

201324026A

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 25 年度研究報告書

平成 26 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 25 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25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25年度研究－	3
研究代表者	杉山幸比古
研究班平成25年度経過報告	23

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重症度IVの特発性肺線維症に対するピルフェニドン使用例に関する臨床的検討	47
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－	53
坂本 晋 他	
びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(web登録)	59
坂東 政司 他	
間質性肺炎合併肺癌治療 治療指針策定部会 報告	65
海老名雅仁	
間質性肺炎合併肺癌切除患者多施設共同後向きコホート研究報告 術後急性増悪因子解析, リスク評価, 手術成績	69
佐藤 寿彦 他	
特発性間質性肺炎合併進行期/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 －生存期間に関する追加調査－	77
峯岸 裕司 他	
特発性肺線維症急性増悪症例後ろ向き多施設共同研究	83
田口 善夫 他	
膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究 ～中間解析～	89
須田 隆文 他	
慢性過敏性肺炎部会報告	95
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(本年度進捗)	99
谷口 博之 他	
牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討(最終報告)	103
富永 循哉 他	

QOL・患者支援部会：第1回第2回間質性肺炎/肺線維症勉強会のまとめと今後の方針	113	井上 義一 他
間質性肺炎における診断標準化に関する研究	121	福岡 順也
気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会：活動報告	127	小倉 高志
北海道における臨床個人調査票に基づく特発性肺線維症の疫学調査(北海道 study)	131	千葉 弘文 他
上葉肺線維症部会報告	137	渡辺憲太郎
上葉肺線維症の呼吸機能の推移に関する研究	139	渡辺憲太郎 他
上葉肺線維症の扁平胸郭に関する研究	143	渡辺憲太郎 他

II. 臨床研究

特発性非特異性間質性肺炎における喫煙の予後への影響の検討	149	北村 英也 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(続報)	153	橋本 成修 他
気腫合併肺線維症(CPFE)に於ける肺癌の組織型と部位の検討	159	瀬戸口靖弘 他
肺・呼吸器領域のIgG4関連疾患の特徴と鑑別, 病理学的診断基準にむけて	165	寺崎 泰弘 他
間質性肺疾患における呼吸機能, 拡散能の経時的変化量と強制オッシレーション法指標変化量との相関	175	長瀬 洋之 他
特発性肺線維症患者における血清バイオマーカーの経時的変化の検討	183	花田 豪郎 他
特発性肺線維症患者の呼吸リハビリテーションの効果 —COPD患者との比較—	191	谷口 博之 他
Lung-dominant connective tissue diseaseにおける臨床・放射線・病理学的検討	197	谷口 博之 他
KL-6/MUC1の分子特性が血清KL-6値に及ぼす影響 - 健常者での検討 -	207	今野 哲 他
特発性肺線維症の急性増悪発症後におけるステロイドパルス療法後早期の予後についての検討	211	石井 晴之 他
間質性肺炎における血清KL-6値の季節変動に関する研究	217	大西 広志 他
特発性肺線維症(IPF)における肺病変先行型膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP)	223	須田 隆文 他
UIPの画像病理比較に関する研究	233	上甲 剛

間質性肺炎 (IP) 合併肺癌の 2nd line 化学療法における抗癌剤関連急性呼吸障害の検討	239
	磯部 和順 他
インパルスオキシレーション法 (IOS) を用いた特発性肺線維症 (IPF) の臨床的評価に関する研究	245
	杉山 文 他
CPFE/UIP ならびに CPFE/non-UIP における予後因子解析	253
	杉野 圭史 他

III. 基礎研究

間質性肺炎がもたらす組織微小環境と組織微小環境誘導上皮間葉移行に対する PTEN リン酸化部位制御の重要性	263
	橋本 直純 他
薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪に関する遺伝学的研究	265
	萩原 弘一
特発性肺線維症における midkine の役割	277
	谷野 功典 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	283
	猪俣 稔 他
一酸化窒素合成酵素完全欠損マウスを用いたブレオマイシン肺線維化モデルにおける 一酸化窒素の役割の検討	289
	野口 真吾 他
ブレオマイシン肺線維症モデルにおける focal adhesion kinase 阻害薬の抗線維化効果	297
	西岡 安彦 他
マウスブレオマイシン肺臓炎モデルにおける細気管支上皮細胞の役割に関する研究	303
	濱田 直樹 他
上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition) を標的とした特発性肺線維症治療の試み	307
	加藤 元康 他
骨形成因子 bone morphogenic proteins (BMPs) の肺線維化に果たす役割	313
	武政 聡浩 他
肺上皮細胞傷害に基づく肺線維症発症メカニズムにおける代償性 IL-6 シグナルの役割	321
	小林 健 他
鳥関連過敏性肺炎マウスモデルにおける Th17 の関与に関する研究	327
	石塚 聖洋 他
特発性肺線維症 (IPF) におけるオートファジー低下による筋線維芽細胞分化誘導機序の検討	333
	原 弘道 他

B. サルコイドーシス

サルコイドーシス部門のまとめ	341
	山口 哲生 他
サルコイドーシス患者における血清カテプシン S の臨床的意義 —罹患者数やステロイド治療との関連について—	353
	山口 悦郎
サルコイドーシス診断基準における特徴的な検査項目の検討	359
	四十坊典晴 他

サルコイドーシス患者血漿を用いた Western blot 解析によるアクネ菌感作抗原の同定とその病因的役割 ……………	365
	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 ……………	375
	長谷川好規 他
びまん性汎細気管支炎疾患感受性候補領域に存在する新しい肺サーファクタントプロテイン surfactant associated 2 遺伝子 <i>SFTA2</i> のヒト気道上皮細胞における発現の検討 ……………	381
	慶長 直人 他

研究成果の刊行に関する一覧表 ……………	389
----------------------	-----

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25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
〃	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
〃	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
〃	須 田 隆 文	浜松医科大学内科学第二講座	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
〃	渡 辺 憲 太 朗	福岡大学医学部呼吸器内科	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
〃	海 老 名 雅 仁	東北薬科大学病院呼吸器センター	センター長
〃	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
〃	寺 崎 泰 弘	日本医科大学病理学講座解析人体病理学	准教授
〃	高 橋 和 久	順天堂大学呼吸器内科	教 授
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	教 授
〃	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
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	慶 長 直 人	公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部	部 長
〃	福 岡 順 也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究院病態病理学	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
〃	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
〃	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25年度研究——

