

するか検証する必要が生じる。ERBB3を阻害する薬剤は肺障害を起こす可能性が高い。

今回、新たなリウマチ薬として JAK3 キナーゼ阻害薬が日本に導入されることになった。JAK3 キナーゼ阻害薬が Gene X 転写を抑制するならば、それが肺障害を起こす可能性は否定できない (図 12)。慎重な観察が必要である。

【Gene X の exon 2 領域に関して】

Gene X の exon 2 領域は、遺伝子工学技術が最も苦手とする VNTR 構造を有している。このため、現時点では、変異 Gene X 保有患者を同定する手法は、本研究で用いたエクソーム解析を用いた手法しか存在しない。サザンハイブリダイゼーションを用いて、VNTR の長さ とエクソーム解析で見いだされる Gene X 変異との明確な関連が見いだされれば、エクソーム解析の代わりにサザンハイブリダイゼーションを用いることができる。変異 Gene X を有する患者を同定する簡便な手法の確立、および変異 Gene X の明確な構造と機能との相関の解明には、今後一年余りの研究が必要と想定される。

Gene X の exon 2 領域の長さに関する検討を行った論文は 1 つある (図 13 Biochem J)。この論文では、どの患者も比較的長い VNTR を有するアレルを 1 つ以上有しており、短いアレルのホモの患者は存在しないことを指摘している (図 13C。48TR は 48 塩基のタンDEM リピートを示す)。このことは、短いアレルがホモの個人は、発生過程または若年で死亡することを示唆している。VNTR が短い Gene X は機能が減弱しているという報告もある。Gene X 変異の本質は、VNTR の長さの短縮ではないか、と考える理由である。

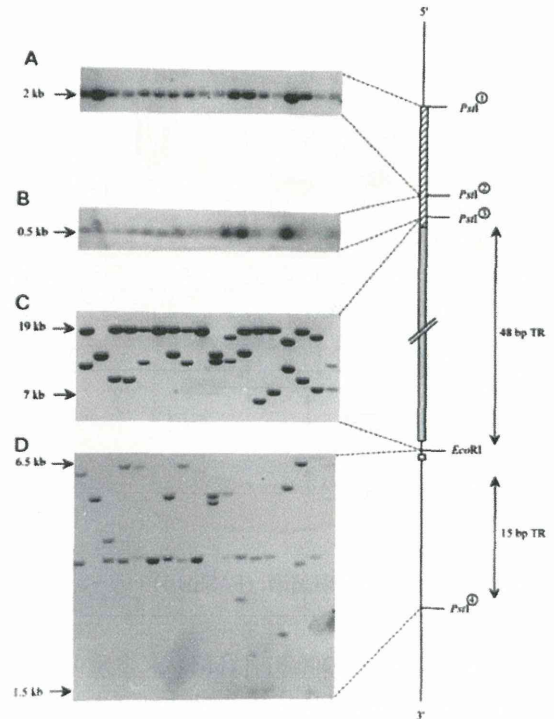


Figure 7 Location of sequence polymorphisms

図 14 VNTR 領域のサザンハイブリダイゼーション (Biochem J)。最初の PstI から EcoRI の直前までの box が exon 2。3 番目の PstI から EcoRI の直前までが VNTR (48TR と書かれた部分)。15 bp TR はイントロンにある repeat。18 名の健常者を調べたもの (各レーンが一人の被験者に相当する)

【今後行うべき検討】

以下の点に関して、早急な検討が必要である。

1. Gene X 変異患者の簡便な同定法の確立

現時点では、エクソーム解析を行って、ヒト標準配列に mapping し、rsX、rsY 領域を見るしか方法が無い。rsX、rsY の周囲はリピート配列であり、この 2 カ所を PCR を用いて観察することはできない。サザンハイブリダイゼーションが有効か否かを確認するとともに、Gene X 変異の正確な塩基配列を決定する必要がある。Gene X exon 2 のような repeat は、大腸菌内で極めて不安定になることが知られている。大腸菌などの宿主を通さずにクローニングして塩基配列を決定する cell-free cloning の手法を用いる必要があるかもしれない。

2. Gene X 変異の同定法が確立されたのち、本当にこの Gene X 変異がイレッサ肺障害の原因となっているか、いくつかの手法で確認する必要がある。

a. イレッサ肺障害に関する前向き臨床試験

イレッサ投与を行う患者を連続登録し、末梢血を収集する。定期的（例えば一ヶ月ごと）に収集された末梢血を検査する。Gene X 変異と肺障害の関連が統計学的に有意になった時点で試験を中止する。非介入で倫理的に問題の少ない手法で確認する必要があるため、この手法に類似した手法が良いと思われる。同様の研究は、抗癌剤による肺障害、放射線照射に対する肺障害、外科手術後の肺障害の全てで必要になると考えられる。

b. イレッサの気道上皮に対する影響

何らかの理由で肺切除が必要となった患者の切除側肺より気道上皮の一部を採取し、初代培養する。初代培養細胞にイレッサを様々な濃度で作用させ、細胞死を生じる濃度の容量反応曲線を描くとともに、AKT 生存シグナル系、ERK 細胞増殖シグナル系の活性を測定する。これらと Gene X 変異の有無とに明確な関連が認められれば、Gene X 変異とイレッサ肺障害の関連の細胞生物学的裏付けになる。

c. 肺線維化を有する患者に関する横断的検索

ある特定の日時を決め、その日から試験参加医療機関を受診し、過去またはそのときの臨床データで肺線維化が存在する患者に関して Gene X 変異の有無を検索する。肺線維化と Gene X 変異との関連を示す有力なデータとなる。

【厚生行政への生かし方】

本研究のデータは、Gene X 変異が日本人の 5-10% が保有する common variant であることを示唆している。Gene X 変異が気道上皮の生存減弱の原因になるという推定は、日本人の 5-10% が肺の脆弱性を有していることを示唆するものであり、日本人の生命、健康に大きな影響を及ぼす事項である。詳細な検討が早急に必要である。

Gene X は生殖細胞系列変異 (germ-line mutation) であるため、生涯変化することはない。よって、一度検索すれば、その情報は一生利用できる。

イレッサ服用、抗癌剤投与、放射線照射、外科手術を行う患者では、その前に Gene X 変異の有無を検索する必要がある。Gene X 変異が存在しなければ、安全にそれらの処置を受けられる可能性が高い。Gene X 変異が存在する場合、胸部 CT などで線維化の有無を慎重に評価するとともに、処置後の肺障害出現に細心の注意を払う必要があるだろう。

