

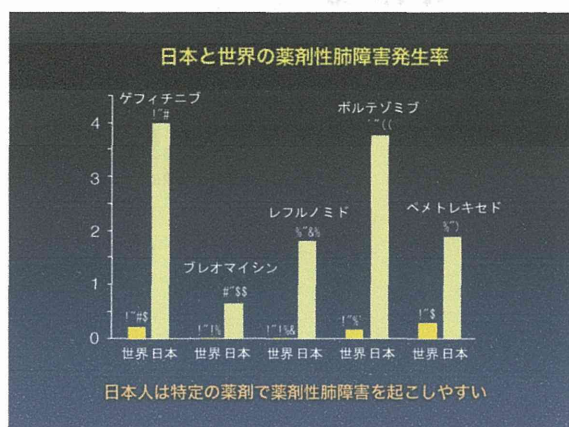
イレッサと副作用に関しては同じ状況にある。世界ではILDの比率は極めて低い。

leflunomide アラバ

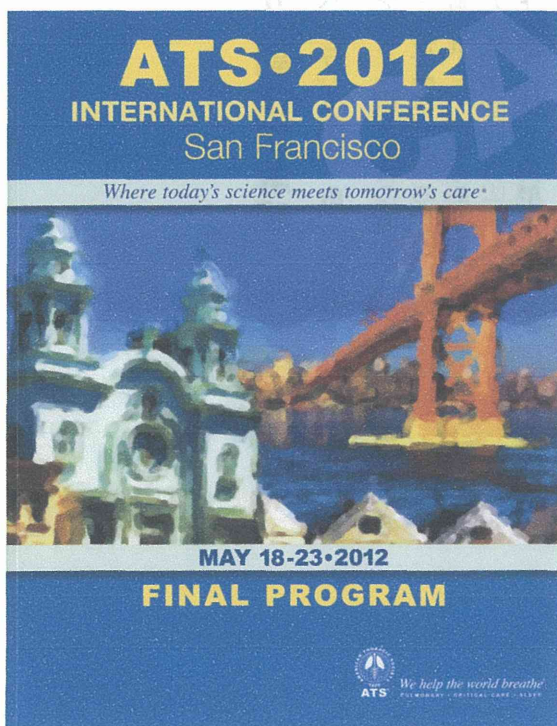
抗リウマチ薬。ILD（一定の比率でDADになる）を起こして死亡する患者が出て問題になった。日本でのILDの比率が世界の数十倍に上る。

2. 薬剤性肺障害, IPF AE の国際比較

a 薬剤性肺障害国際比較



b IPF AE アメリカ胸部疾患学会発表演題



ACUTE EXACERBATIONS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Facilitator: D.S. Kim, MD, PhD

Session Info: Thematic Poster Session- Poster Presentation, [D45] ACUTE EXACERBATIONS OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS

Day/Date: Wednesday, May 23, 2012

Session Time: 8:15 AM - 4:30 PM

Poster Viewing: 10:45 AM - 12:30 PM

Room: Area K (Hall D, North Building, Lower Level), Moscone Center

[Poster Board # K44] KL-6 And CCL18 As Predictors For Acute Exacerbation In Idiopathic Pulmonary Fibrosis, [Publication Page: A5814]

S. Ohshimo, MD, PhD1, Y. Horimasu, Ph. D. student1, F. Bonella, MD2, N. Ishikawa, MD, PhD1, N. Hattori, MD, PhD1, K. Tanigawa, MD, PhD1, N. Kohno, MD, PhD1, J. Guzman, MD, PhD3, U. Costabel, MD2
1Hiroshima/J, 2Essen/DE, 3Bochum/DE

[Poster Board # K45] Biomarker Profile Of Bronchoalveolar Lavage In Patients With Acute Exacerbation Of Idiopathic Interstitial Pneumonia, [Publication Page: A5815]

T. Yokoyama, MD1, K. Tsushima, MD2, H. Yamamoto, MD, PhD1, T. Koizumi, MD, PhD1, K. Kubo, MD, PhD1
1Matsumoto/J, 2Shinjuku-ku/J

[Poster Board # K46] Acute Exacerbation Of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, [Publication Page: A5816]

M. Yoshida, MD1, T. Baba, MD1, H. Kitamura, MD1, K. Okudera, MD1, T. Takemura, MD2, T. Ogura, MD1
1Yokohama/J, 2Tokyo/J

[Poster Board # K47] Acute Exacerbation Of Interstitial Pneumonia Following Surgical Lung Biopsy, [Publication Page: A5817]

E. Miyamoto, MD, Y. Takahashi, MD., Ph.D., H. Hamakawa, M.D., PhD, T. Terashi, M.D., Y. Imai, M.D. Ph.D., K. Tomii, M.D. Ph.D.
Kobe/J

[Poster Board # K48] Staging Of Acute Exacerbation In Idiopathic Pulmonary Fibrosis, [Publication Page: A5818]

T. Kishaba, MD, Y. Shimaoka, M.D., H. Fukuyama, M.D., S.

Yamashiro, M.D., H. Tamaki, M.D.

Uruma/JP

[Poster Board # K49] Cytokine Removal By Direct Hemoperfusion With Polymyxin B-Immobilized Fiber Column Contributes To Pulmonary Oxygenation In Patients With Acute Exacerbation Of Idiopathic Pulmonary Fibrosis, [Publication Page: A5819]

K. Oishi, MD, Y. Mimura-Kimura, MHSC, K. Aoe, MD, PhD, Y. Ogata, MD, H. Katayama, MD, PhD, H. Ueoka, MD, PhD, T. Matsumoto, MD, PhD, Y. Mimura, MD, PhD Ube/JP

[Poster Board # K50] Effect Of Direct Hemoperfusion Using Polymixin B-Immobilized Fiber Column For Patients With Rapidly Progressive Interstitial Pneumonias, [Publication Page: A5820]

Y. Horio, MD, H. Ichiyasu, MD, PhD, A. Masunaga, MD, Y. Sakamoto, MD, S. Sakata, graduate student, S. Tsumura, MD, K. Kojima, MD, S. Saeki, MD, S. Hirosako, MD, PhD, S. Okamoto, MD, PhD, K. Fujii, MD, PhD, N. Saita, MD, PhD, H. Kohroggi, MD, PhD Kumamoto City/JP

[12:00 PM] ACUTE EXACERBATION OF IDIOPATHIC PULMONARY FIBROSIS: CONCEPT AND MANAGEMENT
Speaker: Y. Kondoh, MD
Seto/JP

3. イレッサ肺障害および関連資料

新薬 肺がん 13人死亡

医師 慎重な投与必要に

厚労省 データ集積急ぐ



厚生労働省は、新薬「イレッサ」が肺がん患者に投与された結果、13人が死亡したと発表した。この死亡は、投与された薬剤が原因と見られる。厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。また、厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。また、厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。

「イレッサ」は、肺癌の薬として承認された。しかし、この死亡は、投与された薬剤が原因と見られる。厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。また、厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。また、厚労省は、この死亡について、医師に慎重な投与を要する旨を通知した。

掲載：2002年10月15日 日本経済新聞夕刊 018ページ (C)日本経団連 登録商標を有します。

「イレッサ」副作用解明へ

アストラゼネカ、東大と

英国系製薬大手アストラゼネカは、作用と患者の遺伝子との関係を探るべく、東京大学と共同で「イレッサ」の副作用に関する研究を始める。同社は、この研究を通じて、副作用の原因を明らかにし、患者の安全を確保する。また、同社は、この研究を通じて、副作用の原因を明らかにし、患者の安全を確保する。また、同社は、この研究を通じて、副作用の原因を明らかにし、患者の安全を確保する。

「イレッサ」以外でも 厚労省、医師らに注意喚起

【東京】厚生労働省は、非小細胞肺癌（NSCLC）の患者に「イレッサ」以外の他の抗がん剤を使用する際に、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

厚生労働省は、イレッサ以外の他の抗がん剤を使用する際には、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

原因究明を 厚労省、販売元に指示

【東京】厚生労働省は、イレッサの副作用に関する原因究明を、販売元に指示する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

厚生労働省は、イレッサ以外の他の抗がん剤を使用する際には、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

約二週間にわたる検査の結果、肺がん患者の約三分の一が「イレッサ」以外の他の抗がん剤を使用していたことが明らかになった。厚生労働省は、この結果に基づき、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

専門機関との連携を強め 作用で百七十三人が死亡

【東京】厚生労働省は、イレッサの副作用に関する専門機関との連携を強め、作用で百七十三人が死亡したと発表した。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

