

図1 ヨーロッパ系集団 (n=50) と日本人健康者 (n=98) における *PBMUCL1* exon 3 VNTR のアレル頻度 (exon 3 の塩基対数, del 欠失, ins 挿入)

表1 日本人 (健康人, DPB 患者) とヨーロッパ系集団で推定されるハプロタイプとその頻度 (5% 以上推定されるものを示す. * で示すものは, 各集団に特異的にみられるハプロタイプである.)

European haplotypes	T57S	T71A	R109G	V120G	I128V	VNTR	N1687D	N1712D	(n=50)	
1	*	A	A	G	G	A	4,599bp	A	A	0.167
2		A	A	G	G	G	4,599bp	G	G	0.139
3		A	A	A	G	A	3,735bp	G	G	0.120
4		A	A	G	G	A	4,599bp	G	G	0.117
5	*	T	A	A	G	A	4,599bp	A	A	0.097

Japanese haplotypes	Control (n=98)	DPB (n=108)									
H1	*	A	A	G	G	4,599bp	G	G	0.230	0.176	
H2	*	T	A	A	T	A	4,596bp	A	A	0.161	0.200
H3		A	A	G	G	G	4,599bp	G	G	0.118	0.073
H4	*	A	G	G	G	A	2,709bp	G	G	0.072	0.032
H5		A	A	G	G	A	4,599bp	G	G	0.073	0.083
H6	*	A	A	A	G	A	4,599bp	G	G	0.062	0.061
H7		A	A	A	G	A	3,735bp	G	G	0.056	0.039
H8	*	A	A	A	G	A	4,598bp	G	A	0.056	0.092

た exon 3 中央部分が大きく欠失するものは, ヨーロッパ系では頻度が低かった. VNTR 多型は人種特異的に分布することが示唆された.

(2) ハプロタイプ構造解析

アジア系集団とヨーロッパ系集団で上記のようにアレル頻度が大きく異なる VNTR 多型と, その他の非同義置換を伴う SNP とあわせ, ハプロタイプ構造とその頻度を検討した. その結果, 表1に示すように, 日本人とヨーロッパ人では推定されるハプロタイプとその頻度が大きく異なっていた.

特に, 日本人の疾患感受性の多型と関連するハプロタイプ H2, 疾患抵抗性の多型と関連する H4 とともにヨーロッパ系集団では認められなかった.

(3) 初代培養ヒト気道上皮細胞における *PBMUCL1* mRNA 発現量の検討

手術検体から単離培養した初代培養気道上皮細胞 (n=30) の *PBMUCL1* mRNA 発現量を poly(I:C) で 24 時間刺激時, 非刺激時で検討した. すべての検体で,

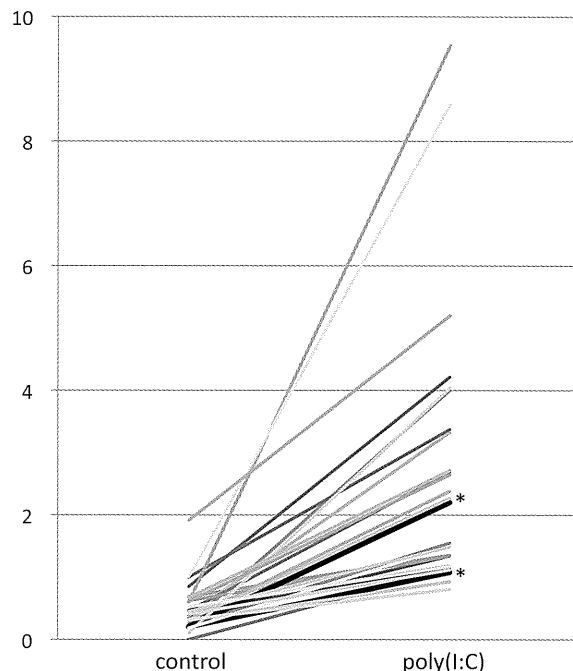


図2 初代培養ヒト気道上皮細胞 (n=30) における *PBMUCL1* mRNA 発現量 (図中の太線*は, 30 検体のうち, HLA-B*54:01 を有する 2 検体の発現量を示す.)

刺激時に発現量の増加が認められた. 非刺激時と poly(I:C) 刺激時の発現量の比は, 検体により 2 倍程度から 40 倍近くまでと大きな違いがあった (図2).

各検体由来のゲノム DNA を用いて VNTR 等の遺伝的多型をタイピングしたが, 日本人に特異的な多型またはハプロタイプを有する細胞と, 日本人とヨーロッパ系集団と共通の多型あるいはハプロタイプを有する細胞とで発現量に違いは認められなかった. 図2には, 例として, DPB と最も強い関連を示す HLA-B*5401 を有する 2 検体での発現量を示す.

D. 考案

DPB 疾患感受性候補領域内に新しくクローニングしたムチン遺伝子 *PBMUCL1* (*MUC22*) は, HLA 領域に存在しており, その遺伝的多型には HLA 型と連鎖不平衡状態にあるものもあり, 人種特異性があることが想定されるが, 今年度の我々の検討で, アジア人とヨーロッパ人で多型およびハプロタイプ頻度が大きく異なることがわかった.

PBMUCL1 は, 免疫組織染色によって, 健康肺では弱くしか染まらないが, DPB 患者では肥厚した粘膜下腺細胞で強く染まり, また, 遺伝子発現は

poly(I:C)で強く誘導され、何らかの誘導性のメカニズムがDPBにおいて役割を持っているのではないかと考えられる。今年度、日本人の手術検体由来の初代培養ヒト気道上皮細胞30検体を用いた、非刺激時とpoly(I:C)刺激時の*PBMUCL1* mRNA発現量では、日本人特異的なハプロタイプを有する検体での発現量は特に差異がなかった。この遺伝子は、2つの転写開始点を有し、また、中央のエクソンがリピート配列のため、exon4～exon5にリアルタイムPCR用プライマーを設計したため、今回の検討では、*PBMUCL1* mRNA発現量を全体でとらえている。しかし、関連解析で疾患感受性に最も関連したSNPはイントロン2に存在していたため、今後、全体量とあわせ、スプライシングのパターンの違いなどの質的な差異の検討も必要であると考えられた。

E. 結論

DPB疾患感受性候補領域にある*PBMUCL1*の遺伝

的多型を、日本人とヨーロッパ系集団で比較したところ、多型の頻度、推定ハプロタイプ頻度ともに、人種間で大きく異なっていた。遺伝子発現量は、多型やハプロタイプによりあまり変わらず、疾患に関連する多型の機能的役割については、さらに検討が必要である。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kudoh S, Keicho N. Diffuse panbronchiolitis. Clin Chest Med. 2012;33 (2):297-305.

Asano K, Tryka E, Cho JS, Keicho N. Macrolide therapy in chronic inflammatory diseases. Mediators Inflamm. 2012;2012: 692352.