Gene X 変異のある患者では、喫煙などにより肺線維

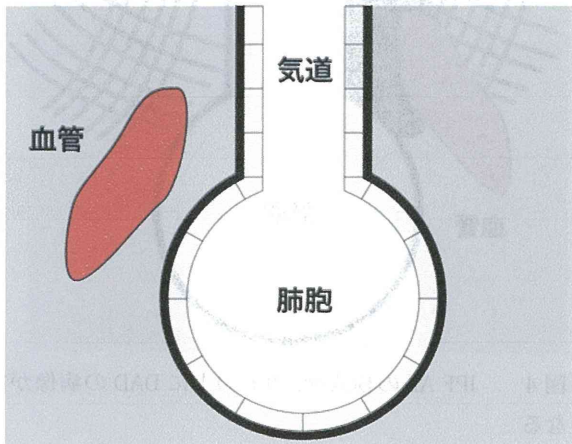
化が生じる可能性がある。希望する個人に Gene X 変異検査を行い、変異保有者には禁煙などを強力に進めることが必要だろう。

Gene X 変異により減弱している細胞生存シグナルを増強する薬剤を検索することにより、Gene X 変異のある患者でも安全にイレッサ服用、抗癌剤投与、放射線照射、外科手術などが行える可能性がある。去痰剤として知られるムコダインが気道上皮の AKT シグナル伝達系を刺激することが観察されている (石井私信)。ムコダインがどのような経路で気道の AKT シグナル伝達系を刺激するかは現時点では明らかにされていないが、それが Gene X を通じてのものならば、ムコダイン類似の薬剤が有力な候補になる可能性がある。

追加資料

1. 間質性肺疾患の用語集

間質性肺疾患の概念は明確であるが、診断が難しい。



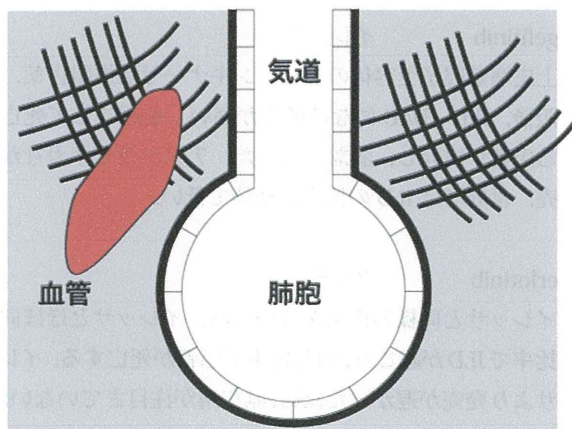
ILD interstitial lung disease 間質性肺疾患

肺の間質（空気＋一層の上皮を除いた部分）に病変が起こる疾患の総称。通常の肺炎は実質に起こるため、ILDではない。

肺の間質に病変の起こる疾患を診断するためには、通常の肺炎、心不全による肺水腫、膠原病による肺病変など、多数の病態を鑑別することが必要である。レントゲン、CTの精密な読影を含めた臨床技術が必要で、診断自体が非常に難しい。熟練した呼吸器科医でも誤ることが多い。イレッサ市販直後は、イレッサがILDを起こすことが知られていなかった。そのため、当初は肺炎として見逃され、被害が拡大した。

Drug-induced ILD 薬剤性肺障害（薬剤性肺炎と書かれる場合もあるが、通常の肺炎と混同しやすく、用語として好ましくない）

薬剤が原因となって生じるILD。感染、アレルギー反応、膠原病なども類似の病態を起こすため、薬剤が原因かどうかの診断が難しいことが多い。



IP interstitial pneumonia 間質性肺炎

間質に炎症を起こす病気の総称。ILDとほぼ同義。Drug-induced ILD（薬剤性肺障害）はIPに含まれる。原因不明のIPを、原因不明であることを強調して言う場合は、idiopathic IP（IIP）と称する。現在の医学レベルでは、IPをを診断してもその原因を同定することが難しい場合が多い。そのため、臨床でIPと診断される多くのIPはIIPである。Drug-induced ILDは、原因が薬剤と分かっているので、IPではあるが、IIPではない。

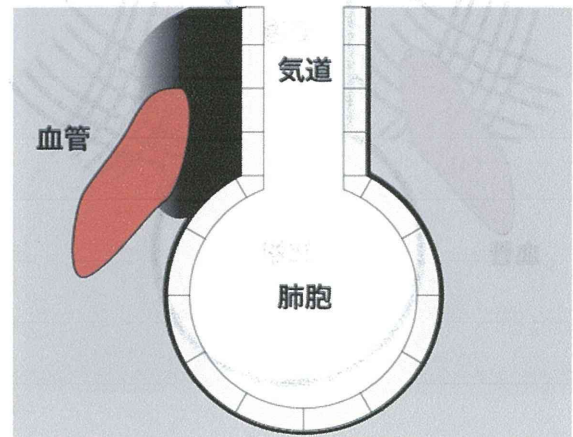


図1 IPの模式図

DAD diffuse alveolar damage びまん性肺胞障害

肺全体が「ただれた」状態になる病態。病理学的名称。ILDの重症型はDADになる。ARDS（成人呼吸窮迫症候群：中村勘三郎の病態）もDADになる。肺が激烈な炎症を起こすと、原因が何であれ、DADになることが多い。また、DADになってしまうと、元の原因が何だったか、後からでは分からないことが多い。DADを起こすような急性の肺の障害を、急性肺障害（acute lung injury）と言うことがある。

