

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(北海道 study)

千葉 弘文 夏井坂元基 白鳥 正典 高橋 弘毅*

昨年度に引き続き平成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個人調査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、診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。このような背景から、北海道ではIPFの実態を正確に把握できる。昨年は、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、全国調査の約3.6倍存在することを報告した。今年度は各医療機関に予後調査票を送付し、結果の解析を行った。その結果、IPFの生存中央値は初診時から61ヶ月であった。またIPFの死亡原因として急性増悪が最も多く45%を占めた。予後因子としては、年齢の高い群、ばち状指を認める群、安静時PaO₂の低い群、%VCの低い群、%DLcoの低い群、BAL中好中球比の高い群で、いずれも予後が悪く、有意な差を認めた。

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

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuzaka, Masanori Shiratori 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 and a rigid judgment based on diagnostic criteria is performed in Hokkaido. From such a background, the actual state of IIPs can be understood precisely in Hokkaido. Last year, we reported that the prevalence of IIPs in Hokkaido was 11.8 per 100,000 and this value was a high value of 3.6 times of the past nationwide survey. This year, we mailed questionnaires about the survival to each hospital and analyzed the answer. As a result, the survival median of IPF was 61 months from the time of initial visit. In addition, acute exacerbation held most 45% as a death cause of IPF. Survival was related to age, clubbing, PaO₂ on rest, reduced lung volume, reduced diffusion capacity and elevated of neutrophils in BAL fluid.

はじめに

IIPsの疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。しかし、本邦には信頼性の高い統計報告がない。その理由として特定疾患の医療受給者は重症度Ⅲ度Ⅳ度が対象となっているため、重症度Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた全体の実態把握が困難なことがある。北海道はⅠ度Ⅱ度患者も医療需給対象者としており、その臨床調査個人票から真の実態把握が可能である。今回、我々は臨床調査個人票と各医療機関に協力をお願いした予後調査票の回答結果から主にIPFの生存割合、死亡原因、予後規定因子を解析した。

対象と方法

対象は、北海道において2003年から2007年に新規受理されたIIPs特定疾患医療受給者594名とした。2009年9月に各医療機関に各症例に対して予後調査票を北海道保健福祉部より郵送し、その回答と新規登録時の臨床調査個人票の記載事項を照合し解析した。個人情報取り扱いについては、解析者は匿名化された情報のみを用いることとし、研究計画については札幌医科大学倫理委員会での承認を得ている。

解析内容

1. 有病率

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。

2. 生存割合、死亡原因

予後調査票の結果から初診時からと申請時(診断時)からの生存割合を解析した。さらに、死亡者については死亡原因についても解析した。

3. 予後規定因子

性差、年齢差、喫煙歴、ばち状指、重症度、安静時PaO₂、%肺活量、%DLco、抗核抗体、SP-A、SP-D、KL-6、BAL中リンパ球比、BAL中好中球比の項目において、カプランマイヤー生存曲線とLog Rank検定

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

を用いてそれぞれ予後への関与を検討した。

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期Ⅳ期)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期Ⅱ期の申請継続者数439人であった。Ⅰ期Ⅱ期の軽症者は、Ⅲ期Ⅳ期の重症者の約2倍存在していた。Ⅰ期からⅣ期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¹⁾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。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP 5.1%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)。

予後調査は、対象者594名全てに対し、申請元の97医療機関に予後調査票を郵送し、93.7%の回収率を得た。今回は患者数の大多数を占めるIPFについて解析を行った。

IPFの生存曲線から示される生存中央値は初診時、申請時を起点にするとそれぞれ約61ヶ月、45ヶ月であった(図1)。2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は220例であり、その死亡原因は急性増悪が最も多く45%を占めた。合併した肺癌による死亡も10%存在した(図2)。

予後規定因子の検討では、年齢の高い群、ばち状

表1. 新規登録例の病型内訳

総合臨床診断	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 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RB-ILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	1 (0.1%)
Unknown	6 (0.6%)	0 (0%)
Total	771 (100%)	594 (100%)

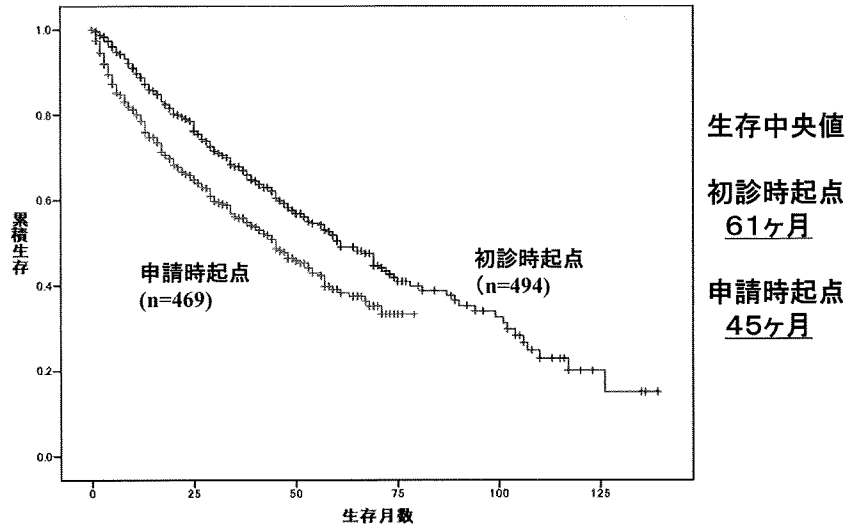


図1. IPF患者の生存曲線

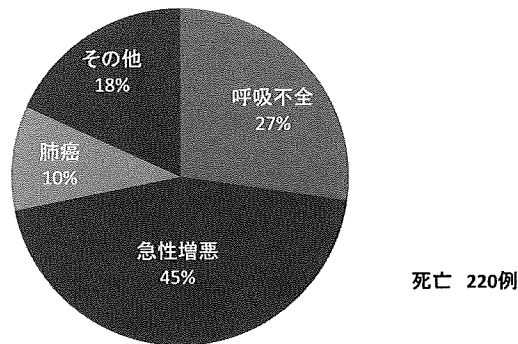


図2. IPFの死亡原因

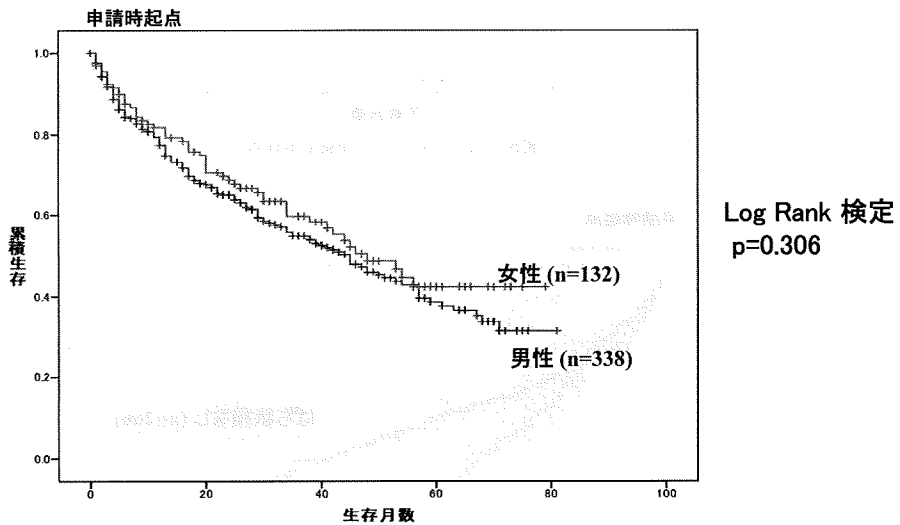


図3. IPF患者の生存曲線(性別)

