

値(C_2)1600~2000ng/ml, $C_0 < 200$ ng/mlを目標に投与量を調整した。投与開始1週間後および2週間後に、内服直前、内服0.5, 1, 2, 3, 4, 8, 12, 24時間後の各9ポイントで血中濃度を測定した。それらより、 AUC_{0-4} および AUC_{0-24} を台形法にて算出した。各血中濃度、 AUC_{0-4} と AUC_{0-24} の相関性、 AUC_{0-4} と各血中濃度の相関性、有害事象について検討した。

【結果】最高血中濃度に達する時間は平均1.5時間後であった。各血中濃度の平均は、 C_0 107.6 ng/ml, $C_{0.5}$ 544.3 ng/ml, C_1 1687.1 ng/ml, C_2 1572.7 ng/ml, C_3 955.0 ng/ml, C_4 693.5 ng/ml, C_8 311.3 ng/ml, C_{12} 193.5 ng/ml, C_{24} 124.1 ng/mlで、 AUC_{0-4} は4439 ng・hr/mlとなった。 AUC_{0-4} と AUC_{0-24} は有意に高い相関性を認め($r = 0.721$ ($p = 0.019$)), AUC_{0-4} は C_2 との間に最も高い相関性を認めた($r = 0.877$ ($p = 0.001$)). 副作用について、ALT有意な肝障害を6例中2例に認めた。

【考案】本検討より、間質性肺炎に対するCsA1日1回食前投与において、1日2回投与と同様に、 AUC_{0-4} は AUC_{0-24} と有意に高い相関を示し、また C_2 が AUC_{0-4} と最も高い相関を示すことから、TDMの観点から有用な指標と考えられる。その一方で、副作用について、ALT優位な肝障害が6例中2例に出現し頻度が高い傾向にあったが、少数例かつ短期間での評価のため、今後の更なる検討が必要である。

【結論】間質性肺炎増悪例に対するCsA1日1回食前投与において、 C_2 および AUC_{0-4} はTDMにおいて有用な指標である。

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

特発性肺線維症の急性増悪(AE-IPF)は予後不良の病態であり、有効な薬物療法についての報告はない。近年、市販されたDIC治療薬であるリコンビナントトロンボモジュリン(rhTM)の有効性を評価するために、AE-IPF診断時の各臨床パラメーターとrhTMを含めた種々の治療介入が3ヵ月生存率にどの程度関与するかについて、Cox比例ハザードモデルを用いて検討した。頻呼吸、CRP高値は独立した予後不良因子であり、rhTMの併用は有意に死亡率を低下させるという結果が得られた。

ピルフェニドンの強皮症関連間質性肺炎に対する効果

強皮症において、ACE阻害薬の登場により腎クリーゼが克服できるようになった現在、最大の死因は、呼吸器の合併症(間質性肺炎、肺高血圧症)となっている。肺高血圧症に関しては、肺血管拡張薬の登場により予後が改善しており、有効な治療薬のない間質性肺炎の治療が今後の課題となっている。強皮症関連間質性肺炎においては、呼吸機能が予後と相関することが報告されており、シクロフォスファミドが唯一有効性の証明された薬剤であるが、努力性肺活量の変化は有意とはいえ極わずかなものであり、治療中止後の有効性は維持されなかった。メタ解析の結果では、シクロホスファミドの有効性は証明されず、現在、強皮症関連間質性肺炎においては代替薬が望まれている。

今回我々は、無治療で経過観察されていた強皮症関連間質性肺炎患者に対して、ピルフェニドンを単独で投与した4例を経験した。1例を除く全例が女性、非喫煙者であった。全例が限局皮膚硬化型、自己抗体は抗Scl抗体が陽性、computed tomography: CT所見はnonspecific interstitial pneumonia: NSIPパターンを示した。治療前の重症度は、症例1がvery severe(%VC 32.9%; <50%), 症例2, 3, 4はmild(%VC 86.5%, 82.0%, 99.1%; ≥80%)であった。

ピルフェニドン投与後、3例において、低下していた肺活量(Vital capacity: VC)が増加し、1例において、治療前のデータはないが、投与後のVCが増加した。(症例1:% Δ VC +44.4%, 症例2: +9.3%, 症例3: +27.3%, 症例4:+18.9%)。

ピルフェニドンは、特発性肺線維症において、プラセボ群と比較しVCの低下を有意に抑制した、唯一有効性が証明された薬剤である。ピルフェニドンの主な作用は、Transforming growth factor beta1: TGF β 1の抑制である。TGF β 1は、強皮症の線維化の病態においても重要な役割を果たしており、ピルフェニドンの有効性が期待できる可能性がある。ピルフェニドンは、強皮症関連間質性肺炎において、将来的に治療の選択肢になり得ると考えられ、更なる検討を重ねていく必要があり、報告する。

二次性上葉肺線維症

当科で経験した4例の二次性の上葉肺線維症

(pleuroparenchymal fibroelastosis, PPFE)を報告する。

- ①肺移植後の慢性拒絶の1表現型として発症したPPFE. 30歳で生体肺移植を受け、4年4ヵ月で死亡した。剖検にてPPFEと閉塞性細気管支炎(BO)の両者が証明され、BOの周囲に膠原線維で満たされた肺胞が取り囲む像もみられた。末梢気道病変と肺胞内病変のいずれが優勢かにより、肺線維症もしくはBOSという臨床的な表現型が決定することが推察された。
- ②潰瘍性大腸炎(UC)で治療中にPPFEを発症した44歳、男性。UCなどの炎症性腸疾患は間質性肺炎などの肺病変を合併することが知られている。UCに上葉肺線維症が合併したとする報告が過去に1例あるが、病理学的な検索がなされていない。
- ③MACを併発したPPFE. 48歳時、気胸を発症し、生検でPPFEが証明された。気胸後1年以上経過して喀痰からM.aviumを排菌するようになった。生検組織の1箇所肉芽腫の集簇がみられ、PPFE発症時よりMAC感染があった。MAC感染がPPFEの発症・進展に直接関連があったかどうかは不明である。
- ④食道癌に対する放射線照射後に呼吸不全が進行し、照射後4年で死亡した70歳、男性。剖検によりPPFEと判明した。放射線照射による肺の線維性瘢痕は通常照射部位に一致しており、線維化がびまん性に進展することはないが、本例では照射終了から4年の経過で線維症(PPFE)が徐々に進行した。放射線肺障害の1つの表現型としてPPFEという組織学的パターンがどのような臨床的背景で出現するのか今後の研究課題である。

PPFEと上葉限局型肺線維症の概念を巡ってはまだ流動的な部分を残しているが、病理組織学的な共通項としてのintraalveolar fibrosisとsubpleural elastosisを誘発する基礎病態・疾患が少なからずある。

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

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は予後不良の病態であり、有効な治療法が確立しているとは言いがたい。近年、本邦における臨床試験において、ピルフェニドンがIPFの肺機能の悪化を抑制し、無増悪生存期間を延長することが報告され、現在、様々な重症度のIPF症例の治療に用いられて