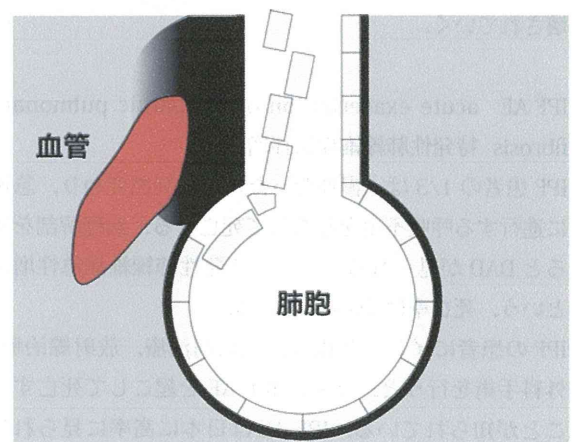


図2 DADの模式図。上皮がはがれ落ちていることに注意。

IPF idiopathic pulmonary fibrosis 特発性肺線維症

厚生労働省特定疾患（難病）の一つ。慢性疾患。慢性的に肺が壊れていき、呼吸不全、感染、急性増悪などで死亡する。日本の患者数は15000人。5年で半数が死亡する。

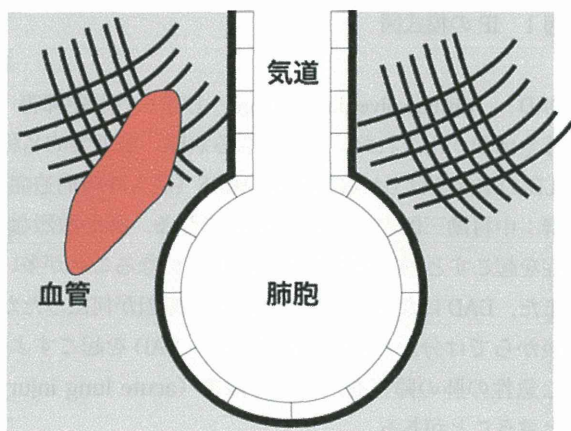
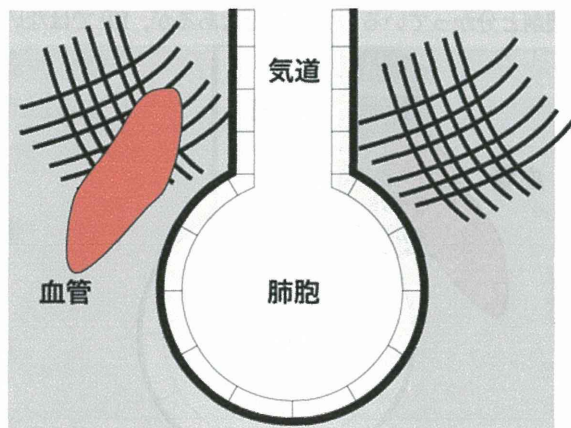


図3 IPFの模式図。慢性的な障害のため、肺組織が破壊されていく。

IPF AE acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis 特発性肺線維症急性増悪

IPF患者の1/3は、慢性だった病態が突然変わり、急速に進行する呼吸不全を起こして死亡する。病理解剖をするとDADが見られる。これを特発性肺線維症急性増悪という。死亡率は70%に達する。

IPFの患者にイレッサ投与、抗癌剤治療、放射線治療、外科手術を行うと、高率にIPF AEを起こして死亡することが知られている。IPF AEは日本に高率に見られるが、世界ではそれほど多くないようだ。IPF AEは日本人にとっては大きな問題だが、世界では非常に関心が低

い。昨年アメリカ胸部疾患学会では、IPF AEの発表は日本からのみであった。

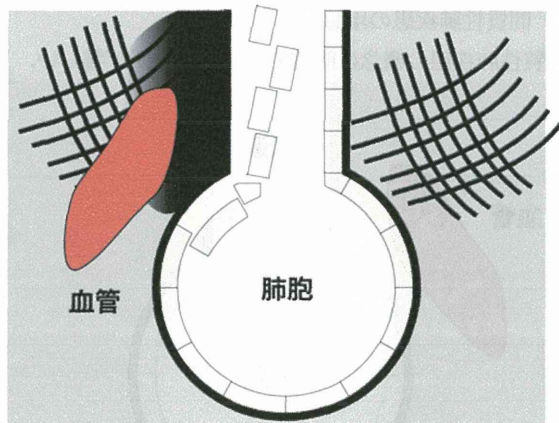


図4 IPF AEの模式図。IPFの上にDADの病像が重なる

びまん性肺胞障害症候群

(萩原造語。今回の発明を説明するために適切と考えられる新たな疾患概念)

何らかの外的刺激により生じる、致死性のびまん性肺胞障害を特徴とする症候群。しばしば免疫治療薬による治療に抵抗性を示し、しばしば再発性であり、治療中に増悪を繰り返すことがある。日本人に他民族より高頻度に認められる

以下の名称で呼ばれる病態を含む

- イレッサILD, タルセバILD, クリゾチニブILD
- IPF急性増悪
- IP患者への抗癌剤投与で見られる急速進行性間質性肺炎
- IP患者の術後にみられる急速進行性間質性肺炎
- 照射野以外の肺に広範に広がる放射線肺臓炎
- 皮膚筋炎患者にみられる致死性急速進行性間質性肺炎
- IPF以外のIP患者に見られる急速進行性間質性肺炎
- ARDSの一部

gefitinib イレッサ

上皮増殖因子受容体のチロシンキナーゼ活性阻害薬。市販後、ILD (DADになる確率が高い) を起こして死亡する患者が続発し、訴訟になった。アストラゼネカ社が販売。世界ではILDの比率は極めて低い。

erlotinib タルセバ

イレッサと同様の作用を持つ薬剤。イレッサとほぼ同じ比率でILDが起こり、同じ比率で患者が死亡する。イレッサより発売が遅かったため、副作用が目立たないが、

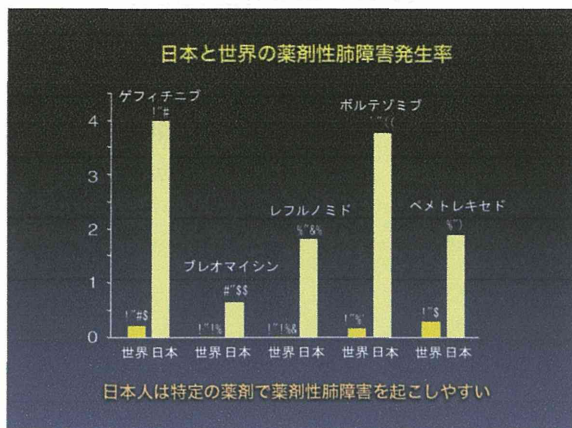
イレッサと副作用に関しては同じ状況にある。世界ではILDの比率は極めて低い。

leflunomide アラバ

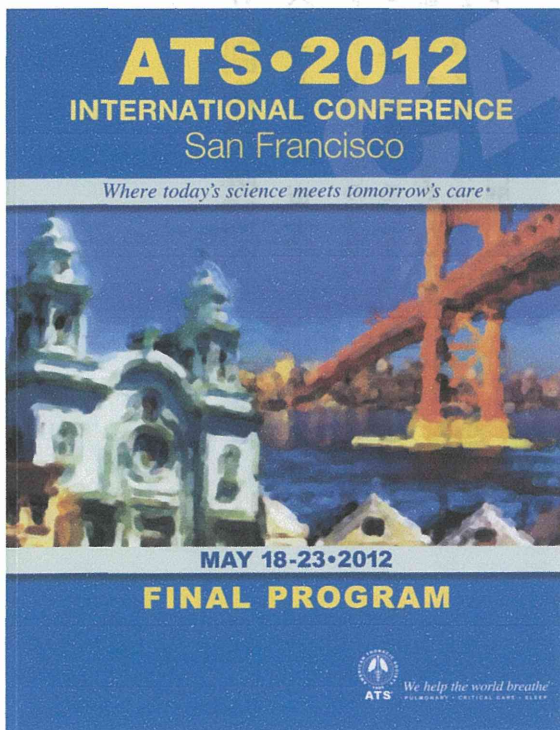
抗リウマチ薬、ILD（一定の比率でDADになる）を起こして死亡する患者が出て問題になった。日本でのILDの比率が世界の数十倍に上る。

