

難治性疾患克服研究の対象となっている 121 疾患について

主任研究者； 貫和 敏博

疾 患 名； 特発性間質性肺炎

1. 初代研究班発足から現在までの間の研究成果について（特定疾患の研究班が独自に解明・開発し、本研究事業として公表したもの。なお、原則他の研究事業等に依存していないもの。）

（ 1 ）発生機序の解明について（画期的又は著しく成果のあったもの）

間質性肺炎

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 49 年 村尾誠	原因不明のびまん性間質性肺炎・肺線維症の病理 診断学的分類（第 1 次診断基準）	
2	昭和 55 年 本間日臣	特発性間質性肺炎の第 2 次診断基準改定	
3	昭和 57 年 本間日臣	パラコート肺と肺線維症患者の呼気中の炭化水 素を測定。スーパーオキシドが増加し生体膜中 の不飽和脂肪酸が過酸化脂質に変化することを 示した。	
4	昭和 59 年 原澤道美	マウスプレオマイシン肺および IIP 患者肺の肺内 脂質生化学を検討し、肺サーファクタント脂質の 主成分であるリン脂質の増加、過剰分泌などを指 摘した。（サーファクタントが血清マーカーにな る基礎データ）	
5	昭和 61 年 原澤道美	特発性間質性肺炎の第 3 次診断基準改定	
6	昭和 62 年 原澤道美	BAL 中の KL-6 による活動性評価：従来 FN や Ⅱ 型 プロコラーゲンで示されてきた活動性よりも血 清中の KL-6 および BAL 中の KL-6 の重要性を示し た。	
7	昭和 59-62 年 原澤道美	特発性間質性肺炎とその類縁疾患である慢性過 敏性肺炎・膠原病肺・塵肺などとの気管支洗浄液 成分を解析して病態の比較を明確にした	

8	昭和 63 年 田村昌士	「びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄法の手技と応用に関する指針」 班の調査研究結果に基づいて BAL のガイドラインを策定。	
9	平成 4 年 田村昌士	IIP 患者 20 例と健常者 9 例の肺内微量元素を粒子励起 X 線 (particle induced X-ray emission) 分析法を比較した。IIP では Mg と Si が高く、肺の線維化機序との関連を示唆。	
10	平成 5 - 7 年 安藤正幸	血中のサーファクタント蛋白 S p D と K L - 6 の値とがいずれも予後との相関を示し、診断のみならず病態を反映し、治療効果判定にも用いられることが示された。	ARRD 1993 AJRCCM 1995 Chest 1995
11	平成 6 年 安藤正幸	欧米には報告されていなかった急性増悪の臨床診断を定義づけし、当てはまる 32 症例の詳細な病態検討を行なった。	Chest 1993
12	平成 6 年 安藤正幸 平成 11-13 年 工藤翔二	好中球エラストラーゼ阻害剤 (ONO - 5046) によるプレオマイシン肺線維症モデルにおける抑制効果。急性期の炎症および後期の肺線維化が共に抑制される結果を得た。BAL 中の好中球比率が低下したのは血管透過性の抑制効果があったことも考えられた。	J Appl Physiol 1994 AJRCCM 1995, 2000.
13	平成 6 年 安藤正幸	HGF 蛋白によるプレオマイシン肺における線維化抑制効果	AJRCCM 1994
14	平成 11 年 工藤翔二	肺傷害、線維化の病態におけるフリーラジカルの役割をスーパー抗原誘導性間質性肺炎を用いて示した。	AJRCCM 1999
15	平成 10-13 年 工藤翔二	特発性間質性肺炎患者肺の線維化病変における matrix metalloproteinase (MMP) の関与を示した。またプレオマイシン肺においてもその線維化過程における関わりを詳細に示した。	Lab Invest 1998 AJRCCM 2000 AJP 2000
16	平成 12 年 工藤翔二	肺線維症患者における肺癌発症の機序を F H I T 遺伝子の異常が高頻度に起きていることから示した。	Cancer Res 2001
17	平成 13 年 工藤翔二	線維化病変における IFN- γ の関与を、IFN- γ ノックアウトマウスにおけるプレオマイシン肺傷害が野生型より顕著であることから示した。	

