

The 57th Scientific Meeting of the Japanese Medical Society for Lung Surfactant and Biological Interface

日本肺サーファクタント・ 界面医学会 (旧 日本界面医学会)

第57回学術研究会

(肺サーファクタントおよび界面現象に関する学術集会)

テーマ『未来につなげる道を探る』



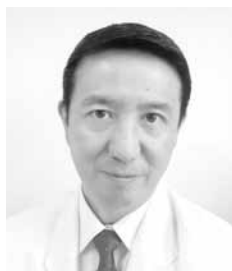
会期 2022年1月15日(土)

会場 杏林大学三鷹キャンパス『大学院講堂』
(〒181-8611 東京都三鷹市新川6丁目20-2)

会長 石井 晴之 (杏林大学医学部呼吸器内科学 主任教授)

**大会
WEBサイト** <http://lsbi57.umin.jp/>

日本肺サーファクタント・界面医学会第 57 回学術研究会
開催にあたって



日本肺サーファクタント・界面医学会第 57 回学術研究会

会長 石井 晴之

杏林大学医学部呼吸器内科学 主任教授

第 57 回日本肺サーファクタント・界面医学会は『未来につなげる道を探る』をテーマに、肺サーファクタント関連の呼吸生理、病態、疾患などの研究課題を中心に開催させていただきます。

企画としては、稀少肺疾患のシンポジウムでは 4 疾患の克服研究を、特別講演は北海道大学の長和俊先生に OAS 1 異常症を、そして教育講演 1 は京都大学の後藤慎平先生に iPS 細胞からの肺胞上皮細胞再生、教育講演 2 は札幌医科大学の黒沼幸治先生に COVID-19 肺炎における肺サーファクタントについてお願いしております。またランチョンセミナー 1 つ、教育セミナー 2 つの共催、さらには一般演題も 11 演題の発表をしていただくことになりました。2022 年 1 月 15 日は午前 9 時から午後 5 時まで、びまん性肺疾患を主体とした臨床系・基礎系研究をたっぷり勉強できる充実した時間になると思います。

本学会は 1969 年に「肺表面活性研究懇話会」として発足して以来、52 年という歴史があります。2007 年から現在の「日本肺サーファクタント・界面医学会」へ名称変更されましたが、もっと多くの先生方に本学会への参加や認知度を高めてもらいたいと思っております。そのため、この第 57 回学術研究会は今後の研究活動や社会貢献を担う先生方を中心に、新たな学術情報の収集そして新たな交流の場になるよう構成させていただきました。

まさに『未来につなげる道を探る』、この第 57 回学術研究会を通じて参加された先生方の今後の研究活動の発展につながるきっかけになればと思っております。

オミクロン株による SARS-CoV-2 感染拡大が懸念されておりますが、当日は杏林大学キャンパス内の大学院講堂でハイブリッド形式にて開催させていただきます。多くの先生方の御参加を心よりお待ちしております。

開催概要

未来につなげる道を探る

会 期	2022年1月15日（土）
会 場	杏林大学三鷹キャンパス『大学院講堂』 （〒181-8611 東京都三鷹市新川6丁目20-2）
会 長	石井 晴之（杏林大学医学部呼吸器内科学 主任教授）
事務局	杏林大学医学部呼吸器内科学
事務局長	石田 学
事務局員	猪飼 裕佳

役員会	2022年1月15日（土）8：30～8：55 [理事会・評議員会同時開催]
会 場	杏林大学三鷹キャンパス『大学院講堂』

座長・演者へのご案内

日本肺サーファクタント・界面医学会第57回学術研究会は現地会場とオンラインでの『ハイブリッド開催』となります。ご登壇場所（現地会場かオンライン）については、運営事務局よりお伺いいたします。

1) オンライン配信について

- ・各セッションをライブで配信いたします。
Zoom社のWebinarサービスを利用する予定です。
- ・会期後のオンデマンド配信は予定しておりません。

2) 座長の先生へ

＜現地会場でご登壇の場合＞

参加受付を済ませ、ご担当のセッション開始20分前までに次座長席にお着きください。

＜オンラインでご登壇の場合＞

別途詳細をお知らせいたします。

3) 演者の先生へ

第57回学術研究会の発表は、全てPowerPointでのPCプレゼンテーション（口演）とさせていただきます。

[スライドのサイズ]

16：9を推奨いたしますが、4：3で作成いただいても結構です。

[利益相反（COI）の開示について]

本学術研究会では、利益相反の有無にかかわらず、発表時にその開示を行う必要があります。

掲示するスライドは添付のスライド見本に準じ作成し、発表スライドの1枚目に掲示してください。サンプルスライドは大会WEBサイトよりダウンロードが可能です。

＜現地会場でご発表の場合＞

セッションの30分前までに参加受付と発表データ受付を済ませ、発表の10分前までに次演者席に待機してください。

A) 発表データ受付

Windows：USBメモリによる受付が可能です。

Macintosh：USBメモリによる受付が可能です。

※ COVID-19対策としてご自身のPC持込ではなく、データでの登録を推奨しております。

[USBメモリによる受付について]

- ・会場で使用するパソコンのOSおよびアプリケーションはWindows10、Office365です。
- ・Windows・Macintoshそれぞれの標準フォントを使用してください。
- ・動画データはPowerPointデータと同じフォルダに保存してください。

万が一、会場のPCで動画が正常に動作しない場合を想定し、念のためご自身のPCもご参ください。

※ COVID-19対策として飛沫防止のため、卓上パネルを立て対面式にてスタッフが対応させていただきます。

[ノートPCの持ち込みについて]

- ・HDMI またはD-sub 15pinのコネクタで接続いたします。変換コネクタが必要な方は必ずご自身でご用意ください。また、ACアダプタもご持参ください。
- ・PC受付にて外部出力のチェック、発表データの試写、動作確認を行った後、会場左前のPCオペレーター席まで、ご自身でPCをお持ちください。
PCはオペレーター席で接続いたします。

