

355-362, 2012

4. 井上義一. リンパ脈管筋腫症関連疾患に対する mTOR 阻害剤を用いた新たな分子標的治療. 医学のあゆみ. 242: 200-201, 2012
5. 新井徹, 井上義一. 肺胞蛋白症. 今日の診療のためにガイドライン外来診療 2013. 泉孝英編. P430-432, 2013.
6. 井上義一. 肺胞蛋白症. びまん性肺疾患の臨床第4版診断・管理・治療と症例. 泉孝英, 坂谷光則, 長井苑子, 北市正則, 井上義一編. P.305-311, 2012
7. 酒井文和, 野間恵之, 審良正則, 上甲剛, 藤本公則, 井上義一, 村山貞之, 杉山幸比古. 蜂巢肺 CT 診断図譜: 蜂巢肺 CT 診断の一致度に関する調査結果から. 日本呼吸器学会誌. 1 (7) 537-540, 2012
8. 杉本親寿, 新井徹, 西山明秀, 井上康, 香川智子, 審良正則, 松室昭子, 広瀬雅樹, 北市正則, 林清二, 井上義一. 全肺洗浄を施行した自己免疫性肺胞蛋白症8例の手法, 効果, 安全性の多面的評価. 日呼吸会誌, 49(8): 569-576, 2011

HHT

1. 塩谷隆信, 形を合併した遺伝性出血性末梢血管拡張症 (オスラー病). 日本内科学会雑誌 99(10): 141-144, 2010.
2. 塩谷隆信. 肺動静脈瘻 (肺動静脈奇形). 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.
3. 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, p152-p160, 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クエ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. 中野真理子, 佐野正明, 守田亮, 他. 全国アンケート調査によるわが国の肺動静脈奇形(PAVM)と遺伝性出血性末梢血管拡張症(HHT)の実態調査について. 第 51 回日本呼吸器学会学術講演会, 2011 年 4 月 24 日, 東京国際フォーラム, 東京.
2. 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.
3. 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 28 件

原著論文による発表 23 件
それ以外 (レビュー等) の発表 3 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, Ichiwata 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 lymphangioleiomyomatosis severity and treatment response: a prospective analysis of the Multicenter International Lymphangioleiomyomatosis 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 Lymphangioleiomyomatosis. *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
12. Tsujino K, Takeda Y, Arai T, Shintani Y, Inagaki R, Saiga H, Iwasaki T, Tetsumoto S, Jin Y, Ihara S, Minami T, Suzuki M, Nagatomo I, Inoue K, Kida H, Kijima T, Ito M, Kitaichi M, Inoue Y, Tachibana I, Takeda K, Okumura M, Hemler ME, Kumanogoh A. Tetraspanin CD151 Protects against Pulmonary Fibrosis by Maintaining Epithelial Integrity. *Am J Respir Crit Care Med*.15;186(2):170-80, 2012
 13. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Kasahara Y, Hojo M, Nei T, Nakayama H, Motoi N, Urano S, Eda R, Yokoba M, Tsuchihashi Y, Nasuhara Y, Ishii H, Ebina M, Yamaguchi E, Inoue Y, Nakata K, Tazawa R. Reduced GM-CSF autoantibody in improved lung of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Eur Respir J*. 39(3): 777-780, 2012
 14. Homma S, Azuma A, Taniguchi H, Ogura T, Mochiduki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Yoshimura K, Takeuchi M, Kudoh S; Japan NAC Clinical Study Group, Collaborators: Kudoh S, Azuma A, Homma S, Taniguchi H, Ogura T, Mochizuki Y, Sugiyama Y, Nakata K, Munakata M, Nukiwa T, Ishii Y, Yoshimura K, Oritsu M, Yoshizawa Y, Takizawa H, Ohta K, Suzuki E, Chida K, Inoue Y, Kohno N, Nishioka Y, Hamada H, Kohno S, Suga M, Taguchi Y, Noma S, Takahashi H, Kanazawa M, Sakai F, Tomii K, Tomioka Y, Takeuchi M. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 17(3):467-77, 2012
 15. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii 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. *Respir Med*. 106(2):284-93, 2012
 16. 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 May 1;302(9):L959-64.
 17. Ohashi K, Sato A, Takada T, Arai T, Nei T, Kasahara Y, Motoi N, Hojo M, Urano S, Isii 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.J*. 2012; 39(3): 777-780.

