

201231039A

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 24 年度研究報告書

平成 25 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 24 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24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24年度研究－	3
研究代表者	杉山幸比古
研究班平成24年度経過報告	25

## 研究報告

### A. 特発性間質性肺炎

#### I. 部会報告

臨床調査票を用いた特発性肺線維症に対するピルフェニドン長期使用例に関する臨床的検討	51
坂東 政司 他	
IPFに対するピルフェニドン＋NAC吸入併用療法に関する臨床的検討 －全国アンケート調査の集計結果もふまえて－	61
坂本 晋 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ール	67
國保 成暁 他	
間質性肺炎合併肺癌 治療指針策定部会 報告	73
海老名雅仁	
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	79
佐藤 寿彦 他	
特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査	87
峯岸 裕司 他	
急性増悪治療に関する二次アンケート調査	93
田口 善夫 他	
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	99
萩原 弘一	
膠原病との関連が疑われるHIPs症例の前向き調査	105
千田 金吾 他	
慢性過敏性肺炎部会報告	109
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(初年度進捗)	111
谷口 博之 他	

画像部会活動報告	115
	酒井 文和
牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する調査研究	117
	富永 循哉 他
QOL・患者支援部会：活動報告(アンケート結果含)と今後の方向性	125
	井上 義一 他
IPF/UIP画像診断標準化に用いられた103症例のATS/ERS/JRS/ALATガイドライン(2011)によるUIP病理診断の試み	131
	福田 悠
間質性肺炎における診断標準化に関する研究	137
	福岡 順也
気腫合併肺線維症(CPFE)部会：活動報告と今後の方向性	143
	小倉 高志 他
<b>II. トピックス</b>	
ピルフェニドン投与を行った重症度4の特発性肺線維症症例の検討	149
	新井 徹 他
Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) 3症例におけるピルフェニドンの使用経験	155
	千田 金吾 他
ピルフェニドンの強皮症関連間質性肺炎に対する効果	163
	三浦由記子 他
<b>III. 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肺線維症の疫学調査(北海道 study)	171
	千葉 弘文 他
特発性間質性肺炎, サルコイドーシス等における気管支肺胞洗浄液中のヘモジゲリン貪食マクロファージの意義：特発性間質性肺炎での検討	177
	香川 智子 他
CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT像	181
	上甲 剛
慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPのHRCT画像比較検討	185
	立石 知也 他
HRCTによるIPF診断とスコア化による予後の検証	191
	小田 桂士 他
筋炎関連間質性肺疾患におけるHRCTの予後予測能	195
	半田 知宏 他
特発性間質性肺炎との鑑別におけるMechanic's handsの意義： 膠原病随伴所見としての有用性の検討	207
	高田 佐織 他
特発性肺線維症における身体活動量測定の臨床的有用性について	213
	中山 雅之 他
Smoking-related interstitial fibrosis類似の所見を呈した気腫合併肺線維症の1例	219
	永田 忍彦 他
Xenon吸入法によるDual Energy肺換気CTを用いた気腫合併肺線維症の臨床画像的検討	223
	杉野 圭史 他

気腫合併間質性肺炎(CPFE)に於ける血管由来因子の影響	229
	瀬戸口靖弘
間質性肺炎合併肺扁平上皮癌ではSOX2過剰発現は良好な予後と関連する	233
	藤井 丈士 他
上葉優位肺線維症の臨床病理学的特徴(特発性肺線維症と比較して)	237
	織田 恒幸 他
TBLBでacute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP)の病理所見を認めた症例の臨床的検討	245
	降旗 友恵 他
特発性肺線維症(IPF)に対する乾燥スルホ化免疫グロブリン療法に関する前向き多施設共同治療研究	251
	千田 金吾 他
間質性肺炎増悪に対するシクロスポリン1日1回食前投与に関する検討	261
	橋本 成修 他
特発性肺線維症の急性増悪に対するリコンビナントトロンボモジュリンの有効性の検討	265
	谷口 博之 他
二次性上葉肺線維症	269
	渡辺憲太郎 他

#### IV. 基礎研究

肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル	277
	小林 健 他
ヒトMUC1トランスジェニックマウスを用いた間質性肺炎バイオマーカーの検討	285
	窪田 哲也 他
肺線維症モデルマウスの病態変化を反映する新規バイオマーカーとしてのcirculating miRNAの評価	291
	千葉 茂樹 他
シリカによる慢性進行性肺線維化モデルに対するIL-9阻害の効果	299
	長瀬 洋之 他
Syndecan-4は肺線維芽細胞においてTGF- $\beta$ によるcollagenと $\alpha$ -SMA mRNA発現亢進を抑制する	305
	谷野 功典 他
TGF $\beta$ 誘導上皮間葉移行における $\beta$ catenin細胞質内移行に対するPTENリン酸化部位制御の重要性	311
	橋本 直純 他
特発性肺線維症(IPF)におけるオートファジーの果たす役割 (オートファジーによる筋線維芽細胞分化の制御)	315
	原 弘道 他
肺線維症におけるFibrocyteのeffector cellとしての役割の検討	321
	青野 純典 他
ブレオマイシン誘発肺障害モデルマウスにおける ピルフェニドンの骨髄由来fibrocyte抑制効果に関する検討	327
	猪俣 稔 他
間質性肺炎・肺線維症における細気管支上皮細胞の役割に関する研究	331
	濱田 直樹 他
抗酸化力を利用した水素分子治療による肺障害の抑制と応用	335
	寺崎 泰弘 他
特発性間質性肺炎の分子像の解析	345
	石川 暢久 他

