

項目	カテゴリー	患者数 (%)	中央値 (range)
病理診断	UIP pattern	709 (45.7)	
	Non-UIP pattern	418 (26.9)	
	No IP diagnosis	426 (27.4)	
組織型	Squamous Cell Carcinoma	816 (46.9)	
	Adenocarcinoma	721 (41.4)	
	Large Cell Carcinoma	64 (3.7)	
	その他	139 (8.0)	
pTNM stage	1a	547 (31.6)	
	1b	481 (27.8)	
	2a	70 (4.0)	
	2b	241 (13.9)	
	3a	244 (14.1)	
	3b	114 (6.6)	
	4	34 (2.0)	
	術式	部分切除術	275 (15.7)
区域切除	150 (8.6)		
葉切除術	1236 (70.4)		
二葉切除術	61 (3.4)		
全摘術	33 (1.9)		
腫瘍の位置	上葉	670 (39.2)	
	中葉	77 (4.5)	
	下葉	958 (56.0)	
	多数	5 (0.3)	
VATS	-	964 (54.7)	
	+	798 (45.3)	
リンパ節廓清	ND0	331 (17.7)	
	ND1	339 (19.3)	
	ND2	1104 (63.0)	

\* AE: acute exacerbation; UIP: usual interstitial pneumonia; VATS: video-assisted thoracoscopic surgery

別表2 手術結果

項目	分類	患者数 (%)	中央値 (range)
30 日死亡率		47 (2.7)	
	AE	33	
	感染	3	
	肺塞栓	1	
	その他	11	
術後急性増悪			
	なし	1599 (90.7)	
	あり	164 (9.3)	
	発症までの日数		7 (0-29)
	生存	92 (56.1)	
	死亡	72 (43.9)	
急性増悪発症側			
	術側	22 (14.2)	
	対側	39 (25.2)	
	両側	94 (60.6)	
肺癌再発			
	-	1100 (62.7)	
	+	654 (37.3)	
再発部位			
	局所	325 (50.8)	
	遠隔	315 (49.2)	
補助療法			
	なし	1165 (67.6)	
	あり	559 (32.4)	
生存			
	生存	994 (56.4)	
	死亡	769 (43.6)	
死因			
	肺癌	378 (50.2)	
	AE	202 (26.8)	
	その他	173 (23.0)	
慢性期の AE**			
	なし	1558 (88.4)	
	あり	205 (11.6)	
	AE までの日数		241 (31-3117)

\* AE: 急性増悪

\*\* AE 術後 31 日以降発生の AE

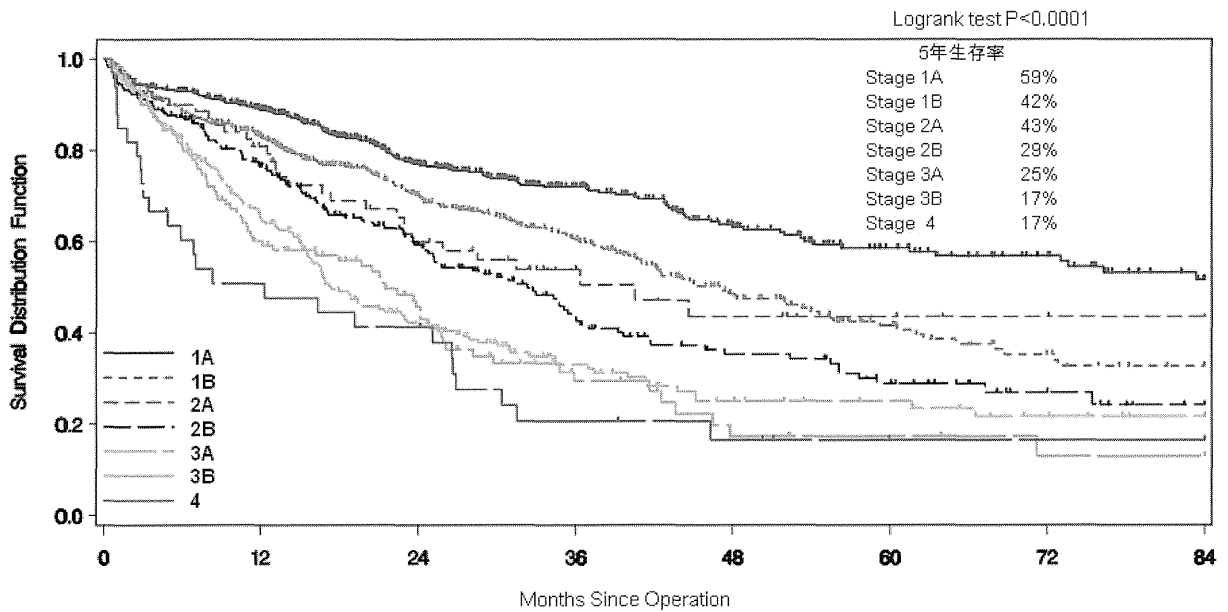
別表3 AE発症リスク因子の多変量解析

分類	患者数	AE (%)	Odds Ratio	95%CI	P value
術式					0.0001*
部分切除術	275	10 (3.6)	1.000	—	—
区域切除 + 葉切除術	1386	138 (10.0)	3.832	1.941 – 7.567	0.0001
二葉切除術 + 全摘術	94	15 (16.0)	5.703	2.381-13.66	0.0001
N/A	8	1 (12.5)			
KL-6 (U/mL)					
≤ 1000	834	68 (8.2)	1.000	—	—
> 1000	209	34 (16.3)	2.136	1.344-3.394	0.0013
N/A	720	62 (8.6)			
術前ステロイド投与					
なし	1651	144 (8.7)	1.000	—	—
あり	103	20 (19.4)	2.457	1.356 – 4.454	0.0031
N/A	9	0 (0.0)			
性別					
男性	1593	158 (9.9)	1.000	—	—
女性	170	6 (3.5)	0.295	0.126-0.688	0.0047
CT 所見					
UIP pattern	1300	134 (10.3)	1.000	—	—
Non-UIP pattern	463	30 (6.5)	0.590	0.386 – 0.900	0.0143
%VC					
≤ 80	263	36 (13.7)	1.000	—	—
> 80	1478	126 (8.5)	0.633	0.417-0.959	0.0308
N/A	22	2 (9.1)			
AE の既往歴					
なし	1741	158 (9.1)	1.000	—	—
あり	20	6 (30.0)	3.244	1.063 – 9.897	0.0387
N/A	2	0 (0.0)			

\*P value between three categories.

別図1

病期別患者生存曲線



	No. at Risk							
1A	547	420	271	171	113	71	51	30
1B	481	343	224	154	84	46	30	21
2A	70	50	33	18	11	7	5	4
2B	241	158	97	53	35	25	11	4
3A	244	136	69	36	22	16	10	4
3B	114	59	34	15	7	5	3	3
4	34	16	13	6	4	1	1	1

## 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の 二次治療以降の化学療法に関する実態調査

峯岸 裕司 弦間 昭彦\*

日本医科大学 内科学(呼吸器内科学) 主任教授

\*研究協力者

背景：特発性間質性肺炎合併進行肺癌は、化学療法により致死的な急性肺障害(急性増悪)が高頻度に認められるため、間質性肺炎非合併肺癌とは異なる治療戦略が必要である。初回化学療法については、平成21年度本研究班で実施した実態調査に加えて、これまでの知見と合わせて小細胞肺癌ではCBDCA+ETP療法、非小細胞肺癌ではCBDCA+PTX療法が特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する標準的化学療法とみなされている。しかしながら、その生存期間に対する有効性は十分とは言えず、その理由として有効かつ安全性の高い後治療が確立されていないことが考えられる。

目的：本病態に対する二次化学療法以降の治療の動向、治療関連急性増悪の頻度を調査し、標準的二次化学療法の候補となる化学療法レジメンを選定する。

患者及び方法：化学療法が実施された特発性間質性肺炎合併進行肺癌症例のうち、二次化学療法が実施された症例に関して、背景因子、化学療法レジメン及び急性増悪の有無を「びまん性肺疾患に関する調査研究班」施設に対してアンケート形式で調査を実施した。

