

図3. IPF患者の生存曲線(性別)

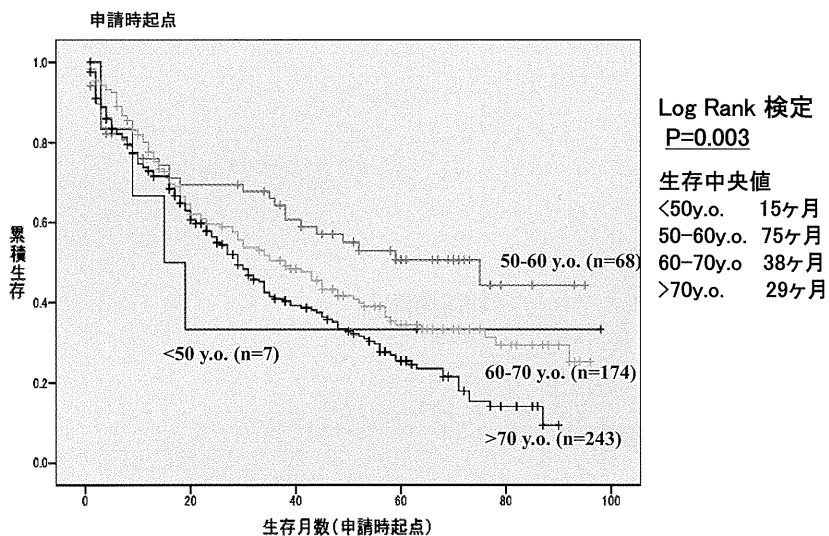


図4. IPF患者の生存曲線(年齢差)

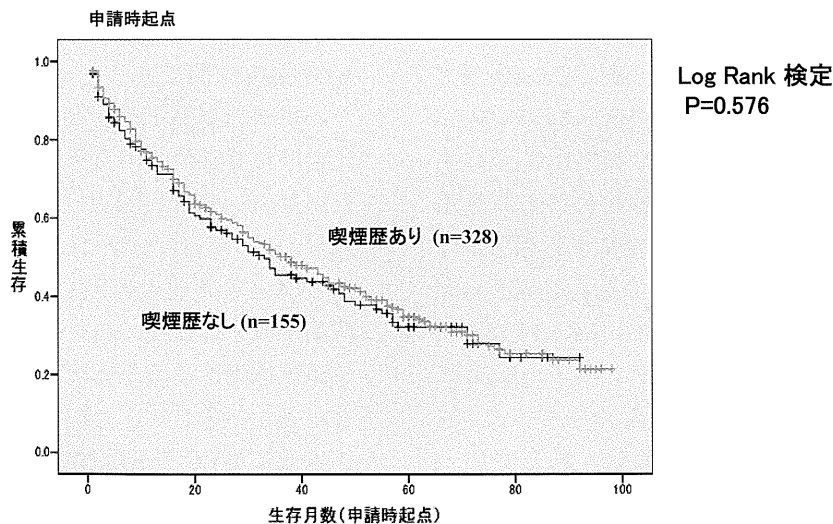


図5. IPF患者の生存曲線(喫煙歴)

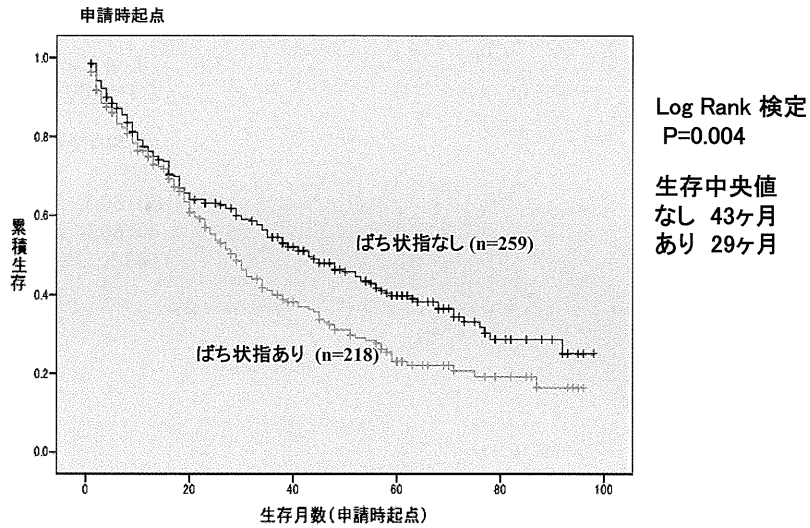


図6. IPF患者の生存曲線(ばち状指)

