

2008.

(萩原)

Azuma A, Hagiwara K., Kudoh S. Basis of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in Japanese patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1397-1398, 2008.

萩原弘一. 薬剤性肺障害をいかに防ぐか—治療指針とテーラーメイド医療. 呼吸器News & Views (in press)

萩原弘一. 肺癌 ますます増加する難治癌の診断と治療の進歩. 肺癌・トピックス 非小細胞肺癌におけるEGFR遺伝子変異の検出法. *Medical Practice* 25:103-105, 2008.

萩原弘一. 診断の進歩 EGFR遺伝子変異検出とその実用化. *Annual Review呼吸器* 2008:183-189, 2008.

萩原弘一. 臨床ゲノム研究 成果と課題. 癌と遺伝学 ゲフィチニブ(イレッサ) 感受性とEGFR遺伝子変異. *医学のあゆみ* 225:873-877, 2008.

萩原弘一. 肺癌 診療最前線 がん対策基本法で何が変わった. 基礎的話題 EGFR活性型変異 分子標的薬開発が提示した問題. *Modern Physician* 28:832-835, 2008.

萩原弘一. 腫瘍の遺伝子診断. 変異EGFR遺伝子の高感度診断. *BIO Clinica* 23:782-787, 2008.

小山信之, 萩原弘一. 癌克服の総合戦略 連携科学に基づく多角のアプローチ. 個別化治療を目指す全身療法 上皮成長因子受容体阻害薬の現状と課題. *カレントセラピー* 26:433-437, 2008.

2. 学会発表

(久保)

雲登卓瑪, 花岡正幸, Buddha Basnyat, 伊東理子, 太田正穂, 久保恵嗣, 小林俊夫: シェルバ

族の高地適応における分子遺伝学的検討. 2008年度日本登山医学会学術集会・第28回日本登山医学シンポジウム, 2008年5月31日~6月1日, 富山

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Yasuo M, Tanabe T, Komatsu Y, Katsuyama Y, Fujimoto K, Kubo K., Ota M. Toll like receptor 4 gene polymorphisms and COPD in Japanese population. 2008 American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 2008, Toronto, Canada

(吾妻)

Azuma A. Invited Lecture "Ethnic difference of acute exacerbation of IPF" (9th World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Meeting 2008 in Athens, Greece), 2008.6.21.

(河野)

1) 吉岡宏治, 石川暢久, 友田義崇, 金原正志, 風呂中誠, 稲田順也, 藤高一慶, 春田吉則, 村井博, 服部登, 河野修典. ゲフィチニブ治療を受けた非小細胞肺癌患者における血清KL-6値及びsialyl Lewisaを発現したKL-6値の検討. 第49回日本肺癌学会総会, 2008年11月, 北九州.

2) 田中惣之輔, 石川暢久, 妹尾直, 長尾早江子, 藤高一慶, 春田吉則, 村井博, 服部登, 河野修典. 75歳以上の進行非小細胞肺癌の検討. 第49回日本肺癌学会総会, 2008年11月, 北九州.

3) 田中惣之輔, 石川暢久, 吉岡宏治, 藤高一慶, 服部登, 河野修典. 肺癌の血清バイオマーカー. 治療標的としてのKL-6/MUC1. 第67回日本癌学会総会, 2007年10月, 名古屋市.

4) 吉岡宏治, 石川暢久, 田中惣之輔, 稲田順也, 藤高一慶, 服部登, 河野修典, EGFR-TKI 治療を受けた非小細胞肺癌患者における血清 KL-6 および sialyl Lewis x が発現した KL-6 値の臨床的意義. 第67回日本癌学会総会, 2007年10月, 名古屋市.

5) 河瀬成穂, 服部登, 峠岡康幸, 妹尾直, 谷本琢也, 風呂中誠, 石川暢久, 藤高一慶, 春田吉則, 河野修典. プレオマイシン肺線維症モデルに対するアンプロキソールの抑制効果. 第48回日本呼吸器学会総会, 2008年6月, 神戸市.

6) 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, 河野修典. プレオマイシン肺線維症モデルマウスにおける, 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48回日本呼吸器学会総会, 2008年6月, 神戸市.

7) 石川暢久, 服部登, 横山彰仁, 吉岡宏治, 田中惣之輔, 河瀬成穂, 藤高一慶, 濱田泰伸, 河野修典. ゲフィチニブ使用患者における血清 KL-6 値モニタリングの意義. 第48回日本呼吸器学会総会, 2008年6月, 神戸市.

8) Kohno N. Krebs von den Lungen-6 (KL-6) is a Serologic and Prognostic Biomarker and a Possible Therapeutic Target for IPF. The 48th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society. Kobe, 2008.

9) Yoshioka K, Hattori N, Ishikawa N, Tanaka S, Akita S, Kawase S, Fujitaka K, Taooka Y, Haruta Y, Kohno N. The 48th Annual Meeting of the Japanese Respiratory Society. Kobe, 2008.

(太田)

雲登卓瑪, 花岡正幸, Buddha Basnyat, 伊東理

子, 太田正穂, 久保恵嗣, 小林俊夫: シェルバ族の高地適応における分子遺伝学的検討. 2008年度日本登山医学会学術集会・第28回日本登山医学シンポジウム, 2008年5月31日~6月1日, 富山

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Yasuo M, Tanabe T, Komatsu Y, Katsuyama Y, Fujimoto K, Kubo K, Ota M. Toll like receptor 4 gene polymorphisms and COPD in Japanese population. 2008 American Thoracic Society International Conference, May 16-21, 2008, Toronto, Canada

(萩原)

(平成20年度のみ)

萩原弘一. 第48回日本呼吸器学会学術講演会 Respiratory year in review. 肺がん治療と予測マーカー. 2008年6月, 神戸市

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

(久保) なし

(吾妻) なし

(河野) なし

(太田) なし

(萩原)

・産業財産権 (PCT出願): PCT/JP2007/062368
萩原弘一 ホモ接合ハプロタイプ法—JST(科学技術振興機構各国移行支援)

・産業財産権 (国内特許出願): 特願2006-214300
萩原弘一 ホモ接合ハプロタイプ法

・産業財産権 (PCT出願): PCT/JP2006/313616
萩原弘一 ホモ接合指紋法による同祖領域判定方法, 同祖領域判定装置, 及び遺伝子スクリーニング法

- ・産業財産権（国内特許出願）：特願2005-203654
萩原弘一 ホモ接合指紋法による同祖領域判定方法，同祖領域判定装置，及び遺伝子スクリーニング法
- ・産業財産権（国内特許取得）：特許第4216266号
萩原弘一，長井良昭，宮澤仁志 高感度な既知変異遺伝子検出方法，およびEGFR変異遺伝子検出方法

2. 実用新案登録

- （久保）なし
- （吾妻）なし
- （河野）なし
- （太田）なし
- （萩原）なし

3. その他

- （久保）なし
- （吾妻）なし
- （河野）なし
- （太田）なし
- （萩原）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

