

200936031A

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

平成 21 年度研究報告書

平成 22 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 21 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21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21年度研究— 3

研究代表者 杉山幸比古

研究班平成21年度経過報告 15

部会・部門報告

PMX部会 33

吾妻安良太

IP合併肺癌の治療指針策定部会 35

海老名雅仁

特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と治療関連急性増悪に関する実態調査..... 38

弦間 昭彦, 峯岸 裕司

IIPs「診断と治療の手引き」の改訂準備部会 41

本間 栄

急性増悪部会..... 44

田口 善夫

膠原病肺部会..... 45

千田 金吾

慢性過敏性肺炎部会..... 47

稲瀬 直彦

在宅酸素療法・リハビリテーション部会..... 49

谷口 博之

画像部会..... 50

酒井 文和

サルコイドーシス部門..... 52

千田 金吾

A. 特発性間質性肺炎

I. 重点項目

(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調査(北海道 study) 59

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 69

坂東 政司 他

(2) 急性増悪の解明（遺伝子の解析）	
薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪に関する遺伝学的研究……………	77
	萩原 弘一
(3) 新しい治療法の検討	
間質性肺炎の急性増悪に対するPMX治療-IPFの後ろ向き解析と今後の展望- ……	85
	吾妻安良太 他
早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究 ……	93
	本間 栄 他
(4) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定	
本年度の活動報告と今後の方向性について……………	101
	海老名雅仁
特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と治療関連急性増悪に関する実態調査……………	105
	弦間 昭彦 他
(5) ガイドラインとしての「手引き」改訂	
「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版 ……	111
	本間 栄 他
II. 臨床像に関する研究	
特発性肺線維症急性増悪の病理学的解析……………	117
	福田 悠 他
外科的肺生検を施行した肺気腫合併間質性肺炎の病理学的検討……………	123
	小倉 高志 他
間質性肺炎の遺伝子発現プロファイルの解析と臨床応用……………	131
	服部 登 他
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……………	137
	大林 王司 他
特発性肺線維症における日米重症度分類の比較……………	141
	杉野 圭史 他
ATS-ERS02診断基準によるリンパ球性間質性肺炎(lymphocytic interstitial pneumonia(LIP))のCT所見. ……	147
	上甲 剛
当院における間質性肺炎合併進行期原発性肺癌の治療成績……………	151
	宮本 篤 他
特発性NSIPにおけるUCTD診断の臨床的意義に関する検討 ……	157
	千田 金吾 他
外科的肺生検確定線維性間質性肺炎に対する少量ステロイドおよびシクロスポリンA併用療法の 前向き検討：長期効果について……………	165
	廣重 滋夫 他
非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果 ……	169
	瀬戸口靖弘 他
線維化性特発性間質性肺炎(UIP, NSIP)の高分解能CT所見：肺気腫合併の影響 ……	175
	井上 義一 他
特発性間質性肺炎に潜在するARS抗体症候群の疫学と臨床所見に関する検討 ……	179
	半田 知宏 他

イムノキャップ特異IgGキットを用いたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体値のカットオフ値の検討	187	羽白 高 他
慢性過敏性肺炎の全国疫学調査	191	稲瀬 直彦 他
特発性肺線維症における肺動脈圧の予後に与える意義	195	谷口 博之 他
特発性肺線維症に対する酸素療法・リハビリテーションのアンケート調査の解析結果報告	199	谷口 博之 他
Fibrosing IP 診断一致度の現状把握	207	福岡 順也 他
リンパ路に沿った吸入物質沈着の二次小葉内分布は上肺野と下肺野で異なる	213	江頭 玲子 他

Ⅲ. 基礎的研究

IPFにおける上皮細胞老化について	223	荒屋 潤 他
ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおけるPDGFレセプター α , β 阻害抗体の抗線維化効果	229	西岡 安彦 他
シリカによる慢性肺線維化モデル確立のための長期検討	235	長瀬 洋之 他
Bax 標的 siRNA によるブレオマイシン肺臓炎マウスモデル抑制の検討	241	前山 隆茂 他
マウス肺標識保持細胞によるニッチ形成およびII型肺胞上皮細胞との空間的関連性の解析	245	西脇 徹 他
びまん性肺疾患における肺の免疫学的恒常性維持に関するCD40分子の役割	253	長谷川好規
血管抑制因子 vasohibin の線維化病態における役割	257	海老名雅仁 他
ブ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機序	263	武政 聡浩 他

B. サルコイドーシス

サルコイドーシスにおける syndecan-4 の役割	273	谷野 功典 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	279	山口 悦郎
ガレクチン9-Tim-3回路によるTh1免疫反応の調節異常とサルコイドーシス	287	古川あすか 他
サルコイドーシスにおける代替治療について	295	杉崎 勝教 他
サルコイドーシスの抗菌薬治療	299	山口 陽子, 山口 哲生 他

C. 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研究.....	307
	土方美奈子 他
研究成果の刊行に関する一覧表	313

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21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	教 授
〃	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オサイエンス研究部 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	岸 一 馬	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	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
〃	弦 間 昭 彦	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	上 甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線科	部 長
〃	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

總括研究報告
——平成21年度研究——

平成21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、慢性過敏性肺炎、びまん性汎細気管支炎、閉塞性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、治療および病因論を含めた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の確立を目指している。さらにガイドライン等の発行を通して難病に苦しむ多くの国民の健康とQOLの改善に役立てることを研究の目的としている。