厚生労働省は、イレッサ以外の他の抗がん剤を使用する際には、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

原因究明を 厚労省、販売元に指示

【東京】厚生労働省は、イレッサの副作用に関する原因究明を、販売元に指示する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

厚生労働省は、イレッサ以外の他の抗がん剤を使用する際には、医師らに注意喚起する。イレッサは、肺癌の標準治療として広く使われているが、他の抗がん剤を使用する際には、イレッサと併用しないことや、イレッサと併用する場合は、イレッサの副作用に注意する必要があると注意喚起している。

「イレッサ」原告逆転敗訴 大阪訴訟

【大阪】大阪地裁は、「イレッサ」原告の逆転敗訴を決定した。原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

原告側「結論ありきの内容」

【大阪】原告側は、大阪地裁の判決について「結論ありきの内容」として批判している。原告側は、判決の内容が原告の主張を十分に反映していないと主張している。原告側は、判決の内容が原告の主張を十分に反映していないと主張している。

原告側は、判決の内容が原告の主張を十分に反映していないと主張している。原告側は、判決の内容が原告の主張を十分に反映していないと主張している。

0-452 The 5th Annual Meeting of the Japan Lung Cancer Society November 8-9, 2012, Chiyoda
JLCS 2012 NEWS FLASH

「イレッサ」原告逆転敗訴 大阪訴訟

【大阪】大阪地裁は、「イレッサ」原告の逆転敗訴を決定した。原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

「イレッサ」原告逆転敗訴 大阪訴訟

【大阪】大阪地裁は、「イレッサ」原告の逆転敗訴を決定した。原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

「イレッサ」原告逆転敗訴 大阪訴訟

【大阪】大阪地裁は、「イレッサ」原告の逆転敗訴を決定した。原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

「イレッサ」原告逆転敗訴 大阪訴訟

【大阪】大阪地裁は、「イレッサ」原告の逆転敗訴を決定した。原告は、イレッサの副作用に関する損害賠償を求めたが、被告は、原告の主張を認めず、敗訴した。原告は、この判決に不服をもち、上訴した。大阪地裁は、原告の主張を認めず、被告の主張を認め、原告の敗訴を決定した。

2.2 副作用発現率

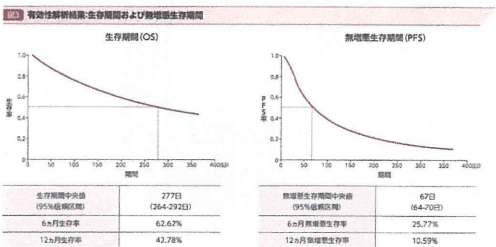
主な副作用の発現率	全Grade		Grade3以上	
	発現率 (%)	発現例数	発現率 (%)	発現例数
ILD	4.3	429	2.6	257
胸部	60.9	6,032	6.8	673
皮膚障害	7.4	738	0.3	30
その他有症	3.5	351	0.1	13
肝臓系	6.6	654	0.8	77
肝臓系全不動態障害	9.8	976	1.8	183
下痢	21.5	2,133	1.4	137
嘔吐	3.3	331	0.2	19
角質障害	1.9	186	0.1	11
出血	1.6	158	0.5	46
消化器出血	0.4	39	0.2	20

副作用発現率は73.1%であり、3,488例の副作用(18.1%)と同等であった。

2.3 ILDの発現に副作用を考慮する因子の検討

因子	発現率 (%)	発現例数	OR	p値	95%信頼区間	
					下限	上限
年齢	55.380	42,001	3.187	2.349	4.325	
性別	34.333	43,001	2.246	1.712	2.946	
合併症	30.704	43,001	1.860	1.424	2.431	
合併症は糖尿病/高血圧/高脂血症/高尿酸血症/高コレステロール血症	36.0(3)	36.0(3)	19.382	4.001	0.581	
合併症は糖尿病/高血圧/高脂血症/高尿酸血症/高コレステロール血症/その他	6.5905	0.1013	1.550	1.109	2.165	
PS	0-1	2-4	8.9467	0.023	1.431	
2-4	5.3133	0.0212	0.729	0.557	0.954	
治療に特異する薬剤	10.414	0.0208	1.121	1.046	1.201	

3,488例の副作用には抽出されなかった。副作用はILDの発現に有意な影響を及ぼす因子はなかった。



記載されている資料の使用にあたっては、各資料の著作権を尊重してください。

<http://21.nikkei.co.jp/g3/CMNOF12.do>

リウマチ薬「アラバ」副作用の間質性肺炎 日本人は発症率60倍

2005/05/02 朝日新聞 朝刊 3ページ 874文字

リウマチ治療薬「アラバ」(一般名・レフルノミド)を使用した日本人のうち、間質性肺炎の副作用が出たと疑われる場合は海外の事例に比べ60倍高いことが、日本リウマチ学会の調査でわかった。アラバ錠は服用した人が間質性肺炎にかかる報告が相次ぎ、厚生労働省が昨年1月、販売元に添付文書の改訂を指導した。同学会も学会員に注意を促す。(岡崎明子)

同学会調査研究委員会の「レフルノミドによる肺障害検討グループ」が、03年8月～04年12月にアラバ錠を処方された5106人について調査。間質性肺炎の副作用の疑いで販売元に報告されたのは63例(1.2%)であった。同錠は70力国で約40万人に使われ、間質性肺炎の全体の発症率は0.2%、日本人は60倍高い。63例中、特にアラバ錠との因果関係が疑われるのは28例で、うちX線画像のある24例を分析すると14例が死亡していた。

アラバ錠は免疫反応の調整で関節リウマチの痛みを和らげる効果があるとされ、03年4月に認可された。臨床試験では間質性肺炎の副作用報告はなかったが、肝障害などの副作用が多く、製造・販売元のアベンティスファーマは発売当初から全例調査を実施していた。

日本医科大学の工藤雅二教授(呼吸器内科)によると、やはり間質性肺炎が多発したイギリスでも日本人の発症率は米国人に比べ2.0倍高く、特定の薬剤における日本人の薬剤性肺障害の発症率は著しく高いという。原因として遺伝子の突然変異が考えられるが、詳細はわかっていない。

調査した札幌山の上病院の佐川院長は「間質性肺炎を起こす頻度は従来のリウマチ薬と大差はないが、間質性肺炎を起こした場合は死亡率が高い。学会として調査を続け、リスク要因を洗い出したい」と話している。

◇キーワード
 <間質性肺炎> 空気を取り込む肺で起こる肺障害と違い、肺泡と肺泡の間を埋める肺胞壁や、細気管支などの間質で起こる炎症。組織が硬くなり、呼吸しにくくなる。原因としては、薬で起こる場合や、膠原(こうげん)病や放射線治療に伴う場合などもあるが、原因がはっきりしない場合も多い。

本サービスで提供される記事、写真、図表、見出しその他の情報(以下「情報」)の著作権その他の知的財産権は、その情報提供者に帰属します。本サービスで提供される情報の無断転載を禁止します。本サービスは、方法の知見、有償提供を問わず、契約者以外の第三者に利用させることはできません。Copyright © 2013 日本経済新聞デジタルメディア Nikkei Digital Media, Inc. All Rights Reserved.

4. IPF 急性増悪
 a IPF 自体による急性増悪

厚生労働科学研究費補助金
 難治性疾患克服研究事業
 びまん性肺疾患に関する調査研究
 平成23年度研究報告書

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*

【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(IIP)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断精度が十分であったこと、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く、北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給給付認定に際して、軽症例を含めた全例からの申請を受理し、厚生労働省の指示診断基準に基づいた厳正な審査を施行している。また、北海道に在住する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】IIP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。予後因子の検討では、職業暴露で年齢の低い群、ばら状肺のある群、重症度の高い群、安静時PaO2の低い群、%肺容量の低い群、%DLcoの低い群、血清SP-A、SP-DおよびKL-6が高い群、BAL中好中球の多い群において有意差を認め、多変量解析では、%肺容量、重症度で有意差を認め、%肺容量が最も強く予後に関連していた。さらに多変量解析の結果、急性増悪に因する因子として%VC、抗核抗体で有意差を認め、

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

【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 descendents, 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, PaO2 at rest, %DLco SP-D, KL-6 and neutrophils in BAL. A significant difference was also recognized in %VC and severity in the case of multivariate analysis with the Cox hazard model. Furthermore, as a result of multivariate analysis on acute exacerbation, a significant difference was recognized in %VC and Antinuclear antibody.

