

症例番号 \_\_\_\_\_

**B. 患者背景について**

8. 移植（造血幹細胞移植、肺移植や心肺移植、腎臓移植、その他移植を含む）の有無について

 あり (8-1) なし (8-2)

8-1 移植ありの場合

8-1-1 移植の種類はなんですか。( \_\_\_\_\_ )

8-1-2 移植が必要となった基礎疾患名 ( \_\_\_\_\_ )

8-1-3 移植の前処置の内容

 放射線 (胸部への照射  あり  なし) 抗癌剤 免疫抑制剤 その他

8-1-4 移植から閉塞性細気管支炎と診断されるまでの期間

移植後 \_\_\_\_\_ 日

8-2 移植なしの場合

8-2-1 基礎疾患の有無

 あり (疾患名: \_\_\_\_\_ ) なし

8-2-2 基礎疾患ありの場合

基礎疾患への治療内容:

8-2-3 基礎疾患なしの場合

常用薬物があればその名称 :

9. BO に対する治療の有無

 なし あり 免疫抑制剤 ステロイドホルモン 気管支拡張剤 その他: \_\_\_\_\_

症例番号 \_\_\_\_\_

10. 転帰

生存 (西暦 年 月 日現在)

死亡

10-1 死亡の直接原因 \_\_\_\_\_

10-2 病理解剖の有無

あり

なし

11. 臨床症状発現日から転帰までの日数 \_\_\_\_\_ 日

12. その他お気づきの点、ご意見などあれば、ご記入ください。

# 線毛不動症候群

## Primary ciliary dyskinesia

長谷川 好規<sup>1</sup>、慶長 直人<sup>2</sup>、橋本 直純<sup>3</sup>

Yoshinori Hasegawa<sup>1</sup>, Naoto Keicho<sup>2</sup>, Naozumi Hashimoto<sup>3</sup>

1,3 Department of Respiratory Medicine, Nagoya University Graduate School of Medicine, Japan

2 Department of Pathophysiology and Host Defense, The Research Institute of Tuberculosis, Japan Anti-tuberculosis Association

線毛機能不全症候群は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCDの白人の有病率は、1万から3万人に1人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、我が国においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討は報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。このような背景のもとに、本研究班では診断基準の検討を開始した。過去の病態報告の調査と、これまでに報告された遺伝子変異について情報を収集した。次年度は、診断基準の具体的項目について、臨床症状と遺伝子診断の両面において検討を開始する。

Primary ciliary dyskinesia (PCD) is characterized by congenital impairment of mucociliary clearance. PCD is a rare disease, and the prevalence in Caucasian was reported approximately one in 10,000 to 30,000 individuals. However, epidemiological study of the prevalence rate in Japan has not been done. It is an inherited disease and it was reported to be inherited in an autosomal recessive fashion. However, the process is very complex, and is still under investigation, that is, how the disease is inherited and which genes are involved. In Japan, there is no report regarding the genetic prevalence of genes involved in PCD. This study has been aimed to determine the diagnostic criteria for PCD in combining clinical signs and symptoms with genetic testing. First year of this study, we started to collect information and data, and we started the discussion for the future diagnostic standard of PCD.

## 研究の背景と目的

線毛機能不全症候群（PCD）は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。本邦の疫学研究はなされていないが、白人の有病率が1万から3万人に1人とされることから、本邦では1000～3000人と推察される。発病の機構は、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝であり、多くの遺伝子が報告されているが、我が国においてどのような頻度で見られるかの検討はない。このような背景のもとに、本研究班では、日常診療において簡便で精度の高い診断基準の策定を目的とした。

## 研究方法

国内外のPCDに関する報告書、疫学研究、研究論文、患者団体ホームページから、病態に関する調査、遺伝子変異に関する情報を収集する。

## 結果

- 1) 臨床的には、乳幼児期からの呼吸器症状の発現と、慢性的な副鼻腔～呼吸器の炎症所見とされるが、いずれも特異的所見に欠ける。その中で、内臓逆位、慢性副鼻腔炎、気管支拡張症の三徴を示す例をカルタゲナー症候群と呼び、PCDとしての診断率が高くなるが、患者群の一部を反映するにとどまる。臨床診断に替わる簡便で精度の高い診断法の開発が望まれる。
- 2) 責任遺伝子解析の結果、30近い遺伝子の存在が報告されている。約35%の患者が、*DNAH5*もしくは*DNAI1*の遺伝子変異を有している。しかし、その他の遺伝子診断を組み合わせても、現時点では、50～65%の患者が遺伝子診断で診断できる程度であり、さらなる遺伝子解析研究が必要である。

(代表的な責任遺伝子)

Knowles MR, et al. *Am J Respir Crit Care Med*188:913–922, 2013. より引用

## 考察と結論

網羅的に、多くの候補遺伝子や責任遺伝子が同定されており、さらに責任遺伝子は増えると予測される。わが国で十分な遺伝子診断系を確立するためには、遺伝子検査の国内外の状況、法と指針、遺伝子診断検査として結果を返却するための精度管理、遺伝カウンセリングのしくみ、きわめて多様性に富む本疾患の遺伝子異常をくまなく検索するための効率の良い塩基配列同定システムの利用法などを整備しなければならない。

診断法の確立において、臨床的には、カルタゲナー症候群を除き特異的所見に欠けるため、遺伝子診断と臨床診断を組み合わせた日常臨床で利便性の高い診断基準の確立が必要である。