いる。我々が治療を行った重症度4症例(14例)では8例は不変、6例は悪化を示した。肺活量減少速度はピルフェニドン開始後に一部の症例では改善傾向を認めた。有害事象は重症度4症例においても、軽症、中等症の症例と同様の頻度であった。重症度4に関するピルフェニドン投与に関しては継続して検討する必要があると考えられた。

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デ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

BAL液中ヘモジデリン貪食マクロファージ(Hemosiderin-Laden Macrophages; HLMs)はびまん性肺胞出血(diffuse alveolar hemorrhage; DAH)の診断に有用であるが、DAH以外の疾患においても、ヘモジデリンスコア(Hemosiderin score; HS)が高値となることが報告されている。これまでの報告では特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)における陽性率や分布に関して検討された報告はない。今回BAL液中HLMs陽性を認めたIIPs 25例を対象にHS変法値に関して検討を行った。重症度が高いほどHS変法値は高値である傾向を認め、HS変法高値群で経過中急性増悪が多く認めた。今後HLMs陰性例も含めてさらに継続して検討する必要があると考えられた。

Ⅲ. 基礎的研究

肺線維症の病態進展と蛋白質リン酸化シグナル

【目的】肺線維症は、有効な治療法が確立されていない予後不良な疾患である。肺胞Ⅱ型上皮細胞(AEC II)のfate(サイトカイン産生、アポトーシス、上皮間葉転換)の病態促進におけるメカニズムについては、まだ不明な点が多い。今回、我々は、ブレオマイシン(BLM)誘導性肺線維症マウスモデルを用いて、病態進展の初期におけるAEC IIの細胞内リン酸化シグナルの関与様式を解析した。

【方法】10週令のC57BL/6J雄マウスに、経気管的にBLMを投与し、3日後、肺洗浄液をサイトカインアレイに、肺ホモジネートをリン酸化蛋白アレイに、肺切片をリン酸化抗体による蛍光免疫染色に供した。さらに、初代培養AEC IIをBLMで刺激し、細胞内シグナルのクロストークとその意義について検討した。

【結果】アレイ解析により、BLM負荷によって、肺洗浄液内でIL-6の産生亢進が認められ、IL-6シグナル伝達経路の下流で活性化されると考えられているSTAT3, Akt, S6 ribosomal proteinのリン酸化が選択的に肺組織内で亢進していた。また、興味深いことに、IL-6, P-STAT3, P-Akt, P-p70 RSKの局在がAEC IIに集約することが、免疫組織化学的解析により明らかとなった。さらに、BLM刺激により誘導されるAEC II内のAktのリン酸化は抗IL-6中和抗体により有意に抑制され、BLMにより誘導されるcaspase3の活性化は、抗IL-6中和抗体およびAkt阻害剤でより顕著となった。一方、AEC IIへのIL-6の添加は、caspase3の活性化と初期アポトーシスマーカー色素の取り込みを、むしろ亢進した。

【結論】AEC IIにおけるIL-6の産生は肺線維症の病態進展において重要な機能を果たすことが示唆された。

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

【背景】KL-6はMUC1ムチン上に発現する糖蛋白であり、間質性肺炎の診療に極めて有用なバイオマーカーである。しかしKL-6エピトープはヒトや高等霊長類以外で認めないため、これまで動物で実験はできなかった。そこでヒトMUC1トランスジェニック(hMUC1-Tg)マウスを用いた肺障害モデルでKL-6がバイオマーカーになるかどうか検討した。

【方法】hMUC1-Tgマウスを用いてリポ多糖(LPS)肺障害モデルとブレオマイシン(BLM)肺線維症モデルを作成し、血清、BALF中のKL-6, SP-D値、蛋白発現について検討した。

【結果】hMUC1-TgマウスはKL-6分子を発現しており、血液やBALFを用いて測定可能であった。ナイーブなhMUC1-Tgマウスの血清KL-6値は健常成人と同レベルであった。肺組織を用いた免疫染色ではII型肺胞上皮細胞中心に発現がみられた。LPSモデルでは、早期に血清SP-Dの上昇をみるが、血清KL-6は軽度の上昇にとどまった。一方、BLMモデルでは、血清KL-6値は炎症期に増加し、線維化期に低下傾向があるもののベースラインより高値を示した。血清KL-6値とBALF中のアルブミン濃度には正の相関がみられた。肺障害の種類によりKL-6とSP-Dの動態に乖離がみられた。

【結論】hMUC1-TgマウスはKL-6の動態解析において有用なモデルであり、今後さらなる解析が望まれる。

Syndecan-4は肺線維芽細胞においてTGF-βによるcollagenとα-SMA mRNA発現亢進を抑制する

Syndecan-4は細胞表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンで、そのグリコサミノグリカン側鎖は様々なcytokine, growth factorなどと結合し生理学的作用をもつ。特発性肺線維症(IPF)の肺では上皮細胞やマクロファージにsyndecan-4が強く発現していることから、IPFの病態に関与していることが示唆されるが、肺の線維化におけるsyndecan-4の役割の詳細は不明な点が多い。そこで、肺線維化におけるsyndecan-4の役割を検討するために、肺線維芽細胞株WI-38を使用し、TGF-β刺激後のtype I collagen (COL1A1), α-SMA mRNA発現亢進とSmad3とAktのリン酸化に対する効果に対するrecombinant syndecan-4のco-incubationとsyndecan-4 knockdownの効果を検討した。また、TGF-βとrecombinant syndecan-4の結合を*in vitro* binding assayで解析し、更にsyndecan-4欠損マウスにbleomycinを気管内投与し、14日後のCOL1A1とα-SMA mRNA発現をwild-typeマウスと比較した。肺線維芽細胞WI-38においてTGF-β刺激によるCOL1A1, α-SMA mRNAの発現亢進とSmad3, Aktのリン酸化亢進は、recombinant syndecan-4とTGF-βのco-incubationにより抑制され、siRNAによるsyndecan-4のknockdownにより増強された。また、recombinant syndecan-4はTGF-βに濃度依存性に結合した。更に、bleomycin投与14日後のCOL1A1とα-SMA mRNA発現はwild-typeマウスと比較してsyndecan-4欠損マウスでより増強していた。以上の結果より、syndecan-4は肺線維芽細胞においてTGF-βによるSmad3とAktリン酸化抑制を介しcollagenの産生亢進と筋線維芽細胞への分化を抑制することから、IPFにおける肺線維化の病態への関与が示唆される。

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)

