

201442078A

厚生労働科学研究委託業務

難治性疾患実用化研究事業

びまん性肺疾患に対するエビデンスを
構築する新規戦略的研究

平成 26 年度研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 本間 栄

本報告書は、厚生労働省の厚生労働科学研究委託事業（難治性疾患等克服研究事業（難治性疾患等実用化研究事業（難治性疾患実用化研究事業）））による委託業務として、学校法人東邦大学理事長炭山嘉伸 代理人東邦大学学長山崎純一 業務主任者 東邦大学 本間栄 が実施した平成26年度「びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究」の成果を取りまとめたものです。

厚生労働科学研究委託業務

難治性疾患実用化研究事業

びまん性肺疾患に対するエビデンスを
構築する新規戦略的研究

平成 26 年度研究報告書

平成 27 年 3 月

研究代表者 本間 栄

目次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告 – 平成 26 年度研究 –

研究代表者 本間 栄 3

調査研究班平成 26 年度経過報告

18

研究報告

I. 特発性間質性肺炎分科会報告

(1) エビデンスに基づいた IPF 新治療戦略

① 慢性増悪期の新治療戦略検討部会

特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン(NAC)吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究

会長 本間 栄, 副会長 吾妻安 良太

坂本 晋, 杉野 圭史 55

② 急性増悪期の血液浄化療法検討部会

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX 療法) の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール

会長 吾妻安 良太, 副会長 小倉 高志

國保 成暁, 阿部 信二, 神尾 孝一郎, 弦間 昭彦, 早坂 明哲
竹内 正弘, 谷口 博之, 迎 寛, 坂東 政司, 本間 栄, 馬場 智尚 59

③	IPF 合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略検討部会 IPF 合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略に関する研究	会長 伊達 洋至, 副会長 岸 一馬	65
④	肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略検討部会 肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略検討	会長 谷口 博之, 副会長 杉野 圭史 海老名 雅仁, 坂東 政司, 巽 浩一郎, 瀬戸口 靖弘	67
⑤	新重症度分類策定に基づく治療戦略検討部会 新重症度分類策定に基づく治療戦略	会長 高橋 弘毅, 副会長 谷口 博之 近藤 康博, 千葉 弘文, 井上 義一, 小倉 高志, 喜舎場 朝雄, 本間 栄	69
(2)	慢性進行性肺線維化症例の疫学・治療法検討部会 進行性肺線維化症例の疫学・治療戦略	会長 須田 隆文, 副会長 稲瀬 直彦	75
II.	難治性気道疾患の治療戦略分科会報告 線毛機能不全症候群の遺伝子診断へ向けて	会長 長谷川 好規, 副会長 慶長 直人 土方 美奈子, 橋本 直純	81
III.	難治性サルコイドーシスの疫学・治療戦略分科会報告 難治性サルコイドーシスの治療法開発に向けた研究	会長 西村 正治, 副会長 山口 哲生 四十坊 典晴, 今野 哲, 服部 健史	91

各個研究

I. 間質性肺炎

病態（基礎）に関する研究

1. BMP-4 (bone morphogenetic protein-4) の炎症と線維化に対する作用

武政 聡浩 97

2. リウマチ肺の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析に関する研究
須原 宏造 105
3. DICC マウスリウマチモデルの肺病変の病理形態学的に解析と
高濃度水素分子 (H₂) 水飲水の病変に対する効果
寺崎 泰弘 115
4. Syndecan-4 は肺の線維化を抑制する
谷野 功典 123
5. 特発性肺線維症における RAGE (receptor for advanced glycation end-
products) の検討
山口 覚博 129
6. 特発性肺線維症における WNT/ β -catenin シグナルの関与
小田 桂士 137
7. 上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition) を標的とした
特発性肺線維症治療の試み
加藤 元康 141
8. PINK1-Parkin 系によるミトファジー制御の肺線維化進展における
役割の検討
小林 賢司 147
9. 肺線維症における fibrocyte の遊走と血小板由来増殖因子 (PDGF) の役割
西岡 安彦 153

各個研究

I. 間質性肺炎

治療（臨床）に関する研究

10. 膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究
～中間解析 2014～
須田 隆文 159
11. 当院における間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 施行例の臨床的検討
泉 信有 165

12. 血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案の後ろ向き検討	大西 広志	171
13. 長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と予後予測因子の前向き検討 (本年度進捗)	谷口 博之	179
14. 特発性肺線維症患者に対する Pirfenidone 治療効果予測の検討	谷口 博之	183
15. 特発性肺線維症合併肺癌に対する周術期 pirfenidone 療法の経験	岩田 剛和	187
16. 間質性肺炎に対するミゾリピンの使用経験	田口 善夫	191
17. CPFE 合併肺癌患者の治療別予後解析とリスク因子	大島 孝則	195

各個研究

II. サルコイドーシス・難治性気道疾患

病態 (基礎) に関する研究

18. 原発性線毛不動症候群 (PCD) の病因と病態に関する検討	吉村 邦彦	203
19. アクネ菌病因論に基づくサルコイドーシス血清診断法の開発	江石 義信	209

