

・間質性肺炎におけるIV型コラーゲン α 鎖(1-6)の局在と産生に関する研究

IV型コラーゲン α 鎖6種の局在と産生について、DADの剖検症例を解析した。また、*in vitro*で培養ヒト肺線維芽細胞を筋線維芽細胞化した際の各 α 鎖の産生を検討した。DADの早期線維化巣とその筋線維芽細胞周囲に、IV型コラーゲン α 1, α 2, α 5鎖の陽性所見を認めた。培養ヒト肺線維芽細胞をTGF- β 1にて筋線維芽細胞化すると、ウェスタンブロット法ではIV型コラーゲン α 1, α 2, α 5鎖のみ分泌量が明らかに増加した。Real-Time RT-PCR法にても、検索したIV型コラーゲン α 1鎖のmRNA発現量は増加し、 α 6鎖では増加しないことが確認された。DADの早期線維化巣のIV型コラーゲン沈着、特に α 1, α 2, α 5鎖の沈着は筋線維芽細胞化に伴う病態であり、難治性線維化との関連が示唆された。

・肺線維症におけるスフィンゴシン1リン酸(sphingosine 1-phosphate:S1P)の役割

スフィンゴシン1リン酸(sphingosine 1-phosphate:S1P)はGタンパク質共役型S1P受容体ファミリー(S1PR1-S1PR5)を介して下流にシグナルを伝達する脂質メディエーターの一つであり近年、TGF- β の重要なco-factorとして線維化に関与する分子として注目されている。今回我々は新規免疫抑制剤であるS1P受容体アゴニスト(FTY720)が肺線維化を増悪するという研究成果を得たことより肺線維症におけるS1Pの役割について検討を行った。その結果、マウスBLM肺線維症モデルのBALF中にはS1Pが上昇しており、またS1Pは肺線維芽細胞に対し遊走、増殖刺激作用を示した。また肺組織を用いたS1P受容体発現の検討ではBLM+FTY720投与群で強いS1PR1の発現亢進を認めた。以上から、S1P-S1PR1シグナルが肺線維症に関与しており、その機能を制御・調節することで肺線維症の病態解明や治療に応用される可能性が示唆された。

・肺の急性炎症におけるsyndecan-4の役割に関する研究

Syndecan-4(sdc4)は炎症や組織の修復に重要な役割を果たしているが、肺の急性炎症における役割についてはよく知られていない。そこで、LPS気管内投与後のsdc4欠損マウス(sdc4 KO)と野生型マウス

(WT)の肺への好中球の遊走とBAL液中chemokine濃度を比較検討し、次に当科に入院した急性肺炎患者と健常者の血清sdc4を比較、急性肺炎患者血清sdc4と臨床パラメーターとの関連を検討した。LPS気管内投与後、sdc4 KOではWTと比較してBAL液中好中球数、KC、MIP-2が高値であり、急性肺炎患者での血清sdc4濃度は健常者より高く、肺炎の重症度と負の相関を示し、抗菌薬短期投与群では入院時、健常者より高値で治療経過中上昇したが、抗菌薬短期投与群では、入院時、健常者と差はなく治療経過で変化がみられなかった。以上より、sdc4は肺の急性炎症の病態に重要な役割を果たしており、血清sdc4濃度は急性肺炎の転帰、治療期間の予測因子となる可能性があると考えられる。

・シアリルルイスA糖鎖を有するKL-6(SLAK)の間質性肺疾患におけるバイオマーカーとしての有用性

間質性肺疾患患者103例の血清及び気管支肺胞洗浄液中のsialyl Lewis^xを有するKL-6(以下SLAKとする)濃度を測定し、その臨床的意義について検討した。全体での血清SLAKの陽性率は35.9%であったが、特発性肺線維症、膠原病関連間質性肺炎、慢性過敏性肺炎では約40-60%と他の疾患と比べて高い陽性率を示した。一方、急性過敏性肺炎や非特異的間質性肺炎における血清SLAKの陽性率は5-15%であり、高い陽性率を示したKL-6と大きな乖離が認められた。抗KL-6抗体及び抗sialyl Lewis^x抗体を用いた免疫組織染色では、特に蜂窩肺の内腔を覆う気管支上皮細胞にて共に強い陽性所見を認めた。血清SLAKは線維化に特異性を高めた新しいマーカーとして有望な分子であると考えられた。

・シリカ肺線維化モデルにおいて遅延して局所発現増加する因子の同定

慢性進行性の肺線維化機序を明らかにするために、シリカ点鼻による肺線維症モデルの時間経過を検討し、肺ハイドロキシプロリン量は4-8週に、組織学的変化は12週にピークを示すことを前年度に報告した。本年度は、線維化に直接関与する分子を明らかにするために、BALF上清中の液性因子濃度を投与24週後まで網羅的に解析し、線維化期に一致して局所発現が上昇する因子を同定した。大多数

のBALF上清中液性因子が、投与1週後にピークを迎えたが、IL-15とM-CSF濃度は投与4週後にピークを迎え、濃度上昇は遅延していた。また、IL-18は、徐々に濃度が上昇し、4週にピークを示したが、24週まで有意な上昇が持続していた。本年度同定したM-CSF、IL-15、IL-18および前年度に報告したIL-9は濃度上昇のピークが遅延しており、線維化調節に特殊な役割を担っている可能性が示唆された。

B. サルコイドーシス

・部門報告

1：2009年度のサルコイドーシス罹患率および有病率の調査

特定疾患治療研究事業における医療費助成申請のデータを用いて2009年度(2009年4月から2010年3月)のサルコイドーシスの新規例数、更新手続きを行った例数を調査した。新規例数は2,820例、男女数が確認できた自治体の資料では男性747例、女性1,531例、男女比は2.05であった。10万人当りの患者数は2.2人であり、男性は1.56人、女性は3.02人。更新例数は18,333例、男性4,338例、女性11,490例、男女比は2.65であった。10万人当りの患者数は14.35人であり、男性は9.10人、女性は22.63人であった。今回の調査でも引き続き女性患者の増加傾向が続いていた。

2：デルファイ法を用いた、肺サルコイドーシス治療の現状と考え方との把握

デルファイ法を用いて、現時点でのわが国における肺サルコイドーシス治療に関するコンセンサスを調査した。研究班班員および日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会理事ら24名に肺サルコイドーシスの治療に関する反復型アンケート調査(5段階：強く反対/反対/どちらとも言えない/賛成/強く賛成)で回答を実施。「賛成」と「強く賛成」の割合が70%以上の回答をコンセンサスが得られたと判定したところ、以下の項目でコンセンサスが得られた。①治療を考慮する時に重視する項目として「呼吸困難の増悪」「CTの悪化(気管支血管周囲肥厚、気管支の変形拡張や無気肺を含む)」「VCの悪化」「PaO₂の低下」。②第一選択薬として内服ステロイドを連日で使用。③内服ステロイドを30mg(0.5mg/kg)で開始。④第二選択薬としてメトトレキサート

を使用。⑤内服ステロイドが15mg以下に減量できない場合、メトトレキサートの投与を考慮する。実際に肺病変の治療に従事しているわが国のサルコイドーシスの専門家の、治療に関するコンセンサスを得ることが出来た。

3：「サルコイドーシスの診断基準・治療指針-2006」の英文化

・サルコイドーシスと *P.acnes*

東京医科歯科大学で作製した *Propionibacterium acnes* 特異的モノクローナル抗体(PAB抗体)を用い、肺を主体としたサルコイドーシス(サ症)罹患臓器における本菌の検出頻度と局在について、対照疾患と併せ免疫組織化学的に検討を行った。PAB抗体はサ症肉芽腫内に高い陽性率を示す一方、結核など他の肉芽腫病変には陰性となることから、本抗体は診断に有用であると考えられる。肉芽腫以外では、肺気道上皮や肺泡マクロファージ、リンパ節内のリンパ洞内/傍皮質領域のマクロファージに陽性となり、一部は非サ症群においても低率ながら陽性となったことから同部位における本菌の潜伏感染が示唆された。

・サルコイドーシス症例における末梢血樹状細胞サブセットの解析

【背景】末梢血中の樹状細胞(dendritic cell:DC)は、主にmyeloid DC(mDC)とplasmacytoid DC(pDC)に分類される。mDCの中にTh1を誘導するmDC1、Th2を誘導するmDC2の2つのサブセットの存在が分かっていたが、疾患におけるmDC1、mDC2の動態は明らかでない。【目的】Th1優位とされるサルコイドーシス(サ症)における末梢血中のDCサブセット;mDC(mDC1/2)とpDCを解析し、Th2優位と考えられるアトピー群および健常群と比較検討した。【方法】新鮮末梢血全血を各種表面抗原に対する抗体で処理した後溶血しFACSで解析した。mDC1、mDC2、pDCのマーカーとしてCD1a、BDCA3、CD123を用いた。【結果】サ症ではmDC、pDCともに細胞数が有意に低下していた。健常群と比較し、mDC1が優位な傾向を認めた。一方アトピー群では、mDC2が有意に増加していた。【結論】サ症の末梢血のDC数は低下していた。mDC1/2バランスが