結果：全国17施設から278症例について回答が得られた。患者背景では、年齢中央値が69歳、男性が86%、組織型では腺癌36%、扁平上皮癌25%、小細胞癌26%、間質性肺炎の病型ではUIPパターンが53%であった。二次化学療法による急性増悪の発症頻度は、278例中45例(16.2%)であった。二次化学療法のレジメン選択は、単剤治療が全体の約70%を占め、次いでカルボプラチン併用療法が22%を占め、初回治療に比べ多彩なレジメンが選択されていた。ドセタキセル単剤療法が最も実施頻度が高く(26%)、急性増悪が15.3%に認められた。また、三次化学療法の実施率は45%であった。

結語：二次化学療法による急性増悪の発症率は、比較的低リスク症例が選択されているにも関わらず、初回治療と同程度であった。安全性の高いレジメンについては、各々のレジメンで実施されている症例数が限られていること、生存調査が実施されていないことから本調査のみで標準的治療の候補レジメンを選定することは困難と考えられる。今後、治療レジメンを絞って生存期間を調査する予定である。

## 背 景

原発性肺癌の多くは、診断時、すでに外科治療の適応とならない進行癌であり、さらに外科治療症例における再発率も高いため、大部分の患者が化学療法への適応であり、化学療法は肺癌のKeyとなる治療であることは言うまでもない。

近年、間質性肺炎を合併した肺癌患者においては、化学療法に起因した致命的な間質性肺炎急性増悪が存在するために間質性肺炎を有しない患者とは、治療戦略を明確に区別する必要性が広く認識されている。使用される抗悪性腫瘍薬の種類により化学療法関連急性増悪のリスクが異なることが経験上知られていたものの、治療の指針となる報告は乏しく、これまでは、臨床経験に基づいて個々の施設で独自に間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法が実施されてきた。

平成21年度びまん性肺疾患に関する調査研究班間質性肺炎合併肺癌部会では、間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の実態と急性増悪のリスクを明らかにし、特発性間質性肺炎合併肺癌(IIP-LC)に対する標準的治療法を確立するために全国実態調査を実施した[1]。全国19施設から396症例について初回化学療法のレジメンと急性増悪の有無について回答が得られた。IIP-LCにおける初回化学療法に関連した急性増悪の発症頻度は全体で約13%であり、これまでの報告と矛盾しなかった。本調査の結果から、非小細胞肺癌(NSCLC)に対してはカルボプラチン(CBDCA)＋パクリタキセル(PTX)療法、小細胞肺癌(SCLC)に対しては、CBDCA＋エトポシド(ETP)療法が使用実績と比較的高い安全性が確認されたことから標準的初回化学療法の有効な候補と考えられた。さらに著者らの施設で行われた両治療法の安全性を検証する前向き認容性試験においても両治療法の急性増悪発症率が前述の全国実態調査の平均発症率や過去の報告と比較して良好な結果であった[2,3]。

他に有力な候補レジメンが存在しないこと、両治療法ともに間質性肺炎非合併肺癌の標準的治療法であり抗腫瘍効果には疑問がないこと、無治療との無作為比較試験は現実的でなく、後ろ向きではあるが複数施設からの報告も考慮に加えた結果、非小細胞肺癌に対してはCBDCA＋PTX療法、小細胞肺癌に対しては、CBDCA＋ETPが現時点での標準的初

回化学療法と位置づけられた。

しかしながら、著者らの認容性試験では、奏効率・無再発生存期間は間質性肺炎非合併肺癌と遜色を認めないものの、全生存期間については満足できる結果とは言えず、その理由として、急性増悪の存在に加えて、二次化学療法への導入率が低いことが考えられた。近年の肺癌生存期間の延長には、初回化学療法の抗腫瘍効果の向上に加えて、有効な二次化学療法が確立されたことによる効果も大きいことは言うまでもない。このため、生存期間の延長には、安全性の高い二次化学療法の探索が不可欠であるが、特定のレジメンを二次化学療法として使用した際の安全性が評価された報告は、これまでほとんどされていない。

## 目的および方法

本調査は、IIP-LCに対する有効かつ安全性の高い二次化学療法レジメンを選定するために、二次治療以降の化学療法について、レジメンの選択動向を把握し、さらに各レジメンでの治療関連急性増悪の頻度を明らかにすることを目的に実施された。

平成24年度びまん性肺疾患に関する調査研究班において、全国の班員施設に対して二次化学療法歴のある特発性間質性肺炎合併進行肺癌を対象に初回化学療法以降に実施されたレジメンと治療関連急性増悪の有無、患者の臨床背景因子をアンケート形式で調査を実施した。

急性増悪と治療の関連性は、化学療法最終投与日から3ヶ月以内の発症と定義した。

本調査は、すでに治療が実施された症例に対する後方視的研究であり、患者情報の保護に関しては、各施設において匿名化後に解析実施施設に臨床データのみが提供されていた。

## 結 果

全国17施設から合計278症例について回答が得られた。患者背景では、年齢中央値(範囲)が69歳(38-83歳)、性別では、男性が239人(86%)と大部分を占めていた。肺癌の組織型では、腺癌36%、扁平上皮癌25%、小細胞癌26%と通常の分布よりもやや腺癌が少なく、その分、扁平上皮癌と小細胞癌が

表1. 患者背景

		N=278	
年齢	中央値 (範囲)	69 歳	(38-85 歳)
性別	男	239	(86%)
	女	39	(14%)
組織型	Ad	101	(36%)
	Sq	70	(25%)
	Sm	74	(26%)
	Ad-sq	1	(0.004%)
	NSCLC	32	(12%)
IIPs	UIP	146	(53%)
病型	Non-UIP	29	(10%)
	unclassified	103	(37%)

IIPs; idiopathic interstitial pneumonias, Ad; adenocarcinoma, Sq; squamous cell carcinoma, Sm; small cell carcinoma, Ad-sq; adenosquamous carcinoma, NSCLC; non-small cell lung carcinoma, UIP; usual interstitial pneumonia

表2. 化学療法の選択状況と急性増悪の頻度

レジメン	N	(%)	AE (N)	AE (%)
DOC	72	25.9	11	15.3
CBDCA+PTX	31	11.1	3	9.7
VRB	24	8.6	6	25
PEM	21	7.6	6	28.6
AMR	18	6.5	6	33.3
TS-1	14	5.0	0	0
NGT	13	4.7	3	23.1
CBDCA+ETP	15	5.4	0	0
EGFR-TKI	9	3.2	4	44.4
PTX	7	2.5	1	14.3
CDDP+VRB	6	2.2	0	0
CPT-11	6	2.2	0	0
Others	42		5	12.5
Total	278		45	16.2

AE; acute exacerbation, DOC; docetaxel, CBDCA; carboplatin, PTX; paclitaxel, VRB; vinorelbine, PEM; pemetrexed, AMR; amrubicine, NGT; nogitecan, ETP; etoposide, CPT-11; irinotecan EGFR-TKI; epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitors,

多く見られている。男性が大多数でその多くが喫煙者であったためと推察できる。間質性肺炎の病型では、通常型間質性肺炎(UIP)が半数以上であった。(表1)

表2に実施された二次化学療法レジメンと各々治療関連急性増悪の頻度を示す。化学療法の選択状況では、ドセタキセル(DOC)単剤療法が最も多く使用

されており、全体の26%であった。その他、頻度の高かったレジメンは、NSCLCでは、カルボプラチン(CBDCA)+パクリタキセル(PTX)療法、ビノレルビン単剤療法、ペメトレキセド(PEM)単剤療法、TS-1単剤療法、SCLCでは、CBDCA+エトポシド(ETP)療法、ノギテカン(NGT)単剤療法、アムルビシン(AMR)が用いられていた。

表3. 二次化学療法の抗腫瘍効果

		NSCLC	SCLC
平均サイクル(範囲)		2.9(1-22)	2.8(1-6)
抗腫瘍効果	CR	0	1
	PR	15	18
	SD	68	17
	PD	83	23
	NE	38	15
病勢制御率(CR/PR+SD)		40.7%	48.6%
奏効率(PR)		7.4%	25.7%
3rd-line 実施率		46.6%	44.6%