〈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とする。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。

また、本年度から班組織の中に以下にあげるような部会組織を作り、各部会に部会長及び数名の部会員をおいて、さらに重点的な項目についてより機動性、横断性をもって成果をあげることを企画し、こ

れをスタートさせた。設置された部会および部会長は、①ピルフェニドン検証部会(杉山幸比古)②PMX部会(吾妻安良太)③IP合併肺癌の治療指針策定部会(海老名雅仁)④IIPs「診断と治療の手引き」の改訂準備部会(本間栄)⑤急性増悪部会(田口善夫)⑥膠原病肺病部会(千田金吾)⑦慢性過敏性肺炎部会(稲瀬直彦)⑧在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)⑨画像部会(酒井文和)である。

〈研究の要旨〉

A. 特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia ; IIPs)

今年度は重点研究として、(1)疫学的研究 (2)急性増悪の解明(遺伝子の解析) (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策定 (5)ガイドラインとしての「手引き」改訂の5つをあげて、これに重点的に取り組んだ。

(1) 疫学的研究

従来、部分的で小規模な研究しか行われておらず、日本全体としてIIPs、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis:IPF)患者がどれ位存在するのかが不明であった。昨年度、北海道地区をモデルとして大規模で信頼性の高いstudyが行われ、日本全体としてIIPsが約1万5千人、IPFがおそらく1万数千人存在することが初めて明らかとなった。今年度はさらに、モデル地区北海道で予後の解析が行われ、IPFの生存中央値は初診時から61ヶ月であることが示され、また死亡原因として急性増悪が最も多く45%であることが示された。

また、貫和班でスタートしたWEB登録については、5年が経過し、新規登録が終了予定(2010年3月)である。これまで全国19施設から登録され、IPFが73%、内53%が重症度I・II度である。今後、

WEB情報の詳細な解析を予定している。

(2)急性増悪の解明(遺伝子の解析)

遺伝子解析のエキスパートである埼玉医大萩原教授を中心とするきわめてユニークな研究で、全国の班員からIPF急性増悪例と薬剤性肺障害例のサンプルを採集している。現在、急性増悪69例、薬剤障害59例のサンプルが収集され、全ゲノムハプロタイプ解析が行われる予定である。この研究により急性増悪および日本人に多い重症薬剤性肺障害の原因遺伝子解明が期待される。

(3)新しい治療法の検討

i)ピルフェニドン

日本発、世界初の抗線維化薬ピルフェニドンがIPF治療薬として発売されて1年余が経過した。班として、構成施設に依頼して市販後の呼吸機能変化を中心とした予後調査を行っており、現在93例のデータが回収され、解析中である。第Ⅲ相試験の後解析とあわせ、どのような例で最もピルフェニドンの効果があるのかを明らかにする予定である。

ii)急性増悪に対するPMX治療

IPFの急性増悪に対して、PMX-DHP吸着療法の有用性を多施設後ろ向きで解析した。140例の解析により、PMX後P/F値の改善がみられた例では、発症1ヶ月後の生存率の改善がみられ、これをふまえて、今後前向き無作為化試験の企画が進行している。

iii)N-アセチルシステイン(NAC)

H16年度の工藤班でスタートしたNAC吸入療法の結果がまとめられ、%FVCが95%未満および%DLcoが55%未満の層別解析においてNAC群がFVC変化量で良好の結果であった。この結果はNACのIPF治療薬としての有用性を示すものといえる。今後ピルフェニドン+NACの併用療法なども十分、考慮できるものと考えられる。

(4)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

IIPs合併肺癌の手術時の急性増悪の問題、化学療法時の薬剤性肺炎の問題、放射線照射時の急性増悪の問題がある。本年度は、第79回間質性肺疾患研究会が外科手術後の急性増悪を主題に行われた。ま

た、日本医大弦間教授により全国アンケート調査が行われ、IIP合併肺癌の初回化学療法の有力な候補レジメンとしてカルボプラチン+パクリタキセル、プラチナ製剤+エトポシド併用療法があげられた。今後さらに詳しい検討を重ねていく予定である。

(5)ガイドラインとしての「手引き」改訂

2004年に「特発性間質性肺炎・診断と治療の手引き」が刊行されてから既に5年以上が経過した。この間、特にピルフェニドンを中心とした治療の進歩があり、早急な「手引き」改訂が望まれている。この5年余の進歩を入れた改訂版の原稿が既に2010年2月末に締め切られており、3月に改訂のためのレビューワー選定と依頼が予定されている。最終的に2010年11月刊行を予定している。

その他、新設された各部会を中心に、各テーマについて活発な研究が行われている。詳細な内容については各部会報告を参照されたい。特に画像部会においてはIPFの臨床診断に重要なHRCT上での「蜂巢肺」について放射線学会、呼吸器学会を合わせた検討が予定されており、将来的にはアトラス発行も視野に入れている。

B.サルコイドーシス

サルコイドーシスに関しては、一部にきわめて難治な例が経験されており、多臓器に病変がわたることとあいまって患者のQOLの大きな障害が招来されている。こういった例を中心に、従来の経口ステロイド治療に加えて、吸入ステロイド治療、抗菌薬による治療、免疫抑制剤による治療が考えられている。今後、こういった治療の有用性についてさらに検討が必要である。