HHT

1. Nakayama, M, Nawa, T, Shioya, T, et al. Prevalence of pulmonary arteriovenous malformations as estimated by low-dose thoracic CT screening. *Internal Medicine* 51: 1677-1681, 2012.
2. Sato, K, Watanabe, H, Shioya, T, et al. Caput Medusae in the Mediastinum. *Am J Respir Crit Med* 186(8): 803, 2012.
3. 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 lymphangioleiomyomatosis, 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 lymphangioleiomyomatosis 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 Kansaii 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 proreinosisin 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 pirenidone 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, Sugimoto C, Kagawa T, Inoue Y, Kitaichi M, Okuma T, Akira M, Hayashi S. High-resolution computed tomography pattern reflects pathophysiologic difference 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, Genma 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 Lymphangioleiomyomatosis, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respirology Final Program, Yokohama, Japan, 2013/11/11

18. Sugiyama Y, Inoue Y. <Chares> Assembly Symposium5 Interstitial Lung Disease When and how should we treat IPF? : Past and present, 18th Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology 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 Respiriology 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 Respiriology 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 Respiriology 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 Respiriology 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 Respiriology 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, Kawagoshi, A, et al. Diagnosis and treatment of hereditary hemorrhagic telangiectasia associated pulmonary arteriovenous malformation in Japan. 22th ERS Annual Congress, Vienna, Austria, September 4, 2012.
2. 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, PN, USA.
3. 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

1. Setoguchi Y. et al. Clinical Characteristics
Of Interstitial Pneumonia With Mutation Of
The Surfactant Protein C Gene. Am J Crit
Care Med 185:A5176,2012

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

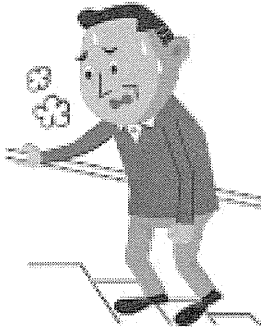
特記事項なし

3 その他

特記事項なし

参考資料 患者説明文書

はいはいたんぱくしよき 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。

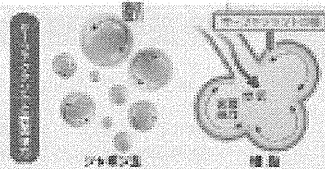
肺胞蛋白症はしこつがのり病があり、主に遺伝子の異常から生まれて来たり、あるいは子どもの頃に起こる「先天性肺胞蛋白症」、血液の病気などに起因して起こる「後天性肺胞蛋白症」、成人に起こり、もっとも多い「自己免疫性(特発性)肺胞蛋白症」に分かれます。

肺胞蛋白症はまれな病気で、国内の患者数は800~1,200名くらいと推定されています。また、この病気は自然によくなる人もいれば、けっくりと病状が進んで、ある日突然容体が急劇に悪化することもあります。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待たれています。

サーファクタントとは？

肺胞はすべて水で満たされているのに、水の中に油が溶け込んでいます。油は水の中を泳ぐのを助けてくれます。肺胞は水の中を泳ぐのを助けてくれます。肺胞は水の中を泳ぐのを助けてくれます。