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍	221
雑誌	224

厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業

びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班 名簿 【平成26年度】

区分	氏名	所属等	職名
研究代表者	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	教授
研究分担者	高橋 弘毅	札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座	教授
〃	西村 正治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教授
〃	稲瀬 直彦	東京医科歯科大学呼吸器内科	教授
〃	吾妻安 良太	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	教授
〃	坂東 政司	自治医科大学呼吸器内科	准教授
〃	酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター画像診断科	教授
〃	須田 隆文	浜松医科大学第二内科	教授
〃	長谷川 好規	名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	教授
〃	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科学	教授
〃	井上 義一	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	臨床研究センター長
〃	河野 修興	広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学	教授
〃	西岡 安彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部呼吸器・膠原病内科学分野	教授
〃	海老名 雅仁	東北薬科大学病院 呼吸器センター	センター長
〃	福岡 順也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究院病態病理学（第二病理）	教授
〃	渡辺 憲太郎	福岡大学呼吸器内科	教授
〃	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科	教授
研究協力者	四十坊 典晴	JR 札幌病院	副院長
〃	棟方 充	福島県立医科大学呼吸器科学講座	教授
〃	石井 芳樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	教授
〃	大田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院	院長
〃	瀬戸口 靖弘	東京医科大学呼吸器内科学分野	教授
〃	江石 義信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学	教授
〃	桑野 和善	東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科	教授
〃	岸 一馬	虎の門病院呼吸器センター内科	部長
〃	山口 哲生	JR 東京総合病院呼吸器内科	副院長

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	弦 間 昭 彦	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	寺 崎 泰 弘	日本医科大学解析人体病理学	准 教 授
〃	高 橋 和 久	順天堂大学呼吸器内科	教 授
〃	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター	部 長
〃	滝 澤 始	杏林大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	慶 長 直 人	公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部	部 長
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部 長
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	部 長
〃	上 甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科	部 長
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部臨床統計部門	教 授
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	吉 村 邦 彦	大森赤十字病院	部 長
〃	喜舎場 朝 雄	沖縄県立中部病院 呼吸器内科	部 長
〃	杉 山 温 人	独立行政法人国立国際医療研究センター 呼吸器内科	内 科 長
〃	佐々木 信 一	順天堂大学医学部附属浦安病院 呼吸器内科	准 教 授
〃	植 草 利 公	関東労災病院 病理診断科	部 長
〃	吉 野 一 郎	千葉大学医学部附属病院 呼吸器外科	教 授
〃	大 西 洋	山梨大学医学部放射線科 放射線治療科	教 授
〃	杉 野 圭 史	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	講 師

総括研究報告

— 平成 26 年度研究 —

平成 26 年度 厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班

研究代表者 本間 栄

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）教授

〈研究目的〉

びまん性肺疾患に関する調査研究は特定疾患治療研究事業対策疾患である特発性間質性肺炎とサルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎を研究対象疾患とし、これらの疾患の疫学、基礎的・臨床的病態研究を行うことによって早期診断、難治性病態からの離脱を目的とした新しい治療法を開発し、ガイドライン化を通して国民の健康を促進することを目的としてきた。本研究班は、この診療ガイドラインの作成や改訂のために、質の高いエビデンスを臨床研究により構築することで着実に難治性びまん性肺疾患の治療標準化や均霑化に結びつけることを目的とする。特に特発性肺線維症（IPF）は原因不明の特発性間質性肺炎の多くを占める、極めて予後不良の疾患で現在に至るも、確立された有効な治療法がない。合併する肺癌、急性増悪や肺高血圧により死亡する例も多いため、基本的な治療法の確立と共に、この様な合併症に対する治療戦略が喫緊の課題である。こうした中で班研究から、世界初の抗線維化薬ピルフェニドンが治療に導入されたが、この新しい薬剤の最も効果的な使用法、あるいは単剤で抵抗性の場合、同様に注目される薬剤のN-アセチルシステイン（NAC）や認可予定の新規抗線維化薬とどの様に組み合わせるのが今後の課題である。本研究計画では、前記対策に加え、臨床の現場で大きな問題となっているIPF以外の特発性間質性肺炎の中で慢性進行性肺線維化を呈する予後不良群、難治性サルコイドーシス、難治性気道疾患（難治性びまん性汎細気管支炎、閉塞性細気管支炎、線毛機能不全症候群）の新治療戦

略についても取り組むこととする。このようなびまん性肺疾患に関する多領域の臨床医、病理医、学会との連携による治療指針の作成、普及活動などは、実地診療におけるびまん性肺疾患の早期診断と治療標準化に有用で、予後改善に大きく寄与するものと考えられる。

対象疾患リスト

- (1) 特発性肺線維症
- (2) 慢性進行性肺線維化症例
- (3) 難治性気道疾患（びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎・線毛機能不全症候群）
- (4) 難治性サルコイドーシス

〈研究方法〉

班組織の中に、以下にあげるような分科会・部会組織を作り、各分科会・部会に会長／副会長および数名の会員をおいて、重点的な項目については、より機動性、横断性をもって成果が上がるように企画した。

設置した分科会・部会・対象疾患とその会長／副会長は以下の通りである。

A. 特発性間質性肺炎分科会

- (1) エビデンスに基づいたIPF新治療戦略
 - ① 慢性増悪期の新治療戦略検討部会
（本間 栄／吾妻安良太）
 - ② 急性増悪期の血液浄化療法検討部会
（吾妻安良太／小倉高志）
 - ③ IPF合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略検討部会（伊達洋至／岸 一馬）

- ④ 肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略検討部会（谷口博之／杉野圭史）
- ⑤ 新重症度分類策定に基づく治療戦略検討部会（高橋弘毅／谷口博之）