C.びまん性汎細気管支炎その他

従来からのびまん性汎細気管支炎の責任遺伝子の研究が続けられている。また、新たに間質性肺炎関連として慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が行われ、10施設から165例が集積され、解析が進められている。また、稀な疾患ではあるが、きわめて難治である閉塞性細気管支炎についても研究を進めている。

〈研究結果および考察〉

A. 特発性間質性肺炎

I. 重点項目

(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調査(北海道 Study)

昨年度に引き続き平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床個人調査票を用いて疫学調査を行った。北海道は他の都府県と異なり、I度からIV度の全ての重症度で申請を受理し、診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。このような背景から、北海道ではIPFの実態を正確に把握できる。昨年は、特発性間質性肺炎(IIPs)の北海道における有病率(2008年8月時点)は10万人対11.8人であり、全国調査の約3.6倍存在することを報告した。今年度は各医療機関に予後調査票を送付し、結果の解析を行った。その結果、IPFの生存中央値は初診時から61ヶ月であった。またIPFの死亡原因として急性増悪が最も多く45%を占めた。予後因子としては、年齢の高い群、ばち状指を認める群、安静時PaO₂の低い群、%VCの低い群、%DLcoの低い群、BAL中好中球比の高い群で、いずれも予後が悪く、有意な差を認めた。

・ 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

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の自然経過や治療内容・効果などの臨床情報を全国から集積し、IIPs診療に関する実態把握を目的としたWEB登録が開始され5年が経過した。2010年1月までの新規登録症例は412例で、本年度の新規登録症例は62例であった。新規登録は2010年3月で終了予定である。今後は、追跡登録症例数が年を経るごとに減少傾向にあるため、死亡例を含めさらなる入力徹底が重要であると考えられる。また、これまでに集積されたWEB登録症例の特徴として、1) 全国19施設からの症例登録、2) IPFが72.8%を占め、かつ52.7%が重症度I・II度、3) NSIPも78例登録、4) ピルフェニドンによる治療症例が40例、などがあげられ、種々の観点からのデータ解析を検討すべきであると思われる。

(2) 急性増悪の解明(遺伝子の解析)

・ 特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害に関する遺伝子の解析

本研究は、薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪に関する遺伝因子の同定を目的としている。近年、日本人肺の脆弱性が指摘されている。(1) 薬剤性肺障害が他国(西洋や他のアジア人)より高頻度で見られ、高率に致死的な経過をたどること、(2) 肺線維症を有する患者で他国より高頻度に急性増悪が起り、高い致死率を示すと推定されることが典型例である。薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に関する遺伝因子は多数あると想定されるが、その中でも特に強く関与する遺伝因子を1つ想定すると、民族差を説明しやすい。この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が関与しているという「common disease-common variant-common origin仮説」がある。本研究では、(1) 薬剤性肺障害に関する遺伝因子が「common disease-common variant-common origin仮説」に従い日本人に広がった、(2) 特発性肺線維症急性増悪に関する遺伝因子も「common disease-common variant-common origin仮説」に従い日本人に広がった、という作業仮説にて研究を行っている。

サンプル採集は、薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪が疑われる呼吸器疾患患者より、末梢血リンパ球を採取、DNAを分離するとともに、EBウイルスを感染させてB細胞を不死化し、再度のDNA調整に備えている。2010年1月現在での収集症例数はIIPs + IPF急性増悪 69症例、薬剤性肺障害 59症例、うちイレッサ+タルセバ 18症例である。

まず少数例から行なえる候補遺伝子解析を行った。AKT1, BAD, BCL2, BCL2L1, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PDPK1の全exonを2名のイレッサ肺障害患者で検索したが、遺伝子異常は認められなかった。

次に、薬剤性肺障害6名の患者のうち、4名以上で欠失している可能性がある部位を検出した。これらの領域に遺伝子が存在するか否かは、今後検討して行くべき課題である。

今後サンプル収集を継続し、全ゲノムハプロタイプ解析による包括的解析を行う予定である。

(3)新しい治療法の検討

・新規抗線維化薬ピルフェニドンの検証

日本発で世界初の抗線維化薬ピルフェニドンが市販されて、既に1年以上が経過している。そこで班の施設に依頼して、市販後の短期的・長期的効果について検討を企画した。17施設より参加申し込みがあり、130例近くが登録され、現在93例のデータが回収された。今後、これらのデータを解析し、ピルフェニドンがどういった患者に最も効果があるのかを検討し、新しい薬剤ピルフェニドンの位置づけ、効果的な使用法の確立につなげたい。

・間質性肺炎の急性増悪に対するPMX治療

—IPFの後ろ向き解析と今後の展望—

特発性肺線維症の急性増悪に対するPMX-DHP吸着療法の有用性を多施設後ろ向き研究により解析した。その結果、従来の報告と比較してPMX療法施行前後でP/F比値の改善が見られた症例では発症1か月後の生存率の改善が見込まれた。前向き無作為化臨床試験を企画する価値が高いと考えられた。

