

201128179A

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 23 年度研究報告書

平成 24 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 23 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23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23年度研究－	3
	研究代表者 杉山幸比古
研究班平成23年度経過報告	21

研究報告

A. 特発性間質性肺炎

I. 部会報告

特発性間質性肺炎患者に関する前向き疫学調査研究 (WEB登録) —特発性肺線維症に対する治療を中心に—	45
	坂東 政司 他
Pirfenidone 国内第Ⅲ相臨床試験終了後の追跡調査	51
	杉山幸比古 他
特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX療法) の 有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコル案	57
	國保 成暁 他
現状報告と間質性肺炎合併肺癌におけるCRPの意義	63
	海老名雅仁
急性増悪部会報告	67
	田口 善夫 他
膠原病肺部会報告	75
	千田 金吾 他
慢性過敏性肺炎部会報告	79
	稲瀬 直彦
長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と予後予測因子の前向き検討	81
	谷口 博之 他
蜂巣肺のCT診断基準の標準化に関する研究	87
	酒井 文和 他
QOL・患者支援部会：活動報告と今後の方向性	91
	井上 義一
UIP:病理診断における標準化の試みとその問題点	93
	福田 悠 他
気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会：活動報告と今後の方向性	99
	小倉 高志

II. トピックス

IgG4 関連肺疾患の臨床病理学的検討	103	花田 豪郎 他
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis 症例の検討	111	千田 金吾 他
上葉優位型肺線維症	117	渡辺憲太朗 他

III. 臨床研究

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)	125	千葉 弘文 他
北九州地区における特発性肺線維症に対するピルフェニドンの有効性の検討	135	小田 桂士 他
重症度 III - IV 度 IPF に対する pirfenidon 投与例の臨床的検討	141	坂本 晋 他
気腫合併特発性肺線維症の臨床的特徴	147	杉野 圭史 他
気腫化合併間質性肺炎の臨床病理学的検討	153	瀬戸口靖弘
特発性肺線維症 急性増悪の治療転帰の解析	157	吉田 昌弘 他
特発性肺線維症の急性増悪：発症時の高分解能 CT score は重要な予後因子である	161	藤本 公則 他
特発性肺線維症合併肺高血圧症の臨床的検討	169	大塚 満雄 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について	175	佐藤 寿彦 他
特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討	181	弦間 昭彦
特発性肺線維症合併進行期非小細胞肺癌に対する化学療法の臨床的検討	187	谷口 博之 他
間質性肺炎における気管支肺泡洗浄と組織学的特徴に関する検討	193	田中 伴典 他
外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎患者の臨床病理学的検討	199	花田 豪郎 他
IPF/UIP およびその周辺疾患の臨床・画像・病理データベースの作成	207	酒井 文和 他
IPF/UIP の CR 診断のプロセスにおける画像診断の役割の検討	211	酒井 文和 他
高分解能 CT による Usual Interstitial Pneumonia と Nonspecific Interstitial Pneumonia の鑑別：外科的生検診断例 114 例での検討	215	上甲 剛
肺胞上皮マーカーと胸部 HRCT 上の気腫化と間質性変化と肺機能の研究	219	横山 彰仁 他

間質性肺炎における診断標準化に関する研究	223
	福岡 順也
Multiplex PCR を用いた特発性肺線維症 (IPF) 急性増悪における呼吸器感染ウイルス関与の検討	229
	知花 和行 他
慢性過敏性肺炎の臨床像ならびに分子像の解析	235
	石川 暢久 他
鳥関連慢性過敏性肺炎の診断における臨床的問題点	243
	橋本 成修 他
環境中鳥関連抗原の測定	247
	筒井 俊晴 他

IV. 基礎研究

特発性肺線維症急性増悪およ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	255
	萩原 弘一
筋線維芽細胞における pirfenidone と cyclosporine の抗線維化作用の併用効果の検討	261
	阿部 恭子 他
<i>in vitro</i> での Liver X Receptor (LXR) アゴニストの抗線維化作用	265
	久田 修 他
肺線維症におけるオートファジーの役割	271
	荒屋 潤 他
特発性間質性肺炎における血管内皮機能に関する検討	277
	相原 顕作 他
ブレオマイシン肺線維症モデルマウスにおける CD69 分子の役割	285
	山内 圭太 他
肺胞上皮細胞アポトーシスに対する pirfenidone の作用検討	291
	前山 隆茂 他
HSP70 による肺線維化抑制と、ゲフィチニブによる薬剤性肺線維症への関与	295
	水島 徹 他
Fibrocyte の肺線維芽細胞に対する作用の検討	299
	青野 純典 他
上皮間葉移行を含む TGF β 誘導線維化病態形成に対する PTEN リン酸化部位遺伝子変異を用いた新規治療法の開発	305
	橋本 直純 他
Betaglycan は TGF- β の作用抑制を介し肺線維化を抑制する	309
	谷野 功典 他
膠原病肺における呼気凝縮液 exhaled breath condensate (EBC) 中の増殖因子測定の意義に関する研究 —肺病変先行型の膠原病を予測できるか—	315
	石井 晴之 他
肺傷害における survivin の役割	325
	寺崎 泰弘 他
間質性肺疾患におけるインパルスオシレーション所見	333
	長瀬 洋之 他

B. サルコイドーシス

サルコイドーシス部門の活動報告	341
	山口 哲生
北海道における臨床調査個人票に基づくサルコイドーシスの疫学調査	345
	今野 哲 他
プール試料を用いたサルコイドーシスのGWASのfine mapping	349
	山口 悦郎
分泌発現系のアクネ菌DNAライブラリーを用いたサルコイドーシス責任抗原の探索	353
	古川あすか 他

C. びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎

びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告	
第2回閉塞性細気管支炎全国調査研究 ―一次アンケート調査―	363
	長谷川好規 他
びまん性汎細気管支炎に関連するムチンの遺伝的多型の研究	367
	土方美奈子 他

研究成果の刊行に関する一覧表	373
----------------	-----

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23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
〃	西村正治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	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
〃	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
〃	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
〃	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
〃	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
〃	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	教授
研究協力者	四十坊典晴	JR札幌病院呼吸器内科	副院長
〃	棟方充	福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座	教授
〃	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
〃	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

