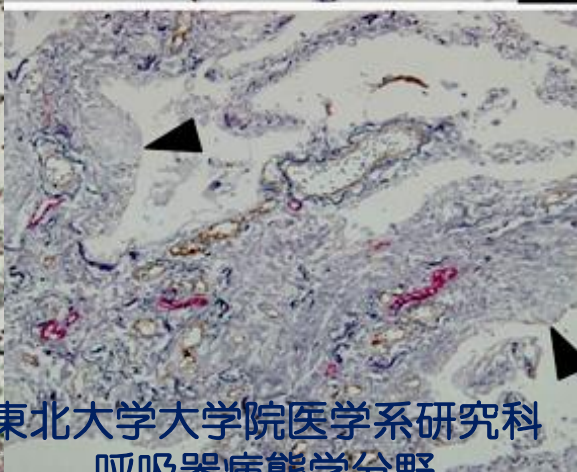
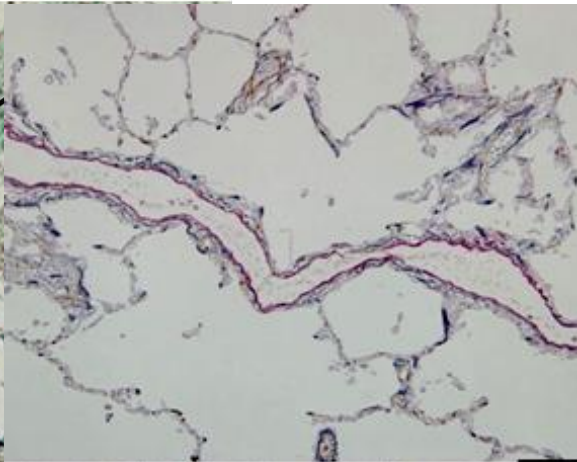
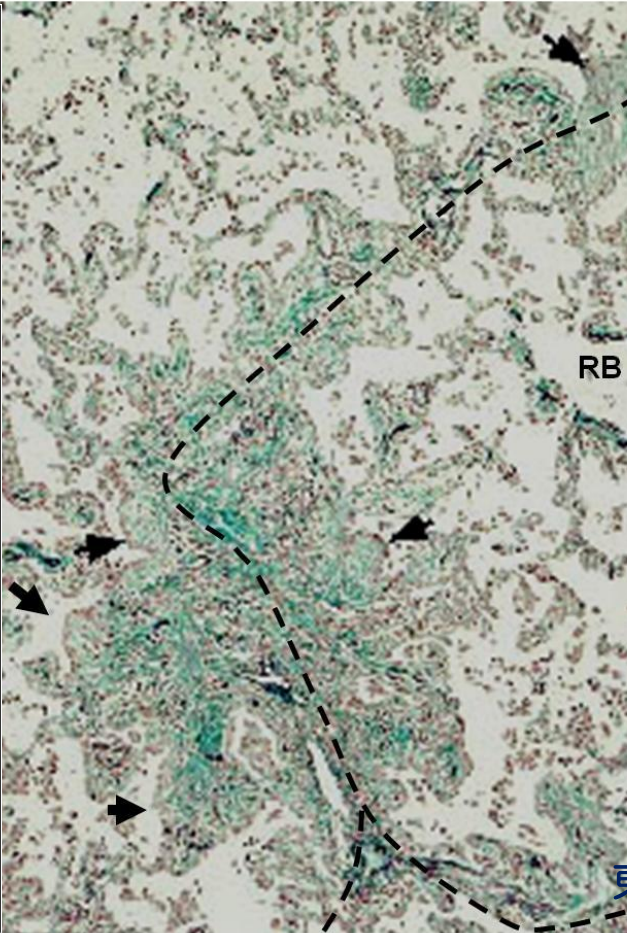
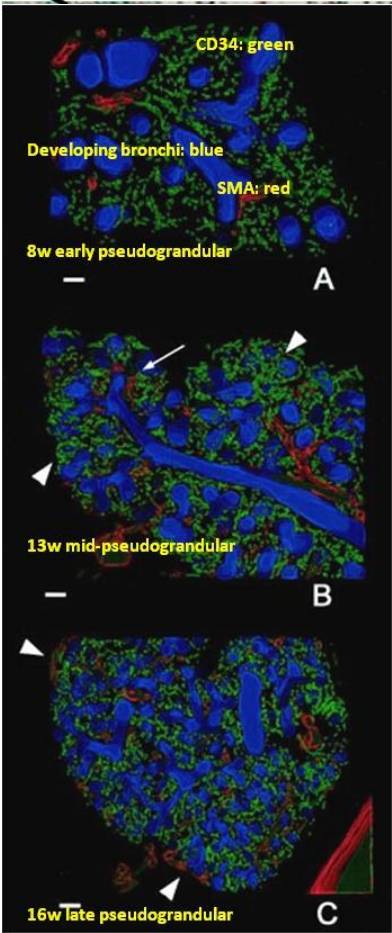




肺線維症の病態と治療

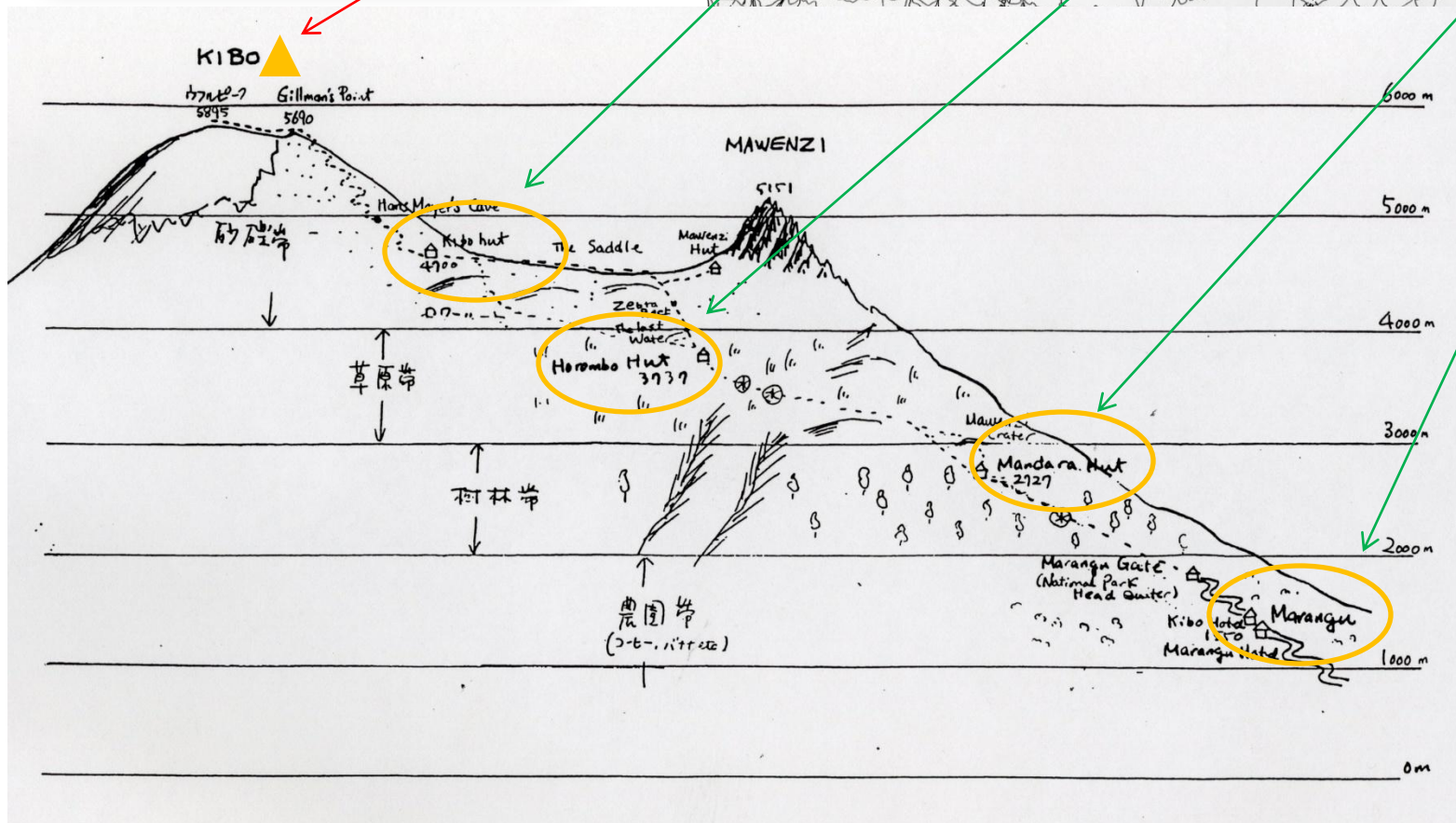
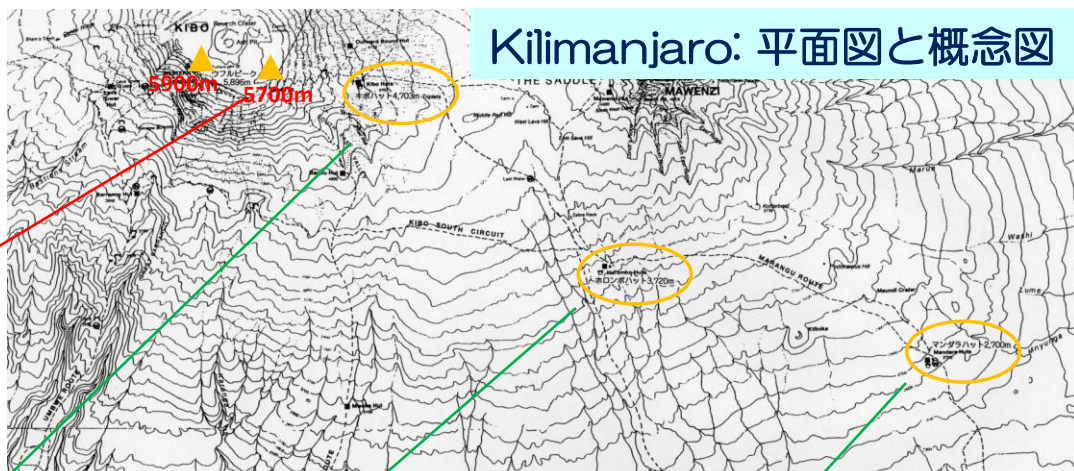


東北大学大学院医学系研究科
呼吸器病態学分野
東北大学病院呼吸器内科
貫和 敏博

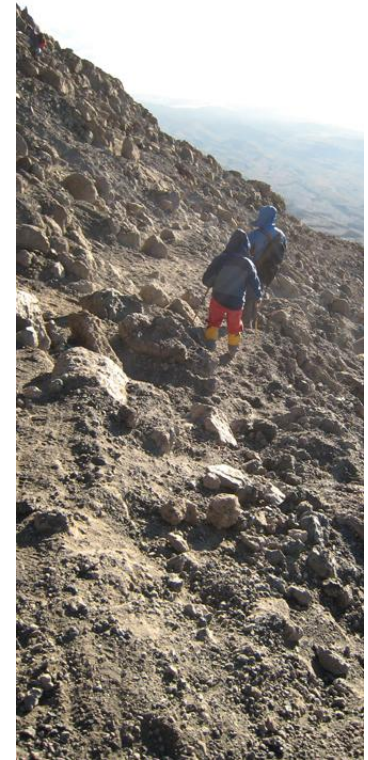
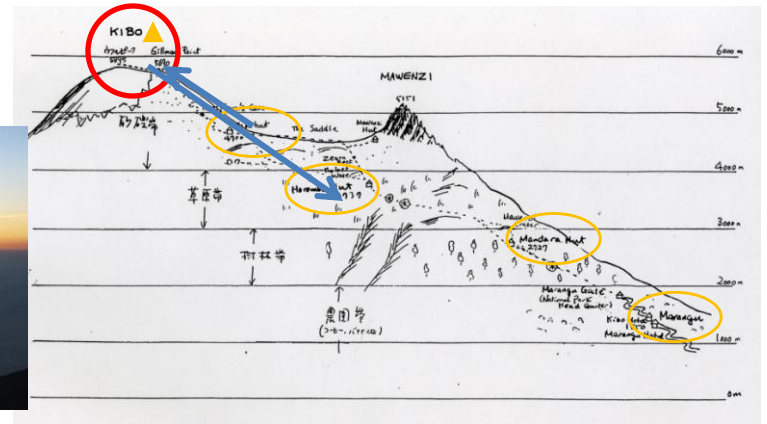
肺小葉再訪：高所登山教訓の展開



Kilimanjaro: 平面図と概念図



The summit: Gilman's Point 5700m 070809



Pulse Oxymetry記録

●貫和のSpO2記録:

Sendai (sea level) : 96%

Mandara Huts (2700m) : 85%

Horombo Huts (3700m) : 78%

Kibo Huts (4700m) : 63%

仮睡後 (4700m) : 58%

●貫和の喫煙歴

10 pack years

叔父: HOT施行. COPDで死亡.

●高地肺水腫予防

Diamox (125mg) from 2700m

●帰国後の肺機能検査

FEV1.0/FVC 65%, %predicted FEV1.0=75.8%



患者搬送に使用する救急一輪車。
6日間の滞在中に2例を目撃した。
キリマンジャロ登山者: 1000人/月



高所登山能力の個人差

高所での活動能力には個人差がはっきり現れる、とよく言われる。図6-6は、低酸素室を使って0m~6000mまで1000m刻みに高度を設定し、その中で26名の男子(20~65歳)が、1時間の安静を保ったときのSpO₂を測定したものである。

全員の平均値で見れば、この図は図6-3 (p201) とよく一致する。だが一人一人の値を見ると、非常に大きなばらつきがある。おもしろいのは、2000m以下の高度では個人差はほとんどないが、3000m以上の高度になると差が現れ始め、4000m以上になるとはっきりした差が出るのである。

たとえば、4000mのところを見ると、全員の平均値ではほぼ80%と

なるが、高い値を示す者では90%近く、低い値を示す者では70%以下と、20%くらいの開きがある。この差は、高度が上がるとさらに広がり、6000mのところでは50%以上にもなる。4000mくらいの高所に行くと、急に、下界では思いもよらなかった活動能力の差が現れてくるのはこのためだろう。

高所におけるSpO₂の低下で体力(持久力など)や年齢との関係は、相関関係は見られなかった。そのような差がなぜ現れるのかは、まだよくわかっていない。ともかく現時点で言えることは、高所での活動能力の個人差は、実際に4000mくらいの高所に行ってみないとわからない、ということである。

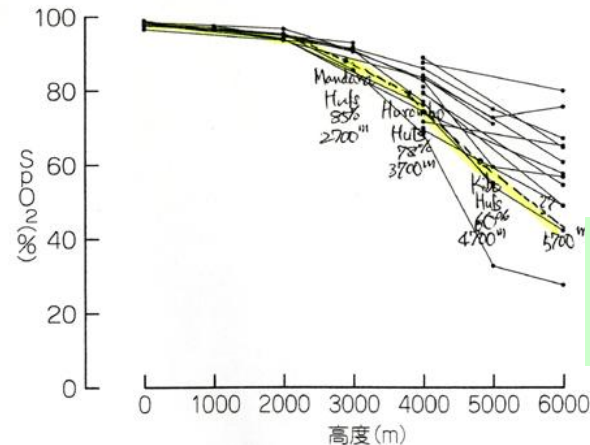


図6-6: 26名の男子が、7種類の高度で、1時間の座位安静を保ったときのSpO₂ (ただし全員がすべての高度でテストを受けているわけではない)。SpO₂は最後の10分間の平均値を採用している。(大村ら、2000)

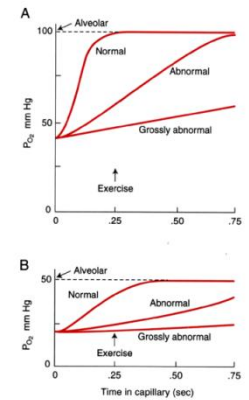


Figure 3-3. Oxygen time courses in the pulmonary capillary when diffusion is normal and abnormal (for example, because of thickening of the blood-gas barrier by disease). A shows time courses when the alveolar P₅₀ is normal. B shows slower oxygenation when the alveolar P₅₀ is abnormally low. Note that in both cases, severe exercise reduces the time available for oxygenation.

