

201235043A

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

## 薬剤性肺障害に関する包括的研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久保 惠 嗣

平成25 (2013) 年 3 月

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

## 薬剤性肺障害に関する包括的研究

平成24年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 久 保 惠 嗣

平成25（2013）年3月

# 目 次

班員名簿

I. 総括研究報告	1
久保 惠嗣	
II. 分担研究報告	
薬剤性肺障害の臨床的研究	23
巽 浩一郎	
抗がん薬・分子標的治療薬による薬剤性肺障害の解析・評価に関する 研究	28
弦間 昭彦	
薬剤性肺障害に関する包括的研究	33
徳田 均	
薬剤性肺障害の疫学調査の立案・実行、資料の回収・分析、 遺伝子学的検討	35
斎藤 嘉朗	
間質性肺炎のバイオマーカーの欧米人における 有用性に関する検討	40
服部 登	
薬剤性肺障害の発症に関与する遺伝子学的検討に関わる研究	48
太田 正穂	
薬剤性肺障害に関する包括的研究	52
花岡 正幸	
III. 研究成果の刊行物一覧表	59

薬剤性肺障害に関する包括的研究  
研究班員名簿

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	久 保 惠 嗣	信州大学医学部内科学第一講座	教 授
研究分担者	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教 授
	弦 間 昭 彦	日本医科大学医学(系)研究科(研究院) 呼吸器内科	教 授
	徳 田 均	社会保険中央総合病院呼吸器内科	部 長
	斎 藤 嘉 朗	国立医薬品食品衛生研究所	医薬安全 科学部長
	服 部 登	広島大学大学院医歯薬学総合研究科 呼吸器内科	准教授
	太 田 正 穂	信州大学医学部法医学講座	准教授
	花 岡 正 幸	信州大学医学部内科学第一講座	准教授

總括研究報告



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

## 薬剤性肺障害に関する包括的研究

研究代表者 久保 惠嗣  
信州大学医学部内科学第一講座 教授

### 研究要旨

分担研究者の齋藤は、現時点での薬剤性肺障害の実態を、薬事法に基づく医薬品医療機器総合機構（PMDA）への報告数から集計した。その結果、エベロリムス、テムシロリムス、エルロチニブ等の近年、承認された医薬品に加えて、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等の報告数が多かった。

分担研究者の巽は、齋藤薬剤性肺障害であってもびまん性肺胞傷害（DAD）を呈する場合の予後は不良である報告した。23例の薬剤性肺障害を胸部高分解能CT（HRCT）で解析し、DADパターンを呈した2例が死亡したが、その他の例は全例軽快した。HRCT上のDADパターンは両側広範囲にすりガラス影に牽引性気管支拡張症の構造改変所見を示す例である。分担研究者の服部は、薬剤性肺障害の診断に関しKL-6の有用性を引き続き強調している。

近年、分子標的治療薬が相次いで開発・上市され様々な分野で使用されている。この過程で進行腎癌を適応とするmTOR阻害薬ではゲフィチニブやエルロチニブとは全く異なった間質性肺炎の像を呈する事が明らかになり、分子標的治療薬による肺障害により注目が集まっている。そこで、分担研究者の弦間は、分子標的治療薬による肺障害の発現率と予後との関係を検討した。その結果、ゲフィチニブやエルロチニブでは、いずれも発現率が5%程度、発症後1/3が死亡に至っている。ボルテゾミブでは、発現率3.77%、発症後の死亡率6.5%と、それほど高くない結果となっている。その他、発現率が比較的低い（1%前後あるいは1%未満）薬剤として、ソラフェニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、スニチニブ、ニロチニブおよびラパチニブなどがあるが、それらの肺障害発症後の死亡率は約10%から50%までと幅広い分布であった。

我々は、以前、厚労科研にて「薬剤性肺障害の発現状況の国際比較に関する研究」をおこない、ゲフィチニブ、エルロチニブ、ブレオマイシン、レフルノミドのように細胞障害性機序により肺障害を発症する場合、日本人での発症頻度が多い事を明らかにした。この発症頻度の相違は、薬剤性肺障害の発症に関する遺伝子学的反応の相違による要素が最も重要と考えられる。分担研究者の太田、花岡、徳田らが中心になって検討した。障害発症患者55例と非発症者355例についてA, B, C, DRB1, DQB1のアリルタイピングを行った。両群に $p < 0.05$ で有意差を示すアリルは検出されな

ったが、健常人との比較では、DRB1\*04:05, DQB1\*04:01 アリル頻度が、肺障害発症患者群で有意に上昇していた(DRB1\*04:05;  $p=0.022$  OR=2.10, DQB1\*04:01;  $p=0.018$  OR=2.17)。以上、疾患群における薬剤性肺障害発症に影響する顕著なHLAアリルは認められなかったが、ADRにはクラスII遺伝子(DRB1\*04:05, DQB1\*04:01)が疾患感受性を示した。

## 研究分担者

巽 浩一郎 (千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学 教授)

弦間 昭彦 (日本医科大学医学(系)研究科(研究院)呼吸器内科 教授)

徳田 均 (社会保険中央総合病院呼吸器内科 部長)

斎藤 嘉朗 (国立医薬品食品衛生研究所 医薬安全科学部長)

服部 登 (広島大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科 准教授)

太田 正穂 (信州大学医学部法医学講座 准教授)

花岡 正幸 (信州大学医学部内科学第一講座 准教授)

## A. 研究目的

今年、薬剤性肺障害は、分子標的治療薬や生物学的製剤の開発・上市に伴い、頻度の増加のみならず、新病態の出現など新展開をみせている。本研究では、薬剤性肺障害を、基礎的な観点-遺伝子学的研究-、および、臨床的な観点-薬剤性肺障害の実態、診断-、などから幅広く包括的に研究した。

(巽)