区 分	氏 名	所 属	職 名
研 究 協 力 者	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
〃	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
〃	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
〃	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	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
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	福 岡 順 也	富山大学附属病院病理部	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
〃	上 甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線科	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
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	渡 辺 憲 太 朗	福岡大学呼吸器内科	教 授
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	教 授
〃	坂 東 政 司	自治医科大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門	准教授

総括研究報告
——平成23年度研究——

平成23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や患者勉強会・患者会の創設を通して、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と活動の目的としている。

〈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にする。これらの研究においては当然のことではあるが倫理面への配慮は十分に行っている。すなわち、臨床研究はGCPを重視し、特に結果の公表、論文発表などに関してプライバシー保護の観点に留意し、守秘義務を徹底した。また研究の目的などを十分説明した上で納得の得られた患者の自由意志によりエントリーを行い、検体採取につとめた。また全ての実験動物は、National Society for Medical Researchによる“Principals of Laboratory Animal Care”およびNational Academy of Sciences(NIH公刊)による“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”(NIH Publication No.86-23, revised 1985)に従って、愛護的に取り扱った。

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、部会員を置いて、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(山口哲生)、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)、④急性増悪部会(田口善夫)、⑤膠原病肺部会(千田金吾)、⑥慢性過敏性肺炎部会(稲瀬直彦)、⑦在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)、⑧画像部会(酒井文和)、⑨QOL・患者支援部会(井上義一)、⑩病理部会(福田悠)、⑪気腫合併肺線維症部会(小倉高志)

〈研究の要旨〉

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

今年度は重点項目として(1)疫学的研究、(2)新しい治療法の検討、(3)間質性肺炎合併肺癌の治療指針の策定、(4)間質性肺炎患者QOLの改善、(5)診断の標準化の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

札幌医科大学高橋教授を中心に、北海道地区で臨床調査個人票による詳細な疫学調査を続行中である。人口数が多く、しかも全重症度の全数把握が可能である利点を生かして、きわめて詳細で正確な疫学データが集積されている。

(2)新しい治療法の検討

a) 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

て発売されて既に3年余りが経過した。この薬剤を今後、どのように使っていくのが良いのかが検討課題となっている。本年度は、2005年から当班で開始されたWEB登録システムを活用し、これらの中のデータから、治療薬としてピルフェニドンが用いられている55例を抽出し、解析を行った。この中で、N-アセチルシステイン(ムコフィリン)との併用例が4例であるが存在し、良好な効果がみられており、今後N-アセチルシステイン+ピルフェニドンといった併用療法の検討が必要と思われる。また、ピルフェニドン国内第三相臨床試験終了後の追跡調査の結果をまとめた。ピルフェニドン低用量群での予後がコントロールと比較して悪かったが、これは元々、低用量群に重症例がより多かった可能性があり、ピルフェニドンは投与を中止すると、元々の本来の疾患の予後を示す可能性が示唆された。

b)急性増悪に対するPMX療法

IPFの急性増悪病態に対しての、トレミキシンをを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する前向き探索的試験を計画し、プロトコル案を作製した。日本医科大学及び神奈川県立循環器呼吸器病センターで2012年8月から、スタートさせる予定である。

(3)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

呼吸器外科学会で多数の手術例を集積し、急性増悪のリスク因子の検討を行っている。現在、そのデータを解析中である。また、化学療法時の急性増悪については、先年の検討で、カルボプラチン+パクリタキセル療法、プラチナ製剤(カルボプラチン)+エトポシド療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有力な候補とする報告を行ったが、さらにこれら2療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行って、リスク因子の検討を行っている。現時点での、外科手術及び化学療法時のリスク等につき、判明したデータをH23年8月号の「日本胸部臨床」誌の特集号として発表した。

(4)間質性肺炎患者のQOLの改善

難病である間質性肺炎の患者、家族等の支援を行い、患者、家族のQOL向上を目指すため、勉強会の開催、患者向け小冊子の発行、患者会設立支援を行うこととした。H23年度はこのためのQOL・患者支援部会を立ち上げ、H24年度の実施を目標に準備

をスタートさせた。

(5)診断の標準化

特発性間質性肺炎の画像、病理診断は難しい例も多く、専門家間でも大きく見解が異なる場合がある。この為、専門家間での診断の標準化が必要であり、画像部会、病理部会で様々な標準化の試みを行った。

B.サルコイドーシス

班研究の重要な点として、疫学調査があげられる。サルコイドーシスに関しても近年の正確な疫学データが不足している為、北海道地区での臨床調査個人票を用いた疫学調査を北海道大学第一内科西村教授を中心に、H23年度からスタートさせた。サルコイドーシスの治療に関しては、その疾患としての多様性、難治例の存在などから、専門家でも悩む例が少なくない。この為、多数例を経験している専門家により、症例の経験を持ち寄って頂き、部会長の山口哲生先生に編集を頂いて「症例集」の発行を企画し、H23年度末に班から刊行予定である。

C.閉塞性細気管支炎(BO)・びまん性汎細気管支炎(DPB)

BOに関しては、症例を集積した研究は限られており、2004年以降調査が行われてこなかった。そこで本年度は2004年以降に診断されたBO症例の第2回全国調査をアンケート方式で実施した。DPBに関しては関連遺伝子の研究を続行している。

〈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)

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45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PaO₂の低い群、%VCの低い群、%DLcoの低い群、血清SP-A、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、重症度で有意差を認め、%VCが最も強く予後に関与していた。さらに多変量解析の結果、急性増悪死に関与する因子として%VC、抗核抗体で有意差を認めた。

(2)新しい治療法の検討

a)ピルフェニドン

特発性間質性肺炎患者に関する前向き疫学調査研究(WEB登録)―特発性肺線維症に対する治療を中心に―

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7年が経過した。2009年度で新規登録は終了し、現在は登録された436例の追跡調査中である。WEB登録症例の特徴として、1)全国19施設からの登録、2)特発性肺線維症(IPF)が321例(72.8%)を占め、かつ51.0%が重症度I・II度、3)IPFに対するピルフェニドン治療例は52例(ピルフェニドン単独例33例、ピルフェニドンと副腎皮質ステロイド薬の併用例14例、ピルフェニドンとNAC吸入の併用例4例)、などである。

今回は、IPFに対するピルフェニドン治療の現状を中心に報告する。

b)急性増悪に対するPMX療法

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコル案

近年、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪に対するPMX(ポリミキシンB固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMXによる血液浄化)療法の有効性が報告されている。当療法における研究は2004年7月頃から始められ、

