

北海道における臨床調査個人票に基づく 特発性間質性肺炎の疫学調査

千葉 弘文 林 伸好 高橋 弘毅*

平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。北海道は他の都府県と異なり、I度からIV度の全ての重症度で申請を受理している。また特発性肺線維症(IPF)以外の疾患では、外科的生検により組織診断が得られた患者の申請だけを受理しており診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。これまでの全国調査では有病率の正確な把握が困難であったが、北海道では真の有病率に近い値が得られる。今回の調査では、特発性間質性肺炎(IIPs)の北海道における有病率(2008年8月時点)は10万人対11.8人であり、これまでの全国調査の3.6倍という高い値となった。また、有病者の重症度の内訳はI度II度の軽症例が、III度IV度の重症者の約2倍存在することがわかった。病型の内訳はIPF 93.1%、非特異的間質性肺炎(NSIP)5.1%であり、2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。各パラメータの解析では、血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)はI度II度症例を含む今回の調査でも陽性率が高く、早期軽症例のスクリーニングに有用であると思われた。呼吸機能検査では拡散障害がI度II度症例を含む今回の調査でも陽性率が高く、拡散障害が早期から現れることがわかった。薬物治療状況としては北海道では全国に比べ治療介入されている率が低いという結果であった。

Epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias using clinical personal records in Hokkaido

Hirofumi Chiba, Nobuyoshi Hayashi, and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in Hokkaido was conducted using clinical personal records from 2003 to 2007. Unlike other prefectures, public insurance applications of all disease severity (severity level I to IV) are accepted in Hokkaido. In the diseases except IPF, only the application of the patient that a histological diagnosis was provided by surgical lung biopsy is accepted, and a rigid judgment based on diagnostic criteria is performed. Though it was difficult to know prevalence precisely by the past nationwide survey, an approximate value of the true prevalence can be known in Hokkaido. The prevalence of IIPs in Hokkaido was 11.8 per 100,000 in this survey, and this value was a high value of 3.6 times of the past nationwide survey. The analysis about disease severity of the patient showed that there were cases severity level I and II approximately 2 times of cases severity level III and IV. In percentage of the disease types, as for IPF, 93.1%, NSIP were 5.1% each, and a ratio of IPF was especially high. In the analysis of each parameter, the serum markers showed high positive rate in NSIP or IPF (including severity level I and II), and it demonstrated that they were useful for the screening of the early case. In pulmonary function test, the positive rate of the diffusion capacity impairment was high in this survey including severity level I and II, and a diffusion capacity impairment appeared from the early stage. In Hokkaido, drug therapy was performed in less case than nationwide survey.

はじめに

特発性間質性肺炎の疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。昨年、一昨年と臨床調査個人票に基づく全国的な統計が報告されている¹⁾²⁾。しかし、この全国規模の調査は、臨床調査個人票が特定疾患の医療受給者証を交付するために使用される性格上、国基準で定められた重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者が主たる対象となっていた。これまで、重症度Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた実態把握、正確な有病率の算出は困難であった。今回、北海道という地域の限定はあるものの、Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた疫学調査を行い、有病率の算出、IPFとNSIPとの比較、全国との比較を中心に調査を行った。

対象と方法

対象は、北海道の医療機関でIIPsと診断され、2003年から2007年の5年間に新規に特定疾患医療受給が受理された患者である。審査に用いられる臨床個人調査票755件の内、旧形式の調査票を除く594件のデータをもとに解析を行った。データは、解析時には既に個人の特定ができないよう配慮されている。

解析内容

1. 有病率、発症率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。発症率は1998年から2007年の10年間に新規登録された患者数より算出した。

2. 各種パラメータ

発症年齢、喫煙歴・粉じん吸入歴、重症度分類、主要症状、呼吸機能所見、画像所見、血清学的検査、気管支肺胞洗浄所見、薬物治療内容を解析項目とした。

結 果

2008年8月時点の道内特定疾患医療受給申請継続者数(有病者数)は、2008年8月1日時点の国基準(重症度Ⅲ度Ⅳ度)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度Ⅰ度Ⅱ度の申請継続者数439人であった。Ⅰ度Ⅱ度の軽症者は、Ⅲ度Ⅳ度の重症者の約2倍存在していた。Ⅰ度からⅣ度までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査における有病率10万人対3.26人に比較して3.6倍という高い値であった。発症率は1997年から2007年の各年度の新規登録者数より

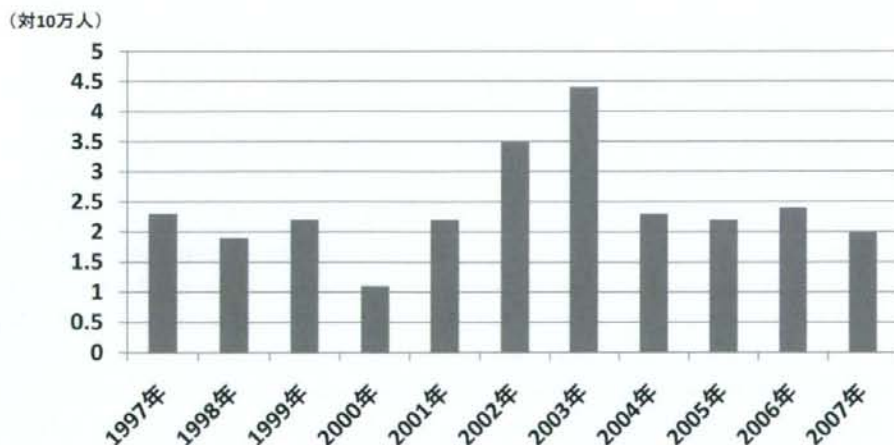


図1 北海道における特発性間質性肺炎(IIPs)の発症率の推移

札幌医科大学第三内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者



図2 新規例：重症度の内訳(北海道)

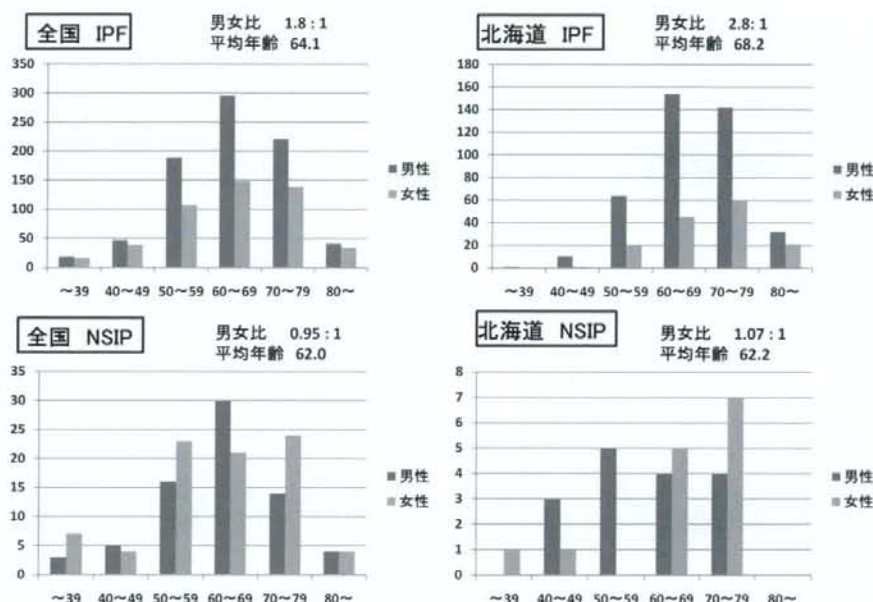


図3 発症時年齢分布

算出した(図1)。10年間の平均で10万人対2.65人であった。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP5.1%とこの2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。NSIPの割合5.1%は、全国の9.8%と比較して低い値であった(表1)。

