

総合研究報告

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

薬剤性肺障害に関する包括的研究

平成24～25年度 総合研究報告

研究代表者 久保 惠嗣
信州大学医学部 特任教授

研究要旨

本研究では近年増加傾向にある薬剤性肺障害を基礎的な観点および、臨床的な観点から幅広く包括的に研究した。

分担研究者の斎藤はPMDAへの報告数から薬剤性肺障害の原因薬剤を集計した。その結果、過去10年間ではゲフィチニブが原因薬剤として最も多く、次いでメトトレキサート、エルロチニブが多かった。

薬剤性肺障害患者の臨床的特徴は巽、弦間、徳田、花岡の各分担研究者により解析された。巽は自施設に入院した薬剤性肺障害症例44例を検討し、原因薬剤として抗がん剤が多いが多岐にわたること、リンパ球刺激試験は陽性率が低いこと、胸部CT所見は様々なびまん性肺疾患のパターンを呈することを報告した。弦間は分子標的治療薬による薬剤性肺障害の発現状況を製造後販売調査成績に基づいて行った。またゲムシタビン、アムルピシン、ペメトレキセドの薬剤性肺障害の実態について自施設の症例を対象に調査した。徳田は自施設で経験した4例の薬剤性肺障害の症例の臨床的背景を調査した。花岡は全国の医療機関より報告された薬剤性肺障害71例を検討し、薬剤投与から発症までの日数は3日から1,420日と幅広いこと、気管支肺胞洗浄液の細胞分画は多彩であることなど報告した。これらの報告よれば薬剤性肺障害の臨床背景は多彩であり、診断は除外診断となることが改めて強調されている。

したがって、薬剤性肺障害の診断のため、あるいは発症しやすい個体を選別するためのバイオマーカーの探索は非常に重要と思われる。分担研究者の服部は特発性間質性肺炎患者の血清Krebs von den Lungen-6およびSurfactant protein-Dには人種差があり、その違いはKrebs von den Lunen-6においてはMUC1遺伝子多型の、Sufactant protein DにおいてはSFTPD遺伝子多型の頻度の違いによるものである可能性を報告した。分担研究者の太田は薬剤性肺障害患者では健常人と比較し、HLA-DRB1*04:05、DQB1*04:01アレル頻度が有意に上昇していること、薬剤性肺障害発症にはHIVEP3遺伝子内の3つの単塩基多型(rs10493099、rs710235、rs2165303)および、NME遺伝子内の3つの単塩基多型(rs3820056、rs9633334、rs6688038)が正の相関を示すことを報告した。分担研究者の斎藤はゲノム網羅的解析で1番染色体において多重検定補正後も有意な21単塩基多型を見出し、このうち5塩基多型は免疫関連遺伝子上あるいは近傍に位置していた。

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 教授）

A. 研究目的

近年、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、治療—、などから幅広く包括的に研究する。

（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を行う。

（弦間）

抗がん薬、特に分子標的治療薬の使用実態下における薬剤性肺障害の発現状況について調査し、特徴を把握する。

（徳田）

薬剤性肺障害に共通の遺伝的背景を検討する。

（斎藤）

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する。さらに間質性肺疾患患者のゲノムDNAを収集し、ゲノム網羅的解析を行う。

（服部）

本研究の目的は、Krebs von den Lungen-6（KL-6）、Surfactant protein（SP）-A、SP-Dが欧米人においても間質性肺炎の診断に有用であるか否かを検討し、日本人と欧米人とでこれら血清マーカーの値に違いがあるか否か、さらに両人種間の遺伝学的な違いと血清マーカー値との関連について明らかにすることである。

（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）

現時点での薬剤性肺障害は除外診断である。臨床像を蓄積し、より前向きな診断方法を模索するために、新たに薬剤性肺障害と診断した症例の臨床像を分析する。

B. 研究方法

（巽）

2010年4月から2013年12月までに千葉大学医学部附属病院に入院した薬剤性肺障害例の臨床経過、胸部HRCT 画像、治療反応性について検討を行った。

（弦間）

1) 分子標的治療薬による薬剤性肺障害に着目し、薬剤ごとの発現状況（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。

