

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害の発現状況の 国際比較に関する研究

平成19年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 久保 惠 嗣

平成20(2008)年3月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
II. 分担研究報告	
薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究	11
	久保 惠嗣
Pneumotox情報による論文報告からみた薬剤性肺障害の国際比較に関する研究	15
	工藤 翔二
Gefitinib使用患者における血清KL-6値モニタリングの意義に関する研究	19
	河野 修興
薬剤性肺障害における遺伝子学的検討、HLAの解析	31
	太田 正穂
III. 研究成果の刊行物一覧表	37

薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
主任研究者	久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教 授
分担研究者	工藤 翔二	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍内科部門	教 授
	河野 修興	広島大学医歯薬学総合研究科分子内科学（第二内科）	教 授
	太田 正穂	信州大学医学部法医学教室	講 師

總括研究報告

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

**薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究
総括研究報告**

主任研究者 久保 恵嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

Gefitinib(イレッサ[®])による薬剤性肺障害としての急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の発生頻度に関して、学術論文および公的な報告書を検索し、国際比較をおこなった。その頻度は、欧米では、0%-0.6%、台湾では、1.3%、わが国では3.98%-5.81%であった。わが国でのgefitinibによるILDは欧米に比べて明らかに高頻度である。台湾での成績は母数が少なく結論は出せないと考える。日本人以外のアジア人の発生頻度に関しては、今後、さらに症例を増やして検討する必要がある。

薬剤性肺障害、特に間質性肺炎の最も重症型であるびまん性肺胞傷害(DAD)を来す薬剤の発生頻度の国際比較を、PNEUMOTOXのサイトによって論文検索した。抽出された22種の薬品についてDADの発生率の高低、報告出所(日本と海外)の傾向を検討した結果、gefitinibとbortezomibが海外よりも日本で多いことが示唆された。

Gefitinibによる薬剤性肺障害発症例(6症例)の検討おこなった。肺障害が出現前後の経過中、血清KL-6値が上昇しなかった3症例は治療に反応した。一方、KL-6が上昇した3症例は、gefitinib投与中止ならびに副腎皮質ステロイドパルス療法などの治療に抵抗性であった。Gefitinibによる薬剤性肺障害非発症例(70症例)で治療効果の判定とKL-6の推移について検討した。治療前血清KL-6値が高値を示す症例はgefitinib治療に対して反応性が乏しくかつ予後不良であった。治療開始後2週間でのKL-6の変化は、gefitinib治療の反応性ならびに予後を早期に予測可能であることが示唆された。

薬剤性肺障害、特に薬剤性(間質性)肺炎の発生頻度に民族的相違をもたらす遺伝要因や同一民族間での遺伝要因についての幾つかの方法論が文献的考察などにより呈示された。①薬剤障害発症群と非発症群との全ゲノムレベルでの多型解析(STR:short tandem repeat, SNP:single nucleotide polymorphism)、②両群におけるマイクロアレイ解析、③両群におけるトランスクリプトーム解析、④高解像度HLA-DNAタイピングとマイクロサテライト解析によりHLA遺伝子と薬剤障害発症誘発との関係、⑤高解像度HLA-DNAタイピングとマイクロサテライト解析によりHLA遺伝子と薬剤障害発症誘発との関係を解析、⑥薬剤代謝酵素(チトクロムP450等)や薬物排出に関与するABC(ATP binding cassette)トランスポーター(MDR1やMRP1等)の遺伝子多型との関係について解析、などである。

分担研究者

工藤 翔二（日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍内科部門教授）、河野修興（広島大学医歯薬学総合研究科分子内科学（第二内科）教授、太田 正穂（信州大学医学部法医学教室 講師）

A. 研究目的

本研究では、国内外で使用され、薬剤性肺障害の発生が比較的高頻度にみられる薬剤について、その発生頻度につき国際間での比較をおこなう。対象とする国々は、わが国の他に、東アジア（韓国、台湾）、欧米、の4カ国・地域である。国外に比し我が国で肺障害が高頻度にみられる薬剤の実態、臨床像、KL-6・SP-A・SP-Dなどの血清マーカーの意義、画像所見などを明らかにする。さらに、薬剤性肺障害の発生に関する遺伝的研究をおこなう。以上より、薬剤性肺障害の副作用対策として、本症の発生予測が可能かどうかを検討する。

B. 研究方法

- 1) 薬剤性（間質性）肺炎の国際比較に関しては、久保は、gefitinib（イレッサ[®]）による急性肺障害・間質性肺炎（ILD）の発生頻度について論文および公的な報告書を検索し、国際比較をおこなった。
- 2) 工藤らは、薬剤性肺炎の最も重篤な病理像であるびまん性肺胞障害（diffuse alveolar damage, DAD）を来す薬剤を、薬剤性肺障害の国際的なサイトであるPNEUMOTOX（<http://www.pneumotox.com>）によって論文検索し国際比較を試みた。
- 3) 河野らは、gefitinib治療を受けた非小細胞肺癌76症例を対象として、血清KL-6値、CEA値、CYFRA値を治療前後でモニタリングし、薬剤性肺障害を発症した症例でのKL-6の推移、および、非発症例ではefitinib治療効果の推定に対するKL

