

201024023A

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 22 年度研究報告書

平成 23 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**

**平成 22 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  
平成22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22年度研究—	3
研究代表者	杉山幸比古
研究班平成22年度経過報告	17

### 研究報告

#### A. 特発性間質性肺炎

##### I. 部会報告

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究	37
萩原 弘一	
間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定部会 現況の認識と今後の方針	43
海老名雅仁	
特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する標準的化学療法の見直し	47
弦間 昭彦, 峯岸 裕司	
急性増悪部会報告	53
田口 善夫	
慢性過敏性肺炎の全国調査	57
稲瀬 直彦 他	
特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第2版 - 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂準備部会 -	63
本間 栄 他	
特発性肺線維症の重症度分類改訂案作成に向けた症例集積	67
谷口 博之 他	
画像部会報告	75
酒井 文和	

##### II. ピルフェニドン著効例の検討

ピルフェニドン有効症例検討会のまとめ	83
坂東 政司 他	
ピルフェニドンが著効した肝硬変合併IPFの一例	86
岸 昌美 他	
ピルフェニドンが著効し肺機能検査の改善が認められた特発性肺線維症の一例	91
花田 豪郎 他	
ピルフェニドンにより画像所見の改善を認めた特発性肺線維症の1例	96
花田 豪郎 他	

ピレスパ投与により改善を示した特発性肺線維症の二例	100
	新井 徹 他
ピレスパ初回単独治療と追加投与症例における血清マーカーの改善効果	105
	海老名雅仁 他
ピルフェニドン単剤にてFVCの改善が得られた特発性肺線維症の2症例	106
	片岡 健介 他
ピルフェニドン投与にて、6分間歩行試験と胸部画像が改善して 趣味のゴルフが可能になったIPF/UIPの1例	109
	奥田 良 他
PirfenidoneとNACの併用が奏功したclinical IPFの一例	110
	坂本 晋 他
Pirfenidoneの自覚症状に対する効果について	113
	三浦由記子 他
当院に於けるpirfenidonの特発性肺線維症にたいする臨床効果の検討	125
	瀬戸口靖弘, 山口 公一
<b>III. トピックス</b>	
肺線維症とEndothelial-mesenchymal transition(Endothelial-MT)を介した 血管内皮由来肺線維芽細胞の可能性	131
	橋本 直純 他
IgG4関連疾患の呼吸器病変	135
	松井 祥子 他
<b>IV. 臨床研究</b>	
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)	143
	高橋 弘毅 他
間質性肺炎における画像病理対応(第1報) — 蜂巢肺の理解のために —	153
	野間 恵之 他
Usual Interstitial PneumoniaとNonspecific Interstitial Pneumoniaの 外科的生検局所CT像の診断能: 病理診断との対比	157
	上甲 剛
抗CADM-140抗体陽性皮膚筋炎関連間質性肺疾患の臨床, 画像所見	163
	半田 知宏 他
特発性間質性肺炎症例におけるMPO-ANCA陽性症例の臨床的検討	175
	貝田 勇介 他
Unclassifiable Connective Tissue Disease 関連間質性肺炎の組織学的特徴に関する検討	183
	福岡 順也 他
特発性NSIPにおける肺病変優位型の膠原病(Lung-dominant connective tissue disease)の 臨床的検討	189
	千田 金吾 他
線維間質性肺炎の診断に対する気管支肺胞洗浄検査 とくに慢性過敏性肺炎との鑑別への意義について	195
	川村 宏大 他
気腫合併肺線維症での進行線維化病変診断におけるKL-6, SP-Dの有用性と 気腫合併肺線維症の発癌に関する臨床および病理学的検討	199
	千葉 茂樹 他



特発性肺線維症における急性増悪の危険因子の検討	205	谷口 博之 他
間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に関連する因子の探索 —多施設共同後向きコホート研究(経過報告)	213	伊達 洋至 他
早期特発性肺線維症における長期NAC単独吸入療法の効果とレドックス制御の関連性	219	村松 陽子 他
放射線肺臓炎におけるN-アセチルシステイン吸入療法の有用性の検討	227	磯部 和順 他
特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX(ポリミキシンB固定化カラムによる血液浄化)療法:多施設共同による後ろ向き検討	233	吾妻安良太 他
急速進行性のびまん性肺疾患に対するPMX-DHP療法の臨床的検討	239	原 信太郎 他
50歳未満の外科的肺生検で診断された間質性肺炎の検討	245	緒方 良 他
間質性肺炎患者に合併した肺アスペルギルス症の臨床的検討	251	花田 豪郎 他
特発性非特異性間質性肺炎(NSIP)患者の高分解能CT所見の長期変化と予後	259	井上 義一 他

## V. 基礎研究

特発性間質性肺炎の病態における呼気凝縮液中の増殖因子測定の意義	265	大林 王司 他
肺の急性炎症におけるsyndecan-4の役割	271	谷野 功典 他
線維形成性肺障害病態におけるマウス肺標識保持細胞挙動の解析	277	西脇 徹, 松島 綱治
シアリルルイスA糖鎖を有するKL-6(SLAK)の間質性肺疾患における バイオマーカーとしての有用性	285	吉岡 宏治 他
オートファジーによる細胞老化の制御	291	原 弘道 他
末梢気道損傷に対するEGFR-TKIの作用に関する検討	297	前山 隆茂 他
慢性過敏性肺炎の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析	301	岡本 師 他
急性肺傷害における急性低酸素状態と遷延化低酸素状態による サーファクタントプロテインDの発現差異の検討	307	橋本 直純 他
間質性肺炎におけるIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖(1-6)の局在と産生	311	漆山 博和 他
肺線維症におけるスフィンゴシン-1-リン酸シグナルの検討	315	西岡 安彦 他