- 2) 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、ペメトレキセドを選び、自施設における投与全症例を調査し、施設単位での薬剤性肺障害の発現状況について検討した。
- 3) 薬剤性肺障害の病態として、薬物の血管内皮細胞への直接的な影響が推測されており、ボルテゾミブによる肺障害ではcapillary leak syndrome様あるいは非心原性肺水腫パターンであることが報告されている。本研究では血管内皮細胞株 (HUVEC) を用いてCultrex® in vitro血管透過性アッセイキット (Trevigen, Inc.) により各種薬剤による血管透過性を測定した。薬剤はボルテゾミブのほか、プレオマイシン、テムシロリムス、クリゾチニブ、ゲフィチニブで検討した。

(徳田)

平成24年4月から平成26年3月までの間に、社会保険中央総合病院で、薬剤性肺障害と診断された患者のうち、同意が得られた患者について臨床像を検討し、血液サンプルを採取した。薬剤性肺障害の診断は「薬剤性肺障害の評価、治療についてのガイドライン（日本呼吸器学会、2006）」に則った。

(斎藤)

(1) PMDA公表資料の解析

薬剤性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。なお2013年度は4月1日から8月31日までの5か月間の集計値である。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

PMDAに報告された薬剤性間質性肺疾患症例に対して、国立衛研より各企業へ研究協力依頼

を行い、担当医および患者の同意が得られた場合、臨床経過を記したケースカードおよび血液より抽出したゲノムDNAを収集した。

(3) 遺伝子多型測定結果の解析

間質性肺疾患患者18例および健常人2,878例を対象にイルミナ社2.5Mアレイによるゲノム網羅的遺伝子多型 (SNP) 測定を行った結果を用いて、関連解析を行い、1番染色体に着目し検討を行った。

(服部)

広島大学病院およびドイツRuhrlandklinik, University Hospital Essenの国際共同研究において、ATS/ERSのガイドラインに従って特発性間質性肺炎 (Idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) と診断された249症例、薬剤性肺炎と診断された20例、ならびに健常対象者440例を対象とした。なお、白人もしくは日本人のみを対象とし、それ以外の人種のもの除外した。血清KL-6はelectrochemiluminescence immunoassay (ECLIA) 法、血清SP-AおよびSP-Dはenzyme-linked immunosorbent assay (ELISA) 法により測定し、末梢血から抽出したゲノムDNAを用いてMUC1およびSFTPD遺伝子中のSNPのタイピングを行った。

(太田)

解析に使用した症例は、薬剤による肺障害を発症した発症群と無症状の非発症群のヒトの血液を用いた。DNA抽出は自動DNA抽出器 (Quick Gene, FUJIFILM Co.) を用いて行なった。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。SNPタイピングはABI TaqMan SNP genotyping assay kitを用い、TaqMan Real Time PCR (7500 Real Time PCR System, ABI) で行った。

(花岡)

2012年1月から2013年12月までの間に、信州大学医学部附属病院において診療した症例および、製薬企業による医薬品副作用症例報告に報告された、全国の医療機関で診断された薬剤性肺障害71例をケースカードにより解析した。

C. 研究結果

(巽)

薬剤性肺障害を生じた患者は44例であった。原因被偽薬は抗癌剤関連が24例とであったが、一人の患者で被偽薬が数種類にわたることがあり、同定は困難を極めた。リンパ球刺激試験は15例中3例で陽性であり、その被偽薬はアドシルカ、ネシーナ、1例はPL顆粒と麦門冬湯の両薬剤で陽性であった。

胸部CTでは新たに生じたびまん性すりガラス影が多く、パターン分類では9例がhypersensitivity pneumoniaパターン、7例がorganizing pneumoniaパターン、2例がbronchitis/bronchilitisパターン、5例がdiffuse alveolar damageパターン、20例が既存肺病変にground glass opacityが出現したパターンであった。

42例は原因薬剤中止あるいはプレドニンの投与で改善したが、2例は人工呼吸器の使用などを行うも呼吸不全で死亡した。

(弦間)

1) 分子標的治療薬の肺障害

薬剤性肺障害の発現頻度は分子標的治療薬ごとに大きく異なり、mTOR阻害薬のエベロリムスが22.9%と突出して多かった。しかしエベロリムスの肺障害は予後の点では良好であった。一方ソラフェニブ、パニツマブ、セツキシマブなどによる肺障害は発現頻度は低い、予後は不良であった。またエルロチニブによる肺障害は、非小細胞肺癌と腺癌とで肺障害の予後が異なった。