—6の意義について検討した。

4) 太田は、日本人における薬剤性肺障害が遺伝学的要因に影響されるのかを検討するために、薬剤性肺障害を起こした検体収集、遺伝学的要因を解明するためのストラテジーの作成、および、これまでに報告されている文献的考察を行った。

C. 研究結果

- 1) 久保の検討により、gefitinibによるILDの発生頻度は、欧米では、0例/216例（0%）、5例/891例（0.6%）、台湾では、1例/76例（1.3%）、日本では、193例/3,322例（5.81%）、59例/1,482例（3.98%）、14例/244例（5.7%）であった。
- 2) 工藤らの検討では、PNEUMOTOXによる検索によってDADを惹起する薬剤が23種（そのうち1つは放射線治療）列挙された。これら22薬剤のうち、gefitinib、bortezomib（ベルケイド[®]）は日本からの高い報告率を兼ね備えた薬剤であった。Gefitinibは海外での許認可が限定されているが、bortezomibはすでに77カ国で認可されている薬剤であるにもかかわらず、日本からの報告症例が多く、約1000例の投与患者のうち31例の間質性肺炎が、うち重篤18例、死亡8例と報告されている。一方、cyclophosphamide、gemcitabin、amiodaroneなどはDADの発症率が高いが、日本人の報告が圧倒的に少なく、これらは海外での発症が多いDADを起こす薬剤である可能性を示している。
- 3) 河野らの研究結果の要約は以下のようであった。

①Gefitinibによる薬剤性肺炎が発症した6例での結果

経過中血清KL-6値が上昇しなかった3症例は、治療に反応し薬剤性肺障害は改善した。一方で、KL-6が経過中に上昇した3症例は、gefitinibの投与中止ならびに副腎皮質ステロイドパルス療法などの治療に反応せず死亡した。剖検では新旧のDADが混在するという従来のgefitinibによるILDに合致する所見であった。新旧のDAD組織を抗KL-6抗体によって組織免疫染色を施行した所、器質化しつつある古いDAD組織と比較して、新しいDAD組織で上皮細胞においてKL-6タンパクが強く染色された。

②Gefitinibによる薬剤性肺障害を発症しなかった70例での結果

患者背景と治療前の血清KL-6値はいずれの臨床病理学的因子とも相関を認めなかった。治療効果に関与する臨床病理学的因子としては、これまでに報告されている性別、喫煙歴、PSなどのほかに治療前の血清KL-6値が高い患者群では、gefitinib治療に対して反応性が乏しかった。

Gefitinib治療前の血清KL-6値と予後の検討では、KL-6値が高い患者群は、overall survival(OS)ならびにprogression-free survival(PFS)ともに有意に予後不良であった。血清CEA値、血清CYFRA値については、生存期間に有意差を認めなかった。さらに、多変量予後解析の結果、gefitinib治療前の血清KL-6高値は独立した予後不良因子であった。

Gefitinib治療開始前後での血清KL-6値の変化と治療効果について検討した。治療前と治療開始後2週および4週後に血清KL-6値を測定し、治療開始後のKL-6値の増加は、進行(progressive disease; PD)患者群で有意に大きいことがわかった。次に治療前後の血清KL-6値の変化と予後について検討した所、2週後、4週後とも、KL-6

ratio(治療前後の比)が1.2未満の症例では、gefitinibによる生存期間の延長が期待されることがわかった。EGFR遺伝子変異を検討しえた33症例中、18例にEGFR遺伝子変異を認め、変異のある症例では、PFSの延長を認めたが、OSの延長を認めなかった。

4) 太田は、以下の解析が必要と結論した。

①薬剤障害発症群と非発症群との全ゲノムレベルでの多型解析 (STR: short tandem repeat, SNP: single nucleotide polymorphism)

②両群におけるマイクロアレイ解析

③両群におけるトランスクリプトーム解析

④高解像度HLA-DNAタイピングとマイクロサテライト解析によりHLA遺伝子と薬剤障害発症誘発との関係

⑤高解像度HLA-DNAタイピングとマイクロサテライト解析によりHLA遺伝子と薬剤障害発症誘発との関係を解析

⑥薬剤代謝酵素(チトクロムP450等)や薬物排出に関与するABC(ATP binding cassette)トランスポーター(MDR1やMRP1等)の遺伝子多型との関係について解析

D. 考 案

1) 久保の研究結果より、わが国でのgefitinibによるILDの発生頻度は、文献のおよび公的な報告からも、欧米に比べて明らかに高頻度であることが裏づけられた。台湾での成績(1.3%)は母数が少ないので今後の検討が必要である。Gefitinibによる肺障害や間質性肺炎の発生機序は、その組織像がDAD(びまん性肺胞障害)である(福田 悠: 剖検例にみるgefitinibによる急性肺障害の病理学的特徴。日胸62:506、2003)ことより、細胞障害性と考えられている。一方、アレルギー機序を基本とし治療反応性が良好とされるmethotrexateに

よる肺障害は、わが国では0.25%と集計されているが、欧米の発生頻度も0.3%程度であり、国内外に頻度の差はみられない(工藤翔二：日本人にとっての薬剤性肺障害。日本胸部臨床 65:963、2006)。工藤は、特発性肺線維症の急性増悪と呼ばれるDADの発症は日本人に多くみられること、また、gefitinibやleflunomideによる薬剤性肺障害の危険因子として既存の肺線維症や間質性肺炎があることより、肺の線維化性病変そのものが真の危険因子ではなく、日本人に遺伝的に線維化あるいはDADをおこしやすいグループが存在するのではないかと推測している(工藤翔二：日本人にとっての薬剤性肺障害。日本胸部臨床 65:963、2006)。今回の解析もこの仮説を支持するものと思われる。