PMX療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究であり、大規模な報告はなかったが、その後2009年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究を始めてきた。本研究班でこれまでのPMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行っている。PMX療法を施行されたIPF急性増悪73例の検討では、PMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢血の有意な低下を認め、急性増悪後の予後も34.5%と既報より良好な結果である事を平成22年度の研究会で報告した。

今回はそれらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用してIPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコル案を作成中であり、その概要を提示する。

(3)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について

2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると、間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪(AE)は術後死亡の主因であることが明らかにされている。今回、日本呼吸器外科学会学術委員会および日本呼吸器外科学会理事会の主導の下、多施設共同での後向きコホート研究により、より多数の症例の集積をおこなひ、AEを引き起こしうる危険因子の解析を行っている。2000年より2009年までの10年間の間質性肺炎合併肺癌について、2010年11月より症例集積を開始、データクリーニングの結果、60施設より1898症例(うちAE 178症例)の集積を得た。主たるエンドポイントであるAE発症であるが、手術日から発症までの中央値は7日、転帰は46.1%が死亡と高いものであった。急性増悪の発症部位としては術側17.2%反対側が24.3%、両側が58.6%であった。単変量解析の結果、急性増悪に関する危険因子として、性、術前IP急性増悪の有無、術前CRP、LDH、KL-6、%VC、FEV1.0、FEV1.0%、DLCO、手術時間、出血量、手術術式に相関が見られた。これらの因子のうち、術前に測定できる、あるいは予測できる因子について多変量解析をくわえ、最終的に危険因子の同定作業中である。予後解析では、overall

survival で5年生存率42%、Stage1aで60%と極めて不良であることが示された。今後多変量解析及び生存解析を施行する予定であり、今回の研究成果から間質性肺炎合併肺癌患者に対する治療指針の策定に資する成果が得られることが期待される。

特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討

間質性肺炎合併肺癌においては、各種抗癌治療による致死的な急性肺障害(急性増悪)が重大な問題として認識されており、間質性肺炎合併進行肺癌に対する有効かつ安全性の高い化学療法の確立は最重要課題の一つと言える。

平成21年度研究班では、特発性間質性肺炎合併肺癌患者の初回化学療法における急性増悪の発症頻度および化学療法の動向を明らかにするため、「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」(以下、全国実態調査)をアンケート形式で実施した。全国19施設から396症例について回答があり、初回化学療法に関連した急性増悪の発症率を13.1%と報告した。加えて、化学療法の選択動向として、カルボプラチン+パクリタキセル療法およびプラチナ製剤(カルボプラチン)+エトポシド療法が既に広く浸透している現状と他の薬剤と比較して高い安全性が示唆された。続いて特発性間質性肺炎合併小細胞肺癌/非小細胞肺癌に関する前向き認容性試験が報告され、結果は全国実態調査で安全性の高さが示唆された上記治療法の有用性を再確認するものであった。以上より、現状ではカルボプラチン+パクリタキセル療法およびカルボプラチン+エトポシド療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有効な候補と考えられる。

一方で、間質性肺炎非合併肺癌に関しては、カルボプラチン+パクリタキセル療法への血管新生阻害薬ベバシズマブの上乗せ効果が報告されるなど、肺癌化学療法も進歩しており、間質性肺炎合併症例に対する新たな化学療法の安全性の検証にも取り組む必要がある。現在、この新たな治療法を評価するため、適切な試験デザインを検討し、プロトコルの作成を行っている。

また、前述の認容性試験においてもプロトコル治療中の急性増悪頻度は低いものの、これらの症例

の全経過中の急性増悪累積発症率は29%と高率であり、さらなる安全性向上の為にも急性増悪予測因子の探索は必要不可欠な課題である。現在、上記2療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行っている。

(4)間質性肺炎患者のQOL改善

QOL・患者支援部会：活動報告と今後の方向性

【研究目的】

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い、患者、家族等のQOLの向上を目指す。具体的に、平成25年度末までに、(1)勉強会の開催、(2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う事を目的とする。

【研究方法と結果】

平成23年度は以下の準備を行った。

- (1)第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会(仮称)：市民講座形式で平成24年7月7日、テイジンホール(大阪)にて開催予定で、本年度は手配と準備を進めている。会議では疾患説明、Q&A、患者支援、患者情報交換について、わかりやすく説明する。平成24年度、大阪で開催、以降、東京、大阪で年1回、交互に開催する。尚対象患者は、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎を主体として、その他の間質性肺炎/肺線維症(膠原病、慢性過敏性肺炎)の患者も含める。
- (2)患者一般用小冊子作成：草案作成した。イラストを多用し、患者の視点にあわせた用語で説明する。専門用語の説明も加える。
- (3)患者支援団体(患者会)の設立：草の根の協力者を求め、アンケート調査を実施する。平成24年から平成25年までに「間質性肺炎・肺線維症患者会」(仮称)の設立を目指す。内外の患者会と情報交換として、米国患者会 Pulmonary Foundation 会議(IPF Summit2011, 12月1-3日、シカゴ)に班員が参加した。
- (4)各地区の保健センター等で開催される特発性間質性肺炎の患者と医師の交流会等で勉強会資料、一般用小冊子を配布。