研究代表者 久保 恵嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

昨年度に施行したゲフィチニブに引き続き、今年度は抗癌薬としてプレオマイシン、TS-1、分子標的薬としてイマチニブ、さらに、新規抗リウマチ薬に注目し、メトトレキサート (MTX)、レフルノミド、エタネルセプト、インフリキシマブに関して薬剤性(間質)肺炎の発生頻度を、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。その結果、プレオマイシンおよびレフルノミドに関しては、我が国での発生頻度が欧米に比し明らかに高い可能性が示唆された。しかし、これら以外の薬物に関しては今後さらに検討を要すると思われた。

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、発症頻度に対する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、さらに遺伝子学的に規定されたものであるかを、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

昨年度におこなったゲフィチニブ(イレッサ錠250^{mg})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)の発生頻度に関する研究と同様

に、論文および報告書などを検索し発症頻度に関する国際比較、特に、韓国、台湾、欧米での成績とわが国での頻度を検討した。

(倫理面への配慮)

主として報告書や論文による検索であり、倫理面への配慮は必要ない、と考える。

C. 研究結果

国内外で上市されている抗がん薬、分子標的治療薬、新規抗リウマチ薬につき、薬剤性肺障害、特に薬剤性(間質性)肺炎を中心にその発症頻度を分析した。

【抗がん薬】

1. プレオマイシン(プレオ[®])

日本	165/1,613例 ¹⁾	10.2%
海外	27/295,800例 ¹⁾	0.01%

2. テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合(TS-1[®])

日本	5/5,076例 ²⁾	0.1%
韓国	0/1,407例 ³⁾	0%
台湾	0/34例 ⁴⁾	0%
欧米	0/149例 ⁵⁾	0%

【分子標的治療薬】

1. イマチニブ(グリベック[®])

日本	10/728例 ⁶⁾	1.37%
欧米	0/1,789例 ⁷⁾	0%

【新規抗リウマチ薬】

1. メトトレキサート(MTX)(リウマトレックス[®])

日本	15/3,839例 ⁸⁾	0.39%
欧米	127/5,565例 ⁹⁾	2.28%

2. レフルノミド(アラバ[®])

日本	89/6,731例 ¹⁰⁾	1.3%
欧米	152/862,658例 ¹¹⁾	0.018%

3. エタネルセプト(エンブレル[®])

日本	81/13,894例 ¹²⁾	0.58%
欧米	5/1,620例 ¹²⁾	0.31%

4. インフリキシマブ(レミケード[®])

日本	10/17,785例 ¹³⁾	0.06%
欧米	20/315,022例 ¹³⁾	0.006%

3) 0/62例、TS-1単独投与による臨床試験(Oncologist 12:1810-1820, 2007)

0/1,345例、市販後の使用成績調査および特別調査(内部資料、未公開)

4) TS-1単独による臨床試験(内部資料、未公開)

5) 0/30例、TS-1単独による臨床試験(Eur J Cancer 39:1264-1270, 2003)

0/47例、TS-1単独による臨床試験(Brit J Cancer 88:648-653, 2003)

0/72例、TS-1+シスプラチン併用療法による臨床試験(Cancer 109:33-40, 2007)

6) 2007年5月31日までの市販後販売調査(特定使用成績)

7) 553例、慢性白血病(N Engl J Med 355:2408-2417, 2006)147例、消化管間質性腫瘍(N Engl J Med 347:472-480, 2002)942例、消化管間質性腫瘍(Eur J Cancer 42:2277-2285, 2006)147例、消化管間質性腫瘍(J Clin Oncol 26:620-625, 2008)

8) リウマトレックス使用成績調査の安全性評価対象例(ワイス社内部資料)

9) 9/168例、Seminars in Arthritis, Rheumatism 16:186-195, 1987

1/587例、J Rheumatol 20:639-644, 1993

2/460例、J Rheumatol 27:1864-1871, 2000

108/3,677例、Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 18:243-252, 2001

6/673例、Rheumatology 44:61-66, 2005

10) 全例調査による副作用発現状況(<http://safety.sanofi-aventis.co.jp/arava/aravad/index.html>)

11) 2/584例、サノフィ・アベンティス社内部資料0/214例、Kalden JR, et al: Arthritis Rheum 48:1513-1520, 2003

150/861,860例、工藤翔二:日本人にとっての薬剤性肺障害(65:963-970, 2006)

文献:

1) 日本化薬社内資料

2) 2/751例、TS-1単独投与による臨床試験(添付文書より)2/3,808例、市販後の胃癌成績調査(癌と化学療法33:55-67, 2006;Gastric Cancer 8:6-11, 2005)1/517例、胃癌術後補助化学療法比較試験(N Engl J Med 357:1810-1820, 2007)

- 12) エンブレル全例調査例(ワイス社内部資料)
- 13) 田辺三菱社内資料

D. 考 察

昨年度のゲフィチニブ(イレッサ[®])に対する国内外での成績を踏まえ、今年度は、抗癌薬としてブレオマイシン(ブレオ[®])およびテガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム配合(TS-1[®])、分子標的治療薬としてイマチニブ(グリベック[®])、さらに、新規の抗リウマチ薬としてメトトレキサート(MTX)(リウマトレックス[®])、レフルノミド(アラバ[®])、エタネルセプト(エンブレル[®])およびインフリキシマブ(レミケード[®])について副作用としての薬剤性(間質性)肺炎の発症頻度を比較した。

ブレオマイシンは日本および欧米での発症頻度が、各々、10.2%および0.01%と日本国内で明らかに高頻度であった。これは、工藤(日胸65:963, 2006)が国内0.66%、海外0.01%と報告した頻度に比し、日本でより高頻度であるが、いずれにしてもブレオマイシンの肺障害の頻度がわが国で多いと言えるであろう。TS-1[®]に関しては、日本0.1%、欧米0%、さらに、韓国0%、台湾0%と集計した。台湾と欧米での成績は例数が各々34例、149例と少数であり、今後のさらなる検討を要する。

主に慢性骨髄性白血病(CML)に有効である分子標的薬イマチニブでは、わが国1.37%、欧米0%であった。欧米での対象症例が1,789例であることより、わが国での発症頻度が高いと言えるかもしれない。工藤(日胸65:963, 2006)は、多発性骨髄腫に有効とされる分子標的薬ボルテゾミブ(ベルケイド[®])の発症頻度を国内6.47%(9/139例)、海外0.036%(12/32,994例)と報告している。今後、抗がん作用を有する分子標的薬の使用が増加するので、わが国と海外での頻度を注視していく必要

がある。

新規抗リウマチ薬は、MTXおよびレフルノミドは核酸合成阻害薬で免疫抑制薬に分類され、さらに、エタネルセプトおよびインフリキシマブはTNF α 阻害薬で生物学的製剤である。MTXに関しては、我々の成績では、欧米での2.28%に比し、我が国では0.39%であった。工藤(日胸65:963, 2006)は対象症例数を提示していないが、我が国では0.25%、欧米でも0.3%程度であり国内外で差はないと報告している。すでに非常に多くの症例で使用されている薬物であり、有意差はないと結論するのが妥当かもしれない。レフルノミドは我が国では1.3%、欧米では0.018%と我が国でかなりの高頻度であった。エタネルセプトおよびインフリキシマブに関しては、インフリキシマブで我が国で欧米より10倍の高頻度であったが、特に有意な差異ではないと考えるのが妥当であろう。

E. 結 論

今回調査した、ブレオマイシン、TS-1、イマチニブ、メトトレキサート、レフルノミド、エタネルセプト、インフリキシマブに関しては、ブレオマイシンおよびレフルノミドが我が国で間質性肺炎の発症頻度が有意に高いと言えよう。これら以外に関しては今後さらに検討する必要がある。

F. 健康危険情報

薬剤性間質性肺炎の発症頻度がゲフィチニブに関し、日本人が欧米人より高い可能性が指摘されている。今回の検討で、抗がん薬であるブレオマイシンでも日本人で高頻度であることが示唆された。細胞障害性に働く薬剤で日本人では薬剤性(間質性)肺炎の発症頻度が高い可能性が示唆された。

G. 研究発表

1. 論文発表

久保恵嗣: 薬剤性肺障害、薬剤性肺炎, 工藤翔二
(監・編): 呼吸器疾患診療マニュアル、日本
医師会雑誌、第137巻・特別号(2)、pp.S285
-S287, 日本医師会、2008.