特発性肺線維症(IPF)は、上皮細胞の損傷と、引き続き修復、治癒機転の異常が主要な病態と考えら

れており、化生上皮細胞及び筋線維芽細胞の増生がIPF病態に關与する特徴的な病理学的所見である。これまで、我々は、IPF肺組織では線維化進展部位を覆う化生上皮細胞の老化が亢進しており、オートファジーの低下が細胞老化の誘導により病態に關連している可能性を報告した。今回、IPFのもう一つの病理学的特徴である、筋線維芽細胞の増生に注目し、筋線維芽細胞分化におけるオートファジーの果たす役割について検討した。分離した線維芽細胞を用いたin vitroの検討では、オートファジー関連蛋白をノックダウンすると、筋線維芽細胞への分化が促進した。オートファジーの阻害剤、促進剤を用いた検討では、TGF- β による筋線維芽細胞化の誘導に対して、オートファジーは抑制的に作用した。免疫組織学的検討では、IPFの早期線維化巣など線維化進展部位の筋線維芽細胞と考えられる細胞を中心に、p62とユビキチン化蛋白の高発現を認め、一方、オートファジー関連蛋白の発現の亢進は認めず、IPFの線維芽細胞ではオートファジーが低下していると考えられた。オートファジーの低下が、IPFにおける筋線維芽細胞への分化を誘導促進し、病態に關与している可能性が示唆された。

肺線維症におけるFibrocyteのeffector cellとしての役割の検討

【背景】末梢血における骨髓由来間葉系前駆細胞fibrocyte数とIPF患者予後との相関が報告され注目されている。一方でfibrocyteの肺線維症における役割は未だ不明であり、fibrocyteのeffector cellとしての役割について検討した。【方法】Fibrocyte培養上清中の増殖因子濃度をELISA法を用いて検討した。さらにヒト末梢血由来fibrocyteとの共培養によるヒト肺線維芽細胞のfibrocyte依存性増殖反応について³H-チミジン取り込み試験を用いて検討した。Fibrocyte培養上清刺激肺線維芽細胞lysateにおける α -SMA発現をウェスタンブロット法にて検討した。IPF患者肺切片を用いた免疫組織化学染色にてFSP-1, CXCR4, 各増殖因子に対する3重染色を施行した。【結果】Fibrocyte培養上清中に各種増殖因子濃度の上昇を認めた。ヒト肺線維芽細胞はfibrocyteの濃度(個数)依存性に増殖反応を示した。Fibrocyte培養上清刺激肺線維芽細胞にて α -SMAの発現が亢進していた。【考察】fibrocyteは線維芽細胞の増殖や筋線

維芽細胞への分化を誘導することに肺線維化促進に關わっている可能性が示唆された。

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髓由来fibrocyte抑制効果に関する検討

背景：特発性肺線維症(IPF)は細胞外マトリックスの異常沈着を来し、慢性かつ進行性に高度の線維化を来す予後不良な疾患である。IPFが線維化を来す機序の一つに骨髓由来fibrocyteの關与が指摘されているが、抗線維化薬であるピルフェニドン(PFD)のfibrocyteに対する作用は不明である。ブレオマイシン(BLM)誘発肺障害モデルマウスにてピルフェニドン(PFD)のfibrocyte抑制効果を検討した。

方法：C57BL/6マウスにBLMを投与し、PFDを14日間経口投与した。fibrocyte(CD45, collagen I陽性細胞と定義)をflow cytometryと免疫組織染色で評価し、ELISAでCCL2とCXCL12の濃度を測定した。また、CCL2を免疫組織染色で評価した。

結果：Flow cytometryによる評価で、fibrocyteがBLM群の26.5%からPFD投与により11.2%へ減少、免疫組織染色でもfibrocyteの抑制が確認された(p=0.0097)。ELISAでは、BLMによるCCL2上昇がPFD投与にて有意に抑制された(p=0.0003)。CXCL12はBLMにより上昇し、PFD投与により抑制される傾向にあったが、有意差は認められなかった。BLM群におけるCCL2の免疫組織染色では、肺胞上皮細胞、肺胞マクロファージ、細気管支上皮において陽性所見を認めたが、これらはPFD投与により抑制される傾向にあった。

結論：PFDはBLM肺障害マウスにおける骨髓由来fibrocyteを抑制し、これにはPFDのCCL2抑制が關与することが示唆された。

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

【背景】肺線維化の初期事象は肺胞上皮の傷害と考えられており、肺線維症の研究は肺胞上皮細胞に着目したものが主である。以前、我々はマウスブレオマイシン(BLM)肺臓炎モデルにおいて、BLM投与初期には肺胞上皮細胞ではなく細気管支上皮細胞でHMGB1の発現が亢進し、その後、肺胞上皮細胞での発現が亢進してくることを示した。そこで肺線

維化における細気管支上皮の役割に注目した。

【目的】マウスBLM肺臓炎モデルにおける細気管支上皮、その主構成細胞であるクララ細胞の果たす役割を明らかにする。

【方法】ナフタレン投与後、2日後のクララ細胞が脱落した状態のマウスに、BLMを気管内投与し、BLM投与14日後にBALを施行してBAL液の解析を行った。また肺を取り出して、HE染色、Elastica van Gieson(EVG)染色、免疫組織学的染色、TUNEL染色にて評価した。

【結果】ナフタレンを前投与しクララ細胞を脱落させた状態にBLMを投与したマウスでは、BLM単独投与群と比較して、HE染色にて肺臓炎の抑制、BALFにて総細胞数、リンパ球数、総蛋白量の有意な減少を認めた。またEVG染色と全肺コラーゲン量の低下から線維化の有意な抑制を認めた。クララ細胞数と全肺のクララ細胞特異的蛋白量に関してはBLM投与による有意な変化は認められなかった。またBLM投与により組織および肺胞洗浄液中でTGF- β やHMGB1の発現が亢進していたが、ナフタレン前投与により有意に抑制された。

【考察】ナフタレンにてクララ細胞を脱落させた状態のマウスでは、BLM肺臓炎が抑制されることを示した。クララ細胞と肺胞上皮細胞間には何らかのクロストークが存在し、間質性肺炎・肺線維症の病態に関与していると考えられた。以上より、細気管支上皮細胞が肺線維化において重要な役割を担っている可能性が示唆された。

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

背景：水素分子(H₂)の抗酸化作用はヒドロキシラジカル(\cdot OH)などの酸化力が強い活性酸素種への選択的還元性と高い生体膜通過性を特徴とし臨床応用が期待されている。

方法、結果：放射線肺障害は \cdot OHが主な傷害活性酸素種である為、H₂による障害抑制効果を培養細胞と動物モデルで検討した。H₂添加によりヒト肺胞上皮細胞に放射線照射で産生される \cdot OHの低下がESR解析で示され、8-OHdGの定量やcaspase3発現解析などから酸化ストレスとアポトーシスの増大が抑制されていた。放射線肺障害マウスモデルでも8-OHdGやTUNEL染色、Bax発現解析から照射後

1週間の急性期でH₂処理群(照射時3% H₂吸入、以後H₂水自由飲水)の肺で抗酸化や抗アポトーシス効果を認め、照射後5ヶ月の慢性期にはH₂処理群で肺線維化の減少が認められた。

一方、H₂水の飲水のみでマウスでの抗がん剤シスプラチンによる腎毒性が抑制される。そこで、肺がん治療薬ゲフィチニブの副作用である肺障害へのH₂水飲水による抑制も検討した。ナフタレンをマウス腹腔内に投与し気道上皮に傷害を与え、更にゲフィチニブを1週間経口投与し傷害が増強するゲフィチニブ副作用肺障害モデルを作製した。肺障害増悪による体重低下やBAL中や肺組織気道周囲での炎症細胞増加がH₂水飲水群で有意に抑制された。