2) 工藤らの検討では、最近注目されているDADをきたす薬剤については、やはりPNEUMOTOXによって検索された論文からも裏付けられる傾向にあった。しかし、このように論文を情報源として類推することは、疫学的推論を行う場合バイアスがかかる。特に、人種間格差を論じる場合、複数のアプローチで傾向を確認する必要があると思われる。さらに、日本人により少ない傾向にある薬剤の可能性も考えに入れておく必要があるだろう。一方、日本人でDADを発生する頻度が高いgefitinibやleflunomideで指摘されたように、日本人は薬剤により致死的急性肺障害に陥りやすいのではないかという疑問は、もう一つの大きな命題、すなわち背景にある間質性肺炎・肺線維症の急性増悪が、日本人で多いのではないかという疑問と呼応している。これまで特発性肺線維症(IPF)の急性増悪は、日本からの報告が多い事実がある。しかし、ATSガイドラインでは世界中で普遍的な病態であるという見方が強く、共通認識の普及に重心が置かれている。情報の共有は大変重要な作業であるが、誤った認識を誘導する危険性がある。

3) 河野らの研究では、まず、少数例(6症例)

での検討ではあるが、血清KL-6値はgefitinibによる薬剤性肺障害、特に致死的肺障害であるDADを来たす症例で上昇する可能性が示唆された。剖検症例を用いた免疫組織学的検討では、KL-6タンパクは新旧のDADの中でも特に新しいDADで発現が強く、DADの発生と関係があることが示唆された。次に、gefitinibによる薬剤性肺障害を発症しなかった70例では、gefitinibによる治療効果の予測因子としてのKL-6の意義について検討した。Gefitinib治療前に血清KL-6値が高値を示す症例はgefitinib治療に対して反応性が乏しくかつ予後不良であることがわかった。さらに、gefitinibによる治療開始後2週間でのKL-6の変化は、gefitinib治療の反応性ならびに予後を早期に予測可能であることがわかった。現在、EGFR遺伝子変異がgefitinibによる治療効果と関係があり、部分奏効(partial response; PR)患者群を予測するのに有用であるとされているが、腫瘍部から直接組織を採取することが必要であり、多くの患者において応用可能とは言えない。血清KL-6値の測定は、PD症例を選択するのに有用である可能性を示唆する。また、治療前血清KL-6値が高い症例は、すべての化学療法に抵抗性である可能性が考えられるが、今回の検討と同時期にgefitinib治療を行われなかったIIIB、IV期非小細胞肺癌症例の診断時血清KL-6値と予後との関係について検討したが、優位な相関を認めなかった。以上より、その詳細なメカニズムについては今後の検討課題であるが、KL-6分子がgefitinib治療の耐性あるいは抵抗性に関係しているのではないかと考えている。

4) 太田は、薬剤性肺障害誘発に関係すると思われる個体差、民族差の遺伝学的要因の解明のために、最近内外で報告された文献からの情報収集と、効果的な解析を行うためのストラテジーについて検討した。特に欧米人と日本人において肺障害誘

発の相違を示す新規分子標的薬ゲフィチニブについては、多数の文献が紹介されているが、民族的相違をもたらす遺伝要因や同一民族間での遺伝要因についての解析結果は得られていない。この問題解決のために、①薬剤障害発症群と非発症群との全ゲノムレベルでの多型解析 (STR:short tandem repeat, SNP:single nucleotide polymorphism)、②両群におけるマイクロアレイ解析、③両群におけるトランスクリプトーム解析を行うことにより、薬剤障害発症候補遺伝子の検索と発現全遺伝子の構造解析による機能を推定することが必要である。また、これまで100種類以上の疾患と相関を認めているHLA (Human Leukocyte Antigen) については、HLA遺伝子そのものが発症に関わる危険因子であるか、4 Mbにおよぶ遺伝子領域内の別の遺伝子が関与しているかについて、⑤高解像度HLA-DNAタイピングとマイクロサテライト解析によりHLA遺伝子と薬剤障害発症誘発との関係を解析する必要がある。さらに、⑥薬剤代謝酵素 (チトクロムP450等) や薬物排出に関与するABC(ATP binding cassette)トランスポーター (MDR1やMRP1等) の遺伝子多型との関係について解析も重要であると考られる。

E. 結 論

1) わが国でのgefitinib(イレッサ[®])による急性肺障害あるいは間質性肺炎の発生頻度は欧米に比べて明らかに高頻度であると考えられる。台湾での発生頻度は1.3%でわが国と欧米の間であったが、母数が少なく今後の検討を要する。

2) DADを発生せしめる薬剤について、PNEM OTOXによるサイトの検討で国際比較を試みたが、薬剤性肺障害が日本人における頻度の差が多い場合だけでなく「少ない場合」も想定しながら、グローバル化する医薬品開発に対して、日本人の安