18	平成 13 年 工藤翔二	特発性肺線維症患者肺における TGF-b type 2 receptor の多型を示した。	AJRCCM 2001
19	平成 12-13 年 工藤翔二	間質性肺炎患者の病態を反映する S P - D、K L - 6 および M C P - 1 の血清値との相関を示した	AJRCCM 2002
20	平成 11-13 年 工藤翔二 平成 14-15 年 貫和敏博	特発性間質性肺炎の第 4 次診断基準改定 欧米の新しい診断基準に即して、さらに当班研究が積み上げてきた日本独自の臨床所見や研究成果を大幅に取り入れて策定された。	
21	平成 14 年 貫和敏博	間質性肺病変の病態で分泌が増加するサーファクタント A に抗炎症性サイトカインの作用があることを示した。	J Immunol 2003
22	平成 14 年 貫和敏博	特発性肺線維症患者肺におけるマスト細胞増加を示し、その疾患とのかかわりを示した	AJRCCM 2002
23	平成 14 年 貫和敏博	肺線維症の前段階としての肺傷害に対して、S L P I が防御的に機能していることを S L P I ノックアウトマウスを作成して示した。	J Exp Med 2003
24	平成 15 年 貫和敏博	抗 M C P - 1 遺伝子導入によるプレオマイシン肺の線維化抑制効果を示した	AJP 2004
25	平成 15 年 貫和敏博	特発性肺線維症患者の生検肺における肺胞毛細血管の増殖病変を指摘し、疾患病態とのかかわりを示した	AJRCCM 2004
26	平成 15 年 貫和敏博	家族性肺線維症患者の遺伝子解析をおこなうサーファクタント蛋白 C (SFTPC) の遺伝子多型を検討し、exon 4(A6531C:T138N) と exon 5 (A7011G:N186S) に遺伝子配列異常を見出した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

(2) 治療法 (予防法を含む) の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

間質性肺炎

	時期 及び 班長名 (当時)	内容	備考
1	平成 10-13 年 工藤翔二	抗酸化薬 N-acetylcystein (NAC) 吸入療法、抗 P D G F 薬コルヒチン、急性増悪に対するシクロスポリン (C y A) の自主的臨床試験をおこない、治療効果を検定した。	

2	平成 13 年 工藤翔二	間質性肺炎患者に対するシクロスポリン (C y A) の治療効果は IPF が 28% に対し、CVD-IP, NSIP に対しては 60-69% の有効性を認め、ステロイドに加えた新しい薬剤となる可能性を示した。	
3	平成 15 年 貫和敏博	肺癌患者に対する EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬によって薬剤性間質性肺炎が欧米に比し本邦において高率に発症していることを指摘し、肺野病変の有無、喫煙歴の有無に十分な注意が必要であることを指摘した。これによって多くの患者において間質性肺炎の発症を予防し得た。	Lancet 2003 Br J Cancer 2004

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの
間質性肺炎

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 54 年 村尾班	間質性肺炎患者に対するステロイド治療の有用性を示した。この結果 6 年間の予後調査で 50% の生存率が 3 年から 6 年以上に向上した。	
2	平成 5 年 安藤正幸 平成 10-13 年 工藤翔二	N A C 吸入療法：IIP 患者肺で低くなるグルタチオン (G S H) を補充することを目的に N A C 吸入療法を試みた。C T 所見や肺機能が 1 - 2 ヶ月後に改善した症例も認めた。	AJRCCM 2000
3	平成 10 年 工藤翔二	効果判定に関する臨床指標として、同一負荷による 6 分間歩行における飽和酸素濃度低下を設定し、Pirfenidone(塩野義製薬 S-7701) の第 相試験 (プラセボを含む 2 重盲検試験) を実施。治療効果を示しえた。	AJRCCM 2005
4	平成 11-13 年 工藤翔二	特発性間質性肺炎の中に慢性鳥飼病が多く含まれる可能性を示すと共に、原因抗原を除外することによる治療効果の改善を示し、さらにその発症機序を、疾患モデルを作成して示した。	J Allergy Immunol 1999

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

ウ その他根本治療の開発について

間質性肺炎

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	平成 10 年 工藤翔二	遺伝子導入による治療開発として、抗炎症サイトカイン I L - 1 0 の遺伝子導入、T G F - ・ 阻害因子 デコリンの遺伝子導入が実験的に肺の線維化を抑制することを確認した。	AJP2000 AJP2001
2	平成 13 年 工藤翔二	血流シンチで使われている M A A を用いて肺特異的に遺伝子導入する試みを肝細胞増殖遺伝子 (H G F) を用いて試みて、臨床応用の可能性を示した	
3	平成 13 年 工藤翔二	本邦における生体肺移植ならびに肺移植施行の実際例を検討した、	
4	平成 15 年 貫和敏博	分子標的治療薬である PDGF-R 阻害薬および EGF 受容体チロシンキナーゼ阻害薬 (EGFR-TKI) の抗線維化効果を疾患モデルを用いて示した。	

