

貫和敏博, 杉山幸比古, 門田淳一編集.
呼吸器疾患. 最新の治療. 2013-2015.
pp440-444, 南江堂, 東京, 2013.

2. 塩谷隆信. 遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病). 朝倉英策編集. 血栓止血学. 中外医学社, 東京, pp152-pp160, 2013.

HILD

特記事項なし。

学会発表

PAP

1. 中田光、稀少肺難病の克服に向けて、第 53 回日本呼吸器学会総会特別講演、2013 年 5 月 19 日、東京国際フォーラム
2. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井徹, 杉本親寿, 小橋保夫, 橘和延, 北市正則, 審良正則, 林清二, 岡田全司, 井上義一. リンパ脈管筋腫症死亡症例における各種血清バイオマーカーの検討, 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
3. 田澤立之, 新井徹, 笠原靖紀, 放生雅章, 大河内真也, 江田良輔, 横場正典, 土橋佳子, 中山秀章, 石井晴之, 森本浩之輔, 南須原康行, 高田俊範, 海老名雅仁, 山口悦郎, 井上義一, 中田光. 肺胞蛋白症の GM-CSF 吸入治療の予後と肺活量, 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21
4. 新井徹, 井上義一, 杉本親寿, 広瀬雅樹, 松室昭子, 審良正則, 北市正則, 林清二. 自己免疫性肺胞蛋白症(APAP)の呼吸困難

度は特発性肺線維症(IPF)よりも軽いか?, 第 53 回日本呼吸器学会学術講演会, 東京国際フォーラム, 2013/4/19-21

5. 中尾桂子, 杉本親寿, 園延尚子, 辻泰佑, 廣岡亜矢, 蓑毛祥次郎, 竹内奈緒子, 小橋保夫, 香川智子, 佐々木由美子, 菅原玲子, 玉舎学, 橘和延, 新井徹, 川口知哉, 井上義一, 林清二. びまん性肺疾患診断における BAL/TBLB の実態調査 [P1-7-1], 第 36 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会, 埼玉県さいたま市, 2013/6/20
6. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井徹, 杉本親寿, 橘和延, 小橋保夫, 林清二, 北市正則, 審良正則, 岡田全司, 井上義一. リンパ脈管筋腫症における血清 Vascular endothelial growth factor (VEGF) -D 測定の意義, 第 111 回日本結核病学会, 第 81 回日本呼吸器学会近畿地方会, 大阪国際交流センター, 2013/7/13
7. 広瀬雅樹, 松室昭子, 新井徹, 杉本親寿, 橘和延, 小橋保夫, 林清二, 北市正則, 審良正則, 岡田全司, 井上義一. 自己免疫性肺胞蛋白症における抗 GM-CSF 自己抗体の意義, 第 111 回日本結核病学会, 第 81 回日本呼吸器学会近畿地方会, 大阪国際交流センター, 2013/7/13
8. 新井徹, 井上義一, 杉本親寿, 井上康, 香川智子, 山崎登自, 竹内奈緒子, 中尾桂子, 廣岡亜矢, 蓑毛祥次郎, 小橋保夫, 玉舎学, 西條伸彦, 審良正則, 北市正則, 林清二. 洗浄側上の半側臥位にて全身麻酔下全肺洗浄術を行ったシェーグレン症候群合併自己免疫性肺胞蛋白症の一例,

第 111 回日本結核病学会，第 81 回日本呼吸器学会近畿地方会，大阪国際交流センター，2013/7/13

9. 小杉孝子，所昭宏，新井徹，竹内奈緒子，松田能宣，林清二，井上義一。リンパ脈管筋腫症診療における支持・緩和療法チームの介入と心理的支援，第 111 回日本結核病学会，第 81 回日本呼吸器学会近畿地方会，大阪国際交流センター，2013/7/13
10. 木田博，濱野芳匡，井上義一，水口賢司，Lokesh P. Tripathi，広瀬雅樹，矢野幸洋，多田康子，西川博嘉，坂口志文，熊ノ郷淳。特発性非特異的間質性肺炎における疾患特異的自己抗体の検索，第 16 回間質性肺炎細胞分子病態研究会，ベルサール九段 3F「イベントホール」，2013/8/24
11. 井上義一。肺胞蛋白症（PAP），第 53 回臨床呼吸機能講習会，京王プラザホテル，2013/8/28-30
12. 井上義一，三嶋理晃，池田靖宏，瀬山邦明，林田美江，上野俊之，松下裕紀，中田光，陳豊史，松田能宣。質問コーナー，第 12 回 LAM 勉強会，第二吉本ビルディング，2013/10/13
13. 中田光，根井貴仁，伊藤祐子，浦野真也，金子千夏，元井奈都紀，田澤立之，瀧澤淳，中垣和英，井上義一。肺胞蛋白症の病因としての抗 GM-CSF 抗体の関与の発見と次世代シーケンサーによる産生機序の解明，第 49 回日本肺サーファクタント・界面医学会，東京医科大学病院 臨時大講堂，2013/11/16
14. 木田博他。日本リウマチ学会総会（2013

年 4 月 20 日、京都）特発性非特異的間質性肺炎（Idiopathic NSIP）における疾患特異的自己抗体検索

15. 木田博他。日本内科学会近畿地方会（2013 年 12 月 14 日、大阪）自然経過中に肺線維症と多発性空洞影を来した自己免疫性肺胞蛋白症の 1 例。
16. 木田博他。日本呼吸器学会総会（2014 年 4 月予定、大阪）網羅的自己抗体検索による INSIP 特異的マーカー、抗 Mx1 抗体の同定

HHT

1. 塩谷隆信，浅野真理子，奥田祐道，他。遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）からみた肺動静脈奇形。第 53 回日本呼吸器学会学術講演会，2013 年 4 月 19 日，東京国際フォーラム。日呼会雑誌 53(vol 2:増): p162, 2013.
2. 奥田祐道，佐藤一洋，浅野真理子，他。びまん性肺動静脈奇形(PAVM)に対して経カテーテルコイル塞栓術を施行した 3 例。第 96 回日本呼吸器学会東北地方会，平成 25 年 3 月 23 日，秋田市民交流プラザ ALVE，秋田市

