

201034044A

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

薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに
関する遺伝子学的検討等に係る研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久保 惠 嗣

平成23(2011)年3月

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに
関する遺伝子学的検討等に係る研究

平成22年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久保 恵 嗣

平成23(2011)年3月

目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
久保 惠嗣	
II. 分担研究報告	
EGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症患者における血清KL-6値モニタリングの 意義に関する研究	21
河野 修興	
薬剤性肺障害に関する臨床的研究	27
巽 浩一郎	
薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究	32
徳田 均	
薬剤性肺障害の発症に関与する遺伝子学的検討に関わる研究	34
太田 正穂	
薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究	38
花岡 正幸	
III. 研究成果の刊行物一覧表	43

**薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する
遺伝子学的検討等に係る研究班員名簿**

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	久 保 惠 嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教 授
研究分担者	河 野 修 興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 分子内科学	教 授
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教 授
	徳 田 均	社会保険中央総合病院呼吸器内科	部 長
	太 田 正 穂	信州大学医学部法医学教室	准 教 授
	花 岡 正 幸	信州大学医学部内科学第一講座	准 教 授

總 括 研 究 報 告

厚生労働科学研究費補助金
医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業

総括研究報告
薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する
遺伝子学的検討等に係る研究

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

1. 河野

欧米人と比較して日本人においては、上皮成長因子（Epidermal Growth Factor Receptor:EGFR）受容体阻害剤（EGFR-TKI）による薬剤性肺障害を高頻度に来しやすい事が知られている。一方で、私たちは間質性肺疾患の血清マーカーであるKL-6は、致死的な薬剤性肺障害とステロイド治療に反応する薬剤性肺障害の鑑別に有用であることを報告してきた。広島大学病院を中心とする多施設共同研究においてEGFR-TKIによる治療が行われた切除不能進行期非小細胞肺癌341症例を検討対象として、薬剤性肺障害の発症頻度、危険因子を後ろ向きに検討した。同時に、薬剤性肺障害を発症した症例における血清KL-6値モニタリングの有用性について検討した。341症例中20症例（5.9%）においてEGFR-TKIによる薬剤性肺障害を発症し、9症例（2.6%）では治療に抵抗性で致死的な経過をたどった。EGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症の背景因子について単変量解析で検討したところ、治療開始前の間質性肺炎の存在のみが危険因子であった（ $p=0.003$ ）。治療開始前ならびにEGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症時の血清KL-6値の絶対値は、疾患の進展ならびに重症度を反映しなかった。一方で、治療開始前からEGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症時までの血清KL-6値の変化は、致死的な薬剤性肺障害とステロイド治療に反応する薬剤性肺障害を鑑別することが出来た。血清KL-6値はEGFR-TKIによる致死的な薬剤性肺障害の診断に有用であり、血清KL-6値をモニタリングすることにより、EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の進展ならびに重症度を評価することが可能である。

2. 巽

薬剤性肺炎の原因としては抗癌剤によるものが多く、一部の症例はAcute interstitial pneumonia (AIP) like patternを呈し、人工呼吸器の使用を要した。大部分の症例は非区域性のスリガラス陰影を示し、ステロイドや免疫抑制剤に対する反応が良好であった。薬剤性肺障害の胸部CTによる分類は予後の予測やその治療法の選択において重要である可能性が示唆された。

3. 徳田

研究協力施設として、薬剤性肺障害と診断された患者で当研究への同意を得られた6名の患者から、血液サンプルを採取し、主任研究施設に送付した。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、送付した。主任研究施設で背景となる遺伝子解析が進行中である。

4. 太田

難治疾患・癌疾患治療に用いられている新規の薬剤は、分子標的薬として作用点が明確なうえに薬剤効果も優れているが、一方薬剤による薬剤性肺障害の報告例も増加している。この薬剤性肺障害は、使用する薬剤により同一民族間および人種間で障害度に差異が見られ、薬剤性肺障害に対して感受性・抵抗性を示す遺伝的素因の存在が疑われる。特に、分子標的薬ゲフィチニブ、新規抗リウマチ薬レフルノミド、抗がん薬ブレオマイシン、ボルテゾミブ等の細胞障害薬剤による間質性肺炎やびまん性肺胞障害(病的にDAD)を招来する頻度は、海外に比べ日本人で高いことから、日本人特有の線維化、あるいはDADをもたらす共通の遺伝子素因や遺伝的背景の存在が示唆される。昨年度、細胞性障害機序が疑われた薬剤により薬剤性肺障害を起こした14症例と、起こさなかった19症例について、HLA (Human Leukocyto Antigen) タイピングとAffymetrix社のGeneChip Human Mapping 500K Array Set (500,568 SNPs)を用いた相関解析 (GWAS: genome-wide association study) を報告した。本年度は、薬剤性肺障害を来した症例数が7例増加したので、これらの症例についてHLAタイピングとゲノムワイドなSNPタイピングを行い、相関解析を行った。その結果HLAでは、発症群にHLA-A*0206アリル頻度が高かったが、統計学的有意差は認められなかった。また、GWASでは、前年度と同様に本解析で薬剤性肺障害発症に有意差($p < 0.0001$)を示した遺伝子が幾つか見つかった(HIVEP3 1p34.2, IL17RD 3p14.3, ATP11B 3q26.33, SCRC3 10q25.1, PAAF1 11q 13.4, CAND1 12q14.3, COL4A2 13q3.4, SLC39A11 17q25.1, CABLES1 18q11.2)。今後、検体数を増やし、これらの遺伝子が同様に薬剤性肺障害発症群と非発症群間で有意差を示すか再現性についての検討が必要である。また、これらの遺伝子内について fine mapping を行い、遺伝子のどの位置に症状を来す遺伝因子があるかを検索する必要がある。

5. 花岡

今年度新たに追加され、遺伝子解析を実施した薬剤性肺障害9例の臨床的特徴をまとめた。ほとんどが労作時息切れ、乾性咳嗽で発症したが、無症状の者もあった。薬剤ではアミオダロンとメトトレキサートが2例ずつで多かった。薬剤の投与期間は1週間から4年10ヶ月とばらつきが大きく、用量依存性は認めなかった。血液中のKL-6は6例で増加したが、3例は基準値範囲内であった。胸部高分解能CTでは両肺野のすりガラス陰影の頻度が高かったが、偏側性の症例も3例存在した。気管支肺胞洗浄(BAL)検査は3例にのみ施行され、細胞分画は症例によりばらつきがあった。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)の陽性例は4例で、残りの症例は臨床的に診断された。5例が副腎皮質ステロイド薬にて治療されたが、4例は被疑薬剤の中止のみで改善を認めた。以上から、薬剤性肺障害は多様性に富む疾患であり、確定診断には他疾患の鑑別が非常に重要と考えられた。さらに、遺伝子情報など薬剤性肺障害における体質的素因が明らかとなれば、診断の有力な根拠になる可能性があると思われる。

