

図1. IPF患者の生存曲線

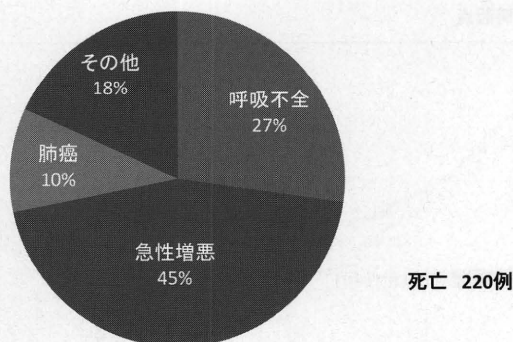


図2. IPFの死亡原因

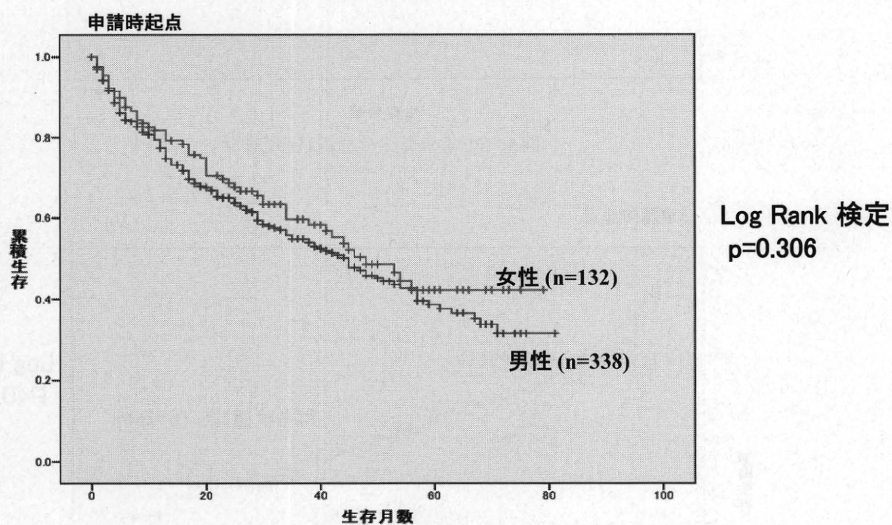


図3. IPF患者の生存曲線(性別)

指のある群, 重症度の高い群, 安静時PaO<sub>2</sub>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).

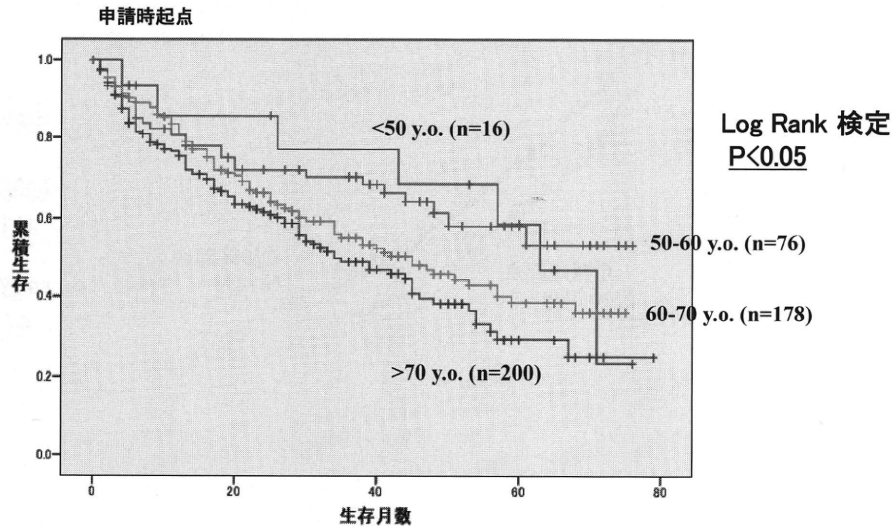


図4. IPF患者の生存曲線(年齢差)

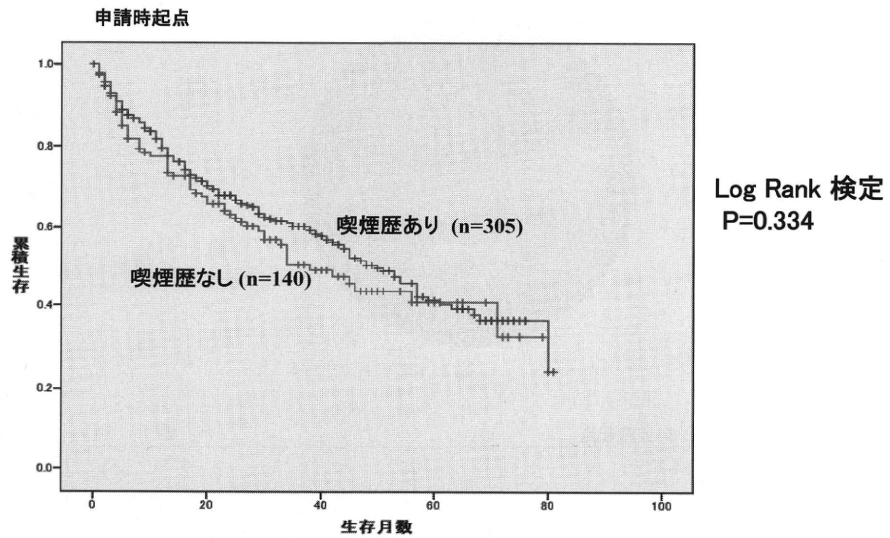


図5. IPF患者の生存曲線(喫煙歴)

