

200936188A

厚生労働科学研究費補助金  
難治性疾患克服研究事業

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、  
およびガイドライン作成に関する研究

平成21年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 谷口 正実

平成22(2010)年3月

## 目次

### I. 総括研究報告

- 原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、  
およびガイドライン作成に関する研究 ..... 1  
谷口正実

### II. 分担研究報告

1. 原因不明の慢性好酸球性肺炎の中長期予後に関する研究 ..... 7  
谷口正実
2. 真菌感作による好酸球性肺炎(ABPM)における持続的気流閉塞 ..... 9  
谷口正実
3. 慢性好酸球性肺炎のバイオマーカーとしての尿中ロイコトリエン  
E4 測定の意義 ..... 13  
谷口正実
4. 新規好酸球性活性化メディエーター、eoxin C4 の肺局所濃度に関  
する研究 ..... 17  
谷口正実
5. 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究 ..... 21  
森 晶夫
6. 好酸球増多に関連する VEGFR1 遺伝子多型の検討 ..... 29  
玉利真由美
7. 慢性好酸球性肺炎の病態に関する基礎研究 ..... 35  
長瀬隆英

- III. 研究成果の刊行に関する一覧表 ..... 43

# I. 総括研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
総括研究報告書

原因不明の慢性好酸球性肺炎の病態解明、新規治療法、およびガイドライン作成に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)

研究要旨：

原因不明の慢性好酸球性肺炎(CEP)は最近増加しつつあるが、その病因病態、予後因子などは世界的にも明らかにされていない。標準的治療法も未確立である。今回はまず長期予後の検討を行い、再燃例や肺機能低下例が非常に多いこと、難治性血管炎への移行が少なくないことを証明した(NHO グループ)。さらに尿中ロイコトリエン濃度が病勢に応じて増加するだけでなく、予後予測因子になる可能性を見出した(谷口)。また末梢血とBALFのT細胞レベルでの活性化による著しいIL-5産生(森)、新規eoxin C4のBALFでの初めての同定(谷口)、VEGF受容体であるVEGFR1遺伝子多型rs3794399と末梢血好酸球増多との間の強い関連(玉利)、LTB<sub>4</sub>ノックアウトマウスのBALF解析において、eosinophiliaとTh2サイトカイン著明な減少(長瀬)など、多角的かつ国際的なレベルで、CEPを臨床的基礎的アプローチで解明しえた。

今後は、さらなる症例集積による病態機序検討、遺伝子解析とともに、再燃防止が可能な治療方法の確立、予後因子の同定、診断治療指針の作成に向けての研究が必要である。

研究分担者

■長瀬隆英

東京大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学  
教授

■玉利真由美

理化学研究所ゲノム医科学研究センター  
チームリーダー

■森 晶夫

国立病院機構相模原病院臨床研究センター  
先端技術開発研究部長

A. 研究目的

背景：

・慢性好酸球性肺炎(CEP)は増加しつつあるが、その病因病態、予後因子などは世界的にも明らかにされていない。標準的治療法も未確立である。またCEPはステロイド減量により再燃しやすく、難治で長期管理を要し、かつ治癒は望めない。CEPの多くは再燃し、一部は難治性血管炎に移行するがその機序や背景因子は不明。患者や臨床現場から、長期管理方法の指針が渴望されている。

目的：以下を明らかにし病因病態解明を目指し、かつ新規治療法開発や標準値用法の確立を目標とし、同時に診断治療指針作成につなげる。

特に今回は研究期間の関係で、②、⑤、⑥、⑦、⑧、⑨について研究を行った。

- ①日本人 CEP200 例の臨床像(NHO グループ)
- ②中長期予後と予後関与因子、リモデリング(同上)
- ③ステロイドの適切な減量方法の検討(同上)
- ④新規治療薬の開発(臨床試験を含む)(同上)

⑤CEPのバイオマーカー(特に再燃防止の指標、NHO グループ、谷口)

⑥CEP病態と脂質メディエーター、炎症性と抗炎症性メディエーターの解明(谷口)

⑦好酸球性活性化機序の解明(森、谷口)

⑧日本人 CEP100 例における遺伝子多型(玉利)

⑨KO マウス解析による CEP 病態の解明(長瀬)

⑩診断治療の手引き作成(全体+NHO グループ)

B. 研究方法(別図参照)

1) CEP 中長期予後の検討(NHO 研究グループ)

5年以上経過観察した CEP25 例の再燃、他の合併症(血管炎など)発症の有無と肺機能低下などについて検討。

2) 好酸球性肺炎とリモデリング(谷口)

繰り返す好酸球性肺炎によるリモデリングはほとんど明らかにされていない。真菌感作による好酸球性肺炎(ABPA)を模擬対象に、持続的気流制限を指標にリモデリングが生じやすいか否かを検討した。

3) 尿中ロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か?(谷口)

CEP17例を、診断から前向きに2-3年にわたって通常治療で経過観察し、初診時の U-LTE4 が高値群と軽度高値群とにわけ、再燃の有無を検討した。

4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与(谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中(ERJ 2008、Chest 2010)

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討(谷口)

好酸球性肺炎を含めた各種呼吸器疾患における BALF 中の CysLTs, eoxin C4, 15-HETE 濃度を測定し、その病態との関連を明らかにする。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究(森 晶夫)

CEP の主たる炎症の場である肺胞を反映すると考えられる BALF および全身の免疫異常を反映する末梢血中の T 細胞サイトカイン産生、活性化マーカーにつき解析した。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討(玉利)

成人気管支喘息症例 500 例を末梢血好酸球数 10%以下(410 名)、および 10%>(90 名)の 2 群に分け検討を行なった。VEGFR1 遺伝子型タイピングは、日本人集団の HapMap database より抽出した VEGFR1 遺伝子の 14 個の Tag SNP を対象に TaqMan 法を用いて実施した。

8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討(長瀬)

本年度は発生工学的技術を用いて LTB<sub>4</sub>R-KO マウスを完成させ、LTB<sub>4</sub> 受容体遺伝子の疾患への寄与度を検索することを目指した。

## C. 研究結果

1) CEP 中長期予後の検討(NHO 研究グループ)

原因不明の CEP25 例(平均 48 歳)を平均 7.8 年経過観察した結果、生命予後は良いものの、76%が再燃し、そのほとんどが複数回再燃していた。また 20%で経過中血管炎(CSS)を発症していた。さらに非可逆的肺機能低下を 84%に確認した。

2) 好酸球性肺炎とリモデリング(谷口)