結論：H₂治療により放射線肺障害やゲフィチニブ肺障害が抑制された。H₂摂取の安全性は高いことから、早期の臨床応用が期待できる。

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

特発性肺線維症は緩徐に進行する線維化を特徴とする。以前、我々が確立したシリカによる肺線維症モデルは、緩徐に進行する線維化を示すが、同モデルにおけるBALF中液性因子の中で、IL-9はシリカ投与3ヶ月以降の線維化期に上昇することを見いだしていた。しかしながら、その生体内での役割は不明であったため、今回同モデルに対する抗IL-9抗体の投与を行った。抗IL-9抗体によって、種々のBALF中液性因子濃度が低下し、線維化も抑制された。IL-9は種々の液性因子の産生促進を介して、線維化促進因子として機能することが想定され、肺線維化の治療標的候補たりうることを示唆された。

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

最近の疫学調査でもわかってきたように、サルコイドーシスは高齢者が増加している。その臨床像は多彩、かつ多様であり、患者への説明、観察、治療の選択には豊富な知識と経験が必要となる。しかしながら、サルコイドーシスという全身にわたる複雑な疾患を十分に診療できる医師は少なく、適切な診療のための診療の手引きになるものが必要であるといわれるようになった。厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究サルコイドーシス部門では、日本

サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と共同で主に非専門医を対象とした、診療の手引きにかわるようなサルコイドーシスQ&A集を作成することとした。

サルコイドーシスと *P.acnes*

サルコイドーシスにおいてアクネ菌が肉芽腫形成の原因菌となっていることが明らかになった今、本菌由来の抗原物質(責任抗原)を同定することが本症の診断・治療法の開発へと繋がる。

本年度はアクネ菌由来の蛋白で高い抗原性を有するものを調査する目的でアクネ菌感作マウス血清を用いて本菌フェージライブラリーに対するスクリーニングを施行し、Cpn60を同定した。本蛋白はサルコイドーシス患者群において一部の個体で高い抗体価を見せたが、細胞性免疫反応は誘導しなかった。また、本組み換え蛋白を免疫原として作製したモノクローナル抗体を用いて病変部の免疫組織学的解析を行ったところ、肉芽腫内およびHW小体に陽性を認めた。このことはHW小体が潜伏感染期のアクネ菌であることを裏付けた。

並行して疾患特異的な反応を見せる菌体成分の同定を目的に、サルコイドーシス患者53例および健康人36例の血漿を用いて本菌の菌体成分に対するWestern blotを施行した。Western blotはIgG, IgA, IgMクラスごとに施行した。検出されたバンドは分子量解析ソフトにより分子量を決定し、陽性バンドのサイズごとにグループ化した。それぞれのクラスにおいて各個体にバンドが見られた。そのバンドパターンは様々であったが、IgGクラスにおいてラダー状に検出されるリポテイコ酸に対する反応は共通して見られた。疾患特異的なバンドはIgGクラスで2サイズ、IgAクラスで6サイズ、IgMクラスで3サイズであった。それらの患者群における陽性頻度は8%または6%と低率であった。患者・健康人で半数以上にバンドが検出されたものについては反応強度を比較するために定量解析を行った。その結果IgAクラスで見られた53 kDaのバンドにおいて患者群に定量的に有意差を認めた。現在抗体スクリーニング法によりこれらの蛋白を同定し組み換え蛋白作製中であり、今後患者における反応性を確認予定である。

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 -

サルコイドーシスでは血清KL-6値が疾患活動性を評価する上で有用であることが報告されている。しかし、一部の症例において血清KL-6値の推移が活動性と乖離するような現象を経験する。肺胞上皮由来タンパク質の肺胞-血液間動態はそのタンパク質の分子サイズや荷電状態と関係があることから、こうした現象の要因の一つにKL-6/MUC1の分子特性の関与が考えられる。本研究ではKL-6/MUC1の分子特性を検討し、これがサルコイドーシス患者の血清KL-6値に及ぼす影響を検討する。

サルコイドーシス患者128例のBALFと血清のウエスタンブロットを実施し、KL-6/MUC1の分子特性およびこの分子特性とKL-6値との関連性を検討した。

BALF中KL-6/MUC1は遺伝的に異なる分子サイズで存在しており、また肺胞からの血中移行動態はKL-6/MUC1の分子サイズの違いで異なっていた。これは胞隔炎の程度とも関連があった。血清KL-6値は血中KL-6/MUC1の分子サイズと関連があり、これは肺野病変の有無や年齢、喫煙が血清KL-6値に及ぼす影響よりも大きかった。

サルコイドーシス患者においてKL-6/MUC1の分子サイズは血清KL-6値と関連があった。血清KL-6値を解釈する上ではKL-6/MUC1の局所産生に加えて分子特性や血中移行動態についても考慮することが重要である。

サルコイドーシス患者血清中の新規自己抗体の検索

サルコイドーシスは全身に肉芽腫が形成される疾患であるが、一般に全身症状は乏しい。一方血清γグロブリン濃度が高い患者が一部で存在し、自己免疫疾患の合併が比較的高頻度にみられる。そこでサルコイドーシス患者において、急性症状を生じるサイトカインなどに対する自己抗体の産生や、病態を沈静化させる方向へ働く自己抗体が関与している可能性を考えた。

健康対照20名と多臓器病変を有する活動性の高いサルコイドーシス患者20名を対象に、各群の血清をプールして蛋白アレイであるRayBio® Human Protein Array 1 (RayBiotech, Inc)と反応させ、蛋白それぞれの化学発光強度を測定した。

その結果サルコイドーシスで健常者より平均発光強度が高い蛋白が42種認められた。もっとも上位にあったのは、TNF-receptor superfamilyの1種で、ヒト細胞の多くで発現されており、リンパ球を抗CD3抗体で刺激することにより誘導される。またアポトーシスやCD4+細胞の増殖に関与しているとされている。2番目に高かったのは、細胞の生存や増殖、あるいはマクロファージによるアポトーシス細胞の処理に関連した蛋白であった。またGM-CSFについての発光強度もサルコイドーシスで高値であった。一方IL-1 β 、IL-6、IL-8、TNF- α など急性全身症状を発現し得るサイトカインに対する発光シグナルは、対照試料、サルコイドーシス試料ともに検出されなかった。

今回の検討では急性炎症性サイトカインに対する自己抗体産生が、サルコイドーシスで亢進しているとの結果は得られず、当初の仮説は支持されなかった。一方で細胞増殖やアポトーシス、サイトカインとその受容体に対する様々な分子に対する抗体の存在が示唆された。今後個々の分子に対するELISAを開発して、個々人の試料の抗体濃度を測定する予定である。