## 【情報元】

1. What Is Primary Ciliary Dyskinesia? NIH:National Heart, Lung, and Blood Institute. <http://www.nhlbi.nih.gov/health/health-topics/topics/pcd/>
2. Primary ciliary dyskinesia From Wikipedia, the free encyclopedia, [http://en.wikipedia.org/wiki/Primary\\_ciliary\\_dyskinesia](http://en.wikipedia.org/wiki/Primary_ciliary_dyskinesia)
3. Primary Ciliary Dyskinesia. Recent Advances in Diagnostics, Genetics, and Characterization of Clinical Disease. Michael R. Knowles, Leigh Anne Daniels, Stephanie D. Davis, Maimoona A. Zariwala, and Margaret W. Leigh. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine* 2014. Vol. 188, No. 8 (2013) , pp. 913-922.
4. Primary ciliary dyskinesia (immotile-cilia syndrome) From 2014 UpToDate by Sten-Erik Bergström, MD. [www.uptodate.com](http://www.uptodate.com)

## 研究発表

特になし。

## 知的財産権の出願・登録状況

特になし

TABLE 2. MUTATIONS IN THE GENES THAT CAUSE HUMAN PRIMARY CILIARY DYSKINESIA

Human Gene	Human Chromosomal Location	<i>Chlamydomonas</i> Ortholog	Ciliary Ultrastructure in Subjects with Biallelic Mutations	Presence of Laterality Defects	% of Individual with Biallelic Mutations	MIM No.	References
<i>DNAH5</i>	5p15.2	<i>DHC γ</i>	ODA defect	Yes	15–21% of all PCD, 27–38% of PCD with ODA defects	608644	2, 16
<i>DNAI1</i>	9p21-p13	<i>IC78</i>	ODA defect	Yes	2–9% of all PCD, 4–13% of PCD with ODA defects	244400	2, 16
<i>DNAI2</i>	17q25	<i>IC69</i>	ODA defect	Yes	2% of all PCD, 4% of PCD with ODA defects	612444	16
<i>DNAL1</i>	14q24.3	<i>LC1</i>	ODA defect	Yes	na	614017	16, 81
<i>CCDC114</i>	19q13.32	<i>DC2</i>	ODA defect	Yes	6% of PCD with ODA defects	615038	83, 84
<i>TXNDC3</i> ( <i>NME8</i> )	7p14-p13	<i>LCS</i>	Partial ODA defect (66% cilia defective)	Yes	na	610852	16
<i>DNAF1</i> ( <i>LRRC50</i> )	16q24.1	<i>ODA7</i>	ODA + IDA defect	Yes	17% of PCD with ODA + IDA defects	613193	16
<i>DNAF2</i> ( <i>KTU</i> )	14q21.3	<i>PF13</i>	ODA + IDA defect	Yes	12% of PCD with ODA + IDA defects	612517, 612518	16
<i>DNAF3</i> ( <i>C19ORF51</i> )	19q13.42	<i>PF22</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	606763	75
<i>CCDC103</i>	17q21.31	<i>PR46b</i>	ODA + IDA defect	Yes	na	614679	77
<i>HEATR2</i>	7p22.3	Chlre4 gene model 525994 Phytozome v8.0 gene ID Cre09.g39500.t1	ODA + IDA defect	Yes	na	614864	79
<i>LRRC6</i>	8q24	<i>MOT47</i>	ODA + IDA defect	Yes	11% of PCD with ODA + IDA defects	614930	80
<i>CCDC39</i>	3q26.33	<i>FAP59</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	36–65% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613798	16, 82
<i>CCDC40</i>	17q25.3	<i>FAP172</i>	IDA defect + axonemal disorganization	Yes	24–54% of PCD with IDA defects + Axonemal disorganization	613808	16, 82
<i>RSPHA</i>	6q22.1	<i>RSP4, RSP6</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612649	16
<i>RSPH9</i>	6p21.1	<i>RSP9</i>	Mostly normal, CA defects in small proportion of cilia	No	na	612648	16
<i>HYDIN</i>	16q22.2	<i>hydin</i>	Normal, very occasionally CA defects	No	na	610812	76
<i>DNAH11</i>	7p21	<i>DHC β</i>	Normal	Yes	6% of all PCD, 22% of PCD with normal ultrastructure	603339	16
<i>RPGR</i>	Xp21.1	na	Mixed	No	PCD cosegregates with X-linked Retinitis Pigmentosa	300170	16
<i>OFD1</i>	Xq22	<i>OFD1</i>	nd	No	PCD cosegregates with X-linked mental retardation	312610	16
<i>CCDC164</i> ( <i>C2ORF39</i> )	2p23.3	<i>DRC1</i>	Nexin (N-DRC) link missing; axonemal disorganization in small proportion of cilia	No	na	312610	85

Definition of abbreviations: CA = central apparatus; IDA = inner dynein arm; MIM = Mendelian inheritance in man; na = not available; N-DRC = nexin-dynein regulatory complex; ODA = outer dynein arm; PCD = primary ciliary dyskinesia.

MIM number is the online MIM ([www.ncbi.nlm.nih.gov/omim](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim)), which is a continuously updated catalog of human genes, genetic disorders, and traits, with particular focus on the molecular relationship between genetic variation and phenotype expression.