※お持ち込みされる場合、スタッフが操作させていただく（触れる）可能性がありますのでご了承ください。

B) 発表方法

演壇上に設置のキーパッド、マウスにて操作してください。

受付の際に、演壇上の機材についてご説明いたします。

発表者ツールは使用できません。

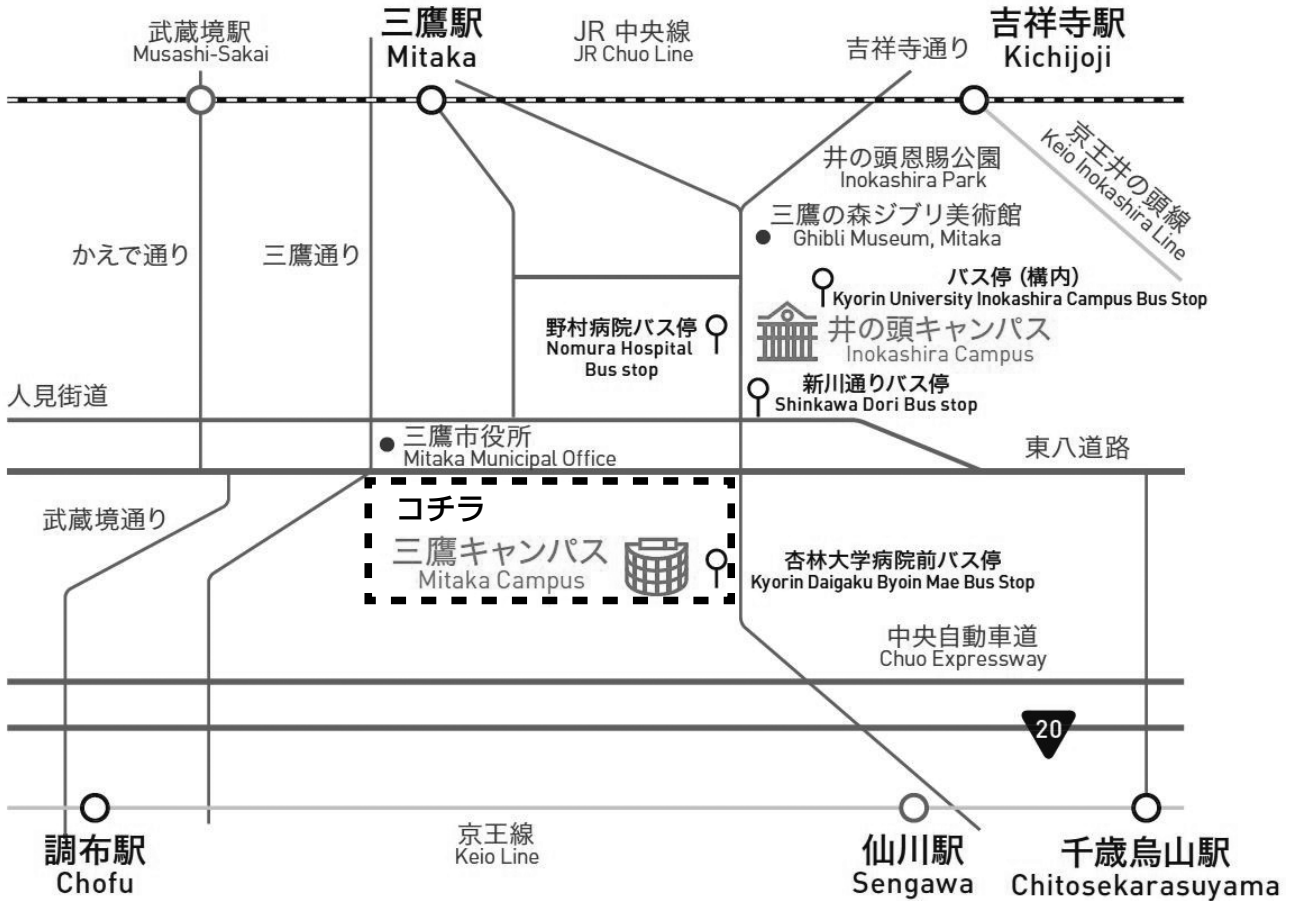
<オンラインでご発表の場合>

別途詳細をお知らせいたします。

会場周辺図

杏林大学三鷹キャンパス『大学院講堂』

〒181-8611 東京都三鷹市新川6丁目20-2



三鷹駅 (JR 中央線・総武線) より

バスで約 20 分

吉祥寺駅 (JR 中央線・総武線・京王井の頭線) より

バスで約 20 分

仙川駅 (京王線) より

バスで約 15 分

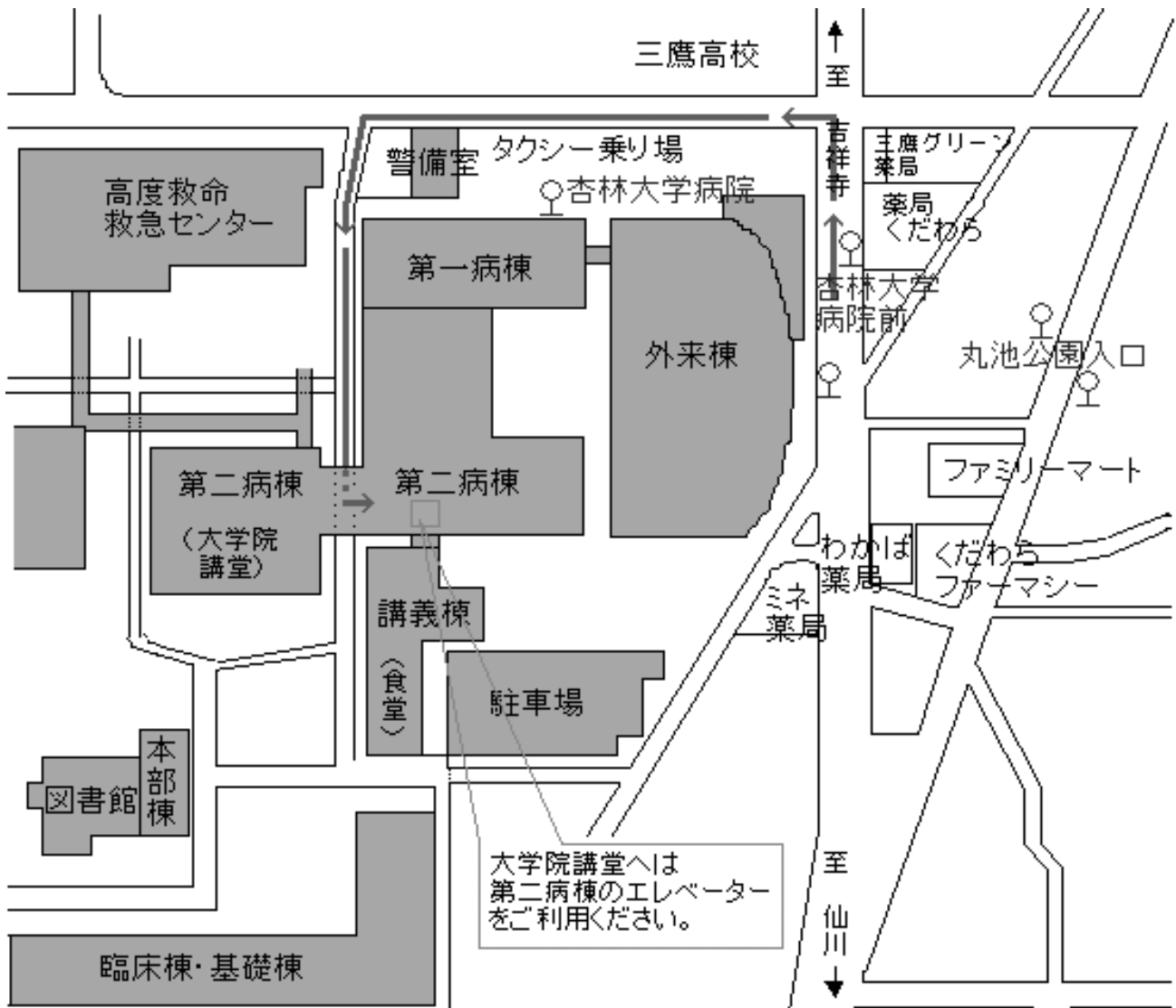
調布駅 (京王線) より

バスで約 25 分

会場案内図

『大学院講堂』への経路

※第二病棟のエレベーターをご利用ください。



プログラム

09:00 ~ 09:05

開会の挨拶

第 57 回学術研究会会長 石井 晴之
(杏林大学医学部呼吸器内科学)

09:05 ~ 09:55

シンポジウム 稀少肺疾患の克服に向けて

座長：井上 義一 (国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター)
石井 寛 (福岡大学筑紫病院呼吸器内科)

〔 続発性肺胞蛋白症 〕

石井 晴之

杏林大学医学部呼吸器内科学

〔 遺伝性肺胞蛋白症 〕

鈴木 拓児

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

〔 Hermansky-Pudlak 症候群 〕

長内 和弘

金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域 / 同医学部呼吸器内科

〔 肺胞微石症の病態と今後の治療戦略について 〕

齋藤 充史

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

10:00 ~ 10:28

一般演題 1

座長：坂上 拓郎 (熊本大学大学院呼吸器内科学)

01 Muc5b は過敏性肺炎マウスモデルにおいて重要な役割を果たしている

○岡本 師^{1) 2)}、David A. Schwartz³⁾、宮崎泰成²⁾

1) 東京医科歯科大学肺免疫治療学講座、2) 東京医科歯科大学呼吸器内科、

3) Department of Medicine, University of Colorado

02 ラット肺胞上皮細胞バリア機能への TNF α および副腎皮質ステロイド薬の影響

○沓澤 直賢、伊藤 洋子、河野 千夏、浅野 浩一郎

東海大学医学部内科学系呼吸器内科

03 マウス肺組織由来オルガノイドの樹立と有用性の検討

○吉本 尚平、橋本 修一

福岡歯科大学生体構造学講座病態構造学分野

04 SFTPC Non-BRICHOS ドメイン遺伝子変異に伴う肺線維症マウスモデルにおけるオステオポンチン完全喪失の効果

○濡木 真一¹⁾、平山 文博¹⁾、傳田 啓太¹⁾、前 隆介¹⁾、Yaniv Tomer²⁾、Luis Rodriguez²⁾、Jermy Katzen²⁾、Michael F. Beers²⁾

1) 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座、2) ペンシルベニア大学呼吸器・アレルギー・集中治療学講座

10:30 ~ 11:10

教育講演 1

座長：千葉 弘文（札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座）

〔 iPS 細胞からの肺胞上皮細胞再生 〕

後藤 慎平

京都大学大学院医学研究科呼吸器疾患創薬講座・呼吸器内科学

11:15 ~ 11:43

一般演題 2

座長：伊藤 洋子（東海大学医学部呼吸器内科学）

- 05 肺サーファクタント由来人工合成アジュバント SF-10 混合新型コロナウイルス COVID-19 ワクチンは、感染防御に有効な抗体を誘導できる
○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、森田 涼子、高橋 悦久、木戸 博
徳島大学先端酵素学研究所生体防御病態代謝研究分野
- 06 コロナウィルス感染と肺サーファクタントに関する物理的考察と飛沫実験
○多羅尾 範郎
元 聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部
- 07 薬剤性肺炎と細菌性肺炎の鑑別における肺 surfactant protein-D の有用性
○早稲田 優子¹⁾、三ツ井 美穂¹⁾、島田 昭和¹⁾、園田 智明¹⁾、山口 牧子¹⁾、門脇 麻衣子¹⁾、梅田 幸寛¹⁾、安斎 正樹¹⁾、安井 正英²⁾、石塚 全¹⁾
1) 福井大学医学部附属病院呼吸器内科、2) 独立行政法人国立病院機構七尾病院呼吸器内科
- 08 ヒト Club 細胞株 (NCI-H441 細胞) を用いたダイオキシシン類に対する肺サーファクタント蛋白の保護作用の検討
○秦 兼太郎¹⁾、鈴木 邦裕¹⁾、柳原 豊史^{1) 2)}、衛藤 大祐¹⁾、安藤 裕之¹⁾、古鉄 泰彬¹⁾、山本 悠造¹⁾、原田 英治¹⁾、濱田 直樹¹⁾
1) 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設、2) 国家公務員共済組合連合会浜の町病院

11:55 ~ 12:45

ランチョンセミナー 間質性肺疾患診療の最新知見

座長：宮崎 泰成（東京医科歯科大学統合呼吸器病学）

〔 呼吸器オルガノイド培養法とその応用 〕

桂 廣亮

理化学研究所生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム

〔 コロナ禍で増加している身近な間質性肺疾患
—加湿器肺と夏型過敏性肺炎の相違を中心に— 〕

坂本 晋

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大森）

共催：日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

12:50 ~ 13:05

総会

司会：石井 晴之（杏林大学医学部呼吸器内科学）

13:15 ~ 13:55

特別講演

座長：諏訪部 章（岩手医科大学医学部臨床検査医学講座）

〔 OAS1 異常症発見までの道のり 〕

長 和俊

北海道大学病院周産母子センター

14:00 ~ 14:40

教育セミナー 1

座長：藤田 昌樹（福岡大学医学部呼吸器内科学）

〔 気管支喘息・COPD の最新治療
—現在の症状改善から将来のリスク軽減まで— 〕

松瀬 厚人

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大橋）

共催：アストラゼネカ株式会社

14:50 ~ 15:30

教育セミナー 2

座長：皿谷 健（杏林大学医学部呼吸器内科学）

〔 気管支喘息吸入療法の戦略と吸入ステロイド薬（ICS） / 長時間作用性 β_2 刺激薬（LABA） / 長時間作用性抗コリン薬（LAMA）配合剤（トリプル製剤）への期待 〕

玉岡 明洋

東京医科歯科大学呼吸器内科呼吸・睡眠制御学講座

共催：グラクソ・スミスクライン株式会社

15:45 ~ 16:06

一般演題 3

座長：濱田 直樹（九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設）

09 自己免疫性肺胞蛋白症に対する肺胞サーファクタントクリアランスを意識した内科的管理により改善した 2 症例

○丹生谷 究二郎、木田 言、中村 友彦、西沢 知剛、川辺 梨恵、大場 智広、佐藤 新太郎、山川 英晃、天野 雅子、赤坂 圭一、松島 秀和
さいたま赤十字病院呼吸器内科