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—

【背景と目的】日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会から公開されている「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」策定から十年が経過し、免疫抑制剤などの新薬の導入とともに、ステロイド投与方法の見直しも必要と考えている。肺サルコイドーシスが悪化して自覚症状が強い場合には、「プレドニゾロン30mg/日から開始して4～8週間ごとに5～10mgずつ減量する」とされているが、その安全性や有効性は明らかではない。今回はこの記載に則った十分な量のステロイド治療(十分療法；プレドニゾロン30mg/日から開始して2ヶ月ごとに5mgずつ減量し、5mg/日以下で維持・中止する)を行い、どのような症例がどの時点で再燃しやすいのか、またその後の治療法について検討した。

【対象と方法】呼吸器症状、呼吸機能障害、画像の悪化傾向を示す肺サルコイドーシスⅡ期・Ⅲ期の症例に対して上記十分療法が施行された14例(男/

女；7/7、平均年齢44 \pm 10歳)を対象とした。特に画像所見の違いによる治療反応の違いに着目して治療経過を検討した。

【結果】粒状陰影や多発斑状浸潤陰影を主体とした7例は、再燃した症例も見られたが5mg/日以下で安定状態が得られた。両側上肺野収縮を伴う浸潤陰影を主体とした7例はPSL3.1 \pm 1.8mg/日の時点で再燃しステロイド増量となった。その後の漸減で再度の再燃はPSL0～8mg/日の時点で5例にみられ、メントレキセートやアザチオプリンを併用し有効例も経験された。

【結論・考案】PSL 30mg/日相当から2ヶ月ごとに5mgずつ減量する投与方法は、肺サルコイドーシスの初期治療としては十分な効果があるといえる。両側上肺野収縮を伴う浸潤陰影型では慎重なステロイド減量でもPSL10mg/日以下になると再燃はほぼ必発である。免疫抑制剤を併用した11例のうち6例で改善・安定が得られており、Baughmanらのいうsteroid-sparing agentとして①はじめから少量ステロイド+免疫抑制剤、あるいは②従来の減量方法に免疫抑制剤を加える、という治療方法を考えていくべきであろう。

【参考文献】

サルコイドーシス治療に関する見解-2003
Clin Chest Med 29 (2008) 533-548

C.閉塞性細気管支炎(BO)・びまん性汎細気管支炎(DPB)

びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的とする。本年度は、昨年度に実施した第2回全国調査研究に基づき、病理学的に確定診断された症例を中心に個別症例検討会を実施した。2回の個別症例検討会において、診断の困難さ、施設における病態認識の違いが明らかとなった。来年度も個別症例検討会を継続する計画である。

〈評 価〉

特発性間質性肺炎(IIPs)については、新しい治療法の検討として、特に日本発世界初の抗線維化薬であるピルフェニドンについての検討を重点的に行った。H24年11月にピルフェニドン検証シンポジウムを行い、2年以上の長期使用例に関する検討、重症度Ⅳに対する効果の検討、NACとの併用、他の線維化疾患への応用といった多方面のきわめて有益な成果があげられた。

IIPsについてのもう1つの特筆すべき成果として、

7月に行われた大阪での患者勉強会があげられる。200名以上の患者さん及びその御家族が集まれ、今後の患者会創設へ向けた第一歩をしるすことができた。

サルコイドーシスについては、本格的疫学調査をH23年度からスタートさせ、本年度も続行中である。また患者さん向けの説明資材としての「Q&A集」の刊行を年度内に予定している。閉塞性細気管支炎に関しては全国調査を踏まえた検討会を2回にわたって行い、その成果を小冊子にまとめる予定であり、この分野での初めての試みとなる。

調査研究班平成24年度経過報告

調査研究班平成24年度経過報告

平成24年度 厚生労働科学研究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』
第1回 Kick off ミーティング

日 時：平成24年6月16日(土曜日) 午前9:00～12:00
場 所：アルカディア市ヶ谷

開会挨拶

研究代表者 自治医科大学 杉山幸比古

本年度の活動方針について(30分)

自治医科大学 杉山幸比古

特発性間質性肺炎部門報告：部会活動方針(重点項目を含む)について(発表5分、質疑3分)

議事進行 自治医科大学 坂東政司

① 疫学調査(北海道 study)

札幌医科大学 高橋弘毅

② ピルフェニドン検証部会

自治医科大学 坂東政司

東邦大学医療センター大森病院 本間 栄

③ PMX 部会

日本医科大学 吾妻安良太

④ IP 合併肺癌の治療指針策定部会

a. IP 合併肺癌の術後急性増悪に関する多施設共同後向きコホート研究の結果報告

虎の門病院 岸 一馬

b. IP 合併肺癌に対する化学療法

日本医科大学 弦間昭彦

⑤ 急性増悪部会

天理よろづ相談所病院 田口善夫

⑥ 気腫合併肺線維症(CPFE)部会

神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志

⑦ 膠原病肺部会

浜松医科大学 千田金吾

⑧ 慢性過敏性肺炎部会

東京医科歯科大学 稲瀬直彦

⑨ 在宅酸素療法・リハビリテーション部会

公立陶生病院 谷口博之

⑩ 画像部会

埼玉医科大学 酒井文和

⑪ 病理部会

日本医科大学 福田 悠

⑫ QOL・患者支援部会

近畿中央胸部疾患センター 井上義一

サルコイドーシス部門報告

JR 東京総合病院 山口哲生

BO・DPB部門報告

名古屋大学 長谷川好規

関連班報告

埼玉医科大学 萩原弘一

連絡事項

自治医科大学 坂東政司

閉会挨拶

自治医科大学 杉山幸比古

第85回 間質性肺疾患研究会

日 時：2012年6月15日(金)午後13:00～17:20
会 場：アステラス製薬株式会社 本社2階ホール
当番世話人：国立病院機構 近畿中央胸部疾患センター臨床検査科 北市 正則
主 題：IPF(特発性肺線維症)をどのように理解すべきか

開会挨拶：NHO近畿中央胸部疾患センター臨床検査科 北市 正則

一般演題1

座長：東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 本間 栄
天理よろづ相談所病院放射線科 野間 恵之
国立病院機構東京病院臨床検査科 蛇澤 晶

1. 発症から3年後、外科的肺生検2年後に種々の治療にも関わらず呼吸不全で死亡した特発性肺線維症の一例
 - 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 臨床検査科
 - 5) 国家公務員共済組合連合会浜の町病院膠原病内科
○香川智子¹⁾, 新井徹^{1,2)}, 西山明秀¹⁾, 大塚淳司³⁾, 審良正則^{2,3)}, 北市正則^{2,4)}, 清水重喜⁴⁾, 井上義一²⁾, 林清二¹⁾
2. 3度の急性増悪を発症し死亡されたIPF/UIPの一例
浜松医科大学第二内科
○河野雅人, 中村祐太郎, 榎本紀之, 須田隆文, 千田金吾
3. 長期間の生存が認められた気腫合併肺線維症の一部検討
 - 1) 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
 - 2) 横浜市立大学医学部病理学講座
 - 3) 日本赤十字社医療センター病理部
○織田恒幸¹⁾, 馬場智尚¹⁾, 加藤晃史¹⁾, 小倉高志¹⁾, 奥寺康司²⁾, 武村民子³⁾
4. ステロイドと免疫抑制剤が有効であった特発性肺線維症の一例
 - 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 病理
○新井徹^{1,2)}, 井上義一²⁾, 審良正則^{2,3)}, 北市正則^{2,4)}, 林清二¹⁾
5. ピルフェニドン中止後の外来経過観察中に、細菌性肺炎併発で急性増悪を来し、死に至った特発性肺線維症の一例
 - 1) 長崎大学病院第2内科
 - 2) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査科
○原田達彦¹⁾, 中島章太¹⁾, 原信太郎¹⁾, 藤田華子¹⁾, 角川智之¹⁾, 坂本憲穂¹⁾, 石松祐二¹⁾, 北市正則²⁾, 河野茂¹⁾