Th1/2バランスを反映していると考えられた。

・札幌市3病院におけるサルコイドーシス(サ症)の喫煙率及び喫煙がサ症の臨床像に与える影響に関する研究

欧米では、喫煙はサ症の発症に抑制的にはたらく可能性を示す疫学調査があるが、本邦におけるサ症の喫煙率は明らかではない。2000～2008年に北海道大学病院、札幌鉄道病院(現JR札幌病院)、大道内科・呼吸器科クリニックを受診し、新規診断されたサ症患者605人を対象に喫煙歴を調査し、各種臨床所見との関連について検討した。サ症患者の喫煙率は男性59.8%、女性24.8%であり、一般populationと比較し、必ずしも低い結果ではなかった。また、喫煙群では、肺野病変を有する割合が有意に高かった。

・サルコイドーシスに対するメソトレキサートとアザチオプリンの有用性

2000年から2009年の間に当科を初診となったサ症症例のうち、経過中にメソトレキサート(MTX)及びアザチオプリン(AZP)を使用した症例を対象とし、有効性及び安全性について検討した。MTXで20/55例(36.3%)、AZPでは3/15例(20%)において何らかの副作用の発現を認め、有効性に関してはMTXで10/52例(19.2%)、AZPで3/9例(33.3%)において何れかの臓器病変の改善を認めた。両薬剤ともにサ症に対して一定の有効性を示し、用量に留意して使用すれば比較的安全に使用できる。

・プール試料を用いたサルコイドーシスGWAS

近年アレイ技術によるゲノム関連解析(genome-wide association study, GWAS)が、疾患感受性遺伝子検索の新たな切り札として注目されている。しかし多額の費用がかかるため、今回我々はプールDNA試料を用いて、サルコイドーシスのGWASを試みた。

対象は健常者128名、サルコイドーシス患者163名。それぞれの個体由来DNAを各群の中で等量用いてプール試料を作製した。対照プール試料は4検体、患者試料は3検体用意した。用いたSNPアレイは、Illumina社のHuman610-Quad v1.0 DNA Analysis BeadChipである。

疑似アリル頻度を用いた χ^2 検定でp値が0.05未満

を示したSNPを8289個見出した。GWASレベルで有意とされる 10^{-7} 未満(10^{-8} レベル)のp値を示したものは、全体で503個あった。その数を、それぞれの染色体での被検SNP数で割った比率をみると、やや変動があるが多くの染色体である程度の割合を示しており、サルコイドーシスの疾患感受性遺伝子はゲノム全域で広く分布している可能性が示唆された。しかし本法の真の有効性は、個別タイピングの結果と照らし合わせて判断する必要がある。

C. びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎

・部門報告

びまん性汎細気管支炎と閉塞性細気管支炎は、ともに細気管支領域を主病変として呼吸不全をきたす慢性のびまん性肺疾患である。本研究班では、疾患の実態と病態を解明し、治療と予防につながる科学的根拠を探索する事を目的とした。びまん性汎細気管支炎については疾患候補遺伝子探索を、閉塞性細気管支炎においては、病理学的分類の再考と細気管支の線維化のメカニズムの解析、ならびに全国調査・症例集積研究を開始した。

・びまん性汎細気管支炎の疾患感受性遺伝子に関する研究

HLA-B遺伝子座とHLA-A遺伝子座の間にあるびまん性汎細気管支炎(DPB)の疾患感受性候補領域の中に、我々は2つの新規ムチン様遺伝子PBMUCL1, PBMUCL2をクローニングして報告した。これらは隣接するDPCRI, MUC21とあわせムチン様遺伝子クラスターを形成していた。初代培養ヒト気道上皮細胞におけるPBMUCL1 mRNA発現は、気相液相培養およびpoly(I:C)刺激で著しく誘導された。今後、この新規遺伝子の機能、病態における役割についてさらに検討する必要があると思われた。

〈評 価〉

特発性間質性肺炎については、昨年に続き重点項目として(1)疫学的研究(2)急性増悪の解明(遺伝子の解析)(3)新しい治療法の検討(4)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定(5)ガイドラインとしての「手引き」改訂の5つをあげ、これらについて班全体として横断的に研究を行った。また、班内に横断的組

織として、9つの部会を設置して、各部会において、班員の共同研究を活発に行った。

これらの結果、本年度は疫学的研究のさらなる詳細なデータの確立、遺伝子検体の収集数増加と解析着手、新しい治療法としてのピルフェニドン例の有効例解析、間質性肺炎合併肺癌化学療法時の適切な

メニューの選定、外科手術時のリスク解析のスタート、ガイドラインとしての「手引き」改訂第2版の出版という成果をあげることが出来た。

サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎については、さらに力を入れて活動を促す必要があると考えられる。

研 究 報 告

A. 特發性間質性肺炎

(1) 疫学的研究

【平成20年度】

臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の 全国疫学調査2007

中屋 孝清 坂東 政司* 杉山幸比古**

2007年度の特発性間質性肺炎・臨床調査個人票を用いて全国疫学調査を行った。難病情報センターのホームページでは4,615例の特定疾患医療受給者が登録され、受給者から推定される本邦の有病率は10万対3.61であった。4,615例中、全国34府県より集められた2,417例(新規1,175例/更新1,242例)の個人票を対象とした。都道府県別の有病率は主に西日本に高い傾向があった。特発性肺線維症(IPF)が1,723例(71.2%)、非特異性間質性肺炎(NSIP)が272例(11.3%)で、両者で全体の82.5%を占めていた。男女比はIPFが2.2:1、NSIPは0.93:1とIPFで男性優位であった。外科的肺生検の実施率はIPFが7.4%、NSIPが25.2%であり、臨床診断例が多かった。重症度は公費負担を目的としたものであるため、Ⅲ、Ⅳ度に相当する症例が大半であった。2005年度から個人票に基づく疫学調査を行っているが、調査内容はこれまでとほぼ同じ傾向であり、この調査による実態把握の普遍性が確認できた。

Nationwide epidemiological survey of patients with idiopathic interstitial pneumonias 2007 using clinical personal records

Takakiyo Nakaya, Masashi Bando, and Yukihiko Sugiyama

Division of Pulmonary Medicine, Department of Medicine, Jichi Medical University

A nationwide epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in 2007 was conducted using clinical personal records. According to data from Japan Intractable Diseases Information Center, 4,615 patients with IIPs were covered by public insurance.

The prevalence of IIPs in Japan was estimated to be 3.61 per 100,000. The records of 2,417 patients (new: 1,175, updated: 1,242) were collected. The prevalence by prefecture tended to be higher mostly in western Japan. Of 2,417 patients, 1,723 (71.2%) had idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) and 272 (11.3%) had nonspecific interstitial pneumonia (NSIP). Male-female ratio of IPF was 2.2 : 1 and that of NSIP was 0.93 : 1, and more patients were men in IPF. 7.4% of patients with IPF and 25.2% of them with NSIP were performed surgical lung biopsy, therefore almost IPF and NSIP were diagnosed clinically. Most of the IIPs analyzed cases were severity level of III or IV, because the analysis focused on those covered by public insurance.

These results of investigation were similar with those in last two years and we confirmed the universal validity in epidemiological survey of IIPs using clinical personal records.