全を確保するために、その裏側にある検証作業を進めていかなければならない。

3) Gefitinib治療開始前後で血清KL-6値が上昇する症例は、gefitinibによる致死的な薬剤性肺障害を発症している、あるいはgefitinib治療に対して反応性が乏しい可能性が高く、直ちにgefitinibの投与の中止を検討する必要があると思われる。また、gefitinibによる薬剤性肺障害と腫瘍が増大しているかを鑑別することは、血清KL-6値のモニタリングのみでは困難である。直ちに高分解能胸部X線CT検査を行い、治療方針を決定することが重要と考えられた。

4) 薬剤性肺障害、特に薬剤性(間質性)肺炎の発生頻度に民族的相違をもたらす遺伝要因や同一民族間での遺伝要因についての幾つかの方法論が、文献的考察などにより、呈示された。

F. 健康危険情報

薬剤性肺障害、特に、薬剤性間質性肺炎の発生頻度は日本人について欧米人より高頻度である可能性がある。特に、抗癌薬、分子標的薬、生物製剤のように細胞傷害性に働く薬剤で可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

【久保恵嗣 信州大学医学部内科学第一講座】
Kanda S, Koizumi T, Komatsu Y, Yoshikawa S, Okada M, Hatayama O, Yasuo M, Tsushima K, Urushihata K, Kubo K, Sasabayashi M, Takamizawa A: Second-line chemotherapy of platinum compound plus CPT-11 following ADOC chemotherapy in advanced thymic carcinoma: analysis of seven cases. *Anticancer Res* 27: 3005-8, 2007.

久保恵嗣：薬剤性肺障害のガイドライン。成人病と生活習慣病 37:301-306, 2007

久保恵嗣：ゲフィチニブ(イレッサ[®])による薬剤性肺障害の最新情報。リウマチ科37:376-379, 2007.

久保恵嗣：薬剤性肺障害の最近の話題。呼吸器科 12:95-101, 2007.

久保恵嗣：医薬品副作用学- 薬剤の安全使用アップデート-III.副作用各論- 重大な副作用- 肺水腫。日本臨床 65(増刊号8):420-425, 2007.

久保恵嗣：薬剤性肺障害の診断と治療。総合臨床 56:2912-2914, 2007.

久保恵嗣：薬剤性肺障害とは。治療 89:3138-3143, 2007.

河野修興, 久保恵嗣, 井上義一, 小山徹, 坂口文：【薬剤性肺疾患 診断と治療の進歩】 薬剤性肺炎をめぐる。日本内科学会雑誌 96:1168-1186, 2007.

草間由紀子、小泉知展、伊東理子、神田慎太郎、山本 洋、久保恵嗣、野村 洋、江田清一郎、早坂宗治、五味英一：非小細胞癌患者に対するgefitinib再投与例の臨床的検討 肺癌 47: 689-694, 2007.

【工藤翔二 日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍内科部門】

Azuma A, Kudoh S. High Prevalence of Drug-induced Pneumonia in Japan. Japan Medical Association Journal (JMAJ) 50(5): 405-411,

2007.

Kudoh S, Kato H, Nishiwaki Y, et al. Interstitial lung disease in Japanese lung cancer patients - A cohort and nested case-control study. Am J Respir Crit Care Med (in press)

【河野修興 広島大学医歯薬学総合研究科分子内科学(第二内科)】

Ishikawa N, Hattori N, Yokoyama A, Tanaka S, Nishino R, Yoshioka K, Ohshimo S, Fujitaka K, Ohnishi H, Hamada H, Arihiro K, Kohno N. Usefulness monitoring of circulating KL-6 in patients with advanced non-small cell lung cancers treated with gefitinib therapy. Int J Cancer (2007 in press)

Ishikawa N, Takano A, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Cancer-Testis Antigen, LY6K is a Serologic and Prognostic Biomarker and a Therapeutic Target for Lung and Esophageal Carcinomas. Cancer Res (2007 in press)

Taniwaki M, Takano A, Ishikawa N, Yasui W, Inai K, Nishimura H, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y, Daigo Y. Activation of KIF4A as a Prognostic Biomarker and Therapeutic Target for Lung Cancer. Clin Cancer Res 13: 6624-6631, 2007.

Sakurai J, Hattori N, Nakajima M, Moriya T, Suzuki T, Yokoyama A, Kohno N. Differential expression of the glycosylated forms of MUC1 during lung development. Eur J Histochem 51:

95-102, 2007.

Ohshima M, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Kohno N, Higaki J, Naka T. Overexpression of suppressor of cytokine signalling-5 augments eosinophilic airway inflammation in mice. *Clin Exp Allergy* 37: 735-42, 2007.

Yamabuki T, Takano A, Hayama S, Ishikawa N, Kato T, Miyamoto M, Ito T, Ito H, Miyagi Y, Nakayama H, Fujita M, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Kondo S, Nakamura Y, Daigo Y. Dkkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 67: 2517-25, 2007.

Inata J, Hattori N, Yokoyama A, Ohshimo S, Doi M, Ishikawa N, Hamada H, Kohno N. Circulating KL-6/MUC1 mucin carrying sialyl Lewis x oligosaccharide is an independent prognostic factor in patients with lung adenocarcinoma. *Int J Cancer* 120: 2643-9, 2007.