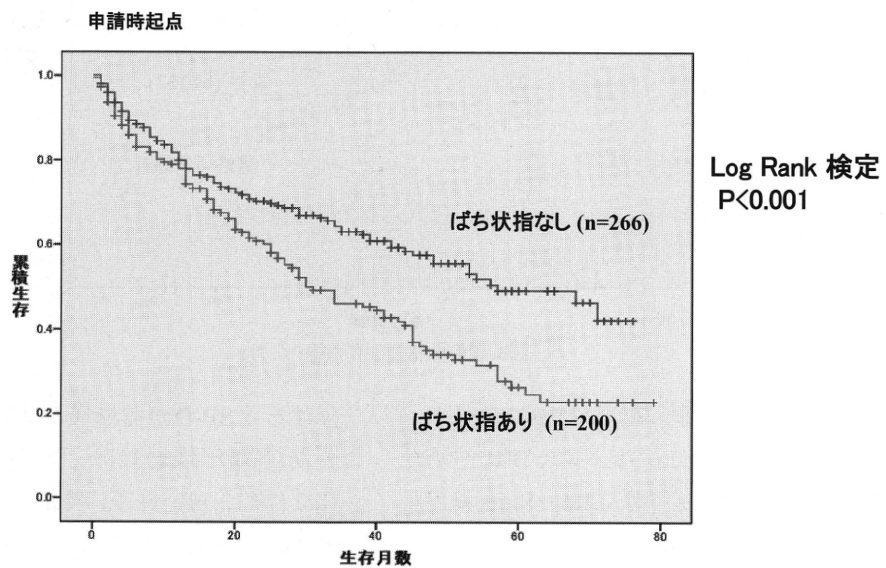


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

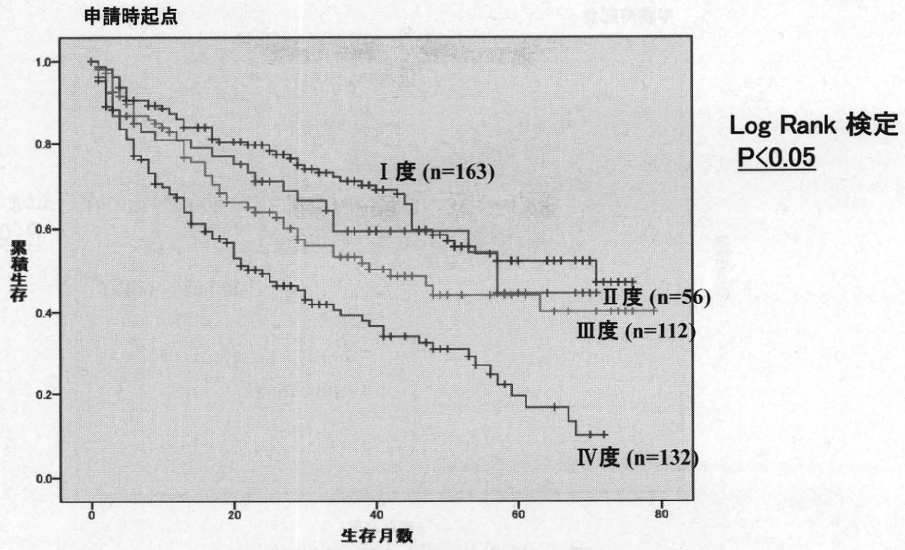


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

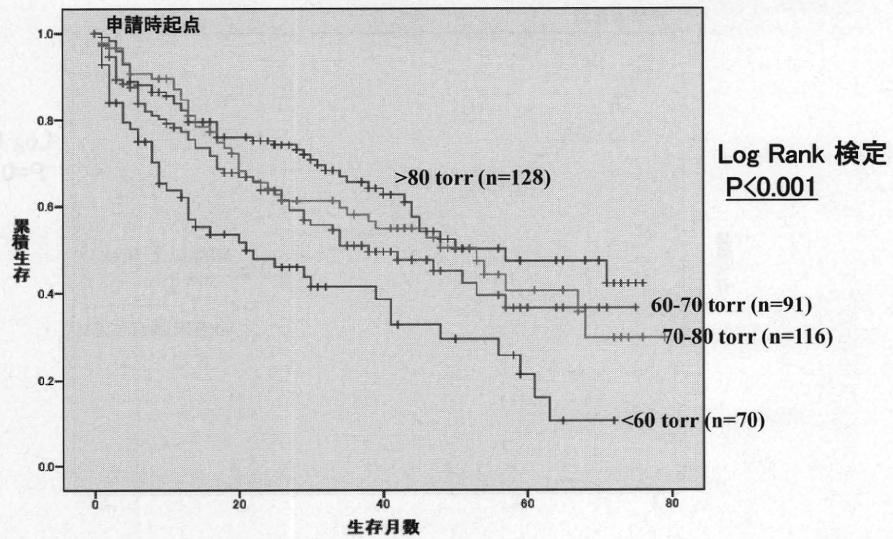


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO2)

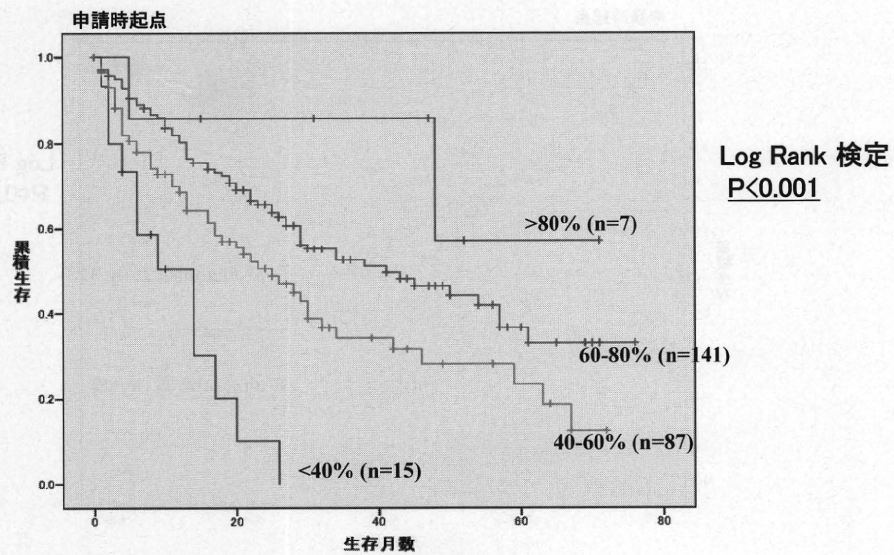


図9. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

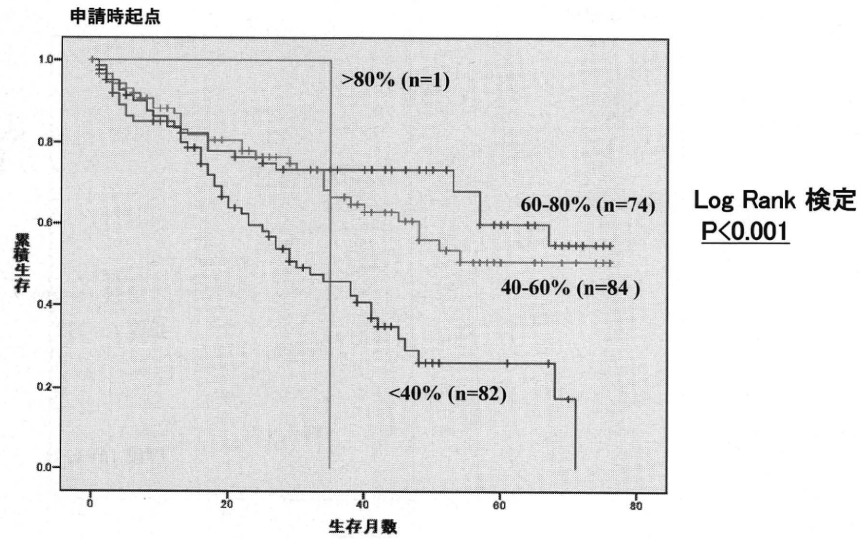


図10. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%DLco)

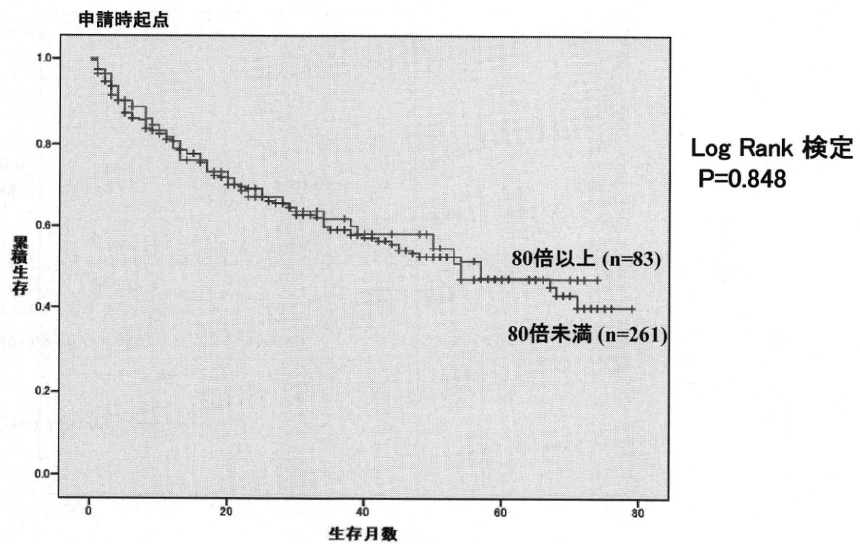


図11. IPF患者の生存曲線(抗核抗体)

