

にも血清KL-6値が低値を示す症例ではゲフィチニブ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。

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、私達は今回の検討と同時期にゲフィチニブ治療が行われなかった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、優れた相関を認めなかった。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分子がゲフィチニブ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。

では、KL-6は一体、どこで産生されているかという疑問が生じてくる。そこで、私達は外科的治療切除を受けた非小細胞肺癌患者25名の治療前後のペア血清で血清KL-6値を検討し、いずれの症例においても原発巣の切除に伴い、血清KL-6値が低下することを確認した。また、非小細胞肺癌原発巣の免疫組織染色では、原発巣でKL-6糖タンパクの発現を認め、その発現パターンと血清中のKL-6値が相関することを確認した。

以上より、非小細胞肺癌患者において、薬剤性肺障害、特にDADを発症した際には、腫瘍ならびに間質性肺炎のいずれにおいてもKL-6を産生している可能性が考えられる。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、発症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思われる。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。今後は、ARDS症例における血清SLAK値モニタリングの意義やマイクロサンプリングプローブを用いた肺胞被覆液中KL-6ならびにその亜分子値の検討を行い、ARDSの病態進展のメカニズムを解明したい。

4. 太田

① HLAタイピング

HLAと薬剤感受性に関しては、tiopronin(肝機能改善薬)やticlopidine(抗血小板剤)による肝障害とHLA-A*3303との相関が報告されている。また、アメリカFDAの報告(2007年12月14日)によるとcarbamazepine(てんかん治療薬)の服用により、Stevens-Johnson症候群を引き起こす遺伝的要因としてHLA-B*1502⁵⁾の関与を示している。この薬剤副作用の危険率は民族的相違が見られ、白人では1~6人/10,000人で、アジア人では10~60人/10,000人である。今回の薬剤性肺障害を発症する患者群にはA*02のサブタイプであるA*0201でなくA*0206アリルが多く見られたのは、HLAアリルの構造的相違が薬剤との関わりに寄与している可能性も考えられる。因みにA*0201とA*0206はHLA分子の中で、一個所9番目のアミノ酸がPhenylalanineとTyrosineで異なっている。

② 薬物代謝酵素CYP2C19, CYP3A5の遺伝子タ

イビング

CYP3A5遺伝子は7番染色体上の存在するCY3Aのサブファミリーで、肝臓に発現している。この遺伝子の一塩基変異によりスプライシング異常を起こし、酵素蛋白の欠損を招く多型CYP3A5*3(A6986G, intron4)とCYP3A5*6(G14690A, exon7)について調べた結果を表4に示す。CYP3A5はGがmutantでアレル*3を示し、*1がwild typeである。また、*6はwild typeを示す。CYP3A5が、*3/*3の人は酵素欠損者であり、CYP3A分子の発現が見られず、ある種の薬剤は代謝されにくいと考えられる。それに対して、*1アレル保有者は、CYP3Aにより代謝された薬剤のクリアランスが高く、薬剤による毒性から逃れられる可能性が高いと考えられる。尚、一般日本人では*3/*3は60%、*6/*6は0%と報告されている。今回の解析結果をみると、*3/*3はコントロール群で5人見られたのに対し、患者群では2人であった。

③ ABCトランスポーターMDR1遺伝子タイプ ング

薬物輸送に関与するABCトランスポーターABCB1とABCG2は最近、薬剤性障害と関連することが報告されている。ABCB1多型はDocetaxel(ドセタキセル)によるアンドロゲン非依存性前立腺癌患者への薬剤障害が、ABCG2多型はゲフィチニブ(ゲフィチニブ)経口投与による下痢障害とを引き起こすとの報告がある。

④ 薬物排出に関するABCトランスポーターMDR1 遺伝子多型

今回特に有意差はなく、今後の検討を要する。

①、②、③および④での検討を通じて、HLA、一部の薬物代謝酵素、薬物トランスポーターの遺伝子多型と薬剤性肺障害発症との関連を調べ、統計学的有意差を示す遺伝要因が認められた。しかし、解析のサンプル数の少なさと診断基準の規格に曖昧さから、この統計解析が検出力、効果量で

