

201324026B

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

総合研究報告書

平成 23 年度～平成 25 年度

平成 26 年 3 月

研究代表者 杉山幸比古

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患克服研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

総合研究報告書

平成 23 年度～平成 25 年度

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
びまん性肺疾患に関する調査研究
総合研究報告書
平成23年度～平成25年度

目 次

研究代表者総括

H23～H25・3年間のまとめ	3
研究代表者	杉山幸比古

研 究 報 告

A. 特発性間質性肺炎

(1) 疫学的研究

特発性間質性肺炎患者に関する前向き疫学調査研究(WEB 登録) —特発性肺線維症に対する治療を中心に— (平成23年度)	71(45)
	坂東 政司 他
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)(平成23年度)	77(125)
	千葉 弘文 他
北海道における臨床調査個人票に基づく特発性肺線維症の疫学調査(北海道 study)(平成24年度)	87(171)
	千葉 弘文 他
北海道における臨床個人調査票に基づく特発性肺線維症の疫学調査(北海道 study)(平成25年度)	93(131)
	千葉 弘文 他
びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(web登録)(平成25年度)	99(59)
	坂東 政司 他

(2) 新しい治療法の検討

a. ピルフェニドン

臨床調査票を用いた特発性肺線維症に対するピルフェニドン長期使用例に関する 臨床的検討(平成24年度)	107(51)
	坂東 政司 他
臨床調査票を用いた重症度IVの特発性肺線維症に対するピルフェニドン使用例に関する 臨床的検討(平成25年度)	116(47)
	坂東 政司 他

b. N-アセチルシステイン

IPF に対するピルフェニドン+NAC 吸入併用療法に関する臨床的検討 - 全国アンケート調査の集計結果もふまえて - (平成24年度)	125(61)
	坂本 晋 他
IPF に対するピルフェニドン+NAC 吸入併用療法に関する臨床的検討 - 全国アンケート調査の集計結果もふまえて - (平成25年度)	130(53)
	坂本 晋 他

c. PMX 治療

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコール(平成24年度)	137(67)
	國保 成暁 他

(3) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に関連する因子の探索 —多施設共同後向きコホート研究について(平成23年度)	145(175)
	佐藤 寿彦 他
特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討(平成23年度)	151(181)
	弦間 昭彦
間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に関連する因子の探索 —多施設共同後向きコホート研究(平成24年度)	157(79)
	佐藤 寿彦 他
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(平成24年度)	164(87)
	峯岸 裕司 他
特発性間質性肺炎合併進行期/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 —生存期間に関する追加調査—(平成25年度)	170(77)
	峯岸 裕司 他
間質性肺炎合併肺癌切除患者多施設共同後向きコホート研究報告 術後急性増悪因子解析, リスク評価, 手術成績(平成25年度)	175(69)
	佐藤 寿彦 他

(4) その他の臨床的検討

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(平成24年度)	185(99)
	萩原 弘一
QOL・患者支援部会:活動報告(アンケート結果含)と今後の方向性(平成24年度)	191(125)
	井上 義一 他
牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討(最終報告)(平成25年度)	196(103)
	富永 循哉 他
上葉肺線維症の呼吸機能の推移に関する研究(平成25年度)	206(139)
	渡辺憲太朗 他
長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の予後調査と 予後予測因子の前向き検討(本年度進捗)(平成25年度)	209(99)
	谷口 博之 他
気腫合併肺線維症(CPFE)部会:活動報告(平成25年度)	212(127)
	小倉 高志

(5) 基礎的検討

Syndecan-4は肺線維芽細胞においてTGF- β によるcollagenと α -SMA mRNA発現亢進を抑制する(平成24年度)	219(305)
	谷野 功典 他

TGF β 誘導上皮間葉移行における β catenin細胞質内移行に対する PTENリン酸化部位制御の重要性(平成24年度)	224(311)	橋本 直純 他
特発性肺線維症(IPF)におけるオートファジーの果たす役割 (オートファジーによる筋線維芽細胞分化の制御)(平成24年度)	228(315)	原 弘道 他
間質性肺炎がもたらす組織微小環境と組織微小環境誘導上皮間葉移行に対する PTENリン酸化部位制御の重要性(平成25年度)	234(263)	橋本 直純 他
マウスブレオマイシン肺臓炎モデルにおける細気管支上皮細胞の役割に関する研究(平成25年度)	236(303)	濱田 直樹 他
ブレオマイシン肺線維症モデルにおけるfocal adhesion kinase阻害薬の抗線維化効果(平成25年度)	240(297)	西岡 安彦 他

B. サルコイドーシス

北海道における臨床調査個人票に基づくサルコイドーシスの疫学調査(平成23年度)	249(345)	今野 哲 他
サルコイドーシスにおける血中IgG4の検討(平成24年度)	253(385)	四十坊典晴
肺サルコイドーシスに対する十分量ステロイド治療の検討 —「サルコイドーシス治療に関する見解-2003」の改訂に向けての検討—(平成24年度)	258(391)	前村 啓太 他
サルコイドーシス患者における血清カテプシンSの臨床的意義 —罹患臓器数やステロイド治療との関連について—(平成25年度)	263(353)	山口 悦郎
サルコイドーシス診断基準における特徴的な検査項目の検討(平成25年度)	268(359)	四十坊典晴 他
サルコイドーシス患者血漿を用いたWestern blot解析による アクネ菌感作抗原の同定とその病因的役割(平成25年度)	273(365)	古川あすか 他