指のある群, 重症度の高い群, 安静時PaO₂の低い群, %肺活量の低い群, % DLcoの低い群, BAL中好中球比の高い群において予後が悪く Log Rank検定で有意差を認めた(図4,6,7,8,9,10,16). 血清マーカーについては, カットオフ値の2倍を境界値に2群に

分けるとSP-Dが診断後早期の予後, KL-6が診断後後期(約2年経過後)の予後を反映する傾向がみられた(図13,14). 性差, 喫煙歴, 抗核抗体, SP-A, BAL中リンパ球比については有意差を認めなかった(図3,5,11,12,15).

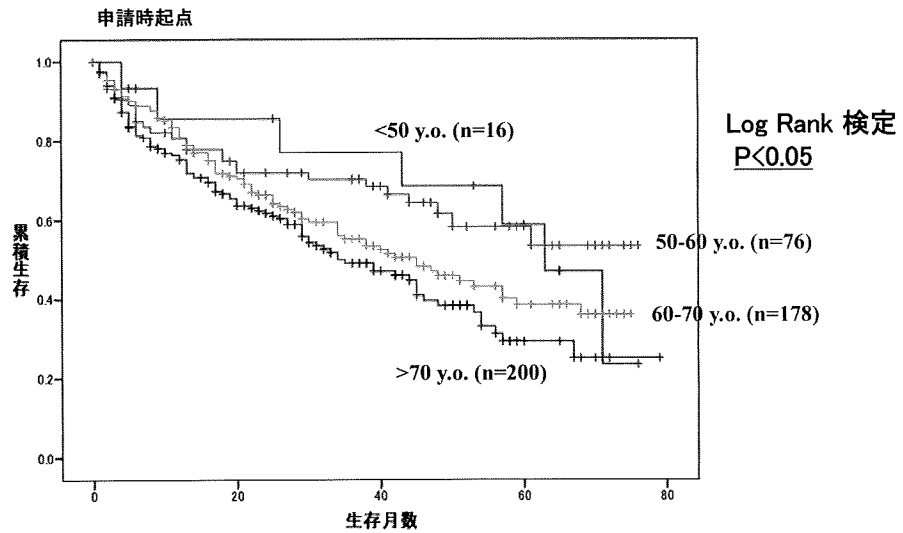


図4. IPF患者の生存曲線(年齢差)

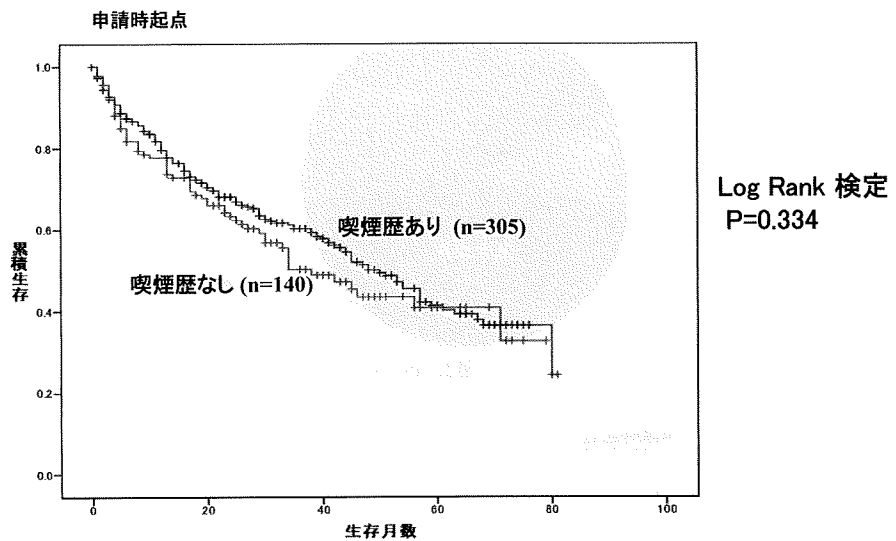


図5. IPF患者の生存曲線(喫煙歴)

