

BO・DPB部門(長谷川好規)

びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告

長谷川 好規

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的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、疾患候補遺伝子領域において2つの新しいムチン様遺伝子(*G2, G4*)のクローニングに成功し、各遺伝子の気道上皮での生物学的役割について解析を開始した。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から肺内におけるEndMTの存在と責任分子の同定(Rasの活性化とTGF β の共刺激)について明らかにするとともに、閉塞性細気管支炎の全国調査・症例集積研究を開始した。

Study group of diffuse panbronchiolitis and Bronchiolitis Obliterans

Yoshinori Hasegawa

*Department of Respiratory Medicine,
Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan*

Diffuse panbronchiolitis (DPB) and Bronchiolitis Obliterans (BO) has been defined as a syndrome of airflow limitation due to bronchiolar and peribronchiolar inflammation and/or fibrosis, which cause chronic respiratory failure. In the study group, we tried to identify the major susceptibility gene for DPB (Hijikata and Keicho), and succeeded to clone novel mucin-like genes in the candidate region. We are investigating the role of the genes in human bronchial epithelial cells. As for the research of BO, we tried to clarify morphological and immunohistochemical mechanisms of airway obstruction of BO (Sugino and Homma). We defined the two major histopathological subtypes, which were constrictive BO and cellular/destructive BO. As a mechanism of fibrosis, we investigated that endothelial cells give rise to some population of the lung fibroblast population through an endothelial-mesenchymal transition (EndMT) process, and its underlying mechanism might be suggested that combined treatment with activated Ras and TGF β could cause EndMT (Hashimoto and Hasegawa). The study group started the nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans.

1. びまん性汎細気管支炎

(疾患感受性遺伝子研究)

びまん性汎細気管支炎は、呼吸細気管支における炎症を特徴とする疾患であり、我が国により疾患概念が提唱・確立された疾患である。1980年代にマクロライド少量長期療法が確立するまでは、5年生存率が6割程度の予後不良の疾患であったが、マクロライド少量長期療法の確立により、発症頻度の減少と5年生存率の著明な改善が認められている。本疾患は、アジア系集団に見られるHLA-class I 関連疾患であり、HLA-B54陽性者に集積する事が知られている。本研究班では、土方、慶長らを中心に遺伝的素因の解析に取り組んできており、疾患候補遺伝子領域において2つの新しいムチン様遺伝子(G2, G4)をクローニングした。現在、この遺伝子の気道上皮での生物学的役割について解析を進めている。

2. 閉塞性細気管支炎

(病理学的再構築および免疫祖機器学的検討)

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により末梢気道である細気管支領域の不可逆的閉塞をきたすことにより呼吸不全を呈する疾患である。稀な疾患と考えられていたが、骨髄移植や心肺移植などの移植医療に伴う閉塞性細気管支炎の合併が報告されるとともに、膠原病をはじめとする免疫学的異常を背景に発症することから、難病としてその機序の解明が求められている。診断は、基本的に病理学的組織診断に依存しており、閉塞性細気管支炎を発症する背景の疾患により病理病態が異なることが予測されている。杉野、本間らを中心に組織の病理学的再構築と免疫学的組織解析により、1)気道壁の既存構造を保ちつつ気管支内腔が閉塞する *constrictive type*, 2)気道壁全層に細胞浸潤を伴い気道壁が破壊される *cellular and destructive type* に分類されることがわかった。

(細気管支閉塞をきたす線維化メカニズムの解析)

閉塞性細気管支炎は、細気管支領域における包囲性狭窄や細気管支内腔の閉塞をきたす疾患である。

この病変は、粘膜下や細気管支周囲の線維化・瘢痕化により、外側から細気管支内腔を絞扼する一方で、肺泡領域の炎症や線維化、肺胞壁の肥厚を伴わないか、それらの変化が軽微であるなどの病理学的特徴がみられる。本疾患の病態解析において重要な視点は、なぜ細気管支領域に限局して線維化をきたすかである。橋本、長谷川らを中心に、まず、肺内での線維化に関わる細胞群の同定を行った。我々は、上皮-間葉転換(*Epithelial-mesenchymal transitions*; *EMT*)に着目した。*EMT*とは、上皮細胞が細胞間の接着や細胞極性といった上皮細胞としての特徴を失い、代わりに間葉系細胞の特徴を獲得し、細胞の移動能や浸潤能が亢進する現象である。特に、内皮細胞から間葉系細胞への転換についても知られるようになり、*EndMT*と呼ばれる。本研究班において、線維化病変で多様な表現型を示す線維芽細胞の中に、新たに微小血管内皮細胞由来の線維芽細胞の存在を同定した。また、血管内皮細胞における*EndMT*のprocessにRasの活性化とTGFβの共刺激が重要であることも明らかにした。細気管支と伴走する肺動脈血管内皮の役割について今後の研究が必要である。

(閉塞性細気管支炎調査研究)

これまで世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、いち早く本研究班において、長谷川らにより2004年に我が国初の全国調査を実施した。しかし、診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においてさえも普及していないことから、前回調査では、病態・診断基準を示すに足る情報解析が出来なかった。これまでの経緯をふまえ、本研究班では、BOの診断の手引きとして症例集の作成を企画することとした。複数の臨床医・画像診断医・病理医からなるチームによる症例解析研究について計画した。前回調査研究より時間が経過していることから、症例集積に当たり再度全国調査を実施することとした。名古屋大学医学部生命倫理委員会にて「閉塞性細気管支炎の全国調査 症例集積と解析」研究の承認を得た(承認番号1095)。現在、本研究を推進中である。

(一次アンケート調査票)

貴施設名・診療科名：

御担当者：

御住所：(〒)

TEL: FAX:

E-mail:

記入年月日： 201 年 月 日

貴施設／貴診療科で経験された閉塞性細気管支炎の患者数についてお答えください
(概略で結構です)。

- 1 病理学的に確定診断された閉塞性細気管支炎症例がございますか？
現在通院中または入院中 人
過去に通院または入院していた 人
- 2 臨床的に閉塞性細気管支炎(疑い含む)と診断されたが病理診断はついていない症例がございますか？
現在通院中または入院中 人
過去に通院または入院していた 人
- 3 上記で閉塞性細気管支炎の症例の経験ありと答えられた施設の先生にお尋ねします。

各症例についての血液、病理、画像データなどの詳細な調査にご協力いただけますでしょうか？(患者あるいは親族の方の同意が必要です。ご協力いただける場合には研究協力者として貴施設の倫理委員会に承諾をいただく必要がありますが、準備書類や同意書等は当方にて準備いたします。)

協力できる 協力できない
条件つきなら協力できる(具体的に下にお書きください)

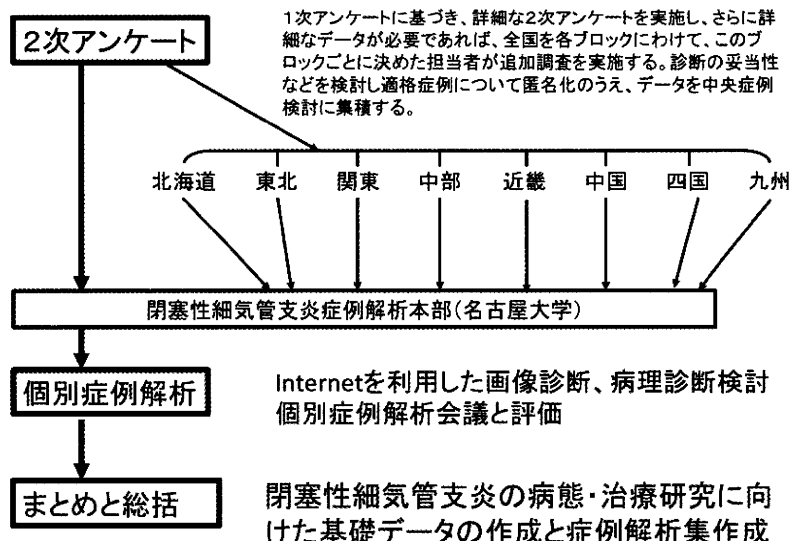
ご協力ありがとうございました。

FAX 送信の場合は下記までご送信ください。

FAX 052-744-2176

名古屋大学呼吸器内科 閉塞性細気管支炎全国調査研究 データ解析センター
事務責任者 今泉 和良

(2次アンケートからの研究体制)



びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究

土方美奈子¹ 松下 育美¹ 伊藤 秀幸² 大橋 順³ 徳永 勝士⁴
本間 栄^{5*} 田口 善夫^{6**} 吾妻安良太^{7*} 工藤 翔二⁸ 慶長 直人^{1**}

HLA領域のびまん性汎細気管支炎 (DPB) 疾患感受性候補領域の中には、我々がクローニングした2つの新規ムチン様遺伝子 *PBMUCL1*, *PBMUCL2* と、*DPCRI*, *MUC21* のあわせて4つのムチン(様)遺伝子がクラスターを形成していた。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これらムチン(様)遺伝子の発現をRT/PCRで検討したところ、*PBMUCL1* mRNA 発現が気相液相培養・poly(I:C)刺激により著しく誘導されることがわかったが、他の3つの遺伝子にはこのような誘導性の性質はなかった。*PBMUCL1* の2つある転写開始点のうち、誘導性のものはより上流の方の5' exonであった。