薬剤性肺障害に関して、胸部画像所見や臨床所見を中心に検討し、肺障害発生様式について臨床的な解析を行った。

(弦間)

抗がん薬、特に分子標的治療薬における薬剤性肺障害の発現状況について解析した。

(徳田)

特に、生物学的製剤における肺障害の臨床像を検討するとともに、遺伝子学的研究の資料を提供した。

(斎藤)

本邦における間質性肺疾患の発生状況を明らかにし、さらに関連する遺伝因子を見いだして発症しやすい患者を明らかにすることを主な目的に、医薬品医療機器総合機構(PMDA)が公開している間質性肺疾患が疑われる発症数を集計し、報告数が多い医薬品を明らかにし、さらに、IL-10やIL-6受容体等の免疫炎症関連遺伝子も存在する1番染色体に着目し、ゲノム網羅的遺伝子多型測定結果の解析を行った。

(服部)

我が国で開発された間質性肺炎のマーカーであるKrebs von den Lungen-6 (KL-6)は未だ海外では日常臨床では使用されていない。本研究では、欧米人においても血清KL-6値が間質性肺炎の診断に有用であることを明らかにし、同時に、日本人と欧米人における血清KL-6値の違い、血清KL-6値とrs4072037 genotypeの関連性についても検討した。

(太田)

日本人における薬剤性肺障害に遺伝学的要因が影響しているかを検討する。

(花岡)

より前向きな診断方法を模索するために、臨床例を蓄積し、新たに薬剤性肺障害と診断した症例の臨床像を分析した。

## B. 研究方法

(巽)

2010年4月から2012年12月までに千葉大学医学部附属病院における薬剤性肺障害23症例の臨床経過、胸部HRCT 画像、治療反応性について検討を行った。

(弦間)

分子標的治療薬による薬剤性肺障害の発現状況(発現率と死亡率)について、各製薬企業が公表した製造販売後調査成績(主に全例調査成績)に基づいて検討した。肺がんの領域では、分子標的治療薬以外の広く使用される抗がん薬のうち全例調査が実施されていないものとしてゲムシタビン、アムルピシンを選び投与全症例を全例調査に準じ調査し、施設単位での薬剤性肺障害の発現状況について、分子標的治療薬との異同を検討した。

(徳田)

社会保険中央総合病院で、薬剤性肺障害と診断した症例について臨床像を検討し、同意が得られた患者について、血液サンプルを採取した。薬剤性肺障害の診断は「日本呼吸器学会(編)薬剤性肺障害の診断, 治療の手引(2012.5)」に則った。

(斎藤)

薬剤性肺障害の内、間質性肺疾患が疑われる発症数をPMDAのホームページ上で公開されている医薬品毎の集計値において、2012年度の集計数が5件以上かつ2011年度に10件以上(2011年度に未販売のものを除く)の医薬品を選定し、当該医薬品に関して、2004年度以降の集計値を

収集した。

(服部)

2007年2月から2011年3月までに広島大学病院ならびにドイツRuhrland-klinik, University Hospitalで間質性肺炎と診断された267症例(日本人115症例、ドイツ人152症例)を対象とした。血清KL-6値をECLIA法で測定した。全血から抽出したゲノムDNAを用いてRT-PCR法によりrs4072037 genotypeを同定した。間質性肺炎症例と健常人を鑑別するカットオフ値をROC曲線から設定した。

(太田)

薬剤性肺障害群55例と同一薬剤使用ながら非発症群35例を対象とした。血液から自動DNA抽出器(Quick Gene, FUJIFILM Co.)を用いてDNAを得た。

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

(花岡)

信州大学医学部附属病院で薬剤性肺障害と診断された9例の臨床像を解析した。

## C. 研究結果

(巽)

薬剤性肺障害を生じた薬剤の内訳は、抗癌剤・16例(単剤投与14例、併用投与2例)で、ドセタキセル4例、ペメトレキセート3例、エベロリムス(mTOR阻害剤)2例、テムシロリムス(mTOR阻害剤)2例、パクリタキセル1例、TS-1 1例、エルロチニブ1例であった。その他は、インフリキシマブ2例、メチルプレドニゾロン1例、ブイフェンド1例、アログリプチン(DPP-4阻害剤)1例、半夏瀉心湯1例であった。

胸部HRCTでは、大部分の症例が両側非区域性にスリガラス陰影が認められた。HRCTによるパ



ターン分類では、non-specific interstitial pneumonia (NSIP) パターンが14例(60.9%)と最も多く、hypersensitivity pneumonia (HP) パターン3例(13.0%)、diffuse alveolar damage (DAD) パターン3例(13.0%)、organizing pneumonia (OP) パターン2例(8.7%)であった。

また、ペメトレキセートによる1症例は両側広範囲に肺胞出血を呈した。OPパターンを呈したのは、ペメトレキセートとベバシズマブ併用例と、レフルノミドとエタネルセプト併用例であった。テムシロリムスの2症例のうち1例とドセタキセル単剤による3症例中1例、ポリコナゾール症例は、両側広範囲にスリガラス陰影に牽引性気管支拡張症の構造改変所見が強くDADパターンと考えられた。大部分の症例が原因薬剤の中止やステロイドパルス療法の併用によって改善が認められ、ステロイドの反応性は良好であったが、DADパターンを呈したテムシロリムスの1症例とドセタキセルの1症例においては、人工呼吸器の使用、ステロイドパルスなどの加療が行われるも無効で死亡した。

### (弦間)

#### 1) 分子標的治療薬

ゲフィチニブ以降の分子標的治療薬は、ほとんどの薬剤に全例調査が実施され薬剤性肺障害発現状況に関するデータが公表されつつある。その発現率および予後を調査し、発現率と発症後の死亡率を視覚的にとらえると下図のとおりとなる(Saito Y and Gemma A. Int J Clin Oncol. 2012 ;17(6):534-41より引用改変)。