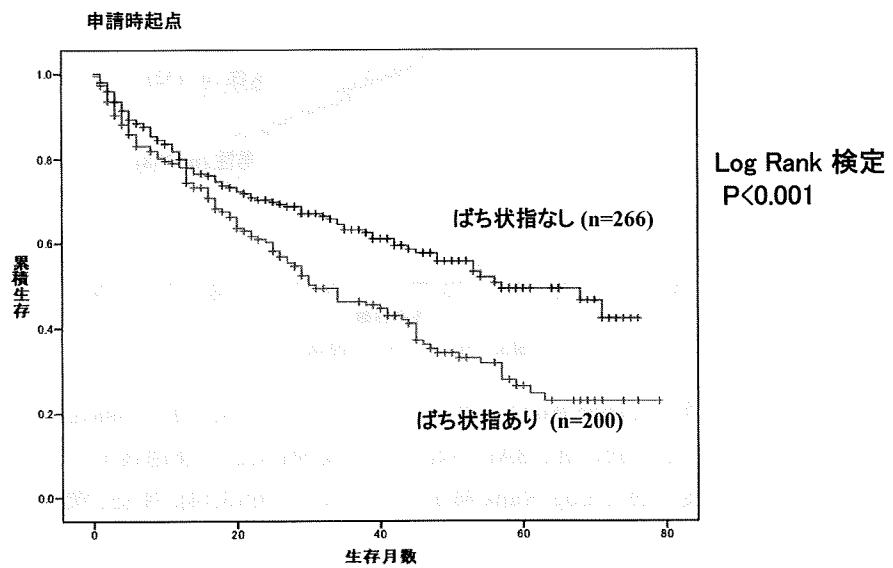


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

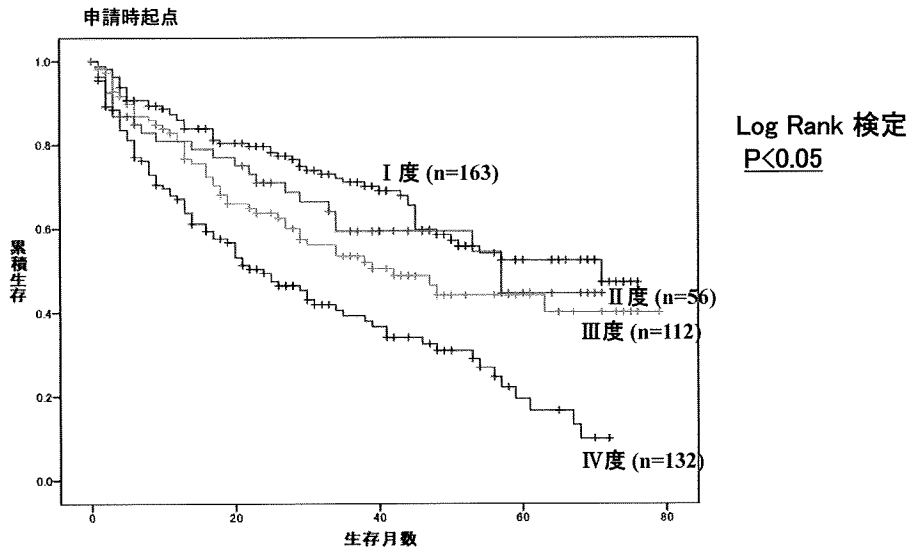


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

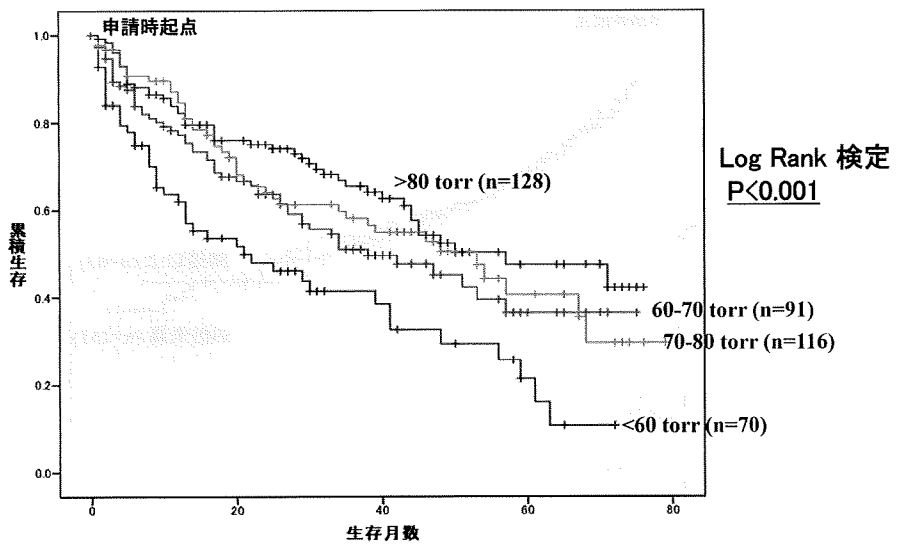


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO2)

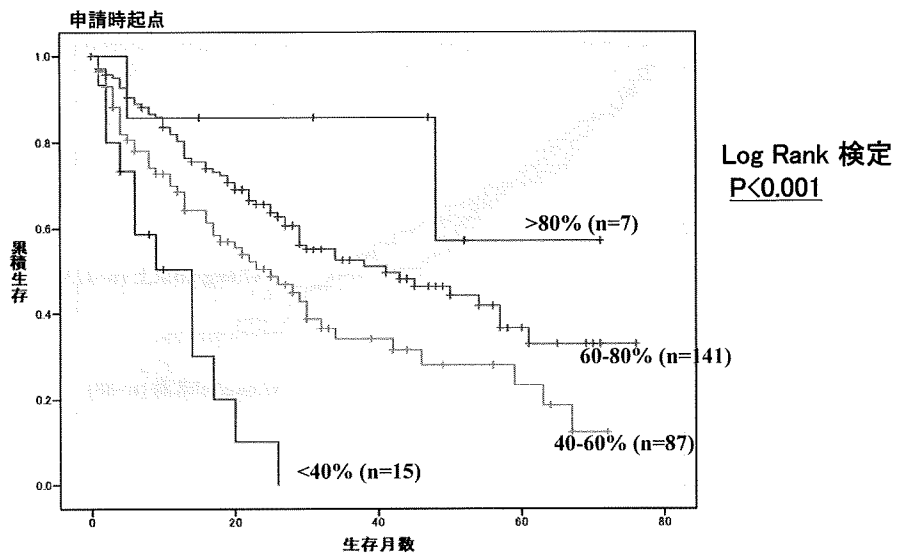


図9. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

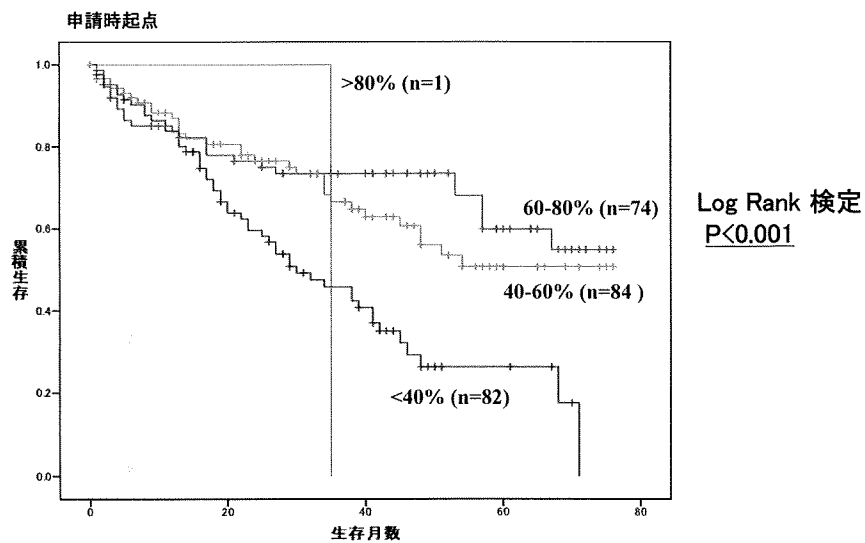


図10. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%DLco)

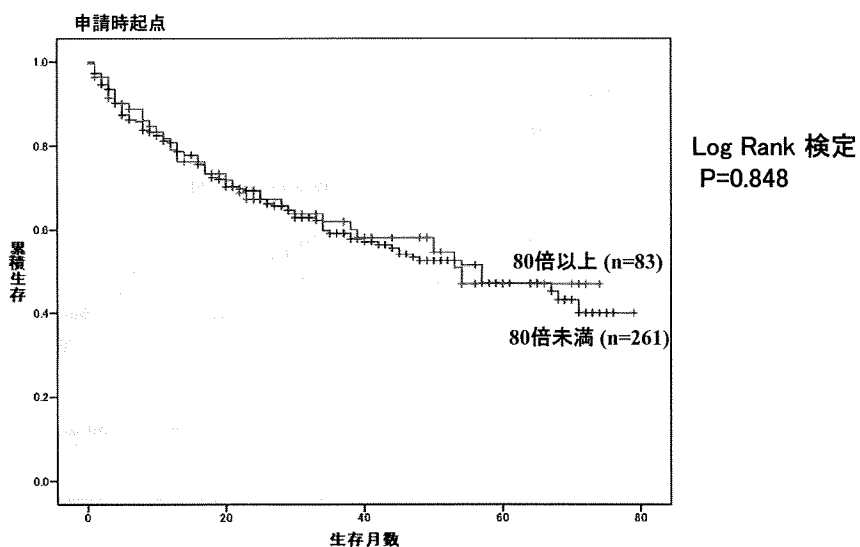


図11. IPF患者の生存曲線(抗核抗体)