Expression of candidate genes in the susceptibility region of diffuse panbronchiolitis

Minako Hijikata¹, Ikumi Matsushita¹, Hideyuki Ito², Jun Ohashi³, Katsushi Tokunaga⁴,
Sakae Homma⁵, Yoshio Taguchi⁶, Arata Azuma⁷, Shoji Kudoh⁸ and Naoto Keicho¹

¹ Department of Respiratory Diseases, Research Institute, National Center for Global Health and Medicine

² Department of Thoracic Surgery, National Center for Global Health and Medicine

³ Graduate School of Comprehensive Human Sciences, University of Tsukuba

⁴ Department of Human Genetics, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

⁵ Department of Respiratory Diseases, Toho University School of Medicine

⁶ Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital

⁷ Division of Pulmonary Medicine, Infectious Diseases and Oncology,

Department of Internal Medicine, Nippon Medical School

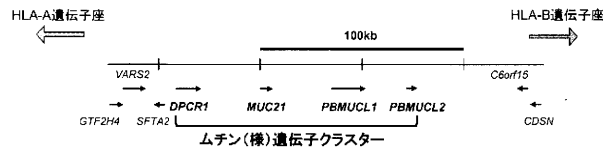
⁸ Fukujiji Hospital

Diffuse panbronchiolitis (DPB) is a complex genetic disease affecting East Asians and is strongly associated with the class I human leukocyte antigens (HLA) -B54 in Japan and HLA-A11 in Korea. We recently showed that an HLA-associated major susceptibility gene for DPB is probably located within the 200kb in the class I region 300kb telomeric of the HLA-B locus on the chromosome 6p21.3. We cloned novel mucin-like genes *PBMUCL1* and *PBMUCL2* in the candidate region, which form a mucin-like gene cluster together with two adjacent genes, *DPCRI* and *MUC21*. We investigated the mRNA expression of *PBMUCL1* mRNA in human bronchial epithelial cells and found that the expression was upregulated in air-liquid interface culture and by poly(I:C).

はじめに

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis, DPB) は、アジア系集団にみられる HLA class I 関連疾患である。日本人では HLA-B54 との関連が非常に強いことはいくつかの報告で確認されているのに対し¹⁾²⁾、韓国人では HLA-B54 との関連はなく、かわりに HLA-A11 との関連が強いとされた³⁾。このことから、HLA そのものが DPB に関連しているのではなく、HLA-B 遺伝子座と HLA-A 遺伝子座の間に DPB の疾患感受性遺伝子が存在するという仮説がたてられ、マイクロサテライトマーカーなどの遺伝マーカーを用い、候補領域はおおよそ S 遺伝子から TFIID 遺伝子までの 200kb までせばめられた⁴⁾。この 200kb の領域をさらに一塩基多型 (single nucleotide polymorphism; SNP) を用いて検討したところ、候補領域は 80kb までせばめられたが、この 80kb の領域は非常に連鎖不平衡の強い領域であるために、複数の遺伝子多型が同程度に疾患に関連しており、関連解析によるそれ以上の絞り込みは困難と思われた。一方で我々は候補領域内で新規遺伝子のクローニングを試み、2つのムチン様遺伝子 (*PBMUCL1*, *PBMUCL2*) をクローニングし、この度報告した⁵⁾。既に報告されている *DPCR1* 遺伝子⁶⁾ と *MUC21* 遺伝子⁷⁾ をあわせると、候補領域内は4つのムチン様遺伝子がクラスターを形成していた。

今年度、*PBMUCL1* 遺伝子を中心に、気道におけるその役割を検討するため、初代培養ヒト気道上皮細胞を気相液相培養により再分化させ、mRNA 発現を RT/PCR により解析した。



| | type | A.A. | Pro | Thr | Ser |
|---------|----------|-------|-------|-------|-------|
| DPCR1 | membrane | 1,393 | 10.8% | 18.5% | 8.4% |
| MUC21 | membrane | 566 | 2.3% | 19.3% | 30.0% |
| PBMUCL1 | membrane | 1,773 | 1.3% | 33.6% | 18.4% |
| PBMUCL2 | secreted | 251 | 8.0% | 18.7% | 7.6% |

図1 ムチン(様)遺伝子クラスター

対象と方法

国立国際医療研究センターの呼吸器外科において、同意の上で提供をうけた切除肺・気管支の一部より、気道上皮細胞を得て初代培養を行った。一部は気相液相培養を行った。

RNeasy Mini Kit (Qiagen)にて total RNA を抽出した後、total RNA 1 μg・SuperScriptIII reverse transcriptase (Invitrogen)・pd (N)⁸⁾ (TaKaRa)を用いて逆転写反応を行った。

200kbの候補領域にあるムチン様遺伝子について、増幅産物が約200-300bpの範囲になるような RT/PCR用のプライマーを作成した。Real time PCR系は、同上プライマーを用いて、KAPA SYBR FAST Bio-Rad iCycler 2X qPCR Master Mix (KAPA BIOSYSTEMS)により構築した。RT/PCRのコントロールとしてはβ-actinを使用した。

(倫理面への配慮)「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した当センターの遺伝子解析に関する倫理委員会の承認を受けている。

結 果

(1)ムチン様遺伝子クラスターの mRNA 発現

候補領域に存在するムチン様遺伝子クラスターを図1に示す。6番染色体の class I HLA 領域の *SFTA2* と *C6orf15* の間にムチン、ムチン様遺伝子が4遺伝子並んで存在していた。*DPCR1*, *MUC21*, *PBMUCL1* は膜型ムチンであるが、*PBMUCL2* は分泌される事が予測されるアミノ酸配列であった。それぞれのアミノ酸配列は、Serine, Threonine, Proline を多く含む繰り返し配列を有していた。

¹ 独立行政法人国立国際医療研究センター 研究所 呼吸器疾患研究部

² 同・病院 呼吸器外科

³ 筑波大学大学院人間総合科学研究科

⁴ 東京大学大学院医学系研究科人類遺伝学教室

⁵ 東邦大学 呼吸器内科

⁶ 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

⁷ 日本医科大学 内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門)

⁸ 複十字病院

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

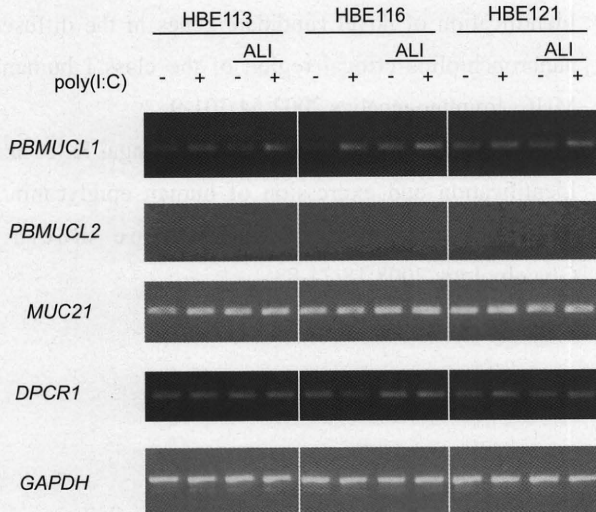


図2 ムチン(様)遺伝子のmRNA発現

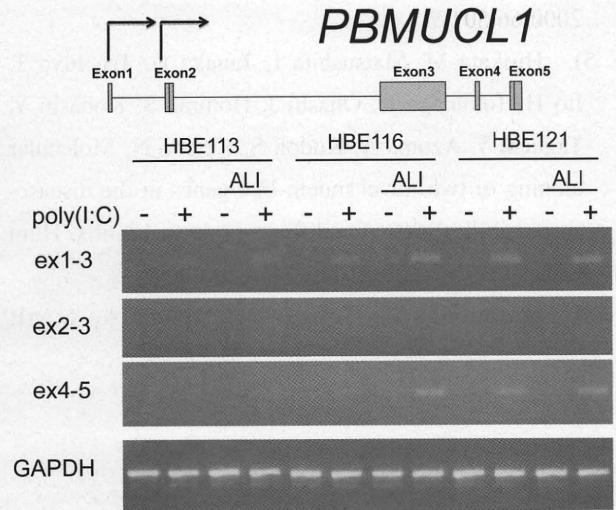


図3 PBMUCL1の遺伝子構造と誘導時の5'exon

(2) 気相液相培養, poly(I:C)刺激時の各遺伝子の発現
初代培養ヒト気道上皮細胞を14日間気相液相培養(ALI)で再分化させ, さらにpoly(I:C) (100 µg/ml)の刺激を加え, 24時間後に細胞を回収したところ, poly(I:C)刺激下でPBMUCL1 mRNAの発現が誘導され, real-time RT/PCRで100倍以上であった。