HILD

特記事項無し。

2) 海外

口頭発表 26 件

原著論文による発表 16 件

それ以外（レビュー等）の発表 0 件

そのうち主なもの

論文発表

PAP

1. Arai T, Inoue Y, Sugimoto C, Inoue Y, Nakao K, Takeuchi N, Matsumuro A, Hirose M, Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology*. 2013 Nov 20. doi: 10.1111/resp.12210. [Epub ahead of print]
2. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichihata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *CHEST* in press, 2014.
3. Handa T, Nakatsue T, Baba M, Takada T, Nakata K, Ishii H. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease *Respiratory Investigation*. 2014 ;52(1):75-9.
4. Uchida K, Nakata K, Carey B, Chalk C, Suzuki T, Sakagami T, Koch DE, Stevens C, Inoue Y, Yamada Y, Trapnell BC. Standardized serum GM-CSF autoantibody testing for the routine clinical diagnosis of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *J Immunol Methods*. 2013 Nov 23. pii: S0022-1759(13)00327-X
5. Nei T, Urano S, Itoh Y, Kitamura N, Hashimoto A, Tanaka T, Motoi N, Kaneko C, Tazawa R, Nakagaki K, Arai T, Inoue Y, Nakata K. Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis *Clin Immunol*. 2013 Dec;149(3):357-64.
6. Lisa R Young, Hye-Seung Lee, Yoshikazu Inoue, Joel Moss, Lianne G Singer, Charlie Strange, Koh Nakata, Alan F Barker, Jeffrey T Chapman, Mark L Brantly, James M Stocks, Kevin K Brown, Joseph P Lynch 3rd, Hilary J Goldberg, Gregory P Downey, Jeffrey J Swigris, Angelo M Taveira-DaSilva, Jeffrey P Krischer, Bruce C Trapnell, Francis X McCormack, for the MILES Trial Group. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial. *The Lancet Respiratory Medicine*, 2013;1(6):445-452
7. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S,

- Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 188 (6): 733-748, 2013.
8. Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiologica*. DOI:10.1177/0284185113512300.
 9. Yoshinobu Matsuda, Kazunobu Tachibana, Yumiko Sasaki, Kazunari Tsuyuguchi, Masanori Kitaichi, Yoshikazu Inoue. Tracheobronchial lesions in eosinophilic pneumonia. *Respiratory Investigation*., 2013 (on line, in press)
 10. Swigris JJ, Lee HS, Cohen M, Inoue Y, Moss J, Singer L, Young LR, McCormack FX. St. George's Respiratory Questionnaire has Longitudinal Construct Validity in Lymphangiomyomatosis. *Chest*. 143(6):1671-8, 2013
 11. Horiuchi-Yamamoto Y, Gemma A, Taniguchi H, Inoue Y, Sakai F, Johkoh T, Fujimoto K, Kudoh S. Drug-induced lung injury associated with sorafenib: analysis of all-patient-post-marketing surveillance in Japan. *Int J Clin Oncol* 18(4):743-9, 2013
- HHT**
1. Sato, K, Shioya, T, Asano, M, et al. Embolization of pulmonary arteriovenous malformations: outcomes and long-term follow-up in 10 patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Akita J Med* 40: 13-21. 2013.
- HILD**
1. N Kuse, S Abe, Y Setoguchi, Familial interstitial pneumonia in an adolescent with surfactant protein C gene (Y104H) mutation. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases* 30:43-51, 2013
 2. K Moriya, Y Setoguchi Pediatric Interstitial lung disease in an infant with novel compound heterozygous ABCA3 gene mutations *Eur J Ped* 172:953-957, 2013
 3. Kono Y, Tsushima K, Yamaguchi K, Kurita N, Soeda S, Fujiwara A, Sugiyama S, Togashi Y, Kasagi S, To M, To Y, Setoguchi Y. The utility of galactomannan antigen in the bronchial washing and serum for diagnosing pulmonary aspergillosis. *Respir Med*. 107:1094-100, 2013
 4. Yamaguchi K, Tsushima K, Kurita N, Fujiwara A, Soeda S, Yamaguchi A, Sugiyama S, Togashi Y, Kono Y, Kasagi S, Setoguchi Y. Clinical characteristics classified by the serum KL-6 level in patients with organizing pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 30:43-51, 2013

学会発表

PAP

1. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y. Serial evaluation of serum biomarkers in the fatal cases with lymphangiomyomatosis, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
2. T. Ichiwata, S. Oh-ishi, K. Uchida, Y. Inoue, T. Arai, H. Ishii, K. Nakata ; Surveillance of whole lung lavage for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan European Respiratory Society Annual Congress Barcelone (Spain) 2013 2013.9.7~9.11
3. Inoue Y, Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Matsuda Y, Takeuchi N, Hirooka A, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Hayashi S. Outcome of patients with lymphangiomyomatosis treated with sirolimus, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
4. Nakata K, Inoue Y, Seyama K, Tazawa R, Takada T, Mikami A, Yoshizawa H, Nagai K, Tamada T, Hayashida M, Hirai T, Hattori N, Watanabe N. Multicenter Lymphangiomyomatosis Sirolimus Trial for Safety (MLSTS) in Japan, 16th Annual the LAM Foundation International Research Conference 2013, Cincinnati, OH, 2013/4/12
5. Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Tachibana K, Tsuyuguchi K, Sugimoto C, Hirooka A, Kohashi Y, Tsuji T, Minomo S, Takeuchi N, Matsuda Y, Akira M, Hayashi S, Inoue Y. High Frequency Of Usual Interstitial Pneumonia Pattern In The 14 Cases Of Pleuroparenchymal Fibroelastosis In A Surgical Lung Biopsy Series [Poster Board # E84], American Thoracic Society International Conference 2013, Philadelphia, 2013/5/17-22, Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A1474
6. Tazawa R, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nei T, Nakayama H, Ishii H, Morimoto K, Nasuhara Y, Takada T, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K. Vital Capacity And Recurrence After Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor (GM-CSF) Inhalation Therapy For Pulmonary Alveolar Proteinosis [Poster Board # C4], American Thoracic Society International Conference 2013, Philadelphia, 2013/5/17-22, Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A2851
7. Inoue Y, Arai T, Nakata K, Yamaguchi E, Ichiwata T, Ebina M, Tazawa R, Ishii H, Setoguchi Y, Kitaichi M, Akira M, Tatsumi K, Nasuhara Y, Cho K, Tsuchihashi Y, Uchida K, Takada T, Nakayama H, Tomii K, Sugimoto C, Kohashi Y, Ohkouchi S, Kasahara Y, Morimoto K, Nakatani T, Tsuyuguchi K. Longitudinal Cohort Of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis [Poster Board # C5], American Thoracic Society International Conference 2013, Philadelphia, 2013/5/17-22, Am J Respir Crit Care Med