・早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究

本研究はH16年度厚生労働科学研究「特発性間質性肺炎の画期的治療法に関する臨床研究」(班長:工藤翔二)として計画された。早期の特発性肺線維症(IPF)を対象とし、N-アセチルシステイン(NAC)単独吸入療法の有効性および安全性を無治療群を対照として検討した。試験デザイン:中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験。主要評価項目:努力肺活量(FVC)の投与開始前から48週間の変化量、変化率および安定率。症例数:NAC吸入群(A群):50例、無治療群(B群):50例。選択基準(抜粋)1)年齢が50歳以上80歳未満。2)HRCTで肺底部胸膜直下優位に軽度の蜂巣肺、緩徐な発症、3ヶ月以上の経過、両側肺野の捻髪音を有し、未治療のIPF。3)重症度がI度もしくはII度、かつ6分間歩行試験時の最低SpO₂が90%以上。全国27施設より100例が登録され、PPS適格例A群38例、B群38例であった。FVCの経時的(0,12,24,36,48週)変化は全体では2群間に有意差はなかったが、%FVCが95%未満(p = 0.0213)およびDLcoが55%未満(p = 0.0086)の層別解析においてA群の方がB

群より良好であった(FVC平均値差;前者:0.12L/48W,後者:0.17L/48W)。有害事象は3例で、本試験とは因果関係なしと判断された。本結果はIPFの治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。

(4)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

・特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現状と治療関連急性増悪に関する実態調査

特発性間質性肺炎には、高頻度に肺癌が合併し、肺癌の最も一般的な合併症の一つでもある。一方で、特発性間質性肺炎合併肺癌に対する抗がん治療を行う上で、治療に関連した特発性間質性肺炎の急性増悪は、重要な問題として認識されている。特に進行期肺癌の場合、化学療法の効果は限定的であり、治療に関連した急性増悪のリスクがあっても特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対して化学療法が予後に寄与できるのか、については一定の見解はない。実際の治療関連急性増悪の発症率、症例や抗悪性腫瘍薬の選択についてもエビデンスが乏しく、臨床の現場では、その指針となる研究報告が望まれている。我々は、本病態を有する症例に対して、具体的にどの様な抗悪性腫瘍薬が使用されているのか、化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は実際どの程度なのか、を明らかにすること、さらには、治療戦略の一つとして、安全性が高く、有効性のある化学療法レジメンの候補を検証することを目的に実態調査を計画した。びまん性肺疾患に関する調査研究班の分担者および協力者の所属施設に対して、特発性間質性肺炎合併進行肺癌の初回化学療法の実施状況についてアンケート調査を行った。全国19施設より396症例の化学療法レジメンと急性増悪の有無について回答が得られた。このなかで治療関連急性増悪と診断されたのが、52例(13.1%)であった。頻用されていた化学療法レジメンでは、カルボプラチン+パクリタキセル、プラチナ製剤+エトポシドが各々、140例(35.4%)、120例(30.3%)であった。急性増悪の発症率は、それぞれ8.6%、5.8%であった。その他、ビノレルビン、ドセタキセルの使用頻度が比較的高率であった。本検討から、使用実績、急性増悪の発症頻度および肺癌に対する有効性を考慮するとカルボプラチン+パクリタキセルおよびプラチナ製剤+エトポシド併用療法が特発性間質性肺炎合併肺

癌の初回化学療法の有力な候補レジメンと考えられた。今後、レジメンを上記に絞って追加調査を行い、治療適応、急性増悪の危険因子の検討を行う。

(5) ガイドラインとしての「手引き」改訂

・特発性間質性肺炎診断と治療の手引き第2版

この「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」は、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が、今日における特発性間質性肺炎の正しい理解を進め、臨床における診断・治療の指針となるよう、厚生科学研究特定疾患対策事業びまん性肺疾患研究班との共同で作成した物である。初版発行(2004年9月)から5年以上が経過しており、特に最近の治療の進歩を中心に盛り込み、早い時期の改訂版発行を目指す。本書は日本における手引きであり、日本の実情を反映するものとする。

II. 臨床像に関する研究

・特発性肺線維症(IPF)急性増悪の病理学的解析

IPFにみられる急性増悪の病理学的詳細は明らかではない。剖検例15例で、臨床経過、治療、病理所見を検討した。増悪から死亡までの期間は3日から6ヶ月で、増悪のきっかけは、不明7例、感染症関連3例、心筋梗塞および、または手術操作3例、手術および放射線治療1例、抗癌剤投与1例であった。1)全例で臨床病期に一致したDAD所見がみられた。2)ポリープ型線維化が5例で目立ったが、リング状線維化への移行像、肺胞上皮・毛細血管再生不良、筋線維芽細胞化、TIMP優位など、OPとは異なりDADの一所見と理解された。3)DADに加え、線維芽細胞巢(FF)が約半数で顕著であり、同様に蜂巢肺部のFFがみられた。IPFとしての活動性が強い症例が多いと判断された。

・外科的肺生検を施行した肺気腫合併間質性肺炎の病理学的検討

肺気腫合併間質性肺炎が最近注目されているが、その間質性肺炎の組織パターンは明らかにされていない。目的：肺気腫合併間質性肺炎の病理像を明らかにすること。組織パターンを明らかにすることはSRILにおける治療ならびに予後の点から重要なこと。方法：当院で外科的肺生検を施行しえた肺気腫合併の間質性肺炎症例70例の臨床像や病理