一方, DPCR1, MUC21, PBMUCL2遺伝子の発現は, poly(I:C)刺激により大きな変化は認められなかった。図2にRT/PCRの結果を示す。

(3) PBMUCL1発現誘導時の5'exon

PBMUCL1には2つの転写開始点があり, より5'側に存在するexonが初代培養ヒト気道上皮細胞で使われ, exon2のsplice acceptor siteより少し上流から始まる転写開始点はNCI-H292細胞で用いられていた。上記気相液相培養での再分化, poly(I:C)での誘導は, 5'側の転写開始点からの誘導であった(図3)。

考案・結論

DPB疾患感受性候補領域内に新しくクローニングしたムチン様遺伝子PBMUCL1のmRNAは, ヒト気道上皮細胞において発現していたが, 気相液相培養による発現の増強, さらにpoly(I:C)刺激による著しい発現誘導が認められた。今まで知られているムチン遺伝子の発現は基本的に恒常的なものが多く, このように刺激により著しく発現量が変化するものはない。同じムチン(様)遺伝子クラスターに存在

する他の遺伝子, DPCR1, MUC21, PBMUCL2にもこのような誘導性の発現パターンはみられなかった。

PBMUCL1には2カ所の転写開始点があるが, 誘導性の性質を持つのはより5'側のexonで, がん細胞由来のcell line NCI-H292細胞におけるPBMUCL1の転写開始点はこれとは異なっていた。それぞれの転写開始点上流で, どのような遺伝子発現制御が行われているのか検討が必要であると思われる。

このような検討を通して気道上皮細胞に発現する新規ムチン様遺伝子PBMUCL1の役割を明らかにしていく必要があると考えられる。

参考文献

- 1) Sugiyama Y, Ohno S, Kano S, et al: Diffuse panbronchiolitis and rheumatoid arthritis: a possible correlation with HLA-B54. Intern Med 1994;33:612-4.
- 2) Keicho N, Tokunaga K, Nakata K, et al: Contribution of HLA genes to genetic predisposition in diffuse panbronchiolitis. Am J Respir Crit Care Med 199;158:846-50.
- 3) Park MH, Kim YW, Yoon HI, et al: Association of HLA class I antigens with diffuse panbronchiolitis in Korean patients. Am J Respir Crit Care Med 1999;159:526-9.
- 4) Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al: Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. Am J Hum Genet.

2000;66:501-7.

- 5) Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsuchiya T, Ito H, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Keicho N. Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Hum Genet* 129:117-128, 2011.
- 6) Matsuzaka Y, Tounai K, Denda A, et al:

Identification of novel candidate genes in the diffuse panbronchiolitis critical region of the class I human MHC. *Immunogenetics* 2002;54:301-9.

- 7) Itoh Y, Kamata-Sakurai M, Denda-Nagai K, et al: Identification and expression of human epiglycanin/MUC21: a novel transmembrane mucin. *Glycobiology* 2008;18:74-83.

びまん性汎細気管支炎(DPB)の疫学に関する歴史的変化

河野千代子^{1,3} 山口 哲生^{1,3*} 山田 嘉仁^{1,3} 内山 寛子²
河野 正和¹ 竹内 正弘^{4*} 杉山幸比古^{5**} 吾妻安良太^{6***}
工藤 翔二⁶ 櫻井 隆之³ 巽 浩一郎³

1980年代以前にびまん性汎細気管支炎(DPB)患者の診察を経験した呼吸器内科医たちは、本邦でのDPBの新規発症が最近稀であることを、一様に認めている。しかしこの知見を支持する疫学的資料は未だない。我々は、大きな母集団を持つ会社であるJR東日本におけるDPB患者数を用い、疫学的動向を検討した。DPB患者を同定するためにJR東日本職員の健康診断記録を使用し、その後JR関連病院での診断・経過記録を追った。全対象期間は1976～2003年の27年間に及び、1976～1980年(I期)、1989～1993年(II期)、1999～2003年(III期)にわけて、詳細な分析を行った。I期では355572人の対象に対し11例のDPBが診断され、4例が新規発症、II期では180359人の対象に対し3例がDPBと診断され、1例が新規発症であった。III期では144485人の対象に対しDPB症例はいなかった。この疫学的動向は、DPBの発症と有病が共に減少している可能性があることを示唆している。

Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis

Chiyoko Kono^{1,3}, Tetsuo Yamaguchi¹, Yoshihito Yamada^{1,3}, Hiroko Uchiyama²,
Masakazu Kono³, Masahiro Takeuchi⁴, Yukihiro Sugiyama⁵, Arata Azuma⁶,
Shoji Kudoh⁶, Takayuki Sakurai³ and Koichiro Tatsumi³

¹Department of Respiratory Medicine, Japan Railway Tokyo General Hospital

²JR East Health Promotion Center, East Japan Railway Company

³Department of Respiratory, Graduate School of Medicine, Chiba University

⁴Division of Biostatistics, Graduate School of Medicine, Kitasato University

⁵Division of Pulmonary Medicine, Jichi Medical University

⁶Division of Pulmonary Medicine, Nippon Medical School, Japan

Background and objective: Japanese pulmonologists, experienced in treating patients with diffuse panbronchiolitis (DPB) prior to the 1980s, have uniformly observed that new incidences of DPB are now a rare event in Japan. However, there is no epidemiological data to support this observation. We examined epidemiological trends of the number of patients with DPB in a large company.

Design: The computerized health records of JR East Company employees were used to identify patients with DPB[0] and then these were followed up using the assessments of these patients in JR Tokyo General Hospital and two other JR hospitals. The whole study period was 27 years (1976-2003), although detailed analyses were carried out for three specific periods; the first was 1976-1980, the second was 1989-1993, and the third was 1999-2003.

Results: In the first period, 11 DPB cases (four incidence, and seven prevalence) were detected among a total of 355,572 workers. In the second period, three DPB cases (one incidence, and two prevalence) were identified from a total of 180,359 workers. In the third period, no case was found in a total of 144,485 workers.

Conclusion: This epidemiological trend suggests that both the incidence and prevalence of DPB may have decreased.

緒 言：

びまん性汎細気管支炎(DPB)は、慢性副鼻腔炎と閉塞性細気管支疾患を特徴とする疾患として1969年に初めて山中らが報告して以来¹⁾、国際的にも認知されるようになった²⁾。発見当時、DPBは繰り返す細気管支の炎症から呼吸不全に至る予後不良の疾患であったが、1985年以降のエリスロマイシン少量長期療法導入により、DPBの予後は著しく改善した。1980年代以前にDPB患者の診察を経験した呼吸器内科医の多くは、DPBの新規発症が減少しているを感じているが、疫学的検討は未だなされていない。それゆえ、我々は、比較的大きな母集団を持つ本邦の会社における過去30年程度のDPB発症患者数について、検討を行った。

方 法：

JR関連病院での医学情報の分析に加え、JR東日本東京地域男子職員の健診記録も参照した(職員の大多数が男性)。JR東日本の健診記録は1972年以降コンピューター化されており、職員の入社当時の健診所見が利用可能であった。また、職員は年1回の健診を義務付けられており、身長・体重・胸部X線・聴力・視力・JR健康推進センター看護師による問診が行われ、その受診率は99%である。健診の際に長期間にわたる鼻症状や呼吸器症状を訴える者、胸部X線異常を指摘された者は、精密検査のためJR関連病院を受診する。本検討は1976～2003年の27年間に及び、三期にわけて詳細な分析を行った。対象者数は、1976～1980年(I期)に355572人、1989～1993年(II期)に180359人、1999～2000年(III期)に144485人であった。職員は全て入社時に健診

¹⁾ JR東京総合病院呼吸器内科
²⁾ JR東日本健康推進センター
³⁾ 千葉大学医学部呼吸器内科
⁴⁾ 北里大学薬学部臨床統計部門
⁵⁾ 自治医科大学呼吸器内科
⁶⁾ 日本医科大学呼吸器内科
* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者
** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者
*** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

表1. 厚生労働省により1998年に提唱されたDPB診断の手引き

| |
|---|
| <p>主要臨床所見 (1)必須項目 ①臨床症状:持続性の咳・痰および労作時息切れ ②慢性副鼻腔炎の合併ないし既往 ③胸部X線またはCT所見:胸部X線:両肺野びまん性散在性粒状影 胸部CT:両肺野びまん性小葉中心性粒状病変</p> <p>(2)参考項目 ①胸部聴診所見:断続性ラ音 ②呼吸機能および血液ガス所見:1秒率低下(70%以下)および低酸素血症(80torr以下) ③血液所見:寒冷凝集素価高値</p> <p>臨床診断 確実 上記主要所見のうち必須項目①②③に加え、参考項目の2項目以上を満たすもの ほぼ確実 必須項目①②③を満たすもの 可能性あり 必須項目のうち①②を満たすもの</p> |
|---|

を受けているが、非常に重篤な疾病や視力聴力に関する著しい障害がない限りはパスしており、身体的に特異な集団にはあたらない。また、特に経済的・家族的に特異な背景も見当たらない。