シリカ肺線維化モデルにおいて遅延して局所発現増加する因子の同定	321	長瀬 洋之 他
<b>B. サルコイドーシス</b>		
サルコイドーシス部門の活動報告	331	千田 金吾 他
札幌市3病院におけるサルコイドーシス(サ症)の喫煙率及び 喫煙がサ症の臨床像に与える影響	337	今野 哲, 四十坊典晴
サルコイドーシスの新重症度分類について	341	杉崎 勝教 他
サルコイドーシスに対するメソトレキサートとアザチオプリンの有用性	345	一色 琢磨 他
プール試料を用いたサルコイドーシスのGWAS	351	山口 悦郎
サルコイドーシス病変部における <i>Propionibacterium acnes</i> の検出と局在の検討	355	根木真理子 他
サルコイドーシス症例における末梢血樹状細胞サブセットの解析	363	林 ゆめ子 他
Diagnostic guidelines for sarcoidosis in Japan	369	折津 愈 他
<b>C. びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎</b>		
びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告	385	長谷川好規
びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究	389	土方美奈子 他
びまん性汎細気管支炎(DPB)の疫学に関する歴史的变化	393	河野千代子 他
研究成果の刊行に関する一覧表	401	

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22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	准教授
〃	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	准教授
〃	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	近畿中央病院放射線科	部 長
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	四 十 坊 典 晴	JR札幌病院呼吸器内科	副院長
〃	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



総括研究報告  
——平成22年度研究——

平成22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

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班は、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」「閉塞性細気管支炎」を中心にそれらの関連疾患を含めて研究の対象疾患としている。これらの疾患の疫学、病態、病因、治療の研究を臨床面と基礎面の両面から行うことによって、きわめて難治であるこれら対象疾患の新しい治療法の開発と確立を目指している。さらに疾患の治療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改善と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、平成21年度からは班組織の中に、以下にあげるような部門、部会組織を作り、各部門、部会

に長および数名の部門員、部会員をおいて、重点的な項目については、より機動性、横断性をもって成果が上がるように企画した。

設置した部門および部会とその長は以下の通りである。

部門；特発性間質性肺炎部門(杉山幸比古)、サルコイドーシス部門(千田金吾)、びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎部門(長谷川好規)

部会；特発性間質性肺炎部門に設置

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)

#### 〈研究の要旨〉

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

今年度も重点項目として、(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、これらに重点的に取り組んだ。

##### (1)疫学的研究

これまで大規模で正確な疫学的調査が皆無であったため、人口数が多く、しかも全数把握が可能な北海道地区において、札幌医大 高橋教授により詳細な疫学調査を行った。

##### (2)急性増悪の解明(遺伝子の解析)

日本人に多いとされる重症薬剤性肺炎(DAD型)とIIPsの急性増悪に関して共通の遺伝子異常がある可能性から、両病態の遺伝子検体を収集し、この分

野で卓越した研究能力を有する埼玉医大 萩原教授のもとに検体を集中させ、遺伝子解析を行った。

### (3)新しい治療法の検討

#### i)ピルフェニドン

世界初の特発性肺線維症(IPF)の治療薬である抗線維化薬ピルフェニドンが、日本で世界に先駆けて発売され2年余がたとうとしている。この薬剤の発売後の状況、どういった患者に効果があるのかとといったことを後向きに調査した。また、著効例を集めた会を開き、著効例について詳細に検討した。

#### ii)急性増悪に対するPMX治療

2008年よりPMX療法に関する全国調査を行っており、約160例(うちIPF 73例)が集積され、それらの例の詳細な解析を行い、この結果を論文化公表し、次の高度医療を用いた医師主導治験へとつなげていく予定である。

#### iii)N-アセチルシステイン

工藤班でのN-アセチルシステイン治験のデータを論文化し、投稿中である。さらに基礎的な研究も続行している。

### (4)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

間質性肺炎合併肺癌の治療に関しては、大きな問題として外科手術時の急性増悪の問題と、化学療法時の薬剤性肺炎の問題があげられる。外科手術時の急性増悪については、呼吸器外科学会と共同で大規模アンケート調査を行い、リスクファクターの検出を目指している。また、化学療法については、安全なメニューの検討を行った。

### (5)ガイドラインとしての「手引き」改訂

2004年発行の初版に、現在の新たな情報を加えた改訂版の編集を行い、2011年3月上旬に刊行予定である。

### (6)その他の臨床的検討

画像部会では蜂巢肺の検討を行い、その他、膠原病肺の検討等、様々な視点から関連疾患を含めての臨床的検討が行われた。

### (7)基礎的検討

肺の線維化の基礎研究が分子レベルで様々な方向から多数行われた。

## B.サルコイドーシス

特定疾患治療研究事業のデータを用いた疫学研究や、北海道地区での大規模な喫煙との関連の調査が

行われた。また、病因論としての基礎研究であるP.acnes研究も引き続き行われた。治療としての免疫抑制剤の検討、GWASを用いたゲノム解析も行われた。

## C.びまん性汎細気管支炎その他

びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子の研究が行われ、新たなムチン様遺伝子が候補領域から2つクローニングされた。

### 〈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)

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。このような背景より、北海道ではIPFの実態を正確に把握できる。我々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、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。IPFの生存中央値は診断時から43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41%を占めた。予後因子としては、単変量解析で年齢の高い群、ばち状指を認める群、安静時PaO<sub>2</sub>の低い群、%VCの低い群、%DLcoの低い群、血清SP-DおよびKL-6が高い群、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。多変量解析では%VCが最も強く予後に関与していた。