# 研究報告

---

## III. 特発性間質性肺炎分科会報告

### (1) 特発性肺線維症 (IPF)

- ① IPF 診療ガイドラインの刊行部会
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
- ③ IPF 患者 QOL 改善の検討部会
- ④ IPF 診断の標準化部会

# IPF 診療ガイドラインの刊行部会

坂東 政司<sup>1</sup>、吾妻安 良太<sup>2</sup>、本間 栄<sup>3</sup>

1 自治医科大学 2 日本医科大学 3 東邦大学

IPF 診療ガイドラインは、EBM にコンセンサスを加えた、呼吸器専門医のみならず実地医家および患者のためのガイドライン (GL) として刊行し、その作成過程は Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」に準拠することを基本方針とする。

本ガイドラインの主たる目的は、国際的整合性を有する IPF の診断基準・アルゴリズムを示し、同時に国情に合った標準的な治療法を提示することである。したがって、現在 update 作業が進行中である ATS/ERS/JRS/ALAT 国際ガイドラインの内容との整合性を保ち、かつわが国の実地診療を反映する内容を模索する。作成にかかわる組織は、GL 統括委員会・GL 作成チーム・系統的レビュー (SR) チーム・GL 編集ワーキンググループより構成する。今年度は、日本呼吸器学会での作成承認申請、作成プロセスの決定、作成委員選出・役割分担の決定、重要臨床課題・クリニカルクエスチョン (CQ) の設定および CQ に関するアウトカムの決定を行い、次年度には SR 作業に着手し、平成 28 年度の刊行を目指す。

## はじめに

特発性肺線維症 (IPF) は、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患である。IPF の標準的治療法は現時点で確立されていないが、近年実施された臨床試験の結果を踏まえ、新たな治療戦略としてピルフェニドンやニンテダニブなどの抗線維化薬が注目されている。

わが国ではこれまでに IPF をはじめとする特発性間質性肺炎 (IIPs) の診療現場における意思決定を支援する文献として、日本呼吸器学会と厚生労働科学研究びまん性肺疾患に関する調査研究班との合同による「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」が 2004 年に刊行され、現在第 3 版の改訂作業中である<sup>1)</sup>。一方、国際的には 2000 年に ATS/ERS から IPF 国際合意ステートメントが報告<sup>2)</sup>され、2011 年には ATS/ERS/JRS/ALAT エビデンスに基づく特発性肺線維症 (IPF) の診断と管理ガイドライン (GL) が作成された<sup>3)</sup>。また 2013 年には ATS/ERS による IIPs の国際集学的分類が 11 年ぶりに改訂され、報告されている<sup>4)</sup>。

## 目的

本研究班の目的の 1 つは、客観的な指標に基づく疾患概念が確立している難治性びまん性肺疾患 (IIPs、サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎、肺胞タンパク症など) に関する科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診療 GL の作成・改訂等を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。

今回、国際的整合性を有する診断基準・アルゴリズムを示し、同時に国情に合った標準的な治療法を提示することを目的とし、IIPs の中で最も頻度が高く、かつ予後不良である IPF に関する診療 GL を作成する。

## 方法および手順

IPF 診療 GL は、EBM にコンセンサスを加えた、呼吸器専門医のみならず実地医家および患者のための GL として刊行し、その作成過程は Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>5)</sup> に準拠することを基本方針とする。

作成にかかわる組織は、GL 統括委員会・GL 作成チーム・系統的レビュー (SR) チーム・GL 編集ワーキンググループより構成する。GL 作成グループは、重要臨床課題を決定し、それぞれに対するクリニカルクエスチョン (CQ) の設定およびその構成要素であるアウトカムの決定を行う。SR チームは、決定された CQ に関するエビデンスを系統的にレビューし、推奨を作成する。GL 編集ワーキンググループは、IPF の臨床現場で多く存在する SR に適さない領域を担当し、総説的 GL を執筆し、全般的調整を行う。

#### 今年度の成果

今年度は、作成プロセスの決定および 23 名の作成委員選出・役割分担の決定が完了し、重要臨床課題・クリニカルクエスチョン (CQ) の設定および CQ に関するアウトカムの決定作業が進行中である。また、日本呼吸器学会での作成承認申請も同時に進行中である。

#### 来年度の計画

次年度には GL 作成グループによる全体会議を開催し、以後 SR 作業に着手し、2016 年 6 月に GL の策定を行う予定である。

#### 文献

- 1) 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編：特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第 2 版 南江堂，東京 2011
- 2) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:646-664.
- 3) Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2011; 183: 788-824.
- 4) Travis WD, et al. An official ATS/ERS Statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias/. Am J Respir Crit Care Med 2013; 188:733-748.
- 5) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 福井次矢、山口直人 (監修) 医学書院，東京 2014



# IPF 合併肺癌ガイドライン策定に関する研究

研究分担者 会長 伊達 洋至<sup>1</sup>、副会長 岸 一馬<sup>2</sup>

1 京都大学大学院医学研究科呼吸器外科教授      2 虎の門病院呼吸器センター部長

IPF は経過中、高率に肺癌を合併することが知られている。治療に際し問題になるのが、外科手術後の急性増悪、化学療法後の急性増悪・薬剤性肺炎、放射線療法後の放射線肺臓炎である。いずれも死亡率の高い合併症であり、実地臨床では、治療の選択に苦慮する場面が多く、適切な指針が求められている。そこで、本分科会では、将来のガイドライン作成に向け、外科療法、化学療法、放射線療法の現状を調査した。急性増悪発症率は、外科療法 9.3%、化学療法 13.1%、定位放射線療法 11.9%であった。しかしながら、症例の背景因子は異なるものと思われ、その解釈は慎重を要する。

## A. 研究目的

IPF は経過中、高率に肺癌を合併することが知られている。治療に際し問題になるのが、外科手術後の急性増悪、化学療法後の急性増悪・薬剤性肺炎、放射線療法後の放射線肺臓炎である。いずれも死亡率の高い合併症であり、実地臨床では、治療の選択に苦慮する場面が多く、適切な指針が求められている。そこで、本分科会では、将来のガイドライン作成に向け、外科療法、化学療法、放射線療法の現状を調査した。

