

200838034B

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19～20年度 総合研究報告書

研究代表者 久保 惠 嗣

平成21(2009)年3月

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19～20年度 総合研究報告書

研究代表者 久保 惠 嗣

平成21(2009)年3月

目 次

班員名簿

I. 総括総合研究報告	1
II. 分担総合研究報告	
薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究	27
久保 恵嗣	
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	33
吾妻安良太	
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	39
河野 修典	
薬剤性肺障害における遺伝子学的検討、HLAの解析	50
太田 正穂	
日本人の薬剤性肺障害の遺伝学的研究	56
萩原 弘一	
III. 研究成果の刊行物一覧表	71

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
研究代表者	久保 惠嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教 授
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
	萩原 弘一	埼玉医科大学呼吸器内科	教 授

總括綜合研究報告

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

総括総合研究報告書
薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究

研究代表者 久保 惠嗣
信州大学医学部内科学第一講座 教授

研究要旨

1. 久保

- 1) ゲフィチニブ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。わが国でのゲフィチニブ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。
- 2) 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(間質性)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、プレオマイシンではわが国で10.2%であるのに比し欧米では0.01%、レフルノミドに関しては、わが国では1.3%、欧米では0.018%であり、両者に関してはわ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明らかな傾向はみられず、今後さらに検討を要すると思われた。

2. 吾妻

わ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、日本人は決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。

3. 河野

【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、急性呼吸窮迫症候群(Acute respiratory distress syndrome: ARDS)や薬剤性肺障害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】ゲフィチニブ治療を受けた非小

細胞肺癌症例ならびにARDS症例で血清KL-6ならびにその重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】ゲフィチニブ治療を受けた非小細胞肺癌79症例ならびにARDS 56症例を検討対象として、血清KL-6ならびにその重分子値を治療前後でモニタリングした。【結果】ゲフィチニブによる薬剤性肺障害発症例（6症例）の検討では、経過中血清KL-6値が上昇しなかった3症例は、治療に反応したが、KL-6が上昇した3症例は、ゲフィチニブ投与中止ならびにステロイドパルス療法などの治療に抵抗性であった。ゲフィチニブによる薬剤性肺障害非発症例（73症例）では、治療前血清KL-6値が高値を示す症例はゲフィチニブ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、ゲフィチニブ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明らかになった。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症例における検討では、DIC合併群ではDIC非合併群と比較して、診断時血清KL-6値は高値を示す傾向を認め、多変量解析により、診断時血清KL-6値は独立したDIC合併の予測因子であった。【結論】ゲフィチニブ投与開始前に、EGFR遺伝子変異検索と血清KL-6値測定を行うことにより、ゲフィチニブ治療により、ゲフィチニブ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。ゲフィチニブ治療開始前後で血清KL-6値が上昇してくる症例は、ゲフィチニブによる致死的な薬剤性肺障害を発症している、あるいはゲフィチニブ治療に対して反応性が乏しい可能性が高く、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。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。

4. 太田

薬剤服用により、喘息、間質性肺炎、好酸球性肺炎、肺水腫、胸膜炎など多様な肺病変を示す薬剤性肺障害は、使用する薬剤により人種間で障害度に差異が指摘されてきた。また、同一民族間においても薬剤性肺障害に対して感受性・抵抗性を示す遺伝的素因の存在が疑われている。そこで、薬剤性肺障害を発症する遺伝学的要因を調べるために文献的考察と既知の報告例を基に、各種遺伝形質と薬剤動態に関わる遺伝子多型を調べた。多くの疾患と相関を示すことが報告されているHLA (Human Leukocyte Antigen)、薬剤代謝酵素 (CYP3A, CYP2C19) および薬物の体内動態に関与するABC(ATP binding cassette)トランスポーターファミリーの一員であるMDR1 (multidrug drug resistance) 遺伝子多型について解析した。その結果HLAでは、患者群にHLA-A*0206アリル頻度が有意に高く(55.6% vs 0%, $p=0.011$)見られた。代謝酵素であるCYP2C19では636(G/A, exon4)と681(G/A, exon5)の変異に基づいた遺伝子型においてコントロール群で*3アリルの上昇(50% vs 0%, $p=0.033$)が見られた。MDR1遺伝子であるABCB1のプロモーター領域とABCG2の421位(C/A, Q141K)における多型については、両群のアリル頻度で有意差は見られなかった。今回の解析では、試料収集が困難なことから統計学的に確定的な結果と言えないが、HLA-A*0206アリルが肺障害発症に関与していることが示唆された。また、代謝酵素であるCYP2C19の遺伝子多型も薬剤性肺障害発症に影響を及ぼしていることが示唆された。