久保恵嗣: 薬剤性肺障害. 別冊日本臨床 新領域
別症候群シリーズ No.8 呼吸器症候群(第
2版)(I) —その他の呼吸器疾患を含めて
—, pp.443-447, 日本臨床社、2008.

久保恵嗣: 薬剤性肺炎. 医学と薬学 59:724-730,
2008.

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、急性肺損傷・急性
呼吸窮迫症候群およびNSAIDsによる喘息発
作のマニュアルについて. 臨床薬理 39: 27S-
28S, 2008.

久保恵嗣: 薬剤性肺障害の評価・治療についての
ガイドライン. 日本呼吸器学会雑誌 46: 9,
2008.

2. 学会発表

雲登卓瑪、花岡正幸、Buddha Basnyat、伊東理
子、太田正穂、久保恵嗣、小林俊夫: シェルパ
族の高地適応における分子遺伝学的検討. 2008
年度日本登山医学会学術集会・第28回日本登山
医学シンポジウム、2008年5月31日～6月1日、
富山

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Yasuo M, Tanabe
T, Komatsu Y, Katsuyama Y, Fujimoto K,
Kubo K, Ota M. Toll like receptor 4 gene
polymorphisms and COPD in Japanese popula
tion. 2008 American Thoracic Society Interna
tional Conference, May 16-21, 2008, Toronto,
Canada

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

高頻度の肺障害に関する日本人の人類遺伝学的考察 日本列島の成立と人類の移動の視点から見た 日本人の多様性

研究分担者 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 教授

研究協力者 工藤 翔二

財団法人結核予防会 複十字病院

研究要旨

我が国で発症頻度が高いと懸念される薬剤性肺障害に代表される、肺の被障害性について、日本人の遺伝的素因との関連が示唆されている。日本人の歴史的背景を考察し、人類の歴史的移動と日本列島の地理的隔絶に関する知見から、日本人の希少性あるいは多様性に関する検討を試みた。その結果、日本人はけっして少数民族の反映の結果ではなく、淘汰されずに共存反映した多様な遺伝背景が温存された結果、現在の日本人に到達した可能性が示唆された。

A. 研究目的

日本人に肺の被障害性が高い可能性は、薬剤性肺障害や特発性肺線維症の急性増悪の頻度などの視点から、憂慮されている。本研究の目的は1) 近年、日本人に発生した薬剤性肺障害の頻度を検証し、2) 人類遺伝学的研究が進められてきたミトコンドリアDNA(mtDNA)を用いた母系遺伝形式ならびにY染色体を用いた父系遺伝解析の結果、明らかにされつつある人類移動の奇跡から日本人

の祖先を文献的に考察し、日本人の希少性、多様性について解析することにより、薬剤性肺障害の頻度に関する国際比較のための考察に資する。

B. 研究方法

1) 我が国の薬剤性肺障害と欧米諸国における同一薬剤による肺障害の頻度比較を文献的資料、あるいは会社からの公表資料(web公開資料を含む)を元に考察した。

2) mtDNAならびにY染色体の遺伝形式の研究
成果を文献的に考察し、日本人の人類遺伝学
的背景について検討した。

参考文献：

1. Azuma A, Kudoh S. JMAJ 50(5): 405-411, 2007.
2. Arava Periodic Safety Update Report (4 May, 2005)
3. Collard HR, Am J Respir Crit Care Med 176: 636-643, 2007.
4. Azuma A, Am J Respir Crit Care Med 177: 1397-1398, 2008.
5. Collard HR, Respir Med 101(9):2011-6. 2007.
6. 篠田謙一、日本人になった祖先たち。DNAから解明するその多元的構造。日本放送出版協会（刊）、2007、2月。
7. 崎谷 満、DANでたどる日本人10万年の旅。昭和堂、2008、1月。
8. Umetsu K, et al. Electrophoresis 22: 3533-3538, 2001.

C. 研究結果

日本人に高頻度に認められる薬剤性肺障害

2002年のGefitinibによる肺障害は我が国の3.98%（アストラゼネカ社コホート試験、n=4,473）に対してFDA 0.3%（n=23,000）の発表から10倍以上¹⁾ 表1）、2003年に起きたLeflunomideの肺障害は日本人1.81%（n=3867）に対して欧米での使用対象者からの推定頻度0.017%（n=861,860）と約100倍の肺障害が見込まれた²⁾ 表1）。2003年当時、米国におけるLeflunomideの累積有害事象の発生率をみると、間質性肺炎の発生率が10万人患者あたり12.3人（0.012%）と著しく低く、Etanercept（TNF receptor antagonist）、Infliximab

（anti-TNF alpha Ab）のそれぞれ25.2人、31.5人を大きく下回っていた。そのため、我が国では副作用で間質性肺炎の少ない薬剤として臨床投与が開始された経緯があったが、いざふたを開けてみると、高頻度の間質性肺炎が報告された。この点でも人種差が見込まれた。特に既存肺に間質性肺炎があるRA患者に10.6%の発症があり（既存肺に間質性肺炎なしでは1.3%）薬剤性肺障害のリスク因子と考えられた（Arava錠全例調査より）。

抗リウマチ薬の投与量を日米比較してみたい。標準体重から見た比較ではグローバル化する医薬品開発のもとで、日本人の容量設定試験が簡略化されている薬剤があるようで、欧米での薬容量がそのまま日本へと導入された薬剤も認められる。Leflunomideは欧米人と同一容量が投与されるにいたっている。標準体重から概算すると他剤に比べて容量依存的な副作用が懸念されるが、methotrexateは有効性を確保するためにも、今後容量の増加が見込まれているため、副作用の増加が懸念される声も聴かれている。表2)

また、Gefitinibと同様チロシンキナーゼ抑制薬(TKI)であるErlotinibはwebでの製薬企業の全例調査が経時的に更新されているが2008年8月時点、約4.0%（n=4304）の肺障害が報告され、欧米での非小細胞肺癌治療試験（BR.21, TALENT, TRIBUTE）における推定頻度0.2-0.4%を10倍以上上回っている（表1）。2007年、韓国でのErlotinib有害事象報告（Park K）は急性肺障害が2名（0.2%）に止まっている。

