

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

平成 28 年度総括・分担研究報告書

平成 29 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 28 年度研究－

研究代表者 本間 栄 3

研究班平成 28 年度経過報告

12

研究報告

I. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会報告

① ヘルマンスキーパッドラック症候群合併間質性肺炎部会

海老名 雅仁, 桑野 和善 51

② 肺胞蛋白症部会

井上 義一, 河野 修興 57

③ 肺胞微石症部会

西岡 安彦, 萩原 弘一 63

II. 難治性気道疾患分科会報告

- ① 難治性びまん性汎細気管支炎
長谷川 好規, 慶長 直人 71
- ② 閉塞性細気管支炎
長谷川 好規, 慶長 直人 75
- ③ 線毛機能不全症候群
長谷川 好規, 慶長 直人 79

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 の治療ガイドラインの刊行部会
坂東 政司, 吾妻 安良太 83
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
伊達 洋至, 岸 一馬 87
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
高橋 弘毅, 谷口 博之 91
- ④ IPF 診断の標準化部会
酒井 文和, 福岡 順也 97

- (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 ……………
渡辺 憲太郎, 小倉 高志 107

- (3) ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会 ……………
有村 義宏, 坂東 政司 117

IV. サルコイドーシス分科会報告

- 山口 哲生, 西村 正治 123

各個研究

I. 間質性肺炎

疫学・診断（臨床）に関する研究

1. 本邦における特発性間質性肺炎診断の実態
小田 桂士 145
2. 抗 ARS 抗体陽性特発性間質性肺炎症例の検討
由良 博一 151
3. 抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎に関する検討
坂本 慶太 157
4. 間質性肺炎における 24 時間 SpO₂ モニタリングの有用性の検討
穴吹 和貴 163
5. 特発性肺線維症における体重減少の臨床的意義
半田 知宏 169
6. 間質性肺炎における鼻腔・喀痰中のウイルス感染の関与
皿谷 健 181
7. 特発性間質性肺炎患者における抗 Ro-52 抗体測定の意義
林 龍二 187
8. リンパ球性間質性肺炎 (Lymphoid Interstitial Pneumonias ; LIP) : 10 例での CT 像と病理組織像との対比
上甲 剛 191
9. Pleuroparenchymal fibroelastosis の肺門拳上と気管偏位に関する検討
石井 寛 195
10. 扁平上皮化生 : 通常型間質性肺炎における急性増悪の指標と予後不良因子
原 正武 199
11. 間質性肺炎における間質性肺気腫とエアリークの相関を検討する研究
立花 由梨 203
12. 当院におけるハトリンパ球刺激試験陽性例と陰性例の比較検討
上山 維晋 209

13. 特発性間質性肺炎における急性増悪の発生頻度、予後の多様性
新井 徹 215

14. 胸部 HRCT 上 possible UIP pattern 症例の臨床病理学的検討
後町 杏子 219

II. サルコイドーシス・難治性気道疾患

疫学・診断（臨床）に関する研究

15. 血清カテプシン S のサルコイドーシスと自己免疫性肺胞蛋白症の鑑別能に関する検討
山口 悦郎 229

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍 235

雑誌 237

総括研究報告

— 平成 28 年度研究 —

平成 28 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

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 教授（大森）

〈研究目的〉

本研究班はこれまで組織的・体系的に研究が行われてこなかった希少難治性びまん性肺疾患{(1) - (3)}について全国的な疫学調査を行い、全国共通の診断基準・重症度分類等の確立を目指す。また、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{(4) - (6)}については、科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の作成および改訂等を推進し、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を目的としている。

対象疾患リスト

- (1) ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎
- (2) 肺胞微石症
- (3) 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）
- (4) 肺胞蛋白症
- (5) 特発性間質性肺炎（特発性肺線維症、気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症、ANCA陽性間質性肺炎）
- (6) 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。

なお、本研究は日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、肺胞蛋白症・遺伝性間質性肺疾患に関する研究班、厚労省難治性血管炎班等と密な連携体制を構築しながら進めた。

A. 希少難治性びまん性肺疾患分科会

1. ヘルマンスキーパドラック症候群（HPS）
合併間質性肺炎部会（海老名雅仁 / 桑野和善）
2. 肺胞蛋白症部会（井上義一 / 河野修興）
3. 肺胞微石症部会（西岡安彦 / 萩原弘一）

B. 難治性気道疾患分科会

（長谷川好規 / 慶長直人）

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

C. 特発性間質性肺炎分科会

1. 特発性肺線維症（IPF）
 - ① IPF 治療ガイドラインの刊行部会
（坂東政司 / 吾妻安良太）
 - ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
（伊達洋至 / 岸 一馬）

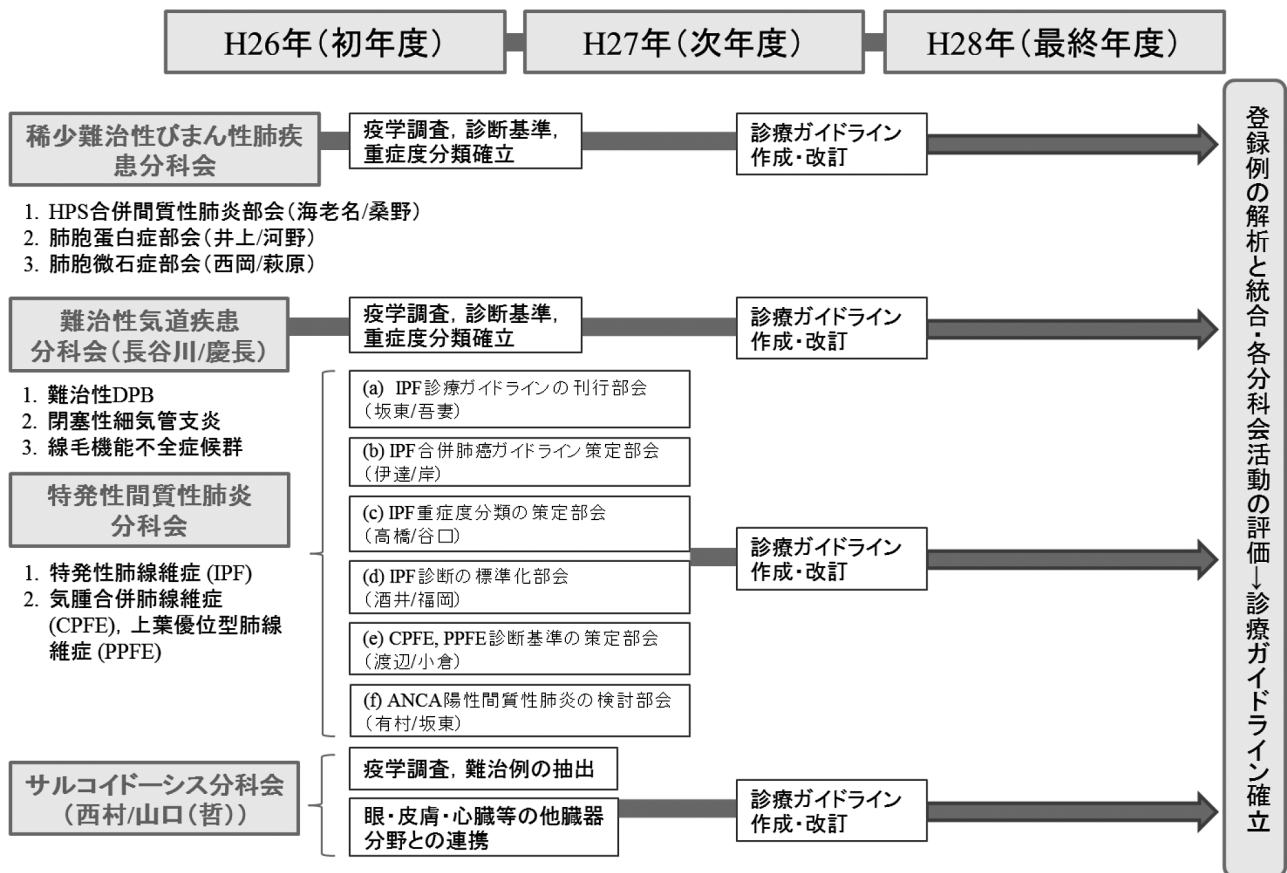
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
(高橋弘毅 / 谷口博之)
- ④ IPF 診断の標準化部会
(酒井文和 / 福岡順也)

2. 気腫合併肺線維症 (CPFE) , 上葉優位型肺線維症 (PPFE) 診断基準の策定部会
(渡辺憲太郎 / 小倉高志)

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会
(有村義宏 / 坂東政司)

D. サルコイドーシス分科会
(山口哲生 / 西村正治)

平成26～28年度:厚生労働科学研究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・研究流れ図



〈研究結果および考察〉

I. 分科会報告

A. 稀少難治性びまん性肺疾患

1. Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 関連間質性肺炎

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、眼および皮膚の色素脱出症に血小板機能低下に基づく出血傾向を示す常染色体劣性の先天性疾患だが、成人になってから難治性の間質性肺炎・肺線維症をきたす患者のあることが臨床上大きな問題となっている。平成 26 年度に日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査を施行した結果 471 施設からの返答があり、そのうち 61 施設において過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療経験例があることが判明した。当初の研究目的としてはこの疫学調査の結果に基づき、HPS 関連間質性肺炎の診断基準の策定による難病指定を申請することを目的としていたが、平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部として難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定した。

2. 肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた取り組み

2014 - 2016 年の間で、肺胞蛋白症 (PAP) 部会は AMED 研究班「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」班」と連携し以下の研究活動を実施した。1) 2015 年 7 月 1 日、自己免疫性 PAP と先天性 PAP は指定難病に承認された。2016 年病診断基準・重症度分類、個人票改定案を提出した。2) 2011 年から一年に一回、肺胞蛋白症患者数調査を実施。罹患率は 0.69 人/100 万人/年、推定有病率は 6.11 人/100 万人。3) 2014 年 11 月 23 日東京、2015

年 10 月 25 日大阪、2016 年 10 月 22 日東京にて肺胞蛋白症勉強会を開催した。4) 2011 年「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を作成した。診療ガイドライン作製 (指針改訂) の準備を開始した。

3. 肺胞微石症

全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を行うこととした。これまでに、全国の代表的施設 (200 床以上の病院) に肺胞微石症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査を行い、現在生存されている 7 症例を含む 25 症例が確認されているため、今回はこれらの施設に対し、最終症例調査のためのデータ提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。さらに、これらの症例の臨床所見をこれまでの症例とともに解析し、診療の手引きを作成した。最近、肺胞上皮における Npt2b 遺伝子欠損マウスの作製によるヒト肺胞微石症モデルマウスが報告されている。胸部画像所見はヒト肺胞微石症症例に酷似しており、病態解析や治療法開発への展開が期待される。

B. 難治性気道疾患

1. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; 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。その後、有病率は著しく減少して、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が、難治性の DPB の治療上の問題も残っている。日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) :894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) :320 施設を対象に、一次調査を実施した。本年度、一次調査の結果、DPB 確実症例があり、調査協力可の回答をいただいた 86 施設にさらに、

電子メールを利用した二次調査を依頼した。

2. 閉塞性細気管支炎

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的としているが、症例が稀少疾患であること、確定診断が困難であることから、症例の蓄積が必要であることがこれまでの研究で明らかとなった。これまでに計4回のCPR検討会を実施し、15症例について詳細な検討を行った。病理学的に確定をしていた14症例の中で13例、未確定であった1例を確定し、合計14例のBO症例を確定診断した。さらに症例の臨床情報、画像情報、および病理情報が集積され、最終的に16例の症例を集積することができた。本年度は、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として発刊するに至った。これにより、閉塞性細気管支炎診療の質の向上に資することが期待される。

3. 線毛機能不全症候群

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。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、本邦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について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。本邦におけるPCD患者会のあり方や必要性を検討するためにも、わが国のPCDの罹患率や患者数の把握が必要である。本年度は、本疾患に関する研究、患者支援において先進的取り組みをしている米国の実情調査を土台に、びまん性肺疾患に関する調査研究班を中心として小児科、耳鼻科の専門家と共同でPCDの全国調査を実施した。その結果、96名

の確定診断例が報告された。今後は、一次調査結果をもとに詳細な二次調査が期待される。

C. 特発性間質性肺炎

1. 特発性肺線維症（IPF）

① IPFの治療ガイドラインの刊行

本部会の目的は、2011年および2015年に作成された特発性肺線維症（IPF）の国際ガイドライン（GL）であるATS/ERS/JRS/ALAT診療GLを遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理に特化した治療GLを作成することである。作成過程は、最新の診療GL作成手法であるGRADEシステムを用いた。治療に関する14のクリニカルクエスチョンに対して、2015年11月にシステムティックレビューチームから推奨案が提出された。その後、GL作成チームで構成されるGLパネル会議において推奨を作成し、GL作成委員が分担しGRADE法に基づく推奨、および推奨に関する背景・エビデンスのまとめ・結論・注釈を執筆した。2016年度は、決定された推奨および作成された原稿の内容を評価委員会が評価し、その後7月には日本呼吸器学会のホームページにてパブリックコメントを募集し、コメント内容に対する回答作成および原稿修正を行い、2017年1月に「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」として刊行した。今後はGLの普及により、難治性びまん性肺疾患であるIPFの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できるものと考えられる。

② IPF合併肺癌ガイドライン策定

1. IPF合併肺癌のガイドラインは、IPFの治療ガイドライン刊行部会とともに策定作業を進めた。IPF合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンは、「外科治療」、「術後急性増悪の予防投薬」、「化学療法」の3つである。GRADE法に準拠してシステムティックレビューを実施し、パネル会議で推奨文を決定した。
2. 日本呼吸器学会の腫瘍学術部会は、びまん性肺

疾患学術部会そして本部会とともに、わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントを作成中である。目的は、間質性肺炎合併肺癌の課題と展望をまとめることである。日本呼吸器学会腫瘍学術部会とともに「特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査」を実施した。日本呼吸器学会認定 111 施設より 1,033 例が登録された。今後、データクリーニングを行い、詳細な解析を行う予定である。

③ IPF 重症度分類の策定

現行の日本重症度分類 (JSC) では、予後は軽症例 (I 度と II 度) において予後の識別が不良であった。GAP モデルでは、Stage II と Stage III の生存曲線の間に有意な差が認めなかった。3 年死亡の予測能は比較的良好であるものの、1 年および 2 年死亡の予測は実際よりも低く見積もる傾向にあった。JSC については、I 度の患者にも 6 分間歩行試験 (6MWT) を取り入れることで予後予測能が改善した。GAP モデルについては、呼吸機能に関するパラメーターの重み付けを強くすることで予後予測能が改善した。

④ IPF 診断の標準化

画像診断

IPF/UIP 画像診断標準化の目的で、CT による牽引性気管支拡張の診断基準標準化を目的として一致率の検討を行った。その結果、牽引性気管支拡張の CT 診断の一致率は、Fleischner Society の記述に加えて、①気道病変を含まないこと、②異常陰影内部あるいは近傍に位置すること、③慢性線維化性間質性肺炎に限って使用することで、一致率の向上を図ることが可能である。その他に各部会の事業に協力して画像評価をおこなった。

病理診断

間質性肺炎における診断において、集学的検討 (Multidisciplinary Discussion: MDD) による診断は現時点にてゴールドスタンダードとして取り扱

われている。しかし、特発性肺線維症 (IPF) 以外の疾患においてその有用性を示した報告は無い。本研究では、IPF に次いで多いとされる非特異性間質性肺炎 (NSIP) において MDD 診断がどの程度一致するかにつき評価を行った。その結果、特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが Unclassifiable IP と診断される可能性が高い。

2. 気腫合併肺線維症 (CPFE)・上葉優位型肺線維症 (PPFE) 診断基準の策定

● CPFE の診断基準

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は独立した疾患概念ではなく症候群である。そのため、CPFE としての診断基準を作成する事は困難とも考えるが、日本において CPFE をどうとらえるかの共通のルールを作成は、実地臨床できわめて重要である。間質性肺炎の専門施設に、CPFE を現状の診療でどう捉えているかについて、アンケート調査をした。病態として CPFE という用語を使用している施設が多く、共通した合併症 (肺高血圧、肺癌) を有する症候群であり、診断基準の必要性を感じている専門医が多いが現時点では根拠のある基準がないので診断基準を作成するのは困難と考えている施設が多かった。海外と違い、CPFE の用語は、IPF に限定せずに IPF 以外の間質性肺炎にも使用するとした施設が多かった。

● PPFE の診断基準

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) はまれな肺線維症といわれているが、国際的な認知度が高まり、わが国においても報告が増加している。2015 年 10 月 17 日に PPFE をテーマにして第 16 回東京びまん性肺疾患研究会が開催された。全国各地から PPFE と診断された 59 症例が持ち寄られ、臨床医、放射線科医、病理医の討議の結果、最終的に 52 例が PPFE と診断された。52 例の検討結果をもとにして、PPFE の診断基準案を作ることを試みた。

PPFE は単なる肺線維症ではなく、強直性脊椎

炎や側彎症のような胸壁の変形に基づく機能異常が加わったユニークな病態を有している。生検しなくても画像の特徴と身体的特徴で絞り込めば、かなりの高い確率で PPFЕ を拾い上げることができる。さらに扁平胸郭という狭い胸腔に閉じ込められた拡張しにくい肺の生理学的特徴を診断基準に盛り込めば、さらに確かな診断基準になるだろう。

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

間質性肺炎・肺線維症のみである AAV の病型を軽症例に分類すること、および AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めるか否かについては、呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られていない。現時点では、間質性肺炎と AAV との関連性に関して、① ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAV である、②特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の経過中に ANCA が陽転化し AAV を発症することがあり、AAV を発症するまでは IIPs である、との 2 つの考え方があり、治療方針に影響を与える可能性もある。そこで今回、本研究班に所属する呼吸器専門医 (専門施設) を対象とし、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類してよいのか、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV と考えてよいのか、についてアンケート調査を実施した。調査結果では、呼吸器専門医 (施設) の半数以上が、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類すべきでない、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えていない、と回答した。Sada らは難治性血管炎に関する調査研究班による前向きのコホート研究である RemIT-JAV (Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis) において、78 例の MPA および腎限局型 (RLV) のうち 37 例 (47.4%) で間質性肺炎を合併し、間質性肺炎の合併頻度は GPA や EGPA よりも高かったと報告している。一方、欧州での AAV における間質性肺炎の合併率は 10% 前後と

報告されており、間質性肺炎の合併はわが国で高頻度であり、人種差が存在している可能性が考えられている。以上より、現時点で ANCA 陽性の間質性肺炎に関する考え方は呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られておらず、今後も積極的に疫学・臨床研究を遂行し、わが国から質の高いエビデンスを発信していく必要があるものと思われる。

D. サルコイドーシス

サルコイドーシス診療の手引き 2016 の作成

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性疾患であり、ほぼ全ての臓器・組織で病巣を形成するため多くの科の対象となる。病変は、肺、リンパ節、眼、皮膚に多く認められるが、心臓、神経、筋、骨、消化管、外分泌腺、腹腔内臓器、耳鼻咽喉科領域など多くの臓器に及ぶ。さらに、他疾患との鑑別が困難な慢性疼痛・慢性疲労などの臓器非特異的な全身症状が加わることもあり、その臨床像は極めて「多彩」である。また、各々の病変は短時間で自然に改善するものから、慢性化するもの、悪化して十分な治療を必要とするもの、さらに治療に抵抗して難治化するものまであり、その臨床経過は極めて「多様」である。治療薬は副腎皮質ステロイドホルモン薬が主体となり免疫抑制薬の使用が必要なこともあるものの、それらを開始するタイミング、量、使用期間には十分なコンセンサスがなっていないのが現状である。ガイドラインとして統一した治療方法を推奨することが難しい疾患であるといえよう。

本疾患は全身性多臓器性疾患であるが、呼吸器病変の合併頻度が圧倒的に高いために厚労省の指定難病としても歴史的に呼吸器疾患に分類されており、多くの患者が一般内科や呼吸器内科を受診して、呼吸器内科医が診療の中心となることが多い。仮に皮膚や骨・関節を主病変とする患者であっても、全身ステロイド治療や他臓器の管理を行うのは、やはり呼吸器内科医を中心とした内科医であるべきであろう。よって本症は、いわば「呼吸器内科医を中心とした内科医が主治医となっ

て、他の専門家の意見を参考にしながら診療していくべき疾患である」といえる。しかしながら、呼吸器疾患全体からみると呼吸器内科医が本症の患者に遭遇する機会が少ないために、臨床の現場で適切な対応がなされていないことが多いようにみうけられる。

この「サルコイドーシス診療の手引き 2016」は、そのような状況を鑑みて、本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として作成した。

II . 各個研究

- 本邦における特発性間質性肺炎診断の実態
- 抗 ARS 抗体陽性特発性間質性肺炎症例の検討
- 間質性肺炎における 24 時間 SpO₂ モニタリングの検討
- 特発性肺線維症における体重減少の臨床的意義
- 間質性肺炎の急性増悪とウイルス感染に関する Prospective study
- 間質性肺炎における鼻腔・喀痰中のウイルス感染の関与
- 特発性間質性肺炎患者における抗 Ro-52 抗体測定の意味
- リンパ球性間質性肺炎 (Lymphoid Interstitial Pneumonias ;LIP) :10 例での CT 像と病理組織像との対比
- Pleuroparenchymal fibroelastosis の肺門拳上と気管偏位に関する検討
- 扁平上皮化生 : 通常型間質性肺炎における急性増悪の指標と予後不良因子
- 間質性肺炎における間質性肺気腫とエアリークの相関を検討する研究
- 当院におけるハトリンパ球刺激試験陽性例と陰性例の比較検討
- 特発性間質性肺炎における急性増悪の発生頻度、予後の多様性
- 胸部 HRCT 上 possible UIP pattern 症例の臨床病理学的検討
- 血清カテプシン S のサルコイドーシスと自己免疫性肺胞蛋白症の鑑別能に関する検討

〈結論〉

A. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会

1. ヘルマンスキーパドラック症候群 (HPS) 合併間質性肺炎部会 2. 肺胞蛋白症部会 3. 肺胞微石症部会の各部会において全国アンケート調査、疫学的研究、新重症度・認定基準・診療指針作成等大きく前進した。平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部とし

て難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定した。肺胞微石症は全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を行った。以上の内容を含み『難治性びまん性肺疾患診療の手引き』として刊行する。肺胞蛋白症部会では診断基準、重症度を改訂し、平成 27 年度 7 月 1 日付けで、「自己免疫性肺胞蛋白症」と「先天性肺胞蛋白症」は併せて「肺胞蛋白症」として指定難病となった。以上の作業は「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」班と協力し実施した。

B. 難治性気道疾患分科会

特発性閉塞性細気管支炎は指定難病に認定された（27 年 7 月）。閉塞性細気管支炎症例の臨床情報、画像情報、および病理所見情報が集積され、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として刊行する。線毛機能不全症候群（PCD）は小児科、耳鼻科の専門家と共同で全国調査を実施した。その結果、96 名の確定診断例が報告された。

C. 特発性間質性肺炎分科会

1. 特発性肺線維症（IPF）

- ① IPF 治療ガイドラインの刊行部会
- ② IPF 合併肺癌治療ガイドライン策定部会
- ③ IPF 新重症度分類の策定部会
- ④ IPF 診断の標準化部会

2. 気腫合併肺線維症（CPFE）、上葉優位型肺線維症（PPFE）診断基準の策定部会

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

上記 6 つの各部会において「IPF ならびに合併肺癌の特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」刊行、新重症度分類の策定、診断の標準化（画像と病理）、CPFE、PPFE 診断基準の策定、

ANCA 陽性間質性肺炎のアンケート調査などが大きく進行した。

D. サルコイドーシス分科会

本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として「サルコイドーシス診療の手引き 2016」を作成した。

平成 28 年度 Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎部会報告

海老名 雅仁¹、桑野 和善²

1 東北医科薬科大学医学部 呼吸器内科

2 東京慈恵会医科大学 呼吸器内科

研究要旨

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、眼および皮膚の色素脱出症に血小板機能低下に基づく出血傾向を示す常染色体劣性の先天性疾患だが、成人になってから難治性の間質性肺炎・肺線維症をきたす患者のあることが臨床上大きな問題となっている。平成 26 年度に日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査を施行した結果 471 施設からの返答があり、そのうち 61 施設において過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療経験例があることが判明した。当初の研究目的としてはこの疫学調査の結果に基づき、HPS 関連間質性肺炎の診断基準の策定による難病指定を申請することを目的としていたが、平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部として難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定することを目的として検討をおこなった。

A. 研究目的

最近の HPS およびその間質性肺炎の病態理解の進歩を踏まえつつ、日本における HPS 関連間質性肺炎の疫学調査に着手して現状を把握したうえで、診断・治療の手引きの策定を目的とした。

B. 研究方法

国内外の HPS 関連間質性肺炎の発症機序の報告をとりまとめて紹介し、また国内から HPS 関連遺伝子異常を伴う症例報告を紹介するとともに、その疾患の特徴に基づいた診断の手引きを策定した。しかし治療に関しては、国内外においていまだに有効な治療法が確立されていたにことなどから、今後の検討課題として残されることになった。

C. 研究結果

1. 病因と発症機序

肺線維症は、環境因子と遺伝因子がその発生に関わっており、肺線維芽細胞の集簇と細胞外基質の蓄積が特徴である。肺線維症に関わる遺伝疾患の中で、高率に肺線維化をきたす疾患が、Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) である。HPS は、1959 年にチェコスロバキアの医師である Dr. Frantisek Hermansky と Dr. Paulus Padlak によって眼と皮膚の白皮症及び出血傾向を呈する 2 症例が初めて報告された¹⁾。眼、皮膚、毛髪のチロシナーゼ陽性メラニン色素脱失症、血小板機能低下による出血傾向と組織網内系細胞におけるセロイド様物質の沈着を三大特徴とする、常染色体劣性遺伝疾患であり、約 70-80% に肺線維症を合併する。世界的な発症頻度は 50 ~ 100 万人に 1 人と稀であるが、プエルトリコでは、人口 1,800 人に 1 人と発症頻度が高く、21 人に 1 人がキャリアーである。HSP-1 と HSP-3 が主なサブタイプである²⁾。

2. 臨床と病理

1976年にDaviesとTuddenhamがHPSと間質性肺炎(IP)との関連性を初めて報告している³⁾。HPSのなかで重症の間質性肺炎を呈するのはHPS-1, HPS-2とHPS-4である⁴⁾。特にHPS-1では約80%にIPが発症する⁵⁾。IPはHPSの約半数の死亡原因であり、予後を規定する重要なリスクである。特発性肺線維症(IPF)が通常50歳以上で発症するのに対して、HPS-IPは若く30-40歳台に発症する。女性の方が多く、男性の約2倍である⁶⁾。IPF、HPS-IP共に治療抵抗性である。IPFは約3年で半数が死亡するのに対して、HPS-IPの多くは診断から約10年間生存するため、予後はほぼ同等とされる⁴⁾。肺機能上、拘束性障害を呈するが、閉塞性障害を呈することもある。胸部エックス線写真では、IPFと異なり、上肺野、下肺野、胸膜直下、内側に比較的均等に網状影を呈する。胸部CTでもびまん性にすりガラス陰影、網状影、牽引性気管支拡張、蜂巣肺を認める。気腫性変化や嚢胞状変化も混在する⁷⁾。病理所見は、UIPの組織所見と類似しているが、肺泡マクロファージ主体の胞隔炎、セロイド様物質のマクロファージ内の沈着、ラメラ小体(giant lamellar body degeneration)を含む泡沫状に腫大・変性したII型肺胞上皮細胞を特徴とする⁸⁾。

3. 病因と病態

肺線維症の病態は、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis:IPF)を中心に解明が進んできた。肺線維症の病態は、侵襲による慢性炎症が継続するために線維化するという炎症中心の考えから、侵襲が損傷を引き起こし、遺伝因子が関連する異常な免疫や炎症のために不十分な修復が繰り返されることによって線維化が進展するという、損傷と修復の異常が病態の中心と考えられるようになった⁹⁾。損傷のトリガーは、ウイルス感染、喫煙、粉塵吸入、微量誤嚥、酸化ストレスなどの環境因子であるが、環境因子の曝露は非特異的であり、損傷を生じるか否かは個々の感受性による。環境と生体との相互作用において、ゲノム、エピゲノム(DNAメチル化、ヒストン修飾、

noncoding RNA)、および加齢に伴う様々な細胞機能低下の結果、表現型が決定する¹⁰⁾。

線維化の過程では、まずはじめに、損傷に対する感受性の高い細胞が、恒常性維持機構の破綻によって、細胞死に誘導される。IPFのII型上皮細胞には小胞体ストレスに特異的な蛋白の発現が認められ、caspaseをはじめとするアポトーシスシグナル伝達因子の発現亢進および活性化が認められる¹¹⁻¹³⁾。活性酸素は、肺上皮細胞損傷・アポトーシスをはじめとして、上皮細胞や線維芽細胞の活性化、上皮細胞の細胞死や細胞老化に関与する。IPFと異なり、HPS-IPは、単一の遺伝子異常が原因で起こる肺線維症である。HPS自然発症マウスモデルを用いて病態解析が進み、IPFと類似した機序が関与するとともに、IPFの病態解明にも寄与している。

a. HPS 遺伝子

HPSは10タイプ(HPS1-10)あり、それぞれ独自の遺伝子異常を有する。HSP-1が最も多く、HPS-2、HPS-4とともに、他のタイプより重症である⁴⁾。日本人の報告もHPS-1の報告がほとんどである。HPS遺伝子がコードするHPS蛋白は、その多くがリソソーム関連蛋白複合体(biogenesis of lysosome-related organelle complex; BLOCs)の構成蛋白である。BLOCsは、リソソーム関連細胞内小器官(lysosome-related organelles; LROs:メラノソーム、血小板濃染顆粒、アズール顆粒、II型肺胞上皮細胞に含まれるラメラ小体、サーファクタント蛋白(SP)など)において、small GTPasesを活性化し、膜蛋白輸送に関与している¹⁴⁾。HPS2は、adaptor protein-3(AP-3)のb-subunitをコードしており、AP3はエンドゾームからリソソーム膜蛋白質の細胞質領域に結合している¹⁵⁾。従って、HPSにおける遺伝子異常は、リソソームやLROsの形成・機能障害や細胞内蛋白輸送の障害をきたす。メラノサイトにおいては、メラノソームへのタンパク輸送が障害され、メラニン色素の合成、貯蔵障害が発生し、眼、皮膚色素脱出症をきたす。血小板においては、血小板濃染顆粒へのセロトニンやADP, ATPの輸送低下が生じ、

血小板放出異常症による出血傾向をきたす。また、全身臓器特に、骨髄、肝臓、脾臓などの網内系細胞にセロイド様物質が沈着し、肉芽腫性大腸炎や間質性腎炎、心筋症などをきたす¹⁶⁾。

b. 肺胞マクロファージの活性化

HPS-1 患者において、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の細胞数や肺胞マクロファージ数は増加し、活性化した肺胞マクロファージからのサイトカイン産生 (MCP-1, MIP-1, GM-CSF, M-CSF) も増加しており、HSP-IP ではさらに増加する¹⁷⁾。活性化した上皮細胞からも産生される MCP-1 が肺胞マクロファージを集簇させ、肺胞マクロファージより産生される TGF- β が肺上皮細胞のアポトーシスを誘導し、線維芽細胞の増殖と筋線維芽細胞への分化を促し、線維化を亢進すると考えられる。HPS-IP における線維化の機序の一つとして、リソソーム活性の異常や細胞内蛋白輸送の障害によって、肺胞マクロファージに蓄積したセロイド様物質や II 型肺胞上皮細胞内のサーファクタント分泌異常が局所での炎症の引き金を引き、持続的な肺胞マクロファージの活性化とサイトカイン産生、および線維芽細胞の集簇に至ると考えられる^{18, 19)}。

HPS-1 や HPS-2 のマウスモデル (それぞれ *pale ear*, *pearl mice*) では、II 型肺胞上皮細胞より産生される S-nitrosylated SP-D や MCP-1 によって集簇した肺胞マクロファージによる胞隔炎を呈するが、加齢と共に肺気腫は生じるものの、肺線維化は生じない^{20, 21, 22)}。これに対して、*HSP1/2 double mutant mice* では、産生が増加した S-nitrosylated SP-D や MCP-1 によって肺胞マクロファージが集簇し、胞隔炎はより高度となる。加齢に伴い肺胞マクロファージ優位の胞隔炎は、II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスと線維芽細胞の集簇を伴って肺線維症に至る²³⁾。細胞内蛋白輸送の障害によって、リソソーム機能異常をきたした肺胞上皮細胞由来のサイトカインによって肺胞マクロファージは活性化され、線維化の感受性が亢進した状態にあると考えられる。

c. II 型肺胞上皮細胞における小胞体ストレスとリソソームストレス

IPF において小胞体ストレスによるアポトーシスが注目されたのは、家族性肺線維症の 8-15% 程度に、サーファクタント関連遺伝子である *SFTPC*, *SFTPA2* の異常が認められたことがきっかけである²⁴⁾。異常なサーファクタント蛋白が II 型肺胞上皮細胞に蓄積することによって小胞体ストレスが惹起され、細胞は *unfolded protein response (UPR)* と呼ばれる反応を起こす。サーファクタント遺伝子異常のない IPF でも小胞体ストレスが認められる²⁵⁾。ストレスが解消されなければ、細胞は慢性のストレスを受けアポトーシス感受性が増す。

HPS-IP 患者の BALF 中の肺胞マクロファージや II 型肺胞上皮細胞内には巨大なラメラ小体が含有されており、細胞内蛋白輸送の障害に伴うリソソーム機能異常によって、異常たんぱくが蓄積し、小胞体ストレスやリソソームストレスによって II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスが惹起され、肺線維化に関与すると考えられる。細胞内小胞輸送に関わる Rab38 が機能しなくなると、SP-B がリソソーム関連細胞内小器官であり、ラメラ小体中に増加し、分泌障害を生じることが報告されている²⁶⁾。リソソームストレスによるアポトーシスには *cathepsin D* が関与し、小胞体ストレスによるアポトーシスには *ATF4*, *CHOP* が関与するが、これらの発現が II 型肺胞上皮細胞に認められる。

マウス肺上皮細胞への変異型 SP-C 遺伝子導入により変異型蛋白が蓄積し、小胞体ストレスを介するアポトーシスが惹起されるが、それだけでは線維化には至らない。ウイルス感染やプレオマイシン投与による“セカンドヒット”によって過剰なアポトーシスと肺線維化が生じる²⁷⁾。同様に、*pale ear*, *pearl mice* では、II 型肺胞上皮細胞へのリン脂質貯留と、肺胞マクロファージによる胞隔炎を呈するが、肺気腫は生じるものの、肺線維化は生じない。しかし、シリカやプレオマイシン投与によって TGF- β の産生亢進、II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスを伴って肺線維症を生じる。

これらのマウスでは、BALF 中の SP-B や SP-C が減少しており、SP の分泌低下が認められる。SP-B や SP-C は、細胞内のラメラ小体に分泌されずに蓄積されている^{20,21)}。これらのマウスでは、pro-SP-C の発現する細胞に cleaved caspase-3 や TUNEL 陽性細胞が認められる。また、HPS1/2 double knockout mice の II 型肺胞上皮細胞においては小胞体ストレスやリソソームストレスと II 型肺胞上皮細胞のアポトーシスや線維化との関連性が認められている²³⁾。

肺線維症の病態には、凝固能亢進や、自然免疫、インフラマソーム、胎生期に活性化する Wnt-b-catenin や sonic hedgehog シグナル、線維芽細胞の起源など、まだまだ解明すべき課題が残されている。最近、肺線維症の病態における細胞老化やオートファジーの役割が注目されている。これらの機構は、小胞体ストレスと同様に、細胞内の恒常性維持機構である。最近の報告であるが、HPS-IP のマウスモデルにおいてオートファジーを亢進させることによって肺線維化が抑制されることが報告されている²⁸⁾。線維化にかかわる siRNA も報告されており、エピゲノムの解析をはじめとして今後の研究成果が待たれる。

4. 日本におけるヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎の疫学調査

平成 26 年度からの難治性疾患政策研究事業として開始された「びまん性肺疾患に関する調査研究」の希少難治性びまん性肺疾患分科会として、日本における初めての Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) 合併間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、その結果を踏まえて HPS 合併間質性肺炎の診断および治療を検討することをもくろんだ。ちなみに難病法の施行の指定難病となっている「眼皮膚白皮症」(資料 1) が施行されたのは、この疫学調査後の平成 27 年 7 月 1 日からであり、ヘルマンスキーパドラック症候群の診断基準や重症度判定の情報の得られていない時期であった。

平成 26 年 9 月に日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けてのアンケートを送付し、同年 12 月までにその結果をまとめた。アン

ケート内容としては希少疾患であることを考慮し、おおよそ 20 年間における診療実態を調査する内容とした。実際のアンケート内容を図 1 に示す。

Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査に関するアンケートの結果、日本呼吸器学会認定施設 707 施設のうち 471 施設 (66.6%) からの返答があり、そのうち 61 施設 (13.0%) において過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療例があることがわかった²⁹⁾。そのうち、初診時の記載がないものが 6 例、20 年以上前との記載しかなないもの 5 例、計 11 症例を除いた 55 症例を初診時の年別にグラフにしたものを図 2 に示す。この結果から年に平均約 2.5 人の HPS 関連間質性肺炎患者が呼吸器学会認定施設を受診していることが示される。これらの患者が外来や治療を受ける期間はそれぞれであることが推定されるが、現在診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例である。これまでの HPS 関連間質性肺炎患者にステロイドやピルフェニドン、サイクロスポリンなどで積極的な治療をしたと記載があったのは、16 施設 (26.2%) の計 19 症例 (28.8%)。6 施設 (26.2%) の計 19 症例 (28.8%)。現在も診療を継続しているのは 8 施設の 8 症例だが、積極的な治療の記載はこのうち 2 施設 (25%) 2 症例 (25%) のみであった。

一次調査の結果から示されたことは、HPS 関連間質性肺炎が呼吸器学会認定施設などの専門施設に紹介されてきた場合、HPS であることの診断はすでに確定していることが多い反面、実際に HPS 自体による間質性肺炎を確定することが困難であることがあげられる。さらにその確定ができなくても保険適応が認められている有効な治療法が確定していないこともあって、無治療で経過観察をされている症例が多いことが確認された²⁹⁾。

今後は HPS 関連間質性肺炎症例経験回答をよせた認定施設を対象に、さらに詳細な臨床情報を各施設の倫理委員会の承認を得たうえで検討する。そのうえで今後の HPS 関連間質性肺炎の診断法の確立のために、現在の IIPs 診断に則した

