

20102406(A)

厚生労働省科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性
肺障害 に関する日本人特異的
遺伝素因に関する研究

平成22年度総括研究報告書

研究代表者 萩原弘一

平成23(2011)年 3月

厚生労働科学研究補助金

難治性疾患克服研究事業

特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する日本人
特異的遺伝素因に関する研究

平成 22 年度研究報告書

目次

| | |
|-------------------------------------------|-----|
| 総括研究報告. | 1 |
| 平成 22 年度経過報告. | 7 |
| 第一回班会議講演要約. | 11 |
| 特発性肺線維症急性増悪 概念の成立とその後の展開 | |
| 呼吸器・アレルギー内科 谷口博之. | 13 |
| 薬剤性肺障害の歴史と今後の課題 | |
| 日本医科大学 内科学講座（呼吸器感染腫瘍部門） 弦間昭彦 | 19 |
| 特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の画像 | |
| 公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科 上甲 剛. | 21 |
| 特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害に関与する日本人特異的遺伝素因に関する研究 | |
| 埼玉医科大学呼吸器内科 萩原弘一. | 26 |
| 集積症例画像集. | 27 |
| 特発性肺線維症急性増悪. | 29 |
| 薬剤性肺障害. | 69 |
| 遺伝子解析研究手法開発. | 119 |
| 研究成果の刊行に関する一覧表. | 173 |

厚生労働科学研究補助金 難治性疾患克服研究事業
特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する日本人特異的遺伝素因に関する研究

名簿【平成22年度】

| | | | |
|-------|-------|--------------------------------|---------|
| 研究代表者 | 萩原弘一 | 埼玉医科大学（埼玉医科大学病院）・呼吸器内科 教授 学 | |
| 研究分担者 | 杉山幸比古 | 自治医科大学（自治医科大学附属病院）・呼吸器 内科学 | 教授 |
| 〃 | 酒井文和 | 埼玉医科大学（国際医療センター）・画像診断科 | 教授 |
| 〃 | 田口善夫 | 天理よろづ相談所病院 | 内科部長 |
| 〃 | 谷口博之 | 公立陶生病院・呼吸器内科学 | 参事・内科部長 |
| 〃 | 本間栄 | 東邦大学医療センター大森病院・呼吸器内科学 | 教授 |
| 〃 | 瀬戸口靖弘 | 東京医科大学・呼吸器内科学・教授 | 教授 |
| 〃 | 海老名雅仁 | 東北大学（東北大学病院） | 准教授 |
| 〃 | 吾妻安良太 | 日本医科大学（日本医科大学附属病院）・呼吸器 内科学 | 教授 |
| 〃 | 井上義一 | NPO 近畿中央胸部疾患センター・呼吸器内科学 | 研究部長 |
| 〃 | 小林国彦 | 埼玉医科大学（国際医療センター）・呼吸器内科 教授 学 | |
| 〃 | 桑野和善 | 東京慈恵会医科大学・呼吸器内科学 | 教授 |
| 〃 | 西條康夫 | 弘前大学大学院医学研究科 | 教授 |
| 〃 | 藤田結花 | 国立病院機構道北病院・呼吸器内科学 | 医長 |
| 〃 | 稲瀬直彦 | 東京医科歯科大学・呼吸器内科学 | 教授 |
| 〃 | 上甲剛 | 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科 | 部長 |
| 〃 | 服部登 | 広島大学（広島大学病院） | 准教授 |
| 〃 | 岡崎康司 | 埼玉医科大学（ゲノム医学研究センター）・ゲノ ム医学 | 研究所長 |
| 〃 | 幸山正 | 東京大学大学院・呼吸器内科学 | 講師 |

| | | | |
|---|------|----------------------------|------|
| 〃 | 林龍二 | 富山大学（富山大学附属病院）・呼吸器内科学 | 助教 |
| 〃 | 柴田陽光 | 山形大学医学部附属病院・呼吸器内科 | 講師 |
| 〃 | 岸一馬 | 虎の門病院・呼吸器内科学 | 部長 |
| 〃 | 鈴木朋子 | 埼玉医科大学客員准教授・気仙沼市立病院・呼吸器内科学 | 医長 |
| 〃 | 千葉弘文 | 札幌医科大学（札幌医科大学附属病院）・呼吸器内科学 | 助教 |
| 〃 | 今野哲 | 北海道大学（北海道大学病院） | 助教 |
| 〃 | 須谷顕尚 | 島根大学医学部内科学 がん化学療法教育学 | 助教 |
| 〃 | 小暮啓人 | 国立病院機構名古屋医療センター・呼吸器内科学 | 医員 |
| 〃 | 森秀法 | 岐阜大学（岐阜大学医学部附属病院）・呼吸器内科学 | 医員 |
| 〃 | 原田敏之 | | 医長 |
| 〃 | 前門戸任 | 北海道社会保険病院・呼吸器センター・呼吸器科 | 医療部長 |
| 〃 | 石田正之 | 宮城県立がんセンター・研究所・呼吸器内科学 | 助教 |
| 〃 | 迎寛 | 長崎大学（長崎大学病院）・呼吸器内科学 | 教授 |
| | | 産業医科大学（産業医科大学病院）・呼吸器内科学 | |