Shoda H, Yokoyama A, Nishino R, Nakashima T, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. Overproduction of collagen and diminished SOCS1 expression are causally linked in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. *Biochem Biophys Res Commun* 353: 1004-10, 2007.

河野修興, 久保恵嗣, 井上義一, 小山徹, 坂口文. 座談会 薬剤性肺障害をめぐって. *日本内科学会雑誌*96: 1168-86, 2007.

石川暢久, 河野修興. 誌上臨床講義 薬剤性肺障

害について. *広島市内科医会報*60: 8-14, 2007.

石川暢久, 河野修興. 肺癌の腫瘍マーカー. 「呼吸器コモンディズィーズの診療」. 編著: 工藤翔二. 文光堂, 東京, p99-103, 2007.

石川暢久, 河野修興. 医原性肺疾患. 「呼吸ケアのための呼吸器疾患事典」. 編著: 安間文彦. メディカ出版, 大阪, 196-203, 2007.

【太田正穂 信州大学医学部法医学教室】

Hanaoka M, Yu X, Urushihata K, Ota M, Fujimoto K, Kubo K. Leptin and Leptin Receptor Gene Polymorphisms in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*, in press 2008.

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Sato E, Katsuyama Y, Fujimoto K, Ota M. The association of transforming growth factor beta 1 gene polymorphisms with emphysema phenotype of COPD in Japanese, *Respirology*, submitted

Ota M, Fukushima H, Kulski JH, Inoko H. Single nucleotide polymorphism detection by polymerase chain reaction-restriction fragment length polymorphism. *Nature Protocols*. 2:2857-2864, 2007.

2. 学会発表

久保恵嗣: 重篤副作用疾患別対応マニュアルの公表を受けて 間質性肺炎と急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群のマニュアルについて. *臨床薬理* 38: S99, 2007.

河瀬成穂, 服部登, 石川暢久, 秋田慎, 吉岡宏治, 田中惣之輔, 藤高一慶, 峠岡康幸, 有廣光司,

河野修興. Gefitinib による薬剤性肺障害における血清KL-6 値の有用性の検討. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.

田中惣之輔, 服部登, 石川暢久, 秋田慎, 河瀬成穂, 吉岡宏治, 藤高一慶, 峠岡康幸, 春田吉則, 河野修興. 原発性肺癌における血清可溶性Interferon Alpha, Beta and Omega Receptor 2 (sIFNAR2) の臨床的意義. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.

吉岡宏治, 秋田慎, 河瀬成穂, 田中惣之輔, 石川暢久, 藤高一慶, 春田吉則, 峠岡康幸, 服部登, 河野修興. 血清KL-6 値のモニタリングによって Gefitinib による治療効果ならびに予後を早期に予測可能である. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.

秋田慎, 服部登, 石川暢久, 田中惣之輔, 吉岡宏治, 河瀬成穂, 藤高一慶, 春田吉則, 峠岡康幸, 河野修興. 肺癌手術症例における血清KL-6値の予後マーカーとしての有用性の検討. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.

谷脇雅也, 藤高一慶, 石川暢久, 春田吉則, 峠岡康幸, 服部登, 河野修興. 小細胞肺癌治療におけるNSE 値の新たな意義. 第48回日本肺癌学会総会, 2007年11月, 名古屋.

Taniwaki M, Daigo Y, Nishino R, Takano A, Ishikawa N, Nakatsuru S, Hosokawa M, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y. Cancer-specific Receptor Kinase, LERTK1 as a Serologic Biomarker and Therapeutic Target for Lung and Esophageal Cancers. 第66回日本癌学会総会, 2007年10月, 横浜市.

Ueda K, Daigo Y, Katagiri T, Ishikawa N, Irie S, Sato T, Kohno N, Nakamura Y. Novel glyco proteomic approach for serum tumor marker screening using SELDI-TOF MS system. 第66回日本癌学会総会, 2007年10月, 横浜市.

Takano A, Daigo Y, Ishikawa N, Nakatsuru S, Miyagi Y, Yasui W, Inai K, Tsuchiya E, Kohno N, Nakamura Y. Identification of LASEP1 as a Novel Serological and Prognostic Biomarker for Lung Cancer. 第66回日本癌学会総会, 2007年10月, 横浜市.

Tanaka S, Ishikawa N, Nishino R, Ohshimo S, Tomoda Y, Fujitaka K, Taooka Y, Hattori N, Yokoyama A, Kohno N. Evaluation of Serum levels of Interferon Alpha, Beta and Omega Receptor 2(IFNAR2) in Lung Cancer Patients. 第66回日本癌学会総会, 2007年10月, 横浜市.

Ishikawa N, Hattori N, Tanaka S, Taniwaki M, Nishino R, Fujitaka K, Taooka Y, Hamada H, Yokoyama A, Kohno N. Significance of Circulating KL-6/MUC1 as a Prognostic Factor in Node-negative Non-Small Cell Lung Cancer. 第66回日本癌学会総会, 2007年10月, 横浜市.

谷本琢也, 服部登, 妹尾直, 風呂中誠, 横山彰仁, 河野修興. ヘムオキシゲナーゼ-1 (HO-1) を高発現するBach-1ノックアウトマウスにおける高濃度酸素肺傷害の検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007年6月, 東京都.