好酸球性肺炎の既往がある ABPA-CB だけでなく、明らかな既往が無く、気管支拡張を画像上認めない ABPA-S においても、持続的気流閉塞が証明された。

3) 尿中ロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か?(谷口)

U-LTE4 著明高値は 10 例、軽度高値群は 7 例、U-LTE4 正常例はなかった。著明高値群における再燃例は 4 例、軽度高値群からは 0 例であった。両者における初診時の画像所見や好酸球性%(BALF、末梢血)に差は無く、重症度や臨床背景にも差がなかった。

4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与(谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中(ERJ 2008、Chest 2010)

5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討(谷口)

eoxin C4 は、他の CysLTs と分離して HPLC により同定できた。また eoxin C4 濃度は、CysLTs 濃度や 15-HETE 濃度よりも数 10 分の 1 程度の濃度であり、有意に低濃度であった。15-HETE は好酸球性炎症との関連が示唆されたが、CysLTs, eoxin C4 との関連は認めなかった。

6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究(森 晶夫)

CEP 症例の治療前には、末梢血中 T 細胞の IL-5 産生が著しく亢進していた。ステロイド治療は、好酸球数を減少させるのみならず、T 細胞 IL-5 産生も低下せしめた。

7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討(玉利)

VEGFR1 遺伝子の intron 24 に存在する SNP rs3794399 と末梢好酸球数との間に有意な関連が認められた(P=0.000092, OR=2.22, 95%CI 1.48-3.35, 末梢血好酸球数 10%< vs. 10%>=)。また、Jonckheere-Terpstra trend test をお用いた検討においても好酸球数と genotype との間に相関を認めた(P=0.031)。

8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討(長瀬)

アレルギー性気管支喘息モデルとして、ovalbumin による抗原感作・吸入負荷を施行した。その結果、LTB<sub>4</sub> ノックアウトマウスでは、BALF 解析において、ノックアウトマウス群では eosinophilia が著明に軽減していることが認められた。BALF 中の Th2 サイトカイン(IL-5、IL-13)も、ノックアウトマウス群では著明に軽減していた。

## D. 考察

1) CEP 中長期予後の検討(NHO 研究グループ)

今まで CEP の長期経過や予後はほとんど不明であったが、再燃率や CSS への移行、肺機能低下が非常に多いことが初めて明らかとなった。

2) 好酸球性肺炎とリモデリング(谷口)

好酸球性肺炎を認める ABPA(ABPA-CB)だけでなく中枢性の気管支拡張を認めない、いわゆる ABPA-Seropositive の症例においても、臨床的気道リモデリングが生じていた。この事実は、好酸球性肺炎だけでなく、好酸球性気管支炎症や IgG 抗体感作が気道リモデリングをきたしやすい可能性を示している。

3) 尿中ロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か?(谷口)

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、ステロイド維持療法中に再燃を 40%に認めたが、軽度高値例では再燃がなかった。この事実は、U-LTE4

が再燃予後指標になりうる可能性を示している。また CysLTs が CEP の病態に深く関わっている可能性も示している。

#### 4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与(谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中(ERJ 2008、Chest 2010)

#### 5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討(谷口)

今回はじめて、ヒト検体において eoxin C4 を同定できることを証明した。今回の結果では、CysLTs 濃度と 15-HETE は相関し、15-HETE と BALF 中好酸球%は強く相関したが、eoxin C4 は、BALF 中非常に低濃度で病態との関連も認めなかった。

#### 6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究(森 晶夫)

CEP 病態には、T 細胞レベルの免疫応答異常が関与する可能性が示唆された。

#### 7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討(玉利)

VEGFR1 遺伝子多型 rs3794399 が成人気管支喘息における末梢血好酸球数増多に強い相関を認めた。今後、慢性好酸球性肺炎患者においてこの多型と発症との関連を検討するとともに rs3794399 と連鎖不平衡にある SNPs の検索を行なう必要がある。

#### 8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討(長瀬)

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は炎症性肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

### E. 結論

#### 1) CEP 中長期予後の検討(NHO 研究グループ)

CEP は再燃率が非常に高く、経年的に肺機能低下をきたしやすいことが明らかとなった。また CSS への移行も 20%に認めた。今後、さらなる症例集積による予後関与因子を明らかにする必要がある。また安定後の新たな再燃防止対策(治療法)が望まれる。

#### 2) 好酸球性肺炎とリモデリング(谷口)

気道リモデリングと肺好酸球性炎症の関連についてはさらなる検討を要する

#### 3) 尿中ロイコトリエン高値は、CEP 再燃の予測因子か?(谷口)

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、再燃を 40%に認めたが、軽度高値例では再燃がなかった。U-LTE4 が再燃予後指標になりうる可能性と

CysLTs が CEP の病態に深く関わっている可能性がある。

#### 4) CEP 病態における脂質メディエーターの関与(谷口)

U-LTE4 産生過剰と抗炎症メディエーター、リポキシンの再生低下を証明中(ERJ 2008、Chest 2010)

#### 5) 新規好酸球活性化メディエーターの肺局所濃度の検討(谷口)

eoxin C4 は、BALF 中非常に低濃度で病態との関連も認めなかった。今後さらなる検討が必要である。

#### 6) 気道および全身における好酸球活性化のメカニズムの研究(森 晶夫)

CEP 病態には、T 細胞レベルの免疫応答異常が関与する可能性が示唆された。今後の更なる症例集積を要する。

#### 7) 好酸球増多に関連する遺伝子多型の検討(玉利)

VEGF 受容体である VEGFR1 遺伝子多型について検討を行い、rs3794399 SNP と末梢好酸球数との間に有意な関連が認められた(P=0.000092, 成人気管支喘息症例, 末梢血好酸球数 10%< vs. 10%>=)。

#### 8) KO マウスを用いた肺好酸球浸潤の検討(長瀬)

発生工学的手法を用いたアプローチは、難治性炎症性肺疾患の病態解明および未知の遺伝子機能解析において新しい視点を提供する独創的なものであり、本研究の成果は肺疾患治療の展開に重要な寄与をなすものと考えられる。

### F. 健康危険情報

なし

### G. 研究発表

#### 1. 論文発表

1) Ono E, Taniguchi M, Kajiwara K et al. CD203c expression on human basophils is associated with asthma severity. (JACI 2010 印刷中)

2) Ono E, Taniguchi M, Mita H, Fukutomi Y, Higashi N, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K. Increased production of cysteinyl leukotrienes and prostaglandin D2 during human anaphylaxis. Clin Exp Allergy. 2009 Jan;39(1):72-80.