#### (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、薬剤性肺障害は、高率に致死経過を取る重篤な病態である。びまん性肺疾患調査研究班を中心とした近年の研究により、両者の発症頻度には民族差があり、日本人では他民族と比較して高率に両病態が認められると推定されている。民族差が認められる疾患には遺伝因子が関与

している可能性が高く、遺伝因子の解明により疾患原因の解明、治療法、予防法の開発が可能となるため、遺伝因子解明の必要性は高い。

本部会の目的は、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害に関与する遺伝因子解明である。

現在行なわれている全ゲノム関連解析を中心とする遺伝因子解明手法は、診断の確実な症例を多数集積することを前提としている。しかしながら、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害を、類似の病態を有する非特異性肺線維症急性増悪、急性心不全、重症肺炎などと明確に分類することは必ずしも容易ではない。症例を集積するとともに、(1)びまん性肺疾患調査研究班で毎年精密化される疾患概念を取り入れ、集積症例の臨床診断を常に見直しながらか解析対象患者集団を絞り込む、(2)類縁病態患者が混入する可能性を考慮に入れた遺伝解析手法を使用する、という2点を満足した研究でなければ遺伝因子の解明は覚束ない。本部会では(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNAを収集する、(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する、の2つを柱として研究を進めている。

(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNA収集する

2011年1月現在、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害患者DNAを325例(収集中)、うち画像、臨床情報の収集が153例(収集中)、Affymetrix社 SNP 6.0による解析終了症例89例、解析中症例50例と、順調に収集が続いている。500例-1000例の収集を予定している

(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する

我々は以下の手法を開発、発表した。ホモ接合ハプロタイプ法(HH法: Am J Hum Genet 2007;80:1090-102), 定量ホモ接合マッピング法(BMC Bioinformatics 2010;15 Suppl 7:S5.), ホモ接合ハプロタイプ法の上に構築したホモ接合マッピング法上のqHM法(HM on HH法)。それぞれ、既にデータが利用可能な他疾患(筋萎縮性側索硬化症, COPD)で実際に使用し、期待通りの結果が得られることを確認した(Nature 2010;465:223-6, および投稿中)。特にHM on HH法では、一般集団中に潜在する劣性遺伝子を90%のバックグラウンドの存在下で、60名の患者から検出できる能力が得られている(原稿執筆

中)。

このように本部会では、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の遺伝解析の基盤を構築し終わり、検体収集が順調に進行している。大量の臨床データ、DNA情報のため、それらのデータベース構築にやや時間がかかると思われるが2011年度初頭からHM on HH法による解析を開始できると考えている。

### (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

班員の施設で、IPFに対してピルフェニドンが投与され有効と判断された10症例を検討した。有効例の治療開始前の%FVCは平均77.8%で、6MWTでの最低SpO<sub>2</sub>は9例で90%未満であった。重症度分類ではI度の5例中4例は、SpO<sub>2</sub>が6MWTで90%未満に低下した例であった。以上より、ある程度VCが保たれていて、かつ労作時にSpO<sub>2</sub>が低下する群で有効であった。一方で、FVCやDLcoが治療開始前よりも改善する例、重症度IV度でも有効な例などピルフェニドンが効果を示すレスポナー・サブグループの存在がうかがえた。

#### ・急性増悪に対するPMX療法:(ポリミキシンB固定化カラムによる血液浄化)療法:多施設共同による後向き検討

近年、特発性肺線維症(IPF)をはじめとする特発性間質性肺炎や膠原病肺の急性増悪病態に対するPMX(ポリミキシンB固定化カラムによる血液浄化)療法の有効性が報告されているが、これまで多施設による大規模な報告はない。2008年よりPMX療法に関する全国調査を行っており、間質性肺炎の急性増悪に対してPMX療法が施行された160症例(うちIPF73例)のデータについて解析を行った。PMX施行により有意な酸素化(P/F比)の改善が認められ、また末梢血中の白血球数の有意な低下を認めた。増悪後3ヶ月の予後は30%を超えており、有効な治療法となり得ることが示された。

#### ・早期特発性肺線維症におけるNAC単独吸入療法の効果とレドックス制御

【目的】早期特発性肺線維症(IPF)に対する長期NAC単独吸入療法の効果とレドックスバランスの関連性を検討する。【対象・方法】過去3年間で、

未治療のIPF 12例(男9例, 女3例, 70.5 ± 5.9歳)を対象に, 吸入6ヶ月後のFVC変化率で効果判定を行い, 安定群(5%以上の増加あるいは5%未満の変化), 悪化群(5%以上の低下)に分けFVCとレッドクスマーカーの経時的変化について比較検討した。レッドクスマーカーとして血中総グルタチオン(tGSH), 還元型グルタチオン(GSH), 酸化型グルタチオン(GSSG), GSH/GSSG比, H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>量, 尿中8OHd-Gを経時的に測定した。【結果】6ヶ月後の効果判定は12例中安定群9例, 悪化群3例であった。FVC変化率は安定群では早期にFVCの上昇を認め, 悪化群に比し長期間FVC低下率の減少を認めた。レッドクスマーカーは, 全体ではtGSHの増加, GSSGの減少, GSH/GSSGの改善を認めたが, 安定群では, 吸入6ヶ月後よりレッドクスマーカーの改善を認め, 悪化群では吸入6ヶ月で悪化したレッドクスマーカーが吸入12ヶ月で改善される傾向にあった。(GSH/GSSG: 安定群/悪化群: 105 ± 223 / - 243 ± 195 / 6M, P=NS, 232 ± 356 / - 189 ± 76.5 / 12M, P=0.016)【考察】早期IPFにおいてNAC吸入療法の継続はFVCの減少を抑制し, レッドクスマーカーの改善との関連性が示唆された。