C. 閉塞性細気管支炎・びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告 第2回閉塞性細気管支炎全国調査研究 —一次アンケート調査—(平成23年度)	283(363)	長谷川好規 他
びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告 第2回閉塞性細気管支炎全国調査研究 —個別症例検討会—(平成24年度)	287(399)	長谷川好規 他
びまん性汎細気管支炎に関連するPBMUCL1のヒト気道上皮細胞における発現の検討(平成24年度)	289(401)	慶長 直人 他
びまん性汎細気管支炎疾患感受性候補領域に存在する新しい肺サーファクタントプロテイン surfactant associated 2 遺伝子SFTA2のヒト気道上皮細胞における発現の検討(平成25年度)	293(381)	慶長 直人 他

びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎 部門報告

第2回閉塞性細気管支炎全国調査研究(平成25年度) 298(375)

長谷川好規 他

研究成果の刊行に関する一覧表 305

★()内は、各年度報告書毎のページを表しています。

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患克服研究事業
びまん性肺疾患に関する調査研究
研究者
(平成23年～25年度)

厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究代表者	杉 山 幸 比 古	自治医科大学医学部 内科学講座 呼吸器内科学部門	教 授
研究分担者	高 橋 弘 毅	札幌医科大学医学部内科学第三講座	教 授
〃	西 村 正 治	北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教 授
〃	海 老 名 雅 仁 (H23, H24)	東北大学大学院医学研究科内科病態学講座 呼吸器病態学分野	准教授
〃	稲 瀬 直 彦	東京医科歯科大学医学部附属病院呼吸器内科	教 授
〃	吾 妻 安 良 太	日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	福 田 悠 (H23, H24)	日本医科大学病理学講座 解析人体病理学	教 授
〃	本 間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座（大森） 呼吸器内科	教 授
〃	酒 井 文 和	埼玉医科大学国際医療センター共通部門画像診断科	教 授
〃	千 田 金 吾 (H23, H24)	浜松医科大学内科学第二講座	教 授
〃	須 田 隆 文 (H25～)	浜松医科大学内科学第二講座	教 授
〃	長 谷 川 好 規	名古屋大学医学部医学系研究科病態内科学講座 呼吸器内科学分野	教 授
〃	伊 達 洋 至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座 呼吸器外科学	教 授
〃	井 上 義 一	独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部	部 長
〃	河 野 修 興	広島大学大学院医歯薬学総合研究科分子内科学	教 授
〃	西 岡 安 彦	徳島大学大学院ヘルスバイオサイエンス研究部 呼吸器・膠原病内科学分野	教 授
〃	渡 辺 憲 太 朗 (H23, H24 研究協力者)	福岡大学医学部呼吸器内科	教 授
研究協力者	四 十 坊 典 晴	JR 札幌病院呼吸器内科	副院長
〃	棟 方 充	福島県立医科大学医学部呼吸器内科学講座	教 授
〃	海 老 名 雅 仁 (H25～)	東北薬科大学病院呼吸器センター	センター長
〃	石 井 芳 樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	大 田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院	院 長
〃	瀬 戸 口 靖 弘	東京医科大学病院第一内科	教 授

びまん性肺疾患に関する調査研究 研究者 【平成23～25年度】

区 分	氏 名	所 属	職 名
研究協力者	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科器官システム制御学系専攻消化代謝病学講座人体病理学分野	教 授
〃	桑 野 和 善	東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科	教 授
〃	岸 一 馬	虎の門病院呼吸器センター内科	部 長
〃	山 口 哲 生	JR 東京総合病院呼吸器内科	部 長
〃	弦 間 昭 彦	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	教 授
〃	寺 崎 泰 弘 (H25～)	日本医科大学病理学講座解析人体病理学	准教授
〃	高 橋 和 久 (H25～)	順天堂大学呼吸器内科	教 授
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部 臨床統計部門	教 授
〃	萩 原 弘 一	埼玉医科大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器科	部 長
〃	滝 澤 始	杏林大学呼吸器内科	教 授
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	教 授
〃	慶 長 直 人	公益財団法人結核予防会結核研究所生体防御部	部 長
〃	福 岡 順 也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究院病態病理学	教 授
〃	山 口 悦 郎	愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科	教 授
〃	谷 口 博 之	公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科	部 長
〃	三 嶋 理 晃 (H23, H24)	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	教 授
〃	田 口 善 夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	部 長
〃	上 甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科	部 長
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	中 西 洋 一	九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設	教 授
〃	迎 寛	産業医科大学呼吸器病学講座	教 授
〃	坂 東 政 司	自治医科大学医学部内科学講座呼吸器内科学部門	准教授

研究代表者総括

調査研究班研究代表者総括
H23～H25・3年間のまとめ
研究代表者 杉山幸比古

1 研究目的

胸部X線写真上、両肺にびまん性の陰影を呈する疾患群を「びまん性肺疾患」と呼んでいるが、この中には肺の間質を病変の主座とする様々な間質性肺疾患が多数含まれている。これらの間質性肺疾患(びまん性肺疾患)にはまた、多くの原因不明の難病が含まれている。当班ではこれらのびまん性肺疾患の難病の中から、「特発性間質性肺炎」「サルコイドーシス」「閉塞性細気管支炎・びまん性汎細気管支炎」の3疾患に焦点をあてて、その『疫学』、『治療法の開発』、『患者・家族のQOL改善』の3つを柱として研究を行い、厚生労働行政とこれら難病に苦しむ患者さんに直接役立つ成果を挙げることを目的としている。