平成25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)。

さらに特発性間質性肺炎部門には、H25年度は以下の13の部会を置いた。部会名と部会長は

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(須田隆文)、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)、⑫疫学部会(高橋弘毅)、⑬上葉優位型肺線維症部会(渡辺憲太郎)である。

〈研究の要旨〉

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

今年度も重点項目として(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。

(1)新しい治療法の検討

a. N-アセチルシステイン(NAC)

特発性肺線維症(IPF)に対するピルフェニドンとN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法との併用効

果を、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、併用療法開始後にFVCの低下が抑制された。東邦大学の検討では、NAC併用群において有効例が多く、無増悪生存期間、全生存期間が延長していた。さらに、ピルフェニドン+NAC併用療法のプロトコールを作成した。今後、実施に向けて検討していく。

b. ピルフェニドン

重症度IVの重症IPFに対するピルフェニドンの有用性を後向きに調査した。22施設から151例を集め、そのうち1年以上継続できたのは62例(41%)、2年以上は14例(9%)であった。2年以上の例ではピルフェニドン前に年間-260mlのFVC低下が、1年後-20ml、2年後-10mlと改善し、重症度IVにおいてもピルフェニドンの一定の効果がみられた。

c. PMXカラム(急性増悪治療)

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ールを作製し、厚労省の審査が終了(第13回先進医療会議2013.12.5)し、2施設で実際にスタートした。

(2)疫学調査

a. Web登録によるプロスペクティブ調査研究

2005年度よりスタートしたWeb登録を用いたIIPsの臨床調査は、最初の5年間で436例の新規例が登録され、2010年度からは登録症例の継続入力のみを行った。本年度はこれらのデータを用い、主に我が国におけるIPFの治療内容とその変化、臨床経過、予後に関する調査研究を行った。

b. 北海道 study

北海道において2003年～2007年に特定疾患医療受給者として全例が登録されている、IPF患者553名が解析された。その結果、有病率は10万対10.0人、発生率は2.23人、発症年齢70.0歳、生存中央値は35か月で、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%、肺癌による死亡も11%であった。これを全国に敷衍すると、IPF患者数は全国で約13,000人ということになる。

(3)IPF合併肺癌の治療法策定

a. 手術時の急性増悪

外科手術時のリスクについては、班員の京都大・

伊達教授による日本呼吸器外科学会での大規模リスク調査の結果がまとまり、論文として受理されている。これに基づき、さらにリスクを点数化する試みが伊達教授を中心にスタートし公表される予定で、これらのプロジェクトに、班としても全面的に協力している。

b. 化学療法時の安全なレジメンの追求

日本医大・弦間教授により本年度は、IIPs合併肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査が行われた。二次化学療法では、ドセタキセルによる単剤治療が多かったが、全体として急性増悪の発症頻度は16.2%であった。症例数が全体で278例で各レジメンの例数も少なく、本調査のみで安全性の高い標準的治療レジメンの候補選定は困難と考えられ、さらなる研究が必要である。

(4)IIP患者と家族のQOL改善

IPFを含む間質性肺炎については、疾患概念や治療の難解さがあり、患者・家族の不安も強い。これらを解決するため、患者・家族の勉強会を企画し、それらを通して患者会の創設へとつなげる道を進めている。昨年度は7月に大阪で第1会の患者・家族勉強会を開催し、約200名が参加したが、本年度も2013年7月横浜にて第2回の勉強会を開催し、約300名が参加した。勉強会参加者にアンケート調査を実施し、患者会設立の為にボランティア募集も行った。一般への疾患についての情報提供のため小冊子を発行することを企画しており、アンケートにより患者質問事項の収集と選定を行った。

(5)周辺疾患への取り組み

a. 慢性過敏性肺炎(稲瀬直彦)

全国22施設約200例の疫学調査の結果が本年度、論文として公表された。この調査により、本邦の慢性過敏性肺炎の原因抗原の約半数が鳥抗原であることが示された。診断におけるイムノキャップ法の検討、画像部会との共同によるCT所見の検討などが行われ、論文文化が進められている。

b. 膠原病肺(須田隆文)

確立した膠原病の診断基準を満たさないが、膠原病との関連が疑われる特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究を行っており、その中間解析が本年度報告された。それによると、新規IIPs症例の21

～37%で膠原病との関連が疑われた。

c. 上葉優位型肺線維症(渡辺憲太郎)

本疾患は日本に多く、全国的な調査が必要と考えられる。このため、全国的多施設共同コホート研究が必要であり、現在、その準備を班の部会で行っている。

(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。H25年度は、画像診断の標準化として牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討が行われた。また病理については、長崎大・福岡教授を中心にバーチャルスライドの整備が引き続き行われた。

B. サルコイドーシス

(1) 疫学研究

サルコイドーシスも近年、正確な疫学情報が不足している。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行った。(北海道大学・西村正治)

2000年から2008年において、北海道にて新規診断されたサルコイドーシス(サ症)患者を対象に、この期間におけるサ症の臨床像の変化を検討した。また、同患者の喫煙率を検討し一般集団との比較検討をおこなった。この期間において、サ症患者の発症年齢は、20-29歳の割合が減少し、50歳以上の年齢層の割合が増加している傾向を認めた。また、診断2年後の肺病変の消失率は14.8%であり、陰影消失群は残存群と比べ40歳未満の割合が多かった。またサ症患者の喫煙率は、一般集団と比較し必ずしも低い結果ではなかった。(この項の詳細については個人研究の報告がある)

(2) サルコイドーシス診断基準の改訂

サ症診断基準における特徴的な検査項目の検討を行っている。

診断時に血清ACE, 血清リゾチーム, 血清可溶性interleukin-2受容体(sIL-2R), 血清カルシウム, ツベルクリン反応(ツ反), ガリウムシンチグラフィ, BAL検査がすべて行われて、組織学的にサルコイドーシスと診断された118例について、病期ごとの