#### (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進行肺癌に対する標準的治療法の検討

特発性間質性肺炎には高率に肺癌を合併することが知られているが, 各種抗癌治療により致死性でもある急性増悪(急性肺障害)を高頻度に認めることから, 間質性肺病変の合併は肺癌治療の重大な制限因子となっている。しかしながら, 治療法や抗癌剤の選択, 急性増悪の危険因子など治療の指針となる報告はほとんど見られないのが現状であり, 臨床の現場では, 治療適応や治療法選択の指針となる報告が求められている。我々は, 特発性間質性肺炎合併進行肺癌を対象にカルボプラチン+エトポシドおよびカルボプラチン+パクリタキセルの認容性を確認する前向きパイロット研究を実施し, 両治療法が過去の報告と比較しても間質性肺炎急性増悪発症の頻度は低く, 抗腫瘍効果も間質性肺炎非合併例と比較して同等である結果を得た。両治療法は, 間質性肺炎合併進行肺癌の標準的治療の有力な候補になりえ

ると考えられた。

#### (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改訂第2版

「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。

初版発行(2004年9月)から6年以上が経過しており, とくにこれまでの治療の進歩を中心に盛り込み, 早い時期(2011年初旬)の改訂版発行を目指した。今回の改訂規模は小規模とし, 初版同様「手引き」として刊行する。治療については, N-アセチルシステインおよびピルフェニドンの情報充実を図った。また鑑別診断の項目に気腫合併肺線維症を追加した。IPF(ATS/ERS/JRS/ALAT)のガイドラインについては, 参考にはするが, 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した。2011年3月刊行。

## II. 臨床像に関する研究

### ・蜂巢肺のCT診断の一致度に関する調査研究

蜂巢肺は, IPF/UIPの画像診断上, 重要な所見であるが, 診断医により一致率が低いことが知られている。今回のその実態を調査するとともに, 不一致の原因を明らかにする目的で, 国内外43名の診断医の蜂巢肺診断の一致度を検討した。標準診断(reference standard)との一致度を見る限り, 蜂巢肺診断は, 診断医個人間のばらつきが大きく, 専門別, 経験別, 地域別で構成したグループ間での有意差はなかった。ばらつきの原因として蜂巢肺診断にあたりどの程度病理像を意識するか, UIP/IPFを意識するかが考えられた。また症例ごとに検討すると, 蜂巢肺と牽引性気管支拡張の区別が難しい例や肺気腫を伴い, 多嚢胞性陰影内に大型の気腫性嚢胞を含む例などで一致率が不良であった。

### ・Undifferentiated Connective Tissue Disease 関連間質性肺炎の組織学的特徴に関する検討

膠原病に関連した間質性肺炎は, 通常の特発性間質性肺炎とは違う臨床像を示すことが知られてい

る。その一方、症状や検査結果が膠原病を示唆するものの診断基準を満たさない疾患群が存在し、Undifferentiated Connective Tissue Disease (UCTD)と呼ばれる。現在のところ、UCTDに関連した間質性肺炎の詳細は明らかになっていない。本研究では、UCTD関連間質性肺炎の組織像を検討し組織学的特徴や疾患の独立性を検討した。

外科的肺生検された8例のUCTDの基準を満たす、間質性肺炎を組織学的検討および半定量的検討を行った。

UIPパターンが75%と最も多く、25%がNSIPパターンであった。UIPを示した6例のうち5例はNSIP様の部分が認められた。胸膜肥厚は全症例で、蜂巢肺は6例で、胚中心を伴ったリンパ濾胞は5症例、Peribronchiolar metaplasiaは4症例、線維芽細胞巣は4症例、血管内膜の肥厚は2症例を認めた。

UCTD関連間質性肺炎ではUIPパターンが最も多く、NSIP様の部分を伴っていた。また組織所見としては胸膜肥厚が特徴であった。

・気腫合併肺線維症での進行線維化病変診断におけるKL-6, SP-Dの有用性と気腫合併肺線維症の発癌に関する臨床および病理学的検討

気腫を伴う間質性肺炎は「非定型例の特発性間質性肺炎(B群)」として1991年の診断基準にも記載され、よく認識されていたが、近年気腫合併肺線維症として発表されたことによりその重要性が再認識されている。2003年4月から2008年3月までの手術症例を含む患者46人のCPFE患者の90.4%で、間質性肺炎マーカーSP-DあるいはKL-6の両方あるいはいずれかの上昇を認めた。その肺機能との比較では、負の相関が見受けられた。CPFE-CA群で扁平上皮癌が有意に多く(63%)、そのうち末梢型扁平上皮癌は75%であった。肺癌病理背景は線維化病変46%、気腫性病変15%、気腫線維化合併病変23%であった。

・線維間質性肺炎の診断に対する気管支肺胞洗浄検査とくに慢性過敏性肺炎との鑑別への意義について

臨床的に特発性肺線維症(IPF)を疑う症例の中に、慢性過敏性肺炎(CHP)が含まれていることが指摘されている。線維性間質性肺炎の診断において気管支鏡検査は省略可能な検査であるのかを、当院にて外

科的肺生検にて線維性間質性肺炎と診断された49例を後ろ向きに検討した。CHPはIPFに比較し優位なリンパ球の増加(CHP22.8%, IPF9.0% p=0.02)、マクロファージの減少(CHP66.7%, IPF85% p=0.011)を呈していた。CHPの患者は、HRCTは約半数が蜂巢肺を伴いUIPパターンを呈していた。気管支鏡検査を省くことで、CHPをIPFと誤診してしまう可能性がある。典型的UIPパターンを呈する症例でも、気管支鏡検査の適応を検討する必要がある。

