

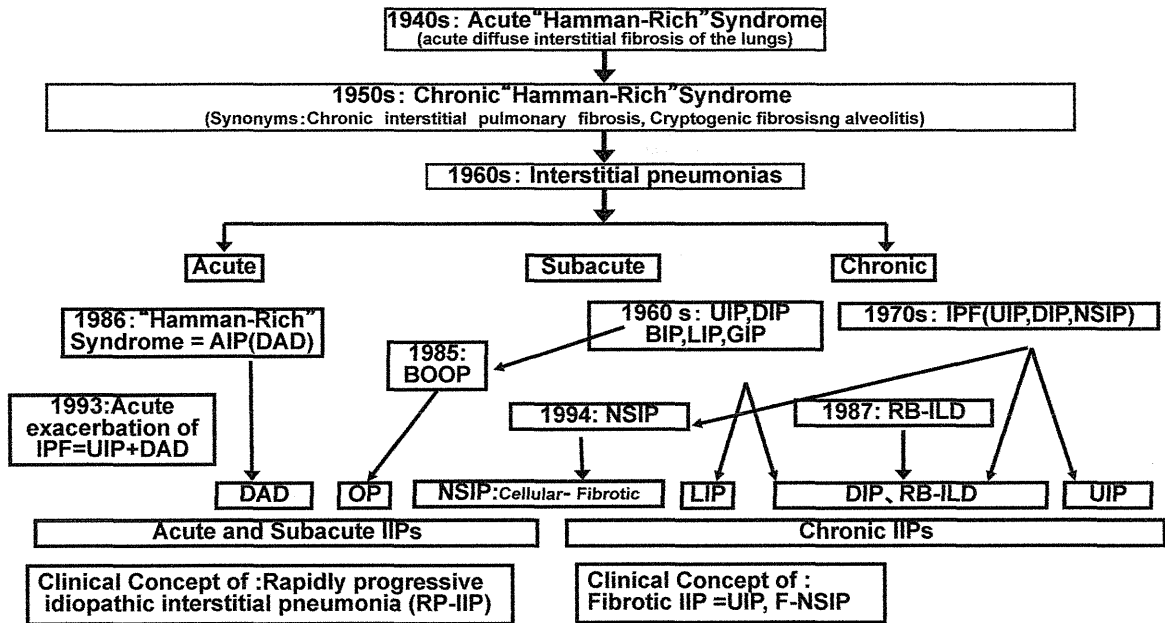
平成22年度 第一回班会議講演内容

特発性肺線維症急性増悪 概念の成立とその後の展開

呼吸器・アレルギー内科

谷口博之

特発性間質性肺炎分類の変遷



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

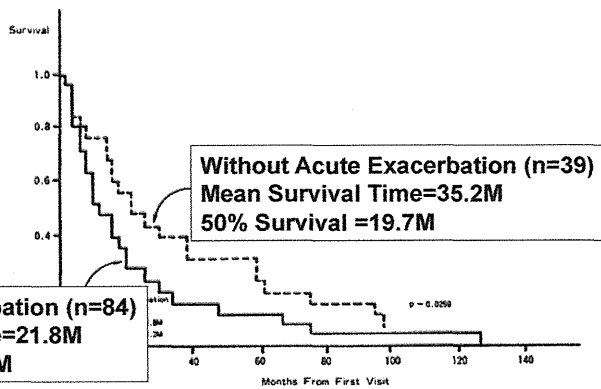
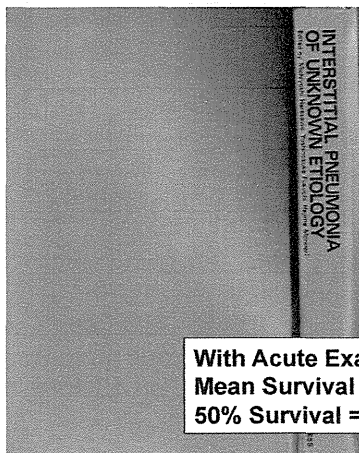
特発性肺線維症の概念と臨床経過

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

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

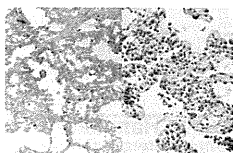
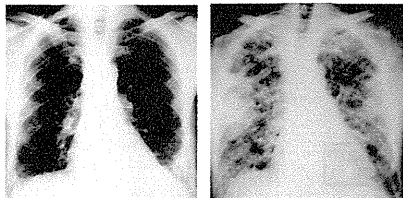
**Acute Exacerbation  
 in Idiopathic Interstitial Pneumonia (IIP)**

Ariyoshi Kondo and Shigeki Saiki

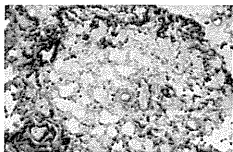


## Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases

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



DAD pattern



UIP pattern

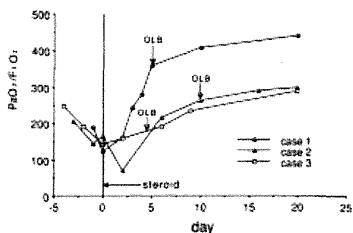


Table 1—Laboratory Findings at Acute Exacerbation

Data	Case 1	Case 2	Case 3
Age, yr/Sex	60/M	68/M	55/M
Initial symptoms	Influenza-like illness	Cough, fever	Cough, fever
Duration of symptoms before admission, d	3	7	20*
WBCs/ $\mu$ l	21,400	11,400	17,100
CRP, mg/dl	18.0	5.0	11.4
Rheumatoid factor	—	—	—
Antinuclear antibodies	—	—	—
Blood gas analysis			
$F_{iO_2}$	0.5	0.7	0.5
$P_{aO_2}/F_{iO_2}$	122	70	144
BALF differential count, percent			
Macrophages	28.7	28.0	37.3
Neutrophils	54.0	12.0	10.8
Lymphocytes	16.3	56.0	0.6
Eosinophils	0	0	1.3
BALF albumin, $\mu$ g/ml	357	233	139
LES	3.5	3.3	3.5
Time from fulfilled SLI to biopsy, d†	5	11	3

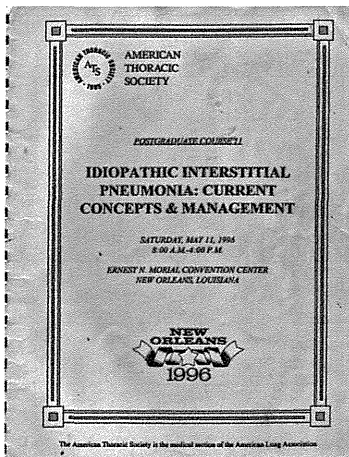
\*This patient's condition deteriorated rapidly during admission.  
†SLI, Severe lung injury (>lung injury score 2.5) described by Murray et al.<sup>7</sup>

### The definition of acute exacerbation

- (1) exacerbation of dyspnea within a few weeks
- (2) newly developing diffuse pulmonary infiltrates on chest x-ray films
- (3) deterioration of hypoxemia ( $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 225$ )
- (4) absence of apparent infectious agents