2) 分子標的治療薬以外の抗がん薬

自施設で、肺癌を対象にゲムシタビン、アムルピシン、ペメトレキセドを投与された患者全例を対象に、肺障害の発現について調査した結果、ゲムシタビン、アムルピシン、ペメトレキセドの肺障害発現頻度は各々2.9% (5/172例)、5.8% (4/68例)、0.8% (1/125例)であった。アムルピシンでは喫煙量(pack-years)が肺障害発現例で高い傾向(各々 97.9 ± 53.2 、 54.4 ± 28.6 、 $p=0.095$)を示した。また、ペメトレキセドによる肺障害発症例では既存の間質性肺炎があった。ペメトレキセドを投与された125例中4例に既存の間質性肺炎が認められたが、肺障害を発現した症例は、化学療法前の経過中に間質性肺炎の進行を認めていたが、肺障害を発症しなかった他の3例では明らかな進行を認めなかった。

3) 病態に関する基礎的検討

血管内皮細胞株(HUVEC)を用いてCultrex® in vitro 血管透過性アッセイキット(Trevigen, Inc.)により、抗がん薬の影響について検討した。抗がん薬はボルテゾミブのほか、ブレオマイシン、テムシロリムス、ゲフィチニブ、クリゾチニブについても実験したが、ボルテゾミブでは有意に血管透過性亢進が認められた。

(徳田)

平成24年4月から平成26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4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2例、エタネルセプト1例、ベプリジル塩酸塩水和物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

自発報告の集計基準（2012年度の集計数が5件以上）であった上位30品目中、21品目を腫瘍用薬が占めている。2012年度の特徴として、ベバシズマブ等の抗体医薬品が7例、エルロチニブ等の低分子分子標的薬が4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。

また2004年度からの累計ではゲフィチニブ（1,051件）、メトトレキサート（768件）、エルロチニブ（666件）の順で報告が多かった。しかしゲフィチニブやエルロチニブの報告数はここ最近減少傾向である。一方メトトレキサートは報告数に著変なく、また最近5年間ではテムシロリムス、パニツマブ、クリゾチニブ、ダビガトラン、シタグリプチンリンが上位30品目に入るようになった。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

試料収集を開始した2011年9月27日から2013年12月31日までの約2年3ヶ月間について、当所での試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被偽薬で多い薬剤としてはゲフィチニブが突出しており、次いでアミオダロン、イマチニブの順となっている。このうちゲノムDNAおよび副作用情報等が収集されたものは、累計で81例となった。

(3) 遺伝子多型測定結果の解析

解析した1番染色体において多重検定補正後も有意となる単塩基多型（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 α 1（IL22RA1）、CD2、CD53）、遺伝子の直近に位置するSNPsが2種（同、Complement factor H-related4（CFHR4）、CD1D）であった。

(服部)

ドイツ人、日本人ともにIIPs患者の血清KL-6、SP-A、SP-D値は健常者に比べ有意に高値であった。血清KL-6値はドイツ人健常者において有意に日本人より高値であり、血清SP-D値

はドイツ人IIPs患者および健常者のいずれも日本人に比して有意に高値であった。一方で血清SP-A値には人種間での違いは認めなかった。多変量解析の結果、血清KL-6値はMUC1遺伝子多型rs4072037と有意に相関し、血清SP-D値はSFTPD遺伝子多型rs721917、rs1998374およびrs2243639と有意な相関を認めた。いずれの多変量解析においても、人種の違いと血清KL-6またはSP-D値との関連は有意ではなく、人種間でのこれらのバイオマーカーの値の違いは遺伝子多型頻度の違いに起因するものである可能性が示された。

(太田)

発症群と非発症群との比較ではHLAアレル頻度およびアレル陽性者頻度について、両群間に統計学的有意差を示すアレル認められなかった。

健常人201人との相関解析では、健常者に比べアレル陽性率で、発症群にHLA-DRB1*04:05、-DQB1*04:01、C*01:02が有意差を示した。また、非発症群においてはHLA-A*24:02、-C*01:02、-C*12:02、-DRB1*15:02、-DQB1*06:01、-DQB1*06:02が有意差を示した。

HIVEP3遺伝子内のSNPsの中で、5種類のSNPs（SNP1～SNP5）について相関解析を行ったところ、肺障害発症群に強い相関を示すSNPsが3種類確認された。NME7遺伝子内のSNPsの中で、4種類のSNPs（SNP1～SNP4）について相関解析を行ったところ、SNP3(rs10800418)以外の3つのSNPsはいずれも強い相関を示した。

(花岡)

71例のうち約半数の症例で発熱、咳嗽、呼吸困難のいずれか1つ以上を有していたが、無症状の症例も15例認められた。原因薬剤として多かった薬剤は抗悪性腫瘍薬（46例）、漢方薬（14例）であった。また分子標的薬に分類される薬剤が原因の症例は17例であった。薬剤の投与期間は3