・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。

・特発性間質性肺炎症例におけるMPO-ANCA陽性症例の臨床的検討

特発性間質性肺炎症例におけるANCA陽性例の臨床像を明らかにするため、当施設にて2000年か

ら2009年の間に、外科的肺生検、または臨床診断にて特発性間質性肺炎と診断した症例のうち、MPO-ANCAを測定した102症例について検討を行った。その結果MPO-ANCA陽性例は7例(6.9%)で既報と同様だった。臨床診断特発性肺線維症が33例中1例(3.3%)、外科的肺生検による特発性肺線維症が48例中5例(10.4%)と、統計学的な有意差は認めないものの外科的肺生検施行例の特発性肺線維症において頻度が高い傾向が見られた。このことから外科的肺生検が施行されるような症例、すなわち画像所見が非典型的な症例ではMPO-ANCAの陽性率が高いことが示唆された。

・ 特発性NSIPにおける肺病変優位型の膠原病肺(Lung-dominant connective tissue disease)の臨床的検討

特発性NSIP 86例において、膠原病(CTD)の全身症状に乏しく、肺病変が優位なLung-dominant CTDの診断基準(Fischer)を満たす症例は30例(35%)を占めていた。Lung-dominant CTDの診断基準を満たす症例(LD-CTD NSIP)は、満たさない症例(Non-LD-CTD NSIP)と比較し、検査所見、肺機能、気管支肺胞液検査所見などに違いはなかったが、前者でレイノー症状などの膠原病関連症状の頻度が高く、自己抗体では抗SS-A抗体などの陽性率が高かった。今後、さらに治療反応性や予後について比較検討を行うことが重要と考えられた。

・ 慢性過敏性肺炎の全国疫学調査

本邦では慢性過敏性肺炎の全国疫学調査が1999年に報告されたが、その後10年間に報告例が増加し、臨床像が変化していることが予想される。今回、慢性過敏性肺炎の全国疫学調査を計画した。対象は過去10年間に診断された慢性過敏性肺炎症例で、原因抗原、症状、身体所見、検査成績(KL-6、SP-Dなど)、肺機能検査、動脈血液ガス、6分間歩行、気管支肺胞洗浄(BAL)、画像所見、病理所見、免疫学的検査、治療、予後についてアンケートにより調査した。21施設から213例が集積され、内訳は鳥関連130例、夏型33例、住居関連21例、塗装工肺3例、農夫肺1例、その他25例であった。

・ 放射線肺臓炎におけるN-アセチルシステイン吸入療法の有用性の検討

【目的】放射線肺臓炎(RP)におけるN-アセチルシステイン(NAC)吸入の予防効果とレドックスバランスの関連性を明らかにする。

【対象・方法】2007年4月～2010年4月まで当センターで胸部放射線治療(60Gy)を施行したIII期非小細胞肺癌3例を対象とした。放射線治療開始時より、症例別に1、4、6ヶ月間NAC(352.4 g)を2回/日ネブライザーで吸入を行い、血液中の総グルタチオン(tGSH)、酸化型グルタチオン(GSSG)、還元型グルタチオン(GSH)、尿中過酸化代謝物質(8-OHDG)を放射線治療前および放射線治療1、3、6ヶ月後に測定した。

【結果】全例NAC吸入中にはRPの発症はなく、吸入中止後3、2、4ヶ月後に発症した。4ヶ月間NAC吸入した症例では、3ヶ月後にGSSGの低下、GSH/GSSG比の上昇が認められ、NAC吸入は放射線治療後のレドックスインバランスを改善させる可能性が示唆された。

【考察】重篤なRPの発症を予防できるかどうかは、更なる症例の集積が必要である。

・ Pirfenidoneの自覚症状に対する効果について

Pirfenidoneは、漸次進行性の予後不良な特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)に対し、第III相臨床試験において有意に肺活量(vital capacity: VC)の低下を抑制し、無増悪生存期間を延長させ、予後に寄与する可能性が示された。患者に希望を与える抗線維化剤である。pirfenidoneのVC低下抑制効果と呼吸困難、咳嗽については、基線時%VC70%以上かつ労作時SpO<sub>2</sub> 90未満の比較的軽症の患者層において高い有効性が示唆されたが、QOL向上につながる自覚症状に対する効果については、改善を認めた患者背景に関する更なる検討が必要である。画像または胸腔鏡下肺生検により臨床病理学的にUIPと診断した自験25例において、Fletcher, Hugh-Jones: F, H-J分類を用いて呼吸困難を著明改善、軽度改善～不変、悪化に分けて評価したところ各々5例、16例、4例であった。重症度IV度の症例でも著明改善2例、軽度改善～不変を5例認めた。著明改善群で%VCは有意に増加し、SP-D値は有意に減少した。改善例のQOLは著明に向上しており、今後、



pirfenidoneの有効性を更に検討し、患者選択基準や投与開始時期、評価指標を明確にし、予後不良な本疾患において、一人でも多くの患者のQOL向上を図る必要があると考えられる。

・ 特発性肺線維症における急性増悪の危険因子に関する研究

特発性肺線維症における急性増悪の危険因子を検討したところmodified MRC スコア高値、BMI高値、6ヶ月後のFVC10%以上の悪化は、IPFにおける急性増悪の独立した危険因子であった。急性増悪はIPFの独立した予後因子であった。