研究分担者

河野 修典（広島大学大学院医歯薬学総合研究科・分子内科学 教授）

巽 浩一郎（千葉大学医学部呼吸器内科学 教授）

徳田 均（社会保険中央総合病院呼吸器内科 部長）

太田 正穂（信州大学医学部法医学講座 准教授）

花岡 正幸（信州大学医学部内科学第一講座 准教授）

A. 研究目的

難治疾患・癌疾患治療に導入された新規の薬剤は、薬剤効果も優れているが、重篤な薬剤性肺障害の報告が増加している。これら薬剤の代表である分子標的薬・ゲフィチニブと新規抗リウマチ薬・レフルノミドの肺障害の発生頻度については、我が国と海外では、我が国で著しく高いことが報告され、日本人の薬剤性肺障害に対する感受性の高さが示唆され、その発症に遺伝的要因が関与している可能性が考えられる。

本研究の目的は、薬剤による薬剤性肺障害に関与する共通の遺伝的背景を検討することであり、薬剤投与により薬剤性肺障害を起こした群と、起こさなかった群の遺伝的背景を比較することで、肺障害誘発に関与する候補遺伝子を検討し、肺障害発症機序を解明する。

1. 河野

Gefitinib (ZD1839, Iressa) ならびにErlotinib (OSI-774, Tarceva) は進行期非小細胞肺癌の治療に用いられる上皮成長因子受容体チロシンキナーゼ阻害剤(epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors; EGFR-TKI)である。EGFR-TKIは女性、非喫煙者、腺癌患者、アジア人、EGFR遺伝子変異を認める一部の症例では劇的な腫瘍の縮小を認めることが知られている。一方で、日本人においては、EGFR-TKIによる致死的な薬剤性肺障害の発症頻度が高いことが明らかとなっ

ていおり、わが国においてはEGFR-TKIによる治療のリスクベネフィットに関する評価を十分に行う必要があると思われる。

KL-6は私達の発見した高分子量糖蛋白であり、ヒトMUC1ムチンにクラスター分類されたものであり、間質性肺炎に特異性の高い診断マーカーとして臨床応用されている。現在までに少数例(30例)の検討ではあるが、KL-6が薬剤性肺障害と呼吸器感染症との鑑別、薬剤性肺障害の重症度や予後の指標になりうることを報告してきた。一方で、KL-6は当初肺腺癌の組織マーカー、血清腫瘍マーカーとして開発された経緯もあり、肺癌の診断マーカーとしても有用性が示唆されている。しかし、EGFR-TKIによる薬剤性肺障害を発症した症例における血清KL-6値の意義については現在までに検討されていない。

以上の背景より、本研究では他施設で1)EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の発症頻度、危険因子ならびに、2)EGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症例における血清KL-6値モニタリングの意義について検討した。

2. 巽

難治性疾患・がん疾患治療に導入された新規の薬剤などによる薬剤性肺障害に関して、胸部画像所見や臨床所見を中心に検討を加え、肺障害発生様式について臨床的な解析を行った。

3. 徳田

難治疾患・癌疾患治療に導入された新規の薬剤は、その効果も優れている反面、重篤な薬剤性肺障害の報告が増加している。これら薬剤性肺傷害の発生頻度については、遺伝的要因が関与している可能性が考えられる。

本研究では、薬剤性肺障害に関与する共通の遺伝的背景を検討する。薬剤投与により薬剤性肺障害を起こした群と、起こさなかった群の遺伝的背景を比較することで、肺障害誘発に関与する候補遺伝子を検討し、肺障害発症機序を解明する。

4. 太田

昨年と同様、本研究は日本人における薬剤性肺障害が遺伝学的要因に影響されるか検討した。分子標的薬ゲフィチニブ、新規抗リウマチ薬レフルノミド、抗がん薬ブレオマイシン、ボルテゾミブ等の薬剤により肺障害を発症した発症群21人と無症状の非発症群19人から得たDNAを用いて、HLA遺伝子多型と500,568 SNPsを用いた全ゲノム網羅的な相関解析（GWAS: genome-wide association study）を行った。薬剤性肺障害発症例が昨年と比べ7例増加したが、解析に用いるサンプル数は統計学的処理を行うにはあまりにも少ない。しかし、前年度示した結果と、本年度症例数を増加した解析結果を比較することにより、薬剤性肺障害に影響を及ぼす遺伝的要因が変化するか検討した。

5. 花岡

近年、薬剤による肺障害の報告が増加しているが、診断は必ずしも容易ではない。薬剤性肺障害の診断は、すべての薬剤に肺障害を起こす可能性があることを認識し、疑うことから始まる。薬剤性肺障害の診断として、次のような基準が提唱されている。

①原因となる薬剤の摂取歴がある。

②薬剤に起因する臨床病型の報告がある。

③他の原因疾患が否定される。

④薬剤の中止により病態が改善する。

⑤再投与により増悪する。

すなわち、薬剤性肺障害は除外診断であり、病歴、自覚症状、血液検査、画像所見および気管支肺胞洗浄所見などを総合した臨床診断に頼らざるを得ない。そこで、今年度新たに遺伝子解析を行った薬剤性肺障害9例の臨床像をまとめ、その特徴を分析した。

B. 研究方法

1. 河野

病理学的に非小細胞肺癌と診断され、広島大学病院、愛媛大学病院、島根大学病院、高知大学病院、尾道総合病院で2002年8月から2010年8月までにEGFR-TKIによる治療を受けた341症例を対象とした。肺癌の病期診断は、胸腹部CT、頭部MRI、FDG-PETを用いて行った。EGFR-TKI治療の効果と安全性の確認のために、少なくとも治療開始後3カ月間は週に1回は胸部X線写真あるいはCTを撮影した。

治療開始前間の間質性肺炎の有無は、ATS/ERSのガイドラインに従い、臨床所見とHRCT所見により判断した。EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の診断は診断フローチャートを用いて行った。薬剤性肺障害を発症した症例は高分解のX線CT（HRCT）所見に基づいて、1)急性間質性肺炎（Acute interstitial pneumonia:AIP）パターン、2)慢性間質性肺炎（Chronic interstitial pneumonia:CIP）パターン、3)特発性器質化肺炎/好酸球性肺炎（Cryptogenic organizing pneumonia / eosinophilic pneumonia: COP / EP）パターン、4)過敏性肺炎（Hypersensitivity pneumonia:HP）パターンの4パターンに分類した。

さらに、148症例ではEGFR遺伝子変異の有無について、診断時の肺癌組織をpeptide nucleic acid-locked nucleic acid polymerase chain reaction (PNA-LNA PCR) clamp法を用いて解析した。

治療経過中に経時的に血清を採取し、遠心分離した後、-80℃で凍結保存した。その後、EGFR-TKIによる薬剤性肺障害を発症した症例では、血清KL-6値を測定しその臨床的意義について検討を行った。

(倫理面への配慮)

本研究の対象者は、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針(平成13年3月29日文部省・厚生労働省・経済産業省告示第1号)に沿って作製され、当院のヒトゲノム研究倫理審査研究会で承認された文書によるインフォームド・コンセントが得られた症例とした。患者のプライバシーを厳守して研究を実施している。

2. 異

2004年から2010年において千葉大医学部附属病院にて診療した薬剤性肺障害症例について検討を行った。

3. 徳田

平成22年4月から平成23年3月までの間に、社会保険中央総合病院で、薬剤性肺障害と診断(診断は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、2006)に則る)された患者のうち、同意が得られた患者について、血液サンプルを採取する。同時に臨床経過、データの詳細を記入した個人票を作成し、これらを主任研究施設に送付する。主任研究施設では、血液からDNAを抽出し、HLA-DNAタイピングを行い、肺障害発症群、非発症群でその頻度を比較する。