6. Influenza を契機に急性増悪を来し死に至った IPF の一例
- 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 病理
 - 5) 大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターアレルギー内科
○玉舎学¹⁾, 源誠二郎⁵⁾, 新井徹^{1,2)}, 井上義一²⁾, 審良正則^{2,3)}, 清水重喜⁴⁾, 北市正則^{2,4)}, 林清二¹⁾

一般演題2

座長：神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉高志
公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科 上甲剛
関東労災病院病理診断科 植草利公

7. 肺アスペルギルス症を合併し、慢性呼吸不全の増悪で死亡した IPF/UIP の1例
- 1) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科
 - 2) 同 放射線診断科
 - 3) 同 病理部
○花田豪郎¹⁾, 宇留賀公紀¹⁾, 鈴木進子¹⁾, 高谷久史¹⁾, 宮本篤¹⁾, 諸川納早¹⁾, 黒崎敦子²⁾, 藤井丈士³⁾, 岸一馬¹⁾
8. 急性増悪後に緩徐に呼吸不全が進行し死に至った IPF の一例
- 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 病理
 - 5) 大阪府立病院機構大阪府立呼吸器・アレルギー医療センターアレルギー内科
○玉舎学¹⁾, 源誠二郎⁵⁾, 新井徹^{1,2)}, 井上義一²⁾, 審良正則^{2,3)}, 清水重喜⁴⁾, 北市正則^{2,4)}, 林清二¹⁾
9. 急性増悪で死亡され、剖検で肺真菌症の合併が判明した IPF/UIP の一例
浜松医科大学第二内科
○河野雅人, 中村祐太郎, 榎本紀之, 須田隆文, 千田金吾
10. VATS 前の BAL にてリンパ球比率上昇を認め、感染症を契機に急性増悪した特発性肺線維症の女性症例
- 1) 長崎大学病院第2内科
 - 2) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査科
○原田達彦¹⁾, 中島章太¹⁾, 原信太郎¹⁾, 藤田華子¹⁾, 角川智之¹⁾, 坂本憲徳¹⁾, 石松祐二¹⁾, 北市正則²⁾, 河野茂¹⁾
11. 外科的肺生検後の急性増悪にて死亡され、剖検を行った IPF の一例
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科
○片岡健介, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹
12. NAC, PSL, CyA で加療したが徐々に病状が進行し、急性増悪で死亡した IPF/UIP の1例
- 1) 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科
 - 2) 同 放射線診断科
 - 3) 同 病理部
○花田豪郎¹⁾, 宇留賀公紀¹⁾, 鈴木進子¹⁾, 高谷久史¹⁾, 宮本篤¹⁾, 諸川納早¹⁾, 黒崎敦子²⁾, 藤井丈士³⁾, 岸一馬¹⁾

一般演題3

座長：国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター 井上 義一

獨協医科大学放射線科 荒川 浩明

国立病院機構岡山医療センター臨床検査部 山鳥 一郎

13. 外科的肺生検にてf-NSIPもしくはdiscordant UIPと診断され、免疫抑制剤とピルフェニドンを投与されるも蜂巣肺が広範に進行し、最終的に感染併発で死亡した一部検例
 - 1) 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科
 - 2) 同 臨床病理科
 - 3) 国立病院機構岡山医療センター臨床検査科
 - 松本健¹⁾, 川村卓久¹⁾, 玉井浩二¹⁾, 竹下純平¹⁾, 田中広祐¹⁾, 門田和也¹⁾, 永田一真¹⁾, 大塚今日子¹⁾, 中川淳¹⁾, 立川良¹⁾, 大塚浩二郎¹⁾, 富井啓介¹⁾, 今井幸弘²⁾, 山鳥一郎³⁾
14. 剖検にて胸膜斑を認めた特発性肺線維症の一例
 - 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 病理
 - 新井徹^{1,2)}, 井上義一²⁾, 審良正則^{2,3)}, 北市正則^{2,4)}, 林清二¹⁾
15. TBLBで肺胞蛋白症類似の好酸性物質を認め、2度目の急性増悪にて死亡した特発性肺線維症の一例
 - 1) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科
 - 2) 同 臨床研究センター
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 同 病理
 - 5) 国家公務員共済組合連合会浜の町病院膠原病内科
 - 新井徹^{1,2)}, 井上義一²⁾, 大塚淳司³⁾, 審良正則^{2,3)}, 北市正則^{2,4)}, 林清二¹⁾
16. 生検でUIP類似病変を呈し、約8年の経過で悪化の乏しいIPFの1例
 - 1) 独立行政法人国立病院機構姫路医療センター
 - 2) 同 呼吸器内科
 - 3) 同 放射線科
 - 4) 天理よろづ相談所病院病理
 - 守本明枝¹⁾, 望月吉郎¹⁾, 中原保治¹⁾, 河村哲治¹⁾, 佐々木信¹⁾, 塚本宏壮¹⁾, 水守康之¹⁾, 真弓哲一郎¹⁾, 田畑寿子¹⁾, 渡部悦子¹⁾, 横山俊秀¹⁾, 鏡亮吾¹⁾, 三村一行¹⁾, 勝田倫子¹⁾, 大西康貴²⁾, 東野貴徳³⁾, 小橋陽一郎⁴⁾
17. 無治療経過観察にて長期安定が得られている特発性肺線維症の1例
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科
 - 渡辺尚宏, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介
18. 外科的肺生検後NAC吸入療法を継続し、5年の経過で安定を維持しているIPF/UIPの1例
 - 1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
 - 2) 同 病院病理
 - 3) 公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科
 - 4) 独立行政法人労働者健康福祉機構関東労災病院病理診断科
 - 杉野圭史¹⁾, 後町杏子¹⁾, 村松陽子¹⁾, 石田文昭¹⁾, 菊池直¹⁾, 廣田直¹⁾, 佐藤敬太¹⁾, 佐野剛¹⁾, 磯部和順¹⁾, 坂本晋¹⁾, 高井雄二郎¹⁾, 渋谷和俊²⁾, 上甲剛³⁾, 植草利公⁴⁾, 本間栄¹⁾

19. 特発性肺線維症と診断され治療により状態維持されている一例
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科
○高橋光太, 谷口博之, 近藤康博, 木村智樹, 片岡健介