●破線部が貫和のSpO₂経過。

●個人差は3000m以上でみられ、4000m以上ではっきりした差がでる。

登山：酸素負荷と運動負荷

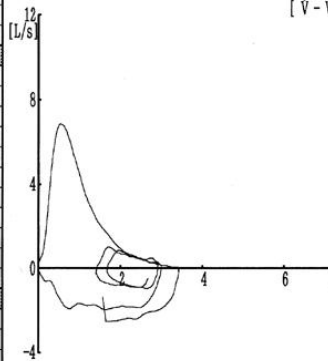
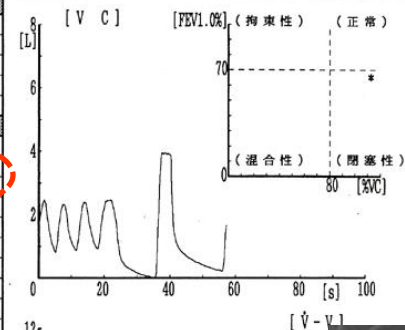
Kilimanjaroの経験からresearchへ

Kilimanjaro経験の確認

肺機能検査報告書 (1)

測定日: 2007年 9月21日 性別: 男 気温: 27℃
 患者番号: 3596685 年齢: 60歳 気圧: 760 mmHg
 患者氏名: ヌキワ トシヒロ 担当医:
 科名: 遺伝呼吸 身長: 178 cm 検査技師: 長尾
 病棟名: 外来 体重: 70 kg 測定状態:
 喫煙: (BI= 0) 体表面積: 1.87 m²

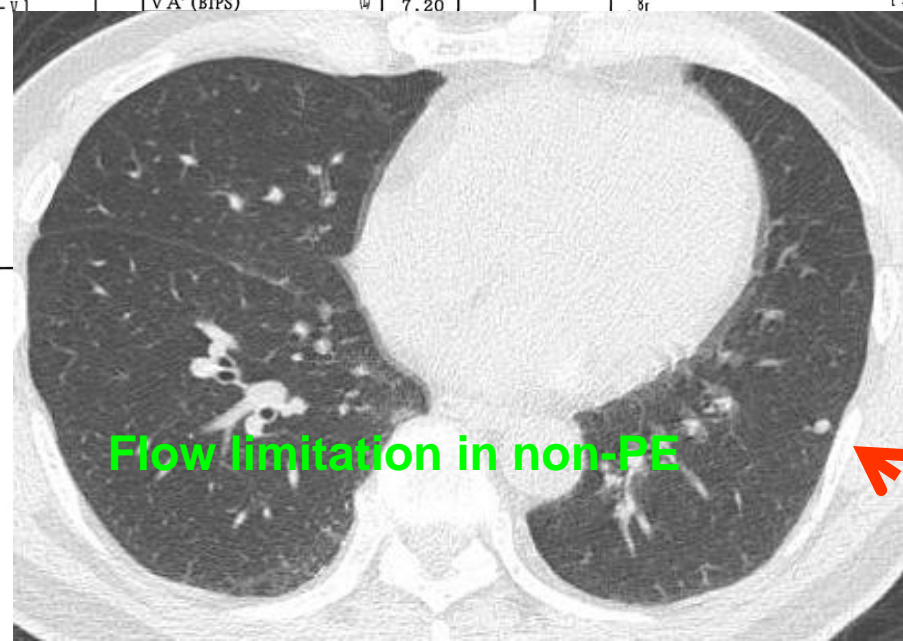
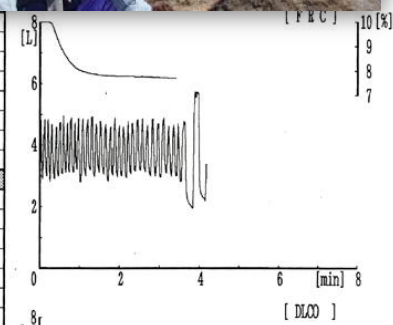
肺活量分画	測定値	予測値	%予測値
VC [肺活量]	4.20	3.72	112.9
TV	1.62		
ERV	0.91		
IRV	1.67		
IC	3.29		
強制呼吸検査	測定値	予測値	%予測値
FVC [努力性肺活量]	3.66	3.72	98.4
FEV1.0 [一秒量]	2.38	3.14	75.8
FEV1.0%(G) [一秒率 (G)]	65.0	69.4	93.7
FEV1.0%(T) [一秒率 (T)]	56.7		
FEV1.0/VC%	64.0		
MMF	1.93	3.77	51.2
FEV0.5	1.91	2.30	83.0
FEV0.5%	52.2	68.0	76.8
FIV0.5	0.00		
CVI	0.00		
ATI	12.86		
フローボリューム曲線	測定値	予測値	%予測値
PEF [ピークフロー]	6.85	8.87	77.2
V50	1.57	5.15	30.5
V25	0.36	2.01	17.9
V10	0.12		
V50/V25	4.36		
V25/HT	0.20	1.17	17.1
OI	3.91		
IV50	0.00		
E50/I50	0.00		
FEV3.0	3.13		
FEV3.0%	85.5		
アイソフローボリューム曲線	測定値	予測値	%予測値
ISO-V			
ISO-FVC			
ISO-V/ISO-FVC			
最大換気量・分時換気量	測定値	予測値	%予測値
MVV [最大換気量]			
MVV/BSA			
MV [分時換気量]			
TV			
RR	(count/min)		
じん肺法検査	BL1	BL2	判定
%VC	80.0	60.0	F-
FEV1.0%	62.2	47.7	F-
V25/HT	0.86	0.54	F++



肺機能

測定日: 2007年 9月21日
 患者番号: 3596685
 患者氏名: ヌキワ トシヒロ
 科名: 遺伝呼吸
 病棟名: 外来
 喫煙: (BI= 0)

残気量	測定値	予測値	%予測値
FRC	3.25	3.85	84.4
RV(BTPS)	2.09	1.83	114.2
TLC	6.10	5.80	105.2
RV/TLC	34.3	33.4	102.7
VC	4.01	3.72	107.8
IRV	0.84		
TV	2.01		
ERV	1.16		
肺拡散能力(回呼吸法)	測定値	予測値	%予測値
DLCO	25.74	21.51	119.7
DLCO'	31.54	24.51	128.7
RV(STPD)	1.72		
IVC(STPD)	3.27		
VA(STPD)	4.99		
VA'(STPD)	5.95		
VA'(BTPS)	7.20		

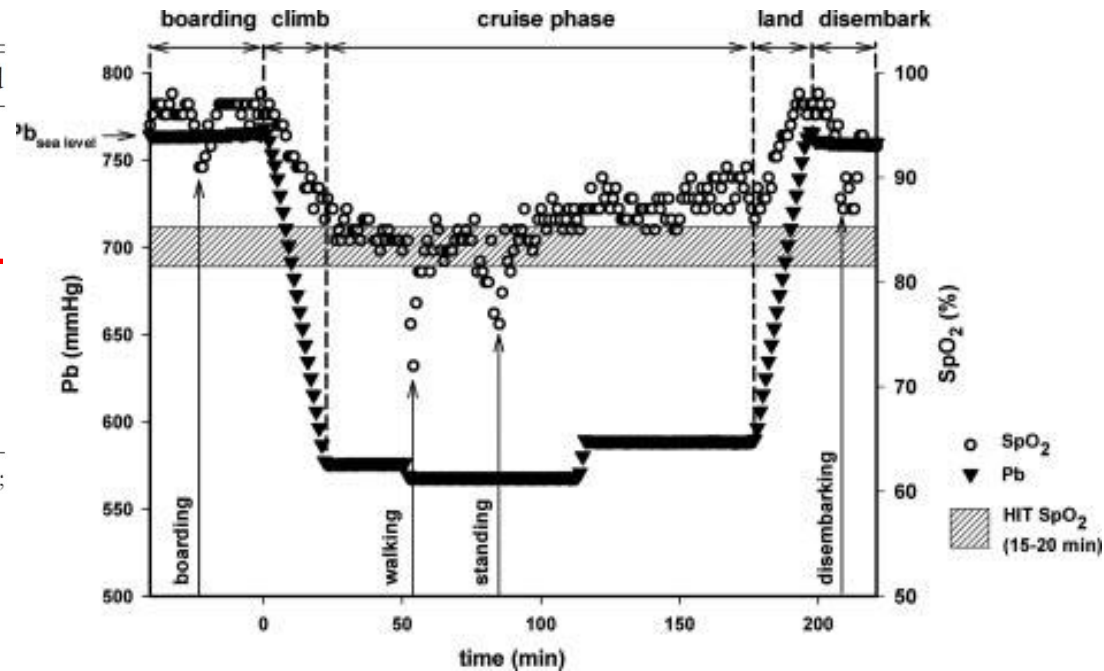


Hypoxic inhalation test (HIT)

Variables	Mean \pm SD	Range	% Predicted
Age, yr	62 \pm 9	46–77	
Height, m	1.65 \pm 0.07	1.55–1.79	
Mass, kg	71 \pm 17	48–112	
FEV ₁ , L	0.99 \pm 0.42	0.54–1.75	39 \pm 20
FVC, L	2.31 \pm 0.49	1.63–3.47	65 \pm 13
FEV ₁ /FVC ratio, %	44 \pm 17	16–70	
TLC, L	6.24 \pm 1.61	4.32–9.69	112 \pm 18
RV, L	3.86 \pm 1.52	2.16–6.73	183 \pm 65
DLCO, mL/mm Hg/min	13.2 \pm 3.8	6.6–20.0	56 \pm 17

*Values are given as the mean \pm SD. TLC = total lung capacity; RV = residual volume.

対象は重症COPD



●機内では2500m程度の高地と同様の気圧に調整されている（酸素分圧は108torr、大気圧下でのFiO₂=0.15に相当）。

●機内でのSpO₂は86.4 \pm 4%で推移し、歩行するとさらに78 \pm 6%に低下する。HIT(大気圧下、FiO₂=0.15)では84 \pm 4%となり機内での状況をよく反映していることが確認された。

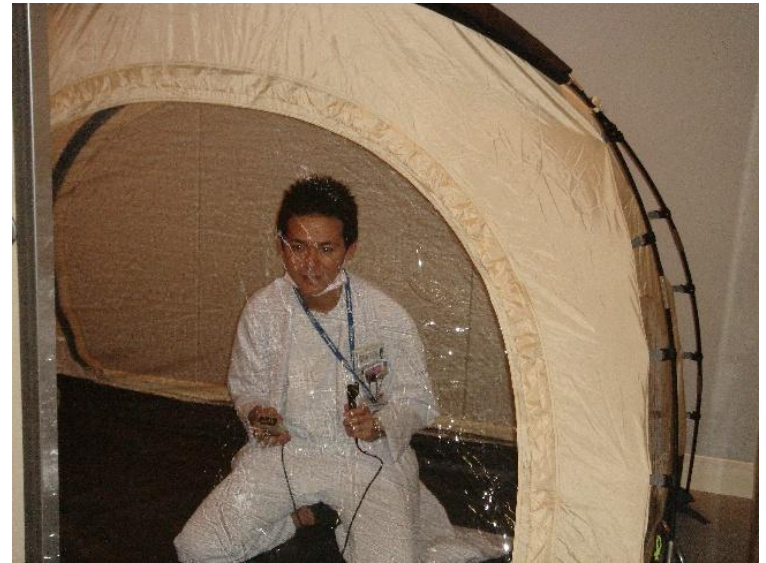
●負荷中に有害事象は確認されなかった。

低酸素負荷試験の実際

被検者に低酸素テント内（後述）に10～15分間入ってもらう。経皮的動脈血酸素飽和度（ SpO_2 ）、脈拍数（PR）、呼吸数（RR）などを連続的に測定する。必要に応じて運動負荷も加える。



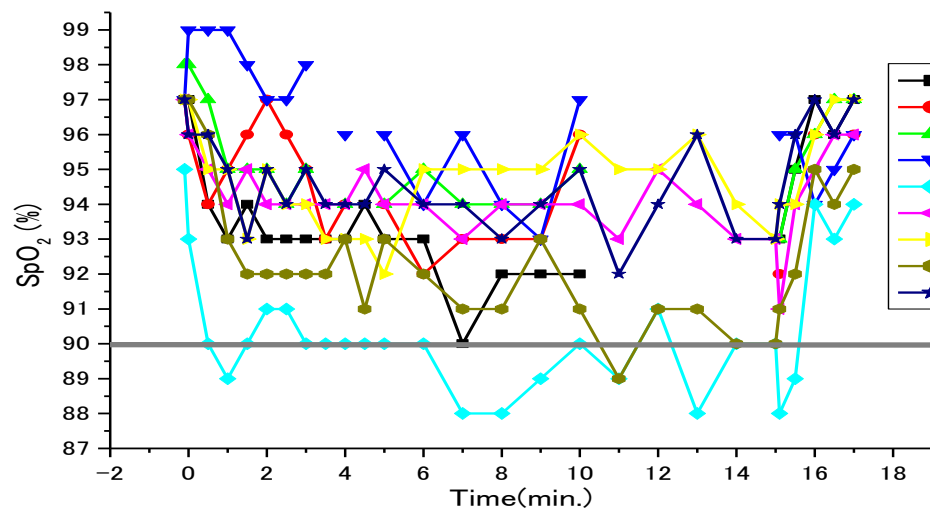
低酸素発生装置、低酸素テント



本研究に用いる低酸素発生器は、スポーツ選手の高地トレーニング用として開発された携帯用高度シミュレーション・システムで、吸入気酸素濃度を21%から15%程度まで自由に調整できる。

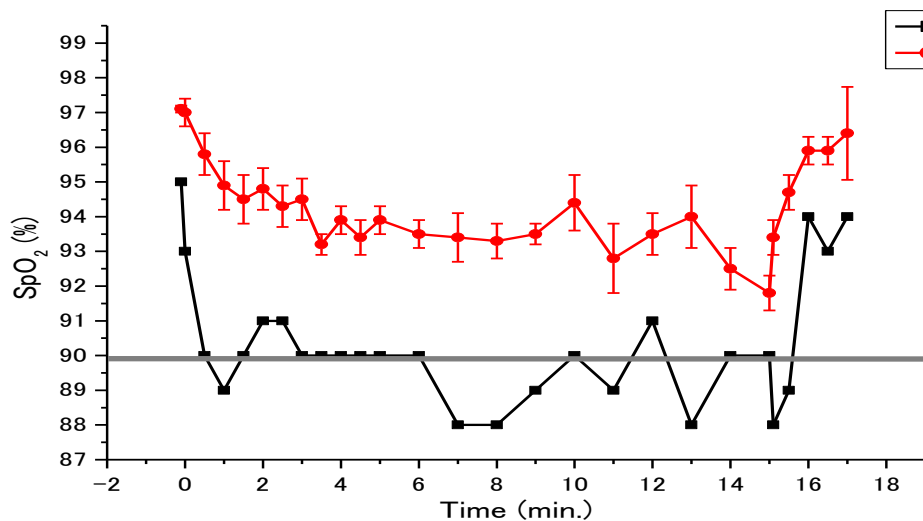


低酸素負荷 (FiO2=0.15) による安静時SpO2の個人差



SpO₂: 全症例

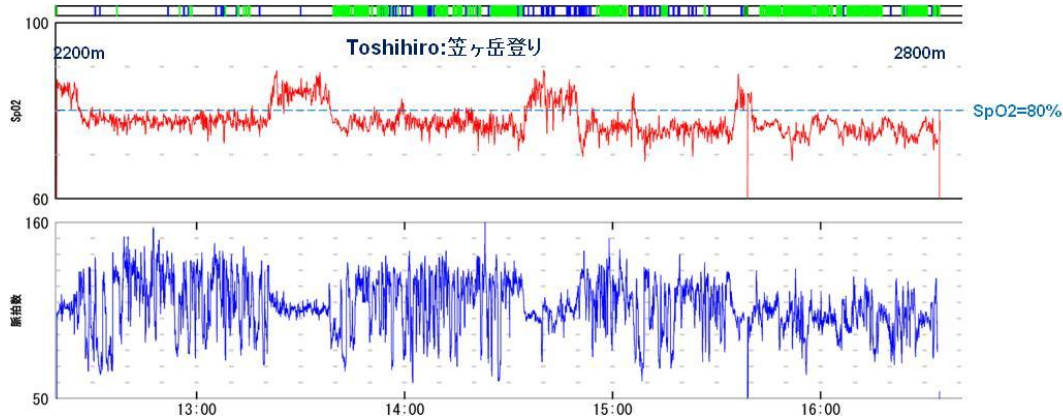
- Case 1 (26yo,M,Never)
- Case 2 (31yo,M,Never)
- Case 3 (39yo,M,Never)
- Case 4 (28yo,M,Never)
- Case 5 (61yo,M,BI=200)
- Case 6 (25yo,M,Never)
- Case 7 (37yo,M,Never)
- Case 8 (28yo,M,Never)
- Case 9 (28yo,M,Never)



非喫煙健常者の平均値
に対してCase5は明らかに
低下傾向を認めた。

SpO₂: 非喫煙健常者の平均(mean)とCase5

北アルプスでのSpO2連続測定：高齢者登山ブームでの実態調査



●初日の笠ヶ岳へ：笠新道2200mから2800m
登行時はSpO2は75%前後、休憩すると85%にもどる。
高齢者登山は無自覚でこうした状況が生まれている。

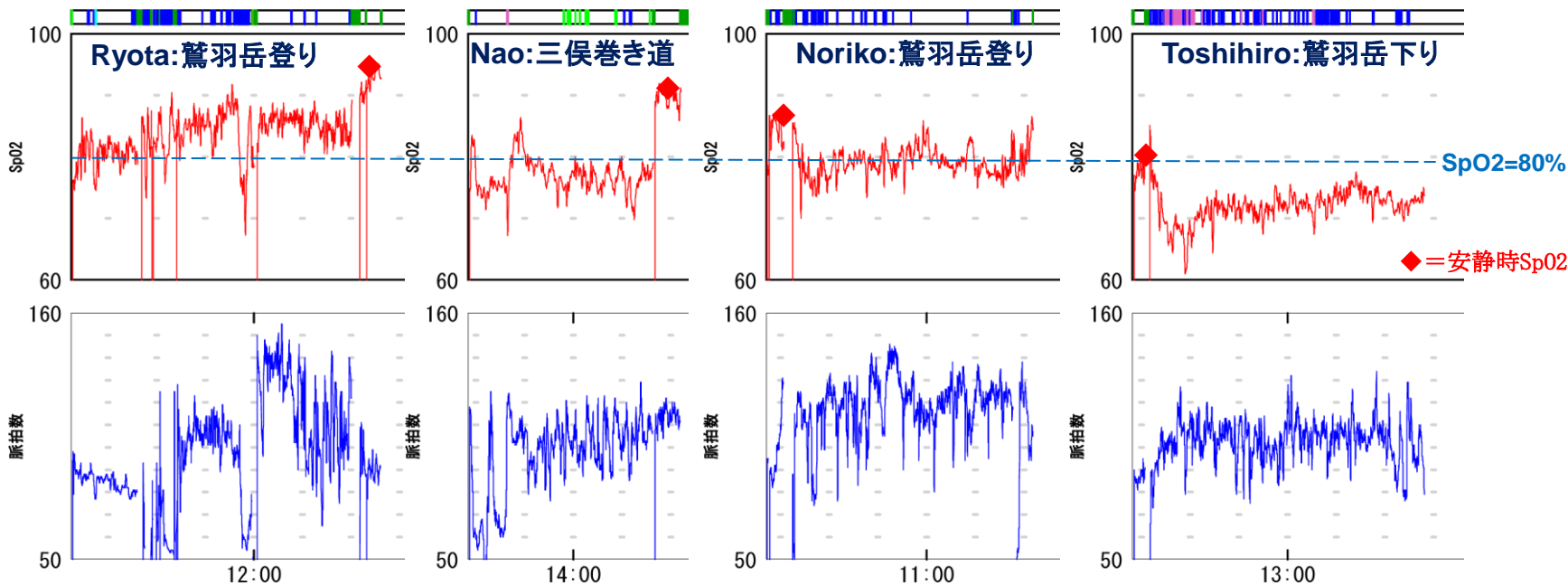


●御褒美は笠ヶ岳山荘での槍ヶ岳・穂高大パノラマ

家族の実測データ比較：無自覚でありながら差はありそうである



- 三俣山荘でのスナップ
NHK番組で三俣山荘主人を取材していた女性エベレスト初登頂田部井氏と家族4人でのスナップ。
- SpO2連続測定、記録保存が可能になり、こうした調査が実際にできる。



N Engl J Med. 2009 Jan 8;360(2):140-9.

Arterial blood gases and oxygen content in climbers on Mount Everest.