サーファクタントは肺胞の表面を覆って、水と油の境界を減らし、肺胞が縮まないようにしています。



Q どんな症状がでるの？

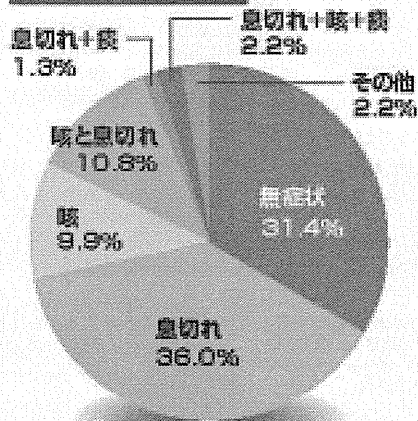
肺胞蛋白症に起こる自覚症状

一番多い自覚症状は、軽い運動時の息切れです。以前は何でもなかった坂道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り体の怠惰に陥ります。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。息切れが進行すると食欲をなくし、しばしば体重が増えてきます。一方、肺陰影などで早期に病気が発見されると、症状がない場合が約30%あります。

ただしこれらの症状はどんな肺の病気でも多少なりとも出現するので、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。

血液検査に異常がある場合には、貧血のために息切れが特に強く出ることもあります。また肺陰影に陰影がある場合には、発熱を伴うことが多くあります。

自己免疫性肺胞蛋白症の症状
(数字は任意の割合)



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よいですが、症状がある人では、ある程度の咳が出やすくなる薬(咳抑制薬)を内服してもよいと思います。

咳がひどくて、仕事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、時間をみて肺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。その方法には全身洗浄がありますが、時には呼吸洗浄も行われます。

咳が重症の場合から始める治療として、DM-COP吸入療法も試みられています。

●全身洗浄

全身洗浄を行った後、片側の肺全部を満たすように生理食塩水を吸入し、肺に粘り帯を帯びて貯まっているサーファクタントを浮かび上がらせ、血液をろ過することで肺を洗います。全身洗浄が繰り返しているかどうかは、経尿尿の肺動脈血と血漿料の専門的評価が必要です。

●反復区域洗浄

肺全部ではなく片肺の一部を気管支内挿管を使って何度も洗って洗浄する方法です。反復区域で洗いやすい部分にサーファクタントがたまっていく傾向。全身洗浄が患者さんの体質や症状などで反復区域洗浄も行われます。

2 続発性肺胞蛋白症の場合

原因となる病気が治療をまず行います。それだけで肺動脈血酸素濃度が改善することもあります。肺動脈血酸素濃度を上げておく必要がある時には、全身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

遺伝子の変異の種類によって治療法が異なります。骨髄移植が勧められたり、正常なサーファクタントを吸入したくなる場合があります。また必要に応じて経過観察を行います。肺の腫れがひどく悪くなる場合移植が必要となる場合もあります。

4 酸素療法について

この種類の肺動脈血酸素濃度でも軽度によって動脈血酸素濃度が低下すると酸素吸入が必要となります。肺動脈血酸素濃度以外に治療にはなく、あくまで酸素を補給することが目的です。この病気の病態と適切な酸素吸入の量が様々な原因で異なる程度を調べていきます。常に酸素吸入する状態を維持する必要がある(在宅酸素療法、常時HDT)、本人の理解と適切な協力が必要です。

どんな経過をたどるの？

肺動脈血酸素濃度の経過

自己免疫性肺動脈血酸素濃度にかかわらず約20%の患者さんは自然に良くなって行きます。また約5年以内には回復した方が続きます。しかし、残りの方は悪化する傾向があります。このような傾向の目安を覚えていく必要があります。そのうち一部の方では、呼吸困難によって肺が腫れ上がり、呼吸が苦しくなります。肺の腫れがひどく呼吸が苦しい場合は、呼吸器科の専門医による経過観察を行います。かつおろしになります。

日常生活で気を付けること

- 1 タバコを吸っている方は禁煙をお願いします。タバコは肺動脈血酸素濃度の低下を促進します。
- 2 肺動脈血酸素濃度を上げたい人は、酸素吸入する機会に聞いてみる人は、呼吸器科の専門医に相談してください。
- 3 呼吸器科の病気でできるだけ予防しましょう。肺の病気でもっとも多い肺炎や結核による肺炎予防のため、肺炎球菌ワクチン接種を受けることも考えて下さい。またインフルエンザワクチンも毎年接種しましょう。マスクの着用と手洗いの励行もインフルエンザ予防の予防に役立つことも確認されています。