- 2013;187:A2852
8. Tsuyuguchi K, Yoshida S, Nakatani T, Inoue Y, Suzuki K, Okada M, Hayashi S. Clinical Features Of Mycobacterium Kansasii Pulmonary Disease [Poster Board # 409], American Thoracic Society International Conference 2013, Philadelphia, 2013/5/17-22, Am J Respir Crit Care Med 2013;187:A5107
 9. Inoue Y, Nakatani T, Arai T, Kitaichi M. Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Comparison with Idiopathic Pulmonary Upper Lobe Fibrosis, THE FLEISCHNER SOCIETY 44th ANNUAL MEETING, Jeju Island, South Korea, 2013/6/12-14
 10. Kagawa T, Arai T, Sugimoto C, Tachibana K, Tuji T, Matsuda Y, Sasaki Y, Sugawara R, Inoue Y, Fujita Y, Teramoto T, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y. Clinical significance of hemosiderin-laden macrophages in bronchoalveolar lavage fluids of patients with idiopathic interstitial pneumonias/P2325, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/9
 11. Ichikawa T, Oh-ishi S, Ushida K, Inoue Y, Arai T, Ishii H, Nakata K. Surveillance of whole lung lavage for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis in Japan/P2356, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/9
 12. Inoue Y, Azuma A, Ogura T, Taniguchi H, Chida K, Bando M, Niimi Y, Kakutani S, Suga M, Sugiyama Y, Kudoh S, Nukiwa T. All-case post-marketing surveillance (PMS) of pirofenidone in Japan: Clinical characteristics, efficacy and safety profile in >1300 patients with idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)/P3369, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/9
 13. Arai T, Inoue Y, Tachibana K, Sugiyama C, Kagawa T, Inoue Y, Kitaishi M, Okumura T, Akira M, Hayashi S. High-resolution computed tomography pattern reflects pathophysiologic differences in acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia/P3371, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/10
 14. Sugimoto C, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Hirooka A, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. Smoking status and long term clinical outcome in patients with pulmonary Langerhans cell histiocytosis /P3820, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/10
 15. Taniguchi H, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Arakawa H, Ebina M, Inoue Y, Genna A, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F, Johkoh T, Fukuda Y, Kiyohara Y, Yamazaki N, Seki A, Fukuoka M. Incidence of interstitial lung disease (ILD) and risk factors for developing ILD: A final analysis of a

- large-scale erlotinib Japanese surveillance study in non-small-cell lung cancer (SCLC)/P5124, EUROPEAN RESPIRATORY SOCIETY ANNUAL CONGRESS 2013, BARCELONA, SPAIN, 2013/9/11
16. Kuwano K, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Johkoh T, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Fukuoka M. Investigation of risk factors for developing interstitial lung disease (ILD) and poor prognostic factors for ILD death in Japanese patients with non-small-cell lung cancer (NSCLC): a final analysis of a large-scale erlotinib surveillance study (POLARSTAR), 15th World Conference on Lung Cancer, Sydney, Australia, 2013/10/28
17. Hirose M, Matsumuro A, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Okada M, Inoue Y. PS203. Retrospective Analysis Of The Patients With Lymphangiomyomatosis, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/11
18. Sugiyama Y, Inoue Y. <Chairs> Assembly Symposium5 Interstitial Lung Disease When and how should we treat IPF? : Past and present, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/11
19. Costabel U, Inoue Y. <Chairs> Congress Symposium4 Rare Lung Diseases Recent advances in rare lung diseases, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12
20. Matsuda Y, Tachibana K, Tamura T, Nakao K, Sasaki Y, Sugimoto C, Arai T, Tokoro A, Inoue Y. OS106. Continuous Subcutaneous Injection Of Morphine For Dyspnea In Patients With Terminal Stage Interstitial Pneumonias, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12
21. Ishii H, Nakata K, Tazawa R, Inoue Y. OS122. Clinical Characteristics Of Secondary Pulmonary Alveolar Proteinosis Complicated With Myelodysplastic Syndrome In Japan, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12
22. Inoue Y, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Yamazaki N, Arakawa H, Ebina M, Kuwano K, Kusumoto M, Gemma A, Sakai F, Johkoh T, Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Fukuoka M, Kudoh S. OS129. Poor Prognostic Factors For Interstitial Lung Disease (ILD) -Related Death In Japanese Non-Small-Cell Lung Cancer (NSCLC) Patients In The Polarstar Study, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12
23. Inoue Y. CB6-1. Update of the International Multidisciplinary Classification of the IIPs: Roles of Biomarkers, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiratory Final

Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12

24. Matsumuro A, Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Kohashi Y, Kitaichi M, Akira M, Hayashi S, Okada S, Inoue Y. PS420. Measurement Of Inflammatory Cytokines By Multicytokine Assay In Patients With Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/12

HHT

1. Shioya, T, Satake, M, Takahashi, H, et al.
Clinical epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous pulmonary malformation in Japan. 2013 Annual Meeting American Thoracic Society, May 21, 2013, Philadelphia, PA, USA.
2. Shioya, T, Satake, M, Kawagoshi, A, et al.
Genetic epidemiology of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated with pulmonary arteriovenous malformations in Japan. 10th HHT Scientific Conference, June 12-15, Cork, Ireland.