学的特徴をretrospectiveに解析した。結果：間質性肺炎のパターン分類では、UIP pattern 37例(52.9%)、NSIP pattern 17例(24.3%)、RB-ILD pattern 4例(5.7%)、DIP pattern 2例(2.9%)、分類不能10例(14.3%)であった。結語：UIPパターンを50%で認めた。25%の症例をNSIPパターンとしたが、気腔の拡大を伴う線維化(AEF)との鑑別が重要である。Report of an American Thoracic Society Projectで特定されたNSIPの特徴は、中年女性の非喫煙者であり、喫煙者のNSIPもそのsubgroupになりうるか検討が必要である。

・線維化性特発性間質性肺炎(UIP, NSIP)の高分解能CT所見

線維化性特発性間質性肺炎(IIPs)の高分解能CT(HRCT)画像診断に、肺気腫の合併の及ぼす影響を明らかにするため、外科的肺生検でusual interstitial pneumonia (UIP) pattern, nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) patternと診断されたIIPs 96名の高分解能CTについて気腫合併の影響を解析した。肺気腫非合併UIPとNSIPでは多くの所見で有意差を認めた。それに比べて肺気腫合併UIPと合併NSIPで有意差認めたのは、extent of ground-glass attenuation, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratio, subpleural sparing, traction bronchiolectasisと僅かであった。Receiver-operator curveによる解析で、気腫合併例でUIPとNSIPを鑑別する良い指標はtraction bronchiectasis, reticular opacity-to-ground-glass opacity ratioであった。

・間質性肺炎の遺伝子発現プロファイルの解析と臨床応用

今回我々は間質性肺炎における遺伝子的特徴を知ることがを目的に、疾患肺から抽出したmRNAを用いてマイクロアレイによる網羅的遺伝子発現解析を行った。その上で、間質性肺炎の疾患間に遺伝子的差異を見出せるかを検証し、更に治療標的分子や新規診断マーカーを同定することを試みた。臨床病理学的に診断された特発性間質性肺炎(IPF/UIP)7症例、非特異的間質性肺炎(NSIP)4症例、慢性過敏性肺炎(CHP)9症例の患者の肺生検検体を用いてマイクロアレイを施行し、まずこれらの間質性肺炎症例において正常肺に対して高レベルに発現上昇する遺

伝子群を多数同定した。これらの発現上昇遺伝子群は、間質性肺炎の遺伝子的特徴が示されており、病態の解明に有用な情報であると考え解析した。さらに、発現上昇遺伝子には膜、分泌蛋白をコードする遺伝子が多数含まれており、間質性肺炎の有望なマーカーあるいは治療標的となりうる遺伝子と考えられ、その発現を Real-time PCR法により確認した。次に、UIPとNSIP、UIPとCHP間でクラスター解析を行い、UIPとCHP間で発現に差異を認める遺伝子群を同定した。これら遺伝子群はそれぞれの疾患の遺伝子的特徴を示していると考えられ、鑑別診断における有望なマーカー候補になりうる可能性があると思われる。

・ 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。健常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。昨年度は気管支喘息患者との対比を主に検討した。本年度は、喫煙コントロールを加え検討した。各サイトカインなど各種変数と画像所見や呼吸機能検査、KL-6値などとの相関の検討、びまん性肺疾患とくにIIPsにおけるEBC中の増殖因子測定の実用性と意義について検討した。またNSIP症例・過敏性肺炎で画像・自覚症状の改善がEBCの低下に反映する症例を認め、EBCの治療モニターとしての可能性が予想された。

・ 特発性肺線維症における日米重症度分類の比較

【目的】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)の日米重症度分類で乖離を認める症例に関して、臨床的特徴を明らかにする。

【対象および方法】過去6年間で当科に入院したIPF患者40例中、本邦の重症度分類でI度かつ米国の重症度分類でmildであったA群(n=12例)と、重症度I度でありながらmoderateあるいはsevereであったB群(10例)の2群に分けて、臨床、画像、予後を比較検討した。さらにA群と重症度I度かつsevereであったC群(6例)との2群についても同様に比較検討した。

【結果】本邦の重症度I度22例における米国の重症度はmild/moderate/severe: 12/4/6例で乖離が認められた。一方、重症度III度の9例はmoderate/severe: 2/7例、IV度の7例はいずれもsevereと判定され、乖離は認められなかった。性別、年齢はA群、B群(M/F: 8/2例、72.0±5.1歳、C群で3群間に年齢の差はみられなかった。B群は、A群に比べて有意にLowest SpO₂が低値、 Δ SpO₂が高値、%が低値であった。さらにC群は、A群に比べて有意にHugh-Jones score、推定収縮期肺動脈圧、SpO₂、Borg scale、GGO scoreが高値、%FVC、%DLcoが低値であった。A群とB群の予後に有意差は認められなかったが、C群ではA群に比して有意に予後不良であった。

【結論】本邦の重症度I度に相当する症例の中には、米国分類の中等～重症例も多く含まれており、今後、重症度の分類基準の再考が必要と考えられる。

・ ATS-ERS02診断基準によるリンパ球性間質性肺炎(LIP)のCT所見

ATS-ERS 02consensus classificationでは、LIPはリンパ球が高度に肺胞隔壁へ浸潤した病態と定義された。従来LIPと疾患されたものの多くは、diffuse lymphoid hyperplasia (DLH)と別扱いせざるを得なくなった。本研究では新分類に即したLIPのCT像を解析した。ATS-ERS02基準によるLIPのCT像の特徴は下肺野優位のすりガラス影であり、cellular NSIPとの鑑別が問題となる。