多発性骨髄腫の治療薬であるBortezomib（Velcade）は日本人の薬剤性肺障害の報告が他国に比べて多いことは、昨年の本研究報告でも触れた。実際に間質性肺炎（ILD）報告9例（使用症例数52例）で17.3%の日本に対し、他国の合計ILD報告12症例（使用症例数32,994例）で0.036%とされており、著しい頻度差がうかがわれる。

表1: 国内外の薬剤性肺障害頻度比較

	国内	国外
ゲフィチニブ	3.98% (日本 4,473, AZ社コホートスディ)	0.3% (米国 23,000, FDA approval letter)
レフルノミド	1.81% (日本 3,867)	0.017% (海外 861,860)
ブレオマイシン	0.66% (日本 3,772)	0.01% (世界 295,800)
エルロチニブ	4.0% (171/4304)	0.2-0.4%

表1: 国内外の薬剤性肺障害頻度比較。(文献1を改修)
日本人の薬剤性肺障害の頻度が著しく高い。エルロチニブの国内頻度は2008年8月時点の市販後調査より。国外頻度は日本以外のアジア、欧米からの報告。

表2: 抗リウマチ薬投与量の日米比較

	米国人 (74kg)	日本人 (52kg)
methotrexate リウマチレックス	15-25mg/W	8mg/W
infliximab レミケード	10mg/kg/M	3mg/kg/2M
leflunomide アラバ	100mgx3 20mg/D	同量
etanercept エンブレル	25mgx2/W 50mg/W	10-25mgx2/W

表2: 抗リウマチ薬投与量の日米比較。

体重換算で日本人の投与量は少なめであるが、レフルノミドは等量投与とされ、有害事象の頻度にも影響している可能性がある。肺障害については薬用量との関係も充分考慮する必要がある。

表3: Y染色体から見た日本人の移動軌跡

日本に到達した主要なC.D.O.N.を中心に

集団	年代	渡入時期	ホームランド	文脈・文化
O	BC20000- BC10000	後期旧石器時代	シベリア	北方系移動性狩猟採集文化 (右列文化)
C3	BC15000- 3000	後期旧石器時代 (晩期)	シベリア・極東	北方系移動性狩猟採集文化 (右列文化)
D2	BC6500-	新石器時代 (縄文時代早期)	華北	縄文文化 (漁撈・狩猟・定住・保 業)
C1		新石器時代 (縄文時代中期)	+	縄文文化 (東方系遠征文化) +
N		新石器時代	+	+
O2b	BC1000- DC200	金属器時代 (弥生時代)	長江流域	水稲農耕・雑穀稲文化
O3		金属器時代以降	黄河流域	黄河時代(雑穀農耕)

海面上昇時

表3: Y染色体から見た日本人の移動軌跡。

日本列島の形成時期をまたいで、時間的ならびに空間的に多様なハプログループが流入してきている。

薬剤性肺炎の代名詞ともされてきたBleomycinでは売上高から推定された投与患者数を比較するとILDの発症率0.66%対0.01%と、日本人のILDが著しく高頻度であることが類推された(日本化薬資料から概算)。

以上、複数の事例から、いずれの事例をとっても日本人の薬剤起因性ILD発症率は諸外国に比べて高い可能性を示唆する数字が提示されてきている。

特発性肺線維症の急性増悪に関する考察

一方、特発性肺線維症(IPF)の急性増悪(AE)について、近年米国胸部学会(ATS)からGlobal Consensusが提示されたが、病態の概念に関する記述は、その多くがわが国からの報告に基づいており、人種間で頻度差のあることが示唆されている^{3,4)}。米国で行われたIPFの診断と治療に関するアンケート調査が報告されている⁵⁾、同一の和訳アンケートを日本呼吸器学会の代議員を対象に実施した結果、IPF急性増悪(AE)に関する回答頻度に両国間で差異が生じている。すなわち日米のIPF-AEの認識はいずれも100% vs 97%とほぼ全員が「あり」と答えている。しかし、致死性であるとの認識は「しばしば」と認識した日本人が80%であるのに対し、米国では53%が致死性であると答えている。IPF-AEの致死性に対する認識にずれが生じていた。このことも日米間の頻度差を予感させる事実である。

日本人の構成に関わる人類遺伝学的考察

「我々日本人は他の国の人々に比べて、肺障害を起こしやすいのだろうか？」という疑問は上記の事象から必然的に湧いてくる。欧米人との比較のみならず、他のアジア地域と比べても肺障害あるいはILDの報告は日本から多いことは、Gefitinibの事象から容易に類推されている。

現生人類（新人：ホモサピエンス）の移動は約13万年前のアフリカ起源説に始まり、北上してヨーロッパ大陸に到達したものの、中東を経由してユーラシア大陸へ至り、東端の日本へ到達した者達がいる。わが国は島国であり、大陸から少人数が渡り住んだ結果、大陸の民族の一部が増幅した可能性を推察した過去がある。ガラパゴス諸島に代表されるような離島環境は生物学的にbottle neck effect（瓶の首効果）あるいはfounder effect（創始者効果）と称され、稀少生物の繁殖に適した環境とも考えられている。薬剤性肺障害の頻度を論じる場合に日本人が高頻度であることを考え

るには都合が良い。しかし、

近年、mtDNA（ミトコンドリアDNA）の解析から日本人の母系祖先が複数かつ多様であることが示唆されている。D4 36%を最大のハプログループに15種類以上に及ぶハプログループが混在する図1：比率円グラフ⁶⁾。日本人の母系遺伝子は決して少数の背景ではない。わが国の遺伝背景を比較すると、世界中と比べても、決して稀少なハプログループに偏っているとは言い難い。また、複数のハプログループは系統樹の視点から、近縁とは限らず、時間的、空間的に遠く離れた母系ハ