・ 特発性肺線維症の重症度分類改訂案作成に向けた症例集積

特発性肺線維症(IPF)の新重症度改訂案の考案のために「IPFの診断時にほぼルーチンに6分間歩行テスト(6MWT)を施行している」10施設にアンケート調査を行った。解析対象215例のうち現行重症度Iは103例で全体の47.9%を占めていたが、安静時PaO<sub>2</sub>が80 Torr以上で6MWT中desaturationなし群の中央生存期間は99.3±35.0ヵ月であったのに対し、desaturationあり群は50.5±1.9ヵ月であり、desaturationあり群は有意に予後不良であった。現行重症度Iのdesaturationあり群を重症度IIに組み入れる新重症度分類改定案では重症度Iと重症度IIにおいて判別性に優れた重症度分類が可能と思われる。

### Ⅲ. 基礎的研究

・ 線維形成性肺障害病態におけるマウス肺標識保持細胞挙動の解析

線維形成性肺傷害の修復期、すなわち創傷治癒過程において、呼吸器常在で複数の幹/前駆細胞的性格を有するBRCsがケモカイン依存的に肺内遊走によって線維化巣に集積することを示した。解線維化巣は呼吸器自己再生応答の拠点「ニッチ」となっていることが示唆された。

・ 慢性過敏性肺炎の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析

慢性過敏性肺炎においてUIPパターンを示す症例は潜在発症型が多いこと、またUIPパターンは急性増悪のリスクとなることが報告されている。慢性過

敏性肺炎の病態に関わる蛋白を明らかにするために気管支肺胞洗浄液(BALF)を解析した。【方法】外科的肺生検を行った慢性過敏性肺炎11例(UIPパターン7例、fNSIPパターン4例)のBALFを用いた。2次元電気泳動、SYPRO Ruby染色後、画像解析ソフトを用いて各spotを比較解析した。質量分析(LC-nESI-MS/MS)およびデータベース検索により蛋白を同定した。【結果】UIP群において有意に発現が高いspotはα2 heat shock protein, surfactant protein A(SP-A)などであり、SP-Aには9個のisoformを認めた。一方fNSIP群において有意に発現が高いspotはvitamin D binding protein, glutathione S-transferase piであった。BALF中のSP-AはELISAでもUIP群において高値を示した。【結論】慢性過敏性肺炎のUIPとfNSIPにおいて発現量の異なる蛋白が明らかにされた。

・ オートファジーによる細胞老化の制御

IPFにおいて肺上皮細胞の老化が亢進し、その病態に関与している可能性をこれまで報告してきた。喫煙は細胞老化を亢進させ、IPF発症の重要な危険因子である。オートファジーは、リソソームを介した細胞内蛋白質や小器官の分解機構であり、生理的役割だけでなく、細胞老化など、様々な病態における重要性が報告されている。今回、我々は、喫煙による細胞老化誘導に対して、オートファジーが傷害された蛋白の分解除去により抑制的な役割を果たしていると考え、気道上皮細胞を用いて検討した。その結果、タバコ抽出液(CSE)刺激により、オートファジーは一過性に亢進した後に低下し、それに伴いユビキチン化した蛋白が蓄積し、細胞老化が誘導された。またオートファジーの抑制によりCSEによるユビキチン化した蛋白の蓄積が増加し、細胞老化が亢進した。一方、オートファジーの亢進によりCSEによるユビキチン化した蛋白の蓄積が減少し、細胞老化が抑制された。以上の結果から、喫煙刺激後のオートファジーによる処理機能の相対的な低下により、細胞内に傷害を受けたユビキチン化蛋白が蓄積し、これが細胞老化誘導の引き金となる可能性が示された。つまりオートファジー機能が細胞老化制御によりIPF病態に関与する可能性が示唆された。

・間質性肺炎におけるIV型コラーゲン $\alpha$ 鎖(1-6)の局在と産生に関する研究

IV型コラーゲン $\alpha$ 鎖6種の局在と産生について、DADの剖検症例を解析した。また、*in vitro*で培養ヒト肺線維芽細胞を筋線維芽細胞化した際の各 $\alpha$ 鎖の産生を検討した。DADの早期線維化巣とその筋線維芽細胞周囲に、IV型コラーゲン $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\alpha$ 5鎖の陽性所見を認めた。培養肺ヒト線維芽細胞をTGF- $\beta$ 1にて筋線維芽細胞化すると、ウエスタンブロット法ではIV型コラーゲン $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\alpha$ 5鎖のみ分泌量が明らかに増加した。Real-Time RT-PCR法にても、検索したIV型コラーゲン $\alpha$ 1鎖のmRNA発現量は増加し、 $\alpha$ 6鎖では増加しないことが確認された。DADの早期線維化巣のIV型コラーゲン沈着、特に $\alpha$ 1, $\alpha$ 2, $\alpha$ 5鎖の沈着は筋線維芽細胞化に伴う病態であり、難治性線維化との関連が示唆された。

・肺線維症におけるスフィンゴシン1リン酸(sphingosine 1-phosphate:S1P)の役割

スフィンゴシン1リン酸(sphingosine 1-phosphate:S1P)はGタンパク質共役型S1P受容体ファミリー(S1PR1-S1PR5)を介して下流にシグナルを伝達する脂質メディエーターの一つであり近年、TGF- $\beta$ の重要なco-factorとして線維化に関与する分子として注目されている。今回我々は新規免疫抑制剤であるS1P受容体アゴニスト(FTY720)が肺線維化を増悪するという研究成果を得たことより肺線維症におけるS1Pの役割について検討を行った。その結果、マウスBLM肺線維症モデルのBALF中にはS1Pが上昇しており、またS1Pは肺線維芽細胞に対し遊走、増殖刺激作用を示した。また肺組織を用いたS1P受容体発現の検討ではBLM+FTY720投与群で強いS1PR1の発現亢進を認めた。以上から、S1P-S1PR1シグナルが肺線維症に関与しており、その機能を制御・調節することで肺線維症の病態解明や治療に応用される可能性が示唆された。