以下の解析は、全国調査の結果に倣ってIPFとNSIPの対比で行った。新規例の重症度の内訳は、有病者における内訳とは異なり、IPFでI度 36.3%/II度 12.4%/III度 24.8%/IV度 26.5%と軽症(I度II度)例と重症(III度IV度)例がほぼ同等であった。NSIPでは、さらに軽症例が少なかった(図2)。男女比は、IPFで2.8:1であり、全国の1.8:1よりもさらに男性の割合が高い結果であった。NSIPについては、男女比が1.1:1であり、全国と同様に男女ほぼ同等の

表1 新規例：病型の内訳

臨床診断	全国	北海道
IPF	641 (83.2%)	553 (93.1%)
NSIP	76 (9.8%)	30 (5.1%)
COP	10 (1.3%)	6 (1.0%)
AIP	23 (3%)	0 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RBILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	2 (0.2%)
Unknown	6 (0.6%)	1 (0.2%)

割合であった。発症年齢は、IPF 68.2歳、NSIP 62.2歳であり、全国のIPF 64.1歳、NSIP 62.0歳と比較して、さらにIPFで高齢での発症となっていた(図3)。喫煙歴は、全国、北海道ともにIPFがNSIPに比

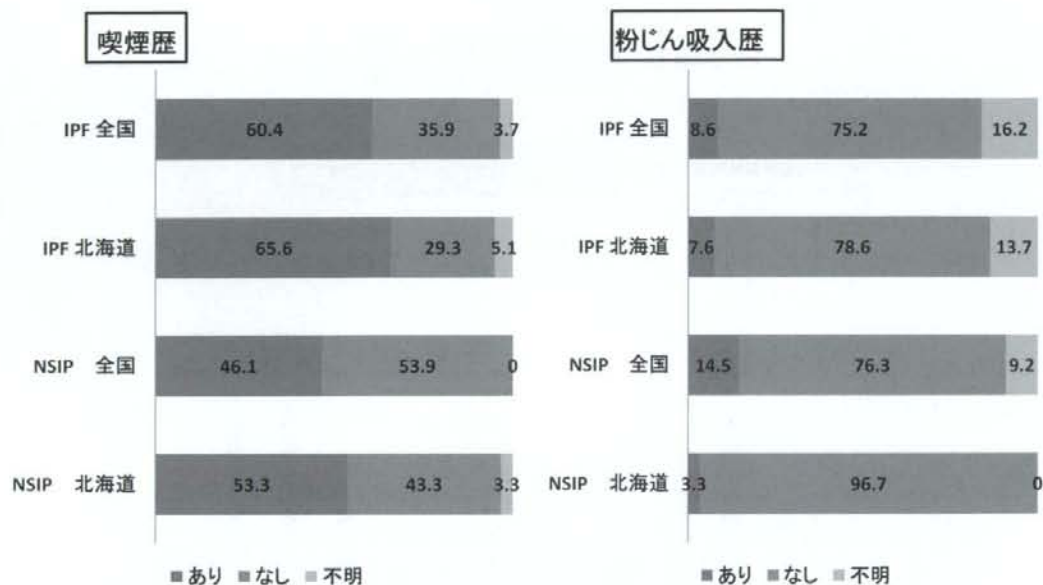


図4 新規例：吸入歴

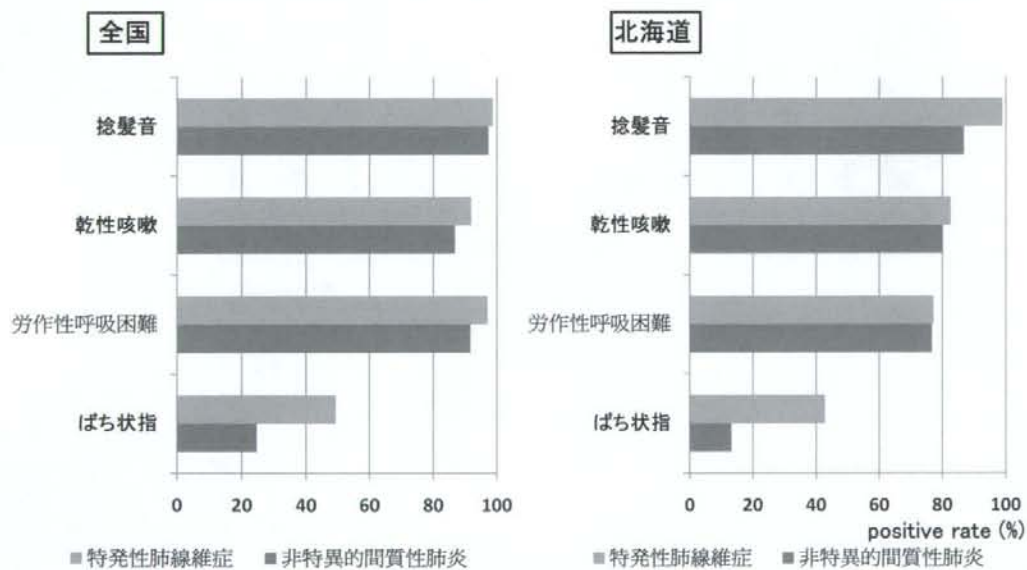


図5 新規例：主要症状

べて喫煙率が高い傾向を示した(図4)。主要症状は、概ね全国と同様な結果となり、ばち状指の陽性率がNSIPで低率であった(図5)。血清学的検査では、IPFにおいてLDHの陽性率が全国と比較して低い結果であった。血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)は、

全国結果と同様にIPF、NSIPともに高い陽性率を示した。IPFにおいて抗核抗体、MPO-ANCAの陽性率が全国と比較して低い結果であった(図6)。呼吸機能は、拡散障害を除いた全ての項目で、全国結果と比較しIPF、NSIPともに低い陽性率であった(図7)。