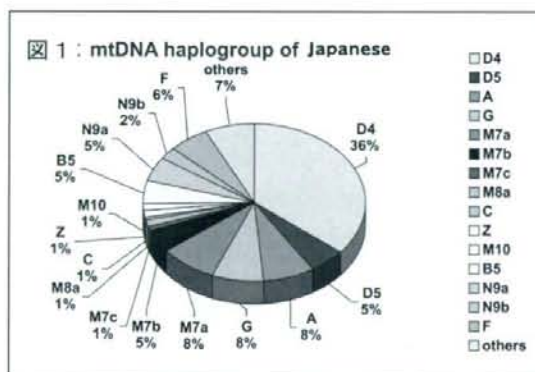


図1：日本人のミトコンドリアDNAハプログループ頻度。15種類以上のはハプログループが確認されている。

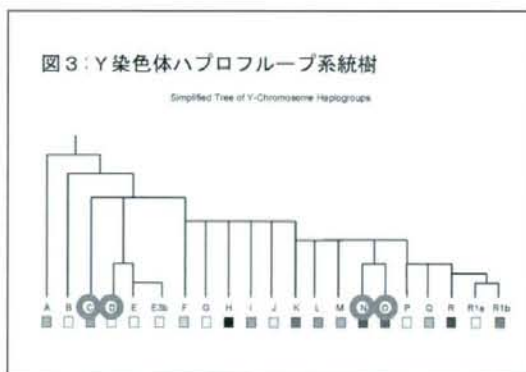


図3：Y染色体ハプログループ系統樹。D, C, N, Oハプログループが日本で確認されており、系統樹の上では決して近縁ではないグループが流入している。

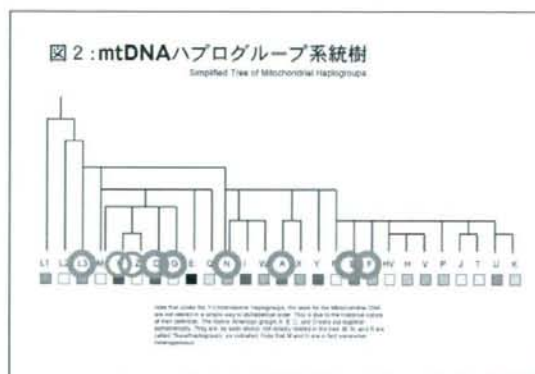


図2：mtDNAハプログループ系統樹。mtDNAの垂系は15種類以上になる。日本全国の頻度分布に偏りは無い。

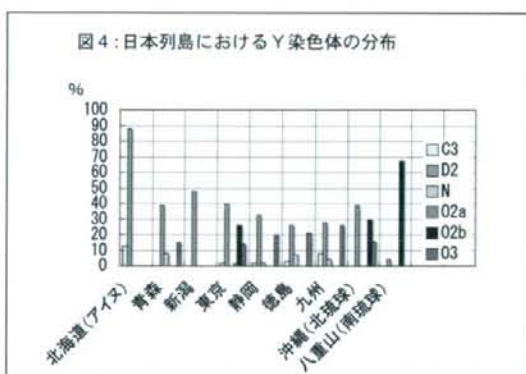


図4：日本列島におけるY染色体の分布。D2は来たに多く、O2b, O3は南に多く分布する傾向がある。

ハプログループから日本へ到達した人類が認められている図2: mtDNA系統樹)。

また、Y chromosome (Y染色体)の解析から父系起源についても、多様性が確認されており図3: Y染色体系統樹)、特にハプロタイプC, D, O, Nが高率に認められる。

地理的変遷の考察

最終氷河期(ヴュルム氷河期)の最後に海水面が約200m上昇し、日本列島が大陸から隔離された時期は、約2万から1万5千年前とされている。一方、mtDNA研究の成果から人類の移動がアジア東端に到達した時期は約3から4万年前とされている⁶⁾。日本列島の隔離以前に人類は現在の日本列島の位置に陸路で到達していたと理解される。離島環境下でのbottle neck effectではなく、すでにあるハプログループの存在が複数、日本の位置に存在していた可能性が示唆される。例えば、後期旧石器時代のシベリア起源とする北方系移動性狩猟採集文化(石刃文化、細石刃文化など)は2万年より以前に日本の位置で繁栄しており、Y chromosome情報を経時的に追跡すると、Q, C3がすでに存在していた。しかし、日本列島の成立以降も縄文文化草創期の担い手としてD2が、縄文時代早期の担い手としてC1, Nが、金属器時代に至るとO2, O3が日本列島へ流入してきた形跡が確認されている。いわゆる「渡来人」は農耕文明を携えて移住してきた形跡がある表3)。現代日本人のY chromosome分布を見ると、D2は北に多く、O2, O3は南に多い傾向がある図4)⁷⁾。しかし、mtDNAハプログループの分布は日本全土で差が認められず、母系と父系の移動には大きな開きが認められる⁸⁾。こうしたmtDNAやY chromosomeハプログループ頻度分布の差がどのように疾患頻度分布に影響を与えているかは不明である。

D. 考察

mtDNAでは男でも女でも母系系列のみが反映する。Y chromosomeでは父系系列が反映するが、男の遺伝子解析しか可能ではなく、女性の父系がどこから来ているか、定かではない。近接の祖先が何人か?ということは別として、自分のルーツがどこから来たかをうかがい知ることができる。しかし、疾患を規定するあるいは関連する遺伝子は相同染色体上に座しているものと考えられるため、母系によって継承された感受性遺伝子は特定のmtDNAハプログループに集積する可能性はあるが、Y chromosomeは同一染色体上にある遺伝子は直接関与する場合を除いて、疾患との関連を解説することは困難と考える。

現在述べられることは、日本人の祖先がけっして稀少民族の末裔として繁栄したのではなく、時間を越えて、空間的に隔たった地域から極東の日本列島に移り住んできて現在に至っているということである。薬剤性肺障害の頻度やIPFの急性増悪に代表されるような「肺の脆弱性」は稀少な民族の拡大というよりは、これまでの日本列島が脆弱性の淘汰がなされない環境であった、と考えることはできないだろうか。

史実をひもといては、大陸では種族間抗争の結果、抹殺されるか辺境地へ追いやられた種族があったが、わが国の多様な種族はハプログループの数を見ても、「共存」を営んできた民族であることが示唆される。また、自然環境を考へても感染症などの疫病による淘汰が大陸に比べて著しくなかった可能性を、検証することが必要である。

グローバル時代に至り、自然環境、民族文化の異なる地域との交流にさらされている現在、薬剤性肺障害の頻度差は日本人が肺の脆弱性を高頻度を持つ民族であることを疑わせる。

一方、有害事象の取り扱いも著しく敏感な国民

である可能性を想起する。すなわち、リスク回避の敏感な民族が繁栄した結果、現在の日本人を形成している可能性である。このことは医薬品のみならず、食の安全、大気環境の安全などあらゆる分野にうかがい知ることができる。また、それを巧妙に実現してきた人種でもある。ただし、ワクチン接種の事例のようにリスク回避の信念が裏目に出た場合も少なくはない。

これらのことを踏まえて、1) 日本人の薬剤性肺障害の実態を追跡し、国際比較する。2) 対処法の開発につなげる。3) グローバル時代に諸外国との間にとるべき姿勢を模索すること。これらのことは、PMSとして国内は始められているが、同一の調査が諸外国でも実施されることの必要性をグローバル製薬企業に義務づけるなど、今後、国際基準の制定が必要であり、発展すべき課題である。

E. 結 論

- 1) 日本人の薬剤性肺障害の実態把握ならびに人類遺伝学的背景の考察から、「肺の脆弱性」が温存されてきた多様な民族である可能性が示唆された。
- 2) 薬剤性肺障害の国際比較を通して、日本人の本質を考察することが必要と考えられた。個人の視点からは脆弱性を守る方策が必要である。しかし、淘汰を免れてきた民族が肺障害の危機にさらされている近年、子孫のために対処すべき方策を模索することが、最も難題であると感じた。

F. 健康危険情報

なし

G. 研究発表

1. 論文発表

Azuma A, Hagiwara K, and Kudoh S: Basis of Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Japanese Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 177:1397-1398, 2008.

Azuma A, Usuki J. Novel therapy for idiopathic pulmonary fibrosis—How to evaluate the efficacy? *Respir Med CME* 1, 75-81, 2008

2. 学会発表

Azuma A. Invited Lecture “Ethnic difference of acute exacerbation of IPE” (9th World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders Meeting 2008 in Athens, Greece), 2008.6.21.

