

色は、線維化内の病変部位の同定に役立つ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的の場合、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陽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。

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 TGFβ 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 TGFβ 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

究から明らかとなっている。PFDの抗アポトーシス作用について検討はほとんどされていないため、肺上皮細胞に対する抗アポトーシス作用について検討した。

方法：マウス肺胞上皮細胞LA4にアポトーシス誘導刺激としてH₂O₂あるいはLPSを投与した。同時にPFDを添加してアポトーシスの程度をflow cytometryで評価した。また細胞内アポトーシス関連因子の発現をWestern blot法で検討した。

結果：H₂O₂刺激によるアポトーシス細胞数の増加を、PFDは抑制した。その際、細胞内のBaxとcytochrome cの蛋白発現は減少し、caspase-3の活性化は抑制された。PFDはLPSによるアポトーシス細胞数も濃度依存性に抑制した。PFDは細胞内のcaspase-8とcaspase-3の活性化を抑制した。

結論：PFDは肺胞上皮細胞のアポトーシスを抑制する作用を持つことが示唆された。酸化ストレス誘導性アポトーシスの抑制にはPFDのもつ抗酸化作用がかかわっていると思われるが、LPS誘導性アポトーシスを抑制していることから、PFDはレセプター系シグナルになんらかの作用を及ぼしていることが示唆され、今後の検討課題である。

in vitroでのLiver X Receptor (LXR) アゴニストの抗線維化作用

Liver X Receptors (LXRs)は、酸化コレステロールを生体内リガンドとする核内受容体であり、近年、代謝調節に加えて抗炎症調節に関与する事が示されている。LXR- α と類似した組織内分布を示すPeroxisome Proliferator-Activated Receptor (PPAR)- γ は、抗炎症に加えて、その抗線維化作用が注目されており、PPAR- γ とLXR- α の相違点の解明は、新たな治療法開発につながる可能性がある。そこで本年度は、ヒト胎児肺線維芽細胞株(MRC-5)を用いて、*in vitro*でのLXRアゴニストの抗線維化作用につき検討した。

合成LXRアゴニストT0901317、生理的LXRアゴニスト22(R)-hydroxycholesterolの付加は、TGF- β による線維芽細胞から筋線維芽細胞への分化を抑制した。この時、SMAD2、SMAD3のリン酸化は抑制しなかった。また、不可逆的PPAR- γ アンタゴニストGW9662の付加は、この抑制効果に影響を与えなかった。以上の結果から、*in vitro*で、LXRアゴニ

ストは、SMAD、PPAR- γ を介さない経路で抗線維化作用を示す事が示された。

特発性間質性肺炎における血管内皮機能に関する検討

【要旨】

背景：近年の複数の疫学研究の結果から、間質性肺炎の患者において心血管系の疾患のリスクが上昇し、呼吸不全に続く死因の上位を占めることが指摘されている。血管内皮は一酸化窒素をはじめとする多くの生理活性物質を産生して血管の恒常性を維持していることが知られ、動脈硬化はその機能障害を端緒として発症すると考えられている。間質性肺炎の患者においても心血管疾患発症に先行して血管内皮障害が生じている可能性があるが、他の動脈硬化危険因子との関係も含め明らかになっていない。

目的：間質性肺炎患者の体循環系の血管内皮機能とその関連因子を調査する。

対象と方法：心筋梗塞や脳梗塞などの心血管疾患の既往のない特発性間質性肺炎39症例(男/女=25/14、平均年齢65歳)および健常者30例(男/女=20/10、平均年齢63歳)の血管内皮機能をEndo-PAT (Itamar Medical)を用いて測定し、呼吸機能や6分間歩行検査などの疾患重症度や、糖尿病、脂質代謝異常など他の動脈硬化危険因子との関係を回帰分析を用いて検討した。ステロイド治療や酸素投与を受けている症例は除外した。

結果：間質性肺炎患者では健常者に比べて血管充血反応指数(reactive hyperemia index: RHI)が有意に低値であった。脂質、糖代謝に関しては、総コレステロール、トリグリセリド値やHbA1c、血糖に差を認めないものの、間質性肺炎患者ではHDLが有意に低値で、LDLが有意に高値であった。間質性肺炎患者において、RHIは一酸化炭素肺拡散能、肺動脈血酸素分圧較差、6分間歩行距離および歩行後SpO₂と有意な正の相関を、血中可溶性細胞間接着分子-1、血管細胞接着分子-1濃度と負の相関を認めた。しかし一方、血圧や血清脂質、糖尿病の指標とは有意な関係を認めなかった。