日から1,410日で中央値は50日であった。血清KL-6の平均値は935.6 U/mLと増加していたが、正常範囲の症例も19例に認めた。胸部高分解能CTでは両側性のスリガラス影、浸潤影が多かったが(58例)、片側性の陰影を呈した症例も9例認めた。18例に気管支肺泡洗浄検査が施行されたが、細胞分画にはばらつきがあった。薬剤リンパ球刺激試験は25例に施行され、12例で陽性であった。治療としては69例で被偽薬が中止され、31例でパルス療法を含む副腎皮質ステロイドが使用された。予後は68例が治癒もしくは軽快であったが、2例の死亡例も認めた。

D. 考察

(異)

リンパ球刺激試験は薬剤自体がリンパ球の増殖を抑制する作用、あるいは逆に刺激する作用を有することにより、感度・特異度が薬剤により異なる。したがって本検査を施行する際には薬剤自体のリンパ球増殖への影響を考慮する必要がある。

胸部CTの解析では、基礎疾患として肺疾患を合併している症例が多くみられ、抗がん剤などの使用を誘因とし牽引性気管支拡張などを有するground glass opacityパターンを呈することが分かった。一方で健常肺でも薬剤性肺障害が発症し、そのパターンはびまん性すりガラス影であるものが大多数を占めた。

(弦間)

本研究では多くの分子標的治療薬について調査したが、特筆すべきはエベロリムスの肺障害とエルロチニブの肺障害が挙げられる。エベロリムスは約20%に肺障害を発現するが、致死性となることは少なく、軽症例が比較的多い。また無症状であればエベロリムスの継続投与が許容され、症状を有する肺障害でも中止後に肺障害が軽快すればエベロリムスを再投与する選択肢が残されている点は、従来の肺障害のマネジメントとは異なる。本薬剤は当初腎細胞がん

を適応症として承認されたが、その後さまざまな疾患の適応が追加されている。今後幅広く使用されるようになると、肺障害の症例が増加し、適切なマネジメントの啓発がより重要になると思われる。

エルロチニブはゲフィチニブと同じEGFRチロシンキナーゼ阻害薬であり、非小細胞肺癌患者における肺障害の発現状況はどちらも同様である。しかし、腺がんにおけるエルロチニブの肺障害は発現頻度こそ高いものの、致死的な肺障害は非小細胞肺癌と比較して少ない。なぜこのような差が生じるのかは不明であるが、非小細胞肺癌と腺がんとは投与量が異なること、肺がんでは喫煙率が高いことなどが関係しているのかもしれない。今後詳細な検討が必要である。

肺がんで使用される分子標的治療薬以外の抗がん薬のうち、ゲムシタビン、アムルピシン、ペメトレキセドについて、自施設内で全投与例について調査を行い、発現頻度、予後などを明らかにした。一施設での検討では症例数が限られ、発症危険因子の特定などに限界があるため、多施設での検討により正確かつ詳細な情報を得ることが望ましい。

薬剤性肺障害の予後や画像パターンは様々である。ボルテゾミブの肺障害では様々な画像パターンを示すなかで、一部に非心原性肺水腫様、capillary leak syndrome様のパターンが見られる。他の薬剤では稀な所見であり、ボルテゾミブに特徴的である。病態のメカニズムとして、ボルテゾミブ投与後離脱時のNF- κ B活性化によるTNF- α 、IL-6等のサイトカイン発現に伴う炎症の誘導やボルテゾミブまたは代謝物によるNF- κ Bや様々なシグナル伝達経路への影響による肺胞上皮傷害などが提唱されている(Dun X, et al. Hematol Oncol. 2010;28(1):49-52.)が、本研究における基礎実験と過去の報告(Tamura D, et al. Cancer Sci. 2010;101(6):1403-8.)とから、Dunらの提唱以外に直接的な血管透過性亢進作用も肺障害の病態に関与している可能

性が示唆された。

(徳田)

主任研究施設での解析結果を待ちたい。

(齋藤)