総括研究報告

- 平成 21 年度研究 -

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
埼玉医科大学 呼吸器内科 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。2011年1月現在での収集症例数はIIPs + IPF急性増悪 157症例、薬剤性肺障害 143症例のうちイレッサ+タルセバ 26症例である。

今後サンプル収集を継続し、全ゲノムハプロタイプ解析、全ゲノム関連解析、全ゲノムコピー数解析、Homozygosity mapping on homozygosity haplotypeなど、各種手法による解析を行う予定である。

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が(Azuma et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397,2008)が典型例である(表1)。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。日本に入ってから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。

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。

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。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 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 (Thorgeirsson et al. *Nature* 452:638, 2008)」が見つまっている。

本研究では、(1) 薬剤性肺障害に關与する遺伝因子が「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關与する遺伝因子も「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

特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害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)。

2011 年 3 月現在での収集症例数

IPPs + IPF 急性増悪 160 症例

薬剤性肺障害 149 症例

上記の症例を集積した。EB virus による不死化は、ほぼ 5 割の症例において成功している。EB virus による不死化は、通常のリンパ球ならば成功率が高いが、本研究においては高くない。これは、ステロイドパルス療法を行った患者、ステロイド投与を通常行われている患者からのサンプルがある程度の割合を占めるためである。それらの症例では、末梢血リンパ球数が少なく、EB virus 不死化率の低下につながっていると思われる。

b. 臨床情報、画像情報収集

特発性肺線維症急性増悪および薬剤性肺障害で、本研究にて DNA を採集した患者の臨床情報、画像情報を収集し、特に予後不良と密接に結びつく臨床、画像上の

特徴を明らかにするとともに、さまざまな画像上の特徴で症例を層別化し、解析効率を上げる。

2011年3月現在の臨床情報、画像情報収集症例数

IIPs + IPF 急性増悪 75 症例

薬剤性肺障害 89 症例

ここで収集した画像は、画像データベースとして集積している。その一部を本報告書に掲載した（本報告書「収集症例画像集」の項を参照）。これらの情報を、予後不良症例の臨床情報の特徴、画像情報の特徴として解析していく予定である。

c. SNP 解析

全ゲノム SNP 情報を収集するために、Affymetrix 社の SNP 6.0 により順次解析を行っている。

2011年3月現在の SNP 解析症例数

IIPs + IPF 急性増悪 76 症例

薬剤性肺障害 85 症例

世界で広く使用されている SNP チップとしては、Illumina 社の 1MDuo と Affymetrix 社の SNP 6.0 が挙げられる。SNP 6.0 を選択した理由は、日本人健康人のデータが約 300 例集積されており、それらをコントロールとして利用可能なこと、Illumina 社と比べて情報やソフトウェアがオープンで、より容易に使用できることが挙げられる。Denmark の AROS 社では、安価な委託解析を行っており、一例 4 万円程度で全ゲノム SNP データを収集できる。そのため、AROS 社の委託解析を積極的に利用し、研究費を効率的に使用することとした。

d. 少数例からの SNP データ解析手法の開発

近年、遺伝的効果が極めて大きな遺伝子以外は、全ゲノム関連解析では解析力が不足し、極めて多数の症例を収集しなければならないことが明らかになってきている。本研究で想定している特発性肺線維症急性増悪遺伝子、薬剤性肺障害原因遺伝子は遺伝的効果の大きなものであるが、本研究で対象となる症例は重症の呼吸不全である場合が多く、検体収集は非常に困難である。そのため、少数例の患者データを効率的に解析する手法を使用する必要がある。

本研究では、少数例から効率的に疾患遺伝子を同定する手法を開発し、それをういて研究を行うことを一つの柱としている。

我々はホモ接合ハプロタイプ法を報告している。本法は優性遺伝子、劣性遺伝子双方に使用可能な手法であるが、それを多因子疾患であると想定される COPD（慢性

閉塞性肺疾患）の疾患感受性遺伝子解析に応用した（本報告書「遺伝子解析研究手法開発」の項を参照）。この結果は、100 例以下の症例でも解析が可能と言うものであった。