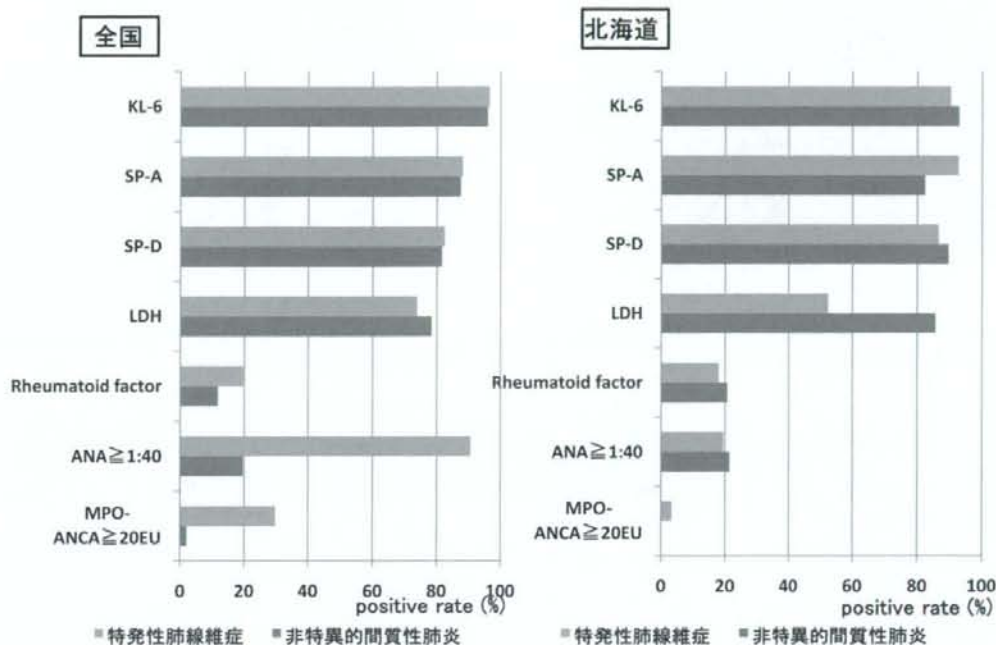


図6 新規例：血清学的検査

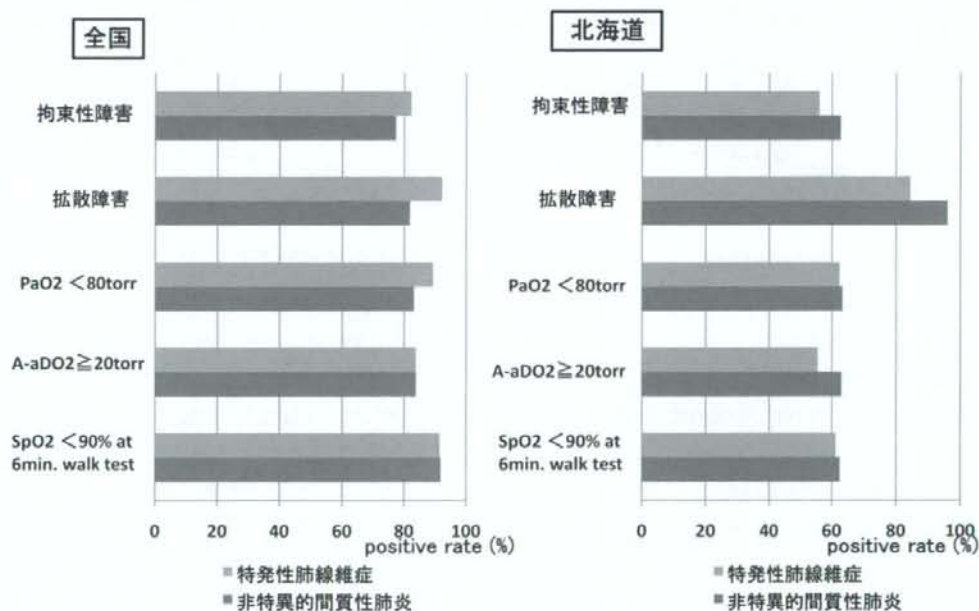


図7 新規例の呼吸機能

胸部画像所見では、胸部単純写真の3項目は全国同様IPFとNSIPで同様の傾向を示した(図8)。胸部CTの5項目では、全国同様にNSIPでIPFに比べ蜂巣肺

の陽性率が低かった。コンソリデーションの陽性率については、全国と異なりNSIPでIPFに比べ陽性率が高かった(図9)。気管支肺胞洗浄液細胞分画は、

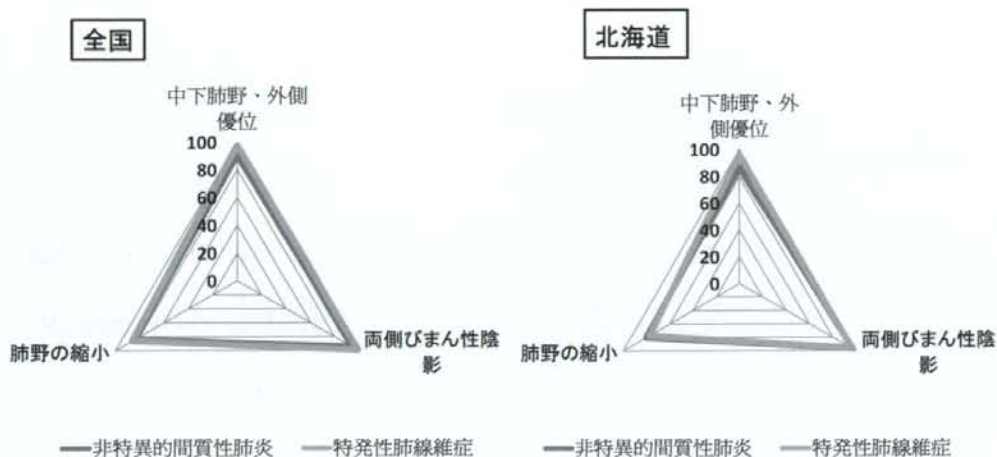


図8 新規例：胸部画像所見(胸部単純写真)

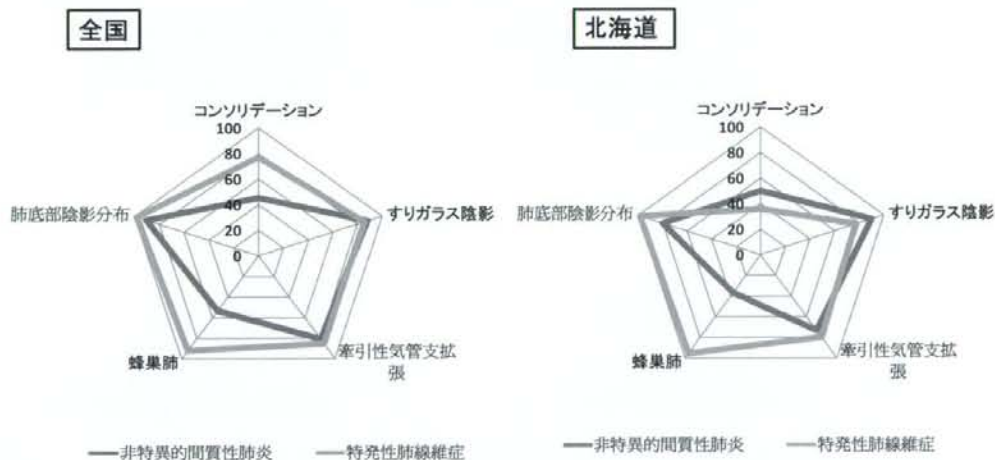


図9 新規例：胸部画像所見(胸部CT)

全国と同様にNSIPでIPFに比べリンパ球の比率が高い結果であった(図10)。薬物治療状況では、北海道はIPF、NSIPともに全国と比較して治療介入されている割合が低かった(図11)。

考 察

北海道は、他の都府県とは異なり、国基準の重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者に加えて、Ⅰ度Ⅱ度の軽症者も特定疾患医療受給証を交付している。またIPF以外の疾患では、外科的生検により組織診断が得られた患者のみ申請を受理しており診断基準に基づいた審査

が行われている。このような特殊な背景から、北海道地域の臨床調査個人票に基づく疫学調査によって、IIPs確定診断例の軽症者も含めた真の実態を把握することが可能である。これまでの全国調査では、新規登録のIPFで重症度Ⅲ度Ⅳ度症例が約9割を占め、対象のほとんどが比較的重症な患者であった。北海道では、新規登録のIPFでⅠ度Ⅱ度の軽症例とⅢ度Ⅳ度の重症例の割合がほぼ等しく5割であった。これまでIIPsの有病率については、Ⅰ度Ⅱ度の軽症例の有病者数の把握ができず、正確な値を得ることが困難であったが、今回の調査で得た10万人対11.8人という値は、真の値に近似していると考えら