検討方法：I期とII期は、1969年に本間・山中らが提言した初期の診断基準が用いられた。III期では、厚生調査研究班により1998年に改訂された診断基準(表1)を用いた。2つの診断基準の主な相違点は、改訂後にはCT所見として小葉中心性粒状影が加えられたことである。改訂後の診断基準では、DPB患者の診断力がより鋭敏になったと言える。我々は、I期とII期に診断された症例に対しても改訂後の診断基準を用いた再診断を行い、すべての患者が改訂後の診断基準でDPBと診断しうることを確認した。

統計学的分析：我々は、5年ずつの三期間(1976～1980年、1989～1993年、1999～2000年)における発症率・有病率を測定し、1985年のモデル人口を用いた年齢調整発症率を計算した。体格について、連続変数は平均±SDとして計算し、DPB患者群と対照群の相違を分析するために2標本のt検定を行った。DPB有病率のような経時変化の比較は分散分析を行い、McNemar検定(Yates補正)とBonferroni法による多重比較で補った。P値は0.05以下を統計的に有意とした。

結 果：

発症率と有病率

DPB確定診断例の臨床経過を図1に示す。問診によると、たいていのDPB患者には、副鼻腔炎を疑

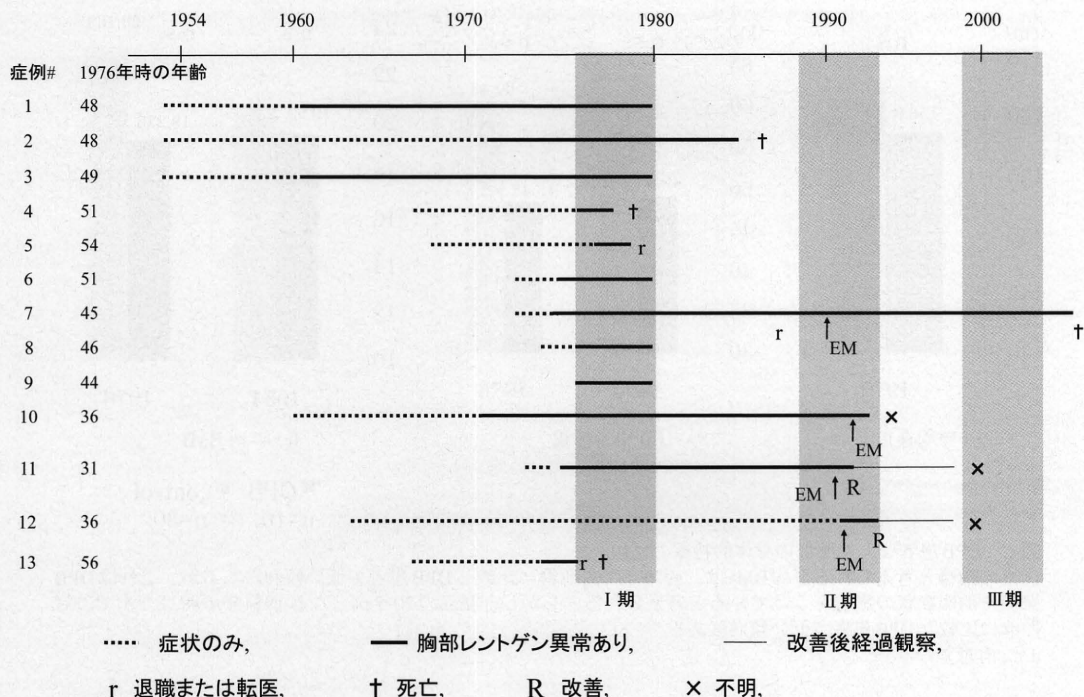


図1. DPB確定診断例の臨床経過

すべてのDPB患者の経過を示した。他院への転医や退職後の通院中断した例や、1981～1988年の記録が利用できなかった例があり、経過を完全に追うことはできなかった。症例2と7のみが、最後まで経過を追うことができた。症例13は退職のためI期に含めることができなかった。症例10と11は通院を自己中断した。症例12は転居に伴い転医した。

うような鼻汁・鼻閉を含めた呼吸器前駆症状が、長期間にわたって存在する。一番長いのは症例12の29年で、次が症例2の25年、その他6例は8～14年、4例は1～3年、症例9では前駆症状期間を認めなかった。症例5と13は、I期終了までに退職に伴う転医のため、統計学的分析の対象から一部除外した。

調査期間中年毎のDPBの発症者数と有病者数を表2に示す。有病者数は、退職・死亡・転医・行方不明などの影響を受けている。I期は、延べ355,572人の職員中DPB患者は11例(発症4例, 有病7例)であった。II期は、延べ180,359人の職員中3例(発症1例, 有病2例)であった。III期は、延べ144,485人の職員中DPB患者は11症例(発症4例, 有病7例)であった。全体として、発症者数は、1976年に3例, 1977年と1990年に1例であった。1977年以降は、1990年を除いて発症はないことになる。

DPBの発症率と有病率を表3に示す。発症率はI期で10万人対1.12, II期で0.55, III期は0であった。年齢調整発症率は、I期で10万人対0.88, II期で0.28, III期は0であった。有病率は、I期で10万人対13.78, II期で6.63, III期は0であった(III期にはCTで幅広く診断できるようになったにもかかわらず)。

表2. DPB発症者数と有病者数の推移

| I期 | | | | | |
|------|------|------|------|------|------|
| 年度 | 1976 | 1977 | 1978 | 1979 | 1980 |
| 発症者数 | 3 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 有病者数 | 10 | 11 | 10 | 9 | 9 |
| II期 | | | | | |
| 年度 | 1989 | 1990 | 1991 | 1992 | 1993 |
| 発症者数 | 0 | 1 | 0 | 0 | 0 |
| 有病者数 | 2 | 3 | 3 | 3 | 1 |
| III期 | | | | | |
| 年度 | 1999 | 2000 | 2001 | 2002 | 2003 |
| 発症者数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| 有病者数 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |

表3. DPB粗発症率と年平均有病率

| | 発症率 (10 ⁻⁵) | 有病率 (10 ⁻⁵) |
|-----------------|-------------------------|-------------------------|
| I期(1976-1980) | 1.12 | 13.78 |
| II期(1989-1993) | 0.55 | 6.63 |
| III期(1999-2003) | 0 | 0 |

画像診断の進歩にもかかわらず上記の結果であったことを考えると、JR東日本で1976年からDPBの発症率が減少していることが示唆される。DPB有病率の経時変化は、McNemar検定(Yates補正)とBonferroni法による多重比較で補い、I期とII期の

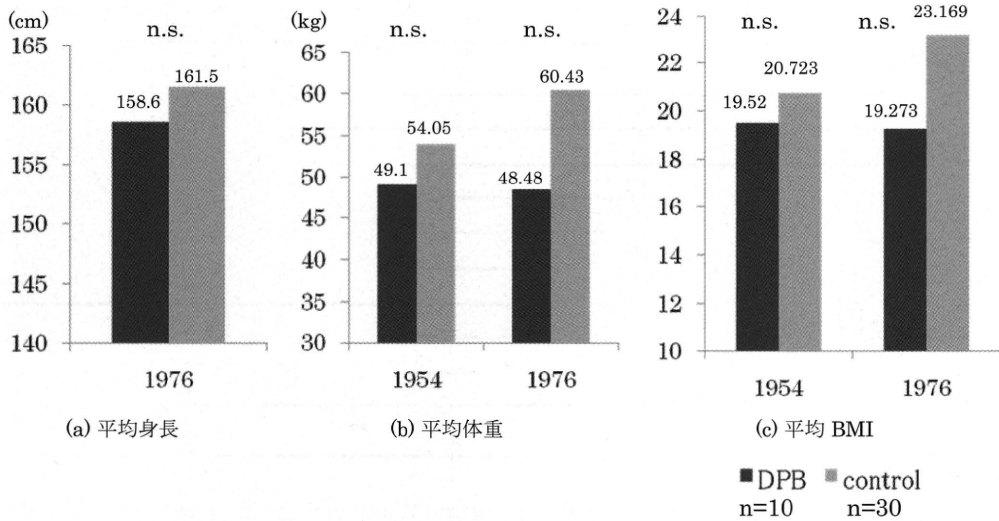


図2. DPB患者群と対照群の身体的特徴の比較
 体格の指標と考えられる平均BMIは、1976年で対照群に比較しDPB患者で低い傾向にあるが、これはDPB発症や前駆症状の影響をうけていると考えられる。しかし、発症の20年前となる1954年の時点ですでに対照群に比較しDPB患者で低い傾向にある。
 n.s.;有意差なし