H. 知的財産権の出願・登録状況

【平成25年度】

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 *SFTA2* のヒト気道上皮細胞における発現の検討

慶長 直人^{1*} 土方美奈子¹ 松下 育美¹ 伊藤 秀幸²
本間 栄^{3**} 田口 善夫^{4*} 吾妻安良太^{5**} 工藤 翔二⁶

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。第6番染色体 HLA 領域、*HLA-B* 遺伝子座と *HLA-A* 遺伝子座の間にある 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つの新規遺伝子 *PBMUCL1* (*MUC22*), *PBMUCL2* に *DPCR1*, *MUC21* を加えた4つのムチン・ムチン様遺伝子が局在し、クラスターを形成している。これらのムチン遺伝子クラスター領域の *HLA-A* 側に、肺組織に特異的なサーファクタント蛋白である surfactant associated 2 遺伝子 *SFTA2* が最近新たに見いだされた。初代培養ヒト気道上皮 (HBE) 細胞で *SFTA2* 遺伝子発現を real-time RT/PCR で検討したところその遺伝子発現が検出されたが、気相液相培養による再分化状態で発現増加はみられなかった。初代培養 HBE 細胞に各種炎症刺激を加えたとき、インターフェロン γ 添加で約2倍の発現誘導がみられ、 α デフェンシンと IL-13 の添加により発現低下が認められた。*SFTA2* 領域の遺伝的多型とその頻度を DPB 患者と日本人健常コントロールで検討したが、DPB と有意に関連する多型はみられなかった。これは、*HLA-B*5401* を有するハプロタイプが組み換えにより2つの主要な疾患感受性 HLA ハプロタイプである *HLA-B*5401-A*1101* と *HLA-B*5401-A*2402* に分かれたという仮説に基づくと、*SFTA2* 遺伝子座はその組み替え点より *HLA-A* 側に位置することから疾患と関連していない点を説明することは可能である。しかし、*SFTA2* の遺伝的多型にはアジア人特異的なものも多くみられ、特にプロモーター領域の600塩基の中には10個の遺伝的多型が集中して存在しており、疾患との関連やその意義については、さらに今後の検討が必要と考えられる。

¹ 公益財団法人結核予防会 結核研究所 生体防御部

² 独立行政法人国立国際医療研究センター病院
呼吸器外科

³ 東邦大学 呼吸器内科

⁴ 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

⁵ 日本医科大学 内科学(呼吸器・感染・腫瘍部門)

⁶ 複十字病院

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

A. 研究目的

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 (OMIM; Online Mendelian Inheritance in Man %604809). 日本人では HLA-B54 との関連が非常に強いことが複数の報告で確認されているのに対し、韓国人では HLA-B54 との関連はなく、HLA-A11 との関連が強いとされた。このことから、HLA そのものが DPB に関連しているのではなく、*HLA-B* 遺伝子座と *HLA-A* 遺伝子座の間に DPB の疾患感受性遺伝子が存在するという仮説に基づき、これまで、我々は、マイクロサテライトマーカーなどの遺伝マーカーを用い、候補領域をおよそ 5 遺伝子から *TFIIH* 遺伝子までの 200kb と推定してきた。我々はさらに候補領域内で新規遺伝子のクローニングを試み、2つのムチン遺伝子 (*PBMUCL1*, *PBMUCL2*) をクローニングして報告した。既に報告されている *DPCRI* 遺伝子と *MUC21* 遺伝子をあわせると、候補領域内は4つのムチン・ムチン様遺伝子がクラスターを形成している。このうち *DPCRI* 遺伝子の発現は胃の粘膜が主であるが、残りの3つの遺伝子は肺で発現が認められる。

2012年に、このムチン・ムチン様遺伝子クラスターの *HLA-A* 側に隣接した DPB 疾患感受性候補領域内に、新規に肺の分泌蛋白あるいは肺サーファクタント蛋白と推測される surfactant associated 2 遺伝子 *SFTA2* が見いだされた (Mittal RA, *et al.* PLoS ONE 2012, Rausch F, *et al.* PLoS ONE 2012) (図1)。

推定される遺伝子産物は N 末端の 19 アミノ酸のシグナル配列が切断されると、59 アミノ酸長の小さな分泌蛋白 (6.5kDa, 糖鎖等翻訳後修飾で 11kDa) であり、他のサーファクタント蛋白を含む既知の蛋白とのホモロジーはないが、このオルソログは哺乳類に広く存在する。Mittal らは、この蛋白はヒト肺

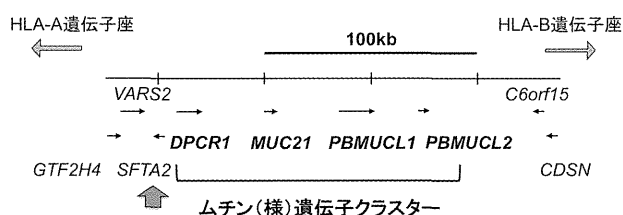


図1 HLA 領域のムチン・ムチン様遺伝子クラスターと *SFTA2*

組織の抗 *SFTA2* 抗体による免疫組織染色で細気管支の非線毛上皮と II 型肺胞上皮に見られると報告したが、Rausch らの検討では細気管支の上皮細胞表層に染色が認められたが、肺胞上皮細胞の I 型・II 型とも染色が見られなかった。

ヒト、マウスの肺での発現は上記の論文で確認されたが、*SFTA2* が気道炎症や免疫防御に何らかの役割を担っているのかは不明である。今年度、我々は、手術検体由来の初代培養ヒト気道上皮 (HBE) 細胞における *SFTA2* 遺伝子発現を real-time RT/PCR で解析し、*SFTA2* 遺伝子多型を PCR-ダイレクトシーケンスにより検討した。

B. 研究方法

(1) ヒト各種組織由来の cDNA パネル [Human MTC cDNA Panel (CLONTECH)] を用い、*SFTA2* cDNA の PCR 増幅を行った。手術検体から単離培養した HBE 細胞 2 検体を培養し、さらに気相液相培養を行い、14 日、28 日に細胞を回収した。3 検体の HBE は、通常の液相培養に IFN β , IFN α , poly(I:C), IFN γ , TNF α , LPS, α -defensin, β -defensin1, β -defensin2, IL13 で刺激を行い、24 時間後、48 時間後に細胞を回収した。ヒト肺腺癌由来の気道上皮細胞株 Calu-3 を用い、同じ 10 種類の刺激後の細胞を回収した。全 RNA を抽出し、*SFTA2* mRNA 発現量を SYBR Premix Ex Taq (TaKaRa Bio) を用いた real-time RT/PCR にて検討した。発現量の補正には *ACTB* 遺伝子を用いた。

(2) 日本人 DPB 患者 108 例、日本人健常コントロール 98 例のゲノム DNA を用いて、3つのエクソンから成る *SFTA2* 遺伝子領域 (全長約 800 塩基) とプロモーター領域約 600 塩基を PCR で増幅し、ダイレクトシーケンスを行った。

(倫理面への配慮) 「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に準拠した遺伝子解析に関する倫理委員会の承認を受けている。

C. 研究結果

(1) ヒト各種組織由来の cDNA パネルの検討で、*SFTA2* mRNA は肺に発現していた (図2)。初代培養 HBE 細胞にも *SFTA2* 遺伝子発現がみられたが、気相液相培養による再分化状態での発現のさらなる誘導はみら

れなかった。Mittalらの報告で*SFTA2* 遺伝子発現量が多いとされたCalu-3細胞はHBE細胞と比べて発現レベルが高かったが、刺激により変化はみられなかった。一方、HBE細胞に各種生理活性物質を添加した実験では、インターフェロン γ 刺激後24時間で約2倍の発現誘導がみられ、 α デフェンシン (24h) とIL-13 (24h, 48h) 添加では遺伝子発現低下がみられた(図3)。

(2)日本人DPB患者108例、日本人健常コントロール98例のゲノムDNAを用いて、*SFTA2* 遺伝子領域(全長約800塩基)とプロモーター領域約600塩基のシーケンス解析を行ったところ、11カ所の単塩基多型(SNP)、1カ所の挿入欠失多型、その他アレル頻度が5%未満の稀な変異を6カ所で見いだした。特にプロモーター領域の600塩基の中には10個の遺伝的多型が集中して存在していたが、Mittalらが*SFTA2* の発現との関わりの可能性のあることを指摘しているTTF-1 (thyroid transcription factor 1)の結合モチーフの塩基配列を直接に変化させる変異は存在しなかった。プロモーター領域のAストレッチの数の違い(12, 13, 14, 15個)のうち、A14のアレル頻度は