【考察と結論】

難治性稀少疾患(難病)の克服には、患者、医師/研究者、厚労省/公的機関、さらに開発企業が同じ

ゴールを目指す事が必要と考えられる。平成25年度末までに以上の活動を研究班の活動の一環として進める。

(5) 診断の標準化

a) 画像部会

23年度画像部会活動は、①21年度から22年度に実施した蜂巣肺のCT診断の標準化に関する調査研究の論文化と投稿、②22年度に集積したIPF/UIP症例のデータベース化の作業(病理部会と共同)、③IPF/UIPのCR診断過程における画像診断の役割の解析を行った。研究要旨は以下の通りである。①国内国外の研究者46名に蜂巣肺ないしその類似例のCT画像80症例について、経験や専門、地域などの異なる内外の読影者46名に蜂巣肺とUIPパターンの診断確度の5段階評価(スコア)を依頼した。その結果とCore membersにより決定されたreference standardとの一致率を、経験、専門性、地域などによるグループ間で比較した。一致率は、おおむねkappa値0.4-0.6程度で、評価者に経験年数、専門性、地域などによるグループ間で有意の差は見られなかった。各症例の平均蜂巣肺スコアとUIPスコアはよく相関した。蜂巣肺スコアの一致率の悪かった症例は、蜂巣肺の程度の軽い例、肺気腫合併例、牽引性気管支拡張の集簇か嚢胞の集簇かの判断が困難な例などであった。②IPF/UIPおよびその周辺疾患のデータベース作成を目的として、国内の間質性肺炎の診療に習熟した国内8施設からCRP診断が行われたIPF/UIP症例103例の臨床所見(ケースカード)、HRCTを含む画像、病理標本を集積した。病理標本は、再度エキスパート病理医1名が再評価し適格症例95例を選択した。適格症例につき各々エキスパートの臨床医5名、画像診断医2名からなる臨床アーム、画像アームで各々5段階評価によるIPF/UIPの確信度のスコアリングを行った後、参加医全員による合議で同様のスコアリングを行った。これらの症例について、臨床データ、画像データの匿名化、病理標本のバーチャルスライド化を行い、データベース化を進行中である。③②の過程における画像診断の確度の変遷や鑑別診断を調査した。外科的肺生検が施行された例であるために、臨床、画像とも比較的非典型例が多く総合評価では、確信度5,4の高い確信度の症例、確信度3の症例、確信度2,1の確信度の低

い症例は各々17,39,39例であった。確信度の変遷は、臨床アームで60例(64%)、画像アームでは21例(25%)の例にみられた。あげられた鑑別診断では、NSIP、膠原病肺、慢性過敏性肺炎が最も多かったが、確信度の高い群では慢性過敏性肺炎が多かった。CR診断のプロセスにおいても画像診断の役割は大きく、鑑別診断では、慢性過敏性肺炎が最も重要と考えられた。

さらに、23年度およびそれ以降の事業として①牽引性気管支拡張のCT診断の標準化に関する調査研究、②典型的画像所見を呈するIPF/UIP症例の臨床、画像、病理的解析、③IPF/UIPとUIPパターンを示す慢性過敏性肺炎の画像的鑑別(慢性過敏性肺炎部会との共同事業)、④気腫合併肺線維症の画像病理相関(CPFE部会との共同事業)を計画し準備中である。

b) 病理部会

UIP: 病理診断における標準化の試みとその問題点

方法: 画像部会の「IPF/UIPのCT診断の標準化」で、約100症例が集積された。その中のCR診断がUIP5からUIP2で、病理的にUIPに典型的と判断される症例からUIP的所見が乏しい20症例を選定し、検鏡もしくはWeb上バーチャルスライドで、11名のコアメンバーを含む15名の病理専門医に診断をお願いした。また、バーチャル観察可能症例の中から、蜂巣肺に関する3枚の写真を提示し、「典型的HC」、「非典型的、顕微鏡的HC」、「HCではない」の診断をお願いした。さらに標準化のための意見交換を行った。

結果: 1症例で1名の>DIPの診断以外は、すべて併記を含めUIP,NSIP,Othersのいずれかに診断された。20例中9例は、主たる診断(UIP)の一致をみた。全体の診断の約2割は2パターン併記の診断であった。診断が割れた症例は3例あり、その特徴は1)小葉内病変がびまん性か否か判断が分かれる症例、2)小葉中心病変が目立つ症例、であった。また、蜂巣肺と牽引性気管支拡張との意見の解離がみられた。ほぼ同意が得られた標準化の方向性は、1)国際的に整合性あるパターン分類を行う。2)パターン自体には、原因を加味しない。3)一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。4)生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。5)弾性線維染

色は、線維化内の病変部位の同定に役立ち鑑別診断に有用であるので、使用を標準とする。6)推測される原因があれば付記する。

考察と今後の方針：今回の活動により、病理所見は一致しているが診断が異なる訳ではなく、所見の取り方自体に違いがあることが明確となった。病理診断の標準化のためには、病理医が一同に会し診断の一覧表にある自分の位置を知り、再度、症例を観察しながらの議論が最善の方法であろう。バーチャルスライドによる標準化の検討は、現時点では補完的な位置づけとなろう。「IPF/UIPのCT診断の標準化」症例は、バーチャル化と匿名化がほぼ完成している。今後、データベースの利用規程を決め、勉強会などでの積極的な利用を期待したい。また、最近の勉強会で、ID化された症例が比較的多く用いられている。今後、ID番号をご提示頂き情報の共有化がすすめば、より深い考察が可能になると思われる。

II. 臨床像に関する研究

重症度Ⅲ-Ⅳ度 IPF に対する pirfenidone 投与例の臨床的検討

Pirfenidone (PFD)はIPF患者を対象に無作為化二重盲検比較試験で、有意にVCの低下を抑制した。これまで軽症例での有効性は報告されているが、重症例での効果は不明である。重症度Ⅲ-Ⅳ度のIPFに対するPFDの有効性を評価し、18例中8例(44%)で有効性が認められた。

北九州地区における特発性肺線維症に対するピルフェニドンの有効性の検討

北九州地区における特発性肺線維症患者の集積および検討を行った。その結果、北九州地区においても過去の報告と類似した患者背景・予後であり、ピルフェニドンの長期投与例においては、その他の治療群と比較した場合、生存率に違いは認めなかったが肺機能温存効果を認めた。

外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎患者の臨床病理学的検討

【目的】外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎(IIPs)患者のHRCT所見と病理所見を比較し、新しいガイドラインの有用性を臨床病理学的に検討した。【方法】1999年1月から2010年3月に当院で外