急性増悪の概念は海外でも認識され始めている

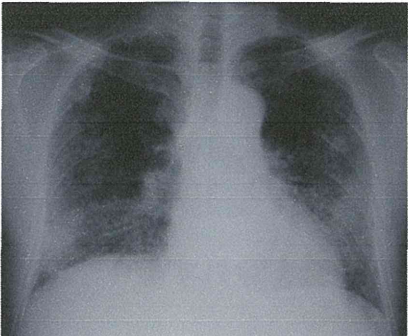
## Idiopathic Interstitial Pneumonia: Postgraduated Course 11: Current Concept & Management in ATS 1996



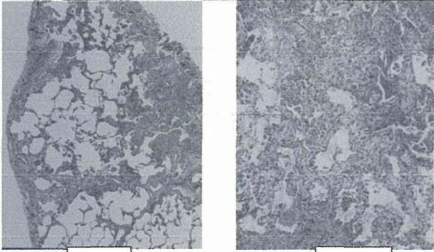
IDIOPATHIC INTERSTITIAL PNEUMONIAS		
Clinical History	Clinicopathologic Lesion	Comments
Acute (days to weeks)	AIP Acute exacerbation of UIP/IPF	History is often fulminant and patient often has ARDS
Subacute (weeks to months)	Idiopathic Bronchiolitis Obliterans Organizing Pneumonia (Idiopathic BOOP) Cryptogenic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

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

## Acute Exacerbation of IPF

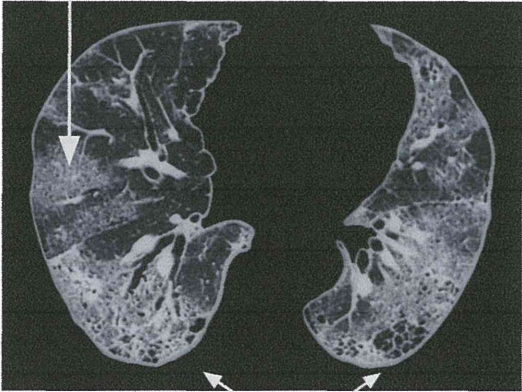


Pathological findings of VATS



UIP + DAD

ground-glass attenuation 64 y.o. male,



BALF

T.C. (x10 <sup>4</sup> /ml)	20.9
Neu (%)	15.7
Ly (%)	29.0
Eo (%)	3.7
AM (%)	51.7
OKT4/8	3.78

honeycombing PaO<sub>2</sub>/FIO<sub>2</sub>=250.5

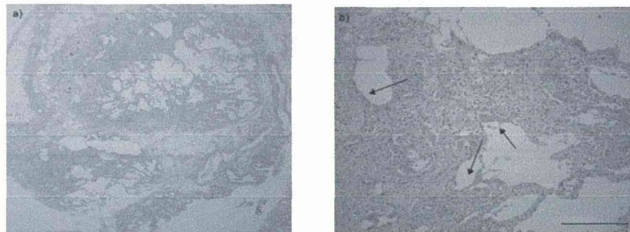
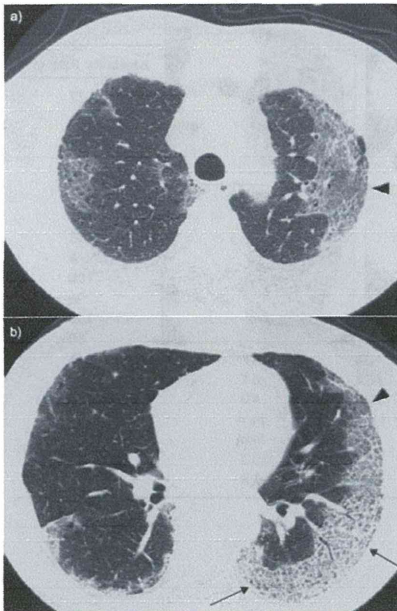
急性増悪で最初に受診する患者もいる

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

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

IPFとしての慢性経過がなく、初発症状が急性増悪であった症例の報告

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





# 特発性肺線維症の急性増悪 (改訂試案)

IPFの経過中に、1カ月以内の経過で、

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

明らかな肺感染症、気胸、悪性腫瘍、肺塞栓や心不全を除外する

参考所見:(1) CRP、LDHの上昇

(2) KL-6、SP-A、SP-Dなどの上昇

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

明確な疾患病態として世界でも認知される

## Pulmonary Perspective

Am J Respir Crit Care Med 2007;176: 636–643

### Acute Exacerbations of Idiopathic Pulmonary Fibrosis

Harold R. Collard<sup>1</sup>, Bethany B. Moore<sup>2</sup>, Kevin R. Flaherty<sup>2</sup>, Kevin K. Brown<sup>1</sup>, Robert J. Kaner<sup>1</sup>, Talmadge E. King, Jr.<sup>1</sup>, Joseph A. Lasky<sup>2</sup>, James E. Loyd<sup>2</sup>, Imre Noth<sup>2</sup>, Mitchell A. Olman<sup>2</sup>, Ganesh Raghu<sup>2</sup>, Jesse Roman<sup>2</sup>, Jay H. Ryu<sup>1,2</sup>, David A. Zisman<sup>1</sup>, Gary W. Hunninghake<sup>1,2</sup>, Thomas V. Colby<sup>2</sup>, Jim J. Egan<sup>1,2</sup>, David M. Hansell<sup>2</sup>, Takeshi Johkoh<sup>1,2</sup>, Natalia Kanitskii<sup>2</sup>, Dong Soon Kim<sup>2</sup>, Yasuhiko Kondoh<sup>2</sup>, David A. Lynch<sup>1,2</sup>, Joachim Müller-Quernheim<sup>2</sup>, Jeffrey L. Myers<sup>2</sup>, Andrew G. Nicholson<sup>2</sup>, Molek Selman<sup>2</sup>, Galen B. Toews<sup>2</sup>, Athol U. Wells<sup>2</sup>, and Fernando J. Martinez<sup>2</sup>, with the Idiopathic Pulmonary Fibrosis Clinical Research Network Investigators

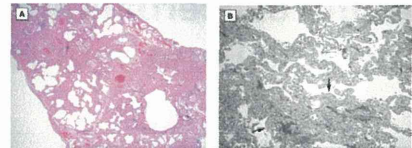


TABLE 1. PUBLISHED STUDIES OF ACUTE EXACERBATION

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

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

\* Number of acute exacerbations reported.

# 間質性肺炎

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

### 薬剤性肺障害の人種差

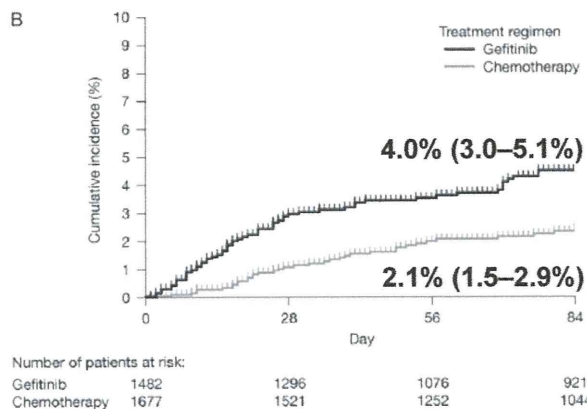
- 日本人は欧米と比較して肺障害の頻度が高い
- gefitinib(イレッサ®): 約20倍
- Leflunomide(アラバ®): 約100倍
- 薬剤に限らず日本人は急性肺障害の報告が多い
- IPFの急性増悪
- Amyopathic DMのDAD etc