3) Hitomi Y, Ebisawa M, Tomikawa M, Imai T, Komata T, Hirota T, Harada M, Sakashita M, Suzuki Y, Shimojo N, Kohno Y, Fujita K, Miyatake A, Doi S, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Nakamura Y, Tamari M. Associations of functional NLRP3 polymorphisms with

susceptibility to food-induced anaphylaxis and aspirin-induced asthma.  
J Allergy Clin Immunol. 2009 Oct;124(4):779-85.e6.  
Epub 2009 Sep 19. PubMed PMID: 19767079.M

4) Harada M, Obara K, Hirota T, Yoshimoto T, Hitomi Y, Sakashita M, Doi S, Miyatake A, Fujita K, Enomoto T, Taniguchi M, Higashi N, Fukutomi Y, Nakanishi K, Nakamura Y, Tamari M.  
A functional polymorphism in IL-18 is associated with severity of bronchial asthma.  
Am J Respir Crit Care Med. 2009 Dec 1;180(11):1048-55. Epub 2009 Sep 10. PubMed PMID: 19745201.

5) Tsuburai T, Tsurikisawa N, Tatsuno S, Fukutomi Y, Tanimoto H, Ono E, Oshikata C, Sekiya K, Otomo M, Maeda Y, Taniguchi M, Ikehara K, Akiyama K.  
Changes in Exhaled Nitric Oxide Measured by Two Offline Methods Predict Improvements in Bronchial Hyperresponsiveness after Inhaled Steroid Therapy in Japanese Adults with Asthma.  
Allergol Int. 2009 Aug 25;58(4). [Epub ahead of print] PubMed PMID: 19700930.

6) Ono E, Mita H, Taniguchi M, Higashi N, Hasegawa M, Miyazaki E, Kumamoto T, Akiyama K.  
Concentration of 14,15-leukotriene C4 (eoxin C4) in bronchoalveolar lavage fluid.

7) Clin Exp Allergy. 2009 Sep;39(9):1348-52. Epub 2009 Apr 28.  
PubMed PMID: 19438588.

8) Sekiya K, Sugino K, Hojyo T, Ishida F, Sano G, Isobe K, Kimura K, Taniguchi M, Akiyama K, Homma S.  
Clinical evaluation of severe asthma attacks requiring tracheal intubation and mechanical ventilation.  
Allergol Int. 2009 Jun;58(2):289-94. Epub 2009 Apr 25. PubMed PMID: 19390240.

9) Tsuburai T, Suzuki M, Tsurikisawa N, Ono E, Oshikata C, Taniguchi M, Akiyama K.  
Use of inhaled fluticasone propionate to control respiratory manifestations of relapsing polychondritis.  
Respirology. 2009 Mar;14(2):299-301. Epub 2008 Dec 11.  
PubMed PMID: 19210647.

10) Taniguchi M.  
[Measurement of airway hyperresponsiveness and aspirin sensitivity].  
Arerugi. 2009 Feb;58(2):87-96. Japanese. PubMed PMID: 19329870.

11) M. Taniguchi, N. Higashi, E. Ono, H. Mita and K. Akiyama

Hyperleukotrieneuria in Patients with Allergic and Inflammatory Disease  
Allergology International,57,313-320,2008

12) E. Ono, H. Mita, M. Taniguchi, N. Higashi, T. Tsuburai, E. Miyazaki, T. Kumamoto and K. Akiyama  
Comparison of cysteinyl leukotriene concentrations between exhaled breath condensate and bronchoalveolar lavage fluid  
Clinical and Experimental Allergy,38,1866-1874,2008

13) 谷口正実, 東憲孝  
CHAPTER16-B 特殊な喘息 アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息)  
よくわかる気管支喘息—その診療を極める— 編著 福田 健, pp260-267, 平成 21 年 11 月 11 日発行

14) 谷口正実, 谷本英則  
CHAPTER16-G 特殊な喘息 アレルギー性気管支肺アスペルギルス症 (ABPA)  
よくわかる気管支喘息—その診療を極める— 編著 福田 健, pp293-300, 平成 21 年 11 月 11 日発行

15) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男  
気管支喘息・セミナーアスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) —メカニズムと対処の実際—  
Medical Practice vol. 26 no 3 437-441, 2009

16) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼, 三田晴久, 秋山一男  
アスピリン喘息 (NSAIDs 過敏喘息) に安全な解熱鎮痛薬は?  
呼吸器科, 15 (6) :555-560, 2009

17) 東憲孝, 谷口正実  
1 内科領域  
10. Aspirin/NSAIDs 過敏喘息の疫学と病態解明の現状は?  
2010-2011 EBM アレルギー疾患の治療, 編集 秋山一男他, pp47-53, 2009.10.30

18) 谷口正実  
1 内科領域  
16. アレルギー性気管支肺真菌症 (ABPM) の疫学と病態機序, 治療法に関する最近の知見は?  
2010-2011 EBM アレルギー疾患の治療, 編集 秋山一男他, pp82-87, 2009.10.30

19) 谷口正実  
免疫の異常 アレルギー  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気がみえる Vol.6  
免疫・膠原病・感染症 第1版, 編集 医療情報科学研究会, pp32-38, 2009.11.20

20) 谷口正実  
アナフィラキシー (ショック)  
チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気がみえる Vol.6

免疫・膠原病・感染症 第1版, 編集 医療情報科学  
研究所, pp39, 2009.11.20

21) 谷口正実

アレルギー性鼻炎

チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気がみ  
える Vol.6

免疫・膠原病・感染症 第1版, 編集 医療情報科学  
研究所, pp40, 2009.11.20

22) 谷口正実

薬物アレルギー/薬物過敏症

チーム医療を担う医療人共通のテキスト 病気がみ  
える Vol.6

免疫・膠原病・感染症 第1版, 編集 医療情報科学  
研究所, pp42, 2009.11.20

23) 福富友馬, 谷口正実, 中村裕之, 秋山一男  
【アレルギー疾患の疫学】成人喘息有症率調査の  
現状

アレルギーの臨床(0285-6379)29 巻 7 号  
Page594-598(2009.07)

24) 谷口正実

CASE09 鼻茸(鼻ポリープ)手術歴があり夜間の咳  
嗽が持続する女性

New 専門医を目指すケース・メソッド・アプローチ

CASE METHOD APPROACH FOR

SUBSPECIALITY TRAINING 8

呼吸器疾患 RESPIRATORY DISEASES pp77-86, 日  
本医事新報社,

2009年6月20日発, 2009

25) 秋山一男, 谷口正実

真菌とアレルギー疾患 特に気管支喘息との関わり

日本医真菌学会雑誌(0916-4804)50 巻 2 号

Page123-128(2009.04)

26) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 山口裕礼,  
梶原景一, 三田晴久, 秋山一男

【好酸球性気道炎症】アスピリン喘息における好酸  
球性炎症

臨床免疫・アレルギー科(1881-1930)51 巻 3 号

Page271-276(2009.03)

27) 谷口正実

アレルギー実践講座 気道過敏性検査とアスピリン  
負荷試験の実際

アレルギー(0021-4884)58 巻 2 号

Page87-96(2009.02)

28) 谷口正実

特別なアレルギー NSAIDs(アスピリン)不耐症

小児科臨床ピクシス 5 年代別アレルギー疾患への  
対応, 214-217,

2009年2月27日初版第1刷発行, 2009

29) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 福富友馬,  
谷本英則, 龍野清香, 押方智也子, 関谷潔史, 粒  
来崇博, 大友守,

前田裕二, 森晶夫, 長谷川真紀, 秋山一男

喘息の疫学分析, 診療ガイドラインの普及と患者

QOL 成人難治性喘息の病態と治療

IgE practice in asthma 2009年2月10日発行 第2  
巻第1号(通巻4号) 25-30, 2009

2. 学会発表

1) 谷口正実, 東憲孝, 小野恵美子, 石井豊太, 三  
田晴久, 秋山一男

教育セミナー7 One airway, one disease

ES7-1

成人喘息からみた One airway, one disease, 特に好  
酸球性副鼻腔炎と喘息について

第21回日本アレルギー学会春季臨床大会

2009.6.5 岐阜県

2) 谷口正実

司会 シンポジウム 11 喘息と耳鼻科領域一病態と  
優しい管理一

第21回日本アレルギー学会春季臨床大会

2009.6.6 岐阜県

3) 谷口正実

ワークショップ 5

one airway, one disease の病態と治療

W5-3 NSAIDs 不耐症と One airway, one disease

第59回日本アレルギー学会秋季学術大会

2009.10.30 秋田

4) 谷口正実

ワークショップ 11 アレルギー疾患と脂質メディエー  
ター 一最近の知見一

W11-3 ロイコトリエン, リポキシン

第59回日本アレルギー学会秋季学術大会

2009.10.31 秋田

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得

NLRP3 遺伝子の多型に基づくアレルギー疾患劇症  
化の検査方法

玉利真由美, 中村祐輔, 人見祐基, 広田朝光

2009-173252(平成21年7月24日出願)

<出願準備中 1件>

発明者: 栗原裕基, 大内尉義, 長瀬隆英, 山口泰弘

発明の名称: 筋ジストロフィー症の病態モデル哺乳

動物、及びその製造方法

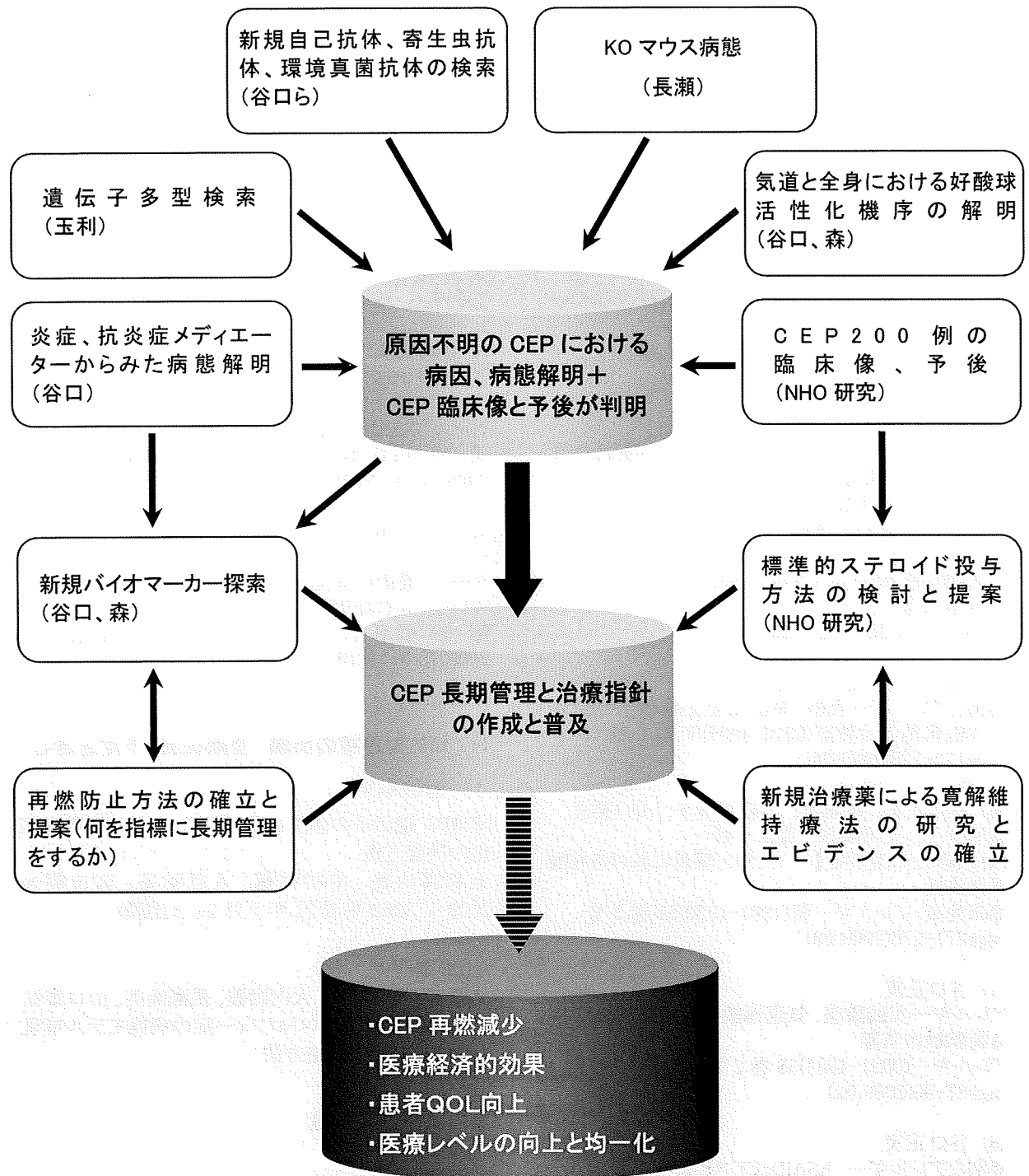
2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし