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

“血清KL-6ならびにその亜分子モニタリングの 意義に関する研究”

石川 暢久 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・分子内科学 助教
服部 登 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・分子内科学 准教授
研究分担者 河野 修典 広島大学大学院医歯薬学総合研究科・分子内科学 教授

研究要旨

【背景】我々は間質性肺疾患の血清マーカーであるKL-6ならびにその亜分子は、薬剤性肺障害や急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) の重症度や予後の指標になりうること、肺癌の腫瘍マーカーとしての性質も有することを報告してきた。【目的】Gefitinib治療を受けた非小細胞肺癌症例ならびにARDS症例で血清KL-6ならびにその亜分子値をモニタリングし、その測定意義を後ろ向きに検討すること。【方法】ARDS 56症例ならびにGefitinib治療を受け、経過中に薬剤性肺障害を発症しなかった非小細胞肺癌73症例を検討対象として、血清KL-6ならびにその亜分子値を治療前後でモニタリングし、臨床病理学的因子との関連を検討した。【結果】Gefitinibによる治療を受け、経過中に薬剤性肺障害を発症しなかった73症例の検討では、治療前血清KL-6とEGFR遺伝子変異を検討しえた41症例中、25例にEGFR遺伝子変異を認めた。EGFR遺伝子変異を認める症例においては、血清KL-6値とProgression-free survival (PFS) ならびにOverall survival (OS)の相関を認めなかったが、EGFR遺伝子変異を認めない症例においては、血清KL-6値が高い患者群は、PFSならびにOSともに有意に予後不良であった。ARDS 56症例の検討では、ARDS診断時血清KL-6値は、DIC合併群ではDIC非合併群と比較して、高値を示す傾向を認め (601 ± 563 U/ml vs 376 ± 328 U/ml; $P=0.018$)、死亡群では生存群と比較して、高値を示す傾向を認めた (621 ± 522 U/ml vs 287 ± 219 U/ml; $P<0.001$)。ARDS診断時血清KL-6値による経過中のDIC合併予測の可能性について検討したところ、ARDS診断時血清KL-6値が高値を認める症例においては経過中に48%がDICを合併したのに対して、そうでない症例においては9%がDICを合併したのみであった。血清KL-6値をモニタリングしたところ、ARDS診断1週後及び2週後で、生存群と死亡群間の差はさらに顕著になった。また、多変量解析により、ARDS診断時血清KL-6値ならびに血小板数は独立したDIC合併の予測因子であった。また、ARDS診断時血清KL-6値とDICスコアの増加は相関した。【結論】EGFR遺伝子変異を認める症例に加え、EGFR遺伝子変異を認めない症例でも治療前血清KL-6

値が低値を示す症例は、Gefitinib治療による治療利益が見込める可能性が示唆された。ARDS症例において、ARDS診断時のみならず経時的にKL-6値をモニタリングすることでDICの合併を早期に予測できる可能性が示唆された。

A. 研究目的

薬剤の開発がグローバル化する中で、上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤 (epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; EGFR-TKI)の臨床効果とその薬剤性肺障害の発生頻度に人種的な差異を認めることが明らかとなった。また、従来から欧米人と比較して日本人では特発性肺線維症の急性増悪と呼ばれるびまん性肺胞傷害 (Diffuse alveolar damage: DAD) の発症が多い事も指摘されているが、私達は間質性肺炎の存在そのものが薬剤性肺障害の真の危険因子というよりは、肺の線維化を起こしやすい遺伝形質を持つ日本人の中に薬剤性肺障害、特に致死的なDADパターンの肺障害を起こしやすいグループがいるのではないかと推定している。

KL-6は私達の発見した高分子量糖蛋白であり、ヒトMUC1ムチンにクラスター分類されるものであり、間質性肺炎に特異性の高い診断マーカーとして臨床応用されている。一方、KL-6は当初肺腺癌の組織マーカー、血清腫瘍マーカーとして開発された経緯もあり、肺癌の診断マーカーとしての性格も有している。血管内での血小板凝集にムチンが関与すること、ムチンの白血球や血小板への結合は細胞表面のセレクトインとムチン上のセレクトインリガンドを介してなされることが報告されている。さらに、これらムチン-セレクトイン相互作用はマウスにおいて血小板凝集を惹起することが報告されているが、この血小板凝集は、抗P-あるいは抗L-セレクトイン抗体で抑制可能であることから、その機序としてムチン上のセレクトインリガンドが関与しているものと考えられる。MUC1

ムチンは巨大分子であり、その分子上には種々のエピトープが存在すると想定され、我々も実際にそのようないくつかのKL-6亜分子を見出している。以上より、私達はセレクトインリガンドをもつMUC1が存在する可能性が高いと考え検討を行った結果、少なくともシアリルルイスaを有するKL-6亜分子 (CA19-9抗体とKL-6抗体でサンドイッチされる分子: SLAKと命名) を測定することが出来た。次に、SLAKの肺癌の進展・予後マーカーとしての有用性を検討すると、SLAKは肺腺癌特異性を高めたKL-6の亜分子であり、血清中SLAK値は、肺腺癌患者の予後の予測因子として有用であることがわかった。

以上の背景より、本研究では薬剤性肺障害を惹起しやすいGefitinibの使用前後において、血清KL-6値の測定意義を明らかにすることを目指したい。薬剤性肺障害を高頻度に来すとされているGefitinibなどの薬剤においてもその発症頻度は投与例の約4%程度であり、短期間に薬剤性肺障害の症例を集積することは困難である。そこで、致死性薬剤性肺障害と類似する病態を呈すると考えられる急性呼吸窮迫症候群 (Acute respiratory distress syndrome: ARDS) 患者におけるKL-6ならびにその亜分子のモニタリングの意義を検討することによって、薬剤性肺障害の病態の解明に迫りたい。

B. 研究方法

- 1) Gefitinib投与症例における血清KL-6ならびにその亜分子のモニタリングの有用性に関する検討

病理学的に非小細胞肺癌と診断され、広島大学病院ならびに愛媛大学病院でGefitinib治療を受けかつ患者本人から文書で同意が得られた症例を対象とした。具体的には、以下の基準（臨床病期：III期、IV期または術後再発、前治療として、化学療法を1レジメン以上施行、年齢：20歳以上、上限なし、PS (ECOG)：0-3、測定可能病変を有する、主要臓器機能が保たれている、経過中に間質性肺炎を発症しなかった症例）を満たした73症例を検討対象とした。

治療前後で経時的に血清を採取し、遠心分離した後、-80℃で凍結保存し、その後、血清KL-6値、SLAK値、CEA値、CYFRA値を測定し、その臨床的意義について検討を行った。さらに41症例のホルマリン固定後の肺癌組織を入手し、EGFR遺伝子変異の有無についてPNA-LNA PCR clamp法を用いて検討した。

2) KL-6のモニタリングによるARDSにおける予後ならびにDICの予測

広島大学病院に入院し、ARDSと診断され、患者本人またはその代諾者から文章で同意が得られた56症例（男性36症例、女性20症例、年齢65.8±14.5歳）を対象にした。

ARDS診断時の血清中KL-6値、D-dimer値、LDH値、CRP値を測定し、DIC score、肺損傷スコア、APACHE IIスコアを同時に算出した。経時的に血清KL-6、凝固能をモニタリングし、経過中DICを合併したものはDIC合併群とした。生存者は最低60日間以上の経過観察を行った。血清KL-6値と予後、DICを