NSCLC; non-small cell lung cancer, SCLC; small cell lung cancer,  
CR: complete response, PR: partial response, SD: stable disease,  
PD; progressive disease, NE; not evaluate

表4. 併用薬別レジメン選択状況

	N	(%)	AE	(%)
<b>CBDCA containing</b>	62	(22.3)	5	(8.1)
<b>CDDP containing</b>	16	(5.8)	1	(6.3)
<b>Non-platinum doublet</b>	9	(3.2)	3	(33.3)
<b>単剤</b>	191	(68.7)	37	(19.4)

AE; acute exacerbation, CBDCA; carboplatin, CDDP; cisplatin

急性増悪に関しては、計278例中45例(16.2%)で治療関連急性増悪の発症が認められた。レジメン別では、最も使用頻度が高かったDOC単剤療法は15.3%と平均と同様の頻度、VRB(25.0%)、PEM(28.6%)、AMR(33.3%)、NGT(23.1%)は平均よりも高頻度であったのに対して、初回治療でも高い安全性が示唆されていたCBDCA+PTX療法(9.6%)とCBDC+ETP療法(0%)は、二次治療でも急性増悪の頻度は低く抑えられていた。また、TS-1単剤療法は急性増悪が認められていない。しかしながら、DOC以外のレジメンは症例数が少ないため、解釈には注意が必要である。

二次化学療法の治療効果について表3に示す。NSCLCでは、平均で約3サイクルの治療が実施され、奏効率が7.4%、病勢制御率が40.7%であった。SCLCでは、平均で約3サイクルの治療が実施され、奏効率が25.7%、病勢制御率が48.6%であった。興味深い点は、二次治療が実施された症例では、50%

弱と高率に三次治療が実施されていた。今回の調査では、生存期間は調査項目に含まれていない。

表4は、二次化学療法のレジメン選択傾向を示している。第3世代抗悪性腫瘍薬単剤療法が約70%を占め、続いてCBDCAベースの治療がなされていた。急性増悪の頻度では、プラチナ製剤併用療法で低頻度(7.7%)な傾向があり、第3世代抗悪性腫瘍薬の併用療法では頻度が高い(33.3%)。

併用薬を考慮しない場合での各々の抗悪性腫瘍薬による使用頻度と急性増悪の頻度を表5に示す。DOCが最も高頻度で使用されており、急性増悪のリスクは14.5%と全体平均とほぼ同じである。プラチナ製剤を除くとPTXが次いで使用頻度が高く、急性増悪発症率は13%とCBDCAとの併用よりもやや高率であった。VRB、PEMも比較的使用されていたが、急性増悪のリスクはやや高い可能性が認められる(19.4%および22.2%)。TS-1も19例で使用されているが急性増悪は1例のみ(5.3%)であり、リス



表5. 主要な使用薬剤別急性増悪発症頻度

薬剤	N	AE	%
CBDCA	62	5	8.1
CDDP	16	1	6.3
DOC	76	11	14.5
PTX	46	6	13.0
VRB	31	6	19.4
ETP	18	0	0
AMR	18	6	33.3
PEM	27	6	22.2
TS-1	19	1	5.3
CPT	11	1	9.1
GEM	4	2	50
NGT	13	3	23.1
EGFR-TKI	9	43	44.4

AE: acute exacerbation, CBDCA: carboplatin, CDDP: cisplatin,  
 DOC: docetaxel, PTX: paclitaxel, VRB: vinorelbine, ETP: etoposide,  
 AMR: amrubicine, PEM: pemetrexed, CPT: irinotecan,  
 GEM: gemcitabine, NGT: nogitecan,  
 EGFR-TKI: epidermal growth factor receptor-tyrosin kinase inhibitors

クが低い可能性が認められた。また、EGFR-TKIでは、急性増悪発症率が44.4%と高率であり、やはり投与は避けられるべきと考えられた。

## 考 察

本調査では、対象を二次化学療法が実施された症例に限定していたものの、多数の回答を得ることができた。二次化学療法におけるレジメン選択の傾向では、第3世代抗悪性腫瘍薬単剤が多くを占めており、次いでCBDCAベース治療が多く選択されていた(表4)。実際に使用されている抗悪性腫瘍薬を見ると CBDCA, DOC, PEM, TS-1, ETP, AMR, NGT, さらにPTXやVRBが多く選択されている(表5)。背景としては、やはり間質性肺炎非合併肺癌でのエビデンスに準じて治療を選択する傾向、つまりNSCLCでは、DOCやPEMによる単剤療法が優先され、SCLCでは、sensitive relapseならば、初回と同じCBDCA+ETP療法、refractory relapseならば、AMR, NGT, CPTを含むレジメンが選択されるものと考えられる。PTXも多く用いられているが、これは初回CBDCA+PTX療法で有効性が認められた

患者で安全性を優先して再チャレンジが実施されたものと推測される。

二次化学療法レジメンの選択動向と急性増悪の発症頻度を見ると約4分の1でDOC単剤療法が実施され、急性増悪の発症率は15.3%と全体での平均(16.2%)とほぼ同程度であった。次に多く選択されていたレジメンはCBDCA+PTX療法であり、全体の約10%である。内訳は、初回治療で同療法が使用されていなかった症例と初回治療の再チャレンジの症例である。急性増悪発症率は約10%であり、全体平均よりやや低頻度である。その他、比較的使用されていたレジメンでの急性増悪発症率は、VRBが25%、PEMが29%、AMRが33%、NGT 23%と比較的高頻度であったのに対して、CBDCA+ETPは0%、TS-1も0%と症例数は少ないものの急性増悪を認めていない。CBDCA+ETP療法は初回治療においても比較的发症頻度が少なく安全の高い治療と考えられている。

二次化学療法では初回治療ほど特定の薬剤を使用する傾向は認められず、様々なレジメンが試みられていた。これは、二次化学療法について治療選択に影響を及ぼすほどのデータが初回治療以上に示され

てこなかったことを表している。

また、治療関連急性増悪の頻度に関して、二次治療が実施された症例は、初回化学療法後も間質性肺炎および肺癌の病態が安定している患者が選択され実施されているため、比較的予後良好で急性増悪のリスクが低い患者が選抜されている可能性がある、にもかかわらず、初回化学療法(13.1%)と同等以上の急性増悪リスクがあると言える。ただし、予後良好で観察期間が延長すれば、治療とは無関係の急性増悪の発症を経験する機会が増えるため、一概に二次治療の方がハイリスクとは言えない。

化学療法の抗腫瘍効果について、NSCLC, SCLCともに平均3サイクルの治療が実施できている。最近のセカンドライン治療に関する第Ⅲ相試験での奏効率は、NSCLCが6-10%, SCLCが25%前後であり、奏効率は間質性肺炎非合併肺癌と同等である可能性が示唆された。レジメン別の奏効率はDOC単剤療法が6.9%, CBDCA+ETP療法が20%, CBDCA+PTX療法はNSCLC 15%, SCLC 27.1%であった。急性増悪が認められなかったTS-1単剤療法は、新たな選択肢にありうる可能性はあるが、奏効率は0%であった。当然ではあるが、奏効率・病勢制御率は初回化学療法よりも低下しており、急性増悪のリスクが同等以上であるならば、二次化学療法が果たしてリスクに見合うだけの生存期間延長効果、QoL改善効果が得られるのか、議論の余地がある。本調査では、広く症例を集積するため生存期間に関する検討はなされていないが、最終的には奏効率ではなく、生存期間をもって有用性を評価しなければならないと考える。

## 結 語

今回の調査では、二次化学療法が実施可能であった予後良好群であっても初回化学療法と同等以上の

急性増悪リスクがあることが明らかとなった。さらに、平成21年度の初回化学療法に関する調査時と比較して、PEM, TS-1, AMR, NGTといった比較的新しい抗悪性腫瘍薬についてもリスクの評価できた点でも有益であったと言える。反面、使用されていたレジメンが多岐にわたっていたため、個々のレジメンでの急性増悪リスクを評価するには症例数が不十分であったと言える。また、本調査では生存期間についてのデータは得られていない。二次化学療法は、一般的に初回化学療法よりも抗腫瘍効果が得られる可能性が低下するため、急性増悪のリスクを担保出来るだけの有益性が得られるのか、課題が残されている。