## B. 研究方法

外科療法に関しては、日本呼吸器外科学会学術委員会がびまん班と協力し、術後急性増悪のリスク因子に関する後ろ向き研究を行った。化学療法に関しては、びまん班平成 23 年度研究報告書を参照した。放射線療法に関しては、ASTRO2013 報告を参照した。

## C. 研究結果

外科療法に関しては、1763 例の間質性肺炎合併肺癌手術症例が集積され、急性増悪発症が 9.3%、その死亡率が 43.9%であった。多変量解析の結果、男性、急性増悪の既往、術前ステ

ロイド使用、KL-6>1000U、%VC<80%、UIP pattern、区域切除以上の解剖学的切除の 7 つのリスク因子が同定された。

化学療法に関して、396 例の間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法症例が蓄積された。52 例、13.1%に急性増悪が発症していた。使用されたレジメは、さまざまであり、最も多く使用された CBDCA+PTX は 140 例で急性増悪は 12 例、8.6%であった。現在、特発性間質性肺炎を合併した扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する CBDCA+PTX+Bevacizumab の忍容性試験を実施している。

放射線療法では、間質性肺炎合併肺癌 243 例に対する定位放射線療法の結果、Grade 3 以上の放射線肺臓炎が 11.9%に発症し、その 41%が死亡した。

## D. 考察

急性増悪発症率は、外科療法 9.3%、化学療法 13.1%、定位放射線療法 11.9%であった。しかしながら、症例の背景因子は異なるものと思われ、その解釈は慎重を要する

## E. 結論

急性増悪発症率は、外科療法、化学療法、定位照射線量療法で大きな差はなく、約 10% であった。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, Fujii Y, Mitsudomi T, Yoshimura M, Maniwa T, Suzuki K, Kataoka K, Sugiyama Y, Kondo T, Date H; for the Japanese Association for Chest Surgery. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 147 (5) :1604-11, 2014
2. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, Okami J, Okumura N, Sugio K, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Kondo T, Date H. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2014 (Epub ahead of print)
3. Sato T, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, Matsumoto K, Marutsuka T, Shinohara H, Teramukai S, Kishi K, Ebina M, Sugiyama Y, Meinoshin O, Date H: Japanese Association for Chest Surgery. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014 (Epub ahead of print)

### 2. 学会発表

1. 94th Annual Meeting of American Association for Thoracic Surgery (April 26-30, Toronto) Long-term results after surgical treatment for 1,763 lung cancer patients with interstitial lung diseases – should it be done? Hiroshi Date, Toshihiko Sato, Satoshi Teramukai, Atsushi

Watanabe, Kazuma Kishi, Masahito Ebina, Yukihiko Sugiyama, Haruhiko Kondo, The Japanese Association for Chest Surgery.

2. 第 55 回日本肺癌学会総会（平成 26 年 11 月 14-16 日 京都）シンポジウム「肺がんの背景に見られる間質性肺炎をどう診断しマネージするか？」外科的立場から 伊達洋至、佐藤寿彦、手良向 聡、岸 一馬、海老名雅仁、近藤晴彦、渡辺 淳、杉山幸比古

# 特発性肺線維症の QOL 改善

## Health related quality of life in idiopathic pulmonary fibrosis

高橋 弘毅<sup>1</sup>、谷口 博之<sup>2</sup>、近藤 康博<sup>2</sup>、千葉 弘文<sup>1</sup>、  
井上 義一<sup>3</sup>、小倉 高志<sup>4</sup>、喜舎場 朝雄<sup>5</sup>、本間 栄<sup>6</sup>

Hiroki Takahashi<sup>1</sup>, Hiroyuki Taniguchi<sup>2</sup>, Yasuhiro Kondoh<sup>2</sup>, Hirofumi Chiba<sup>1</sup>,  
Yoshikazu Inoue<sup>3</sup>, Takashi Ogura<sup>4</sup>, Tomoo Kisyaba<sup>5</sup>, Sakae Homma<sup>6</sup>

1 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

2 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

3 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター

4 神奈川県立循環器呼吸器センター

5 沖縄県立中部病院呼吸器内科

6 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

1 Sapporo Medical University School of Medicine

2 Tosei General Hospital

3 National Hospital Organization Kinki-Chuo Chest Medical Center

4 Kanagawa Cardiovascular and Respiratory Center

5 Okinawa Chubu Hospital

6 Toho University Omori Medical Center

慢性間質性肺炎、特に特発性肺線維症においては、機能障害、呼吸困難、運動時低酸素血症が特徴である。コクランシステマティックレビューでは、呼吸リハビリテーションは、間質性肺疾患に対して、運動耐容能、症状、QOL の改善に有効と報告された。また、問題となる合併症は報告されていない。呼吸リハビリテーション終了後の効果については情報が不十分である。特発性肺線維症患者の QOL 改善を目指して、1) 全国調査により間質性肺疾患に対する呼吸リハビリテーションの現状を把握し、2) 実現可能な呼吸リハビリテーションプログラムを構築し、3) 多施設研究の実現を目指したい。

Chronic interstitial pneumonia, especially idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is characterised by reduced functional capacity, dyspnea and exercise-induced hypoxia. Cochrane systematic review showed that pulmonary rehabilitation has beneficial effects on exercise capacity, symptoms, and quality of life compared with no pulmonary rehabilitation in patients with interstitial lung disease (ILD), and that no reports described unwelcome effects of pulmonary rehabilitation. Information was insufficient to establish whether ongoing effects were noted once pulmonary rehabilitation had stopped. To improve and maintain QOL in patients with IPF, 1) a nation-wide survey is needed to know the current status of pulmonary rehabilitation for ILD, 2) a realistic PR program should be made, and 3) a multicenter study should be conducted.