5. 萩原

(平成20年度のみ)

ゲフィチニブ、エルロチニブ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(ゲフィチニブ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20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。

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・腫瘍内科部門教授)、
河野 修典(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)
萩原 弘一(埼玉医科大学呼吸器内科教授)。

A. 研究目的

薬剤性肺障害、特に薬剤(間質)性肺炎の発症がわが国において欧米に比し多いのではないかとこの仮説を明らかにする事が最も重要な目的である。この事が明らかになった場合、遺伝的に規定されているのかをどうかを明らかにし、合わせて、他のアジア諸国、特に韓国、台湾と比較することにより日本人のみの現象かどうか考察し、また、特発性肺線維症(IPF)の急性増悪の発症頻度についても国際比較することで、肺線維症あるいは間質性肺炎の急性増悪の発症頻度がわが国で多いのかも明らかにする事を目的とする。さらに、薬剤性肺炎の発症予測マーカーとしての血清KL-6の意義についても検討する。これらの命題を解明するために、各分担者は平成19年度-平成20年度にかけて以下のような目的で研究をおこなった。

1. 久保

本研究の目的は、薬剤性肺障害の発症頻度を、

わが国、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、もし発症頻度に差があるとすれば、どのような薬剤か、特に発症機序の関係するのか、さらに遺伝子学的に規定されたものであるのか、などを主要な薬剤について明らかにすることである。

2. 吾妻

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。

3. 河野

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。現在までに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ゲフィチニブ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ゲフィチニブ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。

4. 太田

今日、新薬開発により難治疾患・癌疾患治療に次々と新規の薬剤が導入され、その効果が期待されている。これらの薬剤は分子標的薬として、作用点が明確なうえに薬剤効果も優れている一方、薬剤による副作用例も多く報告されている。その中でも、薬剤性肺障害を示す報告例が海外に比べ日本において増加していることからその発症機序についての検討が必要とされている。本研究では日本人における薬剤性肺障害に如何なる遺伝学的要因が関与しているか検討した。初年度は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。2年目に

はゲフィチニブなどの薬剤により肺障害を発症した患者群9人と無症状のコントロール群10人から得たDNAを用いて、遺伝子多型(HLA, CYP3A5, CYP2C19, ABCB1, ABCG2)を検査し、これらの遺伝的多型性が薬剤性肺障害発症と相関するか検討した。

5. 荻原

(平成20年度のみ)

(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

1. 久保

平成19年度はゲフィチニブ、平成20年度は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としての急性肺障害や間質性肺炎の発生頻度に関し、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。

2. 吾妻

1) わ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角的構造。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.

(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。

3. 河野

1) ゲフィチニブ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ゲフィチニブ治療を

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：Ⅶ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）を満たした77症例に，他院でゲフィチニブの投与が開始された後に広島大学病院に転院した2症例も検討に加え，計79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。剖検時に採取された薬剤性肺障害組織におけるKL-6の発現を免疫組織染色により検討した。

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。

診断時の血清中KL-6値ならびに凝固能を測定し，DIC score，肺損傷スコア，APACHE IIスコアを同時に算出した。診断時及び経時的に血清中KL-6値ならびに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。KL-6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。

4. 太田

① 解析サンプル

薬剤による肺障害を起こした9例と無症状であった10例について詳細な情報を表1に示した。これらのサンプル血液から自動DNA抽出器（Quick Gene, FUJIFILM Co.）を用いてDNAを得た。

② HLA-DNAタイピング

HLA-DNAタイピングは，LABType SSO試薬（One Lambda Inc.）にて，HLA-A*，-B*，-DRB1*，-DQB1*をLuminex法で検査した。

③ 薬物代謝酵素CYP2C19，CYP3A5の遺伝子タイピング

CYP2C19の遺伝子変異は，本来この酵素の基質薬物であるS-メフェトイン（S-Mep）の代謝に影響を及ぼす重要な変異であるCYP2C19*3（G636A，exon4）とCYP2C*2（G681A，exon5）についてPCR-RFLP（restriction fragment length polymorphism）法を用いて行った。CYP3A5遺伝子多型については，この酵素蛋白の欠損の原因であるCYP3A5*3（A6986G，intron4）とCYP3A5*6（G14690A，exon7）をPCR-RFLP法にて検査した。

④ 薬物排出に関与するABCトランスポーターMDR1遺伝子多型

ABCB1遺伝子プロモーター領域内にある4種類のSNPs 1459G>A，-1517T>C，-129T>C，-41A>G）とエクソン内にある2種類のSNPs（G2677AT，exon21，C3535T，exon26）、およびABCG2遺伝子421C>AをTaqMan SNP genotyping assay kit（AB1）を用いてTaqMan Real Time PCRで判定した。