妹尾直, 服部登, 谷本琢也, 風呂中誠, 石川暢久, 藤高一慶, 春田吉則, 峠岡康幸, 横山彰仁, 河野修興. プレオマイシン肺線維症モデルにおける,

RNA干渉を利用したPAI-1の発現抑制による抗線維化作用の検討. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007年6月, 東京都.

Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Kohno N. KL-6/MUC1 mucin with selectin ligands as a prognosis predictor in patients with Acute Respiratory Distress syndrome. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007年6月, 東京都.

Shoda H, Yokoyama A, Nishino R, Nakashima T, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. A causal relationship between overproduction of collagen and the diminished SOCS1 expression in fibroblasts from idiopathic pulmonary fibrosis. 第47回日本呼吸器学会総会, 2007年6月, 東京都.

Ishikawa N, Yokoyama A, Doi M, Tanaka S, Kondo K, Ohnishi H, Hattori N, Kohno N. Anti-tumor effect of the anti-KL-6/MUC1 monoclonal antibody. First JCA-AACR Special Joint Conference. The Latest Advances in Lung Cancer Research: From Basic Science to Therapeutics. 2005, Nagoya.

H. 知的所有権の取得状況

1. 特許権取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

分 担 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究
分担研究報告

Gefitinibによる急性肺障害・間質性肺炎(ILD)の
発生頻度に関する国際比較

主任研究者 久保 恵嗣

信州大学医学部内科学第一講座

研究要旨

Gefitinib(イレッサ[®])による薬剤性肺障害としての急性肺障害や間質性肺炎(ILD)の発生頻度に関して、学術論文および公的な報告書を検索し、国際比較をおこなった。その頻度は、欧米では、0%–0.6%、台湾では、1.3%、わが国では3.98%–5.81%であった。わが国でのgefitinibによる急性肺障害あるいは間質性肺炎の発生頻度は欧米に比べて明らかに高頻度である。台湾での成績は母数が少なく結論は出せないと考える。日本人以外のアジア人の発生頻度に関しては、今後、さらに症例を増やして検討する必要がある。

A. 研究目的

本研究の目的は、薬剤性肺障害の発生頻度を、本邦、欧米、日本人以外のアジア人、特に韓国、台湾、と比較する事により人種差の有無を明らかにする事と、もし発生頻度に差があるとすれば、どのような薬剤かを新規薬剤を含む主要な薬剤について明らかにすることである。

B. 研究方法

今年度は、gefitinib(イレッサ[®])による薬剤性肺障害としての急性肺障害や間質性肺炎(ILD)の

発生頻度に関して、論文および公的な報告書などを検索し国際比較をおこなった。

(論理面への配慮)

文献的考察であり、倫理面への配慮は必要ないと考える。

C. 研究結果

Kris (検索した文献や報告書①) は本薬に関する米国での第II相臨床試験において216例を対象とした安全性評価をおこないILDの発症は0例(0%)であったと報告した。

ISEL試験(検索した文献や報告書②)、すなわ

ち、1-2レジメントの化学療法歴を有し、前治療で再発もしくは忍容性不良であった進行非小細胞肺癌患者を対象としたgefitinib + best supportive care (BSC)とプラセボ + BSCとの2群の無作為化二重盲検第Ⅲ相比較臨床試験、において検索された安全性評価で、台湾、日本人以外の東洋人および欧米におけるILDの発症は、台湾では76例中1例(1.3%)、日本人以外の東洋人では235例中7例(2.98%)および欧米では891例中5例(0.6%)であった。

吉田(検索した文献や報告書③)は、わが国での非小細胞肺癌患者でのgefitinibの副作用、特にILDの発現頻度および危険因子を明らかにするための前向き調査をおこなった。2003年6月から12ヶ月までの7ヶ月間で全国615施設から評価可能な安全性評価対象例3,322例のうちILDは193例(5.81%)にみられ、と報告した。

アストラゼネカ社(検索した文献や報告書④)が、わが国で2003年11月から2006年2月におこなった、非小細胞肺癌患者におけるgefitinib投与及び非投与でのILDの相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディでは、1,482例中59例(3.98%)にILDの発生を認めた。

さらに、アストラゼネカ社(検索した文献や報告書⑤)が、わが国で2003年9月から2006年1月におこなった、1又は2レジメントの化学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にgefitinibとdocetaxelの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験の結果では、244例中14例(5.7%)にILDの発生を認めた。

以上をまとめると、今回の検討では、人種によるgefitinib(イレッサ®)の急性肺障害あるいは間質性肺炎の発生率は、欧米では、0例/216例(0%)、5例/891例(0.6%)台湾では、1例/76例(1.3

%)日本では、193例/3,322例(5.81%)、59例/1,482例(3.98%)、14例/244例(5.7%)であった。

検索した文献や報告書：

①Kris MC, Natale RB, Herbes RS, et al: Efficacy of gefitinib, an inhibitor of the epidermal growth factor receptor tyrosine kinase, in symptomatic patients with non-small cell lung cancer. A randomized trial. JAMA 2003; 290: 21492-2158

②Chang A, Parikh P, Thongprasert S, et al: Gefitinib (IRESSA) in patients with of Asian origin with refractory advanced non-small cell lung cancer: subset analysis from the ISEL study. J Thorac Oncol 1:847-855, 2006

