

内科評価：

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）	本間 栄
名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	長谷川好規
名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	橋本 直純
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）	杉野 圭史

■ 12:40 総合討論，質疑応答

■ 13:00 連絡事項

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 橋本 直純

閉会挨拶

名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 長谷川好規

第 92 回 間質性肺疾患研究会

日 時：2015 年 10 月 30 日（金）13：00～17：25

会 場：アステラス製薬株式会社 本社 4 階ホール

当番世話人：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

主 題：「過敏性肺炎」

13:00～13:05 開会の辞

当番世話人 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

13:05～14:03 Session I. 「種々の過敏性肺炎」

座長 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 高橋 弘毅

国立大学法人浜松医科大学内科学第二講座 須田 隆文

1. みかん農家に発症した慢性過敏性肺炎と考えられた一例

浜松医科大学内科学第二講座

○吉村 克洋, 榎本 泰典, 大山 吉幸, 河野 雅人, 榎本 紀之, 藤澤 朋幸, 中村 祐太郎, 乾 直樹,
須田 隆文

2. 加湿器による急性過敏性肺炎 16 例の CT 所見の検討

聖路加国際病院呼吸器内科

○北村 淳史, 仁多 寅彦, 西村 直樹, 谷川 朋幸, 次富 亮輔, 中岡 大士, 岡藤 浩平, 富島 裕,
田村 友秀, 蝶名林 直彦

3. 当科で経験した慢性夏型過敏性肺炎の一例

1) 東海大学医学部内科学系呼吸器内科学, 2) 同 病理診断学

○滝原 崇久¹⁾, 田中 淳¹⁾, 堀尾 幸弘¹⁾, 滝口 寛人¹⁾, 友松 克允¹⁾, 新美 京子¹⁾, 端山 直樹¹⁾,
小熊 剛¹⁾, 青木 琢也¹⁾, 浦野 哲哉¹⁾, 岡松 千都子²⁾, 井野元 智恵²⁾, 浅野 浩一郎¹⁾

4. 当院における過去 25 年間の夏型過敏性肺炎の検討

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

○飯島 裕基, 中山 雅之, 黒木 知則, 古川原 春菜, 藤城 泰磨, 山川 大介, 瀧上 理子, 山内 浩義,
澤田 哲郎, 中屋 孝清, 間藤 尚子, 山沢 英明, 坂東 政司, 杉山 幸比古

5. 羽毛布団の使用歴がある MPO-ANCA 陽性間質性肺炎の 1 例

福岡大学病院

○串間 尚子, 石井 寛, 渡辺 憲太郎

6. 羽毛入りソファで発症した鳥関連過敏性肺炎の 1 例

- 1) 社会福祉法人三井記念病院呼吸器内科, 2) 日本赤十字社医療センター病理部
○伊藤 貴文¹⁾, 青野 ひろみ¹⁾, 武村 民子²⁾, 吉村 邦彦¹⁾

14:03 ~ 14:59 Session II. 「慢性過敏性肺炎の急性増悪」

座長：公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 近藤 康博
神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科 小倉 高志

7. 二度の慢性過敏性肺炎急性増悪により死亡した一例

長崎大学病院第二内科

- 須山 隆之, 由良 博一, 原田 達彦, 中島 章太, 原 敦子, 角川 智之, 坂本 憲穂, 石松 祐二

8. 急性増悪を繰り返した鳥関連慢性過敏性肺炎の 1 剖検例

- 1) 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設, 2) 九州大学大学院消化器総合外科,
3) 九州大学大学院医学研究院病理形態学, 4) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科学
○三雲 大功¹⁾, 濱田 直樹¹⁾, 原田 英治¹⁾, 緒方 彩子¹⁾, 鈴木 邦裕¹⁾, 柳原 豊史¹⁾, 矢野 篤次郎²⁾,
半田 瑞樹³⁾, 小田 義直³⁾, 伊地知 佳世¹⁾, 橋迫 美貴子^{1,4)}, 福岡 順也⁴⁾, 中西 洋一¹⁾