Grocott MP, Martin DS, Levett DZ, McMorrow R, Windsor J, Montgomery HE; Caudwell Xtreme Everest Research Group. Centre for Altitude, Space, and Extreme Environment Medicine, University College London Institute of Human Health and Performance, London, United Kingdom. mike.grocott@ucl.ac.uk

BACKGROUND: The level of environmental hypobaric hypoxia that affects climbers at the summit of Mount Everest (8848 m [29,029 ft]) is close to the limit of tolerance by humans. We performed direct field measurements of arterial blood gases in climbers breathing ambient air on Mount Everest. **METHODS:** We obtained samples of arterial blood from 10 climbers during their ascent to and descent from the summit of Mount Everest. The partial pressures of arterial oxygen (PaO_2) and carbon dioxide (PaCO_2), pH, and hemoglobin and lactate concentrations were measured. The arterial oxygen saturation (SaO_2), bicarbonate concentration, base excess, and alveolar-arterial oxygen difference were calculated. **RESULTS:** PaO_2 fell with increasing altitude, whereas SaO_2 was relatively stable. The hemoglobin concentration increased such that the oxygen content of arterial blood was maintained at or above sea-level values until the climbers reached an elevation of 7100 m (23,294 ft). In four samples taken at 8400 m (27,559 ft)—at which altitude the barometric pressure was 272 mm Hg (36.3 kPa)—the mean PaO_2 in subjects breathing ambient air was 24.6 mm Hg (3.28 kPa), with a range of 19.1 to 29.5 mm Hg (2.55 to 3.93 kPa). The mean PaCO_2 was 13.3 mm Hg (1.77 kPa), with a range of 10.3 to 15.7 mm Hg (1.37 to 2.09 kPa). At 8400 m, the mean arterial oxygen content was 26% lower than it was at 7100 m (145.8 ml per liter as compared with 197.1 ml per liter). The mean calculated alveolar-arterial oxygen difference was 5.4 mm Hg (0.72 kPa). **CONCLUSIONS:** The elevated alveolar-arterial oxygen difference that is seen in subjects who are in conditions of extreme hypoxia may represent a degree of subclinical high-altitude pulmonary edema or a functional limitation in pulmonary diffusion.

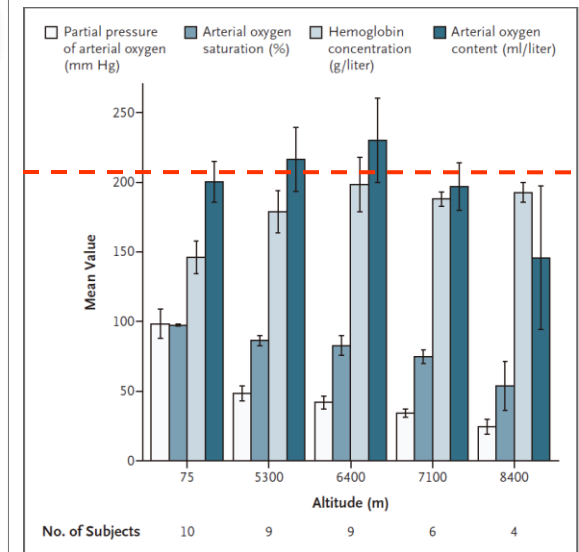
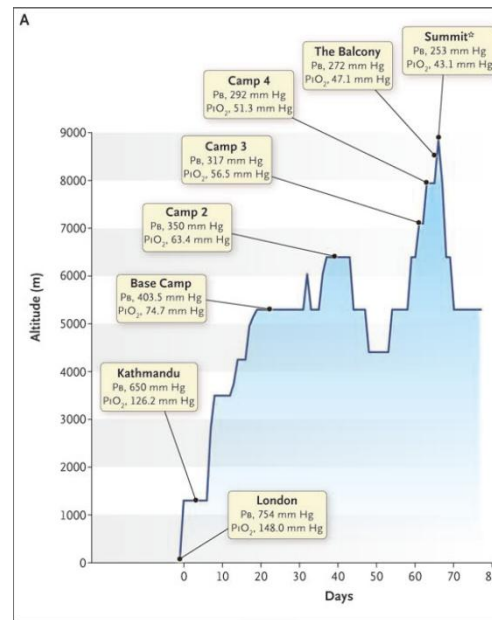


Table 2. Arterial Blood Gas Measurements and Calculated Values for Pulmonary Gas Exchange from Four Subjects at an Altitude of 8400 m, during Descent from the Summit of Mount Everest.*

Variable	Subject No.				Group Mean
	1	2	3	4	
pH	7.55	7.45	7.52	7.60	7.53
PaO_2 (mm Hg)†	29.5	19.1	21.0	28.7	24.6
PaCO_2 (mm Hg)†	12.3	15.7	15.0	10.3	13.3
Bicarbonate (mmol/liter)‡	10.5	10.67	11.97	9.87	10.8
Base excess of blood‡	-6.3	-9.16	-6.39	-5.71	-6.9
Lactate concentration (mmol/liter)	2.0	2.0	2.9	1.8	2.2
SaO_2 (%)‡	68.1	34.4	43.7	69.7	54.0
Hemoglobin (g/dl)§	20.2	18.7	18.8	19.4	19.3
Respiratory exchange ratio¶	0.81	0.74	0.72	0.70	0.74
PaO_2 — mm Hg†**	32.4	26.9	27.4	33.2	30.0
Alveolar-arterial oxygen difference — mm Hg†	2.89	7.81	6.44	4.51	5.41

* PaCO_2 denotes partial pressure of arterial carbon dioxide, PaO_2 partial pressure of alveolar oxygen, PaO_2 partial pressure of arterial oxygen, and SaO_2 calculated arterial oxygen saturation.

† To convert the values for PaO_2 , PaCO_2 , PaO_2 , and the alveolar-arterial oxygen difference to kilopascals, multiply by 0.1333.

‡ These values were calculated with the use of the algorithms currently approved by the Clinical Laboratory Standards Institute.¹⁰

§ The values for hemoglobin are the mean values of measurements obtained at 5300 m (17,388 ft) 9 days before and 8 days after the arterial blood sampling.

¶ The respiratory exchange ratio was measured at an elevation of 7950 m while the subject was resting.

|| No measured respiratory exchange ratio was available for this subject; the value was derived from the mean values for the other three subjects.

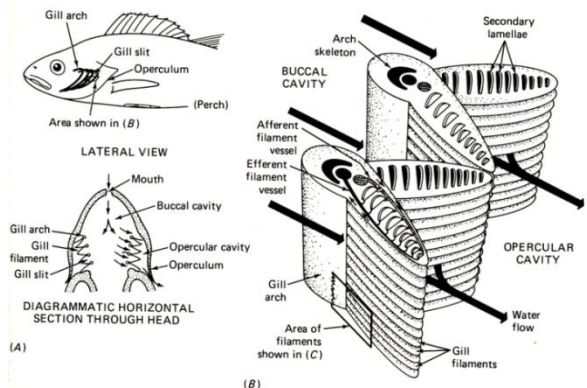
** PaO_2 was calculated with the use of the full alveolar gas equation.

Avian Lung vs. Mammalian Lung

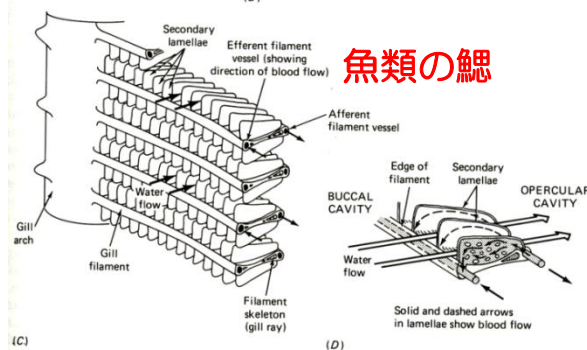
肺小葉の特性は比較から明らかになる

肺ってなんだろう？

脊椎動物の外呼吸器：その進化は？



魚類の鰓



肺魚の肺

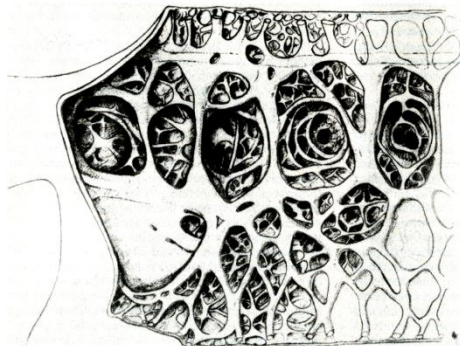


Figure 12.23 The ventral internal surface of the anterior portion of a lung of *Protopterus aethiopicus*. Respiratory surface area is greatly enhanced by a complex pattern of vascularized ridges and septa. Compartmentalization in other parts of the lung is similar but less elaborate. The side compartments in the wall of the lung open to a central cavity that runs the length of the lung and communicates anteriorly with a short pulmonary canal leading to the esophagus. [From M. Poll, *Ann. Mus. R. Afr. Centr.* (Ser. B) 108:129-172 (1962).]

爬虫類（トカゲ）の肺

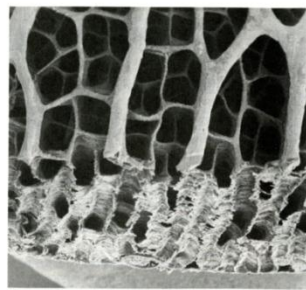


Figure 12.27 (A) A longitudinal section of a green lizard (*Lacerta viridis*) showing the gross internal structure of a unicameral lung. (B) A scanning electron micrograph of the lung wall of a tegu lizard (*Tupinambis nigropunctatus*) showing the honeycomblike pattern of vascularized partitions. Magnification: 35 \times . (C) A longitudinal section of a monitor lizard (*Varanus exanthematicus*) showing the gross internal structure of a multicameral lung. (Parts (A) and (C) reprinted by permission from H.-R. Duncker, in J. Piper (ed.), *Respiratory Function in Birds, Adult and Embryonic*, pp. 2-15, Springer-Verlag, New York, 1978; (B) kindly provided by Daniel Luchtel and Michael Haslata.)

鳥類の肺

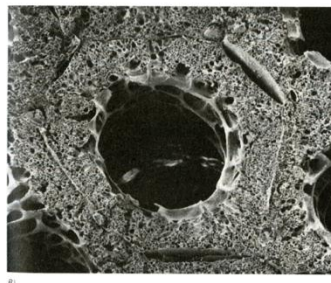
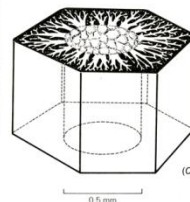
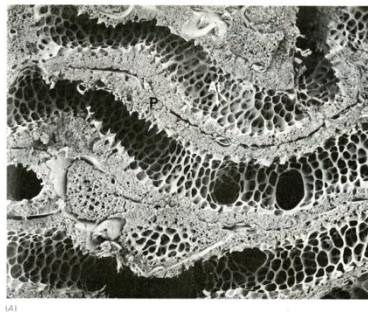
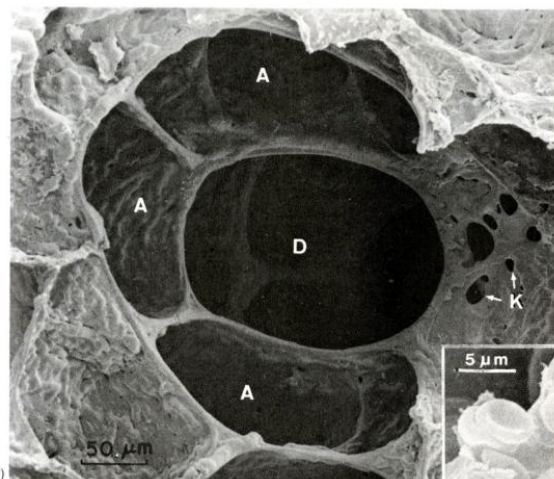
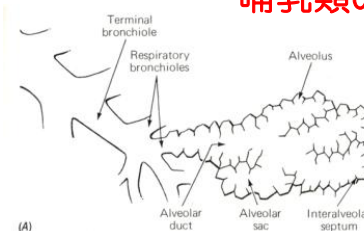


Figure 12.33 (A) A longitudinal section through three parabronchi in the lung of a chicken (*Gallus*) as viewed by scanning electron microscopy (magnification: 20 \times). Holes marked At are openings (atria) leading to arrays of air capillaries. Tissue marked P, known as parenchyma, is an intermingling of air and blood capillaries. (B) A cross section through a parabronchus in the chicken lung, as viewed by scanning electron microscopy (magnification: 65 \times). Compare with C. (C) A diagrammatic cross section through a parabronchus, depicting the branching air capillaries in the parenchyma. The parenchyma surrounding the lumen of each parabronchus assumes a hexagonal shape. [A and B kindly provided by Walter S. Tyler and Dave Hinds, C from E.H. Hazenhoff, *Verslag van de gewone vergaderingen der Afdeling Natuurkunde van de Nederlandse Akademie van Wetenschappen* 52:391-400 (1943); English translation available in *Poultry Sci.* 30:3-10 (1951).]

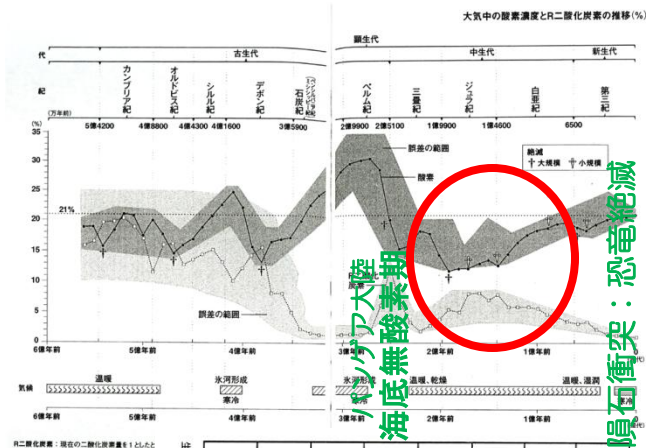
哺乳類の肺



優れた肺は鳥類か？哺乳類か？

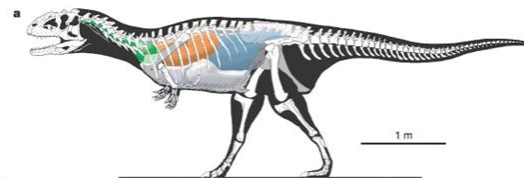
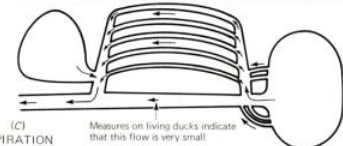
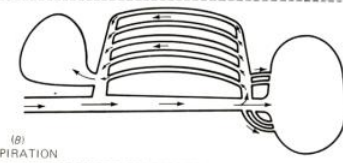
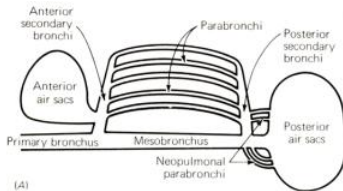
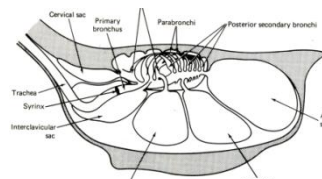
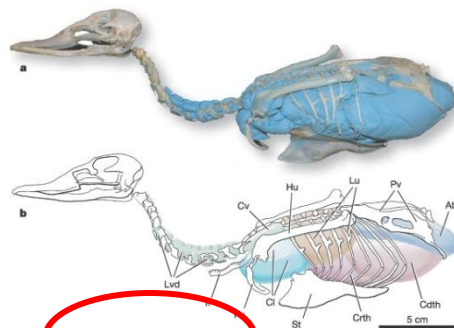


なぜ鶴はヒマラヤを飛び越えられるのか？
最近新たな仮説が生まれた



恐竜と鳥類は気嚢痕が一致する！

恐竜もターボ気嚢：当時大気酸素分圧は12%

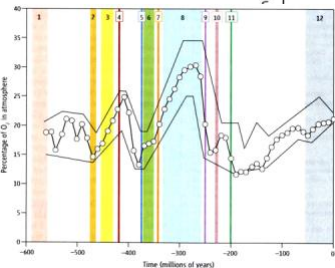


鷲鳥とT rexの椎骨の気嚢切痕が一致

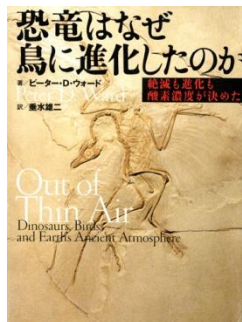
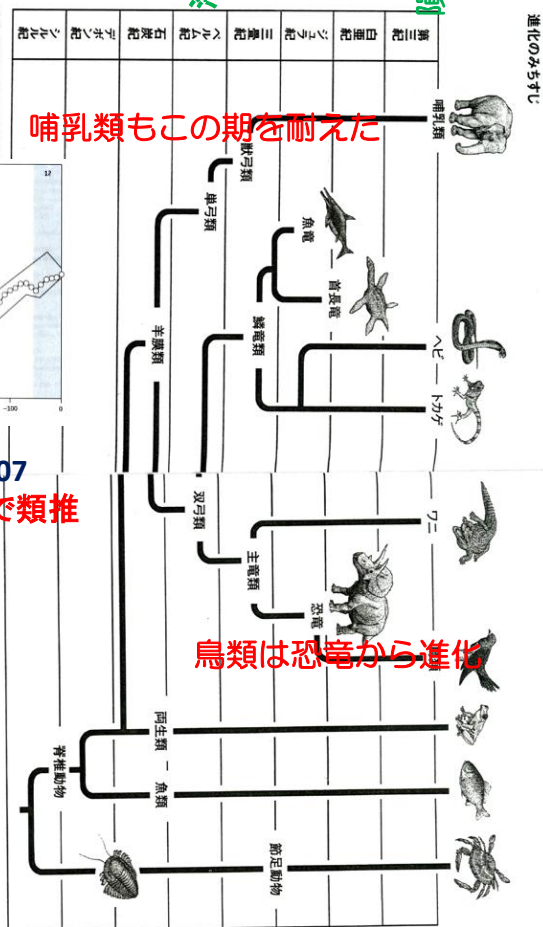
O'Connor PM, Nature, 2005

しかし鳥類には哺乳類的な肺小葉はない

哺乳類もこの期を耐えた



鳥類は恐竜から進化



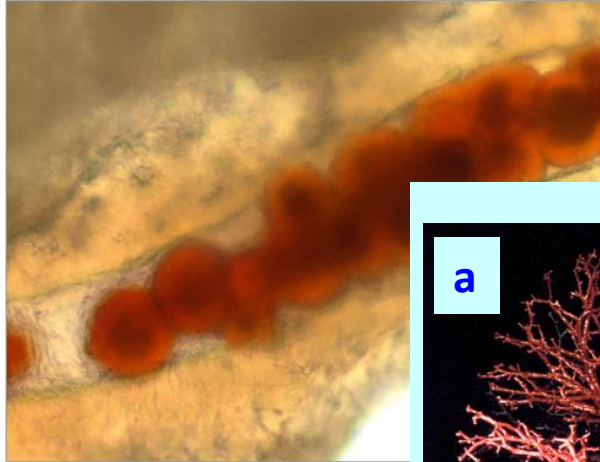
文芸春秋社, 2008

哺乳類の呼吸器は何が優れているか？ Respiration meets evolution

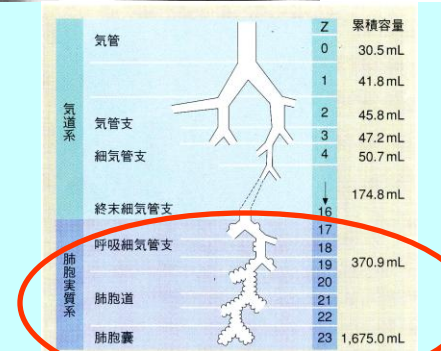
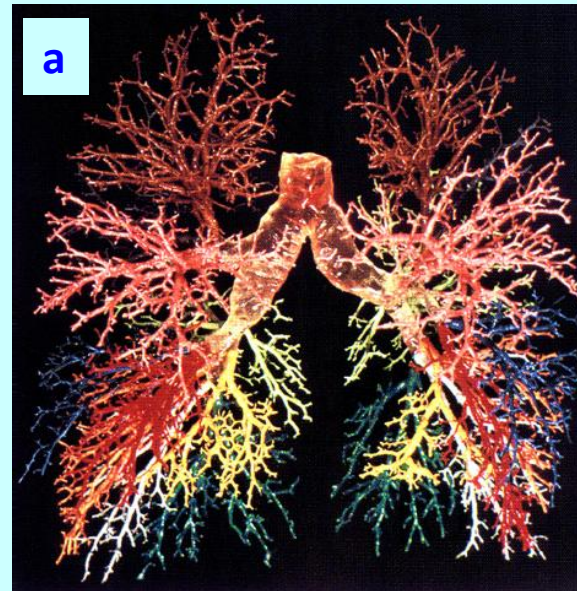
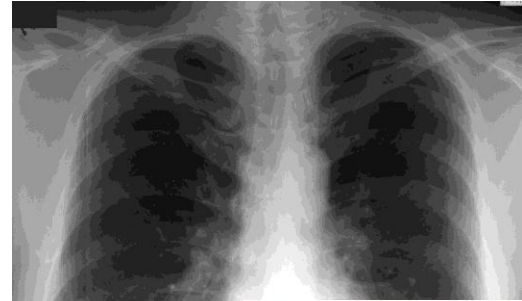
T rexは有核赤血球を持っていた

Tyrannosaurus rex
65 million years old

The team examined a number of *T. rex* specimens, several of which revealed what Schweitzer cautiously terms "round, red microstructures," as vividly pictured here. Further tests will determine whether they are truly red blood cells from the animal, or if they are some remnant of the fossilization process that mimics them. If they are cells, could DNA have survived within? Again, further tests should tell, though most experts agree it's a long shot. The yellow material surrounding the vessel seen here is fibrous bone matrix containing bone cells.