A. 研究目的：特発性肺線維症（IPF）は、診断からの生存期間中央値が 3-5 年と予後不良の疾患である。この難治性疾患における健康関連 QOL（HRQOL）の維持・改善は臨床上的重要な課題である。本分科会では、呼吸リハビリテーション（呼吸リハ）を、IPF 患者の HRQOL 改善の方策として取り上げ、その意義についての検討を行う。

B. 研究方法：IPF を含む間質性肺炎における呼吸リハの意義について、HRQOL の観点から、自験例の検討結果ならびに文献検索により検討する。なお、St. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ) は、COPD における疾患特異的な HRQOL の質問票として開発され、その後間質性肺炎へ応用可能と検証された。総スコアが 0～100 となるように重み付けされており、スコアが低いほど HRQOL が良いと判定される。

### C. 研究結果：

#### 1) IPF と HRQOL

IPF は呼吸困難などの症状や運動耐容能の減少がみられることから HRQOL が障害されていると推定されている。例えば、SGRQ では、IPF の患者では COPD 患者と同様に「症状」、「活動度」、「障害度」、と共に総スコアが大きく HRQOL の障害が報告されている。

IPF における SGRQ の規定因子については、自験例の検討では、呼吸困難（Baseline dyspnea index:BDI）、6 分間歩行距離（6MWD）などが有意な規定因子であった（1）。

#### 2) IPF における呼吸リハビリテーション

最近、運動療法を主体とした呼吸リハの効果をコントロール群と IPF 群で比較検討した研究（無作為比較試験）が報告されている。

Holland らは、57 人の間質性肺疾患の患者（IPF は 34 人）を 8 週間の運動療法群（n=30）と、毎週の電話サポート群（n=27）にランダム化して比較した（2）。毎週 2 回の運動療法は、最大速度の 80% の負荷によるサイクル・エルゴメーターと歩行による訓練が 30 分、上肢持久力トレーニングと下肢筋力強化訓練も行われた。プログラム

を完遂した運動療法群の 24 人は、電話サポート群に比べて 9 週の時点で、6 分間歩行距離の差は 35m と改善し（95%CI: 6-64、 $p < 0.05$ ）、呼吸困難と健康関連 QOL（SGRQ）も改善した。しかし、これらの効果はいずれも 6 ヶ月では消失した。

筆者らは、コントロール群の IPF15 人と呼吸リハを完遂できた IPF 群 13 人を比較検討した（3）。10 週間のプログラムは、ゴムバンドによる上下肢の筋力強化訓練、最大運動負荷の 80% の運動強度あるいはトレッドミルによる最大運動速度の 80% の負荷による運動トレーニングなどにより構成された。10 週後ではベースラインに比べ呼吸リハ群では 6 分間歩行距離が改善したが、コントロール群では変化はなく、両群間の差は 46.3m（95%CI :8.3-84.4、 $p < 0.01$ ）であった。また、HRQOL（SGRQ）も呼吸リハ群では改善したが、コントロール群では不変のままだった。

これら 2 つの無作為比較試験の結果をもとに、2008 年にコクランレビューが行われ、呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難感の改善に加え、HRQOL を改善することが報告された（4）。さらに、2014 年には 5 つの無作為比較試験の結果をもとにコクランレビューが行われ、同様の結果が報告されている（5）。問題となる合併症は報告されていない。呼吸リハビリテーション終了後の効果については情報が不十分である（5）。

#### 3) IPF における薬物療法と HRQOL

最近、ニンテダニブの IPF における肺機能の抑制効果が第 III 相臨床治験により証明されたが、そのうちの 1 つである INPULSIS-1 では SGRQ 総スコアの 52 週時のベースラインからの変化に差を認めなかった（ニンテダニブ群 4.34 points, プラセボ群 4.39 points; 差, -0.05; 95%CI, -2.50 to 2.40;  $p=0.97$ ）が、もう 1 つの INPULSIS-2 では SGRQ 総スコアの治療 52 週の変化はニンテダニブ群で有意に悪化が少ないことが報告された（ニンテダニブ群 2.80 points, プラセボ群 5.48 points; 差, -2.69; 95%CI, -4.95 to -0.43;  $p=0.02$ ）（6）。なお、統合解析では有意差を認めなかった（差, -1.43; 95%CI, -3.09 to 0.23;  $p=0.09$ ）。したがって

ニンテダニブにより呼吸機能低下は抑制されたが、HRQOL 低下防止効果については明確ではない。

#### D. 考案:

間質性肺炎に対する呼吸リハは、近年、国際的にも有効との知見が集積されている。2011年に発表された特発性肺線維症の国際ガイドラインにおいて、呼吸リハは歩行距離の改善や症状あるいは QOL の改善などが報告されていることから、エビデンスレベルは低いものの弱い推奨治療とされている (7)。2012年に改訂された本邦の呼吸リハビリテーションマニュアルでも、間質性肺炎に対する呼吸リハで、コンディショニング、全身持久力トレーニング、ADL トレーニングの推奨レベルは「++; 適応である」と記載されている (8)。

今回の検討でも、間質性肺炎における呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難感の改善に加え、HRQOL を改善することが確認された。

呼吸リハによる SGRQ 改善の機序としては、SGRQ が呼吸困難 (BDI)、運動耐容能 (6MWD) の改善と相関を認めることから (1)、これらの改善を介している可能性がある。一方、IPF で肺機能低下を防止することが示されたニンテダニブにおける HRQOL に関する検討においては、明確な結論が得られなかった (6)。これらの結果は、HRQOL 改善における薬物療法以外の介入としての呼吸リハの意義を支持すると思われる。