はじめに

我が国では1972年10月に難病対策として難病対策要綱をまとめ、それに基づき医療費の自己負担の軽減を目的として現在45疾患の特定疾患治療研究事業を運営している。この45疾患の中に特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) も含まれ、認定基準を満たした場合に都道府県知事より特定疾患医療受給者証が交付され、医療費の助成が行われている。

我々は2005年度からこのIIPsの特定疾患医療受給者の申請の際に主治医より提出される臨床調査個人票(以下、個人票)を用いてIIPsの全国規模の疫学調査を行ってきたが、2007年度も引き続き調査を行った。

対象と方法

対象は、全国の医療機関でIIPsと診断された患者のうち、2007年度の特定疾患医療受給者証の交付対象となった患者である。特定疾患医療受給は各都道府県別に審査が行われるため、都道府県別に臨床調査個人票が集計され、さらに厚生労働省健康局疾病対策課に集められる。厚生労働省でそれらの臨床調査個人票がデータベース化され、そのデータベースをもとに解析を行った。データベースはすでに個人の特定ができないように配慮され、また当大学の倫理委員会においてもその使用に関する承認を得て

いる。

結 果

回収できた個人票は全国34府県から新規1,175例、更新1,242例の計2,417例であった。また、難病情報センターのホームページ (http://www.nanbyou.or.jp/what/nan_kouhu1_win.htm#p01) ではIIPsに対する特定疾患医療受給者証交付件数が年度別、都道府県別に公表されており、2007年度の全国交付件数は4,615例であった(図1)。総務省統計局・政策統括官のホームページ (<http://www.stat.go.jp/index.htm>) の人口推計から発表されている2008年4月1日現在の全国人口推計は127,687,283人であったことより、特定疾患医療受給者から算出されたIIPsの有病率は人口10万人対3.61であった。全国人口推計で引用した総務省統計局・政策統括官ホームページで発表されている2007年10月1日現在の都道府県別人口から算出した都道府県別の有病率は西日本で高い傾向がみられた。有病率は都道府県別で最大4.24倍の開きがあった(1.63 - 6.91)。

集計できた個人票は4,615例中2,417例(52.4%)であった。IIPsの分類では特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) が新規962例、更新761例の計1,723例(71.2%)で最も多く、次いで非特異性間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) が272例(新規151例/更新121例, 11.3%)であった(表1)。更新症例における総合臨床診断は1,242例の更新例

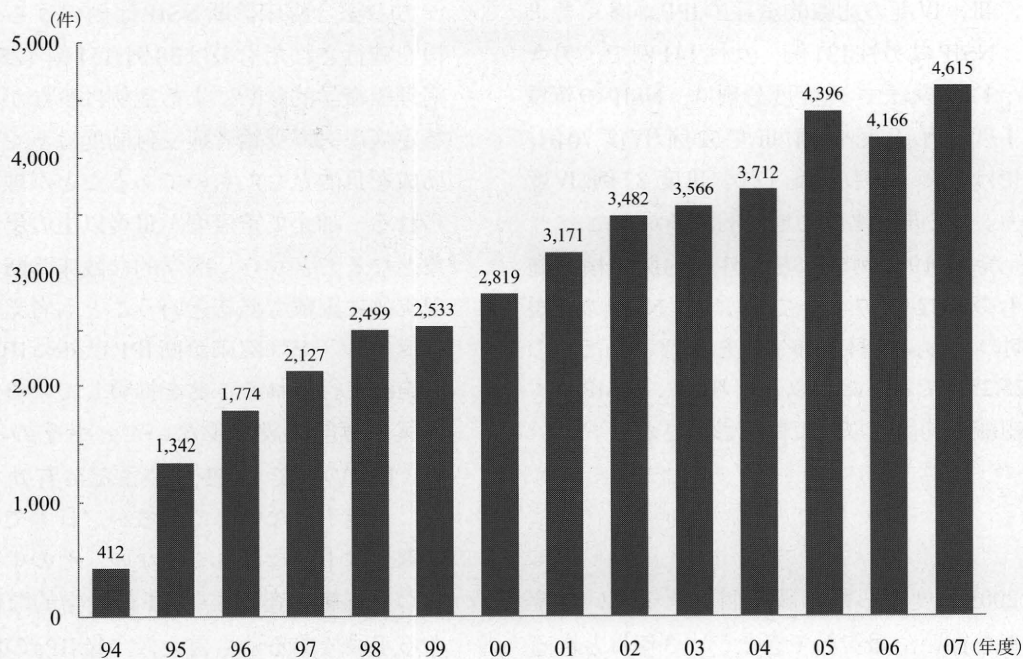
表1 特発性間質性肺炎の総合臨床診断の内訳と臨床診断の変更

臨床診断	症例		変更あり
	新規	更新	
IPF	962	761	186 (24.4%)
NSIP	151	121	27 (22.3%)
COP	18	12	2 (16.7%)
AIP	15	14	4 (28.6%)
DIP	4	3	1 (33.3%)
RB-ILD	2	0	0
LIP	2	3	0
その他	5	15	7
記載なし	10	313	6
計	1,175	1,242	233 (18.8%)

自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

** びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究代表者



難病情報センター 2008年3月31日現在

図1 特発性間質性肺炎における特定医療受給者証交付数の年次推移

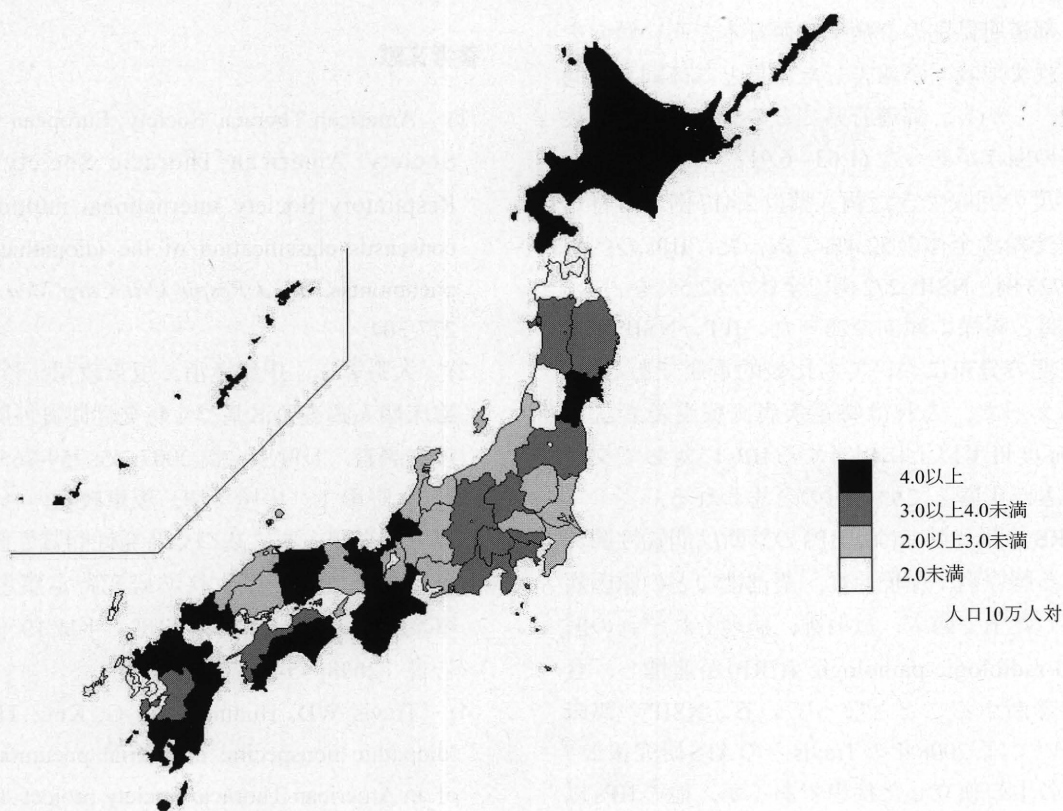


図1 2007年度における特発性間質性肺炎の特定疾患医療受給者証交付数の都道府県別分布

中233例(IPF 186例/NSIP 27例, 18.8%)で変更されていた。

IPFは男性1,181例, 女性542例で, 男女比は2.2 :

1であった。重症度分類は, IPFの新規症例ではI度53例/II度35例/III度310例/IV度539例, 更新症例ではI度77例/II度49例/III度197例/IV度382

例であり、Ⅲ、Ⅳ度の比較的重症のIPFが多く含まれていた。NSIPは男性131例、女性141例で、男女比は0.93：1であった。重症度分類は、NSIPの新規症例ではⅠ度9例/Ⅱ度11例/Ⅲ度52例/Ⅳ度70例、更新症例ではⅠ度33例/Ⅱ度12例/Ⅲ度37例/Ⅳ度29例であり、IPF同様比較的重症例が多かった。

IPFは新規症例962例のうち、外科的肺生検を施行されたものは72例(7.4%)であった。NSIPの新規症例151例のうち、外科的肺生検を施行されたものは38例(25.2%)であった。以上よりIPF、NSIPいずれも病理組織学的診断以外で臨床診断されていた。

考 察

我々は2005年度から臨床調査個人票を用いた全国疫学調査を行い、報告してきた^{2,3)}。3年目となる2007年度の特定疾患医療受給者数は4,615例と前年よりも増加し、これらの受給者数から算出されたIIPsの有病率も同様に増加し、人口10万人対3.61であった。都道府県別の有病率は西日本で高い傾向を認め、これまで我々が報告した結果とほぼ同じ傾向であった。しかし、都道府県ごとの有病率では、最大4.24倍の開きがあった(1.63-6.91)。