(2) 慢性進行性肺線維化症例の疫学・治療法検討部会（須田隆文 / 稲瀬直彦）

B. 難治性気道疾患の治療戦略分科会（長谷川好規／慶長直人）

- 1. 難治性びまん性汎細気管支炎
- 2. 閉塞性細気管支炎
- 3. 線毛機能不全症候群

C. 難治性サルコイドーシスの疫学・治療戦略分科会（西村正治／山口哲生）

〈研究結果および考察〉

I. 分科会報告

A. 特発性間質性肺炎

(1) エビデンスに基づいた IPF 新治療戦略

① 慢性増悪期の新治療戦略検討

特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン +N- アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巣肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン (pirfenidone) は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されつつある。一方、N- アセチルシステイン (N-acetylcysteine; NAC) は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が

報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでにない。

今回、ピルフェニドンと NAC 吸入療法の併用を行い、その上乘せ効果の有用性を検討することを目的とし、ピルフェニドン単独療法下で FVC が低下する症例に対して、ピルフェニドン単独療法群を対照として、NAC 吸入療法併用の有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する臨床試験を計画した。また、PMDA の薬事戦略相談の結果、NAC の効能追加ではなく、まずガイドライン改訂のための臨床研究という形で進めることになった。本研究は、難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。

② 急性増悪期の血液浄化療法検討

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法 (PMX 療法) の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール

【研究要旨】近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の急性増悪に対する PMX (ポリミキシン B 固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMX による血液浄化) 療法の有効性が報告されている。当療法における研究は 2004 年 7 月頃から始められ、PMX 療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究であり、大規模な報告はなかったが、その後 2009 年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められてきた。本研究班でこれまでの PMX 療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF 急性増悪 73 例で PMX 療法施行により有意な酸素化 (P/F 比) の改善、末梢白血球数の有意な低下を認め、急性増悪後 1 ヶ月での予後も 70.1% と既報より良好な結果である事を平成 22 年度の研究会で報告している。

それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度

を利用して IPF 急性増悪例に対する PMX 療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコルを作成した。

平成 25 年 12 月 27 日に厚生労働省医政局研究開発振興課によって先進医療としての告示を得た。その後、先進医療にかかる自己負担分の減免等の調整を行い、既に日本医科大学・神奈川循環器呼吸病センターにおいて該当する候補被験者の同意取得を進めている。そして現時点で神奈川循環器呼吸器病センターにおいて 1 例目がエントリーしている。今後、PMDA とランダム化について相談し試験を進める。

③ IPF 合併肺癌の治療関連急性増悪予防戦略検討

IPF は経過中、高率に肺癌を合併し、その治療を契機に間質性肺炎が急性増悪を起こすことがあり、ひとたび発症すると死亡率は約 50% にも達する。急性増悪予防戦略の確立は急務と言える。

外科治療に際しては、日本呼吸器外科学会学術委員会がびまん班と協力し 2000 年から 2009 年の間質性肺炎合併肺癌手術症例 1,763 例を集積した。多変量解析の結果、7 つのリスク因子が同定された。それぞれのリスク因子の重みを勘案したリスクスコアを作成した (Sato T, et al. GTCVS 2014 in press)。これにより、急性増悪発症リスクの高い症例では、解剖学的切除から部分切除に切り替えるなどの治療戦略の変更の客観的判断が可能となった。このコホートでは、ステロイドやシベレスタットなどの予防投薬の効果は認められなかったが、近年、pirfenidone や nintedanib の IPF 急性増悪予防効果が報告され、IPF の治療戦略は広がった。

WJOG では、術前の pirfenidone 投与の効果と安全性に関する第 II 相試験が実施され、42 例が集積され、その予防効果の解析中である。また、千葉大学では、pirfenidone 投与群 (31 例) と非投与群 (19 例) をリスクスコアを用いて比較検討したところ pirfenidone 予防投与の急性増悪予防効果が示唆される結果が得られた。

日本呼吸器外科学会では、今後、間質性肺炎合

併肺癌手術症例の前向き集積を行い、リスクスコアの validation を行うとともに、予防投薬の効果の検討も行う予定である。

④ 肺高血圧合併 IPF の新治療戦略検討

近年、肺線維症 (IPF) において、肺高血圧 (PH) の合併は重要な予後因子であることが注目されるようになってきている。実際には従来考えられているより多くの症例が PH を合併しているといわれているが、その実態は十分解析されていない。

先行するアンケート調査研究 (厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 呼吸不全に関する調査研究班 Tanabe N, Taniguchi H, et al. Respiratory Investigation 2014;52:167-172.) では、日本呼吸器学会の認定施設を対象として、34%、289 施設からの回答が集計され、PH の診断には、心エコー検査 (99%)、右心カテーテル検査 (36%) が用いられていた。さらに右心カテーテル検査が実施された 1,355 名の患者の中で、平均肺動脈圧が 25mmHg 以上の患者は 29%、35mmHg 以上の患者は 8% であった。

第 5 回肺高血圧症ワールドシンポジウム (ニース会議) では、IPF 合併 PH に対する世界的な指針が示されている (J Am Coll Cardiol. 2013 ;62 :D109-16.)。この中で IPF は努力肺活量 70% 上下で群分けされ、さらに平均肺動脈圧が 25mmHg 以上の肺高血圧症例と 35mmHg 以上の重症肺高血圧症例に分けた管理が提唱されているが、これについての検証がなされているわけではない。実際に PH を合併した IPF 患者の背景やマネジメントがどのようになさされていて、経過や予後がどのようなものであるか、に関しては十分なデータが不足しているといえる。

これらの問題に答えるべくして、呼吸不全に関する調査研究班主導の、「呼吸器疾患に伴う肺高血圧症の多施設共同前向き症例登録研究 (Japan Respiratory PH Study)」が現在進行中である。この研究の主旨は、肺高血圧合併肺線維症の新治療戦略を検討する上で、症例単位のデータベースを構築し、そこから得られる全日本施設での動向、