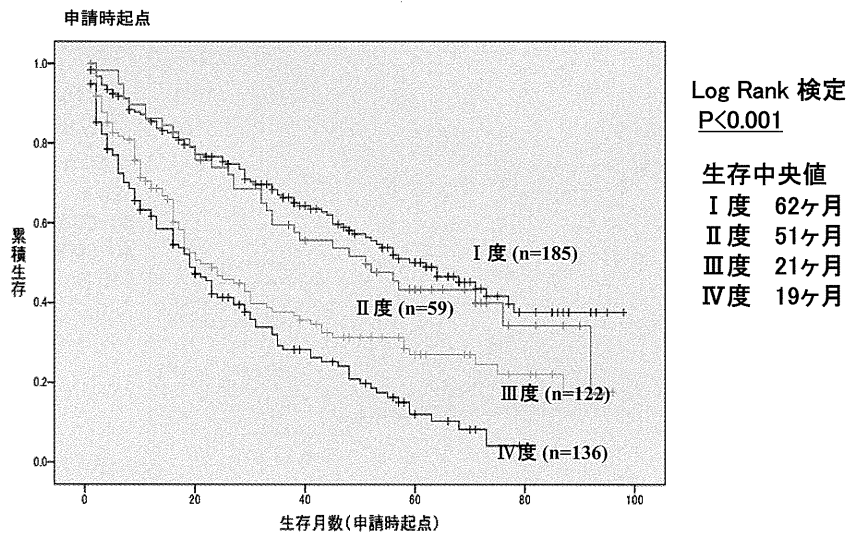


図7. IPF患者の生存曲線(重症度)

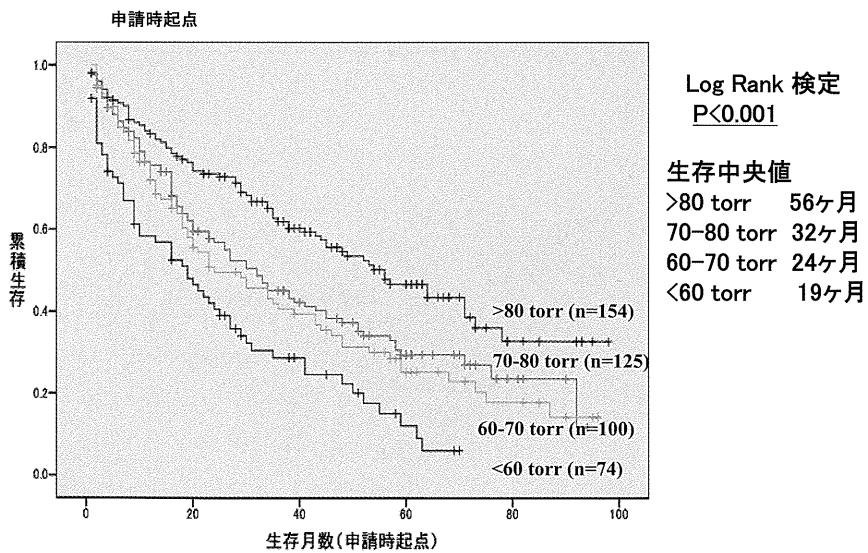


図8. IPF患者の生存曲線(安静時PaO2)

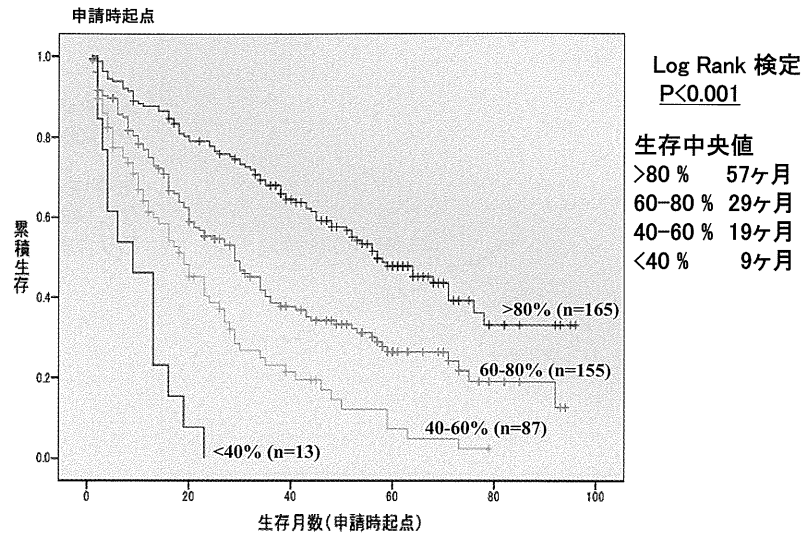


図9. IPF 患者の生存曲線(呼吸機能・%肺活量)