$P=0.042$ でDPB患者群に多かったが、アレル数($n=4$)での補正を行うと有意差ではなく、また、他にも有意な関連を示す多型はなかった。Haploview (4.2)で、11カ所のSNPと2塩基(CA)の挿入欠失多型(rs3217063)の合わせて12カ所の多型による連鎖不平衡ブロック(Confidence interval)(図4)と、各ブロックの推定ハプロタイプとその頻度(図5)を検討したが、permutation法により、ハプロタイプの有意な関連はみられなかった。

D. 考 案

*SFTA2*は、DPB疾患感受性候補領域に存在する肺の新規分泌ペプチドとして最初に報告されたが(Mittal RA, *et al.* PLoS ONE 2012)、既知の蛋白との相同性が全くなく、構造予測等から新規肺サーファクタント蛋白と提唱された(Rausch F, *et al.* PLoS ONE 2012)。ヒト肺組織の組織免疫染色では、細気管支領域で染色が認められた。しかし、*SFTA2*の機能についてはコンピューターによる予測に基づく推測の域で、今後の検討による機能の解明が必要である。

我々は、この新規遺伝子がDPB疾患感受性候補領域に存在するため、ヒト初代培養気道上皮細胞における*SFTA2* mRNAの発現をreal-time RT/PCRで、また、その遺伝的多型をDPB患者と健常コントロールで検討した。癌細胞由来のCalu-3細胞株では、*SFTA2* mRNAの発現量は非常に多いが、刺激による発現誘導ないし低下は見られなかった。これは、各種刺激により誘導される既知の他の遺伝子の発現にも変化がほとんどないため(data not shown)、Calu-3

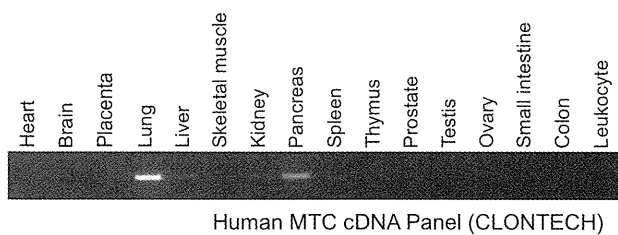


図2 *SFTA2* mRNAの各種ヒト組織での発現

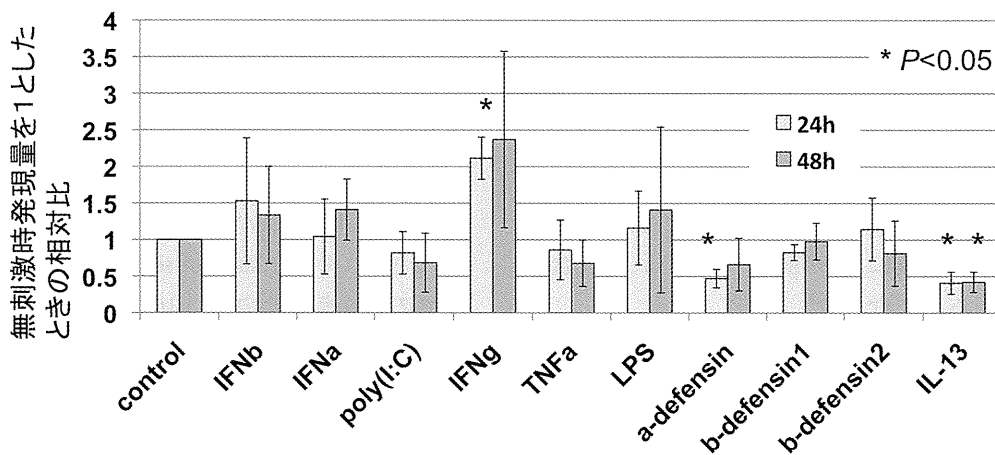


図3 初代培養ヒト気道上皮細胞(n=3)に対する各種炎症刺激時の*SFTA2* mRNAの発現

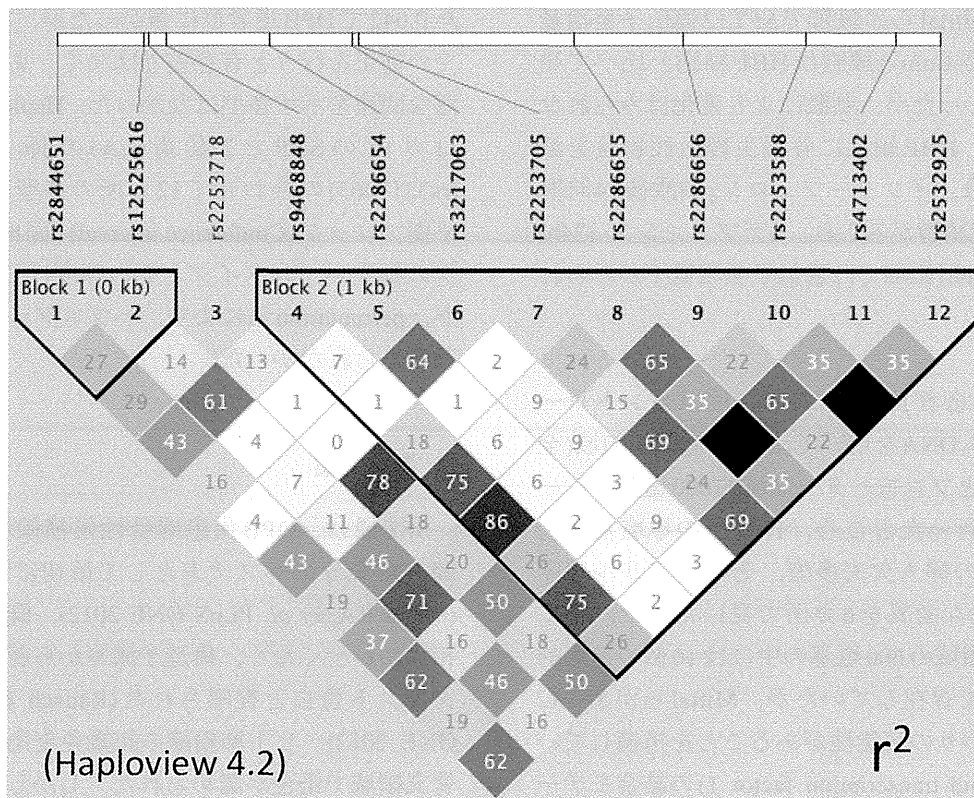


図4 日本人健常者98名でのSFTA2遺伝的多型のLD block

Haplotype frequency			Haplotype frequency		
Block 1	DPB	Control	Block 2	DPB	Control
GA	0.338	0.367	CGinsGTACAT	0.472	0.449
AC	0.343	0.319	GGinsACGGGC	0.171	0.224
GC	0.319	0.314	GGinsGCGCGT	0.171	0.163
			GAdelGTGCAT	0.116	0.071
			GGinsGCGGGC	0.046	0.056

図5 SFTA2の2つのLD blockで推定されるハプロタイプとDPB患者、健常コントロールでの頻度

細胞株における各種炎症刺激への応答が低いことによると考えられる。一方、HBE細胞では、気相液相培養による発現増強がなかったが、通常培養状態の細胞に対するいくつかの刺激により、発現量の変化が認められた。今回の検討だけでは、気道炎症状態におけるSFTA2の発現についてはまだ不明の点が多いが、生理活性物質により発現が誘導される場合があることが明らかになった。