(1) PMDA公表資料の解析

PMDAホームページでの公開資料からの集計では、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。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ピ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」等の安全対策が奏効していると考えられた。一方で、メトトレキサート、ドセタキセル等を被疑薬とする報告は依然として多く、減少傾向は認められなかった。この結果は、添付文書の改訂等の従来からの事後対応型安全対策の限界を示唆している。今後は、ゲノム等のバイオマーカーを活用して発症リスクを有する患者を特定し、同効の別種医薬品を投与するなどの予測・予防型安全対策が必要になると考えられる。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬は、一部の例外を除き、上記薬事法に基づく報告数と、おおむね同様であった。一方で、ゲノムDNAを収集できた症例は、必ずしも報告数を反映した結果とはなっていない。多忙な医師の協力が得られるよう、CRCの雇用による同意取得の負担軽減等の対策を取る必要があると考えられる。

(3) 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。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、ケース群18、コントロール群2878に対して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、ケース群のサンプル数は十分とは言えない可能性がある。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った。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)

本研究の重要な点は、血清KL-6ならびにSP-Dの値がMUC1、SFTPDの各遺伝子上のSNPsによって異なることを2つの人種コホートを用いて明らかにした点である。rs4072037はMUC1遺伝子のtandem repeat (TR) 数と連鎖不平衡にあることが知られており、TR数はrs4072037のAアレルで小さく、Gアレルで大きいとされる。TR領域にはKL-6抗体の抗原とされるシアル化糖側鎖が多く存在することから、TR数の大きいMUC1分子は多くのKL-6抗原を有し、血清KL-6値も高値となることが推測される。一方でSP-D分子はN-terminal domain (NTD) 領域のジスルフィド結合によって多量体を形成することが知られており、その度合いによって血清SP-D値が異なる可能性が示唆されている。NTD領域に位置するrs721917の遺伝子型とSP-D分子の重合の程度が関連していることは過去に報告されているが、本研究結果により、collagen domainに位置するrs1998374およびrs2243639と血清SP-D値の関連も明らかになったことから、この領域もSP-D分子の重合に関与することで血清SP-D値に影響を及ぼす可能性が示唆された。

興味深いことに、多変量解析の結果、血清

KL-6、SP-Dのいずれについても、各遺伝子上のSNPsと血清マーカーの値が統計学的に独立して関連していることが明らかとなった。一方で人種の違いと血清KL-6、SP-D値との間には独立した関連は見られず、ドイツ人と日本人の間のこれら血清マーカー値の違いは、*MUC1*および*SFTPD*遺伝子の多型に起因するものである可能性が示された。

以上の結果から、血清KL-6、SP-DおよびSP-Aの間質性肺炎診断マーカーとしての有用性が欧米人においても示されたが、KL-6とSP-Dについては日本人と欧米人とで値が異なることから、間質性肺炎の診断のためのカットオフ値も欧米人では日本人と異なる値を設定する必要があると考える。本研究は対象者数に限りがあることから、今後欧米人における血清KL-6およびSP-Dの適切な診断カットオフ値設定のために、より大規模な前向き多施設共同研究の実施が望まれる。

(太田)

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が健常者に比較して、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と考えられる。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った患者群では、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った。

SNPsの解析では、今回症例数を増やした結果が、GWAS解析時より著しく強い相関を示したことから、この*NME7*遺伝子と薬剤性肺障害発症との因果関係について機能的解析を含めた、より詳細な解析が必要である。

(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) 原因となる薬剤投与後(約90%の症例が半年以内に)呼吸困難、咳嗽、発熱で発症する。
- 2) 原因薬物は多彩であったが、抗悪性腫瘍薬、漢方薬が高頻度であった。また分子標的薬も高頻度であった。
- 3) すべての症例で血清KL-6、SP-D、SP-Aのうちいずれかが増加していた。
- 4) 高分解能CTでは両側性にスリガラス影や浸潤影を認める例が多かった。
- 5) BALの細胞分画に一定の傾向はなかった。
- 6) DLSTは25例中12例で陽性であった。
- 7) 被偽薬の中止や、副腎皮質ステロイド投与により、ほとんどの症例が改善したが、2例(2.8%)の死亡例も認めた。

すなわち薬剤性肺障害の臨床像は多彩であり、確定診断は必ずしも容易ではない。基礎疾患である肺病変の悪化や、感染症などと十分に鑑別する必要がある。

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よく知られており、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25例のうち陽性は12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。

今回の検討からは抗悪性腫瘍薬など高頻度に薬剤性肺障害をきたす薬剤を投与されてから半年以内の経過で、胸部CTで両側性の陰影を呈し、血清学的にKL-6、SP-D、SP-Aのいずれかが増加している患者では、本症を積極的に鑑別する必要があることが示唆された。