10 無色透明の気管支肺胞洗浄液を呈した自己免疫性肺胞蛋白症の診断経験

○木下 義晃、吉田 祐士、池田 貴登、宮村 拓人、上田 裕介、串間 尚子、石井 寛
福岡大学筑紫病院呼吸器内科

11 自己免疫性肺胞蛋白症に対し繰り返し全肺洗浄療法を施行した症例

○温 麟太郎、中尾 明、原田 泰志、海老 規之、井上 博文、藤田 昌樹
福岡大学病院呼吸器内科

16:15 ~ 16:55

教育講演 2

座長：濡木 真一（大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座）

〔 COVID-19 肺炎における肺サーファクタントの臨床的意義 〕

黒沼 幸治

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

16:55 ~ 17:00

閉会の挨拶

第 57 回学術研究会会長 石井 晴之
（杏林大学医学部呼吸器内科学）

抄 録

特 別 講 演

教 育 講 演

シ ン ポ ジ ウ ム

ラ ン チ ョ ン セ ミ ナ ー

教 育 セ ミ ナ ー

一 般 演 題

OAS1 異常症発見までの道のり

長 和俊

北海道大学病院周産母子センター

遺伝子変異により発症する遺伝性間質性肺疾患 (hereditary interstitial lung disease, HILD) は、間質性肺炎の病態を呈する場合と先天性 (遺伝性) 肺胞蛋白症 (congenital / hereditary pulmonary alveolar proteinosis, CPAP/HPAP) として発症する場合がある。間質性肺炎にはステロイド投与が有効であることが多いが、ステロイド投与に反応しない、あるいはステロイド投与に依存する場合にはヒドロキシクロロキンやアジスロマイシンが奏功する場合があります、最終的には肺移植が必要となる。CPAP に対するステロイド投与は原則として無効で、II 型肺胞上皮細胞に発現する遺伝子の変異が原因である場合は肺移植、肺胞マクロファージに発現する遺伝子の変異が原因である場合は造血幹細胞移植が有効と考えられる。また一部の症例には肺洗浄が有効である。CPAP の責任遺伝子としては、*SFTPB*、*SFTPC*、*ABCA3*、*CSF2RA*、*CSF2RB*、*GATA2*、*NKX2.1*、*MARS1*、*FARSB*、*FARSA* などが報告されている。我々は、同胞 4 人のうち 3 人が乳児期に CPAP を発症し、いずれも剖検で肺胞蛋白症と診断された家系を診療した。第 1 子が出生した 1993 年当時にキャピラリーシークエンサーが市場に登場した。第 3 子が出生した時期に GM-CSF の KO マウスが肺胞蛋白症になることが報告され、第 4 子が出生した 2001 年以降に次世代シークエンサーの時代を迎えた。次世代シークエンサーによる解析で、発症した 3 人に共通の *OAS1* の変異がヘテロ接合性に同定され、母親はこの変異をモザイクで保有していた。11 歳まで生存した第 4 子は、低ガンマグロブリン血症、分画に異常を伴わない白血球増多、ガンマグロブリン投与による症状の軽減、治療前の脾腫、気管支肺胞洗浄液中に小さくて未熟な肺胞マクロファージを認める、ウイルス感染症で強い臨床症状を示すなど、特徴的な所見を呈した。この家系と関連のない、非常に臨床症状が類似した CPAP 症例 2 例で *OAS1* のシークエンスを行ったところ、それぞれ異なった変異をヘテロ接合性に認めた。3 家系 5 名に *OAS1* のヘテロ接合性変位を伴う CPAP を認めたことから、*OAS1* 異常症として発表した。後に、我々が報告した 3 つの変異が機能獲得性変異であり、追加症例を含めて *OAS1* 異常症が *OAS1* の機能獲得性変異によってのみ発症することが明らかとなった。

iPS 細胞からの肺胞上皮細胞再生

後藤 慎平

京都大学大学院医学研究科呼吸器疾患創薬講座・呼吸器内科学

近年、ヒト由来細胞を用いた研究の進展は目覚ましく、オルガノイド培養の技術を用いて、これまで入手の難しかった肺胞上皮細胞も、II型肺胞上皮細胞をある程度長期培養することが可能になり、応用範囲が広がりつつある。しかしながら、長期培養はまだ容易ではないことや、クローニング可能な細胞株としての利便性はまだ確立していない。一方、多能性幹細胞は様々な臓器細胞に分化誘導が可能な細胞株として普及し、特にiPS細胞が報告されてからは15年が過ぎたが、この間、当初はほぼ不可能と考えられていたヒト由来細胞での相同組換えについても、iPS細胞はクローニングが可能のため、CRISPR-CAS9などのゲノム編集技術の発展と共に相乗効果的にその利便性を高めることとなった。また、iPS細胞は末梢血から樹立できるため、希少疾患かつ重症患者でも比較的研究協力がしやすい利点もある。ヒトiPS細胞から肺胞上皮細胞への分化誘導法もこの10年間で飛躍的に発展した。複数の研究室から分化誘導法が報告されてきたが、私たちがこの分野に貢献できたきっかけは、オルガノイド培養の技術を分化誘導に活用したことと、表面抗原(Carboxypeptidase M)を標的として気道や肺胞に分化する手前の肺「原芽」細胞を単離できるようにしたことである。一般的にiPS細胞は株ごとに分化効率が異なる問題があるが、私たちは表面抗原を同定したことで早くに克服することができ、特にII型肺胞上皮細胞(Gotoh, et al. *Stem Cell Reports*, 2014)と気道繊毛上皮細胞(Konishi, et al. *Stem Cell Reports*, 2016)の効率的な分化誘導法を確立した。その後の研究でII型肺胞上皮細胞の分化誘導法は線維芽細胞をフィーダー細胞として共培養に用いる方法と、共培養を行わない手法に分かれる(Yamamoto, et al. *Nat Methods*, 2017)が、その違いも明らかにすることができた。II型肺胞上皮細胞は肺胞における組織幹細胞として自己増殖能と体内外でのガス交換のための扁平な形をしたI型肺胞上皮細胞への分化能力を持つが、私たちはiPS細胞を用いてフィーダー細胞として用いる線維芽細胞が、II型からI型への肺胞上皮細胞への分化能維持に役立つことを見出すに至った(Kanagaki, et al. *Stem Cells*, 2021)。また、ヒトiPS細胞由来の肺胞上皮細胞がマウス肺に生着できるかの検討も進めたところ、肺「原芽」細胞はマウスの肺胞に生着すると、in vivoにおいてI型およびII型肺胞上皮細胞に分化できることを見出した(Ikeo, et al. *Biomaterials*, 2021)。本講演ではヒトiPS細胞を用いた今後の呼吸器の再生研究の展望について話題を提供する。

COVID-19 肺炎における 肺サーファクタントの臨床的意義

黒沼 幸治

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

新型コロナウイルス感染症（COVID-19）は多くの有症状者で発熱、呼吸器症状（咳嗽、咽頭痛）などがみられる。軽症者も含めて8割以上の患者が肺炎像を呈する。無症候性感染者であっても胸部CTを撮影すると肺炎像が観察されることもある。肺炎の拡がりや重症化と関連があり、評価が重要である。

COVID-19の重症例では急性呼吸促迫症候群（ARDS）を発症し、びまん性肺胞傷害（DAD）の所見が見られる。COVID-19関連ARDSの肺の形態的な変化や呼吸機能への影響は、古典的ARDSとほぼ同様とされている。ARDS治療には以前からサーファクタント補充療法が試みられているが治療として確率はしていない。しかしながらCOVID-19関連ARDS治療に有用である可能性もあり、臨床試験が行われている。

COVID-19の重症化にはウイルス感染から肺の自然免疫反応の活性化、炎症の惹起、サイトカインストームの機序が明らかになってきている。肺サーファクタント蛋白質SP-AとSP-Dはコレクチンと呼ばれ、自然免疫調節機能を有しており、細菌やウイルスの感染に防御的に働く。SARS-CoV-2に対する第一線の防御機構として働いている可能性も示されてきている。また、肺サーファクタントリン脂質のPOPGもRSウイルスの増殖抑制などの働きを有しており、SARS-CoV-2治療への可能性が模索されている。

また、血清SP-AとSP-Dは主に間質性肺炎のバイオマーカーとして臨床において日常的に用いられている。肺胞II型上皮細胞など肺内で産生されたSP-A/Dが肺の傷害によって基底膜から血中に漏出することにより血中で増加するものと考えられており、肺に特異的な血清マーカーといえる。COVID-19においても肺炎の早期から上昇し、肺炎の拡がりや重症化と正の相関を示す。

これまで行われてきた肺サーファクタントの様々な研究が今回のCOVID-19という新規感染症に対抗するために役立てられている。さらなる研究の発展・応用が望まれている。

続発性肺胞蛋白症

石井 晴之

杏林大学医学部呼吸器内科学

1999年からわが国において抗 GM-CSF 自己抗体を測定するようになり、肺胞蛋白症 (PAP) データベースのための臨床情報収集が行われている。現在、病理組織学的所見も含め PAP の確定診断がされれば、血清中抗 GM-CSF 自己抗体を測定し病型分類する。続発性 PAP (SPAP) は抗 GM-CSF 自己抗体陰性かつ基礎疾患を有する PAP と定義されており、PAP 全体の約 8% 程度の有病率である。SPAP は発症メカニズムや治療法も確立していないため多くの課題があるが、症例集積が難しく集学的研究が難しい。

これまでの我々の研究活動で SPAP の基礎疾患と予後を明らかにしてきたことは大きい。SPAP の基礎疾患として最も多いのは血液疾患で全体の 88% を占め、血液疾患の中では本邦では骨髓異形成症候群 (myelodysplastic syndrome:MDS) が多かった。その MDS の核型異常としてはトリソミー 8 が SPAP を合併した MDS で最も多く確認される染色体異常であった。それに対して欧米では慢性骨髓性白血病 (chronic myeloid leukemia:CML) での報告が多く、アジア圏との人種差が MDS に合併した SPAP (MDS-SPAP) に関連している可能性があり、病因解明への情報となった。また血液疾患以外では自己免疫性疾患、抗酸菌感染症、さらには近年肺移植などの臓器移植後に PAP 発症する報告例も散見されていることも注目すべきことである。

そして何よりも SPAP 診断後の生存期間中央値は 17 か月と著しく予後不良であることは克服研究にすべき問題である。MDS-SPAP 症例だけでも生存期間中央値 17 か月、2 年生存率は 42% とかなり不良な状態で、治療として考えられる造血幹細胞移植における基準や方法について、また全肺洗浄などの有用性の検証など、検討すべき内容は多い。

本シンポジウムにおいては、これまでの研究活動から見えてきた SPAP の診断学および治療学の問題点について述べていきたい。

遺伝性肺胞蛋白症

鈴木 拓児

千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学

肺胞蛋白症 (Pulmonary Alveolar Proteinosis, PAP) はサーファクタント由来物質が肺内に溜まることにより呼吸不全にいたる稀な疾患群であり、Rosen らによって 1958 年に初めて記載され、本邦では岡らによって 1960 年に報告された。その原因は 30 年間以上も不明であったが、偶然にも 1994 年に GM-CSF 遺伝子、そして翌年に GM-CSF 受容体 β 鎖遺伝子 (*Csf2rb*) のノックアウトマウスが、どちらも予想外にヒトの肺胞蛋白症と同じ所見を呈したことから研究が進展した。肺サーファクタントの恒常性の維持における産生と分解のバランス、GM-CSF シグナルおよび肺胞マクロファージの重要性が再確認された。