HILD

特記事項なし

知的所有権の出願・取得状況 (予定を含む)

1 特許取得

発明の名称：バイオマーカー

発明者：井上義一、熊ノ郷淳、木田博

出願日：2013年3月18日

出願番号：特願 2013-55358

出願人：国立大学法人大阪大学

発明の内容の概要：非特異的間質性肺炎の診断を簡便かつ高精度に行うことを可能とするバイオマーカーの開発

2 実用新案登録

特記事項なし

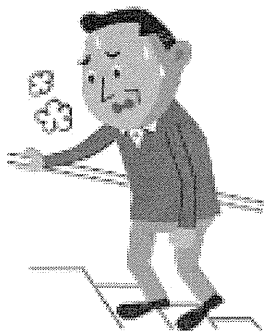
3 その他

特記事項なし

参考資料 患者説明文書

はいほうたんぱくしよる

肺胞蛋白症という病気を知っていますか？



「肺胞蛋白症」とは？

肺の中にサーファクタントという物質がたまり、換気が低下して次第に呼吸が苦しくなる病気です。

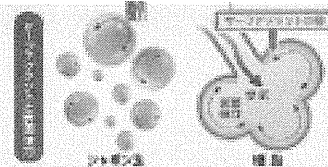
肺胞蛋白症はいくつかのタイプがあり、主に遺伝子の異常から生まれて来もなく、あるいは子どもの時に起こる「先天性肺胞蛋白症」、血液の病気などが引き起こして起こる「継発性肺胞蛋白症」、成人に起こり、もっとも多い「自己免疫性(特発性)肺胞蛋白症」に分けられます。

肺胞蛋白症はまれな病気です。国内の患者数は500~1,200名くらいと推定されています。また、この病気は自然に治る人もいれば、ゆっくりと病状が進んで、ある日突然亡くなる人もあります。標準的な治療法は確立しているものの、全身麻酔下で肺を洗浄するため、患者さんにとっても負担が大きく、新しい治療法の開発が続かれています。

サーファクタントとは？

肺胞はとても小さな袋状であるのに、膨らみやすい性質があります。膨らめば空気は入りますが、縮むと表面張力によってつぶれてしまいます。肺胞の膨らみやすい性質が、正常な呼吸が可能な鍵です。

サーファクタントは肺胞の表面を覆っており、その「膜」(界面活性)を高め、肺胞が縮みやすくなるのを防ぎ、肺の萎縮を防ぎます。



Q どんな症状がでるの？

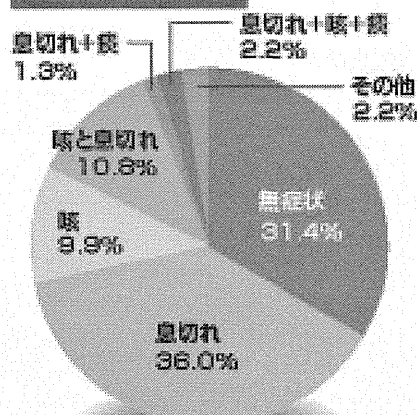
肺胞蛋白症に起こる自覚症状

一番多い初期の症状は、朝、起床時の息切れです。起床は何でもなかった場所や階段歩行や軽い肉体的活動に際して、すぐに息が苦しくなる体の疲労に気づきます。これは血の中の酸素濃度の低下を反映します。次に多いのは咳です。息切れが進むと食欲をなくし、しばしば体重が減ってきます。一方、検査などで早期に病気が発見されると、症状がない場合が約50%あります。

ただしこれらの症状はどんな他の病気でも多かれ少なかれ出現するので、症状から肺胞蛋白症を疑うことはできません。また、体重減少、発熱(高くて38度くらい)があります。

血液検査で発病する場合には、貧血のために息切れが内蔵で強く出ることもあります。また尿検査に異常がある場合には、発熱を伴うことが多いです。

自己免疫性肺胞蛋白症の症状 (医学研究雑誌掲載)



どんな治療をするの？



1 自己免疫性肺胞蛋白症の場合

症状が軽く日常生活に支障がなければ、定期的な経過観察で構いません。症状がある人では、ある種の薬が効果的となる薬(免疫抑制剤)を内服しても良いと思えます。服薬が出てきて、症状や日常生活に支障があったり、動脈血の酸素濃度が下がってくるようなら、時間をみて経過にたまったサーファクタントを除去する必要があります。その方法に全肺洗浄がありますが、同じく区域洗浄も行われます。なお病態の原因から改善する治療として、GM-CSF吸入療法も試みられています。

■全肺洗浄

全身麻酔をかけて後、片側の肺全部を洗うように生理食塩水を入れ、肺に軽く摩擦を与えて貯まっているサーファクタントを浮かび上げられ、食塩水を回収することで肺を洗います。全肺洗浄が通じているかどうかは、抗酸化酵素活性測定と血中酸素の測定が必要となります。

■区域洗浄

肺全体ではなく片肺の一部を気管支内鏡を使って時間にもよって洗浄する方法です。気管支鏡で洗いきやすい部分にサーファクタントが充満している場合、全肺洗浄が重症症人の病状や状態などで区域洗浄などに行われます。

2 続発性肺胞蛋白症の場合

原因となる疾患の治療をまず行います。それだけで肺胞蛋白症が改善することもあります。肺胞蛋白症だけでは思いで換える必要がある時には、全肺洗浄が行われることもあります。

3 先天性肺胞蛋白症の場合

遺伝子の異常の種類によって治療法が異なります。肺動脈腫が検出されたり、正常なサーファクタントを吸入したかする療効果が低いです。また必要に応じて全肺洗浄を行います。肺動脈腫がひどく悪化する肺動脈腫が必要となる場合もあります。

4 酸素療法について

どの種類の肺胞蛋白症でも動脈血によって動脈血の酸素濃度が低下すると酸素吸入が必要となります。肺胞蛋白症自体に特効薬ではなく、あくまで酸素を供給することが目的です。この薬法の開始と適切な酸素濃度は医師が様々な検査で酸素飽和度を調べて決めます。常に酸素を供給する装置を備える必要があります(在宅酸素療法、制酸HDT)。本人の理解と家族の協力が必要です。