・ 虎の門病院における間質性肺炎合併進行期原発性肺癌の治療成績

【背景】間質性肺炎合併肺癌の抗癌剤による治療

成績の報告は僅少である。[目的] 間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の結果を後向きに検討する。[方法] 2003年から2009年に当院で経験した間質性肺炎合併肺癌患者22例(男性19例, 女性3例, 年齢中央値68歳)を対象とし, KL-6, SP-D等の線維化マーカー, 使用されたレジメン, 奏功率, 予後・副作用などを検討した。[結果] 肺癌の組織型は, 腺癌・扁平上皮癌各8例, 小細胞癌・大細胞神経内分泌癌各2例, その他2例で, KL-6の平均値は801 U/mL, SP-D 184 ng/mLであった。肺癌の治療は化学療法単独が21例(平均2.8レジメン), 化学放射線療法が1例であった。一次治療としてカルボプラチン併用療法が19例に実施された。一次治療の奏功率は27.3%, 生存期間中央値は328日, 1年生存率は40.7%であった。一次治療後に間質性肺炎の急性増悪は2例(9.1%)に発症したが, 全治療経過中では7例(31.8%)に認められ, 5例が急性増悪により死亡した(死亡率71.4%)。[結論] 間質性肺炎合併肺癌に対して化学療法は有効であるが間質性肺炎急性増悪のリスクが高い。

・ 特発性NSIPにおけるUCTD診断の臨床的意義についての検討

研究要旨: 特発性NSIP (non-specific interstitial pneumonia) は, 現在, 特発性間質性肺炎における独立した疾患として認識されてきている。一方で, Kinderらは特発性NSIPの多くがUCTD (undifferentiated connective tissue disease) の診断基準を満たしており, 特発性NSIPはUCTDの肺病変であると提唱している。今回, KinderらのUCTD診断基準を用いて, 自験の特発性NSIPにおけるUCTDの頻度を明らかにし, さらに, 診断基準を満たす症例と満たさない症例との臨床像について比較検討した。結果は, 特発性NSIP 47例中22例(47%)がUCTDの診断基準を満たした。また, UCTD-NSIPの方がBAL中リンパ球分画の有意な高値を示し($P<0.05$), CD4/8比率の有意な低値($P<0.05$)を示した。予後はUCTD-NSIPの方が良好であり($P<0.01$), UCTDの診断は特発性NSIPの独立した予後規定因子であった。

・ 外科的肺生検(VATS)確定線維性間質性肺炎に対する少量ステロイド(PSL)およびシクロスポリン

A(CsA)併用療法の前向き検討: 長期効果について

A 研究目的

一昨年われわれは線維性間質性肺炎において少量ステロイドとシクロスポリンA(CsA)の併用療法はf-NSIPに対して効果的であることを報告した。今回, 症例の蓄積と観察期間の延長を行い, 線維性間質性肺炎における治療反応性がCRP diagnosisの臨床指標となるかを明らかにすること。

B 研究方法

2004/10/1よりVATS肺生検にて診断された線維性間質性肺炎33症例のうち, PSL10mg/日とCsA2-3mg/kg/日にて前向き一律に治療開始後6ヶ月以上経過した20症例, 2名の病理医の診断に基づく診断確定群(全例fNSIP 8症例), 診断未確定群(UIP/fNSIP診断困難例12症例)に分け, その治療反応性を, 肺機能(% VC, % FVC, % DLCO), KL-6, ATS/ERSガイドラインによる効果判定基準で評価した。

C 研究結果

診断確定群は, 治療前後でKL-6の有意な改善($P<0.05$)を示し, 効果判定基準で改善, もしくは不変が87.5%を占めた。診断未確定群では, 治療前後で有意な改善なく, 効果判定基準で悪化が58%を占めた。

・ 非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果の研究

本研究は, 当科で経験した非敗血症性急性肺傷害に対するPMXの効果を検討した。非敗血症性急性肺傷害6例, うち特発性間質性肺炎3例, 薬剤性肺障害2例, ANCA関連1例でステロイドパルス療法後にPMX治療を行い, 一時的なP/F ratio, KL-6, IL-6, HMGB1等の改善は認めたが, 結果的には1ヶ月以内に全例死亡の転機をたどった。これまで報告された文献症例を含め検討したところ, 生存者, 非生存者を分ける有効なパラメータは明らかにできなかった。したがって, 非敗血症性の急性肺障害についてのPMX療法については, 適応症例の条件, 各種臨床症状, 血液等の生物学的パラメータをあらかじめ決定した上で前向き検討を実施する必要があると考えられた。

Ⅲ. 基礎的研究

・ IPFにおける上皮細胞老化について

特発性肺線維症(IPF)では肺胞構造改変領域を中心にbronchiolizationなど異常な再生上皮を認め、これが肺の線維化に関わっている可能性がある。加齢はIPFの重要な危険因子であり、テロメア長の短縮がIPFの肺胞上皮細胞で報告されている。肺線維化進展の中心的役割を果たすtransforming growth factor (TGF)- β は上皮細胞に対して、細胞老化を誘導する。近年細胞老化と関連するsirtuin familyが同定され、そのうちSIRT6のノックアウトマウスは早老症様の表現型を呈する。今回我々はIPF肺では上皮細胞の老化亢進を認め、in vitroの検討からTGF- β が気道上皮細胞老化促進からinterleukin (IL)-1 β 分泌による異常なepithelial-mesenchymal interactionを介して線維化病態に関与し、SIRT6がその過程に抑制的に働くことを明らかにした。本検討により、上皮細胞老化がIPFの病態に関与している可能性が示唆された。