2 研究方法

(Ⅰ)特発性間質性肺炎

特発性間質性肺炎は原因不明の間質性肺炎の総称であり、7つの疾患が含まれている。この中で最も患者数が多く、また予後がきわめて悪い(5年生存率40%以下)疾患が特発性肺線維症(IPF)である。当班では、このIPFを中心にその周辺疾患である非特異性間質性肺炎(NSIP)、慢性過敏性肺炎、膠原病性間質性肺炎を含めた研究を以下のように行った。

なお研究は、全国縦断的な班の構成を生かし効率を高める為、以下のような13の部会を置き、各部会に責任者を定めて、活発な研究を目指した。すべての部会を研究代表者の杉山が直接統括した。

①疫学部会②ピルフェニドン検証部会③PMX部会④急性増悪部会⑤気腫合併肺線維症部会⑥上葉優位型肺線維症部会⑦膠原病肺病部会⑧在宅酸素・リハビリテーション部会⑨画像部会⑩病理部会⑪QOL・患者支援部会⑫IP合併肺癌の治療指針策定部会⑬慢性過敏性肺炎部会

a. 疫学

IPFに関しては、これまで信頼に足る大規模な疫

学調査がなされていなかった。そこで、臨床調査個人票が重症度Ⅰ～Ⅳまですべて揃っている北海道地区をとりあげ、調査票に基づく信頼度の高いそして、人口数からみて大規模な疫学studyを行った。(札幌医科大学・高橋弘毅)この他にWeb登録を用いた特発性間質性肺炎の前向き臨床調査を6年間行った。

b. 最新の治療法の開発

これまでIPFには確実にその予後を改善する確立された有効な治療法は存在しなかった。しかしながら2008年に本邦で、世界初の抗線維化薬ピルフェニドンが市販され、状況は大きく変化した。そこで、当班では、この画期的な薬剤ピルフェニドンの効果を検証するため、班員の施設での大規模な後向き臨床効果の調査を行った。また、抗酸化薬N-アセチルシステインの可能性についても、検討した。

IPFの予後を左右する大きな2つの問題として、合併する肺癌と急性増悪があげられる。合併肺癌の治療に関しては、外科手術時の急性増悪と、化学療法時の急性増悪の問題がある。外科手術時のリスクについて、呼吸器外科学会に協力し、外科主導による全国的な大規模リスク評価studyを行って頂いた。化学療法に関しては、アンケート調査でレジメンの安全性の調査を行った。急性増悪の新しい治療法としてのPMXカラム療法について、これまでの成績をまとめ、新しい医師主導の治験を検討した。

c. 患者・家族のQOL改善

IPFを含む間質性肺炎については、疾患概念や治療の難解さがあり、患者・家族の不安も強い。これらを解決するため、患者・家族の勉強会を企画し、それを通して患者会の創設へとつなげる道を進めた。さらに、患者・家族への平易な解説書の刊行を企画した。

(Ⅱ)サルコイドーシス

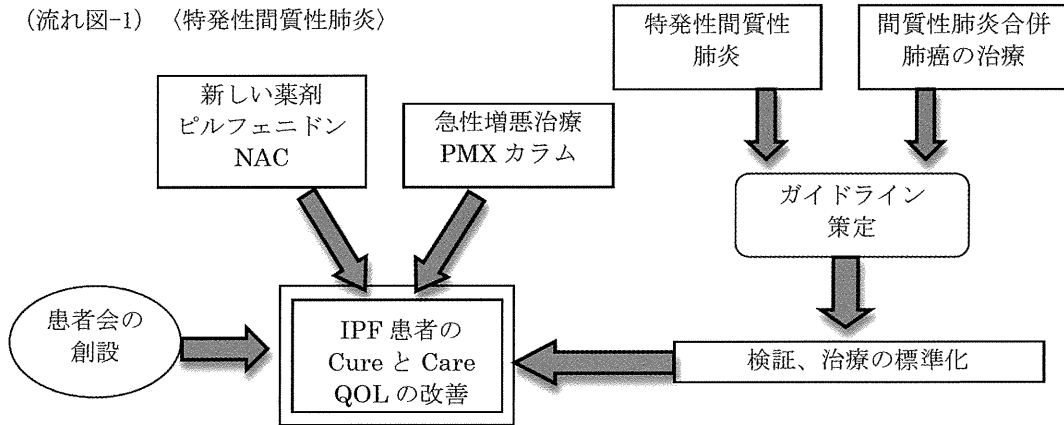
a. 疫学

サルコイドーシスも近年、正確な疫学情報が不足している。北海道地区を対象に、臨床個人調査票を用いた疫学調査を行った。(北海道大学・西村正治)

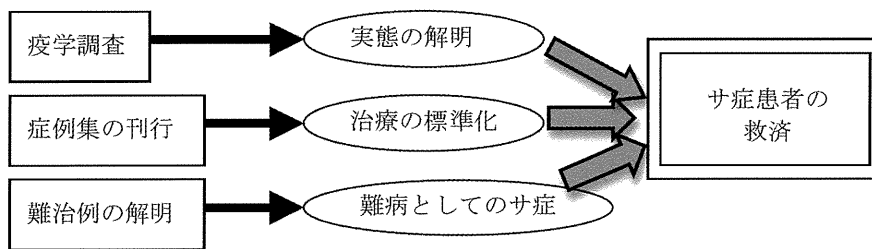
b. 治療

サルコイドーシスはきわめて多様性のある疾患で

(流れ図-1) 〈特発性間質性肺炎〉



(流れ図-2) 〈サルコイドーシス〉



あり、病変は肺を中心に眼、心臓、皮膚、神経等の多臓器にわたるため、一部の患者では治療がきわめて難しい疾患といえる。そして、これらの中にきわめて予後不良のグループも存在することから専門医の治療のノウハウを一般化する必要がある。この為の資料の刊行を企画した。多臓器にわたるため、他の診療科との連携がきわめて重要であり、サルコイドーシス学会を通して、この点を班としても重視した。

c. 患者・家族のQOL改善

サルコイドーシスは一般の方々にとって、なじみのうすい疾患であり、患者・家族にとっては情報の不足が存在する。これを解決する目的で、患者・家族向けのQ&A集の発行を企画した。