はじめに

IPF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、抽出集団の診断精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1年度II度軽症患者も医療費給付対象者としており、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旅行されている。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、発症率を検討した。さらに申請元の各施設に予後調査票を郵送し、予後規定因子、死亡原因について、さらに急性増悪に関連する因子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年に新規受給されたII度特定疾患医療受給者594名とした。2009年9月と2010年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に郵送し、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。個人情報取得に同意している、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患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

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 研究分担者

性差、年齢差、喫煙歴、ばら状指、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、 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。

4. 急性増悪死に関連する因子
予後規定因子であげた項目について、急性増悪による死亡とその原因による死亡の2群間比較とコックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。

結果

全国の患者数は1万5千人

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IPFの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査における有病率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。IPFの発症率は、各年度の北海道の人口と新規登録患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、患者数の大半を占める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、申請時を起点とするとそれぞれ約56ヶ月、45ヶ月であった(図1)。2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は全IPF患者553例中328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。合併した肺腫による死亡も11%存在した(図2)。

予後規定因子の検討は、単変量解析において、

特発性間質性肺炎合併進行肺腫の標準的治療法に関する検討

福岡 昭彦*

間質性肺炎合併肺腫においては、各種抗がん剤による致死性急性増悪(急性増悪)が重大な問題として認識されており、間質性肺炎合併肺腫に対する有効かつ安全性の高い治療法の確立は最重要課題の一つとされる。

平成21年度研究班では、特発性間質性肺炎合併肺腫患者の初回治療法における急性増悪の発症頻度および治療法の動向を明らかにするため、「特発性間質性肺炎合併肺腫に対する化学療法の実態と治療関連急性増悪に関する実態調査」(以下、全国実態調査)をアンケート形式で実施した。全国19施設から396症例について回答があり、初回治療法に関連した急性増悪の発症率は13.1%と報告した。加えて、化学療法の実態として、カルボプラチン/シタキセル療法およびプラチナ製剤(カルボプラチン/シタキセル療法)が既に広く浸透している現状と他の薬剤と比較して高い安全性が示唆された。続いて特発性間質性肺炎合併肺腫/非小細胞肺癌に関する前向き観察試験が報告された。結果は全国実態調査で安全性の高さが示唆された上記治療法の有用性を再確認するものであった。以上より、現状ではカルボプラチン/シタキセル療法およびカルボプラチン/シタキセル療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有力な候補と考えられる。

一方で、間質性肺炎合併肺腫に関しては、カルボプラチン/シタキセル療法への血管新生阻害薬ベシズマブの上乗せ効果が報告されるなど、標準的治療法も進歩しており、間質性肺炎合併肺腫に対する新たな化学療法(安全性の検証にも取り組む必要性がある。現在、この新たな治療法を評価するため、適切な試験デザインを検討し、プロトコルの作成を行っている。また、前述の観察試験においてもプロトコル治療中の急性増悪頻度は低いものの、これら全ての症例を経過中の急性増悪発症率は29%と高率であり、さらなる安全性向上の為に急性増悪予因子の探索は必要不可欠な課題である。現在、上記治療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前後検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行っている。

日本医科大学 内科講座(呼吸器感染症腫瘍部門)
びまん性肺疾患に関する調査研究 研究協力者

北海道におけるびまん性肺疾患患者の1年間の生存率(初診時)と予後規定因子(北海道) (web)

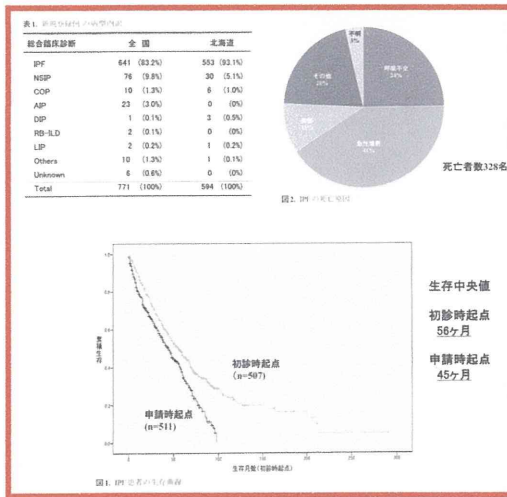


図1. IPF患者の生存曲線

年齢の高い群、ばら状指のある群、重症度が高い群、安静時PaO₂の低い群、%肺活量の低い群、%DLcoの低い群、SP-DおよびKL-6が高い群、BAL中好中球比の高い群においてLog Rank検定による有意差を認め、単回SP-AはLog Rank検定による有意差は認めないものの、発症早期の発症によるWilcoxon検定で有意差を認めた。(4.6, 7.8, 9.0, 13.1, 14.15, 17)。性差、喫煙歴、抗核抗体、リンパ球因子、BAL中リンパ球比については有意差を認めなかった(図3, 表1, 2)。次に多変量解析を行い、独立変数として、性別、ばら指、年齢、喫煙歴(BI)、重症度、肺活量、SP-D、KL-6の8項目を検討した。単回SP-A、

%DLco等、個人間に記載もれがある、標本数の少ない項目は除外した。また、安静時PaO₂と重症度は相関が非常に強いことから、重症度のみを解析に加えた。解析の結果、%VC、重症度で有意な予後への関与が認められた(表2)。さらに死因別に急性増悪死亡群とその他の原因での死亡群の2群に分け、2群間比較を行った。結果、抗核抗体で有意差を認め、抗核抗体陽性者は急性増悪以外の原因で死亡することが多かった(表3)。また多変量解析では、抗核抗体の他に%VCでも急性増悪死との関連が認められた(表4)。

特発性間質性肺炎合併進行肺腫の標準的治療法に関する検討

Table 1. Initial chemotherapy-related acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonitis

Regimen	N	AE	%
DCX+PTX	140	12	8.6
CBDDA+ETP	82	3	3.7
CDDP+ETP	38	4	10.5
VNR alone	30	8	26.7
CDDP+UFT	17	8	29.4
CBDDA+VNR	10	0	0
CDDP+VNR	9	2	22.2
DOC alone	7	1	14.3
CBDDA+DOC	6	4	66.7
CDDP+DOC	6	1	17
Geftinib	6	5	83.3
Others	51	10	19.6
Total	296	62	21.1

CBDDA, carboplatin; CDDP, cisplatin; PTX, paclitaxel; ETP, etoposide; VNR, vinorelbine; DOC, docetaxel; AE, acute exacerbation
*図2より引用、改変

Table 2. Patient characteristics

Number of patients	35	
Gender	Male	28 (80%)
	Female	7 (20%)
Age (years)	Median	70
	Range	33-81
PS (ECOG)	0	11 (31%)
	1	21 (60%)
	2	3 (9%)
Stage	IIIA	7 (20%)
	IIIB	6 (17%)
	IV	22 (63%)
IIIPA pattern	IPF	14 (40%)
	non-IPF	21 (60%)
PS, Performance status; ECOC, Eastern Cooperative Oncology Group; IIIPA, idiopathic interstitial pneumonia; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis *図6, 8より引用、改変		

Table 3. Objective response and incidence of acute exacerbation to treatment

Number of patients	SCLC	NSCLC
Objective response	17	18
CR+PR	15	11
SD	1	4
PD	1	2
NE	0	1
Overall response rate	88.2%	61.1%
Survival		
Progression-free survival	5.5m	5.3m
Overall survival	8.7m	10.0m
Acute exacerbation		
Treatment-related	1	1
(to death)	1	1
2nd-line treatment related	2	3
(to death)	1	1
Treatment unrelated	2	1
(to death)	2	1

m, months; SCLC, small cell lung cancer; NSCLC, non-small cell lung cancer; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease
*図8, 8より引用、改変

b 抗癌剤使用による急性増悪

c 外科手術による急性増悪

特集 IPF 合併肺癌の治療

手術例の全国アンケート調査

官本 篤* 花田豪郎* 宇留賀公紀* 高谷久史*
 杉本栄康* 諸川納早* 岸 一馬* 吉村邦彦**

Summary 間質性肺炎合併肺癌手術後の、間質性肺炎急性増悪に関する実態調査として1次アンケート調査を、また危険因子の抽出を目的として症例の臨床情報を詳細に検討する2次アンケート調査をそれぞれ実施した。1次アンケート調査の結果、220 症例中129 例 (58.1%) で予防投薬が行われ、205 例 (93.2%) で急性増悪発症予防するための術中管理が行われていた。予防投薬の薬剤はステロイドが37 施設 (75.7%) と最も多かった。2次アンケート調査の結果、縦裂開胸術から、低V_O2、SPDの高値、長い手術時間が高急性増悪の危険因子であった。また、手術方法と術式に関して、VATSは開胸手術よりも、开胸切開は開胸切開よりも急性増悪の発症リスクが低かったが、予防投薬の有無には統計学的な有意差がなかった。多変量解析の結果、開胸手術がVATSと比較して急性増悪を発生しやすい手術方法であることが明らかになった。