9. 外科的肺生検にて慢性過敏性肺炎と診断され, 1 年半後に肺胞出血および強皮症を発症した 1 例

- 1) 近畿大学医学部呼吸器・アレルギー内科, 2) 近畿大学医学部奈良病院呼吸器・アレルギー内科,
3) 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター内科,
4) 国立病院機構南和歌山医療センター臨床検査科
○西山 理¹⁾, 中西 雄也²⁾, 山崎 亮¹⁾, 佐野 安希子¹⁾, 山縣 俊之¹⁾, 佐野 博幸¹⁾, 岩永 賢司¹⁾,
東本 有司¹⁾, 久米 裕昭¹⁾, 東田 有智¹⁾, 井上 義一³⁾, 社倉 沙代子³⁾, 北市 正則⁴⁾

10. 経過中に急性増悪を来した慢性過敏性肺臓炎の一剖検例

- 1) 国立病院機構福岡東医療センター呼吸器内科, 2) 同 臨床検査科
○赤沢 慶子¹⁾, 大塚 淳司¹⁾, 吉見 通洋¹⁾, 古鉄 泰彬¹⁾, 池亀 聡¹⁾, 田中 謙太郎¹⁾, 中野 貴子¹⁾,
古賀 孝臣²⁾, 田尾 義昭¹⁾, 高田 昇平¹⁾

11. VATS および剖検を施行し得た原因不明の慢性過敏性肺臓炎の 1 例

- 1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 2) 同 病理診断科,
3) 日本赤十字社医療センター病理部
○古谷 賢太¹⁾, 杉野 圭史¹⁾, 佐野 剛¹⁾, 松本 洋祐¹⁾, 関谷 宗之¹⁾, 小原 さやか¹⁾, 黒澤 武介¹⁾,
卜部 尚久¹⁾, 鈴木 亜衣香¹⁾, 一色 琢磨¹⁾, 渋谷 和俊²⁾, 武村 民子³⁾, 本間 栄¹⁾

12. 慢性鳥関連過敏性肺炎急性増悪の臨床的特徴とバイオマーカー

- 1) 東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科, 2) 同 病理,
 - 3) 日赤医療センター病理部
- 宮崎 泰成¹⁾, 立石 知也¹⁾, 古澤 春彦¹⁾, 明石 巧²⁾, 武村 民子³⁾, 稲瀬 直彦¹⁾

－ Coffee Break (15 分) －

15:14 ~ 16:18 Session III. 「慢性過敏性肺炎の診断と治療」

座長 天理よろづ相談所病院呼吸器内科 田口 善夫
済生会熊本病院予防医療センター 菅 守隆

13. ImmunoCAP® Specific IgG による鳥特異抗体陽性慢性間質性肺炎症例の臨床的検討

- 1) 神戸市立医療センター西市民病院呼吸器内科, 2) 同 病理診断部,
 - 3) 埼玉県立循環器・呼吸器病センター病理診断科
- 古田 健二郎¹⁾, 富岡 洋海¹⁾, 鎌田 貴裕¹⁾, 高田 寛仁¹⁾, 豆鞆 伸昭¹⁾, 山下 修司¹⁾, 木田 陽子¹⁾, 金子 正博¹⁾, 勝山 栄治²⁾, 河端 美則³⁾

14. 外科的肺生検症例における鳥抗原特異 IgG 抗体の検討

- 1) 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科, 2) 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科,
 - 3) 長崎大学病院病理診断科
- 近藤 康博¹⁾, 速井 俊策¹⁾, 谷口 博之¹⁾, 木村 智樹¹⁾, 片岡 健介¹⁾, 松田 俊明¹⁾, 横山 俊樹¹⁾, 八木 光昭¹⁾, 山野 泰彦¹⁾, 上甲 剛²⁾, 福岡 順也³⁾

15. 細気管支主体病変から嚢胞性病変への自然経過が追えた鳥関連過敏性肺炎の一例

- 1) 神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科, 2) 同 臨床病理科, 3) 住友病院呼吸器内科,
 - 4) 広島市立広島市民病院病理診断科
- 古郷 摩利子¹⁾, 門田 和也³⁾, 伊藤 宗洋¹⁾, 中川 嘉宏¹⁾, 伊藤 次郎¹⁾, 佐藤 悠城¹⁾, 寺岡 俊輔¹⁾, 清水 亮子¹⁾, 加藤 了資¹⁾, 藤本 大智¹⁾, 永田 一真¹⁾, 中川 淳¹⁾, 大塚 浩二郎¹⁾, 今井 幸弘²⁾, 山鳥 一郎⁴⁾, 富井 啓介¹⁾