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/JP, 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

1Matsumioto/JP, 2Shinjuku-ku/JP

[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/JP, 2Tokyo/JP

[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/JP

[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. Hirotsako, MD, PhD, S. Okamoto, MD, PhD, K. Fujii, MD, PhD, N. Saita, MD, PhD, H. Kohrogi, 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

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、副作用の多い抗がん剤「イレッサ」の投与に慎重な医師の選定を促すとともに、副作用の発生状況を把握するためのデータ集積を急ぐ方針を示した。イレッサは、肺癌や乳がん、大腸がんなどに効果があるが、副作用として、手足のしびれや痛み、めまい、吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少などが報告されている。特に、手足のしびれや痛みは、重症化すると歩行困難になることがある。厚労省は、これらの副作用の発生状況を把握するため、医師からの報告を積極的に受け取り、データを集積する方針を示した。また、医師に対しては、投与前に患者の副作用の既往歴を詳しく確認し、投与中は患者の状態を定期的に観察し、副作用が出現した場合は、適切な処置を行うよう求めた。



「イレッサ」の副作用として、手足のしびれや痛み、めまい、吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少などが報告されている。特に、手足のしびれや痛みは、重症化すると歩行困難になることがある。厚労省は、これらの副作用の発生状況を把握するため、医師からの報告を積極的に受け取り、データを集積する方針を示した。また、医師に対しては、投与前に患者の副作用の既往歴を詳しく確認し、投与中は患者の状態を定期的に観察し、副作用が出現した場合は、適切な処置を行うよう求めた。

掲載日 2002年10月15日 日経医療新聞夕刊 018-11-17 日本経済新聞社 印刷複製の権利を認めます。

「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研究を始め、同社の肺がん治療薬「イレッサ」に関する副作用の発生状況を把握し、原因解明に向けて取り組んでいる。アストラゼネカは、肺がん治療薬「イレッサ」の副作用として、手足のしびれや痛み、めまい、吐き気、嘔吐、下痢、食欲不振、体重減少などが報告されている。特に、手足のしびれや痛みは、重症化すると歩行困難になることがある。アストラゼネカは、これらの副作用の発生状況を把握するため、東大と共同で研究を進めている。研究では、患者の遺伝子と副作用の発生状況との関係を探ることで、副作用の発生メカニズムを解明し、副作用の発生を抑制する治療法を開発する方針を示している。

「イレッサ」以外でも 厚労省医師らに注意喚起

【大阪毎日】大阪府の厚労省医師らに注意喚起。イレッサ以外の他の薬剤でも、呼吸器系の副作用が発生している。呼吸器系の副作用として、呼吸器系がん、呼吸器系疾患、呼吸器系障害、呼吸器系不全、呼吸器系異常、呼吸器系病変、呼吸器系機能障害、呼吸器系異常反応、呼吸器系副作用、呼吸器系毒性、呼吸器系副作用等が報告されている。

原因究明を 厚労省 販売元へ指示

厚労省は、イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。

専門機関との連携を強め
作用で百七十三人が死亡
することに決した。

イレッサ（一般名・ゲラゼネカ）は治療が困難な非小細胞肺癌がんの薬。昨年七月の発売以降、今年一月末までに二万三千五百人に投与、間質性肺炎など重い肺障害の副作用で百七十三人が死亡

作用で百七十三人が死亡
した。一部患者がアスト
ラゼネカに損害賠償を求
める訴えを起すとして
いるが、副作用が起きる
仕組みは未解明だ。
アストラゼネカはイレ
ッサ投与後に間質性肺炎
の遺伝子診断で副作用を
防げる可能性もある。

「イレッサ」原告逆転敗訴 高裁判決「注意文書欠陥なし」 大阪訴訟

【大阪毎日】大阪府の厚労省医師らに注意喚起。イレッサ以外の他の薬剤でも、呼吸器系の副作用が発生している。呼吸器系の副作用として、呼吸器系がん、呼吸器系疾患、呼吸器系障害、呼吸器系不全、呼吸器系異常、呼吸器系病変、呼吸器系機能障害、呼吸器系異常反応、呼吸器系副作用、呼吸器系毒性、呼吸器系副作用等が報告されている。

原告側「結論ありきの内容」

原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。

「イレッサ」原告逆転敗訴 高裁判決「注意文書欠陥なし」 大阪訴訟

【大阪毎日】大阪府の厚労省医師らに注意喚起。イレッサ以外の他の薬剤でも、呼吸器系の副作用が発生している。呼吸器系の副作用として、呼吸器系がん、呼吸器系疾患、呼吸器系障害、呼吸器系不全、呼吸器系異常、呼吸器系病変、呼吸器系機能障害、呼吸器系異常反応、呼吸器系副作用、呼吸器系毒性、呼吸器系副作用等が報告されている。

原因究明を 厚労省 販売元へ指示

厚労省は、イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。

原告側「結論ありきの内容」

原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。

「イレッサ」原告逆転敗訴 高裁判決「注意文書欠陥なし」 大阪訴訟

【大阪毎日】大阪府の厚労省医師らに注意喚起。イレッサ以外の他の薬剤でも、呼吸器系の副作用が発生している。呼吸器系の副作用として、呼吸器系がん、呼吸器系疾患、呼吸器系障害、呼吸器系不全、呼吸器系異常、呼吸器系病変、呼吸器系機能障害、呼吸器系異常反応、呼吸器系副作用、呼吸器系毒性、呼吸器系副作用等が報告されている。

原因究明を 厚労省 販売元へ指示

厚労省は、イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。イレッサの副作用発生について、原因究明を販売元へ指示した。

原告側「結論ありきの内容」

原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。原告側は、高裁判決を不服とし、大阪訴訟を提起した。

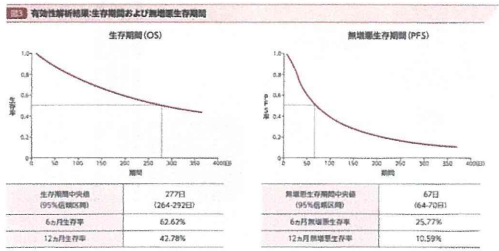
04-452 タルセピド「非小細胞肺癌特異的治療薬(全例登録)」5,509例の安全性・有効性解析

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
KD	4.3	429	2.6	257
脱水	60.9	6,032	6.8	673
低カルシウム血症	7.4	738	0.3	30
そのうち重症	3.5	351	0.1	13
肝臓障害	6.6	654	0.8	77
腎臓障害	9.8	976	1.8	183
下痢	21.5	2,153	1.4	137
腸閉塞	3.3	331	0.2	19
肺炎	1.9	186	0.1	11
出血	1.6	158	0.5	46
肺転移	0.4	39	0.2	20