科的肺切除により病理診断されたIIPs 49例を対象として、臨床像、胸部CT所見、病理所見についてATS/ERS/JRS/ALAT statementをもとに診断と予後を検討し、その妥当性について評価した。【結果】年齢は中央値71歳(32-85歳)、性別は男性37例、女性12例であった。HRCTでUIP patternと判定された25例のうち24例(96%)は病理学的にUIP patternもしくはprobable UIP patternと判定され、総合診断はIPF/UIPとなった。また、HRCTでinconsistent with UIP patternと判定された18例のうち16例(89%)は病理学的にnot UIP patternと判定され、possible UIP patternの1例を合わせて、17例(94%)がnot IPF(IIPs/not UIP)と総合診断された。一方、HRCTでpossible UIP patternと判定された6例のうち、4例(67%)は病理学的にUIP PatternでIPF/UIPと診断されたが、2例(33%)はnot UIP patternで、IIPs/not UIPと総合診断された。IPF/UIP群とIIPs/not UIP群の2群間で生存率に有意差は認めなかったが(P=0.196)、5年生存率はそれぞれ20.6%、56.8%で生存期間中央値はそれぞれ43.0カ月、69.0カ月であった。【考察】ガイドラインに基づいたHRCTによるIPFの診断は、病理診断とよく相関し有用であるが、HRCTで蜂巢肺を認めない症例(possible UIP pattern)は、not IPFと診断される可能性があり、積極的な組織診断が望ましい。IPFの予後は、これまでの報告と近似しており、ガイドラインの妥当性が示唆された。【結語】ATS/ERS/JRS/ALAT statementを用いた臨床病理放射線学的検討によるIPFの診断精度は高く、日常診療で有用である。

高分解能CTによる Usual Interstitial Pneumonia と Nonspecific Interstitial Pneumonia の鑑別：外科的生検診断例114例での検討

外科的生検で診断されたusual interstitial pneumonia (UIP) と nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)において、病理診断、予後との関連から両者のCT所見の異同を検討した。あわせて、診断を2011 ATS-ERS-JRS-ALAT IPF guide lineに準じ、a. UIP, b. possible UIP, c. possible NSIP, D. NSIP and E. Unclassified. 分類した。CT所見は病理診断と予後と比較検討された。pathological NSIPの内、29例(81%)がradiological NSIP(81%)、6例(19%)がradiological UIPであった。病理診断との対比では、61例の

radiological UIPのうち、6例のみが pathological NSIP (9.8%)であったが、一方 52 例の radiological NSIPのうち 19 例が pathological UIP (36.5%)であった。possible NSIP と NSIP の生存期間はよりも優位に長かった ($p=0.028, 0.016$)。しかしながら UIP と possible UIP との間には生存期間に差がなかった ($p=0.65$)。多変量解析より CT 所見では、牽引性気管支拡張を伴う浸潤影、蜂巣肺、小葉内網状影、非対称分布が予後の予測因子となっていた (Odds ratios: 1.11, 1.27, 1.11 and 4.44, respectively)。病理診断 UIP は様々な CT pattern を示すが、病理診断 NSIP は CT pattern の多彩さは乏しい。UIP と NSIP の画像での鑑別は予後と相関する。

特発性肺線維症 急性増悪の治療転帰の解析

【背景】特発性肺線維症において、急性増悪は1か月以内の経過で呼吸困難の増悪をきたす予後不良な病態である。今病態に対してはステロイドパルス療法を中心として、免疫抑制剤の併用や PMX-DHP 法など種々の治療法が試みられているが、未だ確立されたものはないのが現状である。また、増悪後の予後因子についても明らかではないため、これらの検討を行った。【対象と方法】2001年1月～2011年6月までに当センターで加療した特発性肺線維症の急性増悪症例を対象に背景、治療転帰の解析を行った。上記期間中の対象患者は57例(男性43例、女性14例)であった。そのうち21例(37%)で外科的肺生検を行い組織学的に UIP pattern が確認された。発症時の年齢中央値は71.5歳(37歳 - 86歳)であった。全例にステロイドパルス療法が行われ、そのうち cyclosporine は36例、cyclophosphamide は21例で併用された。PMX-DHP 法は17例で行われた。【結果】急性増悪発症後の生存期間中央値は76日、90日生存率は45%であった。多変量解析では、喫煙歴のないこと [hazard ratio(HR), 0.36; 95% confidence interval(CI), 0.14-0.97] およびステロイド製剤による治療歴があること [HR, 2.714; 95% CI 1.05-6.98] が、急性増悪による死亡の独立した予後不良因子であった。PMX-DHP 法を含めた集学的治療を行った症例では、死亡率が低い傾向がみられたが本検討では有意差は得られなかった。

気腫合併特発性肺線維症の臨床的特徴

【目的】気腫を合併した特発性肺線維症 (idiopathic

pulmonary fibrosis; IPF) を combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) とし、臨床的特徴、予後因子を明らかにする。

【対象および方法】2004年4月から2010年10月までの間で当科に入院した IPF 患者106例を対象に、CPFE 患者 (E 群) 45例と気腫非合併 IPF 患者 (F 群) 61例の2群に分けて比較検討した。気腫の診断は、HRCT 上、壁のない、あるいは1 mm未満の壁厚を有する低吸収領域が、上葉を中心に散在性に25%以上分布するものと定義した。また、気腫はCT上、傍隔壁型、小葉中心型、汎小葉型、混合型に分類した。IPFの診断は、外科的肺生検あるいは厚生労働省びまん性肺疾患研究班第4次診断基準に準じた。

【結果】患者背景では、性別はE群で有意に男性に多く、喫煙歴および Smoking Index は共にE群で有意に高かった。両群間の重症度ならびに MMRC score に差は認めなかった。また、肺癌合併率は、46.7% vs 13.1%とE群で有意に高かった ($P = 0.0003$)。呼吸機能検査では FVC, %FVC, FEV_{1.0}, %TLC はE群で有意に高く、FEV_{1.0%}, %DLco/VA, composite physiologic index は、E群で有意に低かった。6分間歩行試験では、歩行距離、Lowest SpO₂, Borg scale は、いずれも両群間で有意差は認めなかった。画像所見では、fibrosis score は両群間に差はなく、E群では傍隔壁型21例、小葉中心型11例、混合型13例であった。診断時の推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary arterial pressure; esPAP) に差は認めなかったが、診断から6-12ヶ月後の esPAP は、46.1 ± 15.3 mmHg vs 34.1 ± 10.4 mmHg とE群で有意に増加していた ($P < 0.0001$)。診断後の予後は、E群で有意に不良であった (26.1 ± 2.7ヶ月/42.5 ± 4.7ヶ月: $P = 0.02$)。Cox 比例ハザード多変量解析では、E群、肺癌合併、esPAP 上昇、急性増悪合併が有意な予後不良因子であった。さらに肺癌合併例を除いた77例 (E群:F群 = 24例:53例)においても、E群はF群に比して有意に予後不良であった。ROC 曲線による esPAP の至適カットオフ値は28.3 mmHg (感度81.7%, 特異度52.2%)で、esPAP > 28.3 mmHg の症例では、F群に比べてE群、中でも傍隔壁型肺気腫を有する症例で有意に予後不良であった。