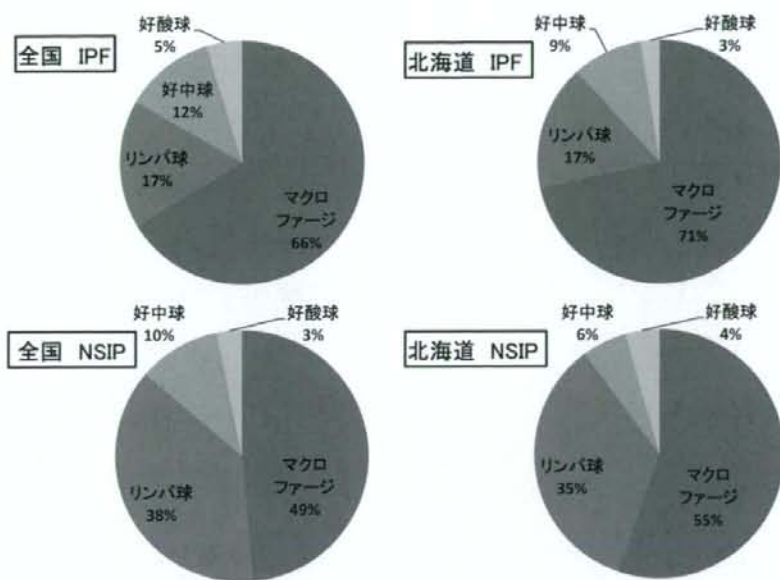


図10 新規例の気管支肺胞洗浄液細胞分画

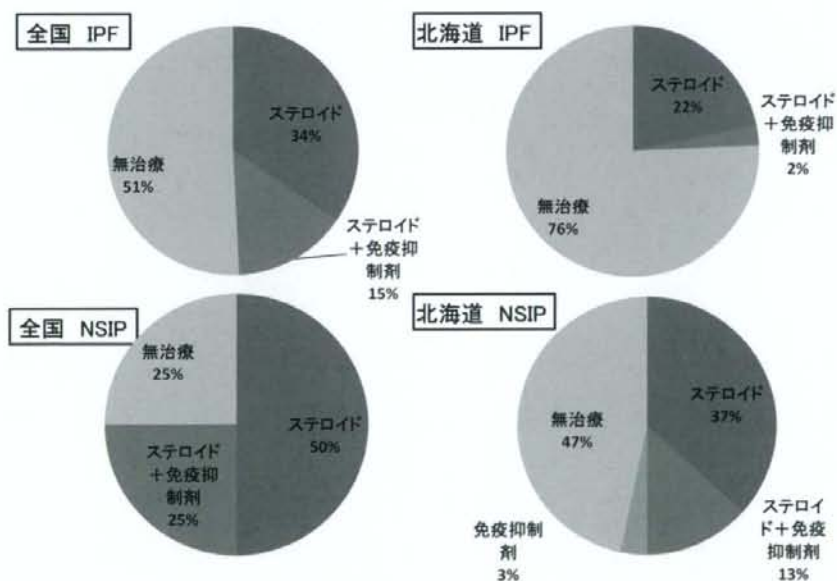


図11 新規例：薬物治療状況

れる。この結果をもとに全国人口から推計される有病者数は、約1万5千人となる。ただし、IPF以外のIIPsについては、北海道では申請に際して外科生検が必須となっているため、画像所見等でIPF以外のIIPsが強く疑われても、地域に呼吸器専門施設が

不足していたり、リスクを考慮し外科生検が躊躇され、申請に至っていない症例もあるので、真の有病率、有病者数はさらに若干高いと推測される。有病者の重症度の内訳では、1度II度の軽症例がIII度IV度の重症例の約2倍存在していた。新規登録時には

I度II度とIII度IV度の割合はほぼ等しいが、I度II度が重症化しIII度IV度に移行するよりも、III度IV度から主に死亡によって脱落する症例の方が多いために、その時点の有病者としては、I度II度例が多くなると考えられる。

新規例での各種パラメータにおける比較検討では、血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)の陽性率はI度II度の軽症例の含まれる今回の調査でも、全国調査と同様に高かった。一方、LDHは、IPFにおいて全国調査と比べて陽性率が低かった。これらの結果は、KL-6, SP-D, SP-Aが軽症例も含めたスクリーニングにも従来のLDHなどに比べ有効であることを示している。呼吸機能においては、I度II度症例の多く含まれる北海道では、全国調査に比較して各種パラメータの陽性率が低かったが、拡散障害だけは全国と同様の陽性率であった。この結果は、拡散能の低下がI度II度の比較的軽症の段階から既に生じることを示唆している。薬物治療状況につい

ては、IPF, NSIPともに全国に比較し治療介入されている割合が低いことがわかった。今後、新たに抗線維化薬ビルフェニドンが導入されるが、IPFのI度II度例が多く含まれる北海道において、薬物治療状況にどのような変化が起きるか推移を見守る必要がある。

参考文献

- 1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査2006. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班 総合研究報告書 平成17年度~平成19年度 45-52.
- 2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.

特発性間質性肺炎患者に関するプロスペクティブ 調査研究(WEB登録)の現状と今後の方向性

坂東 政司* 杉山幸比古**

2006年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の自然経過や進行の程度、治療効果などの臨床情報を集積し、IIPsの全国的疫学データの実態把握や標準的治療法の確立を目的としたWEB登録が開始され4年が経過した。2008年12月末日までの新規登録症例は317例で、本年度の新規登録症例は24例であった。WEB登録施設として新たに2施設が加わり、来年度に向けてさらなる新規および追跡登録症例の蓄積が重要と思われる。今後は、IIPsの治療の人力項目にピルフェニドン、NACを追加する予定である。また、2008年7月に改正された臨床研究に関する倫理指針の研究参加施設への周知徹底および遵守要請を行った。

An epidemiologic study on idiopathic interstitial pneumonia (IIP): Current status and future direction of a prospective survey on IIP patients by web registration

Masashi Bando, and Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

Registration of IIP patients via a web site was started four years ago (in 2006) for the purpose of acquiring reality of the nationwide epidemiologic situation and establishing standardized therapy with regard to IIP. We thus attempted to collect clinical information on natural courses, levels of progression, and therapeutic effects as to IIP patients in our country. Three hundred seventeen cases were newly registered as of the end of December 2008 and 24 new cases were enrolled so far in this year. Another 2 facilities were added as the web registration site, making it important to collect more new or follow-up cases in the coming year. We are scheduled to add pirfenidone and NAC to the entry items concerning IIP treatment. We publicized fully the ethical guidelines for clinical studies that were revised in July 2008 to the participating facilities, which we requested to follow the guidelines.