16. 外科的肺生検を施行した気道病変を伴う UIP 16 症例の検討

- 1) 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科, 2) 長崎大学大学院病理診断科,
 - 3) 公立学校共済組合近畿中央病院 放射線診断科
- 山野 泰彦¹⁾, 谷口 博之¹⁾, 近藤 康博¹⁾, 木村 智樹¹⁾, 片岡 健介¹⁾, 松田 俊明¹⁾, 横山 俊樹¹⁾, 八木 光明¹⁾, 福岡 順也²⁾, 上甲 剛³⁾

17. CRP 診断した 39 症例の慢性過敏性肺炎症例の長期予後の検討

- 済生会熊本病院予防医療センター
- 川村 宏大, 一門 和哉, 保田 祐子, 阿南 圭祐, 菅 守隆

18. 脳死片肺移植術を施行した慢性過敏性肺炎の 2 例

京都大学医学部附属病院

■ 16:18 ～ 17:18 ミニレクチャー

座長 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

① 「慢性過敏性肺炎の画像」

(30 分)

公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科 上甲 剛

② 「慢性過敏性肺炎の病理」

(30 分)

日本赤十字社医療センター病理部 武村 民子

■ 17:18 ～ 17:23 閉会の辞

当番世話人 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

First International Multidisciplinary Discussion Diagnostic Meeting of Unclassifiable Interstitial Pneumonia

日 時：2015 年 11 月 22 日（土）9:00 ～ 17:00

会 場：長崎大学病院

- 9:00 開会挨拶
司会 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） 福岡 順也
-
- 9:05 症例検討①
- 12:00 昼食, ショートセミナー
公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 谷口 博之
公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科 上甲 剛
- 14:00 ～ 17:00 症例検討②
- 画像評価：
埼玉医科大学国際医療センター画像診断科 酒井 文和
公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科 上甲 剛
- 病理評価：
Mayo Graduate School of Medicine, Laboratory Medicine and Pathology Kevin O. Leslie
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） 福岡 順也
- 内科評価：
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） 本間 栄
公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 谷口 博之
- 16:40 総合討論, 質疑応答
- 17:00 閉会挨拶
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） 福岡 順也

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

『びまん性肺疾患に関する調査研究』班 第二回班会議総会

日 時：平成 26 年 12 月 12 日（土曜日）9：30～18：00

場 所：東邦大学医療センター大森病院 5 号館 地下 1 階 臨床講堂

■ 9:30

開会挨拶

研究代表者 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄

議事進行 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 杉野 圭史

■ 9:35

班研究の現状と今後について

(15分)

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄

A. びまん性肺疾患に関する調査研究

分科会活動方針について：ガイドライン作成に向けて

■ 10:00

I. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会報告

(発表 5 分、質疑 2 分)

④ヘルマンスキーパードラック症候群合併間質性肺炎部会

会長 東北薬科大学病院呼吸器センター 海老名雅仁

副会長 東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科 桑野 和善

⑤肺胞タンパク症部会

会長 独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター 井上 義一

副会長 広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学 河野 修興

⑥肺胞微石症部会

会長 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 西岡 安彦

副会長 埼玉医科大学医学部呼吸器内科 萩原 弘一

10:20

II. 難治性気道疾患分科会報告：

(発表 7 分、質疑 3 分)

- ④難治性びまん性汎細気管支炎
- ⑤閉塞性細気管支炎
- ⑥線毛不動症候群

会長 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 長谷川好規
副会長 公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部 慶長 直人

10:30

III. 特発性間質性肺炎分科会報告：

(発表 7 分、質疑 3 分)

(1) 特発性肺線維症 (IPF)

- ⑦ IPF の治療ガイドラインの刊行部会

会長 自治医科大学呼吸器内科 坂東 政司
副会長 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太

- ⑧ IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会

会長 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 伊達 洋至
副会長 虎の門病院呼吸器センター内科 岸 一馬

- ⑨ IPF 重症度分類の策定部会

会長 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学 高橋 弘毅
副会長 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 谷口 博之

- ⑩ IPF 診断の標準化部会

会長 埼玉医科大学国際医療センター画像診断科 酒井 文和
副会長 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) 福岡 順也