### Interstitial Lung Disease in Japanese Patients with Lung Cancer

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

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

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



#### 危険因子

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

#### 研究代表者注

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

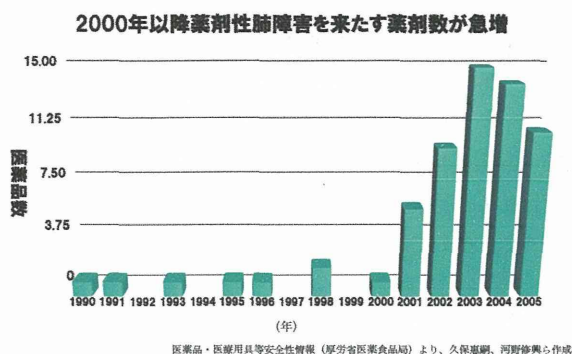


## 薬剤性肺障害の歴史と今後の課題

日本医科大学 内科学講座（呼吸器感染腫瘍部門）

弦間昭彦

### 間質性肺炎・肺病変を来す新規医薬品数



### 薬剤性肺障害を注意すべき医薬品

- 「副作用」 …… 1232品目
- 「重大な副作用」 …… 1185品目
- 「警告」 …… 50品目(16成分)

#### 小柴胡湯

インターフェロン $\alpha$ ,  $\alpha$ -2a,  $\alpha$ -2b,  $\beta$ ,  $\beta$ -1b,  $\gamma$ -1a,  $\gamma$ -n1  
 ゲフィチニブ(イレッサ)  
 塩酸アミオダロン(アンカロン)  
 塩酸アムノルピシン(カルセド)  
 塩酸イリノテカン(トボテシン、カンプト)  
 塩酸ゲムシタピン(ジェムザール)  
 塩酸プレオマイシン(プレオ)  
 硫酸ペプロマイシン(ペプロオ)  
 レフルノミド(アラバ)

医薬品医療機器情報提供ホームページより(2004年4月現在)

- 人種差のある頻度の低い有害事象をどのように調べるか

#### 臨床試験成績に基づいた報告

母数が確定した症例で観察が確実になされている

臨床試験の対象症例数は不十分

その対象症例の選択基準も薬剤により異なり、それ

ぞれの調査を直接比較することには問題がある

自発報告や従来の市販後調査

母数の不明確さや観察状況の問題を内在している

施設限定の大規模全例調査

正確で十分量の情報収集

- 薬剤性間質性肺炎の病理パターン

- 1 通常型間質性肺炎 (UIP)  
usual interstitial pneumonia
- 2 非特異型間質性肺炎 (NSIP)

Non-specific interstitial pneumonia

- 3 好酸球性肺炎 (EP)

Eosinophilic pneumonia

- 4 器質化肺炎 (OP)

Organizing pneumonia

- 5 びまん性肺胞傷害 (DAD)

Diffuse alveolar damage

- 6 過敏性肺炎 (HP)

Hypersensitivity pneumonia

- 薬剤性肺障害の診断基準

1. 原因となる薬剤が投与されていること。
2. 薬剤性肺障害として臨床所見、画像所見、病理所見に矛盾がないこと。
3. 他の要因が除外されていること。
4. 当該薬剤の中止あるいはステロイド薬の投与により改善がみられること。
5. 再投与により症状が再発すること。

### 薬剤性肺障害の診断

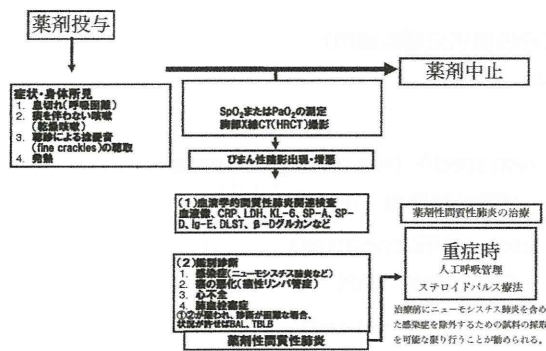
▶ 経気管支肺生検(TBLB)は、呼吸器感染症、腫瘍浸潤などとの鑑別に有用。しかし、癌患者など全身状態の不良な患者、急激に進行する症例では実施困難。

▶ 慢性の臨床経過を示す症例では、他の間質性肺炎との鑑別のために胸腔鏡下あるいは開胸生検が行われる場合がある。

### 癌治療におけるびまん性肺疾患

- |               |   |
|---------------|---|
| 1. 呼吸器感染症     | Infection (PCP, CMV etc.)               |
| 2. 薬剤性肺障害     | Drug Toxicity                           |
| 3. 放射線肺臓炎     | Radiation Pneumonitis                   |
| 4. 原発性腫瘍      | Primary Malignancy                      |
| 5. その他の腫瘍性病変  | Lymphagitic tumor<br>Metastatic disease |
|               | Leukemic infiltration                   |
| 6. 特発性間質性肺炎など | Idiopathic Interstitial Pneumonias      |
| 7. 肺水腫        | Pulmonary Edema                         |
| 8. 成人呼吸窮迫症候群  | ARDS                                    |
| 9. その他        | Others                                  |

## 薬剤性肺障害の診断のためのフローチャート



### ■ 治療法

原因薬剤の中止

原因と疑われる薬剤の中止（基本）

軽症例では薬を中止するだけで改善する場合がある

ステロイド

漸減法

プレドニゾン 0.5 ~ 1.0mg/kg/ 日で 4 週間

投与後、緩徐に減量

パルス療法

重症例で呼吸不全のある場合、メチルプレドニ

ゾン (MP) 1,000mg/ 日を 3 日間投与

呼吸管理

呼吸困難が重篤な例では、薬物投与に加えて、酸素吸入や人工呼吸管理などを行う

### ■ 抗がん剤による肺障害 リスク・ファクター

直接的細胞傷害

総投与量

年齢

胸部放射線療法の併用あるいは既往

酸素療法

他の抗がん剤との併用

既存肺疾患

間接的細胞傷害

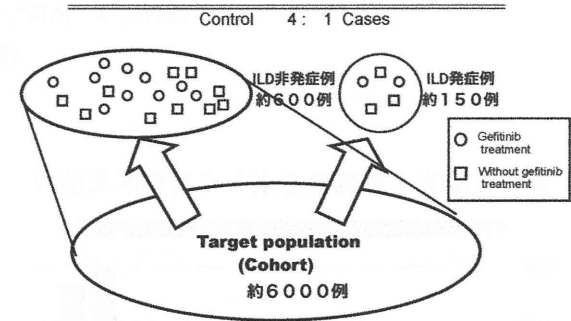
特発性肺線維症？

Cooper JAD et al. Am Rev Respir Dis 133:321-340, 488-505, 1986.