※ 副作用発現割合率は7.1%であり、3,488例の併発率(1.8%)と同程度であった。

副作用発現率	発現例数	p値	95%信頼区間	
			下限	上限
合併症(呼吸器/消化器)	11	<0.001	3.187	2.349
合併症(呼吸器/消化器)	11	<0.001	2.246	1.212
合併症(呼吸器/消化器)	11	<0.001	1.860	1.424
非小細胞肺癌の発症率(全例登録)	16,065	<0.001	0.581	0.458
合併症(呼吸器/消化器)	11	<0.001	1.550	1.109
PS	0-1	2-4	8.946	0.203
PS	5	5.313	0.221	0.229
PS	10	10.414	0.028	1.121

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



※ 本報は、中外製薬株式会社 記載されている薬剤の使用にあたっては、各薬剤の添付文書を参照してください。

<http://t2.lanikkei.co.jp/g3/CMNOF12.do>

リウマチ薬「アラバ」副作用の関与性肺炎 日本人は発症率60倍
2005/05/02 朝日新聞 朝刊 3ページ B74文字

リウマチ治療薬「アラバ」(一般名・レフルノミド)を服用した日本人のうち、関与性肺炎の副作用が出たと疑われる割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関与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。関与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%)あった。同錠は70カ国で約40万人に使われ、関与性肺炎の全体の発症率は0.02%。日本は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。臨床試験では関与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・販売元のアンテイ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二教授(呼吸器内科)によると、やはり関与性肺炎が多発したイレッサでも日本人の発症率は米国人に比べ20倍高く、特定の薬剤における日本人の薬物代謝能力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昭院長は「関与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、関与性肺炎を起こした場合には死亡率が高い。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
 <関与性肺炎> 空気を取り込む肺で起こる肺動脈炎と違い、肺動脈と肺動脈の間を埋める肺動脈や、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、方法の如何、有償無償を問わず、契約者以外の第三者に利用させることはできません。
 Copyrights ©2013 日本経済新聞デジタルメディア Nikkai Digital Media, Inc. All Rights Reserved.

**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 夏井雅元基 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(IPP)の過去の疫学調査は、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、正確な統計学的疫学把握が難しかった。北海道は他の道府県と異なり、特発性間質性肺炎の認定に際して、軽症例を含めた全例からの申請を奨励し、厚生労働省からの指示書に基づいた厳格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】IPPs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手続調査票を郵送し、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。予後規定因子の検討では、単変量解析で年齢の高い群、ばらばら指の群、重症度の高い群、安静時PaO2の低い群、%肺活量の低い群、%DLcoの低い群、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、%肺活量、重症度で有意差を認め、%肺活量が最も強く予後に関与していた。さらに多変量解析の結果、急性増悪に関与する因子として%VC、抗核抗体で有意差を認めた。

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

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuzaka, Masaoori Shirota* 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 pneumonias (IPPs) 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 descendant, which is considered as highly appropriate as the average extracted population of Japanese people. 【Purpose】An epidemiological study on IPP 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.

4. IPF 急性増悪
a IPF 自体による急性増悪

はじめに

IPiPs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者を含まない制度上の制約があるために、正確な疫学的実態把握が難しかった。北海道は1年度重症患者も医療費給付対象としており、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、予後規定因子、死亡原因について、さらに急性増悪死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IPiPs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。個人情報を取り扱っていることは、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、発生率
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。発生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 研究協力者

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。

全国的患者数は1万5千人

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1年度Ⅰ度の申請継続者数439人であった。1年度Ⅰ度の重症度は、Ⅲ度Ⅳ度の重症者の約2倍存在していた。1年度からⅣ年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IPiPs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。IPiPsの重症率は、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、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。合併した原癌による死亡も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瘍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瘍においては、各種抗癌治療による致死性急性肺障害(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瘍に対する有効かつ安全性の高い化学療法法の確立は重要課題の一つとされる。

平成21年度研究では、特発性間質性肺炎合併肺腫瘍患者の初回化学療法における急性増悪の発症頻度および化学療法法の傾向を明らかにするため、「特発性間質性肺炎合併肺腫瘍に対する化学療法法の現況と治療関連性疾患に関する実態調査」(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、初回化学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、化学療法法の選択傾向として、カルボプラチン+パクリタキセル療法およびプラチナ製剤(カルボプラチン)エトポシド療法が既に広く使われ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瘍/非小細胞肺癌に面する前向き認容性試験が報告され、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+パクリタキセル療法およびカルボプラチン+エトポシド療法が安全性および使用簡便性の両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瘍に關しては、カルボプラチン+パクリタキセル療法への治療新法(肺がんペナルティ)の上乗せ効果が報告されるなど、肺腫瘍化学療法も進歩しており、間質性肺炎合併肺腫瘍に対する新たな化学療法法の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、適切に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、前述の認容性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、これらの症例の全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ため急性増悪予後因子の探索は必要不可欠な課題である。現在、上記2課題が実施された症例を対象に臨床因子や治療前後検査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 内科学講座(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

北海道における臨床調査個人票によるびまん性肺疾患患者の疫学的実態(単位%)

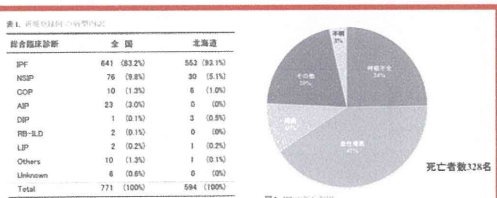


図1. IPFの生存曲線

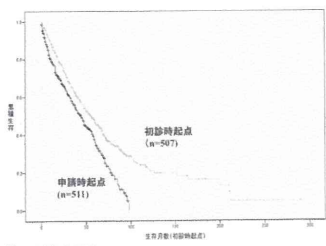


図1. IPFの生存曲線

年齢の低い群、ばら状指の少ない群、重症度の高い群、安静時PaO2の低い群、%肺活量の低い群、%DLcoの低い群、SP-DおよびKL-6が高い群、BAL中好中球比の低い群においてLog Rank検定による有意差を認め、直話SP-A(1)Log Rank検定による有意差は認めないものの、発症早期の検出に役立つWilson検定で有意差を認めた。(P=0.67, 8.9, 10.1, 13.1, 14.1, 17.1)性差、喫煙歴、抗核抗体、ウイルス因子、BAL中リンパ球比については有意差を認めなかった(P=3.5, 11.2, 1.06)。また多変量解析を行い、単変量として、性別、ばら指、年齢、喫煙歴、重症度、肺活量、SP-D、KL-6の8項目を検討した。直話SP-A、

%DLco等、個人票に記載もれが多く、検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ため、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とその他の原因での死亡の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死の死因で死亡するリスクが多かった(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瘍の標準的治療法に関する検討

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

Table with 4 columns: Regimen, N, AE, %. Rows include DCX+PTX, CBDC+ETP, CDDP+ETP, VNR alone, CDDP+UFT, CBDC+VNR, CDDP+VNR, DOC alone, CBDC+DOC, CDDP+DOC, Gefitinib, Others.