(2) 気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症診断基準の策定部会

会長 福岡大学呼吸器内科 渡辺憲太郎
副会長 神奈川循環器呼吸器センター 小倉 高志

(3) ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

厚生労働科学研究難治性血管炎に関する調査研究班との協同研究について

東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター

リウマチ性疾患薬剤疫学研究部門 針谷 正祥

会長 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科 有村 義宏

副会長 自治医科大学呼吸器内科 坂東 政司

11:40 IV. サルコイドーシス分科会報告

(発表 7 分、質疑 3 分)

会長 医療法人社団 鶴亀会 新宿海上ビル診療所 山口 哲生
副会長 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 西村 正治

13:10 昼食

各個研究

(発表 + 質疑 : 計 7 分)

17:30 アドバイザー発言

結核予防会理事長 工藤 翔二
公益財団法人結核予防会 複十字病院 貫和 敏博
自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

17:40 連絡事項

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 杉野 圭史

17:45 閉会挨拶

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄

平成 27 年度 日本医療研究開発機構研究費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
第二回班会議総会

日 時：平成 26 年 12 月 12 日（土曜日）9：30～18：00
場 所：東邦大学医療センター大森病院 5 号館 地下 1 階 臨床講堂

- 9:30 開会挨拶
- 研究代表者 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄
議事進行 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 杉野 圭史
- 9:35 班研究の現状と今後について (15分)
- 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄

B. 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

- 11:50 I. 特発性間質性肺炎分科会報告 (発表7分、質疑3分)
- (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
- 会長 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄
副会長 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太
- ②急性増悪期の血液浄化療法検討部会
- 会長 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太
副会長 神奈川県立循環器呼吸器センター 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
- 会長 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 伊達 洋至
副会長 虎の門病院呼吸器センター内科 岸 一馬
- ④ IPF 患者 QOL 改善戦略検討部会, 患者会設立準備開始
- 会長 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 谷口 博之
副会長 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 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

会長 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 高橋 弘毅
副会長 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 谷口 博之

(2) 慢性進行性肺線維化症例の疫学・治療法検討分科会

会長 浜松医科大学第二内科 須田 隆文
副会長 東京医科歯科大学呼吸器内科 稲瀬 直彦

12:50 II. 難治性気道疾患の治療戦略分科会報告

(発表 7 分、質疑 3 分)

会長 名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科 長谷川好規
副会長 公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部 慶長 直人

13:00 III. 難治性サルコイドーシスの疫学・治療戦略分科会報告

(発表 7 分、質疑 3 分)

会長 医療法人社団 鶴亀会 新宿海上ビル診療所 山口 哲生
副会長 北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 西村 正治

13:10 昼食

各個研究

(発表 + 質疑 : 計 7 分)

17:30 アドバイザー発言

結核予防会理事長 工藤 翔二
公益財団法人結核予防会 複十字病院 貫和 敏博
自治医科大学呼吸器内科 杉山幸比古

17:40 連絡事項

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 杉野 圭史

17:45 閉会挨拶

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 本間 栄

第 42 回 難治性気道疾患研究会

日 時：2016 年 1 月 30 日（土）13：00～17：00

場 所：東京国際フォーラム・会議室（G409）

当番世話人：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

主 題：「DPB - 現状と課題」

13:00～13:05 開会の挨拶

当番世話人 東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

13:05～14:05 一般演題 I

（発表 10 分 + 質疑 5 分）

座長 天理よろづ相談所病院 呼吸器内科 田口 善夫

① Cellular bronchiolitis obliterans を合併した原発性シェーグレン症候群の IVATS 例

1) 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科

2) 同 呼吸器外科

3) 同 病理科

4) 独立行政法人国立病院機構東京病院臨床検査科病理

○鈴木 亜衣香¹⁾，杉野 圭史¹⁾，古谷 賢太¹⁾，大島 孝則¹⁾，後町 杏子¹⁾，菊池 直¹⁾，
秦 美暢²⁾，伊豫田 明²⁾，渋谷 和俊³⁾，蛇澤 晶⁴⁾，本間 栄¹⁾

② CAM 少量長期投与は慢性副鼻腔炎患者の肺機能を改善する

福岡山王病院 呼吸器内科

○力丸 徹，松永 和子，永渕 雅子，谷村 玲子

③ 同胞間に発症したびまん性汎細気管支炎の 2 例

天理よろづ相談所病院 呼吸器内科

○寺田 悟，上山 維晋，中西 智子，濱尾 信叔，稲尾 崇，安田 有斗，森本 千絵，
岡森 慧，加持 雄介，安田 武洋，橋本 成修，羽白 高，田中 栄作，田口 善夫