自治医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者

目 的

特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis; IPF) をはじめとする特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) 患者の全臨床経過に関する検討は極めて少なく^{1,2,3)}、わが国において IPF の診断時からの自然経過や急性増悪の契機や頻度、治療介入時期・使用薬剤およびその効果などについての大規模な疫学研究はこれまでにない。本研究は、全国の専門医療機関が共同して、IIPs 患者の自然経過や治療介入に関する臨床情報を収集することにより、IIPs の全臨床経過を明らかとし、早期診断法や標準的治療法を確立することを目的としている。

これまでの経緯

2003年度から厚生労働省の難治性疾患克服研究事業「IIPsの画期的治療法に関する臨床研究班」(研

究代表者 日本医大 工藤翔二教授)が本登録システム構築に着手し、その後、2006年度からは当時の「びまん性肺疾患研究調査班(研究代表者 貫和敏博教授)が中心となり、臨床症状が軽度の早期段階からのIIPs患者の全臨床経過をWEB登録する制度を完成させた⁴⁾。2007年度の報告書⁵⁾では、218例の新規症例が登録され、世界的にも注目される前向き調査であり、今後の患者およびそのデータの集積・解析が必要であると結論付けられている。

本年度の進捗状況

1. 参加施設と症例の登録状況

本研究に参加した医療機関とこれまでの登録状況を表1に示す。本年度に新たに調査が開始された施設は2施設で、新規登録症例は317例(2008年12月31日現在)であった。初回登録後の追跡登録症例数の推移を表2に示す。1年後の登録は96例であったが、3年経過後の登録は13例のみであった。

表1 参加施設と症例の登録状況

施設名	年度				総計
	2005	2006	2007	2008	
東北大学病院	2	5	32		39
公立陶生病院	1	22	45		68
天理よろづ相談所病院		31	25		56
京都大学医学部附属病院				2	2
独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター	1	3	2		6
浜松医科大学		7	2	3	12
広島大学大学院医歯薬学総合研究科		4		5	9
札幌医科大学医学部		22	6		28
東京医科歯科大学		2			2
東京医科大学病院		6	15	4	25
獨協医科大学		1			1
徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部			10	3	13
名古屋大学医学部附属病院		1	6		7
自治医科大学				1	1
九州大学大学院医学研究院		4			4
福島県立医科大学			14	6	20
日本医科大学付属病院			1		1
鹿児島大学大学院医歯薬学総合研究科		19	4		23
総計	4	127	162	24	317

表2 登録後の入力状況

	登録時	登録後1年目	登録後2年目	登録後3年目
例数	317	96	36	13

表3 総合診断名別内訳

平成20年度までの総数

疾患	IPF	NSIP	その他	(未入力)	計
エントリー数	225 (71.0%)	67 (21.1%)	13 (4.1%)	12 (3.8%)	317 (100%)

その他内訳：COP 9名、AIP 1名、DIP 3名

表4 患者背景

調査項目	診断名	IPF (225例)		NSIP (67例)		その他 (13例)		(未入力) (12例)		計 (317例)
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	
性別	男	171	76.0	29	43.3	8	61.5	8	66.7	216
	女	54	24.0	38	56.7	5	38.5	4	33.3	101
年齢	<60	44	19.6	25	37.3	6	46.2	5	41.7	80
	61 - 65	46	20.4	17	25.4	3	23.1	3	25.0	69
	66 - 70	50	22.2	14	20.9	1	7.7	2	16.7	67
	71 - 75	52	23.1	7	10.4	1	7.7	2	16.7	62
	76 -	31	13.8	4	6.0	2	15.4	0	0.0	37
	(未入力)	2	0.9	0	0.0	0	0.0	0	0.0	2
発症年齢	50歳以上	208	92.4	52	77.6	11	84.6	11	91.7	282
	50歳以下	13	5.8	13	19.4	2	15.4	1	8.3	29
	(未入力)	4	1.8	2	3.0	0	0.0	0	0.0	6
家族歴	あり	21	9.3	3	4.5	2	15.4	2	16.7	28
	なし	179	79.6	63	94.0	11	84.6	9	75.0	262
	不明	23	10.2	1	1.5	0	0.0	0	0.0	24
	(未入力)	2	0.9	0	0.0	0	0.0	1	8.3	3
喫煙歴	現喫煙者	37	16.4	3	4.5	1	7.7	3	25.0	44
	非喫煙者	64	28.4	36	53.7	5	38.5	3	25.0	108
	元喫煙者	119	52.9	28	41.8	7	53.8	3	25.0	157
	(未入力)	5	2.2	0	0.0	0	0.0	3	25.0	8
合併症	COPD	7	3.1	0	0.0	0	0.0	0	0.0	7
	糖尿病	23	10.2	2	3.0	1	7.7	1	8.3	27
	肺癌	8	3.6	3	4.5	0	0.0	0	0.0	11
	なし	142	63.1	53	79.1	12	92.3	10	83.3	217
	その他	28	12.4	6	9.0	0	0.0	1	8.3	35
	(未入力)	17	7.6	3	4.5	0	0.0	0	0.0	20
重症度	I度	93	41.3	23	34.3	5	38.5	3	25.0	124
	II度	29	12.9	14	20.9	2	15.4	3	25.0	48
	III度	48	21.3	19	28.4	3	23.1	0	0.0	70
	VI度	31	13.8	9	13.4	0	0.0	0	0.0	40

2. 診断名別内訳

新規登録された317例の総合診断別による内訳を表3に示す。IPFが最も多く71%を占めた。2008年度の1年間には新たに24例(IPF 20例、非特異性間質性肺炎(NSIP) 7例、その他 4例、未入力が7例減)

が登録された。

3. 患者背景

性別、年齢、発症年齢、家族歴、喫煙歴、合併症および重症度について表4に示す。IPF 225例では、76%が男性で、年齢は60歳以上が約80%を占めた。

表5 初回登録時の治療内容

調査項目	診断名	IPF (225例)		NSIP (67例)		その他 (13例)		(未入力) (12例)		計 (317例)
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
ステロイド治療	あり	59	26.2	52	77.6	13	100.0	0	0.0	124
	なし	148	65.8	12	17.9	0	0.0	2	16.7	162
	(未入力)	18	8.0	3	4.5	0	0.0	10	83.3	31
パルス治療	あり	27	12.0	22	32.8	6	46.2	0	0.0	55
	なし	167	74.2	40	59.7	7	53.8	2	16.7	216
	(未入力)	31	13.8	5	7.5	0	0.0	10	83.3	46
免疫抑制剤による治療	あり	51	22.7	33	49.3	2	15.4	0	0.0	86
	なし	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0	0.0	0
	(未入力)	174	77.3	34	50.7	11	84.6	12	100.0	231
その他の薬剤の処方	あり	52	23.1	5	7.5	1	7.7	0	0.0	58
	なし	158	70.2	55	82.1	10	76.9	2	16.7	225
	(未入力)	15	6.7	7	10.4	2	15.4	10	83.3	34
在宅酸素療法	あり	38	16.9	6	9.0	1	7.7	0	0.0	45
	なし	178	79.1	57	85.1	11	84.6	2	16.7	248
	(未入力)	9	4.0	4	6.0	1	7.7	10	83.3	24

IPFの発症年齢が50歳以下であったものが5.8%、家族歴を有するものが9.3%含まれていた。また、合併症ありは36.9%で、COPDと肺癌が約3%程度であった。重症度は、I度が最も多かったが、IV度も13.8%含まれていた。一方、NSIP 67例では、女性、非喫煙者が過半数を占め、年齢分布も60歳未満が37.3%を占めた。合併症なしは79.1%であり、COPD合併の登録はなかったが、肺癌は3例(4.5%)で認められた。重症度はIPFと同様にI度が最も多いものの、IV期も13.4%含まれていた。