まず、ご記入いただきました先生のお名前と御施設名をご記入お願いいたします。

お名前：
御施設名：

- 貴施設におきまして現在HPS関連間質性間質性肺炎の患者様をご診療されていますか。
(① はい ② いいえ)
- 1で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします。
ご診療されているおおよその期間（平成XX-年）と患者様の数, 治療の有無につきまして教えてください。
- 貴施設におきまして最近20年間程度の間HPS関連間質性間質性肺炎の患者様を診療されたことがおありですか？ (① はい ② いいえ)
- 3で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします
ご診療されていた患者様の数とそのおおよその診療期間（平成XX-年）, 治療の有無につきまして教えてください。
- 1および3でどちらも②「いいえ」とお答えにあった先生方へおうかがいします。
現在の御施設以外で、HPS関連間質性間質性肺炎の患者様をご診療されたことはおありですか？ (① はい ② いいえ)
- 5で①「はい」とお答えの先生方へおうかがいします。
ご診療されていた患者様の数とそのおおよその診療期間（平成 XX-年）, 治療の有無につきまして教えてください。差支えなければその医療機関を教えてくださいませんか。

図1 Hermansky-Pudlak 症候群関連間質性肺炎に関する疫学調査に関するアンケート

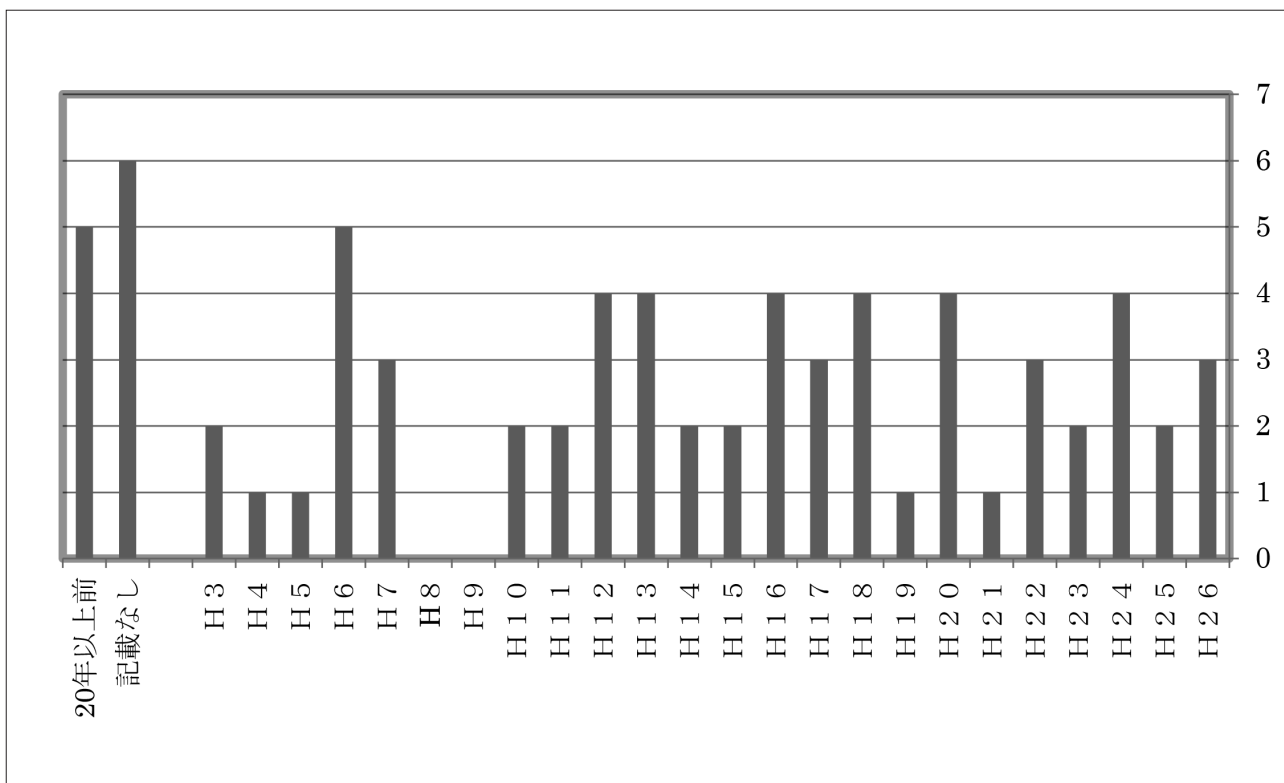


図2 一次調査で示された HPS 関連間質性肺炎患者の年別初診数²⁹⁾

肺胞蛋白症部会報告

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

2 広島都市学園大学

研究要旨

2014-2016年間で、肺胞蛋白症（PAP）部会はAMED研究班「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」班と連携し以下の研究活動を実施した。

- 2015年7月1日、自己免疫性PAPと先天性PAPは指定難病に承認された。2016年病診断基準・重症度分類、個人票改定案を提出した。
- 2011年から一年に一回、肺胞蛋白症患者数調査を実施。罹患率は0.69人/100万人/年、推定有病率は6.11人/100万人。
- 2014年11月23日東京、2015年10月25日大阪、2016年10月22日東京にて肺胞蛋白症勉強会を開催した。
- 2011年「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を作成している。診療ガイドライン作製（指針改訂）の準備を開始した。

A. 研究目的

- 政策医療として、肺胞蛋白症（PAP）の指定難病申請、各種書類を準備し提出する。
- PAP患者数調査を継続的に行い治験等で利用する。
- 患者、家族への情報提供、教育と支援のため勉強会を開催する。
- PAP診断治療の標準化のため、診断治療の標準化のため診療ガイドライン作製（手引きの更新）の準備を開始する。

B. 研究方法

- PAPの指定難病に関する各種書類の準備：2014年からAMED研究班「PAP、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」班が実働となり、診断基準、重症度を策定し、当班と連携して厚労省に申請書類を提出した。申請後、各種基準、重症度、症例カードの不備な点を修正して再度提出した。

- 患者数の調査：我が国では抗GM-CSF自己抗体測定を新潟大学、近畿中央胸部疾患センター、愛知医科大学で実施している。平成22年から3施設の新規測定患者数から、各年の罹患率、さらにのべ患者数を計算し、死亡率から推定した推定有病率を計算した。
- 勉強会の開催：2010年から年1回、大阪と東京交互に、患者、家族とともにPAP勉強会を開催している。2014年から2016年の間も同様に実施した。日本肺胞蛋白症患者会と合同開催し、患者会の意向を取り入れてプログラムを準備した。研究費で会場費等を負担する。
- 診療ガイドライン作製（準備）：2011年作製した「PAPの診断、治療、管理の指針」を用いている。現在、我が国ではAMED医師主導治験によるSalgramostim、企業治験によるMolgramostimの各GM-CSFを用いた吸入療法が実施されている。また抗GM-CSF抗体測定キット化が開始されつつあるが、これらの保

除取載時までには、PAP 診療ガイドラインを作製する。

C. 研究結果

- PAP の内、自己免疫性 PAP、先天性 PAP は 2015 年 7 月 1 日から指定難病になった。診断基準は表 1、重症度は表 2 の通りである。管理重症度 III 度以上が医療費補助の対象である。診断のアルゴリズムを図 1 に示す。2016 年、個人票の改訂と管理重症度に 6 分間歩行試験を追加して修正を申請した。(参考情報：難病情報センター <http://www.nanbyou.or.jp/entry/4774>)
- 「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（課題連番 063）」班では、患者数調査を継続的に実施してきた。2015 年 12 月末までののべ患者数は計 1,005 例、年間新規発生数 103 例 / 年、罹患率（2014 まで）0.69/100 万人 / 年、推定有病率（死亡率から推定, 2014）6.11/100 万人であった。

- 患者、家族への情報提供、教育と支援のため勉強会：2010 年から年 1 回大阪と東京交互に PAP 勉強会を開催している。日本 PAP 患者会と一緒に、2014 年 11 月 23 日東京で第 6 回 PAP 勉強会、2015 年 10 月 25 日大阪で第 7 回 PAP 勉強会、2016 年 10 月 22 日東京で第 8 回 PAP 勉強会を開催した。

表 1 肺胞蛋白症診断基準

原則、以下の 2 項目を満たすこと

1. 画像所見：胸部 CT（原則、高分解能 CT）撮影で、肺胞蛋白症を支持する所見を有する。
2. 病理・細胞学的所見：下の a 項または b 項を満たす。
 - a. 気管支肺胞洗浄（BAL）液で白濁の外観を呈し、放置すると沈殿する。顕微鏡でパニコロー染色でライトグリーンに染まる顆粒状の無構造物質の沈着と、泡沫状マクロファージ（foamy macrophage）がみられる。
 - b. 病理組織（経気管支肺生検、外科的肺生検、剖検）で肺胞蛋白症を支持する所見がみられる。

注 1) 胸部高分解能 CT にて、びまん性すりガラス様陰影（GGO）が見られる。GGO の分布は、自己免疫性肺胞蛋白症では地図状（辺縁が鮮明）であり、続発性肺胞蛋白症では均一（辺縁が不鮮明）であることが多い。

注 2) 自己免疫性肺胞蛋白症の診断には血清中の抗 GM-CSF 自己抗体が陽性であることを必要とする。
抗 GM-CSF 自己抗体の測定がなされていない場合は、これまでの分類に従い特発性肺胞蛋白症と呼ぶに留める。

表 2 肺胞蛋白症の重症度管理区分重症度

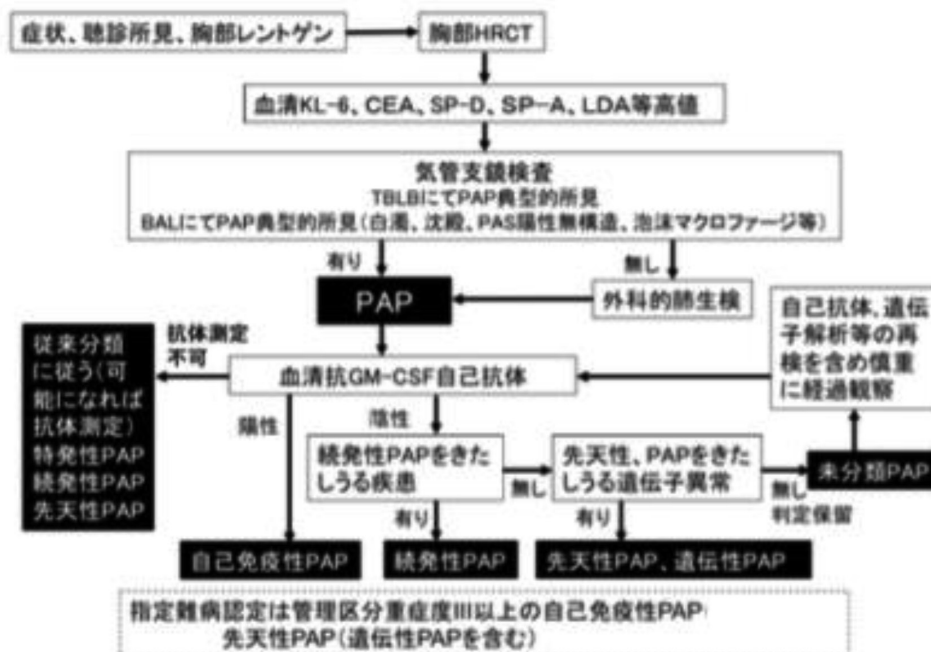
PAP重症度に難治例を考慮し、管理区分重症度を計算する。管理区分重症度Ⅲ以上を対象とする。

【PAP重症度】

重症度(DSS)	症状	PaO ₂
1	無し	PaO ₂ ≥ 70 Torr
2	有り	PaO ₂ ≥ 70 Torr
3	不問	70 Torr > PaO ₂ ≥ 60 Torr
4	不問	60 Torr > PaO ₂ ≥ 50 Torr
5	不問	50 Torr > PaO ₂

【管理区分重症度】
以下の場合、難治例として、重症度を1度加えて管理区分重症度とする（Ⅰ～Ⅵで表記）。その場合、管理区分重症度の後に（ ）を附記し詳細を記入。
例 管理区分重症度：Ⅲ（肺線維症合併）

(1)明らかな肺線維症の合併
(2)反復、継続する感染症合併
(3)CPAPの場合



注: 続発性 PAP をきたしうる疾患の一覧。尚、じん肺等に伴う PAP は歴史的に続発性と呼ばれていたが、多くは抗 GM-CSF 抗体陽性である。抗 GM-CSF 抗体による診断が推奨される。

疾患名	研究班成績 (n=56)	過去の文献から (n=57)
Hematological disorders	49 (88%)	43 (76%)
Myelodysplastic syndrome	49 (88%)	43 (76%)
Chronic myeloid leukemia	37 (86%)	6 (14%)
Myelofibrosis	3 (5%)	16 (37%)
Acute myeloid leukemia	2 (4%)	1
Acute lymphoid leukemia	2 (4%)	8 (14%)
Adult T cell leukemia	2 (4%)	3 (5%)
Aplastic anemia	1	0
Lymphoma	1	1
Multiple myeloma	1	3 (5%)
Plasmacytoma	0	1
Allymphoplasia	0	1
Essential thrombocytosis	0	1
Infectious diseases	2 (3%)	3 (5%)
Autoimmune diseases	5 (9%)	4 (7%)
Post organ transplantation	0	4 (7%)
Non hematological malignancy	0	3 (5%)

図1 肺胞蛋白症診断のアルゴリズム

- 手引き、診療ガイドライン（手引きの更新）の準備 :2011 年作製した「PAP の診断、治療、管理の指針」を用いている。現在、我が国では AMED 医師主導治験による Salgramostim、企業治験による Molgramostim の各 GM-CSF を用いた吸入療法が実施されている。また抗 GM-CSF 抗体測定キット化が開始されつつある。クリニカルエッセイを作成した。

D. 考察と結論

- 現在の重症度では III 度以上が医療費補助である。他の呼吸器系難病と比べて厳しく不公平と考え、6 分間歩行試験を加えて修正案を申請中である。
- PAP 患者数調査は、新規患者を登録し、その集積である。死亡例は不明であるがほぼ現状を反映していると思われる。現在、我が国では AMED 医師主導治験による Salgramostim、企業治験による Molgramostim の各 GM-CSF を用いた吸入療法の治験開始時に、二つの治験が実施可能かどうかの判定に利用した。
- 現行の手引きで現在の PAP 診療は十分と思われるが、GM-CSF 吸入療法が承認される時には診療ガイドラインへの変更が必要になる。

E. 健康危険情報

特記すべき事項無し。

F. 研究発表（2014 年～ 2016 年論文発表のみ）

- 1) Costabel U, Inoue Y, (4 人略), Azuma A. Efficacy of Nintedanib in Idiopathic Pulmonary Fibrosis across Prespecified Subgroups in INPULSIS. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016 Jan 15;193 (2) :178-85.
- 2) Campo I, (10 人略), Inoue Y, (5 人略), WLL International Study Group. Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures. *Orphanet J Rare Dis.* 2016 Aug 31;11 (1) :115. doi: 10.1186/s13023-016-0497-9.
- 3) Akira M, Inoue Y, Arai T, Sugimoto C, Tokura S, Nakata K, Kitaichi M; Osaka Respiratory Diseases Symposia Group.. Pulmonary Fibrosis on High-Resolution CT of Patients With Pulmonary Alveolar Proteinosis. *AJR Am J Roentgenol.* 2016 Sep;207 (3) :544-51
- 4) Hamada T, (9 人略), Inoue Y, Inoue H. Erratum to: Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2016 Aug 8;16 (1) :117
- 5) Arai T, (8 人略), Inoue Y. Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia. *Respirology.* 2016 Nov;21 (8) :1431-1437
- 6) Taniguchi H, Xu Z, Azuma A, Inoue Y, (5 人略). Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology.* 2016 Nov;21 (8) :1425-1430
- 7) Campo I, (10 人略), Inoue Y, (5 人略); WLL International Study Group.. A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis. *Chest.* 2016 Jul;150 (1) :251-3
- 8) Akasaka K, (13 人略), Inoue Y, Nakata K. Outcome of corticosteroid administration in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis: a retrospective cohort study. *BMC Pulm Med.* 2015 Aug 12;15:88.
- 9) Nakatani T, Arai T, Kitaichi M, Akira M, Tachibana K, Sugimoto C, Hirooka A, Tsuji T, Minomo S, Hayashi S, Inoue Y. Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity?, *Eur Respir J.* 2015 Apr;45 (4) :1183-6.
- 10) Akasaka K, (17 人略), 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.
- 11) Kinehara Y, Kida H, Inoue Y, Hirose M, et al..

- Development of microscopic polyangiitis-related pulmonary fibrosis in a patient with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *BMC Pulm Med.* 2014 Nov 4;14:172.
- 12) Ogura T, Azuma A, Inoue Y, et al.. All-case post-marketing surveillance of 1371 patients treated with pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2015 Sep;53(5):232-41.
- 13) Tominaga J, (7 人略), Inoue Y, (3 人略), Sugiyama Y. Diagnostic certainty of idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia: The effect of the integrated clinico-radiological assessment. *Eur J Radiol.* 2015 Dec;84(12):2640-5.
- 14) Arai T, Inoue Y, Akira M, Nakata K, Kitaichi M. Intern Med. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Following Pulmonary Aspergillosis. 2015;54(24):3177-80.
- 15) Saito A, (14 人), Inoue Y, McCormack FX. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. *Sci Transl Med.* 2015 Nov 11;7(313):313ra181. doi: 10.1126/scitranslmed.aac8577
- 16) Miyazaki Y, Azuma A, Inase N, Taniguchi H, Ogura T, Inoue E, Takeuchi M, Yoshizawa Y, Sugiyama Y, Kudoh S; IPF trial group in Japan.. Cyclosporine A combined with low-dose corticosteroid treatment in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2015 Nov;53(6):288-95
- 17) Hamada T, (9 人略), Inoue Y, Inoue H. Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease. *BMC Pulm Med.* 2015 Sep 30;15:110. doi: 10.1186/s12890-015-0105-0. Erratum in: *BMC Pulm Med.* 2016;16(1):117.
- 18) Arai T, Inoue Y, (6 名略), Nakata K, Hayashi S. CYFRA 21-1 as a disease severity marker for autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Respirology.* 2014. 19(2):246-52. 査読有
- 19) Kanazu M, Arai T, (6 人略), Inoue Y. An intractable case of hermansky-pudlak syndrome, *Intern Med* 2014 Nov 15;53(22):2629-2634.
- 20) Tazawa R, Inoue Y (18 名略), Nakata K, Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *CHEST.* 2014.145(4):729-37. 査読有
- 21) Ishii H, Seymour JE, Tazawa R, Inoue Y, (10 名略), Nakata K. Secondary pulmonary alveolar proteinosis complicating myelodysplastic syndrome results in worsening of prognosis: a retrospective cohort study in Japan. *BMC Pulm Med.* 2014. 14:37. 査読有
- 22) Uchida K, Nakata K, (6 名略), 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. 402(1-2):57-70. 査読有
- 23) Richeldi L, (8 人略), Inoue Y, et al.. Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014 May 29;370(22):2071-82. 査読有
- 24) Richeldi L, (3 人略), Inoue Y, (7 人略). 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.
- 25) Arai T, Inoue Y, (8 人略). Predictors of the clinical effects of pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2014 Mar;52(2):136-43. Epub 2013 Oct 24. 査読有
- G. 知的財産権の出願・登録状況**
1. 特許取得
特記事項無し。
2. 実用化新案登録
特記事項無し

肺胞微石症

西岡 安彦¹、萩原 弘一²

1 徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器・膠原病内科学分野

2 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

「抄録」

肺胞微石症に関する本邦の疫学は1960年代の立花らの全国調査以後行われておらず、最近の本邦における疫学の実態は十分には把握されていない。そこで本分科会では、最近の本症の実態を解明すべく平成26年度より全国疫学調査を行った。本症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査にて、現在生存されている7症例を含む25症例が確認された。その後、二次アンケート調査にて12症例が病歴、画像等が入手可能であることを確認した。これらの症例について、現在最終症例調査が進行中であり、診療実態を参考に診療指針の作成する予定である。また、診断基準（案）については、学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しないため下記の案を検討中である。

「研究の背景」

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。1952年、本邦における第1例が報告され¹⁾、その後1960年代に大阪大学第三内科の立花らを中心に全国調査が行われた。その結果、109例が集積され、本症が常染色体劣性遺伝による遺伝性疾患であることや、特徴的な胸部X線像等の臨床所見が明らかとなった²⁾。立花らは、その後も多くの症例の追跡調査を行い、本症の長期予後が不良であることを明らかにしている²⁾。2006年に萩原ら及びCorutらにより本症の原因遺伝子SLC34A2が同定され、IIb型ナトリウム依存性リン運搬蛋白の機能欠失であることが解明された^{3,4)}。しかしながら、診断基準は確立されておらず、最近の本邦における疫学の実態についても十分には把握されていない。

「研究の目的」

本研究の目的は、全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を

行うこととした。

これまでに、全国の代表的施設（200床以上の病院）に肺胞微石症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査を行い、現在生存されている7症例を含む25症例が確認されているため、今回はこれらの施設に対し、最終症例調査のためのデータ提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。さらに、これらの症例の臨床所見をこれまでの症例とともに解析し、診療の手引きの作成を目指す予定である。

「対象と方法」

1. 二次アンケート調査

一次アンケート調査にて確認された現在もしくは過去の本症例数は25例であった。このうち、今後の調査協力不可能と回答された6症例および外国人症例1症例を除外した18症例（15施設）について、病歴、画像、病理像などの提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。本調査は、「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査（二次アンケート調査）」の課題で2015年11月30日に徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会より承

認を得た（課題番号:2445）。結果、12 症例（11 施設）において何らかの臨床情報が取得可能であることが判明した（表 1）。現在、これらの症例を対象に最終症例調査が進行中である。

2. 最終症例調査

「肺胞微石症症例に対する全国疫学調査（最終症例調査）」の課題で 2016 年 7 月 25 日に徳島大学病院臨床研究倫理審査委員会より承認を得た（課題番号:2635）。内容は下記のとおりである。

表 1 肺胞微石症全国二次アンケート調査結果

	症例 No.	都道府県	診断方法	遺伝子診断	既知症例	症例調査
現在の症例	1	北海道	病理診断	不明	○	一部可能
	3	兵庫県	臨床診断	×	×	一部可能
	4	埼玉県	病理診断	○	○	一部可能
	5	大阪府	病理診断	○	○	可能
	6	鳥取県	病理診断	○	×	可能
	10	東京都	臨床診断	○	○	一部可能
過去の症例	2	静岡県	病理診断	×	×	一部可能
	7	鳥取県	病理診断	○	×	不可能
	8	東京都	病理診断	○	○	可能
	9	東京都	病理診断	○	○	可能
	11	三重県	病理診断	×	×	不可能
	12	三重県	臨床診断	×	×	不可能
	13	和歌山県	病理診断	×	×	不可能
	14	東京都	病理診断	不明	×	一部可能
	15	福岡県	臨床診断	×	×	不可能
	16	大阪府	病理診断	×	×	一部可能
	17	愛知県	病理診断	×	×	不明
	18	東京都	病理診断	×	×	不可能
	19	岐阜県	病理診断	×	×	可能

注) 症例 No. 18 は外国人症例のため除外

貴施設名・診療科名：

ご担当者名：

ご住所：(〒)

TEL:

FAX:

E-mail:

ご記入年月日： 年 月 日

貴施設・貴診療科で経験され、一次および二次アンケート調査で「症例調査協力可能」とご回答いただいた肺胞微石症の患者様について、可能な範囲でお答えください。

① 病歴について（該当する箇所に記入もしくは○で囲んでください）

現在生存中の症例ですか？ はい ・ いいえ ・ 不明

診断日（～頃でも可）： 年 月 日 ・ 不明

診断時年齢および性別： _____才 ・ 男 ・ 女

死亡日（該当例のみ）： 年 月 日 ・ 不明

同胞発生の有無： あり ・ なし ・ 不明

両親の血族結婚の有無： あり ・ なし ・ 不明

SLC34A2 遺伝子不活化変異の有無： あり ・ なし ・ 未検査 ・ 不明

② 画像について

診断時もしくはその時期に最も近い以下の画像の有無について、該当するものを○で囲んで頂き、「あり」の場合は画像を本調査票に同封して下さい。

胸部単純X線： あり ・ なし ・ その他

胸部CT： あり ・ なし ・ その他

「その他」場合は以下にコメントをお願いいたします。

[]

画像は、電子カルテ等よりコピーした CD-ROM、JPEG 画像（典型的と思われる部位のみでも可）、PowerPoint ファイル、PDF 等、紙媒体への印刷物以外であれば何でも結構です。フィルムの場合は個人情報の削除が困難なため、スキャンして頂いたものを電子媒体でお送り下さい。患者の氏名、生年月日、ID 番号等、個人を特定できる情報の削除をお願いいたします。

③ 病理組織画像もしくはプレパラートについて

組織診断症例ですか？

該当するものを○で囲んで頂き、続いて A もしくは B についてお答えください。

はい (A へ) ・ いいえ (B へ)

- A. 病理組織画像 (JPEG、PowerPoint ファイル、PDF 等) もしくは診断に使用したプレパラート (未染プレパラートやブロックでも可) の有無について○で囲んで頂き、「あり」の場合は、資料を本調査票に同封して下さい。プレパラートやブロックは後日返却いたします。個人情報の記載があれば削除をお願いいたします (貴院特有の標本番号は削除不要です)。(個人情報保護のため、可能な限り電子媒体での送付をご検討いただければ幸いです)

病理組織画像もしくはプレパラート (ブロック) : あり ・ なし ・ その他
「その他」場合は以下にコメントをお願いいたします。

- B. 気管支肺胞洗浄液中に微石が確認されましたか？ はい ・ いいえ ・ BF 未施行

④ 血液検査および呼吸機能検査について

以下の項目について、可能な範囲で結果の記載をお願いいたします。複数ある場合は、診断時に最も近い時期のものをご記載ください。

WBC / μ l, RBC $\times 10^4$ / μ l, Hb g/dl, Plt $\times 10^4$ / μ l,

BUN mg/dl, Cre mg/dl, CRP mg/dl, ESR mm/h,

Na mEq/l, K mEq/l, Cl mEq/l, Ca mg/dl,

P mg/dl, KL-6 U/l, SP-A ng/ml, SP-D ng/ml

動脈血液ガス (室内気吸入下 ・ O₂ 1 吸入下) :

pH , pO₂ mmHg, pCO₂ mmHg, HCO₃ , BE

呼吸機能検査 :

VC ml, %VC %, FEV1.0 ml, FEV1.0% %,

%D_{LCO} %

⑤ 以下の病態が組織学的にもしくは臨床的に除外できますか？

該当する箇所を○で囲んでください。

- | | | | |
|------------------------------|----|---|-----|
| ↘ 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う異所性石灰化 | はい | ・ | いいえ |
| ↘ びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍 | はい | ・ | いいえ |
| ↘ 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症 | はい | ・ | いいえ |

⑥ その他、特記事項がありましたら下記にご記入ください。

また、本研究の目的の一つとして、肺胞微石症診療の手引きの作成が挙げられており、現在診断基準の作成を進めております。現時点での診断基準案を添付いたしますので、先生方のご経験をもとに、案に対するご意見がございましたらご記入ください。

ご多忙のところ、ご協力いただき誠にありがとうございました。

3. 診療の手引き（案）の作成

今回のアンケート調査で得られた疫学情報、症例を参考に、現在診療の手引きを作成中である。診断基準については学会ガイドラインで定められたものは存在しないため、分科会メンバーにより、下記（案）を作成している。

(1) 診断基準

1 を満足し、かつ下記 2,3,4 項目中の 1 つ以上を満たす。

1. 典型的な胸部エックス線像、または胸部 CT 像を呈する。
2. 肺生検により肺胞内に層状、年輪状の微石形成を確認する。
または、気管支肺胞洗浄液中に微石そのものを確認する。
3. 同胞発生を確認する。両親や直系の先祖の血族結婚を確認する。

4. SLC34A2 遺伝子異常を確認する

(2) 除外すべき病態

下記の病態がないことを確認する。

1. 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症
2. 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う、異所性石灰化
3. びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍
(注) 典型的な画像所見
診断基準における典型的な画像所見とは、以下のような所見である。
 - a. 胸部エックス線での両肺野びまん性に密に分布する微細粒状の微石陰影
 - b. 胸部単純 CT での気管支血管束、小葉間隔壁に密な石灰化。末期には肺底部背側、胸膜下に濃厚な融合性石灰化

(2) 重症度分類

疾患としての重症度分類は存在しない。慢性呼吸不全を呈した場合、慢性呼吸不全の重症度分類を流用して重症度が決定されている。

「考察・結論」

肺胞微石症は希少疾患であり、最近の本邦における実態を解明することが本研究の目的である。現在、最終症例調査が進行中であり、2016 年度中に診療の手引きが作成される予定である。手引き内では、今回のアンケート調査によって明らかとなった本症の最近の疫学をはじめ、画像、病理所見のまとめを記載し、今回の調査で得られた典型症例の症例提示も盛り込む予定である。

最近、肺胞上皮における Npt2b 遺伝子欠損マウスの作製によるヒト肺胞微石症モデルマウスが報告されている⁵⁾。胸部画像所見はヒト肺胞微石症症例に酷似しており、病態解析や治療法開発への展開が期待される。

「研究協力者」

愛染橋病院内科 立花暉夫
近畿中央病院 上甲 剛

文献

1. 堂野前維摩郷ら. 日本における肺胞微石症、特にその臨床経過について. 日胸疾会誌 3:200, 1965.
2. 立花暉夫. 肺胞微石症. 呼吸器科 5:99-105, 2004.
3. Huqun et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med. 175 (3) :263-8. 2007.
4. Corut A et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 79:650-656, 2006.
5. Saito A et al. Modeling pulmonary alveolar microlithiasis by epithelial deletion of the Npt2b sodium phosphate cotransporter reveals putative biomarkers and strategies for treatment. Sci Transl Med 7:313ra181, 2015.

難治性びまん性汎細気管支炎

慶長 直人¹、土方 美奈子¹、森本 耕三²

1 公益財団法人結核予防会 結核研究所

2 公益財団法人結核予防会 複十字病院

研究要旨

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis ; 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。その後、有病率は著しく減少して、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が、難治性の DPB の治療上の問題も残っている。日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) : 320 施設を対象に、一次調査を実施した。本年度、一次調査の結果、DPB 確実症例があり、調査協力可の回答をいただいた 86 施設にさらに、電子メールを利用した二次調査を依頼した。

A. 研究目的

近年、びまん性汎細気管支炎(diffuse panbronchiolitis ; DPB)」をタイトルに含む報告のうち、わが国からの報告は、半数、中国、韓国からのものが 1/4、それ以外の海外の報告が残りの 1/4 である。わが国の報告は 2007 年以降、年間 1 報程度となっている。

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 (1980) ～ 57 (1982) 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⁶⁾。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、うち DPB と臨床診断されたのは 319 症例であった。

1980 年代に工藤らによってエリスロマイシン (マクロライド) 少量長期療法が体系化されてから、それまで致死的であった DPB の予後は著しく改善した。慢性気道炎症・感染病態に対するマクロライド療法の有効性は、欧米における嚢胞性

線維症 (cystic fibrosis, CF) その他、さまざまな呼吸器疾患 (bronchiectasis, COPD, asthma, post-transplant obliterative bronchiolitis) において報告されているが、DPB ほどマクロライド療法が著効を示す疾患はいまだに見いだされていない。

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くなり、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、最近の状況を把握すべく、改めて全国調査を行い、重症例、マクロライド治療抵抗性を示す難治例も含め、最新の DPB の現状を明らかにすることを目的に、アンケート調査を行った。

すなわち、厚生労働科学研究 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班の研究の一環として、難治性気道疾患分科会 (以下、分科会) より、DPB の全国調査を実施することにより、我が国における本疾患の実態、診断、治療上の問題点について検討した。

B. 研究方法

本調査は、アンケート調査による非介入の疫学観察研究である。

一次アンケート

全国医療機関、日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) :894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) :320 施設を対象に封書による一次アンケート調査を実施した。いずれかの時期に DPB 診断の判定が「確実」、「ほぼ確実」、「可能性あり」に該当し、なおかつ、平成 26 年 1 月より 12 月までの期間に貴施設を受診された（外来通院のみ、入院を含む）患者数、および、二次アンケート調査（患者背景、基礎疾患、診断・治療関連情報、その他、難治例など）への協力の可否、DPB の診断の手引き、治療指針についての意見を得た。

一次アンケートにて回収した主な情報

1. 現行の「びまん性汎細気管支炎の診断の手引き」（平成 10 年改訂）に基づく臨床診断によって DPB であることが「確実」、「ほぼ確実」、「可能性あり」と、それぞれ新規に判定された症例と、以前に診断されて期間内に受診歴がある（外来通院、入院を含む）患者数の一覧
2. 現行「びまん性汎細気管支炎の診断の手引き」に対する意見聴取（見直しの必要性など）
3. 一次アンケート調査の結果いかににより、二次アンケート調査（患者背景、基礎疾患、診断・治療関連情報、身体所見、血液検査所見、血液ガス分析、喀痰所見・細菌学的検査所見、呼吸機能検査結果、画像所見、病理所見などの後ろ向き調査）が実施される場合、協力可能か不可か。二次アンケート調査に対する回答することについては、各施設倫理委員会により事前承認を得る。
4. 施設名、担当者（責任医師）名

二次アンケート

一次アンケート調査、DPB 確実症例があり、二次調査協力可の回答をいただいた 86 施設に電

子メールを用いて、症例調査表を送付した（表）。

アンケートの回収と解析

一次アンケート調査は、結核研究所（事務局）にて回収、集計した。

一次アンケートで研究協力の意思が表示されなかった施設に、さらに詳細な調査を依頼することはない。

C. 結果

一次アンケート結果

日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 有回答施設は、北海道から沖縄まで、合計 313 施設（35.0% 地方別に 22.7%-47.1%）。

平成 26 年 1 年間に受診した、DPB 確実例は 391 例、ほぼ確実例は 265 例、可能性ありは、326 例。二次調査協力可能施設は 86 施設。

いずれの施設においても、DPB 頻度が減少している印象を持っている。診断手引き、治療指針の改訂の必要性については、改訂しなくてよい（30.0%）、どちらともいえない（36.7%）、改訂すべきとしたのは、14.7% にすぎなかった。追加すべき鑑別診断として、主に、関節リウマチに伴う細気管支炎、非結核性抗酸菌症、HTLV-1 関連疾患。HLA-B54 の扱いをどのようにするのか、寒冷凝集素価の検査測定が不便であること、早期軽症例では、CT 上特徴的な粒状病変が見られるにも関わらず、必須項目に上げられるが、臨床症状が十分に顕在化しておらず、確定しづらい。肺生検病理の扱いや喀痰、気管支肺胞洗浄中の好中球の増加について、参考項目として入れるべきか。治療については、特にクラリスロマイシンの扱いが問題とされていた。

二次アンケート

上記、呼吸器疾患（DPB）の最新の実状把握と、過去の研究班にて作成された診断の手引き、治療指針（同封）改訂の必要性について判断する基礎資料とするため、すでに一次アンケート調査にご回答いただいた施設の中で、二次アンケート調査

にご協力いただけることを通知された担当者にエクセル（ドロップダウンリスト）形式の質問票を送付させていただいた。

一次調査（平成26年1月より12月までの期間に貴施設を受診され（外来通院のみ、入院を含む）にて、「DPB 確実」と判断された患者）に関しての二次調査とした。

改めて、倫理委員会に申請される御施設については、公益財団法人結核予防会結核研究所倫理委員会において提出、承認されました研究計画書と承認書を添付いたし、必要に応じて、迅速審査等の手続きに使用していただくこととした。

調査研究結果は、集計後、研究班報告書に、御施設名とともに掲載させていただくこととした。

平成29年1月末日を暫定的な期限とした。

表 二次アンケート症例調査表

コード	DPB確実例について、C列より症例順に記載ください。（選択式の項目は、各セのドロップダウンリストを活用してください。「不明」は「未施行」を含みます。）
0-1	匿名化ID:
1	患者特性
1-1	年齢(歳) 2014年(平成26年)12月31日の時点での:
1-2	性別(男性,女性)
1-3	身長(cm):
1-4	体重(kg):
1-5	喫煙歴(なし,あり,不明)
1-5-1	喫煙歴のある場合、1日の平均本数:
1-5-2	喫煙歴のある場合、年数:
2	自覚症状
2-1	持続性の咳(なし,あり,不明)
2-2	持続性の痰(なし,あり,不明)
2-3	労作時息切れ(なし,あり,不明)
3	気道系合併症または既往症
3-1	医療機関での診断による慢性鼻副鼻腔炎(なし,あり,不明)
3-1-1	ありの場合、慢性鼻副鼻腔炎発病時期: 歳時
3-2	その他
4-1	家族歴(慢性鼻副鼻腔炎ないし慢性下気道感染症の有無)
5-1	DPB診断時期: 歳時
5-2	最終受診日(yyyy/mm/dd)
6	身体所見(診断時) 胸部聴診所見(ラ音)
6-1	連続性ラ音(なし,あり,不明)
6-2	断続性ラ音(なし,あり,不明)
7	診断時(治療開始前) 血液検査所見
7-1	寒冷凝集素価(×)
7-2	血清IgA値(mg/dl)
7-3	HLA-B54もしくはHLA-DRB1*08:01保有(なし,あり,不明)
7-4	HLA-A型(例. HLA-A24およびHLA-A11)
7-5	HLA-B型(例. HLA-B54およびHLA-B7)
7-6	HLA-C型(例. HLA-C1のみ)
7-7	HITLV-1抗体保有(なし,あり,不明)
7-8	抗核抗体保有(なし,あり,不明)
7-9	その他(診断時血液検査所見につき)
8-1	診断時(治療開始前) 呼吸機能検査所見(なし,あり,不明)
8-1-1	VC(L)
8-1-2	%VC
8-1-3	FEV1.0(L)
8-1-4	%FEV1.0
8-1-5	FEV1.0/FVC(一秒率)%
8-1-6	RV(L)
8-1-7	RV/TLC(残気率)%
9-1	診断時(治療開始前、酸素非投与下) 動脈血ガス分析(なし,あり,不明)
9-1-1	pH
9-1-2	PaO2(Torr)
9-1-3	PaCO2(Torr)
9-2	経皮的動脈酸素飽和度 SpO2(%)
9-3	診断時(治療開始前) 6分間歩行試験(なし,あり,不明)
9-3-1	歩行距離(m)
9-3-2	最低SpO2(%)
10	診断時喀痰細菌学的検査
10-1	一般細菌検出(なし,あり,不明)
10-1-1	ありの場合、起炎菌(リストから)
10-1-2	その他の起炎菌(リストにないもの、複数種検出される場合など)
10-2	抗酸菌検出(なし,あり,不明)
10-2-1	ありの場合、起炎菌(2回以上検出、リストから)
10-2-2	その他の起炎菌(リストにないもの、複数種検出される場合など)
11	診断時画像検査
11-1	胸部X線所見/両側びまん性粒状影(なし,あり,不明)
11-2	胸部X線所見/肺過膨張所見(なし,あり,不明)
11-3	胸部CT所見/両側びまん性小葉中心性病変(なし,あり,不明)
12	診断時病理検査
12-1	経気管支肺生検実施(なし,あり,不明)
12-1-1	ありの場合、所見概略
12-2	胸腔鏡下肺生検等実施(なし,あり,不明)
12-2-1	ありの場合、所見概略
13-1	初回治療(なし,あり,不明)
13-1-1	ありの場合、マクロライド薬(種類)
13-1-2	ありの場合、マクロライド薬(1日投与量 mg)
13-1-3	ありの場合、マクロライド薬(期間 月数)
13-1-4	ありの場合、マクロライド薬(効果:主観的/客観的に)
13-1-5	ありの場合、その他の併用薬剤(マクロライド薬の変更を含む)
13-1-6	初回治療に関するコメント(あれば)
13-2	2回目以降の治療(なし,あり,不明)
13-2-1	2回目以降の治療に関するコメント(あれば)
13-3	最終受診日の時点で、在宅酸素療法(HOT)導入状況(なし,あり,不明)
13-4	DPB難治例と考えますか(はい,いいえ,不明)
13-4-1	DPB難治例をどのように定義されましたか
13-5	最終受診日の時点で、原病の治療継続中ですか(はい,いいえ,不明)
14-1	転帰(治療、軽快、不変、増悪、死亡、転院、不明)

D. 考察と結論

DPB が減少していることは各施設が認識しつつも、1 年間に受診した、DPB 確実例は 391 例、ほぼ確実例は 265 例存在することは、重視すべきことと思われた。診療を継続していること、診断手引き、治療指針ともに、「改訂しなくてよい」、「どちらともいえない」を合わせると、約 2/3 の施設で、特段の不具合を感じていないとのことであるが、難治性 DPB に関連して、重症度分類についてはさらに検討が必要である。これについては、厚生省特定疾患呼吸器系疾患調査研究班びまん性肺疾患分科会、平成 10 年度研究報告書をベースにして、マクロライド療法にもかかわらず、症状、所見、障害の程度によって、重症度基準を設けることが考えられる。

寒冷凝集素価の DPB における意義付けが不明で、自動化しにくく、標準化しにくい手作業の検査であること。HLA-B54 の意義についても、DPB の減少に伴い、DPB の遺伝要因の検討が行いにくくなり、また主要感受性遺伝子を仮定しても、浸透率も低いことから、更なる検討が困難な状況にあること。

確実例、ほぼ確実例については、中等症以上の症例を見いだすことを目的に作成されていると考えられるため、ごく軽症で、CT 上、びまん性小葉中心性粒状病変のみが観察される症例については、早期診断、早期治療が必要なにもかかわらず、対象から外れてしまうなど、検討する余地がある。

また、クラリスロマイシンについては、積極的な使用を推進する立場と、耐性誘導を避けるための保守的な使用にとどめる立場があり、マクロライドの非抗菌作用が、治療効果を規定しているのであれば、抗菌作用を持たず、病原体に耐性誘導をもたらさないマクロライド薬の開発が必要である。

謝辞

一次アンケート調査にご協力いただいた、日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) : 合計 313 施設に、および二調査協力の意思を表明された 86 施設に、深く感謝いたします。

E. 研究発表

- 1) Nakauchi A, Wong JH, Mahasirimongkol S, Yanai H, Yuliwulandari R, Mabuchi A, Liu X, Mushiroda T, Wattanapokayakit S, Miyagawa T, Keicho N, Tokunaga K. Identification of ITPA on chromosome 20 as a susceptibility gene for young-onset tuberculosis. *Hum Genome Var.* 2016;3:15067.
- 2) Hijikata M, Matsushita I, Le Hang NT, Thuong PH, Tam DB, Maeda S, Sakurada S, Cuong VC, Lien LT, Keicho N. Influence of the polymorphism of the DUSP14 gene on the expression of immune-related genes and development of pulmonary tuberculosis. *Genes Immun.* 2016;17 (4) :207-12.
- 3) Yatagai Y, Hirota T, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Konno S, Makita H, Nishimura M, Hijikata M, Keicho N, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Hizawa N. Variants near the HLA complex group 22 gene (HCG22) confer increased susceptibility to late-onset asthma in Japanese populations. *J Allergy Clin Immunol.* 2016;138 (1) :281-283.e13.