我々は、劣性遺伝子に強力な解析力を発揮するホモ接合マッピング法を、定量化により効率的に使用する手法も開発し（定量ホモ接合マッピング法：本報告書「遺伝子解析研究手法開発」の項を参照）、それを利用して OPTN の異常が筋萎縮性側索硬化症を引き起こすことを同定した（本報告書「遺伝子解析研究手法開発」の項を参照）。

さらに、ホモ接合マッピング法とホモ接合ハプロタイプ法を組み合わせることにより、100 例以下の疾患集団より、その僅か 10% のみを説明する疾患遺伝子を同定することを見いだした（HM on HH 法：論文投稿中：図 4）。これらの手法を効率的に使用し、本研究を進めていく予定である。

e. 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 5）。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。

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。今後患者サンプルの収集を継続するとともに、少数例からの疾患解析法を駆使して、疾患感受性遺伝子の解析を進めて行く予定である。

4. 論文

1. Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-dose gefitinib treatment for patients with advanced non-small cell lung cancer harboring sensitive epidermal growth factor receptor mutations. *J Thorac Oncol* 2011;in press.

2. Yamaguchi T, Soma T, Takaku Y, Nakagome K, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Salbutamol modulates the balance of Th1 and Th2 cytokines by mononuclear cells from allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:32-40.

3. 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* 2010;126:651-655.

4. Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol* 2010;152 Suppl 1:41-46.

5. Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M. Ehlers-danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the col3A1 gene. *Intern Med* 2010;49:1797-1800.

6. Nakada H, Nakagome K, Takaku Y, Nishihara F, Yamaguchi T, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Kase Y, Nagata M. [questionnaire for determining relationship between nasal and asthma symptoms]. *Arerugi* 2010;59:688-698.

7. Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 2010;465:223-226.

8. Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med* 2010;362:2380-2388.

9. Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, Hagiwara K. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qhomozygositymapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics* 2010;11 Suppl 7:S5.

7. 英文アブストラクト

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.

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) |
| プレオマイシン | 0.66%(3,772) | 0.01%(295,800) |



図1 民族差のある呼吸器関連疾患

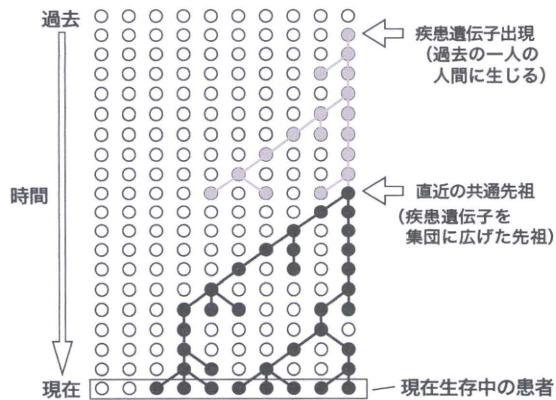


図2 common disease-common variant-common origin 仮説

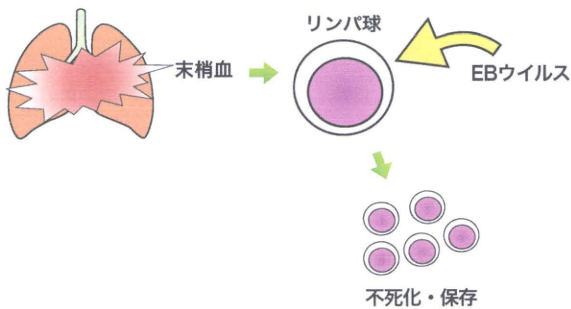


図3 サンプル収集とその手順

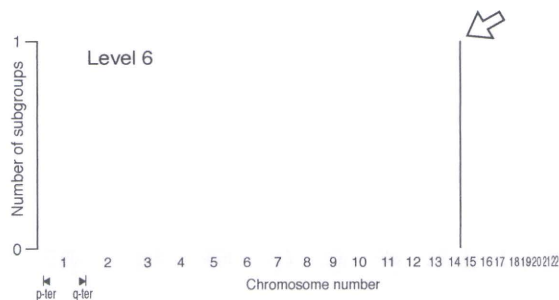


図4 HM on HH法による解析. 60名の疾患集団より, その僅か10%を占める同一疾患遺伝子保有者が同定可能である.