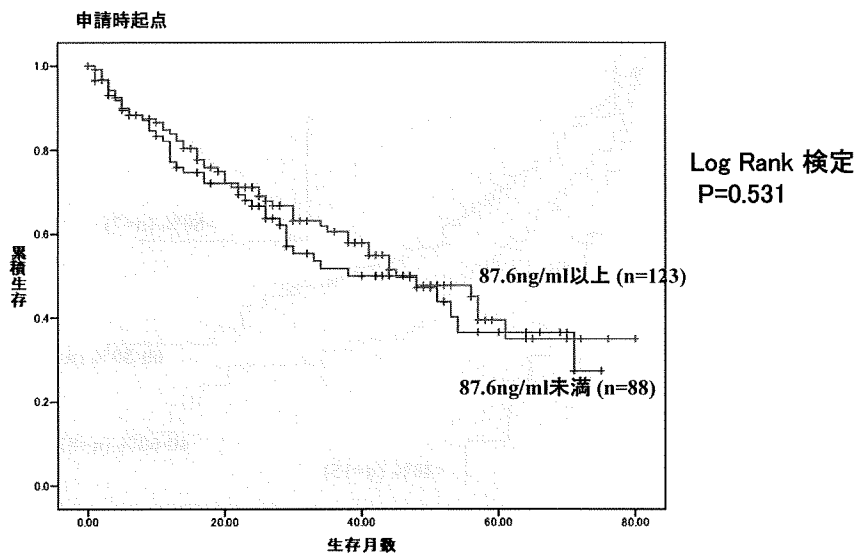


図12. IPF患者の生存曲線(SP-A)

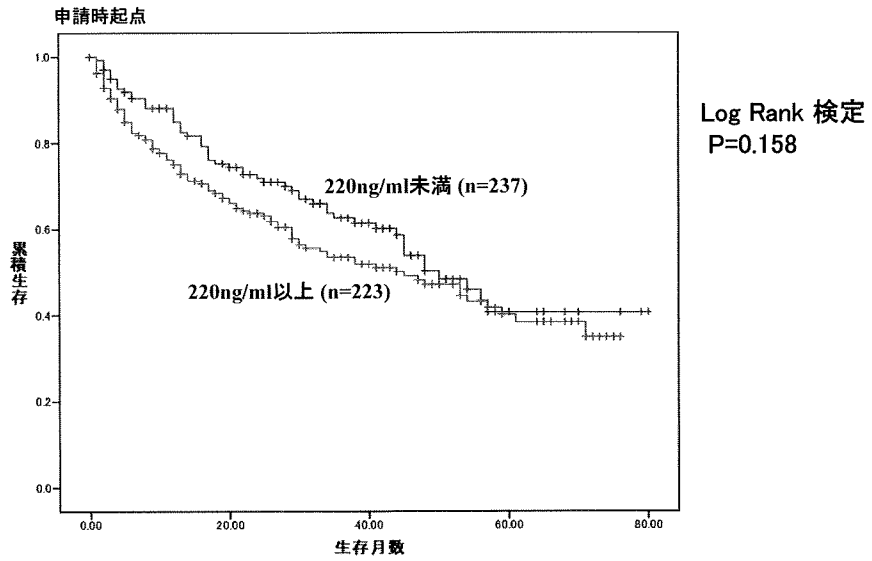


図13. IPF患者の生存曲線(SP-D)

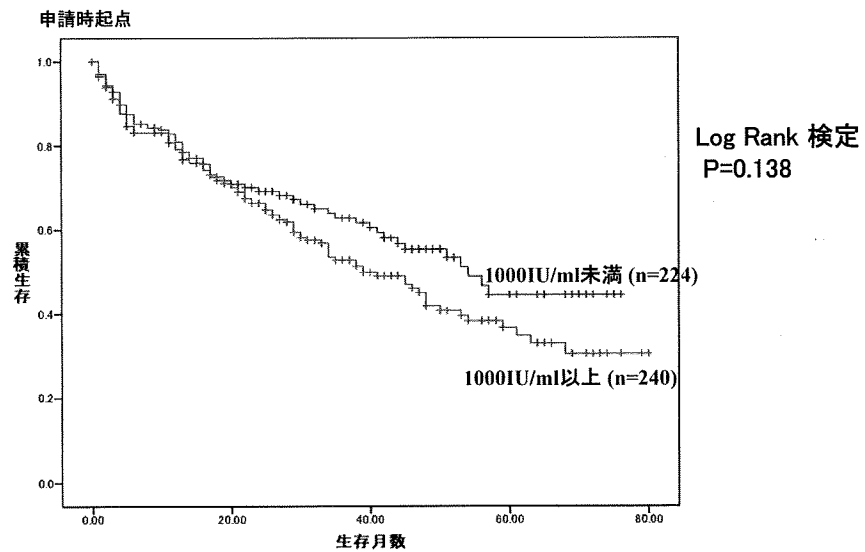


図14. IPF患者の生存曲線(SP-D)