標準的二次化学療法の候補レジメンの選定や二次化学療法の有用性に関しては、更なる症例の蓄積とエビデンスの発信を待つ必要がある。今後、レジメンを限定したうえで生存期間について追加調査を実施する予定である。

## 文 献

- 1) 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法の現況と治療関連急性増悪に関する実態調査：びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成21年度研究報告書, Page38-40(2010)
- 2) Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al: The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. Lung Cancer 71: 70-74, 2011
- 3) Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of carboplatin plus etoposide for advanced small-cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. J Thorac Oncol 6: 801-7, 2011

急性増悪部会(田口善夫)

## 急性増悪治療に関する二次アンケート調査

天理よろづ相談所病院呼吸器内科	田口善夫, 橋本成修
独協医科大学呼吸器アレルギー	石井芳樹
東北大学遺伝子呼吸器内科	海老名雅仁
虎ノ門病院呼吸器内科	岸 一馬
公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	谷口博之
浜松医科大学第二内科	千田金吾
東邦大学医学部呼吸器内科	本間 栄

【背景】特発性肺線維症(IPF)急性増悪において確立した治療法はない。

【目的】国内で施行されているIPF急性増悪に対する治療内容について明らかにする。

【方法】先般行った一次アンケート調査で有効回答の得られた322施設(38.1%)のうち、事前調査で詳細調査を許諾された247施設(29.2%)に対し二次アンケート調査を行った。

【結果】回収率は247施設のうち132施設(53.4%)であった。プロトコルを有する施設は10施設(7.6%)のみ。ステロイド投与は132全施設で施行され、ステロイドパルス療法は130施設(98.5%)でなされ、メチルプレドニゾロン1g/日×3日が111施設(85.4%)と最も多かった。ステロイドパルス療法は複数回施行して施設が多く(124施設(95.4%))、1週ごと施行している施設が多かった(100施設(80.6%))が、施行回数については、主治医の判断で決めている施設が多かった(88施設(67.7%))。また、パルス間にステロイドを投与するのは122施設(93.8%)で、その投与量は、PSL換算で1mg/kg/日が96施設(78.7%)と最も多かった。パルス後のステロイド維持療法は129施設(99.2%)でなされ、維持初期量は、PSL換算で1mg/kg/日が85施設(65.9%)と最も多く、維持初期量の継続期間は2～4週(83施設(64.3%))が多かった。ステロイドの減量スピードや減量方法については施設間で様々であった。免疫抑制剤を初期治療として使用するのは65施設(49.2%)と半数以下であったが、ステロイドパルス不応時(72施設(54.5%))やステロイドパルス終了後(22施設(16.7%))から導入している施設が多く、シクロスポリンA(CsA)(79施設(59.8%))が最も多かった。シクロホスファミドの間欠的パルス療法(IVCY)は106施設(80.3%)で施行され、投与量は500mg/body/2週(47施設(44.3%))もしくは500mg/m<sup>2</sup>/2週(34施設(32.1%))が多く、ステロイド不応時に開始する施設が多かった(77施設(72.6%))。好中球エラスターゼ阻害薬を使用する場合、適応に沿って人工呼吸管理下で使用している施設は95施設(72.0%)であった。人工呼吸管理について、NPPVが115施設(87.1%)で、またIPPVが108施設(81.8%)で施行されていた。終末期医療について、緩和ケアを優先もしくは併行して行う施設が127施設(96.2%)と比較的多かった。

【考案】本調査により国内のIPF急性増悪に対する治療のメインストリームは、ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日×3日間)を毎週複数回施行し(パルス間はPSL1mg/kg/日)、パルス後には維持療法をPSL1mg/kg/日から開始し2～4週間継続し減量していくが、減量スピードや方針については施設間で異なる。免疫抑制剤は、パルス療法の反応やパルス後から使用することが多くCsAが最もよく用いられている。IVCYもステロイド不応時に併用されている。人工呼吸管理は約8割の施設で施行され、終末期において緩和ケアを施行することが多い。この結果をもとに、今後、急性増悪に対する治療のエビデンス作成や標準化が進むことが期待される。

【緒言】

急性増悪(acute exacerbation: 以下AE)<sup>1),2)</sup>は特発性肺線維症(IPF)そのものの予後決定因子の一つであり、経過中に1年で14.2%、3年で20.7%の頻度で生じることが知られている<sup>3)</sup>。この病態に対して明らかに有効な治療として確立されたものはなく、実臨床では様々な治療がなされ、各施設間で対応が異なることが予想される。先般行った、AEの治療に関する一次アンケート調査でも、ステロイド治療以外では、施設間で大きな差があることが判明した。

今回は、ステロイドや免疫抑制剤による治療内容をはじめ、更に詳細な調査を行うため二次アンケート調査を行った。

【対象と方法】

先般、呼吸器学会認定施設685施設および関連施設161施設の内計846施設に対して行った一次アンケート調査で有効回答の得られた322施設(38.1%)のうち、事前調査で詳細調査を承諾された247施設(29.2%)に対し、二次アンケート調査を行い回収した。

【結果】

回収率は平成24年12月31日時点で247施設のうち132施設(53.4%)であった。AE時のプロトコールを有する施設は10施設(7.6%)のみであった。

ステロイド投与は132全施設で施行されていた。

ステロイドパルス療法は130施設(98.5%)でなされており、そのパルスの内容は、メチルプレドニゾン1g/日×3日が111施設(85.4%)と最も多かった(図1)。

ステロイドパルス療法の頻度について、複数回施行しているのが124施設(95.4%)、1回のみが5施設(3.8%)、未記載1施設(0.8%)であった。複数回施行する場合、1週ごとが100施設(80.6%)と最も多く、次いで、効果・病勢をみながら追加するのが12施設(9.7%)であった(図2)。

ステロイドパルス療法の施行回数について、回数を規定している施設が26施設(20.0%)、回数は規定せず可能な限り継続する施設が9施設(6.9%)、主治

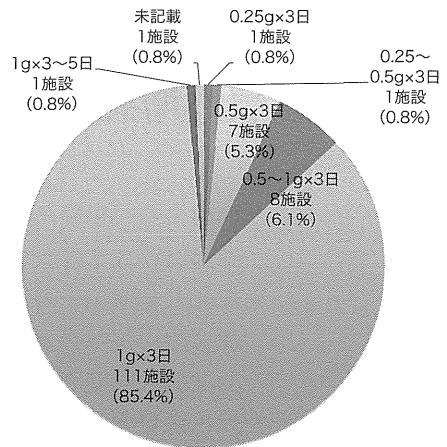


図1 ステロイドパルスの内容

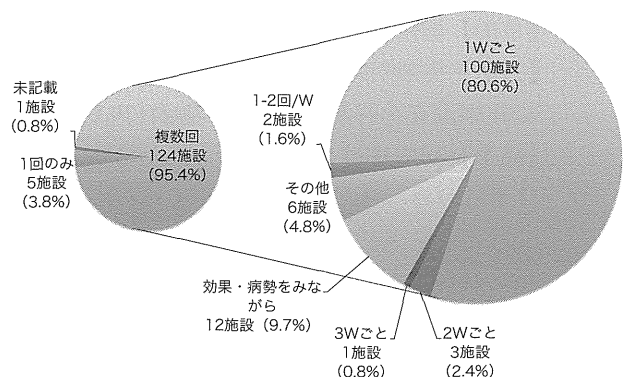


図2 ステロイドパルス療法の頻度

医の判断で決めている施設が88施設(67.7%)、その他7施設(5.4%)であった。パルスの回数を規定している施設では、1回が5施設(19.2%)、2回が10施設(38.5%)、3回が5施設(19.2%)、4回が3施設(11.5%)、その他3施設(11.5%)であった。パルスの回数は規定せず可能な限り継続する場合、上限について3回が2施設(22.2%)、4回が3施設(33.3%)、5回が3施設(33.3%)、未記載1施設(11.1%)であった。パルス間にステロイドを投与するのは122施設(93.8%)であり、その投与量は、PSL換算で1mg/kg/日が96施設(78.7%)と最も多く、次いで、0.5mg/kg/日が15施設(12.3%)であった(図3)。

