

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； びまん性汎細気管支炎

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）

D P B

	時期 及び 班長名（当時）	内容	備考
1	平成 6 - 8 年 安藤正幸	EMによる培養正常気道上皮細胞のIL-8遊離に対するEMの影響	AJRCCM 1997
2	平成 7 年 安藤正幸	疾患感受性遺伝子 HLA-B54 との高い関連、他のアジア人との比較、相違	
3	平成 8 - 9 年 工藤翔二	DPB患者におけるIL-8の多型の疾患との関連性	J Hum Genet 1999
4	平成 8 - 13 年 工藤翔二	DPB：疾患感受性遺伝子の絞り込み（6番染色体短腕、HLA-B-C間）	AJRCCM 1998 Am J Human Genet 2000
5	平成 14 - 16 年 貫和敏博	疾患感受性遺伝子の解明（6番染色体短腕HLA-B-Clocus間の200kb領域に患者に相関する領域が見つかった）	AJRCCM 2000

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

DPB

	時期 及び 班長名(当時)	内容	備考
1	昭和 58 年	DPB に対するマクロライド系薬剤の少量投与の臨床効果を始めて示した。	日本呼吸器学会誌 1984
2	平成 2 年 田村昌士	プラセボを対照とする double blind test でマクロライド(エリスロマイシン)の有効性が明らかになった。その奏功機序として好中球の活性酸素の産生抑制、白血球遊走因子の生成抑制、BAL 液中の好中球と好中球エラストラーゼ活性の低下、気道分泌抑制作用、リンパ球の活性化抑制、単球マクロファージへの分化促進などが示された。	
3	平成 4 年 田村昌士	昭和 56-57 年に登録された DPB 患者 455 例、平成 4 年に登録された 298 例について、予後調査をおこなった。初診年別 100 人あたりの死亡率は 1979 年まで 10.2、80-84 年は 6.4、85 年以降は 1.59 と顕著に低下していることを確認した。	
4	平成 5 - 7 年 安藤正幸	マクロライド療法の成果を欧米誌に発表、著しい予後の改善を認めた	
5	平成 8 - 13 年 工藤翔二	マクロライド新作用(抗菌作用以外の作用)のメカニズムに関する研究の進展(抗炎症、細菌機能の修飾作用など)	AJRM 2002

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(ATS)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

DPB

(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	第6染色体に予想される原因遺伝子の特定	可	1～2年
2	難治気道疾患としてDPB的症状を来す疾患群の原因遺伝子解明(CFTR遺伝子機能と関連するSCCN1、SLC26 homologueとの関連)	可	3～5年
3	オリエンタルに多い疾患疫学を証明する関連SNP解析の完遂	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	第6染色体に予想されるmucin-like C6orf47の機能解析と病態発生機序の関連解析	可	1～2年
2	Mucin-like 遺伝子による免疫低下病態の解明	可	3～5年
3	より広い疾患概念としての副鼻腔炎、気管支・細気管支炎、慢性膵炎、男性不妊症などの発症機序の包括的解明	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	マクロライド抵抗性の気管支・細気管支炎に対する治療法の開発	可	3～5年
2	非抗菌性・抗炎症性マクロライドの開発	可	5～10年
3	マクロライド剤の抗炎症性機序(microarrayによるdata miningによる)の解明に基づいた新規気道抗炎症剤の開発	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				