## B. サルコイドーシス

「サルコイドーシス診療Q&A集」の作成	353
	山口 哲生
サルコイドーシスにおけるアクネ菌 Cpn60 の免疫抗原性についての検証	357
	掛川 智也 他
サルコイドーシス患者血漿を用いたアクネ菌由来責任抗原の網羅的検索	365
	掛川 智也 他
KL-6/MUC1 の分子特性が血清 KL-6 値に及ぼす影響 - サルコイドーシスでの検討 -	373
	今野 哲 他
サルコイドーシス患者血清中の新規自己抗体の検索	381
	山口 悦郎
サルコイドーシスにおける血中 IgG4 の検討	385
	四十坊典晴
肺サルコイドーシスに対する十分量ステロイド治療の検討 - 「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」の改訂に向けての検討 -	391
	前村 啓太 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 一個別症例検討会	399
	長谷川好規 他
びまん性汎細気管支炎に関連する <i>PBMUCL1</i> のヒト気道上皮細胞における発現の検討	401
	慶長 直人 他

研究成果の刊行に関する一覧表	407
----------------	-----

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24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	独立行政法人 国立病院機構東京病院	院長
〃	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
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	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	杏林大学呼吸器内科	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 (現 長崎大学医歯薬学総合研究科 臨床病態病理学)	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診断科	部 長
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	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
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	渡 辺 憲 太 朗	福岡大学医学部呼吸器内科	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24年度研究——

平成24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の改善に役立つ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(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 pneumonias ; IIPs)

今年度は重点項目として(1)新しい治療法の検討、(2)疫学調査、(3)IPF合併肺癌の治療法策定、(4)IIP患者と家族のQOL改善、(5)周辺疾患への取り組み、(6)診断の標準化、をあげてこれらについて重点的に取り組んだ。

(I)特発性間質性肺炎(特発性肺線維症)

#### (1)新しい治療法の検討

本班が中心となって開発・市販(2008年12月)された新規抗線維化薬ピルフェニドンについて、H23年度にまず、著効例を持ち寄っての検討会(シンポジウム)をH23年12月東京にて行った。さらにH24年度は11月17日にピルフェニドン検証シンポジウムを行い、ピルフェニドン長期使用(2年以上)例に

関する臨床的検討、ピルフェニドン+N-アセチルシステイン併用療法に関する検討、重症例(重症度IV)に対するピルフェニドンの有効性、IPF以外の間質性肺疾患に対するピルフェニドンの使用経験について検討を行った。ピルフェニドン+NAC併用療法については、今後多施設での検討を行う予定でプロトコルの作成と検討を開始した。(東邦大・本間)これらの結果はH24年度班報告書に詳述される予定である。

次に、急性増悪に関する新しい治療としてのPMXカラムについては、高度先進医療制度を用いた、前向き試験のプロトコル作成を行い、H24年8月30日厚労省医政局において指導を頂き、最終版の作成と、各実施施設でのIRB取得へ申請中である。

#### (2)疫学調査の続行

北海道地区を対象に札幌医大・高橋教授により詳細な疫学調査をH20年から連続して行っており、患者数、予後、急性増悪の頻度などの詳しい基礎データが毎年集積されている。

#### (3)IPF合併肺癌の治療法策定

- ・手術時の急性増悪-呼吸器外科学会での大規模なリスク因子調査に当班が全面的に協力し、調査が終了した。この結果は、呼吸器外科学会総会で発表されると共に、現在、欧文誌への投稿中である。今後は化学療法時のレジメ検討と合わせ、IP合併肺癌の治療として「治療指針手引き」の発行を目指す。
- ・化学療法-日本医大・弦間教授により、化学療法レジメの調査と副作用調査が行われ、比較的安全なレジメの選択が行われ公表されている。

#### (4)IIP患者・家族のQOL改善

患者会の創設を目指し、その前段階としての患者勉強会を関西と関東で1年おきに行うこととし、H24年は7月7日に第1回の患者勉強会が大阪において行われた。この会では、疾患の解説と呼吸リハビリ法の指導、そして疾患全般に対するQ&Aを行ったが、200名余の患者家族の参加があり、この場で、患者会の必要性と作り方についても他疾患の患者会代表より講演頂いた。

H25年度は7月に横浜で同様の会を予定しており、この勉強会活動を通じて患者会を設立していく方針である。さらに難解な本疾患への一般の理解を深めるために、患者用「疾患の手引き」Q&A集の発行

をH25年度に行う予定である。

#### (5)周辺疾患への取り組み

- ・慢性過敏性肺炎については、抗体診断キットの検討を東京医科歯科大学が中心となって全国レベルで行っている。
- ・IIPs, IPFのsubtypeである気腫合併肺線維症(CPFE; 上肺が気腫で下肺が線維化)については、その特異な臨床像から近年、注目されている病態である。この病態については上肺が気腫であることから、呼吸不全班との共同研究をすでにH23年度から行い、合同シンポジウムをH23年11月東京で行った。H24年度も12月8日、東京において呼吸不全班(三嶋理晃班長)と合同シンポジウムを行い、気腫について、呼吸機能について症例報告、今後のこの病態の取り扱い方についてのdiscussionを行った。又、当班ではこれに先だって11月18日、CPFE部会・画像部会の主催で東京において多施設共同による症例検討会を行った。

#### (6)診断の標準化

IIPs, IPFはきわめて多様性のある疾患群であり、その病理診断、画像診断は専門家においても診断が分かれる場合があり、病理診断、画像診断の標準化が求められている。この為、病理部会(福田、福岡)、画像部会(酒井、上甲)において、標準化の追求が行われている。H24年度は、これらの成果として画像部会から、蜂巢肺についての統一見解がまとめられ、日本呼吸器学会誌(H24年11月号)に「蜂巢肺CT診断図譜：蜂巢肺CT診断の一致度に関する調査結果から」を発表した。さらに症例数を増やした図譜を現在企画中である。病理については、福岡を中心としてバーチャル・スライドの作成が進行中である。

## B.サルコイドーシス

#### (1)疫学研究

北海道地区を対象に臨床個人調査票を用いた疫学調査をH23年度から行っている。本年度末には、これまでの成果として、北海道地区の患者数や、臨床像のまとめが報告され、班報告書に記載予定である。

#### (2)治療の普及

サルコイドーシスは一部の専門家を除いて、呼吸器科医であっても、その多様性ゆえに治療について悩むことも少なくない。このため、多数例の経験を

有するサルコイドーシス専門医にこれまでの経験を症例として持ち寄って頂き、難治例、典型例に対する治療の実例を示した「肺サルコイドーシスの治療—その多様性に応じた適切な治療法を考える—」を当班から出版し、全国に配布した。