パルス後のステロイド維持療法は129施設(99.2%)で施行されており、その維持初期量は、PSL換算で1mg/kg/日が85施設(65.9%)と最も多く、次いで、0.5mg/kg/日が24施設(18.6%)であった(図3)。その維持初期量の継続期間は、図4のように2週から4週継続している施設が83施設(64.3%)と多かった。

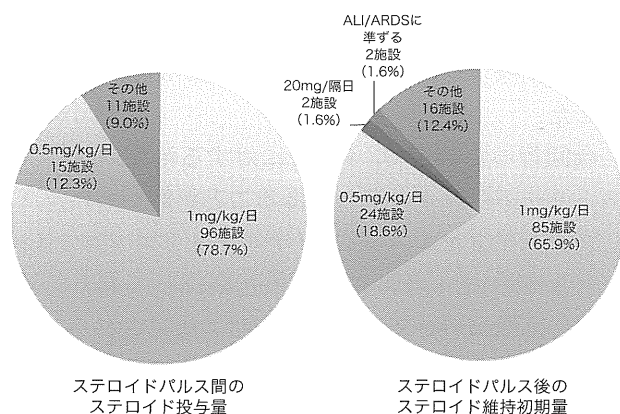


図3 ステロイドパルス間のステロイド投与量とステロイドパルス後のステロイド維持初期量

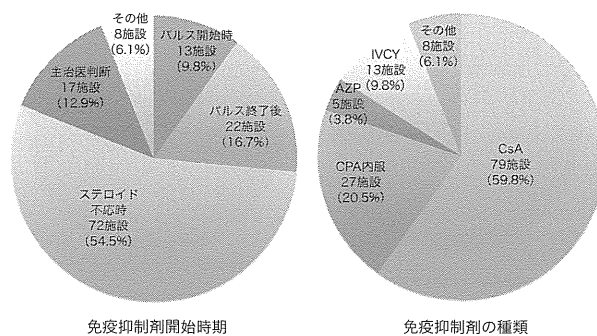


図5 免疫抑制剤開始時期とその種類

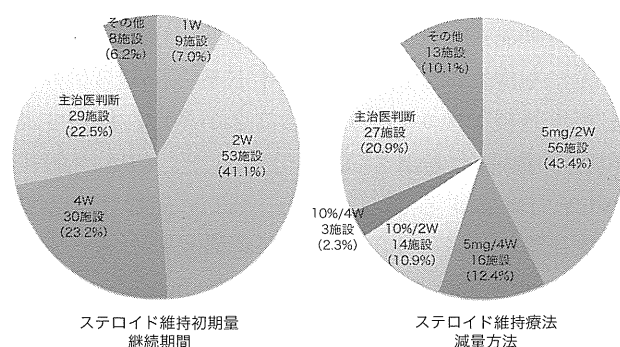


図4 ステロイド維持初期量継続期間と維持療法減量方法

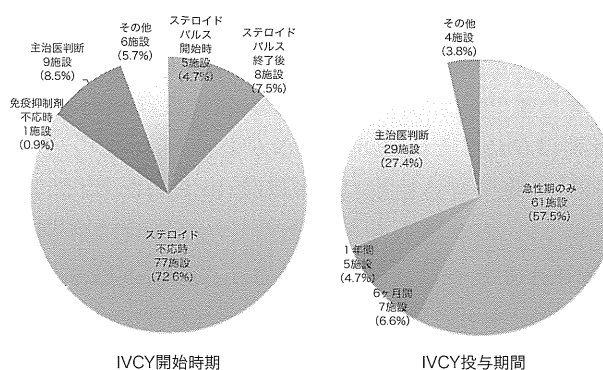


図6 IVCY開始時期と投与期間

ステロイドの減量方法について、PSL換算で5mg/2週が56施設(43.4%)と最も多かったが、図4に示すように施設間でばらつきがあった。また、ステロイドの減量方針において、可能な限り中止する施設は25施設(19.4%)、最低用量を継続する施設は78施設(60.5%)、主治医の判断で行うのは23施設(17.8%)、その他3施設(2.3%)であった。

AE時に初期治療として免疫抑制剤を使用するのは65施設(49.2%)あった。免疫抑制剤の開始時期について、ステロイドパルス不応時が72施設(54.5%)と最も多く、続いて、ステロイドパルス終了後からが22施設(16.7%)、主治医の判断が17施設(12.9%)であった(図5)。また、免疫抑制剤で最も使用する薬剤は、シクロスポリンA(CsA)79施設(59.8%)とシクロホスファミド(CPA)内服27施設(20.5%)がほとんどを占めた(図5)。

IVCYは106施設(80.3%)で行っており、その頻度について、たいてい行う施設が15施設(11.4%)、ときどき行う施設が91施設(68.9%)であった。IVCY

投与量について、500mg/body/2週が47施設(44.3%)と最も多く、次いで500mg/m<sup>2</sup>/2週が34施設(32.1%)、1000mg/m<sup>2</sup>/月が6施設(5.7%)、その他17施設(16.0%)、未記載2施設(1.9%)であった。IVCY開始時期について、ステロイド不応時が77施設(72.6%)と最も多かった(図6)。またその投与期間について、急性期のみが61施設(57.5%)と最も多く、次いで主治医の判断が29施設(27.4%)と多かった(図6)。IVCY終了後に他の免疫抑制剤に変更する施設は67施設(63.2%)あり、種類として、CsAが38施設(56.7%)、CPA内服が16施設(23.9%)、AZPが4施設(6.0%)、その他9施設(13.4%)であった。

好中球エラスターゼ阻害薬を使用する場合、適応に沿って人工呼吸管理下で使用している施設は95施設(72.0%)であった。

人工呼吸管理について、ほぼ全例で行うのが33施設(25.0%)、半数で行うのが72施設(54.5%)、ほとんどしないのが22施設(16.7%)、その他5施設(3.8%)であった。人工呼吸管理を行う場合、NPPVを使用

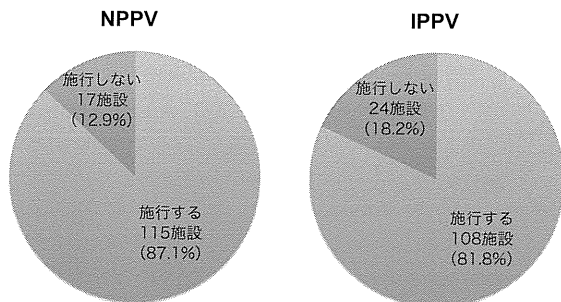


図7 NPPVおよびIPPVの施行有無

する施設は115施設(87.1%)あり(図7), そのうちNPPVの導入基準を決めている施設は83施設(72.2%)であった。基準項目としては, リザーバマスクでコントロールできないときが72施設(86.7%), ネーザルハイフローでコントロールができないときが3施設(3.6%), その他8施設(9.6%)であった。一方, IPPVを使用する施設は108施設(81.8%)あり(図7), そのうちIPPV導入基準を決めている施設は85施設(78.7%)であった。基準項目としては, NPPVでコントロールできないときが41施設(48.2%), リザーバマスクでコントロールできないときが25施設(29.4%), その他19施設(22.4%)であった。PEEPについて, 5~10cmH<sub>2</sub>Oが98施設(74.2%)と最も多く, 次いで11~15cmH<sub>2</sub>Oが17施設(12.9%), 4cmH<sub>2</sub>O以下が9施設(6.8%), 16cmH<sub>2</sub>O以上が1施設(0.8%), その他7施設(5.3%)であった。1回換気量は, 10ml/kg未満が125施設(94.7%), 10ml/kg以上が3施設(2.3%), その他4施設(3.0%)であった。

AEのコントロールがつかず呼吸不全が進行した場合に, 緩和ケアを優先する施設が32施設(24.2%), 緩和ケアを併行して行う施設が95施設(72.0%), 緩和ケアを行わない施設が4施設(3.0%), 未記載1施設(0.8%)であった。

なお, 急性増悪の治療と予後に関するレトロスペクティブな調査についての調査協力について103施設(78.0%)が参加可能との回答であった。

## 【考 案】

IPFのAEに対する治療法について, 国際的にはステロイドパルス療法<sup>4)</sup>, 我が国ではそれに加えて免疫抑制療法, PMXなど行われている<sup>1)</sup>ものの, エビデンスに基づく治療とは言いがたい。先般行った,