急性肺障害・間質性肺炎で問題となったゲフィチニブやエルロチニブでは、いずれも発現率が5%程度、発症後1/3が死亡に至っている。また、発売前に個人輸入で使用していた

際に肺障害が高率に発現し(4/13例<Miyakoshi S, et al. Blood 2006;107(9):3492-4. >、7/46例<Gotoh A, et al. Int J Hematol 2006; 84(5):406-12. >)、死亡例も発生した(各々2/4例、3/7例) ボルテゾミブでは、市販後の全例調査では、発現率3.77%、発症後の死亡率6.5%で高くなかった。その他、発現率が比較的低い(1%前後あるいは1%未満)のは、ソラフェニブ、セツキシマブ、パニツムマブ、ベバシズマブ、スニチニブ、ニロチニブおよびラパチニブなどがあるが、それらの肺障害による死亡率は約10%から50%までと幅広い分布であった。

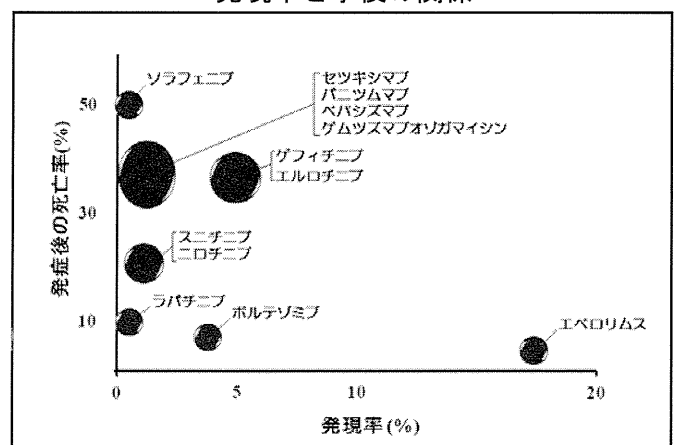
一方、mTOR阻害薬であるエベロリムスでは間質性肺炎が著しく高い発現率を示しているが、他の薬剤と比較して発症後の死亡率は低く予後は比較的良好である。

以上のように、多数の分子標的治療薬が臨床で使用されるようになってきているが、薬剤ごとに肺障害の発現率、肺障害発症後の予後は異なることがわかった。

#### 2) ゲムシタビンおよびアムルビシン

ゲフィチニブ以前の抗がん薬については、全例調査などの使用実態下における正確性の高い安全性成績は少ないため、今年度は肺がん治療薬であるゲムシタビンとアムルビシンについて

分子標的治療薬による肺障害の  
発現率と予後の関係



調査した。

#### ① ゲムシタビン

1999年から2010年までに当科でゲムシタビンを投与した非小細胞肺癌172例を対象にカルテ調査を行った。化学療法のレジメンは、ゲムシタビン単独療法が30例、他の抗癌剤との併用療法が142例であった。172例中、肺障害は5例(2.9%)に発現しており、ゲムシタビン単独群では30例中2例、併用群は142例中3例であった。肺障害の転帰は、4例が軽快、1例が死亡であった。肺障害発現例は、間質性肺疾患の合併はなく、胸部放射線照射の既往もなかった。肺障害の発症例と非発症例とで、背景因子の比較検討を行ったが、肺障害の明らかな危険因子の特定はできなかった。

#### ② アムルビシン

2002年から2011年までに当科でアムルビシンを投与した肺癌症例68例を対象にカルテ調査を行った。68例中小細胞肺癌が56例、非小細胞肺癌が12例であり、アムルビシン単独療法が49例、他の抗癌剤との併用療法が19例であった。68例中、肺障害は4例(5.8%)に発現しており、転帰は4例とも軽快であった。肺障害発症例と非発症例とで背景因子を比較検討したが、喫煙量(pack-years)が発症例で高い傾向(各々 $97.9 \pm 53.2$ 、 $54.4 \pm 28.6$ 、 $p=0.095$ )を示したが、年齢、性別、喫煙歴の有無、PS、前治療歴の有無、放射線照射歴の有無、肺気腫・間質性肺疾患合併の有無などで統計学的な有意差は認めなかった。発症例4例とも肺気腫を合併していたが、間質性肺疾患の合併はなかった。

#### (徳田)

平成24年4月から平成25年1月現在で、薬剤性肺障害の診断基準を充たす症例につき、患者に説明を行い、同意の得られた6名について、

血液サンプル及び詳細な個人票を作成し、信州大学第一内科に送付した。

その内訳は、メトトレキサート(リウマトレックス®)2例、エタネルセプト(エンブレル®)1例、メサラジン1例、バルサルタン1例、セファゾリン1例であった。現在信州大学第一内科にて解析が進行中である。

#### (齋藤)

##### (1) PMDA公表資料の解析

自発報告の集計結果(2012年度の集計数が5件以上かつ2011年度に10件以上(2011年度に未販売のものを除く))であった29品目を表1(齋藤の分担報告書を参照)に示す。薬効別では上位29品目中、20品目を抗悪性腫瘍薬が占めている。また別の特徴として、バニツブマブ等の抗体医薬品が6例、ゲフィチニブ等の低分子分子標的薬が5例と、近年の承認数・使用数の増加に伴い、上位を占めるようになってきた。

2004年度に285件報告されたゲフィチニブはそれ以降減少傾向にあり、エルロチニブも最近では減少傾向にある。一方で、mTOR阻害薬(エベロリムスおよびテムシロリムス)による報告件数が増えている。メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン、テガフル・ギメラシル・オテラシルカリウム、オキサリプラチン等による報告件数は、ほぼ横ばいである。漢方製剤では、防風通聖散の報告が多かった。

一方、当所での資試料集積のため製薬企業より報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬で、上位11位まで(7件以上)は、ゲフィチニブ、イマチニブ、アダリムマブ、ゲムシタビン、ソラフェニブ、アミオダロン、パクリタキセル、ベバシズマブ、テガフル・ギメラシル・オテラシル、フルオロウラシル、エベロリムスであ