2007年度の回収できた個人票は2,417例で、特定疾患医療受給者全体の52.4%であった。IIPsの内訳はIPF 1,723例、NSIP 272例で全体の82.5%を占め、過去2年間と同様の傾向であった。IPF、NSIPに占める重症度の分布についても比較的重症であるⅢ、Ⅳ度が多かった。これは特定疾患医療受給者証がIPFの重症度Ⅲ度以上に相当するIIPsに対して交付されることが影響しているものと思われる。

ATS/ERS診断基準では、IIPsの診断は間質性肺炎を来しうる膠原病、環境原性、薬剤性などの原因疾患を除外した上で臨床、放射線、病理それぞれの医師clinical-radiologic-pathologic (CRP)が連携し、合意の上で診断することとなっている。NSIPの臨床診断については、2008年のTravisらのATS研究報告⁴⁾にてIIPsの中の独立した疾患であるが、他のIIPs以上に外科的肺生検による病理組織診断とあわせてCRPでの合意に基づき診断することが欠かせないと報告している。総合臨床診断IPF症例のうち、外科的肺生検を施行されたものは72例/962例(7.5%)、

一方の総合臨床診断NSIP症例のうち、外科的肺生検を施行されたものは38例/151例(25.2%)であり、病理組織学的診断による症例は少なかった。これは、特定疾患医療受給者証交付制度はあくまで医療費の助成を目的としたものであることが理由として考えられる。加えて重症度がⅢ度以上の患者が交付の対象となることから、医学的な臨床診断をすることが現実的に困難であるということも考えられる。ガイドライン⁵⁾では臨床診断IPF以外のIIPsの診断は専門施設で行われることを推奨しているが、呼吸器専門医や専門施設が少ないこともその一因と思われる。IIPsの中でもIPFはいまだに有効な治療に乏しい、予後不良な疾患であるが、日本での大規模な疫学調査は十分なされていない。その中で、個人票に基づく実態調査は唯一IPFの疫学的な側面を評価できる手段であるとも言え、今後IIPsの臨床診断がより医学的に妥当になることでIIPsの病因解明に少しでも役立つことが期待できるものと思われる。

参考文献

- 1) American Thoracic Society; European Respiratory Society. American Thoracic Society/European Respiratory Society international multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 165: 277-304.
- 2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床個人調査票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. *日呼吸会誌* 2007; 45: 759-765.
- 3) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査2006. 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19年度研究報告書 2008; 45-52.
- 4) Travis WD, Hunninghake G, King TE Jr, et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: Report of an American Thoracic Society project *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 1338-1347.
- 5) 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: 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京 2004.

【平成20年度】

北海道における臨床調査個人票に基づく 特発性間質性肺炎の疫学調査

千葉 弘文 林 伸好 高橋 弘毅*

平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床調査個人票を用いて疫学調査を行った。北海道は他の都府県と異なり、I度からIV度の全ての重症度で申請を受理している。また特発性肺線維症(IPF)以外の疾患では、外科的生検により組織診断が得られた患者の申請だけを受理しており診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。これまでの全国調査では有病率の正確な把握が困難であったが、北海道では真の有病率に近い値が得られる。今回の調査では、特発性間質性肺炎(IIPs)の北海道における有病率(2008年8月時点)は10万人対11.8人であり、これまでの全国調査の3.6倍という高い値となった。また、有病者の重症度の内訳はI度II度の軽症例が、III度IV度の重症者の約2倍存在することがわかった。病型の内訳はIPF 93.1%、非特異的間質性肺炎(NSIP)5.1%であり、2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。各パラメータの解析では、血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)はI度II度症例を含む今回の調査でも陽性率が高く、早期軽症例のスクリーニングに有用であると思われた。呼吸機能検査では拡散障害がI度II度症例を含む今回の調査でも陽性率が高く、拡散障害が早期から現れることがわかった。薬物治療状況としては北海道では全国に比べ治療介入されている率が低いという結果であった。

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

Hirofumi Chiba, Nobuyoshi Hayashi, and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in Hokkaido was conducted using clinical personal records from 2003 to 2007. Unlike other prefectures, public insurance applications of all disease severity (severity level I to IV) are accepted in Hokkaido. In the diseases except IPF, only the application of the patient that a histological diagnosis was provided by surgical lung biopsy is accepted, and a rigid judgment based on diagnostic criteria is performed. Though it was difficult to know prevalence precisely by the past nationwide survey, an approximate value of the true prevalence can be known in Hokkaido. The prevalence of IIPs in Hokkaido was 11.8 per 100,000 in this survey, and this value was a high value of 3.6 times of the past nationwide survey. The analysis about disease severity of the patient showed that there were cases severity level I and II approximately 2 times of cases severity level III and IV. In percentage of the disease types, as for IPF, 93.1%, NSIP were 5.1% each, and a ratio of IPF was especially high. In the analysis of each parameter, the serum markers showed high positive rate in NSIP or IPF (including severity level I and II), and it demonstrated that they were useful for the screening of the early case. In pulmonary function test, the positive rate of the diffusion capacity impairment was high in this survey including severity level I and II, and a diffusion capacity impairment appeared from the early stage. In Hokkaido, drug therapy was performed in less case than nationwide survey.

はじめに

特発性間質性肺炎の疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。昨年、一昨年と臨床調査個人票に基づく全国的な統計が報告されている¹⁾²⁾。しかし、この全国規模の調査は、臨床調査個人票が特定疾患の医療受給者証を交付するために使用される性格上、国基準で定められた重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者が主たる対象となっていた。これまで、重症度Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた実態把握、正確な有病率の算出は困難であった。今回、北海道という地域の限定はあるものの、Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた疫学調査を行い、有病率の算出、IPFとNSIPとの比較、全国との比較を中心に調査を行った。

対象と方法

対象は、北海道の医療機関でIIPsと診断され、2003年から2007年の5年間に新規に特定疾患医療受給が受理された患者である。審査に用いられる臨床個人調査票755件の内、旧形式の調査票を除く594件のデータをもとに解析を行った。データは、解析時には既に個人の特定ができないよう配慮されている。

解析内容

1. 有病率、発症率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。発症率は1998年から2007年の10年間に新規登録された患者数より算出した。

2. 各種パラメータ

発症年齢、喫煙歴・粉じん吸入歴、重症度分類、主要症状、呼吸機能所見、画像所見、血清学的検査、気管支肺胞洗浄所見、薬物治療内容を解析項目とした。

結 果

2008年8月時点の道内特定疾患医療受給申請継続者数(有病者数)は、2008年8月1日時点の国基準(重症度Ⅲ度Ⅳ度)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度Ⅰ度Ⅱ度の申請継続者数439人であった。Ⅰ度Ⅱ度の軽症者は、Ⅲ度Ⅳ度の重症者の約2倍存在していた。Ⅰ度からⅣ度までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査における有病率10万人対3.26人に比較して3.6倍という高い値であった。発症率は1997年から2007年の各年度の新規登録者数より

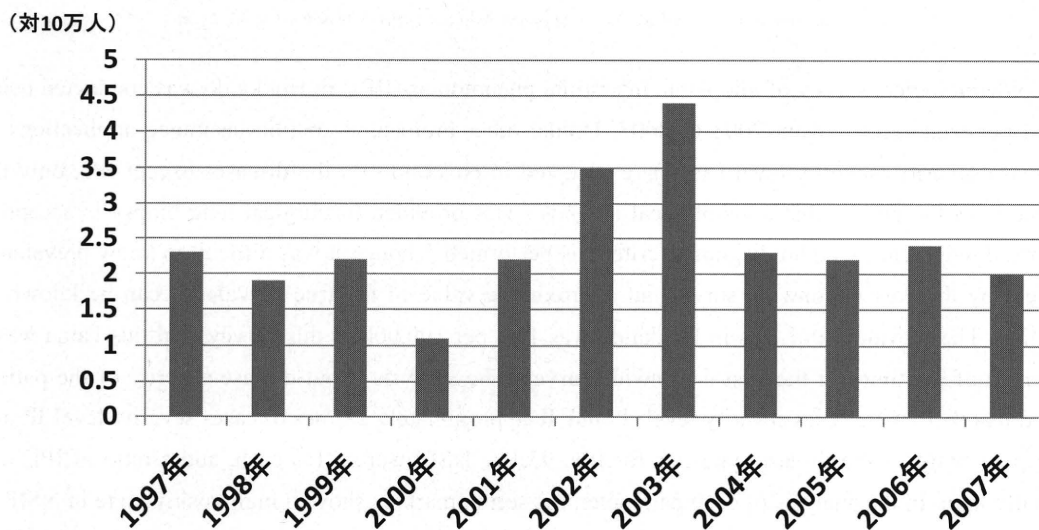


図1 北海道における特発性間質性肺炎(IIPs)の発症率の推移

札幌医科大学第三内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

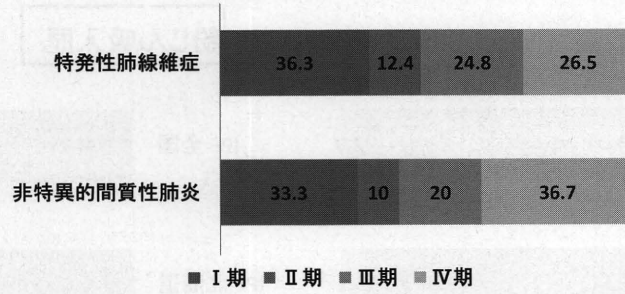


図2 新規例：重症度の内訳(北海道)