多数症例の治療経過をもとに、本病態にどのように取り組むべきかを見出すというものである。歴史的に肺線維症に取り組んできたびまん性肺疾患調査研究班は、この研究に参画することにより、肺高血圧に取り組んできた呼吸不全班と協力し、二班でリーダーシップを取ることで、全日本の代表施設を網羅した研究として発展させたい。

⑤ 新重症度分類策定に基づく治療戦略検討

【背景】 IPF の臨床経過には個人差があり、長期安定している例から急速な経過をたどる例までさまざまである。よって、その重症度や予後を正確に評価することが重要である。日本の重症度分類は安静時動脈血ガス分析と 6 分間歩行時 SpO₂ 最低値を組み合わせた日本独自の評価法で、これまで予後予測等のエビデンスに乏しかった。一方、欧米からは、Watters らが CRP (clinical-radiographic-physiology) スコア、Wells らは CPI (composite physiologic index) を示し、病理学的所見や線維化の程度、予後予測との関連を報告した。最近では、Ley らが GAP (gender-age-lung physiology) スコアを提唱し予後予測に有用と報告している。国際標準化という側面から、欧米で提唱されている評価法の導入検討も必要と考える。

【目的】 日本の重症度分類の予後予測能を評価し、欧米で提唱されている GAP スコアと比較する。

【方法】 2003 年から 2005 年に北海道で特定疾患申請を受理された IPF 患者 553 名の患者データと申請元の各施設より回収した予後調査の結果を照合した。Cox 比例ハザードモデルを用いて予後予測に関して検討した。

【結果】 重症度の内訳は I 度 185 例 (37%)、II 度 59 例 (12%)、III 度 122 例 (24%)、IV 度 136 例 (27%)、GAP スコアの内訳は I 度 140 例 (53%)、II 度 113 例 (42%)、III 度 13 例 (5%) であった。重症度と GAP スコアには、弱い相関がみられた ($r = 0.385$)。多変量解析において、重症度分類、GAP スコアともに有意に予後と相関したが、GAP スコアの方が強力な予後予測因子であった。

【結論】 重症度分類は予後予測の面でも有用であるが、GAP スコアのそれを上回るものではなかった。

【今後の予定】 最近、気腫合併肺線維症、肺高血圧合併等、特発性間質性肺炎の予後を左右する病態が重視されており、当分科会では、従来の国内基準と GAP スコアを元に多様な病態にも対応できる新重症度分類の策定を目指す予定である。

(2) 慢性進行性肺線維化症例の疫学・治療法検討

特発性間質性肺炎 (IIPs) の中で、IPF 以外の慢性進行性肺線維化症例の実態を明らかにし、画像・病理のデータベースを構築するために、全国アンケート調査を行った。日本呼吸器学会認定施設 707 施設に一次アンケート調査表を送付し、159 例 (22.5%) から回答を得た。IIPs 症例の総計は 13,598 例、内訳はそれぞれの施設診断で、IPF 5,750 例、NSIP 2,822 例、RB-ILD 146 例、DIP 98 例、COP 1,836 例、AIP 439 例、LIP 42 例、PPFE 273 例、unclassifiable 2,192 例であった。外科的肺生検は、IPF 558 例、NSIP 346 例、RB-ILD 18 例、DIP 32 例、COP 63 例、AIP 14 例、LIP 14 例、PPFE 47 例、unclassifiable 239 例に施行されていた。

二次調査の承諾が得られた施設は 85 施設、その中で画像・病理データの提供が可能な施設は 51 施設であった。これらの 51 施設において、二次調査の対象となる外科的肺生検が施行された IPF 以外の慢性進行性肺線維化症例の内訳は、NSIP 257 例、RB-ILD 16 例、DIP 26 例、LIP 10 例、PPFE 39 例、unclassifiable 168 例であった。今後、これらの症例を対象として二次アンケート調査を行い、画像・病理データの収集方法を検討した上で、データベース化を進めていく。

B. 難治性気道疾患の治療戦略

1. 難治性びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) は、1960 年代に本間・山中らによりその疾患概念が確立された慢性炎症性肺疾患で、1983 年に初めて欧米誌に掲載されて以来、アジア人の

呼吸器疾患として国際的に認知されてきた。最近、DPB の罹患率は著しく減少しており、栄養状態、衛生状態など外的な要因が発病に重要であると推測される一方で、日本の患者では白血球抗原である HLA-B54 の保有頻度が対象集団に比べて有意に高いことが複数の報告で確認されており、我々は HLA 関連遺伝子領域の重要性を報告してきた。

DPB の臨床疫学調査については、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班により、昭和 55～57 年度に、「びまん性細気管支炎全国症例第一次、二次調査」が実施されている。全国 1,259 医療機関への第一次アンケート調査では 1,237 症例の報告があり、第二次症例調査では 905 例が検討され、319 症例が臨床診断された。1980 年代に工藤らによるエリスロマイシン（マクロライド）少量長期療法が体系化されて以来、近年、典型的な DPB の臨床所見を有する症例に遭遇することは少ない。全国調査はそれ以降行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでない。そこで、このたび、改めて全国約 1,000 施設の一次アンケート調査を準備している。その結果を分科会にて協議し、必要とみなされれば二次調査へと進み、我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点の有無を明らかにし、その結果により、DPB の診断の手引きを更新するべきか否かについて検討を進める。