比較はそれぞれ $p=0.045$ と $p=0.039$ 、Ⅱ期とⅢ期の比較はそれぞれ $p=0.133$ と $p=0.125$ であった。

発症前の体格

DPB患者の発症前の身長とBMIを調査し、性・年齢・職業を一致させた対照群とDPB患者のBMIを比較した。我々は、小さい体格がDPBの発症に影響するという仮説をたてた。問診によると、DPB患者のうち3人だけに軽微な前駆症状を認めたが、雇用者健診では医学的に問題なしとしてパスしている。1954年の身長と体重は、JR健康推進センターから得た。Ⅰ期の10人のDPB患者と30人の対照群とを比較した。この10人の患者(症例1～9, 13)に性・年齢・職業を一致させた対照群30例は、1976年の男性雇用者の中から無作為に抽出した。身長・体重・BMIは図2に示した。DPB患者の平均身長は $158.6 \pm 4.7\text{cm}$ 、対照群は $161.5 \pm 6.9\text{cm}$ であった($p>0.05$)。1954年の時点で、DPB患者の平均BMI19.5は、対照群の20.7より低い傾向にあったが、統計学的な有意差は出ていない($p>0.05$)。

考 察:

DPBの疫学研究はほとんど無く、1982年に斉藤らによって行われたDPBの発症に対する症例対照研究があるのみである。今回の検討による知見から

は、JR東日本において、DPB有病率が減少していることが示された。今回の検討では発症数が少ないため、臨床経過や動向に関する記述が日本の全体的な状況を表していると言い切るのは難しい。しかし、母集団は、簡単な雇用時健診で医学的に問題が無いとされた約68,000人であり、特別な背景で選ばれた対象ではない。それゆえ、われわれの知見は本邦のDPB有病率の測定に貢献できる可能性があり、また、前駆症状や胸部異常影の出現時を示している点において貴重であると思われる。日常診療では、いつ胸部異常影が出現したのかについて不明であることが多い。

1978年から1980年までの本間らの国内調査で、1000例以上のDPBほぼ確実例と82例の組織学的確定例が集まった。彼らは中枢気道の二次性気管支拡張がDPBの進行例で起こり得ると言及している5)。我々もまた症例7でこのような所見を認め、当初の典型的な小葉中心性粒状影がびまん性の気管支拡張を示すびまん性の輪状影に進行しており(図3)、DPBの高度進行例と考えられる。

DPBの病因は判明していないが、慶長らにより遺伝子異常への関与が示唆された。彼らは、62番目の染色体上の2つのHLAの間にDPBの疾患感受性遺伝子が存在すると発表した6)。しかし、すべてのDPB患者が遺伝子異常を持つわけではなく、遺伝子異常をもつ例がすべてDPBを発症するわけで

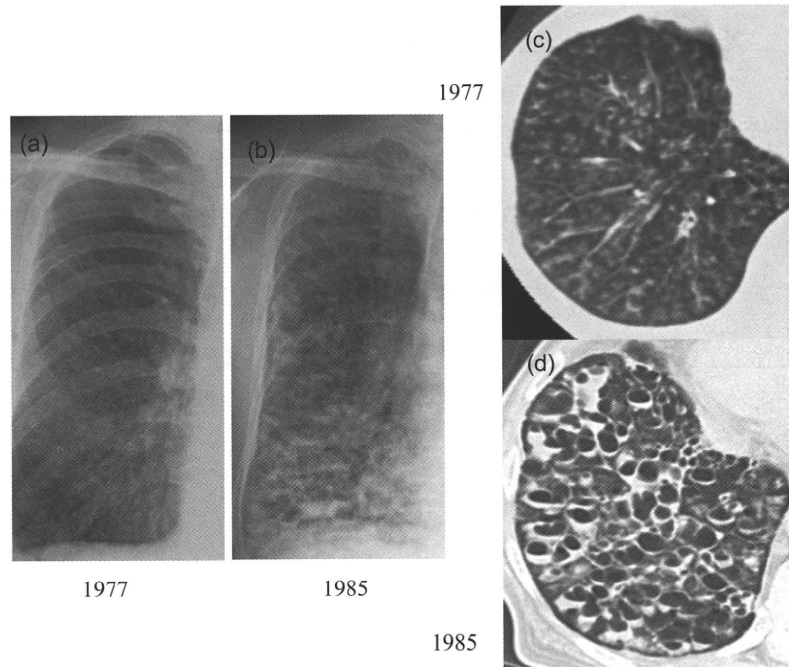


図3. 症例7の胸部X線とCT所見

(a)1977年の胸部X線と(c)1977年の胸部CTでびまん性小葉中心性粒状影を示す。
 (b)1985年の胸部X線と(d)1985年の胸部CTでびまん性気管支拡張に進行している。

もない。このことから、遺伝子異常以外の他の病因が存在する可能性が推測される。

食事と環境の相違がDPBの発症に影響するかもしれない。また、小さい体格がDPBに影響することがありえる。DPB患者と対照群との1954年時点でのBMIを比較し、DPB患者の方が1954年時点で対照群より低い傾向にあることがわかった。今回の検討では、患者群と対照群の統計学的有意差は示せなかったが、症例数が少なかったためであると推測している。DPB患者10人への問診によると、7人は前駆症状がなく3人は軽微な症状のみであり、雇用者健診では全員が医学的に問題なしとしてパスしていた。以上のことより、DPB発症の20年前の時点で、DPB患者群は対照群と比較してより小さい体格であった可能性が示唆される。

成人の身長は遺伝的に決定されているが、幼少期や青年期の食事にも影響され得る⁷⁾。また、成人身長は幼少期の栄養状態の代わる指標として使われ、後の慢性気道病変による発症・死亡のリスクと関連する。DPBの発症に関与する遺伝子と身長に関与する遺伝子がリンクしている可能性もあるが、そのような報告は今までに見つかっていない。国民衛生の動向によれば、I期の全国の40代成人男性平均

身長は162.9cm、II期は166.4cm、III期は168.8cmであった。国民の栄養状態は統計的に改善しているといえる。栄養不良によるDPB発症のメカニズムは明らかではないが、栄養不良による口腔内の慢性炎症の結果IL-1やTNF α のようなサイトカインの放出が起こり、これらのサイトカインが気道上皮細胞を刺激し得るとい報告がなされている⁸⁾。栄養不良によるサイトカインの放出がDPBのような慢性気道病変を引き起こすのかもしれない。さらに、気管支の成長は8歳程度まで続いたため、幼少時の栄養不良により気管支粘膜が脆弱となりえる。以上より、我々は、栄養状態の改善がDPBの発症を抑えると推測している。慢性副鼻腔炎やDPBの前駆症状の有病に関する疫学調査がさらに必要であると考えている。

DPB患者に対するエリスロマイシン(EM)少量長期投与の効果が1984年に報告されて以来²⁾³⁾、DPBの予後は劇的に改善した。EM療法導入前の1970年代には、5年生存率は62.9%であった。1980～1984年も依然72.4%にとどまっていたが、EM療法が導入された1985年以降、5年生存率は91.4%と著しく改善した⁴⁾。EM、クラリスロマイシンやロキシロマイシンを含む14員環マクロライドによる効果の

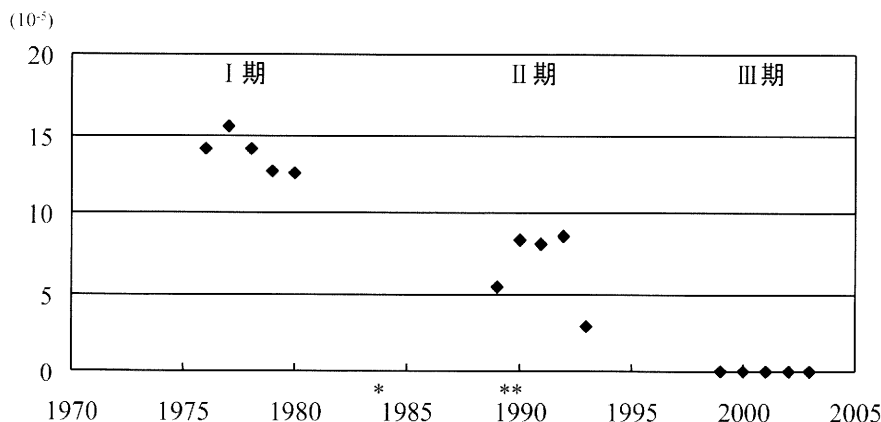


図4. DPB有病率の経時的变化
 I期とII期の間でDPB患者にマクロライド療法が導入され、II期に慢性副鼻腔炎患者に導入された。
 *1984年DPBに対するマクロライド療法の初報告
 **1990年慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法の初報告

報告も多くなされた。また、これらの薬剤は、DPBのみならず、気管支拡張症や慢性副鼻腔炎のような様々な慢性気道疾患の治療にも効果的であることが証明された。マクロライド療法は、多くのDPB患者には有効であるが、二次性のびまん性気管支拡張を呈するDPB進行期の患者には効果がなかった。我々の検討では、マクロライド療法は、I期とII期の間でDPB患者に対し導入され、II期に慢性副鼻腔炎患者に対し導入されていた。I期とII期の間でDPB患者が回復し、II期に慢性副鼻腔炎合併のDPB患者が回復したことが有病率の低下につながったと推測される(図4)。また、DPBの前駆症状とされる慢性副鼻腔炎に対するマクロライド療法が下気道炎症への予防治療となることで、発症率の低下につながったと思われる。

我々の知見では、大きな母集団を持つ本邦の会社において、DPBの発症率と有病率が減少していることを示した。小さい体格がDPBの発症に関与している可能性、また早期のEM少量長期療法がDPB有病率と発症率の減少につながった可能性が示唆された。

最後になりましたが、多大なご支持と洞察に満ちたご助言を頂いた、JR東日本健康推進センターの故細田裕先生に深謝致します。

参考文献

1) Yamanaka A, Sasaki S, Tamura S, Saito K. Problems in chronic obstructive bronchial diseases,

with special reference to diffuse panbronchiolitis. Naika 1969; 23: 442-51 [in Japanese].