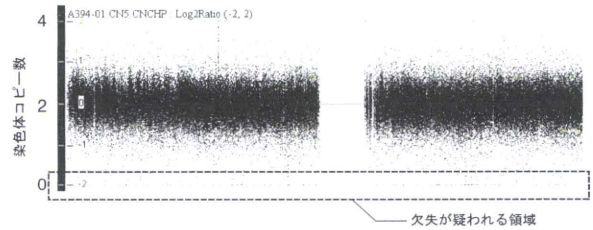


図5 染色体コピー数解析

gefitinib 肺障害患者の染色体4番のデータを例として示す. 左が短腕, 空いている部分がセントロメア, 右が長腕の一部. 染色体各部位のコピー数には個人差がある (copy number variation) ことが知られている. 通常のコピー数は2. 染色体の一部が存在しない (欠失) 部位 (図で染色体コピー数0の領域) の多くは非コード領域にあるが, コード領域にある場合には疾患原因となる. 図8 (本申請書10ページ) に染色体の小欠失が認められた肺胞微石症の例を示す

研究班平成 22 年度経過報告

厚生労働省 難治性疾患克服研究事業

「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する日本人特異的遺伝素因に関する研究」(H22-難治-一般-005)

平成 22 年度第 1 回班会議プログラム

日時： 平成 22 年 7 月 9 日 (金曜日) 12:00 ~ 13:45

場所： 東京ガーデンパレス 3F 平安の間

〒 113-0034 東京都文京区湯島 1-7-5 TEL: 03-3813-6211

12:00 開会挨拶 研究代表者 埼玉医科大学 萩原弘一

12:00-13:45 (発表 20 分, 質問 5 分)