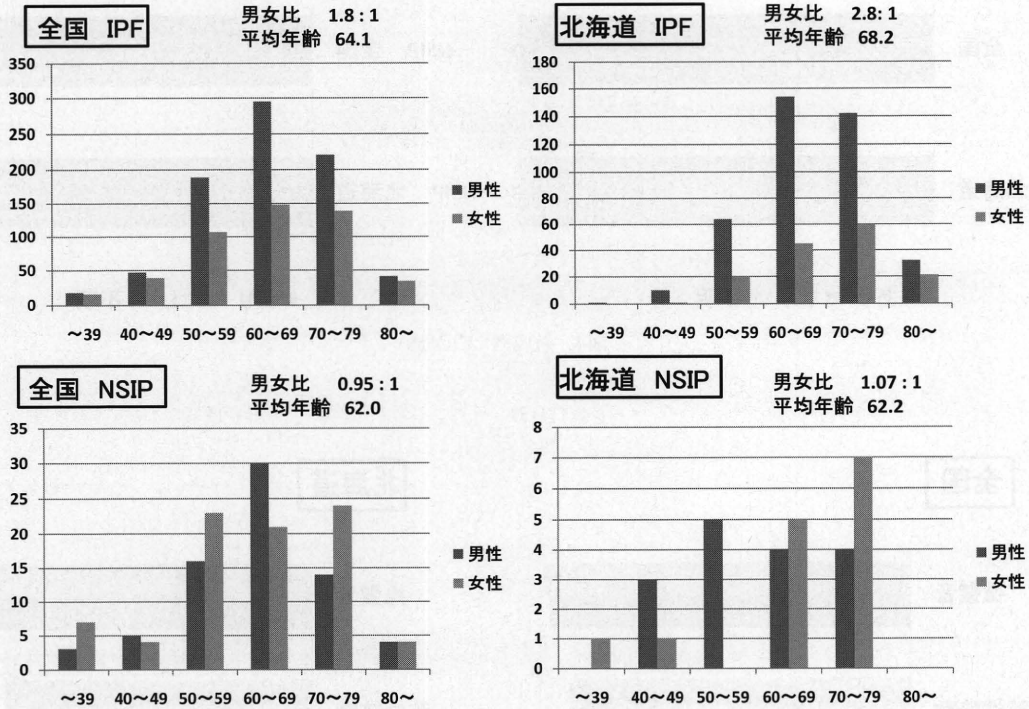


図3 発症時年齢分布

算出した(図1). 10年間の平均で10万人対2.65人であった。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP5.1%とこの2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。NSIPの割合5.1%は、全国の9.8%と比較して低い値であった(表1)。

以下の解析は、全国調査の結果に倣ってIPFとNSIPの対比で行った。新規例の重症度の内訳は、有病者における内訳とは異なり、IPFでI度 36.3%/II度 12.4%/III度 24.8%/IV度 26.5%と軽症(I度II度)例と重症(III度IV度)例がほぼ同等であった。NSIPでは、さらに軽症例が少なかった(図2)。男女比は、IPFで2.8:1であり、全国の1.8:1よりもさらに男性の割合が高い結果であった。NSIPについては、男女比が1.1:1であり、全国と同様に男女ほぼ同等の

表1 新規例：病型の内訳

臨床診断	全国	北海道
IPF	641 (83.2%)	553 (93.1%)
NSIP	76 (9.8%)	30 (5.1%)
COP	10 (1.3%)	6 (1.0%)
AIP	23 (3%)	0 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RBILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	2 (0.2%)
Unknown	6 (0.6%)	1 (0.2%)

割合であった。発症年齢は、IPF 68.2歳、NSIP 62.2歳であり、全国のIPF 64.1歳、NSIP 62.0歳と比較して、さらにIPFで高齢での発症となっていた(図3)。喫煙歴は、全国、北海道ともにIPFがNSIPに比