AEの治療に関する一次アンケート調査では, ステロイド治療以外は施設間で大きな差があることが判明した。

今回行った調査で, AE時に対する治療のメインストリームは以下の通りであることがわかった。

ステロイドパルス療法(メチルプレドニゾロン1g/日×3日間)を1週間ごと複数回施行しており, パルスの回数については主治医判断で決定されることが多かった。パルスの間はステロイドの投与をPSL換算で1mg/kg/日で行う。また, パルス後には維持療法をPSL換算で1mg/kg/日で開始し, それを2~4週間継続する。減量スピードや減量方針については施設により様々であった。

免疫抑制剤の使用について, 初期から使う施設は半分にも満たないが, ステロイド不応時やステロイドパルス終了後から使用することが多い。使用する免疫抑制剤はCsAが最多であるが, CPA内服やIVCYで対応することもある。IVCYを施行する施設は比較的多く, ステロイド不応時に用いることが多い。投与量は2週間ごとに500mg/bodyもしくは500mg/m<sup>2</sup>で, 急性期のみ施行することが多い傾向にあった。

人工呼吸管理を施行する施設は比較的多く, NPPVおよびIPPVとも80%を超える施設で施行しているという結果で(図7), 一次アンケート調査(NPPV 65.1%, IPPV 54.5%)に比べ, 頻度が高い傾向にあった。特にIPPVについては, 各施設が積極的に行っているのか, あるいは症例によってIPPVを施行することがあるという程度なのか, 解釈が分かれるところであり, 急性増悪に対して行うIPPVの頻度といった別の形で問うたほうがよかったと考える。

AE時の終末期医療について, 緩和ケアを行う施設が多いことがわかった。

この調査により国内でのIPFのAEを専門に扱う施設での最大公約数の治療が判明し, これを軸にしてAEに対する治療のエビデンス作成や標準化が進むことが期待される。

## 【謝 辞】

今回のアンケート調査にご協力頂きました132施設の諸先生方に深謝致します。

## 【文 献】

- 1) 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 日呼吸会誌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 改訂第2版 南光堂 東京2011 p67-73.
- 2) Collard HR, Moore BB, Flaherty KR, et al: Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.
- 3) Song JW, Hong SB, Lim CM, et al: Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011;37:356-363.
- 4) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al: An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guideline for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183:788-824.
- 5) 田口善夫, 橋本成修, 杉山幸比古: 急性増悪治療に関する一次アンケート調査. 厚生科学研究特定疾患対策研究事業びまん性肺疾患研究班平成23年度研究報告書2012;67-69.

## IPF 急性増悪の遺伝子解析(萩原弘一)

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

埼玉医科大学 呼吸器内科 萩原弘一

特発性肺線維症急性増悪, 薬剤性肺障害は, 高率に致死的経過を取る重篤な病態である. びまん性肺疾患調査研究班を中心とした近年の研究により, 両者の発症頻度には民族差があり, 日本人では他民族と比較して高率に両病態が認められると推定されている. 民族差が認められる疾患には遺伝因子が関与している可能性が高く, 遺伝因子の解明により疾患原因の解明, 治療法, 予防法の開発が可能となるため, 遺伝因子解明の必要性は高い.

本部会の目的は, 特発性肺線維症急性増悪, 薬剤性肺障害に関与する遺伝因子解明である.

現在行なわれている全ゲノム関連解析を中心とする遺伝因子解明手法は, 診断の確実な症例を多数集積することを前提としている. しかしながら, 特発性肺線維症急性増悪, 薬剤性肺障害を, 類似の病態を有する非特異的肺線維症急性増悪, 急性心不全, 重症肺炎などと明確に分類することは必ずしも容易ではない. 症例を集積するとともに, (1)びまん性肺疾患調査研究班で毎年精密化される疾患概念を取り入れ, 集積症例の臨床診断を常に見直しながら解析対象患者集団を絞り込む, (2)類縁病態患者が混入する可能性を考慮に入れた遺伝解析手法を使用する, という2点を満足した研究でなければ遺伝因子の解明は覚束ない. 本部会では(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNAを収集する, (2)少数例, 高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する, の2つを柱として研究を進めている.

## 研究目的

近年, 日本人肺の脆弱性が指摘されている(Azuma A, Hagiwara K, Kudoh S. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397, 2008). (1)薬剤性肺障害が他国(西洋や他のアジア人)より高頻度で見られ, 高率に致死的な経過をたどること(Azuma and Kudo, *JMAJ* 50:1-7,2007:表1), (2)肺線維症を有する患者で他国より高頻度に急性増悪が起り, 高い致死率を示すと推定されること(Azuma et al. *Am J Respir Crit Care Med.* 177:1397,2008)が典型例である. これ以外にも(3)皮膚筋炎に伴うびまん性肺胞障害(DAD)型の急性間質性肺炎は海外では非常に少ない(Kameda et al. *J Rheumatol* 34:1719,2005及び亀田私信). (4)肺線維症合併肺手術後の肺線維症急性増悪は海外にはあまり見られない(工藤私信)などがある. 日本人は, 特定の条件下で, びまん性肺胞障害(DAD)を起こしやすいようだ.

病態に明確な民族差がある場合, 民族特異的な遺伝因子があると考えられる. 好例は「下戸の遺伝子」

(ALDH2の変異遺伝子: アルコール代謝機能が低下する)である. 「酒が飲めない人」は東洋人に限られる. 「下戸の遺伝子」は中国で生じ, 地域で広がったものだからである(Goeddel et al. *Hum Genet* 88:344, 1992). 日本には弥生時代に渡来人がもたらした. 日本に入って2000年程度という新しい遺伝子だが, 現日本人に高率に見いだされる(Shibuya et al. *Am J Hum Genet* 43:741, 1988). 特殊な状況(「下戸の遺伝子」ではアルコール摂取)のみで明確になる遺伝子は通常の生活では選択を受けないため, 集団内に広がりやすい.

特発性肺線維症急性増悪は, 近年海外でもその存在が認められてきているが, 明確な頻度は不明である. 日本の特発性肺線維症患者の約1/3は急性増悪で死亡すると推定されている.

薬剤性肺障害の頻度に関しては, 特定の薬剤に明確な民族差が認められることが確認されている. 図1に日本人に薬剤性肺障害が高頻度で認められる疾患に関して図示する.



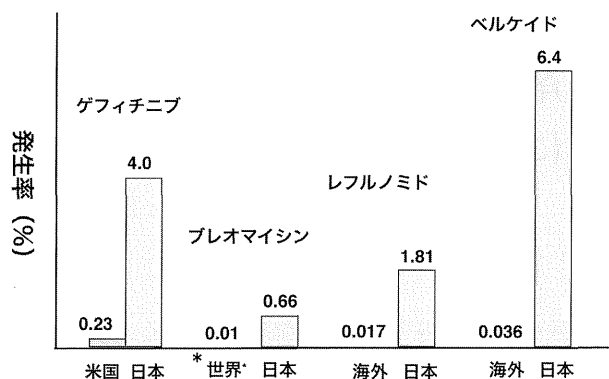


図1 日本人に高頻度で薬剤性肺障害が見られる疾患

薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子は多数あると想定されるが、その中でも特に強く関与する遺伝因子を1つ想定する(下戸におけるALDH2のように)と、民族差を説明しやすい。その遺伝因子が過去の日本で生じたと仮定すると、日本は島国であるため、日本でのみ高率に見られる疾患が生じる。肺の防御力を弱める遺伝因子なら、薬剤性肺障害や特発性肺線維症急性増悪等の共通の原因にもなりうるだろう。

この考察を支持するものとして、集団の中で良く見られる疾患でも、一人の先祖から生じ集団内に広がった遺伝因子が関与しているという「common disease-common variant-common origin 仮説」がある。呼吸器では $\alpha 1$ アンチトリプシン欠損症、嚢胞性線維症がこの仮説に当てはまる。近年、この仮説は広く多因子疾患に当てはまることが分かって来た。現在施行されている疾患遺伝子解析の多くは、この仮説に基づいて開発された全ゲノム関連解析(genome-wide association study:GWAS)を用いて行なわれている。呼吸器でも「ドイツのサルコイドーシスに関与する遺伝子(Hoffman et al. Nat Genet 40:1103, 2008)」「ヨーロッパの肺癌に関与する異常ニコチン受容体遺伝子(Thorgeirsson et al. Nature 452:638, 2008)」が見つかっている。