## II. 分担研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

原因不明の慢性好酸球性肺炎の中長期予後に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)  
研究協力者 望月吉郎 国立病院機構姫路医療センター 副院長  
斎藤武文 国立病院機構茨城東病院 呼吸器疾患部長  
井端英憲 国立病院機構三重中央医療センター 感染対策部長  
河村哲治 国立病院機構姫路医療センター呼吸器内科  
関谷潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー科  
谷本英則 国立病院機構相模原病院アレルギー科

研究要旨：

【研究目的】

原因不明の慢性好酸球性肺炎(以下 CEP)の長期予後についてはほとんど明らかにされていない。発症から5年以上経過した CEP を解析し、その経過や再燃因子を明らかにする。

【研究方法】

原因不明の CEP25例を5年以上経過観察し、ステロイドで治療し寛解に入ってから再燃、他の合併症(血管炎など)発症の有無と肺機能低下などについて検討した。

【研究結果および考察】

原因不明の CEP25例(平均48歳)を平均7.8年経過観察した結果、生命予後は良いものの、76%が再燃し、そのほとんどが複数回再燃していた。また20%で経過中血管炎(CSS)を発症していた。さらに非可逆的肺機能低下を84%に確認した。

今まで CEP の長期経過や予後はほとんど不明であったが、再燃率や CSS への移行、肺機能低下が非常に多いことが初めて明らかとなった。

【結論】

CEP は再燃率が非常に高く、経年的に肺機能低下をきたしやすいことが明らかとなった。また CSS への移行も20%に認められた。今後、さらなる症例集積による予後関与因子を明らかにする必要がある。また安定後の新たな再燃防止対策(治療法)が望まれる。

A. 研究目的

- ・原因不明の慢性好酸球性肺炎(以下 CEP)の予後、特に長期予後や経年的肺機能低下についてはほとんど明らかにされていない。
- ・発症から5年以上経過した CEP を解析し、その経過や再燃の危険因子をレトロスペクティブに解析し明らかにする。

B. 研究方法

1999年から2004年までに発症し、肺生検と典型的画像所見で確定診断した原因不明の CEP25例を検討対象とした。全て ABPM などの明らかな原因を伴うものは除外した。ステロイドで治療し寛解に入ってから、その後の再燃の有無とその危険因子、他の

合併症(血管炎など)発症の有無と予測因子などについて検討した。

C. 研究結果

患者背景28歳から76歳(平均48歳)、男性8例、女性17例と男女比は約1:2であった。全例5年以上(平均7.8年)の経過観察がなされていた。喘息を明らかに合併したのは、15例(気道過敏性陽性を含む)＝60%と高率であったが、そのうち60%(9例)が CEP 発症と同時期に喘息症状も発症していた。全例全身ステロイド治療で、陰影は消退していたが、その後5年間のステロイド減量や維持療法中の再燃を19例(76%)に認めた。そのうちほとんどが複数回の再燃を認めた。また5例(20%)は、典型的なアレルギー性肉芽腫性血管炎(CSS)を発症した。また経過

中に非可逆的な肺機能低下を呈した例は、21 例 (84%) もあった。死亡例はなかった。

#### D. 考察

原因不明の CEP25 例を平均 7.8 年経過観察した結果、生命予後は良いものの、76% が再燃し、そのほとんどが複数回再燃していた。また 20% で経過中 CSS を発症していた。さらに非可逆的な肺機能低下を 84% に確認した。

今まで CEP の長期経過や予後はほとんど不明であったが、再燃率や CSS への移行、肺機能低下が非常に多いことが初めて明らかとなった。今回の検討では、再燃例や CSS 移行例の予測因子は明らかでなかったが、今後の症例集積で明らかにされることを期待したい。

#### E. 結論

CEP は再燃率が非常に高く、経年的に肺機能低下をきたしやすいことが明らかとなった。また CSS への移行も 20% に認められた。

今後、さらなる症例集積による予後関与因子を明らかにする必要がある。また安定後の新たな再燃防止対策 (治療法) が望まれる。

#### F. 健康危険情報

なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

##### 2. 学会発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 2. 学会発表参照のこと

#### H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

##### 1. 特許取得

なし

##### 2. 実用新案登録

なし

##### 3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

真菌感作による好酸球性肺炎（ABPM）における持続的気流閉塞

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)  
研究協力者 谷本英則 国立病院機構相模原病院アレルギー科 医師

研究要旨：

【研究目的】

すでに気道における強い好酸球性炎症は、組織のリモデリングを惹起することが広く知られている。慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）におけるリモデリングはほとんど明らかにされていない。真菌感作による好酸球性肺炎（ABPA）を模擬対象に、今回明らかにする。

【研究方法】

明らかな肺線維化が画像上認めない ABPA27 例（うち ABPA-CB が 17 例、ABPA-S=CB 所見の無い ABPA10 例）と Aspergillus に対する IgE 抗体が陽性の真菌喘息（AFA）15 例を対象とし、 $\beta$  刺激薬吸入後の肺機能低下と可逆性を比較検討した。

【研究結果および考察】

好酸球性肺炎の既往がある ABPA-CB だけでなく、明らかな既往が無く、気管支拡張を画像上認めない ABPA-S においても、持続的気流閉塞が初めて証明された。この事実は、好酸球性肺炎だけでなく、好酸球性気管支炎症や IgG 抗体感作が気道リモデリングをきたす可能性を示している。

【結論】

好酸球性肺炎を認める ABPA（ABPA-CB）だけでなく中枢性の気管支拡張を認めない、いわゆる ABPA-Seropositive の症例においても、臨床的気道リモデリングが生じていた。気道リモデリングと肺好酸球性炎症の関連についてはさらなる検討を要する。

A. 研究目的

- ・すでに気道における強い好酸球性炎症は、組織のリモデリングを惹起することが広く知られている。
- ・慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）におけるリモデリングや長期の肺機能低下はほとんど明らかにされていない。
- ・肺末梢組織の好酸球性炎症（好酸球性肺炎）が臨床的なリモデリング（持続的気流閉塞）を生じやすいとの仮設のもと、真菌感作による好酸球性肺炎（ABPA）を模擬対象に、今回明らかにする。