陽性率を検討した。ACEは60.2%, リゾチームは39.8%, ACEカリゾチームのどちらか一方では70.3%, sIL-2Rは82.2%, カルシウムは1.7%で陽性であった。ツ反は65.2%で陰性であり, ガリウムシンチグラフィでは90.7%で縦隔, 肺門または肺野に集積を認めた。BAL検査ではリンパ球増多が74.6%, CD4/CD8比上昇は68.6%であり, 91.5%でどちらか一方の所見を認めた。ツ反陰性群と陽性群で特徴的な検査結果を比較検討したが, いずれも有意差がなく, ツ反陰性群において活動性が高いという結果は得られなかった。

(3) 患者・家族のQOLの改善

サルコイドーシスは一般の方々にとって馴染みのうすい疾患であり, 患者・家族にとっては情報の不足が存在する。これを解決する目的で, 2014年1月に『サルコイドーシス診療Q&A集』を班より刊行した。今後, さらにこれをversion upし, ゆくゆくは市販して多くの患者・家族の方々に利用して頂くことにしたい。

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と閉塞性細気管支炎は, ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では, 疾患の実態と病態を解明し, 治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的とした。3年間の活動では, 初年度に閉塞性細気管支炎の全国調査を実施した。その結果, 病理学的に確定診断された症例が93例, 臨床診断例384例の報告を得た。その翌年より, 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。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。今後, 症例集積による症例解析集の作成と診断の手引きへの展開が必要であると考ええる。

DPBに関しては, 疾患感受性候補領域に存在する新しい肺サーファクタントプロテインSFTA2遺伝子のヒト気道上皮細胞における発現の検討を行った。

〈研究結果および考察〉

A. 特発性間質性肺炎

I. 重点項目

(1) 新しい治療法の検討

IPFに対するピルフェニドン+N-アセチルシステイン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-

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併用群と非併用群の臨床像、予後を比較検討したところ、NAC併用群において有効例が多く、無増悪生存期間、全生存期間が延長していた。

臨床調査表票を用いた重症度IVの特発性肺線維症に対するピルフェニドン使用例に関する臨床的検討

重症度IVの特発性肺線維症(IPF)に対するピルフェニドンの有用性を明らかにする目的で、臨床調査票を用い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施設から重症度IV 151例を含む502例の回答を得た。重症度IV 151例中、1年以上継続できた症例は62例(41.1%)であった。2年以上継続できた重症度IV 14例の患者背景は、平均年齢は69.2歳で、治療開始直前の%FVCは平均74.5%、%DLcoは平均37.4%、安静時PaO₂は平均62.1%、6分間歩行試験での最低SpO₂は平均79.7%であった。ピルフェニドン治療を2年以上継続できた重症度IV症例の呼吸機能検査値の推移は、治療開始前1年間のFVCの変化(n=6)は平均-260 mLであったが、治療開始後の1年後(n=10)および2年後(n=8)の年間FVC平均変化量はそれぞれ-20 mL、-10 mLであった。

以上より、重症度IVのIPF症例においても状況によっては有効性をもたらす可能性は十分にあり、個々の症例で治療前の臨床経過も加味し、有害事象を含め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、重症度IVにおける有効性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考えられた。

(2) 疫学調査

びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究 (Web 登録)

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の臨床経過や治療内容などの情報を全国から集積し、IIPs診療の実態把握を目的とした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プロスペクティブ調査研究(web登録)」が開始され9年が経過した。最初の5年間(2009年度末まで)での新規登録症例は436例で、2010年度からは登録症例の継続入力のみを行っている。これまでに集積されたweb登録症例の特徴は、1)全国19施設からIIPs症例が登録、2)特発性肺線維症(IPF)が321例(74.7%)を占め、51.1%が重症度I・II度、3)非特異性間質性肺炎(NSIP)は82例登録、などである。

本年度は多施設共同で集積された貴重なデータを用い、主にわが国におけるIPFの治療内容およびその変化、臨床経過、予後に関する調査研究を行ったので報告する。

北海道における臨床個人調査票に基づく特発性肺線維症の疫学調査(北海道 study)

【背景】特発性肺線維症(IPF)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断精度が不十分であったこと、および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、厚生労働省の示す診断基準に則った厳正な審査を施行している。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の予後因子や死亡原因を含めた実態を明らかにする。また国際間比較により、地域・人種間の差を検討する。【方法】2003年から2007年に特定疾患医療受給者として登録されたIPF患者553名の患者データと申請元の各施設より回収した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、予後因子である。【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人であった。発症年齢は70.0歳、性比では男性に多く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%を占めた。肺癌による死亡も11%存在した。予後因子の検討では、単変量解析では、ばち指のある群、重症度の高い群、安静時動脈血酸素分圧(PaO₂)の低い群、%肺活量(vital capacity; VC)の低い群、%一酸化炭素肺拡散能(DLco)の低い群、サーファクタント蛋白質(SP)-DおよびKL-6の高い群、気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage; BAL)中好中球比率の高い群において有意差を認めた。多変量解析では、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。【結論】この調査を通じて日本人のIPFの実態が初めて明らかになった。欧米と比較して、男性比率の高さ、死亡原因に占める急性増悪の割合の高さに違いが認められ、IPFにおいて地域間差や人種間差が存在する可能性が示唆された。

(3)IPF合併肺癌の治療法策定

特発性間質性肺炎合併進行期/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

－生存期間に関する追加調査－

日本人の間質性肺炎合併進行肺癌患者では、化学療法により致死的な間質性肺炎の急性増悪が高頻度に認められるため、間質性肺炎を合併しない肺癌患者とは異なる治療戦略が必要である。初回化学療法については、本研究班をはじめ複数報告がなされているが、その有効性は満足できるものではない。特に生存期間については、急性増悪のリスクが考慮され二次化学療法の実施率が低いことが一つの要因と考えられる。間質性肺炎合併肺癌の生存期間延長には有効な二次化学療法の確立が必須であるが、安全性が高く、有効な薬剤についてはほとんど報告がない。我々は、本病態に対する標準的二次化学療法の候補レジメンの選定を目的に本研究班参加施設に対してアンケート形式の調査を実施した。全国17施設から計278症例について回答が得られ、患者背景は年齢中央値が69歳、性別では男性が86%、組織型では腺癌36%、扁平上皮癌25%、小細胞癌26%、間質性肺炎病型はUIPパターンが53%であった。二次化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は278例中45例(16.2%)であった。二次化学療法は単剤治療が約70%を占め、ドセタキセル単剤が最も使用され、急性増悪が15.3%に認められた。本調査