(Ⅲ)閉塞性細気管支炎(BO)・びまん性汎細気管支炎(DPB)

BOに関しては、きわめて稀な疾患であり、まず全国の実態調査が必要と考え、症例の掘り起こしと詳細な検討を企画した。DPBに関しては病因遺伝子の研究を行った。

(倫理面への配慮)

臨床研究はGCPを遵守し、特に結果の公表、論文発表などに関してプライバシー保護の観点に留意し、守秘義務を徹底した。また研究の目的などを充分説明した上で納得の得られた患者の自由意志によりエントリーを行い、検体採取につとめた。

全ての動物実験は、National Society for Medical Researchによる“Principals of Laboratory Animal Care”およびNational Academy of Science(NIH公刊)による“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”(NIH Publication No.86-23, revised 1985)に従って、愛護的に取り扱った。

3 研究結果

(Ⅰ)特発性間質性肺炎

a. 疫学

北海道における臨床調査個人票に基づくIPFの疫学調査(北海道study)により、次の事が明らかとなった。IPFの有病率は10万人対10.0(日本全体として約1万3千人)、発症率10万人対2.23、発症年齢は平均70.0歳、男性73.2%、生存中央値35ヶ月、最も多い死亡原因は急性増悪で40%、肺癌死亡11%で

あった。Web登録による前向き全国調査では、436例が登録され、2008年と2012年での治療内容の大きな変化などのデータが得られた。

b. 最新の治療法の開発

1) ピルフェニドンの有用性に関する検討(長期使用例, 重症例)

22施設から502例の回答があり、2年以上継続できた例は22.3%で、 Δ FVC変化は使用前1年間-163mLに対し、使用后1年間は-30mLであり、2年目、3年目においても年間FVCが10%以上改善した例も6%認めた。しかしながら、多くの例では徐々に低下がみられた。重症度IVの重症例でも少なからぬ改善例が認められた。

2) N-アセチルシステインとピルフェニドン併用のプロトコールを作製した。

3) 呼吸器外科学会のチームにより、手術時の急性増悪リスク評価の論文が作成され英文誌に受理された。現在、リスクを点数で評価する論文を投稿中である。化学療法についてはセカンド・ライン・レジメンのアンケート調査を行ったが、安全なレジメンの選定には至らなかった。

4) PMX-DHPに関しては先進医療プロトコールが第13回先進医療会議(2013.12.5)で承認され、いよいよスタートすることとなった。

c. 患者・家族のQOL改善

2012年7月大阪、2013年7月横浜と2回の患者・家族勉強会を行い、それぞれ約200名、約300名の参加者があった。勉強会参加者にアンケート調査を実施し、患者会設立の為のボランティア募集を行った。一般用小冊子の発行に向けてアンケートにより患者質問事項の収集と選定を行った。

d. その他

IPF急性増悪症例の後ろ向き多施設研究、HOT導入後の前向き予後研究、慢性過敏性肺炎の全国疫学調査などを各部会で行った。

(Ⅱ)サルコイドーシス

a. 疫学研究：男性は肺病変が多く、女性は眼と皮膚が多い。サ症患者の高齢化がみられた。

b. 治療：2011年度に『サルコイドーシス症例集』

を発行し全国に配布した。

c. QOL改善：2013年度末に『サルコイドーシスのQ&A集』を刊行予定である。

(Ⅲ)BO・DPB

2011年4月に全国1815病院へのBOの一次アンケート調査を実施し、約470例を集積した。H24～25年に全国調査の2次調査研究会を3回行い、画像、病理、臨床の検討を行った。DPBの遺伝子研究を続行した。

4 考察

(Ⅰ)特発性間質性肺炎(IIPs)

IIPsの中でも最重要のIPFについては、予後の悪さと、確立された治療法のないことが大きな問題であった。こういった中、世界初の抗線維化薬ピルフェニドンの開発により、大きな変革がおきている。当班では、これらをふまえてピルフェニドンの効果、使い方についての多角的な検討を行い、一定の効果があることを確認した。また、新しい治療法としてのピルフェニドン+NAC、急性増悪に対するPMX療法の検討をスタートさせることが出来た。また、これまで正確な数値のなかった疫学的部分について、信頼に足る数値を示すことができた。今後の患者会創設を目指しての勉強会も関東、関西で各1回、大規模な会を行い、患者会に向けた大きな1歩を踏み出すと共に、勉強会を通して、患者・家族の病气への理解を大きく深めることが出来たと考えられる。

(Ⅱ)サルコイドーシス

きわめて多様性があり、一部で難治化するサルコイドーシスについて、疫学調査をスタートできた事と、治療の普及の為の「症例集」と患者・家族向けの「Q&A集」を発行することが出来た。