B. 研究方法

明らかな肺線維化が画像上認めない ABPA27 例（うち ABPA-CB が 17 例、ABPA-S=CB 所見の無い ABPA10 例）と Aspergillus に対する IgE 抗体が陽性の真菌喘息（AFA）15 例を対象とした。

気道過敏性、肺機能、 $\beta$  刺激薬吸入後の肺機能低下と可逆性を比較検討した。

C. 研究結果

- ・ABPA-CB、ABPA-S、AFA の 3 群間で年齢、罹病期間、Total IgE、末梢血好酸球数、FEV1 をはじめとした安定期の肺機能には有意な差を認めなかった（表 1、2）
- ・しかし、 $\beta$  刺激薬吸入後の FEV1 は AFA に比し ABPA-CB だけでなく、ABPA-S においても有意に低値であった（表 2、図 1）
- ・Ach PC20 から評価した気道過敏性では 3 群間で有意差を認めなかった（表 2、図 2）

D. 考察

好酸球性肺炎の既往がある ABPA-CB だけでなく、明らかな既往が無く、気管支拡張を画像上認めない ABPA-S においても、持続的気流閉塞が初めて証明された。この事実は、好酸球性肺炎だけでなく、好酸球性気管支炎症や IgG 抗体感作が気道リモデリングをきたす可能性を示している。

## E. 結論

・好酸球性肺炎を認める ABPA (ABPA-CB) だけでなく中枢性の気管支拡張を認めない、いわゆる ABPA-Seropositive の症例においても、臨床的気道リモデリングが生じていた。

・気道リモデリングと肺好酸球性炎症の関連についてはさらなる検討を要する。

## F. 健康危険情報

なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

### 2. 学会発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 2. 学会発表参照のこと

## H. 知的財産権の出願・登録状況 (予定を含む)

### 1. 特許取得

なし

### 2. 実用新案登録

なし

### 3. その他

なし

表1-A: Patient characteristics

	ABPA-CB	ABPA-S	AFA	Pvalue
Number	17	10	15	
Sex, M/F	10/7	4/6	9/6	
Age, yr	44.9±12.2	46.4±12.7	40.0±12.6	0.3942
Duration of asthma, yr	19.4±10.6	18.4±13.2	18.5±8.3	0.8799
Never smoker, no(%)	16(94.1%)	7(70%)	7(46.7%)	
WBC, × 10 <sup>3</sup> μL	6784	6801	7876	0.3863
Absolute eosinophil count, × 10 <sup>3</sup> μL	732	510	628	0.6654
Total IgE, IU/mL	3446	3695	3819	0.6840
Positive IgE-RAST to Aspergillus	17/17	10/10	15/15	
Positive serum precipitins to Aspergillus	17/17	10/10	0	

表1—B:3群における喘息状態、画像所見

	ABPA-CB	ABPA-S	AFA	P value
<b>Asthma Severity, no(%)</b>				
<b>Intermittent</b>	1(5.9%)	1(10.0%)	0	
<b>Mild Persistent</b>	4(23.5%)	1(10.0%)	0	
<b>Moderate Persistent</b>	3(17.6%)	4(40.0%)	5(33.3%)	
<b>Severe Persistent</b>	9(52.9%)	4(40.0%)	10(66.7%)	
<b>ICS dose, µg/day (BDP equivalent unit)</b>	1047	1000	1325	0.4939
<b>Use of Systemic Corticosteroids, no(%)</b>	4(23.5%)	0	0	
<b>Use of LABA, no(%)</b>	3(17.6%)	6(60.0%)	7(46.7%)	
<b>HRCT findings, no</b>				
<b>Central bronchiectasis</b>	17/17	0	0	
<b>Fibrotic, bullous, or cavitory lesions (ABPA Stage V)</b>	0	0	0	

表2: 3群における肺機能、気道可逆性、気道過敏性

	ABPA-CB	ABPA-S	AFA	P value
<b>%VC</b>	101.0±25.8	109.9±19.4	106.6±13.5	0.7809
<b>%FEV<sub>1</sub></b>	82.5±21.4	91.1±16.2	87.9±17.4	0.5329
<b>FEV<sub>1</sub>/FVC, %</b>	70.8±7.3	72.2±12.7	74.0±12.4	0.5801
<b>%V<sub>50</sub></b>	46.3±13.6	63.1±43.8	60.5±25.8	0.4121
<b>Previous value ratio of the FEV<sub>1</sub> after SABA inhalation, %</b>	107.5	108.9	120.1	0.0073*
<b>Ach PC<sub>20</sub>, mg/mL</b>	6.69±4.84	6.95±7.62	6.79±5.92	0.7528

Figure 1: Bronchial reversibility after salbutamol inhalation

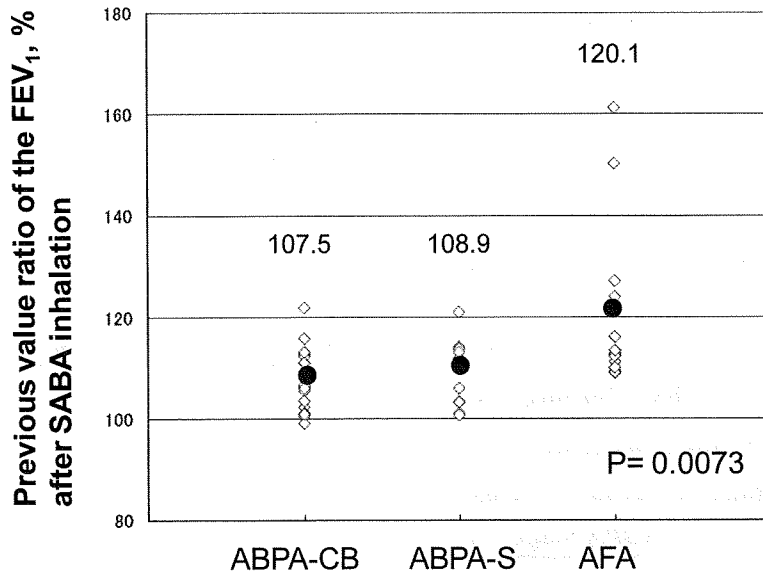
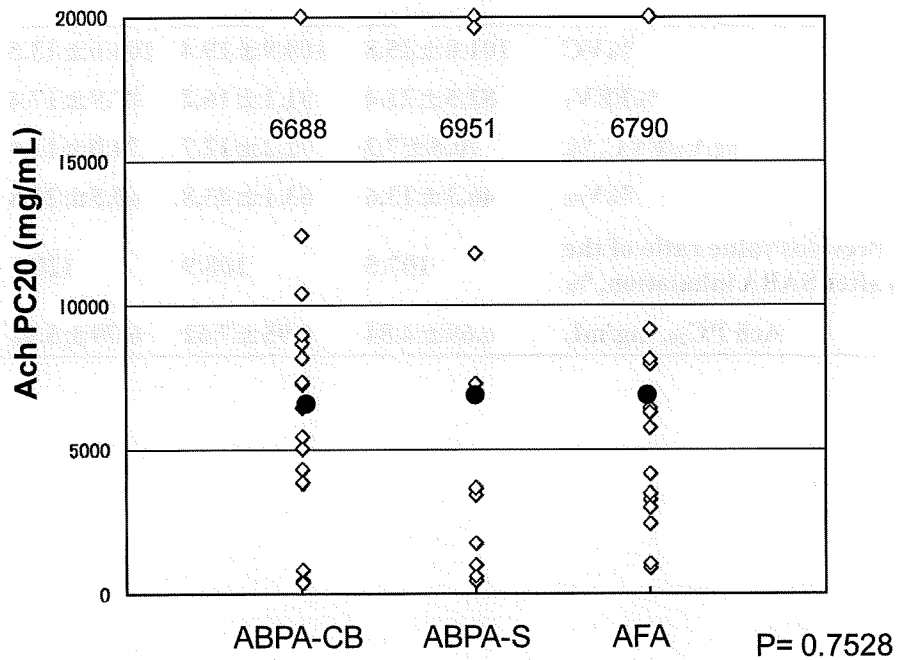