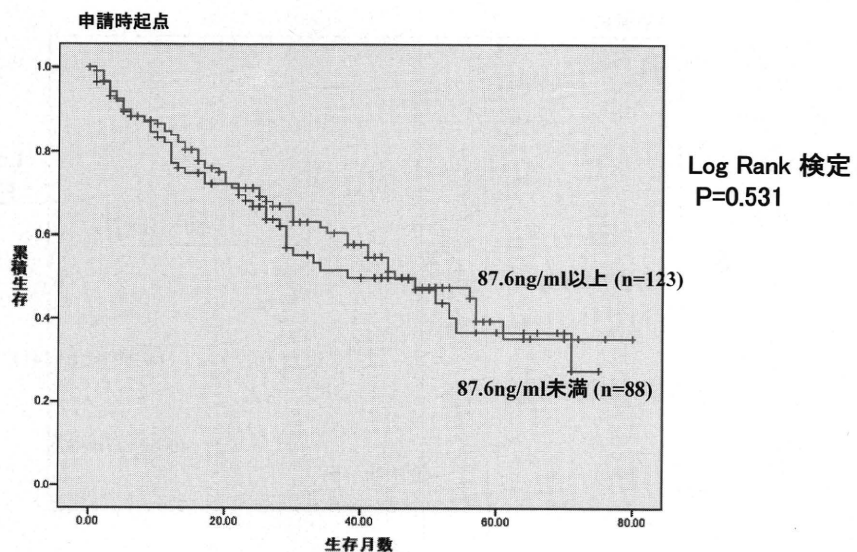


図12. IPF患者の生存曲線(SP-A)

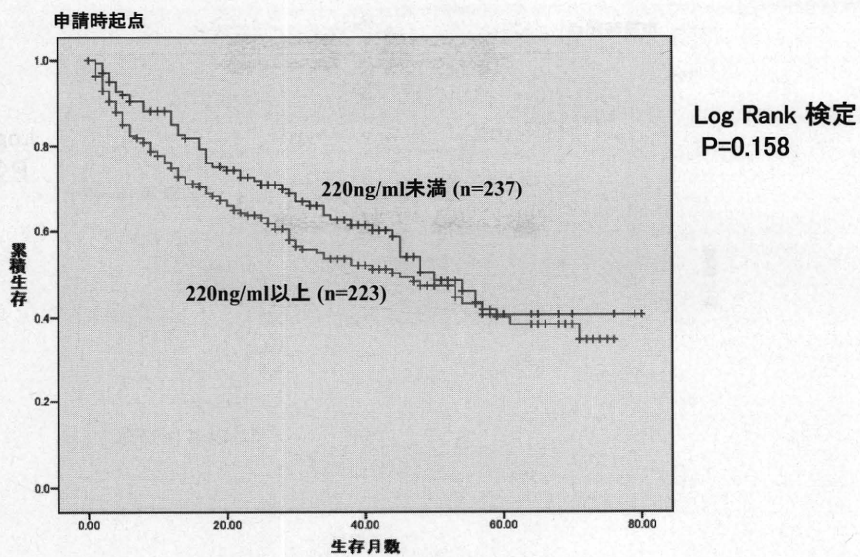


図13. IPF患者の生存曲線(SP-D)

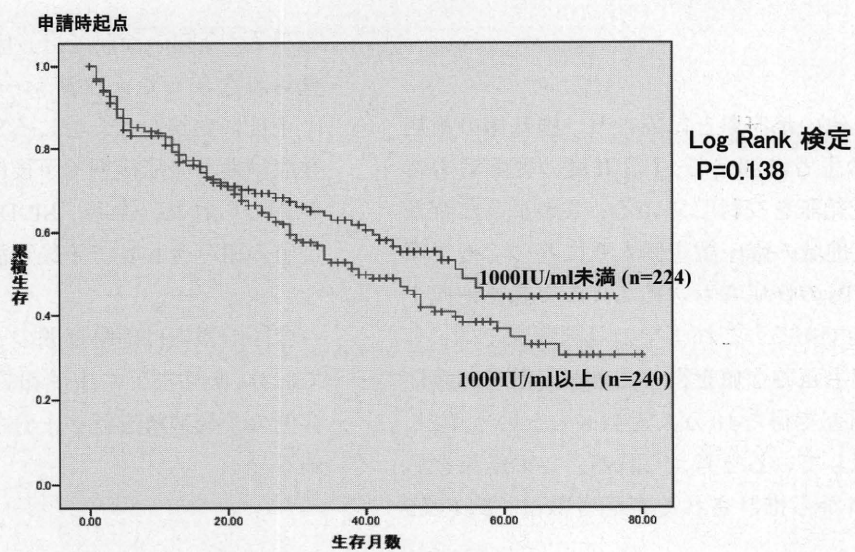


図14. IPF患者の生存曲線(SP-D)

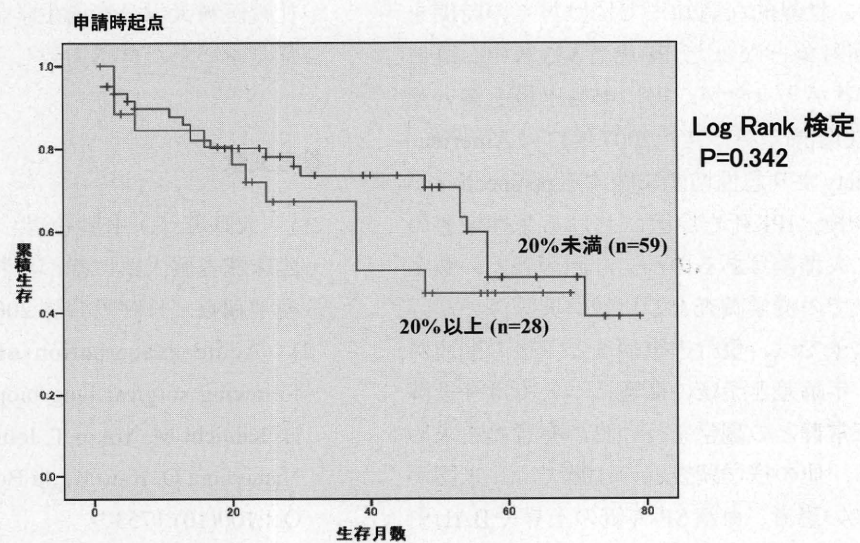


図15. IPF患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

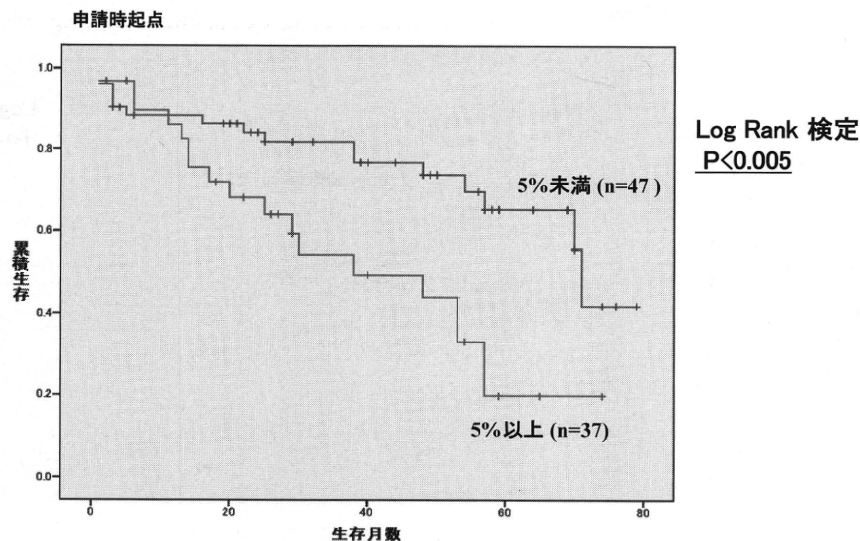


図16. IPF患者の生存曲線(BAL・好中球)

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IPFs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<sup>2)</sup>、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<sup>3)4)5)</sup>。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.