### (3)患者QOLの改善

患者向けの説明用として、患者・家族・一般医師の啓蒙に役立てるための「サルコイドーシスQ&A集」の発刊を目指しており、現在、原稿が集まりつつある。この春、班より発刊予定である。

## C.閉塞性細気管支炎(BO)・びまん性汎細気管支炎(DPB)

閉塞性細気管支炎(BO)はきわめて稀な疾患である。このため、全国調査がまず必要と考え、部会長の長谷川教授(名古屋大)により、全国症例の調査が進められている。H24年度は12月22日に名古屋大において「閉塞性細気管支炎の全国調査2次調査研究会第2回」が行われ、主に中部～西日本の症例の検討を行った。今後は第1回と合わせてこれら稀少なBO例についての臨床・画像・病理をまとめた小冊子を発行する予定である。

### 〈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)

【背景】特発性肺線維症(IPF)の過去の疫学調査は、抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が困難であった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全ての申請を受理している。このことから北海道はIPFの全数把握が可能な地域であり、日本人の平均抽出集団として妥当性が高い。【目的】北海道においてIPFの疫学調査を行うことにより、日本人のIPFの実態を明らかにする。【方法】平成15年から平成19年に特定疾患医療受給者として登録されたIPF患者553名の患者データと予後調査の結果を照合した。解析項目は有病率・発生率、生存割合、死亡原因、予後因子。【結果】

IPFの有病率は10万人対10.0人、発生率は10万人対2.23人、発症年齢は70.0歳、男性が多く73.2%を占めた。生存中央値は35ヶ月であり、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%。肺癌による死亡も11%存在した。予後因子の検討では、多変量解析で診断時の%肺活量、重症度で有意差を認め、%肺活量が最も強く予後に関与していた。さらに急性増悪に関与する因子として、%肺活量の他に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

#### 臨床調査票を用いた特発性肺線維症に対するピルフェニドン長期使用例に関する臨床的検討

今回、ピルフェニドンの長期効果を明らかにする目的で、ピルフェニドン治療を2年以上継続した特発性肺線維症(IPF)症例を対象とし、臨床調査票を用いその有効性および安全性に関する臨床的検討を行った。本調査研究班の研究分担者・協力者の22施設から502例の回答を得た。ピルフェニドン治療を2年以上継続できた症例は111例(22.1%)で、症例の半数は重症度Iで、70歳未満が54.8%であった。最長投与日数の内服量は1800mg/日が最も多く、57.0%を占めた。呼吸機能の推移を追跡可能であった症例における治療開始前1年間の努力肺活量(FVC)の変化量は $-163 \pm 230$  mLで、治療開始1年目では $-30 \pm 224$  mL、1年目からの1年間(2年後)では $-158 \pm 258$  mL、2年目からの1年間(3年後)では $-201 \pm 367$  mLであった。しかし、FVCやDLcoの経年的変化は2年目・3年目から悪化する症例や2年目・3年目においても悪化しない症例、10%以上改善する症例など、個々の患者で様々であった。

以上より、今回の検討ではピルフェニドンの長期効果は一部の症例に限られたが、その有効性については個々の症例で治療前の臨床経過も加味し、多面的に評価する必要があるものと考えられた。また今後は、長期効果を示す患者群の臨床背景や効果予測指標の探索も重要な課題であるものと思われた。

#### IPFに対するピルフェニドン+N-アセチルシステイン吸入療法に関する臨床的検討

特発性肺線維症(IPF)に対する Pirfenidone (PFD)と N-acetylcysteine (NAC) 吸入療法との併用効果を

調査票を用い、全国アンケート調査を行い集計した。25例中16例(64%)において併用療法開始後FVCの低下が抑制されていた。さらに当院でNAC併用群と非併用群を臨床像、予後を比較検討したところ、NACの併用群で有効例が多く生存期間が延長していた。

#### 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ール

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、本格的に研究が始められてきた。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い、IPF急性増悪73例でPMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢白血球数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ている。

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ールを作成した。

現在は高度医療評価制度への登録に際し、並行して厚生労働省 医政局 研究開発振興課へ先進医療申請書の提出を行い、照会事項への回答を行っている。その中には「主要評価項目を2つとして、短期的なP/F比の改善と1ヶ月生存率を従来報告と比較し、探索研究の位置づけとし、検証試験のサンプルサイズ設定に資する資料とする。」ことが含まれている。

#### (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

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。これまでに血中LDH、KL-6、呼吸機能検査ではDLCO、周術期因子(術式・手術時間・出血量、術中投与酸素濃度)などが間質性肺炎の急性増悪をもたらす危険因子として報告されてきたが、結果はcontroversialであり、一定の結論が得られてはいない。今回、日本呼吸器外科学会の主導の下、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い、これらの因子の解析をおこなった。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1763症例(うちAE 164症例)の集積を得た。AE発症後の死亡率は43.9%、術後4日目の発症が最も多かった。多変量解析の結果、性別・術前ステロイドの投与歴・術前AE発症歴・%VC低値・画像上UIPパターン・血清KL-6高値、手術術式がリスク因子として同定された。周術期の予防投与薬の効果は確認されなかった。患者の5年生存率は、Stage1a, 1b, 2a, 2b, 3a, 3bはそれぞれ59%, 42%, 43%, 29%, and 25%であった。

#### (4) 間質性肺炎患者のQOL改善

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。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。平成24年は7月7日、大阪にて第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会を開催した。合計212名参加した。患者、家族、が多くを占めるが、医療関係者、製薬企業の開発担当者の参加もあり。参加者にアンケート調査を実施した。その結果、患者のうち、特発性間質性肺炎患者が53%を占め、膠原病肺、そのほかの肺線維症、間質性肺炎の患者も多数参加した。多くの患者が患者会の設立を望んでいた。厚労省、研究班への要望も自由記載で収集したが、治療開発に関するものが多くを占めた。今後、関西と関東で年一回、交互に勉強会を開催す