治療として原因薬剤の中止はほとんどの症例で行われた。近年上市された分子標的薬エベロ

リムスは、投与された患者のうち約半数という非常に高頻度で薬剤性肺障害をきたす薬剤である。その一方、軽症例では投与継続、もしくは休薬後の再投与が可能とされており、従来の薬剤性肺障害の治療とは大きく異なる。今回の検討では抗悪性腫瘍薬が原因薬剤の過半数を占めており、その薬剤の投与の可否は患者の予後に大きな影響を与える。したがって今後は軽症薬剤性肺障害における原因薬剤の再投与の可能性も検討していく必要があると思われる。

E. 結論

(巽)

臨床経過観察において、胸部X線や胸部CT所見は重要で、これらによる早期発見は、治療反応性にも影響を与えるため重要であることが示唆される。

(弦間)

ゲフィチニブの急性肺障害・間質性肺炎の問題からはじまった薬剤性肺障害に対する警戒から、この10年余りの間に多くの分子標的治療薬が開発されると同時に、市販後の大規模な全例調査を通じて、薬剤性肺障害の実態が明らかにされてきた。mTOR阻害薬のように、肺障害の特性に応じたマネージメントも必要であり、今後も薬剤性肺障害の実態調査を継続する必要性があると考えられた。また、薬剤性肺障害の病態は十分に解明されておらず、重要な課題として残っている。臨床的特徴は病態解明の手がかりとしても重要と考えられる。

(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、公開資料から集計した。近年、承認された、エルロチニブ、エベロリム

ス、テムシロリムス等の分子標的薬や、ベバシズマブ、インフリキシマブ、トシリズマブ等の抗体医薬品が多いものの、依然としてメトトレキサート、ドセタキセル、アミオダロン等の従来から用いられている医薬品の報告数も多く、事後対応型から予測・予防型の製造販売後安全対策への転換が求められる。

(2) 遺伝子多型解析用ゲノムDNA試料の収集

発症予測バイオマーカーの同定を目的とした間質性肺疾患の資試料集積のため製薬企業より症例発生報告を受けた間質性肺疾患症例の被疑薬の種類は、ゲフィチニブ、アミオダロンの順であった。さらに同意が得られた患者よりゲノムDNA試料（累計で81例）を収集した。

(3) 遺伝子多型測定結果の解析

間質性肺疾患患者18例に対して健常人コントロール2,878例のゲノム網羅的多型解析結果（約140万SNPs）を用いて、発症と関連するSNPsの解析を行った。一番染色体上で多重検定補正後も有意な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、さらにケース群の集積が必要であると考えられた。

(服部)

血清KL-6、SP-DおよびSP-Aは日本人と同様ドイツ人でも間質性肺炎の診断に有用な血清マーカーであることが明らかとなった。ドイツ人と日本人の間で血清SP-A値には人種差を認めなかったが、血清KL-6およびSP-D値には人種差を認め、その違いはMUC1およびSFTPD遺伝子上のSNPsに起因するものである可能性が示唆された。欧米人におけるこれらの血清バイオマーカーの有用性の検証と適切なカットオフ値の設定のためには、さらに多数症例での前向きな国際共同研究を行う必要があると考えられた。

(太田)

NME7遺伝子について機能的解析を含めた、より詳細な解析が必要である。

(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。原因薬剤投与歴、血清学的検査所見、画像所見などより総合的に診断することが求められる。また治療についても、エベロリムスが原因の軽症例において原因薬剤継続も検討されるようになってきた。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および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。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 学会発表

平成24-25年度における薬剤性肺障害に関する包括的研究に関する業績を列挙する。

(久保)

久保恵嗣：薬剤性肺障害。山口 徹、北原光夫、福井次矢（総編集）：今日の治療指針 私はこう治療している。p. 310, 医学書院、東京, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：6. 呼吸器(3)急性肺損傷/急性呼吸窮(促)迫症候群。寺本民生（監修）：医師・薬剤師のための医薬品副作用ハンドブック, pp. 411-413, 日本臨床社, 大阪, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：特集 薬剤性肺障害の手引き 序～薬剤性肺障害の重要性～. アレルギー・免疫 20:341-346, 2013

久保恵嗣、花岡正幸：急性の経過を呈する薬剤性肺障害. 呼と循 61:325-334, 2013

Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, Kameda H, Kusumoto M, Genma A, Saijo Y, Sakai F, Sugi-

yama Y, Tastumi K, Dohi M, Tokuda H, Hashimoto S, Hattori N, Hanaoka M, Fukuda Y: Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest* 51: 260-277, 2013