十分な威力を発揮しているかは疑問である。今後、更に検体数を増やして解析をする必要があると考える。

5. 荻原

(平成20年度のみ)

全ゲノムSNP解析アレイと全ゲノム関連解析アルゴリズムの進歩により、日本人における薬剤性肺障害の発生機序に関する遺伝的研究が施行可能となりつつある。本研究は、その土台を形作るものである。今後鋭意サンプル収集に努めて行きたい。

E. 結 論

1. 久保

本研究で国内外での薬剤性肺炎の発生頻度に関し調査した、ゲフィチニブ、プレオマイシン、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、ゲフィチニブ、プレオマイシンおよびレフルノミドがわが国で間質性肺炎の発生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。

2. 吾妻

- 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。

3. 河野

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。

4. 太田

今回のサンプル解析数は少数であったが、薬剤性肺障害発症者とHLAや薬物代謝酵素(CYP2C19)の遺伝子多型とに相関が見られた。今後更に解析結果の信憑性を高めるためにもサンプルを増やす必要がある。また、薬剤性肺障害に関与する遺伝子と機能異常を推測するために、肺組織検体を用いたマイクロアレイ解析、トランスクリプトーム解析が必要である。

5. 荻原

(平成20年度のみ)

本研究は今年度より開始した研究であるが、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に順調に検体収集ネットワークが形成されつつある。今後さらに参加、賛同施設を増やし、100例以上を目標に検体収集、解析を行いたい。

F. 研究発表

1. 論文発表

(久保)

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.

河野修典, 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ゲフィチニブ再投与例の臨床的検討. *肺癌* 47: 689-694, 2007.

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.

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) (5) -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.

Droma Y, Ota M, Hanaoka M, Katsuyama Y, Basnyat B, Neupane P, Ariyal A, Pandit A, Shama D, Ito M, Kubo K. Two hypoxia sensor genes and their association with symptoms of acute mountain sickness in Sherpas. *Aviat Space Environ Med.* 79: 1056-1060, 2008.

Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, Arjyal A, Neupane P, Pandit A, Sharma D, Ito M, Miwa N, Katsuyama Y, Ota M, Kubo K. Adaptation to high altitude in sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene. *Wilderness Environ Med.* 19:22-29, 2008.

Hanaoka M, Yu X, Urushihata K, Ota M, Fujimoto K, Kubo K. Leptin and Leptin Receptor Gene

Polymorphisms in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest.* 133:79-85, 2008.

Hanaoka M, Droma Y, Ota M, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K. Polymorphisms of human vascular endothelial growth factor gene in high-altitude pulmonary oedema susceptible subjects. *Respirology* 14:46-52, 2009.

(吾妻)

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, Fukuoka M, Nakata K, Ichinose Y, Tsuboi M, Yokota S, Nakagawa K, Suga M; Japan Thoracic Radiology Group, Jiang H, Itoh Y, Armour A, Watkins C, Higenbottam T, Nyberg F. Interstitial lung disease in Japanese lung cancer patients - A cohort and nested case-control study. *Am J Respir Crit Care Med* 177: 1299-1330, 2008

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.

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

(河野)

1) 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* 67: 11601-11611, 2007.
- 2) 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.
 - 3) 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.
 - 4) 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.
 - 5) 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. Dickkopf-1 as a novel serologic and prognostic biomarker for lung and esophageal carcinomas. *Cancer Res* 67: 2517-25, 2007.
 - 6) 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.
 - 7) 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.
 - 8) 河野修典, 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る. *日本内科学会雑誌* 96: 1168-86, 2007.
 - 9) 石川暢久, 河野修典. 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.
 - 10) 石川暢久, 河野修典. 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.
 - 11) 石川暢久, 河野修典. 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.
 - 12) 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 of monitoring the circulating Krebs von den Lungen-6 levels to predict the clinical outcome of patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Int J Cancer* 122: 2612-2620, 2008.
 - 13) Nakashima T, Yokoyama A, Onari Y, Shoda H, Haruta Y, Hattori N, Naka T, Kohno N. Suppressor of cytokine signaling 1 inhibits pulmonary inflammation and fibrosis. *J Allergy Clin Immunol* 121: 1269-76, 2008.
 - 14) Nakashima T, Yokoyama A, Ohnishi H, Hamada H, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Tanigawa K, Kohno N. Circulating KL-6/

MUC1 as an independent predictor for disseminated intravascular coagulation in acute respiratory distress syndrome. *J Intern Med* 263:432-9, 2008.