Key words 特発性間質性肺炎、原発性肺癌、術後急性増悪、予防投薬、ビデオ下胸腔鏡手術/idiopathic interstitial pneumonia, primary lung cancer, acute exacerbation after surgery, prophylactic treatment, video-assisted thoracic surgery (VATS)

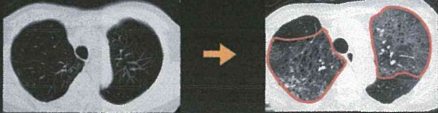
はじめに 特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) には肺癌が高頻度に合併し¹⁾、胸部CTの普及に伴い早期に肺癌が発見され、手術適応となる症例も多い。間質性肺炎 (interstitial pneumonia: IP) に合併した肺癌の手術は、日本呼吸器外科学会の2007年集計によると、全肺癌手術の3.62% (945/26,092例) に行われ、そのうち16.2% (153/945例) に急性増悪が発症し、死亡率は42.4% (64/153例) であった²⁾。全肺癌手術に対する術後30日以内の死亡率は0.4% (117/26,092例) であり、IP合併肺癌術後急性増悪は大きな問題となっている。IP急性増悪発症に対する術前

A Nation-Wide Survey on Prophylaxis for Acute Exacerbation of Idiopathic Interstitial Pneumonia Associated with Lung Cancer Following Lung Surgery
 Atsushi Miyawaki*, Shingo Hasegawa*, Hiromasa Ueda*, Hisashi Takaya*, Hisayasu Saitoh*, Nasa Morikawa*, Kazuma Kusii*, Kanhiko Yoshitaka**
 * Department of Respiratory Medicine, Respirators Center, Tomononori Hospital, Tokyo
 ** Department of Respiratory Medicine, Otsu Red Cross Hospital, Tokyo
 * 国家公務員共済組合連合会虎の門病院呼吸器センター内科 (〒105-8470 東京都港区4虎ノ門2-2-2)
 ** 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科

796 日本胸科雑誌 ● 2015年2月号
 Presented by Medical'Online

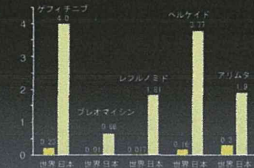
Gene X 説明スライド

びまん性肺胞障害



- イレッサ肺障害はびまん性肺胞障害になる
- その他のびまん性肺胞障害でも、病像はイレッサ肺障害同様
 - ▶ 各種抗癌剤による肺障害
 - ▶ 肺線維症患者の外科手術後のARDS
 - ▶ 肺線維症患者の放射線肺炎
 - ▶ 特発性肺線維症急性増悪
- 上記疾患は日本人に多い

薬剤性肺障害の発生率の比較



薬害イレッサ断罪 販売元へ賠償命令

薬害イレッサ断罪一審判決の新聞

- 日本人は特定の薬剤で欧米人に比べ致死性薬剤性肺障害を起こしやすい
- 欧米人、日本人以外のアジア人ではこのような肺障害はほとんど見られない

日本人に特有の疾患

日本の薬剤性肺障害

「イレッサ」副作用解明へ アストラゼネカ、東大と 共同薬理大手術と作用と重畳の連学7の

ALKチロシンキナーゼ阻害薬のcrizotinibでも肺障害出現

海外からは日本の医療レベルにひやかな疑問の目 「イレッサで死ぬなんて見たこと無い、何かの誤診では」

薬剤性肺障害、肺線維化、びまん性肺胞障害とのリンク

- 肺線維化があると薬剤性肺障害を起こしやすい

CBDCA+PTX	8.6%
CBDCA+ETP	37%
DDP+ETP	10.5%
VNR	26.7%
DDP+UFT	29.4%
DDP+VNR	22.2%
DOC	13.3%
CBDCA+DOC	66.7%
イレッサ	83.3%

平成23年度厚生労働省がん治療薬に関する研究開発報告

- 肺線維化があると (びまん性肺障害を示す) 急性増悪を起こしやすい
- 肺線維化があると (びまん性肺障害を示す) 術後肺炎を起こしやすい
- 肺線維化があると (びまん性肺障害を示す) 術後肺炎を起こしやすい

海外ではこれらの病態の頻度は低いようだ

薬剤性肺障害、肺線維化、びまん性肺胞障害とのリンク

GeneX多型

日本人肺の脆弱化遺伝因子

5%以上の日本人が持つ common variant

慢性肺上皮障害による肺線維化

感染 抗癌剤投与 放射線照射 外科手術

イレッサ肺障害

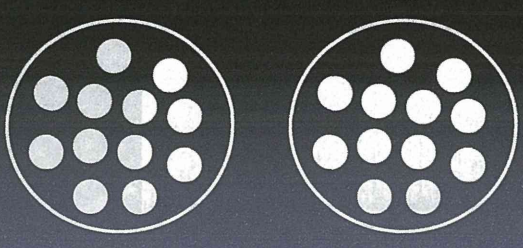
特発性肺線維症急性増悪 抗癌剤による薬剤性肺障害 術後肺炎 (原因不明のもの) ARDS

中村勲三郎?

関連解析

患者群

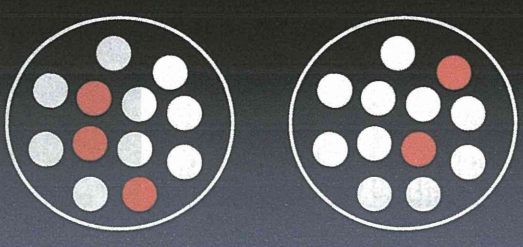
対照群

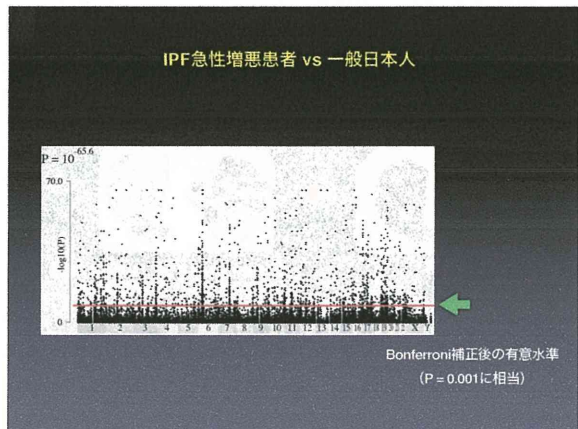
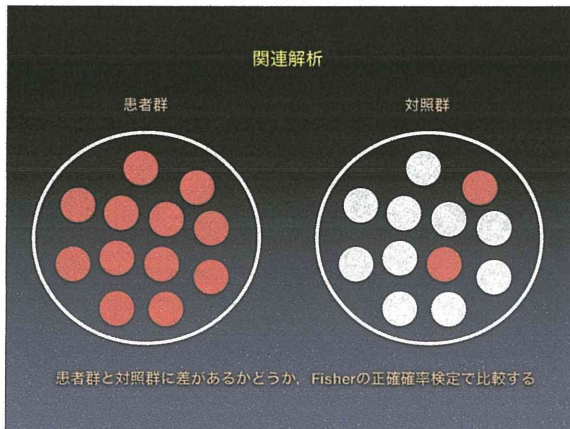


関連解析

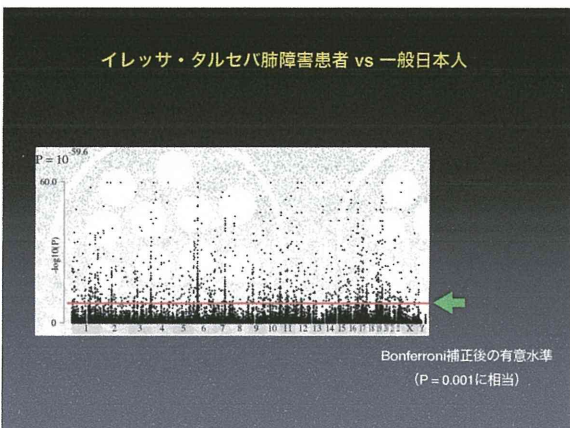
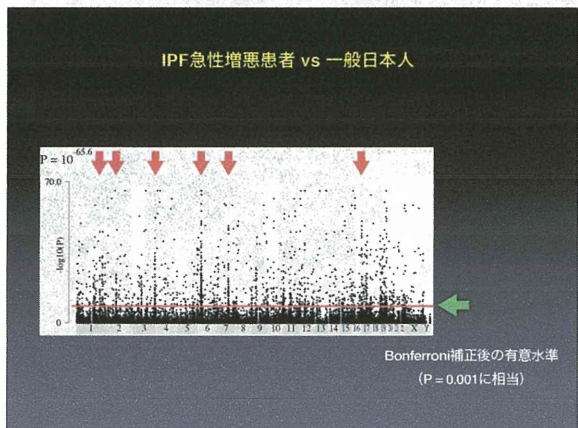
患者群