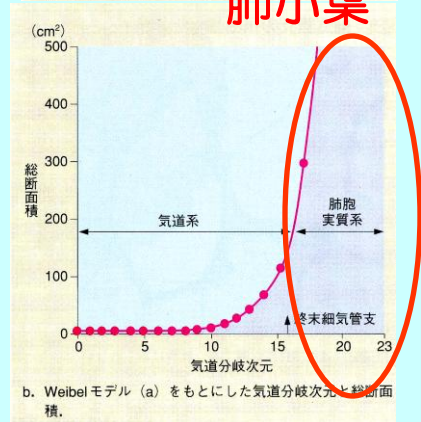


Schweitzer MH, Science, 2005



a. 規則的2分岐による気道次元と気道累積容量。
Z: 気道分岐次元

肺小葉



マウス肺胞毛細血

哺乳類は脱核赤血
毛細血管よりやや
とガス交換に有利

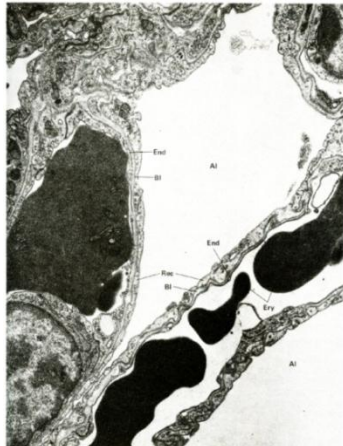
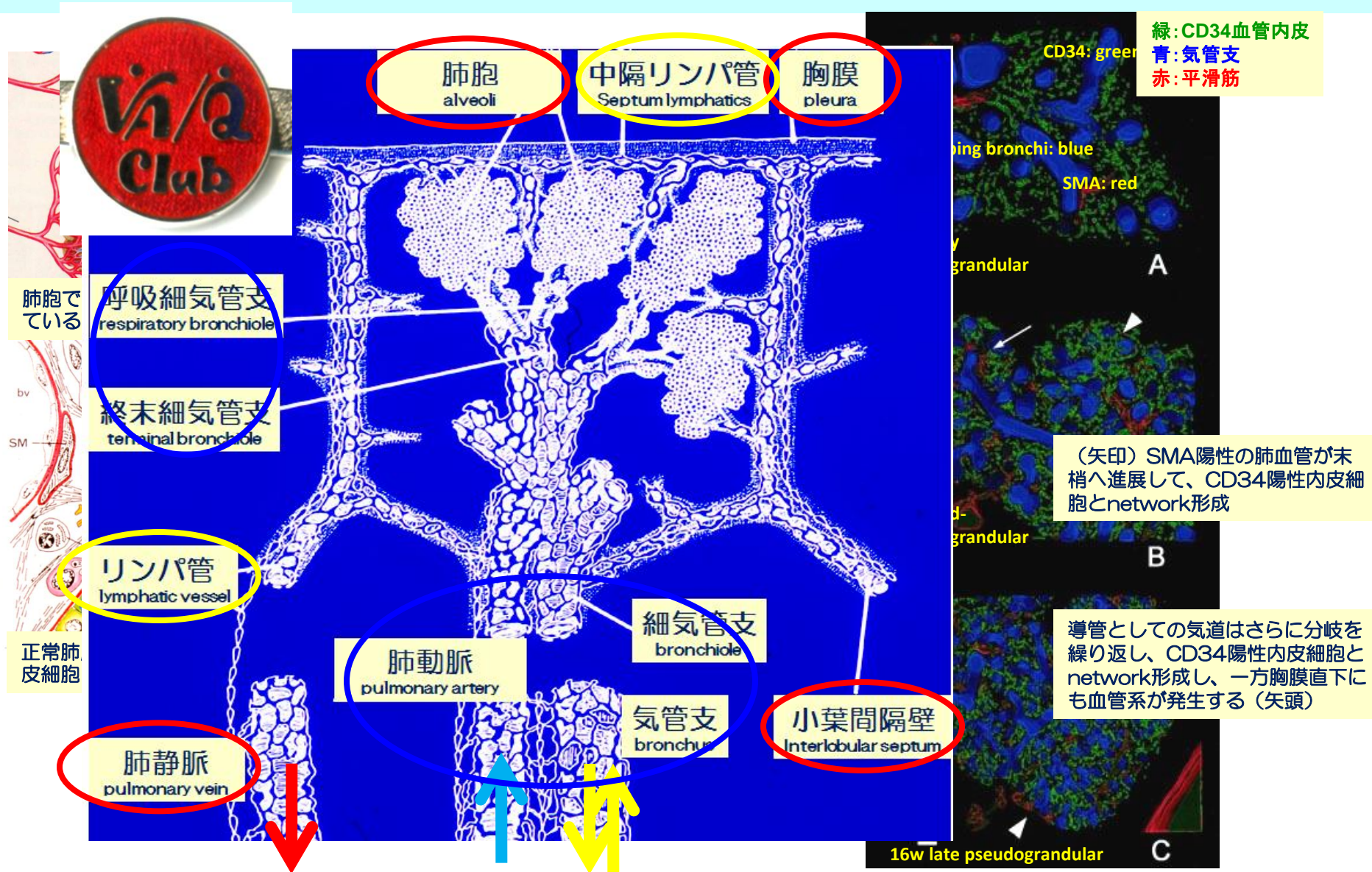


Figure 12.29 Electron micrograph of the lung of a mouse, magnified 32,000 times. Two alveoli (Ai) are separated by an interalveolar septum containing a blood capillary in which erythrocytes (En) can be seen. The lumen of each alveolus is separated from the lumen of the capillary by (1) respiratory epithelial cells (Re) lining the alveolus, (2) a basement membrane (B), and (3) capillary endothelial cells (End) lining the capillary. The capillary endothelial cells are very attenuated except in the region of the cell nucleus (N). The respiratory epithelial cells are similarly attenuated. [Electron micrograph kindly supplied by K.R. Porter and M.A. Bonneville.]

哺乳類はガス交換と気嚢（フィゴ）を肺小葉にまとめた
しかしこの肺小葉構造に起因する病態も多い

肺小葉：ガス交換前後の肺血流・リンパ流の構造単位



正常肺小葉構造：血流も含めた肺構造の単位と炎症性肺疾患



特発性間質性肺炎：検診発見経過例・自覚症状以降予後不良

67M：1996年検診精査でCT上軽度線維化変化を指摘。定期検査のみで経過。
2003年当科外来に紹介。同2日よりプレドニソン開始。
2004年11月

症状無自覚期

線維化による末梢肺環境（抗酸化能低下）の補充

緩徐進行期：咳嗽・労作時呼吸困難（重症度IIまで）
進行抑制治療薬

進行期（重症度III度以上）
急性増悪防止薬、組織再生薬

酸素吸入必要

急性増悪

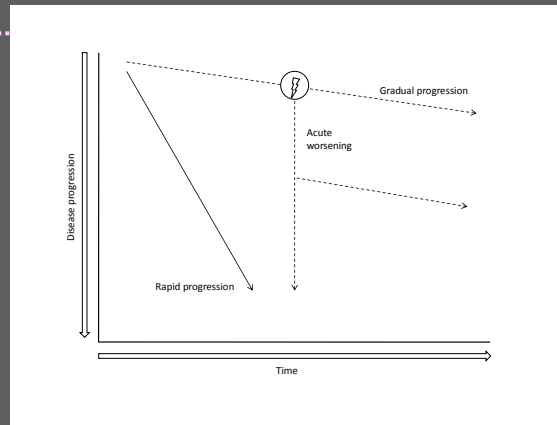
PaO₂
(Torr)

II

III

IV

重症度



50

60

70

Age

83 %
40 %
74 Torr
37 Torr
453
2960

特発性間質性肺炎・肺線維症の研究の経過

欧米の研究展開	日本における研究展開	背景事象
<p>19c 平滑筋増殖性肺病変 (独) 1935, 1944 Hamman-Rich syndrome</p> <p>1950 Spain</p> <p>1967 Liebow UIP, DIP, BIP, LIP, GIP</p> <p>1970 diffuse fibrosing alveolitis (英)</p> <p>1976 Crystal Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF)</p> <p>1985 Epler, Colby bronchiolitis obliterans organizing pneumonia (BOOP)</p> <p>1987 Katzenstein acute interstitial pneumonia (AIP)</p> <p>1994 Katzenstein nonspecific interstitial pneumonia (NSIP)</p> <p>2000 ATS/ERS international consensus statement IPF/UIP</p> <p>2002 ATS/ERS International multidisciplinary consensus classification of IIPs</p> <p>Microarray analysis of IPF lung</p> <p>2007 Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project.</p> <p>2008 Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis.</p> <p>2009 (?) Evidence Based Guidelines on the Diagnosis and Management of Idiopathic Pulmonary Fibrosis</p>	<p>1954 肺線維症 (最新医学)</p> <p>1961 第58回日本内科学会総会シンポジウム「肺線維症」</p> <p>1967 第7回日本胸部疾患学会 「間質性肺炎」</p> <p>1971 「肺線維症研究会 (間質性肺疾患研究会)」</p> <p>1974 厚生省特定疾患肺線維症調査研究班 原因不明のびまん性間質性肺炎・肺線維症の分類 (山中晃)</p> <p>1981 特発性間質性肺炎 Idiopathic interstitial pneumonia: IIP</p> <p>1982 臨床診断基準第2次改訂</p> <p>1991 臨床診断基準第3次改訂案</p> <p>1994 特発性間質性肺迂遠急性増悪 定義</p> <p>1995 治療研究対象疾患: 特発性間質性肺炎重症度設定</p> <p>2000 臨床診断基準第4次改訂案準備</p> <p>2003 びまん性呼吸器疾患ガイドライン 特定疾患個人票都道府県入力用個人票 臨床診断基準第4次改訂</p> <p>2006 Pirfenidone臨床試験成功</p> <p>2008 Pirfenidone承認、市販</p>	<p>剖検肺病理</p> <p>BAL TBLB</p> <p>開胸肺生検 CT Surgical pathology</p> <p>HRCT VATS</p> <p>Human genome</p> <p>Bioinformatics</p>

びまん性肺疾患の分類と鑑別疾患

特発性間質性肺炎

(原因不明の間質性肺炎)

特発性肺線維症 (IPF)

急性間質性肺炎 (AIP)

非特異性間質性肺炎 (NSIP)

特発性器質化肺炎 COP (BOOP)

リンパ球性間質性肺炎 (LIP)

剥離性間質性肺炎 (DIP)

呼吸細気管支炎/間質性肺疾患 (RB-ILD)

その他の原因不明疾患

慢性好酸球性肺炎

急性好酸球性肺炎

リンパ脈管筋腫症 (LAM)

肺胞たんぱく症

Hermansky-Pudlak症候群

ランゲルハンス細胞肉芽腫症

肺胞微石症

肉芽腫性肺疾患

サルコイドーシス

職業・環境誘発性肺疾患

珪肺症

石綿肺

慢性ベリリウム症

アルミニウム肺

超硬合金肺 (GIP)

過敏性肺炎 (鳥飼病、農夫肺を含む)

膠原病および関連疾患

関節リウマチ

皮膚筋炎/多発性筋炎

全身性エリテマトーデス

強皮症 (全身性硬化症)

混合性結合組織病

シェグレン症候群

ベーチェット病

Wegener肉芽腫症

結節性多発動脈炎

顕微鏡的多発血管炎

Churg-Strauss症候群

薬剤誘起性肺疾患

抗生物質、抗菌薬

ニトロフラントイン

アミオダロン

消炎薬

金製剤

ペニシラミン

インターフェロン

小柴胡湯

抗腫瘍薬

ゲフィチニブ

レフルノミド

メトトレキサート

放射線

腫瘍性肺疾患

細気管支肺胞上皮癌

癌性リンパ管症

癌血行性肺転移

悪性リンパ腫

リンパ腫様肉芽腫症

カポジ肉腫

感染性肺疾患

細菌性肺炎

ウィルス性肺炎

カリニ肺炎

クラミジア肺炎

マイコプラズマ肺炎

粟粒結核

真菌性肺炎

気道系が関与する肺疾患

びまん性汎細気管支炎 (DPB)

immotile cilia 症候群

嚢胞性線維症

細気管支閉塞症候群 (BOS)