「特発性肺線維症急性増悪_概念の成立とその後の展開」 谷口博之先生

「薬剤性肺障害の歴史と今後の問題」 弦間昭彦先生

「特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の画像」 上甲剛先生

「特発性肺線維症急性増悪及び薬剤性肺障害に関する日本人特異的遺伝素因に関する研究」 萩原弘一

平成 22 年度第 2 回班会議プログラム

第一分会

日時： 平成 22 年 12 月 9 日 (木曜日) 14:00-16:40

場所： TKP 東京駅丸の内会議室

「バイオマーカーに基づいた肺癌個別化治療における分子標的治療薬の至適治療法を検証するランダム化第Ⅲ相比較試験 (研究代表者 井上彰)」班会議と合同で施行

第二分会

日時： 平成 22 年 12 月 9 日 (金曜日) 12:30-18:00

「びまん性肺疾患に関する調査研究班 (研究代表者 杉山幸比古教授) 班会議と合同で施行

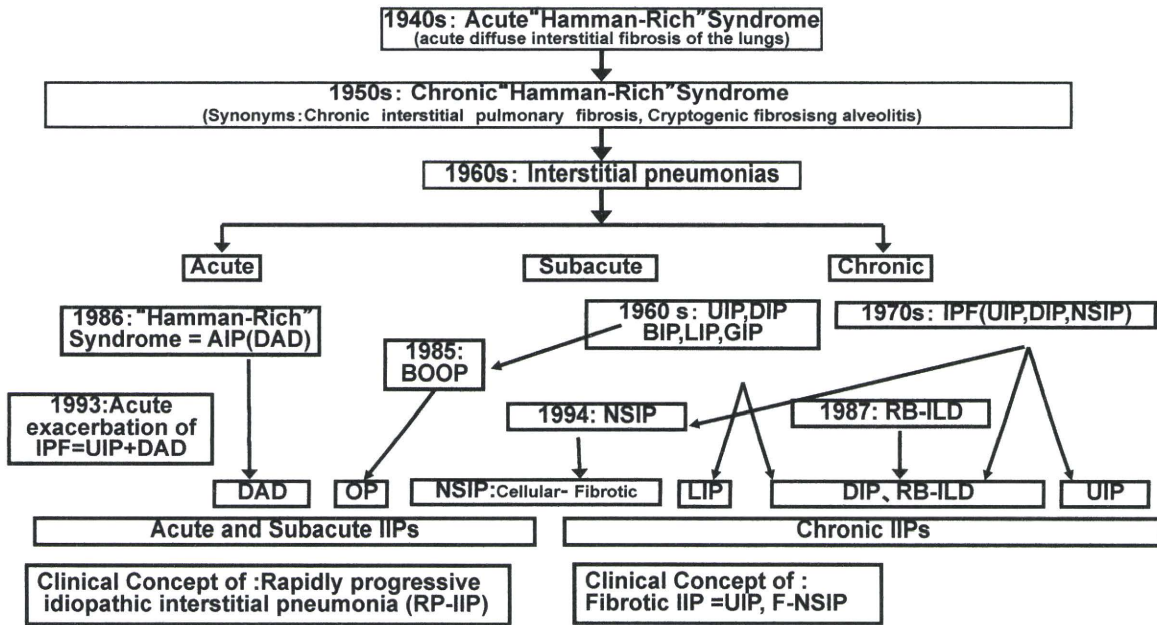
第一回班會議講演要約

特発性肺線維症急性増悪 概念の成立とその後の展開

呼吸器・アレルギー内科

谷口博之

特発性間質性肺炎分類の変遷



Adapted by King TE Jr ..Am J Respir Crit Care Med. 2005 ;172:268

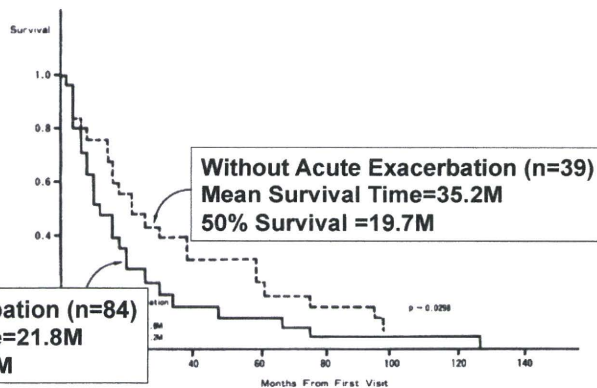
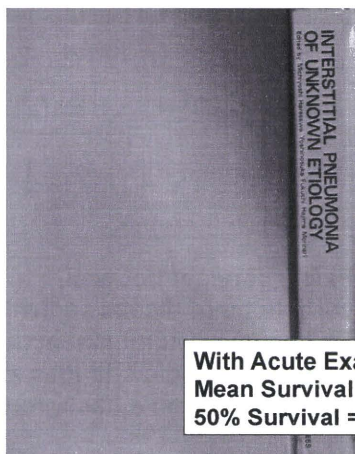
特発性肺線維症の概念と臨床経過

JAPAN INTRACTABLE DISEASES RESEARCH FOUNDATION PUBLICATION No.27 1989
INTERSTITIAL PNEUMONIA OF UNKNOWN ETIOLOGY

Proceedings of the International Symposium
 "Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology"
 October 24th-25th, 1988, Tokyo

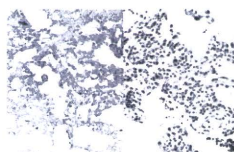
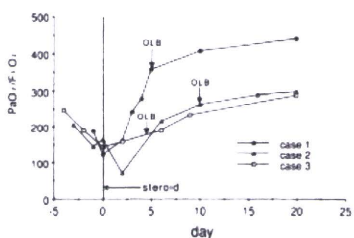
**Acute Exacerbation
 in Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIP)**

Ariyoshi Kondo and Shigeki Saiki

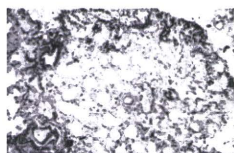


Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases

Kondoh Y, Taniguchi H et al: *Chest* 1993;103;1808-1812



DAD pattern



UIP pattern

Table 1—Laboratory Findings at Acute Exacerbation

| Data | Case 1 | Case 2 | Case 3 |
|------------------------------------------|------------------------|--------------|--------------|
| Age, yr/Sex | 60/M | 66/M | 55/M |
| Initial symptoms | Influenza-like illness | Cough, fever | Cough, fever |
| Duration of symptoms before admission, d | 3 | 7 | 20* |
| WBC/ μ l | 21,400 | 11,400 | 17,100 |
| CRP, mg/dl | 18.0 | 5.0 | 11.4 |
| Rheumatoid factor | — | — | — |
| Antinuclear antibodies | — | — | — |
| Blood gas analysis | | | |
| $P_{a}O_2/F_{i}O_2$ | 0.5 | 0.7 | 0.5 |
| $P_{a}O_2/F_{i}O_2$ | 122 | 70 | 144 |
| BALF differential count, percent | | | |
| Macrophages | 28.7 | 28.0 | 87.3 |
| Neutrophils | 54.0 | 12.0 | 10.8 |
| Lymphocytes | 16.3 | 56.0 | 0.6 |
| Eosinophils | 0 | 0 | 1.3 |
| BALF albumin, μ g/ml | 357 | 233 | 139 |
| LIS | 3.5 | 3.3 | 3.5 |
| Time from fulfilled SLI to biopsy, dt | 5 | 11 | 3 |

*This patient's condition deteriorated rapidly during admission.
 †SLI: Severe lung injury (>lung injury score 2.5) described by Murray et al.¹

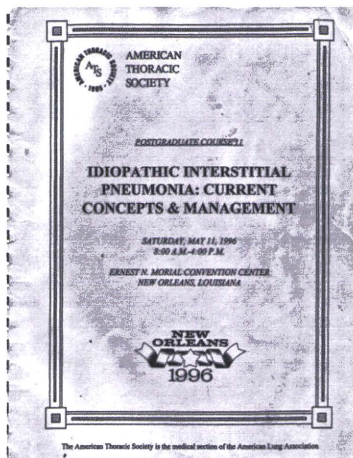
The definition of acute exacerbation

- (1) exacerbation of dyspnea within a few weeks
- (2) newly developing diffuse pulmonary infiltrates on chest x-ray films
- (3) deterioration of hypoxemia ($P_{a}O_2/F_{i}O_2 < 225$)
- (4) absence of apparent infectious agents