医療補助制度など

肺動脈血酸素濃度の低下や経過が重く、定期的な経過観察とDM-COP吸入療法が必要です。それでも自己免疫性肺動脈血酸素濃度の低下が続き、生活の質が低下し、経済的に苦しい方が続きます。この場合は、医療補助制度があります。これまでは患者と家族が負担するのだった入院費や入院費の補助金など、そのうち一部が免除される制度が導入されています。

肺動脈血酸素濃度について、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。

肺動脈血酸素濃度の低下に関するお問い合わせ先

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

肺動脈血酸素濃度

検索

日本肺動脈血酸素濃度学会

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

肺動脈血酸素濃度

検索

お問い合わせ先：東京大学医学部呼吸器科 肺動脈血酸素濃度学会事務局
 東京都港区赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1
 東京都港区赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1
 東京都港区赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1 赤坂2-2-1

分担総合研究報告

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患克服研究事業）
分担総合研究報告書

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 24 年-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次世代シークエンサーを用いた GM-CSF 自己抗体可変部 CDR2, CDR3 領域の解析 ②肺洗浄時の肺胞洗浄液中物質移行を予測する数理モデル ③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 ④自己免疫性肺胞蛋白症における血中及び BALF 中の 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物質は、患者の肺にある GM-CSF 自己抗体であることは、これまでの研究から明らかであるが、自己抗体が何故過剰に産生されるか、自己抗体はどこから肺に来るのか、GM-CSF の動態、患者肺における自己抗体の動態、自己抗体の性状の解明などが、未解明のままである。本研究は、これらの問題を解明するのが目的である。

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。

方法の詳細については、①は文献 9、②は文献 14、③は文献 1、④、⑤は、本報告書課題毎の報告書を参照されたい。

（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の研究では、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 を得て H 鎖可変部の PCR 産物を次世代シーケンスにより、12 万クロンの配列を解析した。患者も健常者も低親和性の IgM 型自己抗体を産生する B 細胞が同頻度にあるが、IgG 型自己抗体を産生する B 細胞は患者に増加していることが見出された。IgM 型と IgG 型自己抗体 H 鎖の germline Allele Usage が一致しないことから、2 者のクロンは異なる起源の B 細胞から分化していると思われる。

②の研究では、IgG 型自己抗体は、BAL と血清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ことを証明するのに、全肺洗浄において、血中から肺洗浄液中に物質が移行するときの数学モデルを作製した。数理モデルは、

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勘案、係数を変動させてシミュレーションし、実測値に合致するときのサーファクタントから洗浄液および血中から洗浄液への移行係数を求めた。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以上大きな物質の移行は方程式に従っており、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の研究では、ヒトの GM-CSF の生物活性をしらべるため、同じ哺乳動物である chinese hamster ovary(CHO)細胞由来の GM-CSF の生物活性を調べた。哺乳動物のサイトカインにはシアリル化糖鎖が付加されているものが多く、*E.coli* 由来に比べて、*in vivo* で半減期が長くなることが知られている。しかしながら、*in vitro* におけるシアリル化糖鎖の生物学的意義は不明である。我々は、哺乳動物細胞由来の GM-CSF は *E.coli* あるいは yeast 由来の GM-CSF に比べて、低濃度において細胞の増殖や生存をより強く促進することを見出した。これは、シアリル酸付加による、細胞への結合と細胞内への internalization、つづく分解が遅れ、結果として GM-CSF の効果が長時間持続するためであると考えられた。

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、強い相関関係にあるが、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。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 型自己抗体濃度と相関していた ($r^2=0.705$, $p<0.0001$)。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、本研究により、多くの新知見が見つかり、また沢山の論文を発表することができた。