(倫理面への配慮)

尚、本研究は信州大学医学部倫理委員会、遺伝子解析研究専門委員会にて承認を得ており、使用サンプル使用は提供者からの同意書を得たものである。(課題名：薬剤性肺障害における遺伝子学的検討。承認日時および番号：平成20年4月8日、No.243。)

5. 萩原

(平成20年度のみ)

「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を呼びかける

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、個人情報に消去した患者画像、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、製薬会社に協力を依頼する。

(倫理面への配慮)

研究毎に、ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針(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)に従い、各施設の倫理審査研究会で承認を得ておこなった。

C. 研究結果

1. 久保

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%
2. ゲフィチニブ(イレッサ [®])	日本	266/5,048例 ⁸⁾	5.27%
	台湾	1/76例 ⁹⁾	1.3%
	欧米	5/1,107例 ¹⁰⁾	0.45%

【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 ¹¹⁾	0.39%
	欧米	127/5,565例 ¹²⁾	2.28%
2. レフルノミド(アラバ [®])	日本	89/6,731例 ¹³⁾	1.3%
	欧米	152/862,658例 ¹⁴⁾	0.018%
3. エタネルセプト(エンブレル [®])	日本	81/13,894例 ¹⁵⁾	0.58%
	欧米	5/1,620例 ¹⁵⁾	0.31%
4. インフリキシマブ(レミケード [®])	日本	10/17,785例 ¹⁶⁾	0.06%
	欧米	20/315,022例 ¹⁶⁾	0.006%

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)

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) 肺がんに対する臨床トライアル(JAMA 2003; 290: 21492-2158)
- 9) ISEL study(J Thorc Oncol 1:847-855, 2006)
- 10) 医薬ジャーナル 41:772-789, 2005
アストラゼネカ社内報告(2006年9月4日)
アストラゼネカ社内報告(2007年2月1日)
- 11) 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)
- 12) 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
- 13) 全例調査による副作用発現状況(<http://safety.sanofi-aventis.co.jp/arava/aravad/index.html>)
- 14) 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)
- 15) エンブレル全例調査例(ワイス社内部資料)
- 16) 田辺三菱社内資料

2. 吾妻

1) 日本人に高頻度に認められる薬剤性肺障害

2002年のゲフィチニブによる肺障害はわが国の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⁾、2003年に起きたレフルノミドの肺障害は日本人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⁾。2003年当時、米国におけるレフルノミド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、エタネルセプト(TNF receptor antagonist)、インフリキシマブ(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、わ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しまっ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。レフルノミド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、メトトレキサート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。

また、ゲフィチニブと同様チロシンキナーゼ抑制薬(TKI)であるエルロチニブは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。2007年、韓国でのエルロチニブ有害事象報告(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ボルテゾミブ(ベルケイド[®])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。実際に関質性肺炎(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。

薬剤性肺炎の代名詞ともされてきたプレオマイシン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。

2) 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が呈示されたが、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。

3) 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、ゲフィチニブ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、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。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、特にハプロタイプC、D、O、Nが高率に認められる。

4) 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。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。

3. 河野

1) 薬剤性肺障害発症例におけるKL-6モニタリングの意義

ゲフィチニブによる薬剤性肺障害が発症した6症例におけるKL-6値をモニタリングし、臨床的意義について検討を行った。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、胸部CT上は急性間質性肺炎パターンに分類され、ゲフィチニブ投与中止ならびにステロイドパルス療法などの治療に反応せずに死亡した。死後3症例すべてに剖検が行われたが、新旧のDADが混在するという従来のゲフィチニブによる薬剤性肺障害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ところ、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糖タンパクが強く染色された。

2) 薬剤性肺障害非発症例におけるKL-6モニタリングの意義

ゲフィチニブが投与され、経過中に薬剤性肺障害を発生しなかった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値が高い患者群では、ゲフィチニブ治療に対して反応性が乏しく、かつ予後不良であった。ゲフィチニブ治療前の血清KL-6値が高い患者群は、Progression-free survival (PFS) ならびOverall survival (OS) ともに有意に予後不良であり、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。

ゲフィチニブ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。ゲフィチニブ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ところ、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、ゲフィチニブ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ともに有意に予後不良であった。

3) 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

解析した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、ARDS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、APACHI 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。DIC合併群は44%しか生存しなかったのに対して、DIC合併群は90%が生存した。また、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)。

血清KL-6値をモニタリングしたところ、診断1週後及び2週後で、DIC合併群とDIC非合併群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。診断時血清KL-6値とDICスコアの増加は相関した。

ARDS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。ARDS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。