4. 治療内容

治療歴のある症例における登録時の治療内容(ステロイド薬、ステロイドパルス療法、免疫抑制薬、在宅酸素療法、その他)について表5に示す。ステロイド薬による治療はIPFの26.2%、NSIPの77.6%で行われていた。また免疫抑制薬は、IPFの22.7%、NSIPの49.3%で用いられていた。在宅酸素療法はIPFの16.9%、NSIPの9.0%で導入されていた。

現時点での問題点と今後の方向性について

1. 登録症例のさらなる蓄積の必要性

昨年度までの新規登録症例は293例であり、前研

究調査班による登録開始3年目には162例の登録があったことから、来年度はさらなる新規登録症例の蓄積に向け、参加施設への登録推進に向けた協力依頼・情報提示が重要であるものと思われた。また、追跡登録症例数も、年を経るごとに減少傾向にあり、死亡例の入力を含めさらなる徹底が必要と考えられた。

2. 新規治療薬の入力項目追加

世界で初めてのIPFに対する治療薬であるビルフェニドン(ピレスパ)が2008年10月16日にわが国で承認され、12月12日から発売開始となった。また、「IIPsの画期的治療法に関する臨床研究班」によりNAC吸入試験が開始され、2007年2月に登録完了となっている。これらの新たな治療薬選択の可能性を考慮し、今後の治療状況の変化を把握する目的で新規登録症例に関して、ステロイド薬や免疫抑制薬とともにビルフェニドンとNACについての詳細な入力項目を追加設定した。また、追跡登録症例においても、ビルフェニドンやNACによる治療の継続、中止の状況および中止理由を明らかにする目的で新たな項目を追加設定した。これらの入力は2009年3月1日から可能となる予定である。

3. 臨床研究に関する倫理指針の改定

2008年8月に厚生労働省健康局疾病対策課から厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業研究代表者宛に、臨床研究に関する倫理指針の改訂等についての事務連絡が行われた。この倫理指針では、本研究が被験者の診療情報(試料)を用いた非介入研究(観察研究)と定義されるため、その実施にあたり研究者等がIIPs患者からインフォームド・コンセントを受けるための必要な手続等について、研究参加施設に周知徹底および遵守の要請を行った。

<文 献>

- 1) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 1171-1181.
- 2) Martinez JF, Safrin S, Weycker D, et al. The clinical course of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2005; 142: 963-967.
- 3) Kim DS, Collard HR, King TE Jr. Classification and natural history of the idiopathic interstitial pneumonias. *Proc Am Thorac Soc* 2006; 3: 285-292.
- 4) 海老名雅仁, 田口善夫, 菅守隆, 井上義一, 貫和敏博. 特発性間質性肺炎患者の臨床情報のWEB登録. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患調査研究 平成16年度研究報告書. 41-48, 2005.
- 5) 海老名雅仁, 貫和敏博. 特発性間質性肺炎患者の前向きWEB登録の経過報告. 厚生労働科学研究費補助金 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成17年度~平成19年度総合研究報告書. 70-78, 2008.

I . 特発性間質性肺炎

(2) 急性増悪の素因に対する遺伝子アプローチ

日本人の薬剤性肺障害の遺伝学的研究

萩原 弘一*

Gefitinib, Erlotinibによる薬剤性肺障害のように、日本人に高頻度で見られ、海外での頻度がごく低い薬剤性肺障害は、日本人に高頻度で存在する遺伝因子が原因となっている可能性が高い。近年の高密度SNPアレイを用いると、全ゲノムレベルでSNP解析が可能であり、日本人の薬剤性肺障害に想定されるhigh-riskで高頻度(Gefitinibの薬剤性肺障害の頻度より5%以上と推定される)なアレルは100例程度の患者サンプルから同定可能と推定される。本研究は、このような遺伝学的解析のためのサンプルを収集し、解析の一部を開始することを目的としている。本年は約25例の薬剤性肺障害サンプルの収集が終了した。さらにデータ保存用のwebページを開設した。

埼玉医科大学呼吸器内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

A. 研究目的

本研究は、薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪に關与する遺伝因子の同定を目的としている。

近年、日本人肺の脆弱性が指摘されている(Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397, 2008). (1)薬剤性肺障害が他国(西洋や他のアジア人)より高頻度で見られ、高率に致死的な経過をたどること(Azuma and Kudo, *JMAJ* 50:1-7, 2007; 表1), (2)肺線維症を有する患者で他国より高頻度に急性増悪が起り、高い致死率を示すと推定されること(Azuma et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397, 2008)が典型例である。これ以外にも(3)皮膚筋炎に伴うびまん性肺胞障害(DAD)型の急性間質性肺炎は海外では非常に少ない(Kameda et al. *J Rheumatol* 34:1719, 2005及び亀田私信), (4)肺線維症合併肺手術後の肺線維症急性増悪は海外にはあまり見られない(工藤私信)などがある。日本人は、特定の条件下で、びまん性肺胞障害(DAD)を起こしやすいようだ。

	日本での頻度 (調査症例数)	海外での頻度 (調査した全症例数)
ゲフィチニブ	3.98% (4,473)	0.3% (23,000)
エロチニブ	2.7% (約1800)	0.2% (アジア人872名)
レフルノミド	1.81% (3,867)	0.017% (861,860)
プレオマイシン	0.66% (3,772)	0.01% (295,800)

病態に明確な民族差がある場合、民族特異的な遺伝因子があると考えられる。好例は「下戸の遺伝子」(ALDH2の変異遺伝子:アルコール代謝機能が低下する)である。「酒が飲めない人」は東洋人に限られる。「下戸の遺伝子」は中国で生じ、地域で広がったものだからである(Goeddel et al. *Hum Genet* 88:344, 1992)。日本には弥生時代に渡来人がもたらした。日本に入って2000年程度という新しい遺伝子だが、現日本人に高率に見いだされる(Shibuya et al. *Am J Hum Genet* 43:741, 1988)。特殊な状況(「下戸の遺伝子」ではアルコール摂取)のみで明確になる遺伝子は通常の生活では選択を受けないため、集団内に広がりやすい。

薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に關与する遺伝因子は多数あると想定されるが、その中でも特に強く關与する遺伝因子を1つ想定する(下戸におけるALDH2のように)と、民族差を説明しやすい。

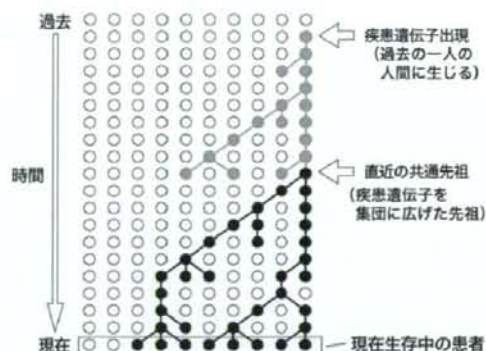


図1 common disease-common variant-common origin 仮説: 多くの人に見られる疾患でも、元をたどれば一人の人間に生じた疾患遺伝子が原因、とする仮説。多因子疾患と考えられる疾患にも当てはまるようになって来た。疾患遺伝子の起源は古くても、疾患遺伝子を社会に拡散した先祖は、比較的近い時期に存在することが多い。

その遺伝因子が過去の日本で生じたと仮定すると、日本は島国であるため、日本でのみ高率に見られる疾患が生じる。肺の防御力を弱める遺伝因子なら、薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪等の共通の原因にもなりうるだろう。