対照群





- ### 関連解析
- イレッサ、タルセハ肺障害、特発性肺線維症急性増悪、トセタキセル肺障害が疾患群
 - 一般日本人71名が対照群
 - アミノ酸変化を生じる多型 (180215ヶ所：エクソーム解析による) すべてに関して関連解析を行う



もっとイレッサ肺障害、特発性肺線維症急性増悪の責任遺伝子を絞り込めないのか

イレッサ肺障害には疫学データが存在する

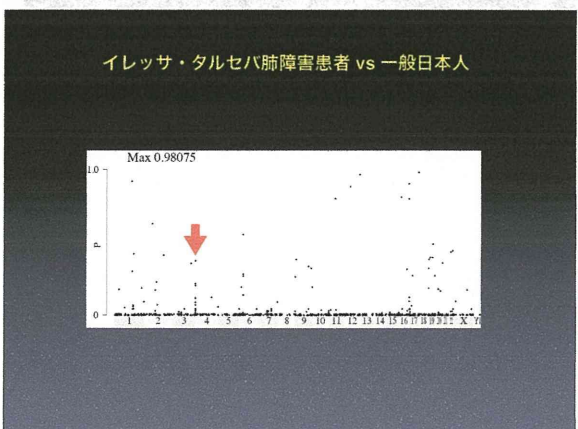
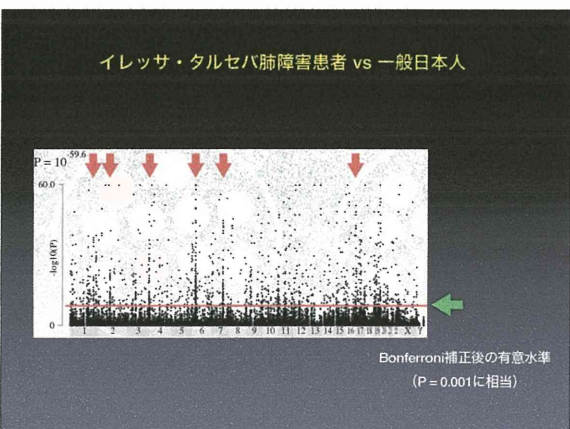
- 日本人非小細胞肺癌での発症頻度は約4%
日本人の遺伝子保有者頻度は4%以上
- 西洋人での発症頻度は日本人の1/10~1/100
西洋人での遺伝子保有者頻度は日本人の1/10以下
- 中国人ではほとんど発症していないようだ
中国人での遺伝子保有者頻度は日本人以下

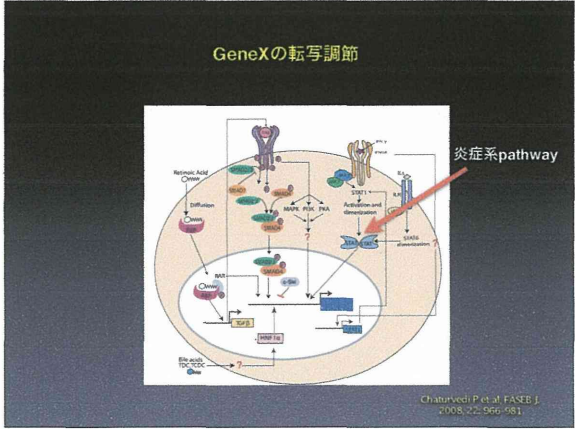
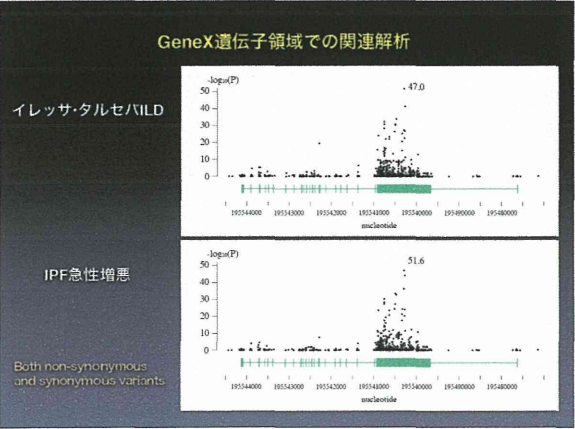
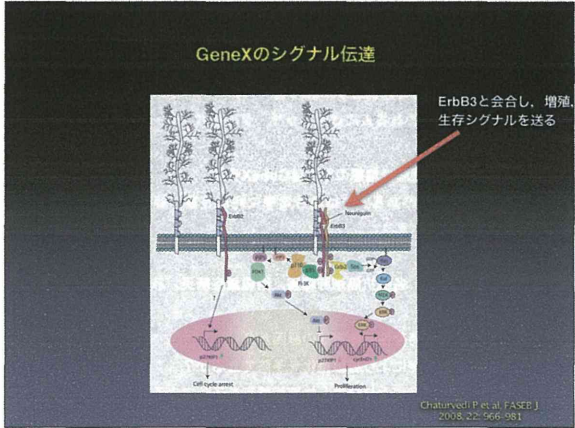
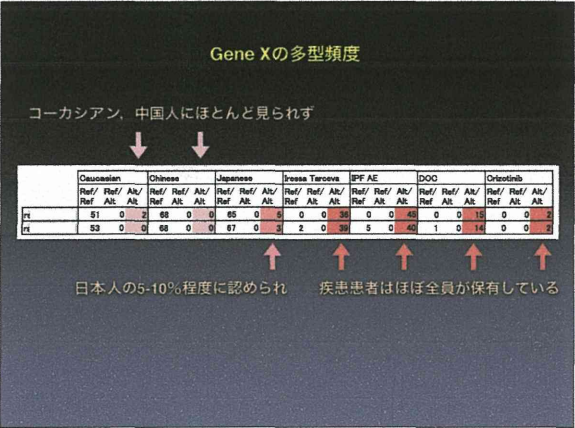
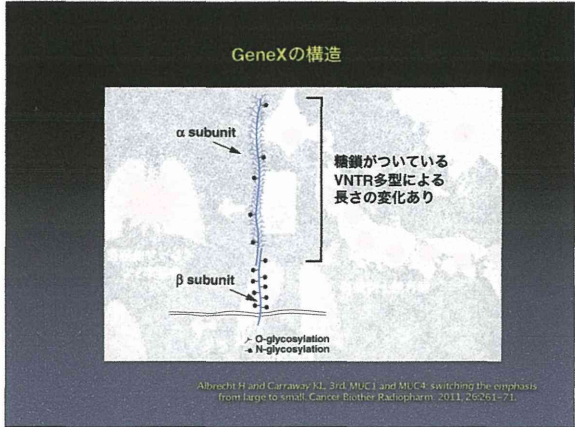
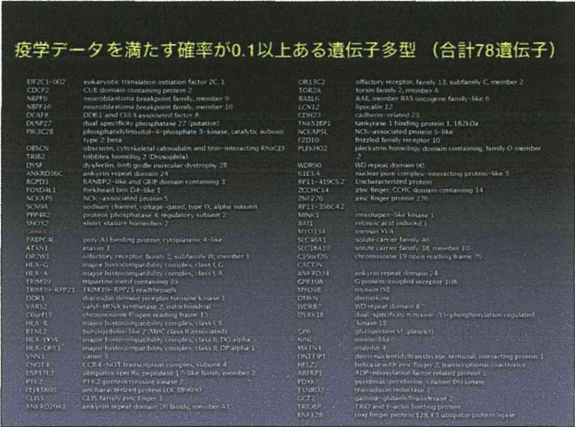
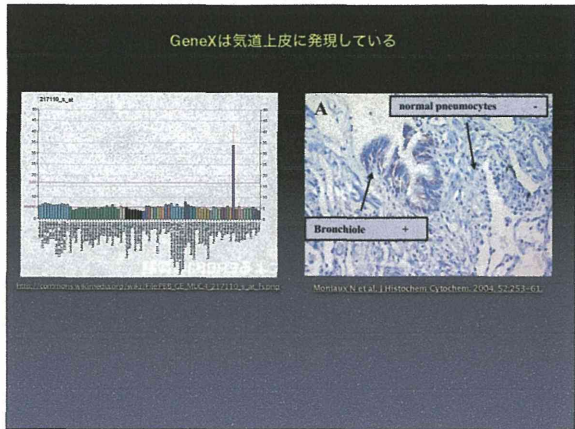
関連解析で有意な各多型について疫学データに合致する確率を計算する