5 評価

1)達成度について

ほぼ当初の予定通り、計画は遂行された。

2)研究成果の学術的・国際的・社会的意義について
間質性肺炎に関しては、基礎的研究臨床的研究共

に多くの重要な英文誌に成果が発表された。特に、呼吸器外科学会との共同研究による、間質性肺炎合併肺癌の手術リスクに関する論文は注目される。国際的には特に、特発性肺線維症に対する抗線維化薬ピルフェニドンの使用経験について、海外から大きな注目が寄せられている。2008年からの使用経験のヨーロッパ呼吸器学会での発表は、広くピルフェニドンが使用され始めているEU諸国から大きく注目されている。これらのピルフェニドン関連の成果は既に多くが投稿中であり、英文誌に順次掲載される予定で、今後国際的にも価値が認められることになろう。間質性肺炎ではこの3年間に大規模な疫学的研究がさらに進行し、日本でのIPFの疫学的な状況が明らかにされた。このことはきわめて重要であり、これら疫学的データは今後の厚生労働省の行政面、特に難病対策に大きな貢献があるものと考えられる。さらに、2回にわたる関西、関東での患者勉強会では200～300名の患者、およびその家族が来場され、この難病に対する一般への啓蒙に大きく役立ち、今後の患者会創設へ向けた端緒となることが期待される。

3) 今後の展望について

特発性間質性肺炎、サルコイドーシス共に「疫学」「新しい治療法の検討」「患者・家族のQOL改善」をテーマに3年間、様々な活動を行い、大きな成果をあげることが出来た。「疫学」については、これまでの成果の公表と英文による発表を予定しており、進んでいる。「新しい治療」に関しては、先進的なピルフェニドンの成果を全世界に示していく必要性があり、ピルフェニドンの成功をきっかけに世界的に動き出した様々な新規抗線維化薬をどのよう

に使いこなして、患者を治療していくか、に方向性は定まっている。「QOL改善」に関しては2014年度以降も、勉強会を継続する予定であり、その中から患者会を創設することが現実となるであろう。サルコイドーシスについても、QOL面から2冊の出版物の改訂と市販化を予定しており、これにより患者・家族のQOL改善が進むものと考えられる。

4) 研究内容の効率性について

特発性間質性肺炎に関しては、13の部会を班内に設け、各部会に責任者をおいて全国縦断的な組織を構築し、研究の効率化を行った。これにより、きわめて効率的な費用対効果がえられた。様々な近日的課題について、多くの成果を挙げられたのは、こういった組織態勢によるところが大きかったものと考えられる。

6 結論

当班は、難病である特発性間質性肺炎、サルコイドーシス、閉塞性細気管支炎・びまん性汎細気管支炎を対象とし、これらの疾患に対して、特に「疫学」「治療」「QOL改善」に焦点をしばって3年間の研究を行った。その結果、間質性肺炎において、「疫学」では患者数を含む基本的データの確立が、「治療」では世界をリードする新規抗線維化薬ピルフェニドンの使用経験の発信が、「QOL」に関しては、患者勉強会を通しての患者会設立のスタートと一般への啓蒙という大きな成果を達成することが出来た。サルコイドーシスに関しても、3つのテーマについて、各々、大きな成果をあげることが出来た。

総括研究報告
— 平成23年度研究 —

平成23年度
厚生労働科学研究費補助金(難治性疾患克服研究事業)
びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 杉山幸比古
(自治医科大学呼吸器内科 教授)

〈研究目的〉

びまん性肺疾患に関する調査研究班は、特定疾患治療研究事業対策疾患である「特発性間質性肺炎」、 「サルコイドーシス」の2疾患と、「びまん性汎細気管支炎」「閉塞性細気管支炎」を中心にそれらの関連疾患を含めて研究の対象疾患としている。これらの疾患の疫学、病態、病因、治療の研究を臨床面と基礎面の両面から行うことによって、きわめて難治であるこれら対象疾患の新しい治療法の開発と確立を目指している。さらに疾患の治療ガイドライン等の発行や患者勉強会・患者会の創設を通して、難病に苦しむ多くの国民の健康改善とQOLの改善に役立てることを研究と活動の目的としている。

〈研究方法〉

この班の研究は基礎的研究から臨床研究、治療への応用ときわめて広汎にわたっており、その詳細については以下の各論において述べることとする。これらの研究においては当然のことではあるが倫理面への配慮は十分に行っている。すなわち、臨床研究はGCPを重視し、特に結果の公表、論文発表などに関してプライバシー保護の観点に留意し、守秘義務を徹底した。また研究の目的などを十分説明した上で納得の得られた患者の自由意志によりエントリーを行い、検体採取につとめた。また全ての実験動物は、National Society for Medical Researchによる“Principals of Laboratory Animal Care”およびNational Academy of Sciences(NIH公刊)による“Guide for the Care and Use of Laboratory Animals”(NIH Publication No.86-23, revised 1985)に従って、愛護的に取り扱った。

また、平成21年度からは班組織の中に、以下にあげるような部門、部会組織を作り、各部門、部会に長および数名の部門員、部会員をおいて、重点的

な項目については、より機動性、横断性をもって成果が上がるように企画した。

設置した部門および部会とその長は以下の通りである。

部門；特発性間質性肺炎部門(杉山幸比古)、サルコイドーシス部門(山口哲生)、びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎部門(長谷川好規)