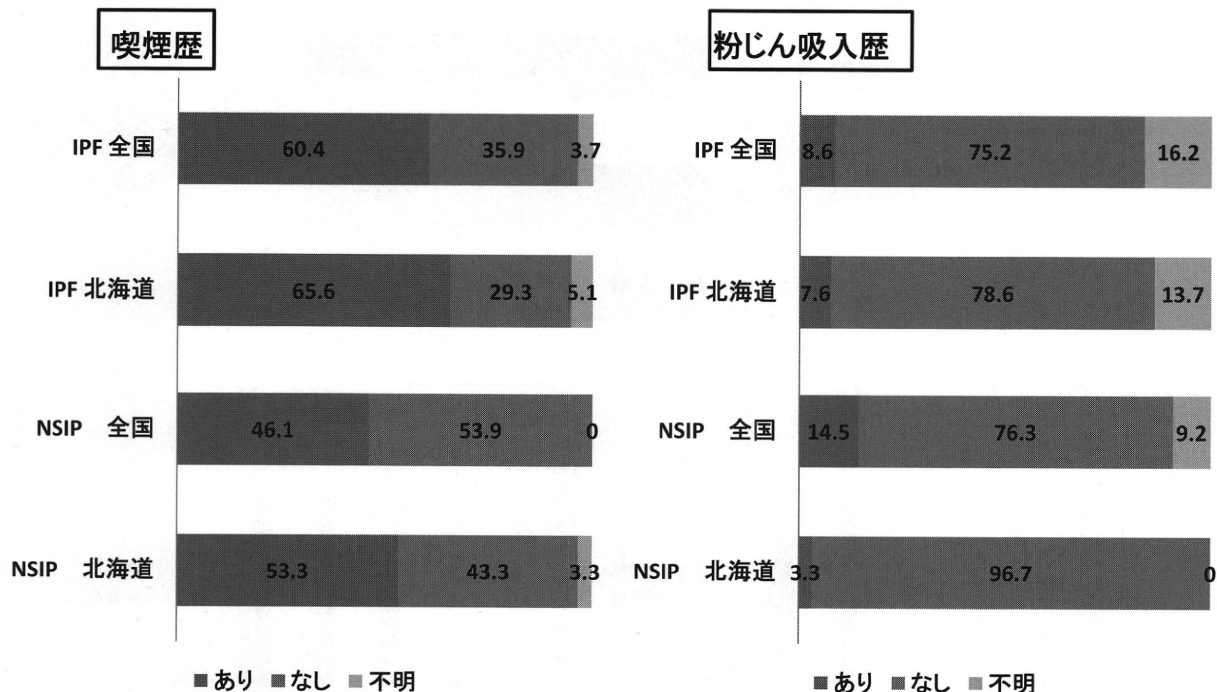


図4 新規例：吸入歴

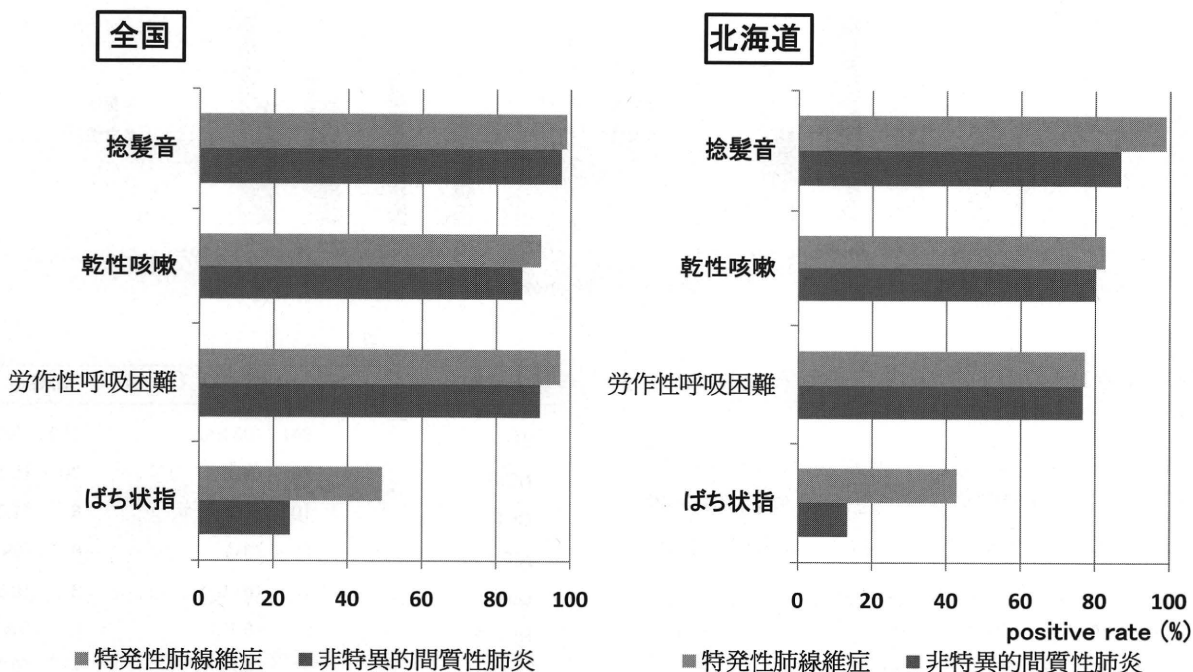


図5 新規例：主要症状

べて喫煙率が高い傾向を示した(図4)。主要症状は、概ね全国と同様な結果となり、ばち状指の陽性率がNSIPで低率であった(図5)。血清学的検査では、IPFにおいてLDHの陽性率が全国と比較して低い結果であった。血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)は、

全国結果と同様にIPF, NSIPともに高い陽性率を示した。IPFにおいて抗核抗体, MPO-ANCAの陽性率が全国と比較し低い結果であった(図6)。呼吸機能は、拡散障害を除いた全ての項目で、全国結果と比較しIPF, NSIPともに低い陽性率であった(図7)。