ヒト肺胞蛋白症については、本邦の中田らによって当時原因不明な「特発性」肺胞蛋白症（全体の約 90%）の気管支肺胞洗浄液中に GM-CSF の生物活性を阻害する物質がみつけれられ、後に抗 GM-CSF 抗体であることが同定された。すなわちヒトの肺においてもサーファクタントの恒常性の維持に GM-CSF シグナルが重要で、その異常は肺胞蛋白症をひきおこす。その後、この GM-CSF に対する自己抗体が原因の疾患は「自己免疫性肺胞蛋白症 (Autoimmune PAP)」と呼ばれるようになり、血清抗 GM-CSF 自己抗体は診断に必須の検査となっている。

2008 年に抗 GM-CSF 自己抗体が陰性の肺胞蛋白症患者（当時は分類不能）において GM-CSF 受容体 α 鎖遺伝子 (*CSF2RA*) の変異が発見され、続いて β 鎖遺伝子 (*CSF2RB*) の異常が報告され、どちらも劣性遺伝形式をとることがわかり、「遺伝性肺胞蛋白症 (Hereditary PAP)」と名付けられた。これによりヒトにおいても GM-CSF シグナル依存的な肺胞マクロファージ機能の異常が肺胞蛋白症の中心的病態であることが、遺伝学的に裏付けられた。遺伝性肺胞蛋白症患者から iPS 細胞を樹立し、マクロファージに分化させると PAP 患者で見られる機能異常が *in vitro* で再現できた。

本講演では遺伝性肺胞蛋白症の病態、診断、治療、研究について述べる予定である。

Hermansky-Pudlak 症候群

長内 和弘

金沢医科大学総合医学研究所生命科学研究領域 / 同医学部呼吸器内科

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は眼皮膚型白皮症と出血傾向の臨床徴候によって特徴づけられる稀な症候群である。世界的には人口約 500,000 人に 1 人の患者がみられるが、プエルトリコでは住民約 2,000 人に 1 人、特に北西部地区では約 20 人に 1 人の患者がみられる。その特徴的な外観から患者はまず皮膚科あるいは小児科、眼科で診断される。プエルトリコの HPS 患者は 30 代頃から咳、労作時息切れを自覚し始め、約 40 代以降になると間質性肺炎で死亡するケースが多い。連鎖解析により原因遺伝子は 10 q 23 に存在することが判明し、これは現在では HPS1 遺伝子に相当し、エキソン 15 に 16-bp の重複がみられる。その後、HPS1 以外の原因遺伝子がつきとめられ、現在では HPS1-10 の 10 種類の原因遺伝子が判明している。これらの中で間質性肺炎を発症する遺伝子は HPS1、HPS2、HPS4 である。また眼皮膚型白皮症と出血傾向を呈するマウス系統が 16 種類ほど知られている。これらのうち 10 種類はヒト HPS 遺伝子 10 種類と相同性の遺伝子異常をもつことが明らかにされており、ヒト HPS モデルマウスとして知られている。HPS1, 3-9 遺伝子産物は細胞内輸送機構に関わるタンパク質複合体である Biogenesis of lysosome-related organelle (BLOC) 1-3 のいずれかの構成タンパク質である。とくに HPS1, 4 は BLOC3 の構成成分である。HPS2 は細胞内輸送機構に関わるタンパク質複合体である Adaptor protein (AP) -3 の β 3A サブユニットの構成成分であり、HPS10 は AP-3 の δ サブユニットの構成成分である。これらの BLOC1-3、AP3 は post-Golgi network を構成する lysosome, early endosome, late endosome, multivesicular body, secretory lysosome などを結ぶ輸送経路に必須なタンパク質複合体であり、メラノサイトのメラノゾーム、血小板の濃染顆粒の形成に必要なことが判明している。しかし、HPS1、2、4 の肺における役割は不明のままである。われわれは眼皮膚型白皮症マウスであるチョコレートマウス、眼皮膚型白皮症および出血傾向を呈するルビーラットを研究し、低分子量 G タンパク質である Rab38 の遺伝子異常が存在することを報告した。Rab38 は肺胞 II 型上皮細胞に特異的に高発現がみられ、同種の動物でも層状封入体の大型化が起きており、肺サーファクタントの代謝に異常が起きていることを示した。これらの異常はヒト HPS の肺組織とも共通する形質である。肺胞 II 型上皮細胞における肺サーファクタントの代謝異常と HPS の間質性肺炎との関連が示唆される成績である。

肺胞微石症の病態と
今後の治療戦略について

齋藤 充史

札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

肺胞微石症は日本、トルコ、イタリアなどを中心に、これまでに1000例以上の症例が文献報告されているが、近年の調査の結果、日本国内に生存する肺胞微石症患者は7-8名であり、過去の報告よりも減少していることが確認されている。戦前・戦後初期と比較して近親婚が非常に少なくなったことが一つの要因と推測され、一方で、最近では中国やインドなど新興国からの報告が増加しているのが特徴である。肺胞微石症症例の多くは、集団検診や家族検診などの胸部X線写真で偶然に発見される。胸部X線写真では、多数の微石を反映した砂吹雪様陰影と呼ばれる、びまん性の微細小粒状陰影として認められる。胸部CT写真では、肺の全体にびまん性すりガラス影や、胸膜下・小葉間隔壁・気管支血管束を中心に肥厚・石灰化病変として観察される。重症感を伴う画像所見にもかかわらず、中年以降の慢性呼吸不全症状が明らかになるまで、自覚症状は欠如することが多いのが本疾患の特徴の一つである。血清カルシウム値、リン値、副甲状腺ホルモン値などの血液・生化学所見に異常は見られず、呼吸機能検査では拡散機能障害や拘束性障害を呈する。病理組織学的には、肺胞内に年輪状、層状の微細なリン酸カルシウム結石を多数認める。診断基準等については、2017年に日本呼吸器学会より「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」が出版されている。表1のように、除外すべき病態を鑑別して、典型的な胸部X線写真または胸部CT像を呈することを確認する。その上で、2～4の様な病理組織学的な裏付けや家族歴、もしくは遺伝子異常を実際に確認することで診断できる。疾患としての重症度分類は存在せず、慢性呼吸不全を呈した場合、呼吸機能障害に準じた重症度分類を流用して重症度を決定する。肺胞微石症の詳細な予後は不明だが、53名の日本人患者を対象にした検討では、34～42%の患者は診断から10～49年で死亡し、平均年齢は46.2歳、最多の死因は呼吸不全であったとの報告がある。この結果から、早期に無症状で発見されても、その予後は不良であることが推測される。欧米では肺移植を施行された症例も報告されているが、現状では在宅酸素療法などの対処療法が主体で根本的治療法はない。また、エチドロネートなどのビスフォスフォネート製剤の有効性を示した数例の症例報告や、肺胞洗浄術の報告例があるが、いずれも有効と考えられるエビデンスはない。一方で近年モデルマウスを用いて新規治療法の開発も模索されているが、本日はそれら最新の知見と共に肺胞微石症の病態・今後の治療戦略について議論したい。

呼吸器オルガノイド培養法とその応用

桂 廣亮

理化学研究所生命機能科学研究センター呼吸器形成研究チーム

組織幹細胞は、自己複製能と分化能をもつ特殊な細胞集団で、組織恒常性維持に重要な役割を担っている。呼吸器では、気管から肺胞に至るまで領域に応じたいくつかの組織幹細胞が存在し、感染などの傷害に応じて増殖・分化をすることで組織の修復に寄与する。近年、さまざまな臓器から組織幹細胞を単離する方法が確立され、さらにその組織幹細胞を体外において長期にわたって培養できるオルガノイド培養法が大きな注目を集めている。オルガノイドとは、単一の組織幹細胞あるいはES/iPS細胞を起源とした3次元の構造体で、目的とする組織を構築する複数の細胞種によって構成されている。培地あるいはフィーダー細胞由来の成分に応答して成長していくことから、組織発生や幹細胞の増殖・分化の分子メカニズムを調べるにあたって非常に有用なツールである。呼吸器においても基底細胞やクラブ細胞、2型肺胞上皮細胞由来のオルガノイド培養法が報告されており、今までの株化された培養細胞では取り組めなかった呼吸器幹細胞の運命制御機構に関する研究や疾患モデリングなど、発生、再生、疾患と多岐に亘る領域で応用されている。本ランチョンセミナーでは、それぞれの呼吸器オルガノイドの培養法とその応用例に関して紹介したい。また、近年私が留学していたDuke大学の研究グループが報告した、肺胞オルガノイドから見出した新規細胞状態に関する研究や、フィーダー細胞に依存しない完全合成培地による肺胞オルガノイド培養法の確立と新型コロナウイルス研究への応用例などについても議論したい。

【 コロナ禍で増加している身近な間質性肺疾患
—加湿器肺と夏型過敏性肺炎の相違を中心に— 】

坂本 晋

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野 (大森)

【背景】加湿器肺は、過敏性肺炎 (HP) のまれなサブタイプであり、HP の約 4 % を占めると報告されている。しかしながら、その臨床像、放射線学および病理学的特徴は不明な点が多い。当院をはじめ、これまで報告されている加湿器肺の臨床的、放射線学的、病理組織学的特徴を概説するとともに、加湿器肺の全国調査 (一次調査) の途中経過を報告する。

【対象と方法】当院で 2012 年 10 月から 2020 年 4 月の間に診断された加湿器肺 24 名 (平均年齢、68.0 歳) の臨床的特徴、検査データ、CT 画像所見、気管支肺胞洗浄液 (BALF) および病理組織学的所見を夏型 HP 19 名 (平均年齢 57.4 歳) と比較した。

また全国の日本呼吸器学会の基幹施設、関連施設計 741 施設に一次アンケートを送付し、過去 10 年間における加湿器肺の経験症例数と診断年月、対照症例として、夏型過敏性肺炎の経験症例数と診断年月を質問した。

【結果】加湿器肺において、咳嗽と呼吸困難が最も多い症状であった。白血球数と CRP 値は夏型 HP よりも加湿器肺で高値であった。KL-6 および SP-D は、夏型 HP に比べて加湿器肺で有意に低かった。加湿器肺に最も多く見られた胸部 CT 所見は、すりガラス病変 (91.7%) とモザイク病変 (50.0%) であった。夏型 HP に比べて加湿器肺では小葉中心性のすりガラス状結節が少なかった (29.2% vs 63.1%、 $P=0.026$)。加湿器肺では、夏型 HP よりも気管支血管周囲や胸膜下の consolidation が多く見られた (50.0% vs 5.3%、 $P=0.002$)。BALF 中のリンパ球分画は、夏型 HP に比べて加湿器肺で有意に低かった (37.3% vs 69.0%、 $P<0.001$)。好中球分画は加湿器肺で高かったが、その差は有意ではなかった (22.1% vs 8.1%、 $P=0.153$)。CD4/8 比は、夏型 HP よりも加湿器肺で高かった (1.7 vs 0.8、 $P=0.003$)。加湿器肺の患者 9 名の経気管支生検では、すべての患者でリンパ球浸潤を伴う肺胞隔壁の肥厚 (胞隔炎) が認められた。肺胞腔内の器質化内は 9 人中 4 人に認められ、典型的な類上皮細胞性肉芽腫は認められなかった。胞隔炎と肺胞腔内へのマクロファージ浸潤は、夏型 HP に比べて軽度であった。