### ■ Gefitinib ケースコントロールスタディ

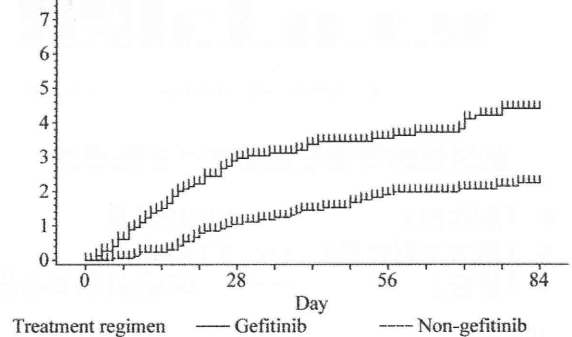
### 試験のコンセプト

+ 初めての薬剤性肺障害に関する前向き総合的大規模調査  
+ 初めての学際的共同研究システム(臨床腫瘍学、呼吸器病  
学、放射線診断学、臨床疫学、薬物動態学、分子生物学)



### ■ Kaplan-Meier 法による ILD 粗累積発症率

化学療法と比較してゲフィチニブによる ILD 発症のリスクは、とくに治療開始後 4 週間以内で高かった



### ■ Gefitinib ケースコントロールスタディからの結果 (ILD 発症の危険因子)

-ロジスティック回帰分析-

説明変数	対照	調整オッズ比	95%信頼区間	P値
治療	イレッサ vs. 化学療法	3.23	1.94-5.40	<0.001
年齢	55歳以上 vs. 54歳以下	1.92	0.91-4.09	0.089
PS	PS1 vs. PS0 PS2-3 vs. PS0	1.57 4.02	0.63-2.97 1.85-8.74	0.001
喫煙歴	あり vs. なし	4.43	1.87-10.47	<0.001
NSCLCの初回診断から ILD発症までの期間	0.5~1年未満 vs. 0.5年未満 1年以上 vs. 0.5年未満	0.65 0.35	0.37-1.14 0.20-0.62	0.001
心血管系の合併	あり vs. なし	2.44	0.88-6.80	0.088
既存のIPの重症度	軽度 vs. なし 中等度/高度 vs. なし	4.80 5.55	1.83-12.63 1.40-21.99	<0.001
既存の肺気腫の重症度	軽度 vs. なし 中等度 vs. なし 高度 vs. なし	1.57 1.04 0.47	0.69-2.79 0.49-2.23 0.16-1.40	0.141
正常肺占有率	10-50% vs. 60-100%	7.22	2.52-20.64	<0.001

IP (Interstitial Pneumonia) ; 間質性肺炎

### ■ 今後の課題

1 薬剤開発のグローバルイゼーション

人種差のある頻度の低い有害事象をどうするか→規模の大きい施設限定の全例調査

2 診断の難解さ→呼吸器科医との連携

3 新しい治療法は？

4 予防は？→遺伝性素因

5 それぞれの薬剤で、多様な肺障害を起こし得る。

しかし、薬剤による肺障害の性格は異なる。基本的な研究対象は DAD か



## 特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害の画像

公立学校共済組合近畿中央病院 放射線科

上甲 剛

### 要点

特発性肺線維症の急性増悪 画像 pattern よりも Ichikado の DAD score が予後の良い予測因子になる

薬剤性肺障害の病型 DAD pattern は予後不良

薬剤性肺障害の予防策と早期診断のために、投与前既存肺の CT を評価することが重要

- 評価項目
1. 間質性肺炎（慢性）の有無
  2. 正常肺の量
  3. 動く肺の量

予後不良の DAD pattern の早期診断が重要

発見後数日間の CXR での変化に注意！

### 特発性肺線維症急性増悪

#### ■ 特発性肺線維症急性増悪

診断基準（案）：

慢性型の IPF において、1 月以内の経過で、

－呼吸困難の増強

－胸部 X 線像にて両側性にすりガラス状影と浸潤影

の出現と増加

－動脈血酸素分圧の低下

の全てが見られるとき特発性肺線維症急性増悪と診断する。ただし、明らかな感染症、心不全を除外

厚生省班研究平成 4 年度報告書

Kondo Y, Taniguchi H, et al. Chest 1993; 103:

1808-1812

1808-1812

■ 特発性肺線維症急性増悪は、欧米でも認知されるようになってきている

① The Clinical Course of Patient with Idiopathic Pulmonary Fibrosis

軽症あるいは中等度の IPF でも、次第に悪化していくことよりも、急性増悪の経過で死に至ることが多い。

Martinez FJ, et al. Ann Intern Med 2005; 142: 963-967

② Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias

acute exacerbation of IPF/CFA は従来考えられたより多い

Rice AJ, et al. Am J Clin Pathol 2003; 119: 709-714

③ Autopsy Findings in 42 Consecutive Patients with IPF

IPF の死因の最大は急性増悪（29%）。剖検で初めて UIP/IPF が確認されたものが 21%

Daniels CE, Ryu JH et al. Eur Respir J 2008; 32: 170-174

#### ■ 海外の特発性肺線維症急性増悪診断基準

－ IPF と診断されていること

－ 30 日以内の説明できない呼吸困難感と咳の増悪

－ 外科的生検での acute lung injury (DAD を含めた) の証明

－ CT 上での両側すりガラス影 and/or 浸潤影の存在

－ 下記いずれかのガス交換障害：

1. 安静 room air での酸素分圧の 10 mmHg 以上の低下

2.  $PaO_2/FiO_2 \leq 300$

－ 気管支内吸引液ないし BAL 液での細菌感染の否定

－ acute lung injury を示す他の原因の否定

\* 7 つ全てを満たすと急性増悪確定

\*\* 外科的生検がなくても残り全てを満たせば診断してよい。

Collard HR, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2007; 176: 636-643

## ■ Ichikado's CT DAD Score

### 方法の概要

領域毎の病期の差を反映できるようにスコア化

線維増殖性期の病変が広範囲になるほどスコア高値

CT 所見の広がり：

1. 左右・上中下肺野 6 領域に分け、10% きざみで視覚的に評価、6 領域の広がり の平均値を算出
2. 病理学的病期に対応する各 HRCT 所見のスコア化

スコア

- 1：一見正常に見える領域
  - 2：すりガラス状陰影
  - 3：浸潤影
  - 4：牽引性細気管支・気管支拡張像伴うすりガラス状陰影
  - 5：牽引性細気管支・気管支拡張像伴う浸潤影
  - 6：蜂巣肺
3. 肺野全体の CT スコア

[各所見の広がり の平均値 (%) × 対応する HRCT スコア] の総和

Ichikado K, et al. Radiology 2006;238:321-329

Ichikado K, et al. Am J Respir Crit Care Med 2002

## ■ NSIP に急性増悪はあるのか？

① Acute exacerbation of interstitial pneumonia other than idiopathic pulmonary fibrosis  
— 外科的生検で診断された 74 例の idiopathic NSIP と

93 例の CVD-IP の経過から急性増悪例を抽出。Idiopathic NSIP の 6 例、CVD-IP の 4 例に急性増悪  
— 2 例の急性増悪時の外科的生検例では DAD が NSIP に superimpose

Park IN et al Chest 2007; 132: 214-220

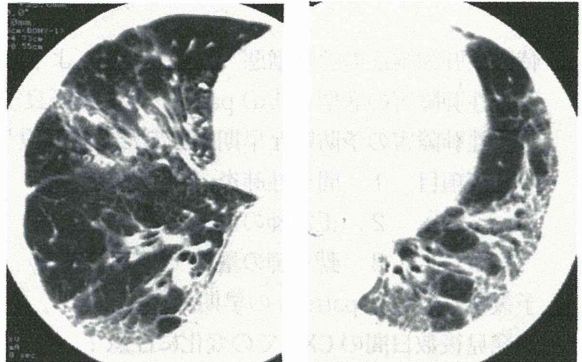
② Terminal diffuse alveolar damage in relation to interstitial pneumonias

— DAD or IPF/CFA or, fibrosing alveolitis with CVD の 57 例の剖検例。acute exacerbation with f NSIP: 3 例