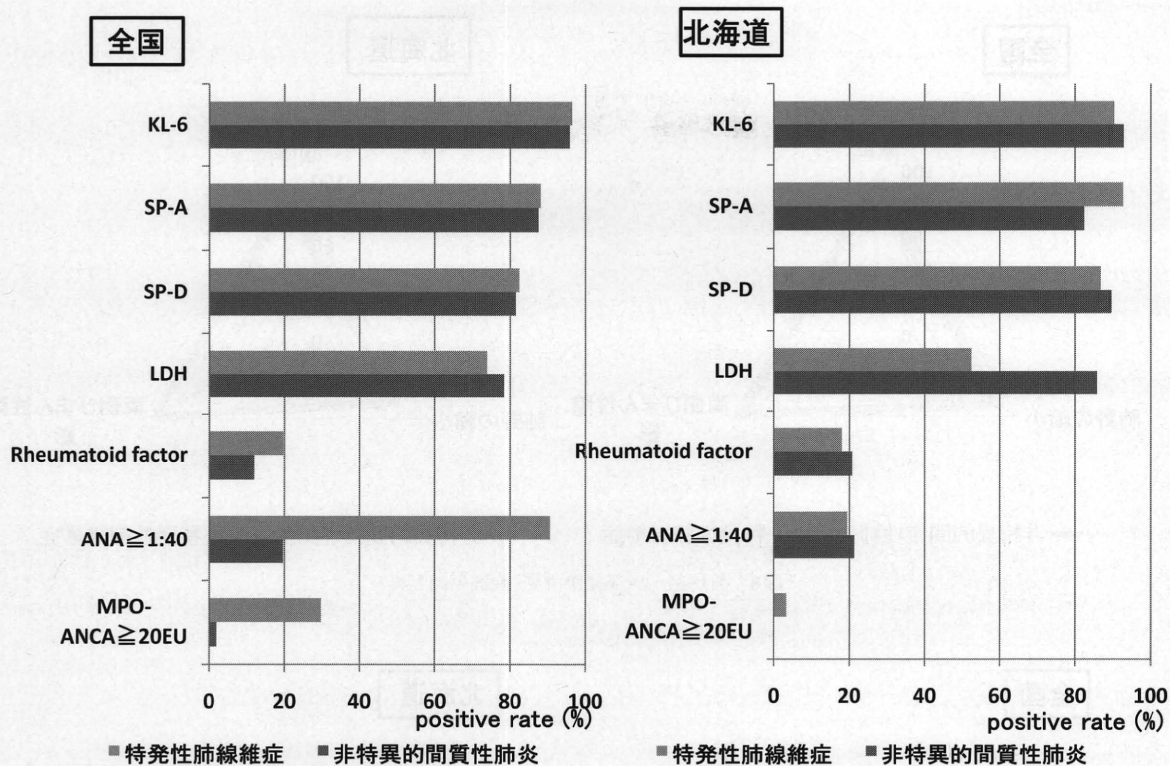


図6 新規例：血清学的検査

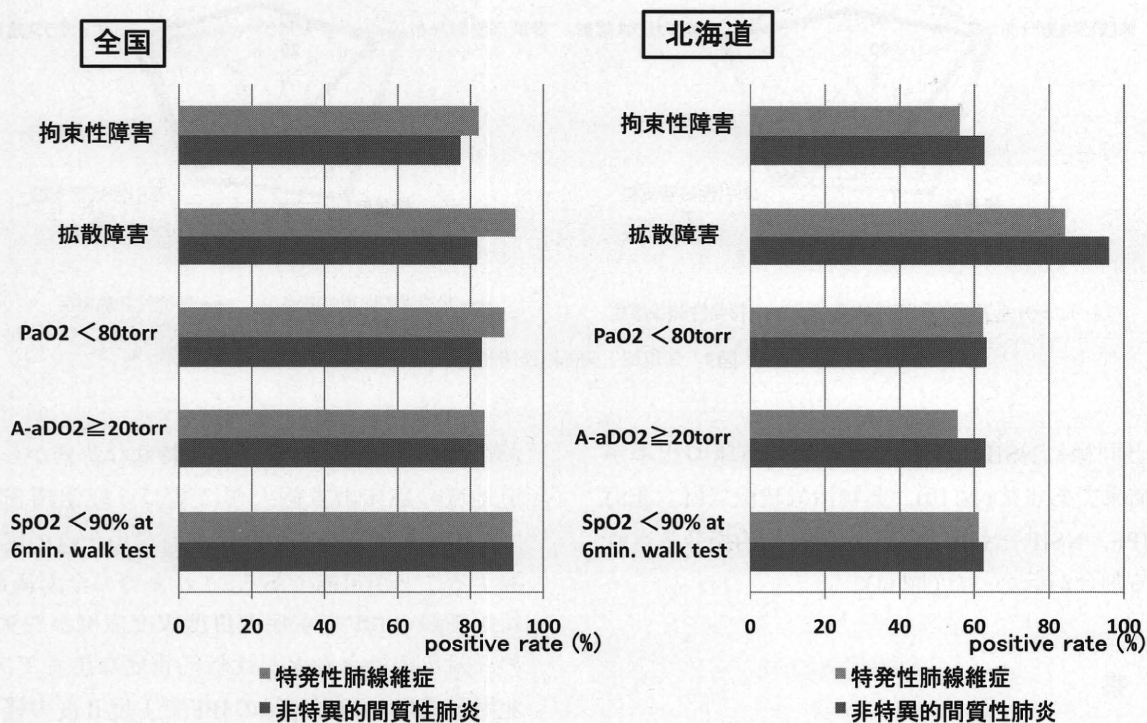


図7 新規例の呼吸機能

胸部画像所見では、胸部単純写真の3項目は全国同様IPFとNSIPで同様の傾向を示した(図8)。胸部CTの5項目では、全国同様にNSIPでIPFに比べ蜂巣肺

の陽性率が低かった。コンソリデーションの陽性率については、全国と異なりNSIPでIPFに比べ陽性率が高かった(図9)。気管支肺胞洗浄液細胞分画は、

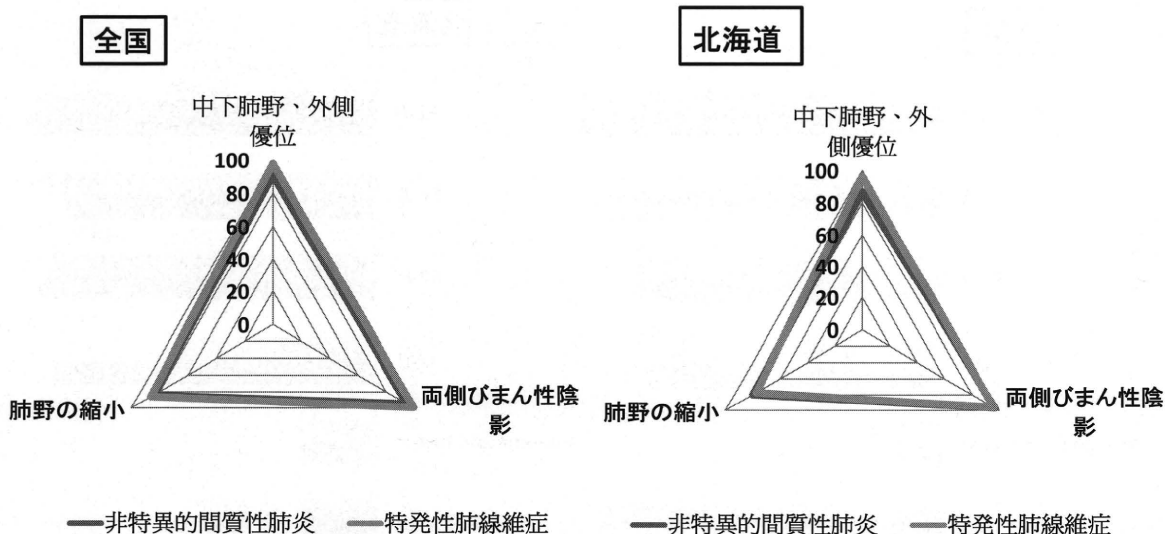


図8 新規例：胸部画像所見(胸部単純写真)

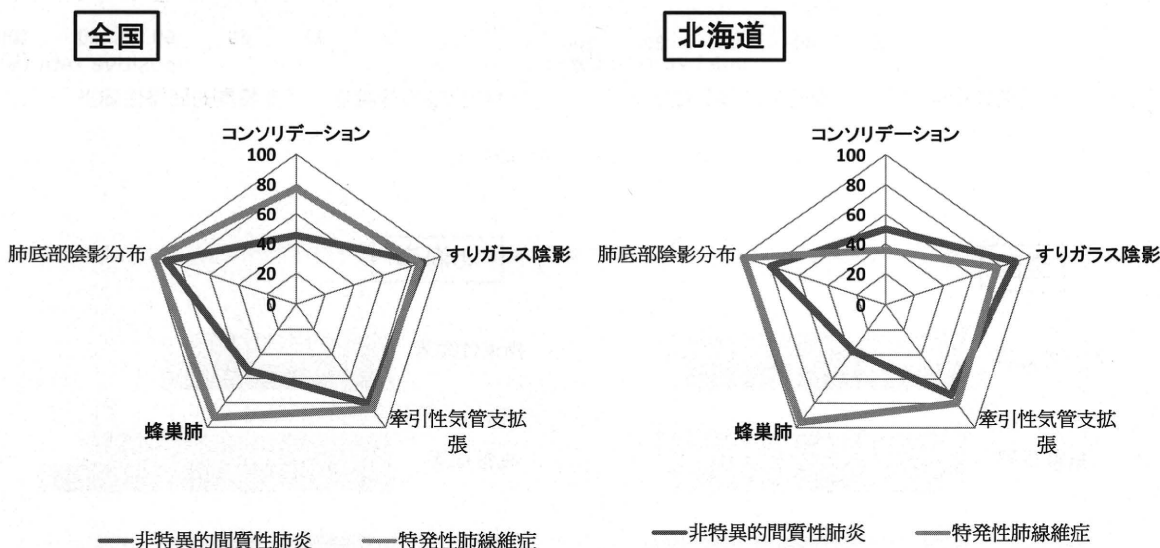


図9 新規例：胸部画像所見(胸部CT)

全国と同様にNSIPでIPFに比べリンパ球の比率が高い結果であった(図10)。薬物治療状況では、北海道はIPF、NSIPともに全国と比較して治療介入されている割合が低かった(図11)。

考 察

北海道は、他の都府県とは異なり、国基準の重症度Ⅲ度Ⅳ度の患者に加えて、Ⅰ度Ⅱ度の軽症者も特定疾患医療受給証を交付している。またIPF以外の疾患では、外科的生検により組織診断が得られた患者のみ申請を受理しており診断基準に基づいた審査

が行われている。このような特殊な背景から、北海道地域の臨床調査個人票に基づく疫学調査によって、IIPs確定診断例の軽症者も含めた真の実態を把握することが可能である。これまでの全国調査では、新規登録のIPFで重症度Ⅲ度Ⅳ度症例が約9割を占め、対象のほとんどが比較的重症な患者であった。北海道では、新規登録のIPFでⅠ度Ⅱ度の軽症例とⅢ度Ⅳ度の重症例の割合がほぼ等しく5割であった。これまでIIPsの有病率については、Ⅰ度Ⅱ度の軽症例の有病者数の把握ができず、正確な値を得ることが困難であったが、今回の調査で得た10万人対11.8人という値は、真の値に近似していると考えら

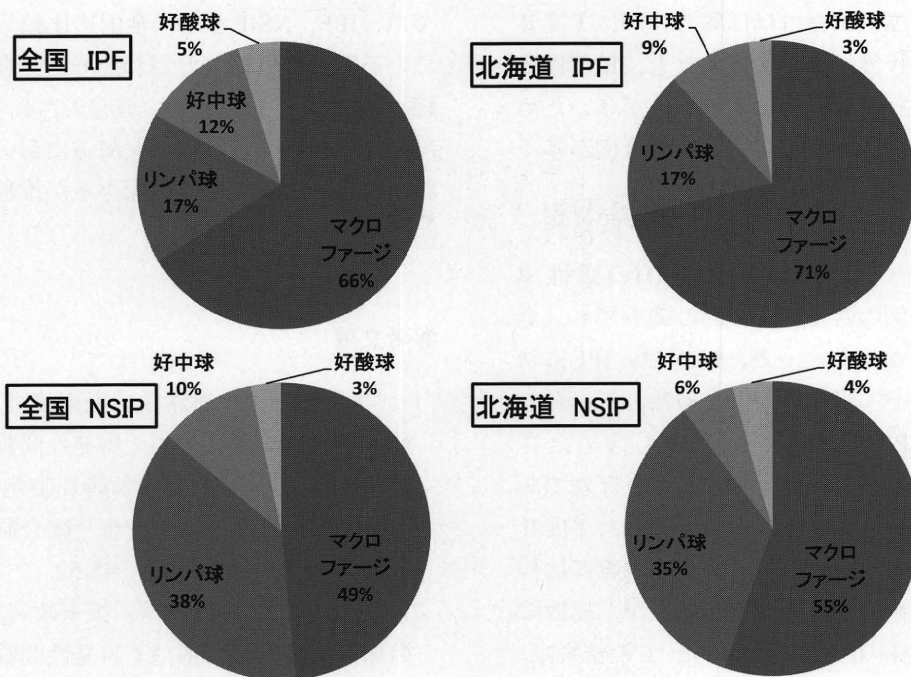


図10 新規例の気管支肺胞洗浄液細胞分画

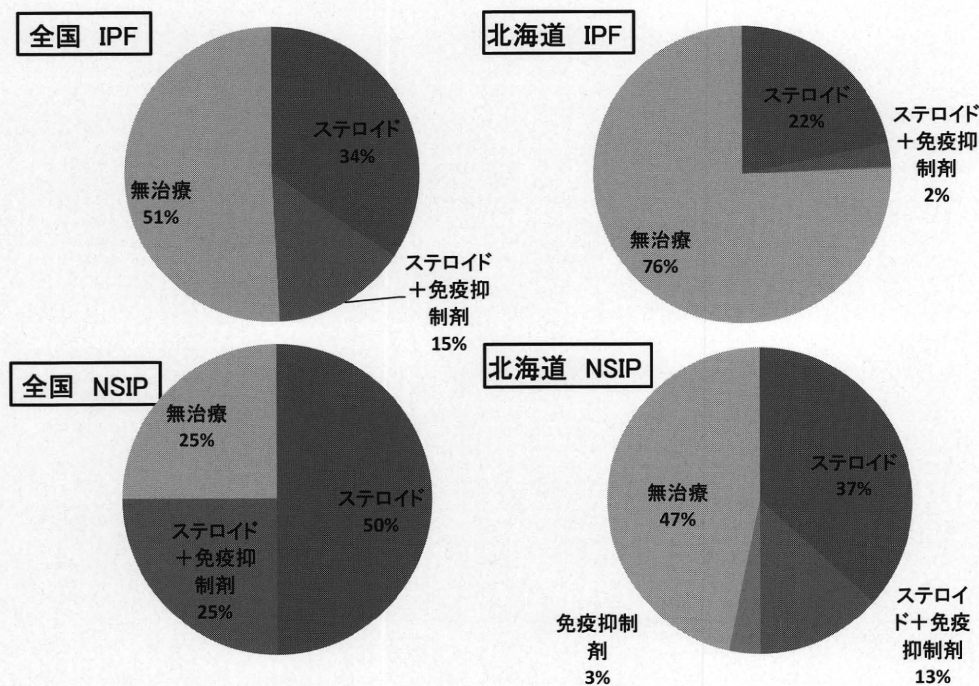


図11 新規例：薬物治療状況

れる。この結果をもとに全国人口から推計される有病者数は、約1万5千人となる。ただし、IPF以外のIIPsについては、北海道では申請に際して外科生検が必須となっているため、画像所見等でIPF以外のIIPsが強く疑われても、地域に呼吸器専門施設が