2) Azuma A and Kudoh S. Diffuse panbronchiolitis in East Asia. *Respirology* 2006; 11: 249-61.

3) Kudoh S, Azuma A, Yamamoto M, Izumi T, Ando M. Improvement of survival in patients with diffuse panbronchiolitis treated with low-dose erythromycin. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1998; 157: 1829-32.

4) Saitoh M, Hosoda Y, Odaka M. The onset of DPB: a case-control study. The 1982 Report of the Ministry of Health and Welfare, Intractable disease epidemiological studies. 1982; 225-242 [in Japanese].

5) Homma H, Yamanaka A, Tanimoto S, et al. Diffuse panbronchiolitis, a disease of the transitional zone of the lung. *Chest* 1983; 83: 63-9.

6) Keicho N, Ohashi J, Tamiya G, et al. Fine localization of a major disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. *Am. J. Hum. Genet.* 2000; 66: 501-7.

7) La Vecchia C, Decarli A, Negri E, Ferraroni M, Pagano R. Height and the prevalence of chronic disease. *Rev. Epidemiol. Sante Publique* 1992; 40: 6-14.

8) Scannapieco FA, Ho AW. Potential associations between chronic respiratory disease and periodontal disease: analysis of National Health and Nutrition Examination Survey III. *J. Periodontol.* 2001; 72: 50-6.

研究成果の刊行に関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

| 著者誌名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|--|--|--|---|--------------|------|-----------|
| 細野達也, 杉山幸比古 | 縦隔神経原性腫瘍 | 下方 薫 | 最新医学別冊 新しい診断と治療のABC68 | 大阪 | 2010 | 93-100 |
| 坂東政司 | 高濃度酸素による肺損傷 | 石井芳樹 | 別冊医学のあゆみ最新ARDSのすべて | 東京 | 2010 | 217-221 |
| 高橋弘毅, 白鳥正典, 千葉弘文 | III. 診断の進歩: 3. 肺線維症におけるバイオマーカーの最近の知見 | 永井厚志 他 | Annual Review 呼吸器2010 | 東京 | 2010 | 136-141 |
| 高橋弘毅 | VIII 間質性肺疾患: 2. 特発性肺線維症 | 貫和敏博 他 | 呼吸器疾患最新の治療2010-2012 | 東京 | 2010 | 317-320 |
| 高橋弘毅 | 7. IPFの臨床と診断: 新しい線維化マーカー(2)SP-A, SP-D | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症(IPF) | 大阪 | 2010 | 130-139 |
| 高橋弘毅 | 間質性肺疾患の診断・検査: E1B. サーフアクタント蛋白質(SP-A, SP-D) | 杉山幸比古, 藤田次郎 | 間質性肺疾患診療マニュアル | 東京 | 2010 | 126-128 |
| 福田 悠 | ARDSの病理 | 石井芳樹 | 別冊医学のあゆみ. 最新ARDSのすべて. | 東京 | 2010 | 22-26 |
| 寺崎 泰弘, 福田 悠 | 肺病理組織の見方-特発性間質性肺炎の鑑別診断のポイント | 久保恵嗣, 藤田次郎 | 間質性肺疾患 診療マニュアル | 東京 | 2010 | 78-83 |
| 福田 悠 | 蜂巣肺 | 深山正久, 梅村しのぶ, 大橋健一, 鐘鑄弥栄, 白石泰三, 中谷行雄 | 病理形態学キーワード | 東京 | 2010 | 24-25 |
| 酒井文和 | IPF/UIPと蜂巣肺 | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症(IPF) | 大阪 | 2010 | 90-94 |
| McCormack FX, Sullivan EJ, Inoue Y. | Lymphangioloio-myomatosis. | Mason RJ, Broaddus VC, Martin TR, et al. Ed. | Murray & Nadel's textbook of respiratory medicine | | 2010 | 1496-1515 |
| Bruce C. Trapnell, Koh Nakata, and Yoshikazu Inoue | Autoimmune pulmonary alveolar proteinosis | McCormack, MD, Ralph J. Panos, MD, Bruce C. Trapnell, MD | Molecular Basis of Pulmonary Disease Insights from Rare Lung Disorders. | オランダ・アムステルダム | 2010 | 111-132 |
| 井上義一 | 肺胞蛋白症 | | 呼吸器疾患最新の治療2010-2012. | 東京 | 2010 | 331-334 |
| 井上義一 | IPFと肺癌合併.(VII. IPFの臨床と診断-5) | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症(IPF) | 大阪 | 2010 | 118-123 |
| 佐々木由美子, 井上義一 | 慢性好酸球性肺炎(CEP) IV-E. 肉芽腫形成性疾患 | | 間質性肺疾患診療マニュアル | 東京 | 2010 | 302-304 |
| 井上義一 | びまん性肺疾患の研究, 診療などの過去, 現在そして未来への展望 | | 日本呼吸器学会50周年記念誌 | 東京 | 2010 | 107-114 |
| 井上義一 | 特発性肺線維症の新たな治療薬の開発 | | 日本呼吸器学会51周年記念誌 | 東京 | 2010 | 115 |
| 井上義一 | リンパ脈管筋腫症 | | 看護学テキスト 疾病と治療 | 東京 | 2010 | 94 |
| 服部登, 河野修興 | IPFの臨床と診断 6) 新しい線維化マーカー (1)KL-6 | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症(IPF) | 大阪 | 2010 | 124-129 |
| 河野修興 | 慢性好酸球性肺炎 | 金澤一郎, 永井良三 | 今日の診断指針 第6版 | 東京 | 2010 | 993-994 |

| 著者誌名 | 論文タイトル名 | 書籍全体の編集者名 | 書籍名 | 出版地 | 出版年 | ページ |
|-------------|--|-------------------|-----------------------------------|-----|------|-----------|
| 服部登, 河野修興 | 放射線肺炎 | 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一 | 呼吸器疾患最新治療 2010-2012 | 東京 | 2010 | 367-369 |
| 西岡安彦, 曾根三郎 | 12. 肺サルコイドーシス, 13. 過敏性肺炎, 14. 肺胞蛋白症, 15. じん肺 | 大内尉義, 伊賀達治, 小瀧一 | 疾患と治療薬改訂第6版 - 医師・薬剤師の為のマニュアル | 東京 | 2010 | 132-6 |
| 中瀧恵実子, 西岡安彦 | 各種ガイドラインにおけるVAPの位置づけ | 志馬伸朗 | 人工呼吸器関連肺炎のすべて - エビデンスに基づく予防・診断・治療 | 東京 | 2010 | 258-9 |
| 瀬戸口靖弘 | 抗アレルギー薬 | 貫和敏博, 杉山幸比古 | 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012 | 東京 | 2010 | 93-97 |
| 滝澤 始 | 呼気中一酸化窒素, 一酸化炭素 | 矢富裕 | 日本臨床68巻増刊号 | 大阪 | 2010 | 297-300 |
| 大林王司, 滝澤 始 | KL-6 | 高木康 | メディチーナ | 東京 | 2010 | 150-152 |
| 滝澤 始 | ANCA, MPO-ANCA, PR3-ANCA | 矢富裕 | 日本臨床68巻増刊号 | 大阪 | 2010 | 694-696 |
| 滝澤 始 | マクロライドの気道炎症抑制作用 | 山谷睦雄 | 化学療法の領域 | 大阪 | 2010 | 404-407 |
| 大林王司, 滝澤 始 | タンパク分解酵素薬 | 渡辺毅 | 治療別冊 | 東京 | 2010 | 2742-2744 |
| 長谷川好規 | 新しい診断と治療のABC 68 | 下方 薫 | 胸膜・縦隔・胸壁・横隔膜の疾患 | | 2010 | 53-58 |
| 今泉和良, 長谷川好規 | 3. 造血幹細胞移植後の呼吸器合併症 | | 呼吸器疾患 最新の治療 2010-2012 | 東京 | 2010 | 370-373 |
| 近藤康博, 谷口博之 | IV. 間質性肺疾患の病態と治療マニュアル A. 特発性間質性肺炎 4. 急性間質性肺炎 (AIP) | 久保恵嗣, 藤田次郎 | 間質性肺疾患診療マニュアル | 東京 | 2010 | 199-203 |
| 谷口博之 | II 疾患編 5 呼吸器疾患 NSIP | 金澤 一郎, 永井良三 | 今日の診断指針第6版 | 東京 | 2010 | 968-969 |
| 谷口博之 | VIII. 間質性肺疾患 3. NSIP | 貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一 | 呼吸器疾患最新の治療 2010-2012 | 東京 | 2010 | 321-323 |
| 谷口博之 | VIII. IPF の治療の現況 8) IPF とリハビリテーション | 杉山幸比古 | 特発性肺線維症 (IPF) | 大阪 | 2010 | 207-213 |