F. 知的財産権の出願・登録状況

なし

閉塞性細気管支炎

長谷川 好規¹、橋本 直純²

1 名古屋大学 大学院医学研究科 呼吸器内科 教授

2 名古屋大学 医学部附属病院 呼吸器内科 講師

研究要旨

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的としているが、症例が稀少疾患であること、確定診断が困難であることから、症例の蓄積が必要であることがこれまでの研究で明らかとなった。これまでに計4回のCPR検討会を実施し、15症例について詳細な検討を行った。病理学的に確定をしていた14症例の中で13例、未確定であった1例を確定し、合計14例のBO症例を確定診断した。さらに症例の臨床情報、画像情報、および病理情報が集積され、最終的に16例の症例を集積することができた。本年度は、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として発刊するに至った。これにより、閉塞性細気管支炎診療の質の向上に資することが期待される。

A. 研究の背景

閉塞性細気管支炎は、特発性もしくは様々な原因により、細気管支領域における包囲性狭窄や細気管支内腔の閉塞をきたす疾患である。最終的に細気管支の不可逆的閉塞をきたし呼吸不全となり、著しく日常生活を損なう疾患である。稀な疾患と考えられていたが、骨髄移植や心肺移植などの移植医療に伴う閉塞性細気管支炎の合併が報告され、新たに注目を集めている疾患である。病因は不明であり、診断は困難である。確立された治療法はなく、予後不良の疾患である。以上の背景から、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、いち早く厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業：びまん性肺疾患調査研究班）において、2003年～2004年に我が国初のアンケート全国調査を実施した。また、厚生科学研究費補助金により原因探索のため動物モデルや細胞を用いた研究を推進してきた。しかし、病理組織においても診断が困難

であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においても普及していないことから、アンケート調査では、病態・診断基準を示すに足る情報解析が出来なかった。このような背景において、閉塞性細気管支炎の診断の手引きとなる情報収集を目的として全国から症例を集積することが必要であり、さらに、診断の手引きとなる症例集積の必要性が望まれていた。

B. 研究の目的

本研究は閉塞性細気管支炎の全国調査研究を実施することにより、我が国における本疾患の病態ならびにその実態を明らかにし、今後の閉塞性細気管支炎の病態・治療研究構築のための症例集積集を作成することを目的とした。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（CPR検討会）を開始した。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、詳細な患者情報フォーマットを作成して患

者情報を連結可能匿名化として情報収集を行うこととした。

C. 対象と方法

1. 症例集積の手続き

1) 研究の種類

後ろ向き症例集積疫学研究

2) 調査方法

共通化臨床情報収集フォーマットを用いた患者情報集積

3) 調査のアウトライン

- (1) 疫学研究に関する倫理指針（文部科学省・厚生労働省平成 14 年 6 月 17 日）に従って、倫理審査委員会の承認を得た（名古屋大学倫理委員会承認 2014 年 4 月 20 日 承認番号 1095-4）。

- (2) 症例施設での倫理委員会の承認取得：当施設で承認を得た研究計画を基に、症例提示を得た各施設での本研究計画への承認の協力依頼を行った。

2. 共通化臨床情報収集フォーマットを用いた患者情報集積

今回症例提示のあった施設に、共通化臨床情報収集フォーマットを用いて、患者情報を収集することにした。また、放射線画像については、DICOM フォーマットを用いて集積を行った。病理スライドについてもヴァーチャルスライド化を行い、集積を行った。

D. 結果

臨床情報と放射線画像と病理画像を検討することにより、BO の症例に至ったのは、16 例であっ

表 1 閉塞性細気管支炎の症例提示協力施設と医師

症例	基礎疾患	施設名	症例提示医師（敬称略）
1	シェーグレン症候群	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	和佐本 諭、馬場 智尚、小倉 高志
2	関節リウマチ	東京山手メディカルセンター	江本 範子、徳田 均
3	薬剤内服（アマメシバ）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉高志
4	臓器移植（腎）	新潟市民病院 呼吸器内科	穂苅 諭
5	悪性血液疾患（リンパ腫）	国立病院機構福岡病院 呼吸器科	西原 智恵、片平 雄之、野上 裕子
6	扁平苔癬	福島県立医科大学 呼吸器内科	二階堂 雄文、谷野 功典、棟方 充
7	臓器移植（骨髄）	大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学	玄山 宗到、井上 幸治、木島 貴志
8	関節リウマチ	神戸市立医療センター中央市民病院 呼吸器内科	中川 淳、富井 啓介
9	関節リウマチ	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	岡森 慧、橋本 成修、田口 善夫
10	シェーグレン症候群	名古屋大学医学部附属病院呼吸器内科	表 紀仁、橋本 直純、長谷川 好規
11	臓器移植（骨髄）	大阪大学 呼吸器・免疫アレルギー内科学	玄山 宗到、井上 幸治、木島 貴志
12	薬剤内服（アマメシバ）	名古屋大学医学部附属病院 呼吸器内科	安藤 啓、橋本 直純、長谷川 好規
13	薬剤内服（アモキシシリン）	東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科	杉野 圭史、本間 栄
14	関節リウマチ	新潟市民病院 呼吸器内科	穂苅 諭
15	薬剤内服（アマメシバ）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉 高志
16	臓器移植（末梢血幹細胞）	神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器科	馬場 智尚、小倉 高志

た（表1）。

症例集の作成は、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』の中で報告されることになった。その構成は、

- A. 閉塞性細気管支炎の背景と身体的特徴
 - B. 放射線画像
 - C. 病理学的特徴
 - D. 症例提示
- でまとめられた。

E. 考察・結論

本研究班では、2004年に我が国初の閉塞性細気管支炎実態調査を全国調査として実施した。しかし、診断が困難であること、疾患概念が呼吸器内科専門医においてさえも普及していないことから、合計4回の個別症例検討会が行われた。症例集作成のために、共通化臨床情報収集フォーマットを用いて、患者情報を収集して臨床診断の手引きとなるように工夫を加えている。現在『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』を最終作成段階に至った。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. 個別症例検討会（CPR診断）メンバー

画像評価

公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科
上甲 剛
埼玉医大国際医療センター画像診断科
酒井文和

病理評価

日本医科大学病理学講座 解析人体病理学
寺崎泰弘
日本医科大学病理学講座 解析人体病理学
福田 悠
岡山医療センター 臨床検査科
山鳥一郎
国立病院機構 東京病院 臨床研究部
蛇澤 晶

臨床評価

自治医科大学医学部 内科学講座
呼吸器内科学部門
杉山幸比古
東邦大学医学部医学科内科学講座（大森）
呼吸器内科
本間 栄
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科
長谷川好規
東邦大学医療センター大森病院呼吸器センター
内科
杉野圭史
名古屋大学大学院医学系研究科 呼吸器内科
橋本直純

謝辞

症例を呈示していただいた全国の関係者にこの場をお借りして深く深謝いたします。

線毛不動症候群

長谷川 好規¹、橋本 直純²

1 名古屋大学 大学院医学研究科 呼吸器内科教授

2 名古屋大学 医学部附属病院 呼吸器内科講師

研究要旨

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。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、本邦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について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。本邦における PCD 患者会のあり方や必要性を検討するためにも、わが国の PCD の罹患率や患者数の把握が必要である。本年度は、本疾患に関する研究、患者支援において先進的取り組みをしている米国の実情調査を土台に、びまん性肺疾患に関する調査研究班を中心として小児科、耳鼻科の専門家と共同で PCD の全国調査を実施した。その結果、96 名の確定診断例が報告された。今後は、一次調査結果をもとに詳細な二次調査が期待される。

A. 研究目的

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 1,000 ~ 3,000 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。本年度は、医療機関に対してアンケートによる PCD 患者の実態調査を主目的とした一次調査を実施した。

B. 研究方法

全国医療機関（呼吸器内科学会・耳鼻科学会・小児科学会の認定施設、関連施設および、それに準ずる施設、合計約 1,800 施設）を対象にアンケート調査を実施した（当院研究承認番号 :2016-0235）。

C. 結果

- 1) 全国 1823 施設にアンケートを郵送して、平成 28 年 11 月 24 日時点で 438 施設から回答を得た (24.0%)。
- 2) その内、2 次調査への協力可能とする回答は 54 施設から得られた。
- 3) PCD の確定診断に至ったとする回答が得られたのは、40 施設であった。
- 4) PCD の確定診断に至った症例は、96 名であった。
 - 4-a) 現在通院されている症例は 61 名であった。
 - 4-b) 過去に診療した症例は 35 名であった。
- 5) 臨床的にカルタゲナー症候群を経験したとする回答が得られたのは 21 施設であった。

D. 考察と結論

- 1) 医療機関に対して一次アンケート調査により PCD の実態報告が得られた。

- 2) 今後アンケート結果の解析によりどのような診断方法で PCD 診断が得られたかを分析する必要があった。
- 3) これらの症例提示の協力が得られる施設に対して、臨床情報、診断の実態を症例検討会を通じて明らかにすることが、本疾患の認識の普及の第一歩になると考えられた。
- 4) 本邦における PCD に対する統一した診断基準の確立を行なうことが必要であるという認識に至った。

3. 臨床的にカルタゲナー症候群と診断した症例はありますか。

現在 人 (通院 人、入院 人)

過去 人

(死亡 人、他院紹介 人、不明 人)

4. 症例に関する 2 次調査にご協力いただけますか。

() 協力する

() 協力出来ない

E. 研究発表

特になし。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし。

G. 参考資料

- 1) Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia:PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016, 51: 115-132

- 2) 線毛不動症候群に関する一次アンケート調査項目

1. 各種検査で確定診断に至った症例について

現在 人 (通院 人、入院 人)

この中で内臓逆位 (人)

過去 人

(死亡 人、他院紹介 人、不明 人)

この中で内臓逆位 (人)

2. 1. の症例に対して診断の根拠となった検査

(複数回答可)

a. 遺伝子検査: 人;

b. 生検組織の電子顕微鏡検査: 人

c. 線毛運動検査: 人;

d. 鼻腔 NO 測定: 人

e. その他: 人 ()

IPF の治療ガイドラインの刊行部会

坂東 政司¹、吾妻 安良太²、杉野 圭史³、坂本 晋³、本間 栄³

1 自治医科大学

2 日本医科大学

3 東邦大学

<要旨>

本部会の目的は、2011年および2015年に作成された特発性肺線維症 (IPF) の国際ガイドライン (GL) である ATS/ERS/JRS/ALAT 診療 GL を遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理に特化した治療 GL を作成することである。作成過程は、最新の診療 GL 作成手法である GRADE システムを用いた。治療に関する 14 のクリニカルクエスチョンに対して、昨年 11 月にシステムティックレビューチームから推奨案が提出された。その後、GL 作成チームで構成される GL パネル会議において推奨を作成し、GL 作成委員が分担し GRADE 法に基づく推奨、および推奨に関する背景・エビデンスのまとめ・結論・注釈を執筆した。

今年度は、決定された推奨および作成された原稿の内容を評価委員会が評価し、その後 7 月には日本呼吸器学会のホームページにてパブリックコメントを募集し、コメント内容に対する回答作成および原稿修正を行い、2017 年 1 月に「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」として刊行した。今後は GL の普及により、難治性びまん性肺疾患である IPF の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できるものと考えられる。

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 の標準的な治療戦略は依然確立されていないが、近年報告された臨床試験のエビデンスを踏まえ、新規治療薬としてピルフェニドンおよびニンテダニブがわが国でも製造・販売承認され、実臨床において使用経験が蓄積されている。

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、本年度には改訂第 3 版が刊行された¹⁾。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²⁾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³⁾、また 2015 年夏には ATS/ERS/JRS/ALAT IPF 治療に関する実臨床 (clinical practice) GL (2011 年 GL の改訂版) が刊行された⁴⁾。主要な改訂点は、2011 年以降の新たな臨床試験結果を踏まえ、ピルフェニドンおよびニンテダニブ治療を行うことを提案 (弱い推奨 (conditional)、中程度の根拠に基づく) された点である。

目的

本研究班の使命の 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、日本における IPF 診療の実情に合った治療法を提示することを目的とし、「特発性肺線維症治療ガイドライン 2017」を作成した。

方法および手順

IPF 治療 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、非専門医・かかりつけ医、コメディカルスタッフ、患者および家族のための GL として刊行し、その作成過程は GRADE システムに準拠することを基本方針とした。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した。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った。また

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、推奨を作成した。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、IPF の診療マニュアルを執筆し、全般的調整を行った。

今年度の成果

図 1 に今回設定した 17 の CQ (IP 合併肺腫に関する 3 つの CQ を含む) の位置づけを示す。各 CQ に対する SR チームから提案された最終推奨案について、作成委員 (GL 作成チーム) による推奨度決定 (パネル) 会議を開催し、推奨を決定した後に、GL 作成委員が分担し GRADE 法に基づく推奨⁵⁾ および推奨に関する背景・エビデンスのまとめ・結論・注釈を執筆した。表 1 に各 CQ に対する推奨を示す。今年度は、4 月に GL 作成委員全員による原稿内容の確認、6 月に斑会議での報告を行った。その後、評価委員会による原稿評価、前述評価に基づく原稿修正を行い、7 月には日本呼吸器学会ホームページ (会員限定サイト) を利用したパブリックコメント募集を行っ

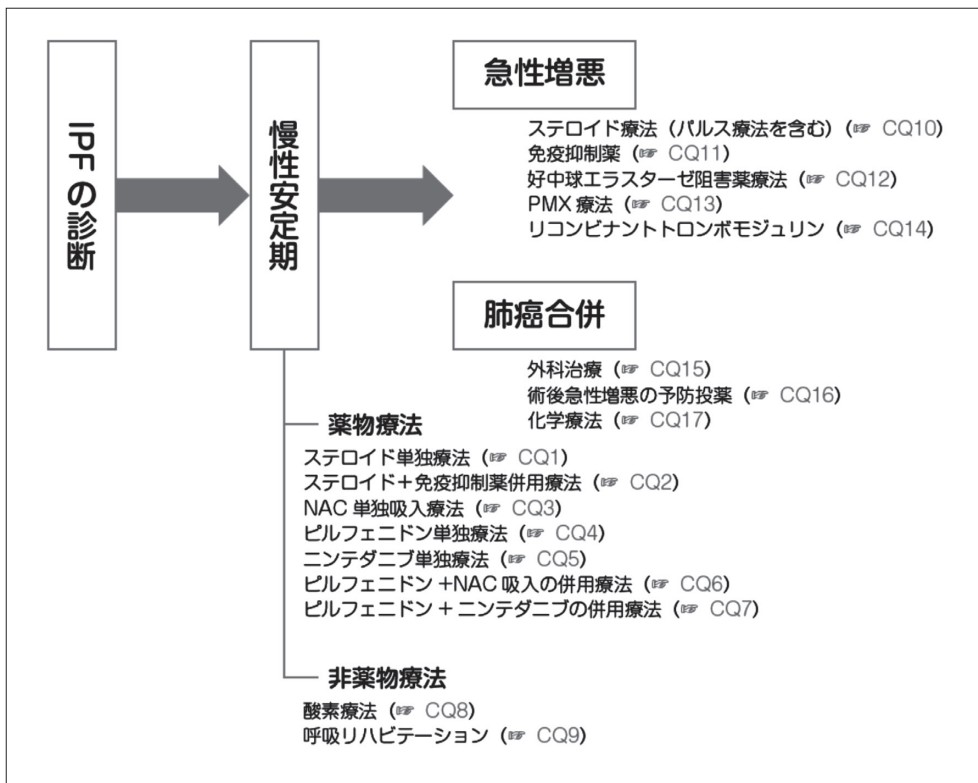


図 1 設定した 17 の CQ の位置づけ (IP 合併肺腫に関する 3 つの CQ を含む)

表1 各CQに対する推奨

慢性安定期の治療	
CQ1 IPF 患者にステロイド単独療法を行うべきか？	IPF 患者にステロイド単独療法は推奨しない。 (行わないことを強く推奨, エビデンスの質は非常に低) (推奨の強さ 1 エビデンスの質 D)
CQ2 IPF 患者にステロイドと免疫抑制薬の併用を行うべきか？	IPF 患者にステロイドと免疫抑制薬の併用療法は推奨しない。 (行わないことを強く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 1 エビデンスの質 C)
CQ3 IPF 患者に NAC 吸入単独療法を行うべきか？	大多数の IPF 患者には NAC 吸入単独療法は提案しないが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。 (行わないことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)
CQ4 IPF 患者にビルフェニドンを投与すべきか？	IPF 患者にビルフェニドンの投与を提案する。 (行うことを弱く推奨, エビデンスの質は中) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 B)
CQ5 IPF 患者にニンテダニブを投与すべきか？	IPF 患者にニンテダニブの投与を提案する。 (行うことを弱く推奨, エビデンスの質は中) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 B)
CQ6 IPF 患者にビルフェニドンと NAC 吸入の併用を行うべきか？	大多数の IPF 患者にはビルフェニドンと NAC 吸入の併用は提案しないが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。 (行わないことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)
CQ7 IPF 患者にビルフェニドンとニンテダニブの併用を行うべきか？	委員会は IPF 患者におけるビルフェニドンとニンテダニブの併用に関する推奨は現段階では結論がけない。 (○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○○) (推奨の強さ 0 エビデンスの質 0)
CQ8 低酸素血症を伴う IPF 患者に酸素療法を行うべきか？	低酸素血症を伴う IPF 患者に酸素療法を行うことを推奨する。 (行うことを強く推奨, エビデンスの質は非常に低) (推奨の強さ 1 エビデンスの質 D)
CQ9 IPF 患者に呼吸リハビリテーションを行うべきか？	IPF 患者に呼吸リハビリテーションを行うことを提案する。 (行うことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)
急性増悪時の治療	
CQ10 IPF 急性増悪にパルス療法を含めたステロイド療法を行うべきか？	IPF 急性増悪に対してパルス療法を含めたステロイド療法を行うことを提案する。 (行うことを弱く推奨, エビデンスの質は非常に低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 D)
CQ11 IPF 急性増悪に免疫抑制薬を投与すべきか？	IPF 急性増悪に対して免疫抑制薬を投与することを提案するが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。 (行うことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)
CQ12 IPF 急性増悪に好中球エラスターゼ阻害薬を投与すべきか？	IPF 急性増悪に対して好中球エラスターゼ阻害薬の投与を行わないことを提案するが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。 (行わないことを弱く推奨, エビデンスの質は非常に低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 D)
CQ13 IPF 急性増悪に PMX 療法を行うべきか？	IPF 急性増悪に対して PMX 療法を行わないことを提案するが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。 (行わないことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)
CQ14 IPF 急性増悪にリコンビナントロノボモジュリンを投与すべきか？	IPF 急性増悪に対してリコンビナントロノボモジュリンを投与しないことを提案するが, 少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢である可能性がある。 (行わないことを弱く推奨, エビデンスの質は低) (推奨の強さ 2 エビデンスの質 C)

た。その後、パブリックコメントに基づく原稿修正（最終原稿）、初校・再校の校閲を行い、2017 年 1 月に刊行した。

今後は本 GL の普及により、難治性びまん性肺疾患である IPF の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できるものと考えられる。

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 3 版 南江堂，東京 2016
- 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) Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-e19.
- 5) 相原守夫：診療ガイドラインのための GRADE システム（第 2 版）. 凸版メディア社，青森 2015.

IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会

伊達 洋至¹、岸 一馬²、高橋 和久³、弦間 昭彦⁴、迎 寛⁵、
杉山 温人⁶、佐々木 信一⁷、吉野 一郎⁸、大西 洋⁹

1 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

2 虎の門病院呼吸器センター内科

3 順天堂大学呼吸器内科

4 日本医科大学内科学講座

5 産業医科大学呼吸器病学講座

6 国立国際医療センター呼吸器内科

7 順天堂大学浦安病院呼吸器内科

8 千葉大学呼吸器外科

9 山梨大学放射線医学講座

抄録

本部会の課題は、1. IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン策定、2. わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントの刊行、3. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査、の3つである。1. IPF 合併肺癌のガイドラインは、IPF 治療ガイドライン刊行部会とともに策定作業を進めた。IPF 合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンは、「外科治療」、「術後急性増悪の予防投薬」、「化学療法」の3つである。GRADE 法に準拠してシステマティックレビューを実施し、パネル会議で推奨文を決定した。2. 日本呼吸器学会の腫瘍学術部会（部会長：木浦勝行先生）は、びまん性肺疾患学術部会（部会長：小倉高志先生）そして本部会とともに、わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントを作成中である。目的は、間質性肺炎合併肺癌の課題と展望をまとめることである。3. 本部会は、日本呼吸器学会腫瘍学術部会とともに「特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査」を実施した。日本呼吸器学会認定111施設より1,033例が登録された。今後、データクリーニングを行い、詳細な解析を行う予定である。

IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会では、1. IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン策定、2. わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント、3. 特発性間質性肺炎患者の内科治療に関する後ろ向き調査、の3つの課題に取り組んだ。

1. IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン策定

IPF 合併肺癌の治療に関するガイドラインは、IPF 治療に関するガイドライン刊行部会（部会長：坂東政司先生）とともに、GRADE 法に準拠して作業を行った。IPF 合併肺癌の治療に関するクリニカルクエスチョン（CQ）、推奨文、システマティックレビュー（SR）のメンバーを表に示す。SRは、適格基準をもとに文献のスクリーニング、採用文献からの情報抽出、エビデンステーブルの作成の順に進み、パネル会議で各CQに対する推奨文が決定した。IPF 治療に関するガイドラインは、2017年2月の刊行を予定している。

表 1

クリニカルクエスチョン	推奨文 推奨の強さ、エビデンスの質	システマティックレビューのメンバー
IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する外科治療を提案する。 推奨の強さ 2、エビデンスの質 C	伊達 洋至、佐藤 寿彦 (京都大学呼吸器外科) 吉野 一郎、岩田 剛和 (千葉大学呼吸器外科) 岸 一馬、宮本 篤 (虎の門病院呼吸器センター内科)
IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨されるか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨しない。 (抗線維化薬は除く) 推奨の強さ 1、エビデンスの質 C	
IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する化学療法は推奨されるか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する化学療法を行うことを提案する。但し、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。 推奨の強さ 2、エビデンスの質 D	弦間 昭彦、峯岸 裕司 (日本医科大学呼吸器内科) 高橋 和久、高 遼 (順天堂大学呼吸器内科) 岸 一馬、宮本 篤 (虎の門病院呼吸器センター内科)

2. わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント

日本呼吸器学会の腫瘍学術部会（部会長：木浦勝行先生）が中心となって、日本呼吸器学会のびまん性肺疾患部会（部会長：小倉高志先生）とびまん性肺疾患に関する調査研究班の IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会も協力して、間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントを作成中である。主な目的は、間質性肺炎合併肺癌の課題と展望をまとめることである。前述の IPF 治療ガイドラインの内容と齟齬がないように調整しながら作業をすすめている。来年 4 月の刊行を目指している。

3. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査

特発性間質性肺炎に合併した進行肺癌の内科治療に関する報告は少ないため、日本呼吸器学会腫瘍学術部会とともにアンケート調査を実施した。主な目的は、特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の効果と安全性の検討、化学療法による急性増悪の危険因子の同定、そして緩和療法に関する調査である。日本呼吸器学会認定施設 711 施設に対して一次調査を行い、270 施設より回答があった。二次調査が可能と回答された 191 施設にプロトコールを送付し、111 施設より 1,033 例が登録された。今後、データスクリーニングを行い、詳細な解析を行う予定である。

謝辞

本研究にご参加いただきましたご施設の皆様に深謝いたします。

NHO 姫路医療センター、NHO 東京病院、大阪赤十字病院、日本医科大学付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、奈良県立医科大学付属病院、石川県立中央病院、東京都済生会中央病院、神戸市立医療センター中央市民病院、聖隷三方原病院、公立陶生病院、大垣市民病院、長岡赤十字病院、天理よろづ相談所病院、札幌医科大学付属病院、杏林大学付属病院、東邦大学医療センター大森、船橋市立医療センター、三井記念病院、NTT 東日本関東病院、済生会熊本病院、岡山赤十字病院、国際医療研究センター、大阪府済生会中津病院、聖隷浜松病院、昭和大学付属病院、奈良県立医科大学付属病院、岩手県立中央病院、名古屋第一赤十字病院、岡山大学病院、長野市民病院、順天堂大学医学部付属順天堂医院、NHO 金沢医療センター、埼玉県立がんセンター、自治医科大学付属病院、豊見城病院、佐野厚生総合病院、大阪大学医学部付属病院、産業医科大学病院、北里大学医学部付属病院、宮崎大学医学部付属病院、東海大学医学部付属八王子病院、NHO 災害医療センター、前橋赤十字病院、沖縄県立中部病院、徳島大学医学部付属病院、熊本地域医療センター、高松赤十字病院、NHO 旭川医療センター、千葉県がんセンター、信州大学医学部付属病院、順天

堂大学医学部附属浦安病院、大分大学医学部附属病院、金沢大学附属病院、NHO 高崎総合医療センター、JCHO 北海道病院、NHO 千葉東病院、浜松医科大学医学部附属病院、NHO 渋川医療センター、富山大学医学部附属病院、横浜市立大学附属市民総合医療センター、済生会新潟第二病院、KKR 平塚共済病院、昭和大学附属横浜市北部病院、新潟大学医歯学総合病院、順天堂大学医学部附属練馬病院、高知大学医学部附属病院、KKR 札幌医療センター、帝京大学医学部附属病院、新潟県立がんセンター新潟病院、龍ヶ崎済生会病院、日本赤十字社医療センター、大津赤十字病院、久留米大学医学部附属病院、京都大学医学部附属病院、明石医療センター、群馬県立がんセンター、NHO 長崎医療センター、小牧市民病院、NHO 茨城東病院、国立がん研究センター中央病院、順天堂大学附属静岡病院、聖マリアンナ医科大学附属病院、聖マリアンナ医科大学附属横浜市西部病院、八尾徳洲会総合病院、磐田市立総合病院、宮城厚生協会坂総合病院、NHO 九州医療センター、東京慈恵会医科大学附属病院、日本大学医学部附属板橋病院、聖路加国際病院、群馬大学医学部附属病院、NHO 福岡病院、大阪市立大学医学部附属病院、トヨタ記念病院、長崎みなとメディカルセンター市民病院、筑波大学医学部附属病院、神戸市立医療センター西市民病院、亀田総合病院、鳥取県立中央病院、東北大学病院、NHO 奈良医療センター、洛和会音羽病院、愛媛大学医学部附属病院、JCHO 東京山手メディカルセンター、千住病院、新田原聖母病院、NHO 相模原病院、大牟田天領病院、越谷市立病院、済生会奈良病院

IPF 新重症度分類の策定部会

高橋 弘毅¹、谷口 博之²、近藤 康博²、錦織 博貴¹、千葉 弘文¹、本間 栄³

- 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 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

【背景】 IPF の臨床経過は多様であり、診療方針決定のために個々の症例の予後を予測することが重要である。現行の日本重症度分類 (JSC) は公的扶助の観点から ADL 評価に重点が置かれているが予後予測能に関しては検証されていない。米国では予後予測に優れた新たな重症度分類として GAP モデルが提唱されている。わが国でも、IPF 治療管理方針を立てるために、予後予測能に優れた重症度分類が必要とされている。

【方法】 2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に日本国内の 9 施設で IPF と診断された 215 例と 2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者のうち 326 例を対象に後ろ向きに解析を行った。JSC および GAP モデルについて、ステージ別に生存曲線を作成し予後予測能の検討を行った。さらに、重症度 I 度の患者にも 6MWT を施行する新 JSC 案と日本人に適合した修正 GAP モデルを示した。

【結果】 JSC では、予後は軽症例 (I 度と II 度) において予後の識別が不良であった。GAP モデルでは、StageII と StageIII の生存曲線の間有意な差が認めなかった。3 年死亡の予測能は比較的良好であるものの、1 年および 2 年死亡の予測は実際よりも低く見積もる傾向にあった。JSC については、I 度の患者にも 6 分間歩行試験 (6MWT) を取り入れることで予後予測能が改善した。GAP モデルについては、呼吸機能に関するパラメーターの重み付けを強くすることで予後予測能が改善した。

【結論】 JSC も GAP モデルも予後予測能は十分ではなかった。JSC については、I 度の患者にも 6 分間歩行試験 (6MWT) を取り入れることで予後予測能が改善した。GAP モデルについては、パラメーターの重み付けを変更することによって予後予測能が改善した。

A. 研究目的

IPF は肺に進行性線維化を来とし、特発性間質性肺炎において最も頻度が高くかつ予後不良の疾患である。その生存期間中央値は一般的に約 3-5 年であり、多くは慢性経過を辿るとされているが、急激な増悪傾向を認める例もあり、経過は多様である。よって、治療管理方針決定のため、個々の症例の予後を予測することが非常に重要である。

日本においては、2004 年から独自の重症度分類 (JSC) が用いられている。安静時 PaO₂ と

6MWT の組み合わせにより分類され、公的扶助を必要とする患者を選定することを目的とし、患者の ADL 評価を重視して作成されている。しかし、予後予測に重要な呼吸機能の評価が含まれておらず、予後予測能についての十分な検証は行われていない。現行 JSC を基盤として、予後予測能にも優れた新たな重症度分類の策定が求められている。

IPF の予後予測において、呼吸機能 (%VC, %DLCO) は最も重要な因子であることが報告さ

れており、米国では予後予測に優れた新たな重症度分類として、これらの呼吸機能に性別、年齢を因子に加えた GAP モデルが提唱されている¹⁾。さらに、予測される予後に対応したフォローアップ間隔および肺移植リストアップの時期などの診療方針が提案されている。本疾患は人種差による臨床像の差が指摘されている。アジアでは IPF 患者の死因は急性増悪が最も多く、慢性呼吸不全が最多である欧米との違いが報告されている²⁾。日本人の疫学調査でも、IPF の予後予測因子として %VC、%DLCO、年齢が重要との報告もあるが²⁾、GAP モデルを日本人にそのまま適応して良いかは検証が必要である。

ピルフェニドン、ニンテダニブといった新規抗線維化薬が使用可能になり、IPF の治療も多様化の時代を迎えている。今後は、正確な予後予測を基にした患者個々に適合した治療管理方針が求められる。本研究において、日本人における JSC と GAP モデルの予後予測能について検証した。検証結果に基づき、JSC の修正に関しては、現在の実務に混乱を招かぬよう、現行 JSC を基盤に検討した。併せて、GAP モデルを基にした日本人に適合した修正 GAP モデルも提案する。

B. 研究方法

JSC の検証と修正案に関しては、2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に日本国内の 9 施設で IPF と診断された 215 例を後ろ向きに解析を行った。生存曲線については Kaplan-Meier 曲線を作成し、群間比較は log-rank 検定を用いた。また、JSC の I 度の症例について、6MWT で SpO₂90% 未満であった症例を重症度 II 度とする修正案についても同様の解析を行った。

GAP モデルの検証と修正案に関しては、2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間、北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者の臨床調査個人票に基づき後ろ向きに解析を行った。予後調査として、主治医に対し、死亡の有無と死因について関する質問用紙を送付し回答を得た。2011 年 9 月 30 日まで予後調査を行った。期間中に北海道で特発性肺線維症と認定された患

者は 553 人であった。呼吸機能検査が施行されていない例や設備の不備のために DLCO を測定できていない例、生存期間が追跡不可能であった例を除外し、326 例を解析対象とした。生存曲線については Kaplan-Meier 曲線を作成し、群間比較は log-rank 検定を用いた。多重比較については Bonferroni 補正を用いた。さらに、修正 GAP モデル案を作成するため、最適なパラメーターの組み合わせに関して、修正赤池情報量基準を用いて再検討し、Cox 回帰式の回帰係数を基準に各パラメーターの重み付けの修正を行った。

C. 研究結果

JSC の検証結果は、軽症例（重症度 I と II 度）において生存曲線に有意差を認めず、軽症例における予後識別に劣る結果であった（図 1）。重症度 I 度に分類された 103 例において、約半数の 53 例が 6MWT で SpO₂90% 未満の低下を来していた。これらの症例は、安静時 PaO₂ が正常に保たれていても、予後が不良であることが想定されるため、これらの症例を重症度 II 度とする新日本重症度分類案を作成した。新重症度分類を検証した結果、問題点であった軽症例での予後識別においても改善され有意差を認めた（図 2）。

GAP モデルの検証結果は、生存曲線では重症度が上がる毎に生存率が低下する傾向にあった。Log rank 検定で Stage I と Stage II の間に有意差を認めしたが、Stage II と Stage III の間には有意差を認めなかった（図 3）。各重症度別の死因を解析した結果、Stage I では急性増悪の割合が非常に高く 66.7% を占めた。また Stage III では、急性増悪の割合は低下し、慢性呼吸不全で死亡する患者が多かった（表 1）。修正 GAP モデルの作成に関して、年齢、性別、喫煙歴、ばち指、安静時 PaO₂、%VC、%DLco の候補パラメーターから最適な組み合わせを得るため、修正赤池情報量基準が最低値となる組み合わせを検索した。その結果、米国から提唱されたオリジナルモデルと同様に、年齢、性別、%VC、%DLco の組み合わせが最適となった。各パラメーターの重み付け変更に関しては、Cox 回帰式の回帰係数に基づいて %VC が最も大

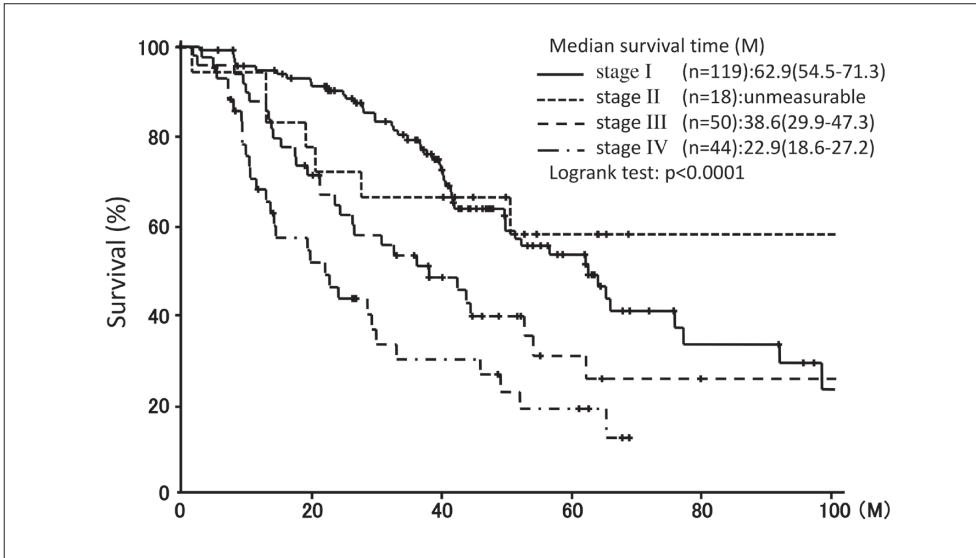


図1 現行日本重症度分類による IPF 患者生存曲線

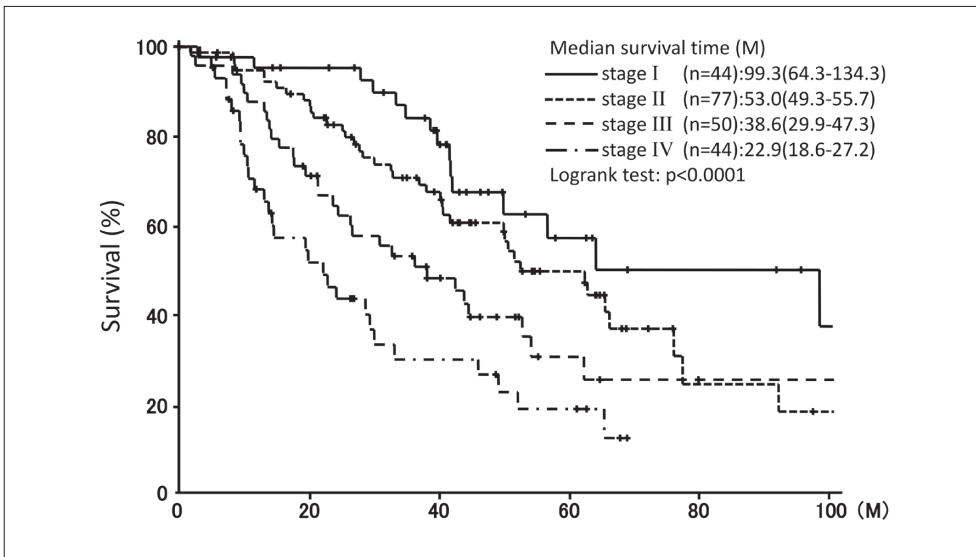


図2 新日本重症度分類（案）による IPF 患者生存曲線

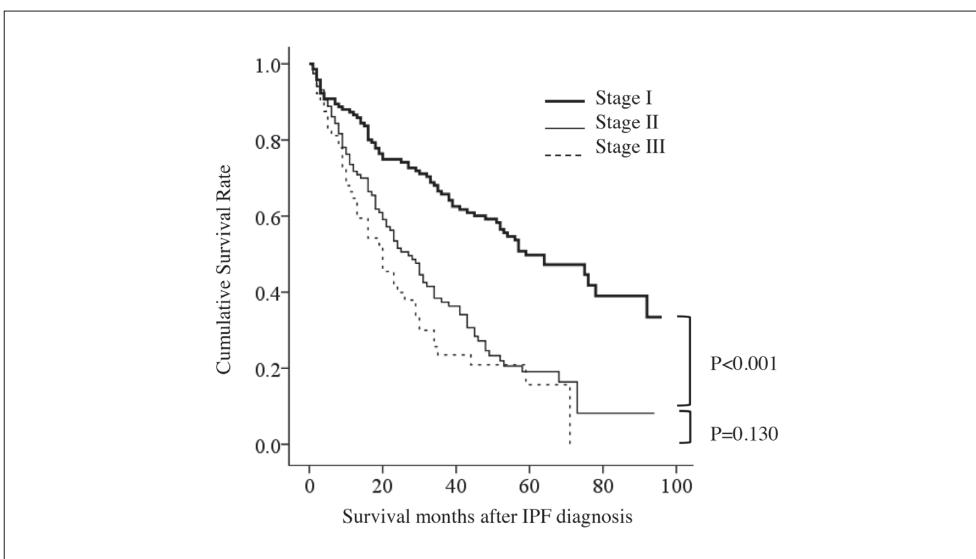


図3 日本人 IPF 患者のステージ別生存曲線（GAP モデル）

きな重み付けとなった。オリジナルの GAP モデルから修正 GAP モデルの変更点を図 4 に示す。修正 GAP モデルでは、日本人においても良好な予後識別が可能となった (図 5)。

D. 考案:

今回の JSC 各群の生存率の比較では、軽症例である重症度 I と重症度 II、の生存曲線が交差し、軽症例における予後予測能に劣ることが示された。元々、公的扶助を必要とする患者を選択するという観点から ADL 評価に重点がおかれており、予後予測能についての検証はほとんど行われていなかった。治療管理指針としての重症度分類も重要であり、予後予測能にも優れた重症度分類が求められる。さらに、JSC は難病対策事業で広く活用されており、実務に混乱を及ぼさない配慮も必要である。今回、提案した新 JSC は、変更点は少なく、かつ、ADL 評価の利点を残し、予後予測能を改善したものとなっている。

GAP モデルの評価で示された Stage II と Stage III の生存曲線が近接する事象は、Kim らの韓国の単施設における 268 例の報告や Kishaba らの沖縄県の単施設の 54 例においても概ね同様に認められ、アジアという人種に由来するものである可能性がある^{3,4)}。オリジナルの GAP モデルは日本人に対しては適合しとは言い難く、修正なしに日本人へ適応することはできないと考えられた。修正 GAP モデルでは、パラメーター組み合わせの再検討から行ったが、組み合わせに関しては、統計学的にもオリジナルの GAP 同様、性別、年齢、%VC、%DLco の組み合わせが最適となった。しかし、呼吸機能、特に %VC においては、オリジナルモデルの 3 倍の重み付けとなり、日本人 IPF 患者の予後予測において、特に呼吸機能が重要であること、さらに、死亡原因として最も多い急性増悪発症に関しても呼吸機能低下がリスク因子となっていることが示唆された。

E. 結論

JSC も GAP モデルも予後予測能は十分ではなかった。現行の JSC の I 度にも 6MWT を加味することで予後予測能に優れた重症度分類へと修正が可能であった。GAP モデルは呼吸機能に関するパラメーターの重みづけを強くすることで日本人に適合した GAP モデルに修正可能であった。

参考文献

1. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691.
2. Natsuzaka M, Chiba H, Kudo K, et al. Epidemiological Survey of Japanese Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Investigation of Ethnic Differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-9.
3. Kim ES, Choi SM, Lee J, et al. Validation of the GAP score in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147:430-437.
4. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with gender, age, and physiology staging at Okinawa Chubu Hospital. *J Thorac Dis.* 2015;7 (5) :843-9.