- 15) 石川暢久, 河野修興. 間質性肺炎のマーカー・KL-6. *日本胸部臨床* 67: S26-30, 2008
- 16) 服部登, 河野修興. 間質性肺炎の血清マーカー. *呼吸器科*: 297-302, 2008
- 17) 服部登, 河野修興. バイオマーカーの有用性と問題点. *呼吸器科*14: 104-108, 2008.
- 18) 石川暢久, 河野修興. 薬剤性肺障害. *リウマチ科*40: 363-370, 2008.
- 19) 石川暢久, 河野修興. 腫瘍マーカーのバイオマーカーとしての臨床的意義. *医学のあゆみ「肺癌UPDATE」* 224: 1159-1163, 2008.
- 20) 服部登, 河野修興. BALの臨床応用. 「気管支肺胞洗浄「BAL」の手引き」. 日本呼吸器学会, びまん性肺疾患学術部会. 克誠堂出版, 東京, 5-7, 2008.

(太田)

- 1) 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) Droma Y, Ota M, Hanaoka M, Katsuyama Y, Basnyat B, Neupane P, Ariyal A, Pandit A, Shama D, Ito M, Kubo K. Two hypoxia sensor genes and their association with symptoms of acute mountain sickness in Sherpas. *Aviat Space Environ Med*. 79: 1056-1060, 2008.
- 3) 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 the Emphysema Phenotype of COPD in Japanese. *Intern Med*, 47:1387-9134, 2008.

- 4) Droma Y, Hanaoka M, Basnyat B, Ariyal A, Neupane P, Pandit A, Sharma D, Ito M, Miwa N, Katsuyama Y, Ota M, Kubo K. Adaptation to high altitude in sherpas: association with the insertion/deletion polymorphism in the Angiotensin-converting enzyme gene. *Wilderness Environ Med*. 19: 22-29, 2008.
- 5) Hanaoka M, Yu X, Urushihata K, Ota M, Fujimoto K, Kubo K. Leptin and Leptin Receptor Gene Polymorphisms in Obstructive Sleep Apnea Syndrome. *Chest*. 133:79-85, 2008.
- 6) Hanaoka M, Droma Y, Ota M, Ito M, Katsuyama Y, Kubo K. Polymorphisms of human vascular endothelial growth factor gene in high-altitude pulmonary oedema susceptible subjects. *Respirology* 14:46-52, 2009.

(萩原)

(平成20年度のみ)

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的アプローチ. 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, 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内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の関与. 2007年度日本登山医学会学術集会・第27回日本登山医学シンポジウム, 2007年6月2日~3日, 宮城

伊東理子, 花岡正幸, 小松佳道, 藤本圭作, 久保恵嗣, 太田正穂. 肺気腫の発症要因とTransforming growth factor beta1 遺伝子多型. 第47回日本呼吸器学会, 2007年5月10日~12日, 東京

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K, Katsuyama Y, Ota M. Association of Transforming Growth Factor- β 1 (TGFB1) Gene Polymorphisms with COPD and Emphysema. 2007 American Thoracic

Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, USA

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)

吾妻安良太. シンポジウム2: 抗癌剤, 抗リウマチ薬の薬剤性肺障害. 第28回日本臨床薬理学会学術集会(宇都宮, 藤村昭夫), 2007.11.28. 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) 田中惣之輔, 石川暢久, 吉岡宏治, 藤高一慶, 服部登, 河野修興. 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.
- 2) 吉岡宏治, 石川暢久, 田中惣之輔, 稲田順也, 藤高一慶, 服部登, 河野修興. 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.