4. 太田

①解析サンプル

解析に使用した症例は、薬剤による肺障害を起こした新たな資料7例である。これらのサンプル血液から自動DNA抽出器(Quick Gene, FUJIFILM Co.)を用いてDNAを得た。

②HLA-DNAタイピング

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

③全ゲノム網羅的な相関解析

Affymetrix社のGeneChip Human Mapping 500K Array Set(500,568 SNPs)を用いて薬剤性肺障害を来した患者群7人について、全ゲノム網羅的な相関解析(GWAS: genome-wide association study)を、前年度行った結果に本年度の検体数を加えて行った。

(倫理面への配慮)

信州大学医学部倫理委員会で承認された研究である。課題名; 薬剤性肺障害における遺伝子学的検討。承認日時および番号; 平成20年4月8日、No.243。

5. 花岡

2009年7月から2010年6月までの間に信州大学医学部附属病院へ受診あるいは入院し、薬剤性肺障害と診断された9例を対象とした。男性が6例、女性が3例で、平均年齢は62歳であった。基礎疾患は、関節リウマチが3例、残りは肥大型心筋症、心房細動、非小細胞肺癌、肝内胆管癌、前立腺肥大症、潰瘍性大腸炎がそれぞれ1例ずつであった。

(倫理面への配慮)

信州大学医学部倫理委員会で承認された研究である。課題名; 薬剤性肺障害における遺伝子学的

検討。承認日時および番号；平成20年4月8日、No.243。

C. 研究結果

1. 河野

1) 患者背景

表1に示すように、女性（49.0%）、肺腺癌（86.8%）、Never smoker（58.7%）が多い傾向を認めた。341症例中、148症例でEGFR遺伝子変異の検索が行われ、91症例で遺伝子変異（L858R 38症例、G719 2症例、Deletion 45症例、その他 6症例）を認めた。

2) EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の発症頻度

EGFR-TKIによる薬剤性肺障害が確認された件数は341症例中、20症例（5.9%）であり、9症例（2.6%）が治療抵抗性であり、致死的な経過をたどった。表2にEGFR-TKIによる

薬剤性肺障害を発

症した20症例の背

景因子と臨床経過

を示すが、EGFR

-TKI投与開始か

ら、EGFR-TKI

発症までの期間は

平均19日であった。

HRCTに基づいて、

AIPパターンが5

症例、COP/EP

パターンが9症例、

HPパターンが6

症例に分類された。EGFR-TKIによる薬剤性肺障害が疑われた際には、EGFR-TKIを直ちに中止し、methylprednisolone 1,000mgを3日間投与するステロイドパルス療法を行った。AIPパターンでは6症例すべてが治療抵抗性であったが、

表1 – Patient's characteristics

Characteristics	No. of a patients	% patients
Total	341	100
Age (years)		
Mean (±SEM)	65.2(±3.5)	
<60	102	29.9
≥60	239	70.1
Sex		
Female	167	49.0
Male	174	51.0
Histologic type		
Adenocarcinoma	296	86.8
Squamous cell carcinoma	34	10.0
Others	11	3.2
Smoking history		
Current	60	17.6
Former	110	32.3
Never	171	50.1
Disease Stage		
IV	206	60.4
IIIB	54	15.8
I-IIIA	18	5.3
Recurrence after surgery	63	18.5
Performance status		
≥2	141	41.3
0-1	200	58.7
No. of prior chemotherapy regimens		
≥2	118	34.6
0-1	223	65.4
Prior thoracic radiotherapy		
Yes	47	13.8
No	294	86.2
Pre-existing pulmonary fibrosis		
Yes	48	14.1
No	293	85.9
EGFR mutation status		
Wild type	57	16.7
Mutant	91	26.4
Not evaluated	193	56.9
Types of EGFR-TKI		
Gefitinib	302	88.6
Erlotinib	39	11.4

表2 – Characteristics of 20 patients with EGFR-TKI induced ILD

No	Age	Sex	Histological type	Smoking history	Stage	PS	Prior CT	Prior RT	Pre-existing fibrosis	EGFR mutation	Type of EGFR-TKI	Length of EGFR-TKI	HRCT findings	Prognosis
1	68	M	SCC	Ex	IIIB	1	1	No	No	N.E.	Gefitinib	11	COP/EP	Alive
2	80	M	SCC	Never	Rec	2	1	No	Yes	Wild	Gefitinib	17	COP/EP	Alive
3	70	F	SCC	Never	IIIA	1	1	Yes	No	N.E.	Gefitinib	24	HP	Alive
4	60	M	ADC	Never	IIIB	1	1	No	No	N.E.	Gefitinib	35	COP/EP	Alive
5	68	F	ADC	Ex	Rec	1	2	No	No	Wild	Gefitinib	16	AIP	Dead
6	60	M	ADC	Current	IIIB	1	2	No	No	N.E.	Gefitinib	26	COP/EP	Alive
7	57	M	ADC	Never	Rec	0	3	No	No	L858R	Gefitinib	51	COP/EP	Alive
8	73	M	ADC	Current	IV	4	0	No	Yes	N.E.	Gefitinib	13	AIP	Dead
9	65	F	ADC	Never	IV	2	3	No	No	N.E.	Gefitinib	38	HP	Dead
10	69	F	ADC	Never	IIIB	2	1	No	Yes	N.E.	Gefitinib	14	AIP	Dead
11	84	F	ADC	Ex	IIIB	4	0	No	Yes	Wild	Gefitinib	16	AIP	Dead
12	63	F	SCC	Never	IV	1	1	No	Yes	N.E.	Gefitinib	50	COP/EP	Dead
13	67	F	ADC	Never	Rec	0	1	No	No	Deletion	Gefitinib	48	HP	Alive
14	60	M	ADC	Current	IV	4	0	No	Yes	L858R	Gefitinib	17	HP	Dead
15	55	M	ADC	Ex	IV	3	4	No	No	L858R	Gefitinib	47	COP/EP	Dead
16	69	M	ADC	Current	IV	3	1	No	Yes	Wild	Erlotinib	14	AIP	Dead
17	56	M	SCC	Current	Rec	0	1	No	Yes	Wild	Erlotinib	21	COP/EP	Alive
18	59	M	ADC	Ex	Rec	1	2	No	Yes	Wild	Erlotinib	5	HP	Alive
19	66	M	ADC	Current	IIIB	0	0	No	No	L858R	Gefitinib	17	COP/EP	Alive
20	64	F	ADC	Never	Rec	1	1	No	No	L858R	Erlotinib	31	HP	Alive

Abbreviations: ADC, Adenocarcinoma; SCC, Squamous cell carcinoma; Rec, Recurrence after the surgery; N.E, Not evaluated; COP/EP, Cryptogenic organizing pneumonia/Eosinophilic pneumonia; HP, Hypersensitivity pneumonitis; DAD, Diffuse alveolar damage