・ IPFの線維化と血管

特発性肺線維症(IPF)患者肺においては線維化病変において毛細血管が消失すると同時に、その周辺には血管増殖病変があることを以前報告した(Ebina M, et al. 2004)。本年度の研究では、小葉間隔壁および胸膜下組織の線維化において血管が消失する機序としてVEGF刺激に応じて血管内皮細胞で誘導される血管新生抑制因子であるVasohibin-1(VASH 1)の役割に注目した。IPF患者肺におけるVASH1発現を免疫組織染色にて検討したところ、VASH1が線維化病変周辺の毛細血管増殖病変の血管内皮細胞のみならず線維芽細胞巢の筋線維芽細胞に発現することを確認した。TGF- β 1により分化誘導した3種のヒト胎児肺由来筋線維芽細胞からVASH1タンパク発現が亢進し、さらに培養上清中のVASH1増加したことから、筋線維芽細胞がVASH1を産生および分泌していること確認した。VASH1遺伝子の発現を抑制したところ、定常状態で α SMAタンパク発現量が著明に増加し、TGF- β 1刺激後にはさらに顕著な α SMAの発現亢進を認めた。これらの結果からVASH1は線維化病態において血管抑制作用のみならず線維化過程を制御している可能性が初めて示された。

・ ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおけるPDGFレセプター α , β 阻害抗体の抗線維化効果

イマチニブはPDGFレセプター α , β 両者のリン酸化阻害を介して、ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスに対する抗線維化作用を発揮する。最近の報告ではイマチニブのヒトIPFに対する治療効果は証明されず、PDGFレセプターを介した治療戦略には更なる検討が必要と考えられる。肺線維症におけるPDGFR- α , β の詳細な役割は明らかでない。今回我々はPDGFR- α , β に特異的阻害抗体であるAPA5, APB5を用いてブレオマイシン肺線維症モデルにおける抗線維化効果を検討した。【方法】APA5, APB5はPDGF-AA, BBによって誘発されるマウス肺線維芽細胞の増殖を抑制した。ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスを用いて、APA5, APB5の抗線維化効果を検証した。【結果】マウス肺線維芽細胞のPDGF-AA, BBによる増殖作用を、APA5, APB5は特異的に抑制した。ブレオマイシン誘発肺線維症は、APB5投与群で有意に抑制された。

・ シリカによる慢性肺線維化モデル確立のための長期検討

特発性肺線維症は緩徐に進行する線維化を特徴とするが、病態解析のための動物モデルは十分には確立していない。シリカによる肺線維症モデルは、緩徐に進行する線維化を示す点で有用なモデルとなる可能性があるが、長期の時系列的な病態変化、特に局所液性因子については十分に検討されていない。慢性肺線維化モデルを確立する目的で、C57/BL6jマウスにシリカを点鼻投与し、1-24週後に解析した。肺病変は、炎症細胞浸潤、ヒドロキシプロリン増加、組織学的変化の順に生じ、慢性肺線維化モデルとしては、8週以降が至適解析時期と考えられた。BALF中液性因子の網羅的解析では、1週後にピークを示し早期に低下する因子が多かったが、IL-9のみは24週後に遅れてピークを示すことを見出した。既報とあわせると、IL-9は抗線維化に働くネガティブフィードバック機構を担っていることが想定された。

・ Bax標的siRNAによるブレオマイシン肺臓炎マウスもでの抑制の検討

肺線維化病態において肺胞上皮障害が重要であ

る。細胞死シグナルの一つBaxに対するsiRNAを作成し、マウス肺線維化モデルを用いてその効果を検討した。

・ マウス肺標識保持細胞によるニッチ形成およびII型肺胞上皮細胞との空間的関連性の解析

マウス肺標識保持細胞群の組織学的解析を行い、2型肺胞上皮細胞との間に空間的関連性があることを見出した。

・ びまん性肺疾患における肺の免疫学的恒常性維持に関するCD40分子の役割

サーファクタントは表面活性物質としてのみではなく自然免疫においても重要な役割を果たすと考えられる。サーファクタントはII型肺胞上皮から産生され肺胞マクロファージとII型肺胞上皮自身で代謝されるが、この恒常性の破綻により引き起こされる病態の一つにびまん性肺疾患のひとつである肺胞蛋白症がある。一方、CD40は抗原提示細胞に発現し免疫グロブリンのクラススイッチに重要な役割を果たす分子である。本研究では、CD40遺伝子欠損マウスに発症した続発性肺胞蛋白症を解析し、その発症機序が自己免疫性肺胞蛋白症とは異なり肺胞上皮のサーファクタント産生亢進であることを明らかにした。CD40-CD154系は獲得免疫に重要であるばかりでなく、自然免疫に重要なサーファクタントの産生を調節し、肺の免疫学的恒常性を維持していることが示唆された。

B. サルコイドーシス

・ サルコイドーシスにおける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、サルコイドーシス(SAR)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、SAR患者、特発性肺線維症(IPF)患者と健常者の血清・気管支肺胞洗浄(BAL)液中のsyndecan-4を測定した。Syndecan-4は、BAL液中でSARにおいて健常者より高値であったがIPFとは差がみられなかった。血清ではIPFと健常者よりも高値であった。血清syndecan-4はSAR患者において血清ACRと正の相関を示し、また、血清syndecan-4濃度は27.6ng/mlをcut offとすると感度94.7%、特異度100%でサル