り、ソラフェニブ以外は、表1中に含まれており、ほぼ同様の傾向であると考えられた。

## (2) 遺伝子多型測定結果の解析

解析した間質性肺疾患患者18例が使用した被疑薬について表2(齋藤の分担報告書を参照)に示した。また図1(齋藤の分担報告書を参照)に解析した1番染色体上の各SNPに対するP値の $-\log_{10}$ の値についてプロットを示した。図1の高い位置にある(p値の低い)SNPsほど間質性肺疾患発症との関連が強いことをあらわしている。BF補正後も有意となるSNPsが21種見出され、このうち免疫関連の遺伝子上に位置するSNPsが3種(遺伝子は、インターロイキン22受容体 $\alpha 1$ (IL22RA1)、CD2、CD53)、遺伝子の直前に位置するSNPsが2種(同、Complement factor H-related4 (CFHR4)、CD1D)であった。

### (服部)

#### 1) 患者背景

Table 1(服部の分担報告書を参照)に示すように、間質性肺炎症例ならび健常人において、日本人とドイツ人の間において年齢、性別、喫煙歴、呼吸機能検査などの患者背景には差を認めなかった。

#### 2) 間質性肺炎におけるKL-6値の有用性

まず、血清KL-6値の有用性を検討した。Figure 1a(服部の分担報告書を参照)に示すように、血清KL-6値は、健常人と比較して、間質性肺炎の症例においては、ドイツ人においても日本人と同様に有意差を持って高値を認めた。

次に間質性肺炎の血清KL-6値の日本人と欧米人の間における人種的な違いについて検討を行った。健常人における検討では、血清KL-6値は、日本人と比較してドイツ人で有意に高値を示したが、間質性肺炎症例における検討では人種的な違いを認めなかった。

#### 3) 血清KL-6値のカットオフ値の人種による違い

血清KL-6値が、間質性肺炎症例と健常人を鑑別する能力を評価するために、ROC曲線を用いた検討を、ドイツ人と日本人に分けて検討をした。Figure 1b(服部の分担報告書を参照)に示すように、ドイツ人における検討では、ROC曲線下面積(area under the ROC curve; AUC)は0.967( $p < 0.001$ )であった。Figure 1c(服部の分担報告書を参照)に示すように、日本人における検討では、KL-6のAUCは0.987( $p < 0.001$ )であった。

以上より、血清KL-6値はドイツ人においても日本人と同様に極めて有用であることが明らかになった。

次に、間質性肺炎症例と健常人を鑑別する感度・特異度が最も良くなるカットオフ値を人種ごとに設定した。KL-6のカットオフ値はドイツ人 659 U/ml、日本人では461 U/mlであった(Table 2)。

#### 4) 血清KL-6値のカットオフ値のrs4072037 genotypeによる違い

血清KL-6値とrs4072037 genotypeの違いとの関連性を明らかにするために、rs4072037 A/A, A/G, G/G genotype別の血清KL-6値を検討した。Figure 2a(服部の分担報告書を参照)に示すように、血清KL-6値は、健常人と比較して間質性肺炎症例と健常人を鑑別するKL-6のAUC値は、それぞれ0.991( $p < 0.001$ )、0.990( $p < 0.001$ )、1.000( $p < 0.001$ )であった。

次に、間質性肺炎症例と健常人を鑑別する感度・特異度が最も良くなるカットオフ値をrs4072037 genotypeごとに設定した。KL-6のカットオフ値はrs4072037 A/A genotypeでは397 U/ml、A/G genotypeでは461 U/ml、G/G genotypeでは503 U/mlであった(Table 2、服部の分担報告書

を参照)。

#### 5) 線形回帰による多変量解析

様々な臨床的因子の血清KL-6値に与える影響について、線形回帰による多変量解析を行った。単変量解析では、年齢 (regression coefficient (B) = 35.413, standard error (SE) = 4.090; P<0.001)、ドイツ人であること (B = 730.926, SE = 125.844, P < 0.001)、rs4072037 G/G genotype (B = 333.670, SE = 93.596, P < 0.001)、間質性肺炎の存在 (B = 1489.534, SE = 104.439, P < 0.001) が血清KL-6値と有意な相関を認めた (Table 3、服部の分担報告書を参照)。多変量解析では、rs4072037 G/G genotype (B = 213.973, SE = 81.802, P = 0.009) と間質性肺炎の存在 (B = 1533.652, SE = 159.022, P < 0.001) のみが独立した血清KL-6高値に影響を及ぼす因子であることが明らかになった。

#### (太田)

薬剤性肺障害発症群と非発症群におけるHLAアレル頻度および両群における $\chi^2$  testによる相関解析結果を表1 (太田の分担報告書を参照) に示した。薬剤性肺障害発症群と非発症群において、アレル数が5以上で遺伝子頻度が2倍以上の相違を示したのは、

HLA-B\* 54:01 (発症群: 6.36%, 非発症群: 12.86%)

と

HLA-DRB1\*08:03 (発症群: 6.36%, 非発症群: 15.71%)

であった。

また、アレル陽性者頻度で比較するとDRB1\*08:03 (発症群: 12.7%, 非発症群: 28.6%) のみに相違が見られた。しかし、アレル頻度、アレル陽性者頻度について、両群間では統計学的有意差 (p<0.05) を示すアレルは存在しなかった。

#### ② 健常人との比較

健常人201人 (文献1) と、発症群および非発症群間におけるアレル陽性者頻度について比べ、相関解析を行った。健常者と比較し、アレル陽性率で統計学的有意差 (p<0.05) を示したのは、発症群において

HLA-DRB1\*04:05 (OR: 2.10, p=0.022),

-DQB1\*04:01 (OR: 2.17, p=0.018),

-C\*01:02 (OR: 1.86, p=0.049)