【結論】esPAP > 28.3 mmHg および傍隔壁型肺気腫を有するE群は、極めて予後不良である。

肺胞上皮マーカーと胸部HRCT上の気腫化と間質性変化と肺機能の研究

【背景】CPFEは近年注目されている病態であるが、その初期像については不明な点が多い。【目的】肺気腫・COPDの側から合併する間質性肺炎を検討することを目的とし、放射線科専門医による画像診断と、肺胞上皮マーカーのそれぞれの一致率や有用性を検討した。また、肺気腫・COPDにおいて、肺胞上皮細胞の減少を反映して、血清マーカーが減少しているか検討した。【方法】当院通院中の肺気腫・COPD患者46名に対して、肺機能検査、血清KL-6、SP-A、SP-Dを測定した。胸部HRCT上の気腫化(Goddard score)と間質性変化(interstitial lung disease(ILD) score)を放射線科専門医が評価し、各種パラメーターとの関係を検討した。【結果】対象の肺気腫・COPD患者において、12/46(26%)と高率に画像的間質性肺疾患を認め、血清マーカーではKL-6、SP-A、SP-Dそれぞれ10例(22%), 24例(52%), 7例(15%)で基準値を超えていたが、画像による判定とマーカーによる判定には大きな差異があり、一致率は低値であった。重喫煙者において画像的認めることがあるスリガラス影の存在や気腫性変化の強い症例において間質性陰影の画像的評価が非常に困難であることが影響していると考えられる。また、肺気腫においては、上皮マーカーの産生細胞が著しく減少していると考えられるが、血清中の肺胞上皮マーカーと胸部HRCT上の気腫の程度には、明らかな間質性陰影を伴った症例を除いても相関を認めなかった。【今後の展望】症例の画像、肺機能、血清マーカーの変化などを経過観察し、特に①画像的に間質性肺炎がない症例で、血清マーカーが高値の例、②画像が陽性で血清マーカーも陽性の例と陰性の例で経過に差があるのか、などを検討していく。

特発性肺線維症合併肺高血圧症の臨床的検討

特発性肺線維症(IPF)において肺高血圧症(PH)の合併は予後不良因子であり、昨今その重要性が指摘されている。しかし、診断は病態はいまだ不明である点が多い。今回、我々はIPF患者におけるPH合併の有無と各種臨床的パラメーターを比較検討した。対象は、当院通院中のIPF患者40名である。心ドップラーエコー検査を行い、TRPGが30mmHg以上をPHとした。同時期に測定した各種臨床検査

項目と併せて、心ドップラーエコー検査施行1年前の検査値についても比較検討した。PH合併例は、17名であり、高率にPHを合併していた。PH合併例では、非合併例に比べDLcoは有意に低値であり、AaDO₂は有意に高値であった。SP-A、SP-D、KL-6は、心ドップラーエコー検査時点ではPH合併例で高値であるが有意な差は認めなかった。しかし、心ドップラーエコー検査施行1年前のSP-A、KL-6はPH合併例で有意に高く、その1年後も持続して高値であった。IPF患者では高率にPHを合併しており、DLco、AaDO₂はPH合併の予測因子であることが示唆された。更にSP-A、KL-6高値持続例では、将来のPH合併の予測因子となることも示唆された。

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis 症例の検討

【目的と方法】Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE)は、Franckelらにより提唱された疾患概念であり、希な間質性肺炎として本年改訂予定のATS/ERSのIIPの分類に追加予定であるが、未だ報告は極めて少ない。今回我々は上肺野優位型間質性肺炎の精査目的に胸腔鏡下肺生検を行い、IPPFEと診断しえた5例につき臨床像を明かにするため、特発性上葉限局型肺線維症(網谷病)との異同も含め検討を行った。【結果】年齢は67歳～74歳で4例が男性、1例が女性であった。また体型は4例がやせ型であった。家族歴で1例で叔父が原因不詳の肺疾患で死亡していた。肺機能では拘束性換気障害を呈し、3例でPaCO₂の上昇がみられた。画像所見では全例で病状の進行と共に上肺野の縮小と胸膜の肥厚が悪化し、1例では下肺野に陰影の進展がみられたが、明らかな蜂巣肺はみられなかった。病理組織所見では、胸膜直下に限局した厚い帯状の線維化病変が認められ、正常部位との境界は急峻に移行していた。エラスティカワングィン染色では弾性線維の増殖と断裂が顕著にみられた。治療では2例にPirfenidoneを開始した。【結論】Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosisの疾患概念、疾患の独立性や診断基準などについては未だ確立されておらず、網谷病との鑑別、特に下葉にまで病変が進展した症例については更なる検討を要する。

上葉優位型肺線維症

背景：特発性上葉優位型肺線維症(idiopathic pulmonary upper lobe fibrosis, IPUF)は原因不明の肺

線維症の中でも特異な位置を占めている。国際的にはまれな間質性肺炎の一員として idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, IPPFE の中に組み込まれる運命にあるが、未だその概念は必ずしも明確にはなっていない。

目的：IPUFの臨床的、機能的、病理学的特徴を明らかにすること。

方法：各施設の過去15年の外科的肺生検ならびに剖検症例のファイルから病理組織学的にIPUFに一致する症例を9例ピックアップした。症例の臨床データを診療録より得、フォローアップ期間の胸部X線・CT画像は可能な限り収集した。呼吸機能はスパイロメトリー、肺気量分画、DLcoについてフォローアップ期間の全てのデータを解析し、初期値とそれぞれのパラメーターの年間変動を一次回帰式より求めた。

結果：全患者がやせ型(肥満指数 $17.0 \pm 0.4 \text{ kg/m}^2$)で、7例に気胸の既往があった。胸部異常陰影が発見された後のフォローアップ期間は 5.4 ± 1.0 年であり、9例中6例が死亡している。基本的な病理組織学的所見は上肺野を中心とする胸膜下肺胞内の膠原線維の沈着(intra-alveolar fibrosis)である。胸膜直下では膠原線維を容れた肺胞が圧排され、弾性線維が密に集合(subpleural elastosis)した状態になっていた。これらの病理組織学的所見はIPPFEに一致する所見である。しかしIPPFEで強調されている胸膜の線維性肥厚はあっても著明ではなく、3例ではみられなかった。拘束性換気障害は本疾患の呼吸機能障害の大きな特徴である。FVCを1年以上フォローアップできた7症例のFVCの年間減少率は $-407 \pm 72 \text{ mL}$ ($-18.8 \pm 2.4 \%$)であり、特発性肺線維症と比べても、FVCの低下が急峻であることが推察された。