(座談会)

久保恵嗣、弦間昭彦、酒井文和、徳田 均：薬剤性肺障害. 呼吸32(2) : 115-125, 2013

(異)

1. Tanabe N, Sugiura T, Jujo T, Sakao S, Kasahara Y, Kato H, Masuda M, Tastumi K. Subpleural perfusion as a predictor for a poor surgical outcome in chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 141(4): 929-934, 2012.
2. 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.* 2012; 19(3): 218-228.
3. 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* 2012; 51:2721-2726.
4. Nagakawa H, Shimozato O, Yu L, Wada A, Kawamura K, Li Q, Chada S, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Tadawa 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.* 2012; 275:90-97.
5. 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* 2012; 28:8-14.
6. 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.* 2012; 7(12):1850-1857.
 7. 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* 2012; 159: 119-127.
 8. 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* 2012; 28:33-40.
 9. 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.* 2012; 7(5):873-882.
 10. 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* 2012; 90:657-665.
 11. 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* 2012; 41:701-711.
 12. Kono C, Yamaguchi T, Yamada Y, Uchiyama H, Kono M, Takeuchi M, Sugiyama Y, Azuma A, Kudo S, Sakurai T, Tatsumi K. Historical changes in epidemiology of diffuse panbronchiolitis. Sarcoidosis vasculitis and diffuse lung diseases. 2012; 29: 16-25.
 13. 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* 2012; 303(2):L141-151.
 14. Igari H, Watanabe A, Segawa S, Suzuki A, Watanabe M, Sakurai T, Watanabe M, Tatsumi K, Nakayama M, Suzuki K, Sato T. Immunogenicity of a monovalent A/H1pdm vaccine with or without prior seasonal influenza vaccine administration. *Clin Vaccine Immunol.* 2012; Epub Aug 1.
 15. Fessel JP, Hamid R, Wittmann BM, Robinson LJ, Blackwell T, Tada Y, Tanabe N, Tatsumi K, Hemnes AR, West JD. Metabolomic analysis of bone morphogenetic protein receptor type 2 mutations in human pulmonary endothelium reveals widespread metabolic reprogramming. *Pulmonary Circulation* 2012; 2(2):201-213
 16. 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* 2012; 144(2):321-326
17. 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 Investig* 2012; 50(2):46-53
 18. 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* 2012; 17: 1214-1221
 19. Sakao S, Tatsumi K. Molecular mechanisms of lung-specific toxicity induced by epidermal growth factor receptor tyrosine kinase inhibitors. *Oncol Lett* 2012; 4(5): 865-867.
 20. Jujo T, Sakao S, Oide T, Tatsumi K. Metastatic gastric cancer from squamous cell lung carcinoma. *Intern Med* 2012; 51:1947-1948
 21. Tada Y, Shimada H, Hiroshima K, Tagawa M. A potential therapeutic strategy for malignant mesothelioma with gene medicine. *Biomed Res Int*. 572609, 2013.
 22. Sakao S, Tatsumi K. Crosstalk between endothelial cell and thrombus in chronic thromboembolic pulmonary hypertension: perspective. *Histol Histopathol* 28: 185-93, 2013.
 23. Tsushima K, Yokoyama T, Koizumi T, Kubi K, Tatsumi K. The concept study of recombinant human soluble thrombomodulin in patients with acute respiratory distress syndrome. *Int J Clin Med* 4: 488-495, 2013.
 24. Kantake M, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Yanagawa N, Jujo T, Kawata N, Amano H, Matsuura Y, Nishimura R, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Association of deep vein thrombosis type with clinical phenotype of chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Int J Cardiol* 165:474-477, 2013.
 25. Sugiura T, Tanabe N, Matsuura Y, Shigeta A, Kawata N, Jujo T, Yanagawa N, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Role of 320-slice computed tomography in the diagnostic of patients with chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Chest* 143(4): 1070-1077, 2013.
 26. Kitazono S, Takiguchi Y, Ashinuma H, Saito-Kitazono M, Kitamura A, Chiba T, Sakaida E, Sekine I, Tada Y, Kurosu K, Sakao S, Tanabe N, Iwama A, Yokosuka O, Tatsumi K. Effect of metformin on residual cells after chemotherapy in a human lung adenocarcinoma cell line. *International Journal of Oncology* 43: 1846-1854, 2013.
 27. Nishimura R, Tanabe N, Sugiura T, Shigeta A, Jujo T, Sekine A, Sakao S, Kasahara Y, Tatsumi K. Improved survival in medically treated chronic thromboembolic pulmonary hypertension. *Circ J* 77(8): 2110-2117, 2013.
 28. Matsuura Y, Kawata N, Yanagawa N, Sugiura T, Sakurai Y, Sato M, Iesato K, Terada J, Sakao S, Tada Y, Tanabe N, Suzuki Y, Tatsumi K. Quantitative assessment of cross-sectional area of small pulmonary vessels in patients with COPD using inspiratory and expiratory MDCT. *Eur J Radiol*. E-pub Jun 12, 2013.
 29. Ikari J, Inamine A, Yamamoto T, Watanabe-Takano H, Yoshida N, Fujimura L, Taniguchi T, Sakamoto A, Hatano M, Tatsumi K, Tokuhashi T, Arima M. Phf11 promotes class switch recombination to IgE in murine