SFTA2の遺伝的多型とDPBとの関連はみられなかった。これは、HLA-B*5401を保有し、組み換えにより生じたと推測される2つの主要な疾患感受性HLAハプロタイプであるHLA-B*5401-A*1101と

HLA-B*5401-A*2402が、分岐した後のHLA-A側にSFTA2が位置することによるためではないかと考えられる。しかし、HapMapデータベースによると、SFTA2の遺伝的多型にはアジア人特異的なものが多くみられ、我々の検討でも、日本人に多いHLA-B*5201と強い連鎖不平衡状態にあるSNPも見いだされている (data not shown)。特にプロモーター領域の600塩基の中には10個の遺伝的多型が集中して存在しており、疾患との関連やその意義について今後の検討が必要と考えられる。

E. 結 論

DPB疾患感受性候補領域に存在する肺の新規サーファクタント蛋白とされる *SFTA2* 遺伝子の初代培養ヒト気道上皮細胞における発現を検討したところ、

一部炎症刺激により発現量が変化したが、*SFTA2* 遺伝的多型はDPBとは関連がなかった。気道炎症における *SFTA2* の役割については、さらに検討が必要である。

【平成25年度】

BO・DPB 部門(長谷川好規)

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

長谷川 好規, 橋本 直純, 今泉 和良

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ます。

Study group of diffuse panbronchiolitis and Bronchiolitis Obliterans The second nation-wide case search for constrictive bronchiolitis obliterans

Yoshinori Hasegawa¹, Naozumi Hashimoto¹, Kazuyoshi Imaizumi²

¹Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

²Department of Respiratory Medicine and Allergy, Fujita Health University, Japan

There have been few reports for the nation-wide survey of Bronchiolitis Obliterans (BO) cases, and neither the guidance booklet for the diagnosis of BO. This study group conducted the first nation-wide survey for constrictive type of BO in 2003. The report in 2004 showed that only 23 cases were collected in detail review, which were pathologically diagnosed by surgical lung biopsy. The report indicated that this rare condition causes diagnostic difficulty by simulating other airway obstructive diseases. As 7 years passed from the first survey, we conducted the second-nation wide survey for constrictive type of BO in 2011. Cases were surveyed from April 2011 through May 2011 at 1815 hospitals, and 93 cases were diagnosed pathologically. Sixty-nine institutes were reported for accepting to collect further information. Therefore, we started to collect detail information as a secondary case reviewing. Case reviewing was held three times, and twelve cases were reviewed by chest radiologists, chest pathologists, and chest clinicians. Nine cases out of 12 were finally diagnosed as BO, two cases, which were diagnosed of BO by the pathologist in each institution, were assessed outside the scope of BO. We will continue the case reviewing and summarize the definitive cases of BO as a guidance booklet for the diagnosis of BO.

研究の背景

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により、細気管支領域における包囲性狭窄や細気管支内腔の閉塞をきたす疾患である。最終的に細気管支の不可逆的閉塞をきたし呼吸不全となり、著しく日常生活を損なう疾患である。稀な疾患と考えられていたが、骨髄移植や心肺移植などの移植医療に伴う閉塞性細気管支炎の合併が報告され、新たに注目を集めている疾患である。病因は不明であり、診断は困難である。確立された治療法はなく、予後不良の疾患である。以上の背景から、これまで世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、いち早く厚生科学研究費補助金(特定疾患対策研究事業：びまん性肺疾患調査研究班)において、2003年～2004年に我が国初のアンケート全国調査を実施した。また、厚生科学研究費補助金により原因探索のため動物モデルや細胞を用いた研究を推進してきた。しかし、病理組織においても診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においても普及していないことから、アンケート調査では、病態・診断基準を示すに足りる情報解析が出来なかった。このような背景において、閉塞性細気管支炎の診断の手引きとなる情報収集を目的として全国から症例を集積することが必要であり、さらに、診断の手引きとなる症例集積の必要性が望まれている。

研究の目的

本研究は閉塞性細気管支炎の全国調査研究を実施することにより、我が国における本疾患の病態ならびにその実態を明らかにし、今後の閉塞性細気管支炎の病態・治療研究構築のための基礎データとすることを目的とした。最初に、症例スクリーニングを目的とした一次アンケートを実施し、その後、一次アンケートに基づき病理学的に確定診断されたと判断された症例を集積し、それぞれ複数の胸部レントゲン診断医、胸部を専門とする病理医、呼吸器内科医が一堂に会して個別症例検討会を実施することにより、診断確定例の症例集積を行った。

対象と方法

1. 一次アンケート(スクリーニング)
 - 1) 研究の種類
後ろ向き症例集積疫学研究
 - 2) 調査方法
アンケート調査による症例スクリーニング
 - 3) 調査のアウトライン
 - (1) 準備：疫学研究に関する倫理指針(文部科学省・厚生労働省平成14年6月17日)に従って、倫理審査委員会の承認を得た(名古屋大学倫理委員会承認2010年11月15日 承認番号1095)。
 - (2) 1次アンケートの作成と発送：全国医療機関への手紙による1次アンケートを実施し、症例のスクリーニング調査を行い、調査協力を依頼する。ここでは閉塞性細気管支炎症例を広くスクリーニングすることを目的とし、担当医が閉塞性細気管支炎を疑う症例を広く集積し調査協力を依頼する。症例は2004年以後に該当する症例とし、前回調査時の2003年以後の症例を対象とする。
2. 2次症例調査と個別症例検討会
一次アンケートで回収したデータをもとに2次症例調査に協力が得られると回答された施設から症例を集積し、各症例の診断の妥当性、病理所見、画像所見について、専門家による合議検討会を開催する。

結 果

- 1) 全国1815病院にアンケートを送付した。
- 2) 595部門から回答があり、症例なしが445部門、症例有りが150部門であった。
- 3) 病理学的に確定診断された症例が93例、臨床診断例が384例であった。
- 4) 150部門の中で詳細な2次症例調査研究に協力可能と回答が69部門から得られた。
- 5) 協力可能と回答した69部門における症例の内訳は、病理による確定診断60例、臨床診断例186例であった。
- 6) 2次症例調査研究に協力可能で病理による確定診断60例について個別症例検討会を開始した。これまでに3回開催され、12症例について詳細な検

表1 第1回全国調査(2003年)と第2回全国調査(2011年)の比較

	第1回全国調査(2003年)	第2回全国調査(2011年)
送付先	1118 施設	1815 施設
症例発生期間	2003年以前	2004年～2011年
回答機関数	505	595
BO 症例あり	133 部門 (287 症例)	150 部門 (477 症例)
病理診断例	105 例	93 例
臨床診断例	182 例	384 例
協力可能施設		69/150 部門
協力施設における病理診断例	23 例	60 例
協力施設における臨床診断例	21 例	186 例

討を実施した。症例の内訳は以下の通りである。

- ①シェーグレン症候群に発症したBO
 - ②特発性BOの症例に2回肺移植を行った症例
 - ③関節リウマチにおけるD-ペニシラミン内服によるBO
 - ④骨髄移植後のBOとPAPの合併例
 - ⑤アマメシバ摂取による家族発症BO
 - ⑥関節リウマチ治療中に発症したBO
 - ⑦リンパ腫治療中に発症したBO
 - ⑧骨髄移植後に発症したBO疑い例
 - ⑨扁平苔癬に伴う細気管支炎
 - ⑩脳死肺移植を施行した骨髄移植後BO
 - ⑪慢性関節リウマチの経過中に息切れが増強した例
 - ⑫病理解剖にて確認しえた閉塞性細気管支炎
- 7) 病理学的に確定をしていた11症例の中で8例、未確定であった1例の合計9例のBO症例を確定診断した。2例については、BOの診断は適正ではないと判断した。