Figure 2: Bronchial hyperresponsiveness using acetylcholine





厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

慢性好酸球性肺炎のバイオマーカーとしての尿中ロイコトリエン E4 測定の意義

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)  
研究協力者 東 憲 孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 室長  
小野恵美子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員  
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員  
谷本英則 国立病院機構相模原病院アレルギー科  
関谷潔史 国立病院機構相模原病院アレルギー科

研究要旨：

【研究目的】

すでに我々は、原因不明の慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）において、国内外で初めて CysLTs 過剰産生が起きていることを見出し、さら尿中-LTE4 が病勢や肺機能低下と有意に相関することを報告した。しかし、尿中 LTE4が再燃を予測する因子となりうるかは不明であるため、本研究で明らかにする。

【研究方法】

CEP17例を、診断から前向きに2-3年にわたって通常治療で経過観察し、初診時の U-LTE4 が高値群と軽度高値群とにわけ、再燃の有無を検討した。

【研究結果および考察】

U-LTE4 著明高値は10例、軽度高値群は7例、U-LTE4 正常例はなかった。著明高値群における再燃例は4例、軽度高値群からは0例であった。両者における初診時の画像所見や好酸球性%（BALF、末梢血）に差は無く、重症度や臨床背景にも差がなかった。

【考察、結論】

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、ステロイド維持療法中に再燃を40%に認めたが、軽度高値例では再燃がなかった。この事実は、U-LTE4 が再燃予後指標になりうる可能性を示している。また CysLTs が CEP の病態に深く関わっている可能性も示している。

A. 研究目的

- すでに我々は、原因不明の慢性好酸球性肺炎（以下 CEP）において、国内外で初めて CysLTs 過剰産生が起きていることを見出し、さら尿中-LTE4 が病勢や肺機能低下と有意に相関することを報告した（図1、図2、ERJ 2008）。
- しかし、尿中 LTE4が再燃を予測する因子となりうるかは不明であるため、本研究で明らかにする。

B. 研究方法

肺生検と典型的画像所見で確定診断した原因不明の CEP17例を、診断から前向きに2-3年にわたって通常治療で経過観察し、初診時の U-LTE4 が高値群と軽度高値群とにわけ、再燃の有無を検討した。U-LTE4 が 500pg/mg・cre 以上を著明高値群、未満を軽度高値群とし、発症から2年以内の再燃率

を比較した。全例ステロイド治療は 40mg から開始し、4ヶ月で5mgまで減量し、その後、5mg/日で2-3年維持した。

C. 研究結果

U-LTE4 著明高値は10例、軽度高値群は7例、U-LTE4 正常例はなかった。著明高値群における再燃例は4例、軽度高値群からは0例であった。両者における初診時の画像所見や好酸球性%（BALF、末梢血）に差は無く、重症度や臨床背景にも差がなかった。

D. 考察

CEP 初発時の U-LTE4 が著明高値例では、ステロイド維持療法中に再燃を40%に認めたが、軽度

高値例では再燃がなかった。この事実は、U-LTE4が再燃予後指標になりうる可能性を示している。またCysLTsがCEPの病態に深く関わっている可能性も示している。今回の研究は、例数が不十分なため、今後の更なる前向き研究を要する。

**E. 結論**

U-LTE4が著明高値のCEPは再燃しやすく、その長期管理には注意を要することが明らかとなった。

**F. 健康危険情報**

なし

**G. 研究発表**

1. 論文発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 1. 論文発表参照のこと

2. 学会発表

別添3「総括研究報告書」

研究発表 2. 学会発表参照のこと

**H. 知的財産権の出願・登録状況（予定を含む）**

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

図 1: 好酸球性肺炎、喘息、健常人のU-LTE4

Ono E et al.