どんな経過をたどるの？

肺胞蛋白症の経過

肺動脈腫は肺動脈蛋白症にかかっても約20%の割合で、自然に治癒して行きます。またおよそ半数の方は病状が軽くなります。しかし、残りの方は悪化する傾向にあるため定期的な検査を受ける必要があります。そのうち一部の方では、肺動脈腫が原因で肺が壊れかねない状態になります。肺動脈腫の進行は肺動脈が狭窄しやすくなる傾向があります。

日常生活で気をつけること

- 1 クレロリンを服用している方は禁煙をしましょう。タバコは肺動脈腫と肺動脈狭窄の原因となります。
- 2 肺動脈吸入を避けましょう。肺動脈吸入する薬物に効いている人は、肺動脈狭窄がすすみます。
- 3 肺動脈腫を悪化させるだけ学習しましょう。肺動脈腫でもっとも怖い肺動脈腫による肺動脈狭窄のためには、肺動脈腫が予防接種を受けることも考えて下さい。またインフルエンザやサーファクタントも接種しましょう。アスタの接種と予防接種の予防もインフルエンザ予防接種も受けることを推奨されています。

医療補助制度など

肺動脈腫は重症化治療のため、自己負担が重なり、特に高齢者は負担が大きい場合があります。それでも肺動脈腫が重症化する場合は、治療費が軽減される場合があります。また、肺動脈腫は重症化する場合があります。また、肺動脈腫は重症化する場合があります。また、肺動脈腫は重症化する場合があります。

肺動脈腫について、さらに詳しく知りたい方はホームページをご覧ください。

肺動脈腫に関するお問い合わせ

<http://www.pap-support.jp/>

肺動脈腫

検索

日本肺動脈腫学会

<http://pap-net.jp/>

肺動脈腫

検索

編集：国立がん研究センター健康増進部
編集：国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部、国立がん研究センター健康増進部

分担研究報告書

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

難治性稀少肺疾患（肺胞蛋白症、先天性間質性肺疾患、オスラー病）に
関する調査研究

研究分担者 中田 光 新潟大学医歯学総合病院 生命科学医療センター
センター長・教授

研究要旨

平成 25 年度に本研究班の活動として、肺胞蛋白症の病因、病態の解明及び難治化要因の解明のため、以下の研究を実施した。①次世代シーケンサーを用いた GM-CSF 自己抗体可変部領域のアミノ酸配列はすでに得ていたが、V, CDR1, CDR2, CDR3 領域の *in silico* の解析を進めた。② 24 年度に得た肺洗浄時の肺胞洗浄液中 GM-CSF 自己抗体移行を予測する微分方程式を IgG, transferrin, albumin, beta2-microglobulin などに応用した。これらの加え、新たに ③CHO 細胞由来 GM-CSF を用いてシアリル化糖鎖修飾がサイトカインの生物活性に及ぼす影響を調べた ④自己免疫性肺胞蛋白症における血中及び BALF 中の GM-CSF と GM-CSF 自己抗体の stoichiometry ⑤自己免疫性肺胞蛋白症における分泌型 IgA タイプ GM-CSF 自己抗体の同定。

これらの研究成果は、課題毎の分担研究報告書および学術論文として報告した。

A. 研究目的

自己免疫性肺胞蛋白症の病因と病態に関する 6 課題の研究を実施した。①では、GM-CSF 自己抗体の過剰産生の機序を知る目的で、抗体陽性 B 細胞の H 鎖可変部の配列解析を行った。②では、血中から肺へと自己抗体が移動する機構を全肺洗浄時の物質移動の数値モデルを作り明らかにすることを目的とした。③では、自己抗体の抗原であるヒトの GM-CSF は糖鎖修飾を受け、大腸菌由来あるいは酵母由来 GM-CSF とは異なる性質を持つことを明らかにするための研究を行った。④では、血中と肺洗浄液における GM-CSF と自己抗体の複合体を調べることで自己抗体の動態を明らかにする目的で、自己抗体の stoichiometry を研究した。⑤では、患者の血液及び肺洗浄液中にある分泌型 IgA 抗体型 GM-CSF 自己抗体の存在の証明を目的と

した。

B. 研究方法

①は、新潟大学医歯学総合病院生命科学医療センターの症例で、検体は新潟大学医学部の遺伝子倫理委員会の承認を得て、新潟大学で遺伝子解析した。②、③、④、⑤については、観察研究で、新潟大学で実施した。

（倫理面への配慮）

全ての研究は、臨床検体を用いるため、倫理審査をへて、被験者の文書同意を得た。①は新潟大学医学部遺伝子倫理委員会の承認を得た。

C. 研究結果

①では、患者 5 人、健常者 5 人の末梢血から GM-CSF 自己抗体産生細胞の cDNA から H 鎖

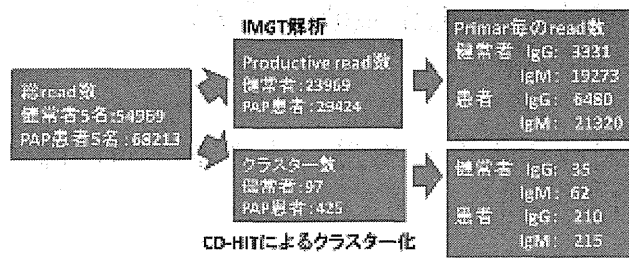


図1 解析の流れの中でのread数、クラスター数の推移

可変部のPCR産物を得た。さらに次世代シーケンスにより、12万クロンの配列を得て、Bio-informatics software=IMGTを用いて解析した(図1)。患者も健康者も低親和性のIgM型自己抗体が同頻度にあるが、IgG型自己抗体クローンは患者に増加し、且つ頻度の高いクラスターにおいて変異数が多いことが見出された。興味深いことに、IgM型とIgG型のH鎖可変部のgermline alleleの組み合わせがほとんど一致しないことから、両者は異なるクローンを起源とすることが予想された。

②では、IgG型自己抗体の全IgGに対する割合は、BALと血清の間で強く相関していることから、血中抗体が肺に移行しているという仮説を立てた(図2)。これを証明するのに、全肺洗浄において、血中抗体が毎回の肺洗浄液中にどれくらい移行しているかを、洗浄排液中の抗体濃度から推測するための数理モデルを勘案した。このモデルは、肺毛細血管と肺胞腔の物質移動速度は浸透圧の原理に基づきそれぞれに存在する物質の濃度差に比例するものとして、この移動について時間を関数とする微分方程式を立て、係数を変動させてシミュレーションし、実測値に合致する係数をもとめた。次に、アルブミン、尿素など8種類の物質の濃度を排液ごとに測定し、同様にそれぞれの移行係数を求めた。この結果、おおよそ10kDa以上の物質のサーファク