表1 GAP モデルステージ別の死亡原因

	計	Stage I	Stage II	Stage III
急性増悪	87 (42.5%)	30 (42.3%)	42 (48.8%)	15 (31.3%)
慢性呼吸不全	46 (22.4%)	15 (21.1%)	17 (19.8%)	14 (29.2%)
肺癌	22 (10.7%)	9 (12.7%)	9 (10.5%)	4 (8.3%)
その他	38 (18.5%)	11 (15.5%)	16 (18.6%)	11 (22.9%)
不明	12 (5.9%)	6 (8.4%)	2 (2.3%)	4 (8.3%)
計	205	71	86	48

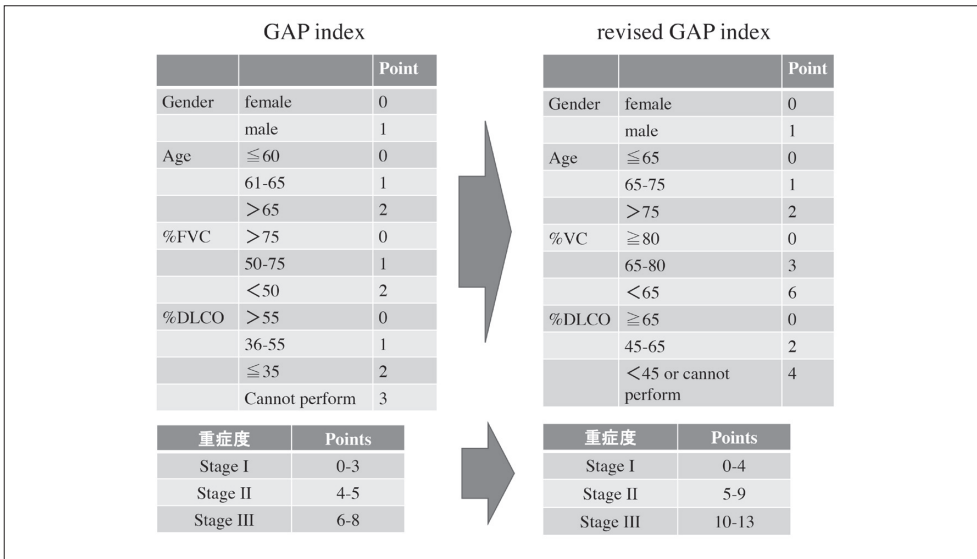


図4 修正 GAP モデル

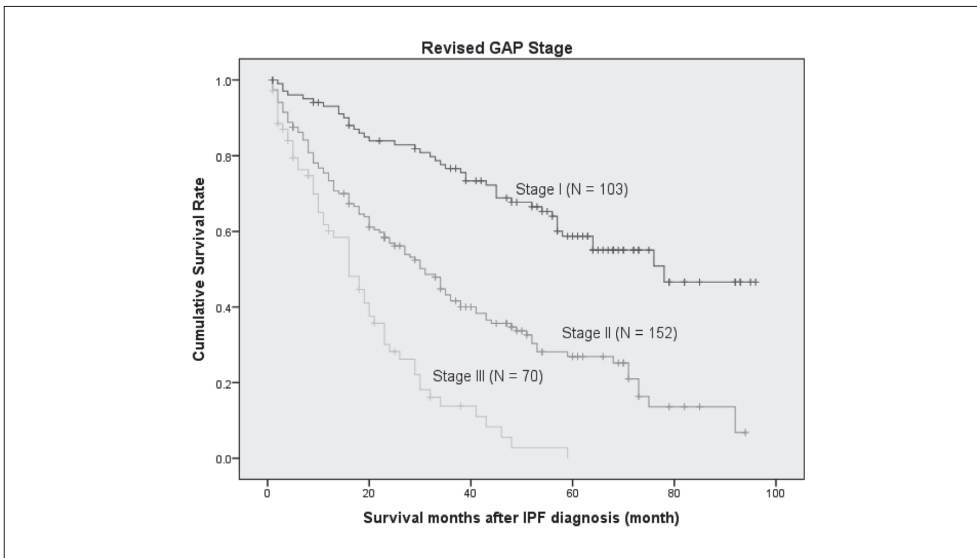


図5 修正 GAP モデル生存曲線

IPF/UIP 部会活動報告

酒井 文和

埼玉医大国際医療センタ画像診断科

要旨

IPF/UIP 画像診断標準化の目的で、CT による牽引性気管支拡張の診断基準標準化を目的として一致率の検討を行った。その結果、牽引性気管支拡張の CT 診断の一致率は、Fleischner Society の記述に加えて、①気道病変を含まないこと、②異常陰影内部あるいは近傍に位置すること、③慢性線維化性間質性肺炎に限って使用することで、一致率の向上を図ることが可能である。その他に各部会の事業に協力して画像評価をおこなった。

1) IPF/UIP 画像診断基準の標準化

1. 目的

IPF/UIP 画像診断の世界基準として、2011 年の IPF/UIP の診断、治療に関するガイドラインおよび 2013 年の特発性間質性肺炎の診断治療に関するガイドラインがある。その他にいくつかの画像診断基準が提案されている。2011 年、2013 年のガイドラインの診断基準に基づく IPF/UIP の正診率は、非常に高いと報告されているが、一方でいくつかの問題点も指摘されている。我々の検討では、診断基準の大きな項目である蜂巣肺の一致率が、診断医により一致率が悪いことを報告している。

今回、線維化の画像診断指標である牽引性気管支拡張所見の標準化を図る目的で、牽引性気管支拡張の CT 診断基準の一致率の検討と標準化を試みた。

2. 方法

(1) 評価画像の選択と Reference standard (RS) の決定

33 名の放射線診断専門医および呼吸器専門医に依頼し、牽引性気管支拡張ないしこれに類似するとおもわれる CT 画像をの提出を依頼し、127 例の画像提供を受けた。この中から、これらの画像に関して、牽引性気管支拡張ないしこれに類似

する所見部位を○印にてマークした。冠状断再構成が含まれる症例に関しては、参考として冠状断再構成も添付して判断材料に加えた。

5 名のコアメンバーが 127 例の CT 画像に関して、牽引性気管支拡張の有無に関して検討し、その例を牽引性気管支拡張と判断するかどうかを 3 段階 (grade 1; definitely or probably no /low-confidence, grade 2: possibly yes/moderate-confidence; grade 3; probably or definitely yes/high-confidence) にてスコアした。判断に基準は、Fleischner Society の定義 (Traction bronchiectasis represent irregular bronchial dilatation caused by surrounding retractile pulmonary fibrosis.) に従い判断したが、以下の判断基準を独自に加えた。

1. Traction bronchiectasis is exclusively seen in chronic fibrosing interstitial pneumonia.
2. Dilatation of the airway within airspace consolidation, focal lesions, and bronchiectasis resulting from airway diseases must be excluded.
3. Traction bronchiectasis is located near or within a pulmonary lesion

(2) 評価者による画像評価

コアメンバーにより 50 例の牽引性気管支拡張ないしこれに類似するとおもわれる CT 画像を選択し、内外 48 名の評価者 (内外の胸部放射線科

医 31 名、胸部以外の放射線科医 4 名、放射線科レジデント 5 名、びまん性肺疾患に精通した呼吸器内科医 8 名)、に同様の 3 段階スコアによる牽引性気管支拡張の存在の有無の判定を依頼した。症例画像は、肺野条件の JPEG として各評価者に提供した。評価の依頼にあたっては、1 回目の依頼で Fleischner Society の nomenclature にのみ従って、牽引性気管支拡張の確信度を 3 段階で評価するように依頼した。その後 30 日あけて、同一の症例群を再度 Fleischner Society の nomenclature に上記 1 から 3 の条件を加えて同様の評価を依頼した。第 1 回の読影セッション、第 2 回目の読影セッションとコアメンバーの合意による reference standard の一致率を weighted kappa 値で計算し評価した。

結果

1) Reference standards

50 例の症例に関して、コアメンバーの判断は grade 3/high-confidence case group, 16 cases; grade 2/moderate-confidence case group, 17 cases; and grade 1/low-confidence case group, 17 cases) であった。50 例の症例の内訳は、網状陰影や蜂巢肺などの慢性線維化性間質性肺炎が想定される症例が 16 例 (全例が grade 3/high confidence) 気道感染症や COPD など気道病変が想定される例が 17 例 (44%) (全例が grade 1/low-confidence case group) であった。残余の例は、気道病変の併存する間質性肺炎、蜂巢肺と牽引性気管支拡張の鑑別が困難な例、牽引性気管支拡張とは明確に診断できない気管支拡張例などが含まれた。本グループの多くの症例は、grade 2 のスコアを示した。

2) 各評価者と reference standard の一致率

48 名の評価者のうち 40 名の評価者では、2 回目のセッションでの κ 値が 1 回目のセッションでの κ 値より有意に改善したが、6 名の評価者では κ 値が低下した。Table 1 第 2 回目のセッションにおける κ 値の平均 ($\kappa_w = 0.75$) は 1 回目の評価における κ 値の平均よりも優位に改善した ($\kappa_w = 0.62$) . ($P < 0.001$) .

結論

牽引性気管支拡張の CT 診断の一致率は、Fleischner Society の記述に加えて、①気道病変を含まないこと、②異常陰影内部あるいは近傍に位置すること、③慢性線維化性間質性肺炎に限って使用することで、一致率の向上を図ることが可能である。

2 IPF/UIP 画像診断のデータベース作成

前年以降の継続として、読影会等で使用した IPF/UIP 症例の病理スライド、画像データの電子化作業を継続した。

3 各部会への協力

以下の各事業への協力を行った

- 1) IPF に対する NAC-pyridenidone の治験登録時の画像判定、経過観察
- 2) 閉塞性細気管支炎部会における症例検討における画像解析と刊行物の記載

特発性非特異性間質性肺炎（NSIP）の集学的検討（MDD） による診断の標準化研究

福岡 順也^{1,2}、橋迫 美貴子¹

1 長崎大学病院病理診断科・病理部 NEDCP

2 長崎大学大学院医歯薬総合研究科病理学

背景

間質性肺炎における診断において、集学的検討（Multidisciplinary Discussion: MDD）による診断は現時点にてゴールドスタンダードとして取り扱われている。しかし、特発性肺線維症（IPF）以外の疾患においてその有用性を示した報告は無い。本研究では、IPF に次いで多いとされる非特異性間質性肺炎（NSIP）において MDD 診断がどの程度一致するかにつき評価を行った。

方法

外科的肺生検を受けた症例で各施設にて NSIP と診断された症例のうち、IPF、膠原病肺、および過敏性肺炎と鑑別となった症例を各々 2 例ずつ全国公募し、臨床像、画像情報、病理所見を供覧後、137 名の呼吸器内科医、放射線医、病理医により MDD 診断につき投票を行った。

結果

6 症例の NSIP のうち、臨床情報を参照して内科医あるいは画像医が画像診断を行った結果、NSIP もしくは UIP と NSIP が鑑別となるという判断が優位を占めた症例は 2 症例に限られた。3 症例は NSIP や UIP 以外の診断を疑うという判断が最も優位を占め、1 例では probable UIP の判断が最も優位となった。病理診断では、NSIP が過半数を占めたのは 2 例であり、3 例は NSIP や UIP 以外の組織診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例は UIP の診断が過半数を占めた。診断時の情報のみに基づいた MDD 診断では、Unclassifiable IP の診断が 3 例において過半数を占め、1 例は膠原病関連性肺疾患が過半数を占めた。残りの 2 症例では、過半数を占める診断は存在せず、1 例は IPF が 49%、1 例は Unclassifiable IP とそれ以外の診断が 31.5% と分け合った。特発性 NSIP と判断した割合は、28.6% を最大とし、次いで 22.1%, 10.2%, 3.5%, 2.7%, 0.8% と低かった。臨床経過を開示後の再投票にて MDD 診断は全症例において変化を示したが、最終的に特発性 NSIP の診断が優位となった症例は存在せず、特発性 NSIP 診断が膠原病関連肺病変の診断と同等の 43.2% を占める 1 症例のみに限局した。それ以外の症例では、4 例中 3 例が Unclassifiable IP との判断が 88.2%, 82.3%, 61.4% と優位を示した。

結論

特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが Unclassifiable IP と診断される可能性が高い。

方法

外科的肺生検を受けた症例で各施設にて NSIP と診断された症例のうち、IPF、膠原病肺、および過敏性肺炎と鑑別となった症例を各々 2 例ずつ全国公募し、臨床像、画像情報、病理所見を供覧後、137 名の呼吸器内科医、放射線医、病理医により画像診断、病理診断および MDD 診断の投票を行った。まず、臨床医による臨床情報の提示について、放射線医による画像解説を行った後、呼吸器内科医および放射線医のそれぞれに UIP ガイドラインに基づいた判断を問うた。次いで、病理医による病理組織像の提示を行い、参加病理医による診断の投票を行った。その後参加者全員による MDD 診断および治療方針を問い、第一段階の MDD 診断とした。その後、臨床経過を提示後に全体討論を十分に行った後、再度参加者全員にて MDD 診断および治療方針を問うた。これを第二段階の MDD 診断とした。質問回数は各症例 7 回で、質問項目は、表 2 のとおり。回答は、アンサーパッド（木村技術）にて取得した。

結果

公募により集積した 6 症例の臨床情報は表 3 のとおり。いずれも呼吸器疾患の専門施設からの症例で、高い専門性を有する施設内 MDD 診断を経て NSIP と診断された症例の登録であった。症例検討会における全質問項目に対する回答は表 4 のごとくとなった。6 症例の NSIP のうち、臨床情報を参照して内科医あるいは画像医が画像診断を行った結果、NSIP もしくは UIP と NSIP が鑑別となるという判断が過半数を占めた症例は 2 症例に限られた。3 症例は NSIP や UIP 以外の診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例では probable UIP の判断が過半数を占めた。病理診断において、NSIP という判断が過半数を占めたのは 2 例であり、3 例は NSIP や UIP 以外の組織診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例は UIP の診断が過半数を占めた。診断時の情報のみに基づいた第一段階 MDD 診断では、Unclassifiable IP の診断が 3 例において過半数を占め、1 例は膠原病関連性肺疾患が過半数を占めた。残りの 2 症

例では、過半数を占める診断は存在せず、1 例は IPF が 49%、1 例は Unclassifiable IP とそれ以外の診断が 31.5% と分け合った。特発性 NSIP と判断した割合は、28.6% を最大とし、次いで 22.1%、10.2%、3.5%、2.7%、0.8% と低かった。臨床経過の開示および全体討論後の再投票にて取得した第二段階 MDD 診断は全症例において第一段階 MDD 診断から変化を示したが、最終的に特発性 NSIP の診断が単独で優位となった症例は存在せず、1 症例において、特発性 NSIP 診断が膠原病関連肺病変の診断と同等の 43.2% を占めるのみに至った。それ以外の症例では、4 例中 3 例が Unclassifiable IP との判断が 88.2%、82.3%、61.4% と優位を示した。

考察

日常診療から外科的肺生検検体を用いた診断を恒常的に行っていて、MDD 診断を行うことのできる施設を対象に IPF、膠原病肺、過敏性肺炎が鑑別となる NSIP 症例を募集した。この背景には、NSIP は常に IPF や膠原病肺および過敏性肺炎が鑑別となり、これらの疾患が鑑別にならない NSIP は極めてまれであろうという予測にもとづいている。これは、Kinder らによる NSIP の症例のほぼ全てが Undifferentiated Connective Tissue Disease による肺病変であるとの報告や²⁾、Travis らによる特発性 NSIP の報告においても、強く過敏性肺炎が鑑別になると記載されていることによる³⁾。

今回の検討にて最終的に NSIP という MDD 診断が優位となった症例は殆ど無く、半数が Unclassifiable IP と判断されたことは、過去に NSIP と判断された症例が今後 Unclassifiable IP と診断されていく傾向を示唆している。Unclassifiable IP とされる根拠には、過敏性肺炎を疑うが決めてに欠ける、膠原病とオーバーラップする症状、検査値あるいは画像・組織像を示すが膠原病と確定できない（いわゆる IPAF 症例）、喫煙との強い関連が疑われるが、DIP や RB-ILD など特定のパターンにはめ込みにくい、臨床像・画像と病理像が合致しないなどが挙げられるが、こういった

表 3 検討症例の臨床情報

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6
Age/Sex	41/M	69/F	41/F	71/M	68/M	66/F
Presentation	chronic	chronic	chronic	chronic	chronic	subacute/chronic
Smoking Hx	never	never	never	ex (BI:300)	ex (BI:860)	ex (BI:200-300)
CTD symptom	none	none	none	none	none	none
Auto-Ab	none	ANA:x1280	ANA:x40 (spe)	EJ+ (2014)	ANA:x40 (spe)	none
Exposure	羽毛布団 / 鶏糞	none	none	none	羽毛布団・加湿器	none
immunoCap など	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	セキセイインコ 17.6 ハト 46.1 オウム 26.2
KL-6/SP-D	615/188	N/A	2133/149	N/A	1918/586	3518/1760
BALF (lymphocytes)	0.2%	N/A	N/A	N/A	N/A	26.0%

表 4 質問に対する返答の分布

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Case 5		Case 6	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Q1:画像診断 (内科医)												
U P	0	0	8	10.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
prob U P	9	8.3	51	68.9	2	1.7	1	1.1	10	12.2	5	5.3
U P vs. N S P	33	30.3	9	12.2	5	4.2	0	0	12	14.6	4	4.2
N S P	23	21.1	4	5.4	90	75.0	43	45.7	6	7.3	10	10.5
alternative D x	44	40.4	2	2.7	22	18.3	50	53.2	54	65.9	76	80.0
Q2:画像診断 (画像医)												
U P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
prob U P	0	0	5	6.25	0	0	0	0	1	11.1	1	11.1
U P vs. N S P	3	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N S P	2	22.2	1	12.5	8	88.9	3	30.0	1	11.1	0	0
alternative D x	4	44.4	2	25.0	1	11.1	7	70.0	7	77.8	8	88.9
Q3:病理診断 (病理医)												
N S P	10	52.6	1	5.0	11	57.9	2	11.8	2	13.3	6	28.6
U P	5	26.3	15	75.0	0	0	0	0	3	20.0	1	4.8
Others	4	21.1	4	20.0	8	42.1	15	88.2	10	66.7	14	66.7
Q4: MDD 診断 (全員)												
Idiopathic N S P	40	28.6	4	2.7	28	22.1	11	10.2	1	0.8	4	3.5
I P F	3	2.1	72	49.0	0	0	1	0.9	6	4.6	0	0
CTD-LD	9	6.4	44	29.9	64	50.4	27	25.0	0	0	0	0
Chronic H P	11	7.9	1	0.7	0	0	1	0.9	28	21.2	19	16.4
Unclassifiable P	71	50.7	23	15.7	25	19.7	34	31.5	83	62.9	56	48.3
others	6	4.3	3	2.0	10	7.9	34	31.5	14	10.6	37	31.9
Q5:経過開示後MDD診断 (全員)												
Idiopathic N S P	10	7.1	1	0.6	63	43.2	7	5.6	1	0.7	3	2.6
I P F	7	5.0	30	17.8	1	0.7	0	0	2	1.3	0	0
CTD-LD	1	0.7	84	49.7	63	43.2	67	53.2	0	0	0	0
Chronic H P	3	2.1	0	0	1	0.7	1	0.8	8	5.2	9	7.9
Unclassifiable P	116	82.3	53	31.4	15	10.3	32	25.4	135	88.2	70	61.4
others	4	2.8	1	0.6	3	2.1	19	15.1	7	4.6	32	28.1

症例の多くが NSIP パターンの組織像を示すことが多いため、NSIP と判断される頻度が下がっている可能性が推測された。

NSIP というパターンは、積極的にその診断を決定づける所見に乏しく、UIP, OP, DIP, LIP など無いと判定される症例がはまり込む。しかし同時に NSIP はそれらのすべてとオーバーラップする所見を示しており、主観的な判断により判定され易いパターンの一つと言える。これまで IPF に次いで多い疾患と認識されてきた NSIP の診断を標準化することは間質性肺炎の診療において重要であると考えられた。

結論

特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが今後 Unclassifiable IP と診断される可能性がある。

参考文献

- 1) Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 557-65.
- 2) Kinder BW, Shariat C, Collard HR, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung.* 2010; 188: 143-9.
- 3) Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1338-47.

PPFE の診断基準策定 ～東京びまん性肺疾患研究会の症例検討を踏まえて

渡辺 憲太郎¹、石井 寛¹、串間 尚子¹、清見 文明²、小倉 高志³

1 福岡大学呼吸器内科

2 福岡大学ライフイノベーション医学研究所

3 神奈川県立呼吸器・循環器病センター

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) はまれな肺線維症¹⁾といわれているが、国際的な認知度が高まり、わが国においても報告が増加している。2015年10月17日にPPFEをテーマにして第16回東京びまん性肺疾患研究会が開催された。全国各地からPPFEと診断された59症例が持ち寄られ、臨床医、放射線科医、病理医の討議の結果、最終的に52例がPPFEと診断された。52例の検討結果をもとにして、PPFEの診断基準案を作ることを試みた。

1. 第18回東京びまん性肺疾患研究会で明らかになった所見

52例の臨床背景や身体所見の解析結果以下のとおりである。

1) 性差

男性:女性≒3:2

2) 発症年齢

若年発症から高齢発症まで幅広い発症年齢であるが、おしなべていえば特発性肺線維症 (IPF) の発症年齢とあまり変わらない。

3) 喫煙率

IPFに比して、喫煙者が少ないことが大きな特徴である。

4) 家族歴

家族発症のPPFEが報告されている。

5) 発症様式、初発症状

緩徐に発症し、労作時息切れや乾性咳が初発になることが多い。

6) 身体所見

(1) やせ

やせはPPFEを特徴づけるきわめてユニークな所見である。病初期からやせがめだつ症例が多い。

(2) 扁平胸郭

PPFEには胸郭の前後径に比して横径が長い傾向(扁平胸郭)がある。扁平胸郭は従来、上葉限局型肺線維症(網谷病)にみられる先天的な所見と考えられていたが、後天的に発症する例もあり、病状が進行するに従い、胸郭の扁平化が促進することが明らかになっている²⁾。今回の検討でもPPFEの胸郭が扁平化することが明らかになった。

(3) ばち指

ばち指はIPFにしばしばみられる所見であるが、PPFEにはまれにしかみられない。今回の検討でもばち指は2例にのみ見られるに過ぎなかった。

(4) crackles

IPFでは大半の症例でfine cracklesが聴取されるが、PPFEでは約半数の症例で聴取された。

2. 診断基準案

PPFEの診断基準は外科的肺生検を施行されている組織診断群と生検が実施されていない場合の臨床診断群に分けて作成した。統計の慣例に従って、definite (certain)、probable、possibleの実現

の確かさを、それぞれおおよそ 95%、70%、20% を目安においた³⁾。

1) 組織診断群

表 1 に示すように、肺の線維化を併発する可能性のある基礎疾患や背景病態を否定できる状態において、胸部 CT 所見、外科的肺生検所見が揃えば PPFE の確実例 (PPFE, definite) にした。臨床症状、肺機能所見、検査所見は不問とした。Apical cap は PPFE と組織学的所見が同じであるが、通常片側性の限局的な病変である。

2) 臨床診断群

(1) PPFE, possible (表 2)

PPFE は組織学的特徴をそのまま病名にした疾患概念であるが、疾患として認識する門戸は臨床医にとって胸部画像所見である。PPFE においては、胸部 CT で肺尖部の胸膜に接する不整な結節状の充実性陰影があり、内方に向かって線状・索状影を伴っている。また陰影の内部にしばしば牽引性気管支拡張がある (PPFE パターン :subpleural alveolar consolidation with traction

bronchiectasis)。しかし、この所見だけであれば、陈旧性肺結核や IPF をはじめとする PPFE 以外の肺線維症などにおいてもありうる所見である。必要条件ではあるが、充分条件ではない。また、病変が片側の限局的な場合は、臨床的意義はないが apical cap とも区別しにくい。すなわち、本条件のみであれば、PPFE をもれなく拾うことができるが、多くの他疾患が含まれることになる。しかし、乾性咳や息切れなどの症状がまだ現れていない早期の PPFE を発見することは、PPFE の自然史を知る上でも極めて重要であり、本基準の存在が必要な所以である。

(2) PPFE, probable (表 2)

表 2 に示すように、乾性咳や息切れなどの臨床症状があるという条件を加え、二次的に PPFE を発病しうる他疾患や病態 (過敏性肺臓炎、アスベスト曝露、膠原病、造血幹細胞移植、肺移植、サイクロフォスファミドなどのような抗がん化学療法を受けた症例など) を除外した上で PPFE に矛盾しない画像所見が得られれば、

表 1 組織診断群

以下の 1), 2), 3) を満たす場合、確実な PPFE (PPFE, definite) とする。

- 1 胸部 CT で、両側上肺野に優勢な肺の線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある。
- 2 外科的肺生検で以下の PPFE パターンを証明する。
 - 1) 胸膜下弾性線維増生 subpleural elastosis
 - 2) 肺胞内線維化 intra-alveolar collagenosis
 - 3) 臓側胸膜の線維性肥厚 pleural thickening
 1) と 2) が必要だが、3) はなくてもよい
- 3 線維化を来す他疾患を否定できる

表 2 臨床診断群

PPFE, possible

胸部 CT で両側上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある場合、PPFE, possible とする。ただし、下肺野の病変の有無・程度は問わない。

PPFE, probable

以下の 1, 2, 3 を全て満たす場合、PPFE, probable とする

1. 緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
2. 胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
3. 線維化をきたす他疾患を否定できる

早期の無症状の時期の PPFE を除いた全ての PPFE を拾い上げることができるだろう。しかし、PPFE 以外の他の特発性間質性肺炎 (IIPs)、とりわけ IPF がこの基準を満たして PPFE, probable と診断されることがあるかもしれないが、それらの症例は本診断群全体の 10%、多く見積もっても 20% 以下であろう。

(3) PPFE, definite

外科生検が施行されない PPFE, definite の診断基準は必須項目と副次項目からなる。PPFE, probable の診断に用いた基準を必須項目として、PPFE の特徴的な身体所見と呼吸機能を加味した副次項目を設けた。

PPFE, definite の診断基準案を 2 つ作成した。IPF との差異を明らかにするために、過去 10 年間に福岡大学病院呼吸器内科を受診し、IPF と診断された 121 例の連続症例の初診時の BMI、胸郭の扁平指数*、RV/TLC%pred.、FVC%pred. と TLC%pred. の比 (FVC%/TLC%) を算出し、東京びまん研の 52 例のそれらと比較した。そ

の結果、IPF に比べて、PPFE の BMI が有意に低値、扁平指数が有意に低値、RV/TLC%pred. が有意に高値、FVC%/TLC% が有意に低値であることが明らかになった (表 3)。

* 縦隔条件の水平断 CT の第 6 胸椎レベルにおける骨性胸郭の前後径と最大横径の比をもって扁平指数と定義した。胸郭が扁平化すればするほど低値になる (図 1) ²⁾。

a. PPFE, definite (第 1 案) (表 4)

第 1 案の副次項目として、BMI、扁平指数と RV/TLC%pred. を用い、ロジスティック解析を試みた。PPFE と IPF を弁別するための、BMI、扁平指数、RV/TLC%pred. のカットオフ値と感度、特異度は以下の通りである。BMI ≤ 20 (感度 80.77%, 特異度 82.1%)、RV/TLC%pred. ≥ 113% (感度 82.9%, 特異度 87.6%)、扁平指数 ≤ 0.63 (感度 90.4%, 特異度 63.6%)。上記 3 項目のうち 1 項目を満たし、かつ RV/TLC%pred. ≥ 80% であれば PPFE, definite とした。

表 3 BMI と RV_LTC の要約表_IPF と

	IPF		PPFE	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
BMI (kg/m ²)	83	23.5 (3.0)	52	18.1 (2.7)
前後径 / 横径比	27	0.650 (0.051)	27	0.558 (0.075)
RV/TLC %pred	80	88.6 (22.2)	41	131.9 (26.3)
FVC (%) /TLC (%)	93	1.125 (0.015)	42	0.905 (0.020)

表 4 臨床診断群 ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) 第 1 案

以下の必須項目と副次項目のいずれも満たす場合、ほぼ確実な PPFE(PPFE, definite) とする。

1. 必須項目
 - 1) 緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
 - 2) 胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
 - 3) 線維化をきたす他疾患を否定できる
 1), 2), 3) をすべて満たす。
2. 副次項目
 - 1) るいそう BMI ≤ 20
 - 2) 残気率の上昇 RV/TLC %pred. ≥ 113%
 - 3) 胸郭の扁平化 扁平指数 ≤ 0.63
 1), 2), 3) のうち、少なくとも 1 項目を満たし、かつ RV/TLC %pred. が 80% 以上

b. PPFE, definite (第 2 案) (表 5)

第 1 案では扁平胸郭を副次項目の 1 つに加えたが、値の算出は手計算によらねばならず多少煩雑なので、第 2 案では扁平胸郭を除き、BMI、RV/TLC%pred.、FVC%pred./TLC%pred. を副次項目に採用した。PPFE と IPF を弁別する境界値に注目し、それを副次項目の条件数値とした。たとえば BMI の場合、今回検討した 52 例の PPFE と 121 例の IPF において、BMI が 25.5 を超える症例はすべて IPF であった。すなわち PPFE の BMI は必ず 25.5 以下であった。よって $BMI \leq 25.5$ を副次項目の条件数値の 1 つにした。同様にして、 $RV/TLC\%pred \geq 80\%$ (RV/TLC%pred が 80% 未満の症例はすべて IPF であった)、 $FVC\%pred./$

$TLC\%pred. \leq 1.15$ (FVC%pred./TLC%pred. が 1.15 を超える症例はすべて IPF であった) を採用し、上記 3 項目をすべて満たす場合を PPFE, definite とした。

3. 考察

PPFE は慢性線維化型間質性肺炎であり、他の間質性肺炎と同様の生理学的特徴である拘束性換気障害とガス交換障害がある。しかし、一般的な間質性肺炎と一線を画する、PPFE にのみ観察される非常にユニークな所見がある。その多くは扁平胸郭という胸郭の変形・狭小化に由来する。今回の東京びまん性肺疾患研究会での症例検討結果と当科における最近 10 年の連続 121 例の IPF と

表 5 臨床診断群 ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) 第 2 案

以下の必須項目と副次項目のいずれも満たす場合、ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) とする。

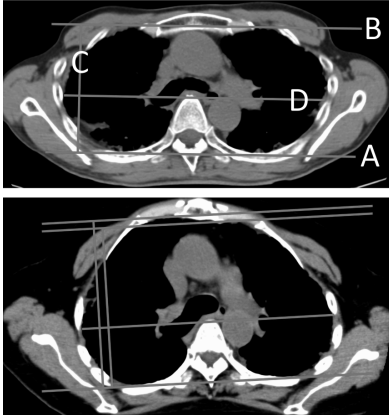
1. 必須項目

- 1) 緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
 - 2) 胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
 - 3) 線維化をきたす他疾患を否定できる
- 1), 2), 3) をすべて満たす。

2. 副次項目

- 1) るいそう $BMI \leq 25.5$
 - 2) 残気率の上昇 $RV/TLC\%pred. \geq 80\%$
 - 3) FVC の低下 $FVC\%pred./TLC\%pred. \leq 1.15$
- 1), 2), 3) をすべて満たす。

扁平胸郭の指標 ~ 扁平指数



第 6 胸椎のレベル
胸郭の前後径/横径

- 1) 背側にある左右肋骨の内縁に沿って直線 A を引く
- 2) A に並行な直線 B を骨性胸郭前面の内縁に沿って引く
- 3) A-B 間の距離 C
- 4) 骨性胸郭内面の最大横径 D
- 5) 扁平指数 = C/D

扁平胸郭指標~扁平指数

を比較検討することでさらに明らかになった。

生検が行われれば、確定診断付きの診断基準は容易に作成できる。画像と病理の2本立ての診断基準（PPFE, definite）に大きな問題点はないだろう。画像のPPFEパターンの標準化がまだなされていないので、どこまでをPPFEパターンとするか詰めておくべき点は残っている。片側だけのPPFEパターンはapical capのこともあるので、両側の病変が必須とした。PPFEは進行すると下肺野に病変が及び、必ずしも上葉優位ではなくなるが、上肺野優位はIPFや他の間質性肺炎を鑑別する大きな根拠になる。過去の画像をレビューすることがとくに重要であろう。

PPFEが疑われる症例に外科的肺生検が施行されることは少ない。るいそうが強く、脆弱な体格、合併症としての術後の遷延する気胸などがあり、臨床医は生検することをためらう。したがって生検がない場合の診断基準の作成がとくに重要である。

PPFE, possibleの診断基準はPPFEの可能性のある症例をすべて、とくに早期のPPFEを拾い上げるためのものである。従って、この中には多数のPPFEでない症例、とくにPPFE以外の間質性肺炎が全体の半数以上入っている可能性があるという前提でPPFE, possibleという枠組にした。

しかし、乾性咳や労作時息切れなどの臨床症状と線維化をきたす他疾患を否定できるという条件を加えることによって、多くの他疾患、ことにIPFが除外されることになる。この診断基準（PPFE, probable）であれば、PPFE以外の疾患、ことにIPFは全体の10%、多く見積もっても20%以下に絞られると想定している。

生検の実施されないPPFE, definiteの診断基準の作成がもっとも難しい。PPFEは間質性肺炎としての生理学的特徴とともに、胸壁疾患としての特徴も有している。扁平胸郭という狭く限られた胸郭内に閉じ込められた肺に起因する多くの特徴がある。PPFEにおいては、FVCもTLCも減少するが、扁平胸郭内にとじこめられた肺は吸気の際に拡張しにくく、TLCの低下よりもFVCの低下のほうがより著明になる。RV/TLCの上昇も吸気

における肺の拡張が妨げられた結果によるところが大きい。細かな数値が煩雑で臨床実地になじみにくい基準かもしれないが、今回の検討で生検なしでPPFEと他の間質性肺炎を弁別するには、呼吸機能成績にもとづく何らかの数的基準、カットオフレベル、が必要と感じた。しかし、今回の表4と5に示した基準はあくまでも、東京びまん研の52例と当科で経験した121例のIPFの呼吸機能の特徴に基づき仮に策定した診断基準案である。これにより第1案、第2案ともに、PPFEでない症例が紛れ込んだとしても4～5%内に止まる。しかしもっと多くの症例が集積されれば、カットオフレベルがもっと確かな値になるだろう。

まとめ

PPFEは肺線維症ではあるが、単なる肺線維症ではない。強直性脊椎炎や側彎症のような胸壁の変形に基づく機能異常が加わったユニークな病態を有している。生検しなくても画像の特徴と身体的特徴で絞り込めば、かなりの高い確率でPPFEを拾い上げることができる。さらに扁平胸郭という狭い胸腔に閉じ込められた拡張しにくい肺の生理学的特徴を診断基準に盛り込めば、さらに確かな診断基準になるだろう。

文献

- 1) Travis WD., et al. 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* 2103; 188: 733-748.
- 2) Harada T, et al. The Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelstosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 263-266.
- 3) Kong A, et al. How medical professionals evaluate expressions of probability. *New Engl J Med* 1986; 315 (12) : 740-744.