結論：IPUFは換気機能障害が急速に進行する予後不良の肺線維症である。

鳥関連慢性過敏性肺炎の診断における臨床的問題点

【背景】鳥関連慢性過敏性肺炎(以下鳥関連CHP)の診断において、鳥抗原に体する特異抗体測定が商業化され、簡易的に測定することが可能となり、その有用性が報告されているが、その抗体値の解釈について難しい場合がある。

【目的】当院で診断した鳥関連CHPにおける鳥抗原に対する特異抗体の診断への寄与について検討す

る。

【方法】対象は、2008年1月～2011年7月、当院で慢性間質性肺炎に対し外科的肺生検を施行した47例。鳥関連CHP診断に吉澤らの慢性過敏性肺炎の診断基準を用いた。鳥抗原に対する特異抗体の測定には、イムノキャップ特異IgGキット(ファディア株式会社、東京)を用いて、血清のハトIgG、オウムIgG、セキセイインコIgGを測定した。cut-off値は、ハトIgGが 14.0 mgA/L 、オウムIgGが 18.0 mgA/L 、セキセイインコIgGが 7.5 mgA/L とした。この3種類のうちいずれかが陽性の場合、特異抗体陽性とした。

【結果】鳥関連CHPと診断したのは10例。鳥抗原に体する特異抗体陽性者は8名、リンパ球刺激試験陽性者は3名、両者陽性1名。ハトIgG陽性8名、オウムIgG陽性6名、セキセイインコIgG陽性5名。オウムおよびセキセイインコIgG陽性者はいずれもハトIgG陽性であった。抗原回避を行った4例について、いずれの症例も、安定した経過を示し、そのうち1例は、抗原回避後VCの低下が止まった。

【考案】イムノキャップ法を用いた鳥抗原に対する特異抗体の測定は簡便で有用であるが、cut-off値の次第で偽陰性や偽陰性を呈することがある。当院で診断した鳥関連CHPに対し別のcut-off値を用いた場合、半数以上が偽陰性となり診断に至らなかった可能性がある。抗体値のみならず、臨床経過、画像、病理組織など総合的に判断する必要がある。

【結論】イムノキャップ法を用いた鳥抗原に対する特異抗体測定は簡便である一方、その解釈には注意を要し、総合的な判断が必要である。

慢性過敏性肺炎の臨床像ならびに分子像の解析

【背景・目的】慢性過敏性肺炎は長期間の抗原暴露により線維化をきたし、病理組織所見よりUIP類似パターン、f-NSIP類似パターン、c-NSIP類似パターン、COP類似パターンに分類されることが知られている。また、一部の慢性過敏性肺炎は治療抵抗性かつ予後不良であることが知られているが、その病態メカニズムは十分に解明されていない。本研究の目的は外科的肺生検が施行された慢性過敏性肺炎症例における臨床像ならびに分子像を解析することである。

【方法】広島大学病院で外科的肺生検を施行し、

慢性過敏性肺炎と診断した29症例について、予後を含めた臨床病理学的因子について検討した。病理学的に線維化を伴う10症例の外科的肺生検組織から抽出したmRNAをIllumina Human WG-6 v3 BeadChipsを用いて網羅的発現解析を施行した。慢性過敏性肺炎で発現上昇している遺伝子群の機能的分類をNIH DAVID and EASE onlineを用いて行った。

【結果】29症例中24症例は線維化を伴う慢性過敏性肺炎(UIP類似：20症例、f-NSIP類似：4症例)に、5症例は線維化を伴わない慢性過敏性肺炎(OPパターン：4症例、c-NSIP：1症例)に分類された。線維化を伴う慢性過敏性肺炎の平均生存期間は4.2年で、線維化を伴わない慢性過敏性肺炎と比較して予後は不良であった。正常肺との比較では線維化を伴う慢性過敏性肺炎で162遺伝子が発現上昇していたのに対して、290遺伝子が発現低下していた。発現上昇している遺伝子群の機能的分類では、Biological processではadhesion, skeletal system, protein maturationに関与する遺伝子群が特徴的であり、膜、分泌蛋白をコードする遺伝子群が多数含まれていた。

【結論】慢性過敏性肺炎の臨床像ならびに分子像の解析より、その線維化のメカニズムを明らかにした。網羅的発現解析情報から、新規のバイオマーカーならびに治療標的の候補分子を多数同定した。

環境中鳥関連抗原の測定

過敏性肺炎は特異抗原のアレルギー性反応による間質性肺炎であり、診断治療において抗原の特定および居住環境の関与の有無が重要である。鳥関連過敏性肺炎においては鳥飼育歴がなくとも周囲環境による無自覚曝露・間接曝露を受けている可能性がある。そこで鳥関連抗原の曝露状況を定量的に評価することを目的として、鳩糞抽出物(pigeon dropping extracts, PDE)を用いて居住環境中の鳥関連抗原の測定系を確立した。疑い例を含む鳥関連過敏性肺炎患者、無症候性鳥飼育者、健常非曝露者の3群で自宅室内よりダストサンプルを採取しsandwich ELISA法でサンプル中のPDE濃度を測定した。抗PDE多クローン抗体および単クローン抗体を作製し、固相化に抗PDE多クローン抗体、検出抗体に抗PDE単クローン抗体をそれぞれ使用した。無症候性鳥飼育者および自宅敷地内で鳥を飼育していた直接曝露の

ある鳥関連過敏性肺炎疑い患者の2例で高濃度のPDEを検出した。また鳥飼育歴がなく、羽毛布団や鶏糞肥料の使用および近隣住居からの間接曝露で発症したと考えられる慢性鳥過敏性肺炎患者の自宅室内からも直接曝露症例と同程度に高濃度のPDEを検出した。また健常非曝露者においても微量のPDEを検出した。本法による鳥関連抗原の測定で、直接鳥飼育がない症例においても鳥飼育者と同程度に高濃度のPDEを検出することができた。本法は鳥関連抗原間接曝露の証明および鳥関連過敏性肺炎患者における抗原回避の指標として臨床応用できる可能性が示唆された。