COP/HPパターンでは9症例中7症例、HPパターンでは6症例中4症例が治療に反応した。

3) EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の危険因子

EGFR-TKIによる薬剤性肺障害の危険因子を表3に示す。単変量解析では、治療開始前の間質

表 3 – Risk factors for EGFR–TKI induced ILD

Variables		Odds ratio	95% CI	P-value
Univariate analysis				
Age (years)	≥60 / <60	1.758	0.626-6.256	0.301
Gender	Male / Female	1.472	0.593-3.848	0.406
Histological type	Non-ADC / ADC	2.342	0.730-6.420	0.142
Smoking history	Never / Smoker	1.006	0.402-2.516	0.989
Performance status	≥2 / 0-1	0.942	0.360-2.341	0.899
No. of prior chemotherapy regimens	≥2 / 0-1	0.800	0.277-2.053	0.652
Prior thoracic radiotherapy	Yes / No	0.315	0.017-1.575	0.187
Pre-existing pulmonary fibrosis	Yes / No	4.683	1.741-12.042	0.003*
EGFR mutation	Wild type / EGFR mutant	1.667	0.497-5.594	0.400
Types of EGFR-TKI	Gefitinib / Erlotinib	2.043	0.562-5.948	0.253
Serum KL-6 level at baseline (U/ml)	≥500 / <500	2.096	0.679-7.116	0.199

*P < 0.05

Abbreviation: ADC, Adenocarcinoma

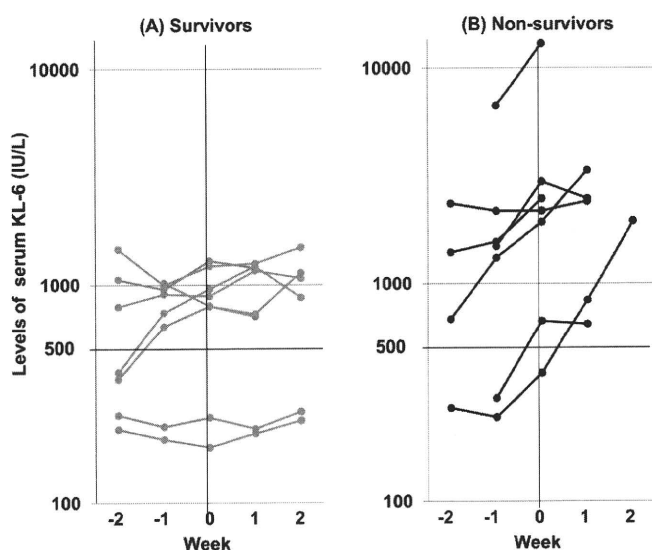


図 1 – Changes in serum KL-6 levels in (A) 8 survivors and (B) 7 non-survivors. Week 0 presents the week when the patients were diagnosed as EGFR-TKI related ILDs.

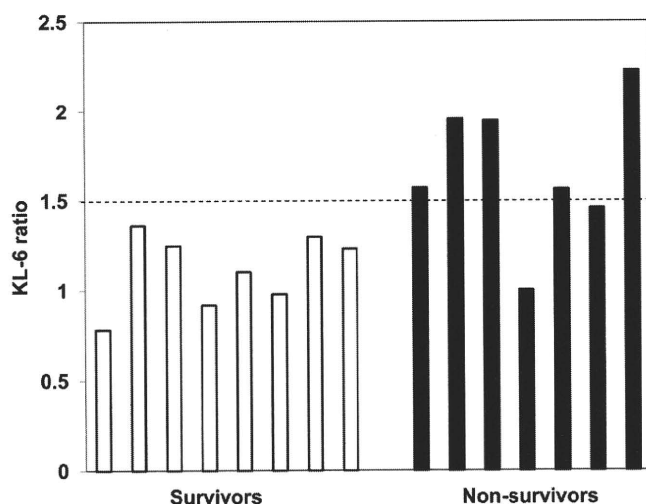


図 2 – The ratios of the serum levels of KL-6 obtained at the onset of EGFR-TKI related ILD to the baseline according to the prognosis.

性肺炎の有無のみが危険因子であった。

4) 薬剤性肺障害発症例におけるKL-6モニタリングの意義

EGFR-TKIによる薬剤性肺障害を発症した20症例中15症例において血清KL-6値を週に1回の頻度でモニタリングし、臨床的意義について検討を行った。

まず、血清KL-6値と治療反応性について検討したが、治療開始前ならびにEGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症時の血清KL-6値の絶対値はいずれも疾患の進展ならびに重症度を反映しなかった。一方で治療に反応した症例では、経過中血清KL-6値がほとんど変化しなかったが、治療に抵抗性であった症例ではKL-6が経過中に上昇して行く傾向を認めた(図1)。そこで、治療開始前とEGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症時の血清KL-6値の比を検討したところ、致命的な薬剤性肺障害をきたした症例は血清KL-6値が治療前後で1.5倍以上に増加するのに対して、ステロイド治療に反応する薬剤性肺障害をきたした症例では治療前後であまり変動しなかった(図2)。さらにHRCTによるパターン分類では、AIPパターンの症例では治療前後で血清KL-6値が1.5倍以上に増加するのに対して、COP/EPパターンならびにHPパターンの症例では治療前後であまり変動しなかった(図3)。

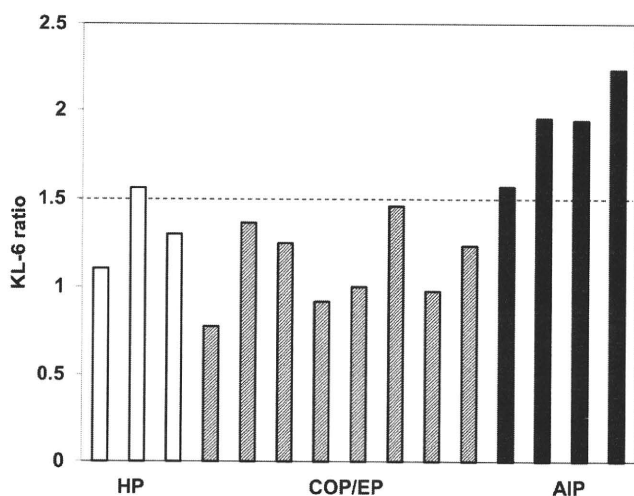


図3 - The ratios of the serum levels of KL-6 obtained at the onset of EGFR-TKI related ILD to the baseline according to the sub-classifications of EGFR-TKI related ILD.