④ マクロライド少量長期療法と ICS/LABA によってコントロールが困難であった 気管支喘息を合併した DPB の 1 例

北九州市立門司病院 呼吸器内科

○野田 直孝

〈休憩 14 時 05 分～14 時 15 分〉

■ 14:15 ~ 15:15 一般演題 II

(発表 10 分 + 質疑 5 分)

座長 杏林大学医学部 呼吸器内科 滝澤 始

1) 潰瘍性大腸炎に合併した難治性下気道病変に対し

ステロイドパルス療法が有効であった 1 例

JCHO 東京山手メディカルセンター 呼吸器内科

○ 江本 範子, 杉谷 直大, 石森 太郎, 笠井 昭吾, 大河内 康実, 徳田 均

2) B 微小管の開裂を含む線毛構造異常により完全不動を来した

原発性線毛運動不全症の症例

東京女子医科大学 内科学第一講座

○ 折茂 圭介, 近藤 光子, 玉置 淳

3) 電子顕微鏡で線毛構造を検討した Primary Ciliary Dyskinesia の二例

大分大学医学部 呼吸器・感染症内科学講座

○ 向井 豊, 山末 まり, 宮崎 幸太郎, 松本 紘幸, 小野 朋子, 河野 利恵, 宇佐川 祐子, 竹野 佑紀子,
安田 ちえ, 水上 絵理, 吉川 裕喜, 鳥羽 聡史, 梅木 健二, 安東 優, 門田 淳一

4) DPB 様画像所見でマクロライドに異なる反応を示した原発性線毛機能不全症の 2 例

1) 産業医科大学 呼吸器内科学

2) 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座 呼吸器内科学分野

○ 城戸 貴志¹⁾, 石本 裕士¹⁾, 生越 貴明¹⁾, 川波 由紀子¹⁾, 小田 桂士¹⁾, 西田 千夏¹⁾,
山崎 啓¹⁾, 矢寺 和博¹⁾, 迎 寛²⁾

〈休憩 15:15 ~ 15:30〉

■ 15:30 ~ 17:00 特別講演

【特別講演 I】

座長：名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学 長谷川好規

演者：公益財団法人 結核予防会 結核研究所 生体防御部 慶長 直人

消えた病気－びまん性汎細気管支炎と私－

【特別講演 II】

座長：東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 統合呼吸器病学分野 稲瀬 直彦

演者：自治医科大学 内科学講座呼吸器内科学部門 杉山幸比古

■ 17:00

閉会の挨拶

自治医科大学 内科学講座呼吸器内科学部門（研究会会長） 杉山幸比古

研究報告

I. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会報告

- ① ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎部会
- ② 肺胞蛋白症部会
- ③ 肺胞微石症部会

Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎分科会報告

海老名 雅仁¹、桑野 和善²

1 東北薬科大学病院 呼吸器センター

2 東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

昨年度までに第一次疫学調査として日本呼吸器学会 707 認定施設に向けてのアンケート調査を行い、471 施設 (66.6%) からの回答を得た結果、年平均 2.5 人がこれらの専門施設を初診し、年間 8-15 人程度の患者が診療を受けていることが推測できた。ステロイドやピルフェニドンなどによる積極的な治療をする施設は 25% であり、アンケート時に診療を受けている患者 8 人のうち積極的な治療を受けている患者は 2 人 (25%)、2 施設 (25%) に留まっていた。その後今年度から HPS を含む症候型の眼皮膚白皮症が指定難病となり、肺線維症を呈する HPS は重症度認定を受けることが可能となった。この間国内外の研究報告の検討はもちろん、HPS 患者会や HPS 患者の診療に携わりながらボランティア的に遺伝子診断を続けてきた皮膚科臨床研究医の意見などを聞いてきた。その結果、HPS 関連間質性肺炎患者にはまだ 2 つの大きな問題点が残されていることが明らかになった。すなわち遺伝子診断の可否と実際の治療方針という、倫理的や技術的に解決が困難な問題である。それは家族性肺線維症患者の問題と同様で、遺伝子診断のための検体は折り合えず保存しておくにしても、実際の治療に関しては慢性進行性肺線維症というおおきな枠の中で解決していく必要がある。これらの目途がつけばガイドラインの策定は来年度まで可能である。