では、ペメトレキセド、TS-1、アムルビシン、ノギテカンの使用例が増加していたが、いずれも急性増悪の頻度が高い傾向がみられた。初回および二次治療からの生存期間は、それぞれNSCLCが15.7ヵ月、8.6ヵ月、SCLCが17.3ヵ月、9.0ヵ月であった。二次化学療法による急性増悪発症率は初回治療と同程度であったが、各々の治療法で症例数が限られており本調査のみで安全性の高い標準的治療の候補レジメンを選定することは困難と考えられた。二次治療および一次治療からの生存期間は、小細胞肺癌、非小細胞肺癌共に過去の間質性肺炎非合併肺癌と遜色のない結果であった。しかし、本検討では二次化学療法が実施された症例のみでの検討であり、予後良好症例が選択された可能性が考えられる。二次化学療法の抗腫瘍効果は、一次治療より低下するため二次治療の有用性は一次治療より慎重に評価されるべきと考える。

(4)周辺疾患への取り組み

慢性過敏性肺炎部会報告

全国22施設の慢性過敏性肺炎222例を対象として実施した疫学調査の結果は、今年度に論文として公表された。この調査により本邦における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法が商品化されており、本研究班の班員である田口らにより鳥関連過敏性肺炎を対象としたハト・オウム・セキセイインコIgG抗体のカットオフ値が検討された(平成21年度研究報告書:187,2010)。当科においても鳥関連過敏性肺炎を対象に、本測定法による鳩・インコIgGおよびIgA抗体の有用性を検討した(日呼吸会誌49:717,2011)。本測定法の保険収載の妥当性を検証することを長期的な目標として班員施設による「鳥関連過敏性肺炎の診断におけるイムノキャップ法一多施設臨床研究」を計画し、今年度は検体収集を中心に研究を継続した。

また画像部会との共同し、外科的生検でUIPパターンと診断された慢性過敏性肺炎(CHP-UIP)とIPF/UIPのCT所見の異同を検討すること及び両群のCTによる鑑別能を検討することを目的として、多施設研究「UIPのCT像：特発性肺線維症と慢性過敏性肺炎との異同」を実施した。すりガラス影、浸

潤影，すりガラス影＋牽引性気管支拡張，浸潤影＋牽引性気管支拡張，蜂巣肺，小葉内網状影，気腫，粒状影の面積はCHP-UIPとIPF/UIPで差を認めず，のう胞のみが差を認めた(IPF/UIP群で多い)．8割の症例はCHP-UIPと正診されたが，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，気管支血管束優位の分布，すりガラス陰影の過剰，小粒状影の過多が挙げられた．一方，IPF/UIPの正診率は5割にとどまった．CHP-UIPの鑑別に有用な所見をロジスティック解析により検索したところ，小粒状影の過多が有意差を示した．本年度は以上の解析を完了し論文文化を進めた．

膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究 ～中間解析～

【背景】近年，確立した膠原病の診断基準を満たさないが膠原病との関連が疑われる間質性肺炎症例が注目されている．これらの患者群は，報告者によってundifferentiated connective tissue disease(UCTD)の肺病変，lung-dominant connective tissue disease(LD-CTD)，autoimmune-featured interstitial lung disease(AIF-ILD)などと呼ばれ，それぞれ異なる診断基準が提唱されている．しかし，これらの間質性肺炎の頻度や予後については十分解明されていない．

【目的】特発性間質性肺炎(IIPs)において，UCTD，LD-CTD，AIF-ILDなどの頻度や臨床像，予後の違いを明らかにする．

【対象と方法】2013年4月から新規にIIPsと診断された連続症例を登録し，多施設共同，前向き追跡調査を行う．診断時の関節症状や自己抗体などを網羅的に確認し，1年毎に経過を登録する．今回は2013年12月までの登録症例を対象として中間解析を行った．

【結果】全国37施設から研究協力の了解を得た．2013年4月から同年12月までにIIPs 38症例(男性29例，女性9例，平均年齢67.6才)が登録された．IIPsの内訳は，特発性肺線維症(IPF) 17例(44.8%: 組織診断5例，臨床診断12例)，nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) 2例(5.3%)，cryptogenic organizing pneumonia (COP) 3例(7.9%)，unclassifiable 1例(2.6%)，組織型不明 15例(39.5%)であった．38例のうち，UCTD-IPは14例(36.8%)，LD-CTDは14例(36.8%)，

AIF-ILDは8例(21.1%)においてそれぞれの診断基準を満たした．

【結論】新規IIPs症例の21.1～36.8%において膠原病との関連が疑われた．今後も引き続き症例登録および追跡調査を継続する予定である．

上葉肺線維症部会 上葉肺線維症の前向き調査 多施設共同コホート研究

慢性経過をたどる原因不明の肺線維症は通常両側下肺野に優勢な病変を作ることが多いが，上葉に主たる線維化病変が存在する“上葉線維症”は1960年代より散発的に報告されている．わが国では1992年網谷らにより上葉限局型肺線維症(pulmonary upper lobe fibrosis, PULF)の概念が発表され，それが徐々に浸透した．一方英語圏では，2004年にFrankelらがPULFと同様の概念をpleuroparenchymal fibroelastosis, PPFEと命名し，CHEST誌に発表した．現在，PULFとPPFEはほぼ同様の疾患とみなされ，国際的にpleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)という呼称に統一された．PPFEは，1)上葉に限局する症例(いわゆる網谷病)，2)上葉から隣接する葉に連続的に線維化が進展する例，3)上記の病変とは離れた下葉の胸膜下にUIP様の病変を有する症例などの“亜型”をどう扱うか，その異同をめぐって様々な見解がある．