CBDC, carboplatin; CDDP, cisplatin; PTX, paclitaxel; ETP, etoposide; VNR, vinorelbine; DOC, docetaxel; AE, acute exacerbation. 2008.12.9発行

Table 2. Patient characteristics

Table with 3 columns: Number of patients, Male, Female, %. Rows include Gender, Age (years), PS (ECOG), Stage, IIPs pattern, PS, Performance status, ECOG, Eastern Cooperative Oncology Group, IIPs, idiopathic interstitial pneumonias, IPF, idiopathic pulmonary fibrosis.

性肺炎の診断治療に精通している施設に限定されていることから、その全体像が十分に反映されているものと考えられる。

著者らは、少数例ではあるが小細胞肺癌に対するCE療法および非小細胞肺癌に対するCP療法の安全性を検証する前向き認容性試験を実施した(表2, 3)(5, 6)。対象は安定期のIIPsを合併した化学療法未施行進行期小細胞肺癌(17例)非小細胞肺癌(18例)であり、治療関連性を化学療法最終投与日より10週間以内の発症と定義した。治療関連性急性増悪は、小細胞肺癌/非小細胞肺癌各1例、計2例(5.7%)と初回治療による急性増悪発症率は十分に許容されるものであったが、全経過中での急性増悪発症は10例(累積発症率29%)と高率であった。要するに、CE療法が88%、CP療法が61%、無増悪生存期間(PFS)と全生存期間中央値(MST)はそれぞれ5.5か月および8.7か月、5.3か月および10.6か月であった。これは日本の進行期小細胞肺癌に対するシスプラチン+エトポシド療法とシスプラチン+イリリチン療法との比較実態調査(JCOG9511)(4)のシスプラチン+エトポシド療法(4.8ヶ月)、進行小細胞肺癌に対する4群比較試験(FACS17)のCBDC+PTX療法(4.5ヶ月)と比較して同等以上の成績でありました。しかし、全生存期間はそれぞれ8.7か月、10.6ヶ月であり、対照となるJCOG9511の9.4ヶ月、FACSの12.3ヶ月

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

Table with 3 columns: Number of patients, SCLC, NSCLC. Rows include Objective response (CR+PR, SD, PD, NE), Overall response rate, Survival (Progression-free survival, Overall survival), Acute exacerbation (Treatment-related, Treatment-unrelated), 2nd-line treatment related, Treatment-unrelated.

m, month; SCLC, small cell lung cancer; NSCLC, non-small-cell lung cancer; CR, complete response; PR, partial response; SD, stable disease; PD, progressive disease. 文庫5. 2. 9発行. 改定

と比べ短い傾向が認められている。この原因として、全経過中7例(20%)が急性増悪で死亡していること、二次化学療法の実施率が低い(13例/55例)ことが考

b 抗癌剤使用による急性増悪

特集 IPF 合併肺癌の治療

手術例の全国アンケート調査

宮本 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 間質性肺病合併肺癌手術後の、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詳細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 施設中 128 施設 (58.1%) で予防投薬が行われ、205 施設 (93.2%) で急性増悪発症を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 97 施設 (75.7%) と最も多かった。2 次アンケート調査の結果、単変量解析から、低い V_O、S_PO₂ の低値、長い手術時間の急性増悪の発症危険因子であった。また、手術方法と術式に関して、VATS は開胸手術よりも、手術時間は短いにもかかわらず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、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% (1945/26,092 例) に行われ、そのうち 16.2% (183/945 例) に急性増悪が発症し、死亡率は 42.0% (64/153 例) であった¹⁾。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 Miyamoto*, Shigero Hiyama*, Hiromichi Ueoka*, Hisashi Takaya*, Hideyasu Sasaki*, Naoki Motokawa*, Kazuma Kishi*, Kazuhiko Yonemasa**

* Department of Respiratory Medicine, Respiratory Center, Toonanwan Hospital, Tokyo
 ** Department of Respiratory Medicine, Oomori Red Cross Hospital, Tokyo

† 国家公務員共済組合連合会の門病院呼吸器センター内科 (〒165-8470 東京都港区虎ノ門 2-2-2)
 ‡ 日本赤十字社大森赤十字病院呼吸器内科

Gene X 説明スライド

びまん性肺胞障害

発症前 → 肺がやけどをしたように「ただれる」病態
呼吸不全をおこし、致死率90-90%

- 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 販売元に賠償命令

- 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」副作用説明へ アストラゼネカ、東大と 英産科薬大が共同で副作用と薬害の発生率を調べる

リウマチ薬「アラバ」副作用の因果性延長 日本人は発症率60倍
2009/05/02 朝日新聞

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副作用が出たと疑われる場合は海外の薬剤に比べ60倍高いことが、日本でわかった。アラバは服用した人が関節性肺炎にかかる報告が相次ぎ

タルセバ錠「非小細胞肺癌特定使用成績調査(全例調査):
9,909例の安全性・有効性解析
ILDの発現率は4.33%、死亡率は1.54%

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

抗癌剤での肺障害発現率 (肺線維化のある患者)	発現率
CBDC+PTX	8.6%
CBDC+ETP	3.7%
CDDP+ETP	10.8%
VNR	26.7%
CDDP+UFT	29.4%
CDDP+VNR	22.2%
DOC	14.3%
CBDC+DOC	66.7%
イレッサ	83.3%

平北233腫瘍学やびまん性肺障害に関する研究発表資料

- 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子
5%以上の日本人が持つ common variant

イレッサ肺障害

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

中村勘三郎?