また全国一次アンケート調査の結果、117 施設から回答が得られ、過去 10 年間に 347 例の加湿器肺、520 例の夏型過敏性肺炎が診断されていた。

【結論】加湿器肺の臨床像、検査所見、CT 画像、BALF 所見、および病理学的特徴は夏型 HP とは異なっていた。全国で過去 10 年に 347 例の加湿器肺が診断されており、その症例数は増加傾向である可能性が示唆された。今後二次調査を行い、加湿器肺の臨床像をさらに明確なものとしたい。

気管支喘息・COPD の最新治療 —現在の症状改善から将来のリスク軽減まで—

松瀬 厚人

東邦大学医学部内科学講座呼吸器内科学分野（大橋）

気管支喘息と慢性閉塞性肺疾患（COPD）は、臨床的に遭遇する機会の多い呼吸器疾患である。現在の診療ガイドラインでは、両疾患とも治療の目標に現在の症状の改善に加えて将来のリスク軽減があげられている。

吸入ステロイド（ICS）と長時間作用性気管支拡張薬の合剤が臨床に使用されるようになって以来、気管支喘息のコントロールは飛躍的に改善し、我が国の喘息の救急受診や喘息死は年々減少を続けている。一方で、ICSの吸入治療を行っても未だに過半数近い患者において、咳嗽や喀痰といった common symptom が残存していることも報告されている。喘息の咳嗽の発生機序として、平滑筋収縮と気道炎症があり、これらには通常の喘息治療が有効である。喘息では他に気道収縮とは関連しない咳反射亢進の機序もあり、好酸球性気道炎症による神経リモデリングの関与が想定されている。喘息の喀痰症状にも複数の機序が存在するが、好酸球顆粒による喀痰の粘稠化もその一つである。従って好酸球を標的とする抗 IL-5 受容体抗体などの生物学的製剤は喘息死に関連する可能性のある喘息増悪を抑制し、副反応の懸念される全身性ステロイドを減量することは勿論、気道の好酸球性炎症を抑制することで、重症喘息で残存する咳嗽や喀痰などの common symptom をも抑制できることが期待される。

COPD の治療においては、重症度に基づいて、長時間作用性気管支拡張薬が用いられる。吸入長時間作用性抗コリン薬（LAMA）と長時間作用性 β 2 刺激薬（LABA）は、相加相乗的に気管支を拡張し、COPD 患者の呼吸困難を軽減し、身体活動性を改善する。増悪予防に関しては単独で用いられる場合、LAMA の予防効果が LABA より優っており、我が国の診療ガイドラインでは LAMA が第一選択とされている。ICS は以前の COPD の治療においては、増悪歴を有する閉塞性障害の強い重症例にのみ推奨されてきた。近年、COPD 患者の中に喘息病態を合併する喘息 COPD オーバーラップ（ACO）が一定数存在することが明らかとなり、ACO 症例には ICS の使用が必須と考えられる。ACO に加えて、末梢血好酸球数が多く、過去の増悪歴を有する COPD では ICS の付加が現在の肺機能と将来の増悪を抑制することが示されている。COPD 患者は各種呼吸器感染症に対して易感染性であり、ICS の使用は肺炎発症の頻度を増加させるため、COPD 患者に対して ICS を用いる場合は、肺炎発症の早期診断に留意することと、各種ワクチンによる発症予防を行うことが重要である。

本講演では、現在の喘息と COPD に対する最新治療薬が、両疾患の治療目標である現在の症状改善と将来のリスク軽減に与える影響を、喘息の抗 IL-5 受容体抗体と COPD の ICS/LABA/LAMA 合剤を中心に述べる予定である。

気管支喘息吸入療法の戦略と吸入ステロイド薬 (ICS) / 長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) / 長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) 配合剤 (トリプル製剤) への期待

玉岡 明洋

東京医科歯科大学呼吸器内科呼吸・睡眠制御学講座

気管支喘息の吸入療法において吸入ステロイド薬 (ICS) / 長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) が維持療法として用いられることが多い。しかしながら ICS/LABA による治療を受けていてもコントロールが不良である患者が 30% 以上存在すると言われ、これらの患者の多くでは将来の肺機能低下を来す可能性がある。近年長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) の気管支喘息における有用性が確立されており、特に呼吸機能低下が問題となるケースにおいて ICS/LABA への長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) は高い改善効果が期待されている。2021 年 10 月に発刊された『喘息予防・管理ガイドライン 2021』(JGL2021) でも「治療」の項目において喘息長期管理薬の一覧が整理され新たに吸入ステロイド薬 (ICS) +LABA+ 長時間作用性抗コリン薬 (LAMA) の合剤 (いわゆるトリプル製剤) が追加されている。

CAPTAIN (Clinical study of Asthma Patients receiving Triple therapy through A single Inhaler) 試験はトリプル製剤の 1 つであるフルチカゾンフランカルボン酸エステル (FF) / ウメクリジニウム (UMEC) / ビランテロール (VI) 配合剤 (テリルジー[®]) を吸入ステロイド薬 (ICS) / 長時間作用性 β_2 刺激薬 (LABA) による維持療法を受けているにもかかわらず喘息コントロール不良の気管支喘息患者を対象に、24 週間投与した際の有効性、安全性について評価した国際共同第 III 相試験である。テリルジー 100 [FF/UMEC/VI 100/62.5/25 μ g] およびテリルジー 200 [FF/UMEC/VI 200/62.5/25 μ g] について、トラフ FEV₁ 値のベースラインからの変化量を指標に、レルベア 100 [FF/VI 100/25 μ g] およびレルベア 200 [FF/VI 200/25 μ g] との比較を行ったところ、テリルジー 100 では 134mL、テリルジー 200 では 168mL (P<0.001) と、いずれもレルベアと比べ有意にトラフ FEV₁ 値が改善した。ACQ-7 合計スコアに基づくレスポンダーの割合もテリルジー群の方が優位に高かった (オッズ比 1.43, P<0.001)。すべての有害事象は、テリルジー 100 群 59%、テリルジー 200 群 53%、レルベア 100 群 63%、レルベア 200 群 52%であった。トリプル製剤は気管支喘息においてきわめて有効な治療ツールとなり得る。本セミナーでは、改訂されたガイドラインを踏まえ今後の展望についても触れたい。

Muc5b は過敏性肺炎マウスモデルにおいて重要な役割を果たしている

○岡本 師^{1) 2)}、David A. Schwartz³⁾、宮崎 泰成²⁾

¹⁾ 東京医科歯科大学肺免疫治療学講座

²⁾ 東京医科歯科大学呼吸器内科

³⁾ Department of Medicine, University of Colorado

【背景】 *MUC5B* プロモーター (rs35705950) の遺伝子多型は特発性肺線維症 (IPF) 発症の強いリスクファクターである。近年、*MUC5B* プロモーターの遺伝子多型と線維性 HP との関連も指摘されている。Muc5b の過剰発現は mucociliary クリアランスを障害し、結果として宿主防御を低下させ、反復性の気管支肺胞上皮障害を引き起こす。過敏性肺炎 (HP) は様々な抗原の吸入により引き起こされることから、mucociliary クリアランスは病態形成に重要である可能性がある。

【目的】 *Saccharopolyspora rectivirgula* (SR) による HP マウスモデルを用いて、Muc5b の HP 病態への関与を明らかにする。

【方法】 SR 抗原を 3 週もしくは 6 週点鼻曝露させた HP マウスモデルにおける、肺の炎症および線維化を解析した。加えて、Muc5b^{-/-} を用いて Muc5b の役割を検討した。

【結果】 HP マウスモデルでは生食コントロールと比較し、気管支肺胞洗浄液 (BALF) 中の Muc5b 濃度が上昇していた。6 週投与では 3 週投与と比較し、BALF 中の細胞濃度および肺組織中コラーゲン濃度が上昇していた。6 週投与においては、Muc5b^{-/-} マウスの肺組織中コラーゲン濃度は Muc5b^{+/+} マウスと比較し低下していた。さらに Muc5b^{-/-} マウスの BALF 中 TGF- β 1 濃度においても Muc5b^{+/+} マウスと比較し低下していた。

【結論】 Muc5b は HP マウスモデルにおける炎症および線維化に重要な役割をもっていることが示唆された。

ラット肺胞上皮細胞バリア機能への TNF α および副腎皮質ステロイド薬の影響

○杏澤 直賢、伊藤 洋子、河野 千夏、浅野 浩一郎

東海大学医学部内科学系呼吸器内科

【背景】 放射線肺炎や間質性肺炎急性増悪による急性肺障害では、炎症性サイトカインによる肺胞上皮バリア機能障害が生じていると考えられている。治療には副腎皮質ステロイドが経験的に広く用いられているが、肺胞上皮細胞バリア機能への影響は不明であり、そのバリア機能への影響を明らかにすることを目的とする。

【方法】 5-8 週齢の SD ラットから採取したプライマリー 2 型肺胞上皮細胞を、コラーゲンで被覆したトランスウェル上で培養することで 1 型様肺胞上皮細胞の単層培養を作成し、10nM 腫瘍壊死因子 α (TNF α) で刺激した。24 時間後に 1 μ M dexamethasone (Dex) を加え、更に 24 時間培養し、+/-TNF α , +/- DEX の 4 群で、バリア機能 (経上皮電気抵抗: TEER) とその関連蛋白の細胞内局在を評価した。

【結果】 TEER は非刺激群 (100%) と比較し、Dex 群 $196.1 \pm 15.4\%$ ($p < 0.05$ vs 非刺激群)、TNF α 群 $62.7 \pm 7.9\%$ ($p < 0.05$ vs 非刺激群)、TNF α + Dex 群 $120.1 \pm 9.3\%$ ($p < 0.05$ vs TNF α 群) だった。免疫細胞染色では、TNF α により Tight Junction (TJ) 関連蛋白である ZO-1 の途絶や狭小化が認められ、Dex によりそれらは回復した。

【結語】 TNF α は TJ 関連蛋白傷害による肺胞上皮細胞バリア機能障害を生じ、Dex はその傷害を修復してバリア機能を改善する可能性が示唆された。

○吉本 尚平、橋本 修一

福岡歯科大学生体構造学講座病態構造学分野

近年、「オルガノイド」を用いた研究は急速に発展しており、組織発生の基礎的研究から器官再生医療の臨床応用にまで多岐にわたっている。オルガノイドとは、幹細胞から自己組織化により産出された様々な機能性分化細胞を含む三次元構造物であり、「ES細胞(胚性幹細胞)やiPS細胞(人工多能性幹細胞)から作製されたもの」と、「組織中の成体幹細胞から作製されたもの」の大きく二つに分かれる。腸管上皮を中心に加速度的に研究が進んでおり、生体組織を模倣する実験系として用いられている。