A. 研究目的

平成 27 年 7 月 1 日施行の新規の難病として Hermansky-Pudlak 症候群を含む「眼皮膚白皮症」が指定されたことは朗報である。これで私たちの目的とする HPS 関連間質性肺炎の診断・治療のガイドライン策定による患者救済へ大きな前進となった。しかし、実際問題としてはガイドライン策定のための診断基準も治療法にも大きな問題を抱えている。昨年度の第一次疫学調査から浮かび上がってきたこれらの大きな問題に対する考察が本年度のまとめとなるとともに、ガイドライン策定のための最終確認とすることを試みた。

B. 研究方法

最近までに報告された HPS 間質性肺炎の症例報告、および基礎的研究論文の確認と、HPS 患

者会や HPS の遺伝子診断を含めて専門的に臨床研究してきた皮膚科専門医の聞き取り調査などを通して、今後の HPS 関連間質性肺炎に関する診断と治療のガイドライン策定に向けての問題点を認知・確認した。

C. 結果

1) HPS 関連間質性肺炎の報告

PubMed で検索してみると、1976 年の家族性の眼皮膚白皮症患者の肺線維症を新たな症候群としての報告¹⁾以来 125 報の英文論文が検索された。1979 年に HPS 患者肺病変にセロイドの蓄積が指摘され²⁾、その肺胞洗浄液の解析が 1984 年³⁾に報告されている。その 1984 年に日本からの症例報告が 3 報⁴⁻⁶⁾国内の学会雑誌にあいついで出されて、肺組織や画像の特徴などは 1995 年ご

ろから総説なども盛んに報告されるようになり、2000 年ころからは肺病変と遺伝子異常の関連が次々と報告され⁷⁻¹⁸⁾、その病的な機能解析を介して病態理解が深められつつある。特に 2014 年に報告された Galectin3 の異常集積¹⁷⁾ は、皮膚の線維芽細胞にも認められることから、今後診断や治療対象としても期待される。

2) 遺伝子異常の検索に関する諸問題

これらの研究報告の経過からも明らかなように、当初は皮膚や眼底の特徴的症狀に加えて血小板機能異常を満たすことが HPS としての診断基準となっていたことから、HPS 患者会の中には遺伝子診断を、研究主体の目的に過ぎず、患者自身には無意味なものとする気持ち強い患者が少なくない。実際眼皮膚白皮症自体が常染色体劣性遺伝性疾患であることから遺伝子診断が抱える複雑な感情は理解できなくもない。しかし、米国の患者会はむしろ NIH を中心とした研究機関に積極的に協力し、病因となる遺伝子解析による病態解明が急速に推進されて原動力となっている。一方日本の現状では、これまで積極的に研究課題として HPS 患者の遺伝子異常の解析に取り組んできた皮膚科を中心とした研究機関も、研究費の関係からこれまでのようにボランティアのような遺伝子解析が不可能な状態となってきている。もともと遺伝子異常の検索は保険適応にもなっていないので、今後 HPS 関連間質性肺炎患者に呼吸器内科医が遭遇しても遺伝子異常の確認はできない可能性が高くなる。

3) 治療に関する諸問題

遺伝子異常を確認して HPS 関連間質性肺炎の確定診断を得たとしても、現状では効果的な治療の選択が高まるわけではない。特発性肺線維症に対する抗 pirfenidone も当初 HPS 関連間質性肺炎に対する抗線維化効果が期待されたが¹⁹⁾、長期的な治療経過の評価では、特発性肺線維症患者同様、軽症患者において増悪を軽減するなどの限定的な効果に留まることが示された²⁰⁾。そのほかは両側肺移植による治療効果²¹⁾を除けばいまだ実験的な効果に留まる^{22,23)}。また限定的ながらも米国で効果が示された pirfenidone も HPS に対し