発言

座長：日本医科大学解析人体病理学 福田 悠

『IPFをどのように理解すべきか:本研究会で症例検討できた外科的肺生検検体と剖検検体の病理所見から』
国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床検査科 北市 正則

総合討論

座長：公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科 谷口 博之
埼玉医科大学国際医療センター放射線科 酒井 文和
富山大学附属病院外科病理学講座 福岡 順也

『IPFをどのように理解すべきか. 臨床所見, 画像所見, 病理所見と経過・治療成績を含めて』

総括発言

座長：自治医科大学呼吸器内科部門 杉山幸比古

『IPFをどのように理解すべきか：臨床・画像・病理・総合診断と臨床経過の立場を含めて』
財団法人京都健康管理研究会中央診療所 長井 苑子

閉会挨拶：NHO近畿中央胸部疾患センター臨床検査科 北市 正則

第18回 マクロライド新作用研究会

日 時：2012年7月6日(金)14:30～19:45

7月7日(土) 9:00～14:55

会 場：東京ファッションタウンビル東館 9階

当番世話人：国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部 慶長 直人

一般演題1

座長：東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座 山谷 睦雄
防衛医科大学校内科学2〈感染症・呼吸器〉 川名 明彦

1. 季節性インフルエンザ治療におけるクラリスロマイシン併用効果の検討
大分大学医学部総合内科学第二講座

石井寛

2. クラリスロマイシンは粘膜の局所免疫系と全身免疫系の抗体産生能を共に増強して、抗インフルエンザ薬を服用した小児に見られる翌年の高い再感染率を抑制した
徳島大学疾患酵素学研究中心応用酵素疾患代謝研究部門

品原和加子

3. インフルエンザウイルス感染におけるクラリスロマイシン(CAM)の免疫修飾作用の検討
慶應義塾大学医学部呼吸器内科

南宮湖

シンポジウム『好中球性炎症性気道疾患』

座長：公益財団法人結核予防会複十字病院 工藤 翔二
杏林大学医学部第一内科 後藤 元

1. DPB・BE
大分大学医学部感染分子病態制御講座
門田淳一
2. 慢性副鼻腔炎
滋賀医科大学耳鼻咽喉科
清水猛史
3. 喘息
杏林大学医学部呼吸器内科
滝澤始
4. COPD
東北大学大学院医学系研究科先進感染症予防学寄附講座
山谷睦雄

教育講演1

座長：奈良県立医科大学附属病院感染症センター 三笠桂一
『耐性マイコプラズマ感染症の最近のトピック』
札幌せき・ぜんそく・アレルギーセンター／医大前南4条内科
田中裕士

特別報告

座長：社会福祉法人恩賜財団済生会熊本病院 菅 守隆
『Clarithromycin Therapy for Patients With Cystic Fibrosis: A Randomized Controlled Trial; P. Robinson, MB BS, MD PhD, Michael S. Schechter, MD, MPH, Peter D. Sly, MB BS, MD MSc, Kaye Winfield, Julie Smith, Siobhain Brennan, Masaharu Shinkai, MD, PhD, Markus O. Henke, MD, and Bruce K. Rubin, MEngy, MD, MBA』の紹介
横浜市立大学附属市民総合医療センター呼吸器病センター
新海正晴

教育講演2

座長：日本医科大学呼吸器・感染・腫瘍内科部門 吾妻 安良太
『インフルエンザウイルス感染症と酸化ストレス-マクロライドによる酸化ストレス制御-』
九州保健福祉大学薬学部臨床生化学講座
佐藤圭創

教育講演3

座長：大分大学医学部感染分子病態制御講座 門田 淳一
『重症呼吸器感染症に対するマクロライド併用の意義-インフルエンザウイルス感染症も含めて-』
琉球大学大学院医学研究科感染症・呼吸器・消化器内科学(第一内科)
藤田次郎

一般演題2

座長：杏林大学医学部呼吸器内科 滝澤 始

日本医科大学武蔵小杉病院耳鼻咽喉科 松根 彰志

1. ヒト中耳粘膜上皮におけるIL-8, VEGF産生に対するマクロライドの効果
鹿児島大学大学院医歯学総合研究科耳鼻咽喉科・頭頸部外科学
原田みずえ, 黒野祐一
2. クラリスロマイシン前投与は正常ヒト気道上皮細胞においてLPS誘導体IL-8産生をERKリン酸化とIL-8mRNA発現に連動し調節する
防衛医科大学校内科学(感染症・呼吸器)
下川路伊亮
3. 鼻粘膜上皮培養細胞を用いたマクロライドのチオレドキシニン産生に及ぼす影響
昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室
洲崎勲夫
4. 慢性副鼻腔炎患者鼻汁中チオレドキシニン濃度および鼻症状におけるマクロライドの影響
昭和大学医学部耳鼻咽喉科学教室
古田厚子

教育講演4

座長：東京女子医科大学第一内科 玉置 淳

『マクロライドによる細胞内シグナル伝達の修飾と免疫調整作用』

防衛医科大学校感染症・呼吸器内科

叶宗一郎

一般演題3

座長：北里大学北里生命科学研究所 砂塚 敏明

東邦大学医学部微生物学教室 舘田 一博

1. マクロライド誘導体EM900による肺炎球菌の上気道定着抑制効果
長崎大学大学院医歯薬学総合研究科感染免疫学講座(第二内科)
中村茂樹
2. MRSA感染症に対するクラリスロマイシンの併用効果
長崎大学病院臨床検査部
柳原克紀
3. 小児マイコプラズマ肺炎におけるマクロライド耐性の臨床報告
せんぼ東京高輪病院小児科
辻祐一郎, 市橋いずみ, 柄澤千登勢

特別講演

座長：国立国際医療センター研究所呼吸器疾患研究部 慶長 直人

『Azithromycin for Prevention of COPD Exacerbations』

University of Colorado Health Sciences Center, Denver Health

Richrd K. Albert, M.D.

**第1回 間質性肺炎／肺線維症勉強会
－患者様とご家族の支援のために－**

日 時：2012年7月7日(土)13:00～17:00
会 場：テイジンホール(大阪)

司会 近畿中央胸部疾患センター 井上義一

開会の挨拶，厚生労働省のとりくみ

自治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代表者 杉山幸比古

原因不明の間質性肺炎/肺線維症：特発性間質性肺炎

国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

様々な原因による間質性肺炎/肺線維症(膠原病，環境，職業等)