PPFEは全世界的にみてもわが国からの報告が特に多い．わが国の症例の特徴を全国的に調査する試みがこれまでいくつかなされてきたが，いまだ全国規模の調査に基づくわが国発の論文は世に出ておらず，その貴重な知見を英語圏の国々に発信できていない．上葉肺線維症は稀な疾患であり，1施設で経験する症例はごく限られている．全国規模の前向き調査を行うことが望まれる．

研究の目的：PPFEの画像と呼吸機能を含めた進展型式と予後を明らかにする

研究方法：多施設共同コホート研究

(5) 診断の標準化

牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討(最終報告)

目的：様々な専門分野，経験，地域に属する医師を対象として，CT画像診断上の牽引性気管支拡張に対する認識を調査する．方法：びまん性肺疾患を

専門とする7人の医師の判定を基に、気管支拡張像を示すHRCT画像50例を、牽引性気管支拡張と判断できる程度により1～3の3段階で分類し(1=低確信度, 2=中確信度, 3=高確信度), これをReference Standardとした。様々な専門分野, 経験, 地域に属する医師48人を評価者として, 同一の画像を同様に分類し, 評価を依頼した。第1回読影実験では, Fleischner Societyの用語集の説明に基づき判定し, 第2回読影実験では, 付則(牽引性気管支拡張は間質性肺炎/肺線維症に対して限定して用いる事)を加えて判定した。評価者の判定とReference Standardの一致度を重み付き κ wで算出し, 評価者別に第1回と第2回読影実験の κ w値を, t検定を用い信頼区間95%で比較した。気道拡張の背景となる画像的特徴から, 対象画像50例を「非間質性肺病変」, 「慢性線維化性間質性肺炎」(網状影・蜂巢肺を背景とする間質性肺炎), 「急性・亜急性経過の間質性肺疾患」(網状影・蜂巢肺が目立たない間質性肺炎), 「判定困難例」に分類した。また評価者による3段階評価から算定した平均値と標準偏差値により, 各症例を以下のように分類した: 共通して牽引性気管支拡張と認識した症例(平均値 ≥ 2.5 , 標準偏差値 ≤ 0.7), 共通して牽引性気管支拡張を否定した症例(平均値 ≤ 1.5 , 標準偏差値 ≤ 0.7), 判定が多様な症例($1.5 < \text{平均値} < 2.5$, 標準偏差値 > 0.7), その他(上記いずれの症例別評価にも属さない症例)。それぞれの画像的特徴における症例別評価の分布を調べ, Fisherの正確確率検定により, 信頼区間95%で検定した。更に, 画像的特徴毎に, 第1回と第2回読影実験の間で症例別評価の分布差を調べ, McNemar検定を用いて, 信頼区間95%で検定した。結果: Reference Standardでは17例, 12例, 21例を低確信度例群, 中確信度例群, 高確信度例群に分類した。第1回よりも第2回読影実験で κ wが高値を示した評価者は41人(85%)で, 評価者全員分の κ w値はいずれも第2回読影実験で高い値を示し, 第1回と第2回読影実験の間で κ wに統計学的有意差を認めた。症例別評価では, 非間質性肺病変や慢性間質性肺炎を画像的特徴とする症例に対し, 牽引性気管支拡張を否定した症例と共通して牽引性気管支拡張と認識した症例が有意に分布していた。急性・亜急性経過の間質性肺疾患と判定困難例には判定が多様な症例が多く分布していた。非間質性肺病変を画像

的特徴とする症例のみに, 第1回と第2回読影実験の間で, 症例別評価の分布に有意差を認めた。結論: 牽引性気管支拡張は非間質性肺病変による気管支拡張とは異なる画像所見として容易に認識し得る。慢性線維化性間質性肺炎で見られる気道の拡張は, 牽引性気管支拡張像として共通認識が得られている。急性・亜急性経過の間質性肺疾患において, 牽引性気管支拡張の判定は様々であり, 共通認識は得られていない。

UIPの画像病理比較に関する研究

92年に西村らの詳細な検討がなされているが, NSIPの概念が確立された以降の研究は無く, またtemporal or special heterogeneityを検討したものも無い。そこで, IPF/UIPのCT像と病理組織像の対比を通し, 1. 顕微鏡的蜂巢肺, 2. 蜂巢肺, 3. 小葉・細葉辺縁性分布, 4空間的・時間的不均一さに対応する所見を検討した。顕微鏡的蜂巢肺に対応するCT像は, すりガラス影を背景にする, A.不規則な小葉内網状影, B.微細粒状影であった。蜂巢肺のう胞に由来から知られていたA.末梢気腔の拡張と周囲肺胞の線維化に伴う畳込みによりできたう胞(狭義の蜂巢肺)とB.牽引性気管支拡張の正接像に加え, C.内部に血管等既存構造から成る索状物を伴う気腫性のう胞の3種からなっていた。小葉・細葉性辺縁性分布に対応するCT像は, 西村らが報告した, A.小葉間隔壁の不整な肥厚, B.気管支血管束の不整な肥厚, C.胸膜の不整(1)に加えて, 小葉内の細静脈周囲の線維化を反映する, D.胸膜面から伸びる短い線状影, E.小葉内網状影も小葉・細葉性辺縁性分布に対応した。また小葉中心の細気管支・動脈は細葉辺縁の構造であり, F.小葉中心性粒状影も細葉辺縁の線維化ででき上がった。空間的・時間的不均一さに対応する所見としては, A.胸膜直下の正常部の介在, B.小葉内に正常を含む複数所見混在の2所見が, 空間的・時間的不均一さに対応していた。蜂巢肺のう胞に, 気腫性のう胞が混在していることと小葉中心性分岐粒状影をみた場合, 細気管支病変を想定するだけでなく, 細葉辺縁の線維化を反映しうることは, CT像読影の上で絶対に忘れてはならない事実である。