## 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<sup>1</sup> 夏井坂元基<sup>1</sup> 白鳥 正典<sup>1</sup> 森 満<sup>2</sup> 高橋 弘毅<sup>1\*</sup>

【背景】平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。特発性間質性肺炎(IIPs)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全例からの申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に基づいた厳正な審査を施行している。また、北海道在住者は日本の各地からの移住者またはその子孫が殆どであり、日本人の平均的抽出集団として妥当性が高いと考えられる。【目的】IIPs患者の疫学調査を実施し、その実態を把握する。【方法】2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後因子、死亡原因について検討した。【結果】有病率は10万人対11.8人であり、同時期の全国調査の約3倍に当たる高い値であった。 Kaplan-Meier法による予後因子の単変量解析では、年齢、ばち状指の有無、重症度、%VC、安静時PaO<sub>2</sub>、%Dlco SP-D、KL-6、BAL中好中球に有意差を認めた。さらにコックスハザードモデルによる多変量解析では%VC、重症度、年齢に有意差を認めた。

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

Hirofumi Chiba<sup>1</sup>, Motoki Natsuzaka<sup>1</sup>, Masanori Shiratori<sup>1</sup>, Mitsuru Mori<sup>2</sup> and Hiroki Takahashi<sup>1</sup>

<sup>1</sup>Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

<sup>2</sup>Department of Public Health, Sapporo Medical University School of Medicine

【Background】Epidemiological study was conducted by using the clinical survey of individuals on idiopathic interstitial pneumonia newly received in Hokkaido during five years from 2003 to 2007. It was difficult to accurately understand the statistical facts from previous epidemiological studies on idiopathic interstitial pneumonia (IIP) due to insufficient systems for diagnosis of extracted populations as well as to institutional limitations that mild cases were not included in extracted populations. Unlike other prefectures, all applications including mild cases are accepted upon approval of benefits to receive medical care for specified diseases in Hokkaido, and strict judgment is conducted based on the diagnostic criteria stipulated by the Ministry of Health, Labor and Welfare. In addition, most residents in Hokkaido are settlers from various places in Japan and their descendent, which is considered as highly appropriate as the average extracted population of Japanese people. 【Purpose】An epidemiological study on IIP patients was conducted to understand their reality. 【Method】The prevalence rate and cause of death were reviewed based on the data on 594 patients newly registered as beneficiaries of benefits for specified diseases from 2003 to 2007. Furthermore, the survey on prognosis was mailed to each facility applied for the benefits, to review prognostic factors and cause of death. 【Results】The prevalence rate was 11.8 out of 100,000 people, equivalent to approximately three times the national survey for the same period. In the univariate analysis on prognostic factors with the Kaplan Meier method, a significant difference was recognized in age, presence of finger clubbing, severity, %VC, PaO<sub>2</sub> at rest, %Dlco SP-D, KL-6 and neutrophils in BAL. A significant difference was also recognized in %VC, severity and age in the case of multivariate analysis with the Cox hazard model.



## 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、過去の疫学調査は、抽出集団の診断制度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が難しかった。北海道はI度II度軽症患者も医療需給対象者としており、審査においても厚生労働省の示す診断基準に基づき厳正に施行されている。よって、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2003年から2007年に特定疾患新規受給者として登録された594例の患者データを元に有病率、発生率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後因子、死亡原因についても検討した。

## 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月と2010年の9月の2回、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、発症率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。発症率は各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。

### 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PaO<sub>2</sub>、%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、 Kaplan-Meier生存曲線とLog Rank検定を用いてそれぞれ予後への関与を検討した。さらに、コックスハザードモデルによる多変量解析を行い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度Ⅳ度)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度Ⅰ度Ⅱ度の申請継続者数439人であった。Ⅰ度Ⅱ度の軽症者は、Ⅲ度Ⅳ度の重症者の約2倍存在していた。Ⅰ度からⅣ度までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査<sup>1)</sup>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。IIPsの発症率は、各年度の北海道の人口と新規登録者数に基づき算出した。1997年から2007年の11年間の平均は10万人対2.39人であった。

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

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、99.0%の回収率

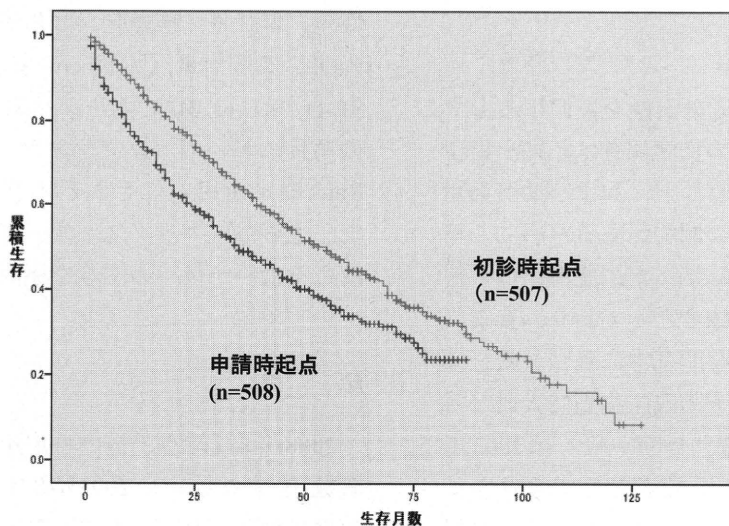
表1. 新規登録例の病型内訳

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%)

<sup>1)</sup> 札幌医科大学第三内科

<sup>2)</sup> 札幌医科大学公衆衛生

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者



生存中央値  
初診時起点  
60ヶ月  
申請時起点  
43ヶ月

図1. IPF患者の生存曲線

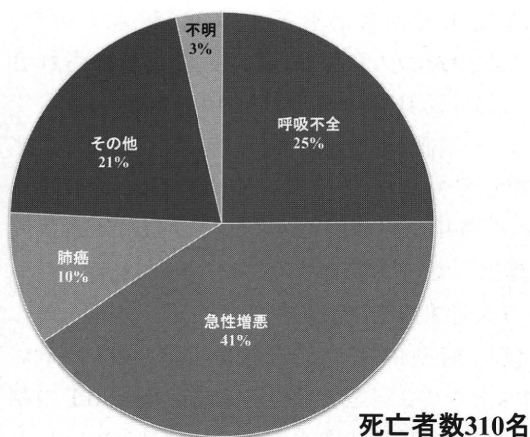


図2. IPFの死亡原因

表2. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比の95%信頼区間	
				下限	上限
性別	0.230	0.205	1.252	0.880	1.770
年齢	<u>0.020</u>	<u>0.021</u>	<u>1.018</u>	<u>1.002</u>	<u>1.034</u>
喫煙歴	-0.080	0.671	0.928	0.656	1.311
ばち指	-0.190	0.207	0.830	0.622	1.109
重症度	<u>0.161</u>	<u>0.015</u>	<u>1.175</u>	<u>1.032</u>	<u>1.338</u>
%VC	<u>0.540</u>	<u>&lt;0.001</u>	<u>1.709</u>	<u>1.415</u>	<u>2.065</u>