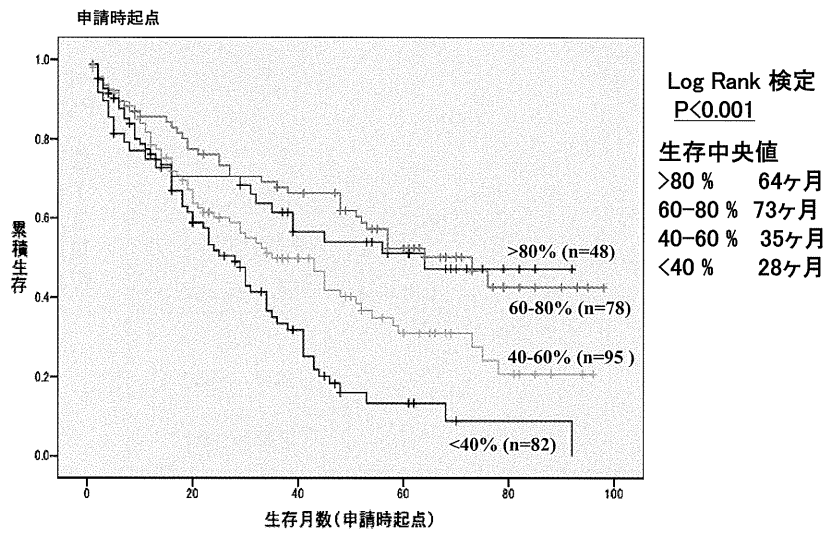


図10. IPF 患者の生存曲線(呼吸機能・% DLco)

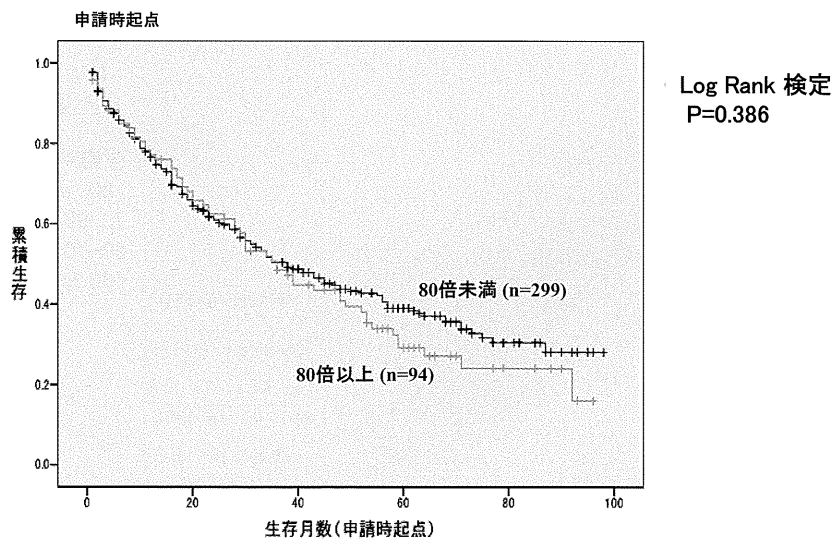


図11. IPF 患者の生存曲線(抗核抗体)

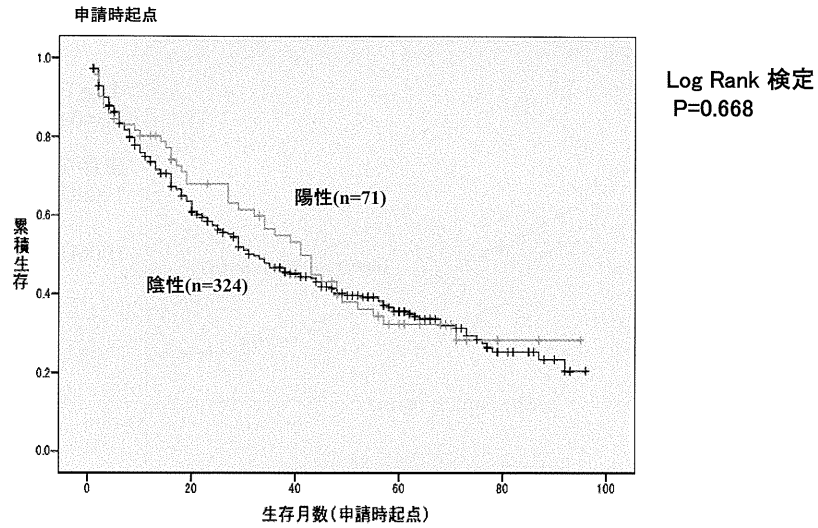


図12. IPF患者の生存曲線(リウマチ因子)