外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎患者の臨床病理学的検討

【目的】外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎(IIPs)患者のHRCT所見と病理所見を比較し、新しいガイドラインの有用性を臨床病理学的に検討した。【方法】1999年1月から2010年3月に当院で外科的肺切除により病理診断されたIIPs 49例を対象として、臨床像、胸部CT所見、病理所見についてATS/ERS/JRS/ALAT statementをもとに診断と予後を検討し、その妥当性について評価した。【結果】年齢は中央値71歳(32-85歳)、性別は男性37例、女性12例であった。HRCTでUIP patternと判定された25例のうち24例(96%)は病理学的にUIP patternもしくはprobable UIP patternと判定され、総合診断はIPF/UIPとなった。また、HRCTでinconsistent with UIP patternと判定された18例のうち16例(89%)は病理学的にnot UIP patternと判定され、possible UIP patternの1例を合わせて、17例(94%)がnot IPF(IIPs/not UIP)と総合診断された。一方、HRCTでpossible UIP patternと判定された6例のうち、4例(67%)は病理学的にUIP PatternでIPF/UIPと診断されたが、2例(33%)はnot UIP patternで、IIPs/not UIPと総合診断された。IPF/UIP群とIIPs/not UIP群の2群間で生存率に有意差は認めなかったが(P=0.196)、5年生存率はそれぞれ20.6%、56.8%で生存期間中央値はそれぞれ43.0カ月、69.0カ月であった。【考察】ガイドラインに基づいたHRCTによるIPFの診断は、病理診断とよく関連し有用であるが、HRCTで蜂巢肺を認めない症例(possible UIP pattern)は、not IPFと診断される可能性があり、積極的な組織診断が望まし

い。IPFの予後は、これまでの報告と近似しており、ガイドラインの妥当性が示唆された。【結語】ATS/ERS/JRS/ALAT statementを用いた臨床病理放射線学的検討によるIPFの診断精度は高く、日常診療で有用である。

Ⅲ. 基礎的研究

肺線維症におけるオートファジーの役割

加齢は特発性肺線維症(IPF)の重要な危険因子であり、我々は、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報告してきた。オートファジーは、リソソームを介した細胞内の蛋白分解機構であり、生理的役割だけでなく、傷害時の細胞内環境維持、細胞老化など、様々な病態においても重要である。今回、IPF病態へのオートファジーの関与を、患者肺組織を用いて免疫組織学的に検討した。オートファジー活性はp62とユビキチン化蛋白の蓄積、LC3及びBeclin1の発現により、また細胞老化は老化関連サイクリン依存性キナーゼであるp21の発現により評価した。p62とユビキチン化蛋白は線維化進展部位における化生上皮細胞に高発現し、これらの細胞ではp21の発現も認められた。一方完成した線維化である蜂窩肺領域では、p62とユビキチン化蛋白及びp21の発現細胞はわずかに認めるのみであった。正常構造を保った領域におけるII型肺胞上皮細胞ではp62とユビキチン化蛋白の蓄積を認めたが、p21の発現は認めず、オートファジー亢進を示唆するLC3の高発現を認めた。線維化進展部位に筋線維芽細胞においてもp62とユビキチン化蛋白の蓄積を認めたが、細胞老化亢進は認めず、上皮細胞と線維芽細胞において、それぞれオートファジーが果たす役割が異なる可能性は示唆された。以上より、オートファジーによる細胞内傷害たんぱく分解除去と上皮細胞老化との関連性が示唆され、さらに上皮細胞老化がIPF病態における線維化進展に、積極的に関与している可能性が考えられた。

肺傷害における survivin の役割

目的:Survivinはアポトーシス抑制と細胞分裂制御の2つの機能をもち胎生期や悪性腫瘍にて高発現であるため細胞増殖・生存に重要な因子と考えられている。肺傷害病態には上皮のアポトーシスと再生が重要であるため、マウスブレオマイシン肺傷害モデ

ル、ヒト肺傷害組織およびヒト培養肺上皮細胞を用い肺傷害における本因子の作用について検討した。方法、結果:マウスブレオマイシン傷害肺ではreal time RT-qPCR 解析にて survivin mRNA の発現量の増加を認めた。免疫組織化学でも Smac/DIABLO や PCNA 陽性の傷害され反応性に増生する気道と肺胞の上皮の核や細胞質に survivin の高発現を認めた。ヒトびまん性肺胞傷害の反応上皮にも survivin の高発現を認めた。培養ヒト肺上皮細胞をブレオマイシンで処理すると survivin の発現増加がみられた。活性型の caspase 3, 7, PARP や PI 陽性死細胞数の解析より siRNA にて培養ヒト肺上皮細胞の survivin の発現を抑制すると高濃度ブレオマイシンによる caspase 活性がより増強し細胞死が助長された。逆に遺伝子導入して survivin の過剰発現をおこすと高濃度ブレオマイシンによる caspase 活性がより減弱し細胞死が抑制された。まとめ:悪性腫瘍のみならず肺傷害の病態においてアポトーシス抑制および再生過程に survivin が関与している可能性が示唆された。

上皮間葉移行を含む TGF β 誘導線維化病態形成に対する PTEN リン酸化部位遺伝子変異を用いた新規治療法の開発

我々は、線維化病変に Endothelial-mesenchymal transition (EMT) を介した微小血管内皮細胞由来線維芽細胞の存在を同定した。EMT は線維化病変形成に極めて重要な病態で、線維化病変はさまざまな EMT 誘導因子を含む。これらを包括的に制御する治療戦略として PTEN C 末端リン酸化部位に着目して、PTEN C 末端遺伝子変異を用いて TGF β 誘導 EMT に対する制御効果を確認した。この知見は PTEN C 末端リン酸化部位の重要性と治療標的になり得ること可能性を示した。

肺胞上皮細胞アポトーシスに対する pirfenidone の作用検討

背景・目的:間質性肺炎の病態機序は未だ不明であるが、初期事象として肺上皮細胞のアポトーシスは重要である。新規抗線維化薬の Pirfenidone (PFD) は、特発性肺線維症に対する治療薬として適応承認された。PFD は抗線維化作用以外にも抗炎症作用、抗酸化作用を持つことが動物や培養細胞を用いた研