モデル $\chi^2$ 検定 p<0.01

を得た. 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60ヶ月, 43ヶ月であった(図1). 2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は310例であり, その死亡原因は急性増悪が最も多く41%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, 単変量解析において, 申請時に年齢の高い群, ばち状指のある群, 重症度の高い群, 安静時PaO<sub>2</sub>の低い群, %肺活量の低い群, %DLcoの低い群, 血清SP-D値の高い群, 血

清KL-6の高い群, 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, 13, 14, 16). 性差, 喫煙歴, 抗核抗体, 血清SP-A値, 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). さらに多変量解析を行い, 独立変数として, 年齢, 性別, 喫煙歴, ばち状指, 重症度, %VCの6項目を検討した. 血清マーカー, %DLco等, 個人票に記載もれが多く, 標本数の少ない項目は除外した. また, 安静時PaO<sub>2</sub>と重症度は相関が非常に強いため, 重症度のみを解析に加えた. 結果, %VC, 重症度, 年齢の順で有意な予後への関与がみられた(表2).

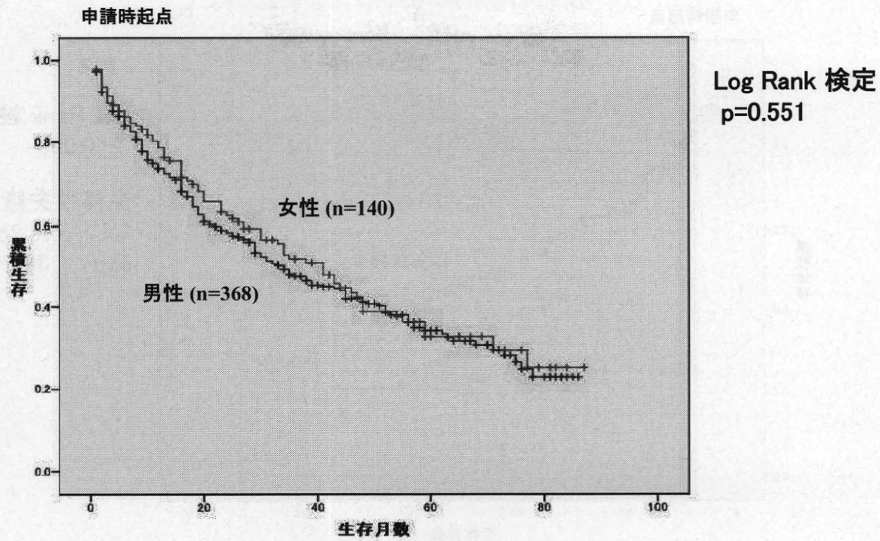


図3. IPF患者の生存曲線(性別)

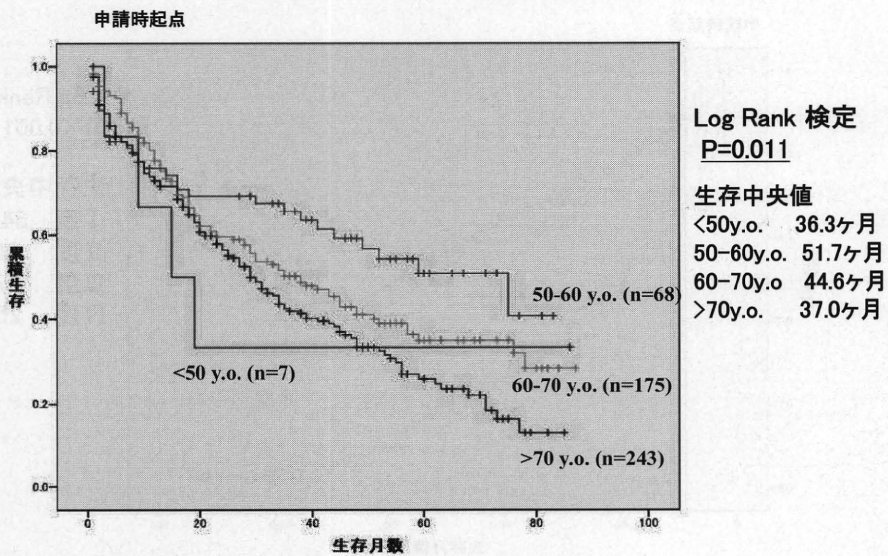


図4. IPF患者の生存曲線(年齢差)

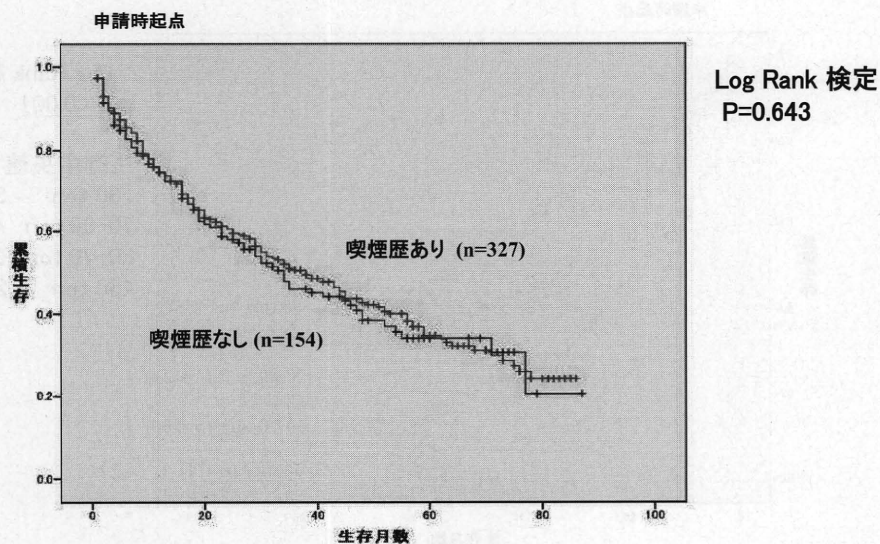


図5. IPF患者の生存曲線(喫煙歴)