コイドーシスを非サルコイドーシス(健常者とIPF患者)と区別できた。以上の結果より、syndecan-4はサルコイドーシスにおいて肺における肉芽腫形成に関与し、血清syndecan-4の測定はサルコイドーシス診断に有用であると考えられる。

・ サルコイドーシスにおける血清Cathepsin S濃度の臨床的意義

昨年はtranscriptome scanの結果から選び出したcathepsin S (CTSS)の血清濃度の診断的意義について検討した。今年度はACE活性が上昇する他の対照疾患についてもCTSSを測定し、ACEとの比較において、その意義をさらに検討した。その結果血清CTSSは、健常対照と比較して塵肺、肝硬変症、甲状腺機能亢進症、肺抗酸菌症でも上昇していた。しかしサルコイドーシスでは、肝硬変症を除くそれらの疾患より有意に上昇していた。血清ACE活性も既報のように肝硬変症、甲状腺機能亢進症で上昇していた。画像上鑑別が時に問題となるサルコイドーシスと塵肺に関して、CTSSのROC解析ではCTSS濃度72ng/mlでサルコイドーシスの診断感度は78%、特異度は79%であった。血清ACE活性についてはACE13.9IU/lで、サルコイドーシスの診断感度は68%、特異度は69%であり、CTSSの曲線下面積はCTSSが有意に大きかった。以上の結果よりサルコイドーシスの診断に関して、血清CTSS濃度は検討の対象とする疾患によっては高い鑑別能を有し、有用なマーカーと考えられる。

・ サルコイドーシスではBAL細胞中マクロファージのガレクチン9発現が亢進している

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫疾患であるが、何らかの抗原により惹起されたTh1型過敏性免疫応答が病態の本質であり、疾病素因を有する宿主において発症するものと考えられている。本研究ではその疾病素因としてTh1免疫反応の制御系であるガレクチン9-Tim-3回路に着目し、本症への関与を検討した。

・ サルコイドーシスにおける代替治療について

サルコイドーシス(以下サ症)患者に対する治療については2003年に策定された本邦の治療ガイドラインに沿って行われるが、近年ステロイド剤の全

身投与に代わる新しい治療法が試みられるようになった。即ちステロイド剤の全身投与のみではコントロールの難しい症例に対して免疫抑制剤の単独またはステロイド剤との併用療法を行い一定の効果が得られている。またミノサイクリン系の抗菌剤による治療効果が皮膚サ症の症例を中心に確認されつつある。さらにステロイド剤の全身投与の適応がない肺サ症症例または患者がステロイド剤の全身投与に同意しない肺サ症症例においてステロイド剤の吸入療法が試みられており自覚症状の改善を認める症例が報告されている。こうしたステロイド剤の全身投与に代わる代替療法については本邦ではいまだ大規模な臨床研究が行われていないが、現時点での実態調査の結果と一部施設での臨床研究の結果を紹介する。

・サルコイドーシスの抗菌薬治療

サルコイドー시스には *Propionibacterium acnes* が関与していると考えられている。2001年 Bacheletz らは、テトラサイクリン系抗菌薬がサルコイドーシス皮膚病変に極めて有効(12例中10例有効)であると報告した。2008年山口らもミノサイクリンまたはドキシサイクリンで治療を行い、20症例中6例有効と報告している。今回、サルコイドー시스患者に対して行った抗菌薬の治療成績をまとめた。

著効を示したのは、DOXY単剤投与群23例中7例(30.0%)であり、全例でサルコイドーシス皮膚病変が軽快した。ST合剤単剤投与群・MINO単剤投与群ではそれぞれ有効例は14例中1例(7.1%)、15例中1例(6.7%)にとどまり、他の群では著効例は見られなかった。また副作用発現率を単剤投与群で比べると、ST合剤・CLDM・MINOで皮疹・嘔気・胃部不快感・めまい・ふらつきが60-80%出現したのに対し、DOXY単剤群での副作用出現率は23例中6例(26%)と低値であった。

DOXY単剤投与群は有効率が高かったと言える。

特に皮膚病変に対して著効を示した印象である。胃腸障害やめまいの副作用出現率もMINOに比べ少なく、内服継続が可能である。

C. 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、我々がクロー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。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発現が気相液相培養・炎症刺激により誘導されることがわかった。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か、今後さらに検討する必要があると思われる。

〈評 価〉

最重要課題である特発性間質性肺炎については、重点項目として5つの項目をあげ、班全体として力をそそいで研究を推進することが出来た。特に疫学的研究は、さらに重要なデータを追加し、当初の目的をほぼ達成している。遺伝子研究についても、資料の収集が進み、まさに解析が進行中で、今後の成果がきわめて注目される。新しい治療法に関しても、ピルフェニドン、NAC、PMXについて新たな方向性が確定し、3年目のH22年度に大きな成果が期待される。また、ガイドラインとしての「手引き」改訂も順調に進行し、3年目に果実として出版が予定されており、全体を通して順調に目標が達成されつつある。今後は、サルコイドーシス、閉塞性細気管支炎などの疾患研究をさらに充実させる必要がある。

調査研究班平成21年度経過報告