含めた臨床病理学的因子の関係について検討した。

（倫理面への配慮）

本研究の対象者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針（平成13年3月29日文部省・厚生労働省・経済産業省告示第1号）に沿って作製され、当院のヒトゲノム研究倫理審査研究会で承認された文書によるインフォームド・コンセントが得られた症例とした。患者のプライバシーを厳守して研究を実施している。

C. 研究結果

1) Gefitinib投与症例における血清KL-6ならびにその垂分子のモニタリングの有用性に関する検討

Gefitinibが投与され、経過中に薬剤性肺障害を合併しなかった73症例について、血清KL-6値ならびにSLAK値モニタリングの意義について検討した。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

表1. Gefitinibによる治療効果と患者背景の関連

Variables	Total n=73	PR n=26	SD n=10	PD n=37	P-value (PR vs SD + PD)	P-value (PR vs SD + PD)
Age (Years)	<60 ≥60	8 18	4 6	20 17	0.139	>0.999
Gender	Male Female	42 31	8 18	5 5	0.001*	<0.001*
Histologic type	Ad Non-Ad	60 13	23 3	7 3	0.356	>0.999
Disease stage	IIIb IV	8 48	1 19	3 3	0.085	0.515
Performance status	Recurrence <2 ≥2	17 56 17	7 22 4	4 10 0	0.266	0.025*
Smoking history	Never Smoker	33 40	19 7	5 5	0.001*	<0.001*
Number of prior chemotherapy regimens	<2 ≥2	47 26	20 6	7 3	0.128	0.087
Serum CEA level	Medium Range	14.5 1.2-726.9	5.75 0.5-115.5	14.65 0.9-1536.5	0.376	0.683
Serum KL-6 level	Medium Range	380.5 186-4201	273 195-9475	746 155-8300	0.167	0.015*
Serum SLAK level	Medium Range	62.2 <20-1637.8	20 <20-13493.3	43.2 <20-11532.6	0.364	0.591

Ad: adenocarcinoma
*P<0.05

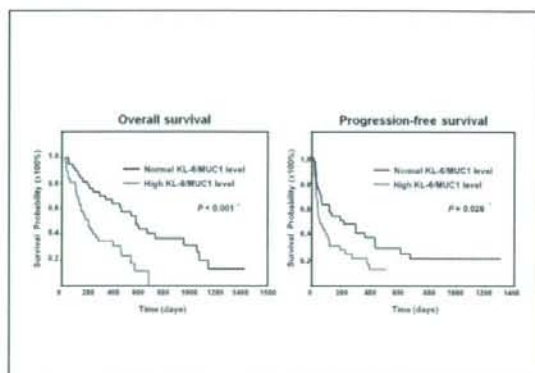


図1. Gefitinib治療前の血清KL-6値と生存期間の相関
Gefitinib治療前血清KL-6値が高い患者群は、Overall survival(OS)ならびにProgression-free survival (PFS)とも有意に予後不良であった。

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(表1)。一方、血清SLAK値、CEA値、CYFRA値は治療効果と相関を認めなかった。Gefitinib治療前の血清KL-6値が高い患者群は、Progression-free survival (PFS)ならびOverall survival (OS)とも有意に予後不良であり(図1)、独立した予後不良因子であった。血清SLAK値、CEA値、CYFRA値については、生存期間に有意差を認めなかった。

EGFR遺伝子変異を検討した41症例中、25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。さらに、EGFR遺伝子変異を認める症例においては、血清KL-6値とPFSならびにOSの相関を認めなかったが、EGFR遺伝子変異を認めない症例においては、血清KL-6値が高い患者群は、PFSならびにOSとも有意に予後不良であった(図2)。

2) KL-6のモニタリングによるARDSにおける予後ならびにDICの予測

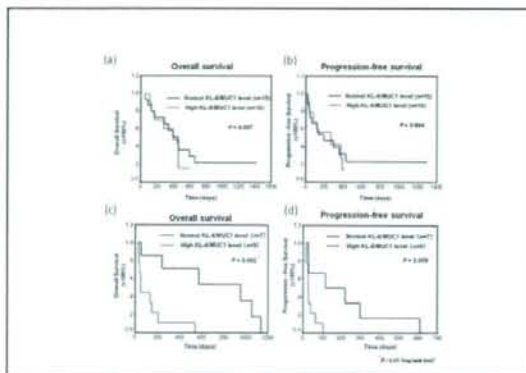


図2. Gefitinib治療前の血清KL-6値と生存期間の相関:
EGFR遺伝子変異によるサブグループ解析

EGFR遺伝子変異を認める症例においては、Gefitinib治療前血清KL-6値とOS(a)ならびにPFS(b)の相関を認めなかったが、EGFR遺伝子変異を認めない症例においては、Gefitinib治療前血清KL-6値が高い患者群は、OS(c)ならびにPFS(d)とも有意に予後不良であった。

解析したARDS 56症例中、発症原因となる基礎疾患は、肺炎などの直接損傷が39症例、敗血症などの間接損傷が17症例であった。DIC合併群と非合併群の背景因子を検討したところ、診断時の血清KL-6値、D-dimer値、血小板値、DICスコアは2群間で有意差を認めたが、PaO₂/FiO₂比、肺損傷スコア、CRP値、SIRSの診断基準、APACHE IIスコア、SOFAスコア、人工呼吸器の設定には有意差を認めなかった(表2)。DIC合併群は44%しか生存しなかったのに対して、DIC非合併群は90%が生存した。また、診断時血清KL-6値は、DIC合併群ではDIC非合併群と比較して、高値を示す傾向を認め(601±563 U/ml vs 376±328 U/ml; P=0.018)、死亡群では生存群と比較して、高値を示す傾向を認めた(621±522 U/ml vs 287±219 U/ml; P<0.001)。

血清KL-6値をモニタリングしたところ、診断1週間後及び2週間後、DIC合併群とDIC非合併群の差はさらに顕著になった(図3)。また、多変量解析により、血清KL-6値ならびに血小板数は独立したDIC合併の予測因子であった(表3)。

表2. ARDS診断時の患者背景

Characteristic	ARDS (n = 56)		P-value
	without DIC (n = 38)	with DIC (n = 18)	
Gender (male/female)	24/14	12/6	1.000
Age (years)	67.0 ± 11.8	63.3 ± 19.2	0.765
KL-6 (U / mL)	376 ± 328	601 ± 563	0.018
D-dimer (μg / mL)	11.3 ± 13.0	19.7 ± 15.2	0.010*
LDH (IU / mL)	362 ± 167	473 ± 273	0.138
CRP (mg / dL)	15.1 ± 9.3	14.1 ± 8.9	0.636
Platelet counts (×10 ³ / L)	187 ± 95	106 ± 65	0.001*
PaO ₂ /Fio ₂ ratio	143.7 ± 30.6	146.4 ± 32.3	0.806
Arterial pH	7.39 ± 0.12	7.40 ± 0.07	0.352
Peak airway pressure (cm H ₂ O)	21.4 ± 5.2	22.2 ± 5.0	0.755
Mean airway pressure (cm H ₂ O)	14.0 ± 3.4	14.7 ± 2.9	0.602
PEEP (cm H ₂ O)	6.5 ± 2.4	7.1 ± 2.2	0.479
Lung Injury score	2.30 ± 0.44	2.55 ± 0.58	0.116
APACHE II score	17.9 ± 6.0	18.9 ± 5.3	0.660
SOFA score	6.2 ± 2.6	7.7 ± 2.3	0.053
SIRS criteria	2.7 ± 0.8	2.4 ± 1.0	0.214
DIC score	3.2 ± 1.5	4.9 ± 1.4	<0.00*
Cause of ARDS (direct/indirect)	27/11	12/6	0.763

ARDS, acute respiratory distress syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulation; LDH, lactate dehydrogenase; CRP, C-reactive protein; Fio₂, fraction of inspired oxygen; PEEP, positive end-expiratory pressure levels; APACHE, Acute Physiology and Chronic Health Evaluation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment; SIRS, systemic inflammatory response syndrome.