部会；特発性間質性肺炎部門に設置

- ①ピルフェニドン検証部会(杉山幸比古)、②PMX部会(吾妻安良太)、③IP合併肺癌の治療指針策定部会(海老名雅仁)、④急性増悪部会(田口善夫)、⑤膠原病肺部会(千田金吾)、⑥慢性過敏性肺炎部会(稲瀬直彦)、⑦在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)、⑧画像部会(酒井文和)、⑨QOL・患者支援部会(井上義一)、⑩病理部会(福田悠)、⑪気腫合併肺線維症部会(小倉高志)

〈研究の要旨〉

A. 特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonia ; IIPs)

今年度は重点項目として(1)疫学的研究、(2)新しい治療法の検討、(3)間質性肺炎合併肺癌の治療指針の策定、(4)間質性肺炎患者QOLの改善、(5)診断の標準化の5つをあげてこれらに重点的に取り組んだ。

(1)疫学的研究

札幌医科大学高橋教授を中心に、北海道地区で臨床調査個人票による詳細な疫学調査を続行中である。人口数が多く、しかも全重症度の全数把握が可能である利点を生かして、きわめて詳細で正確な疫学データが集積されている。

(2)新しい治療法の検討

a)ピルフェニドン

世界初の特発性肺線維症(IPF)の治療薬である、抗線維化薬ピルフェニドンが、日本で世界に先駆け

て発売されて既に3年余りが経過した。この薬剤を今後、どのように使っていくのが良いのかが検討課題となっている。本年度は、2005年から当班で開始されたWEB登録システムを活用し、これらの中のデータから、治療薬としてピルフェニドンが用いられている55例を抽出し、解析を行った。この中で、N-アセチルシステイン(ムコフィリン)との併用例が4例であるが存在し、良好な効果がみられており、今後N-アセチルシステイン+ピルフェニドンといった併用療法の検討が必要と思われる。また、ピルフェニドン国内第三相臨床試験終了後の追跡調査の結果をまとめた。ピルフェニドン低用量群での予後がコントロールと比較して悪かったが、これは元々、低用量群に重症例がより多かった可能性があり、ピルフェニドンは投与を中止すると、元々の本来の疾患の予後を示す可能性が示唆された。

b)急性増悪に対するPMX療法

IPFの急性増悪病態に対しての、トレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する前向き探索的試験を計画し、プロトコル案を作製した。日本医科大学及び神奈川県立循環器呼吸器病センターで2012年8月から、スタートさせる予定である。

(3)間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

呼吸器外科学会で多数の手術例を集積し、急性増悪のリスク因子の検討を行っている。現在、そのデータを解析中である。また、化学療法時の急性増悪については、先年の検討で、カルボプラチン+パクリタキセル療法、プラチナ製剤(カルボプラチン)+エトポシド療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有力な候補とする報告を行ったが、さらにこれら2療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行って、リスク因子の検討を行っている。現時点での、外科手術及び化学療法時のリスク等につき、判明したデータをH23年8月号の「日本胸部臨床」誌の特集号として発表した。

(4)間質性肺炎患者のQOLの改善

難病である間質性肺炎の患者、家族等の支援を行い、患者、家族のQOL向上を目指すため、勉強会の開催、患者向け小冊子の発行、患者会設立支援を行うこととした。H23年度はこのためのQOL・患者支援部会を立ち上げ、H24年度の実施を目標に準備

をスタートさせた。

(5)診断の標準化

特発性間質性肺炎の画像、病理診断は難しい例も多く、専門家間でも大きく見解が異なる場合がある。この為、専門家間での診断の標準化が必要であり、画像部会、病理部会で様々な標準化の試みを行った。

B.サルコイドーシス

班研究の重要な点として、疫学調査があげられる。サルコイドーシスに関しても近年の正確な疫学データが不足している為、北海道地区での臨床調査個人票を用いた疫学調査を北海道大学第一内科西村教授を中心に、H23年度からスタートさせた。サルコイドーシスの治療に関しては、その疾患としての多様性、難治例の存在などから、専門家でも悩む例が少なくない。この為、多数例を経験している専門家により、症例の経験を持ち寄って頂き、部会長の山口哲生先生に編集を頂いて「症例集」の発行を企画し、H23年度末に班から刊行予定である。

C.閉塞性細気管支炎(BO)・びまん性汎細気管支炎(DPB)

BOに関しては、症例を集積した研究は限られており、2004年以降調査が行われてこなかった。そこで本年度は2004年以降に診断されたBO症例の第2回全国調査をアンケート方式で実施した。DPBに関しては関連遺伝子の研究を続行している。

〈研究結果および考察〉

A.特発性間質性肺炎

I. 重点項目

(1)疫学的研究

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)

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。このような背景より、北海道ではIPFの実態を正確に把握できる。我々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、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。IPFの生存中央値は診断時から45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41%を占めた。予後因子としては、単変量解析で年齢の高い群、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、血清SP-A、SP-DおよびKL-6が高い群、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。多変量解析では%VC、重症度で有意差を認め、%VCが最も強く予後に関与していた。さらに多変量解析の結果、急性増悪死に関与する因子として%VC、抗核抗体で有意差を認めた。

(2) 新しい治療法の検討

a) ピルフェニドン

特発性間質性肺炎患者に関する前向き疫学調査研究(WEB登録)―特発性肺線維症に対する治療を中心に―

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の自然経過や治療内容・効果などの臨床情報を全国から集積し、IIPs診療に関する実態把握を目的としたWEB登録が開始され7年が経過した。2009年度で新規登録は終了し、現在は登録された436例の追跡調査中である。WEB登録症例の特徴として、1) 全国19施設からの登録、2) 特発性肺線維症(IPF)が321例(72.8%)を占め、かつ51.0%が重症度I・II度、3) IPFに対するピルフェニドン治療例は52例(ピルフェニドン単独例33例、ピルフェニドンと副腎皮質ステロイド薬の併用例14例、ピルフェニドンとNAC吸入の併用例4例)、などである。