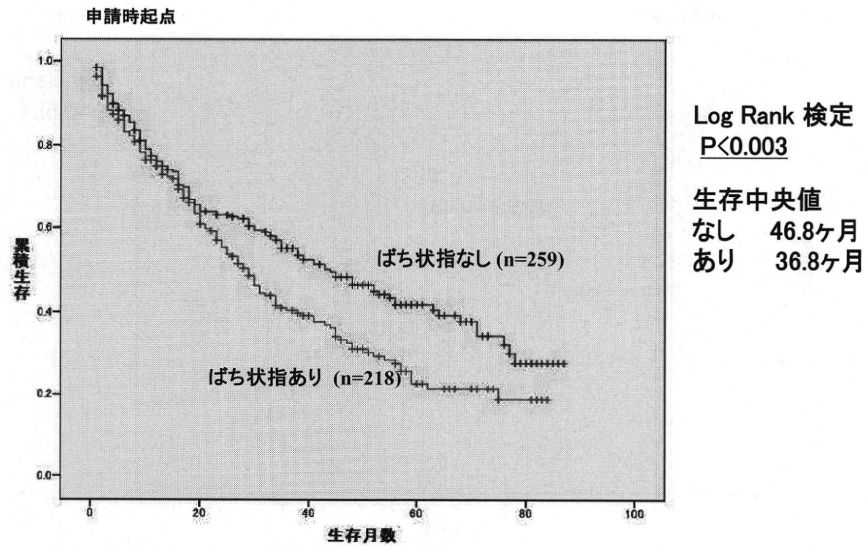


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

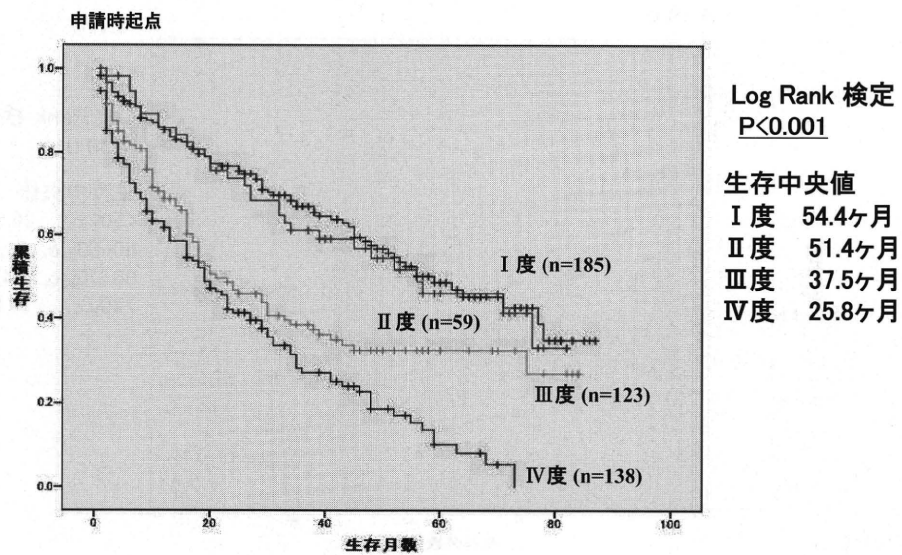


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

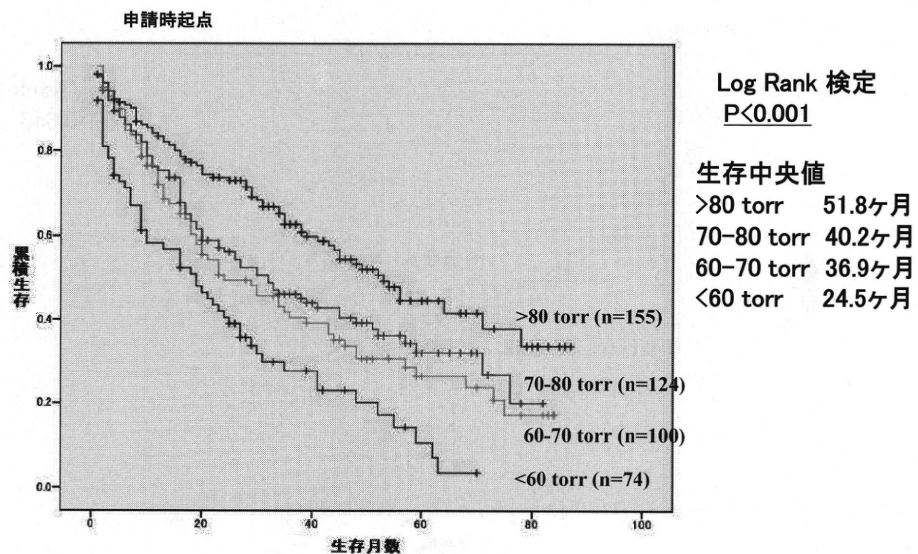


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO2)

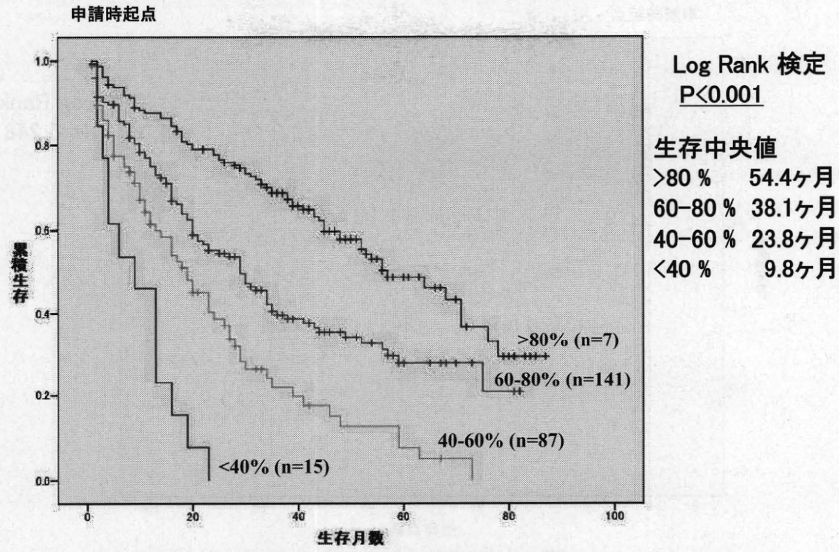


図9. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

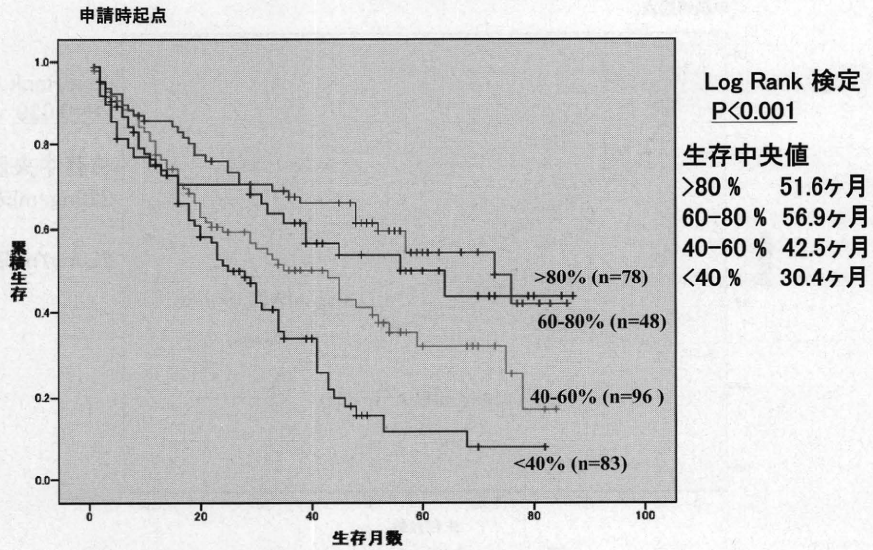


図10. IPF患者の生存曲線(呼吸機能・% DLco)

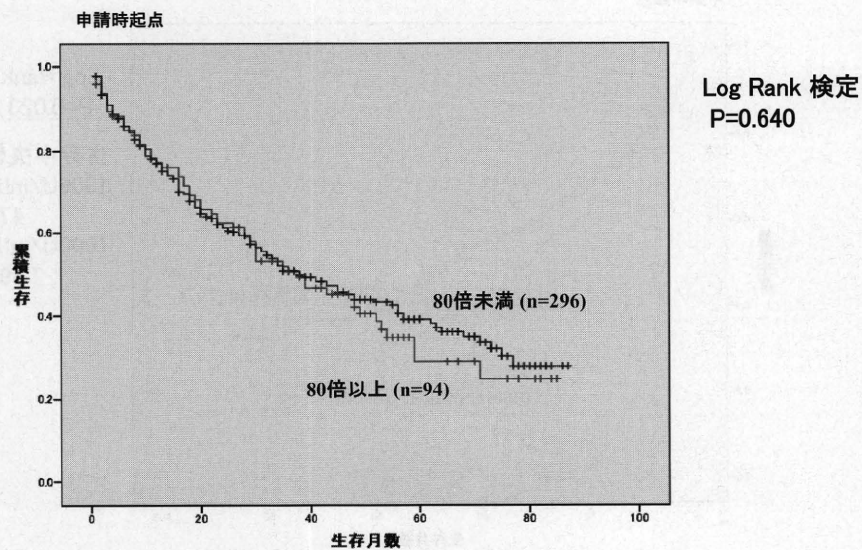


図11. IPF患者の生存曲線(抗核抗体)