て保険適応になってはいないことも、無治療で経過観察を選択せざるを得ないという HPS 患者会の意見も聞かれた。

D. 考察

HPS が症候型の眼皮膚白皮症としての指定難病の診断基準が定まり、間質性肺炎を合併した場合にはさらに医療費助成の対象となる重症認定を受ける。つまり HPS 関連間質性肺炎の診断基準としては、間質性肺炎の診断が満たされればいいことになる。その際の間質性肺炎の診断基準としては特発性間質性肺炎の診断に準じればいいはずではあるが、HPS と診断された段階で血小板の機能異常による出血傾向が高じている可能性があることや、積極的な外科的肺生検による UIP か否かの病理パターン診断の必要性は疑問がもたれることが予想される。すると IIP の 4 次の診断基準として私たちが長く活用してきた画像診断と肺機能検査による拘束性変化、安静時の動脈血中酸素濃度や 6 分間歩行における飽和酸素濃度の変化、および補助診断としての血清マーカー KL-6 や SP-D の上昇を見たすようなものが現実的ではないだろうか。この診断基準があってはじめて HPS 患者の間質性肺炎合併の検討が可能になるだろう。この際に将来の早期治療の可能性も考慮して早期段階の HPS 関連間質性肺炎の診断も含めておくべきであろう。間質性肺炎の重症度という観点は不要である。

大きなもう一つとしての治療指針としての治療薬の選択としては、米国で試みられていた pirfenidone に加えて、新規肺線維症剤であるニンテダニブ²⁴⁾ は、血小板由来増殖因子受容体 (PDGFR) および線維芽細胞増殖因子受容体 (FGFR) を標的として含んでいることから効果が期待されるであろう。また最近特発性肺線維症患者やブレオマイシンによる肺線維症マウスモデルにおいて治療対象として期待されたタクロリムス²⁵⁾ もまた現在の時点で処方可能な抗線維化薬として期待される。ただ、あまりに治療を必要とする患者の数が少なすぎることで効果判定を検討しうる治療試験はほとんど不可能である。

E. 結論

今回の新規指定難病となった Hermansky-Pudlak 症候群の重症認定としての間質性肺炎の診断と治療のガイドライン策定に関する様々な問題点が明らかになるとともに、今できる現実的な策定を模索する必要がある。

参考文献

- 1) Davies BH, Tuddenham EG. Familial pulmonary fibrosis associated with oculocutaneous albinism and platelet function defect. A new syndrome. *Q J Med.* 1976 45:219-32.
- 2) Garay SM, et al. Hermansky-Pudlak syndrome. Pulmonary manifestations of a ceroid storage disorder. *Am J Med.* 1979 66:737-47
- 3) White DA, et al. Hermansky-pudlak syndrome and interstitial lung disease: report of a case with large findings. *Am Rev Respir Dis.* 1984 130:138-41.
- 4) Chijimatsu Y, et al. A case of interstitial pneumonia associated with Hermansky-Pudlak syndrome. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984 22:708-12.
- 5) Nishimura K, et al. A case of Hermansky-Pudlak syndrome associated with diffuse interstitial pneumonia. *日本内科学会雑誌* 1984 73:1497-505.
- 6) Matsumoto S, et al. An autopsy case of Hermansky-Pudlak syndrome with diffuse interstitial pneumonia (Davies-Tuddenham syndrome)--marked ceroid-like granule deposition in the renal proximal tubular epithelia. *日本胸部疾患学会雑誌* 1984 22:932-8.
- 7) Kretzschmar D, et al. Defective pigment granule biogenesis and aberrant behavior caused by mutations in the *Drosophila* AP-3beta adaptor gene ruby. *Genetics.* 2000 155:213-23.
- 8) Herreros CR, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 1: gene organization, novel mutations, and clinical-molecular review of non-Puerto Rican cases. *Hum Mutat.* 2002 20:482.
- 9) Anderson PD, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 (HPS-4): clinical and molecular characteristics. *Hum Genet.* 2003 113:10-7.
- 10) Li W, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 7 (HPS-7) results from mutant dysbindin, a member of the biogenesis of lysosome-related organelles complex 1 (BLOC-1). *Nat Genet.* 2003 35:84-9.
- 11) Bachli EB, et al. Hermansky-Pudlak syndrome type 4 in a patient from Sri Lanka with pulmonary fibrosis. *Am J Med Genet A.* 2004 127A:201-7.
- 12) Huizing M, et al. Cellular, molecular and clinical characterization of patients with Hermansky-Pudlak syndrome type 5. *Traffic.* 2004 5:711-22.
- 13) Huizing M, et al. Clinical and cellular characterisation of Hermansky-Pudlak syndrome type 6. *J Med Genet.* 2009 46:803-10.
- 14) Mahavadi P, et al. Epithelial stress and apoptosis underlie Hermansky-Pudlak syndrome-associated interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010 182:207-19.
- 15) Atochina-Vasserman EN, et al. Early alveolar epithelial dysfunction promotes lung inflammation in a mouse model of Hermansky-Pudlak syndrome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011 184:449-58.
- 16) Gochuico BR, et al. Interstitial lung disease and pulmonary fibrosis in Hermansky-Pudlak syndrome type 2, an adaptor protein-3 complex disease. *Mol Med.* 2012 18:56-64.
- 17) Cullinane AR, et al. Dysregulation of galectin-3. Implications for Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2014 50:605-13.
- 18) Zhou Y, et al. Chitinase 3-like-1 and its receptors in Hermansky-Pudlak syndrome-associated lung disease. *J Clin Invest.* 2015 125:3178-92.