日本人の遺伝子保有者頻度が4%以上の確率 中国人での遺伝子保有者頻度が日本人以下の確率

$$P = P_1 \times P_2 \times P_3$$

疫学データに一致する確率 西洋人での遺伝子保有者頻度が日本人の1/10以下の確率



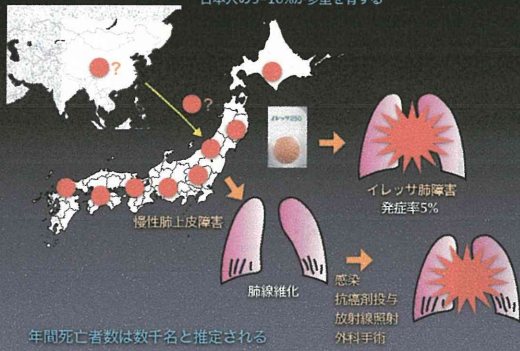


GeneX多型の推定される機能

- GeneXの機能低下
 - ・ 粘膜保護機能の低下
 - ・ 上皮の抗アポトーシス機能低下
- ・ GeneXの機能低下 + EGFR阻害剤によるERBB3の抑制
 - 生存シグナルの突然、広範囲の遮断 → イレッサ肺障害
- ・ GeneXの機能低下 + 感染などによる気道への障害作用
 - 大量の細胞死 → 特発性肺線維症急性増悪

GeneX による日本人特異的びまん性肺障害

日本人の5-10%が多型を有する



今後の展開

ほぼ確定した事項

- イレッサ肺障害の原因はGeneX多型
 - GeneX多型のある人にはイレッサ、タルセバ、ザーコリは投与しない
- 特発性肺線維症急性増悪の原因はGeneX多型
 - GeneX多型のある人では急性増悪に特に注意、疑ったら早めにステロイドパルス

今後の検討事項

- GeneX多型は、各種抗癌剤肺障害、術後重症肺炎、放射線肺臓炎の原因か？
- GeneX多型は特発性肺線維症の原因か？
- GeneX機能補完により肺線維化を予防できるか？
- GeneX機能補完によりびまん性肺障害を予防できるか？

健康危険情報報告

厚生労働省 健康危機管理調整官 御中

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与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」(H22-難治-一般-005)(研究代表者 萩原弘一)は、イレッサ(ゲフィチニブ)肺障害、および特発性肺線維症急性増悪の原因である可能性が非常に高い遺伝子を同定致しました。その遺伝子は、気道上皮を保護し、気道上皮の生存を司るMUC4遺伝子の変異遺伝子です。厚生労働科学研究費補助金公募要項によると、「国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報(以下「健康危険情報」という)については、補助金により研究を行う研究者からも広く情報収集を図ることとしておりますので、その趣旨をご理解の上、研究の過程で健康危険情報を得た場合には、厚生労働省への通報をお願いします。」とあります。イレッサ(ゲフィチニブ)肺障害、および特発性肺線維症急性増悪は、年間1000名以上の死亡原因となっています。また、本遺伝子は肺線維化のある患者で見られる抗癌剤投与後の肺障害、術後肺障害など、他の類縁疾患の原因となっている可能性が示唆されています。それを考慮すると、本遺伝子は年間数千名の直接の死亡原因となっている可能性があります。いまだデータは十分ではありませんが、本遺伝子が想定通りのものだった場合の影響の大きさを考え、この時点でご報告致します。

上記のように、本遺伝子がイレッサ肺障害、および特発性肺線維症急性増悪の原因であることを示すデータは、学術雑誌に発表できるほどには揃っていません。しかしながら、(1)ヒト遺伝子の包括的検索で絞り込み、疾患病態に合致するものとして選び出された唯一の遺伝子であること、(2)イレッサ肺障害、特発性肺線維症急性増悪の両病態を極めて明確に説明できる遺伝子機能を有することより、両病態の原因遺伝子である可能性が極めて高いと考えられます。さらに、本遺伝子は、肺線維化を有する患者においてみられる抗癌剤投与後の肺障害や術後肺炎の原因になっている可能性が高いことから、年間数千名の直接死亡原因となっている可能性があります。「国民の生命、健康に重大な影響を及ぼす情報」に相当し、早急な検討が必要であると考えます。

なお、本研究の研究期間が本年3月31日までであることより、研究期間内に報告することが厚生労働科学研究費の受給を受けた研究としての責務と考えたことも、この時点での報告となった理由の一つです。遺伝子同定に関する詳細なデータ、関連する疾患における役割の考察などは、添付文書としてまとめました。

よろしくお願ひ申し上げます。

2013年3月19日

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与する日本人特異的遺伝素因に関する研究」(H22-難治-一般-005)

研究代表者 埼玉医科大学 呼吸器内科 萩原弘一

〒350-0495 埼玉県入間郡毛呂山町毛呂本郷38

電話 049-276-1319

FAX 049-276-1635

E-mail hagiwark@saitama-med.ac.jp

受領書

平成25年 3月 1日
特許庁長官

識別番号 100113376
氏名(名称) 南条 雅裕 様

以下の書類を受領しました。

項番	書類名	整理番号	受付番号	提出日	出願番号通知(事件の表示)
1	特許願	SMUP1301	51300433914	平25. 3. 1	特願2013- 41305 以上

本研究の特許受領書。「南条雅裕」は、本案件を扱った弁理士の氏名である。

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与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 24 年度第 1 回班会議プログラム

日時： 平成 24 年 7 月 27 日 (金曜日) 17:00 ~ 18:00

場所： リーガロイヤルホテル大阪 6F「扇の間」

〒 530-0005 大阪市北区中之島 5-3-68 TEL: (06)6448-1121 / FAX: (06)6448-4414

17:00 開会挨拶 研究代表者 埼玉医科大学 萩原弘一

17:00-18:00「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」

18:00 閉会挨拶 萩原弘一

平成 24 年度第 2 回班会議プログラム

日時： 平成 24 年 11 月 8 日 (木曜日) 17:20 ~ 18:10

場所： ダイワロイネットホテル岡山駅 5 階会議室

〒 700-0023 岡山県岡山市北区駅前町 1-1-1 TEL 086-803-0055 FAX 086-803-0056

「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

17:20 開会挨拶 研究代表者 埼玉医科大学 萩原弘一

17:25 研究進捗状況報告「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」

椎原淳

18:10 閉会挨拶

萩原弘一

第一回班會議講演內容

特発性肺線維症急性増悪およ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

埼玉医科大学呼吸器内科

秋原弘一、椎原淳、井上慶明、田中知明、宮澤仁志、太田洋充

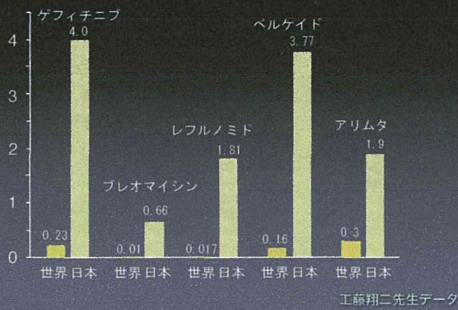
リーガロイヤルホテル (大阪) 2012年7月27日

おわび

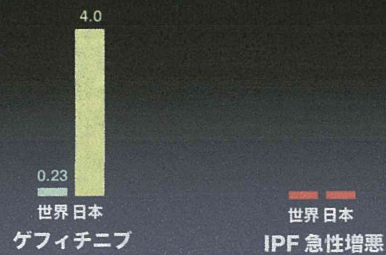
- 秋原班では、最終年度に可能なresourceを全て解析につき込みたいと考えています。
- 研究分担者への分担金が0になってしまった先生方が多数になってしまったこと、お詫び申し上げます。
- 班会議や、本研究関連の費用は、研究代表者（秋原）から直接お払いいたします。