II. 臨床像に関する研究

KL-6/MUC1の分子特性が血清KL-6値に及ぼす影響 - 健常者での検討 -

血清KL-6値を規定する因子を検討する目的で、肺疾患を有さない健常者を対象に、MUC1遺伝子多型、及び血中KL-6の分子サイズを検討した。低分子のKL-6/MUC1を有する群(ジェノタイプAA群)では、血中KL-6/MUC1のバンドパターンは、低分子バンドのみ(L-alone)であったが、低分子に加えて中分子-高分子のKL-6/MUC1を有する群(ジェノタイプnon-AA群)では、血中バンドパターンはL-aloneに加えて中分子-高分子バンド(L/M, L/H)もしくは高分子バンドのみ(H-alone)を示し、高分子KL-6/MUC1が血中へ移行する(efflux)群と移行しない(non-efflux)群が存在することが示された。血清KL-6値をMUC1ジェノタイプと血清中KL-6/MUC1のバンドパターン(血中移行動態)を考慮して検討したところ、non-AA群の血清KL-6値はAA群よりも有意に高値であった。更に、KL-6/MUC1の血中移行動態を考慮した検討では、血中で高分子のKL-6/MUC1が検出する群で有意に血清KL-6値が高値であった。以上より、健常者における血清KL-6値は、遺伝的に高分子のKL-6/MUC1を有し、加えて高分子のKL-6/MUC1が血中に移行する群で高値を示すと考えられた。

鳥関連過敏性肺炎マウスモデルにおけるTh17の関与に関する研究

【背景】急性過敏性肺炎は、農夫肺の原因抗原でもある好熱性放線菌(*Saccharopolyspora rectivirgula*: SR)を使用したマウスモデルによる病態の解析が進んでおり、IFN- γ などのTh1系サイトカインだけでなく、IL-17などのTh17系サイトカインが病変形成に重要であることが、IL-17ノックアウトマウスや抗IL-17抗体などを使用して証明されている。今回、鳩糞抽出物(pigeon dropping extracts; PDE)を使用して鳥関連過敏性肺炎マウスモデルを作製し、Th17, Th1, Th2系サイトカインの評価及び、抗IL-17抗体を使用し、急性期におけるTh17系サイトカインの役割を検討した。

【方法】雌C57BL/6野生型マウスを用い、PDEの経気管噴霧により、鳥関連過敏性肺炎モデルを作製し、control群、PDE投与群、PDE/抗IL-17抗体投与

群の3群で、肺組織の病理組織学的評価、mRNA、BALF細胞分画について検討した。また、PDE群では、day 0-10にかけての経時的推移も検討した。

【結果】HE染色では、PDE投与群で炎症細胞の浸潤、リンパ球の集簇病変がみられた。同病変内にF4/80陽性細胞がみられ、病変形成にマクロファージの関与が考えられた。抗IL-17抗体群では、リンパ球集簇病変数の有意な減少が見られた。肺組織のmRNAは、PDE群で、*Il17a*, *Il17f*, *Il6*, *Il23a*, *Il10*, *IFN- γ* (*Ifng*), *TNF*(*Tnf*), *Il13*, *Il5*で、control群より有意に発現が増加していた。FCMによるBALF評価では、PDE群でSiglec-F^{high}, Ly-6G^{low}, SSC^{high}群(好酸球)とSiglec-F^{int}, Ly-6G^{high}, F4/80^{low}群(好中球)が多くみられた。Day 10において、control群では好酸球2.5 \pm 1.0%, 好中球0.4 \pm 0.2%であるのに対し、PDE群では、好酸球69.8 \pm 3.7%, 好中球7.4 \pm 1.1%であった。抗IL-17抗体群では、好中球分画で3.4 \pm 0.5%と有意に低下が見られた(p=0.0424)。また、PDE群における経時的評価では、好中球分画がday 2で40.4 \pm 3.9%と最大となり、その後減少傾向が見られた。一方、好酸球分画およびBALF総細胞数では、day 10まで増加傾向が継続して見られた。

【結論】PDEを使用した鳥関連過敏性肺炎を確立し、急性期初期に肺への好中球遊走が起きていること、急性期反応にIL-17が強く関与していることを確認した。

特発性肺線維症の急性増悪発症後におけるステロイドパルス療法後早期の予後についての検討

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪においてステロイドパルス療法を導入するが、明確な治療効果および効果予測因子は不明である。今回、retrospective chart studyとしてステロイドパルス療法後28日以内の予後について解析した。AE発症後の14日以内の死亡率は18.4%、そして28日以内の死亡率は31.6%で、28日時点で生存していても17例(65%)は人工呼吸器管理も含めて酸素療法の継続を必要としている症例であった。AE発症後はステロイドパルス療法後の早期においても予後不良で、早期治療効果がみとめられない症例が大半を占めていた。

上葉肺線維症の扁平胸郭に関する研究

扁平胸郭は上葉肺線維症における極めて特徴的な身体所見である。上葉肺線維症患者のCT所見を後ろ向きに調査し、扁平胸郭の時間的推移を検討した。その結果、初診時から胸郭が扁平な症例が多いが、線維化の進行とともに、胸郭の前後径と横径の比が有意に小さくなっていくこと、すなわち扁平胸郭が進行することを見いだした。また扁平胸郭は特発性上葉肺線維症で見いだされた所見であるが、今回の調査で二次性上葉肺線維症(肺移植後や放射線照射後など)においても後天的に扁平胸郭が進行することが明らかになった。

方法：我々がこれまで集積してきた病理組織学的にPPFEと診断された17症例の中から、胸部CTを1年以上の間隔で2回以上撮影している症例8例を選んだ。

縦隔条件で第6肋骨～胸椎レベルの水平断で骨性胸郭の最大横径(TDT)と最大前後径(APDT)を求めた。APDT/TDT比を各症例において2回のCT(1.87年～5.27年の間隔でCTが施行されている)で比較した。

結果と考察：8例の第1回めのAPDT/TDTは 0.593 ± 0.081 、第2回めのAPDT/TDTは 0.534 ± 0.053 ($p = 0.003$, paired *t*-test)であり、第2回めのAPDT/TDTが有意に低値であった。すなわち扁平胸郭が進行していた。また同時に測定したFVCもその間に急激に低下していた。

扁平胸郭は網谷が最初に報告して以来、わが国において認識されてきたPPFE/PULFにおける特徴的な身体所見である。従来扁平胸郭は発症以前から存在する先天異常ではないかとする考えがあった。肺気腫におけるビヤ樽胸郭が肺の過膨張にもとづく胸腔内圧の上昇に続発する骨性胸郭の変形であるように、線維化による上肺野の癒痕収縮は扁平胸郭という骨性胸郭の変形を起こしうることが明らかとなった。