今回我々はマウス肺組織を用いたオルガノイドの樹立及びその解析と有用性の検討を行った。8週齢の雌マウス肺をプロテアーゼ処理にて細胞分離後、マトリゲルに包埋し培養を行った。各種増殖因子を添加した培地で培養を行うと、オルガノイドは主に単層の細胞配列を示すもの(単層オルガノイド)と、数層の層構造を示すもの(層状オルガノイド)が樹立された。免疫組織化学的解析より、Aquaporin-5、Podoplanin、proSP-Cは単層オルガノイド構成細胞で陽性となる傾向がみられ、また、p63は層状オルガノイドの最外層細胞を中心に陽性発現がみられた。加えてオルガノイドの一部には気管支線毛上皮を示唆する線毛細胞も見られ、acetylated tubulinに陽性を示した。これらの所見より、肺胞および気管支由来のオルガノイド樹立が示唆された。次に、細胞内cAMPを上昇させCFTRチャネルの活性化作用を有するForskolinを添加し培養を行うと、オルガノイドは短時間のうちに膨張を起し、オルガノイド構成細胞のCl⁻、H₂Oのオルガノイド内腔側への極性を示す輸送亢進を誘導でき、生体での嚢胞線維症などの肺疾患の病態解析への有用性も示唆された。

このように、*in vitro*において肺の構成細胞を維持し、継代培養も簡便である肺組織由来のオルガノイド実験系は種々の肺疾患の病態解析においてその有用性が考えられた。

SFTPC Non-BRICHOS ドメイン遺伝子変異に伴う肺線維症 マウスモデルにおけるオステオポンチン完全喪失の効果

○瀧木 真一¹⁾、平山 文博¹⁾、傳田 啓太¹⁾、前 隆介¹⁾、Yaniv Tomer²⁾、
Luis Rodriguez²⁾、Jermy Katzen²⁾、Michael F. Beers²⁾

¹⁾ 大分大学医学部呼吸器・感染症内科学講座

²⁾ ペンシルベニア大学呼吸器・アレルギー・集中治療学講座

【背景】 SFTPC^{I73T} 遺伝子変異は、家族性肺線維症において同定される肺線維化への影響力の高い SFTPC Non-BRICHOS ドメイン遺伝子変異である。一方、オステオポンチン (OPN) は、炎症性サイトカイン作用と線維芽細胞の遊走・増殖作用を有する。我々は昨年当研究会で、肺線維症自然発症する SFTPC Non-BRICHOS ドメイン遺伝子変異マウスモデルにおける抗 OPN 中和抗体 *in vivo* 投与の炎症抑制効果について報告した。

【目的】 SFTPC Non-BRICHOS ドメイン遺伝子変異マウスモデルにおける OPN 完全喪失の効果について検討すること

【方法】 タモキシフェン (TAM) 誘導性に肺線維症を自然発症する I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} マウスと OPN ノックアウトマウス (Spp1^{-/-} マウス) を交配した I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} Spp1^{-/-} マウスを作成した。8 週齢の I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} マウスおよび I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} Spp1^{-/-} マウスに対して TAM 誘導し、炎症病変の評価を行った。

【結果】 TAM 投与 2 週間後の炎症期では、I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} マウスと比較して I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} Spp1^{-/-} マウスにおいて気管支肺胞洗浄液中細胞数は有意に増加していた。肺組織の病理学的評価では、I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} マウスは diffuse pattern の炎症性変化、I^{ER}-SFTPC^{I73T/I73T} Flp^{-/-} Spp1^{-/-} マウスでは focal pattern の炎症性変化を示した。

【結論】 肺線維症自然発症マウスモデルにおいて OPN の完全喪失は炎症の質の変化を来す可能性が示唆された。

肺サーファクタント由来人工合成アジュバント SF-10 混合新型コロナウイルス COVID-19 ワクチンは、感染防御に有効な抗体を誘導できる

○木本 貴士、堺 聡子、亀田 桂子、森田 涼子、高橋 悦久、木戸 博
徳島大学先端酵素学研究所生体防御病態代謝研究分野

【背景と目的】 当研究室が開発した肺サーファクタント由来人工合成粘膜アジュバント SF-10 は、インフルエンザワクチンのアジュバントとして有効であり、経粘膜投与により血液 IgG と粘膜 IgA を誘導できる。世界的問題である新型コロナウイルス感染 COVID-19 は、経粘膜感染症のため、インフルエンザ同様 SF-10 が新型コロナワクチンのアジュバントとしても有効と推測される。本発表では SF-10 を新型コロナワクチンのアジュバントとして応用した研究について報告する。

【方法】 新型コロナウイルス抗原として、ウイルス表面のスパイクタンパクである組み換えタンパク S1（市販品、HEK293 発現）を用いた。7 週齢雌 BALB/c マウスに 10 μ g S1 を SF-10 存在下と非存在下で経気道あるいは経口で投与し、初回免疫 14 日後に追加免疫した。陽性群として S1 単独筋肉内投与も同様に行った。最終免疫 2 週間後に、血清と肺洗浄液を採取し、ELISA で血清抗 S1 IgG 抗体と肺洗浄液抗 S1 IgA 抗体を検出した。また血清と肺洗浄液中の感染防御抗体検出のために、新型コロナウイルス感染受容体 ACE2 と S1 との結合阻害試験を行った。

【結果】 SF-10 混合 S1 投与群は、血清 IgG 抗体誘導において、どの投与経路も S1 単独投与群と比較して高い抗体誘導効果と感染防御能を示した。また、SF-10 混合 S1 を経粘膜投与したマウス肺洗浄液 IgA は、ACE2 と S1 の結合を濃度依存的に阻害し、感染防御能を示した。

【結語】 現在実用化されている mRNA ワクチンは、高い効果を示す反面、注射接種型のため粘膜免疫が誘導されず、また高頻度の発熱等、安全性にも問題がある。本試験結果より SF-10 混合 S1 投与は、血液と気道粘膜共に高い感染防御抗体誘導を示したことから、今後 SF-10 を利用したより有効で安全な新型コロナワクチン開発が進むと期待される。

コロナウィルス感染と肺サーファクタントに関する物理的考察と飛沫実験

○多羅尾 範郎

元 聖隷クリストファー大学リハビリテーション学部

世界中を震撼させたコロナウィルス δ 株も、2021年10月には、急速に感染が減少してきた。終息の要因は、ワクチン普及やマスク等の感染防御が挙げられるが、どちらも十分徹底されないインドでも、発症が抑えられ、別の理由も考えざるを得ない。そこで、感染のメカニズムを調べ、次の感染爆発の抑止の準備をする必要がある。感染経路を大きく分けると、①感染者が飛沫や飛沫核（ 5μ 以下の飛沫で、マイクロ飛沫とも言う）を放出し、それが空気中を漂い、他者が体内に取り込む。②他者の体内でウィルスが増殖する過程、に分けられるが、前者①は大きな飛沫（現象が明確でマスク等で容易に避けられる）より、飛沫核（マイクロ飛沫）の方が感染リスクが高く、後者②は肺サーファクタント防御が利かない者が重篤化し易い。実際、千葉県がんセンターの高野英行先生が、Medical Hypotheses で、指摘されている様に、新型コロナウイルスに浸潤された肺深部では、肺サーファクタントが枯渇し、無気肺状態に近くなり、肺浄化に関しての逆転が疑われ、気道が閉塞しがちである。肺の浄化やコロナウィルス撲滅に役立つ肺サーファクタントが十分分泌されれば、肺胞からのコロナウィルスの侵入を防げる可能性が高い事を意味している。そこで、①の飛沫核が、どの様な状態で発声飛沫中に多く含まれるかを人工声帯の振動実験で調べ、有効な感染防御法を考察した。実験結果では、「声帯が、サーファクタント水溶液やムチン等、粘度の高い粘液で覆われている場合、飛沫核は殆ど飛ばない事」がわかり、咳やくしゃみが出る前の方が感染し易い事がわかった。そこで、感染者を検査で早期に発見する事や小声で会話のできるマイク付マスク等が有効と思われる。また、肺サーファクタントの分泌を促す薬剤の投与は、感染者の治療のみでなく、予防にも役立つと思われる。

薬剤性肺炎と細菌性肺炎の鑑別における 肺 surfactant protein-D の有用性

○早稲田 優子¹⁾、三ツ井 美穂¹⁾、島田 昭和¹⁾、園田 智明¹⁾、山口 牧子¹⁾、
門脇 麻衣子¹⁾、梅田 幸寛¹⁾、安斎 正樹¹⁾、安井 正英²⁾、石塚 全¹⁾

¹⁾ 福井大学医学部附属病院呼吸器内科

²⁾ 独立行政法人国立病院機構七尾病院呼吸器内科

【背景】 日常臨床において、細菌性肺炎と薬剤性肺炎は症状や画像では鑑別が困難であり、通常は抗菌薬に対して不応であった場合に初めて薬剤性肺炎の治療が開始されることが多い。中には比較的急速に進行する薬剤性肺炎もあり早期での鑑別を行うことが必要である。そこで我々は薬剤性肺炎に対して血清バイオマーカーを用いた鑑別の可能性について検討した。

【方法】 対象は、当院および関連施設で細菌性肺炎または薬剤性肺炎と診断された患者38名（それぞれ22名と16名）。細菌性肺炎においては、抗菌薬のみで改善した症例を選択した。起病菌は *Klebsiella pneumoniae* 4名、PSSP 2名、MSSA 1名、その他不明16名であった。薬剤性肺炎においては、抗菌薬にても改善なく、被疑薬を注意する、またはステロイド投与によって改善した症例とした。原因となった薬剤は、塩酸ミノサイクリン4名、ゲフィチニブ2名、ニボルマブ2名、ペンブロリズマブ2名、スルファサラジン2名、ロキソプロフェン1名、ブイオウギトウ1名、エドキサバン吉草酸エステル水和物1名、アベマシクリブ1名であった。各患者の白血球（WBC）、C反応性タンパク質（CRP）、Krebs von den Lungen-6（KL-6）、肺 surfactant protein（SP）-D、SP-A の値を測定し、群間で比較した。

【結果】 WBC 値と SP-D 値には両群間で有意差が認められたが（ $P < 0.05$ 、 $P < 0.001$ ）、CRP、KL-6、SP-A 値には有意差が認められなかった。