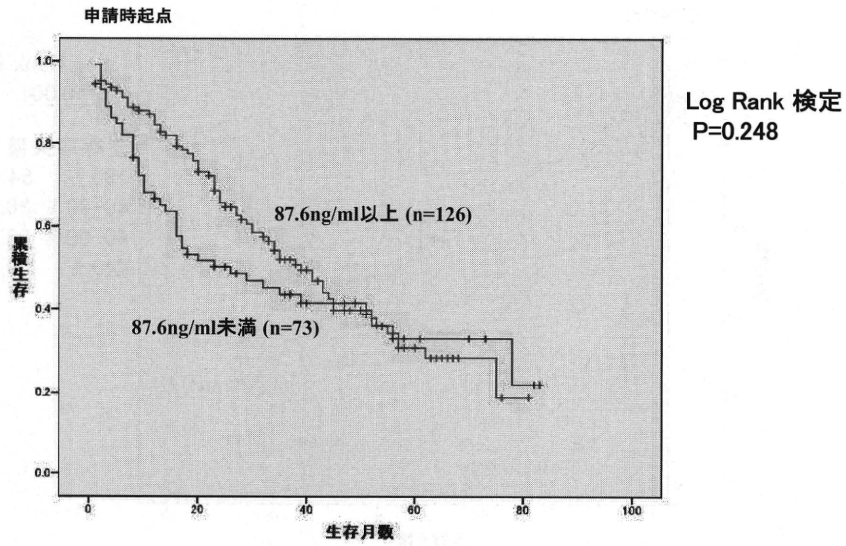


図12. IPF患者の生存曲線(SP-A)

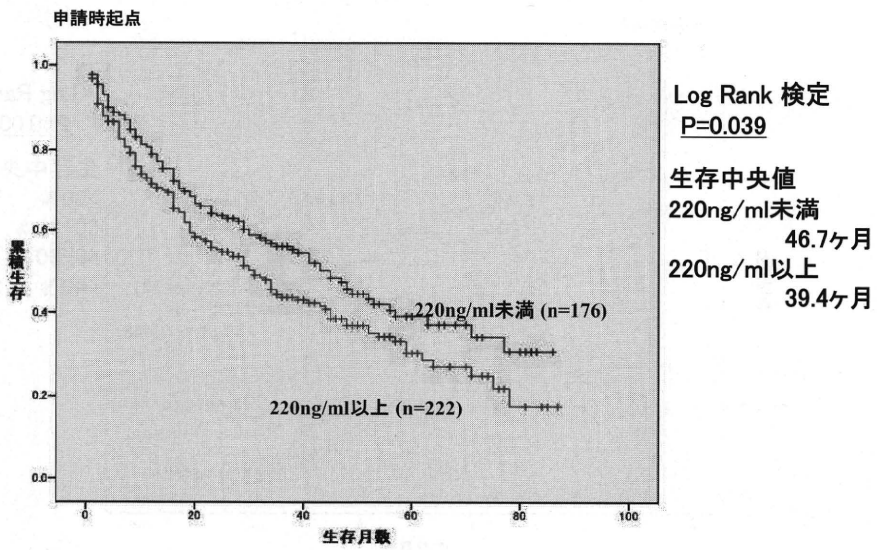


図13. IPF患者の生存曲線(SP-D)

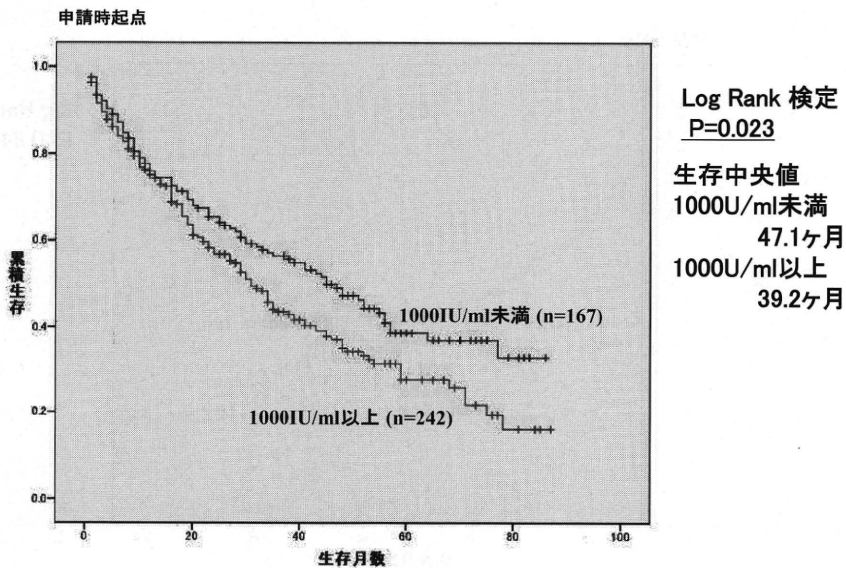


図14. IPF患者の生存曲線(KL-6)