2. 閉塞性細気管支炎

これまで世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、いち早くびまん性肺疾患調査研究班において、2004 年に我が国初の第 1 回全国調査が実施された。本研究班では、これを引き継ぎ 2011 年 4 月 1 日より第 2 回全国調査を実施した。全国 1815 病院にアンケートを送付し、595 部門から回答があった。症例有りが 150 部門から報告され、その中で詳細な 2 次症例調査研究に協力可能との回答が 69 部門から得られた。この結果をうけ、2012 年度より研究協力可能施設の症例を中心に、複数の臨床医・画像診断医・病理医からなるチームによる症例検

討（CRP 検討会）を開始した。これまでに 12 症例について詳細な検討を実施し、病理学的に確定をしていた 11 症例の中で 8 例、未確定であった 1 例を確定し、合計 9 例の BO 症例を確定診断した。今回、症例集積に協力を得た施設において、当院倫理委員会で承認を受けた研究計画を用いて計画承認を得て、詳細な患者情報、画像集積、病理組織検体集積を行っている。1 施設が、施設内倫理委員会承認あり。3 施設が、施設内倫理委員会審議中。残りが準備中である。この臨床情報を基に、閉塞性細気管支炎症例集の作成を開始する計画である。

3. 線毛機能不全症候群

[診断基準の策定]

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。本邦の疫学研究はなく、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、同様であると仮定すれば、本邦では 1,000～3,000 人と推察され、稀少疾患と考えられる。おおよそ 25% において生命を脅かす呼吸不全を呈し、長期の療養が必要とさる。一部の患者では肺移植が必要となる。診断基準に加え、臨床で利用可能な診断法の確立に関する我が国での取り組みは未着手の状況である。本研究班では、臨床で利用可能な診断基準の策定と遺伝子診断法の確立に関する検討を開始した。

[遺伝子診断へ向けて]

線毛機能不全症候群は、主に常染色体劣性遺伝形式をとる、線毛の構造、機能タンパクの異常に起因する疾患である。本疾患の原因遺伝子として、古典的な方法により、これまで 10 数個の遺伝子異常が報告されていたが、本疾患の 60% 程度しか診断できなかった。近年、オミックス解析が急速に進み、網羅的に、多くの候補遺伝子や責任遺伝子が同定されるようになった（平成 26 年 11 月現在で約 30 遺伝子が公的遺伝子データベースに

登録されている)。さらに責任遺伝子は増えるであろうと予測される昨今の状況に対応して、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など、整備に向けて検討を開始した。

C. 難治性サルコイドーシスの疫学・治療戦略 難治性サルコイドーシスの疫学調査および GWAS 解析による難治化素因の検討

[難治性サルコイドーシスの疫学調査]

難治性サルコイドーシスは「慢性に進行し、種々の要因で病状の進行をコントロールできない慢性進行性のサルコイドーシス(仮)」と定義している。難治性サルコイドーシスの実態解明のために全国主要施設(日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会評議員施設)を対象としてアンケート調査を行うこととした。第1次調査は過去20年間の死亡例の調査を行い難治化に至る要因をさぐる。第1次調査が終了した後に、症例のデータベース管理が十分な施設を選定して難治例に関する第2次調査を行い疾患の病態を解析して治療戦略を検討する。

[GWAS 解析による難治化要因の検討]

近年、ヒトゲノム全体を網羅する数10万カ所のSNPを用いて、疾患関連候補遺伝子を同定するゲノムワイド関連解析(genome-wide association study:GWAS)が行われるようになってきている。われわれは日本人において新規の疾患関連候補遺伝子を同定するために、サルコイドーシス多施設共同GWASプロジェクト(横浜市立大学医学部眼科主導)に参加した。GWASの結果から第6染色体HLAクラスII(HLA-DR遺伝子)領域は、日本人、Caucasian, African-Americanに共通した第1

の候補遺伝子領域であることが確認された。また、Caucasian 集団を加えた replication study (再現性の検討)、そこで特定された候補遺伝子領域の詳細な検討により新規の疾患関連候補遺伝子を同定し、その遺伝子多型と臨床経過(寛解例、難治例)がどのように関わっているのかを解析していく予定である。

[アクネ菌病因論に基づくサルコイドーシス血清診断法の開発]

アクネ菌のリポテイコ酸に対する2種類の抗体を利用した sandwich ELISA 法によるヒト血中菌体成分の検出法を検討し、その開発に成功した。サルコイドーシス患者58例、健常人35例の血漿を用いて検出を行った結果、リポテイコ酸に対する免疫複合体は患者で有意に高く検出され、ROC 曲線により算出したカットオフ値を用いた場合、その感度は74%、特異度は94%と極めて高いものであり、そのオッズ比は49倍であった。今回の結果は、本症のアクネ菌病因論を支持するだけでなく新たな血清診断法として今後の利用も期待される。また、本検査法にて患者の病勢判定および抗菌剤対象者の選別や効果判定などにも広く応用できる可能性もある。

II. 各個研究

I. 間質性肺炎

肺の炎症と線維化における BMP-4 (bone morphogenetic protein-4) の作用

【目的】 BMPs (bone morphogenetic proteins) は炎症と線維化の抑制作用をもつとされるが、肺における炎症と線維化に対する作用は十分解明されていない。

【方法】 Bleomycin 誘導肺線維症モデルにおいて、気管支肺胞洗浄液、肺検体を用いて、BMPs や TGF- β ははじめとする cytokine と肺線維化の程度を定量 PCR、ELISA、Western blotting などと比較し

た。さらに Bleomycin 誘導肺線維症モデルにおいて関与の強い BMP-4 の siRNA を経気道投与することで、肺局所の炎症と線維化への影響を検討した。