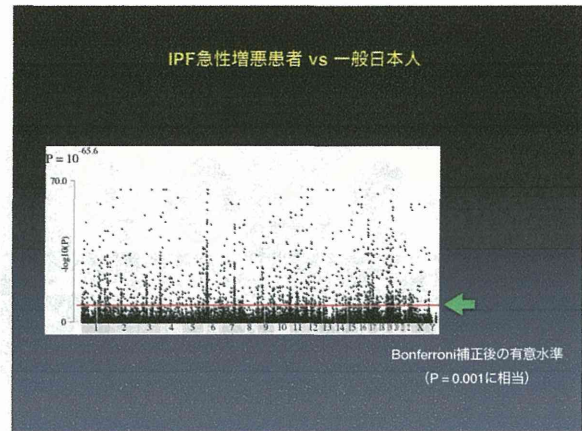
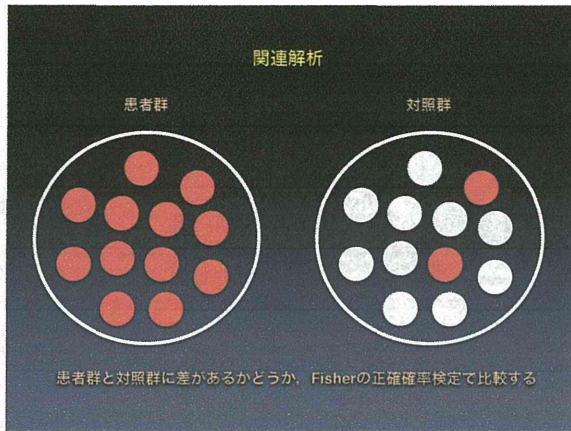
特発性肺線維症急性増悪
抗癌剤による薬剤性肺障害
術後肺炎(原因不明のもの)
ARDS

関連解析

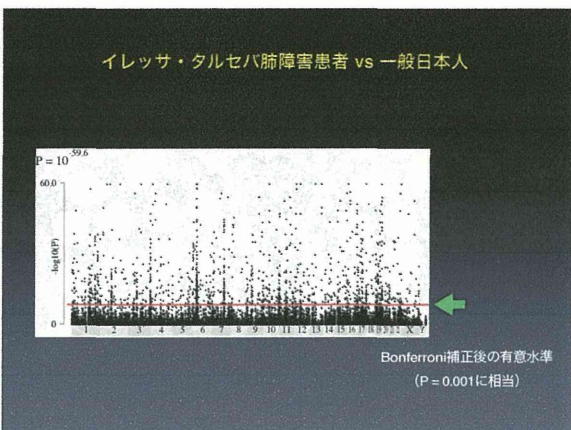
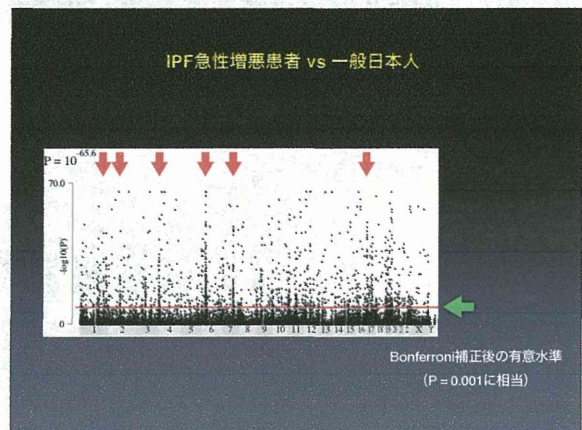
患者群 対照群

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、ド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

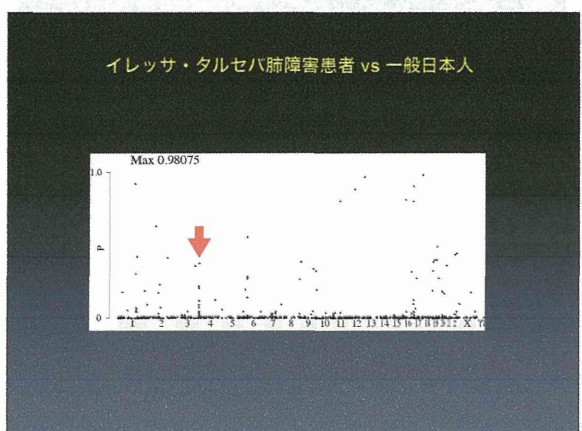
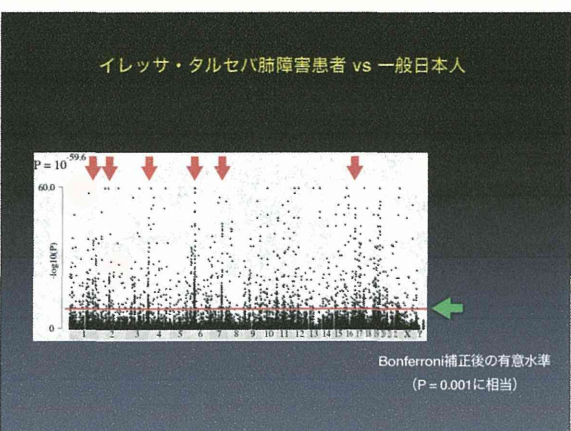
日本人の遺伝子保有者頻度が4%以上の確率

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

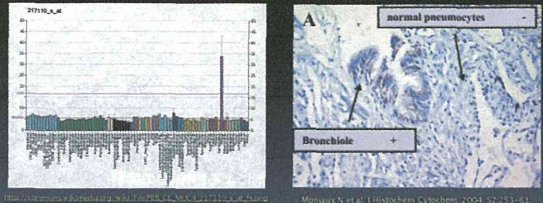
西洋人での遺伝子保有頻度が日本人の1/10以下の確率



疫学データを満たす確率が0.1以上ある遺伝子多型 (合計78遺伝子)