・肺の急性炎症におけるsyndecan-4の役割に関する研究

Syndecan-4 (sdc4) は炎症や組織の修復に重要な役割を果たしているが、肺の急性炎症における役割についてはよく知られていない。そこで、LPS気管内投与後のsdc4欠損マウス (sdc4 KO) と野生型マウス

(WT) の肺への好中球の遊走とBAL液中chemokine濃度を比較検討し、次に当科に入院した急性肺炎患者と健常者の血清sdc4を比較、急性肺炎患者血清sdc4と臨床パラメーターとの関連を検討した。LPS気管内投与後、sdc4 KOではWTと比較してBAL液中好中球数、KC、MIP-2が高値であり、急性肺炎患者での血清sdc4濃度は健常者より高く、肺炎の重症度と負の相関を示し、抗菌薬短期投与群では入院時、健常者より高値で治療経過中上昇したが、抗菌薬短期投与群では、入院時、健常者と差はなく治療経過で変化がみられなかった。以上より、sdc4は肺の急性炎症の病態に重要な役割を果たしており、血清sdc4濃度は急性肺炎の転帰、治療期間の予測因子となる可能性があると考えられる。

・シアリルルイスA糖鎖を有するKL-6(SLAK)の間質性肺疾患におけるバイオマーカーとしての有用性

間質性肺疾患患者103例の血清及び気管支肺胞洗浄液中のsialyl Lewis<sup>a</sup>を有するKL-6(以下SLAKとする)濃度を測定し、その臨床的意義について検討した。全体での血清SLAKの陽性率は35.9%であったが、特発性肺線維症、膠原病関連間質性肺炎、慢性過敏性肺炎では約40-60%と他の疾患と比べて高い陽性率を示した。一方、急性過敏性肺炎や非特異的間質性肺炎における血清SLAKの陽性率は5-15%であり、高い陽性率を示したKL-6と大きな乖離が認められた。抗KL-6抗体及び抗sialyl Lewis<sup>a</sup>抗体を用いた免疫組織染色では、特に蜂窩肺の内腔を覆う気管支上皮細胞にて共に強い陽性所見を認めた。血清SLAKは線維化に特異性を高めた新しいマーカーとして有望な分子であると考えられた。

・シリカ肺線維化モデルにおいて遅延して局所発現増加する因子の同定

慢性進行性の肺線維化機序を明らかにするために、シリカ点鼻による肺線維症モデルの時間経過を検討し、肺ハイドロキシプロリン量は4-8週に、組織学的変化は12週にピークを示すことを前年度に報告した。本年度は、線維化に直接関与する分子を明らかにするために、BALF上清中の液性因子濃度を投与24週後まで網羅的に解析し、線維化期に一致して局所発現が上昇する因子を同定した。大多数

のBALF上清中液性因子が、投与1週後にピークを迎えたが、IL-15とM-CSF濃度は投与4週後にピークを迎え、濃度上昇は遅延していた。また、IL-18は、徐々に濃度が上昇し、4週にピークを示したが、24週まで有意な上昇が持続していた。本年度同定したM-CSF、IL-15、IL-18および前年度に報告したIL-9は濃度上昇のピークが遅延しており、線維化調節に特殊な役割を担っている可能性が示唆された。

## B. サルコイドーシス

### ・部門報告

#### 1：2009年度のサルコイドーシス罹患率および有病率の調査

特定疾患治療研究事業における医療費助成申請のデータを用いて2009年度(2009年4月から2010年3月)のサルコイドーシスの新規例数、更新手続きを行った例数を調査した。新規例数は2,820例、男女数が確認できた自治体の資料では男性747例、女性1,531例、男女比は2.05であった。10万人当りの患者数は2.2人であり、男性は1.56人、女性は3.02人。更新例数は18,333例、男性4,338例、女性11,490例、男女比は2.65であった。10万人当りの患者数は14.35人であり、男性は9.10人、女性は22.63人であった。今回の調査でも引き続き女性患者の増加傾向が続いていた。

#### 2：デルファイ法を用いた、肺サルコイドーシス治療の現状と考え方との把握

デルファイ法を用いて、現時点でのわが国における肺サルコイドーシス治療に関するコンセンサスを調査した。研究班班員および日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会理事ら24名に肺サルコイドーシスの治療に関する反復型アンケート調査(5段階：強く反対／反対／どちらとも言えない／賛成／強く賛成)で回答)を実施。「賛成」と「強く賛成」の割合が70%以上の回答をコンセンサスが得られたと判定したところ、以下の項目でコンセンサスが得られた。①治療を考慮する時に重視する項目として「呼吸困難の増悪」「CTの悪化(気管支血管周囲肥厚、気管支の変形拡張や無気肺を含む)」「VCの悪化」「PaO<sub>2</sub>の低下」。②第一選択薬として内服ステロイドを連日で使用。③内服ステロイドを30mg(0.5mg/kg)で開始。④第二選択薬としてメトトレキサート

を使用。⑤内服ステロイドが15mg以下に減量できない場合、メトトレキサートの投与を考慮する。実際に肺病変の治療に従事しているわが国のサルコイドーシスの専門家の、治療に関するコンセンサスを得ることが出来た。