薬剤肺障害の発生率の比較

● 日本人は特定の薬剤で欧米人にならべ薬剤性肺障害を著しく起こしやすい



その場合IPFの急性増悪は？

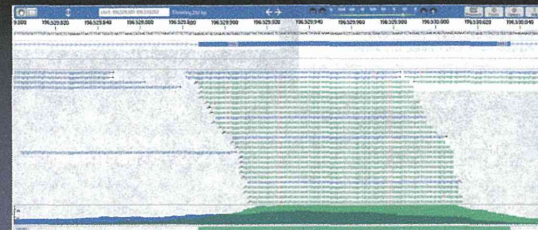


その場合IPFの急性増悪は？

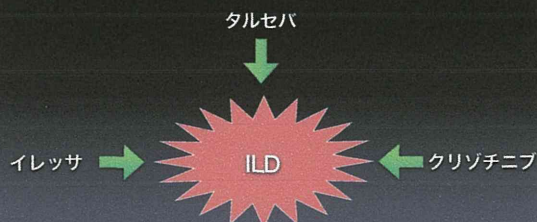


次世代シーケンサーによるエクソーム解析を行っています

- エクソーム解析
 - ・ ヒトの20000遺伝子の配列を全部調べる
 - ・ イントロンなど情報の少ない配列は調べず、エクソンだけ調べる



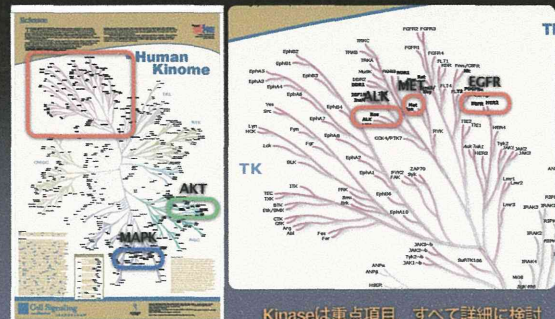
TKIによるILD

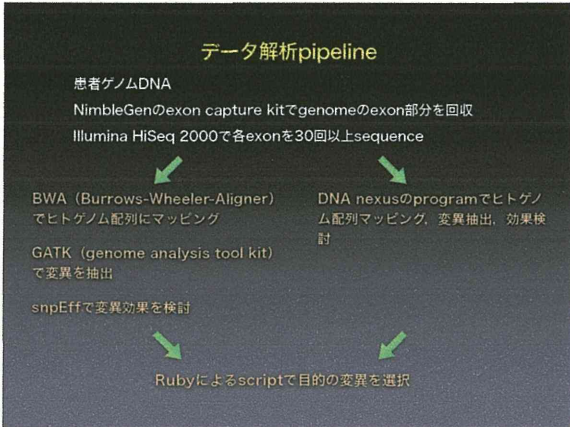
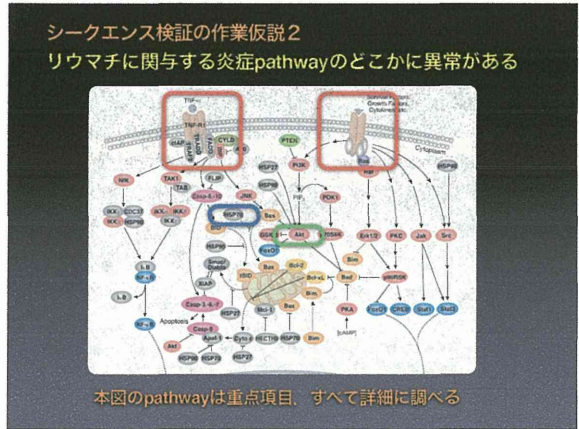
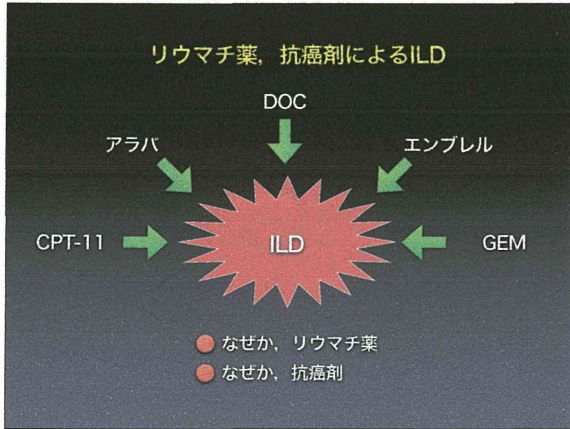


- なぜか、頻度は全部5%程度
- なぜか、全てTKI

シーケンス検証の作業仮説1

Kinaseのどれかが日本人で機能不全を起しているのでは？





一人当たりアミノ酸置換が数千個〜一万数千個

chr1	69511	OR4F5	T	A
chr1	865694	SAMD11	H	Y
chr1	888659	NOC2L	I	V
chr1	909238	PLEKHN1	R	P
chr1	986933	AGR1	H	P
chr1	1115555	TTL10	P	H
chr1	1115605	TTL10	A	T
chr1	1222267	SCNN1D	R	P
chr1	1392552	ATAD3C	R	Q
chr1	1421991	ATAD3B	R	G
chr1	1423283	ATAD3B	K	R
chr1	1423286	ATAD3B	R	G
chr1	1430985	ATAD3B	R	C
chr1	1431165	ATAD3B	P	S
chr1	1455652	ATAD3A	A	S
chr1	1591926	MIR2	SF	SL
chr1	1598792	MIR2	M	T
chr1	1599812	SLC35E2	V	I
chr1	1647901	CDK11A		KE

民族差検証のための対照データは？

1000 Genomes project

Nature Methods 9:1-4, 2012

日本人 (東京), 中国人 (北京), コーカンアン, アフリカ系アメリカ人など各民族数十名ずつ

NHLBI Exome Sequencing Project

ヨーロッパ系アメリカ人, アフリカ系アメリカ人合計6500名

一人当たりアミノ酸置換が数千個

32名に数を増やす → イレッサ, タルセパILDの患者さんのエクソーム (18名)
2/3以下の患者にしか存在しない多型・変異は除去 ← 優性, 劣性モデルに沿って1:10~1:100の頻度差を考慮して解析