この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が關与しているという「common disease-common variant-common origin 仮説」がある(図1)。呼吸器では α 1アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症がこの仮説に当てはまる。近年、この仮説は広く多因子疾患に当てはまるようになって来た。現在施行されている疾患遺伝子解析の多くは、この仮説に基づいて開発された全ゲノム関連解析(genome-wide association study:GWAS)を用いて行なわれている。呼吸器でも「ドイツのサルコイドーシスに關与する遺伝子(Hoffman et al. *Nat Genet* 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に關与する異常ニコチン受容体遺伝子(Thorgerirsson et al. *Nature* 452:638, 2008)」が見つかっている。

研究代表者(萩原)は、肺胞微石症責任遺伝子の同定(Huqun et al. *Am J Respir Crit Care Med* 175:263, 2007)以来、疾患遺伝子解析を行っている。その過程で、効率的な疾患遺伝子解析手法であるホモ接合ハプロタイプ法を開発(Miyazawa et al. *Am J Hum Genet* 80:1090, 2007)し、さらに発展型である「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を開発した(文部科学省特定領域研究「ゲノム」合同

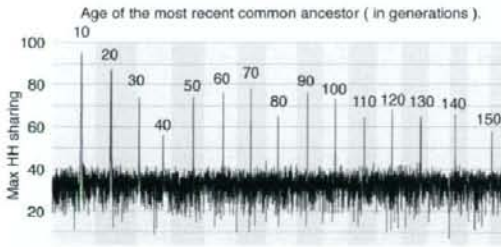


図2 ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析
100名の健康被験者の常染色体(1番-22番)上に、直近の共通先祖(図1参照)が10世代前、20世代前、... 160世代前の疾患遺伝子を並べ、検出可能かどうか検討したシミュレーション。160世代前(1世代20年として3200年前)の共通先祖由来の遺伝子を検出できている。

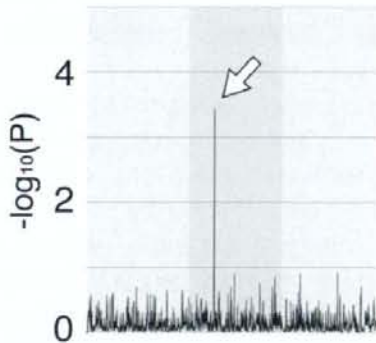


図3 疾患遺伝子が知られている多因子疾患患者で収集されたSNPデータ(100名分)を「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」で解析した。疾患遺伝子周辺の3染色体分のデータを示す。疾患遺伝子部位が明確に描出されている。

班会議発表)(図2)。

「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」は、通常的全ゲノム関連解析より少ない症例数で疾患遺伝子を同定できる。疾患遺伝子既知の多因子疾患(守秘義務があり疾患名は記載できない)100名分のデータを用いた「練習」でも、明確に疾患遺伝子を同定できた(図3)。

本研究では、(1)薬剤性肺障害に関与する遺伝因子が「common disease-common variant-common origin仮説」に従い日本人に広がった、(2)特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子も「common disease-common variant-common origin仮説」に従い日本人に広がった、という作業仮説のもと、両者が同一である可能性、異なる可能性を共に考慮に入れながら、「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を始めとする各種解析手法により、両者の遺伝因子を特定する。両者の遺伝因子が同一か

否か、比較対照しながら平行して研究するために、材料となる臨床検体を収集し、そのデータバンクを作成することを目的とする。

B. 研究方法

●研究組織図示

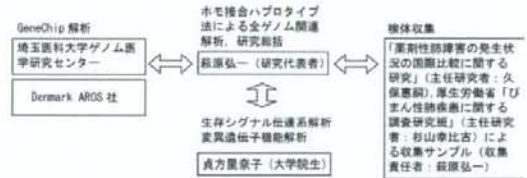


図4 研究組織

●研究参加希望の施設に配布する研究計画書

研究計画書

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

主任研究者：杉山幸比古

「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」

主任研究者：久保恵嗣

による、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の遺伝因子に関する共同研究

目的：特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の原因となる遺伝因子の同定

研究形態：「びまん性肺疾患に関する調査研究班」、「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」(以後「研究班」と称する)を中心とする多施設共同研究

共同研究の内容：

1. 患者試料収集
2. 収集試料の「研究班」内での共同解析
3. 基本的解析結果の「研究班」内での共有

研究の進め方：

1. 「研究班」を中心に患者DNA試料の収集を行なう。
特発性肺線維症急性増悪：「研究班」を中心に呼びかける
薬剤性肺障害：「研究班」とともに、製薬会社に試料収集協力と呼びかける
2. DNA試料は試料収集責任者を中心に収集、管理

する。

3. 「研究班」主任研究者、分担研究者、研究協力者より研究施行者を募る。研究施行者は同時に試料提供者(患者DNAを提供した施設の所属者)であることが望ましい。主任研究者が研究施行者を承認する。研究施行者全体を研究グループと称する。
4. 試料収集責任者は、研究グループで共有し利用する基本的なDNA情報(患者全ゲノムSNP情報、個人情報(患者画像、簡単な病歴)を収集し、研究グループ内にwebで公開する(研究グループ内のパスワード保護)。
5. 試料収集責任者は、研究施行者の要請に応じ、収集したDNA試料を研究施行者に配布する。
6. 研究施行者は、各自の戦略に基づき解析を行う。
7. 研究施行者は、研究結果を主体的に論文発表するとともに主任研究者に報告する。論文発表の際は、謝辞に「研究班」の研究であることを明記するとともに、可能な範囲で試料提供施設を記載する。

付記：薬剤性肺障害試料の収集について

薬剤性肺障害試料は、「研究班」内部での収集では不十分であり、広く全国に呼びかける必要がある。薬剤性肺障害発生情報は、製薬会社に早期の段階で入ることが多いため、以下のように製薬会社に協力を依頼する。

1. 薬剤性肺障害発生時、製薬会社担当者は主治医に協力文書(添付)を渡し、本計画への協力を依頼する。
2. 主治医は、試料収集責任者に連絡を取り、試料を送付する。

●製薬会社より薬剤性肺障害患者発生施設に配布している依頼書

平成20年7月10日

各施設担当医各位

厚生労働省

薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究
主任研究者 久保恵嗣 信州大学教授

厚生労働省

びまん性肺疾患に関する調査研究班

主任研究者 杉山幸比古 自治医科大学教授

厚生労働省「びまん性肺疾患に関する調査研究班」
薬剤性肺障害研究へのご協力をお願い
(薬剤性肺障害患者末梢血検体収集)

近年、イレッサ(Gefitinib)、タルセバ(Erlotinib)、アラバ(Leflunomide)、さらにベルケイド(Bortezomib)などの薬剤による肺障害[間質性肺疾患(ILD: Interstitial Lung Disease)]が注目を集めています。これらの薬剤性肺障害の発生頻度は、日本人では投与患者の約5%程度ですが、海外ではほとんど認められないことが明らかになりつつあります。日本人に薬剤性肺障害が頻発する理由は日本人に特有の遺伝因子が原因であるという仮説に基づき、厚生労働省「びまん性肺疾患に関する調査研究班」では薬剤性肺障害に関与する遺伝因子の検索を行っています。