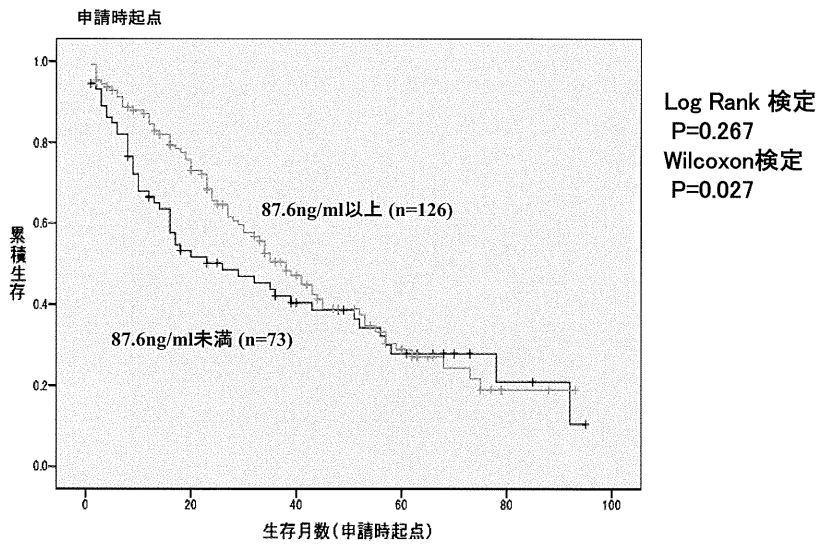


図13. IPF患者の生存曲線(SP-A)

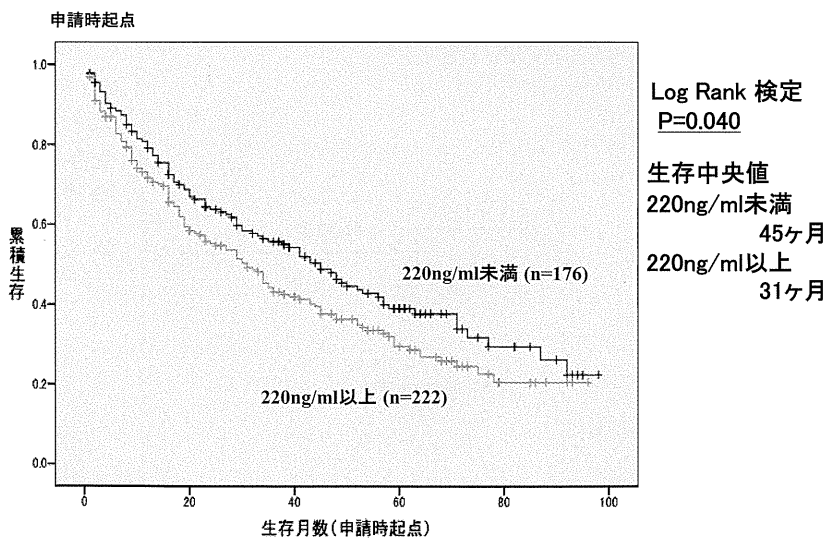


図14. IPF患者の生存曲線(SP-D)