Rice AJ, et al. Am J Clin Pathol 2003; 119: 709-

## ■ NSIP 急性増悪 (DAD) の例

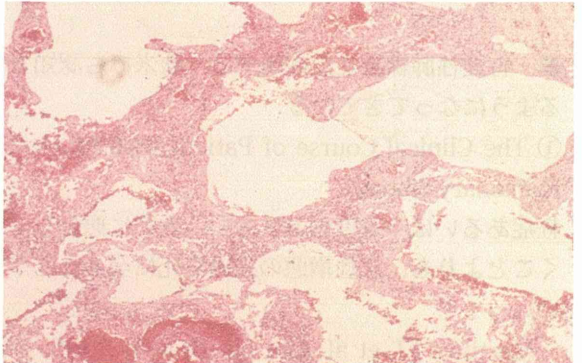
### 入院時の画像



### 経過画像



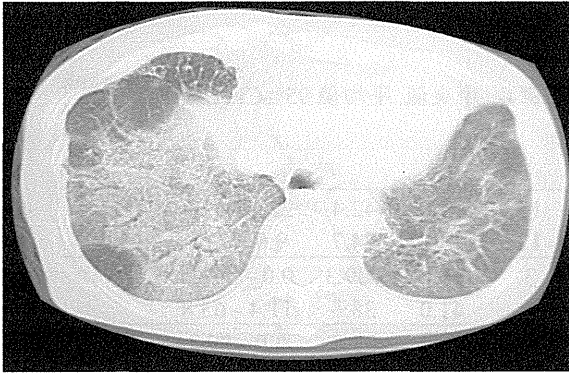
### 剖検時組織所見



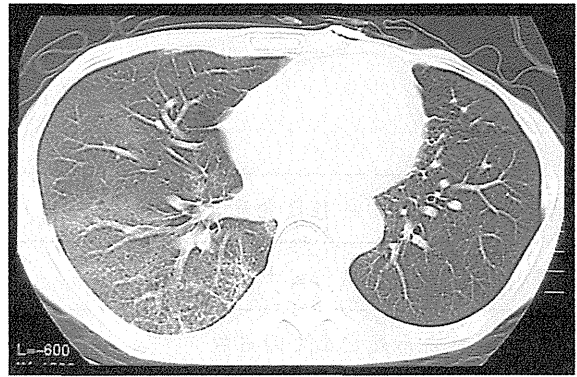
-----  
薬剤性肺障害  
-----

■ 薬剤性肺障害の病型

DAD pattern



辺縁性均等影



OP pattern



■ 薬剤性肺障害画像診断の3つの留意点

- ①慢性間質性肺炎を伴うと起こりやすく、予後不良
- ②残存正常肺の量が少ない程発症しやすい
- ③呼吸性移動制限領域（動かない部分）には肺障害は生じない、呼吸性移動制限領域が広いと予後不良

■ Gefitinib 緊急副作用調査

イレッサの肺障害は間質性肺炎合併例で重篤

→急性増悪誘導の可能性あり

IPF 等の間質性肺炎の有無によるゲフィチニブ肺障害の死亡率比較 (酒井, 上甲ら)

	ゲフィチニブ 投与以前 の IPF 等の 間質性肺 炎	症例数	中央値	平均値	95%CI (L, U)	Log-rank (p 値)
ゲフィチニブ 投与から ILD 発症までの日数	無	17	32.0	42.4	22.1 - 62.6	0.1445
	有	12	14.5	24.7	9.0 - 40.4	
ゲフィチニブ 投与から死亡までの日数	無	3	99.0	109.3	0.0 - 244.1	-
	有	7	41.0	38.6	11.4 - 65.8	
ILD 発症から死亡までの日数	無	3	28.0	33.3	0.0 - 89.2	-
	有	7	10.0	14.3	2.7 - 25.9	

	症例数	生存例	ILD に よ る死亡 例		95%CI (L, U)	Fisher (p 値)
			死亡	死亡率		
ゲフィチニブ 投与以前の IPF 等の間質性肺炎：無	17	14	3	17.6%	3.8 - 43.4	0.0460
ゲフィチニブ 投与以前の IPF 等の間質性肺炎：有	12	5	7	58.3%	27.7 - 84.8	

\* イレッサ投与以前に IPF 等の間質性肺炎の合併の有無について発症前後の検討が可能な症例 29 例、その内死亡例 10 例。

CI : 信頼区間、L : 信頼区間の下限、U : 信頼区間の上限

■ Gefitinib 緊急副作用報告による画像所見

-02.7.1 ~ 12.13 に、国内報告 358 例中、CT が得られた 37 例

- 1 : Non specific faint infiltration; 19 例 (50%)
- 2 : Acute Eosinophilic Pneumonia like pattern; 8 例 (23%)
- 3 : COP/BOOP like pattern; 3 例 (8%)
- 4 : AIP like pattern; 7 例 (19%)

1 - 3 は比較的予後が良いが、各 2,5,1 例、死亡、4; 予後不良で全例死亡、おそらく DAD だったと想像される

どのタイプの間質性肺炎が発症しても、残存正常肺が少ないケースは予後不良

■ 呼吸性移動制限領域

手術、陳急性結核等で胸膜癒着により呼吸による動きが悪い area には病変が進展しにくい

■ ゲフィチニブ コフォート内ケースコントロールスタディー

予後不良因子 (ロジスティックモデル解析)

- ・既存の間質性肺炎
- ・治療前 CT で正常肺少ない

・治療前 CT で可動制限域が広い

■ 結果の解釈

\* 何故正常肺が少ないと発症しやすいか?

→再生が進んでいる

正常部に pathogen 集中

\* 何故正常肺少ないと重篤か?

→障害は乏しい正常部にしか生じず、ガス交換不能

\* 何故可動肺少ないと重篤か?

→障害は乏しい可動部にしか生じず、ガス交換不能

■ RA 患者における MTX 肺障害の risk factor

94 例の白人での検討

risk factor は

1. 高齢者 (OR; 5.1 CI; 1.2-21.1)
2. 糖尿病 (OR; 35.6 CI; 1.3-∞)
3. RA の肺胸膜病変の存在 (OR; 7.1 CI; 1.1-45.4)  
←但し CXR での検討
4. 先行治療薬投与 (OR; 5.6 CI; 1.2-27)
5. 低 Alb (OR; 19.5 CI; 3.5-109.7)

Alarcon GS, et al. Annals of Internal Medicine 1997; 127: 356-364

■ 薬剤性肺障害の予防策と早期診断

・必ず既存肺の CT を評価

1. 間質性肺炎（慢性） -- 胸部 X 線では評価困難

2. 正常肺の量

3. 動く肺の量

・発症を疑ったら CT, 血液ガス、KL-6

■ 薬剤性 DAD 診断時の問題点

— 療医への情報が行き渡り、早期に CT が撮像される

→ 牽引性気管支拡張の無い浸出期だと予後の良いものと

鑑別困難

■ 薬剤性 DAD 診断のツボ

発見後数日間の CXR での変化に注意！

→ DAD は急速進行！！



遺伝学的解析とは

個人間の遺伝学的多様性を解明するための解析

- 「体質」, 「個人差」, 「民族差」
- DNAの配列・構造の相違に帰着させる



- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*

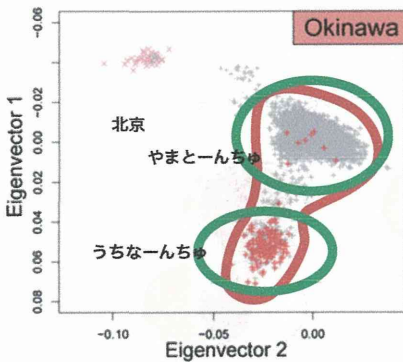


びまん性汎細気管支炎

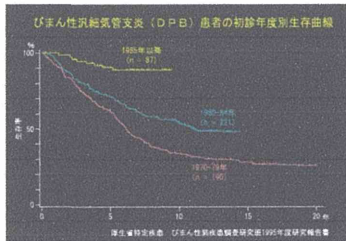
どうも変な病気になる。30歳台に多く、一日に200mLも膿性痰がでて、抗生剤もステロイドも効かない。徐々に呼吸不全に陥る。絶望感で自殺する患者もいる。

日本人とは

Yumi Yamaguchi-Kabata et al. Am J Hum Genet 83:445-456, 2008.



- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*

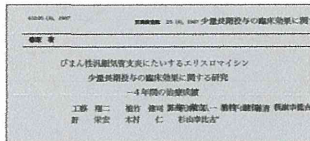


年間2千人も死んでいたが、エリスロマイシンの長期投与で死者がほぼ0になった

西洋人: Randomized controlled trialで証明しなければ論文として採用しない

- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*

- 日本はきわめて不思議な国である。科学技術、医学がこれほど高度に進歩しているのに、臨床遺伝学、ヒト遺伝学分野が昔から極めて弱く、また現在も極めて弱いままである *A Short History of Medical Genetics. Peter S. Harper, 2008*



なんと11年も...

日本胸部疾患学会雑誌 1987

Improvement of Survival in Patients with Diffuse Panbronchiolitis Treated with Low-dose Erythromycin

SHOJI KUDO, ARATA AZUMA, MASAHIKO YAMAMOTO, TAKATERU IZUMI, and MASAYUKI ANDO  
Fourth Department of Internal Medicine, Niigata Medical School, Tokuyama Medical School, Nagoya City University, Nagoya, Chest Disease Research Institute, Kyoto University, Kyoto, First Department of Internal Medicine, Kumamoto University, Kumamoto, and Research Group of Diffuse Pulmonary Disease Committee Organized by Ministry of Health and Welfare of Japan, Tokyo, Japan

Am J Respir Crit Care Med 1998

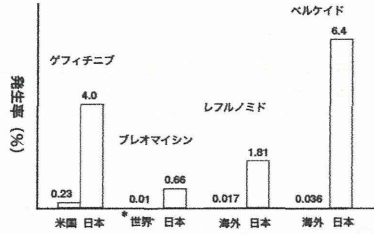


西洋人: そんな病気が、診たことないぞ、医学が遅れているから何か勘違いしているのじゃないか?

どうも変な病気になる。30歳台に多く、一日に200mLも膿性痰がでて、抗生剤もステロイドも効かない。徐々に呼吸不全に陥る。絶望感で自殺する患者もいる。

## 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比べ薬剤性肺障害を著しく起こしやすい

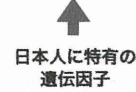


\*:日本の発現例を含む

工藤翔二先生スライド

国内外の薬剤性肺障害の頻度を人類遺伝学的に考察すると、  
 著明な民族差がある (イレッサ, GEM, その他?)

$$\text{イレッサ肺障害} = \text{遺伝因子} + \text{環境因子 (薬剤投与)}$$



- 日本人に特有の遺伝因子の日本人中の頻度は4%以上 (gefitinibのILDの頻度より)
- 遺伝因子は1つ

## 病の起源

我々の先祖はアフリカ人だった (北京原人でもジャワ原人でもなかった)

article

Nature 325, 31-36 (01 January 1987); doi:10.1038/325031a0

Mitochondrial DNA and human evolution Cann et al. Nature 325:31-36, 1987

REBECCA L. CANN<sup>1</sup>, MARK STONERKING & ALLAN C. WILSON

Department of Biochemistry, University of California, Berkeley, California 94720, USA  
 Present address: Department of Genetics, University of Hawaii, Honolulu, Hawaii 96822

現代人類全ての共通の母親は東アフリカにいた — ミトコンドリアイブ仮説

Nature Genetics 24, 358-361 (2000)  
 doi:10.1038/911682

Y chromosome sequence variation and the history of human populations

Peter A. Underhill<sup>1</sup>, Peidong Shen<sup>2</sup>, Alice A. Lin<sup>1</sup>, U. J. Jin<sup>1</sup>, Giuseppe Passarino<sup>3</sup>, Wei H. Yang<sup>2</sup>, Erin Kaufman<sup>2</sup>, Balasheva Bonné-Tamir<sup>4</sup>, Jaume Bertranpeti<sup>5</sup>, Paolo Francalacci<sup>6</sup>, Muntaser Ibrahim<sup>7</sup>, Trefor Jenkins<sup>8</sup>, Judith R. Kidd<sup>9</sup>, S. Qasim Mehdi<sup>10</sup>, Mark T. Seielstad<sup>11</sup>, R. Spencer Wells<sup>12</sup>, Alberto Piazza<sup>13</sup>, Ronald W. Davis<sup>9</sup>, Marcus W. Feldman<sup>14</sup>, L. Luca Cavalli-Sforza<sup>15</sup> & Peter J. Oefner<sup>16</sup>

Underhill et al. Nature Genetics 26:358-361, 2000

現代人類全ての共通の父親は東アフリカにいた — Y染色体アダム仮説

## 特異性肺線維症急性増悪は？

同じ病気をみているのか？ → 民族差？

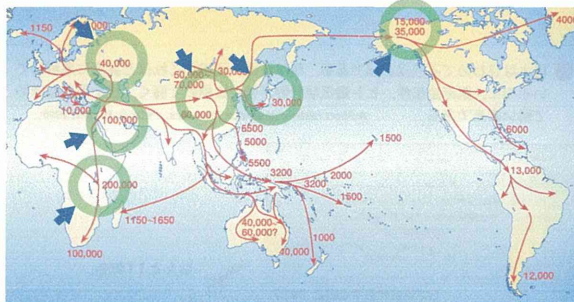
- 薬剤性肺障害と特異性肺線維症急性増悪
  - 民族差がありそう。日本人に高頻度
  - 突然びまん性肺胞障害を生じる

類似の病像を取る2つの疾患が日本人に集中

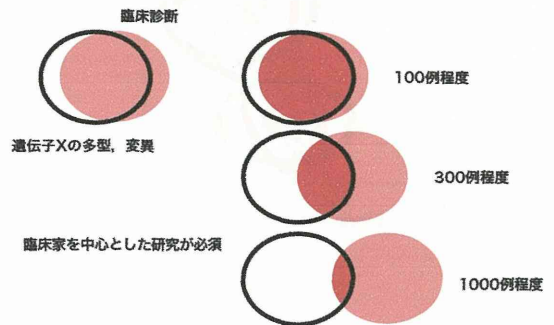
特異性肺線維症の急性増悪が他国より日本人に多いなら

- 日本人での上乗せ分はGefitinibのILDと同一の原因では？

## 現代人類の移動経路



## 誤診と集積症例数



そういうことでやってみよう

- 本研究班の中ではデータ、材料を共有
- いろんな解析を求む。解析して結果が出たら、論文はもちろんその人のもの
- その他、薬剤性肺障害、特異性肺線維症急性増悪の画像の研究もしています
- 臨床家を中心とした研究が必須です。日本の呼吸器で解決しましょう