結論：間質性肺炎患者では血管内皮障害を認め、原疾患の進行に伴う低酸素血症などにより誘導されている可能性がある。

BetaglycanはTGF- β の作用抑制を介し肺線維化を抑制する

Betaglycanはコア蛋白や側鎖を介してTGF- β と結合するヘパラン硫酸/コンドロイチン硫酸プロテオグリカンであり、TGF- β type III receptorとも呼ばれている。細胞表面に発現するが、sheddingを受け可溶性としても存在し、TGF- β の作用を調整していることから肺線維化病態への関与が示唆されるが、その詳細は不明である。そこで、肺線維化におけるbetaglycanの役割を検討するために、まず肺線維芽細胞株WI-38とMRC-5におけるTGF- β 刺激後のtype I collagen, α -SMAの発現やSmad3リン酸化への効果をrecombinant betaglycan co-incubationの有無、siRNAによるbetaglycan knockdownの有無により検討した。また、TGF- β 刺激後の肺線維芽細胞におけるbetaglycanの発現を検討し、更に特発性肺線維症(IPF)患者の血清betaglycan濃度を健常者と比較検討した。肺線維芽細胞WI-38, MRC-5においてTGF- β 刺激によるtype I collagen, α -SMA mRNAの発現亢進とSmad3リン酸化亢進は、recombinant betaglycanとTGF- β のco-incubationにより抑制され、siRNAによるbetaglycanのknockdownにより増強された。また、TGF- β 刺激はbetaglycan mRNAの発現を著明に低下させた。更に、IPF患者では健常者と比較し血清betaglycanが著明に低値であった。以上の結果より、betaglycanはTGF- β の作用抑制を介し肺線維化を抑制し、IPFの病態に関与している可能性が示唆される。

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に関する研究

【背景】IPF急性増悪の原因としてステロイドの減量や、手術、BALなどの検査手技、ゲフィチニチブ、エルロチニブ等の肺癌分子標的薬、インターフェロンなど原因が推定できる場合もあるが、IPF急性増悪の原因を確定することは困難なことが多い。定義では明らかな肺感染症は除外されるとなっているが、いわゆる風邪症候群などの上気道ウイルス感染が種々の呼吸器疾患増悪のトリガーとなっていると考えられ、IPFの急性増悪時にも上気道感染の先行する例がみられるが実態は明らかでない。これまでウイルスの検出は、血清抗体価の測定によっ

て検討されてきたが、近年、少量の検体から複数のウイルスを検出できるMultiplex PCR法が開発されている。

【目的】Multiplex PCR法を用いてIPF急性増悪時の呼吸器感染ウイルスの検出頻度を調査し、喘息発作、COPD急性増悪などとの頻度を比較検討した。

【方法】IPF急性増悪、喘息発作、COPD急性増悪、肺炎によって救急外来受診もしくは入院となった98例に対し鼻咽頭粘液をスワブで採取した。Extragen IIでDNA/RNAを抽出したのち、Seeplex RV15 OneStep ACE Detection (Seegene) で一般的な呼吸器感染ウイルスを検索した。

【結果】全検討症例98例中、ウイルスが検出できたのは24例(24.5%)であった。IPF急性増悪群12例中1例(8.3%)でRSAウイルスを検出した。喘息発作群において38例中9例(23.7%)であり、COPD群では16例中6例(37.5%)であった。また肺炎群は31例中8例(25.8%)であった。

【考察】今回の結果では、IPF急性増悪における一般的な呼吸器感染ウイルス検出頻度は他群と比較し高くはなかった。今後、さらに症例を集積し、その他のウイルスの関与など検討が必要である。

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

(背景) 特発性肺線維症(IPF: Idiopathic pulmonary fibrosis)に対する世界初の抗線維化治療薬であるpirfenidoneに関してはさまざまな研究がなされているがその作用機序には未だ不明な点も多い。cyclosporineのIPFに対する報告は少ないものの、私たちはこれまでに人胎児肺由来の筋線維芽細胞に対するcyclosporineによる直接的な抗線維化作用を示しており、臨床においてもcyclosporineを投与して線維化病態が安定するIPF患者を経験している。さらに両剤を併用することで線維化が安定した患者も経験しており、併用にて効果が高まる可能性があると考えている。

(目的) 筋線維芽細胞におけるpirfenidoneとcyclosporineによる抗線維化作用機序を比較し、さらに臨床にて併用することの意義を基礎的に確認する。

(結果) 人胎児肺由来筋線維芽細胞をTGF- β 1にて刺激し、筋線維芽細胞に分化することで発現する α -SMAやcollagen産生がpirfenidoneにて抑制される

ことを示した。さらにその際に変化を示すTGF- β 下流遺伝子発現産物に、cyclosporineによるものと異なるものがあることを示した。pirfenidoneとcyclosporineを併用することで、それぞれの単独使用よりも低い濃度で高い線維化抑制効果を得ることができた。