F. 健康危険情報

特記すべきことはありません。

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomohiro Handa, Takeshi Nakatsue, Motoo Babac, Toshinori Takada, 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) :281-287.
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),285-293.
6. Young LR, Lee HS, (5名略), Koh Nakata, (14名略) McCormack FX. Serum VEGF-D concentration as a biomarker of lymphangiomyomatosis severity and treatment response:a prospective analysis of the Multicenter International, Lymphangiomyomatosis 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, Nukiwa T. 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):1737-1742.
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):5408-5420
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):1123-1129
 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):L959-964
 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 lymphangioliomyomatosis. *N Engl J Med.* 2011;364(17):1595-1606
 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
2. 学会発表
 - A. 国際学会
 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. 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）
分担総合研究報告書

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

本研究は、遺伝性出血性末梢血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia: HHT、オスラー病）の発生頻度や罹病率について疫学的検討を行ない、本疾患による致死的合併症の予防や治療のための診療ガイドライン作成し、さらに、日本においてオスラー病診療ネットワークの構築をめざすものである。次に、日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形(pulmonary arteriovenous malformation: PAVM)に関する診療実態を明らかにすることを目的とする。また、オスラー病合併 PAVM の治療成績をまとめ、オスラー病合併 PAVM の治療に関して、その現状を明らかにすることを目的とする。

その結果、日本においては、以下のことが明らかとなった。PAVM 症例のうち約 25% が HHT に合併している。HHT 合併 PAVM では性差はみられないが、HHT 非合併 PAVM では女性が多い。HHT 合併 PAVM では約 80%で鼻出血が合併する。PAVM に起因するほとんどの奇異性膿瘍は脳に発症するが、脳以外にも生じる。HHT 合併 PAVM は多発例が多く、その分布は HHT、HHT 非合併ともに下葉に多く分布する。PAVM の治療に関してはコイル塞栓術が行われているが、約 20%では外科的切除が行われている。HHT 合併 PAVM は多発例が多く下葉に多発する傾向にある。PAVM 治療の第一選択は血管塞栓術であり、塞栓術により、息切れ、PaO₂、AaDO₂、シャント率の改善がみられた。塞栓術後の長期予後は良好であるが、1例でコイル塞栓後の血管の再開通を認められた。

日本における 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かっただ。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 X 線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：日本において、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。

オスラー病に合併する肝動静脈奇形に(hepatic arteriovenous malformation: HAVM)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ことから、オスラー病に合併する HAVM の血管造影像に関する検討を行なった。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。その結果、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。オスラー病における HAVM 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ことが示唆された。

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死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、本疾患による致死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、日本におけるオスラー病に合併する肺動静脈奇形 (pulmonary arteriovenous malformation: PAVM) に関する全国アンケート調査を行ない、オスラー病における PAVM の診療実態を明らかにすることを目的とする。次に、著者らの施設におけるオスラー病合併 PAVM の治療成績をまとめ、オスラー病合併 PAVM の治

療に関して、その現状を明らかにすることを目的とする。さらに、日本における 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

1. 全国アンケート調査

全国アンケート調査は、日本呼吸器学会の許可を得て、日本呼吸器学会の指導医および専門医 4,409 名に対して、平成 21 年 7 月から平成 22 年 7 月の 1 年間に経験した PAVM および HHT に合併する PAVM に関して、まず、第一次調査を行った。次に、第一次調査で返信があった指導医および専門医 338 名に関して、HHT および PAVM の詳細に関して第二次調査を行った。なお、調査にあたっては個人情報特定されないように倫理面で特に配慮を行なった。

2. オスラー病合併肺動静脈奇形の治療に関する臨床的検討

2001 年から 2011 年までの秋田大学医学部呼吸器内科におけるオスラー病合併 PAVM に対する治療を行った 10 症例に関して臨床的検討を行な