平成22年度 第二回班会議講演内容



平成22年度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班」

平成22年度班会議総会  
「IPF 急性増悪の遺伝子解析」

埼玉医科大学呼吸器内科  
萩原弘一、宮澤仁志、田中知明、鈴木朋子

2010.12.11 大正製薬 本社ビル

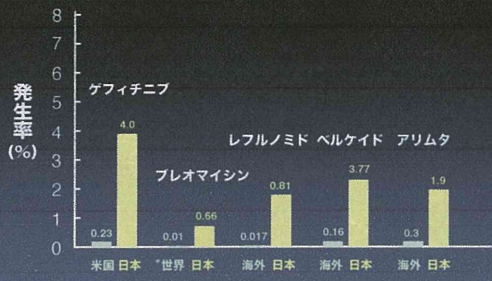
3年間の結果

- 検体収集に着手
- 協力施設を募る
- 少数例（100例以下）で解析可能な手法を開発
- 手法をインターネットで公開（<http://www.hhanalysis.com>）
- グラントに応募
- 解析開始

- Brehm JM, Hagiwara K, Mariani TJ, Bhattacharya S, Boutanoul N, Ziniti JP, Soto-Quiros ME, Avila L, Cho MH, Himes B, Litonjua AA, Jacobson F, Bakke P, Gulsvik A, Anderson WH, Lomas DA, Forno E, Datta S, Silverman EK, Celedon JC. Identification of FGF7 as a novel susceptibility locus for chronic obstructive pulmonary disease. Submitted.
- Ishii T, Hagiwara K, Kamio K, Ikeda S, Arai T, Mieno M, Kumasaka T, Muramatsu M, Sawabe M, Gemma A, Kida K. Involvement of surfactant protein D in emphysema revealed by genetic association study. Submitted.
- Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Hagiwara K. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm. qHomozygosityMapping: utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. BMC Bioinformatics 11(Suppl 7):S5.
- Murayama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Komada M, Nodera H, Suzuki H, Komuro O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. Nature 465:223-226, 2010.
- Ishihara Y, Hagiwara K, Zen K, Huqun, Hosokawa Y, Natsuhara A. A case of pulmonary alveolar microlithiasis with an intragenetic deletion in SLC34A2 detected by a genome-wide SNP study. Thorax 64:265-267, 2009.
- Miyazawa H, Kato M, Awata T, Kohda M, Iwasa H, Koyama N, Tanaka T, Huqun Kyo S, Okazaki Y, Hagiwara K. Homozygosity haplotype allows a genome-wide search for the autosomal segments shared among patients. Am J Hum Genet 80:1090-1102, 2007.

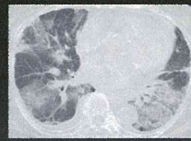
薬剤性肺障害の発生率の比較

- 日本人は特定の薬剤で欧米人に比べ薬剤性肺障害を著しく起こしやすい

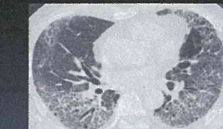


工藤翔二先生スライド

なぜ特発性肺線維症急性増悪と薬剤性肺障害を共に研究するのか



特発性肺線維症急性増悪

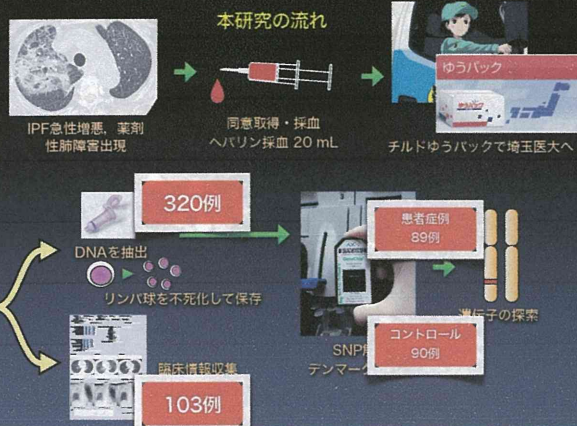


IPFにトピotecanを投与して発症した間質性肺炎

▶ 異同を検討しながらともに研究する方が効率的

- 共にびまん性肺障害を特徴とする
- 共に日本人に多いようだ

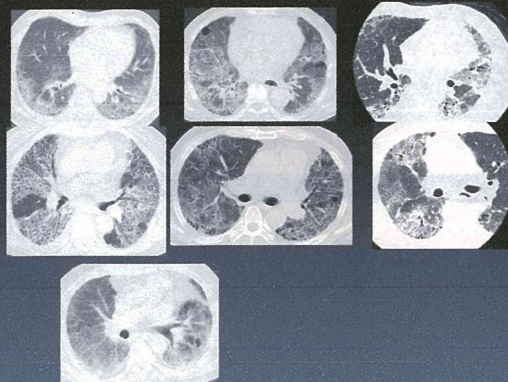
薬剤性肺障害



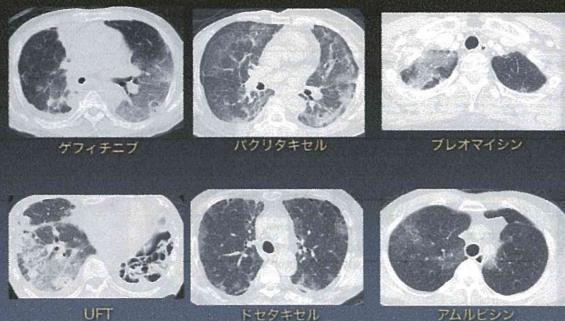
提供いただいたIPF急性増悪・薬剤性肺障害症例

IPF急性増悪	54例	イレッサ	24	ゲムシタピン	2
うちIPF急性増悪（コア症例）		ドセタキセル	14	メトトレキサート	2
	21例	タルセバ	8	ロキシソニン	2
NSIP急性増悪	8例	バクリタキセル	8	降圧剤	1
未分類	数十	インターフェロン	7	アザルフィジン	1
		アムルピシン	6	オンコピン	1
		アリムタ	5	カルセド	1
		イリノテカン	3	感冒薬	1
		TS-1	3	トピotecan	1
		漢方薬	3	ヒメユラ	1
		FOLFOLI+FOFOX	2	ミコフテイン	1
		LVFX	2	ムコソルバン	1
		UFT	2	メバロチン	1
		アミオグロン	2	未分類	数十