気腫合併肺線維症（Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE）の診断基準の作成

渡辺 憲太郎¹、小倉 高志²

1 福岡大学医学部呼吸器内科

2 神奈川県立循環器呼吸器センター

研究要旨

気腫合併肺線維症（Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE）は独立した疾患概念ではなく症候群である。そのため、CPFEとしての診断基準を作成する事は困難とも考えるが、日本においてCPFEをどうとらえるかの共通のルールを作成は、実地臨床できわめて重要である。間質性肺炎の専門施設に、CPFEを現状の診療でどう捉えているかについて、アンケート調査をした。病態としてCPFEという用語を使用している施設が多く、共通した合併症（肺高血圧、肺がん）を有する症候群であり、診断基準の必要性を感じている専門医が多いが現時点では根拠のある基準がないので診断基準を作成するのは困難と考えている施設が多かった。海外と違い、CPFEの用語は、IPFに限定せずにIPF以外の間質性肺炎にも使用するとした施設が多かった。

A. CPFEについて現状まで理解されている事

2005年にCottinらがcombined pulmonary fibrosis and emphysema（CPFE）という用語を提唱した。その後もCPFEの報告が多数されたが、現時点での共通認識されている事としては以下の点があげられる。①病因としては喫煙の関与が疑われる症候群である、②スパイロメトリーが正常に近いが、ガス交換能が低下している、③進行例では、共通した合併症（肺癌、肺高血圧、アスペルギルス感染）の頻度が高い。現在はCPFE（気腫合併肺線維症）については、症候群であり、一つの独立した疾患・概念としてではないという意見が一般的である。そのため、診断基準を作成することは困難かと考える。ただ、CPFEの予後についても報告がまちまちであるのも、気腫の程度や肺線維症の取扱いが関係している。最近の欧米での報告の多くは、背景疾患がIPFである症例群に限定してCPFEを検討している。

2011年の杉山班において、びまん班に参加の間質性肺炎の専門施設がCPFEをどうとらえているかを調査するために、CPFEの症例検討会とア

ンケート調査を施行した時の結果としては以下の点が挙げられた。①CPFEにおける気腫の程度については。気腫病変の割合を問わない（11施設）、上肺の気腫病変が10%以上とする（1施設）、上肺の気腫病変が25%以上とする（6施設）、National Emphysema Treatment Trial（NETT）scoring systemを用い、気腫性病変がどの部位でも5%を超える症例を選ぶ（2施設）。②間質性肺炎のパターンをどのようにとらえているかについては。IPのパターンを問わない（19施設）、IPFに限る（1施設）であった。日本ではIPFにかぎらず、NSIP症例や肺気腫の要素の強い分類不能型の症例もCPFEととらえて施設も多いことがわかった。

B. 今回CPFEに対するアンケート調査

間質性肺炎の専門施設に、CPFEを現状の診療でどう捉えているかについて、2016年度にアンケート調査を施行した。51施設から回答を得ている。

アンケートの質問の内容と結果

1. 貴施設で CPFE という用語を使用しているか？
 - A 気腫合併肺線維症などの用語は使用しているが、CPFE の用語は使用していない 3 施設
 - B 病態として、CPFE という用語を使用している 41 施設
 - C 疾患名として、CPFE という用語を使用している 7 施設
2. CPFE の診断基準を作成すべきであるか？
 - A 必要なし 9 施設
 - B 必要であるが、現時点で作製困難である 28 施設
 - C 必要であり、CT の画像基準や肺機能検査の組み合わせで現時点でも作製可能である 14 施設1 の質問で、B、C を選択した先生だけは、3、4 に回答してください
3. CPFE として診断する時の気腫の程度は？
 - A 気腫があれば程度は問わない（原著の定義） 21 施設
 - B CT で上肺の気腫の程度が 10% 以上 8 施設
 - C CT で上肺の気腫の程度が 25% 以上 13 施設
 - D その他（軽度の気腫は含めないが、% では規定していないという意見あるいは、気腫を全肺の 10% 以上という意見） 6 施設
4. CPFE の線維症について
 - A CPFE の用語は、IPF に限定して使用する 9 施設
 - B CPFE の用語は、IPF 以外の間質性肺炎にも使用する 39 施設

上記より、病態として CPFE という用語を使用している施設が多く、共通した合併症（肺高血圧、肺がん）を有する症候群であり、診断基準の必要性を感じている専門医が多いが現時点では根拠のある基準がないので診断基準を作成するのは困難と考えている施設が多かった。海外と違い、CPFE の用語は、IPF に限定せずに IPF 以外の間

質性肺炎にも使用するとした施設が多かった。

C. CPFE の診断基準あるいはルールを作成するための今後の方針

今後、IIPs について日本で大規模なレジストリー研究が予定されている。その中では、以下の点を CPFE に関して検討する予定である。

- ① CT を用いて肉眼的並びに定量的に上葉の気腫を評価し、CPFE の基準を 10% と 25% の 2 つを主に用いて調査する。
- ② 基準以上に気腫がある IIPs と基準を満たさない IIPs との予後、FVC や DLco の経過、急性増悪率、肺癌発生率、推定右室収縮期圧、6MWT などを探索的に比較する。
- ③ CPFE に合併する間質性肺炎パターンについても検討する。また、クラスター分析を行い、CPFE の分類を試みる。

D. 研究発表

論文

- ① 小倉高志 武村民子. 喫煙関連間質性肺炎—DIP、RBILD、CPFE をどうとらえるか—. *Respiratory Medical Research* 2014
- ② 小倉高志 肺気腫（気腫合併肺線維症）. 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：特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂 3 版 南光堂,2016.P123.

E. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

ANCA 関連血管炎における肺病変（間質性肺炎）に関する呼吸器専門医（びまん班所属医療機関）へのアンケート調査

坂東 政司¹、杉野 圭史²、坂本 晋³、針谷 正祥⁴、有村 義宏⁵、本間 栄²

- 1 自治医科大学呼吸器内科
- 2 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）
- 3 東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科
- 4 国立大学法人東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科 薬害監視学講座
- 5 杏林大学第一内科学教室 腎臓・リウマチ膠原病内科

背景および目的

ANCA 関連血管炎（ANCA-associated vasculitis : AAV）には、①顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis : MPA）、②多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis : GPA）、③好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）の3疾患が含まれる。また、AAVの病型は全身諸臓器に血管炎を発症する全身型と、一臓器のみに血管炎を発症する臓器限局型に分類されている¹⁾。肺限局型とは、難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり行った myeloperoxidase (MPO) -AAV に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)²⁾において「肺病変以外の臓器障害を伴わない AAV」と定義さ

れている。また、MPO-AAVの重症度および病型分類¹⁾では、間質性肺炎・肺線維症のみの病型は軽症例、びまん性肺胞出血の場合には最重症例に分類されている（表1）。

しかし、間質性肺炎・肺線維症のみである AAVの病型を軽症例に分類すること、および AAVを発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAVに含めるか否かについては、呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られていない。現時点では、間質性肺炎と AAVとの関連性に関して、① ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAVである、②特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias; IIPs）の経過中に ANCA が陽転化し AAVを発症することがあり、AAVを発症するまでは IIPsである、と

表1 AAVの重症度および病型の分類

分類	病型	備考
軽症例	腎限局型 肺線維症型 その他型	RPGN型は除外 肺出血型は除外 筋・関節型、軽症全身型 末梢神経炎型など
重症例	全身性血管炎型 肺腎型 RPGN型	3臓器以上の障害 限局性肺出血または広範囲間質性肺炎と腎炎の合併 血清Cr値が1ヶ月以内に2倍以上に増加
最重症例	びまん性肺出血型 腸管穿孔型、脾炎型 脳出血型 抗基底膜抗体併存陽性型 重症例の治療抵抗性症例	

ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版) 尾崎承一、榎野博史編. 2014

の 2 つの考え方があり、治療方針に影響を与える可能性もある。

そこで今回、本研究班に所属する呼吸器専門医（専門施設）を対象とし、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類してよいのか、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV と考えてよいのか、について、アンケート調査を実施した。

結果

アンケート内容を表 2 に示す。47 施設中、21 施設（44.7%）より回答を得た。間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することについて、57% の施設が反対であった（図 1）。その理由として、間質性肺炎・肺線維症のみの AAV 症例においても臨床経過は多様で、予後不良な転帰をたどることもあるため、全てを軽症例としてよいか否かについてはさらなる検討が必要であるとの意見が多かった。間質性肺炎と AAV との関係については、MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えている施設が 19%、AAV を発症するまでは IIPs であると捉えている施設が 67% であった（図 2）。また、AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることについて、33% の施設が賛成、43% の施設が反対であった（図 3）。

反対の理由は、肺生検で血管炎が証明されれば肺限局型 AAV に含めてもよいと考えるが、生検ができず血管炎が証明されていない症例は分類不能型 IIPs 等の IIPs の範疇で捉えるべきとの意見や、ANCA 陽性の間質性肺炎の一部には血管炎が関与している可能性が推察されるが、すべての ANCA 陽性間質性肺炎が血管炎の限局型であると言えただけのエビデンスが現時点ではないなどであった。AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療については、14% の施設が AAV の診療ガイドラインに基づいた治療、48% の施設が「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」を参考に IIPs として治療すると回答した（図 4）。

考察

今回のアンケート調査結果では、呼吸器専門医（施設）の半数以上が、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類すべきでない、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えていない、と回答した。Sada ら³⁾ は難治性血管炎に関する調査研究班による前向きのコホート研究である RemIT-JAV (Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis) において、78 例の MPA および腎限局型 (RLV)

表 2 アンケート内容

Q1	間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することに賛成されますか？
Q2	先生（または先生のご施設）は、間質性肺炎と AAV との関係について、どのようにお考えでしょうか？ ① MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAV として捉えている。 ② IIPs の経過中に MPO-ANCA が陽転化し AAV を発症することがあるが、AAV を発症するまでは IIPs であると捉えている。
Q3	AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることに賛成されますか？
Q4	AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療はどのように行っていますか？ ① AAV の診療ガイドラインに基づいた治療 ② 「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」を参考に、IIPs として治療 ③ その他

のうち 37 例 (47.4%) で間質性肺炎を合併し、間質性肺炎の合併頻度は GPA や EGPA よりも高かったと報告している。一方、欧州での AAV における間質性肺炎の合併率は 10% 前後と報告^{4,5)}されており、間質性肺炎の合併はわが国で高頻度であり、人種差が存在している可能性が考えられている。以上より、現時点で ANCA 陽性の間質性肺炎に関する考え方は呼吸器専門医において十

分なコンセンサスは得られておらず、今後も積極的に疫学・臨床研究を遂行し、わが国から質の高いエビデンスを発信していく必要があると思われる。

難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり実施された myeloperoxidase (MPO) -AAV に関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究 (JMAAV)²⁾ において、

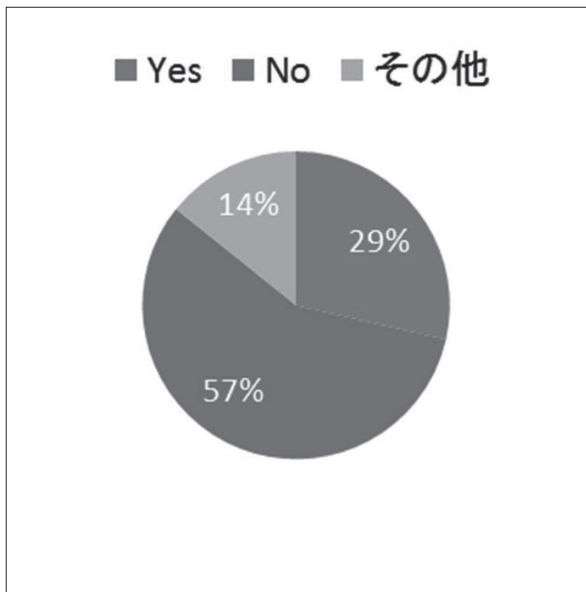


図 1 間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類することに賛成されますか？

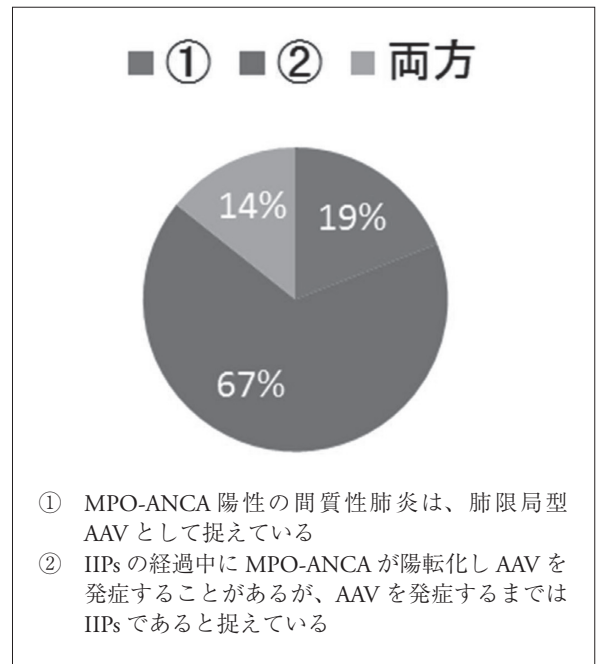


図 2 間質性肺炎と AAV との関係について、どのようにお考えでしょうか？

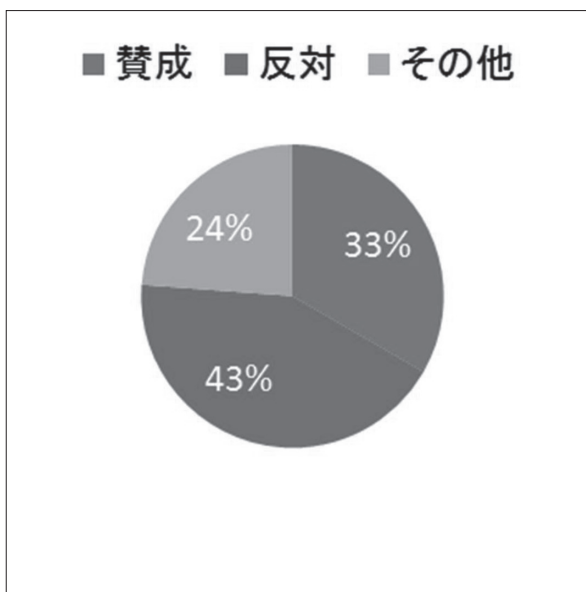


図 3 AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めることに賛成されますか？

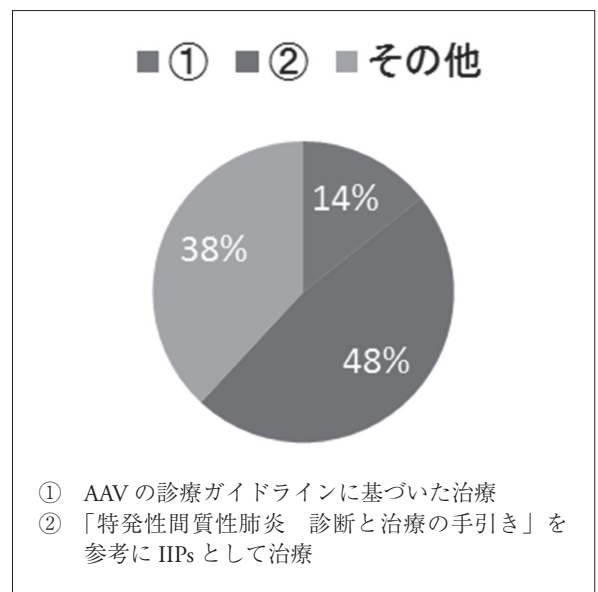


図 4 AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎に対する治療はどのように行っていますか？

MPO-AAV 48 例中肺限局型は 4 例 (8%) であったと報告されているが、有村ら⁶⁾は MPA 17 例中 9 例 (52.9%) で間質性肺炎を認めたと報告している。また Homma ら⁷⁾も、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎 31 例中 14 例で腎炎の合併を認めたと報告しており、これらの報告は間質性肺炎が MPA の先行病変または肺限局型 AAV である可能性を支持するものである。一方、IIPs の 7.2%、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) の 9% で MPO-ANCA が陽性であったとの報告^{8,9)}があり、また Ando ら¹⁰⁾は 61 例の IPF と診断した連続症例の臨床経過を検討し、初診時に MPO-ANCA が陽性であったのは 3 例 (4.9%) のみで、6 例 (9.8%) が経過中に MPO-ANCA が陰性から陽性に転じ、この 9 例の MPO-ANCA 陽性 IPF のうち 2 例が経過中に MPA と診断されたと報告している。これらの報告は、一部の間質性肺炎の経過中に ANCA が陽転化し、その後に AAV を発症する可能性を支持するものである。

結論

MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎の臨床像は多彩で、臨床経過も多様であることから、今後も引き続き本調査研究班と、難治性血管炎に関する調査研究班および難治性腎疾患に関する調査研究班の 3 班合同による、エビデンス構築に向けた臨床研究が必要であると考えられた。

文献

- 1) ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン (2014 年改訂版) 尾崎承一、榎野博史編. 第一資料印刷. 2014
- 2) Ozaki S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2011.
- 3) Sada K, et al. Classification and characteristics of Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study. *Arthritis Res Ther* 2014; 16: R101.
- 4) Arulkumaran N, et al. Interstitial lung disease and ANCA-associated vasculitis: a retrospective observational cohort study. *Rheumatology* 2011; 50: 2035-2043.
- 5) Bhanji A, Karim M: Pulmonary fibrosis-an uncommon manifestation of anti-myeloperoxidase-positive systemic vasculitis? *NDT Plus* 2010, 3: 351-353.
- 6) 有村義宏, 他. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ*. 1995; 35: 46-55.
- 7) Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004; 9: 190-196.
- 8) 白木晶, 他. 間質性肺炎における myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody の陽性率と予後の検討. *日呼吸会誌* 2007; 45:921.
- 9) 金沢実, 他. 特発性肺線維症症例での MPO-ANCA 陽性群、陰性群の臨床像の比較および陽性群における治療の必要性の研究. 2003 年厚生科学研究特定疾患びまん性肺疾患に関する調査研究班報告書 101-104.
- 10) Ando M, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangiitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013; 107: 608-615.

サルコイドーシス診療の手引き 2016

山口 哲生¹、四十坊 典晴²、山口 悦郎³、乾 直輝⁴、今野 哲⁵、玉田 勉⁶、森 由弘⁷、井上 義一⁸、海老名 雅仁⁹、鈴木 榮一¹⁰、須田 隆文¹¹、長井 苑子¹²、宮崎 英士¹³、石原 麻美¹⁴、後藤 浩¹⁵、西山 和利¹⁶、横山 和正¹⁷、伊崎 誠一¹⁸、岡本 祐之¹⁹、草野 研吾²⁰、寺崎 文生²¹、森本 紳一郎²²、矢崎 善一²³、濱田 邦夫²⁴、小林 英夫²⁵、本間 栄²⁶、杉山 幸比古²⁷、西村 正治²⁸、工藤 翔二²⁹

- | | |
|----------------------------|-------------------------------|
| 1 新宿海上ビル診療所 | 2 JR 札幌病院 呼吸器内科 |
| 3 愛知医科大学 呼吸器・アレルギー内科 | 4 浜松医科大学 臨床薬理学講座 |
| 5 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 | 6 東北大学大学院医学系研究科 呼吸器内科学分野 |
| 7 国家公務員共済組合連合会高松病院 呼吸器内科 | 8 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 |
| 9 東北医科薬科大学医学部 内科学第一（呼吸器内科） | 10 新潟大学医歯学総合病院 |
| 11 浜松医科大学 内科学第二講座 | 12 公益財団法人京都健康管理研究会中央診療所 |
| 13 大分大学医学部 総合内科・総合診療科 | 14 横浜市立大学大学院医学研究科 視覚器病態学 |
| 15 東京医科大学臨床医学系 眼科学分野 | 16 北里大学医学部 神経内科学 |
| 17 順天堂大学 脳神経内科 | 18 埼玉医科大学総合医療センター 皮膚科 |
| 19 関西医科大学 皮膚科学講座 | 20 国立循環器病研究センター 心臓血管内科 |
| 21 大阪医科大学医学教育センター・循環器内科 | 22 総合青山病院 循環器内科 |
| 23 佐久総合病院佐久医療センター 循環器内科 | 24 市立千歳市民病院 内科 |
| 25 防衛医科大学校 呼吸器内科 | 26 東邦大学医学部内科学講座 呼吸器内科学分野（大森） |
| 27 練馬光が丘病院 呼吸器内科 | 28 北海道大学大学院医学研究科 呼吸器内科学分野 |
| 29 公益財団法人結核予防会 | |

序文

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性疾患であり、ほぼ全ての臓器・組織で病巣を形成するため多くの科の対象となる。病変は、肺、リンパ節、眼、皮膚に多く認められるが、心臓、神経、筋、骨、消化管、外分泌腺、腹腔内臓器、耳鼻咽喉科領域など多くの臓器に及ぶ。さらに、他疾患との鑑別が困難な慢性疼痛・慢性疲労などの臓器非特異的な全身症状が加わることもあり、その臨床像は極めて「多彩」である。また、各々の病変は短期間で自然に改善するものから、慢性化するもの、悪化して十分な治療を必要とするもの、さらに治療に抵抗して難治化するものまであり、その臨床経過は極めて「多様」である。治療薬は副腎皮質ステロイドホルモン薬が主体となり免疫抑制薬の使用が必要なこともあるものの、それらを開始するタイミング、量、使用期間には十分なコンセンサスがなっていないのが現状である。ガイドラインとして統一した治療方法を推奨することが難しい疾患であるといえよう。

本疾患は全身性多臓器性疾患であるが、呼吸器病変の合併頻度が圧倒的に高いために厚労省の指定難病としても歴史的に呼吸器疾患に分類されており、多くの患者が一般内科や呼吸器内科を受診して、呼吸器内科医が診療の中心となることが多い。仮に皮膚や骨・関節を主病変とする患者であっても、全身ステロイド治療や他臓器の管理を行うのは、やはり呼吸器内科医を中心とした内科医であるべきであろう。よって本症は、いわば「呼吸器内科医を中心とした内科医が主治医となって、他の専門家の意見を参考にしながら診療していくべき疾患である」といえる。しかしながら、呼吸器疾患全体からみると呼吸器内科医が本症の患者に

遭遇する機会が少ないために、臨床の現場で適切な対応がなされていないことが多いようにみうけられる。

この「サルコイドーシス診療の手引き 2016」は、そのような状況を鑑みて、本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として作成した。もちろん疾患の状況や医療機関の状況によっては、その他の科の医師が中心となることもある。

本稿の前半は診療に必要な事項の概要を述べ、後半は実臨床に沿った Q & A 形式とした。作成にあたってはできるだけ多くの論文を参考にしたが、元来エビデンスレベルの高い治療研究報告が少ない疾病であり、かつ、本症は民族・人種によって臨床像が大きく異なることが知られているため、欧米の研究報告をそのままわが国の診療に適用することには抵抗があった。よって、その記述のほとんどすべてがわが国で豊富な診療経験を有する専門家たちの意見の集約である。日本のサルコイドーシスという、特異な独自性があり、多彩かつ多様であり、統一した治療方針の推奨が難しい疾患の診療の手引きを作成するためには、この方法が最良であると信じるものである。

本稿は、サルコイドーシスの診療に携わる医療者、とくに呼吸器内科医、一般内科医の実臨床に役立つ内容をめざして作成した。この診療の手引きによって、ひとりでも多くのサルコイドーシスの患者さんがよりよい診療がうけられるようになれば幸いである。

I 章 . 概要

1. 疾患の概要

サルコイドーシスは 19 世紀後半になって英国で発見された疾患である。当初は皮膚疾患とみられていたが、その後全身性のほぼすべての臓器が罹患しうる肉芽腫性疾患であることが明らかになった。

発病時の臨床症状は多彩であり、肺門縦隔リンパ節、肺、眼、皮膚の罹患頻度が高いが、神経、筋、心臓、腎臓、骨、消化器など全身のほとんどの臓器で罹患し、経過中にもさまざまな他の臓器所見が出現しうる。

病理学的特徴は「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることであり、確定診断のためには肉芽腫を形成する他疾患を除外する必要がある。

その後の臨床経過はきわめて多様であり、ごく短い期間で自然改善するものから、治療の有無によらず慢性に持続するもの、ときには著しい QOL の低下をきたして難治化するものまである。以前は検診で発見される無症状のものが多く自然改善例も多かったが、近年は自覚症状で発見され

るものが増加して経過も長引く例が増えている。

治療の基本は副腎皮質ステロイドホルモン薬と免疫抑制薬である。肺、心臓、眼、神経、腎臓など生命予後・機能予後を左右する臓器・組織では十分な治療と管理が必要である。

女性に多く、従来、発病年齢は女性は 20 代と 50 代以降にピークがある 2 峰性を示し男性は 20 代だけにピークがある 1 峰性とされていた。しかし、最近は男女で若年発症が減少し、高齢者発症の増加がみられている。

2. 原因

原因は不明とされているが、疾患感受性のある個体において、病因となる抗原により Th1 型細胞免疫反応（IV 型アレルギー反応）がおこり、全身諸臓器に肉芽腫が形成される。そして、原因抗原に対するアレルギー反応が継続する期間は疾患の活動性も継続していると考えられている。原因抗原としてプロピオニバクテリア（アクネ菌）や結核菌などの微生物が有力な候補としてあげられており、遺伝要因としてヒト白血球抗原（HLA）遺伝子の他、複数の疾患感受性遺伝子の関与が推定されている。

3. 症状

発病時の症状は極めて多彩である。検診発見の肺サルコイドーシスなど無症状のものもあるが、近年は有症状のものが増えている。

サルコイドーシスの症状には、「臓器特異的症状」と「臓器非特異的全身症状（全身症状）」とがある。臓器特異的的症状とは、咳・痰・息切れ、眼症状、皮疹、不整脈、神経麻痺、筋肉腫瘍、骨痛などの様々な臓器別の症状であり、急性発症型のものと同慢性発症型のものがある。全身症状とは、臓器病変とは無関係におこる発熱、体重減少、疲れ、痛み、息切れなどである。これら全身症状は特異的な検査所見に反映されないために見過ごされがちであるが、患者を悩ませるもっとも強い症状が全身症状であることもしばしばであるため、十分に自覚症状を聞き出すことが重要になる。

4. 発症様式

① 急性発症型

急性の経過で発症するものであり、高度房室ブロックなどの致死的不整脈、高眼圧症状、突然の神経麻痺、急性肺炎様症状、高カルシウム血症による症状、四肢末端骨の腫脹と骨折などがこれにあたる。海外ではレフグレン症候群（発熱・関節痛・紅斑・BHL）が急性発症型の代表とされているが、心臓病変や眼病変の多いわが国ではわが国にあった病状の認識が必要である。また、慢性経過中の本症において、これらの症状が発現して急に悪化することがある。これらの急性発症型、急性悪化型では、多くの場合迅速な治療が必要とされる。

② 緩徐発症型

緩徐な臨床経過の中で顕在化してくるもので、無症状の胸部X線異常所見例など、種々の検査異常で発見されるものに代表される。また、軽度の呼吸器症状・眼症状・皮膚症状例など、多くはこの型で発症する。

5. 臨床経過

従来、サルコイドーシスは予後良好の疾患であり、多くは自然改善して慢性あるいは進行性の経過をたどるものは少ないといわれることが多かつ

た。しかし、最近では自覚症状発症が増えて発病年齢が高齢化しているなど臨床像の変化がみられており、病状の遷延化する例が増えている。臨床経過は大きく短期改善型と遷延型に分けられる。

1) 短期改善型

比較的短期間に数年の経過で改善するもの。症状に乏しい検診発見例では無治療で改善するものが多いが、有症状例で短期間の治療介入が必要な場合もある。

2) 遷延型

短期間では改善せず、臓器障害や全身症状の遷延化がみられるもの。一般に発症から5年の時点で活動性病変を有する場合は慢性化と評価され、数十年の経過になるものも稀ではない。また慢性化例した場合であってもその後自然にあるいは治療にともなって寛解することもあり、必ずしも進行性ではない。

3) 難治化型（難治性）

遷延型の中でQOLの低下をきたし、移植以外の治療ではQOLの十分な改善を望めないもの。症状の進行が非常に緩徐であったために治療が長期間行われず、結果として不可逆的な臓器障害を残した例を含む。概ね各臓器別の身体障害者等級で4級以上のものであり、軽度の障害のものは含まれない。年余にわたって再燃しても不可逆的障害の程度が軽度のものは難治化型（難治性）とはよばない。

6. 診断基準と重症度

本症は厚生労働省の定める指定難病であり、組織診断群と臨床診断群に分けられる。乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫の証明があって十分な鑑別診断がなされていれば組織診断群とされる。病理組織による証明がえられていない場合には、A. 臨床症状のうち1項目以上、B. 特徴的検査所見の5項目中2項目、C. 呼吸器、心臓、眼の3臓器中2臓器において臓器病変を強く示唆する臨床所見を認め、D. 鑑別診断が十分になされてい

る場合に臨床診断群とされる。また、重症度Ⅲ、Ⅳのものが医療費助成の対象となる。(Ⅱ章・診断基準と重症度分類 参照)。

7. 治療

現状では根治療法といえるものではなく肉芽腫性炎症を抑える治療が行われる。症状が軽微で自然改善が期待される場合には無治療で経過観察とされる。積極的な治療対象となるのは、臓器障害のために日常生活が障害されている場合や、現在の症状が乏しくても将来の生命予後・機能予後の悪化のおそれがある場合である。全身的治療薬は、副腎皮質ステロイド薬が第一選択となる。しかし、再発症例、難治症例も多く、二次治療薬としてメトトレキサートやアザチオプリンなどの免疫抑制薬も使用されている。局所的治療は、眼病変、皮膚病変、ときに呼吸器病変で行われる。(Ⅲ章治療総論 参照)。

8. 予後

予後は一般に自覚症状の強さと病変の拡がり関与する。臨床経過は極めて多様であるが、大きく短期改善型と遷延型に分けられる。遷延型の中で5年以上の経過になるものは一般的に慢性化したと評価されるが、その後の長い経過で寛解することもある。無症状の検診発見例などでは自然改善も期待されて短期に改善することが多いが、自覚症状があり病変が多臓器にわたる場合には、遷延化して慢性型になり数十年の経過をたどることは稀ではない。肉芽腫性炎症がおさまったのちにも、線維化肺、心機能不全、続発緑内障、皮膚瘢痕、尿崩症などの神経症状、ミオパチーによる筋力低下などが残る場合がある。QOLの低下が固定化すれば、難治化型(難治性)サルコイドーシスと評価される。

死亡原因は、心病変と肺病変による場合がほとんどである。

9. 語句の定義

1) サルコイドーシスの臓器病変の呼び方

類上皮細胞肉芽腫が集合して小さな結節が形成され、さらに肉眼的に見えるようになったものはサルコイド(類肉腫)と呼ばれ皮膚サルコイドなどと表現される。サルコイドが全身に現れている疾患がサルコイドーシスである。慣用的に「サルコイドーシスの肺病変」"pulmonary lesions of sarcoidosis"は、「肺サルコイドーシス」"pulmonary sarcoidosis"と表現される。心臓サルコイドーシス、眼サルコイドーシス、神経サルコイドーシス、皮膚サルコイドーシスなども同様である。欧米では時に sarcoidosis を sarcoid と短く表現していることがあることには注意が必要である。

またわが国ではサルコイドーシスを「サ症(サルコイド症の略)」と略して呼んでいた慣習があり、本手引きでもそのまま踏襲した。

2) 臓器限局性サルコイドーシス

サルコイドーシスは全身性疾患であり、多くは同時にあるいは異時的に複数の臓器で病変が認められる。しかしながら、単一の臓器にしか病変が認められない場合もあり、その場合には当該臓器名を冠した限局性サルコイドーシスと呼ぶ。すべての臓器・組織に共通した考え方であるが、臨床的には神経限局性サルコイドーシス(isolated neurosarcoidosis)と心臓限局性サルコイドーシス(isolated cardiac sarcoidosis)のみが使用され論文で報告されている。従来 isolated は「孤発性」と訳されてきたが、「限局性」という翻訳がふさわしいと判断した。

「心臓限局性サルコイドーシス」は重要な病態であり、日本循環器学会では、「心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断群」を定義して組織学的証明がなくとも診断できるようにしている。しかし、これは厚労省の指定難病の診断基準では該当しないためサルコイドーシスの疑診例として扱われる。

II 章 . 診断基準と重症度分類

サルコイドーシスの診断では、本症の臨床症状を有し組織診断がえられることが原則であるが、組織診断がえられない場合には臨床診断によらざるをえない。本症は医療費助成の対象となる指定難病の一つであり、下記の組織診断群または臨床診断群の基準を満たせば本症と診断される。また、重症度分類がⅢまたはⅣの場合には医療費助成の対象となる。

1. 診断基準

サルコイドーシスの診断にかかわる項目は、
A. 臨床症状 B. 特徴的検査所見 C. 臓器別特徴的臨床所見（臓器病変を強く示唆する臨床所見）
D. 鑑別診断 E. 組織所見があり、これらの組み合わせで組織診断群と臨床診断群が定義されている。

<診断のカテゴリー>

- 組織診断群 :A,B,C のいずれかで 1 項目以上を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、E の所見がえられているもの。
- 臨床診断群 :A のうち 1 項目以上 +B の 5 項目中 2 項目 +C の呼吸器、眼、心臓 3 項目中 2 項目を満たし、D の鑑別すべき疾患を除外し、E の所見がえられていないもの。
- 疑診群 : 組織診断群、臨床診断群の基準を満たさないが本症の疑いのあるもの。

A. 臨床症状

呼吸器、眼、皮膚、心臓、神経を主とする全身のいずれかの臓器の臨床症状、あるいは臓器非特異的全身症状

- | 臓器非特異的全身症状 : 慢性疲労、慢性疼痛、息切れ、発熱、寝汗、体重減少
- | 呼吸器 : 胸部異常陰影、咳、痰、息切れ
- | 眼 : 霧視、飛蚊症、視力低下
- | 神経 : 脳神経麻痺、頭痛、意識障害、運動麻痺、失調、感覚障害、排尿障害、尿崩症
- | 心臓 : 不整脈、心電図異常、動悸、息切れ、意識消失、突然死

- | 皮膚 : 皮疹（結節型、局面型、皮下型、びまん浸潤型、苔癬様型、結節性紅斑様型、魚鱗癬型、癬痕浸潤、結節性紅斑）
- | 胸郭外リンパ節 : リンパ節腫大
- | 筋肉 : 筋力低下、筋痛、筋肉腫瘍
- | 骨 : 骨痛、骨折
- | 上気道 : 鼻閉、扁桃腫大、咽頭腫瘍、嗄声、上気道狭窄、副鼻腔炎
- | 外分泌腺 : 涙腺腫大、唾液腺腫大、ドライアイ、口腔内乾燥
- | 関節 : 関節痛、関節変形、関節腫大
- | 代謝 : 高カルシウム血症、尿路結石
- | 腎臓 : 腎機能障害、腎臓腫瘍
- | 消化管 : 食欲不振、腹部膨満、消化管ポリープ
- | 肝臓 : 肝機能障害、肝腫大
- | 脾臓 : 脾機能亢進症状（血球減少症）、脾腫
- | 膵臓 : 膵腫瘍
- | 胆道病変 : 胆道内腫瘍
- | 骨髄 : 血球減少症
- | 乳房 : 腫瘍形成
- | 甲状腺 : 甲状腺機能亢進、甲状腺機能低下、甲状腺腫
- | 生殖器 : 不妊症、生殖器腫瘍

B. 特徴的検査所見

1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹（BHL）
 2. 血清アンジオテンシン変換酵素（ACE）活性高値または血清リゾチーム値高値
 3. 血清可溶性インターロイキン -2 受容体（sIL-2R）高値
 4. ⁶⁷Ga シンチグラフィまたは ¹⁸F-FDG/PET における著明な集積所見
 5. 気管支肺胞洗浄液のリンパ球比率上昇または CD4/8 比の上昇
- 付記 1. 両側肺門縦隔リンパ節腫脹とは両側肺門リンパ節腫脹または多発縦隔リンパ節腫脹である。
- 付記 2. リンパ球比率は非喫煙者 20%、喫煙者 10%、CD4/CD8 は 3.5 を判断の目安とする。

C. 臓器病変を強く示唆する臨床所見

1. 呼吸器病変を強く示唆する臨床所見

画像所見にて、①または②を満たす場合

- ①両側肺門縦隔リンパ節腫脹 (Bilateral hilar-mediastinal lymphadenopathy:BHL)
- ②リンパ路である広義間質 (気管支血管束周囲、小葉間隔壁、胸膜直下、小葉中心部) に沿った多発粒状影または肥厚像

2. 眼病変を強く示唆する臨床所見

眼所見にて、下記 6 項目中 2 項目以上を満たす場合

- ①肉芽腫性前部ぶどう膜炎 (豚脂様角膜後面沈着物、虹彩結節)

- ②隅角結節またはテント状周辺虹彩前癒着

- ③塊状硝子体混濁 (雪玉状、数珠状)
- ④網膜血管周囲炎 (主に静脈) および血管周囲結節
- ⑤多発するろう様網脈絡膜滲出斑または光凝固斑様の網脈絡膜萎縮病巣
- ⑥視神経乳頭肉芽腫または脈絡膜肉芽腫

3. 心臓病変を強く示唆する臨床所見

各種検査所見にて、①または②を満たす場合 (表 1 参照)