萩原は、肺胞微石症責任遺伝子の同定(Huqun et al. Am J Respir Crit Care Med 175:263, 2007)以来、疾患遺伝子解析を行っている。その過程で、効率的な疾患遺伝子解析手法であるホモ接合ハプロタイプ法を開発(Miyazawa et al. Am J Hum Genet 80:1090, 2007)し、さらに発展型である「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」を開発した(文部科学省特定領域研究「ゲノム」合同班会議発表)。

本研究では、(1)薬剤性肺障害に関与する遺伝因子が「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、(2)特発性肺線維症急性増悪に関与する遺伝因子も「common disease-common variant-common origin 仮説」に従い日本人に広がった、という作業仮説のもと、両者が同一である可能性、異なる可能性を共に考慮に入れながら、「ホモ接合ハプロタイプ法を用いた全ゲノム関連解析」、さらに最近可能になった「エクソーム解析」などの解析手法により、両者の遺伝因子を特定する。両者の遺伝因子が同一か否か、比較対照しながら平行して研究する。

## 研究方法

現在行なわれている全ゲノム関連解析を中心とする遺伝因子解明手法は、診断の確実な症例を多数集積することを前提としている。しかしながら、特発性肺線維症急性増悪、薬剤性肺障害を、類似の病態を有する非特異的肺線維症急性増悪、急性心不全、重症肺炎などと明確に分類することは必ずしも容易ではない。症例を集積するとともに、(1)びまん性肺疾患調査研究班で毎年精密化される疾患概念を取り入れ、集積症例の臨床診断を常に見直しながらか解析対象患者集団を絞り込む、(2)類縁病態患者が混入する可能性を考慮に入れた遺伝解析手法を使用する、という2点を満足した研究でなければ遺伝因子の解明は覚束ない。本部会では(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNAを収集する、(2)少数例、高バックグラウンド集団に使用できる解析手法を開発する、の2つを柱として研究を進めている。

## 倫理面への配慮

参加各施設で倫理審査を受け、承認された施設でのみ研究を施行している。検体取得時、研究計画書に沿い、患者または患者家族などの代諾者から同意を取得して検体を採取している。

## 結 果

(1)画像を含めた臨床情報と共に患者DNA収集する  
2012年12月現在、特発性肺線維症急性増悪、薬

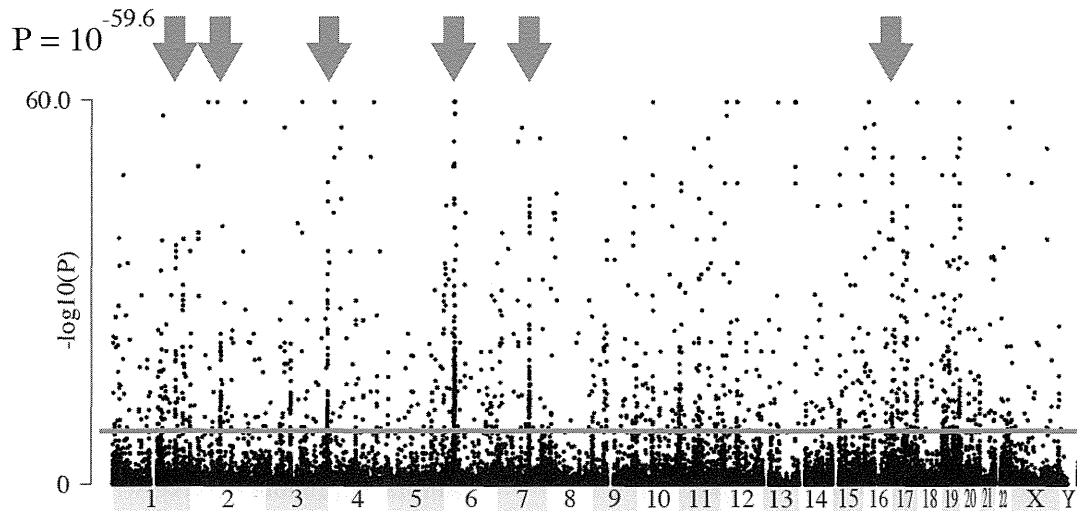


図2 gefitinib, erlotinib肺障害症例38例と一般日本人70例との比較

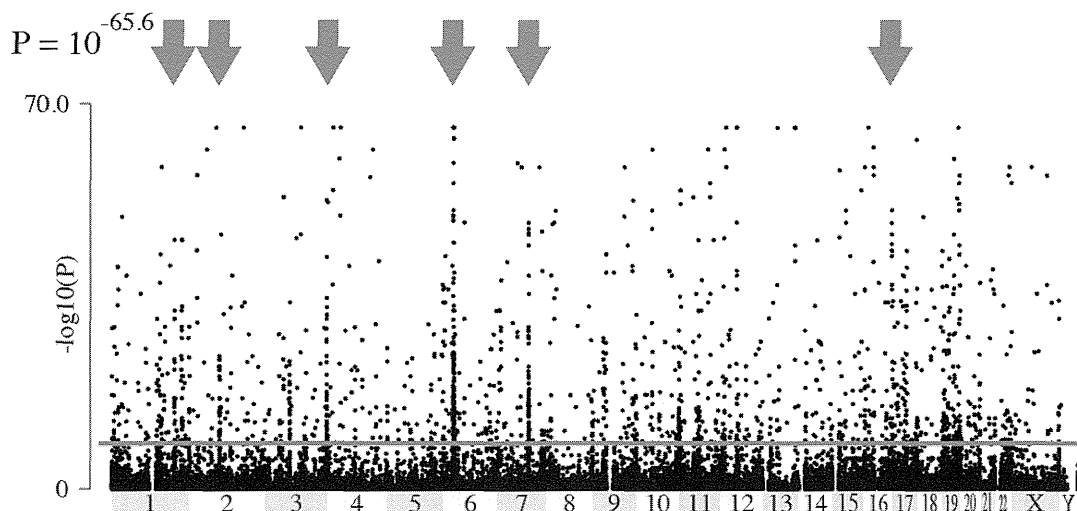


図3 特発性肺線維症症例45例と一般日本人70例との比較

剤性肺障害患者DNAを549例(収集中),うち画像,臨床情報の収集が279例(収集中)収集されている。画像収集症例のうち,特に診断が確実であるケースをコア症例と命名している。現在コア症例は183例,うち,特発性肺線維症急性増悪が65例,薬剤性肺障害が118例(gefitinib/erlotinib 36例, crizotinib 2例, MTX 11例, PTX 7例, Amiodarone 5例, 漢方5例, pemetrexed 5例, CPT-11 4例, gemcitabine 3例である。)

SNP6.0で解析が終了した症例は,特発性肺線維症62例,gefitinib/erlotinib薬剤性肺障害32例,docetaxel肺障害19例である。エクソーム解析が終了した症例は,特発性肺線維症45例,gefitinib/

erlotinib/crizotinib薬剤性肺障害38例,docetaxel肺障害15例である。

#### (2)エクソーム解析

エクソーム解析で得られた変異のうち,アミノ酸に変異を生じる変異に限り,関連解析で解析した。言わば,エクソーム解析によるGWAS(genome-wide association study)である。

gefitinib, erlotinib肺障害症例36例と一般日本人70例との比較を図2に,特発性肺線維症症例45例と一般日本人70例との比較を図3に示す。赤線はBonferroni補正後の有意水準で,通常の単変数比較

の $p=0.001$ に相当する。赤線より上は高度有意である。図中に赤矢印で示した部分に山状の有意点の集積がある。この部位の遺伝子は、疾患と有意な相関があると考えられる。注目すべきは、gefitinib/erlotinibと一般日本人、特発性肺線維症急性増悪と一般日本人の比較で極めて類似した図が得られることであり、両疾患の遺伝的原因が密接に関連していることを示唆している。