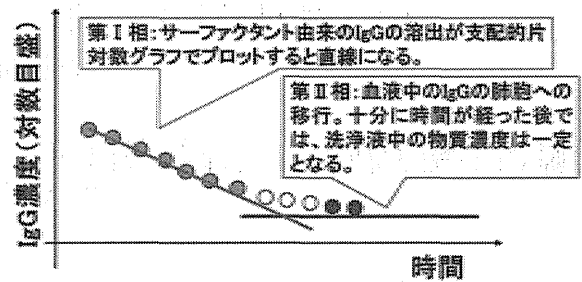


図2 全肺洗浄時の血中から洗浄液への物質移行の原理

タントから洗浄液への移行係数は患者、物質によらず一定の 1.5×10^{-7} cm/sになり、血中から洗浄液への移行係数は、患者によらず、物質固有の値を取ることがわかった。以上から蛋白質等の大きな物質の血中から肺胞への移行は主として浸透圧の原理に従うものと思われた。

③では、これまでGM-CSFの生物活性は、主として大腸菌由来、酵母由来の組み替えGM-CSFを用いて調べられてきたが、ヒトのGM-CSFは糖鎖構造がこれらとは大きく異なる。このため、ヒトに近い糖鎖をもつChinese hamster ovary (CHO) cells由来rhGM-CSF(crhGM-CSF)を使い、大腸菌あるいは酵母由来のrhGM-CSFとの生物活性を比較検討した。その結果、crhGM-CSFは他の2者よりも細胞への取り込みが遅延し、低濃度において長時間作用時(72-168時間)の細胞増殖/生存活性が高いことがわかった(図3)。しかし、crhGM-CSFの修飾糖鎖の脱シアリル化により、長時間作用時の細胞への取り込みが促進され、増殖・生存活性は減弱した。以上から、GM-CSFの糖鎖、特にシアリル基は、in vitroにおける生物活性を調節する重要な部分と考えられる。

④の研究では、自己免疫性肺胞蛋白症27例において気管支肺胞洗浄時に採血した血清中及びBALF中のGM-CSF自己抗体濃度の全IgGに対する割合を調べた。両者は、強い相関関係

図4 TF-1細胞によるMTT assay

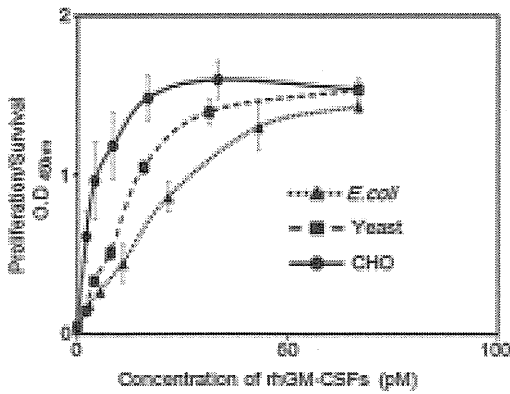


図3 大腸菌、酵母、CHO 細胞由来 GM-CSF の TF-1 細胞の増殖/生存に及ぼす効果

にある(図4)が、常に BALF 中の割合は血清中よりも低値であった。これは、BALF 中では GM-CSF の濃度が高く抗 GM-CSF 抗体との免疫複合体を形成しているために、見かけ上低く測定されているという仮説を立てた。この仮説を証明するため、血清中及び BALF 中の免疫複合体を酸で解離させ、GM-CSF 濃度を測定した。その結果、BALF 中の複合体 GM-CSF 濃度は、血清中の複合体 GM-CSF 濃度の 20 倍以上あることが判明した。以上の結果から、患者血中の GM-CSF 自己抗体は、肺毛細血管から肺胞内へと移動するが、肺胞内では、II 型上皮が産生する GM-CSF と複合体を形成すると思われる。

⑤の研究では、自己免疫性肺胞蛋白症患者の血清および気管支肺胞洗浄液中の GM-CSF 自己抗体を GM-CSF coupled affinity chromatography を用いて精製したところ、免疫沈降法により、抗 IgA 抗体にも抗 secretory component 抗体にも反応するフラクションがあることを見いだした(図5)。これは、GM-CSF 自己抗体に分泌型 IgA のアイソタイプを持つものがあることを示唆している。精製自己抗体を二次元電気泳動したところ、分泌型 IgA のスポットを同定することができた。健常者 16 名の血