- ①主徴候 5 項目中 2 項目が陽性的場合
- ②主徴候 5 項目中 1 項目が陽性で、副徴候 3 項目中 2 項目以上が陽性的場合

表 1 心臓病変の主徴候と副徴候

(1) 主徴候

- a) 高度房室ブロック (完全房室ブロックを含む) または致死的心室性不整脈 (持続性心室頻拍、心室細動など)
- b) 心室中隔基部の菲薄化または心室壁の形態異常 (心室瘤、心室中隔基部以外の菲薄化、心室壁の局所的肥厚)
- c) 左室収縮不全 (左室駆出率 50% 未満) または局所的心室壁運動異常
- d) ⁶⁷Ga シンチグラフィまたは ¹⁸F-FDG/PET での心臓への異常集積
- e) ガドリニウム造影 MRI における心筋の遅延造影所見

(2) 副徴候

- a) 心電図で心室性不整脈 (非持続性心室頻拍、多源性あるいは頻発する心室期外収縮)、脚ブロック、軸偏位、異常 Q 波のいずれかの所見
- b) 心筋血流シンチグラフィ (SPECT) における局所欠損
- c) 心内膜心筋生検: 単核細胞浸潤および中等度以上の心筋間質の線維化

付記

¹⁸F-FDG/PET は、非特異的に心筋に集積することがあるので、長時間絶食や食事内容等の撮像条件の遵守が必要である。

D. 鑑別診断

以下の疾患を鑑別する

- ①原因既知あるいは別の病態の全身性疾患：悪性リンパ腫、他のリンパ増殖性疾患、がん、ベーチェット病、アミロイドーシス、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）/ウェゲナー肉芽腫症、IgG4関連疾患、ブラウ症候群、結核、肉芽腫を伴う感染症（非結核性抗酸菌感染症、真菌症）
- ②異物、がんなどによるサルコイド反応
- ③他の肉芽腫性肺疾患：ペリリウム肺、じん肺、過敏性肺炎
- ④巨細胞性心筋炎
- ⑤原因既知のブドウ膜炎：ヘルペス性ぶどう膜炎、HTLV-1 関連ぶどう膜炎、ポスナー・シュロスマン症候群
- ⑥他の皮膚肉芽腫：環状肉芽腫、環状弾性線維融解性巨細胞肉芽腫、リポイド類壊死、メルカーソン・ローゼンタール症候群、顔面播種状粟粒性狼瘡、酒さ
- ⑦他の肝肉芽腫：原発性胆汁性肝硬変

E. 病理学的所見

いずれかの臓器の組織生検にて、乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が認められる。

<重症度分類>

重症度 III と IV を公費助成の対象とする。
次の 3 項目によるスコアで判定する。

1. 臓器病変数

1 または 2 臓器病変	1
3 臓器病変以上 (但し、心臓病変があれば、2 とする)	2

2. 治療の必要性（全身ステロイド薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、ステロイド後部テノン嚢下注射、続発緑内障、慢性心不全、慢性呼吸不全、神経・筋障害、著しい全身症状などの難治性病態の治療）

治療なし	0
必要性はあるが治療なし	1
治療予定または治療あり	2

3. サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度

身体障害なし	0
身体障害 3 級または 4 級	1
身体障害 1 級または 2 級	2

合計スコアによる判定

合計スコア 1	重症度 I
合計スコア 2	重症度 II
合計スコア 3 または 4	重症度 III
合計スコア 5 または 6	重症度 IV

※診断基準及び重症度分類の適応における留意事項

1. 病名診断に用いる臨床症状、検査所見等に関して、診断基準上に特段の規定がない場合には、いずれの時期のものを用いても差し支えない（ただし、当該疾病の経過を示す臨床症状等であって、確認可能なものに限る）。
2. 治療開始後における重症度分類については、適切な医学的管理の下で治療が行われている状態で、直近 6 か月間で最も悪い状態を医師が判断することとする。
3. なお、症状の程度が上記の重症度分類等で一定以上に該当しない者であるが、高額な医療を継続することが必要な者については、医療費助成の対象とする。

Ⅲ章．治療総論

1. サルコイドーシス治療の基本的考え方

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性炎症性疾患であり、自覚症状は少なく自然寛解もありうる反面、心臓病変、肺病変例などでは生命を脅かす重篤な病態にもなりうる。また、眼、神経、皮膚、腎臓などいくつかの臓器病変では、その病変の持続によって著しく QOL が損なわれるため、適切な治療介入が必要である。

本症で形成される肉芽腫は本来、原因抗原を隔離・排除しようとする自然治癒過程の産物であり IV 型アレルギー反応の関与とされている。副腎皮質ステロイド薬は本症の肉芽腫性炎症の制御には極めて有効であり、急激な進展悪化例ではためらわずに十分量のステロイド投与を開始すべきものであることは論をまたない。しかし、比較的軽症な緩徐進行例でのステロイド治療が疾患の自然史を変えるか否かは不明であるとされている。ステロイド治療には、肉芽腫を消退させて治癒に向かわせることと、肉芽腫による自然治癒過程を妨害することの 2 面性があるとの考え方である。肺病変の検討では、検討の対象や方法は異なるものの、症状の乏しい例にも積極的にステロイド治療をおこなったほうがよいとする報告と、かえって病変の持続を長引かせるとする報告とがある。

本症の臨床経過の多様性と慢性化、そしてステロイド作用の二面性、さらにステロイドの副作用と患者の忌避という問題があって、本症に対するステロイド治療法の標準化は極めて難しい。以下に一般的な治療の考え方について記載するが、治療適応、開始時の投薬量、漸減方法、維持療法と再発時の対応においては、担当医が個々の症例に応じて考えるべきものである。

2. 治療薬の種類

本症の治療では主として下記薬剤が使用される。このうち、ステロイド吸入薬、免疫抑制薬、TNF 阻害薬、抗菌薬はわが国ではサルコイドーシスには保険適用の無い薬剤であり、必要で使用する場合には十分な注意と説明が必要である。

1) 副腎皮質ステロイドホルモン薬

本症に対する全身治療薬としての第一選択は副腎皮質ステロイドホルモン（ステロイド）薬であり、治療の導入が必要な時には禁忌やステロイド忌避がない限りステロイド薬が使用される。

2) 局所療法薬

眼病変、皮膚病変、肺病変では、点眼、局所注射、軟膏、貼付薬、吸入薬などの局所療法薬ももちいられるが多くはステロイド製剤である。眼病変では散瞳薬や手術治療もおこなわれる。

3) 免疫抑制薬

メソトレキセート（methotrexate; MTX）やアザチオプリン（azathioprine; AZA）などの免疫抑制薬はステロイド量を節約できる作用（steroid-sparing effect）があるとされ、ステロイドの代替あるいは併用治療薬となる。

4) TNF 阻害薬

TNF 阻害薬は肉芽腫形成に必須のサイトカインである TNF α を阻害するものである。一部の TNF 阻害薬は難治性ぶどう膜炎として保険適用がある。

5) 抗菌薬

抗菌薬や抗マラリア薬が本症の治療に使用されることもあるが、これらの作用機序は判然としていない。

3. ステロイド治療法

初期ステロイドの使用量は発症様式や症状の軽重、罹患臓器の予後を鑑みて経験的に判断され、およそ以下の 3 通りに分けられる。十分な治療が必要な場合には中等量から開始されることが多く、標準量ともいわれている。軽症、緩徐進行例では低用量で有効例があることが知られており、重症例や機能予後が重要となる例では高用量による治療が考慮される。（PSL; プレドニゾロン）。

1) 低用量（少量）ステロイド（PSL 5 ～ 10mg/ 日）

2) 中等量（標準量）ステロイド（PSL 0.5mg /kg/ 日程度）

3) 高用量（大量）ステロイド（PSL1.0mg/kg/日ないし超大量パルス療法）

中等量ステロイドによる標準的治療法は世界的にもほぼ共通しており1) 6) 7)、本ガイドラインでは標準療法として以下に記載した。

○標準療法

- 1) PSL0.5mg/kg/日を開始して2から4週間継続する。
- 2) 4～8週毎に5～10mg/日ずつ減量する。再燃が認められた場合には、適宜増量する。
- 3) 維持量は0.05～0.1mg/kg/日程度とする。可能な限り、2.5mg～5mg/日とする。
- 4) ステロイド投与が長期にわたる場合、減量が困難な場合にはMTXなどの免疫抑制剤を併用することがすすめられる。

4. 臓器の特性と治療の考え方

肉芽腫性病変の多くは炎症所見が軽度で自然改善もありうるため、一般的には自覚症状に応じた対症的治療がおこなわれる。BHLをはじめとするリンパ節病変や多くの肺病変では無症状ならばステロイド治療は行われない。骨、筋肉、皮膚、肝臓、脾臓病変なども同様である。

しかし、現在の自覚症状が乏しくても将来の機能予後、生命予後の悪化が予想される場合には治療適応ありとされる。肺野収縮あるいは肺機能低下の進行する例、視野狭窄例、神経病変例、心臓病変が証明された例、腎機能障害や高カルシウム血症例などは、無症状であっても一般に全身治療適応ありと考えられている。

自覚症状や他覚所見の悪化進行例、とくに急性発症型や急性悪化型では、ほぼすべての臓器でステロイドを中心とした治療の適応であり、すみやかな治療開始が求められる。ときに患者自身の自覚症状が乏しくても治療介入が必要な場合があり、治療の利益と不利益について各専門領域の医師による十分な説明が必要とされる。

1) 呼吸器病変

肺野病変の状況は胸部X線やCT像に反映される。肺野の粒状結節性陰影は肉芽腫性病変であり、散布性・限局性で自覚症状が乏しい場合には自然改善が期待できる。気管支血管束に沿った陰

影が増加して斑状・塊状陰影を呈し、①肺野収縮、②肺機能の悪化、③自覚症状の悪化のいずれかをきたす場合にはステロイド治療の適応である。すでに線維化をきたして肉芽腫性炎症が乏しい場合や縦隔肺門リンパ節腫大のみの場合には、一般的には治療適応は無く、無治療で経過観察を行う。初診時の症状が軽微であれば、肺野陰影が若干増悪しても6ヶ月間は無治療で経過を観察するのが一般である。

2) 眼病変

前眼部炎症が主であればステロイド点眼治療が基本であるが、視機能低下をきたし得るような後眼部の強い炎症ではステロイドの眼周囲注射や中等量以上の全身ステロイド治療が施行される。ステロイド治療に反応しない硝子体混濁や眼合併症に対し、手術治療が選択されることもある。

3) 神経病変

神経病変ではミリ単位の小さな肉芽腫結節の侵襲で自覚症状が発現し、十分な治療がなければ肉芽腫の遺残や炎症持続、線維性瘢痕などのために著しいQOLの低下をきたしうるため、一般に中等量以上のステロイド治療が必要とされ、高用量ステロイドの適応となることもある。中枢神経系で無症候性に発見された病変でも十分な説明と同意のもとに治療の適応が考慮される。

4) 心臓病変

刺激伝導系や心筋内での肉芽腫の形成は致死的不整脈やポンプ機能不全の原因になりうるため、本症の病巣が確認された場合には、一般的には標準療法以上のステロイド治療の適応となる。はじめに発症したときの症状によっては、ペースメーカーや除細動器などが併用される。また軽微な心電図変化やPET検査などで偶然に発見された心臓病変においても、中等量以上の治療が考慮される。

5) その他の臓器病変

皮膚、骨、筋肉、関節、肝臓、脾臓などの病変では機能予後がほぼ保たれるため、自覚症状に応じてステロイドの量と期間が決められるのが一般である。高カルシウム血症、腎病変では、自覚症状があらわれづらいため検査値に応じた治療が必要になる。

6) 臓器非特異的全身症状

強い全身倦怠感や疼痛は著しい QOL の低下をきたすが、ステロイド薬はほぼ無効であり、できる限りの対症療法が治療の中心となる。しかし、軽度の倦怠感や関節痛の訴えに対しては低用量ステロイドが有効であることが多い。

5. 主要臓器のステロイド治療方法

呼吸器病変では、自覚症状と画像の変化を観察しながらステロイドの量と期間を決めていくことになる。眼、神経、心臓の病変では、ミリ単位の小さな肉芽腫性病変の侵襲で症状が発現し、治療が不十分で後遺症が残れば機能予後が著しく悪化するため、これら 3 臓器でははじめから十分な量で治療が開始されることが一般である。

1) 呼吸器病変

BHL のみまたは肺野粒状陰影の集簇のみで症状軽微の場合には、無治療で経過観察をする。肉芽腫性炎症による咳、痰、息切れ、微熱などの症状があっても、肺野粒状陰影主体であれば低用量ステロイドで十分な場合が多い。大きな塊状陰影が形成されて呼吸器症状が強い場合や、線維化傾向が見られて肺野の収縮がすすむ場合、あるいはそれが予想される場合には中等量以上のステロイド薬が投与される。呼吸不全を呈するほどの重症例では高用量ステロイド療法やパルス療法を考慮する。治療反応の良好な例では短期間で治療を中止できる場合がある。常に肉芽腫がつくられて炎症が継続していると考えられる慢性化例では、維持量の低用量ステロイドや免疫抑制剤が年余にわたって中止困難な場合が多い。

2) 眼病変

標準療法より投与期間が短く、3 ヶ月から 1 年以上程度であることが多く、病変の改善に伴い中止することが一般的である。

3) 神経病変

標準療法よりステロイド使用量は多く継続期間も長くなるが、症状が改善すれば中止することが一般的である。末梢神経系はより改善しやすい。重症例では、機能予後の改善のためにステロイドパルス療法が行われることもある。

4) 心臓病変

標準療法後に、少量ステロイド単剤あるいは免疫抑制剤と併用で長期にわたって使用を続けることが一般的である。

6. 免疫抑制薬の使用

MTX や AZA などの免疫抑制薬は、ステロイドの使用が長期にわたる場合の併用薬として、あるいは維持薬として単剤でも実臨床では使用されている。実際の使用方法については IV 章 CQ&A を参照していただきたい。

7. 治療の漸減・中止に伴う悪化時の対応

肉芽腫性炎症が慢性に継続してステロイドや免疫抑制薬を中止にできない例はしばしば経験される。また、長期間安定している状態でも年余の経過で再発することがある。はじめの臓器病変が落ち着いていても他の臓器で再発することも経験される。

肺病変のステロイド漸減中における再発はしばしば経験される。再発の程度は胸部 X 線像で判断されるが、治療開始時よりも軽度であることが多く、治療開始時より少量で十分な場合が多い。また、再発をくりかえし年余にわたる治療が必要と考えられる場合には、免疫抑制薬の併用が考慮される。

8. 治療上の問題点

本症ではステロイド忌避者が多いことが知られており、治療の継続に難渋することがある。

IV章.サルコイドーシス診療の手引き CQ&A

病態

- サルコイドーシス（サ症）という疾患はどのような疾患ととらえたらよいのでしょうか？
- なんらかの抗原物質に対するIV型アレルギー反応が誘発されたために全身性に肉芽腫が形成され、さまざまな臨床所見・症状を呈する疾患です。臨床所見・症状として現れやすいのは、呼吸器、眼、皮膚、神経、心臓、表在リンパ節などですが、ほぼすべての臓器・組織で肉芽腫は形成されるために非常に多彩な症状を呈します。また臨床経過は、短期間に自然改善するものから極めて慢性に経過するものまであり、症状は、ほぼ無症状で経過するものからQOLや生命予後を著しく悪化させるものまであり、その臨床経過は極めて多様です。

遺伝性

- この疾患は遺伝するのかと聞かれた時にはどのように答えればよいのでしょうか？
- 家系内で複数のサ症患者が発症することは一般にまれですが、日本人では1.8%と報告されています。姉妹ないし兄弟発症が多く報告されています。見方を変えると患者の家族がサ症に罹患する倍率は、家族に患者がいない場合の約8倍と計算されています。したがって遺伝する傾向があるのは事実です。だからと言って本症が遺伝病であるとするのは言い過ぎです。より正確にはヒト組織適合抗原（HLA）を初めとする複数の疾患感受性遺伝子が、比較的弱い影響を持って発症に関与する多因子疾患であると考えられています。

疫学

- わが国における本症の疫学上の特徴はなんのでしょうか？
- わが国では眼病変と心臓病変が多く、とくに心臓病変が死因として多いことが特徴で

す。北欧に多いLöfgren症候群や、米国の黒人に多い肺病変の重症例は稀です。また、これまで診断時年齢分布は男性では若年成人にピークがある1峰性、女性では若年成人と50-60歳代にピークがある2峰性を呈することが知られていました。しかし、近年この様相が変化してきており、男女ともに若年のピークが減って全体に高齢化しており、男性も50～60歳代にピークがでてきています。

病理像

- サ症の病理像の特徴は、「壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」でよいのでしょうか？
- サ症の肉芽腫の中心部に好酸性（凝固）壊死を伴うものは散見されます。よって「乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫」が認められることが本症の病理像の特徴といえます。

診断

- サ症では、はじめはどのような症状を呈するのでしょうか。
- 内科、呼吸器内科には、胸部X線の異常陰影を指摘されて受診することが多く、まったく無症状のことも、咳、痰、息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状、皮疹、表在リンパ節腫脹、唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では、骨病変による指趾骨の骨折、関節腫脹、顔面神経麻痺などの神経病変、筋肉腫瘍、心臓病変による不整脈、乳房腫瘍、胃病変、腸病変、肝脾病変、鼻閉など実に多彩です。また、臓器非特異的全身症状（倦怠感、疼痛、息切れ、発熱、体重減少など）も随伴やすく、よく自覚症状を聞きだすことが大切です。
- サ症が疑われた場合にはどのように診断をしていくのでしょうか。
- 本症は全身性疾患ですから、1つの臓器で疑わしい病変があれば他の臓器にも病変が

ないかを調べます。いずれかの組織で壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫が証明されて他疾患が否定的であれば本症の組織診断群となります。組織診断がえられない場合には、「本症の臓器病変を強く示唆する臨床所見」を肺、眼、心臓の3臓器中2臓器以上で認め、かつ「特徴的検査所見」の5項目中2項目以上が陽性であれば臨床診断群となります。(II章参照)

○ 単一臓器だけのサ症は無いのでしょうか。

- 臨床的に単一臓器にしか所見が現れていない本症の状態を「臓器限局性サルコイドーシス」とよんでいます。全身性に肉芽腫病変が存在していても、臨床的に病変として認められるのが単一臓器に限局している場合と考えられ、臨床的には主に心臓限局性と神経限局性のサ症が問題になります。組織診断群であれば診断は確定されますが、組織診断がなくても疑診のまま治療をせざるをえないことがあります。

初診対応

○ 本症ははじめはどのような症状を呈するのでしょうか。

- 内科、呼吸器内科には、胸部X線の異常陰影を指摘されて受診することが多く、まったく無症状のことも、咳、痰、息切れなどを伴っていることもあります。呼吸器以外ではぶどう膜炎による眼症状、皮疹、表在リンパ節腫脹、唾液腺・涙腺腫脹などが高頻度です。その他の臓器では、骨病変による指趾骨の骨折、関節腫脹、顔面神経麻痺などの神経病変、筋肉腫瘍、心臓病変による不整脈、乳房腫瘍、胃病変、腸病変、肝脾病変、鼻閉など実に多彩です。また、臓器非特異的全身症状(倦怠感、疼痛、息切れ、発熱、体重減少など)も随伴やすく、よく自覚症状を聞きだすことが大切です。

○ ぶどう膜炎の症状だけでサ症が疑われて眼科から内科に紹介されてきた場合には、どのように対応していくべきでしょうか？

- まず眼科で「眼病変を強く示唆する臨床所見」を満たしているかどうかを確かめてもらうことが必要です。本症が疑わしい眼所見であれば、全身症状や他臓器症状について十分聴取し診断基準に沿った検査を行います。サ症では一般に複数の臓器病変が認められますが、発見時はぶどう膜炎の症状のみで、その他の臓器の所見や症状が出現するまでに数年かかることはよくあることです。ですのでその説明をすることが大切です。

○ 皮膚病変がありサ症が疑われて紹介されたがどのように対応すべきでしょうか。

- サ症による皮膚病変であることの確定診断のためには生検が必要です。全身症状や他臓器病変の有無を調べ、診断基準ののっとして本症であるかどうか診断を行います。

○ ACE、リゾチーム、sIL2Rなどのマーカーが正常の場合には本症は否定的でしょうか？

- 本症では、肉芽腫のマクロファージのマーカーであるACE、リゾチームの陽性率は各々50%程度で、リンパ球のマーカーであるsIL2Rの陽性率は80%程度とされています。肉芽腫性炎症の活動性が高いときはこれらの値は高い傾向にありますが、正常であってもサ症でないとはいえません。

○ 自覚症状が乏しくてもACE、リゾチーム、sIL2Rなどが高値であればステロイド治療を行うべきでしょうか。

- これらのマーカーが高値の場合は肉芽腫性炎症がおこっていることを示唆しますが、本症は自然改善がありうる疾患ですので、これらのマーカーの高値だけでは治療適応になりません。治療に伴って、あるいは自然改善とともに、これらのマーカーは一般に正常化します。

○ サルコイドーシスは厚労省の定める指定難病ですが、医療費助成はどのように行われるのでしょうか。

- 臨床調査個人票に医師が所見を記入して保健所に提出してもらいます。臨床調査個人

票は保健所で、あるいは難病情報センターのホームページからのダウンロードで得ることができます。医療費の公費助成が受けられるのは重症度Ⅲ、Ⅳの場合です。

治療

○ステロイド以外の免疫抑制剤にはどのようなものがありますか？

- わが国ではおもに葉酸拮抗剤であるメトトレキサート (MTX) や核酸合成を阻害作用のあるアザチオプリン (AZA) が使用されています。いずれもサルコイドーシスへの保険適用はありませんが、ステロイド節約効果 (steroid sparing effect) があり海外では広くつかわれていて、わが国でも使われるようになってきました。とくに関節リウマチで MTX を服用する患者さんが多いため、その服用方法にならって MTX を第一選択とすることが多いです。なお、眼科では難治性ぶどう膜炎にシクロスポリン内服薬が保険適用となっています。

○どのような場合に MTX を使用するのでしょうか？

- ステロイド単剤で順調に漸減中止できそうな場合には MTX は必要ないでしょう。プレドニゾロンを 1 日 10-15 mg 以上でおよそ 6 か月以上投与することが予想される場合には、その時点で少量 MTX を併用することを考慮します。単独投与でも有効例があることは報告されています。

○MTX の実際の服用方法は？

- MTX には抗リウマチ薬としての 2mg 製剤 (リウマトレックスなど) と抗がん剤としての 2.5mg 製剤 (メソトレキサート) とがあります。はじめは週に 1 回、2-3 錠 / 週で開始しますが、効果や副作用をみて適宜増減します。副作用として口内炎、消化器症状、肝機能障害、間質性肺炎などが起こりえるため、副作用防止のためには MTX 服用後 24 時間以上あけて葉酸剤 (フォリアミン) を追加で投与します。MTX が有

効で副作用が強い場合には、活性型の葉酸製剤 (ロイコボリン) を使用することもあります。いずれの場合も、はじめて処方する場合にはまずリウマチ専門医に相談したほうがよいでしょう。投与後は慎重な経過観察が必要です。

○AZA はどのように使用しますか？

- AZA は MTX と同等の効果があるとされた論文はありますが臨床データの蓄積が少ないため、MTX が使えないあるいは無効の場合に限ったほうがよいでしょう。50mg/日 から開始して 100mg/日 を使用することはありますが、ステロイドを併用している場合が多く副作用として骨髄抑制もあるため、慎重な経過観察が必要です。

○ステロイドと免疫抑制剤以外の全身性治療薬はどのようなものがありますか？

- ほとんど保険適用外ですが、抗菌薬や TNF 阻害薬があります。皮膚病変などにテトラサイクリンが有効とする報告がありステロイド忌避者に時に使われます。一部の TNF 阻害薬は、難治性ぶどう膜炎の保険適用となりましたが、その他の病変では価格の割には効果が不十分でありほぼ使われていません。

肺病変

○サ症肺病変例の治療適応はどう考えるべきでしょうか？

- 1 期肺サ症 (BHL のみ) で無症状の場合は治療適応がありません。2 期 (BHL+ 肺野病変)、3 期 (肺野病変のみ) でも自覚症状がなければ原則 3~6 ヶ月間経過を観察します。この間に呼吸機能の悪化、肺野の収縮、自覚症状の悪化がみられる場合には、全身ステロイド治療介入を考慮し、一般的には標準療法 (Ⅲ章治療総論参照) の適応とされます。粒状陰影が主体で肺野の収縮が乏しい場合や自覚症状が乏しい場合には、ステロイド治療を必要としないか、小用量ステロイド治療で十分な場合が多いです。

- 吸入ステロイド薬は有効でしょうか？
 - 咳、痰などの自覚症状に有効な例がありますが保険適用外です。

気管支鏡検査

- 気管支鏡検査は必要ですか？
 - 確定診断には組織学的情報が必要となります。組織の入手には気管支鏡による生検か皮膚生検が一般的ですが、皮膚病変を有さない大半の症例では気管支鏡が適応されます。また特徴的検査所見である気管支肺胞洗浄所見を得るためには気管支鏡検査が必要になります。とくに中高年症例では難治化しやすいので確実な診断が望まれます。
- 気管支鏡所見について教えてください。
 - 代表的所見には、上皮下血管病変、プラーク、圧排所見があります。血管病変は、増生・拡張・網目状構造の形成で、高頻度かつ遷延しやすい所見です。プラークは正常上皮に被われた上皮層から筋層内の肉芽腫組織を反映し、光沢のある僅かに盛り上がった黄白色調病変です。圧排所見は腫大リンパ節による壁外からの圧迫で、気管支分岐角開大や時に内腔狭小化を呈します。また、咽喉頭領域にプラークを形成している症例もあり、気管支鏡挿入時に念頭に置きたい点です。
- EBUS-TBNA と TBLB について教えてください。
 - 従来は生検の第一選択は経気管支肺生検 (TBLB) でしたが、近年は腫大リンパ節を気管支内腔から針生検する EBUS-TBNA が広まっています。ただし、EBUS-TBNA では検体サイズが小さいため、肉芽腫形成性の他疾患と組織学的に鑑別できません。一方 TBLB は 2mm 生検鉗子を使用すると EBUS の数倍大きな検体が採取できるので、サルコイドーシスに特徴的なリンパ経路に沿った肉芽腫分布を確認できます。それぞれの特徴を理解し使い分けることをお勧めします。

- TBLB 時に知っておいた方がよいことは何ですか？
 - 2mm 径有窓生検鉗子を使用し、生検数は 4 個以上で、上葉からの採取数を多くすることが推奨されています。画像所見に示されるように、肺病変は上葉優位に検出されます。また、生検後に陰圧下で標本を伸展させることが重要です。なお、6 箇所を越えて生検しても診断率は上がらないようです。プラークが存在する症例では直視下生検でも高率に肉芽腫が検出され、TBLB に代用可能です。
- BALF 所見はどう解釈するのですか？
 - リンパ球 CD4/CD8 比が 3.5 以上、リンパ球比率上昇、総細胞数増加、などが一般的 BALF 所見です。しかし、これらの所見は陽性時には診断的価値がありますが、陰性であっても本症を否定するものではありません。リンパ球も CD4 リンパ球も増加していない症例はしばしば存在します。また、リンパ球分画は喫煙に影響され、喫煙者では 20%、非喫煙者で 10%、が正常上限値とされています。

眼病変

- 眼病変と他臓器病変を合併した例のステロイド治療で気をつけるべきことがありますか？
 - 副腎皮質ステロイドホルモン薬はその種類や投与方法にかかわらず、眼圧上昇や白内障の進行といった副作用が生じることが知られています。ステロイド薬の全身投与の場合でも、点眼などの眼局所投与と比較して影響は少ないものの、眼圧上昇や白内障進行をきたす可能性はあります。いずれの場合にも初期には自覚症状がないために、副腎皮質ステロイド薬を使用している患者には定期的な眼科受診をすすめ、眼科医と連携をとりながら治療にあたるのが大切です。

○眼病変に対する点眼薬はどのように使用されていますか？

- 本症に用いる点眼薬は、消炎を目的としたステロイド点眼薬と瞳孔管理を目的とした散瞳薬の2つが主に用いられます。ステロイド点眼薬は前眼部炎症に対する消炎効果を期待して使用され、わが国ではベタメタゾン（リンデロン）とデキサメタゾン（デカドロン）が推奨されています。点眼回数は0.1%のベタメタゾンまたはデキサメタゾンであれば1日4回を標準として、炎症の強さに応じて増減を行い、最大で1時間毎の点眼を行います。しかし、ステロイド薬使用で眼圧上昇を示す患者（ステロイドリスポンダー）が一定の割合で存在するため、ステロイド点眼薬の使用中には眼圧上昇に注意し、定期的な眼圧測定を行う必要があります。

散瞳薬（トロピカミド（ミドリンP））による瞳孔管理では、既に虹彩後癒着を生じている症例の癒着解除を目的とする場合と、新たな虹彩後癒着の発生予防を目的とする場合があります。

皮膚病変

○皮膚病変はどのように分類されますか？

- 本症の皮膚病変は、①結節性紅斑、②癬痕浸潤、③皮膚サルコイドに大別されます。①結節性紅斑は淡紅色の皮下硬結で多くは痛みを伴い、生検では肉芽腫は認められません。②癬痕浸潤は外傷後の異物に対する反応で肉芽腫陽性の病変です。③皮膚サルコイドは本症の特異的病変で生検で肉芽腫陽性のもので、結節型（小丘疹）、局面型（斑状）、びまん浸潤型（しもやけ様）、皮下型（皮下結節）、その他の病型に分けられます。発症頻度は結節型および局面型皮膚サルコイドと癬痕浸潤が高く、小結節型と皮下型は他の病型よりも自然改善しやすい。皮膚サルコイドは顔面に、癬痕浸潤は膝蓋・肘頭に好発するため、同部の丁寧な診察が肝要です。

○皮膚病変の診断に生検は必要ですか？

- 本症の皮膚病変は多彩で他の皮膚疾患と類似することがあるため、本症によるものと確定診断するためには皮膚生検が必要です。皮膚は生検組織を採取しやすいため、確定診断のためには重要です。

○皮膚病変の治療はどのように行われますか？

- 顔面皮疹などで美容的に問題のある例では全身ステロイド治療を考慮します。中等量で開始して標準療法的に行うか、あるいは2-4週間で中止し、悪化したら繰り返すなど、病状をみながら判断します。局所療法は、力価の強いステロイド薬でも単純塗布では効果がないことが多いため、密封療法や局注療法を症状に合わせて行います。また、保険適用外ですが、タクロリムス外用薬、紫外線療法、テトラサイクリン内服、トラニラスト内服などの有効例が報告されています。テトラサイクリンの効果は他の臓器病変に対する効果よりも高いと認識されています。

心臓病変

○心臓病変をどのように理解すべきでしょうか？

- サ症病変が刺激伝導系に出現したときには不整脈、心筋の広範囲におよぶときには収縮機能不全がおこり、まれに弁膜症となることもあります。

○わが国のサ症は心臓病変での死亡例が多いと聞きます。サ症患者で心臓病変の有無をどのようにとらえていくべきでしょうか？

- 心電図検査と心エコー検査を定期的におこなっておくべきでしょう。まず心電図に変化があらわれやすいため、初診時の心電図が正常でも半年から1年ごとに心電図で波形の変化。とくに房室ブロック、脚ブロック、異常Q波などに気をつけてフォローし、心エコーで心室中隔基部の菲薄化などの所見に注意します。ごくまれですが、心電図所見が正常でも致死性不整脈をきたした例もありますので定期的なホルター心電図も有用です。

○ たまたま行った PET やガリウムシンチグラムで心臓に陽性所見があったら治療をすべきなのでしょうか？

- PET は偽陽性をさけるために長時間（18 時間以上が望ましい）絶食と炭水化物制限食のあとに行うことが必須です。心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見を満たしていなければ基本的に治療適応になりませんが、心臓所見ありとの診断で無症状の場合には、ステロイド治療の利益と不利益を十分に説明して治療方針を決定します。

○ MRI で Gd 遅延造影効果がみられる場合は治療適応でしょうか？

- この所見は心臓サルコイドーシスを強く示唆する臨床所見の主徴候の 1 つです。サ症と診断されている例においては、他の所見とあわせて心臓サルコイドーシスと診断できれば治療する方向で方針を決定します。活動性評価の目的では PET が有用とされます。

○ 心臓サルコイドーシスと診断されたときの治療はどのように行いますか？

- 心機能の程度、不整脈の有無、PET やガリウムシンチの陽性所見の有無で治療方針が異なりますが、ステロイド内服が基本の治療になります。合併している不整脈に対してペースメーカー、植込み型除細動器、抗不整脈薬、カテーテルアブレーションの適応を考え、さらに心不全に対して薬物治療や心臓再同期療法を考えていきます。

神経病変

○ サ症の神経病変ではどのような症状がでるのでしょうか？

- サルコイド病変は中枢神経（脳実質、脊髄）、髄膜、末梢神経といった様々な部位に出現しえるため、症状は多彩で、特定の症状のみをもって、神経サ症と診断することはできません。

○ サ症に特徴的な神経所見や症候というのがあるのでしょうか？

- サルコイド病変は神経系の様々な部位に出現しますので、症状だけで断定的な診断ができるような特徴的な所見はありません。しかし尿崩症、両側顔面神経麻痺（などの脳神経障害）などが比較的高頻度に見られます。

○ 神経生検について教えてください。

- 神経の生検は、その侵襲性のために、他臓器のサ症と比較して実施困難である事が多いのですが、末梢神経で症状があれば腓腹神経での生検が可能です。また中枢神経であれば、PET-CT や Ga シンチグラフィなどの画像所見で検討した後に、重要な機能を有する部位を避けて生検を実施します。肉芽腫が証明されることもあります。非特異的所見しか検出できないこともあります。

○ 神経限局性サルコイドーシスとはどのようなものなのでしょうか？

- 神経限局性サ症とは、他の臓器でサルコイド病変が認められず神経系のみで病変がみられるサ症のことをいいます。サ症では、肺限局性のもの、皮膚限局性のものなどありますが、神経系と心臓は生検が侵襲的であるため組織診断が困難です。しかし他疾患との鑑別は生検所見でしか断定できないことから、生検はその利益と不利益とを鑑みて実施を検討します。一般的には神経系と心臓のみで「限局性（英語で isolated）」の用語が使用されています。

○ 神経サ症は他臓器のサ症と治療が異なるのでしょうか？

- 原則として治療は異なりますが、神経病変では神経障害に伴い QOL が著しく低下する可能性があるため、機能予後を悪化させないように十分な治療を初期から行うことが一般的です。低用量経口ステロイドではなくパルス治療から導入を始めたり、経

口ステロイド薬も標準量（0.5mg/kg/日）以上を使ったりすることが一般的です。

- 無症候性の神経サ症（MRIなどで病変のみが検出されるが無症状）の場合、治療を行う適応があるのでしょうか？
 - ステロイド薬使用に伴う利益と不利益を十分に患者さんに説明し、年齢や患者さんの希望を勘案し、個別に治療適応を決めていきます。一般的には3～6ヶ月の間隔で神経症状のフォローと画像検査を実施し、経過観察を行います。ただし部位が視床下部や下垂体、脊髄、静脈洞周辺など、生命予後に影響しやすい部位や、将来的に明らかにQOLを悪化させやすい場所にある場合には、個々の状況に応じて治療開始についても検討することになります。

筋肉病変

- 筋肉病変はどのように分類されますか？
 - 画像検査で偶然発見される無症候性のものを除くと、①腫瘍型、②急性～亜急性筋炎型、③慢性ミオパチー型に分類され（Silverstein分類）、本邦では腫瘍型の頻度が多いとされています。急性～亜急性の筋炎型は発痛や把握痛などの筋肉痛を自覚することが多く、慢性ミオパチー型ではびまん性の筋力低下と筋萎縮が見られます。
- 肺のサルコイドーシスでステロイド治療・漸減中に下肢の筋力低下が起こってきました。ステロイドミオパチーとミオパチー型筋病変との鑑別はどのように行えばよいのでしょうか？
 - 急性型ステロイドミオパチーはまれで、ミオパチー型筋病変と鑑別が問題になるのは慢性型ステロイドミオパチーです。鑑別のためにはステロイド量の変更（30mg以下まで）かフッ素化していない合成ステロイドに変更し変化をみます。ステロイドミオパチーでは、上肢、顔面、嚥下機能障害よりも腰肢帯筋の脱力、筋痛が認められることが多く、CKが正常である点でも鑑別できます。サルコイドミオパチーであれば24

時間尿クレアチン排泄量（mg/日）/24時間尿（クレアチン+クレアチニン排泄量）×100が上昇します（正常では10%以下）。ステロイドミオパチーでは尿中3-メチルヒスチジンが上昇しますし、そのほかLDH1、LDH2が上昇します。筋生検ではtype II筋線維の萎縮、グリコーゲン増加を認めます。

- 腫瘍型のもはどのように対処すればよいのでしょうか？
 - 腫瘍は下肢に出現することが多く、無症状であれば経過観察します。しかし筋痛や神経圧迫所見による筋力低下を認める場合には、ステロイド療法が行われます。

胸郭外リンパ節病変

- サルコイドーシスの表在リンパ節が増大してきたときにはどのように対処すればよいのでしょうか？
 - 経過中にサルコイドリンパ節が増大してくることは稀なことで、著明に増大してきたときには、他疾患とくに悪性リンパ腫などの悪性腫瘍を疑う必要があります。

骨病変

- 骨病変例ではどのような症状をきたしますか？
 - 手指、足趾の痛みを訴えることが多く、ときに関節の腫脹や皮膚の変化も伴います。手指の場合は握手で痛みが増強します（握手徴候）。骨X線写真でレース状骨梁像や嚢胞性変化がみられ、より精密には骨シンチグラムや骨MRIなどが行われます。
- 骨病変の治療はどのように行われますか？
 - 痛みの程度に応じて小用量ないし中等量のステロイドを用いるか鎮痛剤投与を行い、次第に改善していくのを待ちます。

関節病変

○本症で多発性の関節痛を訴える例にはどのように対応すべきでしょうか？

- 関節痛で最も多いのは膝関節痛で通常左右対称性に出現します。まず変形性膝関節症、両膝半月板損傷、両膝前十字靭帯損傷、関節リウマチなどの鑑別が必要です。本症によって関節痛を訴える場合には、本症の関節病変の場合と臓器非特異的症候群としての関節痛とがあります。前者では関節滑膜で肉芽腫の形成があり腫脹や熱感がありますが、後者ではそれらの所見はありません。鎮痛薬で改善しないことが多く、症状に応じて低用量から中等量のステロイド治療を行うことが多いです。

レフグレン症候群

○レフグレン症候群は自然改善が多く NSAIDs で対応すると書かれている書物が多いですが関節痛にステロイド治療は行わないほうがよいのでしょうか。

- 報告をまとめると、レフグレン症候群（BHL、関節痛、結節性紅斑）への経口ステロイド治療は欧米では1割程度ですが、わが国では約6割で行われています。この違いは臨床像によるものか医療環境の違いによるものかははっきりしませんが、いずれも経過は良好でした。強い関節痛や高熱などの全身症状があり QOL に支障をきたす場合には経験的に小用量から中等量の経口ステロイド投与がおこなわれています。