【結論】 SP-D は細菌性肺炎と薬剤性肺炎を鑑別するための有用なマーカーであることが示唆された。

ヒト Club 細胞株 (NCI-H441 細胞) を用いたダイオキシン類に対する肺サーファクタント蛋白の保護作用の検討

○秦 兼太朗¹⁾、鈴木 邦裕¹⁾、柳原 豊史^{1) 2)}、衛藤 大祐¹⁾、安藤 裕之¹⁾、
古鉄 泰彬¹⁾、山本 悠造¹⁾、原田 英治¹⁾、濱田 直樹¹⁾

¹⁾ 九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設

²⁾ 国家公務員共済組合連合会浜の町病院

【はじめに】ダイオキシン類は有機物の不完全燃焼によって生じ、発癌性を持つだけでなく、喘息や COPD といった慢性気道疾患と関連している。近年、ダイオキシン類の受容体は Aryl hydrocarbon receptor (AHR) と同定された。AHR を介した気道上皮への傷害作用が慢性気道疾患の発症機序と考えられ、特に Club 細胞の感受性が高いとされている。今回我々は、外来微生物やアレルゲンに結合し肺の保護作用を有する SP-D が、ダイオキシン類に対しても保護的に作用するのではないかと仮説を立て、研究を行った。

【方法】ヒト Club 細胞株 (NCI-H441 細胞) に AHR の発現が認められることを確認した上で、ダイオキシン類の 1 種である Benzo (a) pyrene (BaP) を投与し、AHR シグナル発現と細胞死が誘導されるかを評価した。また、Recombinant human SP-D を追加投与し、BaP 投与による AHR シグナル発現の抑制や細胞死の予防効果が認められるかを検討した。

【研究結果】NCI-H441 細胞株では SP-D の投与は BaP により誘導される Club 細胞の AHR シグナル発現を抑制し、アポトーシスを抑制した。

【考察】肺サーファクタント蛋白である SP-D は、自然界にある外来微生物やアレルゲンのみならず、人工物であるダイオキシン類に対しても保護作用を持つことが初めて示された。本研究はダイオキシン類による慢性肺疾患の治療戦略にも役立つ可能性があると考えられる。

自己免疫性肺胞蛋白症に対する肺胞サーファクタントクリアランスを意識した内科的管理により改善した2症例

○丹生谷 究二郎、木田 言、中村 友彦、西沢 知剛、川辺 梨恵、大場 智広、
佐藤 新太郎、山川 英晃、天野 雅子、赤坂 圭一、松島 秀和
さいたま赤十字病院呼吸器内科

【背景】 自己免疫性肺胞蛋白症は、肺胞マクロファージのサーファクタントクリアランスの低下により発症するとされ、病因である抗 GM-CSF 抗体の他に環境因子が増悪に関与している可能性がある。本症発症者において GM-CSF 吸入療法が有効とされるものの、その他の保存的加療についての検討は不十分となっている。

【症例】 ステロイド内服加療、粉塵吸入歴をそれぞれ有する2症例の経過を後方視的に検討する。

症例1：51歳女性。6年前より労作時呼吸困難症状を主訴に他院を受診され、当初慢性好酸球性肺炎なども疑われステロイド内服治療が開始となった。自己免疫性肺胞蛋白症が疑われたもののステロイド投与を継続されたところ、呼吸困難症状が増悪傾向となり当院紹介受診となった。ステロイド投与を漸減終了としたところ症状および画像所見は改善した。

症例2：51歳男性。もともと水道設備工事をされており粉塵吸入をされている方であった。紹介半年前より労作時呼吸困難症状を自覚され、他院で自己免疫性肺胞蛋白症の診断が得られたが保存加療で自覚症状が増悪傾向となり当院へ紹介受診された。受診後職務に関わる粉塵吸入予防指導を行ったところ症状および画像所見は改善した。

【考察】 症例1に関連して、自己免疫性肺胞蛋白症患者におけるステロイド内服治療後74%で症状増悪がみられ、そのような患者においてステロイド終了後75%で重症度の改善が見られたとの報告がある。また症例2に関連して自己免疫性肺胞蛋白症の26%に粉塵吸入の既往があるとされるものの粉塵吸入の予防・終了による症状の可逆的な変化についての報告はまだ非常に少ない。今回上記2症例の経過は機序こそ異なるもののマクロファージの肺胞クリアランスの改善に伴う変化と考えられた。文献的考察を踏まえ2症例の臨床経過を報告する。

【結語】 肺胞マクロファージのサーファクタントクリアランスに注目したリスク除去が疾患管理において重要であるものと考ええる。

無色透明の気管支肺胞洗浄液を呈した自己免疫性肺胞蛋白症の診断経験

○木下 義晃、吉田 祐士、池田 貴登、宮村 拓人、上田 裕介、串間 尚子、
石井 寛
福岡大学筑紫病院呼吸器内科

【背景】 肺胞蛋白症の診断には、特徴的な気管支肺胞洗浄液の外観が有用である。

【症例】 37歳、男性。胸背部痛を主訴に当院を受診した。受診時に明らかな低酸素血症は認めなかった。胸部CTで両側上葉優位にすりガラス陰影を認め、一部で小葉中心性の分布を呈していた。当初は過敏性肺炎を最も疑い気管支鏡検査を行った。気管支鏡検査では明らかな肉芽腫病変は認めなかった。気管支肺胞洗浄液の外観は無色透明であったが、洗浄液の細胞診および経気管支肺生検の結果から肺胞蛋白症と診断した。また、血清抗顆粒球マクロファージコロニー刺激因子抗体が陽性であり、自己免疫性肺胞蛋白症と診断した。自覚症状はあるものの低酸素血症を呈さず、比較的軽症（重症度2）と判断し、現在アンブロキソールのみで経過観察している。

【結論】 肺胞蛋白症患者の気管支肺胞洗浄液は、通常ミルク状あるいは米のとぎ汁様と表現される外観を呈するが、病変が比較的軽微である場合は、黄色透明もしくは無色透明等の非典型的な外観を呈することが報告されている。早期あるいは軽症の肺胞蛋白症患者の診断における注意点を含めて報告する。

自己免疫性肺胞蛋白症に対し繰り返し全肺洗浄療法を施行した症例

○温 麟太郎、中尾 明、原田 泰志、海老 規之、井上 博文、藤田 昌樹
福岡大学病院呼吸器内科

【背景】 肺胞蛋白症はサーファクタントの生成または分解過程障害により肺胞腔内を主として末梢器腔内にサーファクタント由来物質である好酸性の顆粒状の蛋白様物質の異常貯留を来す疾患の総称である。90%以上は自己免疫性肺胞蛋白症であり、治療としては肺洗浄療法（全肺洗浄あるいは肺区域洗浄）が行われる。

【症例】 49歳女性。20XX-3年に健康診断を契機に自己免疫性肺胞蛋白症と診断された。経過観察されていたが、徐々に肺野のスリガラス影が増悪し労作時呼吸困難感が出現したため20XX-1年に全肺洗浄を行った。洗浄後、スリガラス影はやや改善したが、労作時呼吸困難感は残存した。経過観察していたが半年間程度で再度増悪傾向となり、20XX年に2回目の全肺洗浄を行った。2回目の洗浄後は肺野のスリガラス影は著明に改善し、労作時呼吸困難感も改善した。その後10ヵ月以上、増悪せず経過している。

【まとめ】 1回目の全肺洗浄の効果が乏しい症例でも、2回目で奏効する症例もあり、難治性の自己免疫性肺胞蛋白症では積極的に繰り返し全肺洗浄を考慮するべきと考えた。当院での全肺洗浄症例の総括とともに報告する。

