4)研究内容の効率性について

全国にわたる多くの施設により共通のテーマを追求するシステムはこういった班の存在以外にあり得ず、きわめて効率のよいものと考えられる。さらに有効に利用して発展させていく必要がある。

結 論

きわめて予後不良であり原因の不明な特発性間質性肺炎に対して、疫学、臨床像、治療、原因遺伝子、基礎的検討といった幅広い分野から集中的な研究を行った。この難病に対する研究の集中により少しずつ解明が進んでいる。さらに専門家集団の力を結集させて新たな道を開拓し、この難病に苦しむ患者さんを益することを目指していく。

また、サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎についても研究を続行していく。

調査研究班平成20年度経過報告

調査研究班平成20年度経過報告

平成20年度 厚生労働科学研究 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』第一回キックオフミーティング

日時：平成20年5月30日(金)午後14:30～16:40

場所：日本内科学会 日内会館4階会議室

開会挨拶	研究代表者 杉山幸比古
前研究班代表者挨拶	東北大学 貫和先生
本年の研究計画	議事進行 坂東 政司(事務局) 自治医科大学 坂東 政司
1. 疫学調査	
1) 特発性肺線維症の全国WEB登録	
2) 臨床調査個人票に基づく調査研究(HIPs, サルコイドーシス)	
2. 特発性肺線維症急性増悪, 薬剤性肺障害の遺伝解析とデータバンク作成	埼玉医科大学 萩原先生
3. 肺癌を合併した間質性肺炎の治療(ガイドライン作成を目指して)	東北大学 海老名先生
各個研究	議事進行 坂東(事務局)
1. HIPs	
1) 疫学	
・北海道における臨床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の疫学調査	高橋
2) 病態(基礎)	
・間質性肺炎の病態におけるスフィンゴ糖脂質の関与	高橋
・呼吸器組織幹細胞探索による肺線維症病態形成および組織再生機序の解明	松島
・細胞老化, アポトーシス及び上皮・線維芽細胞間相互作用における インテグリン-TGF- β シグナルの重要性	荒屋
・肺胞II型上皮細胞の機能からみた間質性肺炎成立機序の研究	瀬戸口
・FibroblastにおけるTNF- α 産生とTNF- α 変換酵素活性について	千田
・線維化肺患者におけるヒト末梢血単球由来fibrocyteの特徴の解析	〃
・間質性肺炎とサルコイドーシスにおけるTh17細胞の関与について	〃
・血中および線維化肺におけるYKL-40(Chitinase-like protein)	〃
・各種間質性肺炎の早期線維化巣に出現する細胞と細胞外基質	福田
・肺傷害・肺線維化へのApoEの関与についての研究	長瀬
3) 病態(臨床)・診断	
・特発性間質性肺炎の国際比較に関する研究(ATS共同研究)	吾妻
・家族性間質性肺炎の検討	十河
・線維化性特発性間質性肺炎の線維化と炎症像を反映する液性因子に関する検討	井上
・Fibrotic nonspecific interstitial pneumonia(f-NSIP)患者における運動耐容能に關与する諸指標の検討	谷口
・難治性fibrotic-NSIPの病態と治療 - IPF/UIPとの相異と類似 -	海老名
・びまん性肺胞障害に関する連続剖検例での検討	田口