上葉肺線維症の呼吸機能の推移に関する研究

17例の上葉肺線維症(PPFE)における呼吸機能を後ろ向きに調査した。

結果：初診時 予測値に対してFVCが80%未満の症例が11例、TLCが80%以下の症例が14例中8例であった。また予測値に対してDLcoが80%未満の

症例が13例中8例あった。しかし14例中10例の残気率(RV/TLC)が予測値に対して120%を超えていた。

呼吸機能の年次推移 FVCの変動を1年以上観察できた症例が15例あった。FVCの平均年間減少率は-14.5%であった。しかし、2例のFVCの減少曲線は極めて緩徐であり、他の13例の急峻な減少パターンと比較して違いが明らかであった。

考察：2012年Respiratory Investigationに9例の特発性PPFEの呼吸機能の特徴を報告したが、今回は新たに7例を追加し検討した。7例が加わったことにより、FVCの年間減少率が-20.3%から-14.5%とやや緩やかになったが、それでも10%を超える減少率であり、PPFEの進行はIPFとあまり変わらないようにみえる。

しかし、FVCの低下が長期間にわたり極めて緩徐な症例が2例あった。PPFEという稀な肺線維症においてもその臨床経過はheterogeneousであり、今後さらに症例を集積して検討する必要がある。

今回の検討で残気率が大きいことも確認された。上肺野の線維化は同部位の収縮と下葉の代償的過膨張を招来し、残気率の上昇をきたす。下肺野に線維化の主座があるIPFでは残気率はむしろ低下傾向であり、両者に大きな相違がある。線維化病巣の解剖学的占拠部位の相違が残気率の相違に反映した結果となった。

IPFと診断されている症例に上肺野の胸膜に接してPPFE様の病変を観察できることは稀ではない。また上肺野優位の線維化があっても下肺野胸膜下に網状影があることもよく経験することである。PPFEは稀な肺線維症ではないかもしれない。PPFEがIIPsの国際分類に登場したことにより、今後症例報告が増加することが予想される。

気腫合併肺線維症(CPFE)に於ける肺癌の組織型と部位の検討

CPFEは、喫煙者に発症する上肺を気腫化、下肺の肺線維化を特徴とする。この疾患は、肺高血圧と肺癌を高率に合併することでも知られる。CPFEに合併する肺癌は、肺気腫や肺線維症に合併する肺癌よりも予後が悪いことが報告されている。この様な背景を基にCPFEの肺癌について組織型、発症部位について画像と病理組織から詳細な検討を加えた。

対象は、274名の肺癌症例についてCPFEを含む背景呼吸器疾患別に解析したところCPFEは、36名(13%)を占め、肺気腫、間質性肺炎に比較して末梢型扁平上皮癌が多く、気腫化部位或いはその周辺から発生していることが明らかになった。またCPFE自体が扁平上皮癌の独立した危険因子にもなることも明らかになった。

特発性肺線維症患者における血清バイオマーカーの経時的変化の検討

【目的】特発性肺線維症 (IPF) 患者における血清バイオマーカーの経時的変化を解析し、病状評価に関する有用性を検討する。【方法】2004年1月～2013年9月に当院で診断されたIPF 92例を対象として、呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC< 10% (あるいは< 200ml) またはDLco< 15%である症例をslowly progressive群 (S群)、4週間以上1年未満の経過で呼吸機能検査の1年間の低下率がFVC≥ 10% (あるいは≥ 200ml) またはDLco≥ 15%である症例をrapidly progressive群 (R群) と定義し、診断時の患者背景、臨床症状、呼吸機能、治療、血清バイオマーカー値の経時的変化、急性増悪の有無、予後を検討した。【結果】S群 59例とR群 33例の患者背景のうち、初回SP-AはR群で高値だった。観察期間中に急性増悪を生じた症例はS群で13例 (22%) であつたのに対してR群で16例 (48%) と高率だった ($p = 0.014$)。S群、R群、急性増悪を認めた症例について、1年間のバイオマーカーの推移を検討した結果、S群では年間を通じて変化を認めなかった。一方、R群では、病状の進行を確認した時点 (基準日) から遡って6～12カ月前と1～6カ月前の平均値に有意差はなかったが、基準日とその1～6カ月前の平均値との比較ではS群に比して有意に上昇していた (1.15～1.22倍, $p = 0.014$)。また、急性増悪を生じた症例では、増悪時に、その1～6カ月前の平均値より有意な上昇 (1.22～1.48倍) を認め、その程度はS群と比較して大きかったが ($p = 0.001$)、R群とは有意差を認めなかった ($p = 0.63$)。急性増悪時の各バイオマーカーの変化率で判定したROC曲線について、AUCはKL-6が0.73 (95%CI: 0.61-0.85)、SP-Dが0.73 (95%CI: 0.60-0.86)、SP-Aが0.72 (95%CI: 0.59-0.84) であつた。観察開始日からの5年生存率は、R群 (34.4%) がS群 (59.2%) より不良

であつた ($p = 0.039$)。【結語】IPF患者の血清バイオマーカーは、S群とR群で推移が異なり、それぞれの病勢を反映し、R群では病状悪化を確認する1～6カ月前から上昇傾向を示した。また、両群ともに急性増悪時により大きな上昇を認めた。血清バイオマーカーの経時的変化はIPFの病状評価に有用である可能性が示唆された。

特発性肺線維症 (IPF) における肺病変先行型膠原病関連間質性肺炎 (CVD-IP)