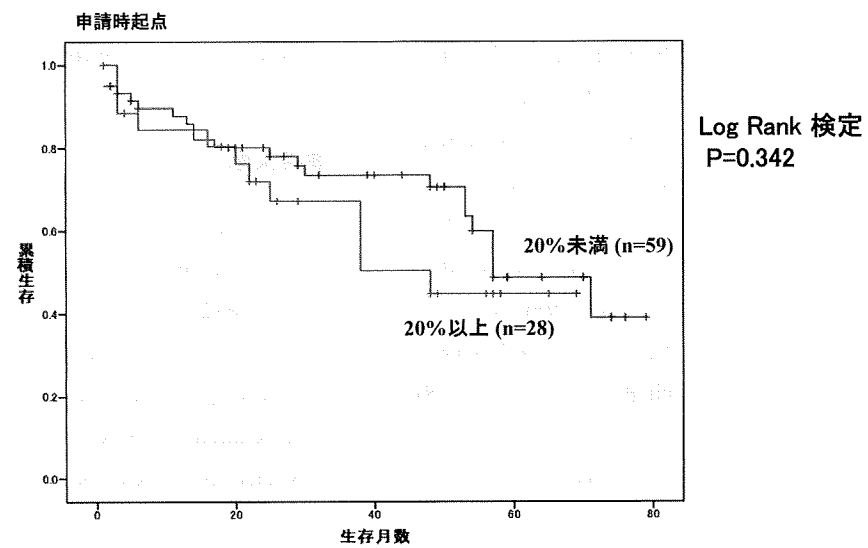


図15. IPF患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

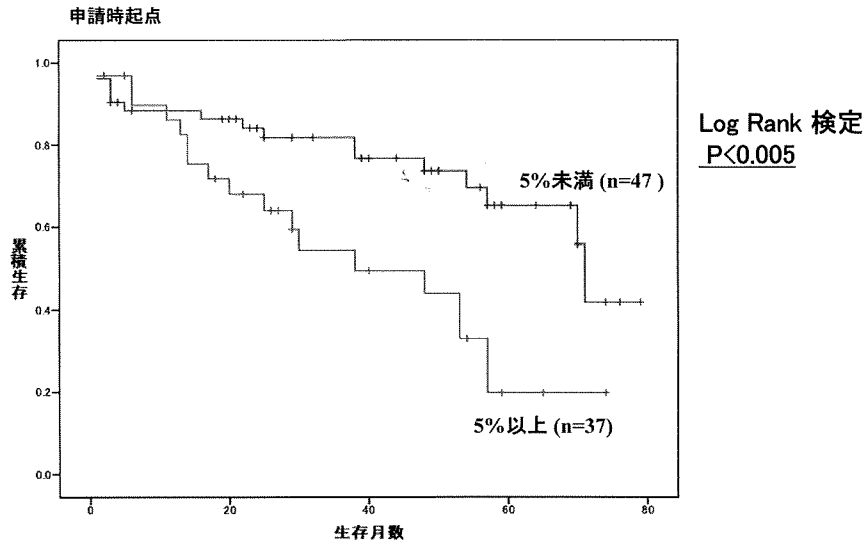


図16. IPF患者の生存曲線(BAL・好中球)

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。このような背景から、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、有病率についても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。

IPFの急性増悪は、1993年に本邦から近藤らが報告するも²⁾、世界的な認知までには暫くの時間を要した。今回対象となったIPF患者553名中、既に220名の死亡者があったが、実に45%と最も多い死亡原因が急性増悪であった。2007年にはAmerican Thoracic Societyより急性増悪に関するperspectiveが出された。今後、IPF死亡原因における急性増悪の占める割合に人種差はあるのか。今回の我々の数字と今後の欧米での疫学調査との比較が興味深い。

予後規定因子では、現行の重症度と予後の関連が認められた。年齢差と予後の関連については今後解析において正常群との調整を行い真の有意差を求める必要がある。他の疫学調査との比較では、米国から喫煙歴のない患者、血清SP-A値の上昇やBAL中の好中球比の高い患者の予後が悪いとの報告があ

る³⁾⁴⁾⁵⁾。今回の検討では、喫煙歴による予後の差は見られなかった。血清マーカーについては、SP-Aは予後に差がなく、むしろSP-DとKL-6でそれぞれ発症早期と発症後期で予後に有意ではないものの差が認められた。今後、SP-D・KL-6単独ではなく測定値の組み合わせで予後予測が可能となるかもしれない。

今回の報告は追跡期間の十分でない症例も含まれており、あくまでも中間報告である。今後さらに生存例の予後追跡を行い十分な統計解析を行う予定である。

謝 辞

札幌医科大学公衆衛生学講座森満先生には貴重なご意見をいただき感謝致します。

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. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.
- 2) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. Respir Med. 2006 Oct;100(10):1753-9.
- 3) Predicting survival in idiopathic pulmonary

fibrosis: scoring system and survival model. King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, Brown KR, Cherniack RM. Am J Respir Crit Care Med. 2001 Oct 1;164(7):1171-81.

4) Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr.

Chest. 2008 Jan;133(1):226-32.

5) Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. Chest. 2009 Jun;135(6):1557-63.

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**

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の自然経過や治療内容・効果などの臨床情報を全国から集積し、IIPs診療に関する実態把握を目的としたWEB登録が開始され5年が経過した。2010年1月までの新規登録症例は412例で、本年度の新規登録症例は62例であった。新規登録は2010年3月で終了予定である。今後は、追跡登録症例数が年を経るごとに減少傾向にあるため、死亡例を含めさらなる入力 of 徹底が重要であると考えられる。また、これまでに集積されたWEB登録症例の特徴として、1)全国19施設からの症例登録、2)特発性肺線維症(IPF)が72.8%を占め、かつ52.7%が重症度I・II度、3)非特異性間質性肺炎(NSIP)も78例登録、4)ピルフェニドンによる治療症例が40例,などがあげられ、種々の観点からのデータ解析を検討すべきであると思われる。

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

Five years have passed since the Web registration was started in 2005 for the purpose to learn about the actual conditions of idiopathic interstitial pneumonia patients (IIPs) by collecting clinical information on natural courses as well as therapeutic contents/efficacy in IIPs in our country. Four hundred twelve new patients were registered as of January 2010, while another 62 patients were newly registered in this year. New registration will be finished in March 2010. Follow-up cases will have a tendency to decrease thereafter over years, so that we consider it essential not to miss recording those cases including dead ones. Cases registered until today on the Web registration system are characterized by the following: 1) Nineteen facilities in the whole country participated in the case registration; 2) Idiopathic pulmonary fibrosis cases comprised 72.8% of the registered cases, 52.7% of which were in the severity degree of I or II; 3) There were 78 Non-specific interstitial pneumonia cases; and 4) Forty cases were being treated with pirfenidone. We think data should be analyzed from various standpoints.

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されていない。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、2005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、IIPs患者の全臨床経過をWEB登録する制度を完成させた⁴⁾。また、NAC吸入療法やピルフェニドンなどの新たな治療薬選択の可能性を考慮し、昨年3月からはこれらの薬剤についての詳細な入力項目を追加設定した。

2008年度の報告書⁵⁾では、317例の新規症例が登録され、今後もさらなる新規登録症例の蓄積、死亡例を含む追跡登録症例の入力徹底が重要であると報告している。

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1施設(合計19施設)で、新規登録症例は412例(2010年1月4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123例であったが、3年経過後の登録は23例のみで、4

表1 施設別登録症例数一覧

施設名	年度					総計
	2005	2006	2007	2008	2009	
01 東北大学病院	2	5	32			39
02 公立陶生病院	1	22	45	17	24	109
03 天理よろづ相談所病院		31	25			56
04 京都大学医学部附属病院				4	3	7
07 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		16	22
08 浜松医科大学		7	2	3	3	15
09 広島大学大学院医歯薬学総合研究科		4		5		9
10 札幌医科大学医学部		22	6			28
15 東京医科歯科大学		2		4	2	8
16 東京医科大学病院		6	15	4		25
17 獨協医科大学		1			3	4
20 徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部			10	5	3	18
22 名古屋大学医学部附属病院		1	6	3		10
23 自治医科大学				6	3	9
24 九州大学大学院医学研究院		4			2	6
27 福島県立医科大学			14	6		20
28 日本医科大学付属病院			1			1
29 鹿児島大学大学院医歯学総合研究科		19	4			23
32 JR東京総合病院					3	3
総計	4	127	162	57	62	412

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

表2 追跡登録症例数の推移

	登録時	登録後1年目	登録後2年目	登録後3年目
例数	412	123	57	23

表3 総合診断別登録数

疾患	IPF		NSIP		その他		(未入力)		計	
	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数	%
エントリー数	300	72.8%	78	18.9%	14	3.4%	20	4.9%	412	100.0%