【結果】 Bleomycin 誘導肺線維症モデルを用い BMPs の検討では、炎症や線維化を認める肺において BMP-4、BMP-6 の mRNA が減少しているが、BMP-7 などその他の BMPs の mRNA はあまり変化していなかった。Western blotting で蛋白量を測定したところ BMP-4 に有意な減少認め、BMP-4 の siRNA を経気道投与した。BMP-4 の siRNA 投与後 14 日に肺局所のリンパ球集積と線維化の有意な亢進を認め、IL-1 β 、MIP2、COL1A1 や fibronectin の mRNA 発現増強を認めた。

【結論】 BMP-4 は局所の炎症と線維化に抑制的に関与する可能性が示唆された。

リウマチ肺の気管支肺胞洗浄液におけるプロテオミクス解析

【背景】 関節リウマチ (RA) は 10～30% に間質性肺炎を合併すると報告されているがそのメカニズムは明らかになってはいない。

【目的】 気管支肺胞洗浄液 (BALF) を用いて RA の肺線維化に関わる蛋白を明らかにする。

【方法】 1999 年～2011 年に当院で RA と診断されて間質性肺炎を合併した患者を対象とした。胸部 HRCT にて UIP パターンを呈した 5 例 (UIP 群)、OP パターンを呈した 7 例 (OP 群) に分類した。BALF を用いて 2 次元電気泳動、SYPRO Ruby 染色後、画像解析ソフトを用いて各 spot を比較解析した。発現量に差を認めた spot について質量分析、データベース検索により同定した。

【結果】 UIP 群で有意に発現が高い spot は、gelsolin、IgG kappa chain C であった。一方、OP 群で有意に発現が高い spot は、CRP、haptoglobin、SP-A、 α -1 antitrypsin であった。本研究で同定した gelsolin は切断された C 末端 gelsolin であった。UIP 群では C 末端 gelsolin と N 末端 gelsolin ともに発現が高かった。

【結論】 リウマチ肺の UIP パターンと OP パターンにおいて発現量の異なる蛋白が明らかにされ

た。リウマチ肺において C 末端 gelsolin と N 末端 gelsolin は肺線維化に関わる可能性が示唆された。

リウマチモデル D1CC マウスの肺病変の病理形態学的に解析と高濃度水素分子 (H₂) 水飲水の病変に対する効果

D1CC マウスは新規リウマチ肺モデルマウスである。関節リウマチの誘因、病態に過剰な酸化ストレスの関与が指摘されている。今回 D1CC マウスの肺病変を早期、後期病変として病理形態学的に解析した。また抗酸化、抗炎症作用のある高濃度水素分子 (H₂) 水飲水の病変に対する効果を検討した。

9 ヶ月の早期病変では気管支や血管、胸膜の周囲のいわゆる広義間質であるリンパ路に沿ってリンパ球、形質細胞、好酸球、組織球の浸潤がみられた。リンパ球は B 細胞と T 細胞とともに見られた。小血管中心性に散在性に肺胞領域にもリンパ球浸潤や周囲気腔内の組織球集族と Sp-C 陽性の 2 型肺胞上皮の過形成を伴った早期の線維化病変が見られた。

15 ヶ月の後期進行病変では広義間質から肺全体に細胞浸潤と線維化病変がみられた。線維化病変はより末梢の肺胞領域中心に形成され、肺胞腔に泡沫状組織球集族と壁在型、ポリープ状の腔内線維化が目立ち線維化を進展させていた。リンパ濾胞形成も一部見られ、形質細胞には IL-6 が陽性だった。

D1CC モデルマウスでは、血中の SP-D 上昇や胸部 CT 画像の肺野濃度上昇が 10 ヶ月でみられたが、高濃度 H₂ 水投与で有意に抑制された。組織学的にも広義間質の炎症細胞浸潤や肺胞領域の組織球集族と線維化所見は高濃度 H₂ 水投与で抑制された。

D1CC モデルマウスはヒトのリウマチ肺病変に類似していた。高濃度 H₂ 水治療により病変形成が抑制され、早期の臨床応用が期待できると考えられた。

Syndecan-4 は肺の線維化を抑制する

【背景】 Syndecan-4 (Sdc4) は細胞表面に発現するヘパラン硫酸プロテオグリカンで、そのグリコサミノグリカン側鎖は chemokine や growth factor などと結合し、種々の生理学的作用を示す。我々は、これまでに LPS 気管内投与モデルにおいて、*Sdc4* 欠損マウスでは wild-type マウスより BAL 液中好中球が多く、KC、MIP-2 濃度が高いことを報告し、肺の急性炎症において Sdc4 が抑制効果をもつことを示した。更に、肺線維芽細胞株 WI-38 において Sdc4 は TGF- β による collagen と α -SMA の発現亢進を抑制したことから Sdc4 は肺の線維化を抑制する可能性が示唆された。

【目的】 肺の線維化における Sdc4 の役割を検討する。

【方法】 Wild-type と *Sdc4* 欠損マウスに Bleomycin (BLM) を気管内投与し、肺組織における 14 日後の collagen と α -SMA mRNA の発現、21 日後の collagen 量と病理組織所見を比較検討した。更に、肺組織における TGF- β の mRNA と蛋白濃度を比較した。

【結果】 *Sdc4* 欠損マウスでは wild-type マウスと比較して BLM 投与 14 日後の肺組織中 collagen、 α -SMA mRNA の発現と 21 日後の collagen 量が多く、21 日後の病理学的肺線維化スコアが高値であった。しかし、BLM 投与 7、14 日後の肺組織における TGF- β の mRNA 発現と蛋白濃度は両群で差がみられなかった。