## 考 察

図2、3で示したように、エクソーム解析により、極めて有望なデータが得られている。今後解析をすすめ、特発性肺線維症急性増悪、および、日本人の薬剤性肺障害の原因になっている遺伝子の解明を進めていきたい。

## 結 論

エクソーム解析により、特発性肺線維症急性増悪、gefitinib/erlotinib肺障害に関連する遺伝子が共通していることが示唆された。

## 健康危険情報

特になし。

## 研究発表

### 論文発表

- 1) Inoue A, Kobayashi K, Usui K, Maemondo M, Okinaga S, Mikami I, Ando M, Yamazaki K, Saijo Y, Gemma A, Miyazawa H, Tanaka T, Ikebuchi K, Nukiwa T, Morita S, Hagiwara K. First-line gefitinib for patients with advanced non-small-cell lung cancer harboring epidermal growth factor receptor mutations without indication for chemotherapy. *J Clin Oncol*. 2009 Mar 20;27(9):1394-400.
- 2) 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*. 2009 Apr;64(4):365-7.
- 3) Kikuchi S, Kikuchi I, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Neutrophilic inflammation and CXC chemokines in patients with refractory asthma. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149 Suppl 1:87-93.
- 4) Mori M, Takaku Y, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Eosinophil superoxide anion generation induced by adhesion molecules and leukotriene D4. *Int Arch Allergy Immunol*. 2009;149 Suppl 1:31-8.
- 5) Morita S, Okamoto I, Kobayashi K, Yamazaki K, Asahina H, Inoue A, Hagiwara K, Sunaga N, Yanagitani N, Hida T, Yoshida K, Hirashima T, Yasumoto K, Sugio K, Mitsudomi T, Fukuoka M, Nukiwa T. Combined survival analysis of prospective clinical trials of gefitinib for non-small cell lung cancer with EGFR mutations. *Clin Cancer Res*. 2009 Jul 1;15(13):4493-8.
- 6) Tachibana T, Hagiwara K, Johkoh T. Pulmonary alveolar microlithiasis: review and management. *Curr Opin Pulm Med*. 2009 Sep;15(5):486-90.
- 7) Yokoyama T, Koyama N, Kodama K, Hagiwara K, Kanazawa M. F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for relapsing polychondritis as a diagnostic approach and evaluation of disease activity. *BMJ Case Rep*. 2009;2009.
- 8) Hagiwara K, Johkoh T, Tachibana T. Pulmonary Alveolar Microlithiasis. In: Panos R, Trapnell B, McCormack F, editors. *Molecular Basis of Lung Disease, Insights from Rare Lung Disorders*: Humana Press; 2010.
- 9) Huqun, Fukuyama S, Morino H, Miyazawa H, Tanaka T, Suzuki T, Kohda M, Kawakami H, Okazaki Y, Seyama K, Hagiwara K. A quantitatively-modeled homozygosity mapping algorithm, qHomozygosityMapping, utilizing whole genome single nucleotide polymorphism genotyping data. *BMC Bioinformatics*. 2010;11 Suppl 7:S5.
- 10) Maemondo M, Inoue A, Kobayashi K, Sugawara S, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Harada M, Yoshizawa H, Kinoshita I, Fujita Y, Okinaga S, Hirano H, Yoshimori K, Harada T, Ogura T, Ando M, Miyazawa H, Tanaka T, Saijo Y, Hagiwara K, Morita S, Nukiwa

- T. Gefitinib or chemotherapy for non-small-cell lung cancer with mutated EGFR. *N Engl J Med.* 2010 Jun 24;362(25):2380-8.
- 11) Maruyama H, Morino H, Ito H, Izumi Y, Kato H, Watanabe Y, Kinoshita Y, Kamada M, Nodera H, Suzuki H, Komure O, Matsuura S, Kobatake K, Morimoto N, Abe K, Suzuki N, Aoki M, Kawata A, Hirai T, Kato T, Ogasawara K, Hirano A, Takumi T, Kusaka H, Hagiwara K, Kaji R, Kawakami H. Mutations of optineurin in amyotrophic lateral sclerosis. *Nature.* 2010 May 13;465(7295):223-6.
- 12) Sadakata R, Hatamochi A, Kodama K, Kaga A, Yamaguchi T, Soma T, Usui Y, Nagata M, Ohtake A, Hagiwara K, Kanazawa M. Ehlers-Danlos syndrome type IV, vascular type, which demonstrated a novel point mutation in the COL3A1 gene. *Intern Med.* 2010;49(16):1797-800.
- 13) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Yamaguchi T, Nishihara F, Soma T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Changes in airway inflammation and hyperresponsiveness after inhaled corticosteroid cessation in allergic asthma. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:41-6.
- 14) Tanaka T, Matsuoka M, Sutani A, Gemma A, Maemondo M, Inoue A, Okinaga S, Nagashima M, Oizumi S, Uematsu K, Nagai Y, Moriyama G, Miyazawa H, Ikebuchi K, Morita S, Kobayashi K, Hagiwara K. Frequency of and variables associated with the EGFR mutation and its subtypes. *Int J Cancer.* 2010 Feb 1;126(3):651-5.
- 15) Yamaguchi T, Soma T, Takaku Y, Nakagome K, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. Salbutamol modulates the balance of Th1 and Th2 cytokines by mononuclear cells from allergic asthmatics. *Int Arch Allergy Immunol.* 2010;152 Suppl 1:32-40.
- 16) Brehm JM, Hagiwara K, Tesfaigzi Y, Bruse S, Mariani TJ, Bhattacharya S, Boutaoui 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. *Thorax.* 2011 Dec;66(12):1085-90.
- 17) Hagiwara K, Morino H, Shiihara J, Tanaka T, Miyazawa H, Suzuki T, Kohda M, Okazaki Y, Seyama K, Kawakami H. Homozygosity mapping on homozygosity haplotype analysis to detect recessive disease-causing genes from a small number of unrelated, outbred patients. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e25059.
- 18) Hirama T, Hagiwara K, Kanazawa M. Tuberculosis screening programme using the QuantiFERON-TB Gold test and chest computed tomography for healthcare workers accidentally exposed to patients with tuberculosis. *J Hosp Infect.* 2011 Mar;77(3):257-62.
- 19) Hirama T, Yamaguchi T, Miyazawa H, Tanaka T, Hashikita G, Kishi E, Tachi Y, Takahashi S, Kodama K, Egashira H, Yokote A, Kobayashi K, Nagata M, Ishii T, Nemoto M, Tanaka M, Fukunaga K, Morita S, Kanazawa M, Hagiwara K. Prediction of the Pathogens That Are the Cause of Pneumonia by the Battlefield Hypothesis. *PLoS ONE.* 2011;6(9):e24474:1-11.
- 20) Nakagome K, Imamura M, Okada H, Kawahata K, Inoue T, Hashimoto K, Harada H, Higashi T, Takagi R, Nakano K, Hagiwara K, Kanazawa M, Dohi M, Nagata M, Matsushita S. Dopamine d1-like receptor antagonist attenuates th17-mediated immune response and ovalbumin antigen-induced neutrophilic airway inflammation. *J Immunol.* 2011 May 15;186(10):5975-82.
- 21) Satoh H, Inoue A, Kobayashi K, Maemondo M, Oizumi S, Isobe H, Gemma A, Saijo Y, Yoshizawa H, Hagiwara K, Nukiwa T. Low-Dose Gefitinib Treatment for Patients with Advanced Non-small Cell Lung Cancer Harboring Sensitive Epidermal Growth Factor Receptor Mutations. *J Thorac Oncol.* 2011 Aug;6(8):1413-7.
- 22) Takaku Y, Nakagome K, Kobayashi T, Hagiwara K, Kanazawa M, Nagata M. IFN-gamma-inducible protein of 10 kDa upregulates the effector functions of eosinophils through beta(2) integrin and CXCR3. *Respir Res.* 2011;12:138.
- 23) Goto K, Satouchi M, Ishii G, Nishio K, Hagiwara K, Mitsudomi T, Whiteley J, Donald E, McCormack R, Todo T. An evaluation study of EGFR mutation tests utilized for non-small-cell lung cancer in the diagnostic