る。また患者会設立の準備をはじめ、患者用小冊子の作成を行う予定である。

## (5) 診断の標準化

### a) 画像部会

画像部会においては、CT所見の標準化に関して、蜂巢肺CT診断基準の標準化に関する研究結果を探索的論文、教育的論文として刊行した。また牽引性気管支拡張のCT診断基準のデータ解析が終了し、学会発表、論文化の準備中。

新規事業として、慢性過敏性肺炎部会との共同事業として、UIPパターンを呈する慢性過敏性肺炎とIPF/UIPのHRCTによる鑑別診断、CPFE部会と共同事業で、CPFEの画像所見と病理所見の対比、画像所見のバリエーションの範囲の決定などに関する検討をおこなった。

### b) 病理部会

#### IPF/UIP 画像診断標準化に用いられた 103 症例の ATS/ERS/JRS/ALAT ガイドライン (2011) による UIP 病理診断の試み

目的と方法：画像部会でIPF/UIP画像診断基準の標準化で用いられ、バーチャルスライド化された103症例を対象とし、2011年に発表されたATS/ERS/JRS/ALATのガイドラインに沿ったUIPの病理診断(P)を試みた。画像(R)、臨床・画像(CR)的には、当ガイドラインに沿ったものではないが、2010年に行われたCRまたはRの確度5(確実)～1(確実にnot)と対比検討した。さらにATS/ERSのコンセンサス(2002年)7型の病理診断結果と対比した。結果：CR5 + CR4は17例で、Pのdefinite UIP:13例、probable:2例、possible:1例、not:1例。CR3は42例で、Pのdefinite:19例、probable:5例、possible:14例、not:4例。CR2 + CR1は44例で、Pのdefinite:8例、probable:15例、possible:19例、not:2例である。考察：CRとPの相関がみられるが、問題点として、1) Probableの基準に小葉辺縁優位がないので、多くの二次性IP疑い症例が含まれる。2) Possible UIPはdiffuse fibrosisでもよいので、典型的NSIP、DIPが含まれる。3) 線維化部に炎症が高度でもよいので、多くの二次性IP疑い症例が含まれる。4) 病理的CHP、時にCVD-IPは、初期には細葉中心有意でnot UIPであるが、進展すると小葉辺縁有意となり

definite UIPと分類される。結論：当ステートメントは、ピルフェニドンの治療適応などでは有効としても、IP自体の診断に用いるには問題があると判断される。現在進行中の7型の改訂版の発行が待たれる。

## (6) 在宅酸素療法・リハビリテーション

### 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(初年度進捗)

本研究班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動対容能、呼吸困難、QOL、心理的因子といったIPFの予後予測に関する多面的なパラメータについて、収集解析することを目指し、症例集積を開始している。LTOT導入されるIPFの実態を明らかにし、予後予測因子を明らかにすることは重要と考える。

## (7) 急性増悪

### 急性増悪治療に関する二次アンケート調査

【背景】特発性肺線維症(IPF)急性増悪において確立した治療法はない。

【目的】国内で施行されているIPF急性増悪に対する治療内容について明らかにする。

【方法】先般行った一次アンケート調査で有効回答の得られた322施設(38.1%)のうち、事前調査で詳細調査を許諾された247施設(29.2%)に対し二次アンケート調査を行った。

【結果】回収率は247施設のうち132施設(53.4%)であった。プロトコルを有する施設は10施設(7.6%)のみ。ステロイド投与は132全施設で施行され、ステロイドパルス療法は130施設(98.5%)でなされ、メチルプレドニゾロン1g/日×3日が111施設(85.4%)と最も多かった。ステロイドパルス療法は複数回施行して施設が多く(124施設(95.4%))、1週ごと施行している施設が多かった(100施設(80.6%))が、施行回数については、主治医の判断で決めている施設が多かった(88施設(67.7%))。また、パルス間にステロイドを投与するのは122施設(93.8%)で、その投与量は、PSL換算で1mg/kg/日が96施設(78.7%)と最も多かった。パルス後のステロイド維持療法は129施設(99.2%)でなされ、維持初期量は、PSL換算

で1mg/kg/日が85施設(65.9%)と最も多く、維持初期量の継続期間は2～4週(83施設(64.3%))が多かった。ステロイドの減量スピードや減量方法については施設間で様々であった。免疫抑制剤を初期治療として使用するのは65施設(49.2%)と半数以下であったが、ステロイドパルス不応時(72施設(54.5%))やステロイドパルス終了後(22施設(16.7%))から導入している施設が多く、シクロスポリンA(CsA)(79施設(59.8%))が最も多かった。シクロホスファミドの間欠的パルス療法(IVCY)は106施設(80.3%)で施行され、投与量は500mg/body/2週(47施設(44.3%))もしくは500mg/m<sup>2</sup>/2週(34施設(32.1%))が多く、ステロイド不応時に開始する施設が多かった(77施設(72.6%))。好中球エラスターゼ阻害薬を使用する場合、適応に沿って人工呼吸管理下で使用している施設は95施設(72.0%)であった。人工呼吸管理について、NPPVが115施設(87.1%)で、またIPPVが108施設(81.8%)で施行されていた。終末期医療について、緩和ケアを優先もしくは併行して行う施設が127施設(96.2%)と比較的多かった。

【考案】本調査により国内のIPF急性増悪に対する治療のメインストリームは、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾン1g/日×3日間)を毎週複数回施行し(パルス間はPSL1mg/kg/日)、パルス後には維持療法をPSL1mg/kg/日から開始し2～4週間継続し減量していくが、減量スピードや方針については施設間で異なる。免疫抑制剤は、パルス療法の反応やパルス後から使用することが多くCsAが最もよく用いられている。IVCYもステロイド不応時に併用されている。人工呼吸管理は約8割の施設で施行され、終末期において緩和ケアを施行することが多い。この結果をもとに、今後、急性増悪に対する治療のエビデンス作成や標準化が進むことが期待される。

#### 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

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的肺線維症急性増悪、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。