いくつかの症例のCT写真（IPF急性増悪・f-NSIP急性増悪）

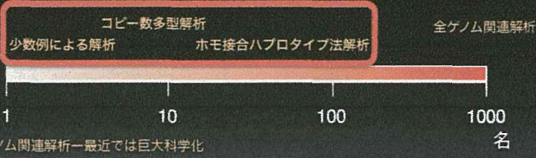


いくつかの症例のCT写真





対象症例数と解析手法



全ゲノム関連解析—最近では巨大科学化

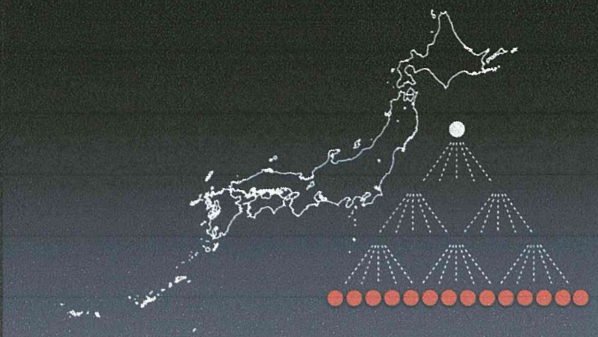
ARTICLES  
nature genetics

Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index

Obesity is globally prevalent and highly heritable, but its underlying genetic factors remain largely elusive. To identify genetic loci for obesity susceptibility, we conducted association analyses between body mass index (BMI) and 12.1 million SNPs in up to 121,931 individuals with reported values of BMI (BMI) in up to 121,931 additional individuals. We discovered 18 novel obesity susceptibility loci and identified 19 new loci associated with body mass index ( $P < 1 \times 10^{-8}$ , some of which include a copy number variant near CD36). Some loci are shared with GWAS of BMI, while others are novel. Our findings provide insights into the genetic architecture of BMI and suggest that BMI is a complex trait. Furthermore, genes in other newly associated loci may provide new insights into human body weight regulation.

nを大きくして有意差を出すのは、個人的にはnを少なくとも検出できる強い効果を持った因子を特定するべきと思う

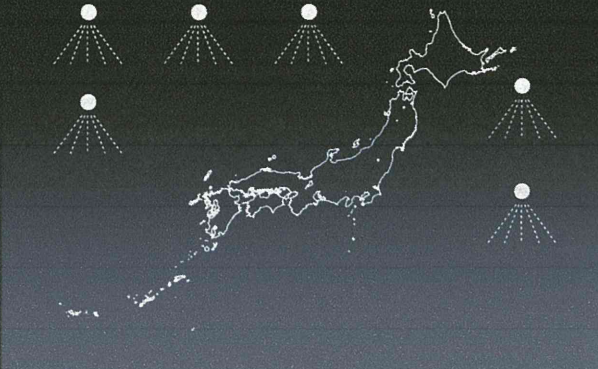
全ゲノム関連解析 (GWAS)



全ゲノム関連解析 (GWAS)



一般の疾患はそれほど簡単ではないだろう



少数例の解析

LETTERS

Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis

Nature 465:223-6, 2010

600例->6例->4例

全エクソンシーケンシング  
タカラバイオで156万円/サンプル

NATURE GENETICS | LETTER

Exome sequencing identifies a cause of Kabuki syndrome

Barah N Ng, Ahiguel W Bigsion, Kati J Gilsberg, Anna E Black, Holly K Turner, Joshua D Smith, Mark J Ross, Ohta, Nozo Nakawa, Deborah A Nickerson, Michael J Bamshad & Jay B...

Nature Genetics 42, 790-793 (2010) | doi:10.1038/ng.646

Received 28 April 2010 | Accepted 21 July 2010 | Published online 15 August 2010

IPF急性増悪の場合にはどうか

IPF急性増悪では診断自体が難しい

IPF急性増悪様の症例

NSIP急性増悪	ニューモシテイス肺炎	心不全	感染症	IPF急性増悪	
NSIP急性増悪	ニューモシテイス肺炎	心不全	感染症	IPF急性増悪	コア症例

- DADが画像から非常に疑われる症例
- 死亡した症例
- 複数回の増悪を繰り返した症例



## 目標症例数

- 「収集可能かつ悔いなく解析できる症例数」
  - IPF急性増悪「コア症例」 100例
  - ゲフィチニブ肺障害+タルセハ肺障害 100例

## まとめ

- 杉山班研究として、何らかの手がかりをつかみたい。
  - この研究で収集した症例は、数年に亘り、貴重な試料となるはずで、
  - 「各施設毎の解析」なども面白いかもしれませんが、
  - 倫理委員会提出書類の雛形はできています。ぜひご参加ください。
  - ちょっと待て、ハルスの前にまず採血
- ご協力よろしくお願ひします。

## 謝辞

国立病院機構埼玉北病院	藤田結花	東京大学	幸山正
北海道社会保険病院	原田敬之	東邦大学	本間栄
北海道大学	今野哲	神奈川県立循環器呼吸器センター	小倉高志
札幌医科大学	千葉弘文	聖隷横浜病院	永川博康
弘前大学大学院医学研究科	西條康夫	富山大学	林健二
気仙沼市立病院	沖永壮治	岐阜大学	森秀法
東北大学	海老名雅仁	公立神戸病院	谷口博之
宮城県立がんセンター	前門百任	国立病院機構名古屋医療センター	小暮啓人
山形大学	柴田隆光	大阪府済生会中津病院	上田哲也
自治医科大学	杉山幸比古	NPO近畿中央胸部疾患センター	井上鏡一
埼玉医科大学	酒井文和	公立学校共済組合近畿中央病院	上甲剛
埼玉医科大学	小林国彦	天理よろづ相談所病院	田口善夫
埼玉医科大学	岡崎康司	倉敷中央病院	有田貴知子
沖中記念成人病研究所	岸一馬	広島大学	服部金
東京医科大学	瀬戸口謙弘	皇振大学	須谷朝尚
日本医科大学	香妻安良太	産婦人科大学	遊寛
東京慈恵会医科大学	桑野和壽	長崎大学	石田正之
東京医科歯科大学	福原謙彦	長崎市立市民病院	福田実
NTT東日本関東病院	白井一裕		各先生方

## 全ゲノムSNP情報を用いた Homozygosity Haplotype 解析によるサルコイドーシス関連遺伝子の探索

旭川医科大学呼吸器内科 黒田光 大崎能伸  
埼玉医科大学呼吸器内科 田中知明 萩原弘一

目的: 特定地域に高頻度に発症する疾患関連遺伝子の探索

対象疾患: サルコイドーシス

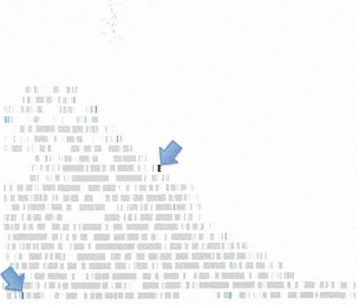
方法: サ症患者由来末梢血ゲノムDNAを使用  
Affymetrix Genome-Wide Human SNP Array 6.0 による100万SNP情報の取得

Homozygosity Haplotype 解析による関連遺伝子領域の限定

結果: 患者群 50例 (平均年齢; 57歳±5, 男女比; 16:34)  
対照群 25例 (Hapmap project により提供されている日本人 25 例)  
関連性が強いと思われる領域が、幾つか存在することを確認

現在、対照群として、同地域の正常検体由来のゲノムSNP情報を取得中  
同時に、患者群として計 100検体の解析を施行中

## Homozygosity Haplotype 解析による患者群 vs 対照群の解析結果の一例



## 薬剤性肺障害の場合にはどうか

薬剤性肺障害では診断自体が難しい

ゲフィチニブ薬剤性肺障害様の症例

IPF急性増悪	ニューモシチス肺炎	心不全	感染症	細胞障害性薬剤性肺障害	アレルギー性薬剤性肺障害
				●●●●●	●●●●●

- 原因薬剤によって分類して少数例解析
- (可能なら) 重症度 (DAD型) で分類して少数例解析