急性増悪の概念は海外でも認識され始めている

Idiopathic Interstitial Pneumonia: Current Concept & Management

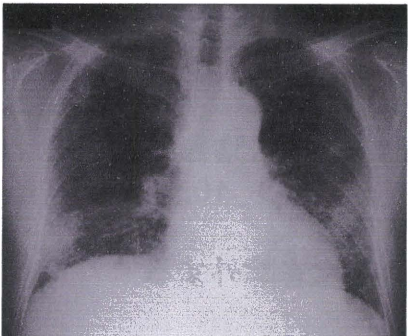
Postgraduate Course 11: in ATS 1996



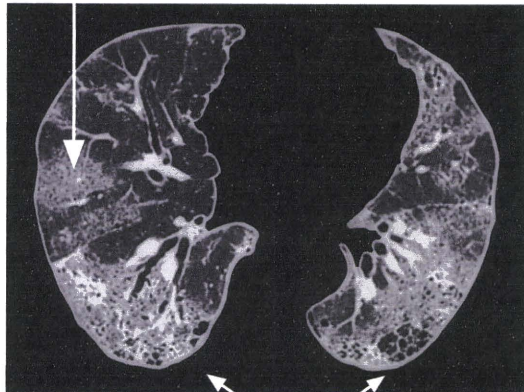
| IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS | | |
|------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Clinical History | Clinicopathologic Lesion | Comments |
| Acute (days to weeks) | AIP Acute exacerbation of UIP/IPF | History is often fulminant and patient often has ARDS |
| Subacute (weeks to months) | Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (Idiopathic BOOP) Cryptogenic Organizing Pneumonitis (COP) | Onset somewhat slower than AIP; patients tend to be less ill; respond to steroids; some cases remit spontaneously |
| Chronic (months to years) | UIP, DIP (IPF) | UIP generally progressive and fatal over time; some DIP cases are steroid-responsive and have a better prognosis; some DIP cases have been reclassified as respiratory bronchiolitis associated interstitial lung disease |
| Variable | Nonclassifiable Interstitial Pneumonias (NCIP) (cellular interstitial pneumonia, nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis) | Important to assess the degree of irreversible fibrosis versus airspace organization, and interstitial infiltrate; interstitial fibrosis and honeycombing impart a worse prognosis |

Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) is a concept not well-recognized in North America. Patients with IPF have exacerbations of disease activity that may be mild or severe. The most severe cases manifest as fever, fulminant acute clinical deterioration, and airspace opacities radiographically. Pathologic changes are those of diffuse alveolar damage and/or BOOP pattern superimposed on a background pattern of usual Interstitial pneumonia (see below).

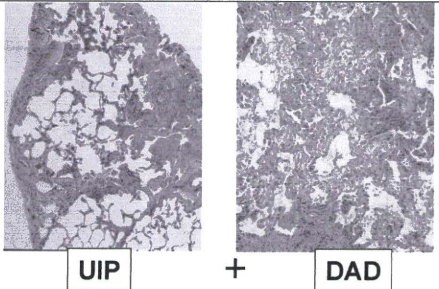
Acute Exacerbation of IPF



ground-glass attenuation 64 y.o. male,



Pathological findings of VATS



UIP + DAD

BALF

| | | |
|----------------------------------|------|-----------------------------------|
| T.C. ($\times 10^4/\text{ml}$) | 20.9 | honeycombing |
| Neu (%) | 15.7 | |
| Ly (%) | 29.0 | |
| Eo (%) | 3.7 | $\text{PaO}_2/\text{FIO}_2=250.5$ |
| AM (%) | 51.7 | |
| OKT4/8 | 3.78 | |

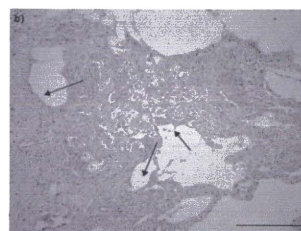
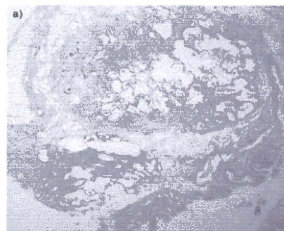
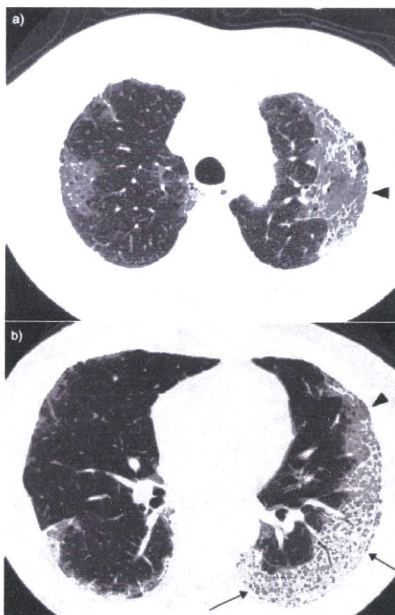
急性増悪で最初に受診する患者もいる

Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as the initial presentation of the disease

Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, et al.
Eur Respir Rev 2009; 18: 112, 129–132

IPFとしての慢性経過がなく、初発症状が急性増悪であった症例の報告

It is notable that the pathological diagnosis of this rapidly progressive interstitial pneumonia was DAD on UIP, which is typically seen in acute exacerbations of IPF. Unusual findings on HRCT scan were also noted



特発性肺線維症の急性増悪 (改訂試案)

IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、

- ① 呼吸困難の増強、
- ② HRCT所見で蜂巢肺所見+新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影、
- ③ 動脈血酸素分圧の有意な低下(同一条件下でPaO₂ 10mmHg以上)のすべてがみられる場合を「急性増悪」とする。

明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する

参考所見: (1) CRP、LDHの上昇
(2) KL-6、SP-A、SP-Dなどの上昇

- 1) 谷口博之、近藤康博: 特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班、平成15年度研究報告書. 2004. 114-119
- 2) 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き (日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集)

明確な疾患病態として世界でも認知される

Pulmonary Perspective

Am J Respir Crit Care Med 2007;176. 636-643

Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Harold R. Colvard¹, Bethany B. Moore², Kevin R. Flaherty², Kevin K. Brown³, Robert J. Kaner⁴, Talmadge L. King, Jr.¹, Joseph A. Lasky⁵, James L. Loyd⁶, Inre Noth⁷, Mitchell A. Olman⁸, Ganesh Raghu⁹, Jesse Roman¹⁰, Jay H. Ryu¹¹, David A. Zisman¹², Gary W. Hunninghake¹³, Thomas V. Colby¹⁴, Jim J. Egan¹⁵, David M. Hansell¹⁶, Takeshi Johkoh¹⁷, Naftali Kaminski¹⁸, Dong Soon Kim¹⁹, Yasuhiro Kondoh²⁰, David A. Lynch²¹, Joachim Muller-Quernheim²², Jeffrey L. Myers²³, Andrew G. Nicholson²⁴, Moses Selman²⁵, Galen B. Toews²⁶, Abbot U. Wells²⁷, and Fernando J. Martinez²⁸, with the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators

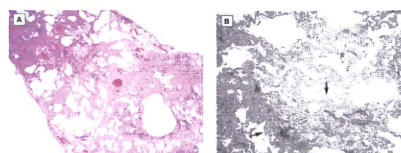


TABLE 1. PUBLISHED STUDIES OF ACUTE EXACERBATION

| Publication | Study Design | Mortality Rate (%) | | | |
|-------------------------------------|------------------------------------------------|--------------------|-----|------|-----|
| Churg and colleagues, 2007 (27) | Retrospective review of lung biopsy cases | | | | 22 |
| Tiitto and colleagues, 2006 (19) | Autopsy review | | | | N/A |
| Okamoto and colleagues, 2006 (17) | Retrospective review of hospital admissions | | | | 86 |
| Kim and colleagues, 2006 (13) | Retrospective longitudinal cohort | | | | 78 |
| Kondoh and colleagues, 2006 (23) | Retrospective review of post-lung biopsy cases | | | | 67 |
| Parambil and colleagues, 2005 (18) | Case series | | | | 86 |
| Azuma and colleagues, 2005 (13) | Randomized controlled trial | | | | 20 |
| Kuba and colleagues, 2005 (16) | Randomized controlled trial | | | | 53 |
| Kondoh and colleagues, 2005 (15) | Prospective trial | | | | N/A |
| Homma and colleagues, 2005 (20) | Case series | | | | 100 |
| Al-Hameed and Sharma, 2004 (21) | Retrospective review of ICU admissions | | | | 96 |
| Rice and colleagues, 2003 (24) | Autopsy review | | | | 100 |
| Ambrosini and colleagues, 2003 (12) | Case series | | | | 80 |
| Saydain and colleagues, 2002 (25) | Retrospective review of ICU admissions | | | | N/A |
| Stern and colleagues, 2001 (81) | Retrospective review of ICU admissions | | | | >90 |
| Blivet and colleagues, 2001 (22) | Retrospective review of ICU admissions | | | | 100 |
| Akira and colleagues, 1997 (11) | Case series | 15 | N/A | N/A | 47 |
| Kondoh and colleagues, 1993 (10) | Case series | 14 | N/A | N/A | 61 |
| Kondo and Saiki, 1989 (9) | Survey | 6 | N/A | N/A | 40 |
| Kondo and Saiki, 1989 (9) | Retrospective cohort | 17 | 63 | 14/3 | N/A |
| | | 3 | 61 | 3/0 | N/A |
| | | 51 | N/A | N/A | 33 |
| | | 4 | N/A | N/A | 18 |