*P < 0.05

表3. ARDS患者におけるDIC合併の予測

Variables	Odds ratio	95% Confidence interval		P-value
		Lower	Upper	
Gender (male/female)	2.176	0.426	11.107	0.350
Age (Years)	0.975	0.926	1.027	0.347
KL-6 (U / mL)	1.027	1.004	1.050	0.024
D-dimer (μg / mL)	0.996	0.944	1.051	0.877
Platelet counts (per 10 × 10 ³ / L)	0.850	0.735	0.984	0.029
SOFA score	1.022	0.677	1.543	0.918

ARDS, acute respiratory distress syndrome; DIC, disseminated intravascular coagulation; SOFA, Sequential Organ Failure Assessment.

*P < 0.05

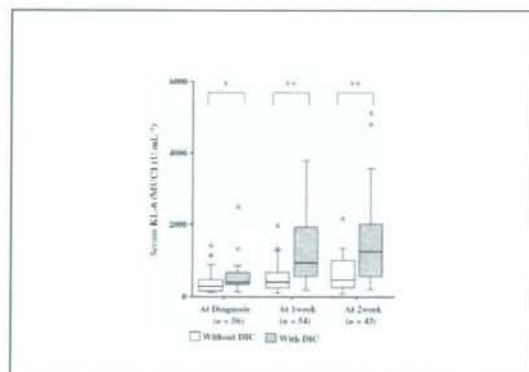


図3. ARDS症例における血清KL-6値の推移

血清KL-6値をモニタリングしたところ、診断1週間及び2週間後で、DIC合併群とDIC非合併群の差はさらに顕著になった。

診断時血清KL-6値による将来のDIC合併予測の可能性について検討したところ、感度88.9%、特異度55.3%であった。なお、カットオフ値はROC曲線を用いて、300U/mlに設定した。診断時血清KL-6値が高値を認める症例は、経過中に33症例中16症例(48%)がDICを合併したのに対して、そうでない症例は23症例中2症例(9%)がDICを合併したのみであった(図4)。

D. 考察

Gefitinibが投与された73症例の検討では、Gefitinib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ることがわかった。一方で、肺腺癌特異性を高めたKL-6の重分子であるSLAK値は、Gefitinibに対する治療効果と全く相関を認めなかった。肺腺癌特異性を高めたKL-6の重分子である血清中SLAK値は、Gefitinibに対する耐性機序と全く相関を認めなかった。現在までにKL-6がクラスター分類されるMUC1はEGFRと結合すること、MUC1の発現がEGFR

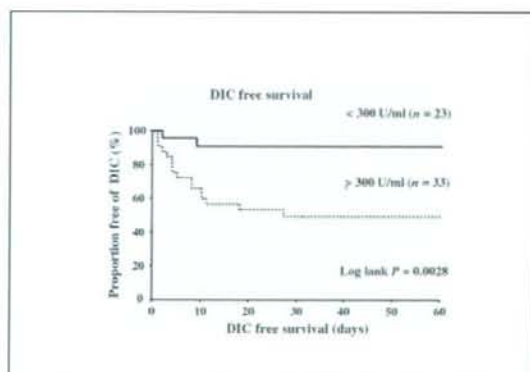


図4. 血清KL-6によるDIC合併予測の可能性

診断時血清KL-6値が高値を認める症例は、経過中に33症例中16症例(48%)がDICを合併したのに対して、そうでない症例は23症例中2症例(9%)がDICを合併したのみであった。

依存性のシグナル伝達を促進することがわかっている。KL-6がGefitinibの治療の耐性あるいは抵抗性に関係することを示唆する今回の結果は、EGFRリガンド（amphiregulin, TGF- α など）の質的变化がGefitinibの耐性機序にかかわることを示唆する私達の報告を裏づけるものと思われる。

EGFR遺伝子変異によるサブグループ解析を行ったところ、EGFR遺伝子変異を認めない症例（Wild type）では、血清KL-6と予後が相関したのに対して、EGFR遺伝子変異を認める症例では、全く相関を認めないことが分かった。EGFR遺伝子変異は、Gefitinib治療に対して部分奏効（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は検査に必要な最低限の量の腫瘍組織の採取が難しい、検査に時間、労力、費用がかかるなどの理由でGefitinib治療の決定に汎用されているとは言えないのが現状である。一方で、血清KL-6値の測定は、低侵襲、低コストの迅速検査であり、汎用性があると思われる。従来、Gefitinib治療前血清KL-6値が高値を示す症例の中にもGefitinibに対する劇的な治療効果を認める症例が存在することが指摘されていたが、今回の検討結果よりEGFR遺伝子変異を認める症例については、血清KL-6値に関わらずGefitinibの治療適応となる可能性が示唆された。一方で、昨今EGFR遺伝子変異を認めない症例ではGefitinibの投与が敬遠される傾向があるが、このような症例の中にも血清KL-6値が低値を示す症例ではGefitinibによる治療効果が得られる可能性が考えられ、臨床上重要であると思われる。

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。今後は、中国・四国地方の4大学（広島大学・島根大学・愛媛大学・高知大学）を中心とした血清KL-6値モニタリングとEGFR遺伝子変異検査を組み合わせた前向き試験を行い、強いエビデンスを作る必要があると思われる。また、本研究とは別途に行っている“間質性肺炎・薬剤性肺障害の臨床像とゲノム解析の日欧比較研究”において、間質性肺炎・薬剤性肺障害の人種的な差異を規定すると考えられる分子を同定しており、これらの分子も検証する予定である。

ARDS症例において、診断時のみならず経時的にKL-6値をモニタリングすることでDICの合併を早期に予測できる可能性が示唆された。凝固異常と炎症は密接に関係していることから、ARDSにおけるDICの合併は、ARDSの病態増悪につながると考えられる。DICの診断基準を満たさないARDS症例でもその約半分に血小板の減少が経過中に認められ、DICの有無にかかわらず多数の症例において剖検により肺に微小血栓が認められることが報告されている。血清KL-6値のモニタリングにより、早期にDIC合併を予測することが可能になれば、ARDSの治療成績が改善するものと思われる。

E. 結 論

Gefitinib投与開始前に、EGFR遺伝子変異検索と血清KL-6値測定を行うことにより、Gefitinib治療により、Gefitinibによる治療効果が得られる症例を選択できる可能性が示唆された。ARDS症例において、血清KL-6値のモニタリングにより、早期にDIC合併を予測することが可能になれば、ARDSの治療成績が改善するものと思われる。