【結論】 Sdc4 は肺の線維化を抑制し、その作用の少なくとも一部は TGF- β の作用抑制を介している。

特発性肺線維症 (IPF) における RAGE (receptor for advanced glycation endproducts) の検討

【はじめに】 The receptor for advanced glycation end-products (RAGE) は膜 1 回貫通型の膜蛋白であり、細胞外ドメインで AGEs、HMGB-1、amyloid β など様々なりガンドを認識し細胞内シグナル伝達をしていると考えられている。RAGE

は殆どの正常臓器では発現が乏しいが、例外的に正常肺においては生理的に高発現している。肺において RAGE は 1 型肺胞上皮に高発現し肺胞上皮の分化に関与していることが報告されており、肺の恒常性維持への関与が想定される。IPF 患者の肺組織では RAGE 発現が低下していることが報告されているが、可溶性 RAGE (sRAGE) の検討はなされていない。

【目的】 IPF 患者における RAGE のバイオマーカーとしての有用性を検討すること。

【方法】 当院にて加療中の IPF 患者群 (65 名) と健常コントロール群 (81 名) の保存血清を用い ELISA 法により血清 sRAGE を測定した。IPF 患者と健常者の血清 sRAGE 濃度を比較し、IPF 患者において血清 sRAGE と予後の関連について検討をおこなった。

【結果】 IPF 患者の血清 sRAGE (275.1 ± 34.1 pg/ml) は、健常群 (826.1 ± 3.6 pg/ml) と比較し有意に低値であった ($p < 0.001$)。IPF 患者において 2 年間の予後の判別について ROC 分析からカットオフ値を求め (sRAGE = 628pg/ml) Kaplan-Meier 曲線を用いて検討したところ、sRAGE 低値群は高値群に比べて有意に予後不良であった ($p = 0.0047$)。

【結論】 IPF 患者では健常者と比較して血中 sRAGE が低下しており、sRAGE 低値は IPF の予後不良因子である可能性が示唆された。

特発性肺線維症における WNT / β -catenin シグナルの関与

【背景・目的】 WNT / β -catenin シグナルは生体内で細胞の分化・増殖に関与し、発癌や線維化疾患において重要な役割を担っているが、リガンドの 1 つである WNT10A については知見がなかった。今回、我々は fibroblast cell における WNT10A の役割および特発性肺線維症 (IPF) 患者における発現意義について検討を行った。

【対象・方法】 プレオマイシン肺臓炎モデルマウスと fibroblast cell (IMR-90,LL97A) を用いて、WNT10A とプレオマイシンおよび TGF- β 1 の

関連性について検討した。さらに、外科的肺生検によって診断された IPF 患者 (30 名) に対し WNT10A 発現が予後に与える影響とその死亡原因について解析を行った。

【結果】 ブレオマイシン肺臓炎モデルマウスでは、WNT10A および TGF- β 1 は発現が誘導された。特に WNT10A は fibroblast cell で発現していた。また、fibroblast cell (IMR-90,LL97A) に対し、TGF- β 1 (5ng/ml) による刺激を行うと、WNT10A および collagen 産生は強く誘導された。一方で WNT10AsiRNA を導入すると collagen 産生は抑制された。IPF 患者では、fibroblastic foci に一定の割合で WNT10A 発現が確認された群では、明らかに予後が悪く (Hazard ratio 5.351, $p=0.0041$)、WNT10A 発現が急性増悪発症の危険因子であることが判明した (Odds ratio 13.69, $p=0.013$)。

【結論】 IPF において WNT10A は線維芽細胞における分化・増殖に関与し、病態の進行を誘導しているだけでなく、急性増悪の発症にも関与している。

上皮間葉転換 (Epithelial Mesenchymal Transition) を標的とした特発性肺線維症治療の試み

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) は、肺において高度に線維化が進行する原因不明の難治性疾患である。近年、IPF における肺線維化の機序に上皮間葉転換 (Epithelial mesenchymal transition; EMT) の重要性が示唆されている。我々は現在、抗アレルギー薬である Tranilast に着目し、*In vitro* での肺胞上皮細胞の EMT 阻害作用、及びブレオマイシン肺線維症モデルマウスへの投与による肺線維化抑制効果を検討している。Tranilast はヒト肺胞上皮細胞株である A549 細胞において TGF β 2 誘導性 EMT を抑制し、また *In vivo* 肺線維症モデルの肺組織においてもファイブロネクチンやコラーゲン産生を抑制した。Tranilast は EMT を抑制することより、IPF 治療に有用である可能性がある。

PINK1-Parkin 系によるミトファジー制御の肺線維化進展における役割の検討

【目的】 ミトコンドリア特異的オートファジー、ミトファジーはミトコンドリアの品質管理により細胞内活性酸素種 (ROS) を制御している。ROS による細胞内シグナル伝達系の活性化は、細胞外基質産生能と収縮能を有する筋線維芽細胞への分化に関与する。また、筋線維芽細胞の増加は特発性肺線維症 (IPF) の病態形成に重要な役割を果たしている。そこで、PINK1-Parkin 系によるミトファジーの制御、ミトコンドリア由来 ROS が筋線維芽細胞分化に果たす役割について検討した。

【方法】 ヒト肺線維芽細胞を用いた。PINK1, Parkin のノックダウンによりミトファジーを阻害した。抗酸化剤として N-acetylcysteine (NAC), MitoTEMPO を用いた。筋線維芽細胞分化、PDGF 受容体-PI3K-Akt 経路の活性化は、ウェスタンブロッティングにて検討した。ROS 産生は CM-H2DCFDA アッセイと MitoSOX Red 染色で評価した。