※その他内訳: COP 9例, AIP 1例, DIP 4例。

表4 患者背景

調査項目		IPF 300例		NSIP 78例		その他 14例		(未入力) 20例		計 412例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
性別	男	235	78.3%	35	44.9%	9	64.3%	15	75.0%	294
	女	65	21.7%	43	55.1%	5	35.7%	5	25.0%	118
年齢	<60	60	20.0%	29	37.2%	7	50.0%	7	35.0%	103
	61 - 65	61	20.3%	20	25.6%	3	21.4%	5	25.0%	89
	66 - 70	65	21.7%	16	20.5%	1	7.1%	4	20.0%	86
	71 - 75	73	24.3%	9	11.5%	1	7.1%	3	15.0%	86
	76 -	39	13.0%	4	5.1%	2	14.3%	1	5.0%	46
	(未入力)	2	0.7%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	2
発症年齢	50歳以上	279	93.0%	62	79.5%	12	85.7%	17	85.0%	370
	50歳以下	16	5.3%	14	17.9%	2	14.3%	2	10.0%	34
	(未入力)	5	1.7%	2	2.6%	0	0.0%	1	5.0%	8
家族歴	あり	24	8.0%	3	3.8%	2	14.3%	2	10.0%	31
	なし	248	82.7%	74	94.9%	12	85.7%	16	80.0%	350
	不明	25	8.3%	1	1.3%	0	0.0%	0	0.0%	26
	(未入力)	3	1.0%	0	0.0%	0	0.0%	2	10.0%	5
喫煙歴	現喫煙者	51	17.0%	5	6.4%	1	7.1%	3	15.0%	60
	非喫煙者	74	24.7%	43	55.1%	5	35.7%	6	30.0%	128
	元喫煙者	168	56.0%	30	38.5%	8	57.1%	5	25.0%	211
	(未入力)	7	2.3%	0	0.0%	0	0.0%	6	30.0%	13
合併症	COPD	13	4.3%	0	0.0%	1	7.1%	0	0.0%	14
	糖尿病	30	10.0%	2	2.6%	1	7.1%	3	15.0%	36
	肺癌	9	3.0%	3	3.8%	0	0.0%	0	0.0%	12
	なし	180	60.0%	61	78.2%	12	85.7%	11	55.0%	264
	その他	48	16.0%	9	11.5%	0	0.0%	3	15.0%	60
	(未入力)	20	6.7%	3	3.8%	0	0.0%	3	15.0%	26
重症度	I度	123	41.0%	29	37.2%	5	35.7%	4	20.0%	161
	II度	35	11.7%	14	17.9%	3	21.4%	3	15.0%	55
	III度	64	21.3%	22	28.2%	3	21.4%	1	5.0%	90
	VI度	51	17.0%	10	12.8%	0	0.0%	0	0.0%	61
	(未入力)	27	9.0%	3	3.8%	3	21.4%	12	60.0%	45

年経過後の登録例はなかった。

2. 診断名別内訳

新規登録された412例の総合診断別による内訳を表3に示す。IPFが最も多く72.8%を占めた。2009年度の1年間には新たに62例(IPF 53例, 非特異性

間質性肺炎(NSIP) 3例, その他 1例, 未入力5例)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 300例では,

表5 治療内容

治療歴	診断名	IPF 300例		NSIP 78例		その他 14例		(未入力) 20例		計 412例
		例数	%	例数	%	例数	%	例数	%	例数
ステロイド治療	あり	71	23.7%	59	75.6%	13	92.9%	2	10.0%	145
	なし	209	69.7%	16	20.5%	1	7.1%	2	10.0%	228
	(未入力)	20	6.7%	3	3.8%	0	0.0%	16	80.0%	39
パルス治療	あり	32	10.7%	27	34.6%	6	42.9%	2	10.0%	67
	なし	225	75.0%	46	59.0%	8	57.1%	2	10.0%	281
	(未入力)	43	14.3%	5	6.4%	0	0.0%	16	80.0%	64
免疫抑制剤による治療	あり	62	20.7%	39	50.0%	2	14.3%	2	10.0%	105
	なし	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	0
	(未入力)	238	79.3%	39	50.0%	12	85.7%	18	90.0%	307
その他の薬剤の処方	あり	59	19.7%	6	7.7%	1	7.1%	0	0.0%	66
	なし	223	74.3%	66	84.6%	11	78.6%	3	15.0%	303
	(未入力)	18	6.0%	6	7.7%	2	14.3%	17	85.0%	43
在宅酸素療法	あり	60	20.0%	8	10.3%	1	7.1%	1	5.0%	70
	なし	230	76.7%	66	84.6%	12	85.7%	3	15.0%	311
	(未入力)	10	3.3%	4	5.1%	1	7.1%	16	80.0%	31
NACによる治療	あり	6	2.0%	0	0.0%	0	0.0%	0	0.0%	6
	なし	52	17.3%	5	6.4%	1	7.1%	1	5.0%	59
	(未入力)	242	80.7%	73	93.6%	13	92.9%	19	95.0%	347
Pirfenidoneによる治療	あり	40	13.3%	1	1.3%	0	0.0%	1	5.0%	42
	なし	20	6.7%	5	6.4%	1	7.1%	1	5.0%	27
	(未入力)	240	80.0%	72	92.3%	13	92.9%	18	90.0%	343

78.3%が男性で、年齢は60歳以上が約80%を占めた。IPFの発症年齢が50歳以下であったものが5.3%、家族歴を有するものが8.0%含まれていた。また、合併症なしは60.0%で、合併症としては糖尿病10%、COPD 4.3%、肺癌3%であった。重症度は、I度が最も多かったが、IV度も17.0%含まれていた。一方、NSIP 78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37.2%を占めた。合併症なしは78.2%であり、COPD合併の登録はなかったが、肺癌は3例(3.8%)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度も12.8%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、NAC吸入、ピルフェニドン、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23.7%、NSIPの75.6%で行われていた。ま

た免疫抑制薬は、IPFの20.7%、NSIPの50.0%で用いられていた。在宅酸素療法はIPFの20.0%、NSIPの10.3%で導入されていた。NAC吸入療法はIPFの2%(6人)のみで行われており、ピルフェニドンはIPFの13.3%(40人)、NSIPの1.3%(1人)で使用されており、2009年度登録分に限ればNACおよびピルフェニドンはそれぞれIPFの8%(4人)、74%(39人)で使用されていた。

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

本年度でWEB登録開始後5年が経過するため、当初の計画では新規登録は2010年3月で終了予定である。今年度1月までの新規登録症例は412例であり、3月までに500例を目標に新規登録症例の蓄積に向け、参加施設への登録推進の協力依頼・情報提示が重要であると思われる。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る。

2. 集積されたデータの解析

これまでに集積されたWEB登録症例の特徴として、1)全国19施設からの症例登録、2)IPFが300例(72.8%)を占め、かつ52.7%が重症度I・II度、3)NSIPも78例登録、4)ピルフェニドンによる治療症例が40例、などがあげられる。今後の追跡症例の登録徹底により、これらの特徴を生かした種々の観点からのデータ解析を検討すべきであると思われる。

<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) 坂東政司, 杉山幸比古: 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. 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20年度研究報告書. 47-51, 2009.