間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) は膠原病 (collagen vascular disease: CVD) の合併症として良く知られ、CVDの診断に先立ってIPが診断されることも少なくない。このような肺病変先行型の膠原病関連間質性肺炎 (interstitial pneumonia associated with collagen vascular disease; CVD-IP) は特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の10-20%に潜在していると報告されており、IP診断時には既存のCVD診断基準を満たしていないために多くはIIPsと診断されている。IIPsにおいて、非特異的間質性肺炎 (non-specific interstitial pneumonia; NSIP) は以前より自己免疫性疾患との関連が報告されており、特発性NSIPの診断後にCVDが発症する報告が多い。しかしながら、特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) 診断後にCVDが顕在化した報告例は少ない。本研究では、IPF 111例を対象に、IPF診断がCVD発症より6ヶ月以上先立った症例を肺病変先行型CVD-IPと定義し、その頻度や臨床像をレトロスペクティブに検討した。さらに、IPF診断時におけるCVD発症の予測因子についても解析を行った。結果は、肺病変先行例は10例(9%)であり、発症したCVDの内訳は、関節リウマチ (rheumatoid arthritis; RA) 4例、顕微鏡的多発血管炎 (microscopic polyangiitis; MPA) 4例、強皮症 (systemic sclerosis; SSc) 1例、オーバーラップ (overlap) 症候群 [SSc/シェーグレン症候群 (SjS)] 1例であつた。平均先行期間は3.9年であり、累積発症率は1年 0.91%、5年 9.85%、10年 15.5% であつた。肺病変先行型CVD-IPはIPFと比較して若年女性が多く、予後良好であつた。IPF診断時においてはCVD関連症状・所見や自己抗体陽性率ともに、IPFと肺病変先行型CVD-IPとの間で統計学的な有意差は認められなかった。Cox比例ハザードモデルにより、IPFにおけるCVD発症の

有意な危険因子は、女性(ハザード比3.333, 95%信頼区画0.732-6.441, $P<0.01$), 病理組織所見の胚中心を伴うリンパ濾胞の存在(ハザード比3.367, 95%信頼区画1.503-7.434, $P<0.01$)であることが明らかとなった。IPFの一部には少なからず肺病変先行型CVD-IPが潜在しており、その予後は良好な可能性がある。IPFを診療する際には、特にRA, MPAなどのCVD発症に注意しながら経過観察する必要がある。

間質性肺炎における血清KL-6値の季節変動に関する研究

【背景】間質性肺炎の血清マーカーであるKL-6値の測定は、間質性肺疾患の存在診断、治療効果判定、および一部は予後判定に有用である。しかしながら、KL-6には各種間質性肺疾患における疾患特異性は乏しく、鑑別診断における有用性は限られる。一方、過敏性肺炎の様に、原因抗原暴露により肺病変が悪化し、血清KL-6値が季節性に変動する疾患も経験されるが、各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動に関しては不明である。【目的】各種間質性肺炎における血清KL-6値の季節性変動の有無を明らかにする。【方法】2009年4月から2013年11月までに、当院に通院歴又は入院歴のある間質性肺炎(特発性肺線維症(IPF), 非特異性間質性肺炎(NSIP), 膠原病関連間質性肺炎(CVD-IP), 過敏性肺炎(HP), 気腫合併肺線維症(CPFE))患者の中で、血清KL-6値が半年以上の間に4回以上測定され、少なくとも各季節1回以上測定されている患者を対象に、疾患情報、夏季(6月～9月)と冬季(11月～2月)の血清KL-6値を電子カルテより抽出し、血清KL-6値の季節性変動を後ろ向きに検討した。【結果】血清KL-6値は、IPFよりCVD-IP, CPFEで有意に低かった。全経過中の血清KL-6値の変動は、CVD-IP, CPFEに比較して、NSIP, 住居関連HP, 鳥関連HPで有意に大きかった。住居関連HPと鳥関連HPでは、夏季と冬季の間で血清KL-6値の有意な季節性変動が見られた。他の間質性肺炎と比較して、鳥関連HPでは血清KL-6値が冬季に有意に増加し、住居関連HPでは、血清KL-6値は夏季に有意に増加していた。【結論】間質性肺炎の治療中もしくは経過観察中に、血清KL-6値の季節性変動が大きい症例では、過敏性肺炎の可能性を考慮する必要がある。

Ⅲ. 基礎的研究

上皮間葉転換(Epithelial Mesenchymal Transition)を標的とした特発性肺線維症治療の試み

特発性肺線維症(IPF)は肺において高度の線維化が進行し、確立した治療法がない難治性疾患である。近年、肺線維化において、上皮間葉転換(Epithelial Mesenchymal Transition; EMT)の重要性が示唆されている。我々は抗アレルギー薬であるTranilastに着目し、EMT阻害及び肺線維化の抑制効果を検討した。マウスへのBleomycin経静脈的投与により肺線維症モデルを作成し、Tranilast経口投与による肺線維化の抑制効果を病理学的に評価、肺含有コラーゲン量を確認したところTranilastは線維化やコラーゲン増加を抑制し、免疫組織染色におけるFibronectinの発現も抑制した。一方、ヒト肺上皮細胞株であるA549をTGF β 2で刺激しEMTを誘導した。更にTranilastを添加、48時間後にmRNA及びタンパクを抽出し、EMT阻害効果を上皮系、間葉系マーカーを用いて検討した。TranilastはA549細胞においてTGF β 2誘導性EMTによる上皮系マーカーであるE-cadherinの発現消失を改善し、間葉系マーカーであるN-cadherinの発現、細胞外マトリックスの産生増加、TGF2誘導性Smad2,3のリン酸化を抑制した。またWound Healing Assayで細胞遊走能の検討を行いTranilastによる抑制を確認した。TranilastはTGF β 2誘導性のEMTに伴う細胞外マトリックス産生を抑制することより、IPF治療に有用である可能性が示唆された。

インパルスオシレーション法(IOS)を用いた特発性肺線維症(IPF)の臨床的評価に関する研究

【目的】非侵襲的で短時間に行えるImpulse oscillation system(IOS)によって示される特発性肺線維症(IPF)の特徴を明らかにし、IOSがIPFの臨床的評価に応用可能かどうかを検討した。

【方法】2010年5月から2012年9月までに当科を受診し呼吸機能検査とIOSを実施したIPF患者35例、COPD患者40例、健常者27例を研究対象とした。IOSではレジスタンスとリアクタンスが測定できる。5Hzにおけるレジスタンス(Resistance at 5Hz: R5)は全気道抵抗、20Hzにおけるレジスタンス(Resistance at 20Hz: R20)は中枢気道抵抗を表わすと考えられている。5Hzにおけるリアクタンス