2. 異

推定原因薬剤別に薬剤性肺障害を検討した結果、抗癌剤による肺障害が14例（単剤投与10例【タキソテール<DOC> 単剤5例、TS-1 単剤1例、イレッサ1例、タルセバ1例、アリムタ1例、パクリタキセル1例】、併用投与4例【DOCとTS-1併用1例、GEMとTS-1併用2例、CDDPとNVB併用症例1例】）と最も多く認められた。その他の薬剤による肺障害は5例（MTX 1例、ペンタサ1例、アラバ1例、アミオダロン1例、半夏瀉心湯1例）であった。大部分の症例が両側非区域性にスリガラス陰影が認められた。

アリムタ症例、CDDPとNVB併用症例、アンカロン症例の計3例にAcute interstitial pneumonia (AIP) like patternが認められ、2例に人工呼吸器の使用が必要であった。うち1例は死亡したが、残りの2例はステロイドパルスと免疫抑制剤の併用によって救命が可能であった。3例中2例は基礎疾患として間質性肺炎の合併があり、残り1例は心筋梗塞バイパス術後にアンカロンを使用していた。その他のスリガラス陰影を呈した症例においてはステロイドの反応性が良好であった。

3. 徳田

平成23年3月現在で、薬剤性肺障害の診断基準を充たす症例につき、患者に説明を行い、同意の得られた6名について、血液サンプル及び詳細な個人票を作成し、信州大学第一内科に送付した。その内訳は、循環器薬バルサルタン（ディオバン®）1例、アミオダロン（アンカロン®）2例、TNF α 阻害薬インフリキシマブ（レミケード®）1例、高脂血症改善薬プラバスタチン（メバロチン®）1例、ランソプラゾール（タケプロン®）1例、計6例であった。現在信州大学第一内科にて解析が進行中である。

人権面の配慮として、個人情報の保護には格段の意を用い、主任研究施設には患者の個人名は知らせず、当院の整理番号のみを伝えた。また、患者への説明については、所定の説明用紙を用い、研究目的、方法、意義、利益と不利益、将来の研究への再利用の可否、などにつき、詳細な説明を行い、理解を得た上で、同意書に署名を得た。

4. 太田

①HLAタイピング

薬剤性肺障害発症群と非発症群におけるHLAアレル数を表4に示した。

②全ゲノム網羅的な相関解析

Affymetrix社の50万個のSNPを用いたGWAS解析では、薬剤性肺障害発症群と非発症群において χ^2 検定で有意差($p < 0.001$)を示した結果を表5に示した。

5. 花岡

自覚症状は、労作時息切れおよび乾性咳嗽が多かったが、3例は無症状で発見された。原因薬剤はアミオダロンとメトトレキサートが2例ずつ、残りはエルロチニブ、ジェムシタビン、竜胆瀉肝湯、メサラジン、トシリズマブがそれぞれ1例ずつ

表4 HLAアレル数

HLAアレル	薬剤障害発症群 n=42	非発症群 n=38	HLAアレル	薬剤障害発症群 n=42	非発症群 n=38
HLA-A*	01:01 1 02:01 3 02:06 8 02:07 1 03:01 0 11:01 4 24:02 13 26:01 1 26:02 2 26:03 0 31:01 5 33:02 4	1 7 3 0 1 2 17 1 1 1 1 1	HLA-B*	01:01 2 04:01 1 04:03 0 04:05 11 04:06 2 04:10 3 08:03 4 08:04 0 08:01 2 11:01 2 12:01 0 12:02 0 13:01 1 13:02 3 14:01 0 14:05 0 14:06 2 15:01 5 15:02 3 10:01 1	2 0 2 8 0 0 4 1 2 2 2 1 2 3 0 1 1 0 3 5 5 1
HLA-C*	07:02 3 13:01 0 15:01 4 15:11 1 15:18 1 35:01 2 37:01 1 39:01 1 40:01 4 40:02 2 40:03 1 40:06 3 44:02 1 44:03 2 48:01 2 48:01 1 51:01 1 51:02 1 52:01 3 54:01 4 55:02 1 58:01 0 58:01 2 58:01 1 67:01 0	1 1 1 1 0 4 1 2 1 1 0 2 1 1 2 1 1 6 3 1 1 1 1	HLA-DRB1*	03:01 5 03:02 2 03:03 2 03:10 0 04:01 11 04:02 3 05:01 3 05:02 0 05:03 0 06:01 1 06:02 5 06:03 1 06:04 2 06:09 1	3 4 4 1 7 0 3 3 1 9 0 1 2 0
HLA-DQB1*					

つであった。薬剤の平均投与期間は約250日であったが、内訳は7日から4年10ヶ月とばらつきが大きく、用量依存性は認めなかった。6例で血液中のKL-6が増加し、9例の平均は873.1 U/mlと高値を示した。全例に高分解能CT検査が施行されており、画像所見として両肺野のすりガラス陰影の頻度が高かったが、3例は偏側性であり、一部に浸潤影も認めた。3例に気管支肺胞洗浄（BAL）検査が施行されたが、細胞分画はリンパ球増多、好中球増多、好酸球増多など多彩であった。薬剤リンパ球刺激試験（DLST）は5例に行われ、4例が陽性であった。DLST陽性例以外は、他疾患を除外することにより臨床的に診断された。治療として9例中5例で副腎皮質ステロイド薬が使用されたが、残り4例は被疑薬剤の中止のみで改善を認めた。基礎疾患として関節リウマチを有した1例は重篤な呼吸不全を呈し、人工呼吸管理を要した。すべての症例において臨床的改善を認め、社会復帰が可能であった。

表5 発症群と非発症群間において有意差を示したSNP

dBSNP ID	Chr.	Alleles	Risk allele	Allele Freq	P	RR	Positional candidate genes of interest
rs4526604	1p34.2	[C/T]	C	0.238	0.000219	12.24	
rs10493099	1p34.2	[A/G]	G	0.238	0.000219	12.24	
rs12088923	1p34.2	[A/T]	A	0.238	0.000219	12.24	
rs710235	1p34.2	[A/G]	G	0.238	0.000219	12.24	
rs710234	1p34.2	[C/T]	T	0.238	0.000219	12.24	HIVEP3
rs12126740	1p34.2	[A/G]	G	0.231	0.000273	12.00	
rs4680204	1p34.2	[A/G]	A	0.238	0.000219	12.24	
rs2165303	1p34.2	[C/T]	T	0.238	0.000219	12.24	
rs7541564	1q24.2	[C/T]	C	0.275	0.000187	9.64	
rs12067018	1q24.2	[C/T]	T	0.275	0.000187	9.64	
rs6688038	1q24.2	[C/T]	T	0.175	0.000871	16.59	NME7
rs12145969	1q24.2	[C/T]	T	0.175	0.000871	16.59	
rs747088	3p14.3	[A/T]	A	0.483	0.000670	5.04	
rs768713	3p14.3	[C/G]	G	0.488	0.000750	4.91	IL17RD
rs472878	3q26.33	[C/G]	C	0.538	0.000767	5.00	
rs10937103	3q26.33	[C/T]	C	0.539	0.000678	5.26	ATP11B
rs790663	10q25.1	[C/T]	T	0.375	0.000800	5.36	
rs1670008	10q25.1	[C/G]	C	0.368	0.000142	7.33	SORCS3
rs2067913	11q13.4	[C/G]	G	0.725	0.000153	8.33	
rs11235948	11q13.4	[A/G]	G	0.762	0.000243	9.09	PAAF1
rs1152902	12q14.3	[C/G]	G	0.775	0.000065	14.29	
rs1252405	12q14.3	[A/C]	C	0.775	0.000065	14.29	
rs12580790	12q14.3	[C/G]	C	0.789	0.000108	14.29	
rs1152896	12q14.3	[A/G]	A	0.775	0.000065	14.29	
rs775310	12q14.3	[C/T]	T	0.750	0.000105	10.00	CAND1
rs1252402	12q14.3	[A/C]	A	0.775	0.000065	14.29	
rs11176690	12q14.3	[C/T]	T	0.782	0.000083	14.29	
rs1161087	12q14.3	[A/G]	G	0.775	0.000065	14.29	
rs752615	13q34	[A/G]	A	0.756	0.000978	6.67	
rs2077622	13q34	[C/T]	C	0.750	0.000777	7.14	COL4A2