このように間質性肺炎における呼吸リハの有効性が認められているものの、本邦においては必ずしも普及していないという問題がある。また、①いつ導入するか、②どこで行うか (外来が良いのか、入院が良いのか)、③どのような運動強度で行うか (低負荷でも良いのか、高負荷が良いのか)、④評価項目は何か良いか、④評価時期はいつが良いのか、⑤長期効果はあるのか、等々、解決すべき問題点も多い。

次年度の活動としては、上記の検討結果を参考に、現状の問題点、今後の解決すべき問題点の更なる検討と、今後の多施設前向き試験を目指して、

『びまん性肺疾患に関する調査研究』班関連施設でのアンケートを行い、実現可能な呼吸リハの研究計画を立案したい。

#### E. 結論:

呼吸リハは、IPF を含む慢性間質性肺炎において、運動耐容能や呼吸困難の改善に加え、HRQOL を改善する。次年度の活動としては、『びまん性肺疾患に関する調査研究』班関連施設を中心にアンケート調査を行い、実現可能な呼吸リハの研究計画を立案したい。

#### 参考文献

- 1) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. Health-related quality of life in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. What is the main contributing factor? *Respir Med* 2005;99:408-14.
- 2) Holland AE, Hill CJ, Conron M, et al. Short term improvement in exercise capacity and symptoms following exercise training in interstitial lung disease. *Thorax* 2008;63:549-54.
- 3) Nishiyama O, Kondoh Y, Kimura T, et al. Effects of pulmonary rehabilitation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2008;13:394-9.
- 4) Holland A, Hill C. Physical training for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008 Oct 8; (4) :CD006322.
- 5) Dowman L, Hill CJ, Holland AE. Pulmonary rehabilitation for interstitial lung disease. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 Oct 6;10:CD006322.
- 6) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, et al. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*. 2014;370 (22) :2071-82.
- 7) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183 (6) :788-824.

- 8) 日本呼吸ケア・リハビリテーション学会、日本呼吸器学会、日本リハビリテーション医学会、日本理療療法士協会：呼吸リハビリテーションマニュアル 運動療法 第2版  
2012年11月 p80-85

## 第3回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会報告

○井上 義一<sup>1</sup>、小倉 高志<sup>2</sup>、本間 栄<sup>3</sup>、高橋弘毅<sup>4</sup>、杉山幸比古<sup>5</sup>、  
びまん性肺疾患に関する調査研究班

1 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター

2 神奈川循環器呼吸器病センター呼吸器内科 3 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

4 札幌医科大学

5 自治医科大学呼吸器内科

**【研究要旨】** びまん班では、難病克服のための研究活動の一環として、間質性肺炎 / 肺線維症の患者、家族を支援し QOL を改善するため、平成 24 年から年 1 回、関西、関東交互に、患者家族の勉強会を開催してきた。本年度は、平成 26 年 9 月 20 日（土）大阪府立男女共同参画青少年センタードーンセンター（大阪市中央区）にて、第 3 回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会を開催した。参加総数 243 名、参加者からアンケート調査を行った（回収率 57%）。アンケート回答者の 60% の患者は患者会参加を希望、あるいはどちらでも良いと回答。7% の患者が患者会への役員としての参加を志望された。今回、勉強会に先立ち、午前中患者会設立準備会も開催した。我が国で間質性肺炎 / 肺線維症勉強会は恒例となり、患者会設立の気運が高まりつつある。

### A. 研究目的

間質性肺炎 / 肺線維症の患者、家族等の支援を行い、患者、家族等の QOL の向上を目指すため、間質性肺炎 / 肺線維症勉強会を開催する。我が国で間質性肺炎 / 肺線維症患者会設立をめざし、支援を行う。

### B. 研究方法

- (1) これまで、患者、家族が医療関係者とともに参加し一緒に間質性肺炎 / 肺線維症を勉強する会を、関西と関東で年一回、交互に開催してきたが、平成 26 年度は大阪で開催する。本年度は、勉強会開催前に、患者会に興味のある患者、家族に声をかけ、患者会設立準備会を企画する。
- (2) 勉強会参加者に勉強会について、患者会について、厚労省への要望についてアンケート調査を実施する。

### C. 研究結果

プログラムの内容（図 1）。

#### 【第 3 回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会】

－ 患者さんご家族の支援のために －

日 時

平成 26 年 9 月 20 日 13:00 ～ 17:00

場 所

大阪府立男女共同参画青少年センタードーンセンター（大阪市中央区）

参加費

無料

対 象

患者（間質性肺炎、肺線維症：特に特発性間質性肺炎）、家族、友人、支援者、医療関係者（医師、コメディカル）

プログラム：

1. 13:00-13:05  
開会の挨拶  
自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古  
司会  
自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古
2. 13:05-13:20  
厚生労働省による難病対策と研究班のとりくみ  
東邦大学医学部大森病院 本間栄
3. 13:20-13:50  
リウマチや皮膚の病気に伴う間質性肺炎 / 肺線維症（膠原病肺）大阪医科大学膠原病内科  
榎野茂樹  
司会  
NHO 姫路医療センター 望月吉郎
4. 13:50-14:20  
鳥、カビ、薬、粉塵も原因になる間質性肺炎・肺線維症  
天理よろづ相談所病院 羽白高
5. 14:20-14:50  
因のわからない間質性肺炎 / 肺線維症の最新情報（特発性間質性肺炎）  
NHO 近畿中央胸部疾患センター 井上義一
6. 14:50-15:05