考察・結論

本研究班では、2004年に我が国初の閉塞性細気管支炎実態調査を全国調査として実施した。しかし、診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においてさえも普及していないことから、前回調査では、病態・診断基準を示すに足る情報解析が出来なかった。今回の調査では、前回と比較すると

症例数にして287症例から477症例と大幅に増加し、かつ7年間という短期間の症例であることを考えると閉塞性細気管支炎に関する病態認識が向上したと考えられる(表1)。第1回個別症例検討会が平成24年6月16日日本医科大学にて開催され、第2回個別症例検討会が平成24年12月22日名古屋大学にて、第3回個別症例検討会が平成25年11月16日日本医科大学にて開催された。それぞれ、複数の胸部放射線診断医、病理医、呼吸器内科医が報告された情報に基づいてClinical-radiologic-pathologic (C-R-P) diagnosisを実施した。個別症例検討会において議論となったことは、各施設の病理にてBOと診断された症例とCRP診断が一致しないこと、また、施設の病理にてBOと診断できなかった症例が、CPR診断で確定診断されたことから、本疾患の診断の難しさが改めて課題となった。

今後は、臨床情報やCT画像および肺血流シンチなど画像集積、病理スライドのヴァーチャルスライド化による収集を行い、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。

研究発表

1. 今泉和良, 橋本 泉, 長谷川好規. 閉塞性細気管支炎. 総合臨床. 60:2470-2477, 2011
2. 阪本考司, 長谷川好規. Bronchiolitis Obliterans(閉塞性細気管支炎)呼吸と循環. 60:379-384, 2012
3. 阪本考司, 橋本直純, 長谷川好規. 閉塞性細気管

第2回全国調査 一次アンケート調査票

貴施設名・診療科名：

御担当者：

御住所：(〒)

TEL：

FAX：

E-mail：

記入年月日： 201 年 月 日

貴施設／貴診療科で経験された閉塞性細気管支炎の患者数についてお答えください
(概略で結構です)。

- 1 病理学的に確定診断された閉塞性細気管支炎症例がございますか？
現在通院中または入院中 人
過去に通院または入院していた 人
- 2 臨床的に閉塞性細気管支炎（疑い含む）と診断されたが病理診断はついていない症例がございますか？
現在通院中または入院中 人
過去に通院または入院していた 人
- 3 上記で閉塞性細気管支炎の症例の経験ありと答えられた施設の先生にお尋ねします。
各症例についての血液、病理、画像データなどの詳細な調査にご協力いただけますでしょうか？（患者あるいは親族の方の同意が必要です。ご協力いただける場合には研究協力者として貴施設の倫理委員会に承諾をいただく必要がありますが、準備書類や同意書等は当方にて準備いたします。）
協力できる 協力できない
条件つきなら協力できる（具体的に下にお書きください）

- 支炎 1) アマメシバ, GVHD などの臨床. 日本胸部臨床 71 増刊号 204-208, 2012
4. Sakamoto K, Hashimoto N, Kondoh Y, Imaizumi K, Aoyama D, Kohnoh T, Kusunose M, Kimura M, Kawabe T, Taniguchi H, Hasegawa Y. Differential modulation of surfactant protein D under acute and persistent hypoxia in acute lung injury. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol* 303: L43-L53, 2012
 5. Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Wakai K, Kimura T, Kataoka K, Hashimoto N, Nishiyama O, Hasegawa Y. Acute exacerbation of IPF following diagnostic bronchoalveolar lavage procedures. *Respir Med.* 106: 436-442, 2012
 6. Hashimoto I, Imaizumi K, Hashimoto N, Furukawa H, Noda Y, Kawabe T, Honda T, Ogawa T, Matsuo M, Imai N, Ito S, Sato M, Kondo M, Shimokata K, Hasegawa Y. An aqueous fraction of *Sauropus androgynus* might be responsible for bronchiolitis obliterans. *Respirology* 18 : 340-347, 2013
 7. Kimura M, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishiyama O, Aso H, Sakamoto K, Hasegawa Y. Pulmonary hypertension as a prognostic indicator at the initial evaluation in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respiration* 85: 456-63, 2013
 8. Tsukuura H, Nishimura K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Watanabe N, Hasegawa Y. Opioid use in end-of-life care in patients with interstitial pneumonia associated with respiratory worsening. *J Pain Palliat Care Pharmacother.* 27: 214-9, 2013
- 知的財産権の出願・登録状況
特になし.

個別症例検討会(CPR 診断)メンバー

画像評価

公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科
上甲 剛
埼玉医大国際医療センター画像診断科 酒井文和

病理評価

日本医科大学病理学講座 解析人体病理学
寺崎泰弘
日本医科大学病理学講座 解析人体病理学
福田 悠
岡山医療センター 臨床検査科 山鳥一郎

臨床評価

自治医科大学医学部 内科学講座
呼吸器内科学部門 杉山幸比古

東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)

呼吸器内科 本間 栄
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科
長谷川好規
東邦大学医療センター大森病院
呼吸器センター内科 杉野 圭史
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科
橋本 直純

謝 辞

症例を呈示していただいた全国の関係者にこの場をお借りして深く深謝いたします。

研究成果の刊行に関する一覧表

平成23年度 研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者誌名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版地	出版年	ページ
海老名雅仁	特発性間質性肺炎	泉孝英	ガイドライン外来診療 2011	東京	2011	
稲瀬直彦	鑑別診断.		特発性間質性肺炎診断と 治療の手引き	東京	2011	
稲瀬直彦, 吉澤靖 之	過敏性肺炎.		EBM呼吸器疾患の治療 2011-2012.	東京	2011	
稲瀬直彦	免疫抑制薬.		呼吸器研修ノート.	東京	2011	
乾直輝	サルコイドーシス	泉孝英 編	ガイドライン外来診療 2011	東京	2011	
井上義一	リンパ脈管筋腫症(LAM)の 治療, LAMの病態, LAMの治 療, 具体的薬物療法.		Annual Review 呼吸器 2011	東京	2011	
杉山幸比古, 井上 義一	特発性間質性肺炎 診断と治 療の手引き. 改訂第2版	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 委員長: 杉山幸比古(日本呼吸器学会 びまん性肺疾患学術部会 部会長: 井上義一)		東京	2011	
長谷川好規	エビデンスと診療ガイドライン	河野 茂	ガイドラインサポート ハ ンドブック 呼吸器感染症	大阪	2011	
今泉和良, 長谷川 好規	閉塞性細気管支炎	永井良三	呼吸器研修ノート	東京	2011	
本間 栄	閉塞性細気管支炎.	山口 徹, 北原光夫, 福井次矢	今日の治療指針 2011年版	東京	2011	294-295
本間 栄	特発性間質性肺炎 診断と治 療の手引き 改訂第2版(分担 編集・監修)	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会	特発性間質性肺炎 診断と 治療の手引き 改訂第2版	東京	2011	
本間 栄	ANCA関連血管炎の診療ガイド ライン	厚生労働省 難治性 疾患克服研究事業			2011	
坂本 晋, 本間 栄	急性好酸球性肺炎.	石原照夫	呼吸器疾患ビジュアル ブック	東京	2011	181-183
坂本 晋, 本間 栄	慢性好酸球性肺炎.	石原照夫	呼吸器疾患ビジュアル ブック	東京	2011	184-186
坂本 晋, 本間 栄	アレルギー性気管支肺アスペ ルギルス症.	石原照夫	呼吸器疾患ビジュアル ブック	東京	2011	187-190
酒井文和		酒井文和	STEP放射線科	東京	2011	
酒井文和	総論, 頭頸部, 肺縦隔, 後腹 膜骨盤腔	酒井文和	STEP放射線科	東京	2011	
酒井文和		酒井文和	胸部; 画像診断のここが 鑑別ポイント第2版	東京	2011	
酒井文和	特発性間質性肺炎 診断と治 療の手引き	日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断治療ガイドライン作成委員会	特発性間質性肺炎 診断と 治療の手引き	東京	2011	
酒井文和	薬剤性肺障害	村田喜代史, 上甲 剛, 村山貞之	胸部のCT	東京	2011	495-501