であった (表2、太田の分担報告書を参照)。また、非発症群においては

HLA

- A\*24:02 (OR: 2.51, p=0.012),

- C\*01:02 (OR: 2.10, p=0.047),

- C\*12:02 (OR: 2.59, p=0.039),

- DRB1\*15:02 (OR: 0.31, p=0.029),

- DQB1\*06:01 (OR: 2.10, p=0.047),

- DQB1\*06:02 (OR: 0.22, p=0.012)

であった (表2、太田の分担報告書を参照)。

、抗てんかん薬カルバマゼピン、高尿酸血症治療薬アロプリノール、AIDS治療薬アバカビルなど特定の薬剤で誘導される薬剤副作用 (ADRs: adverse drug reactions) が疾患の疾患において、HLAが相関すると報告されている (表3、太田の分担報告書を参照)。

#### (花岡)

今回新たに診断された9例の薬剤性肺障害は男性7例、女性2例で、平均年齢は65.8歳であった。自覚症状は、発熱あるいは咳嗽で、2例は無症状であった。原因薬剤はエベロリムスが4例、柴胡加竜骨牡蛎湯、ドセタキセル、プレオマイシン、エトドラクのジェネリック (オスペイン®)、アムルビシンがそれぞれ1例であった。薬剤の平均投与期間は54.0日 (21日~120日) で、用量依存性は認めなかった。4例で血中のKL-6が高値であったが、平均値は399.2

U/mLと正常範囲であった。胸部HRCTではすべての症例で両肺野のすりガラス陰影や網状影を認めた。5例に気管支肺胞洗浄(BAL)検査が施行されたが、細胞分画はリンパ球増多、好酸球増多など多彩であった。薬剤リンパ球刺激試験(DLST)は、施行した4例中1例のみ陽性であった。DLST陰性や未実施の残り8例は、他疾患を除外することにより臨床的に診断された。治療として4例に副腎皮質ステロイド薬が使用され、5例は被疑薬の中止のみであった。人工呼吸管理を要した症例はなかった。すべての症例で肺障害は軽快した。

## D. 考 察

### (異)

薬剤性肺障害の原因薬剤としては抗癌剤によるものが大部分であった。基礎疾患に間質性肺炎やCOPDを合併している症例が散見され、放射線照射や他の抗癌剤による加療後の2ndラインや3rdラインに薬剤性肺炎が生じている症例が大部分であった。両側広範囲にDAD patternを呈した2症例の死亡例以外は、治療反応性が良好であった。

### (弦間)

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎で問題となったことを契機に、分子標的治療薬による肺障害がクローズアップされて以来10年が経過した。この間に新規の分子標的治療薬は20品目程度上市され、肺障害の副作用は重点的に注意喚起されている。

今回、分子標的治療薬の肺障害の発現状況を調査するにあたり、医薬品の安全性監視の一環として近年積極的に行われている市販後の全例調査方式による使用成績調査結果に基づいて検討をおこなった。市販後の全例調査データを用

いた理由は、①臨床試験データでは、被験者数が少ないことおよび厳重な選択基準に拘束されていることから、使用実態下の成績を必ずしも予測しえないこと、②全例調査であれば、一般的な使用成績調査と異なり、選択バイアスを小さくできることから、使用実態下の状況をより正確に反映したデータと考えられるためである。検討した結果、がん化学療法における分子標的治療薬の肺障害が、薬剤ごとで発現率と予後の関係が異なることが把握できた。

なかでもmTOR阻害薬の肺障害のプロファイルは特異である。mTOR阻害薬の肺障害は予後良好ではあるものの、発現率が高い結果として、治療の中断あるいは治療方法の変更を余儀なくされるといった問題も併せ持っている。このことは、がん治療上の重大な問題であるため、mTOR阻害薬の肺障害については、病態も含めて今後さらなる検討が必要と考えられる。

その他、肺がん領域において高頻度に使用される抗がん薬のなかで、市販後に全例調査が行われておらず、かつ使用実態下での肺障害に関する報告が少ない抗がん薬として、ゲムシタビンとアムルビシンを選択し、我々の施設単位での全投与症例を対象に、肺障害の発現状況について検討した。

ゲムシタビンについては、過去に報告されている施設単位で算出された肺障害の発現に関するデータによれば、118例中9例(7.6%) (内訳は肺がん62例中5例および膵がん56例中4例)の発現が見られ、死亡例は見られていない。背景因子としては、間質性肺疾患の既往および胸部放射線照射の既往が発現に関連する危険因子とされている(Umemura S, et al. J Cancer Res Clin Oncol 2011;137 (10):1469-1475.)。我々の施設のデータの方が、肺障害の発現率は低い傾向にあり、施設間差が見られた。

アムルピシンについては、過去に報告されている施設単位で算出された肺障害の発現に関するデータによれば、100例中7例(7%)の発現率であり、発症した7例中3例が死亡に至ったとされ、危険因子としては肺線維症の合併が特定されている(Yoh K, et al. J Thorac Oncol. 2010; 5(9): 1435-1438.)。我々の施設におけるデータとの比較では、発現率は同様であるが、我々の施設では間質性肺疾患の合併例からは肺障害の発現はなく、また肺障害発症後も全例が軽快している点が異なった。

以上、市販後の全例調査に比較すれば規模の小さなデータであるが、調査する施設によって結果は異なり、施設間差が見られることがわかった。使用実態下での発現状況については、全例調査あるいは施設単位またはいくつかの施設で共同の全投与例を対象とした調査結果を出していくことが、肺障害のエビデンス構築に必要と考えられた。

(徳田)

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

(斎藤)

#### (1) PMDA公表資料の解析

薬事法に基づくPMDAへの報告数が直近で多い医薬品品目を、ホームページでの公開試料から集計した。抗体医薬品や低分子分子標的薬等が約40%を占めており、新たな被疑薬となっていることが明らかとなった。一方で、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等を被疑薬とする報告も依然として多く、分子標的薬に加えて、これら薬物治療の基本となる医薬品に関しても、発症の予測・予防等の対策を行うべきであると考えられた。また販売当初、問題となったゲフィチニブを被疑薬