全身症状

○サルコイドーシスの全身症状とはなんですか？

- サルコイドーシスの症状には臓器特異的な症状と臓器非特異的な全身症状とがあります。後者は単に全身症状ともよばれ、疼痛、全身倦怠感、息切れ、発熱、体重減少などがあります。病気の初期にはこの全身症状を訴える患者さんは多く、肉芽腫性炎症の

ためと思われています。病気の改善とともに全身症状も改善することは多いですが、慢性化する場合があります。

○全身症状が慢性化するとどうなりますか？

- 初期の全身症状は短期間で改善することが多いですが、痛みや疲れの症状が改善せず続く例もあります。激しい痛みのためにオピオイドが使われることがありますが、制御は容易ではありません。サ症の活動性がなくなっても強い倦怠感が続く場合には post sarcoidosis chronic fatigue syndrome (PS-CFS) と呼ばれて QOL の低下がみられることは多くあります。有効な治療は乏しいですが、いずれも本症に随伴する症状と認識して対応することが大切です。

カルシウム代謝異常

○サルコイドーシスにおける活性型ビタミン D とカルシウム代謝について教えてください。

- サ症において活性型ビタミン D は類上皮細胞肉芽腫形成の活性化因子、つまり、サ症の活性化因子でもあることがわかっています。肉芽腫内では活性型ビタミン D が産生され、その活性型ビタミン D がさらに肉芽腫形成を促します。いわば自分で自分を勢いづけるようにして病状が進みます。産生された活性型ビタミン D の一部が血流にはいり腸管からのカルシウム吸収を促しますが、それが過剰になると高カルシウム血症を引き起こすわけです。高カルシウム血症がすすむと、自覚症状が無いうちからそれによる腎機能障害がおきますので血液検査では注意が必要です。また、血清カルシウム値が 12～13 mg/dL 以上になると、倦怠感、食欲不振、筋力低下、口渇、多飲、多尿、嘔吐などの症状がでてきます。

○高カルシウム血症はどのように定義されるのでしょうか？

- 高カルシウム血症とは、下記の補正血清カルシウム値が施設基準値を超える場合があります。

補正血清カルシウム値 (mg/dL) = 「補正血清カルシウム値 + (4 - 血清アルブミン値 :g/dL)」

- 高カルシウム尿症とはどのように定義されるのでしょうか？
 - 蓄尿によって1日尿中カルシウム排泄量が200mg/日以上または、4mg/kg/日以上の場合をいいます。
- サ症の治療でステロイドを長期使用するとき、骨粗鬆症の予防薬はどのようにすべきでしょうか？
 - 投与量の多寡にかかわらず、ステロイド治療による骨粗鬆症は必ず起きると考えなければいけません。とくに中高年の女性はリスクが大です。治療開始時も含めて定期的な骨塩量検査により実情を把握します（保険では4か月以上間隔をあけるよう勧告されています）。治療としては、ビスフォスフォネート剤（以下BP剤）が第一選択です。活性型ビタミンD剤は、上記で説明したように病状を悪化させる可能性があるため、避けた方が無難です。低カルシウム血症ならばカルシウム補充も検討します。BP剤開始時には、歯科治療を受ける際にはBP剤を服用していることを必ず歯科医に伝えること、抜歯の際には顎骨壊死を防ぐために前後2～3か月の休薬が必要であることを説明します。まれですが、BP剤長期服用による大腿骨非定型骨折のリスクについても留意が必要です。漫然とBP剤を長期投与せず、随時慎重な判断が必要です。

喫煙

- 喫煙は、サ症の発症や病気の進展に影響を与えますか？
 - 欧米では、サ症患者は喫煙率が低いという疫学調査結果があります。しかし、我が国では決してそうではなく、サ症患者の喫煙率は一般集団と比較し同等あるいはむしろ高いという結果でした。また、喫煙によって呼吸機能が低下し、肺嚢胞の形成、肺感

染症をおこしやすくなる といったことが知られており、患者さんには禁煙をすすめるべきです。

妊娠・出産

- 本症では、出産時に病態が悪化するそうですが、これから妊娠・出産を希望する患者さんの指導はどのように行えばよいのでしょうか？
 - 本症では、一般的に妊娠時に病勢が改善して出産時に悪化することが知られています。出産後約1年間は悪化する可能性があります。悪化することが多い臓器は、肺野、眼、皮膚などで、ときに神経症状の発現・悪化例もあります。しかしほとんどが重大な症状にはならず、自然改善や一時的な低用量ステロイドの介入などでのりこえられますので、一般的に妊娠出産を制限する必要はありません。
- 現在ステロイド薬を服薬中の患者さんが妊娠出産を希望されているときはどのように対処すべきでしょうか。
 - 重症の呼吸器、心臓、神経の病変があるときには妊娠・出産はやめていただくべきでしょう。また、ステロイドはPSLで20mg/日以下であれば妊娠出産は可能とされていますが、一般的には10～5mg/日以下になってからになるように指導します。授乳時にPSL20mg/日以上服用しているようであれば、人工授乳とします。

研究成果の刊行に 関する一覧表

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版地	出版年	ページ
Date H	Acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary resection for lung cancer.	Nakamura H, Aoshiba K, eds.	Idiopathic Pulmonary Fibrosis		2016	249-259
新井 徹、杉本 親寿、井上 義一	気管支鏡検査は特発性間質性肺炎、他のびまん性肺疾患の診断と治療に有用か？	一ノ瀬 正和、井上 義一、舘田 一博、弦間 昭彦	EBM 呼吸器疾患の治療	東京	2016	153-7
千葉 弘文、高橋 弘毅 (分担)	疫学調査で特発性肺線維症は増加しているのか？またその予後はどうなのか？	永井 厚志 監修	EBM 呼吸器疾患の治療	東京	2016	149-152
坂東 政司、萩原 弘一	炎症・線維化 間質性肺炎マーカー		生体の科学		2016	448-449
坂東 政司	ピルフェニドン・ニンテダニブの臨床		最新医学		2016	1335-1342
中屋 孝清、坂東 政司	ANCA 関連血管炎と間質性肺炎		リウマチ科		2016	384-391
坂東 政司	ASCEND 試験と国内外の実地臨床における使用経験		Annual Review 呼吸器		2016	173-180
坂東 政司	びまん性肺疾患 診断へのアプローチ		内科		2016	179-183
Kokuho N, Muro S, Azuma A	Chapter 17: Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema (CPFE): Which Symptom, Fibrosis or Emphysema, Should be Treated Preferentially? Or Should Both Be Treated Simultaneously?、	Nakamura H & Aoshiba K. Springer.	Chronic Obstructive Pulmonary Disease, A Systemic Inflammatory Disease	Germany	2016	313-332
Fujimoto H, Kobayashi T, Azuma A	Idiopathic pulmonary fibrosis: Treatment and Prognosis.		Clinical Medicine Insights, Circulatory, respiratory and pulmonary medicine (CMI_ CRP).Libertas Academica.	Auckland, New Zealand	2016	179-185
渡辺 憲太郎 (分担)	肺 Langerhans 細胞組織球症	杉山 幸比古、門田 淳一、弦間 昭彦	呼吸器疾患 最新の治療 2016-2018	東京	2016	299-301
渡辺 憲太郎 (分担)	“特発性 PPFE”、“特発性上葉優位型肺線維症”、“上葉肺線維症”、“網谷病”は同じと考えてよいのか？どう治療すべきか？(病名の変遷も含めて)	永井 厚志	EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017	東京	2016	140-144
渡辺 憲太郎 (分担)	サルコイドーシスの診断・検査に関する Q&A Q3 サルコイドーシスと鑑別が必要になるのはどのような病気ですか？	杉山 幸比古、山口 哲生、四十坊 典晴	呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド	東京	2016	144-148

著者名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版地	出版年	ページ
Yasushi Horimasu, Noboru Hattori	What are the clinical significances of KL-6, SP-A, SP-D and DLST in DLI?	Prof. Hiroyuki Nakamura, Prof. Kazutetsu Aoshiba, Prof. Masayuki Hanaoka	Drug-Induced Lung Injury	Tokyo	In press	In press
谷口 博之	間質性肺炎の急性増悪	山口 徹、北原 光夫 監修	2016 今日の治療指針	東京	2016	353-354
半田 知宏	サルコイドーシス	日経メディカル開発	ガイドライン外来診療 2016	東京	2016	443-447
上甲 剛	びまん性肺疾患の分類と診断；画像診断		内科		2016	191-198
大西 広志、横山 彰仁	造血幹細胞移植後の呼吸器合併症	杉山 幸比古、門田 淳一、弦間 昭彦	呼吸器疾患最新の治療 2016-2018	東京	2016	348-350
迎 寛	じん肺症	北原 光夫、上野 文昭、越前 宏俊 編	2016 今日の治療指針	東京	2016	360
迎 寛 (分担)	特発性器質化肺炎 (COP)	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・診断と治療の手引き 改訂第3版	東京	2016	78-82
村瀬 享子、岸 一馬 (分担)	IV 呼吸器系の救急治療 7. 化学物質の吸入.	杉山 幸比古、門田 淳一、弦間 昭彦 編	呼吸器疾患最新の治療 2016-2018	東京	2016	169-171
宮本 篤 (分担)	X-a. 特発性肺線維症の治療 X-b. 非特異性間質性肺炎の治療 X-c. 特発性器質化肺炎の治療	喜舎場 朝雄 編	びまん性肺疾患の診かた・治しかた	東京	2016	117-142
福岡 順也	II-4. 間質性肺炎の病理組織総論等.	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	特発性間質性肺炎診断と治療の手引き (改訂第3版).	東京	2016	
福岡 順也	第5章. 病理	日本呼吸器学会ARDS 診療のためのガイドライン第3版作成委員会	ARDS 診療ガイドライン 2016 Part 1.	東京	2016	15-19
西岡 安彦	特発性間質肺炎	福井 次矢、高木 誠、小室 一成	今日の治療指針	東京	2016	355-356
寺崎 泰弘	上気道、肺、胸膜・縦隔	清水 道生	集中講義病理学改訂第2版	東京	2016	180-193
杉野 圭史、本間 栄 (分担)	IPF の今後の治療はどうなるのか? Nintedanib, Pirfenidon, NAC はどのように使うべきか?	永井 厚志 監修	EBM 呼吸器疾患の治療 2016-2017	東京	2016	106-110
杉野 圭史	間質性肺炎	日経メディカル開発	ガイドライン外来診療 2016	東京	2016	378-382
杉野 圭史	閉塞性細気管支炎	福井 次矢、高木 誠、小室 一成	今日の治療指針	東京	2016	345-346
本間 栄	特発性肺線維症	杉山 幸比古、門田 淳一、弦間 昭彦 編	呼吸器疾患最新の治療 2016-2018	東京	2016	p288-292