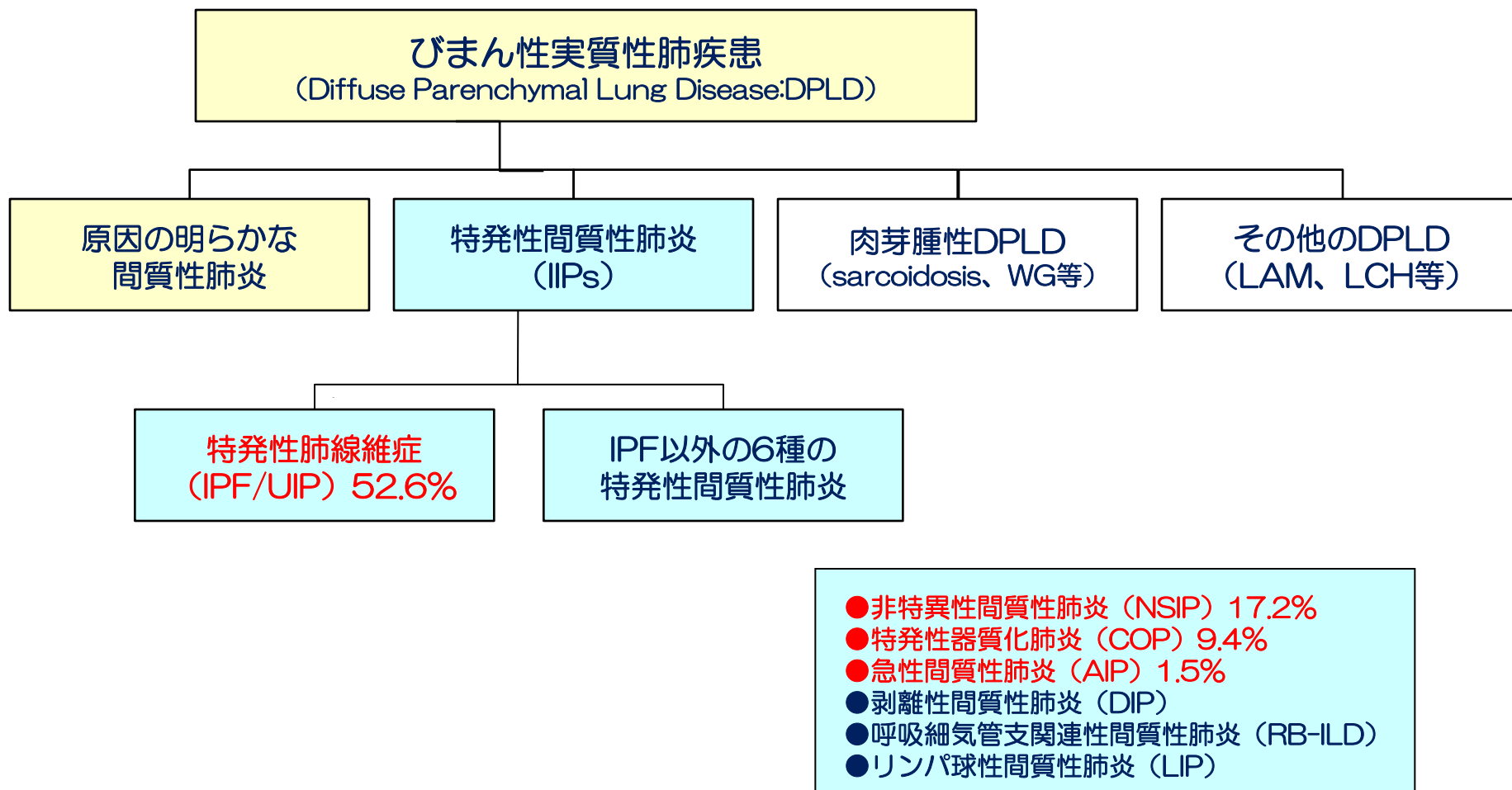
その他のびまん性肺疾患

高地肺水腫

HIV合併びまん性肺病変

HTLV-1感染合併肺

びまん性実質性肺疾患の中での特発性間質性肺炎



特発性間質性肺炎診断のためのフローチャート

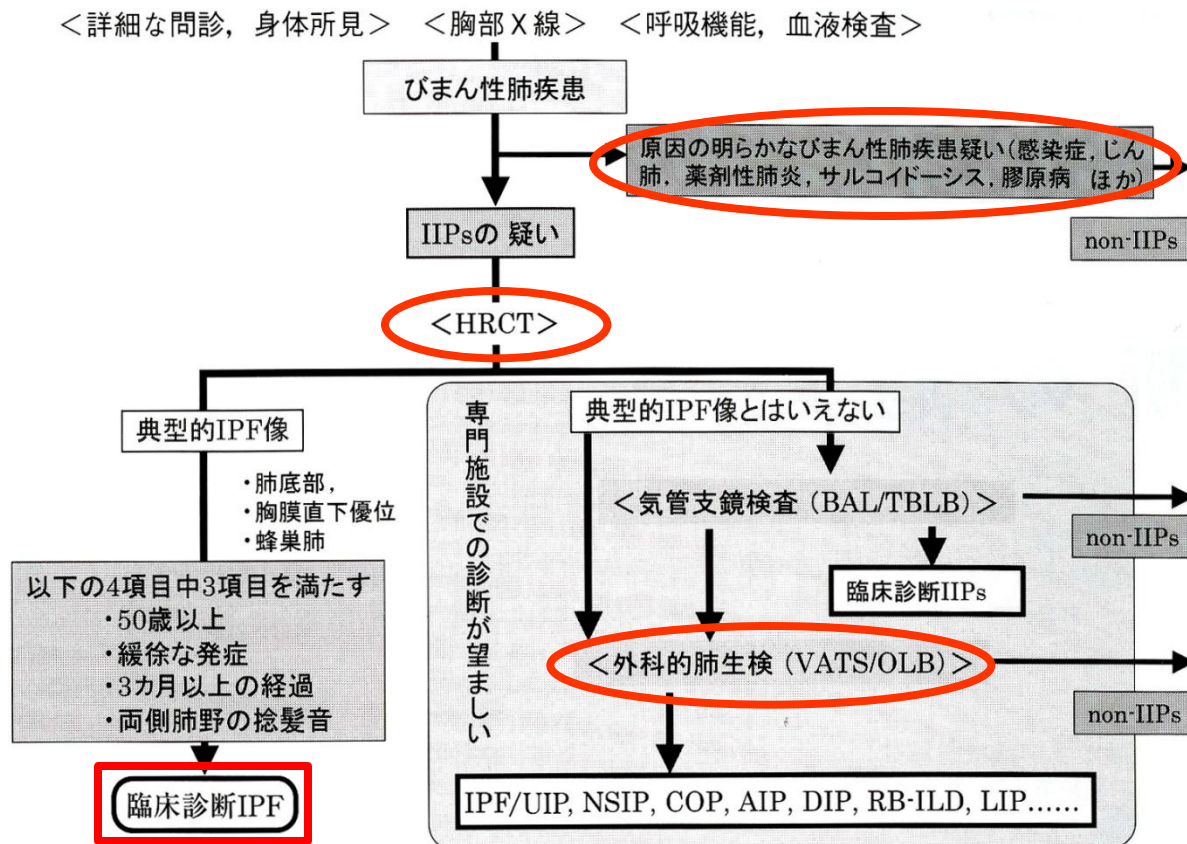


図1 特発性間質性肺炎（IIPs）診断のためのフローチャート

●特発性間質性肺炎は除外診断である。

●診断のポイントにHRCT像と肺生検組織像がある。（必要ならば肺生検）

●特発性肺線維症は特徴的HRCT像で臨床診断とする。

びまん性肺疾患の理解：特徴的組織パターンと細分類

組織パターンと 所見のポイント	UIP	NSIP	COP/OP	AIP/DAD	DIP/RB-ILD
線維化の時相	多彩	一様	一様	一様	一様
間質への細胞浸潤	少ない	通常多い	やや多い	少ない	少ない
膠原線維増生を伴う 線維化	あり、斑状	さまざま、びまん性	なし	器質化期以降であり	さまざま、びまん性 (DIP) 部分的、軽度 (RB-ILD) 時々(DIP) なし(RB-ILD)
線維芽細胞の増生	線維芽細胞巣著明	時々、びまん性 (線維芽細胞巣はまれ)	時々、部分的 (線維芽細胞巣はなし)	器質化期以降でびまん性	なし(RB-ILD)
ポリープ型腔内 線維化	まれ	時々、部分的	多い(小葉中心性)	器質化期以降で時にあり	なし
蜂巢肺	あり	まれ	なし	あり(終末期)	なし
気腔内肺胞 マクロファージ滲出	時々、局所	時々、斑状	斑状(泡沫期)	なし	びまん性 (DIP) 細気管支周辺 (RB-ILD)
硝子膜形成	なし	なし	なし	あり(滲出期)	なし
日本語臨床診断	特発性肺線維症	非特異性間質性肺炎	特発性器質化肺炎	急性間質性肺炎	剥離性間質性肺炎 呼吸細気管支関連性間質 性肺炎

特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 南江堂 2004

Katzenstein AL, Myers JL: Am J Respir Crit Care Med, 1998, 157, 1301-15.

Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, et al: Eur Respir J 1998, 12, 1010-19.

病理医のノートのような、全体像、特徴的局所所見の有無が間質性肺炎組織パターンとして組織細分類になっている

特発性肺線維症（IPF）を特徴づける組織像・画像

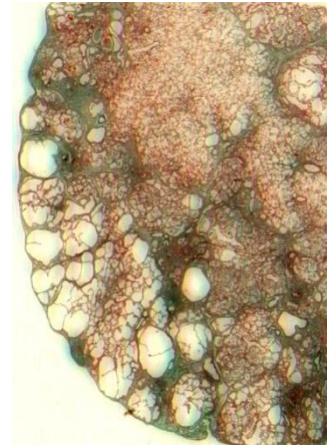
●特発性肺線維症の病理像（UIP）

- 1) 斑状、不均一な分布、胸膜・小葉辺縁
- 2) 炎症の時相は多葉で不均一
- 3) 線維芽細胞の集簇
(fibroblastic foci) が多数
- 4) 胸膜近傍で蜂巢肺
(honeycomb lung) 形成が顕著

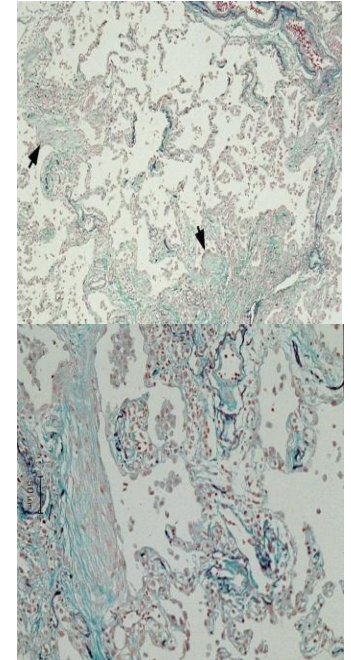
典型的な特発性肺線維症



Honeycomb lesion

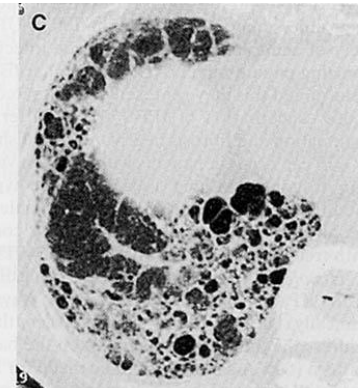
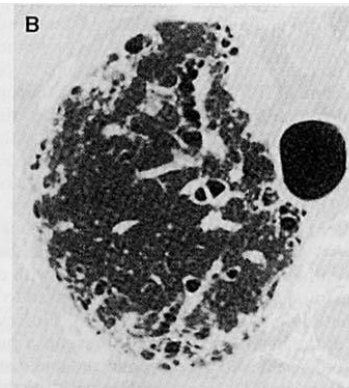
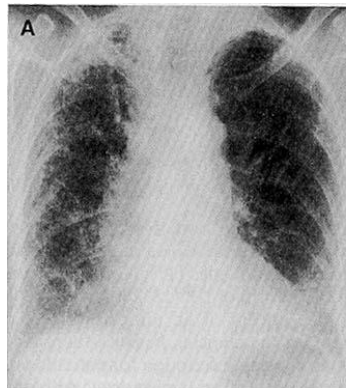


Fibroblastic foci



●特発性肺線維症の画像

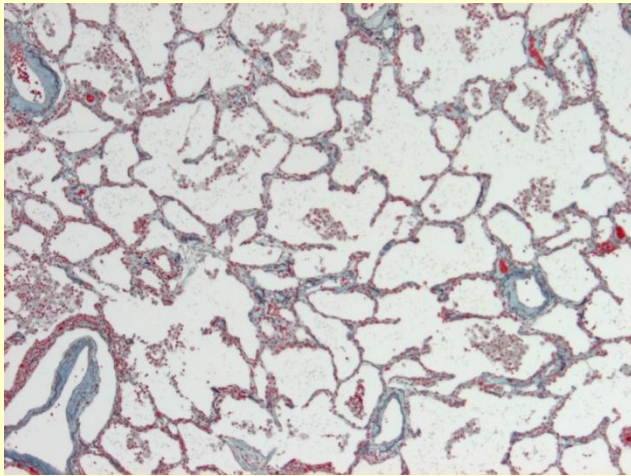
- 1) 典型的な分布：肺末梢, 胸膜直下
(特に背側)、肺底部
- 2) 病変：網状、蜂巢 (honeycombing)
牽引性気管支拡張症
局所的なスリガラス影



非特異性間質性肺炎(NSIP) と器質化肺炎 (OP)

●NSIPの病理所見：

時相の一致（病変分布が均一）
肺泡壁の炎症細胞浸潤の程度と線維化の程度から細胞性、線維性に分ける



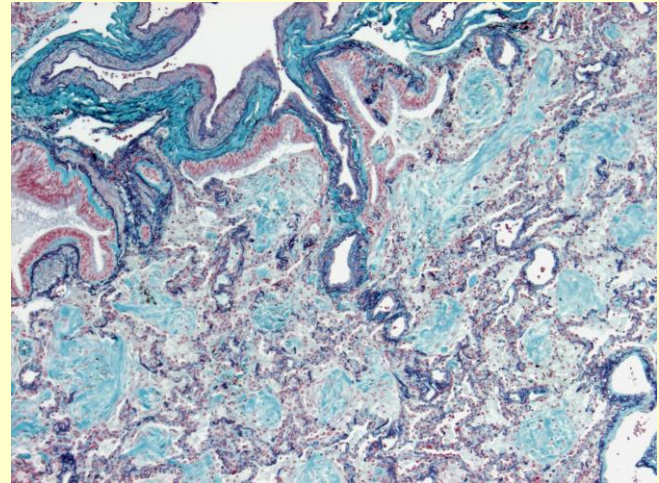
●NSIPのCT 画像所見：

軽度の網状影、スリガラス陰。明瞭な蜂巣窩はない。



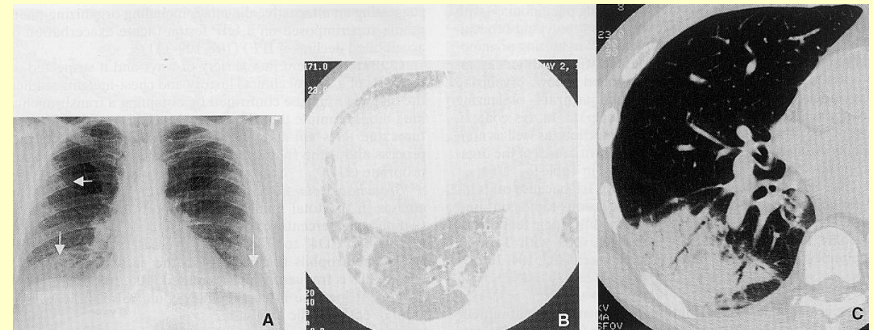
●OPの病理所見:

肺泡腔内や細気管支腔内の肉芽形成
(**granulation**, **Masson body**)



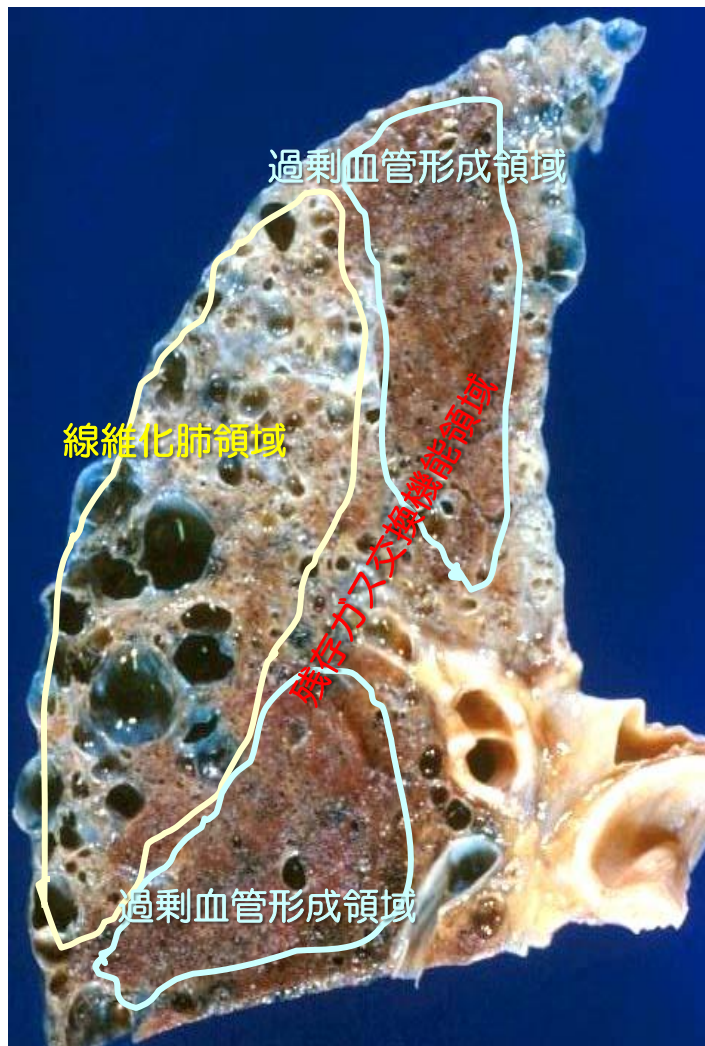
●OPのCT画像所見:

肺泡充満像



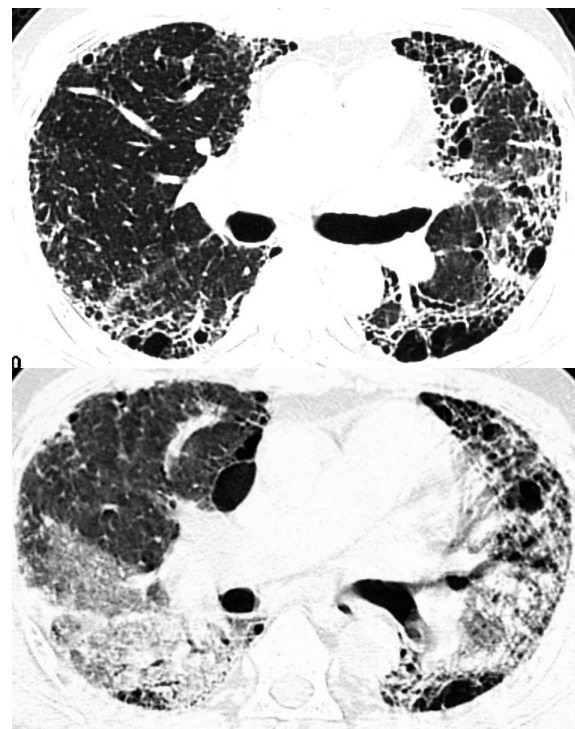
NATURAL HISTORY OF IPF ACUTE EXACERBATION

肺線維症急性増悪：進行する線維化肺の病態は？



●線維化肺中の残存ガス交換領域（赤字表示）は線維化の程度は軽度だが正常ではない。

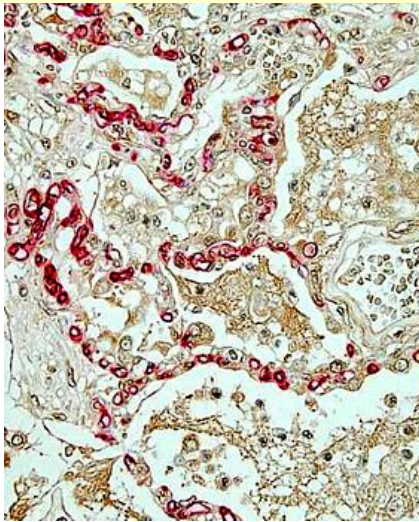
●HRCT画像ではこの領域が急性増悪時にすりガラス陰影を呈すると考えられる。



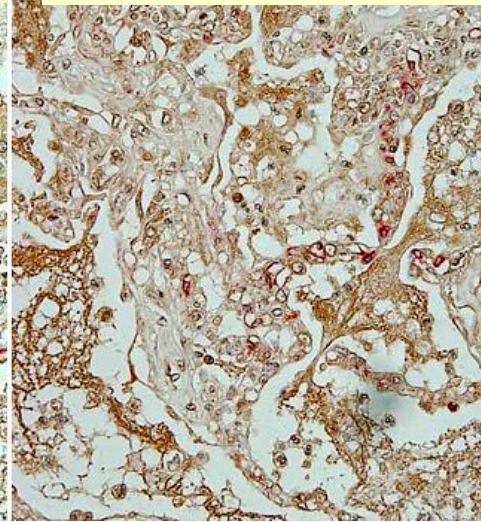
病理組織学的にこの領域に何が起こるか？

急性増悪時の低線維化・過剰血管増生肺胞胞隔の変化

CD34(内皮)/HMGB1(貪食・上皮)



TM(内皮)/HMGB1(向炎症因子)