EPF2C1-002	cellular transcription initiation factor 2C-1	OR13C2	olfactory receptor family 13, subfamily C, member 2
CDK2F	cell division kinase 2	TDR1	transcription factor 1
MDP9	myeloid leukemia protein 9	SLMO2	serpina1-like domain 2
MDR1	multidrug resistance protein 1	SLMO3	serpina1-like domain 3
DOX1	DNA damage-inducible transcript 1	CDK23	cyclin-dependent kinase 23
DOX2	DNA damage-inducible transcript 2	CDK24	cyclin-dependent kinase 24
PR-3C2	proteinase 3, cathepsin C-like, cathepsin subunit type 2, beta	UNC48P1	unc-48 protein 1
		UNC48P2	unc-48 protein 2
		UNC48P3	unc-48 protein 3
		UNC48P4	unc-48 protein 4
		UNC48P5	unc-48 protein 5
		UNC48P6	unc-48 protein 6
		UNC48P7	unc-48 protein 7
		UNC48P8	unc-48 protein 8
		UNC48P9	unc-48 protein 9
		UNC48P10	unc-48 protein 10
		UNC48P11	unc-48 protein 11
		UNC48P12	unc-48 protein 12
		UNC48P13	unc-48 protein 13
		UNC48P14	unc-48 protein 14
		UNC48P15	unc-48 protein 15
		UNC48P16	unc-48 protein 16
		UNC48P17	unc-48 protein 17
		UNC48P18	unc-48 protein 18
		UNC48P19	unc-48 protein 19
		UNC48P20	unc-48 protein 20
		UNC48P21	unc-48 protein 21
		UNC48P22	unc-48 protein 22
		UNC48P23	unc-48 protein 23
		UNC48P24	unc-48 protein 24
		UNC48P25	unc-48 protein 25
		UNC48P26	unc-48 protein 26
		UNC48P27	unc-48 protein 27
		UNC48P28	unc-48 protein 28
		UNC48P29	unc-48 protein 29
		UNC48P30	unc-48 protein 30
		UNC48P31	unc-48 protein 31
		UNC48P32	unc-48 protein 32
		UNC48P33	unc-48 protein 33
		UNC48P34	unc-48 protein 34
		UNC48P35	unc-48 protein 35
		UNC48P36	unc-48 protein 36
		UNC48P37	unc-48 protein 37
		UNC48P38	unc-48 protein 38
		UNC48P39	unc-48 protein 39
		UNC48P40	unc-48 protein 40
		UNC48P41	unc-48 protein 41
		UNC48P42	unc-48 protein 42
		UNC48P43	unc-48 protein 43
		UNC48P44	unc-48 protein 44
		UNC48P45	unc-48 protein 45
		UNC48P46	unc-48 protein 46
		UNC48P47	unc-48 protein 47
		UNC48P48	unc-48 protein 48
		UNC48P49	unc-48 protein 49
		UNC48P50	unc-48 protein 50
		UNC48P51	unc-48 protein 51
		UNC48P52	unc-48 protein 52
		UNC48P53	unc-48 protein 53
		UNC48P54	unc-48 protein 54
		UNC48P55	unc-48 protein 55
		UNC48P56	unc-48 protein 56
		UNC48P57	unc-48 protein 57
		UNC48P58	unc-48 protein 58
		UNC48P59	unc-48 protein 59
		UNC48P60	unc-48 protein 60
		UNC48P61	unc-48 protein 61
		UNC48P62	unc-48 protein 62
		UNC48P63	unc-48 protein 63
		UNC48P64	unc-48 protein 64
		UNC48P65	unc-48 protein 65
		UNC48P66	unc-48 protein 66
		UNC48P67	unc-48 protein 67
		UNC48P68	unc-48 protein 68
		UNC48P69	unc-48 protein 69
		UNC48P70	unc-48 protein 70
		UNC48P71	unc-48 protein 71
		UNC48P72	unc-48 protein 72
		UNC48P73	unc-48 protein 73
		UNC48P74	unc-48 protein 74
		UNC48P75	unc-48 protein 75
		UNC48P76	unc-48 protein 76
		UNC48P77	unc-48 protein 77
		UNC48P78	unc-48 protein 78

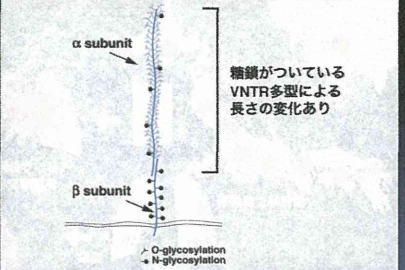
GeneXは気道上皮に発現している



疫学データを満たす確率が0.1以上ある遺伝子多型 (合計78遺伝子)

(This table is identical to the one in the first slide, listing 78 genes and their associated polymorphisms.)

GeneXの構造



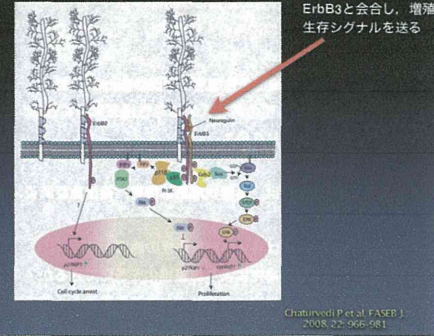
Gene X の多型頻度

コーカシアン, 中国人にほとんど見られず

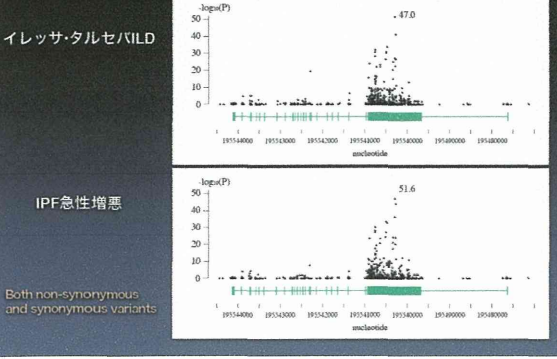
	Caucasian		Chinese		Japanese		Pima/Tarawa		PF AE		DOG		Orientals	
	Ref	Alt	Ref	Alt	Ref	Alt	Ref	Alt	Ref	Alt	Ref	Alt	Ref	Alt
TA	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1	0	1
SB	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

日本人の5-10%程度に認められ 疾患患者はほぼ全員が保有している

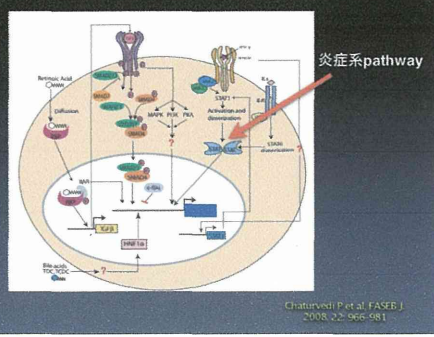
GeneXのシグナル伝達



GeneX遺伝子領域での関連解析



GeneXの転写調節

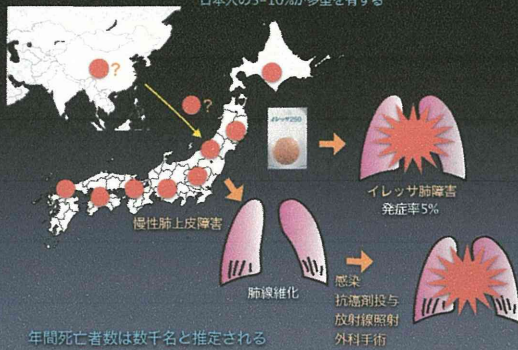


GeneX多型の推定される機能

- 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胞障害

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胞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。

研究班平成 22-24 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 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与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

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 23 年度第 1 回班会議プログラム

日時： 平成 23 年 7 月 22 日（金曜日） 16：00～17：00

場所： 崎陽軒 本店 会議室 6F 2 号室

〒 220-0011 横浜市西区高島 2-13-121 TEL.045-441-8880 FAX.045-453-7808 <http://www.kiyoken.com/>

16:00 開会挨拶 研究代表者 埼玉医科大学 萩原弘一

16:05-16:45「ゲノム科学の最先端と臨床医学」

埼玉医科大学ゲノム医学研究センター センター長 岡崎康司先生

16:45-17:00 「症例収集, SNP データ収集の進行状況報告」 萩原弘一

17:00 閉会挨拶 萩原弘一

平成 23 年度第 2 回班会議プログラム

日時： 平成 23 年 12 月 17 日（土曜日） 14：00～15：00

場所： TKP 東京駅丸の内会議室「カンファレンスルーム 4」

「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

14：00 研究進捗状況報告 萩原弘一

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