著者誌名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版地	出版年	ページ
酒井文和	第4章肺血管疾患(肺高血圧症, 肺血栓塞栓症, 肺梗塞, 肺うっ血, 肺胞性肺水腫, 間質性肺水腫, 呼吸促進症候群, 肺動静脈奇形9, 第5章気道疾患(再発性多発軟骨炎), 第7章代謝性疾患(肺胞微石症)	芦澤和人	病理像との対比と参考症例に学ぶ胸部の画像診断<1> 肺	東京	2011	105-121 148-149 166-167
酒井文和	間質性肺炎の画像診断	村田喜代史	放射線医学 肺・縦隔 画像診断	京都	2011	23-35
花田豪郎, 岸一馬	肺動静脈瘻	永井良三	呼吸器研修ノート	東京	2011	677-681
黒田文伸, 巽浩一郎	スワイアー-ジェームズ症候群.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	207
巽浩一郎	肝肺症候群.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	208
黒須克志, 巽浩一郎	肺動脈瘤.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	209
坂尾誠一郎, 巽浩一郎	肺静脈閉塞性疾患.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	210
笠原靖紀, 巽浩一郎.	肺静脈還流異常.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	211
田邊信宏	肺動脈性肺高血圧症.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	213
田邊信宏	肺高血圧症.	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	214-215
田邊信宏	肺高血圧症.	泉孝英	今日の診療のためのガイドライン 外来診療2011	東京	2011	409-412
多田裕司	肺性肥大性骨関節症(Marie-Bamberger症候群).	貫和敏博	症候群ハンドブック	東京	2011	231
川崎剛, 巽浩一郎	呼吸器疾患. 気管支喘息.	ケーススタディ	わかりやすい疾患と処方薬の解説	東京	2011	in press
川崎剛, 巽浩一郎.	呼吸器疾患. 肺結核.	ケーススタディ	わかりやすい疾患と処方薬の解説	東京	2011	in press
迎 寛	第1章2. 関節リウマチ患者の呼吸器合併症で最も頻度が高い間質性肺疾患, 3. 気道病変	田中良哉, 迎 寛	実践リウマチ肺障害の診療	大阪	2011	12-37