#### (8) 関連する病態・疾患の研究

##### 気腫合併肺線維症(CPFE)部会：活動報告と今後の方向性

【目的】日本におけるCPFEの診断基準あるいは、実地臨床でCPFE症例を診療していくうえでのルールを作成する。

【方法】びまん班に所属する各施設から、施設においてCPFEと診断している症例を提示する症例検討会を開催。各施設には、①CPFEをどのように扱っているかの基準の提示、②典型例、非典型例の1例ずつ提示を依頼。

【結論】現時点で明確な定義がないため、施設間でのCPFEの捉え方には差異がある。典型例としても、IPFに気腫を合併した間質性肺炎病変が主体の症例から、肺気腫病変が主体の症例までさまざまであった。前者に関しては、気腫がIPF予後因子になるかの観点から、後者については合併症(肺癌、肺高血圧)をひろいあげる観点から臨床において重要と考える。あるルールを作り、症例を集積登録すべきと考える。

## 慢性過敏性肺炎部会報告

平成22年に行った慢性過敏性肺炎の全国疫学調査の結果は現在投稿中である。この調査により慢性過敏性肺炎の原因抗原の過半が鳥抗原であることが示されたが、鳥抗原に対する特異抗体の簡便な測定法が望まれている。現在、イムノキャップ法による鳥特異抗体の測定系が商品化されているが、診断における有用性に関する検討を昨年度に当科で行い、結果を日本呼吸器学会雑誌(49:717-722,2011)に発表した。

今年度は、班員による6施設(自治医科大学, 天理よろず相談所病院, 公立陶生病院, 福島県立医科大学, 神奈川県立循環器呼吸器センター, 東京医科歯科大学)による「鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法—多施設臨床研究」を計画した。対象は鳥関連過敏性肺炎と診断された患者100例であり、選択基準は①明らかな鳥の曝露がある, ②急性症状がある, ③HRCTで過敏性肺炎が疑われる, ④気管支肺胞洗浄液でリンパ球が35%以上ある, ⑤免疫学的所見は問わないであり、除外基準として経口ステロイド使用例とした。対照群は特発性間質性肺炎(IIPs)および膠原病関連間質性肺炎患者計50例とした。鳥関連特異的抗体としてハト, オウム, セキセイインコ糞に対する血中特異的IgG, IgA抗体をファディア株式会社において測定し、解析において、①各群の特異抗体価の比較, ②ROC解析により最適カットオフ値の算出, ③各特異抗体の臨床的感度, 臨床的特異度, 陽性的中率, 陰性的中率の算出を行うこととした。すべての施設での倫理審査が2012年12月までに終了し、現在検体を収集中である。

また、画像部会と合同で、「慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPのHRCT画像比較検討」を行った。読影実験結果の解析は終了し、論文を作成中である。

## II. 臨床像に関する研究

### 特発性間質性肺炎の分子像の解析

【背景・目的】特発性間質性肺炎(IIPs: idiopathic interstitial pneumonias)の中でも、特発性肺線維症(IPF: idiopathic pulmonary fibrosis)ならびに線維化が強い非特異性間質性肺炎(f-NSIP: fibrotic non-specific interstitial pneumonia)は極めて予後不良

の疾患である。一方で、IPFとf-NSIPの臨床像、画像所見ならびに病理所見は類似しており、両者の鑑別は困難である。本研究の目的は外科的肺生検が施行されたIIP症例における分子像を網羅的に発現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、IIPと診断した12症例(IPF 7症例, f-NSIP 5症例)の肺生検組織から抽出したmRNAをIllumina Human WG-6 v3 BeadChipsを用いてマイクロアレイ解析を行った。IIPs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】IPFとf-NSIPの発現プロファイルは非常に類似しており、明確に2群に分けることはできなかった。正常肺との比較ではIIPsで1594遺伝子が発現上昇していたが、MMP-1やKL-6/MUC1などの既存のIIPsのバイオマーカーが含まれていた。発現上昇している遺伝子群の機能的分類では、KEGG pathway上のCell cycle, ABC transporters, p53 signaling pathwayなどに関連する遺伝子が特徴的であり、IIPsの発現プロファイルは肺腺癌の発現プロファイルと類似していた。

【結論】IIPsの分子像の網羅的発現解析により、IIPsの分子学的病態を明らかにした。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。

### CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT像

#### (目的)

本検討の目的は、

1. HRCTでhoneycombingの見られないIPF/UIPのHRCT像の特徴を明確化すること
2. temporal or spatial heterogeneity(時間的・空間的不均一性)とperilobular predominance(小葉辺縁に優位な分布)の2点のhoneycombingが見られないUIPのHRCT診断上の意義を明らかにすることの2点である。

#### (方法)

他施設から得られた臨床的に他の疾患が除外され、HRCTでhoneycombingが見られないが、外科的生検でIPF/UIPと診断された30例を対象とした。生検直前のCT像を2名の読影者が独立して検討した。すりガラス影、浸潤影、網状影、結節影、牽引性気管支拡張の有無と広がりを検討した。所見の広がり

は0,1(<10%),2(10-30%),3(30%<)の4段階とした。さらに、頭尾方向、横断面内での分布を検討した。加えてlobular heterogeneity(小葉内不均一性)とPerilobular opacity(小葉辺縁性陰影)の有無を検討した。Lobular heterogeneityは正常を含む4つ以上の所見が混在する二次小葉と定義し、perilobular opacityは胸膜面の不整、気管支血管束の不整な肥厚、小葉間隔壁の不整な肥厚と定義した。さらに、ATS-ERS IPF/UIPガイドラインのCT判定(UIP, possible UIP, inconsistent with UIP)のいずれかに区分されるかも検討した

(結果)

読影者2名の再現性は良好であった(Bland-Altman Plot, Kappa value>0.8)。網状影、すりガラス影、牽引性気管支拡張、lobular heterogeneity(小葉内不均一性)とPerilobular opacity(小葉辺縁性陰影)は全例で認められた。下肺野優位の分布は28例(93%)、末梢優位の分布は27例(90%)に見られた。29例(97%)ではすりガラス影の広がり(平均1.1)は、網状影の広がり(平均2.2)より大きく、IPF/UIPガイドラインinconsistent with UIPに相当した。