雑 誌

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|--|------------------------------------|----------|-----------|------|
| Tanaka, K., Ishihara, T., Azuma, A., Kudoh, S., Ebina, M., Nukiwa, T., Sugiyama, Y., Tasaka, Y., Namba, T., Ishihara, T., Sato, K., Mizushima, Y., Mizushima, T | Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on bleomycin-induced pulmonary fibrosis | Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol | 298 | L348-360 | 2010 |
| 間藤尚子, 坂東政司, 山沢英明, 細野達也, 水品佳子, 佐多将史, 大木 岳, 杉山幸比古 | 気管支喘息におけるIL-33の意義 | 日呼吸会誌 | 48 | 419-425 | 2010 |
| 森 敬子, 中屋孝清, 中曾根悦子, 小松 有, 佐多将史, 水品佳子, 中山雅之, 間藤尚子, 山沢英明, 坂東政司, 杉山幸比古, 大野高司 | 自治医科大学附属病院呼吸器内科におけるTazobactam/piperacillinの使用経験 | 化学療法の領域 | 26 | 130-136 | 2010 |
| 平野利勝, 山沢英明, 坂東政司, 杉山幸比古 | 肺癌と自己免疫性溶血性貧血を合併したvon Recklinghausen病の1例 | 日胸 | 69 | 1067-1072 | 2010 |
| 中曾根悦子, 中山雅之, 坂東政司, 遠藤俊輔, 弘中 貢, 杉山幸比古 | 拡大胸腺摘出術および放射線照射後に器質化肺炎と両側緊張性気胸を発症した重症筋無力症合併胸腺腫の1例 | 日呼吸会誌 | 48 | 584-588 | 2010 |
| 中曾根悦子, 藤澤朋幸, 間藤尚子, 中屋孝清, 山沢英明, 坂東政司, 山本真一, 遠藤俊輔, 杉山幸比古 | 肺野多発陰影, 縦隔リンパ節腫大および左気管支内腔に腫瘍性病変を認めたIgG4関連肺疾患の1例 | 気管支学 | 32 | 498-503 | 2010 |
| 中山雅之, 斉藤武文, 坂東政司, 遠藤 譲, 河合弘二, 杉山幸比古, 赤座英之, 伊東紘一 | 多発性結節・腫瘤を契機に発見された原発巣が微小な精巣胚細胞腫瘍の1例 | 日呼吸会誌 | 48 | 976-979 | 2010 |
| Bando, M., Hosono, T., Mato, N., Nakaya, T., Yamasawa H., Ohno, S., Sugiyama, Y. | Long-term efficacy of inhaled N-acetylcysteine in patients with idiopathic pulmonary fibrosis | Intern Med | 49 | 2289-2296 | 2010 |
| 高橋弘毅, 白鳥正典, 千葉弘文 | びまん性肺疾患診療の進歩: びまん性肺疾患とバイオマーカー | 成人病と生活習慣病 | 40(6) | 650-655 | 2010 |
| 千葉弘文, 大塚満雄, 高橋弘毅 | 血清中にSP-Dに対する自己抗体をみとめたamyopathic dermatomyositisの1患者 | 治療学 | 44(5) | 606-608 | 2010 |
| Sawada K, Arika S, Kojima T, Saito A, Yamazoe M, Nishitani C, Shimizu T, Takahashi M, Mitsuzawa H, Yokota S, Sawada N, Fujii N, Takahashi H, Kuroki Y | Pulmonary Collectins Protect Macrophages against Pore-forming Activity of Legionella pneumophila and Suppress Its Intracellular Growth | J Biol Chem. | 285(11) | 8434-8343 | 2010 |
| Nakashima S, Watanabe W, Obama T, Yamada G, Takahashi H, Higami T | Need for preoperative CT-guided localization in VATS pulmonary resections of metastatic pulmonary nodules | Ann Thorac Surg. | 89(1) | 218-219 | 2010 |
| Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T | Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis | Eur Respir J. | 35(4) | 821-819 | 2010 |
| Murata M, Otsuka M, Mizuno H, Shiratori M, Miyazaki S, Nagae H, Kanazawa S, Hamaoki M, Kuroki Y, Takahashi H | Development of an enzyme-linked immunosorbent assay for measurement of rat pulmonary surfactant protein D using monoclonal antibodies | Exp Lung Res. | 36(8) | 463-468 | 2010 |
| Tamada T, Nara M, Murakami K, Muramatsu S, Ebina M, Nukiwa T | Acute Eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking | Respir Med | in press | | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|-------------------------------------|---------------------|------------------------------|------|
| Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S, Ohta H, Nukiwa T, <u>Ebina M</u> . | A normal range of KL-6/MUC1 independent elevated SP-D indicates a better prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis. | Pulmonary Med | | | 2011 |
| <u>Ebina M</u> , Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Hirota N, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Takashi K, Nukiwa T. | Gradual increase of high mobility group protein B1 (HMGB1) in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. | Pulmonary Med | in press | | 2010 |
| Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier J-F, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, <u>Ebina M</u> , Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Jr., Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ. | Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence Based Guidelines for Diagnosis and Management: A Joint ATS/ERS/JRS/ALAT Statement. | Am J Respir Crit Care Med | in press | | 2010 |
| <u>Ebina M</u> , Shibata N, Ohta H, Hisata S, Tamada T, Ono M, Okaya K, Kondo T, Nukiwa T. | The disappearance of subpleural and interlobular lymphatics in idiopathic pulmonary fibrosis. | Lymphat Res Biol. | 8 | 199-207 | 2010 |
| Koyama S, Murakami K, Sakakibara T, Muramatsu S, Watanabe M, Miki M, <u>Ebina M</u> , Nukiwa T. | Massive pleural effusion and bronchopleural fistula in Wegener's granulomatosis. | Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis. | 27 | 76-9 | 2010 |
| Satoh H, Moriguchi T, Taguchi K, Takai J, Maher JM, Suzuki T, Winnard PT Jr, Raman V, <u>Ebina M</u> , Nukiwa T, Yamamoto M. | Nrf2-deficiency creates a responsive microenvironment for metastasis to the lung. | Carcinogenesis. | 31 | 1833-43 | 2010 |
| Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, <u>Ebina M</u> , Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. | Inhaled Granulocyte/Macrophage-Colony Stimulating Factor as Therapy of Pulmonary Alveolar Proteinosis. | Am J Respir Crit Care Med. | 181(12) | 1345-54 | 2010 |
| Tanaka K, Ishihara T, Azuma A, Kudoh S, <u>Ebina M</u> , Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Ishihara T, Sato K, Mizushima Y, Mizushima T. | Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. | Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. | 298 | L348-60 | 2010 |
| Taniguchi H, <u>Ebina M</u> , Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T | Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. | Eur Respir J | 35(4) | 821-9 | 2010 |
| Jinta T, Miyazaki Y, Kishi M, Akashi T, Takemura T, Inase N, Yoshizawa Y | The pathogenesis of chronic hypersensitivity pneumonitis in common with idiopathic pulmonary fibrosis. Expression of apoptotic markers. | Am J Clin Pathol | 134 | 613-620 | 2010 |
| Kuramochi J, Inase N, Takayama K, Miyazaki Y, Yoshizawa Y | Detection of indoe and outdoor avian antigen in management of bird-related hypersensitivity pneumonitis. | Allergol Int | 59 | 223-228 | 2010 |
| Iwasaki M, Tsuchiya K, Okamoto R, Zheng X, Kano Y, Okamoto E, Okada E, Araki A, Suzuki S, Sakamoto N, Kitagaki K, Akashi T, Eishi Y, Nakamura T, Watanabe M | Longitudinal cell formation in the entire human small intestine is correlated with the localization of Hath1 and Klf4 | J Gastroenterol. | Epub ahead of print | PubMed PMID: 21125297 | 2010 |
| Horiguchi K, Toi M, Horiguchi S, Sugimoto M, Naito Y, Hayashi Y, Ueno T, Ohno S, Funata N, Kuroi K, Tomita M, Eishi Y | Predictive value of CD24 and CD44 for neoadjuvant chemotherapy response and prognosis in primary breast cancer patients | J Med Dent Sci. | Jun; 57(2) | 165-75 PubMed PMID: 21073135 | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|--|--|------------------------|---------------------------|---------------------------------------|------|
| Horiguchi S, Hishima T, Hayashi Y, Shiozawa Y, Horiguchi K, Kuroi K, Toi M, Funata N, Eishi Y | HER-2/neu cytoplasmic staining is correlated with neuroendocrine differentiation in breast carcinoma | J Med Dent Sci. | Jun; 57(2) | 155-63 PubMed PMID: 21073134 | 2010 |
| Akieda-Asai S, Zaima N, Ikegami K, Kahyo T, Yao I, Hatanaka T, Iemura S, Sugiyama R, Yokozeki T, Eishi Y, Koike M, Ikeda K, Chiba T, Yamaza H, Shimokawa I, Song SY, Matsuno A, Mizutani A, Sawabe M, Chao MV, Tanaka M, Kanaho Y, Natsume T, Sugimura H, Date Y, McBurney MW, Guarente L, Setou M | SIRT1 Regulates Thyroid-Stimulating Hormone Release by Enhancing PIP5Kgamma Activity through Deacetylation of Specific Lysine Residues in Mammals | PLoS One | Jul 23;5(7) | e11755 PubMed PMID: 20668706 | 2010 |
| Negi M, Kobayashi D, Kumagai J, Kuroiwa T, Shiraishi J, Takemura T, Irahara K, Hayashi M, Eishi Y | An autopsy case of congenital hydrocephalus and severe thinning of the cerebral cortex in a 4-year-old boy | Neuropathology | Epub ahead of print | PubMed PMID: 20667020 | 2010 |
| Matsuzawa Y, Nakazawa K, Yamamura A, Akashi T, Kitagaki K, Eishi Y, Makita K | Airway pressure release ventilation reduces the increase in bronchoalveolar lavage fluid high-mobility group box-1 levels and lung water in experimental acute respiratory distress syndrome induced by lung lavage | Eur J Anaesthesiol. | Aug; 27(8) | 726-33 PubMed PMID: 20611003 | 2010 |
| Miura Y, Ishige I, Soejima N, Suzuki Y, Uchida K, Kawana S, Eishi Y. | Quantitative PCR of Propionibacterium acnes DNA in samples aspirated from sebaceous follicles on the normal skin of subjects with or without acne | J Med Dent Sci. | Mar; 57(1) | 65-74 PubMed PMID: 20437767 | 2010 |
| Bilali A, Kurata S, Ikeda S, Georgieva GS, Zhu C, Tomita M, Katoh I, Mitaka C, Eishi Y, Imai T | Lung-lung interaction in isolated perfused unilateral hyperventilated rat lungs | Transl Res. | May; 155(5) | 228-37 PubMed PMID: 20403578 | 2010 |
| Parra-Blanco A, Gimeno-García AZ, Quintero E, Nicolás D, Moreno SG, Jiménez A, Hernández-Guerra M, Carrillo-Palau M, Eishi Y, López-Bastida J | Diagnostic accuracy of immunochemical versus guaiac faecal occult blood tests for colorectal cancer screening | J Gastroenterol | Jul; 45(7) | 703-12 PubMed PMID: 20157748 | 2010 |
| Chiba T, Kawachi H, Kawano T, Kumagai J, Kitagaki K, Sekine M, Uchida K, Kobayashi M, Sugihara K, Eishi Y | Independent histological risk factors for lymph node metastasis of superficial esophageal squamous cell carcinoma; implication of claudin-5 immunohistochemistry for expanding the indications of endoscopic resection | Dis Esophagus. | Jul; 23(5) | 398-407 PubMed PMID | 2010 |
| Ogiya A, Horii R, Osako T, Ito Y, Iwase T, Eishi Y, Akiyama F | Apocrine metaplasia of breast cancer: clinicopathological features and predicting response. | Breast Cancer | Oct; 17(4) | 290-7 PubMed PMID | |
| Koda H, Kimura Y, Ishige I, Eishi Y, Iino Y, Kitamura K | Quantitative cellular level analysis of mitochondrial DNA 3243A > G mutations in individual tissues from the archival temporal bones of a MELAS patient | Acta Otolaryngol | Mar; 130(3) | 344-50 PubMed PMID: 19685357 | 2010 |
| Otsuji M, Terashima Y, Ishihara S, Kuroda S, Matsushima K. | A conceptual molecular network for chemotactic behaviors characterized by feedback of molecules cycling between the membrane and the cytosol. | Sci Signal. | 3(152) | ra89 | 2010 |
| Hijikata M, Matsushita I, Goh Tanaka, Tsuchiya T, Ito I, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, and Keicho N | Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis. | Human Genetics | in press | | 2010 |
| Li YJ, Takizawa H, Azuma A, Kohyama T, Yamauchi Y, Takahashi S, Yamamoto M, Kawada T, Kudoh S, Sugawara I | Nrf2 is closely related to allergic airway inflammatory responses induced by low-dose diesel exhaust particles in mice. | Clinical Immunol | 137(2) | 234-41 | 2010 |