Risk allele は発症群について危険アレルを示す。

基礎疾患として関節リウマチを有した1例は重篤な呼吸不全を呈し、人工呼吸管理を要した。すべての症例において臨床的改善を認め、社会復帰が可能であった。

D. 考察

1. 河野

本研究では、多施設による後ろ向き研究でEGFR-TKIによる薬剤性肺障害の発症頻度ならびに危険因子の検討を行った。本研究での発症率ならびに死亡率はすでに報告されているわが国の他の施設からの報告と同様に比較的高頻度であった。HRCTによりEGFR-TKIによる薬剤性肺障害をパターン分類したが、AIPパターンが最も予後不良であった。他の薬剤による肺障害と異なり、EGFR

-TKIによる薬剤性肺障害はCIPパターンに分類された症例を認めなかった。EGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症の背景因子について検討したが、治療開始前の間質性肺炎の有無のみが危険因子であった。他の施設からの検討では性別、喫煙歴、Performance Status(PS)なども危険因子として報告されているが、これは本研究の症例が341症例と比較的少数であることが原因と考えられた。

血清KL-6値と治療反応性について検討したが、EGFR-TKI投与前あるいはEGFR-TKIによる薬剤性肺障害発症時の血清KL-6値の絶対値は薬剤性肺障害の病型分類や治療経過と相関を認めなかった。一方で、EGFR-TKI投与前からの変化は、致死的な薬剤性肺障害とステロイド治療に反応する薬剤性肺障害を鑑別することが可能であり、病勢の進行と相関した。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。腫瘍の増殖速度などより考えると、私たちは治療開始前のKL-6値は非小細胞肺癌あるいは既存の間質性肺炎が産生しているが、急激なKL-6値増加の原因はEGFR-TKIによる薬剤性肺障害が産生していると推測している。KL-6は分子量200万以上の高分子量糖タンパク抗原であり、血中へ移行するには肺胞上皮傷害の程度と肺胞領域の上皮血管透過性の程度を反映すると考えている。現在までにEGFR-TKIによる薬剤性肺障害は投与前開始後4週間以内に発症しやすい事が報告されており、投与前開始後少なくとも1ヶ月間は週に1回の頻度で血清KL-6値をモニタリングすることが望ましいと考えている。

2. 異

薬剤性肺炎の原因薬剤としては抗癌剤によるものが大部分であった。基礎疾患に間質性肺炎やCOPDを合併している症例が散見され、放射線照射や他の抗癌剤による加療後の2nd.ラインや3rd.

ラインに薬剤性肺炎が生じている症例が大部分であった。ステロイドや免疫抑制剤に対する反応性も良好な症例が多く、AIP like patternを呈した症例においても治療反応性が良好な症例が散見された。

3. 徳田

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

4. 太田

①HLAタイピング

薬剤性肺障害発症群は、非発症群に比べ、HLA-A*02:01のアリル頻度は低く(7.1%)、A*02:06の頻度が高かった(19.0%)。一方非発症群は、薬剤性肺障害発症群に比べ、A*02:01のアリル頻度は高く(18.4%)、A*02:06の頻度は低かった(7.4%)。しかし、両群にアリル頻度の統計学的有意差が見られなかった。健常日本人におけるA*02のアリル頻度(*02:01=11.2%、*02:06=9.2%)と比較するとHLA-A*02:01アリルは障害発症群において抵抗性を示し、A*02:06では感受性を示した。

今後、更にサンプル数を増加して解析する必要がある。

②全ゲノム網羅的な相関解析

有意差を示したSNPsは、前回の解析でも同様に有意差を示したものである。さらに2種類以上のSNPsで有意差を示した結果と、それらのSNPsの位置から薬剤性肺障害に関わる候補遺伝子を推定すると、HIVEP3,NME7,IL17RD,ATP11B,SORCS3,PAAF1,CAND1,COL4A2の遺伝子が挙げられた。このうち、Minorアリルが発症の危険遺伝因子となっているのは、HIVEP3,NME7,IL17RD,SORCS3であり、Majorアリルが危険因子となっているのは、ATP11B,PAAF1,CAND1,COL4A2であった。

特にHIVEP3(Human Immunodeficiency virus

type I enhancer binding protein 3) 遺伝子は、急性炎症やアポトーシスなど免疫反応に中心的役割を果たす転写因子と競合作用し、転写因子を調節する遺伝子と言われている。

今後、更に検査サンプル数を増やすことにより、本解析で有意差を示したSNPsが同様に有意差を示すかの確認が必要である。また、疾患発症の候補遺伝子として考えられた遺伝子の機能的な役割から疾患発症に及ぼす影響を検討する必要がある。

5. 花岡

今回の検討から得られた薬剤性肺障害の臨床像を以下に列挙する。

- 1) 原因となる薬剤の投与中に、息切れや乾性咳嗽で発症した。
- 2) 薬剤の投与期間や用量には依存しなかった。
- 3) 血液中のKL-6が増加する症例が多かった。
- 4) 高分解能CTで両肺にすりガラス陰影を認める症例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTの陽性率が比較的高かった（5例中4例に陽性；陽性率80%）。
- 7) 原因薬剤の中止や副腎皮質ステロイド薬の投与により改善を認めた。

すなわち、薬剤性肺障害の確定診断は必ずしも容易ではなく、基礎疾患の肺病変の悪化や感染症などと十分に鑑別することが必要である。

過敏性反応による薬剤性肺障害の診断として、

- ① 薬物開始後（1～6週）に肺障害を認める。
- ② 初発症状として発熱、咳嗽、呼吸困難、発疹を認める（2項目以上を陽性とする）。
- ③ 末梢血液像に好酸球増多または白血球増多を認める。
- ④ 薬剤感受性テスト（リンパ球刺激テスト、パッチテスト）が陽性である。
- ⑤ 偶然の再投与により肺障害が再現する。

の5項目のうち、確定診断には①、④または①、⑤を満たすことが必要で、疑い例は①、②または①、③を満たすこととされている。これらの中で、客観的な診断項目は末梢血の好酸球増多と薬剤リンパ球刺激試験（DLST）である。特にDLSTは、定量化により陽性基準が設定されており、一部では信頼性の高い検査として汎用されている。しかし、偽陰性率が高いことは良く知られており、この偽陰性・偽陽性の問題、検査に使用する薬剤の濃度基準の問題、不溶性薬剤の問題など幾つかの問題点が指摘されている。今回検討した9例中、DLSTが提出された5例の陽性率は80%と比較的高値であったが、昨年度の検討では7例中、僅か1例（14%）が陽性であった。現状では薬剤性肺障害を客観的に確定できる検査は存在せず、本症の診断をより困難にしている。

平成21年度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「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究」において、信州大学の太田正穂らは全ゲノム網羅的な相関解析の結果、1番染色体短腕上に設けた1遺伝子内の8個の単塩基多型で、薬剤性肺障害群と対照群との間に有意な相違（ $p=9.2 \times 10^{-6}$ ）を認めたと報告した。薬剤性肺障害において、このような遺伝子解析が進めば、発症予備軍のスクリーニングに大きな威力を発揮する。さらに、発症機序を踏まえた遺伝子解析の成果は、本症の診断に極めて有用と思われる。DLSTに代わる診断ツールの構築に向け、症例の蓄積と遺伝子解析の継続が重要と考える。