(結論)

CTでhoneycombingが見られないIPF/UIPのCT診断には、網状影、すりガラス影の広がり分布のみならず、Perilobular opacityとLobular heterogeneityの有無を検討すべきである。

#### 慢性過敏性肺炎のUIPパターンとIPF/UIPのHRCT画像比較検討

【背景と目的】慢性過敏性肺炎はHRCTにて様々なパターンを呈し、UIPパターンをとる例は特発性肺線維症(IPF/UIP)との鑑別が問題となる。【対象と方法】外科的肺生検組織がUIPパターンをとる慢性過敏性肺炎50例(CHP-UIP)と、外科的肺生検にてIPF/UIPと確定した48例のHRCTを、診断を伏せて2組の放射線医が読影した。Ground-glass opacity(GGO), consolidation, GGO + traction bronchiectasis, honeycombing, intralobular reticular opacity, emphysema, cyst, nodular opacityの各所見について全肺面積に対する割合を5%単位で推定して記載し、病変の分布形式と各症例の診断(IPF/UIPでない場合はその根拠)についても記載した。【結果】各所見の面積はCHP-UIPとIPF/UIPで差を認めなかった。

CHP-UIPをCHP-UIPと正診した確率は78%、80%であり、IPF/UIPと合致しない根拠としては、上もしくは中肺野優位の分布(21%)、気管支血管束優位の分布(18%)、すりガラス陰影の過剰(54%)、小粒状影の過多(17%)が挙げられた。logistic解析にて鑑別に有用な因子を検索したところ、小粒状影の過多が鑑別に有用であった(hazard ratio 12.0 (95%CI; 2.2-65.4), p=0.004)。【結論】CHP-UIPはIPF/UIPと画像の差異は少ないが、詳細な検討が診断に有用であると考えられた。

#### HRCTによるIPF診断とスコア化による予後の検証

2011年ATS/ERS/JSR/ALATによる4学会合同のIPFにおける診断と管理に関するガイドラインを用いて、HRCTの所見とその後の経時的な変化がIPFの予後予測因子になり得るかについて検討を行った。その結果、初診時と1年後の画像変化は無増悪生存期間と関連しており、IPFの慢性期におけるモニタリング方法としてHRCTの有用性が示唆された。

#### 筋炎関連間質性肺疾患におけるHRCTの予後予測

筋炎関連間質性肺疾患において、HRCTの予後予測能は明らかにされていない。本研究では、筋炎関連間質性肺疾患と診断された51名の患者において、HRCTパターンおよび抗CADM-140抗体を含む他の臨床指標が予後に与える影響を検討した。

#### 特発性間質性肺炎との鑑別におけるMechanic's handsの意義：膠原病随伴所見としての有用性の検討

目的：Mechanic's handsは膠原病診断のclueになりえる重要な所見の一つである。

しかしながら、膠原病疾患における正確な罹患率の報告はない。本研究ではmechanic's handsの膠原病随伴所見としての有用性を検討し、特発性間質性肺炎との鑑別におけるmechanic's handsの意義を検討する。

研究方法：

2011年4月から2012年12月まで当科でMechanic's Handsと診断された症例をレトロスペクティブに検討した。同時にPubMedにおいてmechanic's handsというtermを用いて文献的な報告をレビューした。

結果: 我々の施設の5人が, またPubMed検索において40人のmechanic's hands症例を認めた. Mechanic's handsと最も関連のあった疾患はDM/amyopathic DM (n=24, 53.3%), 抗ARS syndrome (n=17, 37.8%)であった. これらのmechanic's hands患者において, 合併した皮膚所見は爪周囲紅斑(n=23, 51.1%), Gottron's sign (n=17, 37.8%), ヘリオトロープ疹 (n=10, 22.2%), 及びレイノー現象 (n=9, 20.0%)であった. 7人の患者は(1人は特発性間質性肺炎(NSIP), 2人は皮膚筋炎, 4人は抗ARS syndrome)はmechanic's handsのみを有していた. 抗アミノアシルトRNA抗体陽性例(n=24)の内訳は Jo-1 (n=19), PL-7 (n=3), OJ (n=1), 及びPL-12 (n=1)であった.

結論: Mechanic's handsは膠原病の中で特に抗ARS syndromeやDM/amyopathic DMとの関連が強く示唆され, 特発性間質性肺炎にも生じる可能性が考えられた.

#### 特発性肺線維症における身体活動量測定の臨床的有用性について

##### 【背景】

近年, 慢性閉塞性肺疾患において身体活動量測定が注目され, 多くの報告が蓄積されているが, 間質性肺炎ではまだ報告が少ない.

##### 【目的】

特発性肺線維症(IPF)において身体活動量を測定し, 臨床パラメーターとの比較検討を行う.

##### 【方法】

当科に通院中のIPF患者27例(男性23例, 平均67歳)に対し, 加速度計付歩数計(ライフコーダGS)を1ヶ月間装着し, 身体活動量(運動消費カロリー, 歩数, 歩行距離, 運動強度[軽強度1-3METs, 中強度4-6METs, 高強度7-9METs])の6項目を測定した. また, 患者背景, MRCスケール, 間質性肺炎マーカー, 呼吸機能検査, 6分間歩行試験(6MWT)結果との相関について検討した.

##### 【結果】

KL-6, 6MWT歩行距離, 6MWT中の最大心拍数は, 身体活動量との単変量解析で, 6項目中4項目との間に有意な相関関係( $p<0.05$ )を認めた. さらに多変量解析では, KL-6は4項目, 6MWT歩行距離と6MWT中の最大心拍数は, 3項目との間に有意な相関関係( $p<0.05$ )を認めた. しかし, 運動強度との相

関関係は強くなかった. また呼吸機能検査と身体活動量との間に有意な相関関係は見られなかった.