- ・特発性間質性肺炎 (IIPs)における病理診断の一致率向上の試み
-ヴァーチャルスライドを使用した病理診断ソフトの開発と試用 福岡
 - ・間質性肺炎における amphiregulin 発現の検討 前山
 - ・ステロイド抵抗性間質性肺炎における P-糖蛋白質の発現の検討 坂本
 - ・びまん性肺疾患の病態における呼気濃縮液中の増殖因子測定の意義 大林
 - ・セレクチンリガンドを有する KL-6 の簡易定量測定法の開発及び
各種呼吸器疾患患者の血清における測定値の検討 服部
 - ・間質性肺炎における syndecan-4 の役割 棟方
 - ・肺気腫合併間質性肺炎の画像的検討 酒井
 - ・肺病変先行型膠原病肺の画像的検討 //
 - ・間質性肺炎における肺高血圧症の画像診断的検討 //
- 4) 治療 (基礎)**
- ・特発性肺線維症に対する PDGFR を標的とした分子標的治療の開発研究 西岡
 - ・特発性間質性肺炎における fibrocyte をターゲットにした病態解析と治療への
応用研究: CXCR4 アンタゴニスト, imatinib //
 - ・Bleomycin 誘導肺線維症における elastase 阻害薬の抗線維化作用機序 石井
 - ・マウスプレオマイシン肺臓炎モデルにおける上皮-間葉転換 (EMT) 発現と
N-acetylcysteine の抑制効果 本間
 - ・線維化メカニズムに対する治療標的の探索研究 長谷川
 - ・新規マクロライド剤による肺線維症治療薬の開発 吾妻
 - ・プレオマイシン (BLM) 肺線維化モデルにおけるソマトスタチンアナログの
効果に関する検討 細野・坂東
- 5) 治療 (臨床)**
- ・外科的生検確定 fibrosing interstitial pneumonia 症例に対する
少量ステロイドとシクロスポリン A の前向き検討 菅
 - ・IIP 患者の手術時における急性増悪の予防的治療に関する実態調査と
予防的治療の有効性および安全性の検討 宮本
 - ・抗真菌剤の併用を必要とする間質性肺炎症例に対するシクロスポリン
(CsA) の至適投与量調節に関する検討 宇留賀
 - ・放射線肺臓炎予防における N-アセチルシステイン (NAC) 吸入の有用性の検討 磯部
 - ・肺高血圧合併間質性肺炎におけるエンドセリン拮抗薬の効果 瀬戸口
- 2. 慢性過敏性肺炎**
- ・慢性過敏性肺炎の病態解明-肺局所における原因抗原の局在と樹状細胞との関連- 稲瀬
- 3. サルコイドーシス**
- ・サルコイドーシスにおける LRAP および CTSS の蛋白発現に関する研究 山口 (悦)
 - ・サルコイドーシス病態における樹状細胞の役割 石井
 - ・肺肉芽腫モデルの作成とその制御に向けた治療研究 西岡
 - ・サルコイドーシス症例における気道病変の画像, 生理学的評価と,
吸入ステロイド薬の効果についての検討 三嶋

- ・サルコイドーシスの重症度分類の策定 杉崎
- ・治療抵抗性サルコイドーシスの実態と代替療法 //
- ・抗生物質治療の有効性と治療適応について //
- ・新診断基準の英文化 山口(哲)
- ・肺サルコイドーシスに対するステロイド治療方法の検証と確立 //
- ・肺サルコイドーシスにおける Pacnes の検討 //
- ・主に皮膚、筋肉サルコイドーシスに対する抗菌剤治療 //
- ・サルコイドーシス「全身症状」の調査研究 //
- (・間質性肺炎とサルコイドーシスにおける Th17細胞の関与について) 千田
- (・血中および線維化肺における YKL-40(Chitinase-like protein)) //

4. DPB, BO

- ・びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究 慶長
- ・閉塞性細気管支炎の病理形態学的ならびに免疫組織学的特徴 杉野
- ・骨髄移植後の非感染性肺合併症の画像診断的検討 酒井

連絡事項

坂東 政司

閉会挨拶

研究代表者 杉山幸比古

第77回 間質性肺疾患研究会

日 時：2008年6月27日(金)午後1:00～5:30

会 場：アステラス製薬株式会社 本社2階ホール

世話人：埼玉医科大学病院呼吸器内科 金澤 實

主 題：喫煙者に見られる気腫化を伴う間質性肺炎

第1部：症例

司会：神奈川県立循環器・呼吸器病センター 小倉 高志

1. 気腫性病変を合併し肺容積減少が軽度であった特発性肺線維症の2例
虎の門病院呼吸器センター内科¹⁾、東邦大学大森病院呼吸器内科²⁾
順天堂大学病理学第1講座³⁾
○宮本 篤¹⁾、宇留賀公紀¹⁾、榎本 崇宏¹⁾、諸川 納早¹⁾、岸 一馬¹⁾、
本間 栄²⁾、齋木 茂樹³⁾、吉村 邦彦¹⁾
2. 喫煙関連間質性肺疾患に合併した慢性壊死性肺アスペルギルス症(CNPA)にポリコナゾールが奏効し、
続発した肺小細胞癌の治療が可能であった一例
埼玉医科大学病院呼吸器内科
○内田 由佳、山口 剛史、佐藤 長人、大谷 秀雄、小山 信之、永田 真、
萩原 弘一、金澤 實
3. 喫煙者に発症、多発嚢胞を伴い細胞性間質性肺炎とUIP類似病変の混在を認めた間質性肺炎の1例
NHO姫路医療センター¹⁾、天理よろづ相談所病院病理²⁾
○塚本 宏壮¹⁾、勝田 倫子¹⁾、三村 一行¹⁾、後藤 孝吉¹⁾、渡部 悦子¹⁾、岡田 秀明¹⁾、
田畑 寿子¹⁾、宮川 倫子¹⁾、真弓哲一郎¹⁾、守本 明枝¹⁾、佐々木 信¹⁾、河村 哲治¹⁾、