- 19) Gahl WA, et al. Effect of pirfenidone on the pulmonary fibrosis of Hermansky-Pudlak syndrome. *Mol Genet Metab.* 2002 76:234-42.
- 20) O'Brien K, et al. Pirfenidone for the treatment of Hermansky-Pudlak syndrome pulmonary fibrosis. *Mol Genet Metab.* 2011 103:128-34.
- 21) Lederer DJ, et al. Successful bilateral lung transplantation for pulmonary fibrosis associated with the Hermansky-Pudlak syndrome. *J Heart Lung Transplant.* 2005 24:1697-9.
- 22) Ikawa Y, et al. In vitro functional correction of Hermansky-Pudlak Syndrome type-1 by lentiviral-mediated gene transfer. *Mol Genet Metab.* 2015 114:62-5.
- 23) Ahuja S, et al. MAP1LC3B overexpression protects against Hermansky-Pudlak syndrome type - 1 induced defective autophagy in vitro. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 2015.
- 24) Richeldi L, et al. Efficacy of a tyrosine kinase inhibitor in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med*, 2011, 365: 1079–1087
- 25) Staab-Weijnitz CA, et al. FK506-Binding Protein 10, a Potential Novel Drug Target for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 192:455-67.

肺胞蛋白症の認定基準、重症度の策定、 診療ガイドラインの現状

井上 義一¹、河野 修興²

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 広島大学大学院医歯学総合研究科分子内科学

研究要旨

平成 27 年 7 月 1 日から自己免疫性肺胞蛋白症（PAP）と先天性 / 遺伝性 PAP は指定難病となった。平成 26～28 年度 AMED『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』と厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究肺胞たんぱく症部会』で協力し個人票の改訂版を作成し平成 27 年、平成 28 年 1 月に提出した。診療ガイドライン作製のためクリニカルクエスチョンを選定し平成 28 年度に診療ガイドラインの完成を目指す。

A. 研究目的

指定難病

平成 27 年 7 月 1 日から自己免疫性肺胞蛋白症（PAP）と先天性 / 遺伝性 PAP は厚生労働省の指定難病となった。『びまん性肺疾患に関する調査研究』と『肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班』班で作成した、肺胞蛋白症（PAP）の診断基準を改訂し、重症度に管理重症度を作製し昨年度報告した。本年度は個人票を見やすく修正した。認定基準の問題点を明らかにする。

診療ガイドライン

肺胞蛋白症の診療ガイドラインを作成する。

B. 研究方法

指定難病

平成 27 年 7 月に認められた指定難病の診断基準、重症度、個人票の問題点を明らかにして見直す。

診療ガイドライン

平成 26～28 年度厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』が主

体となり、厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞たんぱく症部会の協力のもと、平成 28 年度中に診療ガイドラインを作成し、『びまん性肺疾患に関する調査研究』および日本呼吸器学会で承認を得る。平成 27 年度はクリニカルクエスチョンを選定した。

（倫理面への配慮）今回の活動に関して倫理的に問題になることはない。

C. 研究結果

指定難病

自己免疫性 PAP と先天性 / 遺伝性 PAP は、平成 27 年 7 月 1 日から指定難病となった。表 1 に DSS、表 2 に管理区分をしめす。本 DSS は既に自己免疫性 PAP の全国調査、臨床研究で応用され、有用性は証明され海外でも引用されている（Inoue et al. *Respirology*. 2006 11: S55-60, *Am J Respir Crit Care Med* 177: 752-762, 2008）。

DSS に基づき更に、管理区分を作成した。つまり患者の管理のため、I～V に分類した。無症状、 $\text{PaO}_2 \geq 70$ Torr を軽症とし、中等症、重症の管理区分を設定した（表 2）。