③吉田 茂：特集2 癌分子標的治療の現状と今後の展望 2. ゲフィチニブ プロスペクティブ調査(特別調査)結果報告. 医薬ジャーナル 41: 772-789, 2005

④アストラゼネカ社：非小細胞肺癌患者におけるゲフィチニブ投与及び非投与での急性肺障害・間質性肺炎の相対リスク及び危険因子を検討するためのコホート内ケースコントロールスタディ. 結果報告書. 2006年9月4日

⑤アストラゼネカ社：1又は2レジメントの科学療法治療歴を有する、進行/転移性(ⅢB期/Ⅳ期)又は術後再発の非小細胞肺癌患者を対象にゲフィチニブとドセタキセルの生存期間を比較する多施設共同非盲検無作為並行群間比較第Ⅲ相市販後臨床試験. 結果概要. 2007年2月1日

D. 考 察

Gefitinibによる肺障害や間質性肺炎の発症率は、日本での3.98%、5.7%、5.81%に対し、欧米では0.6%と、日本での発症率が明らかに高頻度である。台湾での成績(1.3%)は母数が少ないので今

後の検討が必要である。Gefitinibによる肺障害や間質性肺炎の発生機序は、その組織像がDAD(びまん性肺胞障害)である(福田 悠：剖検例にみるgefitinibによる急性肺障害の病理学的特徴。日胸 62:506, 2003)ことより、細胞障害性と考えられている。

一方、アレルギー機序を基本とし治療反応性が良好とされるmethotrexate (MTX)による肺障害は、わが国では0.25%と集計されているが、欧米の発生頻度も0.3%程度であり、国内外に頻度の差はみられない(工藤翔二：日本人にとっての薬剤性肺障害。日本胸部臨床 65:963, 2006)。

工藤は、特発性肺線維症の急性増悪と呼ばれるDADの発症は日本人に多くみられること、また、gefitinibやleflunomideによる薬剤性肺障害の危険因子として既存の肺線維症や間質性肺炎があることより、肺の線維化性病変そのものが真の危険因子ではなく、日本人に遺伝的に線維化あるいはDADをおこしやすいグループが存在するのではないかと推測している(工藤翔二：日本人にとっての薬剤性肺障害。日本胸部臨床 65:963, 2006)。今回の解析もこの仮説を支持するものと思われる。

E. 結 論

以上より、わが国でのgefitinib(イレッサ[®])による急性肺障害あるいは間質性肺炎の発生頻度は欧米に比べて明らかに高頻度であると考えられる。

台湾での成績は母数が少なく結論は出せないと考えられる。今後、さらに症例を増やして検討する必要がある。

F. 健康危険情報

薬剤性肺障害、特に、薬剤性間質性肺炎の発症頻度は日本人について欧米人より高頻度である可

能性がある。特に、抗癌薬、分子標的薬、生物製剤のように細胞傷害性に働く薬剤で可能性が高い。

G. 研究発表

1. 論文発表

Kanda S, Koizumi T, Komatsu Y, Yoshikawa S, Okada M, Hatayama O, Yasuo M, Tsushima K, Urushihata K, Kubo K, Sasabayashi M, Takamizawa A: Second-line chemotherapy of platinum compound plus CPT-11 following ADOC chemotherapy in advanced thymic carcinoma: analysis of seven cases. Anticancer Res 27: 3005-8, 2007

久保恵嗣：薬剤性肺障害のガイドライン。成人病と生活習慣病 37:301-306, 2007

久保恵嗣：ゲフィチニブ(イレッサ[®])による薬剤性肺障害の最新情報。リウマチ科37:376-379, 2007

久保恵嗣：薬剤性肺障害の最近の話題。呼吸器科 12:95-101, 2007

久保恵嗣：医薬品副作用学- 薬剤の安全使用アップデート-III. 副作用各論- 重大な副作用- 肺水腫。日本臨床 65(増刊号8):420-425, 2007

久保恵嗣：薬剤性肺障害の診断と治療。総合臨床 56:2912-2914, 2007

久保恵嗣：薬剤性肺障害とは。治療 89:3138-3143, 2007

河野修興, 久保恵嗣, 井上義一, 小山徹, 坂口文:

【薬剤性肺疾患 診断と治療の進歩】 薬剤性肺炎をめぐって. 日本内科学会雑誌 96: 1168-1186, 2007

草間由紀子、小泉知展、伊東理子、神田慎太郎、山本 洋、久保恵嗣、野村 洋、江田清一郎、早坂宗治、五味英一：非小細胞癌患者に対するgefitinib再投与例の臨床的検討 肺癌 47：689-694, 2007

2. 学会発表

久保恵嗣：重篤副作用疾患別対応マニュアルの公表を受けて 間質性肺炎と急性肺損傷・急性呼吸窮迫症候群のマニュアルについて. 臨床薬理 38: S99, 2007

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業
薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究
分担研究報告

Pneumotox情報による論文報告からみた
薬剤性肺障害の国際比較に関する研究

(分担研究者) 工藤 翔二 日本医科大学内科学講座 (呼吸器・感染・腫瘍部門) 教授
(研究協力者) 吾妻安良太 日本医科大学内科学講座 (呼吸器・感染・腫瘍部門) 准教授