4. 太田

① HLAタイピング

HLAタイピングでは、薬剤性肺障害発症を患者群、非発症をコントロール群におけるHLAアリル判定結果では、各群のアリル保有率をdominant modelにてχ²検定を行うと、HLA-A*0206アリ

ルが統計学的有意に増加していた (55.6% vs 0%, $p=0.011$, Fisher の補正). 他のアリルに有意差は認められなかった. HLA-A*0206は、HLA-A*02のサブタイプであり、日本人におけるアリル頻度は8.99%である. 最も高頻度に見られるサブタイプはA*0201で10.71%を示す. 今回の解析はサンプル数が少ないが、患者群におけるA*0206アリル頻度は27.78%で一般健常日本人のアリル頻度と比べても有意に高い値 ($p=0.021$ Yatesの補正)を示している.

② 薬物代謝酵素CYP2C19, CYP3A5の遺伝子タイプ

CYP2C19遺伝子は、染色体上10q24にあり、9つのエクソンから構成されている. この遺伝子のなかには多くのSNPsが報告されているが、そのなかでもエクソン4の636位のguanineからadenineの変異CYP2C19*3 (G636A)とエクソン5の681位にあるguanineからadenineの変異CYP2C*2 (G681A)は、stop codonとsplicing defectを生じ、mutant型*3/*3, *2/*2, *2/*3型では酵素欠損者となる. 今回、コントロール群では、エクソン4にmutant(*3アリル:adenine)が多かった(50% vs 0%, $p=0.033$). また、コントロール群では酵素欠損者が4人見られたが、患者群では0人であった. 因みに日本人では、約23%が酵素欠損者である. 酵素非欠損者は、薬剤の代謝能が高いことから、薬剤の血中濃度が高度となると推測される. 患者群が総て酵素非欠損者であるのと、薬剤性肺障害の発症には何らかの関連性が示唆された.

③ ABCトランスポーターMDR1遺伝子タイプ

プロモーター領域内にある4種類のSNPs (-1459G>A, -1517T>C, -129T>C, -41A>G)とエクソン内にある2種類のSNPs (G2677A T, exon21, C3535T, exon26)および、ABCG2遺伝子421C>Aのタイプング結果では、症例が少なく有意な結

果は得られなかった.

④ 薬物排出に関与するABCトランスポーターMDR1遺伝子多型

肺障害群およびコントロール群でABCB1, ABCG2遺伝子多型において肺障害発症との相関は認められなかった.

5. 荻原

(平成20年度のみ)

1. 本研究、および厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班を中心とした薬剤性肺障害患者サンプル収集ネットワークが稼働を始めた.
2. 2008年12月1日現在、薬剤性肺障害約20例が収集済み、1例がSNP解析終了、10例が解析提出済みである.
3. 薬剤性肺障害患者データを本研究共同研究者と交換するためのweb server (パスワード保護)が稼働を始めた. <http://www.wjrrmj-v.sharestage.com/>

D. 考察

1. 久保

ゲフィチニブ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. ゲフィチニブ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: 剖検例にみるゲフィチニブ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.

さらに、細胞障害性機序によると考えられているプレオマイシンによる薬剤性肺炎に関しては、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、いずれにしてもプ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。

抗癌薬の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、わが国では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、わが国では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。レフルノミドはわが国では1.3%、欧米では0.018%とわ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わが国で欧米より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。

2. 吾妻

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、自然環境を考え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こと。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。

3. 河野

少数例(6症例)での検討ではあるが、血清KL-6値はゲフィチニブによる薬剤性肺障害、特に致死的肺障害であるDiffuse Alveolar Damage (DAD)を来たす症例で上昇する可能性が示唆された。この結果は、KL-6は薬剤性肺障害の中でも、最も予後の悪いとされているDADパターンを呈する薬剤性肺障害とステロイド治療に反応する薬剤性肺障害の鑑別に有用であるとする示唆する私達の報告を裏づけるものと思われる。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で発現が強いことがわかった。

ゲフィチニブによる薬剤性肺障害を発症しなかった73症例の検討では、ゲフィチニブ治療前血清KL-6値が高値を示す症例はゲフィチニブ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、ゲフィチニブによる治療開始後2週間でのKL-6の変化は、ゲフィチニブ治療

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。一方で、肺腺癌特異性を高めたKL-6の垂分子である血清中SLAK値は、ゲフィチニブ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依存性のシグナル伝達を促進することがわかっていいる。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)の質的变化がゲフィチニブ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、ゲフィチニブ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ゲフィチニブ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、ゲフィチニブ治療前血清KL-6値が高値を示す症例の中にもゲフィチニブ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値に関わらずゲフィチニブ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ゲフィチニブの投与が敬遠される傾向があるが、このような症例の中