

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tRNA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、SpO2 97%, 両側下背部にfine crackleを聴取、KL-6 865U/ml, SP-D 176ng/ml, %VC 113.0%, FEV1.0% 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。蜂巢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流量画像を作成し、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 (または観察打ち) 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、放射線学的に特異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PaCO₂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

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(C₀)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。ネオオーラル4mg/kg/日を朝食前に経口投与し、投与2時間

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、呼吸機能が予後と関連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癒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い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とし、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ァ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例および健常人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・健常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。

健常対照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±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±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、メソ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・考察】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料としての「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。

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断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られる。

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、ノグ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—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，前向きな追跡調査を行う．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 \geq 2.5, 標準偏差値 \leq 0.7), 共通して牽引性気管支拡張を否定した症例(平均値 \leq 1.5, 標準偏差値 \leq 0.7), 判定が多様な症例(1.5<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のう胞(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。