休憩

- 司会  
神戸市立医療センター西市民病院 富岡洋海
7. 15:05-15:15  
患者さんのおはなし 患者さん
  8. 15:15-15:55  
呼吸リハビリテーション：体を動かしてみよう！  
NHO 近畿中央胸部疾患センターリハビリテーション科 高橋博貴
  9. 15:55-16:10  
看護師の立場から間質性肺炎 / 肺線維症の患者さんへ  
NHO 近畿中央胸部疾患センター看護部  
與野木剛

10. 16:10-16:55  
質問コーナー  
神奈川県立循環器呼吸器病センター  
小倉高志
11. 16:55-17:00  
閉会の挨拶  
NHO 近畿中央胸部疾患センター  
井上義一

(倫理面への配慮) 勉強会の開催、患者のアンケート調査の実施に関して個人情報保護に最善の注意を払った。



図1 勉強会のポスター（左）とプログラム（右）。

アンケート結果

- 1) 勉強会参加者のアンケート調査の結果は以下の通り。  
参加者総数（名簿記載）243名、アンケート回収139名  
回収率57.2%であった。患者家族が87%であった。（図2、図3）。
- 2) 参加者の都道府県別の住所では66%は大阪府、17%は兵庫であった。長野、鳥根、名古屋、東京からの参加者もあり。
- 3) 多くの患者が患者会の設立を望むが、役員等での参加はあまり希望していなかった（例年同様）。





図2 勉強会前に開催された患者会設立準備会。



図3 勉強会風景。

- 4) アンケート自由記載で、集まった、厚生労働省、厚労科研研究班への要望など。
- a 厚生労働省、厚労科研研究班への要望（ほぼ原文のまま）
- 難病対策、研究、治療に力を入れてほしい。
  - 原因究明、薬による治療法開発。
  - 医療費助成の拡大、新薬の開発、情報の発信。
  - 患者へのサポートが乏しい。もっと初期の段階のサポートも欲しい。
  - 新規薬の早期の使用。
  - ジェネリック薬の認可。
  - 合併症をどう対策するかを明言化。
  - IPS細胞を使った治療法？
  - 患者である我々が率先して国より予算を増やすよう協力すべきである。
  - ステロイド、免疫抑制剤は副作用がつよいのでもっと理想的な治療法を知りたい
  - 酸素療法が必要だから呼吸器を使わなければならないので軽い重い関係なく援助をしてほしい
  - 間質性肺炎の治療、呼吸器障害の等級変更

- IPS細胞による研究
- 重症度 1,2 レベルでも特定疾患認定してもらいたい
- 原因不明で終わらせない方策。
- 再生医療は無いのか。
- 原因特定と治療薬の開発に予算を。
- ネットに発信してほしい。
- 間質性肺炎のこわさを PR すべき。
- 新薬の研究。

b 今後取り上げて欲しいテーマ

- 今の流れを up date してほしい。Q & A の時間を長く。
- 慢性過敏性肺炎の話をして下さい。
- 予後が良くないということで→ガンのように緩和ケアなどあるか。苦しさなどへの恐怖感あり。
- 「生きる」方法、楽しみ、QOL のためにできる事、咳に対する対策。
- 病名の整理もなかなかできにくい程、難しいのかもしれませんがもっと整理してもらえないか？
- 肺線維症 / 間質性肺炎の早期発見には？
- 肺移植。
- 病気のレベルと病院側の対応、薬いつから？
- 間質性肺炎の患者の症例を出して分かりやすく説明していただきたいです。
- 生活の中での過ごし方、どう病気と向きあってすごすのか、メンタルについて。
- 食事のとり方、栄養指導。
- 治験の状況。
- 予後と再発について、日常生活での注意事項。
- 酸素ボンベを持って旅行の話、海外など。
- 体験談。
- IPS細胞で肺胞は復活するか？
- 最新情報から今後に希望がもてるような内容をとりあげてもらえたらと思います。
- 患者さんが病気になってからこまっている事。
- 新しいガイドラインについて。
- 膠原病との関連性。
- 投薬効果を取り上げて欲しい。
- 治療法、運動量と間質性肺炎への効能。

- 新薬と副作用。
- c 患者会が出来た場合の要望
- 情報の交換。
- 交流、しんどさ（こころのもち方）の分かち合い等。
- 色々な情報が期待できるなら参加したい。
- 今の集まりに聴きにいけない程度はできるが、活躍は自信ない。
- 現状の悩み事を相談しやすくする。
- 参加したいが、生活全般の介助が必要の為、難しい。
- 会報の送付などお手伝い程度でしたらさせていただきます。
- 進展があった場合、連絡を頂きたいです。
- 勉強会や患者間のつながり、はげまし。
- インターネットによる情報提供。
- 名古屋でできる事は手伝います バスハイクやってほしい。
- 愛知県にあったら参加したいです。
- 情報をほしい。
- 高年で視力障害者ですので、参加させて頂くだけでうれしいです。
- より多くの体験談を参考にしたい。
- 内容がわかれば参加したい。
- 患者間の症状等の情報が交換等出来れば？
- 足が弱っているのでお手伝いできないと思います。
- ボランティアとして参加希望する、早く出来れば良い。
- 病気への不安、心配の解消への取り組み。
- 大阪支部が発足すれば事務作業ならお手伝いしても良いと考えてます。

d 勉強会運営で改善すべき点

- 遠方から参加者も多いと思うので終わりの時間を守った方がよいのでは？
- 会場が遠いと参加したくても行きにくいできれば近くでおこなってほしい。
- 赤のポインターが小さくほとんど見えなかった。
- 町医者と呼ばれている先生方にもっと参加して