| 発表者氏名 | 論文タイトル名 | 発表誌名 | 巻号 | ページ | 出版年 |
|---|---|---|---------------------|-----------|------|
| Tanaka K, Tanaka Y, Namba T, <u>Azuma A</u> , Mizushima T | Heat shock protein 70 protects against bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice . | Biochem Pharmacol | 80(6) | 920-31 | 2010 |
| Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, Mizutani H, Seike M, <u>Azuma A</u> , Yoshimura A, Kudoh S, Gemma A | The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. | Lung Cancer. | Epub ahead of print | | |
| Namba, T., Tanaka, K., Ito, Y., Hoshino, T., Matoyama, M., Yamakawa, N., Isohama, Y., <u>Azuma, A.</u> and Mizushima, T | Induction of EMT-like phenotypes by an active metabolite of leflunomide and its contribution to pulmonary fibrosis. | Cell Death and Differ. | 17 | 1882-1895 | 2010 |
| Takeda S, Munakata R, Abe S, Mii S, Suzuki M, Kashiwada T, <u>Azuma A</u> , Yamamoto T, Gemma A, Tanaka K. | Hypercytokinemia with 2009 pandemic H1N1 (pH1N1)influenza successfully treated with polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion. | Intensive Care Med. | 36(5) | 906-907 | 2010 |
| Abe S, Seo Y, Hayashi H, Matsuda K, Usuki J, <u>Azuma A</u> , Kudoh S, Gemma A | Neutrophil Adsorption by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column for Acute Exacerbation in Patients with Interstitial Pneumonia: A Pilot Study. | Blood Purification | 29(4) | 1-6 | 2010 |
| Tanaka K, Ishihara T, <u>Azuma A</u> , Kudoh S, Ebina M, Nukiwa T, Sugiyama Y, Tasaka Y, Namba T, Sato K, Mizushima Y, and Mizushima T | Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase (PC-SOD) on bleomycin-induced pulmonary fibrosis. | Am J Physiol-Lung Cellular and Molecular Physiology | 298(3) | L348-360 | 2010 |
| Taniguchi H, Ebina M, Knodoh Y, Ogura T, <u>Azuma A</u> , Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raguh G, Kudoh S, Nukiwa T, and Pirfenidone Clinical Study Group inJapan. | Pirfenidone in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: A phase III clinical trial in Japan. | Eur Respir J | 35 | 821-829 | 2010 |
| Yu Chen, Tateda K, Fujita K, Ishii T, Ishii Y, Kimura S, Saga T, Annaka T, Yamada S, Zhao L, Li S, <u>Azuma A</u> , Gemma A, Kudoh S, Yamaguchi K | Sequential changes of Legionella antigens and bacterial load in the lungs and urines of a mouse model of pneumonia. | Diagnostic Microbiology and Infectious Disease. | 66 | 253-60 | 2010 |
| <u>Azuma A</u> , Kudoh S, Nakashima M, Nagatake T | A double-blind study of Zaltoprofen for the treatment of upper respiratory tract infection. | Pharmacology. | 85(1) | 41-47 | 2010 |
| Kawabata Y, Watanabe A, Yamaguchi S, Aoshima M, Shiraki A, Hatamochi A, Kawamura T, Uchiyama T, Watanabe A, Fukuda Y. | Pleuropulmonary pathology of vascular Ehlers-Danlos syndrome: Spontaneous laceration, haematoma, and fibrous nodules. | Histopathol | 56 | 944-950 | 2010 |
| Koreeda Y, Higashimoto I, Yamamoto M, Takahashi M, Kaji K, Fujimoto M, Kuwana M, Fukuda Y. | Clinical and pathological findings of interstitial lung disease patients with anti-aminoacyl-tRNA synthetase autoantibodies. | Intern Med | 49 | 361-369 | 2010 |
| Yamamoto M, Kunugi S, Ishikawa A, Fukuda Y. | Considerations on the mechanisms of alveolar remodeling in centriacinar emphysema. | Virchows Arch | 456 | 571-579 | 2010 |
| Hayashi M, Takayanagi N, Ishiguro T, Sugita Y, Kawabata Y, Fukuda Y. | Birt-Hogg-Dubé Syndrome with Multiple Cysts and Recurrent Pneumothorax. | Intern Med | 49 | 2137-2142 | 2010 |
| 浜田 泰子, 阿部 信二, 林 宏紀, 田中 徹, 蛸井 浩行, 白杵 二郎, 吾妻 安良太, 弦間 昭彦, 高橋美紀子, 福田 悠 | 大腸癌肺転移に対する化学療法中に発症した薬剤性肺障害の一例 | The Lung Prospective | 18 | 210-216 | 2010 |
| Sakamoto S, Homma S, Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Yoshimura K | Cyclosporin A treatment in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. | Intern Med | 49 | 109-115 | 2010 |