今回は、IPFに対するピルフェニドン治療の現状を中心に報告する。

b) 急性増悪に対するPMX療法

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコル案

近年、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪に対するPMX(ポリミキシンB固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMXによる血液浄化)療法の有効性が報告されている。当療法における研究は2004年7月頃から始められ、

PMX療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。これまでの報告はいずれも単一施設の小規模な臨床研究であり、大規模な報告はなかったが、その後2009年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究を始めてきた。本研究班でこれまでのPMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行っている。PMX療法を施行されたIPF急性増悪73例の検討では、PMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢血の有意な低下を認め、急性増悪後の予後も34.5%と既報より良好な結果である事を平成22年度の研究会で報告した。

今回はそれらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用してIPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験のプロトコル案を作成中であり、その概要を提示する。

(3) 間質性肺炎合併肺癌の治療指針策定

間質性肺炎合併肺癌切除患者における術後急性増悪に関連する因子の探索―多施設共同後向きコホート研究について

2008年度の日本呼吸器外科学会の統計によると、間質性肺炎合併肺癌の術後急性増悪(AE)は術後死亡の主因であることが明らかにされている。今回、日本呼吸器外科学会学術委員会および日本呼吸器外科学会理事会の主導の下、多施設共同での後向きコホート研究により、より多数の症例の集積をおこない、AEを引き起こしうる危険因子の解析を行っている。2000年より2009年までの10年間の間質性肺炎合併肺癌について、2010年11月より症例集積を開始、データクリーニングの結果、60施設より1898症例(うちAE 178症例)の集積を得た。主たるエンドポイントであるAE発症であるが、手術日から発症までの中央値は7日、転帰は46.1%が死亡と高いものであった。急性増悪の発症部位としては術側17.2%反対側が24.3%、両側が58.6%であった。単変量解析の結果、急性増悪に関する危険因子として、性、術前IP急性増悪の有無、術前CRP、LDH、KL-6、%VC、FEV1.0、FEV1.0%、DLCO、手術時間、出血量、手術術式に相関が見られた。これらの因子のうち、術前に測定できる、あるいは予測できる因子について多変量解析をくわえ、最終的に危険因子の同定作業中である。予後解析では、overall

survival で5年生存率42%、Stage1aで60%と極めて不良であることが示された。今後多変量解析及び生存解析を施行する予定であり、今回の研究成果から間質性肺炎合併肺癌患者に対する治療指針の策定に資する成果が得られることが期待される。

特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討

間質性肺炎合併肺癌においては、各種抗癌治療による致死的な急性肺障害(急性増悪)が重大な問題として認識されており、間質性肺炎合併進行肺癌に対する有効かつ安全性の高い化学療法の確立は最重要課題の一つと言える。

平成21年度研究班では、特発性間質性肺炎合併肺癌患者の初回化学療法における急性増悪の発症頻度および化学療法の動向を明らかにするため、「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」(以下、全国実態調査)をアンケート形式で実施した。全国19施設から396症例について回答があり、初回化学療法に関連した急性増悪の発症率を13.1%と報告した。加えて、化学療法の選択動向として、カルボプラチン+パクリタキセル療法およびプラチナ製剤(カルボプラチン)+エトポシド療法が既に広く浸透している現状と他の薬剤と比較して高い安全性が示唆された。続いて特発性間質性肺炎合併小細胞肺癌/非小細胞肺癌に関する前向き認容性試験が報告され、結果は全国実態調査で安全性の高さが示唆された上記治療法の有用性を再確認するものであった。以上より、現状ではカルボプラチン+パクリタキセル療法およびカルボプラチン+エトポシド療法が安全性および使用実績の面から標準的治療の有力な候補と考えられる。

一方で、間質性肺炎非合併肺癌に関しては、カルボプラチン+パクリタキセル療法への血管新生阻害薬ベバシズマブの上乗せ効果が報告されるなど、肺癌化学療法も進歩しており、間質性肺炎合併症例に対する新たな化学療法の安全性の検証にも取り組む必要がある。現在、この新たな治療法を評価するため、適切な試験デザインを検討し、プロトコールの作成を行っている。

また、前述の認容性試験においてもプロトコール治療中の急性増悪頻度は低いものの、これらの症例

の全経過中の急性増悪累積発症率は29%と高率であり、さらなる安全性向上の為に急性増悪予測因子の探索は必要不可欠な課題である。現在、上記2療法が実施された症例を対象に臨床背景因子や治療前検査値を中心とした詳細なデータベース作成を行っている。

(4)間質性肺炎患者のQOL改善

QOL・患者支援部会：活動報告と今後の方向性

【研究目的】

難病克服のための研究活動の一環として間質性肺炎/肺線維症の患者、家族等の支援を行い、患者、家族等のQOLの向上を目指す。具体的に、平成25年度末までに、(1)勉強会の開催、(2)一般用小冊子作成、(3)患者会設立支援を行う事を目的とする。