現在、上記の目的で、薬剤性肺障害発現症例の末梢DNAサンプルを収集しています。貴施設に薬剤性肺障害発現症例がおられましたら、本研究にご協力いただきたくお願い申し上げます。

本研究にご協力いただける場合、検体収集責任者(埼玉医科大学 呼吸器内科 教授 萩原 弘一)に電話、FAX、またはE-mailでご連絡ください。折り返し、本研究の概要、ヒトゲノム解析研究倫理指針に沿った検体収集手順を説明させていただきます。

◆検体収集責任者

萩原 弘一(埼玉医科大学 呼吸器内科 教授)

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

Tel 049-276-1319 FAX 049-287-1635

E-mail hagiwark@saitama-med.ac.jp

日々の診療でお忙しいと存じますが、本研究へのご協力を何卒よろしくお願い申し上げます。

【研究組織、手順の概略】

本研究では、貴施設の検体を使用してヒトゲノム・遺伝子解析研究を行います。そのため、倫理指針に準拠し、以下の研究組織を設定し、以下の手順にて解析を行います。

[研究組織]

研究施設：貴施設(貴施設患者検体の解析の部分は、貴施設が研究の主体となります)

研究の形態：多施設共同研究

検体保存場所：埼玉医科大学(共同研究施設)

[手順]

1. 埼玉医科大学倫理委員会承認書類(別途送付致します)を用いて患者同意を取得します。これは、患者さんの「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」協力意思確認のためのものです。本同意をもって「ヒトゲノム・遺伝子解析研究」を承認するか否かは、各施設倫理委員会の判断を仰ぐこととなります。この場合、迅速審査も可能です(指針第2の9(5))。
2. 末梢血 20 ml をへパリン採血。検体は、この時点でヒトゲノム・遺伝子解析研究への協力同意の取れたA群資料となります(指針第4の13(3))。
3. 検体を埼玉医科大学にクール宅急便にて搬送(着払い)後、埼玉医科大学にて保存します。リンパ球不死亡の患者同意のある検体では、患者リンパ球を不死亡して保存します。この時点では遺伝子解析研究は行わず、施設倫理委員会の承認、または前述の迅速審査の結果を待ちます。施設倫理委員会の審査結果では、同意の再取得などが必要になるかもしれません。
4. 施設倫理委員会承認を確認します。
5. 遺伝子解析を開始します。

薬剤性肺障害患者検体は貴重な検体です。薬剤性肺障害の予防、治療の手がかりを得るため、ぜひ収集にご協力ください。

●びまん性肺疾患に関する調査研究班に配布した依頼書

分担研究者 殿
研究協力者 殿

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

主任研究者：杉山幸比古

「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」

主任研究者：久保恵嗣

特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害試料収集のお願い

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」、「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」では、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の原因となる

遺伝因子を同定するために、両病態患者の末梢血、または組織DNAの収集を行ないます。ご協力をお願い致します。

1. まずは、倫理委員会申請書雛型(添付)を用い、各施設倫理委員会の倫理審査を受けてください。
2. 倫理審査終了後、患者が発生したら、同意取得の上、20 mlの末梢血をへパリン採血で採取し、4℃のクール宅急便で下記(試料収集責任者)にご送付ください(着払)。

試料収集責任者

〒350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学呼吸器内科 萩原弘一

TEL 049-276-1319 FAX 049-276-1635

3. 収集されたDNAの解析研究に参加をご希望される方は、主任研究者(杉山または久保)にお申し出ください。主任研究者の承認の上、DNAを配布し、webへのパスワードをお渡しします。

(付記)PMXの対象患者は、本研究の良い対象となる患者さんです。本研究への参加もご考慮ください。

【倫理委員会承認前の試料収集も可能です(厚労省確認済み)】

特に薬剤性肺障害などは、発生施設で倫理委員会承認が取れていない場合があると考えられます。この場合は、「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」に基づき、以下の手順で試料を収集致します。

1. 他施設の倫理委員会で承認された書類で、患者、または患者家族の同意を取得します。この時点で試料はA群試料となります。

倫理指針 第6 16-(19)-ア

A群試料等：試料等の提供時に、ヒトゲノム・遺伝子解析研究における利用が利用目的として提供者に明示され、当該目的に利用することに対して同意が与えられている試料等をいう。

2. 20 mlの末梢血をヘパリン採血で採取し、4℃のクール宅急便で下記(試料収集責任者)にご送付ください(着払)。ここでは保存のみを行ない、解析は開始しません。

試料収集責任者

〒350-0495

埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

埼玉医科大学呼吸器内科 萩原弘一

TEL 049-276-1319 FAX 049-276-1635

3. 倫理委員会に迅速審査を依頼し、その承認をもって解析を行います。

第4 13-(3)細則 研究を行う機関の長及び研究責任者は、A群試料等が提供された時点における同意が、当該試料を利用して新たに行おうとするヒトゲノム・遺伝子解析研究の研究目的と同じ研究目的に対して与えられたものであることを確認することとする。

第2 9-(5)倫理審査委員会は、その決定により、委員長があらかじめ指名した委員又はその下部組織による迅速審査手続を設けることができる。

【迅速審査に関する細則】

共同研究であって、既に主たる研究を行う機関において倫理審査委員会の承認を受けた研究計画を、機関特有の問題がなく、他の共同研究機関が実施しようとする場合の研究計画の審査

●研究参加希望施設の倫理委員会提出用研究計画書
ひな形

実施計画書

1 課題

特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の遺伝学的比較研究

2 研究等の目的

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害の疾患関連遺伝子同定

3 実施施設

〇〇〇〇 〇〇〇〇 検体収集、解析(貴施設の名前と研究責任者名を書いてください)

自治医科大学	杉山幸比古	検体収集、解析
東北大学病院	貫和敏博	検体収集、解析
埼玉医科大学	萩原弘一	検体収集、解析
日本医科大学	吾妻安良太	検体収集、解析

4 対象疾患

特発性肺線維症、家族性肺線維症、特発性肺線維症急性増悪または薬剤性肺障害

5 実施計画

5-1 実施期間

2008年8月から2013年7月まで

5-2 解析人数

特発性肺線維症100例、特発性肺線維症急性増悪100例、家族性肺線維症40例、急性薬剤性肺障害患者100例、正常対照患者200例の計540例。このうち正常対象患者200例のデータは、既存の健常日本人データを使用する予定である。

5-3 対象疾患

(1)特発性肺線維症、(2)家族性肺線維症、(3)特発性肺線維症急性増悪、(4)薬剤性肺障害を収集対象とする。すなわち、特発性肺線維症急性増悪の基礎となる特発性肺線維症、および家族性肺線維症も合わせて検体収集、解析を行う。これは、(1)特発性肺線維症急性増悪の診断確定が難しい場合がしばしばあり、また、肺線維症患者のかなりの部分で急性増悪が見られるため、肺線維症のみの時点での検体採取が適当と考えられる、(2)急性増悪のない特発性肺線維症、家族性肺線維症と特発性肺線維症急性増悪を比較することが、同定した遺伝子が特発性肺線維症急性増悪に関連したものであることを確認するために不可欠、の二つの理由による。

5-4 患者材料

患者末梢血リンパ球、不活化末梢血リンパ球、および病理組織(臓器は問わない)。患者からの同意が得られた場合、末梢血リンパ球をEpstein-Barrウイルスで不活化し、本研究のためDNA、RNAを継続的に採取できるよう保存。

5-5 採取場所