(考察)異なる作用機序の薬剤を併用することで、各々の副作用の発現を抑制しつつ抗線維化効果を高め、なおかつ副作用を軽減できる可能性があると考えられた。

Fibrocyteの肺線維芽細胞に対する作用の検討

【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る。Fibrocyteの肺線維芽細胞に対する役割を中心に検討した。【方法】Fibrocyte培養上清中の増殖因子濃度をELISA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。【結果】分離された細胞がフローサイトメトリーにてCD3, CD19, CD14陰性でCD45, CXCR4, CCR7, コラーゲン1陽性であることを確認した。また免疫染色にて紡錘型の形態を示し、CD45, コラーゲン1ともに陽性であり、fibrocyteが分離されていることを証明した。ヒトfibrocyte培養上清中の各種増殖因子濃度をELISA法にて測定したところfibrocyte培養時間依存性にTGF- β 1, FGF-2, PDGF-BBの発現亢進がみとめられた。またヒト肺線維芽細胞は、fibrocyteとの共培養によりfibrocyte濃度(個数)依存性に増殖反応を示した。その増殖反応はPDGF-BBならびにFGF-2の阻害抗体添加により有意に抑制された。一方で肺線維芽細胞との共培養によってもfibrocyteは増殖反応を示さないことが分かった。またfibrocyteの増殖能は肺線維芽細胞と比較すると非常に低いことが示された。Fibrocyte培養上清刺激肺線維芽細胞にて α -SMA, コラーゲン1の発現の亢進が確認された。Fibrocyte培養上清刺激による α -SMA発現がTGF- β 1ならびにFGF-2の阻害抗体添加により抑制された。【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で肺線維化促進に関わっている可能性が示唆された。

B.サルコイドーシス

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

サルコイドーシスにおけるアクネ菌病因説を確定するためには患者特異的にIV型アレルギー反応を誘導しうる本菌由来の責任抗原を同定する必要があるが、抗原検索法として知られている患者血清を用いたライブラリースクリーニング法は、細胞性免疫反応にのみ疾患特異性がある場合には限界がある。

そこで本研究では、細胞性免疫反応を指標とした新たな抗原スクリーニング法を確立し、本症の責任抗原を同定することを目的とした。このスクリーニング法では患者由来の細胞を大量に必要とするため、アクネ菌感作マウスリンパ球を用いて抗原候補タンパクを選別後、ヒトリンパ球に移行する2段階スクリーニングを行うこととした。

本目的のためにアクネ菌の分泌発現系ゲノムライブラリーを作製した。ライブラリーを形質転換した枯草菌株クローンの培養上清をアクネ菌感作マウス及び未感作マウスのリンパ球に直接添加し、リンパ球刺激試験(LST)を行った。アクネ菌感作マウスのstimulation index (SI)が2.0以上であり、かつ未感作マウスとのSIの比が2倍以上であったクローンを陽性とし、陽性クローンについては挿入遺伝子を解析するとともに培養上清中の分泌タンパクの発現をSDS-PAGEにて確認した。LST陽性クローンは30クローンであったが、そのうち分泌タンパクの発現が確認できたのは1クローンであった。この1クローンの挿入配列がコードしていた「糖エネルギー輸送システムマンノース特異的IIB複合体」の全長リコンビナントタンパクを作製し、健康人末梢血単核球でLSTを行ったところ、3例中2例でSIが2.0以上であった。

分泌発現系ライブラリーを用いた本スクリーニング法は、細胞性免疫反応を検討するスクリーニングに有用であると考えられる。今後本検討で得られた感作抗原候補タンパクのサルコイドーシス患者における免疫反応性を確認するとともに、スクリーニングも継続し、最終的に本症患者特異的に強い細胞性免疫

反応を誘導する責任抗原を同定したい。

びまん性肺疾患サルコイドーシスに関する調査研究

サルコイドーシスにおけるアクネ菌病因説を確定するためには、患者特異的に細胞性免疫反応を誘導しうる本菌由来の責任抗原を同定する必要がある。本研究では、細胞性免疫反応を直接の指標として本症の責任抗原を検索する目的で、分泌発現系アクネ菌DNAライブラリーを用いたリンパ球刺激試験によるスクリーニング法の開発を目指した。スクリーニングには患者細胞の代わりにアクネ菌感作および未感作マウスのリンパ節細胞を用い、リンパ球刺激試験によって細胞性免疫反応における感作抗原候補を選別した。本検討で得られた感作抗原候補タンパクのうち、1種類に関してはリコンビナントタンパクを作製し健常人における免疫反応性を検討したところ、3例中2例で細胞性免疫反応が誘導された。今後もマウス由来の細胞で候補タンパクを選別し、その中から本症患者特異的に強い細胞性免疫反応を誘導する責任抗原を同定する予定である。