##### 【結語】

KL-6, 6MWT歩行距離, 6MWT中の最大心拍数は, 身体活動量との間に最も強い相関を認め, IPF患者を多面的に評価する上で重要な指標である可能性が示唆された.

#### Smoking-related interstitial fibrosis類似の所見を呈した気腫合併肺線維症の1例

気腫を伴う線維化病変には線維化がびまん性に見られるものと限局性のものがあり, 前者にはcombined pulmonary fibrosis and emphysema(CPFE)と言う病名が臨床家より提唱されており, 後者はairspace enlargement with fibrosis, smoking-related interstitial fibrosis(SRIF)等の名称が病理学者より提唱されている. CPFEに見られる線維化病変についてはUIPが最も多いと言われているが, 生検された例は少なく, 詳細は不明である. 我々はCT所見よりCPFEと考えられる症例で下葉の線維化病変部を生検し, 興味ある所見を認めたので, その症例を提示し, CPFEの線維化病変に関して考察した. 症例は62歳, 男性, 4, 5年前より徐々に増悪する労作時呼吸困難と咳を認める. 喫煙は20歳より40本/日, SpO<sub>2</sub> 97%, 両側下背部にfine crackleを聴取, KL-6 865U/ml, SP-D 176ng/ml, %VC 113.0%, FEV<sub>1</sub> 74.0%. CTでは上肺野に気腫性変化, 下肺野に間質性陰影を認める. 左S2, S8より胸腔鏡下生検施行. S8では病変は主として胸膜下に認められ, その部分の肺泡隔壁は硝子化した好酸性膠原線維による肥厚を示すと共に, 肺泡隔壁の断裂による気腔の拡大を認めた. この線維性病変と連続する形で, 一部の呼吸細気管支と周囲の肺泡にも同様の変化を認めた. 蜂巣肺や癒痕による肺構造の改変や線維芽細胞巣は見られなかった. リンパ球の小集簇が散在性に見られたが, 線維性に肥厚した肺泡隔壁には炎症細胞浸潤は見られなかった. 以上の所見はSRIFに酷似していると思われるが, SRIFは線維化による有意な臨床所見や症状がない, 喫煙者の肺癌切除肺の検討から得られた知見であり, 臨床的に症状を認める本例をSRIFと診断するには問題があると思われる. 同様の病理所見を呈し, 咳, 呼吸苦を伴う症例に対してRB-associated interstitial lung disease with

fibrosis という病名がYousemにより提唱されており、本例はこれに最も近いと考えられる。

#### Xenon吸入法によるDual Energy肺換気CTを用いた気腫合併肺線維症の臨床画像的検討

【目的】非放射性Xenon (Xe)吸入によるDual Energy肺換気CT (DECT)を用いて、気腫合併肺線維症 (CPFE)の気腫部および線維化部の分布・局在を解析し、呼吸機能との相関性を明らかにする。

【対象および方法】気腫型COPD (COPD alone) 30例、気腫非合併慢性線維化型間質性肺炎 (IP alone)25例、CPFE 25例、健常者5例を対象に、被験者に35%Xeガスを最大努力吸気で1回吸入させ、管電圧140kVpと80kVpのDECTで吸気、呼気時の肺内のXeガス3D画像、造影剤使用による灌流血液量画像を作成し、視覚的、定量的に評価した。さらに%LAAを定量的に評価した。また呼吸機能との関連性も検討した。

【結果】Xe分布は、COPD aloneで巣状、広範囲な欠損を示し、IP aloneで一部不均一な欠損を認めたが、Xe分布は比較的保たれていた。また、所々強い線維化を呈していた。一方、CPFEでは、気腫部の欠損が明らかとなり、両側上葉優位に欠損を認めるが、下葉は比較的保たれ、線維化が混在する病型と、両肺のXe分布が全体的に低下するものの、気腫部とは異なり大きな欠損とはならず、まだらなXe分布を呈する病型に分類することができた。このXe分布率は、COPD alone/IP alone/CPFE = 51.7 ± 20.6% / 82.2 ± 14.7% / 72.2 ± 15.1%で、COPD aloneはIP alone、CPFEに比べて有意に高値であった ( $P < 0.0001$ ,  $P = 0.0003$ )。換気・血流の関係においては、CPFEにおける気腫部は、換気・血流欠損の一致を認め、線維化部は、換気・血流は比較的保たれていた。また、Xe分布率と閉塞性換気障害を示す各種パラメーターとの間で、有意な相関関係を認めた。

【結語】DECTは、CPFEにおける気腫部と線維化部の鑑別を可能とし、Xe分布率は閉塞性換気障害と強く相関した。

#### 間質性肺炎合併肺扁平上皮癌ではSOX2過剰発現は良好な予後と関連する

非小細胞肺癌のうち扁平上皮癌のdriver genesは

明らかでない点が多いが、SOX2は肺・頭頸部扁平上皮癌で尤も高頻度に遺伝子増幅・過剰発現する細胞系統特異的遺伝子の一つと考えられている。我々は間質性肺炎患者から外科的切除された非小細胞肺癌46例におけるSOX2発現を臨床病理学的に検討した。

【方法】酵素抗体法はオートクレーブ抗原賦活化処理後にDako EnVision+ dual link reagentを用いて施行した。ウサギモノクローナル抗体(Anti-SOX2/D6D9, CST)を1:50の希釈倍率で用いた。