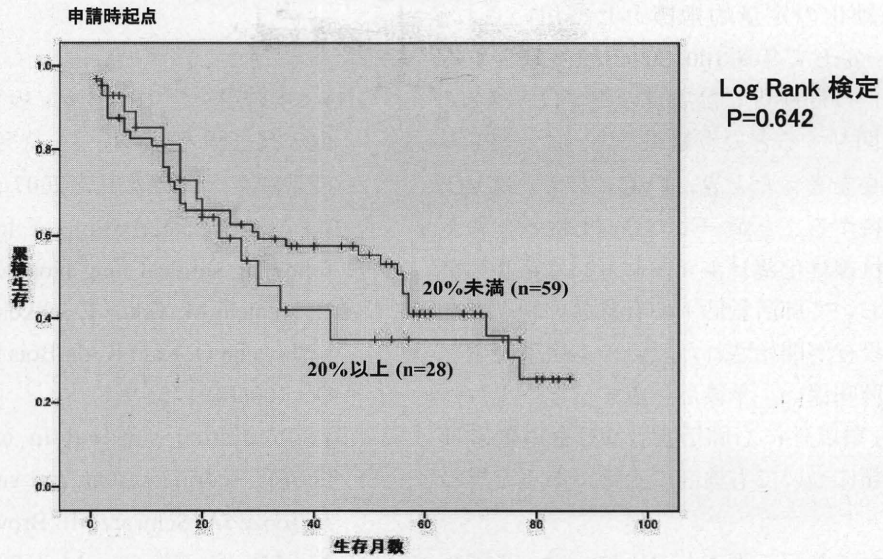


図15. IPF患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

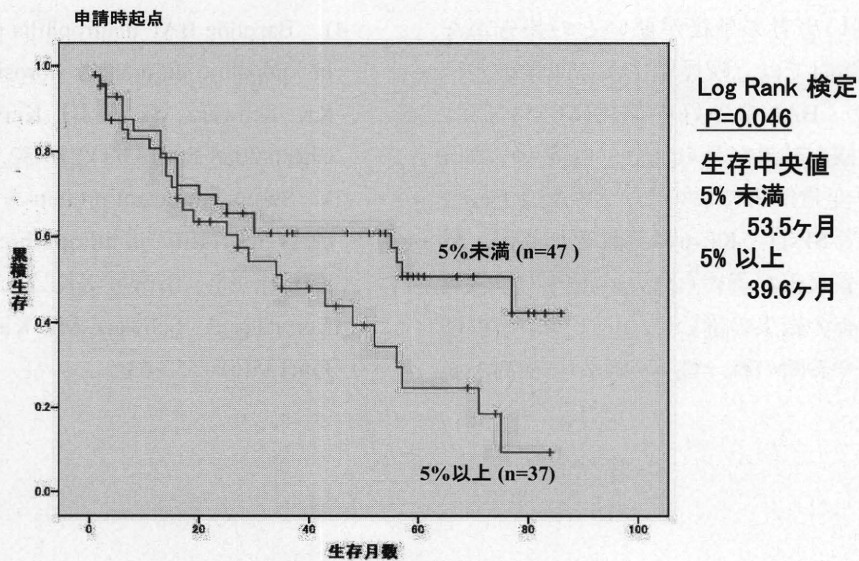


図16. IPF患者の生存曲線(BAL・好中球)

## 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<sup>2)</sup>、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310名の死亡者があったが、実に41%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。

予後規定因子の検討では、コックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。FVC (あるいは

VC)は肺の線維化の定量的指標として用いられ、IPFではほぼ一定して年間100~200ml程度減少するとされている。今回解析した項目の中では、%VCが最も予後に関与するという結果であった。IPFの生存期間の延長を考えたとき、FVC(あるいはVC)を落とさず維持することが一つの目安となると考えられる。新規抗線維化薬ピルフェニドンは第Ⅱ第Ⅲ相臨床試験において肺活量低下の有意な抑制効果を示しており、投与が開始された以降の本疾患の生存期間の変化が興味深い。予後も考慮すると、現行のPaO<sub>2</sub>による分類以外にも肺活量%VCを指標に加えた重症度分類についても検討の余地があると思われる。

以前行われた予後因子調査との比較では、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<sup>3)4)5)</sup>。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。BAL中の好中球比については、単変量解析で同様の結果が見られた。血清マーカーについては、単変量解析において、SP-Aは予後に差がなく、むしろSP-DとKL-6のそれぞれ高値、低値群で予後に有意な差が認められた。海外の予後調査の結果と本調査の結果の違いについては、急性増悪同様、人種差や診断の統一性等の面から検討が必要であろう。

## 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, Toozé 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.



(2) 急性増悪の解明  
(遺伝子の解析)

【平成20年度】

## 日本人の薬剤性肺障害の遺伝学的研究

萩原 弘一\*

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

---

埼玉医科大学呼吸器内科

\* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

A. 研究目的

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

近年、日本人肺の脆弱性が指摘されている (Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. Am J Respir Crit Care Med. 177:1397, 2008). (1)薬剤性肺障害が他国 (西洋や他のアジア人) より高頻度で見られ、高率に致死的な経過をたどること (Azuma and Kudo, JMAJ 50:1-7, 2007:表1), (2)肺線維症を有する患者で他国より高頻度に急性増悪が起こり、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。

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

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

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

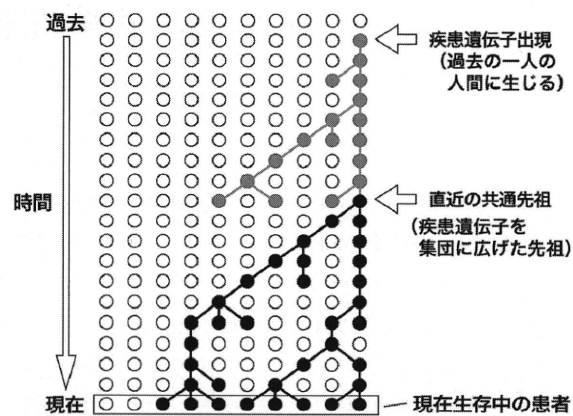


図1 common disease-common variant-common origin 仮説: 多くの人に見られる疾患でも、元をたどれば一人の人間に生じた疾患遺伝子が原因、とする仮説。多因子疾患と考えられる疾患にも当てはまることが分かって来た。疾患遺伝子の起源は古くても、疾患遺伝子を社会に拡散した先祖は、比較的近い時期に存在することが多い。

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

この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が關与しているという「common disease-common variant-common origin 仮説」がある (図1)。呼吸器ではα1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關与する遺伝子 (Hoffman et al. Nat Genet 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に關与する異常ニコチン受容体遺伝子 (Thorgerirsson et al. Nature 452:638, 2008)」が見つかった。

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

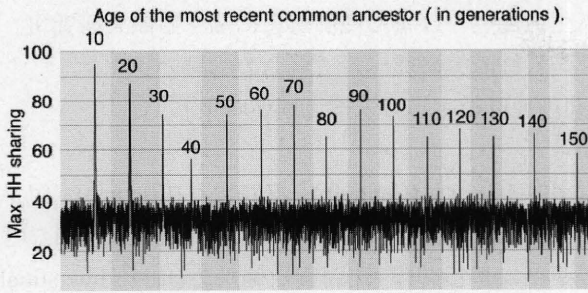


図2 ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析  
100名の健常被験者の常染色体(1番—22番)上に、直近の共通先祖(図1参照)が10世代前、20世代前、... 160世代前の疾患遺伝子を並べ、検出可能かどうか検討したシミュレーション。160世代前(1世代20年として3200年前)の共通先祖由来の遺伝子を検出できている。

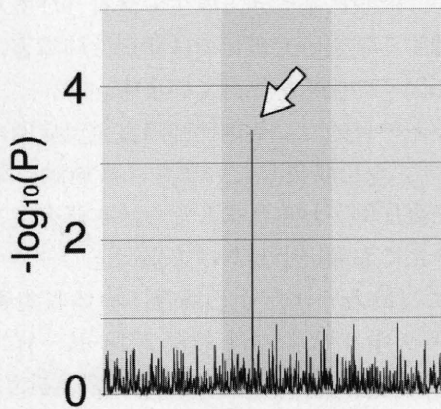


図3 疾患遺伝子が知られている多因子疾患患者で収集されたSNPデータ(100名分)を「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」で解析した。疾患遺伝子周辺の3染色体分のデータを示す。疾患遺伝子部位が明確に描出されている。

班会議発表)(図2)。

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

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

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

## B. 研究方法

### ●研究組織図示

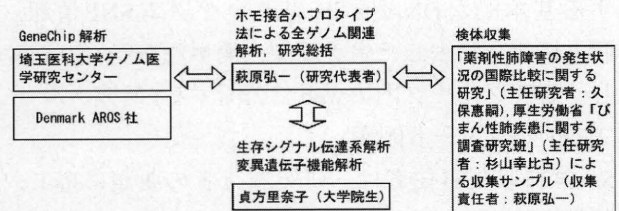


図4 研究組織

### ●研究参加希望の施設に配布する研究計画書

研究計画書

「びまん性肺疾患に関する調査研究班」

主任研究者：杉山幸比古

「薬剤性肺障害の発生状況の国際比較に関する研究」

主任研究者：久保恵嗣

による、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の遺伝因子に関する共同研究

目的：特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害の原因となる遺伝因子の同定

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

共同研究の内容：

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

研究の進め方：

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