プール試料を用いたサルコイドーシスGWASのfine mapping

近年アレイ技術によるゲノム関連解析(GWAS)が、疾患感受性遺伝子検索の標準的手法となりつつある。今回我々はプール試料を用いて、サルコイドーシスのGWASを試みた。対象は健常者127名、サルコイドーシス患者162名。それぞれの個人由来DNAを各群の中で等量用い、プール試料を作製した。アレイは、Illumina社のHuman610-Quad v1.0 DNA Analysis BeadChipを用いた。アレイの蛍光強度から推定した発症オッズ比が2以上を示し、その近傍に既知遺伝子が存在するものは158個であった。その中でもサルコイドーシスの病態に照らして関連があると思われる12SNPについて、個別タイピングを実施した。その結果、第6染色体のDQA1近傍のrs7755224が、遺伝子型(共優性仮定)で 5.0×10^{-4} 、アレル頻度で 4.3×10^{-5} の統計学的危険率で、サルコイドーシスの発症と有意な相関を示した。他施設の多数試料で確認検討を行ったところ、十分にGWASレベルの有意水準に達した。部分的fine mappingではrs7755224より小さな危険率を示したSNPは無かった。今回の結果は既報の候補遺伝子解

析と大筋において符合しており、本方法は一定の信頼性があると言える。したがってGWASの第一段階スクリーニング法として、有用である。

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、閉塞性細気管支炎において、2004年に引き続き、第2回全国調査研究を実施した。その結果、2004年から2011年の期間において、病理学的に確定診断された症例が93例、臨床診断例が384例の報告があり、閉塞性細気管支炎症例の増加と、本疾患に対する疾患認識が向上してきている事が示された。

びまん性汎細気管支炎に関連するムチンの遺伝子多型の検討

びまん性汎細気管支炎(DPB, diffuse panbronchiolitis)は、東アジア系集団にみられるHLA class I関連疾患である。6番染色体HLA領域のDPB疾患感受性候補領域の中には、我々がクローニングした2つの新規ムチン様遺伝子PBMUCL1 (MUC22)、PBMUCL2 (Hijikata *et al.* Hum Genet 2011)と、DPCR1, MUC21のあわせて4つのムチン(様)遺伝子がクラスターを形成している。PBMUCL1 (MUC22)には、DPBと関連する遺伝的多型が複数存在し、その一部はヨーロッパ系集団ではみられない多型であった。また、11番染色体のムチン遺伝子クラスターの中の、気道の主要な分泌型ムチンMUC5Bのプロモーター領域に、我々はDPB抵抗性に関連する2塩基欠失多型を見いだしている(Kamio *et al.* AJRCCM 2005)。一方、ヨーロッパ系集団において、MUC5Bプロモーター領域に、肺線維症と関連する別の遺伝的多型が報告された(Seibold *et al.* NEJM 2011)。今年度、我々はMUC5Bの遺伝的多型のDPB関連解析、ハプロタイプ解析を行い、ヨーロッパ系集団での頻度との比較を行った。その結果、MUC5B領域の遺伝的多型のうち、DPBと有意に関連するものが複数見いだ

されたが、一番強い関連を有するのは2塩基欠失多型で、Seiboldらの報告した肺線維症関連アリルは日本人では認められなかった。また、多型のアリル頻度、ハプロタイプ構造及びその頻度ともに、日本人とヨーロッパ系集団では大きく異なることがわかった。アジア人のDPB疾患感受性、抵抗性に関わる遺伝的多型は、アジア人固有のものである可能性が示唆された。

〈評 価〉

特発性間質性肺炎については、本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ついて班全体として横断的に研究に取り組んだ。これまでと同様、班内に横断的組織として今年度は11の部会を設置して、各部会において班員・協力者の横断的共同研究を活発に行った。

これらの結果、疫学的研究のさらなる前進、ピルフェニドンの使用法、PMX研究の推進、患者会の創設に向けた準備、診断の標準化(画像と病理)、合併肺癌の治療法策定などが大きく進行した。

また、サルコイドーシスに関しては、大規模な疫学調査を北海道で開始したこと、難治例の治療に実際に役立つ「症例集」の発行という成果をあげることができた。BO・DPB部門ではBOの疫学調査をスタートさせることができた。

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)

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、患者会の必要性和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つための「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 ± 230 mLで、治療開始1年目では -30 ± 224 mL、1年目からの1年間(2年後)では -158 ± 258 mL、2年目からの1年間(3年後)では -201 ± 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の確診度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/m²/2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。