研究要旨

薬剤性肺障害の国際比較のために、びまん性肺胞傷害(diffuse alveolar damage, DAD)をきたす薬剤についてPNEUMOTOXによって論文検索し、抽出された22種の医薬品について、DAD率の高低、報告出所(日本と海外)の傾向を検討した結果、gefitinib、bortezomibなどがDADの高い発症率と日本からの高い報告率を兼ね備えた薬剤であることが示唆された。

A. 研究目的

薬剤性肺障害は2002年のGefitinib以来、我が国で社会問題となり、「日本人では多いのではないか?」と疑われている¹⁾。しかし、科学的な証明は未だ不十分で、根拠となる論文や公的な解析結果は数少ない。疾患の発症率、罹患率など、頻度を考える場合、体質として語られる「宿主因子」、生活習慣、自然環境や社会環境といった「外的因子」の影響が問題となるため、結論が簡単には導き出せない。また全数調査が可能である場合は少なく、あくまでも統計学的な解析の母体となるサンプリングが解析の結果を大きく左右する。本研究では、国際比較を念頭に置き、薬剤性肺障害の国際的なサイトであるPNEUMOTOXの

情報からびまん性肺胞損傷(diffuse alveolar damage、DAD)を来す薬剤を検索し、国際的な比較を試みるとともに、今後の研究方法に関して考察した。

B. 研究方法

国際的、科学的情報収集のために、PNEUMOTOX(<http://www.pneumotox.com>)によって、びまん性肺胞損傷(DAD)を来す薬剤を検索し、国際比較の立場から検討した。

(倫理面への配慮)

文献調査であり、特に必要はない。

C. 研究結果

1. 各薬剤におけるDAD報告数

PNEUMOTOXによる検索によって23種のDADをきたす医薬品が列挙された。このうち放射線治療の一項目を除外すると、22医薬品である。各薬剤の報告には1から4段階（1:1から5人程度の報告、2:約10人の報告、3:20から100人程度の報告、4:100人より多い報告）の頻度が付記されており。DAD報告数と全報告数とが同じ数字の場合は肺障害のなかでも、DAD率が高い可能性を示している（表：DADを来す薬剤）。

2. 各薬剤における論文数

論文数は関連薬剤の肺障害をあらゆる臨床的角度から報告したものを掲載しているが、掲載数は様々である。市場に出てからの時間や使用頻度など、医薬品によって異なり、薬剤間を単純に比較

することは無理がある。

3. 第1発表者が日本人である論文数

同一薬剤で第1発表者(1st author)が日本人の論文数を挙げてみると、報告論文数と日本人が1st authorの論文数が同じカテゴリーに入る薬剤から、海外からの報告が圧倒的に多く、日本人の報告が少ないものまで、順位付けが可能である。上位にはgefitinib(イレッサ[®])、bortezomib(ベルケイド[®])などがあり、これらはDADの高い発症率と日本からの高い報告率を兼ね備えた薬剤と考えられる。Gefitinibは海外での許認可が限定されているが、bortezomibはすでに77カ国で認可されている薬剤であるにもかかわらず、日本からの報告症例が多く、約1,000例の投与患者のうち31例の間質性肺炎が、うち重篤18例、死亡8例と報告されている5)。一方、cyclophosphamide、gemcitabin、amiodaroneなどはDADの発症率

表：びまん性肺胞損傷(DAD)をきたす薬剤。

drug name	B)DAD報告数	C)全報告患者数	DAD ratio (B/C)	patterns	F)論文数	G)論文数(JAPA)	Japan ratio (G/F)	Japan DAD ratio (DxH)
Gefitinib	2	2	1		2	2	1	1
Pranlukast	1	1	1		3	3	0.66666667	0.66666667
Bortezomib	1	1	1		1	4	0.5	0.5
Ticlopidine	1	2	0.5		6	6	0.16666667	0.08333333
BCG	2	2	1		5	13	0.076923077	0.076923077
Etoposide	1	3	0.33333333		4	13	0.230769231	0.076923077
Cyclophosphamide	3	3	1		8	65	0.046153846	0.046153846
Gemcitabine	2	2	1		8	27	0.037037037	0.037037037
Cytarabine	1	2	0.5		4	17	0.058823529	0.029411765
	1	3	0.33333333		10	14	0.071428571	0.023809524
Carbamazepir	1	3	0.33333333		13	53	0.056603774	0.018867925
Amiodarone	4	4	1		13	275	0.014545455	0.014545455
BLM	1	4	0.25		11	258	0.058139535	0.014534884
Radiations	1	4	0.25		11	171	0.052631579	0.013157895
MTX	1	4	0.25		14	117	0.051282051	0.012820513
Nitrofurantoin	1	4	0.25		18	175	0.005714286	0.001428571
Aminoglutethimide	1	1	1		2	2	0	0
IFNg	1	1	1		2	4	0	0
Morphine	1	3	0.33333333		5	16	0	0
Nitrosoureas	1	3	0.33333333		4	71	0	0
Simvastatin	1	2	0.5		8	8	0	0
Sirolimus	1	2	0.5		6	14	0	0
Topotecan	1	1	1		2	2	0	0

1:1から5人程度の報告、2:約10人の報告、3:20から100人程度の報告、4:100人より多い報告。日本人でDADが高頻度の薬剤と、欧米で高頻度の薬剤が認められる。