- activated B-cells. *Allergy* 2013; DOI: 10.1111/all.12328.
30. Yamada Y, Terada J, Tatsumi K, Kono C, Tanno M, Takemura T, Yamaguchi Y. Respiratory bronchiolitis and lung carcinoma. *Resp Inves* 51: 184-190, 2013.
 31. Sekine Y, Fujisawa T, Suzuki K, Tsutatani S, Kubota K, Ikegami H, Isobe Y, Nakamura M, Takiguchi Y, Tatsumi K. Detection of Chronic Obstructive Pulmonary Disease in Community-Based Annual Lung Cancer Screening: Chiba COPD Lung Cancer Screening Study Group. *Respirology*. 2013 Aug 27. doi: 10.1111/resp.12179. [Epub ahead of print]
 32. Okamoto S, Jiang Y, Kawamura K, Shingyoji M, Fukumachi T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Hiroshima K, Kobayashi H, Tagawa M. Zoledronic acid produces combinatory anti-tumor effects with cisplatin on mesothelioma by increasing p53 expression levels. *PLoS One*. 8(3) E-pub Mar 28, 2013.
 33. Kawamura K, Hiroshima K, Suzuki T, Chai K, Yamaguchi N, Shingyoji M, Yusa T, Tada Y, Takiguchi Y, Tatsumi K, Shimada H, Tagawa M. CD90 is a diagnostic marker to differentiate between malignant pleural mesothelioma and lung carcinoma with immune- histochemistry. *Am J Clin Pathol* 140:544-549, 2013.
 34. Ozawa K, Funabashi N, Kataoka A, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kobayashi Y. Myocardial fibrosis in the right ventricle detected on ECG gated 320 slices CT showed a short term poor prognosis in subjects with pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. 168(1): 584-586, 2013.
 35. Ozawa K, Funabashi N, Kamata T, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Nomura F, Kobayashi Y. Better agreement between independent assessors of three-dimensional global longitudinal strain of whole right ventricle using transthoracic echocardiography than for other three-dimensional right ventricular parameters. *Int J Cardiol* 169:e56-61 2013.
 36. Ozawa K, Funabashi N, Tanabe N, Yanagawa N, Tatsumi K, Kataoka A, Kobayashi Y. Detection of right ventricular wall motion synergy confirmed on four-dimensional 320-slice CT by two-dimensional global longitudinal strain of right ventricle using transthoracic-echocardiography in pulmonary hypertension. *Int J Cardiol*. E-pub Oct 5, 2013.
 37. Shinohara M, Sakurai T, Sakao S, Yano T, Becker C, Matsumoto C, Ogawa K, Fukutake M, Yamamoto M, Tatsumi K. Plasma proteomic analysis in patients with obstructive sleep apnea syndrome. *Sleep and Biological Rhythms* 10: 336-339, 2012.
 38. Tazawa R, Inoue Y, Arai T, Takada T, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Ishii H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Akira M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Nakata K. Duration of benefit in patients with autoimmune pulmonary alveolar proteinosis after inhaled GM-CSF therapy. *Chest*. 2013 Oct 24. doi:10.1378/chest.13-0603. [Epub ahead of print]
 39. Shimomura I, Tada Y, Miura G, Suzuki T, Matsumura T, Tsushima K, Terada J, Kurimoto R, Sakaida E, Sekine I, Takiguchi Y, Yamamoto S, Tatsumi K. Choroidal Metastasis of Non-Small Cell Lung Cancer That Responded to Gefitinib. *Case Report in Ophthalmological Medicine*. Article ID 213124, 2013.
 40. Sakurai Y, Tanabe N, Sekine A, Nishimura