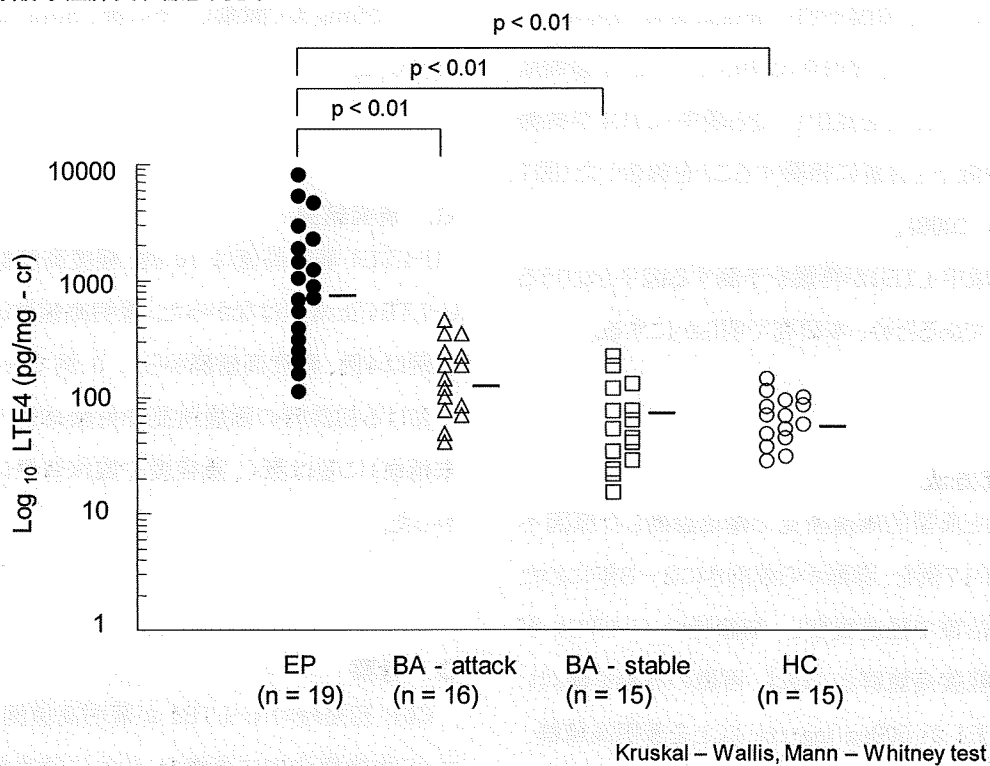
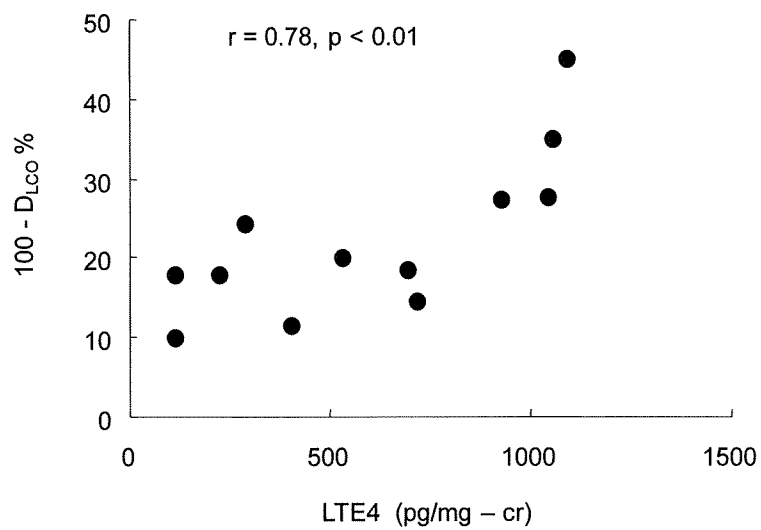


図2: 肺拡散能と尿中ロイコトリエンE4は有意に相関する

Ono E et al.



Spearman's rank test

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）  
分担研究報告書

新規好酸球性活性化メディエーター、eoxin C4 の肺局所濃度に関する研究

研究代表者 谷口正実 国立病院機構相模原病院 外来部長  
(アレルギー科医長・臨床研究センター気管支喘息研究室長併任)  
研究協力者 小野恵美子 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員  
東 憲 孝 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 室長  
山口裕礼 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員  
三田晴久 国立病院機構相模原病院臨床研究センター分子生物学研究室 研究員

**研究要旨：**  
**【研究目的】**  
・すでに我々は、脂質メディエーターであるシステニルロイコトリエン(CysLTs)が強く原因不明の CEP の肺炎症に関わっていることを報告した(ERJ 2008)。  
・最近報告された新規メディエーターである eoxin C4 に関しては、強い好酸球性活性化が報告されているが、ヒトにおける肺炎症、特に好酸球性炎症における関与はほとんど明らかにされていない。  
**【研究方法】**  
原因不明の好酸球性肺炎を含めた各種呼吸器疾患における BALF 中の CysLTs、eoxin C4、15-HETE 濃度を測定し、その病態との関連を明らかにする。測定は CysLTs と eoxin C4 は HPLC で精製の後、EIA で、eoxin E4 と 15-HETE は、GC-mass で行った。対象 CEP6 例、CSS10 例、sarcoidosis5 例、肺癌健常部 5 例、肺線維症 5 例、喘息 3 例である。  
**【研究結果および考察】**  
eoxin C4 は、他の CysLTs と分離して HPLC により同定できた。また eoxin C4 濃度は、CysLTs 濃度や 15-HETE 濃度よりも数 10 分の 1 程度の濃度であり、有意に低濃度であった。15-HETE は好酸球性炎症との関連が示唆されたが、CysLTs、eoxin C4 との関連は認めなかった。  
**【考察】**  
今回はじめて、ヒト検体において eoxin C4 を同定できることを証明した。今回の結果では、CysLTs 濃度と 15-HETE は相関し(図なし)、15-HETE と BALF 中好酸球%は強く相関したが、eoxin C4 は、BALF 中非常に低濃度で病態との関連も認めなかった。今後、さらなる症例集積が必要である。  
**【結論】**  
ヒト BALF 中に新規好酸球活性化メディエーターである eoxin C4 が同定できることをはじめて証明した。しかし、その濃度はきわめて低く、その意義解明にはさらなる検討を要する。

**A. 研究目的**

・すでに我々は、脂質メディエーターであるシステニルロイコトリエン(CysLTs)が強く原因不明の CEP の肺炎症に関わっていることを報告した(ERJ 2008)。  
・最近報告された新規メディエーターである eoxin C4 に関しては、強い好酸球性活性化が報告されているが、ヒトにおける肺炎症、特に好酸球性炎症における関与はほとんど明らかにされていない。

**B. 研究方法**

原因不明の好酸球性肺炎を含めた各種呼吸器疾患における BALF 中の CysLTs、eoxin C4、15-HETE 濃度を測定し、その病態との関連を明らか

にする。測定は CysLTs と eoxin C4 は HPLC で精製の後、EIA で、eoxin E4 と 15-HETE は、GC-mass で行った。対象は CEP6 例、CSS10 例、sarcoidosis5 例、肺癌健常部 5 例、肺線維症 5 例、喘息 3 例である。

測定方法の詳細は、我々の発表文献(CEA 2009)参照願いたい。

なお全例、患者への説明は十分に行い、文書による署名同意を得た。

**C. 研究結果**

・図1のように、eoxin C4 は、他の CysLTs と分離して HPLC により同定できた。

・図2は、対象患者各種疾患における BALF 中の eoxin C4、CysLTs、15-HETE 濃度である。これらの