#### 3：「サルコイドーシスの診断基準・治療指針-2006」の英文化

##### ・サルコイドーシスと *P. acnes*

東京医科歯科大学で作製した *Propionibacterium acnes* 特異的モノクローナル抗体(PAB抗体)を用い、肺を主体としたサルコイドーシス(サ症)罹患臓器における本菌の検出頻度と局在について、対照疾患と併せ免疫組織化学的に検討を行った。PAB抗体はサ症肉芽腫内に高い陽性率を示す一方、結核など他の肉芽腫病変には陰性となることから、本抗体は診断に有用であると考えられる。肉芽腫以外では、肺気道上皮や肺泡マクロファージ、リンパ節内のリンパ洞内/傍皮質領域のマクロファージに陽性となり、一部は非サ症群においても低率ながら陽性となったことから同部位における本菌の潜伏感染が示唆された。

##### ・サルコイドーシス症例における末梢血樹状細胞サブセットの解析

【背景】末梢血中の樹状細胞(dendritic cell:DC)は、主にmyeloid DC(mDC)とplasmacytoid DC(pDC)に分類される。mDCの中にTh1を誘導するmDC1、Th2を誘導するmDC2の2つのサブセットの存在が分かっていたが、疾患におけるmDC1、mDC2の動態は明らかでない。【目的】Th1優位とされるサルコイドーシス(サ症)における末梢血中のDCサブセット;mDC(mDC1/2)とpDCを解析し、Th2優位と考えられるアトピー群および健常群と比較検討した。【方法】新鮮末梢血全血を各種表面抗原に対する抗体で処理した後溶血しFACSで解析した。mDC1、mDC2、pDCのマーカーとしてCD1a、BDCA3、CD123を用いた。【結果】サ症ではmDC、pDCともに細胞数が有意に低下していた。健常群と比較し、mDC1が優位な傾向を認めた。一方アトピー群では、mDC2が有意に増加していた。【結論】サ症の末梢血のDC数は低下していた。mDC1/2バランスが

Th1/2 バランスを反映していると考えられた。

・札幌市3病院におけるサルコイドーシス(サ症)の喫煙率及び喫煙がサ症の臨床像に与える影響に関する研究

欧米では、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらく可能性を示す疫学調査があるが、本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではない。2000～2008年に北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であり、一般populationと比較し、必ずしも低い結果ではなかった。また、喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった。

・サルコイドーシスに対するメソトレキサートとアザチオプリンの有用性

2000年から2009年の間に当科を初診となったサ症症例のうち、経過中にメソトレキサート(MTX)及びアザチオプリン(AZP)を使用した症例を対象とし、有効性及び安全性について検討した。MTXで20/55例(36.3%)、AZPでは3/15例(20%)において何らかの副作用の発現を認め、有効性に関してはMTXで10/52例(19.2%)、AZPで3/9例(33.3%)において何れかの臓器病変の改善を認めた。両薬剤ともにサ症に対して一定の有効性を示し、用量に留意して使用すれば比較的安全に使用できる。

・プール試料を用いたサルコイドーシスGWAS

近年アレイ技術によるゲノム関連解析(genome-wide association study, GWAS)が、疾患感受性遺伝子検索の新たな切り札として注目されている。しかし多額の費用がかかるため、今回我々はプールDNA試料を用いて、サルコイドーシスのGWASを試みた。

対象は健常者128名、サルコイドーシス患者163名。それぞれの個体由来DNAを各群の中で等量用いてプール試料を作製した。対照プール試料は4検体、患者試料は3検体用意した。用いたSNPアレイは、Illumina社のHuman610-Quad v1.0 DNA Analysis BeadChipである。

疑似アリル頻度を用いた $\chi^2$ 検定でp値が0.05未満

を示したSNPを8289個見出した。GWASレベルで有意とされる $10^{-7}$ 未満( $10^{-8}$ レベル)のp値を示したものは、全体で503個あった。その数を、それぞれの染色体での被検SNP数で割った比率をみると、やや変動があるが多くの染色体である程度の割合を示しており、サルコイドーシスの疾患感受性遺伝子はゲノム全域で広く分布している可能性が示唆された。しかし本法の真の有効性は、個別タイピングの結果と照らし合わせて判断する必要がある。

C. びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎

・部門報告

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的とした。びまん性汎細気管支炎については疾患候補遺伝子探索を、閉塞性細気管支炎においては、病理学的分類の再考と細気管支の線維化のメカニズムの解析、ならびに全国調査・症例集積研究を開始した。

・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

HLA-B遺伝子座とHLA-A遺伝子座の間にあるびまん性汎細気管支炎(DPB)の疾患感受性候補領域の中に、我々は2つの新規ムチン様遺伝子PBMUCL1, PBMUCL2をクローニングして報告した。これらは隣接するDPCRI, MUC21とあわせムチン様遺伝子クラスターを形成していた。初代培養ヒト気道上皮細胞におけるPBMUCL1 mRNA発現は、気相液相培養およびpoly(I:C)刺激で著しく誘導された。今後、この新規遺伝子の機能、病態における役割についてさらに検討する必要があると思われる。

〈評 価〉

特発性間質性肺炎については、昨年に続き重点項目として(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、これらについて班全体として横断的に研究を行った。また、班内に横断的組

織として、9つの部会を設置して、各部会において、班員の共同研究を活発に行った。

これらの結果、本年度は疫学的研究のさらなる詳細なデータの確立、遺伝子検体の収集数増加と解析着手、新しい治療法としてのピルフェニドン例の有効例解析、間質性肺炎合併肺癌化学療法時の適切な

メニューの選定、外科手術時のリスク解析のスタート、ガイドラインとしての「手引き」改訂第2版の出版という成果をあげることが出来た。

サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎については、さらに力を入れて活動を促す必要があると考えられる。