【研究方法と結果】

平成23年度は以下の準備を行った。

- (1)第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会(仮称)：市民講座形式で平成24年7月7日、テイジンホール(大阪)にて開催予定で、本年度は手配と準備を進めている。会議では疾患説明、Q&A、患者支援、患者情報交換について、わかりやすく説明する。平成24年度、大阪で開催、以降、東京、大阪で年1回、交互に開催する。尚対象患者は、特発性肺線維症、特発性間質性肺炎を主体として、その他の間質性肺炎/肺線維症(膠原病、慢性過敏性肺炎)の患者も含める。
- (2)患者一般用小冊子作成：草案作成した。イラストを多用し、患者の視点にあわせた用語で説明する。専門用語の説明も加える。
- (3)患者支援団体(患者会)の設立：草の根の協力者を求め、アンケート調査を実施する。平成24年から平成25年までに「間質性肺炎・肺線維症患者会」(仮称)の設立を目指す。内外の患者会と情報交換として、米国患者会 Pulmonary Foundation 会議(IPF Summit2011, 12月1-3日、シカゴ)に班員が参加した。
- (4)各地区の保健センター等で開催される特発性間質性肺炎の患者と医師の交流会等で勉強会資料、一般用小冊子を配布。

【考察と結論】

難治性稀少疾患(難病)の克服には、患者、医師/研究者、厚労省/公的機関、さらに開発企業が同じ

ゴールを目指す事が必要と考えられる。平成25年度末までに以上の活動を研究班の活動の一環として進める。

(5) 診断の標準化

a) 画像部会

23年度画像部会活動は、①21年度から22年度に実施した蜂巣肺のCT診断の標準化に関する調査研究の論文化と投稿、②22年度に集積したIPF/UIP症例のデータベース化の作業(病理部会と共同)、③IPF/UIPのCR診断過程における画像診断の役割の解析を行った。研究要旨は以下の通りである。①国内国外の研究者46名に蜂巣肺ないしその類似例のCT画像80症例について、経験や専門、地域などの異なる内外の読影者46名に蜂巣肺とUIPパターンの診断確度の5段階評価(スコア)を依頼した。その結果とCore membersにより決定されたreference standardとの一致率を、経験、専門性、地域などによるグループ間で比較した。一致率は、おおむねkappa値0.4-0.6程度で、評価者に経験年数、専門性、地域などによるグループ間で有意の差は見られなかった。各症例の平均蜂巣肺スコアとUIPスコアはよく相関した。蜂巣肺スコアの一致率が悪かった症例は、蜂巣肺の程度の軽い例、肺気腫合併例、牽引性気管支拡張の集簇か嚢胞の集簇かの判断が困難な例などであった。②IPF/UIPおよびその周辺疾患のデータベース作成を目的として、国内の間質性肺炎の診療に習熟した国内8施設からCRP診断が行われたIPF/UIP症例103例の臨床所見(ケースカード)、HRCTを含む画像、病理標本を集積した。病理標本は、再度エキスパート病理医1名が再評価し適格症例95例を選択した。適格症例につき各々エキスパートの臨床医5名、画像診断医2名からなる臨床アーム、画像アームで各々5段階評価によるIPF/UIPの確信度のスコアリングを行った後、参加医全員による合議で同様のスコアリングを行った。これらの症例について、臨床データ、画像データの匿名化、病理標本のバーチャルスライド化を行い、データベース化を進行中である。③②の過程における画像診断の確度の変遷や鑑別診断を調査した。外科的肺生検が施行された例であるために、臨床、画像とも比較的非典型例が多く総合評価では、確信度5,4の高い確信度の症例、確信度3の症例、確信度2,1の確信度の低

い症例は各々17,39,39例であった。確信度の変遷は、臨床アームで60例(64%)、画像アームでは21例(25%)の例にみられた。あげられた鑑別診断では、NSIP、膠原病肺、慢性過敏性肺炎が最も多かったが、確信度の高い群では慢性過敏性肺炎が多かった。CR診断のプロセスにおいても画像診断の役割は大きく、鑑別診断では、慢性過敏性肺炎が最も重要と考えられた。

さらに、23年度およびそれ以降の事業として①牽引性気管支拡張のCT診断の標準化に関する調査研究、②典型的画像所見を呈するIPF/UIP症例の臨床、画像、病理解析、③IPF/UIPとUIPパターンを示す慢性過敏性肺炎の画像的鑑別(慢性過敏性肺炎部会との共同事業)、④気腫合併肺線維症の画像病理相関(CPFE部会との共同事業)を計画し準備中である。

b) 病理部会

UIP:病理診断における標準化の試みとその問題点

方法:画像部会の「IPF/UIPのCT診断の標準化」で、約100症例が集積された。その中のCR診断がUIP5からUIP2で、病的にUIPに典型的と判断される症例からUIP的所見が乏しい20症例を選定し、検鏡もしくはWeb上バーチャルスライドで、11名のコアメンバーを含む15名の病理専門医に診断をお願いした。また、バーチャル観察可能症例の中から、蜂巣肺に関する3枚の写真を提示し、「典型的HC」、「非典型的、顕微鏡的HC」、「HCではない」の診断をお願いした。さらに標準化のための意見交換を行った。

結果:1症例で1名の>DIPの診断以外は、すべて併記を含めUIP,NSIP,Othersのいずれかに診断された。20例中9例は、主たる診断(UIP)の一致をみた。全体の診断の約2割は2パターン併記の診断であった。診断が割れた症例は3例あり、その特徴は1)小葉内病変がびまん性か否か判断が分かれる症例、2)小葉中心病変が目立つ症例、であった。また、蜂巣肺と牽引性気管支拡張との意見の解離がみられた。ほぼ同意が得られた標準化の方向性は、1)国際的に整合性あるパターン分類を行う。2)パターン自体には、原因を加味しない。3)一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。4)生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。5)弾性線維染