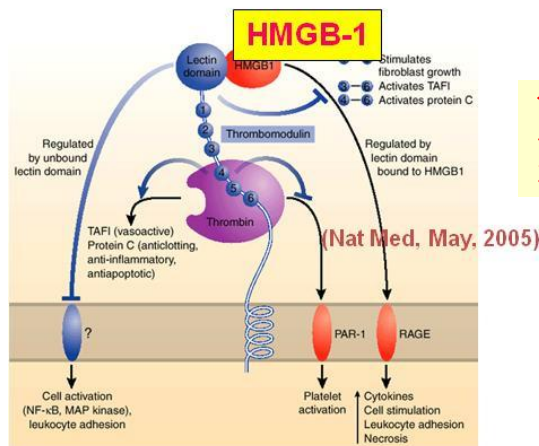


●急性増悪の肺は「びまん性肺胞傷害」の病理像を呈する。肺胞マクロファージと再生上皮がHMGB1を産生する。

●HMGB1陽性細胞は増生した毛細血管をみる低線維化肺胞胞隔に多い(AJRCCM 169:1203-8, 2004)。

●この領域の血管はCD34は陽性であるが、トロンプモジュリン(TM)は少ない。

●こうしたHMGB1の異所性発現は、肺線維症患者の急性増悪の主病態が肺胞毛細血管増生領域であることを示唆している。



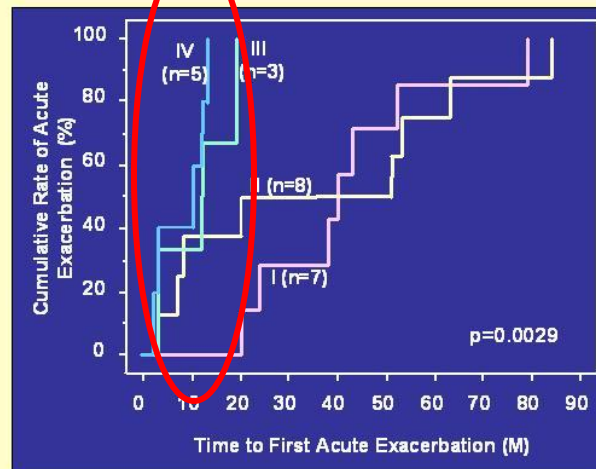
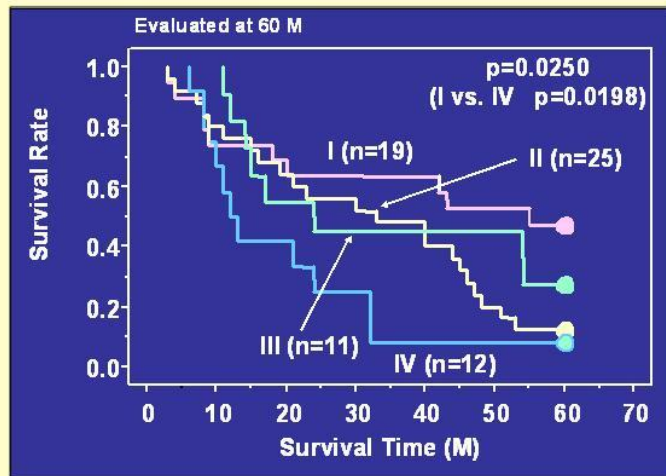
TMは向炎症性因子HMGB1の抑制作用があるが、その発現が低下する低線維化肺胞領域では、炎症が制御されない。

線維化が進行すれば、こうした実際のガス交換領域が減少し、向炎症性物質の関与で急性増悪を来すと考えられる。

肺線維症重症度進行例は急性増悪に易罹患

初診から死亡までの全経過を解析できた67症例

PaO₂



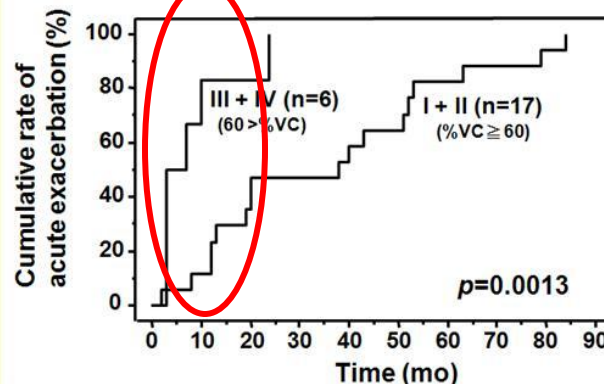
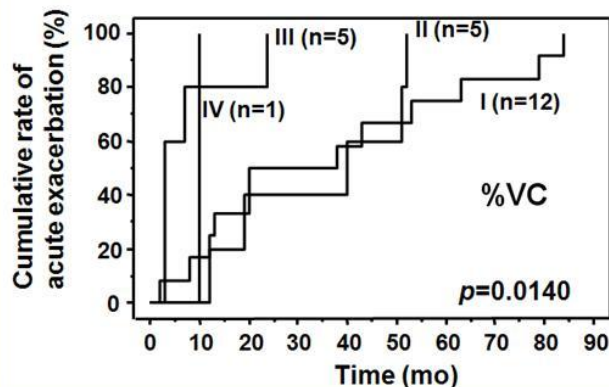
I: PaO₂ ≥ 80 torr, II: 80 torr > PaO₂ ≥ 70 torr, III: 70 torr > PaO₂ ≥ 60 torr, and IV: 60 torr > PaO₂

初診から死亡まで経過観察しえた67例の予後解析:

●初診時PaO₂値による重症度分類による急性増悪例(23例)では、重症度Ⅲ、Ⅳは急性増悪発症までの期間が有意に短い。

●さらに、初診時の肺機能%VC値による解析では%VCが60%未満では、急性増悪までの期間が有意に短い。

%VC



I: %VC > 70%, II: 70% > %VC > 60%, III: 60% > %VC > 50% and IV: %VC < 50%

進行例ほど急性増悪を来しやすい

欧米における肺線維症急性増悪：最近になり関心

Interferon- γ 臨床試験の後解析：

●Interferon- γ 臨床試験の**プラセボ群（168例）**における急性・亜急性の入院措置と死亡例の解析。

●肺生理機能の変化はわずかであったが、**23%が呼吸器症状で入院し、21%が死亡した**。約90%はIPFが死因で、その約半数は先行する急性増悪病態が存在した。

Table. Primary Causes and Pace of Deaths Related to Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Primary Cause of Death	Acute Deaths* (n= 15), n	Subacute Deaths* (n = 16), n
Progression of idiopathic pulmonary fibrosis	6	14
Pneumonia	4	0
Acute respiratory distress syndrome	2	0
Cor pulmonale	1	0
Other	0	1†
Unknown or unwitnessed	2	1

* Acute deaths occurred after a period of decompensation lasting 4 weeks or less; subacute deaths occurred after a period of progressive respiratory deterioration over weeks or months. The pace of death was unknown in 1 patient.

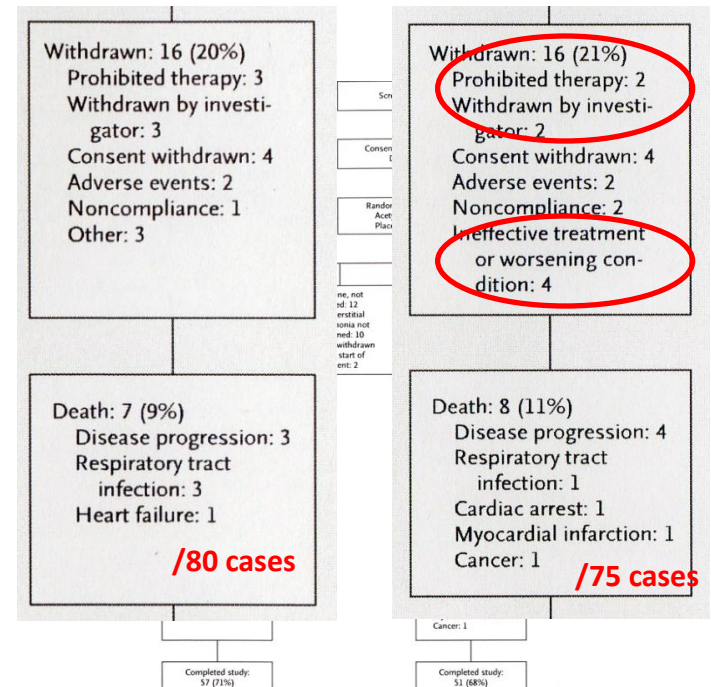
† Complications of lung transplantation.

/168 cases

Martinez FJ et al
The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis.
Ann Intern Med. 2005 ;142:963-7.

N-acetyl cystein 臨床試験：

●両アームともに、病態進行、病態悪化、気道感染症などの記載あり（**治験完遂例は70%**）。



Demedts M, et al IFIGENIA Study Group.
High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2229-42.

急性増悪はないとされた欧米にも存在する

特発性肺線維症急性増悪の定義

特発性間質性肺炎の急性増悪 定義

特発性間質性肺炎の慢性型において：

- 1 ヶ月以内の経過で、呼吸困難の増強
- 胸部単純X線に両側性すりガラス影・浸潤影の出現や増加
- および動脈血酸素分圧の有意な低下のすべてが見られる場合を「急性増悪」とする。
- 明らかな感染症や心不全を除外する

参考所見

- 1) CRP、LDHの上昇が見られることが多い。
- 2) 胸部CTでは、すりガラス影・浸潤影の確認ばかりでなく、分布や広がりを知ることができる。

(平成6年度厚生省特定疾患びまん性肺疾患調査研究班：佐藤篤彦)

Acute Exacerbation of IPF

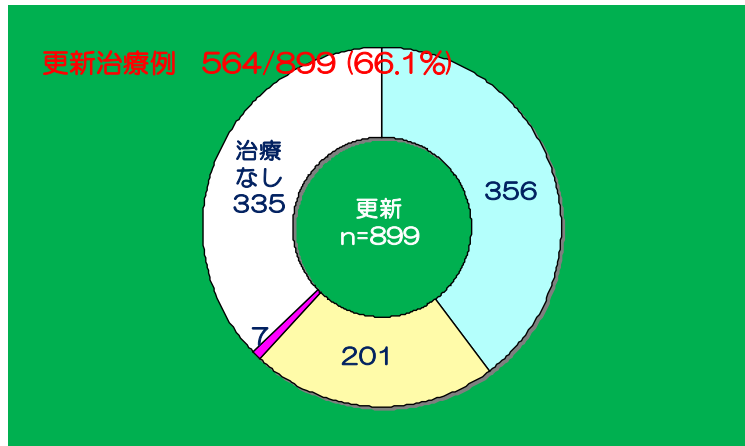
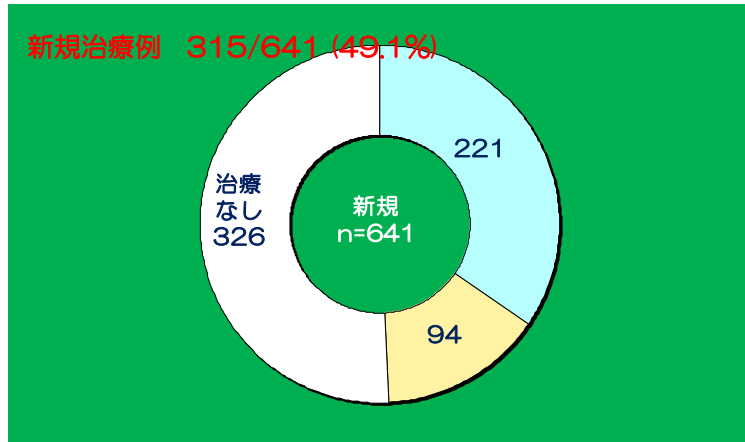
It is **presently unclear** if acute exacerbation of IPF is simply a manifestation of a respiratory complication (such as pulmonary emboli, infection) contributing to an acute decline in a patient with IPF or represents a spectrum of IPF. Historically, criteria for acute exacerbation of IPF have included **an unexplained worsening of dyspnea within 1 month, evidence of hypoxemia as defined by worsened or severely impaired gas exchange, new radiographic alveolar infiltrates, and an absence of an alternative explanation such as infection, pulmonary embolism, pneumothorax, or heart failure** (Collard, Harold R. 2007).

Acute exacerbation of IPF histologically manifests as **acute or organizing diffuse alveolar damage (DAD), or organizing pneumonia in zones of relatively preserved lung tissue away from the most fibrotic regions** (1674 Collard, Harold R. 2007). Anecdotal experience indicates that sampling issues in some patients may result in specimens demonstrating only uncomplicated UIP or the organizing phase of DAD without histologic evidence of underlying UIP in the sample evaluated (689 Parambil, Joseph G. 2005).

TREATMENT

臨床調査個人票に基づく全国疫学調査2006-3

IPF薬物治療状況（新規641例/更新899例）



- 副腎皮質ステロイド単独
- ステロイド+免疫抑制薬
- 免疫抑制薬単独

更新IPF症例の重症度変化

今回	前回				
		I	II	III	IV
I	n=85	60%	18	15	7
II	n=57	12	47%	32	9
III	n=197	4	7	71%	19
IV	n=366	1	3	25	70%

重症度が改善したのは、94 / 705例 (13.3%)
 治療内容:ステロイド薬のみ:41例、免疫抑制薬併用:26例

抗線維化薬Pirfenidoneの前臨床評価



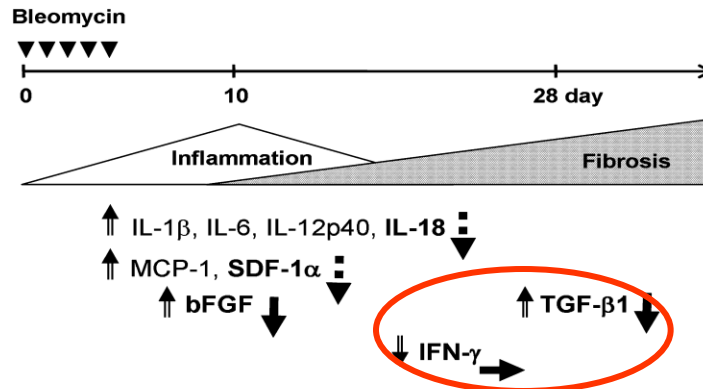
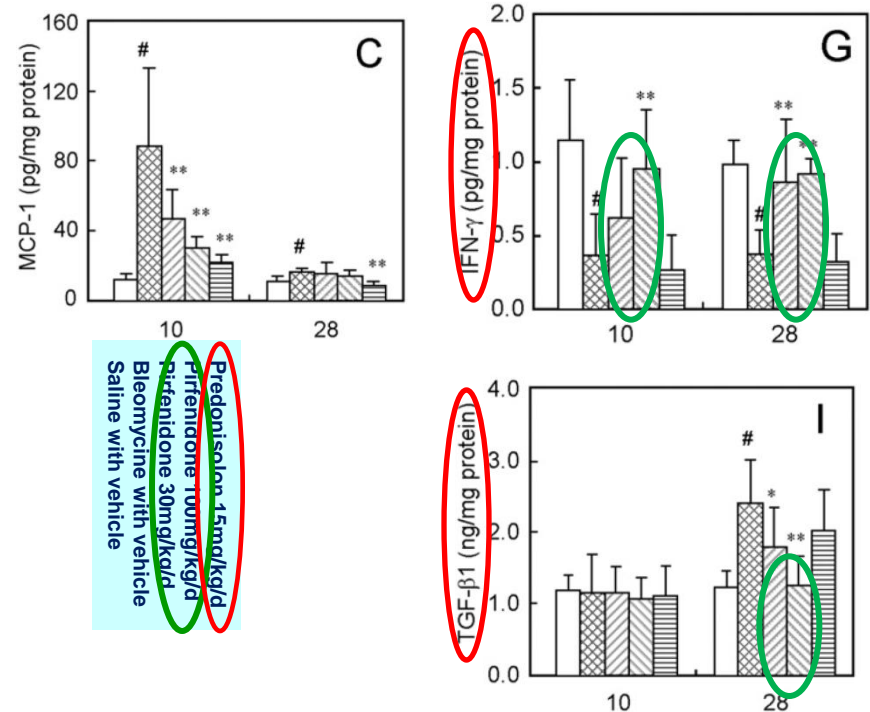
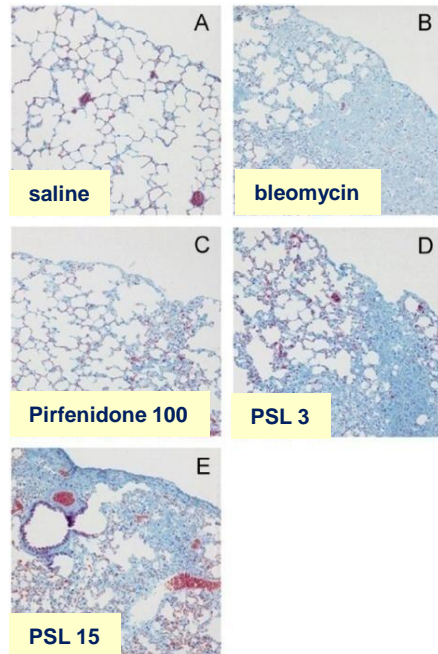
Pirfenidone

- ・抗線維化剤として1960年代に開発
- ・TGF- β 作用抑制
- ・コラーゲン沈着抑制
- ・TNF- α 産生抑制

Eur J Pharmacol. 2008 Aug 20;590(1-3):400-8.

Antifibrotic action of pirfenidone and prednisolone: different effects on pulmonary cytokines and growth factors in bleomycin-induced murine pulmonary fibrosis.

Oku H, Shimizu T, Kawabata T, Nagira M, Hikita I, Ueyama A, Matsushima S, Torii M, Arimura A.



- 初期炎症性因子の抑制
- Th1タイプの維持
- 線維化の抑制

明らかにプレドニンと異なる薬理作用

日本における肺線維症に対するPirfenidone第Ⅱ相臨床試験

Double-blind, Placebo-controlled Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Arata Azuma, Toshihiro Nukiwa, Eiyasu Tsuboi, Moritaka Suga, Shosaku Abe, Koichiro Nakata, Yoshio Taguchi, Sonoko Nagai, Harumi Itoh, Motoharu Ohi, Atsuhiko Sato, and Shoji Kudoh for the members of the Research Group for Diffuse Lung Diseases in Japan; and Ganesh Raghu

Fourth Department of Internal Medicine, Nippon Medical School; Division of Respiratory Disease, Toranomon Hospital, Tokyo; Department of Respiratory Oncology and Molecular Medicine Division of Cancer Control Institute of Development, Aging, and Cancer, Tohoku University, Sendai; Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medical Sciences, Kumamoto University, Kumamoto; Third Department of Internal Medicine and Department of Biochemistry, Sapporo Medical University School of Medicine, Sapporo; Department of Respiratory Medicine, Tenri Hospital, Tenri; Department of Respiratory Medicine, Graduate School of Medicine, Kyoto University; Kyoto Preventive Medical Center, Kyoto; Department of Radiology, Fukui Medical School, Fukui; Sleep Medical Center, Osaka Kaisei Hospital, Osaka, Japan; and University of Washington Medical Center, Seattle, Washington

適確例
年齢20～75 歳。
安静時動脈血酸素分圧：PaO₂ > 70 mm Hg
運動時SpO₂：90%未満
(軽度進行期：重症度分類Ⅱ～Ⅲ度が中心)

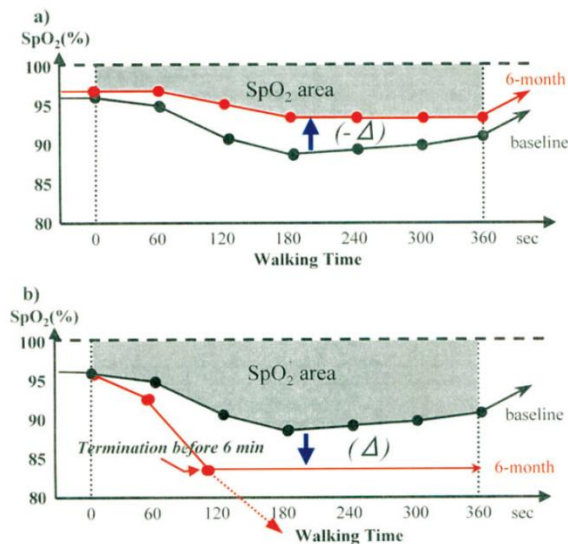


Figure 1. SpO₂ area: graphic display of SpO₂ measurements plotted during the 6-minute steady-state exercise/walk test on the treadmill (6MET).