E. 結論

1. 河野

血清KL-6値はEGFR-TKIによる致死的な薬剤性肺障害と治療に反応する薬剤性肺障害の鑑別に有用なバイオマーカーである。EGFR-TKI治療によるリスクとベネフィットを考慮して、患者選択を行い、血清KL-6値をモニタリングすることが非常に重要であると思われた。

2. 巽

今後さらなる症例の集積が必要であるが、薬剤性肺障害の胸部CTによる分類は、予後の予測やその治療法の選択において重要である可能性が示唆された。

3. 徳田

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

4. 太田

HLAでは、発症群にHLA-A*0206アリル頻度が高かったが、統計学的有意差は認められなかった。また、GWASでは、前年度と同様に本解析で薬剤性肺障害発症に有意差($p < 0.0001$)を示した遺伝子が幾つか見つかった(HIVEP3 1p34.2, IL17RD 3p14.3, ATP11B 3q26.33, SCRC3 10q25.1, PAAF1 11q 13.4, CAND1 12q14.3, COL4A2 13q3.4, SLC39A11 17q25.1, CABLES1 18q11.2)。今後、検体数を増やし、これらの遺伝子が同様に薬剤性肺障害発症群と非発症群間で有意差を示すか再現性についての検討が必要である。

5. 花岡

薬剤性肺障害の臨床像は多様性に富んでいる。明確な診断基準はなく、現状では除外診断に頼らざるを得ない。本症の遺伝子解析が進めば、遺伝

情報に基づいた診断方法と治療戦略の構築が期待される。さらに症例数を増やし、臨床データの分析と疾患感受性遺伝子の解析を行う必要がある。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Jian MY, Koizumi T, Tsushima K, Yokoyama T, Kubo K, Baba A: Exogenous surfactant instillation attenuates inflammatory response to acid-induced lung injury in rat. *Pulm Pharmacol Ther* 23: 43-7, 2010.
- 2) Jian MY, Koizumi T, Yokoyama T, Tsushima K, Kubo K: Comparison of acid-induced inflammatory responses in the rat lung during high frequency oscillatory and conventional mechanical ventilation. *Inflamm Res* 59 : 931-937, 2010.
- 3) Yokoyama T, Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Kato K, Nishiyama O, Kimura T, Hasegawa R, Kubo K: Noninvasive ventilation in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Intern Med* 49: 1509-14, 2010.
- 4) Yokoyama T, Tsushima K, Yamamoto H, Ito M, Agatsuma T, Kozumi T, Kubo K: Polymyxin B-immobilized fiber column hemoperfusion treatment for drug-induced severe respiratory failure: report of three cases. *Intern Med* 49: 59-64, 2010.
- 5) Yoshikawa S, Tsushima K, Koizumi T, Kubo K: Effects of a synthetic protease inhibitor (gabexate mesilate) and a neutrophil elastase inhibitor (sivelestat sodium) on acid-induced lung injury in rats. *Eur J*

- Pharmacol 641: 220–5, 2010.
- 6) 久保恵嗣: 薬剤性胸膜病変. 呼吸器内科 17: 405–408, 2010
 - 7) Nakashima T, Yokoyama A, Inata J, Ishikawa N, Haruta Y, Hattori N, Kohno N: Mucins carrying selectin ligands as predictive biomarkers of disseminated intravascular coagulation complication in acute respiratory distress syndrome. Chest (in press)
 - 8) 石川暢久, 河野修典: KL-6. 間質性肺疾患診療マニュアル (南江堂) : pp123–125, 2010
 - 9) 石川暢久, 河野修典: 間質性肺炎と肺癌. 癌と化学療法 37: 6–9, 2010
 - 10) Chen Z, Nakajima T, Tanabe N, Hinohara K, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K, Inoue Y, Kimura A. Susceptibility to chronic thromboembolic pulmonary hypertension may be conferred by miR-759 via its targeted interaction with polymorphic fibrinogen alpha gene. Human Genetics 128(4): 443–452, 2010.
 - 11) Tazawa R, Trapnell BC, Inoue Y, Arai T, Takada T, Nasuhara Y, Hizawa N, Kasahara Y, Tatsumi K, Hojo M, Ishii H, Yokoba M, Tanaka N, Yamaguchi E, Eda R, Tsuchihashi Y, Morimoto K, Akira M, Terada M, Otsuka J, Ebina M, Kaneko C, Nukiwa T, Krischer JP, Akazawa K, Nakata K. Inhaled granulocyte/macrophage-colony stimulating factor as therapy for pulmonary alveolar proteinosis. Am J Respir Crit Care Med 181(12): 1345–1354, 2010.
 - 12) Kobayashi H, Uno T, Isobe K, Ueno N, Watanabe M, Harada R, Takiguchi Y, Tatsumi K, Ito H. Radiation pneumonitis following twice-daily radiotherapy with concurrent carboplatin and paclitaxel in patients with stage III non-small-cell lung cancer. Jpn J Clin Oncol 40 (5): 464–469, 2010.
 - 13) Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, Takeuchi M, Raghu G, Kudoh S, Nukiwa T; Pirfenidone Clinical Study Group in Japan (Miyazawa Y and Tatsumi K in Chiba Univ.). Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 35 (4): 821–829, 2010.
 - 14) Ma G, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Suzuki N, Kobayashi H, Liang M, Tada Y, Tatsumi K, Hiroshima K, Shimada H, Tagawa M. Combinatory cytotoxic effects produced by E1B-55kDa-deleted adenoviruses and chemotherapeutic agents are dependent on the agents in esophageal carcinoma. Cancer Gene Ther. 17(11): 808–813, 2010.
 - 15) Suzuki H, Sekine Y, Yoshida S, Suzuki M, Shibuya K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Efficacy of perioperative administration of long-acting bronchodilator on postoperative pulmonary function and quality of life in lung cancer patients with chronic obstructive pulmonary disease. Preliminary results of a randomized control study. Surg Today. 40(10):923–30, 2010.
 - 16) Sakao S, Tanabe N, Tatsumi K. The estrogen paraox in pulmonary arterial hypertension. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 299(4): L435–438, 2010.