【結果】 PINK1, Parkin のノックダウンによりミトコンドリア ROS 産生は増加し、PDGF 受容体-PI3K-Akt 経路が活性化して、筋線維芽細胞への分化が誘導された。NAC, Mito TEMPO, PDGF 受容体阻害剤, PI3K・Akt 阻害剤は、ミトファジー阻害による筋線維芽細胞分化を抑制した。

【結論】 PINK1-Parkin 系によるミトファジーの低下は、ミトコンドリア由来 ROS の増加と PDGF 受容体-PI3K-Akt 経路の活性化を介して筋線維芽細胞分化を誘導した。

膠原病的背景を有する特発性間質性肺炎の多施設共同コホート研究 ～中間報告 2014～

【背景】 近年、確立した膠原病の診断基準を満たさないが、膠原病との関連が疑われる間質性肺炎症例が注目されている。これらの患者群は、報告者によって undifferentiated connective tissue disease (UCTD) の肺病変, lung-dominant connective

tissue disease (LD-CTD) , autoimmune-featured interstitial lung disease (AIF-ILD) などと呼ばれ、それぞれ異なる診断基準が提唱されている。

【目的】 特発性間質性肺炎 (IIPs) において、UCTD, LD-CTD, AIF-ILD などの頻度や臨床像、治療反応性および予後の違いを前向き研究で明らかにする。

【対象と方法】 新規に IIPs と診断された連続症例を登録し、多施設共同、前向きの追跡調査を行う。診断時の関節症状や自己抗体などを網羅的に確認し、1 年毎に経過を登録する。

【結果】 びまん性肺疾患に関する調査研究班 26 施設、その他 14 施設の計 40 施設から研究協力の了解を得た。2013 年 4 月から現在までに IIPs 156 症例 (男性 107 例、女性 49 例、平均年齢 68.6 才) が登録された。IIPs 組織型の内訳は、IPF 63 例 (40%: 組織診断 14 例、臨床診断 49 例)、NSIP 12 例 (8%)、COP 7 例 (5%)、unclassifiable 10 例 (6%)、組織型不明 64 例 (41%) であった。156 症例のうち、LD-CTD は 54 例 (34.6%)、UCTD (Broader criteria) は 40 例 (25.6%)、UCTD (Stricter criteria) は 19 例 (12.2%)、AIF-ILD は 26 例 (16.7%) においてそれぞれの診断基準を満たした。NSIP 12 症例においては 9 例 (75%) が LD-CTD を満たしたが、UCTD および AIF-ILD を満たしたのはそれぞれ 2 例 (17%) のみであった。50 症例について 1 年後の経過観察を行い 3 例の死亡を確認した。このうち膠原病的背景のない 2 例は IP 急性増悪を合併しており、UCTD (Broader criteria) と AIF-ILD を満たした 1 例は IP の慢性悪化により死亡した。

【結論】 新規 IIPs 症例の 12.2 ~ 34.6% において膠原病的要素が認められた。今後、300 例を目標に症例登録を継続し、治療反応性および予後との関連も検討する予定である。

当院における間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP 施行例の臨床的検討

【背景】 近年、間質性肺炎急性増悪に対する PMX-DHP の有用性が報告されている。

【目的】 当院において 2007 年 7 月から 2013 年 8 月までに、間質性肺炎急性増悪に対して PMX を施行した 25 例を対象に臨床背景、治療効果、予後に関し検討した。

【結果】 平均年齢は 70.0 歳。男 : 女 = 17 : 8。特発性 16 例、膠原病関連 5 例、薬剤性 3 例、放射線肺臓炎 1 例。30 日生存例は 16 例 (64%)、60 日生存例は 11 例 (44%) であった。特発性間質性肺炎急性増悪 14 例のうち、30 日生存例は 11 例 (78.6%)、60 日生存例は 5 例 (35.7%) であった。PMX 前後での P/F 比の改善を 81.3% に認めた。平均 PMX 施行時間は生存群で 20.8 時間、死亡群で 23.3 時間、P/F 比 300 以下となつてから PMX 開始までの平均期間は生存群で 4.25 日、死亡群で 7 日であった。

【結語】 間質性肺炎急性増悪に対する PMX の有用性が示唆された。PMX 施行時間の長さは生存率に有意な影響を与えないものの、呼吸不全に陥ってから PMX 開始時期が早いほど生存率が高い傾向が認められた。

血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案の後ろ向き検討

【背景】 胸部 HRCT でびまん性肺胞障害 (DAD) や非特異性間質性肺炎 (NSIP) パターンの薬剤性肺炎は、診断時血清 KL-6 高値例が多く、予後不良例を含む。一方、治療反応性の良い好酸球性肺炎 (EP) / 器質化肺炎 (OP) や過敏性肺炎 (HP) パターンは、KL-6 正常例が多い。

【目的】 血清 KL-6 値を反映した薬剤性肺炎の治療指針案 (診断時 KL-6 正常例では、 $\text{PaO}_2 > 80$ で被疑薬中止、 $80 \geq \text{PaO}_2 \geq 60$ で経口ステロイド考慮、 $\text{PaO}_2 < 60$ で経口ステロイド、KL-6 高値例では、 $\text{PaO}_2 \geq 60$ で経口ステロイド、 $\text{PaO}_2 < 60$ でステロイドパルス療法) の妥当性を検討する。

【方法】 当科の 25 例 (A 群) と日本呼吸器学会雑誌の報告 71 例 (B 群) で、診断時 KL-6、CT 画像、 PaO_2 、治療内容、予後を後ろ向きに検討した。

【結果】 DAD や NSIP パターンは、診断時 KL-6 高値例が多く、EP/OP や HP パターンでは少な