- 3) 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. ゲフィチニブ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.
- 4) 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ゲフィチニブ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.
- 5) 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.
- 6) 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.
- 7) 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.
- 8) 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.
- 9) 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.
- 10) 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.
- 11) 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, 河野修興. プレオマイシン肺線維症モデルに対するアンブロキシソールの抑制効果. 第48回日本呼吸器学会総会, 2008年6月, 神戸市.
- 12) 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, 河野修興. 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.
- 13) 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, 河野修興. 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.
- 14) 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.

15) 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、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内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の関与。2007年度日本登山医学会学術集会・第27回日本登山医学シンポジウム、2007年6月2日～3日、宮城

伊東理子、花岡正幸、小松佳道、藤本主作、久保恵嗣、太田正穂、肺気腫の発症要因とTransforming growth factor beta1 遺伝子多型。第47回日本呼吸器学会、2007年5月10日～12日、東京

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K, Katsuyama Y, Ota M. Association of Transforming Growth Factor- β 1 (TGFB1) Gene Polymorphisms with COPD and Emphysema. 2007 American Thoracic Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, USA

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 Interna-

tional 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

分担総合研究報告

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

薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究
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

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

4

- 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。

A. 研究目的

本研究の目的は、薬剤性肺障害の発生頻度を、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、もし発生頻度に差があるとすれば、どのような薬剤か、特に発生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

B. 研究方法

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。

C. 研究結果

平成19年度、20年度にわたり資料が入手できた薬剤に関する薬剤(間質)性肺炎の発生頻度に関する国内外での比較は以下のようである。

【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)
- 3) 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
アストラゼネカ社社内報告(2006年9月4日)
アストラゼネカ社社内報告(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(ワイズ社内部資料)
- 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) エンブレ全例調査例(ワイズ社内部資料)
- 16) 田辺三菱社内資料

D. 考案

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 α 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。

E. 結 論

本研究で国内外での薬剤性肺炎の発生頻度に関し調査した、ゲフィチニブ、プレオマイシン、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、ゲフィチニブ、プレオマイシンおよびレフルノミドがわが国で間質性肺炎の発生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、発生機序が細胞障害性と認識されているゲフィチニブ、プレオマイシンでは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。新規抗リウマチ薬に関しては、レフルノミドがわが国で高頻度ではないかと推測されたが、

今後頻繁に使用される薬剤であり、さらに検討を有すると思われる。

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.

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.

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.

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、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内皮型一酸化窒素合成酵素遺伝子の関与. 2007年度日本登山医学会学術集会・第27回日本登山医学シンポジウム、2008年6月2日~3日、宮城

伊東理子、花岡正幸、小松佳道、藤本主作、久保恵嗣、太田正穂、肺気腫の発症要因と Transforming growth factor beta1 遺伝子多型. 第47回日本呼吸器学会、2007年5月10日~12日、東京

Ito M, Hanaoka M, Droma Y, Hatayama O, Fujimoto K, Kubo K, Katsuyama Y, Ota M. Association of Transforming Growth Factor- β 1 (TGFBI) Gene Polymorphisms with COPD and Emphysema. 2007 American Thoracic Society International Conference, May 18-23, 2007, San Francisco, USA

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

H. 知的所有権の取得状況

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 分担総合研究報告

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.

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。実際の間質性肺炎(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社コホートステディ)	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)
プレオマイシン	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 リウマトレックス	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

日本に到達した系C.D.Nを中心に				
集団	年代	流入時期	ホームランド	文明・文化
Q	BC3000- BC10000	後期旧石器時代	シベリア	北方系移動性狩猟採集文化 (巨石文化)
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 (磨石文化)
D2	BC6500-	新石器時代 (縄文時代前期)	華北	縄文文化 (漁撈・狩猟・定住・採集)
C1		新石器時代 (縄文時代中期)	?	縄文文化 (南方系移動性文化)?
N		新石器時代	?	?
O2b	BC1000- DC300	古銅器時代 (弥生時代)	長江流域	水稻農耕・職住人伝
O3		古銅器時代以降	黄河流域	黄河時代(縄文農耕)

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%とはほぼ全員が「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。