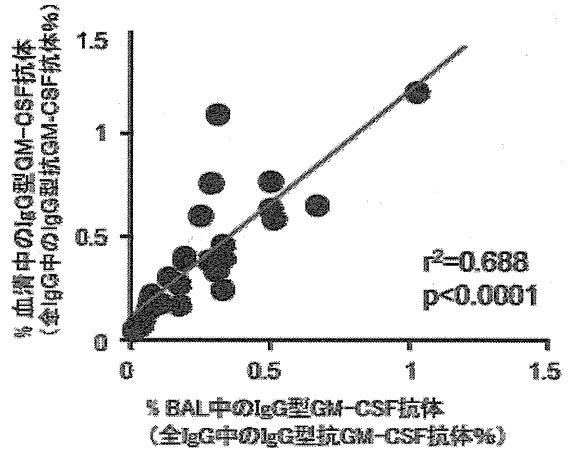


図4 BAL 中の IgG 型 GM-CSF 自己抗体パーセントと血中 IgG 型 GM-CSF 自己抗体パーセントの相関

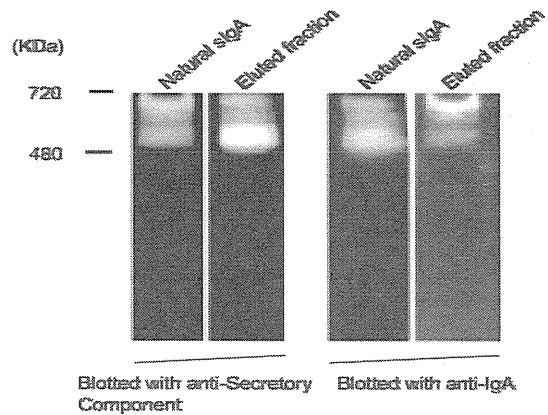


図5 精製 GM-CSF 自己抗体フラクション中にある分泌型 IgA 抗体

清には、分泌型 IgA 型自己抗体は検出されず、本抗体は自己免疫性肺胞蛋白症に特異的であると思われた。また、患者血清中の分泌型 IgA 型自己抗体濃度は、IgG 型自己抗体濃度と関連していた($r^2=0.705$, $p<0.0001$)。分泌型 IgA 型自己抗体が中和能を持ち、病態形成に関与しているのかどうか、あるいは bystander なのか、今後検討していきたい。

D. 考察

本研究によって、患者では、二次リンパ節でのクラススイッチ以降での IgG 型 GM-CSF 自己抗体産生が亢進し、血中から肺へ移行し、肺が産生する GM-CSF と複合体を形成することが明らかとなった。また、ヒト GM-CSF は糖鎖の遠位端にあるシアリル基により、活性が長期に保たれていることが示された。

E. 結論

24 年、25 年度の短い期間であったが、本研究費により、自己免疫性肺胞蛋白症の病態解明のための多くの知見を見いだすことができた。

C. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

D. 研究発表

1. 論文

1. Tomohiro Handaa, Takeshi Nakatsueb, Motoo Babac, Toshinori Takadad, Koh Nakata, Haruyuki Ishii. Clinical features of three cases with pulmonary alveolar proteinosis secondary to myelodysplastic syndrome developed during the course of Behçet's disease in press,2013.
2. Tazawa R, Inoue, Y(19 名略), Nakata, K Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy CHEST in press,2013.
3. Nei T, Urano S(10 名略), Tazawa R, Nakata K,Light chain (κ/λ) ratio of GM-CSF autoantibodies is associated with disease severity in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis Clin Immunol. in press.
4. Okuda K, Kawase T, Nagata M, Yamamiya K, Nakata K, Wolff LF, Yoshie H. Tissue-engineered cultured periosteum sheet application to treat infrabony defects: case series and 5-year results.Int J Periodontics Restorative Dent. 2013 May-Jun;33 (3) :281-7.
5. Kurai D, Nakagaki K, Wada H, Saraya T, Kamiya S, Fujioka Y, Nakata K, Takizawa H, Goto H. Mycoplasma pneumoniae extract induces an IL-17-associated inflammatory reaction in murine lung: implication for mycoplasmal pneumonia. Inflammation.2013,36(2),285-93
6. Young LR, Lee HS, (5 名略), Koh Nakata, (14 名略) McCormack FX. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangioliomyomatosis severity and treatment response:a prospective analysis of the Multicenter International, ymphangioliomyomatosis Efficacy of Sirolimus (MILES) trial,2013, 1 (6) , 445-452.
7. 中田 光、LAM 勉強会講演集 2012 年 10 月 7 日 於順天堂大学 有山記念講堂
8. Satoh H, Tazawa R, Sakakibara T, Ohkouchi S, Ebina M, Miki M, Nakata K, NukiwaT.Bilateral peripheral infiltrates refractory to immunosuppressants were diagnosed as autoimmune pulmonary alveolar proteinosis and improved by

- inhalation of granulocyte/ macrophage- colony stimulating factor. Intern Med. 2012;51(13):1737-42.
9. Wong WF, Kohu K, Nakamura A, Ebina M, Kikuchi T, Tazawa R, Tanaka K, Kon S, Funaki T, Sugahara-Tobinai A, Looi CY, Endo S, Funayama R, Kurokawa M, Habu S, Ishii N, Fukumoto M, Nakata K, Takai T, Satake M. Runx1 deficiency in CD4+ T cells causes fatal autoimmune inflammatory lung disease due to spontaneous hyperactivation of cells. J Immunol. 2012 Jun 1;188(11):5408-20.
 10. Nagata M, Hoshina H, Li M, Arasawa M, Uematsu K, Ogawa S, Yamada K, Kawase T, Suzuki K, Ogose A, Fuse I, Okuda K, Uoshima K, Nakata K, Yoshie H, Takagi R. A clinical study of alveolar bone tissue engineering with cultured autogenous periosteal cells: coordinated activation of bone formation and resorption. Bone. 2012;50(5):1123-9
 11. Nei T, Urano S, Motoi N, Takizawa J, Kaneko C, Kanazawa H, Tazawa R, Nakagaki K, Akagawa KS, Akasaka K, Ichiwata T, Azuma A, Nakata K. IgM-type GM-CSF autoantibody is etiologically a bystander but associated with IgG-type autoantibody production in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2012;302(9)
 12. Ohashi K, Sato A, Takada T, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. Eur. Respir.J. 2012;39:777-780
 13. Masuko H, Hizawa N, Chonan T, Nakata K, Hebisawa A. Indium-Tin Oxide Does Not Induce GM-CSF Autoantibodies. Am J Respir Crit Care Med. 2011; 184:741
 14. McCormack FX, Inoue Y, Moss J, Singer LG, Strange C, Nakata K, Barker AF, Chapman JT, Blantly ML et al. Efficacy and safety of sirolimus in lymphangiomyomatosis. N Engl J Med. 2011;364(17):1595-606
 15. Ishii H, Tazawa R(10 人略),Nakata K. Clinical features of secondary pulmonary alveolar proteinosis: pre-mortem cases in Japan. European Respir. J. 2011;37:465-468
 16. 中田 光 リンパ脈管筋腫症 (LAM) の最前線—LAM の病因 日本胸部臨床 2011, 70, 1001-1006
- II. 学会発表
- A. 国際学会 (1件)
 1. Luisetti M, Costabel U. Nakata K, Inoue Y, Trapnell B. Pulmonary alveolar proteinosis: A Paradigm of Rare Lung Disease Research PROGRESSI IN MEDICINA RESPIRATORIA PAVIA, 30th March - 1st April 2011.