他の研究事業と分離不可の場合は、不可としその理由を簡単に記載してください。

2. 「1」以外で、国内、国外を問わず、研究成果の現在の主な状況について

(1) 原因究明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	2001	常染色体劣性遺伝子疾患で肺線維症を発症する Hermanski-padlak syndrome (HPS)の遺伝子異常が報告された。	Nat Genet 28: 376-80 2001
2			
3			

(2) 発生機序の解明について(画期的又は著しく成果のあったもの)

	時期	内容	文献
1	1975	Liebow らが剖検肺を対象とした間質性肺疾患の病理診断分類をおこない、種々の間質性肺炎の病態を明確化した。	Human Pathology, Pp1-33, Karger, Basel, 1975.
2	1985	Epler GR らが間質性肺炎に器質化肺炎(BOOP)の疾患概念を確立した。	NEJM 312: 152-158, 1985
3	1994	Katzenstein が、間質性肺炎患者の生検肺の病理学的な検討によって非特異型間質性肺炎(NSIP)の疾患概念を報告した。	Am J Surgical Pathol 18:136-147,1994
4	2000	米国呼吸器学会(AT S)とヨーロッパ呼吸器学会(ERS)が共同で、特発性間質性肺炎の新たな臨床・病理分類を発表	AJRCCM 161: 646-664, 2000
5	2001	家族性肺線維症患者のなかにサーファクタント蛋白C(SPC)の遺伝子変異が多く見つかることが報告された。またその変異によって間質性肺炎の異なる型(肺線維症とNSIP)に発症することが示された。	NEJM 344: 573-579, 2001 AJRCCM 165: 1322-1328, 2002

(3) 治療法(予防法を含む)の開発について

ア 発症を予防し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1		特になし	
2			
3			

イ 完治に至らしめることはできないが、進行を阻止し、効果があったもの

	時期	内容	文献
1	1999	肺線維症患者に対し、米国における pirfenidone の第2相臨床試験の結果が報告され、限局的ながらその有効性が示された。	AJRCCM 159: 1061-1069 1999 Lancet 354: 268-269, 1999
2			
3			

ウ その他根本治療の開発について

	時期	内容	文献
1			
2			
3			

3.現時点において、次の事項について残された主要な課題及び今後の研究スケジュールについて

特発性間質性肺炎

(1)原因の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	多数見られる IPF 家族発症例よりの関与遺伝子特定(染色体は 10p13-15 とされている)	可	3 ~ 5 年
2	若年発症家族例における関与遺伝子の同定	可	3 ~ 5 年
3	肺の線維化における自己免疫病態の関与	可	5 ~ 10 年

(2)発生機序の解明について

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	型肺胞上皮細胞のサーファクタント産生機序異常と線維化肺形成の関連性	可	3 ~ 5 年
2	薬剤性肺障害と線維化肺原因遺伝子の関連性(究明されれば予防因子としての意義が大きい)	可	3 ~ 5 年
3	加齢肺における 型肺胞上皮細胞染色体のメチル化と機能低下の関連の解明	可	5 ~ 10 年

(3)治療法(予防法を含む)の開発

	課 題	解決の可能性	今後の研究スケジュール
1	抗線維化剤 pirfenidone の臨床試験完遂と論文化さらに承認へ	可	2 ~ 3 年
2	免疫抑制剤、抗線維化剤に加え、組織再生促進(内因性 HGF 分泌亢進)製剤による治療法の臨床試験	可	3 ~ 5 年
3	肺線維化の背景にある肺の加齢現象の抑制	可	5 ~ 10 年

4 . 重症化防止対策について

大多数の患者に対して外来通院によって症状のコントロールが可能な治療法（重症化防止のための治療法）の確立

	重症化防止のための治療法 確立について解決すべき課題	5年以内に解決できる可能性	解決不可能な場合の理由	左記理由を解決していくスケジュール
1	NAC 吸入療法	有		
2	Pirfenidone 治療の開発	有		
3				