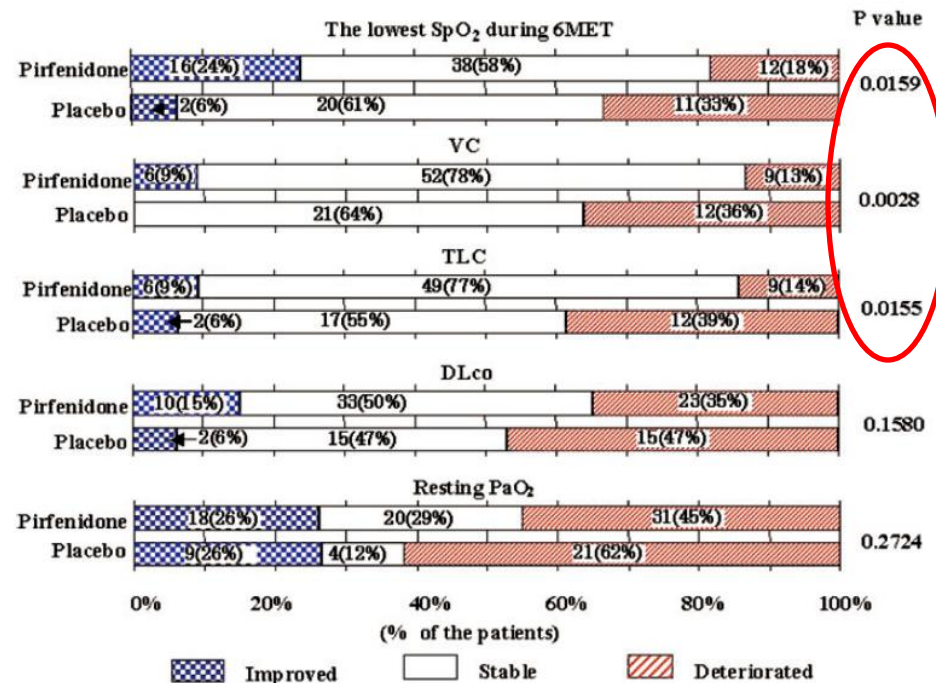


Figure 2. Categorized analyses of the lowest SpO₂ during the 6MET and pulmonary functions in the full analysis set (all patients) at 9 months. The results are shown by the categories of improved (blue areas), stable (open areas), and deteriorated (red areas) as defined in METHODS. p Values are indicated at the right. Statistical analysis by Wilcoxon's test was used.

Am J Respir Crit Care Med Vol 171. pp 1040–1047, 2005

ATS2008における臨床試験報告の反響

54 Assembly Highlighted Abstracts

The abstracts submitted to the ATS International Conference are received and programmed by the ATS Assembly Program Committees. Each Assembly has chosen two abstracts to showcase as examples of the Assembly's focus.

Below are the showcased abstracts listed by the Assembly and the session at which they will be presented at the conference.

ASSEMBLY ON ALLERGY, IMMUNOLOGY AND INFLAMMATION

A Novel Mechanism of Neutrophil Recruitment Involving Proteolytic Cleavage of Collagen

A. Gaggar, P.L. Jackson, B.D. Noerager, P.J. O'Reilly, J.P. Clancy, J.E. Blalock
Birmingham, AL

B21 Poster Discussion Session/The Role Of Cytokines And Chemokines In Regulating Airway Inflammation

Monday, May 19, 8:15 – 11:00 AM
Room 104C-D (North Building, Level 100), Metro Toronto Convention Centre

Deletion of CXCR3 on Effector T Cells Prevents Rejection and Enhances Tolerance in a Model of Acute Lung Rejection

E. Seung, A.D. Luster, B.D. Medoff
Boston, MA

D103 Poster Discussion Session/Inhibiting Allergic Airway Inflammation In Animals: Perhaps A Future For Humans?

Wednesday, May 21, 1:30 – 4:15 PM
Room 104C-D (North Building, Level 100), Metro Toronto Convention Centre

ASSEMBLY ON BEHAVIORAL SCIENCE

ICU Physicians Are Less Likely To Discuss Prognosis with African American Patients

J.D. Thornton, A.R. Sehgal, A.F. Connors, J.R. Curtis
Cleveland, OH, Seattle, WA

D91 Mini Symposium/Optimizing Critical Care Outcomes

Wednesday, May 21, 1:30 – 4:15 PM
Ballroom (Convention Floor), Fairmont Royal York Hotel

Psychological Stress Modifies the Influence of Prenatal Allergen Exposure on Cord Blood IgE: The Boston ACCESS Project

J. Peters, S.F. Suglia, T.A.E. Platts-Mills, J. Hosen, R.J. Wright
Boston, MA, Charlottesville, VA

A92 Mini Symposium/Predicting And Reducing Asthma Morbidity

Sunday, May 18, 1:30 – 4:15 PM
Room 718A (South Building, Level 700), Metro Toronto Convention Centre

ASSEMBLY ON CLINICAL PROBLEMS

A Phase III, Double-Blind, Placebo-Controlled Clinical Trial of Pirfenidone in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japan

T. Ogura, M. Ebina, H. Taniguchi, A. Azuma, M. Suga, Y. Taguchi, H. Takahashi, K. Nakata, A. Sato, T. Nukiwa, S. Kudoh
Yokohama, Japan

C95 Mini Symposium/Interstitial Lung Disease: Evaluational Treatment

Tuesday, May 20, 1:30 – 4:15 PM
Room 717A-B (South Building, Level 700), Metro Toronto Convention Centre

Case/Self Management for COPD: A Randomized Controlled Trial

K.L. Rice, N. Dewan, H.E. Bloomfield, J. Grill, T.E. Schult, D.B. Nelson, S. Kumari, M. Thomas, L.J. Geist, C. Beaner, M. Caldwell, D.E. Niewoehner
Des Moines, Iowa City, IA, Minneapolis, MN, Omaha, NE, Sioux Falls, SD

D32 Thematic Poster Session/COPD Treatment: Managed Care, Cost Effective Strategies, Disease Awareness And Barriers To Care

Wednesday, May 21, 8:15 AM – 4:15 PM
Area E (Halls A-B, North Building, Level 300), Metro Toronto Convention Centre

ASSEMBLY ON CRITICAL CARE

Intensive Versus Non-Intensive Renal Replacement Therapy (RRT) in Critically Ill Patients with Acute Kidney Injury (AKI)

P.M. Palevsky, J. Zhang, T. O'Connor
Pittsburgh, PA, West Haven, CT

C94 Mini Symposium/Five RCT In Critical Care And Editorial Comment

Tuesday, May 20, 1:30 – 4:00 PM
Room 718A (South Building, Level 700), Metro Toronto Convention Centre

Multicenter, Randomized Study of the Use of Non-Invasive Ventilation (NIV) vs. Oxygen Therapy (O2) in Reducing Respiratory Distress in End-Stage Cancer Patients

S. Vava, A. Esquinas, M. Ferrer, P. Groff, R. Scala, G. Gonzalez Diaz, M. Naldi, P. Ceriana, A.M. Cuomo
Pavia, Bologna, Arezzo, Italy, Murcia, Barcelona, Spain

C96 Mini Symposium/Five RCT In Critical Care And Editorial Comment

Tuesday, May 20, 1:30-4:00 PM
Room 718A (South Building, Level 700), Metro Toronto Convention Centre

ASSEMBLY ON ENVIRONMENTAL AND OCCUPATIONAL HEALTH

Exposure to Particulate Air Pollution and Risk of Deep Vein Thrombosis

A. Baccarelli, I. Martinelli, A. Zanobetti, P. Grillo, L. Hou, P.A. Bertazzi, P.M. Mannucci, J. Schwartz
Chicago, IL, Boston, MA, Milan, Italy

C103 Poster Discussion Session/Air Pollution: Challenging Susceptibilities And Novel Outcomes

Tuesday, May 20, 1:30 – 4:15 PM
Room 205A-D (North Building, Level 200), Metro Toronto Convention Centre

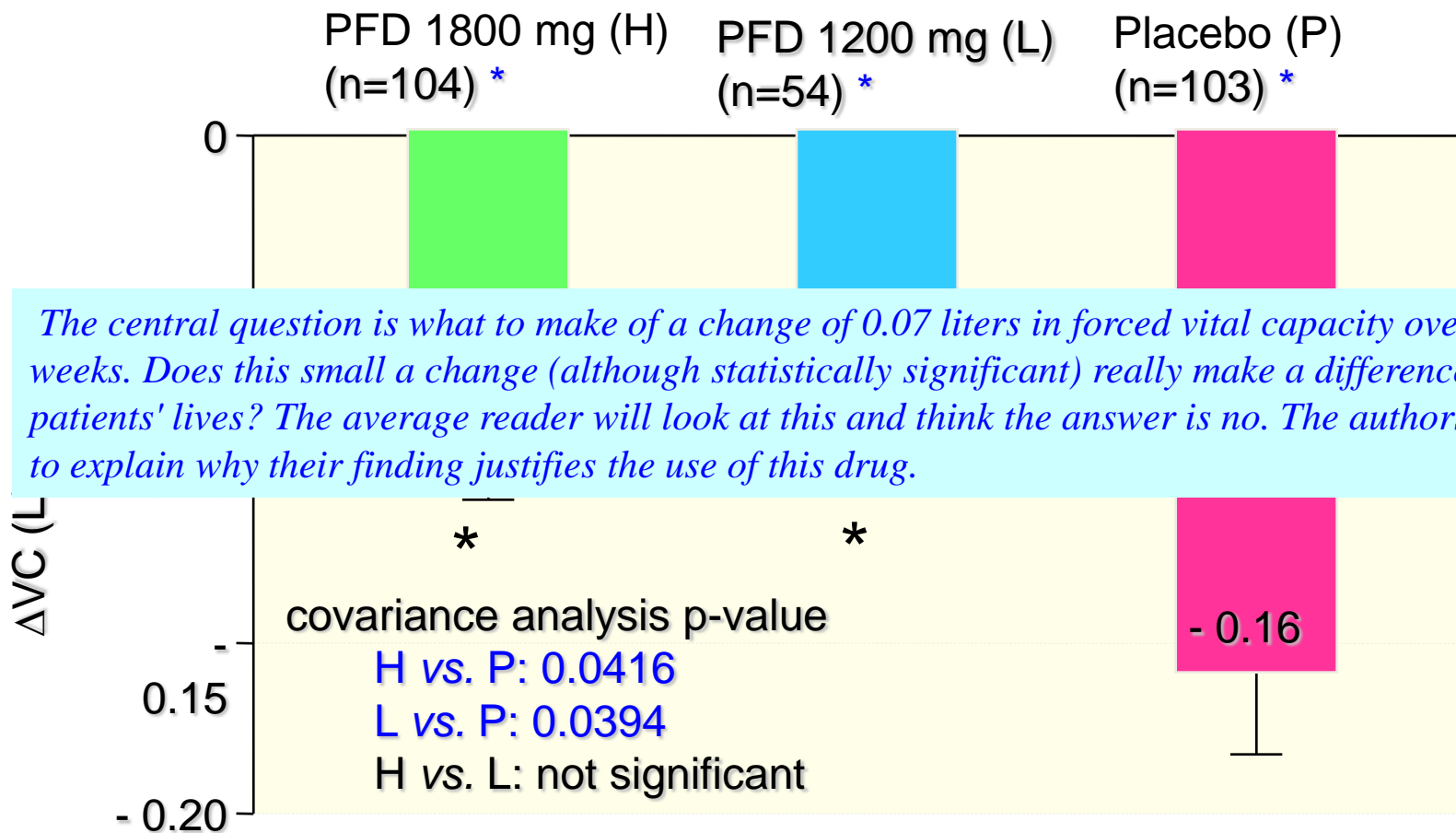
ATSにおける記者会見



ATS口頭発表後記者に取り囲まれ解説



Change in VC (ΔVC) at Week 52



*: <0.1 (vs. Placebo group, Analysis of covariance)

* LOCF method was used for dropouts in each group.

Progression-Free Survival

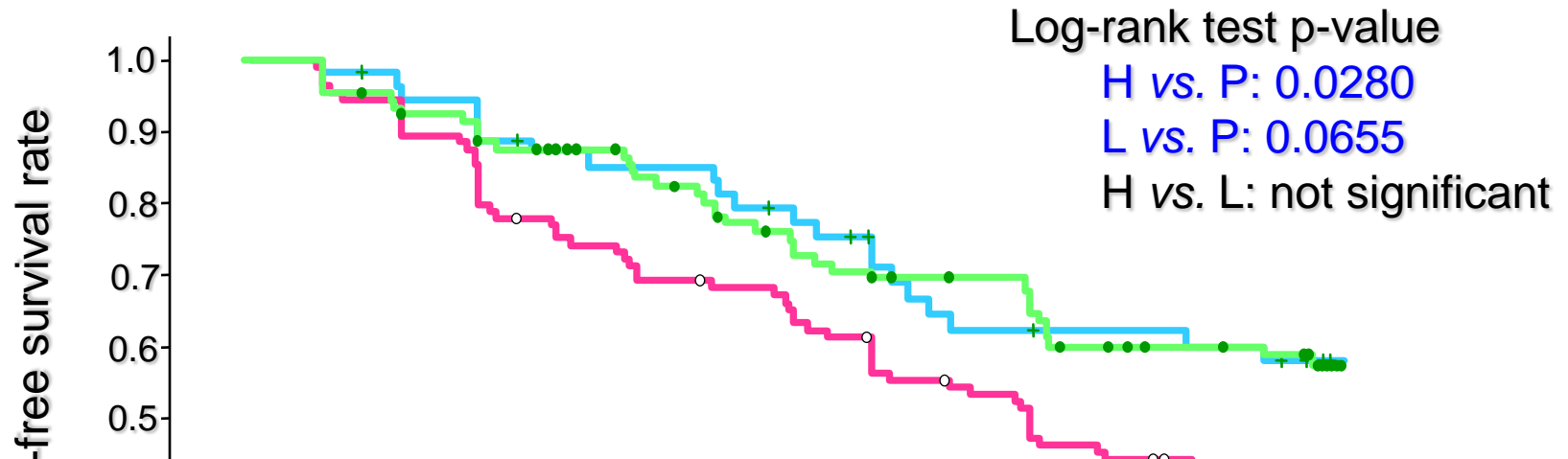


Figure 2: The figure suggests that the major change with placebo occurs at around day 80, where a sudden drop in progression occurs in the placebo group. It may be worthwhile for the authors to investigate the patients that contribute to the sudden drop around day 80 as a design issue in the study that could have caused this difference. Indeed, besides this sudden drop, the curves remain pretty much identical throughout.

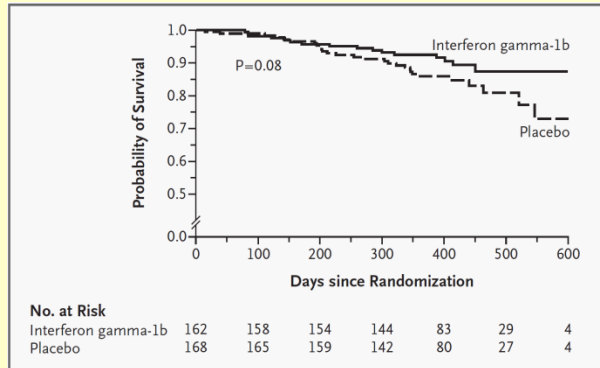
H group	106	106	95	69	59	45
L group	55	55	51	39	29	26
P group	104	104	93	66	50	40

Mortality during the study: 11 patients (4.1%) in total;

H group: 3 cases, L group: 4 cases, P group: 4 cases

特発性肺線維症治療薬剤開発臨床試験：海外における主たる臨床試験

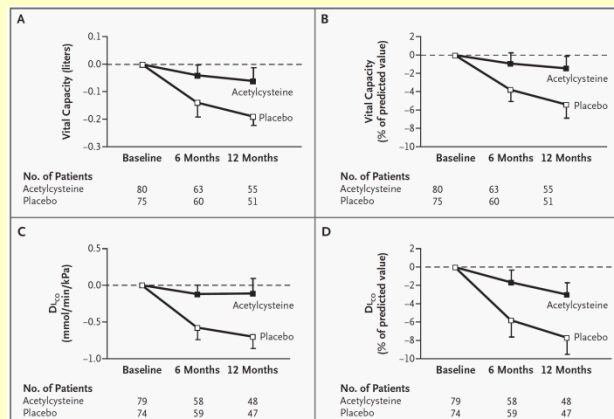
●米国：IFN- γ 臨床試験



N Engl J Med. 2004 Jan 8; 350(2): 125-33.

A placebo-controlled trial of interferon gamma-1b in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Raghu G, Brown KK, et al King TE Jr; Idiopathic Pulmonary Fibrosis Study Group.

●欧州：抗酸化薬N-アセチルシスチン 臨床試験



N Engl J Med. 2005 Nov 24;353(21):2229-42.

High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, et al IFIGENIA Study Group.