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mizushina, Y., Bando, M., Hosono, T., Mato, N., Nakaya, T., Ishii, Y., Yamasawa, H., Sugiyama, Y.	Clinical features of lymphangiomyomatosis complicated by renal angiomyolipomas.	Intern Med	50	285-289	2011
Homma, S., Azuma, A., Taniguchi, H., Ogura, T., Mochiduki, Y., Sugiyama, Y., Nakata, K., Yoshimura, K., Takeuchi, M., Kudoh, S., and Japan NAC Clinical Study Group.	Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	in press		2011
Taniguchi, H., Kondoh, Y., Ebina, M., Azuma, A., Ogura, T., Taguchi, Y., Suga, M., Takahashi, H., Nakata, K., Sato, A., Sugiyama, Y., Kodoh, S., Nukiwa, T., and Pirfenidone Clinical Study Group in Japan	The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial.	Respir Res	12	93	2011
Kono, C., Yamaguchi, T., Yamada, Y., Uchiyama, H., Kono, M., Takeuchi, M., Sugiyama, Y., Azuma, A., Kudoh, S., Sakurai, T., Tatsumi, K	Historical change of epidemiology in diffuse panbronchiolitis.	Sarcoidosis Vasc Dif	in press		2011
Bando, M., Miyazawa, T., Sugiyama, Y., Shinohara, H., Owada, T., Terakado, M	An epidemiological study of the effects of statin use on airflow limitation in patients with chronic obstructive pulmonary disease.	Respirology	Epub ahead of print		2011
Uto, T., Bando, M., Yamauchi, H., Nakayama, M., Ohata, M., Mato, N., Nakaya, T., Yamasawa, H., Kawai, T., Sugiyama, Y	Primary cardiac angiosarcoma of the right auricle with difficult-to-treat bilateral pleural effusion.	Intern Med	50	2371-2374	2011
中山雅之, 坂東政司, 齊藤武文, 山沢英明, 杉山幸比古, 伊東紘一	補中益気湯が繰り返す増悪予防に有用であった慢性下気道感染症の1例	日呼吸会誌	49	232-236	2011
中曾根悦子, 坂東政司, 中屋孝清, 山沢英明, 福嶋敬宜, 西村直之, 砂田圭二郎, 杉山幸比古	ダブルバルーン小腸内視鏡で診断した肺大細胞癌小腸転移の1例	日胸	70	520-525	2011
中山雅之, 齊藤武文, 坂東政司, 横山卓, 岡崎洋雄, 小島正幸, 弘中 貢, 廣田紀男, 杉山幸比古, 伊東紘一	大腸癌の肺転移に対するFOLFIRI療法施行中に発症した薬剤性肺炎の1例	日胸	70	623-629	2011
田中裕士	マイコプラズマ細胞付着・傷害－Dry Cough	呼吸器内科	19(1)	45-50	2011
田中裕士	気管支喘息における呼吸不全の病態と治療	THE LUNG perspectives	19(1)	28-31	2011
上原康昭, 猪股慎一郎, 金田聡門, 澤住知枝, 中村直人, 高橋弘毅	2年間で増大傾向を示した肺門発生ヒアリング血管型Castleman病の1例	日本呼吸器学会雑誌	49(2)	87-92 (290-294)	2011
田中裕士	成人喘息患者の教育指導と支援－治療のサポートシステム－	アレルギーの臨床	31(4)	18-22 (290-294)	2011
田中裕士	高齢者喘息の管理	救急医学	35(5)	551-555	2011
中村直人, 山田玄, 澤住知枝, 高橋守, 藤井偉, 猪股慎一郎, 千葉弘文, 佐々木文, 高橋弘毅	16年間の経過を観察し得た肺リンパ脈管筋腫症の1培検例	日本胸部臨床	70(4)	401-407	2011
高橋弘毅, 千葉弘文	特発性間質性肺炎の疫学	最新医学	66(6)	19-23	2011
高橋弘毅	2類感染症 重症急性呼吸器症候群(SARS)	今日の治療指針	53	199	2011
高橋弘毅, 白鳥正典, 千葉弘文	IPFのバイオマーカー 2)SP-D,SP-A	呼吸器内科	19(6)	597-604	2011
田中裕士, 藤井偉, 北田順也	スパイロメトリー, 呼吸機能精密検査, インパルスオシロメトリー	日本臨床	69(10)	1786-1791	2011
田中裕士	気管支喘息治療中の問題となる点と対策 高齢者の喘息	内科	108(3)	457-461	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
田中裕士	マイコプラズマ肺炎	最新医学・別冊 新しい診断と治療のABC	17	200-204	2011
高橋守, 山田玄, 澤住知枝, 錦織博貴, 中村直人, 藤井偉, 千葉弘文, 高橋弘毅	Narrow Band Imagingを用いて局所麻酔下胸腔鏡により観察した胸膜サルコイドーシスの1例	気管支学	33(4)	273-278	2011
Kengo Otsuka, Koji Kuronuma, Mitsuo Otsuka, Junya Kitada, Yoshifumi Narita, Hirotochi Homma, Satsuki Miyajima, Yasuo Kitamura, Yosuke Suzuki, Motoki Natsuizaka, Hiroshi Yasui, Hiroshi Ikeda, Yoshiaki Hayasi, Tadao Ishida, Yasuhisa Shinomura, Hiroko Noguchi, Hiroki Takahashi.	A Case of Adult T Cell Leukemia/ Lymphoma Presenting as Severe Tracheal Stenosis	INTERNAL MEDICINE	50	2637-2641	2011
高橋弘毅, 千葉弘文, 大塚満雄	特発性肺線維症の病態と特徴	総合臨床	60(12)	2385-2390	2011
壇原高, 桑野和善, 高橋弘毅, 山内広平	座談会 呼吸器教育の未来像を考える	呼吸	30(12)	1040-1048	2011
谷口治子, 田中裕士, 吉井千春, 加濃正人, 清水隆裕, 稲垣幸司, 高橋弘毅	人間ドッグ受診教職員の喫煙状況と加濃式社会的ニコチン依存度の変化 - 学校敷地内禁煙との関連検討 -	日本人間ドッグ学会誌	26(4)	607-614	2011
Murakami K., T. Tamada, M. Nara, S. Muramatsu, T. Kikuchi, M. Kanehira, Y. Maruyama, M. Ebina and T. Nukiwa.	Toll like receptor 4 potentiates Ca ²⁺ dependent electrolyte secretion from swine tracheal glands	Am J Respir Cell Mol Biol	45	1101-1110	2011
Hisata S, Kimura Y, Shibata N, Ono S, Kobayashi T, Chiba S, Ohta H, Nukiwa T, Ebina M.	A normal range of KL-6/MUC1 independent elevated SP-D indicates a better prognosis in idiopathic pulmonary fibrosis.	Pulmonary Med	806014	p.1-7	2011
Ebina M, Taniguchi H, Miyasho T, Yamada S, Shibata N, Ohta H, Hisata S, Hirota N, Nishimura H, Ishizaka A, Maruyama I, Takashi K, Nukiwa T.	Gradual increase of high mobility group protein B1 (HMGB1) in the lungs after the onset of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Pulmonary Med	916486	p.1-9	2011
Daito H, Kikuchi T, Sakakibara T, Gomi K, Damayanti T, Zaini J, Tode N, Kanehira M, Koyama S, Fujimura S, Ebina M, Ishii KJ, Akira S, Takai T, Watanabe A, Nukiwa T.	Mycobacterial hypersensitivity pneumonitis requires TLR9-MyD88 in lung CD11b+CD11c+ cells.	Eur Respir J	38	688-701	2011
Murakami K, Tamada T, Abe K, Nara M, Hisata S, Mitsuishi Y, Muramatsu S, Gomi K, Ebina M, Nukiwa T.	Rapid improvement of asseous sarcoidosis after the treatment of pulmonary aspergillosis by itraconazole	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	28	75 - 78	2011
Tamada T, Nara M, Murakami K, Muramatsu S, Ebina M, Nukiwa T.	Acute Eosinophilic pneumonia associated with the inhalation of phosgene gas under the presence of cigarette smoking.	Respir Med		in press	2011
Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier J-F, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Jr., Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ.	An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management.	Am J Respir Crit Care Med.	183	788-824	2011
Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Direct evidence that GM-CSF inhalation improves lung clearance in pulmonary alveolar proteinosis.	Respiration Res		in press	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Ishii H, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nasuhara Y, Tsuchihashi Y, Kaneko C, Kanazawa H, Ebina M, Yamaguchi E, Kirchner J, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R.	Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis.	Eur Respir Dis.		in press	2011
Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T.	Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment.	Respir Res	12	148	2011
Ohkouchi S, Block GJ, Katsha AM, Kanehira M, Ebina M, Kikuchi T, Saijo Y, Nukiwa T, Prockop DJ	Mesenchymal stromal cells (MSCs) protect cancer cells from ROS-induced apoptosis and enhance the Warburg effect by secreting STC1	Molecular Therapy		in press	2011
Yamada S, Shinya K, Takada A, Ito T, Suzuki T, Suzuki Y, Le Q, Ebina M, Kasai N, Kida H, Horimoto T, Rivaviller P, Chen L, Donis R, Kawaoka Y.	Adaptation of a duck influenza A virus in quail.	Journal of Virology		in press	2011
Ohta H, Miyauchi E, Ebina M, Nukiwa T.	A case of cutaneous infection caused by mycobacterium szulgai with progression to acute respiratory distress syndrome.	Clin Med Insights Case Rep	4	29-33	2011
Chiba S, Ohta H, Abe K, Hisata S, Ohkouchi S, Hoshikawa Y, Kondo T, Ebina M	The diagnostic value of the interstitial biomarkers KL-6 and SP-D for progressive fibrosis in combined pulmonary fibrosis and emphysema	Pulmonary Med,		in press	2011
Satoh H, Saito R, Hisata S, Shiihara J, Taniuchi S, Nakamura Y, Nukiwa T, Ebina M, Sasano H.	An ectopic ACTH-producing small cell lung carcinoma associated with enhanced corticosteroid biosynthesis in the peritumoral areas of adrenal metastasis.	Lung Cancer		in press	2011
海老名雅仁	びまん性肺疾患の臨床分類	総合臨床	60	2370-76	2011
海老名雅仁	IPF合併肺がん治療の問題点と今後の方向性	日本胸部臨床	70	775-778	2011
海老名雅仁	間質性肺炎合併肺癌の治療	最新医学社	66	1177-1181	2011
海老名雅仁	気腫化と線維化の合併病態	分子呼吸器病	15	31-33	2011
Mitaka K, Miyazaki Y, Yasui M, Furuie M, Miyake S, Inase N, Yoshizawa Y	Th2-biased immune responses are important in a murine model of chronic hypersensitivity pneumonitis.	Int Arch Allergy Immunol	154	264-274	2011
Tateishi T, Ohtani Y, Takemura T, Akashi T, Miyazaki Y, Inase N, Yoshizawa Y	Serial high-resolution computed tomography findings of acute and chronic hypersensitivity pneumonitis induced by avian antigen.	Allergol Int	35	272-279	2011
Fujii M, Sumi Y, Atarashi K, Takemura T, Inase N	Muscle weakness in extremities and diffuse centrilobular nodules in lungs.	Thorax	66	546-547	2011
Ochi J, Ohkouchi M, Tsukada Y, Tominaga S, Takayama S, Taniguchi Y, Miyamoto Y, N Inase	Amiloradone-induced pulmonary toxicity.	Chest Dis Rep	1	11-13	2011
Unoura K, Miyazaki Y, Sumi Y, Tamaoka M, Sugita T, Inase N	Identification of fungal DNA in BALF from patients with home-related hypersensitivity pneumonitis.	Respir Med	105	1-8	2011
Kuramochi J, Inase N, Miyazaki Y, Kawachi H, Takemura T, Yoshizawa Y	Lung cancer in chronic hypersensitivity pneumonitis.	Respiration	82	263-267	2011
Shigemitsu H, Azuma A	Sarcoidosis and interstitial pulmonary fibrosis; two distinct disorders or two ends of the same spectrum.	Current Opinion in Pulmonary Medicine	17	000-000	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Namba T, Tanaka K, Tatsuya Hoshino T, Azuma A and Mizushima T.	Suppression of expression of heat shock protein 70 by gefitinib and its contribution to pulmonary fibrosis.	Public Library of Science (PLoS) One			2011
Azuma A, Taguchi Y, Ogura T, Ebina M, Taniguchi H, Kondoh Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Kudoh S, Nukiwa T. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan.	Exploratory analysis of a phase III trial of pirfenidone identifies a subpopulation of patients with idiopathic pulmonary fibrosis as benefiting from treatment.	Respiratory Research	12:	143	2011
Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S, and the Japan NAC. Clinical Study Group.	Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	in press		2011
Abe S, Hayashi H, Seo Y, Matsuda K, Kamio K, Saito Y, Usuki J, Azuma A, Kudo S, Gemma A.	Reduction in Serum High Mobility Group Box-1 Level by Polymyxin B-Immobilized Fiber Column in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis with Acute Exacerbation.	Blood Purif	32(4)	310-316	2011
Taniguchi H, Kondoh Y, Ebina M, Azuma A, Ogura T, Taguchi Y, Suga M, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T and Pirfenidone Clinical Study Group in Japan.	The clinical significance of 5% change in vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: extended analysis of the pirfenidone trial.	Respir Res	12	93	2011
Ken-Ichiro Tanaka, Yuta Tanaka, Yuri Miyazaki, Takushi Namba, Keizo Sato, Kazutetsu Aoshiba, Arata Azuma, And Tohru Mizushima.	Therapeutic effect of lecithinized superoxide dismutase on pulmonary emphysema.	J Pharma Exp Ther	338(3)	810-8	2011
Chiyoko Kono, Tetsuo Yamaguchi, Yoshihito Yamada, Hiroko Uchiyama, Masakazu Kono, Masahiro Takeuchi, Yukihiko Sugiyama, Arata Azuma, Shoji Kudoh, Takayuki Sakurai, Koichiro Tatsumi.	Historical Change of Epidemiology in Diffuse Panbronchiolitis.	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	in press		2011
Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, Mizutani H, Kosaihira S, Okano T, Seike M, Azuma A, Yoshimura A, Kudoh S, Gemma A.	The Feasibility Study of Carboplatin Plus Etoposide for Advanced Small Cell Lung Cancer with Idiopathic Interstitial Pneumonias.	J Thorac Oncol	6(4)	801-7	2011
Azuma A, Kudoh S, Nakashima M, Nagatake T.	Antipyretic and analgesic effects of zaltoprofen for the treatment of acute upper respiratory tract infection: verification of a non-inferiority hypothesis using loxoprofen sodium.	Pharmacology	87	204-13	2011
Hijikata M, Matsushita I, Goh Tanaka, Tsuchiya T, Ito I, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, and Keicho N.	Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis.	Human Genetics	129	117-128	2011
Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S, the Japan NAC clinical study group	Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	in press		2011
Inoue Y, Aizaki H, Hara H, Matsuda M, Ando T, Shimoji T, Murakami K, Masaki T, Shoji I, Homma S, Matsuura Y, Miyamura T, Wakita T, Suzuki T	Chaperonin TRiC/CCT participates in replication of hepatitis C virus genome via interaction with the viral NS5B protein.	Virology	410	38-47	2011
Sakamoto S, Homma S, Mun M, Fujii T, Kurosaki A, Yoshimura K	Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia following lung surgery in 3 of 68 consecutive patients: A retrospective study.	Intern Med	50	77-85	2011