欲しい。なぜなら、最初に診てもらうのはかかりつけの医師だから早期発見を望む。

- 先進医療についても知りたい。
- 可能な限り平易な言葉で説明望む。
- 患者さんの声を多くしてみた方がいい。
- 資料の文字が小さすぎて読めないところがあり、先生方にもう少し改善して頂きたいです。
- 会費を払ってもいいから回数を増やして欲しい。
- もう少し直接質問できる時間をのこしてほしかった。
- 資料を見るためもう少し明るくしてほしいです。
- 休憩時間に飲み物を用意して下さったのは良かった
- 素人にもより理解出来るレベルの講演を。
- 先生の話しが専門的なためもう少しわかりやすく、ゆっくりと話ししてもらえればよかったと思います
- 話が早すぎでついていくのが大変。
- 内容を分類し部会での勉強会にしてはどうか？
- 演題のしぼり込み。
- 早口でわからないところが多々あった。
- 患者対象の講演会であればむずかしい。
- 年 1 回大阪と東京で行ってほしい。

D. 考察と結論

第 3 回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会を開催し、患者から多数の要望、ご意見をいただいた。患者会設立の機運は高まっている。患者の自主性を尊重し、患者会設立の支援を行う。今後、関西、関東地区で年 1 回勉強会を開催する。第 4 回間質性肺炎 / 肺線維症勉強会は、平成 27 年 10 月 24 日神奈川で開催予定。

E. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Judson MA, Costabel U, Drent M, Wells A, Maier L, Koth L, Shigemitsu H, Culver DA, Gelfand J, Valeyre D, Sweiss N, Crouser E, Morgenthau AS, Lower EE, Azuma A, Ishihara M, Morimoto S, Tetsuo Yamaguchi T, Shijubo N, Grutters JC, Rosenbach M, Li HP, Rottoli

- P, Inoue Y, Prasse A, Baughman RP, Organ Assessment Instrument Investigators TW. The WASOG Sarcoidosis Organ Assessment Instrument: An update of a previous clinical tool. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* 2014 Apr 18;31(1):19-27
- 2) Richeldi L, Cottin V, Flaherty KR, Kolb M, Inoue Y, Raghu G, Taniguchi H, Hansell DM, Nicholson AG, Le Maulf F, Stowasser S, Collard HR. Design of the INPULSIS™ trials: two phase 3 trials of nintedanib in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med.* 2014 Jul;108(7):1023-30
  - 3) Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, Kim DS, Kolb M, Nicholson AG, Noble PW, Selman M, Taniguchi H, Brun M, Le Maulf F, Girard M, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Disse B, Collard HR; INPULSIS Trial Investigators. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82.
  - 4) 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, Tsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled granulocyte-macrophage colony-stimulating factor therapy. *Chest.* 2014 Apr;145(4):729-37
  - 5) Arai T, Inoue Y, Sasaki Y, Tachibana K, Nakao K, Sugimoto C, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S. Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014 Mar;52(2):136-43.
  - 6) 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.* 2014 Feb;19(2):246-52
  - 7) Kanazu M, Arai T, Sugimoto C, Kitaichi M, Akira M, Abe Y, Hozumi Y, Suzuki T, Inoue Y. An intractable case of Hermansky-Pudlak syndrome. *Intern Med.* 2014;53(22):2629-34
  - 8) Akasaka K, Tanaka T, Maruyama T, Kitamura N, Hashimoto A, Ito Y, Watanabe H, Wakayama T, Arai T, Hayashi M, Moriyama H, Uchida K, Ohkouchi S, Tazawa R, Takada T, Yamaguchi E, Ichiwata T, Hirose M, Arai T, Inoue Y, Kobayashi H, Nakata K. A mathematical model to predict protein wash out kinetics during whole-lung lavage in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015 Jan 15;308(2):L105-17
  - 9) Tokura S, Okuma T, Akira M, Arai T, Inoue Y, Kitaichi M. Utility of expiratory thin-section CT for fibrotic interstitial pneumonia. *Acta Radiol.* 2014 Nov;55(9):1050-5
  - 10) Ishii H, Seymour JF, Tazawa R, Inoue Y, Uchida N, Nishida A, Kogure Y, Saraya T, Tomii K, Takada T, Itoh Y, Hojo M, Ichiwata T, Goto H, Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014 Mar 5;14:37. doi: 10.1186/1471-2466-14-37.
  - 11) 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.* 2014 Jan 15;402(1-2):57-70
  - 12) Gupta R, Kitaichi M, Inoue Y, Kotloff R, McCormack FX. Lymphatic manifestations of lymphangioliomyomatosis. *Lymphology.* 47(3), 106-117, 2014
  - 13) Gemma A, Kudoh S, Ando M, Ohe Y, Nakagawa K, Johkoh T, Yamazaki N, Arakawa H, Inoue Y, Ebina M, Kusumoto M, Kuwano K, Sakai F,

Taniguchi H, Fukuda Y, Seki A, Ishii T, Fukuoka M. Final safety and efficacy of erlotinib in the phase 4 POLARSTAR surveillance study of 10 708 Japanese patients with non-small-cell lung cancer. *Cancer Science*. 105(12), 1584-1590, 2014

- 14) Ogura T, Taniguchi H, Azuma A, Inoue Y, Kondoh Y, Hasegawa Y, Bando M, Abe S, Mochizuki Y, Chida K, Klüglich M, Fujimoto T, Okazaki K, Tadayasu Y, Sakamoto W, Sugiyama Y. Safety and pharmacokinetics of nintedanib and pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*, 2015 (in print).
- 15) Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayash S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? *Eur Respir J*, 2015 (In print)

2. 学会発表 省略

F. 知的財産権の出願・登録状況

特記事項無し