●米国：pirfenidone 臨床試験 CAPACITY 1 & 2

CAPACITY 1 (n= 344)

Pirfenidone (2403mg) : placebo = 1:1

CAPACITY 2 (n= 435)

Pirfenidone (2403mg) : placebo: pirfenidone (1197mg) = 2: 2 : 1

	CAPACITY 1	CAPACITY 2	Pooled
Primary Endpoint : FVC change			
Rank ANCOVA at Week 72	0.501	0.001	0.005
Overall repeated measures	0.004	0.001	< .001
Secondary Endpoints			
Time to worsening IPF	0.248	0.515	0.204
Progression-free-survival	0.355	0.023	0.029
Categorical FVC change	0.440	0.001	0.003
6MWT distance change	0.001	0.171	0.001
Dyspnea (UCSD SOBQ) change	0.600	0.500	0.400
DLco change	0.990	0.145	0.301
6MWT worst SpO ₂ change	0.890	0.087	0.261
HRCT fibrosis change	0.894	NA	NA
Exploratory Endpoint			
Survival time	0.872	0.191	0.315

●主評価項目であるFVC変化はCAPACITY 2では有意差があったが、CAPACITY 1では有意差なし。CAPACITY 1, 2の統合解析では有意差あり。

●今春の芸国胸部疾患学会で報告予定。

●米国：その他 ボセンタン、シルデナフィル臨床試験

肺線維症臨床試験のガイドラインの必要性

難治疾患としての肺癌臨床試験との類似性

●登録患者選択

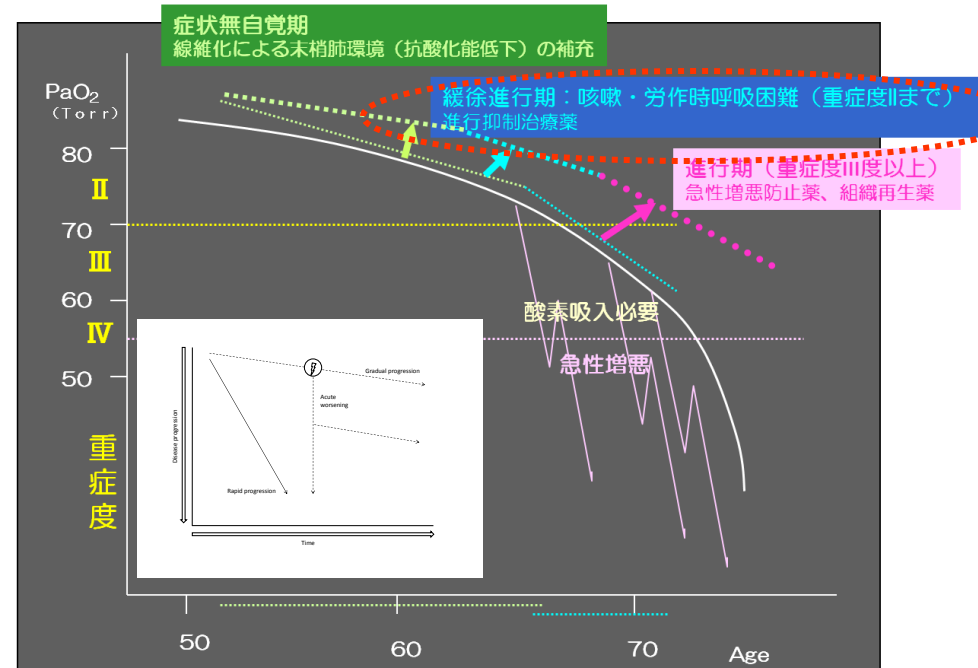
- ・重症度が進むと急性増悪等脱落イベントが多くなる。
- 第Ⅱ相試験では、
「 $\text{PaO}_2 > 70 \text{ torr}$ で6分間歩行で $\text{SpO}_2 < 90\%$ 」患者を選択した。
これは右図の緩徐進行期（重症度Ⅱ度からⅢ度）。
- ・実際には6分間歩行完遂者を登録したが、この体力が上記に匹敵。

●第一評価項目

- ・再現性のあるデータ。
- ・経時的計測が簡便にできる方法。
- ・現実には%FVC（あるいは%SVC）。

●単剤評価とcombination

- ・進行抑制、PFS
- ・生存延長



GWAS : Genome-Wide Association Study

肺線維症のGenetics：Telomerase (TERT) 異常は正しいのか？

N Engl J Med. 2007 Mar 29;356(13):1317-26.

Telomerase mutations in families with idiopathic pulmonary fibrosis.

Armanios MY, Chen JJ, Cogan JD, Alder JK, Ingersoll RG, Markin C, Lawson WE, Xie M, Vulto I, Phillips JA 3rd, Lansdorp PM, Greider CW, Loyd JE.

Proc Natl Acad Sci U S A. 2007 May 1;104(18):7552-7.

Adult-onset pulmonary fibrosis caused by mutations in telomerase.

Tsakiri KD, Cronkhite JT, Kuan PJ, Xing C, Raghu G, Weissler JC, Rosenblatt RL, Shay JW, Garcia CK.

NCBI

MIM +187270
Description
Cloning
Gene Function
Gene Structure
Mapping
Molecular Genetics
Animal Model
Allelic Variants
• View List
References
Contributors
Creation Date
Edit History
• Gene map

Entrez Gene
• Nomenclature
• RefSeq
• GenBank
• Protein
• UniGene

LinkOut
• OMIM
• HGMD
• GAD
• MGI

MOLECULAR GENETICS

Susceptibility to Aplastic Anemia

Mutations in the TERC gene cause short telomeres in congenital aplastic anemia of dyskeratosis congenita (DKC; 127550) and in some cases of apparently acquired aplastic anemia (609135). Yamaguchi et al. (2005) investigated whether mutations in genes for other components of telomerase also occur in aplastic anemia. They found 5 heterozygous, nonsynonymous mutations in TERT (187270.0001-187270.0005) among 7 unrelated patients. Leukocytes from the patients had short telomeres and low telomerase enzymatic activity. In 3 of these patients, the mutation was also detected in buccal mucosal cells. Family members who carried the mutations also had short telomeres and reduced telomerase activity but no evident hematologic abnormality. The results of coexpression of wildtype TERT and TERT with aplastic anemia-associated mutations in a telomerase-deficient cell line suggested that haploinsufficiency was the mechanism of telomere shortening due to TERT mutations.

Autosomal Dominant Dyskeratosis Congenita

In all 6 affected members of a family with autosomal dominant dyskeratosis congenita, Armanios et al. (2005) identified a heterozygous mutation in the TERT gene (187270.0007). Anticipation of clinical features was observed, and all affected individuals showed increased frequency of short telomeres compared to unaffected family members.

Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Tsakiri et al. (2007) performed a genome-wide linkage scan in 2 large Caucasian families with interstitial lung disease, many cases of which met the clinical criteria for idiopathic pulmonary fibrosis (IPF; 178500), and found linkage to chromosome 5p15 with a maximum lod score of 2.8. Sequencing TERT, a candidate gene in the interval, revealed heterozygosity for a missense mutation (187270.0008) and a frameshift mutation (187270.0009) that cosegregated with pulmonary disease in the 2 families, respectively. Analysis of the TERT gene in probands of 44 additional unrelated families and 44 sporadic cases of interstitial lung disease revealed 5 other heterozygous mutations. Although all family members with IPF or pulmonary fibrosis were heterozygous for these mutations, some carriers had no evidence of pulmonary disease; however, heterozygous carriers of TERT mutations had shorter telomeres than age-matched family members without the mutations. Tsakiri et al. (2007) concluded that mutations in TERT that result in telomere shortening over time confer a dramatic increase in susceptibility to adult-onset IPF.

Other Disease Associations

Zhang et al. (2003) demonstrated that heterozygous deletion of TERT occurred in all 10 patients with cri-du-chat syndrome (123450) whom they examined. Induction of TERT mRNA in proliferating lymphocytes derived from 5 of 7 patients was lower than that in unaffected control individuals. The patient lymphocytes exhibited shorter telomeres than age-matched unaffected individuals (P less than 0.0001). A reduction in replicative life span and a high rate of chromosome fusions were observed in cultured patient fibroblasts. Reconstitution of telomerase activity by ectopic expression of TERT extended the telomere length, increased the population doublings, and prevented the end-to-end fusion of chromosomes.

●TERTは染色体末端のテロメア伸張酵素で、本来幹細胞、癌細胞などで発現している。

●TERTの過剰発現は癌化に関連するが、最近TERTは抗加齢としても注目されている。

Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice.
Cell. 2008 ,135(4):609-22.

肺線維症Genetics：日本のpirfenidone臨床試験症例のGWAS結果はTERT

J Med Genet. 2008 Oct;45(10):654-6

A genome-wide association study identifies an association of a common variant in TERT with susceptibility to idiopathic pulmonary fibrosis. Mushiroya T, Wattanapokayakit S, Takahashi A, Nukiwa T, Kudoh S, Ogura T, Taniguchi H, Kubo M, Kamatani N, Nakamura Y; Pirfenidone Clinical Study Group.

●Pirfenidone臨床試験登録症例IPF159例、対照934例に関して214508 SNPsでGWASを行った。Replicationとして、IPF 83例、対照 535例も調べた。

●結果TERTの第二イントロン (rs 2736100) に有意な連鎖不平衡を見いだした。
 $P=2.9 \times 10^{-8}$
(GWA, 2.8×10^{-6} ; replication, 3.6×10^{-3})

●最近の家族性肺線維症例でTERT遺伝子の変異が見いだされたことと合わせ、日本のsporadic症例においてもTERTの関与が示唆されたことは注目される。

rs656733: *VPS4B* G>A

rs933077 *Intergene* C>A

rs273610: *TERT* A>C

rs491975: *KRT76* A>G

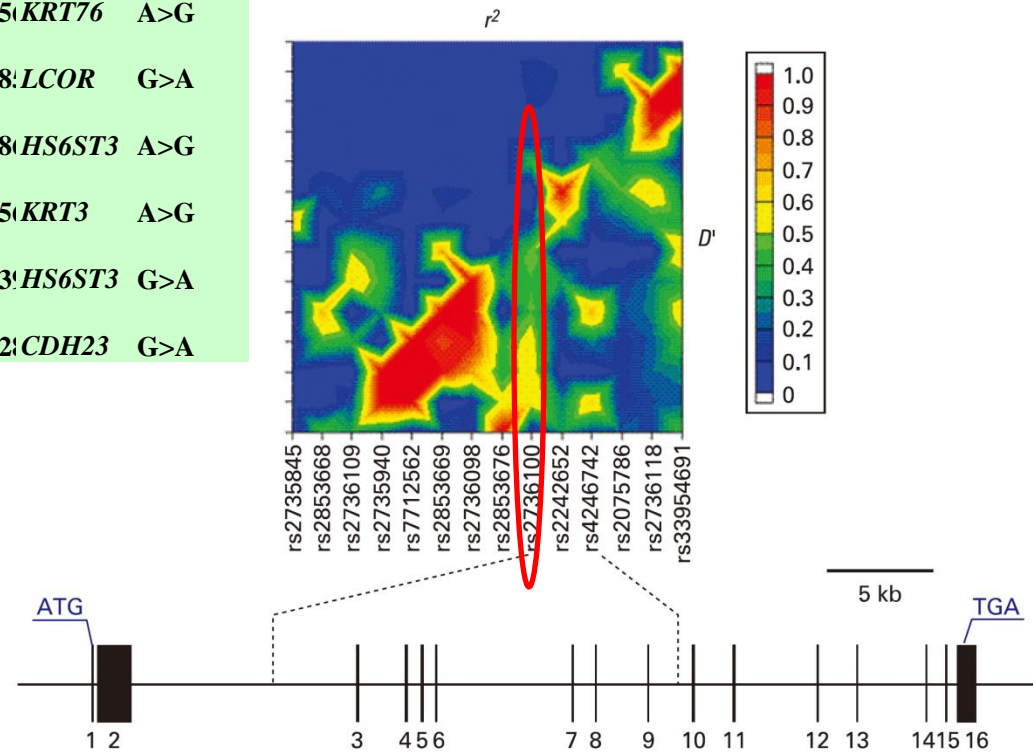
rs108828: *LCOR* G>A

rs958438: *HS6ST3* A>G

rs155275: *KRT3* A>G

rs436223: *HS6ST3* G>A

rs709312: *CDH23* G>A



Tert is Anti-aging

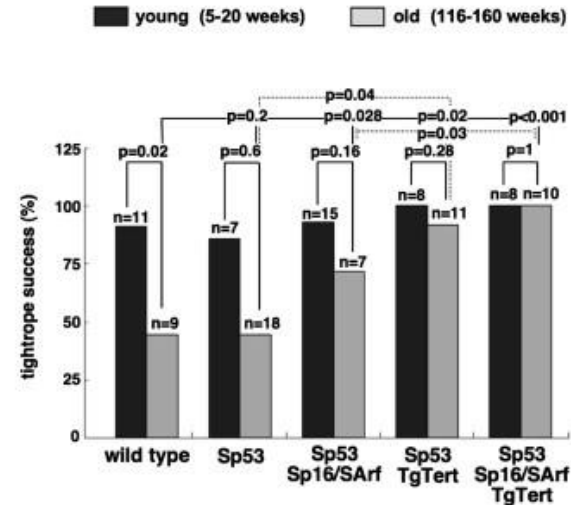
Cell. 2008 Nov 14;135(4):609-22.

Telomerase reverse transcriptase delays aging in cancer-resistant mice.

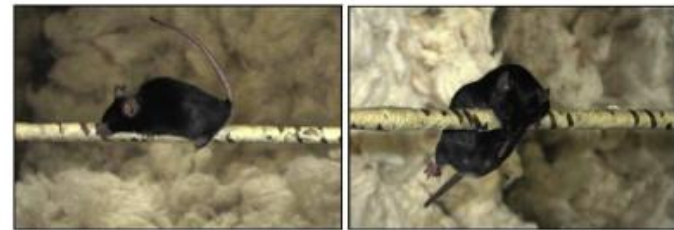
Tomás-Loba A, Flores I, Fernández-Marcos PJ, Cayuela ML, Maraver A, Tejera A, Borrás C, Matheu A, Klatt P, Flores JM, Viña J, Serrano M, Blasco MA. Telomeres and Telomerase Group, Molecular Oncology Program, Spanish National Cancer Centre (CNIO), Madrid 28029, Spain.

Telomerase confers limitless proliferative potential to most human cells through its ability to elongate telomeres, the natural ends of chromosomes, which otherwise would undergo progressive attrition and eventually compromise cell viability. However, the role of telomerase in organismal aging has remained unaddressed, in part because of the cancer-promoting activity of telomerase. To circumvent this problem, we have constitutively expressed telomerase reverse transcriptase (TERT), one of the components of telomerase, **in mice engineered to be cancer resistant by means of enhanced expression of the tumor suppressors p53, p16, and p19ARF**. In this context, TERT overexpression improves the fitness of epithelial barriers, particularly the skin and the intestine, and produces a systemic delay in aging accompanied by extension of the median life span. These results demonstrate **that constitutive expression of Tert provides antiaging activity in the context of a mammalian organism**.

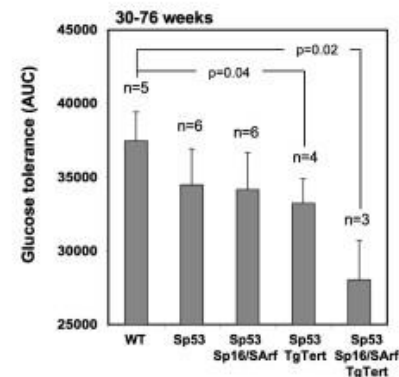
A

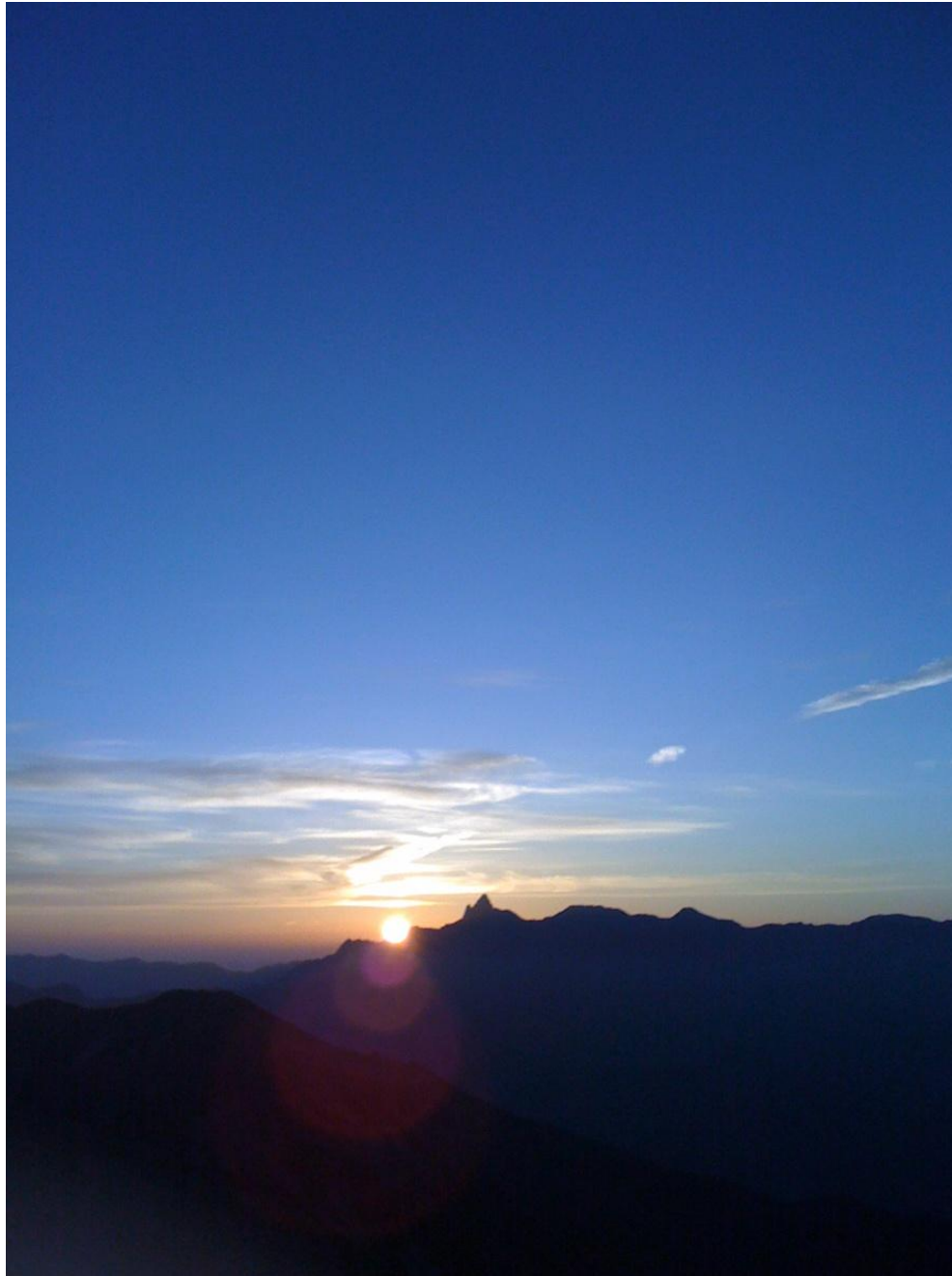


B



C





御静聴ありがとうございました