I. 重点項目

(2) 急性増悪の解明 (遺伝子の解析)

薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪に関する 遺伝学的研究

萩原 弘一*

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関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。(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、(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こり、高い致死率を示すと推定されることが典型例である。薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に関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関与する遺伝因子を1つ想定すると、民族差を説明しやすい。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関与しているという「common disease-common variant-common origin仮説」がある。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、という作業仮説にて研究を行っている。

サンプル採集は、薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪が疑われる呼吸器疾患患者より、末梢血リンパ球を採取、DNAを分離するとともに、EBウイルスを感染させてB細胞を不死化し、再度のDNA調整に備えている。2010年1月現在での収集症例数はIIPs + IPF急性増悪 69症例、薬剤性肺障害 59症例、うちイレッサ+タルセバ 18症例である。

まず少数例から行なえる候補遺伝子解析を行った。AKT1, BAD, BCL2, BCL2L1, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PDPK1の全exonを2名のイレッサ肺障害患者で検索したが、遺伝子異常は認められなかった。

次に、薬剤性肺障害6名の患者のうち、4名以上で欠失している可能性がある部位を検出した。これらの領域に遺伝子が存在するか否かは、今後検討して行くべき課題である。

今後サンプル収集を継続し、全ゲノムハプロタイプ解析による包括的解析を行う予定である。

Investigation of the genetic factor(s) that involves in the drug-induced interstitial lung disease and acute exacerbation of the idiopathic pulmonary fibrosis

Drug-induced interstitial lung disease and acute exacerbation of the idiopathic pulmonary fibrosis are serious diseases that are often lethal, and are frequently observed in Japan. Because of an apparent ethnic difference, the involvement of genetic factors are suggested. In order to identify the genetic factor, we are now conducting sample collection and genetic analyses using a variety of method. Firstly, we postulated that the genes just downstream of the EGFR may be the factors. We thus screened the exons in a total of 10 genes located in the EGFR signal transduction pathway and found not mutations in them. Secondly, we postulated that chromosomal deletion may be involved in the disease. We thus screened the chromosomal locations that are frequently deleted using samples from 6 patients with drug-induced interstitial pneumonia. The genes located in these regions will be further investigated. Lastly, we are aiming to perform homozygosity haplotype analysis using more than 100 patients, when the samples of this number become available.

1. 目的

研究の目的と作業仮説

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関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こり、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。

世界に民族差が明確な疾患は多数ある。その一例を図 1 に示す。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関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関与する遺伝因子を 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。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関与しているという「common

表 1 薬剤性肺障害発症頻度の国際比較 (Azuma and Kudoh JMAJ 50:1-7, 2007 および 中外製薬データ)

	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 372 名)
レフルノミド	1.81%(3,867)	0.017%(861,860)
ブレオマイシン	0.66%(3,772)	0.01%(295,800)



図 1 民族差のある呼吸器関連疾患

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

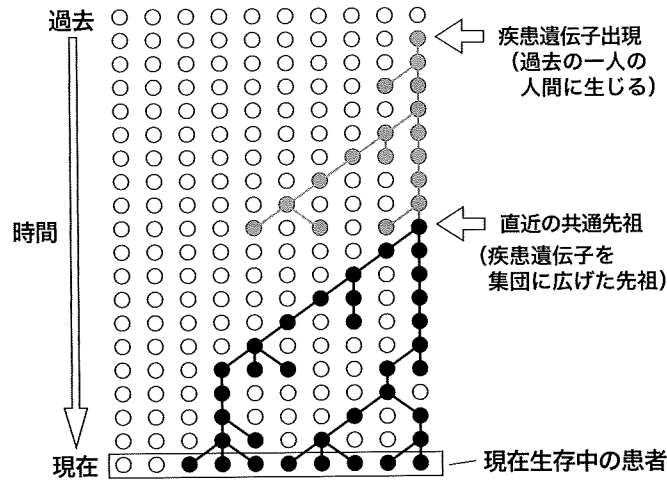


図2 common disease-common variant-common origin 仮説

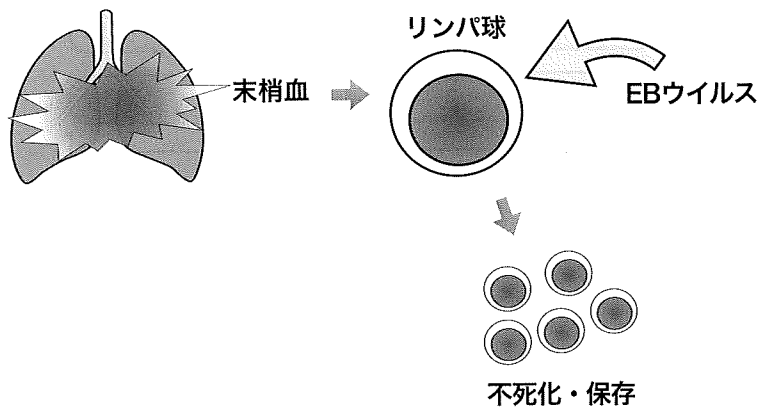


図3 サンプル収集とその手順

disease-common variant-common origin 仮説」がある (図2)。呼吸器では $\alpha 1$ 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ことが分かって来た。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関与する遺伝子(Hoffman et al. Nat Genet 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に関与する異常ニコチン受容体遺伝子(Thorgeirsson et al. Nature 452:638, 2008)」が見つかっている。

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、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。

2. 方法と結果

a. サンプル採集

薬剤性肺障害および特発性肺線維症急性増悪が疑われる呼吸器疾患患者より、末梢血リンパ球を採取、DNAを分離するとともに、EBウイルスを感染させてB細胞を不死化し、再度のDNA調整に備える(図3)。