- 17) Yano T, Kasahara Y, Tanabe N, Sugiura T, Kitazono M, Yamauchi K, Sakao S, Takiguchi Y, Tatsumi K. Juvenile pulmonary hypertension associated with fibromuscular dysplasia. *Internal Medicine* 49 (22): 2487-92, 2010.
- 18) Amano H, Tanabe N, Sakao S, Umekita H, Sugiura T, Kitazono S, Kitazono M, Kuroda F, Kasahara Y, Tatsumi K. A case of the isolated peripheral pulmonary artery branch stenosis associated with multiple pulmonary artery aneurysms. *Internal Medicine* 49: 1895-1899, 2010.
- 19) 芦沼宏典、滝口裕一、岩澤俊一郎、多田裕司、中谷行雄、巽浩一郎。ラブドイド形質を伴った肺腫瘍の1例。肺癌 50 (3): 292-296, 2010.
- 20) 田中健介、山口哲生、在間未佳、山口陽子、一色琢磨、若林義賢、細木敬祐、鈴木智、河野千代子、山田嘉仁、滝口裕一、巽浩一郎。メトトレキサート単剤治療が有効であったサルコイドーシスの2症例。日サ会誌 30: 9-13, 2010.
- 21) 芳賀高浩、黒田文伸、北村淳史、重城喬行、塚原真範、天野寛之、小林健、坂尾誠一郎、多田裕司、黒須克志、田邊信宏、滝口裕一、巽浩一郎。8年間の慢性咳嗽を呈した気管原発腺様嚢胞癌の1例。気管支学 32 (5): 431-434, 2010.
- 22) 芳賀高浩、中島有紀、北村淳史、黒田文伸、滝口裕一、巽浩一郎。胸腺大細胞神経内分泌癌の1例。日呼吸会誌 48(10): 755-758, 2010
- 23) 芳賀高浩、中島有紀、北村淳史、黒田文伸、滝口裕一、巽浩一郎。良性石綿胸水、びまん性胸膜肥厚の1剖検例。日呼吸会誌 48 (11): 821-824, 2010
- 24) 天野寛之、山田高之、重城喬行、黒田文伸、坂尾誠一郎、多田裕司、黒須克志、笠原靖紀、田邊信宏、滝口裕一、巽浩一郎。化学療法が奏功した多発性内分泌腺腫I型 (MEN1) 合併胸腺カルチノイドの1例。日呼吸会誌 48(11): 855-859, 2010
- 25) 佐藤峻、杉浦寿彦、田邊信宏、寺田二郎、坂尾誠一郎、笠原靖紀、滝口裕一、巽浩一郎。長期間気管支喘息として診断されていた慢性血栓塞栓性肺高血圧症の1手術著効例。日呼吸会誌 48(11): 836-841, 2010
- 26) 巽浩一郎。COPDの疫学。In: 慢性閉塞性肺疾患 (COPD) のマネジメント 改訂版 (編: 橋本修)。16-20, 2010. 医薬ジャーナル, 東京。
- 27) 巽浩一郎。改訂版 プライマリケアのための COPD診療。2010. メディカルレビュー, 東京。
- 28) 巽浩一郎。呼吸器疾患 漢方治療のてびき 改訂版。2010. 協和企画, 東京。
- 29) 巽浩一郎。ARDSに伴う肺循環障害。In: 医学のあゆみ別冊。「最新・ARDSのすべて (編集: 石井芳樹)」103-107, 2010 医歯薬出版, 東京。
- 30) 巽浩一郎。序文-COPDガイドラインを読み解く。In: ガイドライン/ガイダンス COPD (編集: 巽浩一郎)。2010 日本医事新報, 東京。
- 31) 巽浩一郎。治療と管理 ①管理目標について。In: ガイドライン/ガイダンス COPD (編集: 巽浩一郎)。49-53, 2010 日本医事新報, 東京。
- 32) 重田文子、坂尾誠一郎、巽浩一郎。肺高血圧症。In: ガイドライン外来診療2010。410-414, 2010. 日経メディカル開発, 東京。

- 33) 松下一之, 北村淳史, 朝長毅, 梶原寿子, 松原久裕, 上田泰次, 米満吉和, 瀧口裕一, 多田裕司, 巽浩一郎, 廣島健三, 田川雅敏, 久保秀司, 井上誠, 房木ノエミ, 長谷川護, 島田英昭, 野村文夫. c-myc遺伝子転写抑制因子を用いた消化器癌・悪性中皮腫に対する遺伝子治療法の開発. In: 分子細胞フロンティア. 150-157, 2010. 飯田橋パピルス社; 東京.
- 34) 巽浩一郎. 呼吸器病学TOPICS 2009. 呼吸器疾患治療に関する最新の臨床試験レポート-COPD. 分子呼吸器病 14(1): 72-73, 2010.
- 35) 巽浩一郎. COPDの診療update. 新ガイドラインからみたCOPDの薬剤選択. 日医雑誌 138(12): 2501-2504, 2010.
- 36) 巽浩一郎. 病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第3回. かぜ症候群の治療ポイントは体力の程度、「寒気」と「冷え」の判別. Medical ASAHI 39(6): 58-61, 2010.
- 37) 巽浩一郎. 病名で投与する漢方、証で投与する漢方. 第4回. 気管支喘息は麻黄剤と柴胡剤、COPDは補剤の使い分けがポイント. Medical ASAHI 39(7): 56-58, 2010.
- 38) 巽浩一郎. 医学と医療の最前線. COPDに対する総合的な対策. 日本内科学会雑誌 99: 1342-1348, 2010.
- 39) 巽浩一郎. COPD(慢性閉塞性肺疾患)の治療-ガイドラインを踏まえて-. Physicians' Therapy Manual 2(1) JUNE, 2010.
- 40) 巽浩一郎. テーラーメイド治療のための治療薬の選択と使用法ガイドライン. 実地医家に必須の56疾患. 慢性閉塞性肺疾患(COPD). Medical Practice 27(臨時増刊号): 242-247, 2010.
- 41) 巽浩一郎, 中西宣文, 田邊信宏, 笠原靖紀, 久保恵嗣, 平井豊博, 三嶋理晃. 肺動脈性肺高血圧症(PAH)および慢性血栓塞栓性肺高血圧症(CTEPH). 日本呼吸器学会雑誌 48(8): 551-564, 2010.
- 42) 巽浩一郎. COPD患者は動くことが重要. 日本医事新報 4513: 46-50, 2010.
- 43) 笠原靖紀, 田邊信宏, 巽浩一郎. 肺高血圧症の疫学. 最新医学 65(8): 1712-1717, 2010
- 44) 川田奈緒子, 巽浩一郎. COPDの病歴と身体所見のとりかた. 呼吸器内科 18(1), 1-6, 2010.
- 45) 重田文子, 坂尾誠一郎, 巽浩一郎. 呼吸器疾患の病棟と診断・治療. 肺高血圧症. 医学と薬学 64(3): 341-349, 2010.
- 46) 杉浦寿彦, 田邊信宏, 斉藤美弥子, 重城喬行, 芳賀高浩, 北園聡, 坂尾誠一郎, 笠原靖紀, 巽浩一郎. 慢性肺血栓塞栓症患者の基礎疾患および予後に与える影響について-自験例での検討(第16回肺塞栓症研究会・学術集会シンポジウム). 心臓 42(7): 1012, 2010
- 47) 川崎剛, 佐々木結花, 巽浩一郎. 呼吸不全を招く疾患. 肺結核 後遺症を含めて. Medicina 47(8): 1428-1431, 2010
- 48) Meguro A, Inoko H, Ota M, Katsuyama Y, Oka A, Okada E, Yamakawa R, Yuasa T, Fujioka T, Ohno S, Bahram S, Mizuki N. Genetics of Behcet's disease inside and outside the MHC. Ann Rheum Dis. 69: 745-54, 2010.
- 49) Mizuki N, Meguro A, Ota M, Ohno S, Shiota T, Kawagoe T, Ito N, Kera J, Okada E, Yatsu K, Song YW, Lee EB, Kitaichi N, Namba K, Horie Y, Takeno M, Sugita S, Mochizuki M, Bahram S, Ishigatsubo Y, Inoko H. Genome-wide association