Definition of abbreviations: ICU = intensive care unit; M/F = male/female; N/A = not available.

* Number of acute exacerbations reported.

間質性肺炎 薬剤性肺障害 (Drug induced lung injury: DILI) のリスクファクター

薬剤性肺障害の人種差

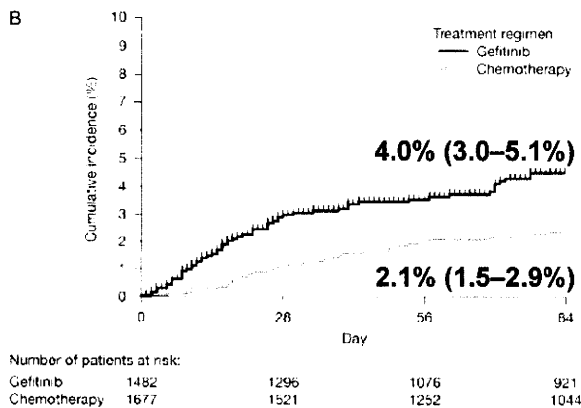
- 日本人は欧米と比較して肺障害の頻度が高い
- gefitinib(イレッサ®): 約20倍
- Leflunomide(アラバ®): 約100倍
- 薬剤に限らず日本人は急性肺障害の報告が多い
- IPFの急性増悪
- Amyopathic DMのDAD etc

Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer

Kudoh S. et al. AJRCCM 2008;177:1348

化学療法と比較してゲフィチニブによる 発症のリスクは、
とくに治療開始後 週間以内で高い

- 治療開始後28日以内における調整オッズ比 3.80 (95%CI: 1.90-7.60)
- 治療開始29日以降の8週間の調整オッズ比 2.51 (95%CI: 1.08-5.80)



危険因子

- ◆ ゲフィチニブ治療
- ◆ 喫煙歴あり
- ◆ 既存の間質性肺炎あり
- ◆ NSCLCの初回診断からILD発症までの期間が6ヶ月以内
- ◆ PS2以上
- ◆ 正常肺占有率が低い(50%以下)
- ◆ 年齢55歳以上
- ◆ 心血管系の合併症あり

研究代表者注

日本における特発性肺線維症急性増悪概念の鍵となる論文を示す。日本呼吸器学会 50 周年誌 P110 も参照されたい

○ 1984 年 吉村らにより特発性間質性肺炎でしばしば急性増悪を起こすことが報告された。

吉村邦彦、中谷龍王、中森祥隆、他 特発性間質性肺炎の急性増悪に関する検討および考案。日胸疾会誌 1984;22:1012-1020

○ 1988 年 本邦で「International symposium on interstitial pneumonia of unknown etiology」が開催され近藤（有 好）らが acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia として報告した。

Kondo, A., and S. Saiki. 1989. Acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonia (IIP). In M. Harasawa, Y. Fukuchi and H. Morinari, editors. Interstitial Pneumonia of Unknown Etiology. Japan Intractable Diseases Research Foundation Publication No. 27. University of Tokyo Press, Tokyo. 33-42.

○ 1993 年 近藤（康博）らが外科的肺生検例の検討から特発性肺線維症の急性増悪という病態を CHEST に報告した。

Kondoh, Y., H. Taniguchi, Y. Kawabata, T. Yokoi, K. Suzuki, and K. Takagi. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. Chest . 1993;103:1808-12.

○ 1994 年 厚生労働省調査研究班（安藤正幸）で佐藤らにより急性増悪の定義が報告された。

佐藤篤彦。特発性間質性肺炎と関連疾患分科会総括報告。厚生労働省びまん性肺疾患調査研究班。平成 6 年度研究報告書。9 - 11, 1995

○ 2004 年 厚生労働省調査研究班（貫和敏博）で谷口らにより急性増悪の改訂試案が報告された。

谷口博之、近藤康博：特発性肺線維症の急性増悪の新しい診断基準について。厚生労働科学研究費補助金難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班平成 15 年度研究報告書。114-119, 2004