アメリカ人の数を数千名に → アメリカ人 (白人, 黒人) と同程度の多型・変異は除去

アミノ酸の変異を生じない多型は除去

キナーゼ, その関連シグナル分子などILDと関連する可能性のある1000遺伝子の多型・変異をpickup ← 遺伝子を増やす

IPF急性増悪ではどうなっているか (36サンプル) → 数個 ← 中国人ではどうか

一般日本人での頻度 → 変異・多型の病原性の子想

夏いっぱい最初のデータを出したい, 検体継続収集中

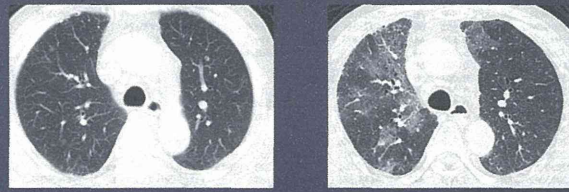
第二回班会議講演内容

特発性肺線維症、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
2012年度第2回班会議

2012.11.8 ダイワロイネットホテル岡山駅

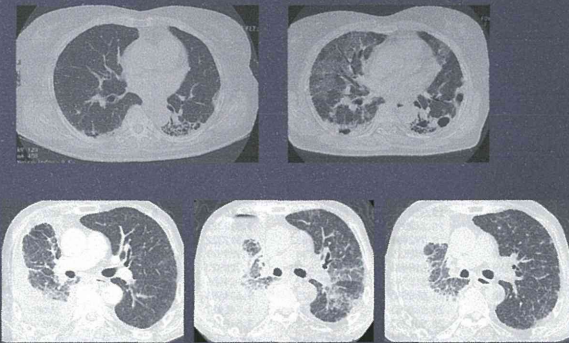
椎原 淳、萩原 弘一

薬剤性肺障害

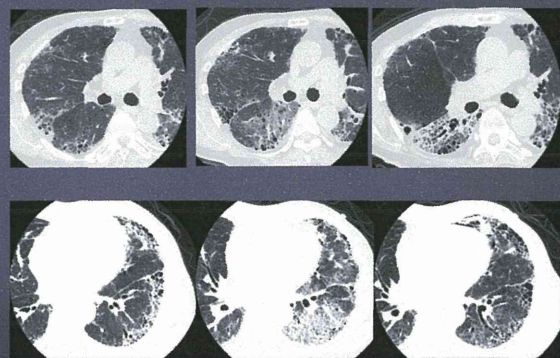


→
Gefitinib使用2ヶ月

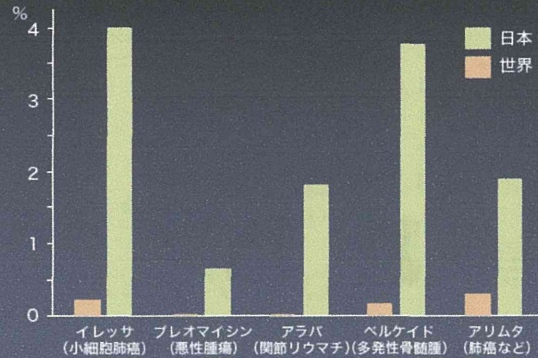
Gefitinib / Erlotinib



IPF Acute Exacerbation



薬剤投与者
中の頻度



日本人肺の脆弱性は日本人特有の遺伝因子によるものではないか？

- 薬剤性肺障害だけでなく、
- 特発性肺線維症の急性増悪
- 間質性肺炎合併患者の、術後増悪
- Amyopathic DMにおける、急速進行性の間質性肺炎

も日本人に極めて多い。

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」(平成22~24年度) 研究代表者 萩原弘一

Interstitial lung disease collected : 549

Cases that clinical images are available : 279

Core cases : 183

Drug induced IID : 118

Gefitinib / Erlotinib / Crizotinib : 38

DOC : 22

MTX : 11

PTX : 7

Amiodarone : 5

漢方 : 5

PEM : 5

CPT-11 : 4

GEM : 3

IPF Acute Exacerbation : 65

Gefitinib / Erlotinib / Crizotinib : 38

SNP analysed : 32

Exome analysed : 38

DOC : 22

SNP analysed : 19

Exome analysed : 15

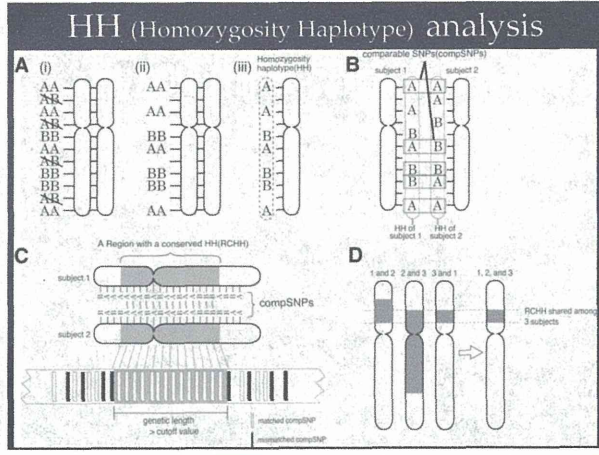
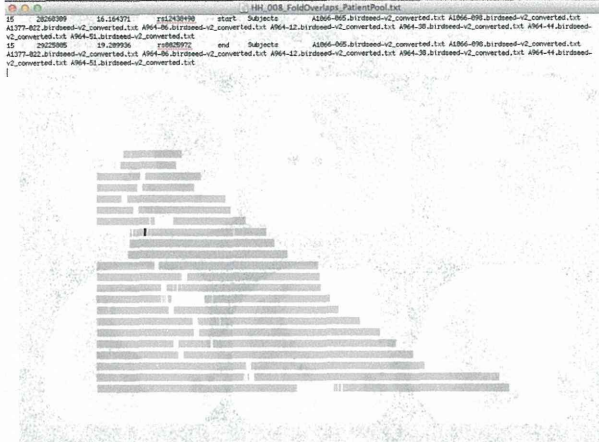
IPF Acute Exacerbation : 65

SNP analysed : 62

Exome analysed : 45

SNP データ

Probe Set ID	Call Codes	Confidence	Forced Call Codes	Signal A	Signal B	dbS
SNP_A-2131660	AB	0.004	AB	1186.491	1822.046	rs2287286 1 1156131
SNP_A-1967418	BB	0.001	BB	311.934 753.663	rs1496555 1 2234251	1
SNP_A-1969580	BB	0.004	BB	1876.836	2685.791	rs4147774 1 2329564
SNP_A-4263404	BB	0.007	BB	661.240 1408.227	rs399745 1 2553624	
SNP_A-1976105	AB	0.010	AB	1179.853	1325.356	rs18492936 1 2936870
SNP_A-4264431	AB	0.002	AB	1253.527	1838.045	rs18489588 1 2951834
SNP_A-1988986	BB	0.001	BB	297.744 915.676	rs2376495 1 3095126	
SNP_A-1983139	NoCall	0.176	AA	686.308 596.110	rs4648462 1 3165267	
SNP_A-4265735	AA	0.004	AA	1231.278	531.925	rs18492939 1 3302871
SNP_A-1995832	BB	0.001	BB	833.207 1547.434	rs9424283 1 3785228	
SNP_A-1995993	BB	0.002	BB	565.332 2362.732	rs2154068 1 3720965	
SNP_A-1997689	BB	0.007	BB	596.154 3116.197	rs12868299 1 3763164	
SNP_A-1997789	AA	0.009	AA	1213.753	236.366	rs18909882 1 3763567
SNP_A-1997896	AA	0.002	AA	1513.799	688.486	rs16824230 1 3766248
SNP_A-1997922	BB	0.001	BB	611.007 4377.334	rs17404435 1 3766286	
SNP_A-2008238	AA	0.012	AA	2688.816	1551.112	rs12805199 1 4340877
SNP_A-2008332	AB	0.002	AB	2278.515	2266.561	rs6782880 1 4343434
SNP_A-2008337	AA	0.001	AA	1473.551	416.323	rs16838547 1 4343545
SNP_A-2008342	AA	0.003	AA	3148.786	1837.049	rs16838549 1 4343581
SNP_A-4268173	AA	0.206	AA	1937.814	424.193	rs3912752 1 4377832
SNP_A-2002663	AB	0.005	AB	1310.731	1441.774	rs505933 1 4471733
SNP_A-2004169	AA	0.003	AA	975.437 276.276	rs4654438 1 4559981	
SNP_A-2004249	BB	0.001	BB	696.837 2369.038	rs676853 1 4561165	
SNP_A-4268681	AA	0.012	AA	2787.198	493.420	rs593827 1 4562045
SNP_A-2004332	AA	0.003	AA	1917.240	304.232	rs259165 1 4564694
SNP_A-4268770	AB	0.001	AB	904.968 1369.416	rs10489135 1 4582199	



15	27572329	13.426875	rs140673	4.267685	1	0	start
15	27572329	13.426875	rs140673	4.267685	1	0	end
15	27615176	13.634676	rs4131245	2.613053	1	1	start
15	27749872	14.283808	rs8026192	2.613053	1	1	end
15	27751567	14.283808	rs209951	4.742569	2	1	start
15	27837940	14.715946	rs2831894	4.742569	2	1	end
15	27849803	14.728931	rs3898525	6.982717	3	1	start
15	27895651	14.999348	rs3098562	6.982717	3	1	end
15	27902761	15.029417	rs3097542	5.624559	3	2	start
15	27911483	15.064124	rs12591822	5.624559	3	2	end
15	27911949	15.065594	rs17746385	7.729927	4	2	start
15	27934122	15.139531	rs3181649	7.729927	4	2	end
15	27934983	15.138783	rs3181648	6.591048	4	3	start
15	27948277	15.188178	rs1782551	6.591048	4	3	end
15	27951987	15.191627	rs986338	8.619068	5	3	start
15	28042154	15.476279	rs17674823	8.619068	5	3	end
15	28042432	15.477156	rs12592159	10.732752	6	3	start
15	29225885	19.209936	rs8025972	10.732752	6	3	end
15	29235718	19.248951	rs17688859	12.162888	6	2	start
15	29259422	19.315717	rs13379889	12.162888	6	2	end
15	29261716	19.322662	rs424852	9.917322	5	2	start
15	29418578	19.792404	rs10519632	9.917322	5	2	end
15	29418589	19.792519	rs4779798	7.729927	4	2	start
15	29638189	20.510482	rs11635198	7.729927	4	2	end
15	29648835	20.518748	rs8032547	5.624559	3	2	start
15	29652830	20.556522	rs2176922	5.624559	3	2	end
15	29653997	20.568283	rs1529942	3.645417	2	2	start
15	29653997	20.568283	rs13379889	3.645417	2	2	end
15	29659813	20.576894	rs4779518	1.882838	1	2	start
15	29682586	20.827277	rs17749882	1.882838	1	2	end
15	29682967	20.829663	rs1878237	0.777827	0	1	start
15	29741279	20.748015	rs17758196	0.777827	0	1	end