とする報告は、ドセタキセルやゲムシタビン等の他の抗腫瘍薬と、近年は同程度となっており、緊急安全性情報や添付文書の改訂等の行政施策、および日本肺癌学会の「ゲフィチニブ使用に関するガイドライン」等が奏効していると考えられた。

一方、当所での資試料集積のため製薬企業より報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬は、上記薬事法に基づく報告数と、おおむね同様であった。

#### (2) 遺伝子多型測定結果の解析

多重検定の補正後も有意となった21 SNPsのうち、第1位、2位、10位、13位、17位はそれぞれCFHR4直近、CD2上、CD53上、IL22RA1上、CD1D直近にあり、いずれも免疫関連遺伝子であった。CFHR4は補体成分であるC3bおよびC3dと結合することが報告されており、C3bの不活性化においてH因子のコファクター活性を増強する事が報告されている。CD2は全ての末梢血T細胞表面、多くのNK細胞に発現しており、抗原提示細胞上に発現するLFA-3(CD58)抗原を認識する接着分子である。CD53は、細胞表面タンパクであり、T細胞、NK細胞において、CD2が発するシグナルの伝達に関与し、増殖調節に役割を果たすとの報告がある。IL22RA1は、IL22受容体の構成要素であり、呼吸器の上皮細胞に発現している。IL22と結合して炎症惹起と抑制の両作用を有する。CD1DはHLAクラスI様の分子であり、樹状細胞、単球、胸腺細胞で発現し、脂質抗原をT細胞に提示する。これら免疫関連分子と間質性肺疾患発症との因果関係については現時点では不明である。

本解析においては、約140万SNPsを対象にゲノムワイド関連解析を行ったが、解析結果の信頼性という点では、サンプル数は十分とは言えない。このことは、図1のプロットに顕著なピ



ークが認められなかったこと、および、QQ-plotの形状(data not shown)からも推定された。また、ケース群のサンプル数が十分でなかったことから、薬剤毎の解析を行う事ができなかつた。これらの点を克服すべく、今後、さらに検体を集積し、解析を進めていく必要がある。また、他の染色体についても、今後解析を進める予定である。

#### (服部)

本研究では、血清KL-6値が、日本人と同様にドイツ人においても間質性肺炎の診断に有用であることを明らかにした。間質性肺炎症例を健康人と鑑別するのに感度・特異度が最も良いKL-6のカットオフ値は日本人と比較してドイツ人では高く設定する必要があることが示唆された。さらに、MUC1 rs4072037 genotypeの分布が日本人とドイツ人で大きく異なつた。線形回帰による多変量解析では、rs4072037 genotypeと間質性肺炎の存在が独立した血清KL-6高値に影響を及ぼす因子であることが明らかになつた。

本研究では、rs4072037 genotypeと血清KL-6値の関係について検討を行ったが、今までの報告と同様に血清KL-6値はGG genotypeで最も高値、AA genotypeで最も低値を認め、AG genotypeでその中間であつた。また、G/G genotypeはドイツ人で多く、A/A genotypeは日本人で多かつたが、rs4072037 genotypeの分布はHapMap dataの分布とほぼ同じであつた。また、rs4072037 genotypeと間質性肺炎の疾患感受性の間には相関は認めなかつた。

人種ごとに描いたROC曲線のAUC値はrs4072037 genotypeごとのAUC値はよりも高値であつた。また、多変量解析の結果ではrs4072037 G/G genotypeと間質性肺炎の存在が独立して血

清KL-6値に影響を与えていることが示された。以上より、遺伝子型ごとに分けることで血清KL-6の間質性肺炎の診断能がより高まる可能性が示唆された。しかし、日常診療の場では、rs4072037 genotypeを評価することは時間、労力、コストなどより考えて現実的ではない。現実的には、欧米人では日本人と異なるカットオフ値の設定を行う必要があると思われる。

#### (太田)

今回の解析結果では、薬剤性肺障害発症患者群ではHLAクラスII遺伝子であるHLA-DRB1\*04:05とHLA-DQB1\*04:01が健康者に比較して、統計学的有意に増加していたことより、この遺伝子が肺障害発症に関して機能的な役割をしていることが示唆された。更に、分子標的薬ゲフィチニブ、新規抗リウマチ薬レフルノミド、抗がん薬ブレオマイシン、ボルテゾミブ等の薬剤投与をしても疾患発症を示さなかつた患者群では、HLA-DRB1\*15:01とHLA-DQB1\*06:02のアリル保有率が有意に減少していた。しかし、肺障害発症群と非発症群間においては、HLAのアリル頻度、アリル保有率に有意な相違は無かつた。

今後これらのHLA遺伝子が疾患発症、非発症に機能的に関与しているか、更に検体数を増やした解析が必要である。

#### (花岡)

今回の検討から得られた薬剤性肺障害の臨床像を以下に列挙する。

- 1) 原因となる薬剤の投与中に、発熱あるいは咳嗽で発症した。
- 2) 薬剤の投与期間や用量には依存しなかつた。
- 3) 血液中のKL-6は半数以上で正常範囲であつた。
- 4) 高分解能CTで両肺にすりガラス陰影を認め

た。

- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTは4例中1例に陽性であった(陽性率25%)。
- 7) 被疑薬の中止や副腎皮質ステロイド薬の投与により改善を認めた。
- 8) エベロリムスによる肺障害が増加した。  
すなわち、薬剤性肺障害の確定診断は必ずしも容易ではなく、基礎疾患の肺病変の悪化や感染症などと十分に鑑別することが必要である。