研究成果の刊行に関する一覧表

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
伊達 洋至	間質性肺炎合併肺癌手術症例のリスク因子	呼吸器内科	29	230-4	2016
井上 義一	IPF（特発性肺線維症）ってどんな病気だろう	日本ベーリンガー IPF 冊子		1-12	2016
井上 義一	解説 比較的稀な肺疾患 肺胞蛋白症	Respiratory Medical Research	4 (2)	59-63	2016
井上 義一	特発性肺線維症に期待される新規治療薬	THE LUNG perspectives	24 (2)	31-37	2016
Taniguchi H, Xu Z, Azuma A, Inoue Y, Li H, Fujimoto T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Kim DS.	Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology		doi: 10.1111/resp.12852.	2016
井上 義一	分類不能型特発性間質性肺炎：分類不能型間質性肺疾患を含めその意義と問題点	Respiratory Medicine 呼吸器内科 Vol.30 No.2	30 (2)	157-160	2016
吾妻 安良太、小倉 高志、井上 義一、谷口 博之	ニンテダニブの処方経験から見たこと	日経メディカル Special Autumn 2016 特別編集版		21-24	2016
Yasuo Kohashi, Toru Arai, Chikatoshi Sugimoto, Kazunobu Tachibana, Masanori Akira, Masanori Kitaichi, Seiji Hayashi, Yoshikazu Inoue	Clinical Impact Emphysema Evaluated by High-Resolution Computed Tomography on Idiopathic Pulmonary Fibrosis Diagnosed by Surgical Lung Biopsy	Respiration	92-No,4	220-228	2016
井上 義一	わが国における肺胞蛋白症の現状 難病対策、患者支援を含めて	日本胸部臨床	75	1217-1225	2016
Takimoto K, Takebayashi H, Miyamoto K, Takuma Y, Inoue Y, Miyamoto S, Okabe T, Okuda T, Kaba H.	Comparison of timing and force control of foot tapping between elderly and young subjects.	J Phys Ther Sci	28 (6)	1909-1915	2016
Campo I, Luisetti M, Griese M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters JC, Nakata K, Van Moorsel CH, Costabel U, Cottin V, Ichiwata T, Inoue Y, Braschi A, Bonizzoni G, Iotti GA, Tinelli C, Rodi G; WLL International Study Group.	A Global Survey on Whole Lung Lavage in Pulmonary Alveolar Proteinosis.	Chest	150 (1)	251-253	2016
Arai T, Kagawa T, Sasaki Y, Sugawara R, Sugimoto C, Tachibana K, Kitaichi M, Akira M, Hayashi S, Inoue Y	Heterogeneity of incidence and outcome of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia.	Respirology	21 (8)	1431-1437	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamada T, Samukawa T, Kumamoto T, Hatanaka K, Tsukuya G, Yamamoto M, Machida K, Watanabe M, Mizuno K, Higashimoto I, Inoue Y, Inoue H	Erratum to: Serum B cell-activating factor (BAFF) level in connective tissue disease associated interstitial lung disease.	BMC Pulm Med	16 (1)	117	2016
Akira M, Inoue Y, Arai T, Sugimoto C, Tokura S, Nakata K, Kitaichi M; Osaka Respiratory Diseases Symposia Group.	Pulmonary fibrosis on high-resolution CT of patients with pulmonary alveolar proteinosis.	AJR Am J Roentgenol	207 (3)	544-551	2016
Campo I, Luisetti M, Griesse M, Trapnell BC, Bonella F, Grutters J, Nakata K, Van Moersel CH, Costabel U, Cottin V, Ichiwata T, Inoue Y, Braschi A, Bonizzoni G, Iotti GA, Tinelli C, Rodi G; WLL International Study Group.	Whole lung lavage therapy for pulmonary alveolar proteinosis: a global survey of current practices and procedures.	Orphanet J Rare Dis	11 (1)	115	2016
Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H.	Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig.	54	327-333	2016
Murata M, Otsuka M, Ashida N, Yamada G, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H.	Surfactant protein D is a useful biomarker for monitoring acute lung injury in rats.	Exp Lung Res.	42	314-321	2016
千葉 弘文、高橋 弘毅	【特発性間質性肺炎の最前線】 特発性間質性肺炎の疫学	呼吸器内科	30	85-89	2016
千葉 弘文、高橋 弘毅	【間質性肺炎 Update】 臨床・分類・疫学 Update	最新医学	71	1272-1277	2016
長谷川 喜弘、高橋 素子、高橋 弘毅	肺サーファクタント蛋白質 SP-D の肺がんに対する新たな役割	Medical Science Digest	42	398-402	2016
有木 茂 (札幌医科大学 医学部医化学講座)、上原 康昭、村田 雅樹、高宮 里奈、長谷川 喜弘、斎藤 充史、千葉 弘文、黒沼 幸治、高橋 素子、高橋 弘毅、黒木 由夫	SP-A および SP-A 由来ペプチドはヒト β -デフェンシン 3 による肥満細胞の遊走を抑制する	分子呼吸器病	20	120-123	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S, Sugiyama Y; Japan Pirfenidone Clinical Study Group.	Clinical experience of long-term use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis	Intern Med	55	443-448	2016
Bando M	Pirfenidone; Clinical trials and clinical practice in patients with IPF	Respir Investig	54	298-304	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamauchi H, Bando M, Baba T, Kataoka K, Yamada Y, Yamamoto H, Miyamoto A, Ikushima S, Johkoh T, Sakai F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Sugiyama Y, Ogura T.	Clinical Course and Changes in High-Resolution Computed Tomography Findings in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Honeycombing.	PLoS One	11	e0166168	2016
Sawata T, Bando M, Nakayama M, Mato N, Yamasawa H, Sugiyama Y.	Influence of Smoking in Interstitial Pneumonia Presenting with a Non-Specific Interstitial Pneumonia Pattern.	Intern Med	55	2939-2944	2016
Sawahata M, Sigiyama Y, Yamasawa H, Miki A, Yamamoto H, Muto S, Yamamoto H, Bando M.	Sarcoidosis during etanercept treatment for rheumatoid arthritis in women with a history of bilateral oophorectomy.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	33	178-181	2016
徳田 皇治、坂東 政司、佐多 将史、吉本 多一郎、武村 民子、杉山 幸比古	禁煙を契機に発症したと考えられた鳥関連過敏性肺炎の1例	日本呼吸器学会雑誌	5	259-263	2016
飯島 裕基、杉山 幸比古、間藤 尚子、山沢 英明、武村 民子、坂東 政司	生検時器質化肺炎像を主体とし8年の経過で急性増悪をきたした fibrotic nonspecific interstitial pneumonia の1剖検例	日本呼吸器学会雑誌	5	18-22	2016
Enomoto N, Chida K, Suda T, Kaida Y, Taniguchi M, Azuma A, Hayashi H, Ogura T, Kitamura H, Yamaguchi O, Ando M, Sato A, Kudo S.	An exploratory trial of intravenous immunoglobulin therapy for idiopathic pulmonary fibrosis: a preliminary multicenter report.	Clin Respir J	10	746-755	2016
Saito Y, Azuma A, Matsuda K, Kamio K, Abe S, Gemma A.	Pirfenidone exerts a suppressive effect on CCL18 expression in U937-derived macrophages partly by inhibiting STAT6 phosphorylation.	Immunopharmacol Immunotoxicol	27	1-8	2016
Kuse N, Abe S, Hayashi H, Kamio K, Saito Y, Usuki J, Azuma A, Kudoh S, Gemma A.	Long-term efficacy of macrolide treatment in idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective analysis.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	33 (3)	242-246.	2016
Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, Mitsudomi T, Yamashita M, Yokouchi H, Okubo K, Okada M, Takenoyama M, Chida M, Tomii K, Matsuura M, Azuma A, Iwasawa T, Kuwano K, Sakai S, Hiroshima K, Fukuoka J, Yoshimura K, Tada H, Nakagawa K, Nakanishi Y; West Japan Oncology Group.	A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study) .	Respir Res	21 (8)	1425-1430	2016
Kubota Y, Asai K, Murai K, Tsukada YT, Hayashi H, Saito Y, Azuma A, Gemma A, Shimizu W.	COPD advances in left ventricular diastolic dysfunction.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	29	649-655	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kokuho N, Terasaki Y, Urushiyama H, Terasaki M, Kunugi S, Morimoto T, Azuma A, Usuda J, Gemma A, Eishi Y, Shimizu A.	Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with pulmonary sarcoidosis: a case report and literature review.	Hum Pathol.	51	57-63	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S, Sugiyama Y; Japan Pirfenidone Clinical Study Group.	Clinical Experience of the Long-term Use of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Intern Med	55 (5)	443-448	2016
Yatagai Y, Hirota T, Sakamoto T, Yamada H, Masuko H, Kaneko Y, Iijima H, Naito T, Noguchi E, Tamari M, Kubo M, Takahashi A, Konno S, Makita H, Nishimura M, Hijikata M, Keicho N, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S, Hizawa N.	Variants near the HLA complex group 22 gene (HCG22) confer increased susceptibility to late-onset asthma in Japanese populations.	J Allergy Clin Immunol	138 (1)	281-283	2016
阿部 信二、吾妻 安良太、猪俣 稔	【間質性肺炎 Update】 臨床 特発性肺線維症急性増悪の診断と治療（解説 / 特集）	最新医学	71 巻 7 号	1343-1349	2016
吾妻 安良太、小倉 高志、西岡 安彦	【間質性肺炎 Update】 抗線維化薬時代の間質性肺炎診療を考える（座談会 / 特集）	最新医学	71 巻 7 号	1235-1248	2016
柏田 建、吾妻 安良太	【呼吸器疾患診療の最新情報】 特発性肺線維症の新規治療薬（解説 / 特集）	日本内科学会雑誌	105 巻 6 号	970-976	2016
藤田 和恵、青木 渉、三上 愛里、野澤 洋祐、眞野 容子、古谷 信彦、斎藤 好信、弦間 昭彦、吾妻 安良太	難治性緑膿菌気道感染症における Clarithromycin 長期投与の緑膿菌への影響に関する検討（原著論文）	The Japanese Journal of Antibiotics	69 巻 Suppl.A	26-31	2016
渥美 健一郎、吾妻 安良太	【膠原病に伴う間質性肺炎】膠原病と薬剤性肺障害（解説 / 特集）	リウマチ科	55 巻 4 号	398-403	2016
林 宏紀、吾妻 安良太	【ここまで進んだ！ びまん性肺疾患の診断と治療】びまん性肺疾患最近の診断・治療の進歩（解説 / 特集）	内科	117 巻 2 号	185-190	2016
猪俣 稔、西岡 安彦、吾妻 安良太	特発性肺線維症における nintedanib（総説）	呼吸と循環	64 巻 1 号	83-88	2016
Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Johkoh T, Sumikawa H, Murakami A, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Hosono Y, Imura Y, Mimori T, Suda T.	Comprehensive assessment of myositis-specific autoantibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease.	Respir Med.	121	91-99	2016
Enomoto Y, Inui N, Yoshimura K, Nishimoto K, Mori K, Kono M, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Iwashita T, Suda T.	Lung cancer development in patients with connective tissue disease-related interstitial lung disease: A retrospective observational study.	Medicine (Baltimore)	95 (50)	e5716	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Mikamo M, Fujisawa T, Oyama Y, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Sumikawa H, Johkoh T, Suda T.	Clinical Significance of Forced Oscillation Technique for Evaluation of Small Airway Disease in Interstitial Lung Diseases.	Lung	194 (6)	975-983	2016
Kono M, Nakamura Y, Yoshimura K, Enomoto Y, Oyama Y, Hozumi H, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Hamada E, Colby TV, Maekawa M, Suda T.	Nonspecific interstitial pneumonia preceding diagnosis of collagen vascular disease.	Respir Med	117	40-47	2016
Yasui H, Yokomura K, Suda T.	A severe case of acute exogenous lipid pneumonia treated with systemic corticosteroid.	Respir Med Case Rep.	17	64-67	2016
Kono M, Nakamura Y, Oyama Y, Mori K, Hozumi H, Karayama M, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Yamada M, Hamada E, Colby TV, Maekawa M, Suda T.	Increased levels of serum Wisteria floribunda agglutinin-positive Mac-2 binding protein in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Med	115	46-52	2016
Enomoto Y, Inui N, Kato T, Baba T, Karayama M, Nakamura Y, Ogura T, Suda T.	Low forced vital capacity predicts cytotoxic chemotherapy-associated acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with lung cancer.	Lung Cancer	96	63-67	2016
Uehara M, Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T.	Impact of angiopoietin-1 and -2 on clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Med	114	18-26	2016
Tanaka Y, Shirai T, Enomoto N, Asada K, Oyama Y, Suda T.	Occupational hypersensitivity pneumonitis in a green tea manufacturer.	Respirol Case Rep	4 (2)	e00152.	2016
Ozawa Y, Akahori D, Koda K, Abe T, Hasegawa H, Matsui T, Tanahashi M, Niwa H, Yamada K, Yokomura K, Suda T.	Distinctive impact of pre-existing interstitial lung disease on the risk of chemotherapy-related lung injury in patients with lung cancer.	Cancer Chemother Pharmacol	77 (5)	1031-8.	2016
Kamiya Y, Toyoshima M, Akiyama N, Suda T	Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema Preceding Lupus Pleuritis.	Intern Med	55 (7)	783-6	2016
Kamiya Y, Toyoshima M, Suda T.	Endobronchial Involvement in Methotrexate-associated Lymphoproliferative Disease.	Am J Respir Crit Care Med	193 (11)	1304-6	2016
Nakamura Y, Suda T	Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Clinical Manifestations.	Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med	9 (Suppl 1)	163-71.	2016
Suda T.	Up-to-Date Information on Rheumatoid Arthritis-Associated Interstitial Lung Disease.	Clin Med Insights Circ Respir Pulm Med	9 (Suppl 1)	155-62.	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hisako Kushima, Kouko hidaka, Hiroshi Ishii, Akira Nakao, Rintaro On, Yoshiaki Kinoshita, Kazuki Nabeshima, Masaki Fujita, Kentaro Watanabe	Two cases of pleuroparenchymalfibroelastosis diagnosed with transbronchial lung biopsy	Respiratory Medicine Case Reports	19	71-73	2016
Yuji Yoshida, Nobuhiko Nagata, Nobuko Tsuruta, Yasuhiko Kitasato, Kentaro Wakamatsu, Michihiro Yoshimi, Hiroshi Ishii, Takako Hirota, Naoki Hamada, Masaki Fujita, Kazuki Nabeshima, Fumiaki Kiyomi, Kentaro Watanabe	Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis	Respiratory Investigation.	54	162-169	2016
Watanabe K	Two different aspects of pleuroparenchymal fibroelastosis: A disease of pulmonary fibrosis, and of the chest wall	Journal of Medical & Surgical Pathology	Volume 1.Issue2.		2016
Ebi N, Tokunaga S, Itoh K, Okamoto I, Edakuni N, Fujii S, Watanabe K, Hayashi S, Maeyama T, Nakanishi Y	Multicenter cooperative observational study of idiopathic pulmonary fibrosis with non-small cell lung cancer	World Journal of Respirology	28;6 (1)	42-48	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S, Sugiyama Y.	Clinical experience of the long-term use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis	Internal Medicine	55	443-448	2016
Yoshiaki Kinoshita, Kentaro Watanabe, Atsuhiko Sakamoto, Kouko Hidaka	Pulmonary langerhans cell histiocytosis-associated pulmonary hypertension showing a drastic improvement following smoking cessation	Internal Medicine	55	491-495	2016
Masaki Fujita, Takemasa Matsumoto, Ryosuke Hirano, Junji Uhicno, Takako Hirota, Etsuro Yamaguchi, Akihito Kubo, Toyoharu Yokoi, Kazuki Nabeshima, Kentaro Watanabe	Adenoid cystic carcinoma of the lung with an EGFR mutation	Internal Medicine	55	1621- 1624	2016
Nakao A, Ishii H, Igata F, Kushima H, Fujita M, Hisano S, Watanabe K.	Disseminated tuberculosis with acute respiratory distress syndrome lacking granuloma formation in the lung	J Infect Chemother	22	638-641	2016
Takada T, Mikami A, Watanabe K, Nakata K, et al.	Efficacy and safety of Long-term sirolimus therapy for Asian Patients with lymphangioleiomyomatosis	Annals of American Thoracic Society	13 (11)		2016
Igata F, uchino j, Watanabe K, et al.	Clinical Features of lung cancer in Japanese patients aged under 50	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	17	3377- 3380	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hirano R, Fujita M, Watanabe K, et al.	Low-dose Epidermal growth factor receptor (EGFR) -tyrosine kinase inhibition of EGFR mutation-positive lung cancer: Therapeutic benefits and associations between dosage, efficacy and body surface area.	Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	17 (2)	786-789	2016
Kinosita Y, Ishii H, Sasaki T, Watanabe K.	Rare pulmonary manifestations of metastatic malignant melanoma	Internal Medicine	55	1675-1676	2016
Fujita M, Matsumoto T, Watanabe K, et al.	Critical role of tumor necrosis factor receptor I in the pathogenesis of pulmonary emphysema	International journal of COPD	11	1705-1712	2016
Matsumoto T, Fujita M, Watanabe K, et al.	Chronic Pseudomonas aeruginosa infection-induced chronic bronchitis and emphysematous changes in CCSP-deficient mice	International Journal of COPD	11	2321-2327	2016
Horimasu Y, Ishikawa N, Iwamoto H, Ohshimo S, Hamada H, Hattori N, Okada M, Arihiro K, Ohtsuki Y, Kohno N.	Clinical and molecular features of rapidly progressive chronic hypersensitivity pneumonitis.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	accepted	accepted	2016
Gao J, Iwamoto H, Koskela J, Alenius H, Hattori N, Kohno N, Laitinen T, Mazur W, Pulkkinen V.	Characterization of sputum biomarkers for asthma-COPD overlap syndrome.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	2457-2465	2016
Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A, Naka T.	Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma.	PLoS One	11	e0162672	2016
Mukaiida K, Hattori N, Iwamoto H, Onari Y, Nishimura Y, Kondoh K, Akita T, Tanaka J, Kohno N.	Mustard gas exposure and mortality among retired workers at a poisonous gas factory in Japan: a 57-year follow-up cohort study.	Occup Environ Med	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016
Omori K, Iwamoto H, Yamane T, Nakashima T, Haruta Y, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N.	Clinically remitted childhood asthma is associated with airflow obstruction in middle-aged adults.	Respirology	Epub ahead of print	Epub ahead of print	2016
Takayama Y, Hattori N, Hamada H, Masuda T, Omori K, Akita S, Iwamoto H, Fujitaka K, Kohno N.	Inhibition of PAI-1 Limits Tumor Angiogenesis Regardless of Angiogenic Stimuli in Malignant Pleural Mesothelioma.	Cancer Res	76	3285-3294	2016
Bonella F, Long X, Ohshimo S, Horimasu Y, Griese M, Guzman J, Kohno N, Costabel U.	MUC1 gene polymorphisms are associated with serum KL-6 levels and pulmonary dysfunction in pulmonary alveolar proteinosis.	Orphanet J Rare Dis	11	48	2016
Omori K, Hattori N, Senoo T, Takayama Y, Masuda T, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N.	Inhibition of Plasminogen Activator Inhibitor-1 Attenuates Transforming Growth Factor- β -Dependent Epithelial Mesenchymal Transition and Differentiation of Fibroblasts to Myofibroblasts.	J PLoS One	11	e0148969	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hamai K, Iwamoto H, Ishikawa N, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Kohno N.	Comparative Study of Circulating MMP-7, CCL18, KL-6, SP-A, and SP-D as Disease Markers of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Disease Markers	2016		2016
Nishimura Y, Iwamoto H, Ishikawa N, Hattori N, Horimasu Y, Ohshimo S, Fujitaka K, Kondo K, Hamada H, Awai K, Kohno N.	Long-term pulmonary complications of chemical weapons exposure in former poison gas factory workers.	Inhalation Toxicology	28	343-348	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S, Sugiyama Y; Japan Pirfenidone Clinical Study Group.	Clinical Experience of the Long-term Use of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Intern Med	55	443-448	2016
Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, Saka H, Kogure Y, Shindo J, Ogasawara T, Kojima E, Hasegawa Y, Yamamoto M, Suzuki R, Ando M, Kondo M, Saito H.	Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed in Advanced EGFR-wild-type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: The Central Japan Lung Study Group Trial 0906.	Anticancer Res	36	1767-1771	2016
Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, Sakamoto K, Kondoh Y, Watanabe N, Kimura T, Kataoka K, Suzuki A, Ito S, Hasegawa Y.	Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study.	BMC Pulm Med	16		2016
Taniguchi H, Kondoh Y.	Acute and subacute idiopathic interstitial pneumonias.	Respirology	21	810-820	2016
Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillat PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldemrijck CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Gooptu B, et al.	Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study.	Lancet Respir Med	4	557-565	2016
Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, et al.	Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report.	Am J Respir Crit Care Med	194	265-275	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki A, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Kimura T, Kataoka K, Ono K, Hashisako M, Fukuoka J.	Lung histopathological pattern in a survivor with rapidly progressive interstitial lung disease and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis.	Respir Med Case Rep	19	5-8	2016
Taniguchi H, Xu Z, Azuma A, Inoue Y, Li H, Fujimoto T, Bailes Z, Schlenker-Herceg R, Kim DS.	Subgroup analysis of Asian patients in the INPULSIS trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	21	1425-1430	2016
Omote N, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Kataoka K, Hasegawa R, Hasegawa Y.	Acute respiratory distress syndrome due to severe pulmonary tuberculosis treated with extracorporeal membrane oxygenation: A case report and review of the literature.	Respir Med Case Rep	19	31-33	2016
Nunomura S, Tanaka T, Nakayama T, Otani K, Ishii H, Tabata K, Kondoh Y, Kataoka K, Johkoh T, Taniguchi H, Fukuoka J.	Pulmonary alveolar proteinosis-like change: A fairly common reaction associated with the severity of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig	54	272-279	2016
Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y.	The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD?	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	543-551	2016
Nakahara Y, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Arizono S, Nishimura K, Sakamoto K, Ito S, Ando M, Hasegawa Y.	Exercise hypoxaemia as a predictor of pulmonary hypertension in COPD patients without severe resting hypoxaemia.	Respirology	22	120-125	2016
Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H.	Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig	54	327-333	2016
Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Uekusa T, Achcar RD, Aswad BI, Bamefleh HS, Capelozzi VL, English JC, Fabro AT, Kataoka K, Hayashi T, Kondoh Y, Taniguchi H, Fukuoka J.	Interobserver agreement of usual interstitial pneumonia diagnosis correlated with patient outcome.	Arch Pathol Lab Med	140	1375-1382	2016
Ichinose M, Taniguchi H, Takizawa A, Grönke L, Loaiza L, Vo β F, Zhao Y, Fukuchi Y.	The efficacy and safety of combined tiotropium and olodaterol via the Respimat inhaler in patients with COPD: results from the Japanese sub-population of the Tonado studies.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis	11	2017-2027	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Sakamoto K, Suzuki A, Furukawa T, Hasegawa Y.	COPD Assessment Test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study.	Respirology		Epub ahead of print	2016
Saka H, Kitagawa C, Ichikawa M, Yamada Y, Saito H, Taniguchi H, Yamamoto M, Shimokata K; Central Japan Lung Study Group.	Phase I trial of TS-1 plus carboplatin in patients with advanced non-small cell lung cancer: A Central Japan Lung Study Group Trial-CJLSG0402.	J Clin Oncol	24		2016
Suzuki A, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Watanabe N, Kimura T, Kataoka K, Yokoyama T, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Soluble thrombomodulin in bronchoalveolar lavage fluid is an independent predictor of severe drug-induced lung injury.	Respirology		Epub ahead of print	2016
Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y, Kondoh Y, Ogura T, Homma S, Fujimoto T, Sakamoto W, Sugiyama Y, Nukiwa T.	Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS randomized trials.	Respirology		Epub ahead of print	2016
谷口 博之	【特発性間質性肺炎の最前線】抗線維化薬の使い方 (Pirfenidone/Nintedanib)	呼吸器内科	30	124-130	2016
鈴木 淳、谷口 博之	【『NPPV (非侵襲的陽圧換気療法) ガイドライン改訂第 2 版』をめぐって】 間質性肺炎に対する NPPV	日本胸部臨床	75	600-606	2016
谷口 博之、木村 智樹	【肺高血圧症 - 初期診断・治療・管理のすべて】 難治性肺高血圧症に対する最新内科治療とその限界 肺疾患関連肺高血圧症の考え方と薬物療法の可能性	内科	117	461-464	2016
谷口 博之	治療の進歩 Nintedanib 国際共同試験結果	Annual Review 呼吸器	2016	181-189	2016
近藤 康博、渡邊 文子、谷口 博之	【ここまで進んだ！ びまん性肺疾患の診断と治療】 特発性間質性肺炎の分類と診断・治療 間質性肺炎に対する呼吸リハビリテーション	内科	117	243-247	2016
谷口 博之	【ここまで進んだ！ びまん性肺疾患の診断と治療】 特発性間質性肺炎の分類と診断・治療 慢性期治療 (IPF)	内科	117	221-228	2016
Azuma M, Murase K, Tachikawa R, Hamada S, Matsumoto T, Minami T, Inouchi M, Tanizawa K, Handa T, Oga T, Mishima M, Chin K.	Relationship between obstructive sleep apnea and endogenous carbon monoxide.	J Appl Physiol (1985)		In press	2016
Date H, Aoyama A, Hijiya K, Motoyama H, Handa T, Kinoshita H, Baba S, Mizota T, Minakata K, Chen-Yoshikawa TF.	Outcomes of various transplant procedures (single, sparing, inverted) in living-donor lobar lung transplantation.	J Thorac Cardiovasc Surg.		In press	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Handa T, Watanabe K, Tanizawa K, Oga T, Aihara K, Ikezoe K, Sokai A, Nakatsuka Y, Hirai T, Nagai S, Chin K, Horiuchi H, Mishima M.	Platelet aggregability in patients with interstitial pneumonias.	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.	33	143-150	2016
Nobashi T, Kubo T, Nakamoto Y, Handa T, Koyasu S, Ishimori T, Mishima M, Togashi K.	FDG uptake in less affected lung field provides prognostic stratification in patients with interstitial lung disease.	J Nucl Med.	57	1899-1904.	2016
Nobashi T, Nakamoto Y, Kubo T, Ishimori T, Handa T, Tanizawa K, Sano K, Mishima M, Togashi K.	The utility of PET/CT with ⁶⁸ Ga-DOTATOC in sarcoidosis: comparison with ⁶⁷ Ga-scintigraphy.	Ann Nucl Med.	30	544-52	2016
Ikezoe K, Oga T, Honda T, Hara-Chikuma M, Ma X, Tsuruyama T, Uno K, Fuchikami J, Tanizawa K, Handa T, Taguchi Y, Verkman AS, Narumiya S, Mishima M, Chin K.	Aquaporin-3 potentiates allergic airway inflammation in ovalbumin-induced murine asthma.	Sci Rep.	6		2016
Sokai A, Handa T, Chen F, Tanizawa K, Aoyama A, Kubo T, Ikezoe K, Nakatsuka Y, Oguma T, Hirai T, Nagai S, Chin K, Date H, Mishima M.	Serial perfusion in native lungs in patients with idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung diseases after single lung transplantation.	Clin Transplant.	30	407-14.	2016
Waseda Y, Johkoh T, Egashira R, Sumikawa H, Saeki K, Watanabe S, Matsunuma R, Takato H, Ichikawa Y, Hamaguchi Y, Shiraki A, Yasui M, Prosch H, Herold C, Kasahara K	Antisynthetase syndrome: Computed tomography findings of adult patients with antibodies to aminoacyl-tRNA synthetases.	EJR	85	1421-1426	2016
Mikamo M, Fujisawa T, Oyama Y, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Sumikawa H, Johkoh T, Suda T.	Clinical significance of forced oscillation technique for evaluation of small airway disease in interstitial lung diseases	Lung	194	975-983	2016
Hozumi H, Enomoto N, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Sumikawa H, Johkoh T, Nakashima R, Mimori T, Suda T	Prognostic significance of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibodies in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung disease: a retrospective case control study.	Respir Med	121	91-99	2016
Yamauchi H, Bando M, Baba T, Kataoka K, Yamada Y, Yamamoto H, Miyamoto A, Ikushima S, Johkoh T, Sakai F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Sugiyama Y, Ogura T	Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing.	PLoS One	11	e0166168	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Walsch SF, Desai SR, Poleti V, Piciucchi S, Dubini A, Nunes Hm Valeyre D, Briet PY, Kambaucher M, Morais A, Pereila JM, Moura CPS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenrijk CA, Bendstnupt E, Rasmussen F, Madsen LB, Gooptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM.	Multicenter evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study.	Lancet Respiratory	4	557-565	2016
Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Juergen Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, Hansell DM, Johkoh T, Kaminski N, Kim DS, Kolb M, Lynch DA, Myers JL, Raghu G, Richeldi L, Taniguchi H, Martinez FJ.	Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. An international working group report	Am J Respir Crit Care Med	194	265-275	2016
Nunomura S, Tanala T, Nakayama T, Otani K, Isii H, Tabata K, Kondo Y, Katanoka K, Jokoh T, Taniguchi H, Fukuoka J	Pulmonary alveolar proteinosis-like change: A fairly common reaction associated with the severity of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig	54	272-279	2016
Ichikawa A, Matsumura Y, Ohnishi H, Kataoka H, Ogura K, Yokoyama A, Sugiura T.	Identification of electrocardiographic values that indicate chronic obstructive pulmonary disease.	Heart Lung.	45	359-362	2016
Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A, Naka T	Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma	PLoS One	11	e0162672	2016
Omori K, Iwamoto H, Yamane T, Nakashima T, Haruta Y, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N	Clinically remitted childhood asthma is associated with airflow obstruction in middle-aged adults	Respirology	22	86-92	2017
Hanania NA, Korenblat P, Chapman KR, Bateman ED, Kopecky P, Paggiaro P, Yokoyama A, Olsson J, Gray S, Holweg CT, Eisner M, Asare C, Fischer SK, Peng K, Putnam WS, Matthews JG	Efficacy of nasal continuous positive airway pressure in tracheobronchomalacia	Lancet Respir Med	4	781-796	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kubota T, Okano Y, Sakai M, Takaoka M, Tsukuda T, Anabuki K, Kawase S, Miyamoto S, Ohnishi H, Hatakeyama N, Machida H, Urata T, Yamamoto A, Ogushi F, Yokoyama A	Carboplatin plus Weekly Paclitaxel with Bevacizumab for First-line Treatment of Non-small Cell Lung Cancer	Anticancer Res	36	307-312	2016
横山 彰仁	【アレルギー疾患のすべて】アレルギー疾患各論 成人喘息 重症喘息	日本医師会雑誌	145	140-141	2016
横山 彰仁	COPD（慢性閉塞性肺疾患）	日本老年医学会雑誌	53	67	2016
横山 彰仁	【COPD 治療薬のエビデンスレビュー -pros./cons. の観点から-】ICS/LABA 配合剤	吸入療法	8	51-58	2016
横山 彰仁	【COPD update- 最新の診断・治療動向 -】 COPD の発症因子と増悪因子 体重減少	日本臨床	74	752-756	2016
河瀬 成穂、横山 彰仁	ガイドラインのエッセンス（第2回） 喘息予防・管理ガイドライン 2015 診断・治療のエッセンス	Respiratory Medical Research	145 巻特別	136-139	2016
Oda K, Yatera K, Izumi H, Ishimoto H, Yamada S, Nakao H, Hanaka T, Ogoshi T, Noguchi S, Mukae H	Profibrotic role of WNT10A via TGF- β signaling in idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Res	9	17	2016
Oda K, Yatera K, Fujino Y, Ishimoto H, Nakao H, Hanaka T, Ogoshi T, Kido T, Fushimi K, Matsuda S, Mukae H	Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan	BMC Pulm Med	16	91	2016
Noguchi S, Yatera K, Jinbo M, Yamada S, Shimabukuro I, Yamasaki K, Kido T, Ishimoto H, Yoshii C, Mukae H	IgG4-related lung disease associated with autoimmune hemolytic anemia: A case report and a literature review	Intern Med	55	2463-2467	2016
Kido T, Muramatsu K, Yatera K, Asakawa T, Otsubo H, Kubo T, Fujino Y, Matduda S, Mayumi T, Mukae H	Efficacy of early sivelestat administration on acute lung injury and acute respiratory distress syndrome	Respirology (in press)			2016
石本 裕士、矢寺 和博、花香 哲也、小田 桂士、河本 定洋、迎 寛	清心蓮子飲による薬剤性肺障害の1例	日本胸部臨床	75	428-432	2016
畑 亮輔、山崎 啓、白石 朝子、川波 敏則、石本 裕士、矢寺 和博、迎 寛	気管支鏡を用いた区域洗浄が非洗浄領域にも有効であった自己免疫性肺胞蛋白症の一例	気管支学	38	291-295	2016
城戸 貴志、石本 裕士、小田 桂士、矢寺 和博、迎 寛、森本 泰夫	びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討	厚生労働科学研究委託事業 難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成27年度 研究報告書		125-128	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
小田 桂士、迎 寛	呼吸器疾患における慢性炎症を考える 特発性肺線維症に対する薬物治療	呼吸と循環	64	169-172	2016
城戸 貴志	【間質性肺炎 Update】 診断の進め方 Update.	最新医学	71	1278-1282	2016
城戸 貴志、石本 裕士、 生越 貴明、川波 由紀子、 小田 桂士、西田 千夏、 山崎 啓、矢寺 和博、 迎 寛	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運動不全症の 2 例.	Therapic research	37	567-568	2016
Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, Yura H, Harada T, Nakashima S, Hara A, Oda K, Ishimoto H, Yatera K, Ishimatsu Y, Obase Y, Kohno S, Mukae H	Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Res	17	79	2016
Hanada M, Sakamoto N, Ishimatsu Y, Kakugawa T, Obase Y, Kozu R, Senju H, Izumikawa K, Mukae H, Kohno S	Effect of long-term treatment with corticosteroids on skeletal muscle strength, functional exercise capacity and health status in patients with interstitial lung disease	Respirology	21	1088-1093	2016
Oda K, Yatera K, Izumi H, Ishimoto H, Yamada S, Nakao H, Hanaka T, Ogoshi T, Noguchi S, Mukae H	Profibrotic role of WNT10A via TGF- β signaling in idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Res	9	17	2016
Oda K, Yatera K, Fujino Y, Ishimoto H, Nakao H, Hanaka T, Ogoshi T, Kido T, Fushimi K, Matsuda S, Mukae H	Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan	BMC Pulm Med	16	91	2016
Noguchi S, Yatera K, Jinbo M, Yamada S, Shimabukuro I, Yamasaki K, Kido T, Ishimoto H, Yoshii C, Mukae H	IgG4-related lung disease associated with autoimmune hemolytic anemia: A case report and a literature review	Intern Med	55	2463-2467	2016
石本 裕士、矢寺 和博、 花香 哲也、小田 桂士、 河本 定洋、迎 寛	清心蓮子飲による薬剤性肺障害の 1 例	日本胸部臨床	75	428-432	2016
畑 亮輔、山崎 啓、 白石 朝子、川波 敏則、 石本 裕士、矢寺 和博、 迎 寛	気管支鏡を用いた区域洗浄が非洗浄領域にも有効であった自己免疫性肺胞蛋白症の一例	気管支学	38	291-295	2016
城戸 貴志、石本 裕士、 小田 桂士、矢寺 和博、 迎 寛、森本 泰夫	びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討	厚生労働科学研究委託事業 難治性疾患実用化研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 27 年度 研究報告書		125-128	2016
角川 智之、迎 寛	急性増悪の考え方と課題	呼吸器内科	30	141-145	2016
小田 桂士、迎 寛	特発性肺線維症に対する薬物治療 呼吸器疾患における慢性炎症を考える	呼吸と循環	64	169-172	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
角川 智之、迎 寛	シェーグレン症候群の気管支肺病変 シェーグレン症候群の最近の知見	リウマチ科	55	482-487	2016
Yoshii SR, Kuma A, Akashi T, Hara T, Yamamoto A, Kurikawa Y, Itakura E, Tsukamoto S, Shitara H, Eishi Y, Mizushima N	Systemic Analysis of Atg5-Null Mice Rescued from Neonatal Lethality by Transgenic ATG5 Expression in Neurons	Dev Cell	39	116-130	2016
Sanjo N, Kina S, Shishido-Hara Y, Nose Y, Ishibashi S, Fukuda T, Maehara T, Eishi Y, Mizusawa H, Yokota T	Progressive Multifocal Leukoencephalopathy with Balanced CD4/CD8 T-Cell Infiltration and Good Response to Mefloquine Treatment	Intern Med	55	1631-1635	2016
Okamoto R, Negi M, Tomii S, Eishi Y, Watanabe M	Diagnosis and treatment of microscopic colitis	Clin J Gastroenterol	9	169-174	2016
Nakamura T, Furukawa A, Uchida K, Ogawa T, Tamura T, Sakonishi D, Wada Y, Suzuki Y, Ishige Y, Minami J, Akashi T, Eishi Y	Autophagy Induced by Intracellular Infection of Propionibacterium acnes	PLoS One	11	e0156298	2016
Kokuho N, Terasaki Y, Urushiyama H, Terasaki M, Kunugi S, Morimoto T, Azuma A, Usuda J, Gemma A, Eishi Y, Shimizu A	Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with pulmonary sarcoidosis: a case report and literature review	Hum Pathol	51	57-63	2016
Asakawa M, Yoshimoto T, Ota M, Numasawa M, Sasahara Y, Takeuchi T, Nakano Y, Oohara N, Murakami M, Bouchi R, Minami I, Tsuchiya K, Hashimoto K, Izumiyama H, Kawamura N, Kihara K, Negi M, Akashi T, Eishi Y, Sasano H, Ogawa Y	A Case of Cushing's Syndrome with Multiple Adrenocortical Adenomas Composed of Compact Cells and Clear Cells	Endocr Pathol	27	136-141	2016
Hayashi R, Tsuchiya K, Fukushima K, Horita N, Hibiya S, Kitagaki K, Negi M, Itoh E, Akashi T, Eishi Y, Okada E, Araki A, Ohtsuka K, Fukuda S, Ohno H, Okamoto R, Nakamura T, Tanaka S, Chayama K, Watanabe M	Reduced Human α -defensin 6 in Noninflamed Jejunal Tissue of Patients with Crohn's Disease	Inflamm Bowel Dis	22	1119-1128	2016
Katsuta E, Kudo A, Akashi T, Mitsunori Y, Matsumura S, Aihara A, Ban D, Ochiai T, Tanaka S, Eishi Y, Tanabe M	Macroscopic morphology for estimation of malignant potential in pancreatic neuroendocrine neoplasm	J Cancer Res Clin Oncol	142	1299-1306	2016
Konta A, Ozaki K, Sakata Y, Takahashi A, Morizono T, Suna S, Onouchi Y, Tsunoda T, Kubo M, Komuro I, Eishi Y, Tanaka T	A functional SNP in FLT1 increases risk of coronary artery disease in a Japanese population.	J Hum Genet	61	435-441	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Yamada I, Hikishima K, Miyasaka N, Kato K, Ito E, Kojima K, Kawano T, Kobayashi D, Eishi Y, Okano H	q-space MR imaging of gastric carcinoma ex vivo: Correlation with histopathologic findings.	Magn Reson Med	76	602-612	2016
Suguru Sato, Yoshinori Tanino, Kenichi Misa, Naoko Fukuhara, Takefumi Nikaido, Manabu Uematsu, Xintao Wang, Takashi Ishida, Mitsuru Munakata	Identification of clinical phenotypes in idiopathic interstitial pneumonia with pulmonary emphysema	Intern Med	55 (12)	1529-35	2016
Naoko Fukuhara, Motoko Tachihara, Yoshinori Tanino, Junpei Saito, Suguru Sato, Takefumi Nikaido, Kenichi Misa, Atsuro Fukuhara, Xintao Wang, Takashi Ishida, Tetsuo Onami, Mitsuru Munakata	Cholesteryl Palmitate Crystals in Bronchoalveolar Lavage Fluid Smear as a Possible Prognostic Biomarker for Chronic Interstitial Pneumonia: A Preliminary Study	Respir Investig	54 (2)	109-15	2016
Yoshinori Tanino, Kenichi Misa, Naoko Fukuhara, Takefumi Nikaido, Suguru Sato, Atsuro Fukuhara, Manabu Uematsu, Kenichiro Hirai, Hiroyuki Minemura, Hiroshi Yokouchi, Kenya Kanazawa, Mitsuru Munakata	Increase in Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis after the 2011 Fukushima Disaster	Allergol Int	65 (3)	332-3	2016
Naoko Fukuhara, Yoshinori Tanino, Suguru Sato, Takefumi Nikaido, Kenichi Misa, Atsuro Fukuhara, Manabu Uematsu, Kenichiro Hirai, Hiroyuki Minemura, Hiroshi Yokouchi, Kenya Kanazawa, Mitsuru Munakata	High incidence of ANCA-Positive Interstitial Pneumonia after the 2011 Fukushima Disaster	Allergol Int	65 (1)	115-7	2016
吾妻 啓佑、谷野 功典、 福原 奈緒子、佐藤 佑樹、 鈴木 康仁、植松 学、 二階堂 雄文、福原 敦朗、 横 内浩、金沢 賢也、 棟方 充	N-アセチルシステイン吸入開始後に増悪した特発性肺線維症の一例	気管支学	38 (2)	90-5	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
二階堂 雄文、谷野 功典、 王 新涛、佐藤 俊、 美佐 健一、福原 奈緒子、 佐藤 佑樹、福原 敦朗、 植松 学、鈴木 康仁、 谷野 美智枝、遠藤 雄一、 土屋 昇介、河村 伊久雄、 小嶋 哲人、棟方 充	細菌性肺炎におけるプロテオグリ カン syndecan-4 の役割	分子呼吸器病学	20 (1)	124-26	2016
松崎 陽平、池田 一成、 谷野 功典、王 新涛、 棟方 充	早産児と正期産児の血清 syndecan-4 の比較検討	分子呼吸器病学	20 (1)	127-31	2016
Takeyasu M, Miyamoto A, Kato D, Takahashi Y, Ogawa K, Murase K, Mochizuki S, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Morokawa N, Kishi K	Continuous intravenous morphine infusion for severe dyspnea in Terminally III interstitial pneumonia patients.	Intern Med	55	725-729	2016
Takahashi Y, Uruga H, Fujii T, Mochizuki S, Hanada S, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Kurosaki A, Kishi K	Antemortem diagnosis of pulmonary tumor thrombotic microangiopathy in a patient with recurrent breast cancer: a case report.	BMC Cancer	16	666	2016
Miyamoto A, Morokawa N, Takahashi Y, Ogawa K, Takeyasu M, Murase K, Hanada S, Uruga H, Mochizuki S, Takaya H, Kurosaki A, Kishi K	Marked improvement with pirfenidone in a patient with idiopathic pulmonary fibrosis.	Intern Med	55 (6)	657-661	2016
Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Kishi K, Homma S	HRCT features of surgically resected invasive mucinous adenocarcinoma associated with interstitial pneumonia doi: 10.1111/resp.12947	Respirology		doi: 10.1111/ resp.12947	2016
小林 慧悟、諸川 納早、 村瀬 享子、花田 豪郎、 高谷 久史、岸 一馬	中枢神経系転移をきたしたクリゾ チニブ耐性 ALK 陽性肺癌にアレク チニブが臨床的に有効であった 4 例	日本呼吸器学会誌	5 (4)	184-188	2016
藤井 丈士、宮本 篤、 黒崎 敦子、岸 一馬	膠原病における間質性肺炎の病理	リウマチ科	55 (4)	353-363	2016
小川 和雅、岸 一馬	間質性肺炎の合併症：肺がん・肺 高血圧症	内科	117 (2)	239-242	2016
岸 一馬、高橋 由以	これからの実地医家のための診断 とストラテジー 合併症のコント ロール 間質性肺炎合併肺癌に対 する治療戦略	Medical Practice	33 (2)	235-237	2016
小川 和雅、岸 一馬	特集 COPD update II. COPD の発 症因子と増悪因子 2. 大気汚染	日本臨床	74 (5)	743-746	2016
岸 一馬	間質性肺炎 (IP) 合併肺癌の薬物 治療 患者の全身状態と IP の種類 や重症度などを評価した上で適切 な治療を施行 (Q&A) .	日本医事新報	4819	56	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Hanada S, Iwata S, Kishi K, Morozumi M, Chiba N, Wajima T, Takata M, Ubukata K, The Invasive Pneumococcal Disease Surveillance Group	Host factors and biomarkers associated with poor outcomes in adults with invasive pneumococcal disease.	Plos One	11	e0147877	2016
Yoshii Y, Shimizu K, Morozumi M, Chiba N, Ubukata K, Uruga H, Hanada S, Wakui H, Ito S, Takasaka N,, Minagawa S, Kojima J, Numata T, Hara H, Kawaishi M, Saito K, Araya J, Kaneko Y, Nakayama K, Kishi K, Kuwano K	Identification of pathogens by comprehends real-time PCR versus conventional methods in community-acquired pneumonia in Japanese adults.	Infect Dis	22	1-7	2016
Yamane Y, Shiono A, Ishii Y, Isobe K, Miyauchi E, Kishi K, Nishino M, Sugawara S, Ko Ryo, Koyama N, Yabuki Y, Kobayashi K	Treatments and outcomes of advanced/recurrent non-small cell lung cancer harboring the EGFR T790M mutation: a retrospective observantional study of 141 patients in Japan	Jpn J Clin Oncol	46	1135-42	2016
Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Uekusa T, Achcar RD, Aswad BI, Bamefleh HS, Capelozzi VL, English JC, Fabro AT, Kataoka K, Hayashi T, Kondoh	Interobserver Agreement of Usual Interstitial Pneumonia Diagnosis Correlated With Patient Outcome.	Arch Pathol Lab Med.	140	1375-1382	2016
Takaki M, Tanaka T, Komohara Y, Tsuchihashi Y, Mori D, Hayashi K, Fukuoka J, et al.	Recurrence of pulmonary alveolar proteinosis after bilateral lung transplantation in a patient with a nonsense mutation in CSF2RB.	Respir Med Case Rep	19	89-93	2016
Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, Katakami N, Sakamoto K, Yamashita Y, Okami J, Mitsudomi T, Yamashita M, Yokouchi H, Okubo K, Okada M, Takenoyama M, Chida M, Tomii K, Matsuura M, Azuma A, Iwasawa T, Kuwano K, Sakai S, Hiroshima K, Fukuoka J, et al.	A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study) .	Respir Res.	17	90	2016
Otani H, Tanaka T, Murata K, Fukuoka J, et al.	Smoking-related interstitial fibrosis combined with pulmonary emphysema: computed tomography-pathologic correlative study using lobectomy specimens.	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	11	1521-32	2016
Nunomura S, Tanaka T, Nakayama T, Otani K, Ishii H, Tabata K, Kondoh Y, Kataoka K, Johkoh T, Taniguchi H, Fukuoka J.	Pulmonary alveolar proteinosis-like change: A fairly common reaction associated with the severity of idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Investig.	54	272-9	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Suzuki A, Kondoh Y, Taniguchi H, Tabata K, Kimura T, Kataoka K, Ono K, Hashisako M, Fukuoka J.	Lung histopathological pattern in a survivor with rapidly progressive interstitial lung disease and anti-melanoma differentiation-associated gene 5 antibody-positive clinically amyopathic dermatomyositis.	Respir Med Case Rep.	19	5-8	2016
Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, Behr J, Brown KK, Cottin V, Flaherty KR, Fukuoka J, et al.	Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report.	Am J Respir Crit Care Med.	194	265-75	2016
Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenrijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Goptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, et al.	Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study.	Lancet Respir Med.	4	557-65	2016
新田 哲久、田中 伴典、園田 明永、大谷 秀司、永谷 幸裕、村田 喜代史、高橋 雅士、福岡 順也	【膠原病と類縁疾患の肺病変】 膠原病による気道疾患	画像診断	36	754-766	2016
Sato S, Hanibuchi M, Takahashi M, Fukuda Y, Morizumi S, Toyoda Y, Goto H, Nishioka Y	A patient with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis showing sustained pulmonary function due to treatment with pirfenidone	Intern Med	55 (5)	497-501	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S, Sugiyama Y; Japan Pirfenidone Clinical Study Group	Clinical Experience of the Long-term Use of Pirfenidone for Idiopathic Pulmonary Fibrosis	Intern Med	55 (5)	443-448	2016
Toyoda Y, Hanibuchi M, Kishi J, Kawano H, Morizumi S, Sato S, Kondo M, Takikura T, Tezuka T, Goto H, Nishioka Y	Clinical features and outcome of acute exacerbation of interstitial pneumonia associated with connective tissue disease	J Med Invest	63 (3,4)	294-299	2016
Kakiuchi S, Hanibuchi M, Tezuka T, Saijo A, Otsuka K, Sakaguchi S, Toyoda Y, Goto H, Kawano H, Azuma M, Ogushi F, Nishioka Y	Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1	Respir Investig		in press	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Saijo A, Hanibuchi M, Goto H, Toyoda Y, Tezuka T, Nishioka Y	An analysis of the clinical features of lung cancer in patients with connective tissue diseases	Respir Investig		in press	2016
後東 久嗣、青野 純典、三橋 惇志、西岡 安彦	慢性炎症と fibrocyte	呼吸と循環	64 (2)	149-155	2016
西岡 安彦、佐藤 正大	ニンテダニブ	分子呼吸器病	20 (1)	100-102	2016
後東 久嗣、三橋 敦志、西岡 安彦	線維細胞がかかわる血管新生阻害薬に対する獲得耐性メカニズム	分子呼吸器病	20 (1)	111-114	2016
河野 弘、西岡 安彦	膠原病における肺病変へのアプローチ	リウマチ科	55 (4)	345-352	2016
西岡 安彦	間質性肺炎 Update 序論	最新医学	71 (7)	1233-1234	2016
吾妻 安良太、小倉 高志、西岡 安彦	間質性肺炎 Update 座談会 抗線維化薬時代の間質性肺炎診療を考える	最新医学	71 (7)	1235-1248	2016
岡崎 弘泰、西岡 安彦	加齢と肺線維化	THE LUNG perspectives	24 (3)	50-54	2016
Takahashi K, Taniguchi H, Ando M, Sakamoto K, Kondoh Y, Watanabe N, Kimura T, Kataoka K, Suzuki A, Ito S, Hasegawa Y.	C Mean pulmonary arterial pressure as a prognostic indicator in connective tissue disease associated with interstitial lung disease: a retrospective cohort study.	BMC Pulm Med.	16	55	2016
Morishita-Katsu M, Nishimura K, Taniguchi H, Kimura T, Kondoh Y, Kataoka K, Ogawa T, Watanabe F, Arizono S, Nishiyama O, Nakayasu K, Imaizumi K, Hasegawa Y.	The COPD assessment test and St George's Respiratory Questionnaire: are they equivalent in subjects with COPD?	Int J Chron Obstruct Pulmon Dis.	11	1543-51	2016
Omote N, Kondoh Y, Taniguchi H, Kimura T, Kataoka K, Hasegawa R, Hasegawa Y.	Acute respiratory distress syndrome due to severe pulmonary tuberculosis treated with extracorporeal membrane oxygenation: A case report and review of the literature.	Respir Med Case Rep.	19	31-3	2016
Hashimoto N, Iwano S, Kawaguchi K, Fukui T, Fukumoto K, Nakamura S, Mori S, Sakamoto K, Wakai K, Yokoi K, Hasegawa Y.	Impact of Thin-Section Computed Tomography-Determined Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema on Outcomes Among Patients With Resected Lung Cancer.	Ann Thorac Surg	102	440-7	2016
Matsuzaki A, Hashimoto N, Okachi S, Taniguchi T, Kawaguchi K, Fukui T, Wakai K, Yokoi K, Hasegawa Y.	Clinical impact of the lower limit of normal of FEV1/FVC on survival in lung cancer patients undergoing thoracic surgery.	Respir Investig	54	184-92	2016
Mukoyama N, Yoshimi A, Goto A, Kotani H, Ishikawa K, Miyazaki N, Miyazaki M, Yamada K, Kikkawa F, Hasegawa Y, Ozaki N, Noda Y.	An Analysis of Behavioral and Genetic Risk Factors for Chemotherapy-Induced Nausea and Vomiting in Japanese Subjects.	Biol Pharm Bull.	39	1852-1858	2016
Adachi T, Ichikawa K, Inagaki T, Moriyama M, Nakagawa T, Ogawa K, Hasegawa Y, Yagi T.	Molecular typing and genetic characterization of Mycobacterium avium subsp. hominissuis isolates from humans and swine in Japan.	J Med Microbiol.	65	1289-1295	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Sato K, Sato N, Xu B, Nakamura Y, Nagaya T, Choyke PL, Hasegawa Y, Kobayashi H.	Spatially selective depletion of tumor-associated regulatory T cells with near-infrared photoimmunotherapy.	Sci Transl Med.	8	352ra110	2016
Nogimori K, Hori T, Kawaguchi K, Fukui T, Mii S, Nakada H, Matsumoto Y, Yamauchi Y, Takahashi M, Furukawa K, Tetsuya O, Yokoi K, Hasegawa Y, Furukawa K.	Increased expression levels of ppGalNAc-T13 in lung cancers: Significance in the prognostic diagnosis.	Int J Oncol.	49	1369-76	2016
Goto A, Kotani H, Miyazaki M, Yamada K, Ishikawa K, Shimoyama Y, Niwa T, Hasegawa Y, Noda Y.	Genotype frequencies for polymorphisms related to chemotherapy-induced nausea and vomiting in a Japanese population.	J Pharm Health Care Sci.	2	16	2016
Okachi S, Imai N, Imaizumi K, Iwano S, Ando M, Hase T, Aso H, Morise M, Wakahara K, Ito S, Hashimoto N, Sato M, Kondo M, Hasegawa Y.	Factors Affecting the Diagnostic Yield of Transbronchial Biopsy Using Endobronchial Ultrasonography with a Guide Sheath in Peripheral Lung Cancer.	Intern Med	55	1705-12	2016
Kato T, Morise M, Ando M, Kojima E, Ogasawara T, Suzuki R, Shindoh J, Matsumoto M, Sugino Y, Ogawa M, Nozaki Y, Hase T, Kondo M, Saito H, Hasegawa Y.	Can we predict the development of serious adverse events (SAEs) and early treatment termination in elderly non-small cell lung cancer (NSCLC) patients receiving platinum-based chemotherapy?	J Cancer Res Clin Oncol.	142	1629-40	2016
Sugishita M, Imai T, Kikumori T, Mitsuma A, Shimokata T, Shibata T, Morita S, Inada-Inoue M, Sawaki M, Hasegawa Y, Ando Y.	Pharmacogenetic association between GSTP1 genetic polymorphism and febrile neutropenia in Japanese patients with early breast cancer.	Breast Cancer.	23	195-201	2016
Maeda M, Hasegawa H, Sugiyama M, Hyodo T, Ito S, Chen D, Asano E, Masuda A, Hasegawa Y, Hamaguchi M, Senga T.	Arginine methylation of ubiquitin-associated protein 2-like is required for the accurate distribution of chromosomes.	FASEB J	30	312-23	2016
Hayashi H, Mitsui C, Nakatani E, Fukutomi Y, Kajiwara K, Watai K, Sekiya K, Tsuburai T, Akiyama K, Hasegawa Y, Taniguchi M.	Omalizumab reduces cysteinyl leukotriene and $9\alpha, 11\beta$ -prostaglandin F ₂ overproduction in aspirin-exacerbated respiratory disease.	J Allergy Clin Immunol.	137	1585-1587	2016
Kimura T, Taniguchi H, Watanabe N, Saka H, Kogure Y, Shindo J, Ogasawara T, Kojima E, Hasegawa Y, Yamamoto M, Suzuki R, Ando M, Kondo M, Saito H.	Phase II Study of Carboplatin and Pemetrexed in Advanced EGFR-wild-type Non-squamous Non-small Cell Lung Cancer: The Central Japan Lung Study Group Trial 0906.	Anticancer Res.	36	1767-71	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Kohnoh T, Hashimoto N, Ando A, Sakamoto K, Miyazaki S, Aoyama D, Kusunose M, Kimura M, Omote N, Imaizumi K, Kawabe T, Hasegawa Y.	Hypoxia-induced modulation of PTEN activity and EMT phenotypes in lung cancers.	Cancer Cell Int.	16	33	2016
Urushiyama H, Terasaki Y, Nagasaka S, Kokuho N, Terasaki M, Kunugi S, Mikami Y, Noguchi S, Horie M, Nagahama K, Yamauchi Y, Shimizu A, Nagase T	Role of canstatin in early fibrotic lesions of idiopathic interstitial pneumonias and migration of lung fibroblasts	Int J Clin Exp Pathol	9	12714-12722	2016
Kokuho N, Terasaki Y, Kunugi S, Onda N, Urushiyama H, Terasaki M, Hino M, Gemma A, Hatori T, Shimizu A	Localized Pulmonary Crystal-storing Histiocytosis Complicating Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Presenting with Multiple Mass Lesions	Hum Pathol in press			2016
Yamauchi H, Bando M, Terasaki Y, Ogura T	Clinical course and changes in high-resolution computed tomography findings in patients with idiopathic pulmonary fibrosis without honeycombing	PLOS ONE in press			2016
Kohei Ogura, Yasuhiro Terasaki, Tohru Miyoshi-Akiyama, Mika Terasaki, Joel Moss, Masatoshi Noda, Kinnosuke Yahiro	Vibrio cholerae Cholix toxin-induced HepG2 cell death 1 is enhanced by tumor necrosis factor-alpha through ROS and intracellular signal-regulated kinases	Toxicological Sciences in press			2016
Kokuho N, Terasaki Y, Urushiyama H, Terasaki M, Kunugi S, Morimoto T, Azuma A, Usuda J, Gemma A, Eishi Y, Shimizu A	Pulmonary mucosa-associated lymphoid tissue lymphoma associated with pulmonary sarcoidosis: a case report and literature review	Hum Pathol	51	57-63	2016
Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Uekusa T, Hayashi T, Kondou Y, Fukuoka J	Inter-Observer Agreement of Usual Interstitial Pneumonia Diagnosis Correlated with Patient Outcome	Arch Pathol Lab Med	140	1375-1382	2016
寺崎 泰弘	びまん性肺疾患の分類と診断 「病理診断と問題点」特集ここまで進んだ！びまん性肺疾患の診断と治療	内科	117		2016
Muramatsu Y, Sugino K, Ishida F, Tatebe J, Morita T, and Homma S	Effect of inhaled N-acetylcysteine monotherapy on lung function and redox balance in idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Investig	54	170-178	2016
Isobe K, Kakimoto A, Mikami T, Kaburaki K, Kobayashi H, Yoshizawa T, Makino T, Otsuka H, Sano GO, Sugino K, Sakamoto S, Takai Y, Tochigi N, Iyoda A, Homma S	Association of BIM Deletion Polymorphism and BIM- γ RNA Expression in NSCLC with EGFR Mutation	Cancer Genomics Proteomics	13	475-482	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Urabe N, Ishii Y, Hyodo Y, Aoki K, Yoshizawa S, Saga T, Murayama SY, Sakai K, Homma S, Tateda K	Molecular epidemiologic analysis of a Pneumocystis pneumonia outbreak among renal transplant patients	Clin Microbiol Infect	22	365-371	2016
Bando M, Yamauchi H, Ogura T, Taniguchi H, Watanabe K, Azuma A, Homma S and Sugiyama Y	Clinical experience of the long-term use of pirfenidone for idiopathic pulmonary fibrosis	Intern Med	55	443-448	2016
Sano G, Itagaki T, Ishiwada N, Matsubara K, Iwata S, Nakamori Y, Matsuyama K, Watanabe K, Ishii Y, Homma S and Tateda K	Characterization and evaluation of a novel immunochromatographic assay for pharyngeal Mycoplasma pneumoniae ribosomal protein L7/L12 antigens	Journal of Medical Microbiology,	65	1-6	2016
Furuya K, Sakamoto S, Takai Y, Sato N, Matsumoto K, Homma S	Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after nonpulmonary surgery under general anesthesia: a retrospective study	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis			2016
Otsuka H, Sugino K, Hata Y, Makino T, Koezuka S, Isobe K, Tochigi N, Shibuya K, Homma S	Clinical features and outcomes of patients with lung cancer as well as combined pulmonary fibrosis and emphysema	Mol Clin Oncol	5	273-278	2016
Kurosawa T, Sugino K, Isobe K, Hata Y, Fukasawa Y, Homma S	Primary malignant pericardial mesothelioma with increased serum mesothelin diagnosed by surgical pericardial resection: A case report	Mol Clin Oncol	5	553-556	2016
Sada KE, Harigai M, Amano K, Atsumi T, Fujimoto S, Yuzawa Y, Takasaki Y, Banno S, Sugihara T, Kobayashi M, Usui J, Yamagata K, Homma S, Dobashi H, Tsuboi N, Ishizu A, Sugiyama H, Okada Y, Arimura Y, Matsuo S, Makino H	Comparison of severity classification in Japanese patients with antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol	11	1-8	2016
Watanabe-Imai K, Harigai M, Sada K, Yamamura M, Fujii T, Dobashi H, Amano K, Ito S, Homma S, Kumagai S, Banno S, Arimura Y, Makino H, and For the Research Committee on Intractable Vasculitides, the Ministry of Health, Labor and Welfare of Japan	Clinical characteristics of and risk factors for serious infection in Japanese patients within six months of remission induction therapy for antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis registered in a nationwide, prospective, inception cohort study	Mod Rheumatol			2016
Kondoh S, Chiba H, Nishikiori H, Umeda Y, Kuronuma K, Otsuka M, Yamada G, Ohnishi H, Mori M, Kondoh Y, Taniguchi H, Homma S, Takahashi H	Validation of the Japanese disease severity classification and the GAP model in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis	Respir Investig	54	327-333	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Ota H, Sugino K, Uekusa T, Takemura T, Homma S	An autopsy case of refractory pulmonary hypertension with sarcoidosis	Respir Investig	54	490-493	2016
Sugino K, Gocho K, Kikuchi N, Shibuya K, Uekusa T, Homma S	Acute exacerbation of combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with Hermansky-Pudlak syndrome	Respirology Case Reports	4	13-15	2016
Sugino K, Nakamura Y, Muramatsu Y, Hata Y, Shibuya K, Homma S	Analysis of blood neutrophil elastase, glutathione levels and pathological findings in postoperative acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with lung cancer: Two case reports	Mol Clin Oncol	5	402-406	2016
Matsumoto Y, Hata Y, Makino T, Koezuka S, Otsuka H, Sugino K, Isobe K, Homma S, Iyoda A	The best time for surgery on a patient with recurrent pneumothorax and undetectable culprit lesions is at the exact time air leakage is discovered: a case report	J Cardiothorac Surg	11		2016
杉野 圭史、海老原 覚、本間 栄	間質性肺炎および気腫合併肺線維症における呼吸リハビリテーションの現状と課題	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会雑誌	26	194-199	2016
海老原 覚、杉野 圭史、本間 栄	間質性肺炎患者リハビリテーション時の病態評価と運動負荷法の実際	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会雑誌	26	191-193	2016
岩波 裕治、五十嵐 愛、内 昌之、杉野 圭史、本間 栄、海老原 覚	間質性肺炎患者における不安感と身体機能および健康関連 QOL との関連性	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会雑誌	26	252-257	2016
岩波 裕治、五十嵐 愛、内 昌之、杉野 圭史、本間 栄、海老原 覚	間質性肺炎に対する外来呼吸リハビリテーション通院に対する阻害因子の検討	日本呼吸ケア・リハビリテーション学会雑誌	26	90-95	2016
本間 栄	総括研究報告	日本医療研究会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平成 27 年度研究報告書		3-11	2016
坂本 晋、杉野 圭史、本間 栄	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協同研究	日本医療研究会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平成 27 年度研究報告書		51-54	2016
大畠 孝則、杉野 圭史、仲村 泰彦、一色 琢磨、後町 杏子、鍋木 教平、磯部 和順、本間 栄	気腫合併肺線維症に合併した原発性肺癌患者の臨床像ならびに治療効果に関する検討—気腫非合併慢性線維化型間質性肺炎合併肺癌例との比較—	日本医療研究会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平成 27 年度研究報告書		177-183	2016
國保 成暁、阿部 信二、神尾 孝一郎、弦間 昭彦、早坂 哲、竹内 正弘、谷口 博之、迎 寛、坂東 政司、本間 栄、馬場 智尚、小倉 高志、吾妻 安良太	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	日本医療研究会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平成 27 年度研究報告書		56-60	2016

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
谷口 博之、片岡 健介、 近藤 康博、三嶋 理晃、 吾妻 安良太、坂東 政司、 井上 義一、小倉 高志、 本間 栄	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）	日本医療研究会開発機構 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平成 27年度研究報告書		197-200	2016
谷口 博之、杉野 圭史、 片岡 健介、近藤 康博、 本間 栄	特発性肺線維症に対する診療実態 全国調査	本医療研究会開発機構研 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平成 27年度研究報告書		65-68	2016
高橋 弘毅、谷口 博之、 近藤 康博、千葉 弘文、 本間 栄	IPF 新重症度分類策定に基づく治 療戦略部会	本医療研究会開発機構研 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平成 27年度研究報告書		69-72	2016
本間 栄	総括研究報告	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 る調査研究班平成 27 年度 研究報告書		3-12	2016
坂東 政司、吾妻 安良太、 杉野 圭史、坂本 晋、 本間 栄	IPF の治療ガイドラインの刊行部 会	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 る調査研究班平成 27 年度 研究報告書		79-81	2016
Sasano H, Hagiwara E, Kitamura H, Enomoto Y, Matsuo N, Baba T, Iso S, Okudela K, Iwasawa T, Sato S, Suzuki Y, Takemura T, Ogura T.	Long-term clinical course of anti- glycyl tRNA synthetase (anti-EJ) antibody-related interstitial lung disease pathologically proven by surgical lung biopsy.	BMC Pulm Med.	16	168	2016
Yamauchi H, Bando M, Baba T, Kataoka K, Yamada Y, Yamamoto H, Miyamoto A, Ikushima S, Johkoh T, Sakai F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Sugiyama Y, Ogura T.	Clinical Course and Changes in High- Resolution Computed Tomography Findings in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Honeycombing.	PLoS One	9	11 (11) : e0166168.	2016
Hosoda C, Baba T, Hagiwara E, Ito H, Matsuo N, Kitamura H, Iwasawa T, Okudela K, Takemura T, Ogura T.	Clinical features of usual interstitial pneumonia with anti-neutrophil cytoplasmic antibody in comparison with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	21	920-6	2016

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
平成 28 年度研究報告書

平成 29 年 3 月 31 日 印刷
平成 29 年 3 月 31 日 発行

発行所

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
東邦大学医学部内科学講座 呼吸器内科学分野（大森）
〒 143-8541 東京都大田区大森西 6-11-1
TEL 03-3762-4151
FAX 03-3768-3620

編集人 本間 栄
発行人 本間 栄

印刷所

株式会社 大西印刷社
〒 146-0094 東京都大田区東矢口 2 丁目 6 -22
TEL 03-3759-6431