B. 国内学会（1件）

1. 中田 光、稀少肺難病の克服に向けて、
第53回日本呼吸器学会総会特別講演、
2013年5月19日、東京国際フォーラム

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

記載すべきことなし

2. 実用新案登録

記載すべきことなし

3. その他

記載すべきことなし

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担研究報告書

遺伝性出血性末梢血管拡張症（オスラー病）における肺動静脈奇形と
肝動静脈奇形に関する研究

研究分担者 塩谷隆信 秋田大学大学院医学系研究科保健学専攻理学療法学講座 教授

研究要旨

1. 肺動静脈奇形の疫学に関する検討

背景：日本における肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)の有病率に関する疫学的検討は現在まで報告されていない。低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。方法：2001 年から 2007 年の間に茨城県ある検診施設において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象として後方視的に検討した。結果：検討症例の中で PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見された。以上の合併率から、統計学的に日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人 (95%信頼区間：18-76 人)と推定された。PAVM の直径は平均 6.6mm であった。いずれの PAVM も単純 Xp 写真では確認できなかった。60 歳以上の女性の PAVM のサイズは若年女性に比較して大きい傾向にあった。この中で Curaçao 診断基準によるオスラー病は 2 例(25%)であり、一人の患者において脳膿瘍の既往がみられた。結論：PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

2. オスラー病に合併する肝動静脈奇形の血管造影像に関する検討

背景：オスラー病に合併する肝動静脈奇形に関する血管造影像、特に門脈-肝静脈シャントに関する報告は限られている。方法：オスラー病患者 7 例（女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳）に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。結果：7 例全例に肝臓内末梢血管拡張像がみられ、6 例において肝動脈、肝静脈、門脈間のシャントが確認された。門脈-肝静脈シャントと肝動脈-門脈シャントが併存する 4 例では、門脈-肝静脈シャントのほうが大きかった。3 例では、門脈-肝静脈シャントは存在せず、この中の 2 例では肝動脈-肝静脈シャントがみられたが、残り 1 例では肝動脈-肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈-門脈シャント患者の平均年齢 (69 歳) は、これらのない患者の平均年齢 (26 歳) よりも高齢であった。結論：オスラー病における肝血管異常は、肝臓内末梢血管拡張像から肝動脈-肝静脈-門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡り、オスラー病が進行すると、大きな門脈-肝静脈シャントが顕性化するようになる。

A. 研究目的

遺伝性出血性末梢血管拡張症 (hereditary

hemorrhagic telangiectasia: HHT、オスラー病) は、多臓器疾患であるために臨床症状が極

めて多岐にわたり、患者は内科のみならず、外科、耳鼻咽喉科、皮膚科、歯科など極めて多くの科を初診する。さらに、合併する脳動静脈奇形あるいは、肺動静脈奇形の破裂により時に致命的となることも稀ではない。本研究は、日本におけるオスラー病の発生頻度や罹病率について検討を行い、本疾患による致命的合併症の予防と日本においてオスラー病に関する診療ネットワークの構築をめざすものである。さらに、こうしたオスラー病に関する全国診療ネットワークの構築と運用により、これらの患者の QOL と ADL 向上を計るものである。本研究の目的は、日本における肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)の有病率に関して疫学調査を行なうことと、次にオスラー病における肝動静脈奇形の臨床的特徴を血管造影像から明らかにすることである。

B. 研究方法

研究 1 :

低線量 CT を用いた CT 検診において撮影されたフィルムを用いて PAVM の有病率を検討した。方法：2001 年から 2007 年の間に茨城県北部にある検診団体において、肺癌検診を低線量 CT により行なった初回受診の 21,235 人(平均年齢 60.6 歳)を対象とし後方視的に検討した。

研究 2 :

オスラー病患者 7 例 (女性 3 例、男性 4 例、平均年齢 51 歳)に行なわれた腹部血管撮影所見を後方視的に検討した。

(倫理面への配慮)

本疫学研究に際しては、平成 19 年文部科学省・厚生労働省による疫学研究に関する倫理指針および文部科学省研究振興局長通知(14 文科振第 123 号)を遵守して行なうものである。

オスラー病に関する研究については、秋田大学医学部倫理審査委員会に申請し承認を得てい

る(平成 15 年 3 月)。なお、秋田大学医学部の倫理委員会は 3 省合同指針に示された委員会の満たすべき要件を備えている。血液検体、DNA、既往歴などの個人情報とは原則的に秘密漏洩に備えて連結不可能な匿名化とする。情報の漏洩に備え Stand Alone で使用するコンピュータを用いアクセスはパスワードで厳重に管理している。

C. 研究結果

研究 1 :

検討症例の中、PAVM が 8 例(男性 1 例、女性 7 例)に発見された。以上の合併率から、統計学的に、日本における PAVM の有病率は、38 対 10 万人(95%信頼区間：18-76 人)と推定された。PAVM の直径は平均 6.6mm であった。いずれの PAVM も単純 Xp 写真では確認できなかった。60 歳以上の女性の PAVM のサイズは若年女性に比較して大きい傾向にあった。この中で Curaçao 診断基準によるオスラー病は 2 例(25%)であり、一人の患者において脳膿瘍の既往がみられた。結論：PAVM は従来考えられていたよりも有病率が高く、特に女性に多く認められることが示唆された。

研究 2 :

対象とした 7 例全例に肝臓内末梢血管拡張症血管像がみられ、6 例で肝動脈、肝静脈、門脈間のシャントが確認された。門脈—肝静脈シャントと肝動脈—門脈シャントが併存する 4 例では、門脈—肝静脈シャントのほうが大きかった。3 例では、門脈—肝静脈シャントは存在しなかった。3 例のうち、2 例では、肝動脈—肝静脈シャントがみられたが、残り 1 例では肝動脈—肝静脈シャントはみられなかった。肝動脈—門脈シャント患者の平均年齢(69 歳)は、これらのない患者の平均年齢(26 歳)よりも高齢であった。結論：オスラー病における肝血管異常は、肝末梢血管拡張像から肝動脈—肝静脈—門脈間の大シャント血管まで非常に多岐に渡る。オスラー