過敏性反応による薬剤性肺障害の診断として、

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

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

平成23年度厚生労働科学研究費補助金、医薬品・医療機器等レギュラトリーサイエンス総合研究事業「薬剤性肺障害における遺伝子マーカーに関する遺伝子学的検討等に係る研究」において、信州大学の太田正穂らは全ゲノム網羅的な相関解析の結果、薬剤性肺障害発症に有意差( $p < 0.0001$ )を示した遺伝子を幾つか見出している(HIVEP3 1p34.2、NME 1q24.2、IL17RD 3p14.3、ATP11B 3q26.33、SCRC3 10q25.1、PAAF1 11q13.4、CAND1 12q14.3、COL4A2 13q3.4、SLC39A11 17q25.1、CABLES1 18q11.2)。特に、1番染色体上に存在するHIVEP3とNME7遺伝子領域の複数の単塩基多型において、強い相関が得られた( $p < 0.0001$ )。薬剤性肺障害において、このような遺伝子解析が進めば、発症予備軍のスクリーニングに大きな威力を発揮する。さらに、発症機序を踏まえた遺伝子解析の成果は、本症の診断に極めて有用と思われる。DLSTに代わる診断ツールの構築に向け、症例の蓄積と遺伝子解析の継続が重要と考える。

## E. 結論

(巽)

慎重な臨床経過観察による薬剤性肺障害の早期発見は臨床的に重要であることが示唆された。

(弦間)

分子標的治療薬の肺障害は、薬剤によって発現率と予後が異なるため、市販後に集積された安全性情報を通じて、正確な発現状況を把握していくことが重要である。そのほかの抗がん薬に関しては、使用頻度の高い抗がん薬で、使用実態下での肺障害に関する正確な情報が少ないものであれば、施設単位あるいは複数の施設での全投与症例を調査し、データを出していくことが肺障害のエビデンス構築に重要であると考

えられる。

(徳田)

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

(斎藤)

#### (1) PMDA公表資料の解析

直近で薬事法に基づくPMDAへの報告数が多い医薬品品目を、公開試料から集計した。エベロリムス、テムシロリムス、エルロチニブ等の近年、承認された医薬品に加えて、メトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン、ゲムシタビン等の従来から用いられている医薬品の報告数も多かった。

#### (2) 遺伝子多型測定結果の解析

ゲノム網羅的多型解析結果(約140万SNPs)を用いて、間質性肺疾患発症と関連するSNPsの解析を行った。一番染色体上でBF補正後も有意な21 SNPsを見出し、このうち5 SNPsは免疫関連遺伝子上或いは近傍に存在した。より信頼性の高い結果を得るためには、さらに患者試料の集積が必要であると考えられた。

(服部)

血清KL-6値はドイツ人においても日本人と同様に、間質性肺炎の診断に有用であることを明らかにした。ドイツ人と日本人におけるrs4072037 genotypeの分布の違いにより、血清KL-6値は日本人とドイツ人で異なるカットオフ値を設定する必要がある可能性が示唆された。欧米人における血清KL-6値を設定するためには、さらに多数症例での前向きな共同研究を行う必要があると考えられた。

(太田)

疾患群における薬剤肺障害発症に影響する顕

著なHLAアリルは認められなかったが、ADRにはクラスII遺伝子(DRB1\*04:05, DQB1\*04:01)が疾患感受性を示した。今後更に検出力をあげるために、更なる検体数の検査が必要である。

(花岡)

薬剤性肺障害の臨床像は多様性に富んでいる。明確な診断基準はなく、現状では除外診断に頼らざるを得ない。本症の遺伝子解析が進めば、遺伝情報に基づいた診断方法と治療戦略の構築が期待される。さらに症例数を増やし、臨床データの分析と疾患感受性遺伝子の解析を行う必要がある。また、今回エベロリムスによる肺障害が増加しており、同薬により薬剤性肺障害が高頻度に発症する事実を裏付ける格好となった。

## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

該当年度(平成24年度)における薬剤性肺障害に関する業績を列挙する。

#### 1) 久保 恵嗣

久保恵嗣：【医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート-】 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 急性肺損傷/急性呼吸窮(促)迫症候群. 日本臨床 70: 526-9、2012.

久保恵嗣：【医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安全使用アップデート-】 副作用各論 重大な副作用 呼吸器 薬剤性肺水腫. 日本臨床 70: 538-42、2012.

2) 巽 浩一郎

Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tatsumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4):929-934, 2012.

Li Q, Kawamura K, Yamanaka M, Okamoto S, Yang S, Yamauchi S, Fukamachi T, Kobayashi H, Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. Upregulated p53 expression activates apoptotic pathways in wild-type p53-bearing mesothelioma and enhances cytotoxicity of cisplatin and pemetrexed. *Cancer Gene Ther* 19 (3): 218- 228, 2012.

Sakao S, Tanabe N, Kasahara Y, Tatsumi K. Survival of Japanese patients with pulmonary arterial hypertension after the introduction of endothelin receptor antagonists and/or phosphodiesterase type-5 inhibitors. *Intern Med* 51:2721 -2726, 2012.

Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M. Expression of a murine homolog of apoptosis-inducing human IL-24/MDA-7 in murine tumors fails to induce apoptosis or produce anti-tumor effects. *Cell Immunol* 275:90-97, 2012.

Ashinuma H, Takiguchi Y, Kitazono S, Kitazono-Saitoh M, Kitamura A, Chiba T, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I,

Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Antiproliferative action of metformin in human lung cancer cell lines. *Oncol Rep* 28:8-14, 2012.

Yamanaka M, Tada Y, Kawamura K, Li Q, Okamoto S, Chai K, Yokoi S, Liang M, Fukamachi T, Kobayashi H, Yamaguchi N, Kitamura A, Shimada H, Hiroshima K, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tagawa M. E1B-55 Kda-Defective Adenoviruses Activate p53 in Mesothelioma and Enhance Cytotoxicity of Anticancer Agents. *J Thorac Oncol* 7(12):1850- 1857, 2012.