天理よろず相談所病院呼吸器内科 田口善夫

間質性肺炎/肺線維症の包括的治療：日常生活の注意点を含めて

公立陶生病院呼吸器内科 谷口博之

司会 自治医科大学呼吸器内科 坂東政司

息苦しさ対策：呼吸リハビリテーションと酸素療法の実際

国立病院機構近畿中央胸部疾患センターリハビリテーション科 光國若也

患者と家族の支援体制：患者会の役割と必要性

J-LAMの会(リンパ脈管筋腫症患者会) ○井○世

質問コーナー 神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉高志

閉会の挨拶 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上義一

第3回 びまん性肺疾患バイオマーカー研究会

日 時：2012年8月17日(金)18:00～21:00
会 場：東京ステーションコンファレンス5F
テーマ：特発性肺線維症(IPF)の急性増悪

オープニング・リマーク：札幌医科大学医学部 内科学第三講座 教授 高橋弘毅

オーバービュー

座長 札幌医科大学医学部内科学第三講座 教授 高橋弘毅

『IPFの予後調査からわかった急性増悪の実態』

札幌医科大学第三内科

○千葉弘文, 夏井坂元基, 高橋弘毅

一般演題

座長 広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子内科学 教授 河野修興

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 教授 吾妻安良太

演題1 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

高知大学医学部血液・呼吸器内科

○窪田哲也, 酒井瑞, 大西広志, 横山彰仁

演題2 特発性肺線維症(IPF)急性増悪の発症予測におけるKL-6とCCL18の比較

広島大学大学院分子内科学¹⁾

Medical Faculty, University of Duisburg-Essen, and Department of Pneumology / Allergy, Ruhrlandklinik, ESSEN²⁾

General and Experimental Pathology, Ruhr-University, Bochum³⁾

○大下慎一郎¹⁾, 堀益靖¹⁾, 石川暢久¹⁾, 藤高一慶¹⁾, 春田吉則¹⁾, 村井博¹⁾, 服部登¹⁾,
Francesco Bonella²⁾, Josune Guzman³⁾, Ulrich Costabel²⁾, 河野修興¹⁾

演題3 気腫合併間質性肺炎症例の急性増悪における血清KL-6の有用性について

沖縄県立中部病院¹⁾

沖縄県立宮古病院²⁾

すながわ内科クリニック³⁾

○喜舎場朝雄¹⁾, 島岡洋介²⁾, 福山一¹⁾, 山城信¹⁾, 玉城仁³⁾

特別講演1

座長 公益財団法人結核予防会複十字病院 院長 工藤翔二

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 海老名雅仁

『急性増悪の疾患概念・歴史・海外動向』

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科

○近藤康博

特別講演2

座長 みやぎ県南中核病院 貫和敏博

高知大学医学部血液・呼吸器内科学 教授 横山彰仁

『慢性間質性肺炎の急性増悪における病理』

富山大学附属病院外科病理学講座¹⁾

富山大学附属病院病理部²⁾

○福岡順也¹⁾, 田畑和宏²⁾, 田中伴典²⁾, 大谷恭子²⁾, 加島志郎²⁾

事務局連絡 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 坂東政司

クロージング・リマーク 自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門 教授 杉山幸比古

第15回 間質性肺炎細胞分子病態研究会

日 時：2012年8月18日(土)10:00～16:40
会 場：ベルサール九段3F「イベントホール」
代表世話人：杉山幸比古(自治医科大学内科学講座呼吸器内科学)
貫和 敏博(みやぎ県南中核病院)

開会の挨拶：自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 杉山幸比古

一般演題：細胞分子病態

- 座長 広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学 河野修興
浜松医科大学内科学第二講座 千田金吾
日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太
1. 特発性肺線維症(IPF)における肺弾性線維の定量的検討
浜松医科大学内科学第二講座 榎本紀之
 2. 間質性肺炎・肺線維症における細気管支上皮細胞の役割
九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設 横山哲也
 3. NSIPの急性増悪における制御性T細胞の関与の可能性について
信州大学医学部内科学第一講座 横山俊樹
 4. 強皮症の長期予後因子の解析
国立病院機構九州医療センター呼吸器内科臨床研究センター
久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門 岡元昌樹

一般演題：細胞分子病態

- 座長 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 林 清二
埼玉医科大学医学部呼吸器内科学 萩原弘一
5. 肺の線維化におけるElovl6の病態意義
群馬大学大学院保健学研究科 須永浩章
 6. TGF β 誘導上皮間葉移行(EMT)における β Catenin細胞内移行に対するPTENリン酸化部位遺伝子変異の制御効果
名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 橋本直純
 7. 肺線維症におけるfibrocyteのeffector cellとしての役割の検討
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 阿部秀一
 8. テトラスパニンCD151は上皮細胞の安定化により線維化を抑制する
大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学 武田吉人
 9. プレオマイシン誘発性肺線維症マウスモデルにおけるリンパ管新生の経時的特徴
岩手医科大学呼吸器アレルギー膠原病内科学講座 山下雅大

特別講演

- 座長 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 杉山幸比古
呼吸器疾患における細胞死と生存の分子機構
東京慈恵会医科大学呼吸器内科 桑野和善

一般演題：新規治療戦略

座長 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東政司

10. 難治性呼吸器疾患におけるRNAiを用いた治療開発の可能性
三重大学医学部附属病院呼吸器内科 小林 哲
11. 肺線維化に対するHSP70の保護効果とゲフィチニブによるHSP70発現の抑制，及び肺線維化の増悪
慶応義塾大学薬学部分析化学講座／熊本大学大学院生命科学研究部 田中健一郎
12. プレオマイシン依存の肺線維化，呼吸機能障害に対するPC-SOD，及びピルフェニドンの効果
慶応義塾大学薬学部分析化学講座／熊本大学大学院生命科学研究部 水島 徹

一般演題：新規治療戦略

座長 済生会熊本病院予防医療センター 菅 守隆

日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太

13. 薬剤性光線過敏症リスク低減を指向したPirfenidone粉末吸入製剤
静岡県立大学薬学部医療薬学大講座薬物動態学分野 尾上誠良
14. 関節リウマチモデル(D1CCマウス)における間質性肺炎発症とpirfenidone投与による間質性肺炎抑制について
名古屋私立大学大学院医学研究科細胞分子生物学 金澤 智
15. 特発性肺線維症患者におけるピルフェニドンによる消化器症状に対する六君子湯の効果及び血清因子の変化の予備的検討
前橋赤十字病院呼吸器内科 清水泰生
16. Human 8-oxyguanine DNA glycosylase and human recombinant endonuclease III attenuated the release of neutrophil chemotactic activity and its responsible chemokine, interleukin(IL)-8 from bronchial epithelial cells in response to tumor necrosis factor-alpha and IL-1 beta.
社会医療法人財団慈泉会 相澤病院 小山関哉

閉会の挨拶 みやぎ県南中核病院 貫和敏博

第86回 間質性肺疾患研究会

日 時：2012年10月26日(金)12:45～18:32

会 場：アステラス製薬株式会社 本社2階ホール

世話人：東京女子医科大学東医療センター日暮里クリニック長

東京女子医科大学附属青山病院副院長 山口佳寿博

主 題：CPFE症候群の病態解明を目指す

開会のあいさつ：東京女子医科大学東医療センター日暮里クリニック長
東京女子医科大学附属青山病院副院長 山口佳寿博

Session I. CPFEの多様な病理像と臨床像の関連

座長：近畿中央胸部疾患センター臨床検査科 北市正則

大森赤十字病院呼吸器内科 吉村邦彦