【結果】対象患者は男38名、女8名、年齢は38~83歳(中央値72歳)。喫煙歴では重喫煙者32名、軽喫煙者8名、非喫煙者6名。術式は胸腔鏡下葉切除42名、区域切除1名、楔状切除3名。組織分類では扁平上皮癌27例、腺癌16例、大細胞神経内分泌癌2例、腺扁平上皮癌1例。背景の間質性肺炎はUIP pattern 32例、non-UIP pattern 11例、NOS 2例。臨床病期IA 16例、IB 11例、IIA 3例、IIB 5例、IIIA 7例、IIIB 3例、NOS 1例。経過観察期間(中央値)は28.4ヶ月で、予後は生存(または観察打切)28名、死亡18名(肺癌6、急性増悪4、その他4、不明4)。再発は12名、急性増悪は7名にみられた。免疫組織化学的にSOX2発現は組織型別では扁平上皮癌と有意に関連し、腫瘍細胞核へのSOX2強・弱陽性は扁平上皮癌(27例)の10例(37.0%)と14例(51.9%)にみられた。SOX2弱陽性が5例(31.3%)の腺癌、1例の腺扁平上皮癌、2例の大細胞神経内分泌癌にみられたが、SOX2強陽性は非扁平上皮癌や背景肺組織にはなかった。SOX2発現は良好な無再発率と有意に関連していたが( $p=0.032$ )、全組織型では急性増悪か間質性肺炎関連死因のためか全生存率との有意な関連はなかった。SOX2発現は扁平上皮癌では良好な全生存率と関連していた( $p=0.029$ )。

【結論】SOX2過剰発現は組織型別では扁平上皮癌に高頻度であり、全組織型での良好な無再発率、扁平上皮癌での良好な全生存率と有意に関連していた。

#### 上葉優位肺線維症の臨床病理学的特徴(特発性肺線維症と比較して)

特発性肺線維症idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)はその肺病変の分布が特徴的で下葉の胸膜直下優位に病変を呈し、下葉を中心に徐々に線維化が進行し

ていく疾患である。近年、これとは逆に上葉を中心に肺線維化を呈し、容積が減少していく原因不明の肺疾患(網谷病やPPFE)が注目されている。

今回、我々は外科的肺生検で上葉優位肺線維症と診断された症例とIPF/UIPとをretrospectiveに比較検討することによって上葉優位肺線維症について臨床病理学的な特徴を明らかにすることを目的とした。

2001年1月～2011年12月の間に当院にて外科的肺生検を実施し、病理学的、放射線学的に特発性間質性肺炎と診断された患者291名を対象とし、9名の上葉優位肺線維症と101名のIPF/UIPの2群を抽出した。

年齢や性別、喫煙歴、初診時の症状では両群ともに有意差を認めなかった。しかし、Body Mass Indexでは上葉優位群にて有意に低下していた。経過中の気胸と縦隔気腫の発症例数は上葉優位群で多く認められた。呼吸機能検査では残気量、残気率ともに上葉優位群で高値であった。またPaCO<sub>2</sub>が上葉優位群で高値を示した。上葉優位群の中で経過中に気胸・縦隔気腫が発生した症例は6例。間質性肺炎の家族歴を認めた例は3例。6例で拘束性障害を認めた。2例でステロイドやサイクロスポリンが投与されたが、効果なく呼吸機能や画像は悪化した。

上葉優位肺線維症は2011年のATS/ERS/JRS/ALATのstatementに当てはめるとHRCTのcriteriaで“inconsistent with UIP”,病理組織のcriteriaでは“UIP”と診断される症例となり、総合で“possible IPF”と診断される。そのような症例ではIPF/UIPと診断される可能性が残るため、診断決定には病理医や放射線科医、臨床医の集合的な論議が必要であるとstatementで述べられている。本研究の結果から上葉優位肺線維症は中下葉中心に病変があるIPF/UIPと比較し呼吸機能や臨床データなどの点で違いがありIPF/UIPと違う疾患であると考えた。

#### TBLBでacute fibrinous and organizing pneumonia (AFOP)の病理所見を認めた症例の臨床的検討

Acute fibrinous and organizing pneumonia(AFOP)は、急性および亜急性の肺障害で認められる病理組織像であり、organizing pneumonia(OP), diffuse alveolar damage(DAD), eosinophilic pneumonia(EP)のいずれの組織像とも異なるが、臨床経過はDADに近く、そのvariantとされるものの、臨床像に関するまと

まった報告は少ない。AFOPの病理診断には外科的肺生検が必要と考えられるが、呼吸不全が急速に進行する症例もあり、侵襲的処置が困難な場合も多い。そこで、TBLB検体でAFOPの組織像を呈した13例を対象とし、検査および画像所見、臨床経過について検討した。平均年齢62.2歳、男性9例、女性4例であり、8/13例が喫煙者であった。原因として、薬剤、感染、自己免疫疾患、骨髄移植、ガス吸入が考えられた。診断時のKL-6平均値は1020.7±292.4 U/mlで、8/12例(66.7%)が高値を示していた。BALF細胞分画は、好中球、リンパ球比率の増加、CD4/CD8比の低下を認めた。HRCT所見は、OPパターンが8例、NSIPパターンが5例であった。治療として12例にステロイドが投与され、10例は反応性が良好であったが、NSIP様の所見を呈した2/5例において画像、症状の改善が乏しく、1例は呼吸不全が進行し死亡した。今回は、TBLB検体による検討であり、全体像を評価することは困難であるが、AFOPがOP所見の一部に混在する場合から、DADに近い病変を有する場合まで様々なバリエーションが認められ、臨床経過が異なる可能性が示唆された。

#### 間質性肺炎増悪に対するシクロスポリン1日1回食前投与に関する検討

【背景】膠原病肺や間質性肺炎急性増悪に対してシクロスポリンA(CsA)併用療法の有効性が報告されている。通常1日2回投与であるが、近年、皮膚筋炎に合併する急速進行性間質性肺炎を対象に1日1回投与を行い、同等の血中濃度や血中濃度-時間曲線下面積(AUC)を得、またトラフ値(C<sub>0</sub>)を減少させることが報告されている。しかし、現在のところ特発性間質性肺炎をはじめ様々な間質性肺炎を対象としたCsA1日1回食前投与に関する体内動態についての報告はない。

【目的】間質性肺炎増悪例に対し、CsA1日1回食前投与を行い、血中濃度やAUCから体内動態を把握し、その至適モニタリング法および安全性について検討する。

【方法】対象は、2012年8月～12月当科入院中の腎機能障害のない間質性肺炎増悪例で本検討に同意が得られた6例とした。CsA投与禁忌例や、CsAの血中濃度に影響する薬剤使用例は除外した。ネオール4mg/kg/日を朝食前に経口投与し、投与2時間