Maruoka M, Sakao S, Kantake M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Takiguchi Y, Masuda M, Yoshino I, Voelkel NF, Tatsumi K. Characterization of myofibroblasts in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 159: 119-127, 2012.

Kitazono-Saitoh M, Takiguchi Y, Kitazono S, Ashinuma H, Kitamura A, Tada Y, Kurosu K, Sakaida E, Sekine I, Tanabe N, Tagawa M, Tatsumi K. Interaction and cross-resistance of cisplatin and pemetrexed in malignant pleural mesothelioma cell lines. *Oncol Rep* 28:33-40, 2012.

Okamoto S, Kawamura K, Li Q, Yamanaka M, Yang S, Fukamachi T, Tada Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces antitumor effects on mesothelioma through apoptosis and S-Phase arrest in p53-independent and ras prenylation-independent manners. *J*

Thorac Oncol 7(5):873-882, 2012.

Ishizaki S, Kasuya Y, Kuroda F, Tanaka K, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Matsunaga H, Iwamura C, Nakayama T, Tatsumi K. Role of CD69 in acute lung injury. Life Sci 90:657-665, 2012.

Jujo T, Sakao S, Kantake M, Maruoka M, Tanabe N, Kasahara Y, Kurosu K, Masuda M, Harigaya K, Tatsumi K. Characterization of sarcoma-like cells derived from endarterectomized tissues from patients with CTEPH and establishment of a mouse model of pulmonary artery intimal sarcoma. Int J Oncol 41:701-711, 2012.

Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudob S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse pan-bronchiolitis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases. 29: 16-25, 2012.

Shigeta A, Tada Y, Wang JY, Ishizaki S, Tsuyusaki J, Yamauchi K, Kasahara Y, Iesato K, Tanabe N, Takiguchi Y, Sakamoto A, Tokuhisa T, Shibuya K, Hiroshima K, West J, Tatsumi K. CD40 amplifies Fas-mediated apoptosis: a mechanism contributing to emphysema. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol 303(2):L141-151, 2012.

Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T. Immunogenic-

ity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. Clin Vaccine Immunol Epub Aug 1, 2012.

Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computerd tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. Chest Epub Oct 22, 2012.

Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morpho- genetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. Pulmonary Circulation 2(2):201-213, 2012.

Ishida K, Masuda M, Tanabe N, Matsumiya G, Tatsumi K, Nakajima N. Long-term outcome after pulmonary endarterectomy for chronic thromboembolic pulmonary hypertension. J Thorac Cardiovasc Surg 144(2):321-326, 2012.

Sakairi Y, Saegusa F, Yoshida S, Takiguchi Y, Tatsumi K, Yoshino I. Evaluation of a learning system for endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration. Respir Invest 50(2):46-53, 2012.

Kawabata Y, Takemura T, Hebisawa A, Sugita

Y, Ogura T, Nagai S, Sakai F, Kanauchi T, Colby TV, Desquamative Interstitial Pneumonia Study Group (Tatsumi K, et al). Desquamative interstitial pneumonia may progress to lung fibrosis as characterized radiologically. *Respirology* 17: 1214-1221, 2012.

Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 4(5): 865-867, 2012.

Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. *Intern Med* 51:1947- 1948, 2012.

### 3) 弦間 昭彦

Saito Y, Gemma A. Current status of DILD in molecular targeted therapies. *Int J Clin Oncol*. 2012 ;17(6):534-41.

Saito Y, Kunugi S, Suzuki Y, Narita K, Miura Y, Minegishi Y, Kimura G, Kondo Y, Azuma A, Fukuda Y, Gemma A. Granuloma-forming Interstitial Pneumonia that Occurred One Year After the Start of Everolimus- Therapy. *Intern Med*. 2013 ;52(2)263-7.

齋藤 好信, 弦間 昭彦, 医薬品副作用学 (第2版)-薬剤の安全使用アップデート- 副作用概論 薬効群別副作用  
抗がん薬 肺障害 日本臨床(0047-1852)70巻増刊6 医薬品副作用学 159項-165項 2012

弦間 昭彦. 医薬品副作用学(第2版)-薬剤の安

全使用アップデート- 特論

癌分子標的治療薬の副作用 日本臨床 70巻増刊6 医薬品副作用学 751項-765項 2012.

齋藤 好信, 弦間 昭彦. 間質性肺炎と臨床検査抗癌剤による間質性肺炎 臨床検査第56巻9号 997項-1000項 2012.

齋藤 好信, 弦間 昭彦. 呼吸器内科に聞く!見逃せない病態と対処法 間質性肺炎(乳癌治療との関係から)

*Cancer Board 乳癌* 第5巻2号 166項-169項 2012.

齋藤 好信, 弦間 昭彦. 【分子標的薬の有害事象とその対策】分子標的薬による肺毒性とその対策 臨床外科 第67巻7号 897項-901項 2012.

齋藤 好信, 弦間 昭彦. 乳癌薬物療法における支持療法⑤ 間質性肺炎乳癌の臨床 第27巻6号 703項-707項 2012.

齋藤 好信, 弦間 昭彦. 分子標的治療薬の副作用マネジメントのコツ 呼吸器系副作用 泌尿器外科 第25巻11号 2099項-2104項 2012.

### 4) 徳田 均

Shunsuke Mori, Hitoshi Tokuda, Fumikazu Sakai, Takeshi Johkoh, Akio Mimori, Norihiro Nishimoto, Sadatomo Tasaka, Kazuhiro Hatta, Hidekazu Matsushima, Shunji Kaise, Atsushi Kaneko, higeiki Makino, Seiji Minota, Takashi Yamada, Shinobu Akagawa, Atsuyuki Kurashima and the NTM-BIORA (NTM infection in Biologic-treated RA patients) Study Investigators Radiological features and therapeutic responses of pulmo-