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sugino K, Hebisawa A, Uekusa T, Hatanaka K, Abe H, Homma S	Histopathological bronchial reconstruction of human bronchiolitis obliterans.	Pathol Intern	61	192-201	2011
Isobe K, Hata Y, Sakguchi S, Sato K, Sano G, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Shibuya K, Takagi K, Homma S	The role of fluoro-2-deoxyglucose positron emission tomography for the detection of gastrointestinal tract lesions in patients with lung cancer.	Thoracic Cancer	2	190-195	2011
Hijikata M, Matsushita I, Tanaka G, Tsuchiya T, Ito H, Tokunaga K, Ohashi J, Homma S, Kobashi Y, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Keicho N	Molecular cloning of two novel mucin-like genes in the disease-susceptibility locus for diffuse panbronchiolitis.	Human Genetics	129	117-128	2011
後町杏子, 坂本 晋, 笹本修一, 渋谷和俊, 高木啓吾, 本間 栄	3D-CTにより診断し, 異常血管のみの切除にて治癒した肺底動脈大動脈起始症の1例.	日呼吸会誌	49	221-225	2011
徳橋芙美子, 阪口真之, 磯部和順, 杉野圭史, 羽鳥 努, 本間 栄	ゲフィチニブ投与前にL858RとT790MのEGFR遺伝子変異を認めた原発性肺癌の1剖検例.	肺癌	51	84-88	2011
山越志保, 本間 栄, 川畑雅照	Multidetector-row CT angiographyが気管支動脈塞栓術に有用であった, びまん性汎細気管支炎に伴う咯血の1例.	気管支学	33	256-260	2011
磯部和順, 永田梨耶, 太田宏樹, 杉野圭史, 渋谷和俊, 本間 栄	化学療法中に傍腫瘍性辺縁系脳炎を合併した肺小細胞癌の1例.	日呼吸会誌	49	602-606	2011
磯部和順, 秦 美暢, 佐藤敬太, 佐野 剛, 杉野圭史, 坂本 晋, 高井雄二郎, 本間 栄	末梢血液中の循環細胞を用いたEGFR遺伝子変異検出の検討.	肺癌	51	689-693	2011
杉野圭史, 石田文昭, 高井雄二郎, 渋谷和俊, 植草利公, 本間 栄	関節リウマチの治療中に発症した好酸球性肺炎の1例.	日胸	70	1167-1175	2011
佐藤敬太, 本間 栄	ANCA関連血管炎の肺病変-MPAの肺病変を中心に.	医学のあゆみ	236	765-769	2011
本間 栄	特発性肺線維症の最新治療.	難病と在宅ケア	16	32-35	2011
本間 栄	特発性肺線維症(蜂巣肺)の新しい治療戦略.	順天堂医学	57	68-70	2011
杉野圭史, 本間 栄	Hermansky-Pudlak症候群と間質性肺炎.	呼吸	30	371-378	2011
本間 栄, 村松陽子, 杉野圭史, 坂本晋	IPFの新しい治療戦略.	臨床呼吸生理	43	57-63	2011
村松陽子, 杉野圭史, 佐藤敬太, 坂本晋, 建部順子, 盛田俊介, 本間 栄	特発性肺線維症におけるNAC単独吸入療法の効果とレドックス制御.	臨床呼吸生理	43	51-54	2011
本間 栄, 村松陽子	間質性肺炎を管理・治療する-N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine)-.	Mebio	28	85-93	2011
本間 栄, 村松陽子	IPFの治療-2)N-アセチルシステイン(N-acetylcysteine)-.	呼吸器内科	19	575-582	2011
佐野 剛, 卜部尚久, 岩田基秀, 館田一博, 山口恵三, 本間 栄	気管支拡張症に合併した耐性緑膿菌による難治性持続気道感染の1例.	Therapeutic Research	32	22-25	2011
本間 栄	Kartagener症候群における細気管支炎.	日本医事新報	4567	50-52	2011
土方美奈子, 松下育美, 伊藤秀幸, 大橋 順, 徳永勝士, 本間 栄, 田口善夫, 吾妻安良太, 工藤翔二, 慶長直人	びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子研究.	厚生労働科学研究難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班平成22年度研究報告書		389-392	2011