謝 辞

共催セミナー

アストラゼネカ株式会社

グラクソ・スミスクライン株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

プログラム・抄録集広告掲載

杏林製薬株式会社

サノフィ株式会社

大鵬薬品工業株式会社

武田薬品工業株式会社

中外製薬株式会社

株式会社ツムラ

帝人ヘルスケア株式会社

日機装株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

ノバルティス ファーマ株式会社

寄付

日機装株式会社

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

フクダライフテック東京西株式会社

【五十音順】

2021年12月23日

日本肺サーファクタント・界面医学会第57回学術研究会の開催にあたり
上記の皆様から、貴重なご支援を賜りました。
この場をお借りして心より御礼申し上げます。

日本肺サーファクタント・界面医学会

第57回学術研究会

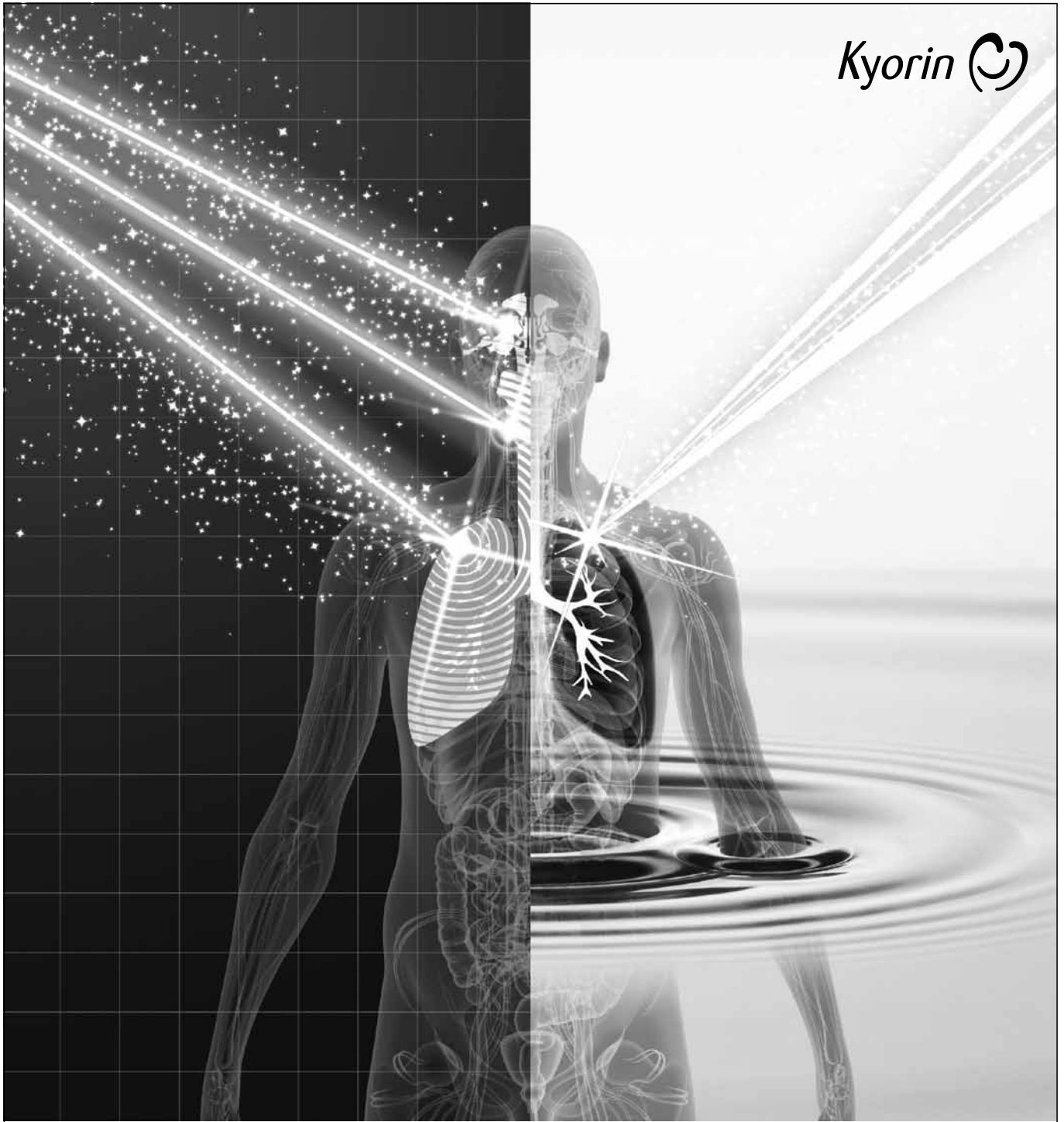
会長 石井 晴之 杏林大学医学部呼吸器内科学 主任教授

日本肺サーファクタント・界面医学会
第 57 回学術研究会 プログラム・抄録集

会 期：2022 年 1 月 15 日（土）
会 場：杏林大学三鷹キャンパス『大学院講堂』
会 長：石井 晴之 杏林大学医学部呼吸器内科学 主任教授
事 務 局：杏林大学医学部呼吸器内科学
事務局長：石田 学
事務局員：猪飼 裕佳

出 版：株式会社コンベンションアカデミア
〒113-0033 東京都文京区本郷 3-35-3 本郷 UC ビル 4F
TEL：03-5805-5261 FAX：03-3868-2113

Kyorin 



ニューキノロン系経口抗菌剤

薬価基準収載

処方箋医薬品^(注)

ラスクフロキサシン塩酸塩錠



ラスビック[®]錠 75mg

Lasvic[®] Tablets 75mg

略号:LSFX

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

ニューキノロン系注射用抗菌剤

薬価基準収載

劇薬、処方箋医薬品^(注)

ラスクフロキサシン塩酸塩注射液



ラスビック[®]点滴静注 150mg
キット

Lasvic[®] Intravenous Drip Infusion Kit 150mg

略号:LSFX

新発売

(注)注意—医師等の処方箋により使用すること

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等については添付文書をご参照ください。

杏林製薬株式会社

東京都千代田区神田駿河台四丁目6番地
(文献請求先及び問い合わせ先:くすり情報センター)

作成年月:2021.3



Empowering Life

サノフィは、ヘルスジャーニー・パートナーとして、
私たちが必要とする人々に寄り添い支えます。



SANOFI

サノフィ株式会社

〒163-1488 東京都新宿区西新宿三丁目 20 番 2 号 東京オペラシティタワー www.sanofi.co.jp

患者さんのQuality of Lifeの
向上が私たちの理念です。

健保適用

TEIJIN

●在宅酸素療法



酸素濃縮装置
(テレメトリー式パルスオキシメータ受信機)

ハイサンソⁱ

認証番号:230ADBZX00107000

●在宅酸素療法



酸素濃縮装置
(呼吸同調式レギュレータ)

ハイサンソ ポータブル^{αII}

認証番号:227ADBZX00202000

●NPPV療法



汎用人工呼吸器
(二相式気道陽圧ユニット)

NIPネーザル[®] V-E(タイプ名)

承認番号:22300BZX00433000

●ハイフローセラピー



加熱式加湿器

F&P AIRVO[™] 2

F&P myAIRVO[™] 2

販売名:フロージェネレーターAirvo
フロージェネレーターmyAirvo
承認番号:22500BZX00417000
22800BZX00186000

●ASV療法



二相式気道陽圧ユニット

AirCurve[™] TJ

販売名:レスメドAirCurve 10 CS-A TJ
承認番号:22900BZI00028000

●CPAP療法



持続的自動気道陽圧ユニット
(CPAP装置)

スリープメイト¹⁰

承認番号:22700BZI00027000

ご使用前に添付文書および取扱説明書をよく読み、正しくお使いください。

帝人ファーマ株式会社 帝人ヘルスケア株式会社

〒100-8585 東京都千代田区霞が関3丁目2番1号

QOL003-TB-2103-1

Aeropure

エアロピュア

深紫外線LED搭載。
ウイルスを抑制する新しい空間除菌。

医療機器メーカーが提供する空間除菌消臭装置

導入実績

全国医療関連施設

6,000施設以上で採用*

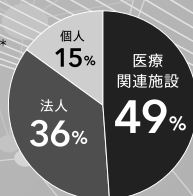
35,000台以上の導入実績*

なぜエアロピュアが
医療機関に選ばれているのか？

- 医療機器メーカーとして培ってきた信頼性
- 医療関連施設へのネットワーク

※Series Sの実績です。

〈導入施設の割合〉*



Series M

特徴

- ・ 除菌と消臭に特化
- ・ 定期的なフィルター交換不要
- ・ 小型・軽量 (Series S:1.4kg、Series M:7.4kg)
- ・ 紫外線が外部に漏れない安全構造

＼待望の/
Series P
新登場



Series P



Series S



SumiRay は

日機装が定める基準を満たす

深紫外線LEDブランドの名称です。

※エアロピュアは医療機器ではありません。

*導入実績は2021年3月31日現在の当社データ ■ご購入希望の方/販売代理店をご紹介させていただきます。ご希望の際はWEB検索及び、下記二次元コードより弊社サイトをご覧ください。■お支払・送料等/販売代理店へ直接お問い合わせください。

今すぐWebサイトへ!

お電話でのお問い合わせはこちら(平日10~17時)

通話無料 **0120-179-271**

日機装株式会社

〒150-6022

東京都渋谷区恵比寿4丁目20番3号

FAX:03-3473-4965

<https://healthcare.nikkiso.co.jp/>





チロシンキナーゼ阻害剤／抗線維化剤

劇薬 | 処方箋医薬品 | 注意 - 医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

オフエブ[®] 100mg
カプセル 150mg

ニンテダニブエタンスルホン酸塩製剤 OFEV[®] Capsules 100mg・150mg

効能又は効果、用法及び用量、警告・禁忌を含む使用上の注意等につきましては
製品添付文書をご参照ください。



Boehringer
Ingelheim

製造販売元（文献請求先及び問い合わせ先）

日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社

DI センター

〒141-6017 東京都品川区大崎 2 丁目 1 番 1 号 ThinkPark Tower

TEL : 0120-189-779

< 受付時間 > 9:00 ~ 18:00

(土・日・祝日・弊社休業日を除く)

2020年5月作成



いつもを、いつまでも。

あたり前のようにつづく毎日ほど、

かけがえのないものはない。

私たちは、“いつも”を支える力になりたい。

大切な“いつも”が失われた時、

強く取り戻す力を届けたい。

いつもを、いつまでも。

私たち大鵬薬品ひとりひとりの願いです。

 大鵬薬品



Better Health, Brighter Future

一人でも多くの人に、かけがえのない人生をより健やかに過ごしてほしい。

タケダは、そんな想いのもと、1781年の創業以来、人々の人生を変えうる革新的な医薬品の創出を通じて社会とともに歩み続けてきました。

タケダはこれからも、グローバルなバイオ医薬品のリーディングカンパニーとしてより健やかで輝かしい未来を、世界中の人々へお届けするために挑戦し続けます。

武田薬品工業株式会社
www.takeda.com/jp





日本標準商品分類番号 874291

抗悪性腫瘍剤／抗PD-L1^{注1)}ヒト化モノクローナル抗体
生物由来製品、劇薬、処方箋医薬品^{注2)}

テセントリク[®] 点滴静注 1200mg

TECENTRIQ[®]
atezolizumab

アテゾリズマブ(遺伝子組換え) 注
注1)PD-L1:Programmed Death-Ligand 1
注2)注意-医師等の処方箋により使用すること

※効能・効果、用法・用量、警告・禁忌を含む使用上の注意、効能・効果に関連する使用上の注意、用法・用量に関連する使用上の注意等は製品添付文書をご参照ください。

製造販売元  **中外製薬株式会社** (資料請求先)メディカルインフォメーション部
〒103-8324 東京都中央区日本橋室町2-1-1 TEL.0120-140564 FAX.0120-189705

 ロシュグループ

薬価基準収載

®F. ホフマン・ラ・ロシュ社(スイス)登録商標

2019年3月作成



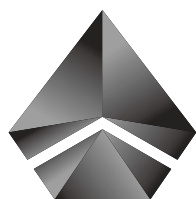
生薬には、
個性がある。

漢方製剤にとって「良質」とは何か。その答えのひとつが「均質」である、とツムラは考えます。自然由来がゆえに、ひとつひとつに個性がある生薬。漢方製剤にとって、その成分のばらつきを抑え、一定に保つことが「良質」である。そう考える私たちは、栽培から製造にいたるすべてのプロセスで、自然由来の成分のばらつきを抑える技術を追求。これからもあるべき「ツムラ品質」を進化させ続けます。現代を生きる人々の健やかな毎日のために。自然と健康を科学する、漢方のツムラです。

良質。均質。ツムラ品質。



株式会社ツムラ <https://www.tsumura.co.jp/> 資料請求・お問合せは、お客様相談窓口まで。
医療関係者の皆様 tel.0120-329-970 患者様・一般のお客様 tel.0120-329-930 受付時間 9:00~17:30(土・日・祝日は除く) 2021年4月制作 (審)



3成分配合喘息治療剤

エナジア[®]吸入用カプセル 中用量・高用量

ENERZAIR[®] インダカテロール酢酸塩／グリコピロニウム臭化物／
inhalation capsules モメタゾンフランカルボン酸エステル吸入用カプセル

処方箋医薬品 注意—医師等の処方箋により使用すること

薬価基準収載

効能又は効果、用法及び用量、禁忌を含む使用上の注意等につきましては添付文書をご参照ください。

製造販売

(文献請求先及び問い合わせ先)

ノバルティス ファーマ株式会社
東京都港区虎ノ門1-23-1 〒105-6333

ノバルティス ダイレクト

TEL: 0120-003-293

販売情報提供活動に関するご意見

TEL: 0120-907-026

受付時間: 月～金 9:00～17:30 (祝日及び当社休日を除く)

ENZ00013IH0001
2021年10月作成