2010年1月現在での収集症例数

IIPs + IPF 急性増悪 69 症例

薬剤性肺障害 59 症例 うちイレッサ+タルセ

疾患遺伝子頻度と検出手法

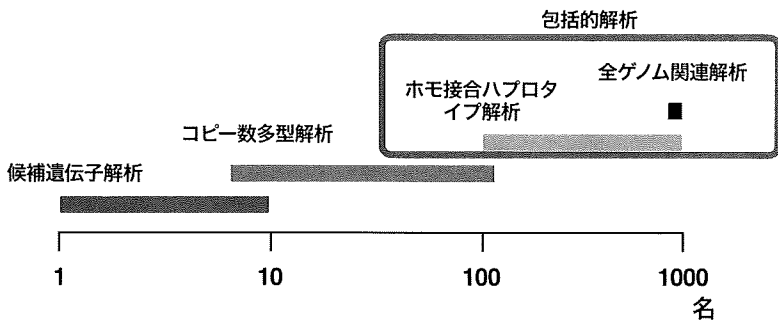


図4 症例数と利用可能な解析手法

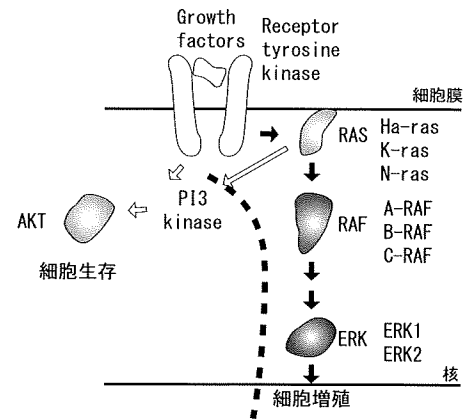


図5 EGFR 付近のシグナル伝達経路

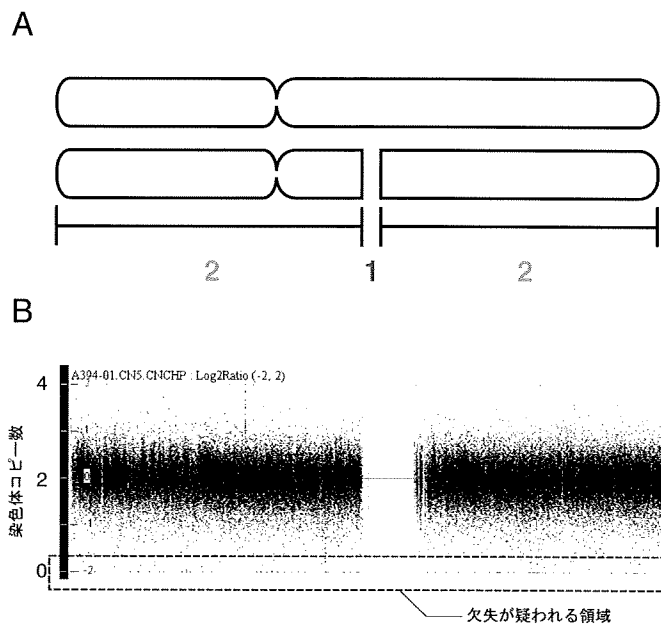


図6 染色体コピー数の検出と欠失 A.コピー数は染色体各部位で異なっている可能性がある. B. 染色体コピー数検出の実際のデータ

バ 18 症例

これらの症例に対し、順次 SNP6.0 Array による全ゲノム SNP 解析を行なう

b. 症例数と解析可能な手法

包括的な検索を行うためには100例以上の症例が必要となる(図4)が、現時点ではまだそれだけの症例数に達していない。よって、本研究では少数例から可能な候補遺伝子検索とコピー数検索から研究を開始している。

c. 候補遺伝子解析

イレッサ、タルセバはEGFRの阻害剤であり、こ

れらの薬剤により高率に薬剤性肺障害が起こることより、EGFR 付近に薬剤性肺障害発生に関わる遺伝子が存在する可能性がある。我々は、まずEGFR 付近の分子の検索から開始することにした(図5)。

AKT1, BAD, BCL2, BCL2L1, PIK3CA, PIK3CB, PIK3R1, PIK3R2, PIK3R3, PDPK1 の全 exon を2名のイレッサ肺障害患者で検索したが、遺伝子異常は認められなかった。

d. コピー数多型解析

人の染色体のコピー数には染色体の部位により多型が存在する。全ゲノムで染色体コピー数を見てみると、染色体の一部が欠失している場合がある(図6)。

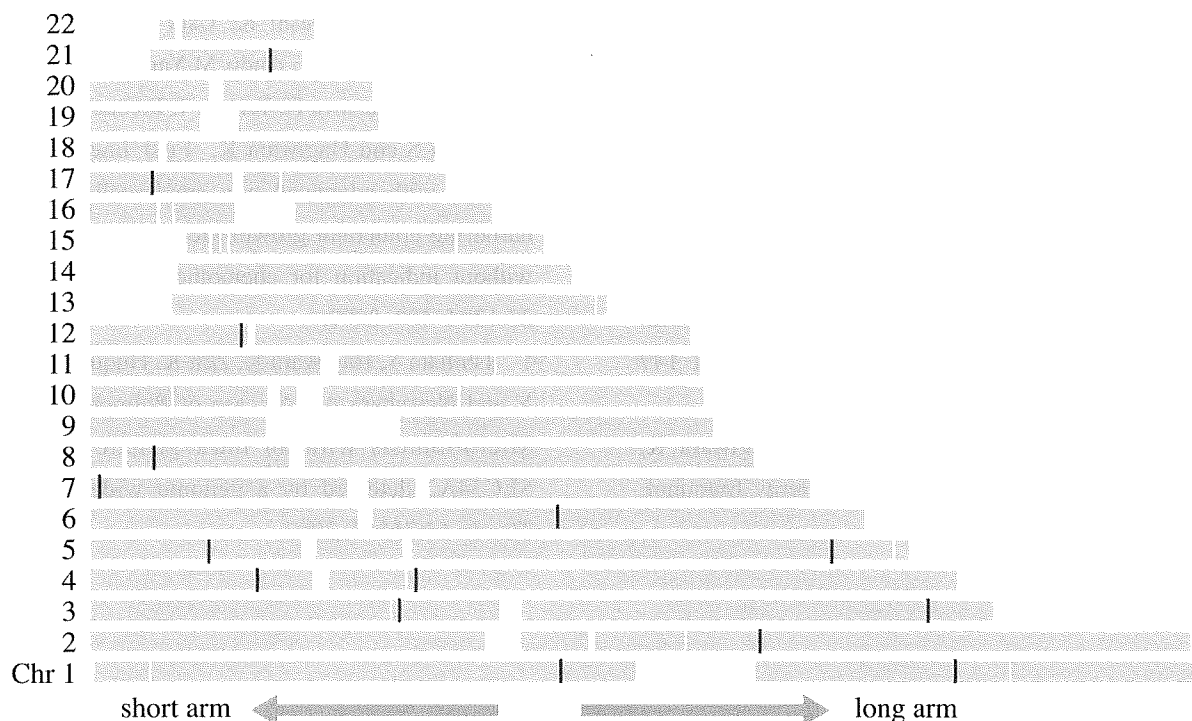


図7 薬剤性肺障害患者で欠失している可能性が高い領域の検出

このような欠失が薬剤性肺障害、特発性肺線維症急性増悪患者に存在するか否かは検索する必要のある事項である。

薬剤性肺障害6名の患者のうち、4名以上で欠失している可能性がある部位を検出した(図7)。これらの領域に遺伝子が存在するか否かは、今後検討して行くべき課題である。

e. 包括的解析

症例数が揃い次第、ホモ接合ハプロタイプ法を用いた包括的解析を行なう予定である。

3. 考 察

薬剤性肺障害、特発性肺線維症急性増悪は、日本人に高率に認められ、日本で解決しなければならない問題である。コピー数解析を行うとともに、今後患者サンプルの収集を包括的解析に向けて進めて行く予定である。

4. 文 献

1) Huqun, Shun-ichiro Fukuyama, Hiroyuki Morino

et al. The prediction of the autozygous segments from SNP genotyping data and its application to homozygosity mapping. In preparation.

2) Hagiwara K. A genome-wide association study algorithm based on homozygosity haplotype (HH-GWAS). Submitted.

3) Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Watanabe Y, Takumi T, Suzuki H, Komure O, Kawata A, Hirai T, Kato T, Kusaka H, Hirano A, Hagiwara K, Kaji R and Kawakami H. OPTN mutations in individuals with sporadic and familial amyotrophic lateral sclerosis. Nature in press

4) Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, Okinaga S, Nagashima M, Oizumi S, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. Int J Cancer in press

5) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T,