不足していたり、リスクを考慮し外科生検が躊躇され、申請に至っていない症例もあるので、真の有病率、有病者数はさらに若干高いと推測される。有病者の重症度の内訳では、I度II度の軽症例がIII度IV度の重症例の約2倍存在していた。新規登録時には

I度II度とIII度IV度の割合はほぼ等しいが、I度II度が重症化しIII度IV度に移行するよりも、III度IV度から主に死亡によって脱落する症例の方が多いため、その時点の有病者としては、I度II度例が多くなると考えられる。

新規例での各種パラメータにおける比較検討では、血清マーカー(KL-6, SP-A, SP-D)の陽性率はI度II度の軽症例の含まれる今回の調査でも、全国調査と同様に高かった。一方、LDHは、IPFにおいて全国調査と比べて陽性率が低かった。これらの結果は、KL-6, SP-D, SP-Aが軽症例も含めたスクリーニングにも従来のLDHなどに比べ有効であることを示している。呼吸機能においては、I度II度症例の多く含まれる北海道では、全国調査に比較して各種パラメータの陽性率が低かったが、拡散障害だけは全国と同様の陽性率であった。この結果は、拡散能の低下がI度II度の比較的軽症の段階から既に生じることを示唆している。薬物治療状況につい

ては、IPF, NSIPともに全国に比較し治療介入されている割合が低いことがわかった。今後、新たに抗線維化薬ピルフェニドンが導入されるが、IPFのI度II度例が多く含まれる北海道において、薬物治療状況にどのような変化が起きるか推移を見守る必要がある。

参考文献

- 1) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査2006. 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 総合研究報告書 平成17年度～平成19年度 45-52.
- 2) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 杉山幸比古: 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 日呼吸会誌 2007 ; 45 : 759-765.

【平成21年度】

北海道における臨床調査個人票に基づく 特発性間質性肺炎の疫学調査(北海道 study)

千葉 弘文 夏井坂元基 白鳥 正典 高橋 弘毅*

昨年度に引き続き平成15年から平成19年の5年間に北海道で新規に受理された特発性間質性肺炎臨床個人調査票を用いて疫学調査を行った。北海道は他の都府県と異なり、I度からIV度の全ての重症度で申請を受理し、診断基準に基づいた厳密な審査が行われている。このような背景から、北海道ではIPFの実態を正確に把握できる。昨年は、特発性間質性肺炎(IIPs)の北海道における有病率(2008年8月時点)は10万人対11.8人であり、全国調査の約3.6倍存在することを報告した。今年度は各医療機関に予後調査票を送付し、結果の解析を行った。その結果、IPFの生存中央値は初診時から61ヶ月であった。またIPFの死亡原因として急性増悪が最も多く45%を占めた。予後因子としては、年齢の高い群、ばち状指を認める群、安静時PaO₂の低い群、%VCの低い群、%DLcoの低い群、BAL中好中球比の高い群で、いずれも予後が悪く、有意な差を認めた。

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

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuizaka, Masanori Shiratori and Hiroki Takahashi

Third Department of Internal Medicine, Sapporo Medical University School of Medicine

Epidemiological survey of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs) in Hokkaido was conducted using clinical personal records from 2003 to 2007. Unlike other prefectures, public insurance applications of all disease severity (severity level I to IV) are accepted and a rigid judgment based on diagnostic criteria is performed in Hokkaido. From such a background, the actual state of IIPs can be understood precisely in Hokkaido. Last year, we reported that the prevalence of IIPs in Hokkaido was 11.8 per 100,000 and this value was a high value of 3.6 times of the past nationwide survey. This year, we mailed questionnaires about the survival to each hospital and analyzed the answer. As a result, the survival median of IPF was 61 months from the time of initial visit. In addition, acute exacerbation held most 45% as a death cause of IPF. Survival was related to age, clubbing, PaO₂ on rest, reduced lung volume, reduced diffusion capacity and elevated of neutrophils in BAL fluid.

はじめに

IIPsの疫学的検討は、患者の実態を把握する上で重要である。しかし、本邦には信頼性の高い統計報告がない。その理由として特定疾患の医療受給者は重症度Ⅲ度Ⅳ度が対象となっているため、重症度Ⅰ度Ⅱ度患者を含めた全体の実態把握が困難なことがある。北海道はⅠ度Ⅱ度患者も医療需給対象者としており、その臨床調査個人票から真の実態把握が可能である。今回、我々は臨床調査個人票と各医療機関に協力をお願いした予後調査票の回答結果から主にIPFの生存割合、死亡原因、予後規定因子を解析した。

対象と方法

対象は、北海道において2003年から2007年に新規受理されたIIPs特定疾患医療受給者594名とした。2009年9月に各医療機関に各症例に対して予後調査票を北海道保健福祉部より郵送し、その回答と新規登録時の臨床調査個人票の記載事項を照合し解析した。個人情報の取り扱いについては、解析者は匿名化された情報のみを用いることとし、研究計画については札幌医科大学倫理委員会での承認を得ている。

解析内容

1. 有病率

有病率は、2008年8月の特定疾患医療受給継続患者数より算出した。

2. 生存割合、死亡原因

予後調査票の結果から初診時からと申請時(診断時)からの生存割合を解析した。さらに、死亡者については死亡原因についても解析した。

3. 予後規定因子

性差、年齢差、喫煙歴、ばち状指、重症度、安静時PaO₂、%肺活量、%DLco、抗核抗体、SP-A、SP-D、KL-6、BAL中リンパ球比、BAL中好中球比の項目において、カプランマイヤー生存曲線とLog Rank検定

札幌医科大学第三内科

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究分担者

を用いてそれぞれ予後への関与を検討した。

結 果

2008年8月時点の道内特定疾患医療受給申請継続者数(有病者数)は、2008年8月1日時点の国基準(重症度Ⅲ期Ⅳ期)に基づく申請継続者数220人であり、国基準に加えて特例として認定された重症度Ⅰ期Ⅱ期の申請継続者数439人であった。Ⅰ期Ⅱ期の軽症者は、Ⅲ期Ⅳ期の重症者の約2倍存在していた。Ⅰ期からⅣ期までの合計有病者数は659人であり、2008年の北海道の人口5,569,252人から算出される北海道におけるIIPsの有病率は10万人対11.8人であった。全国調査¹⁾における有病率10万人対3.26人に比較して3.6倍という高い値であった。

新規例の病型内訳は、全国と同様IPF 93.1%、NSIP 5.1%とこの2病型で大半を占め、特にIPFの割合が高かった。NSIPの割合5.1%は、全国の9.8%と比較して低い値であった(表1)。

予後調査は、対象者594名全てに対し、申請元の97医療機関に予後調査票を郵送し、93.7%の回収率を得た。今回は患者数の大多数を占めるIPFについて解析を行った。

IPFの生存曲線から示される生存中央値は初診時、申請時を起点にするとそれぞれ約61ヶ月、45ヶ月であった(図1)。2009年9月の時点でIPF患者の死亡数は220例であり、その死亡原因は急性増悪が最も多く45%を占めた。合併した肺癌による死亡も10%存在した(図2)。

予後規定因子の検討では、年齢の高い群、ばち状

表1. 新規登録例の病型内訳

総合臨床診断	全 国	北海道
IPF	641 (83.2%)	553 (93.1%)
NSIP	76 (9.8%)	30 (5.1%)
COP	10 (1.3%)	6 (1.0%)
AIP	23 (3.0%)	0 (0%)
DIP	1 (0.1%)	3 (0.5%)
RB-ILD	2 (0.1%)	0 (0%)
LIP	2 (0.2%)	1 (0.2%)
Others	10 (1.3%)	1 (0.1%)
Unknown	6 (0.6%)	0 (0%)
Total	771 (100%)	594 (100%)