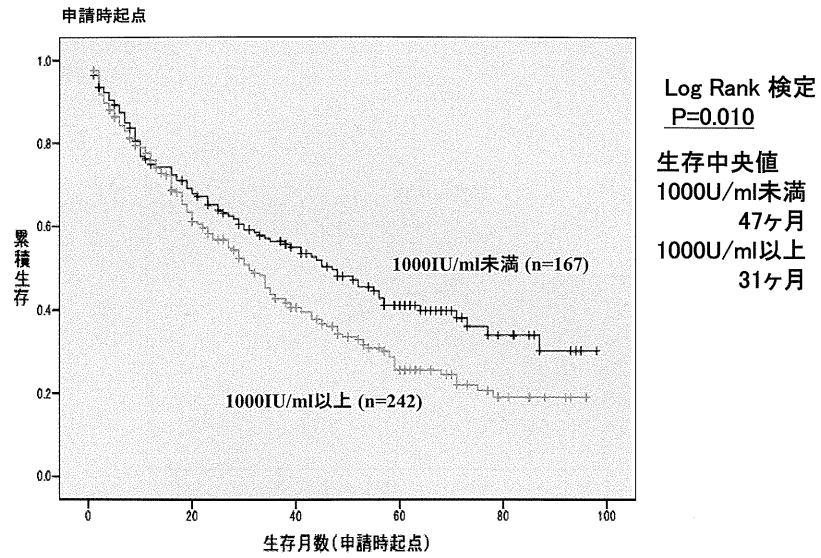


図 15. IPF 患者の生存曲線(KL-6)

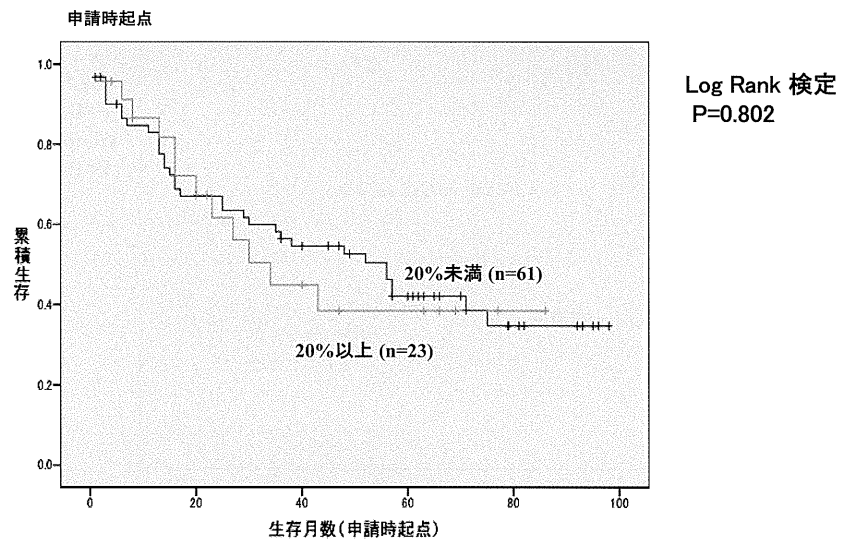


図 16. IPF 患者の生存曲線(BAL・リンパ球)

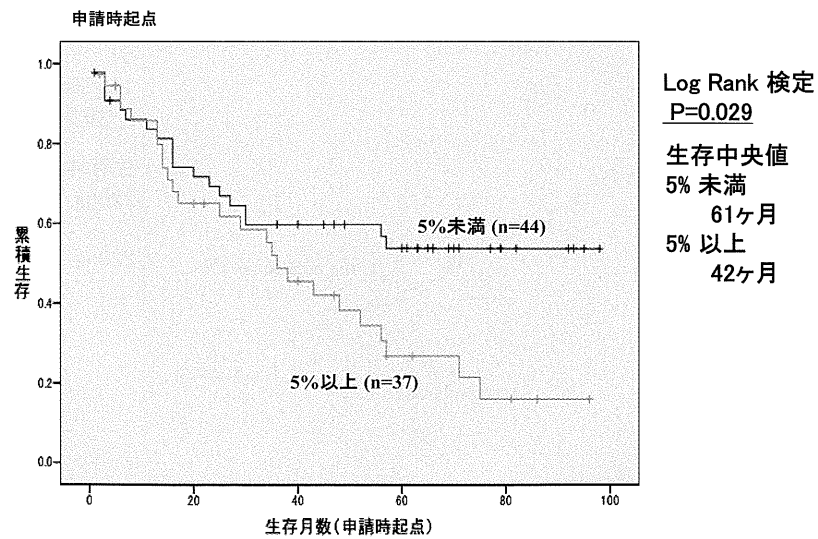


図 17. IPF 患者の生存曲線(BAL・好中球)

表2. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95% 信頼区間	
				下限	上限
重症度 1			reference		
重症度 2	0.188	0.380	1.207	0.793	1.836
重症度 3	0.564	0.001	1.757	1.249	2.473
重症度 4	0.457	0.014	1.580	1.095	2.279
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.476	0.003	1.609	1.176	2.200
%VC40-60	0.961	0.000	2.615	1.773	3.856
%VC40未満	1.879	0.000	6.547	3.432	12.488

モデル χ^2 検定 p<0.01

表3. 死因別背景

	AE		none AE		p value
男性	97(72.9)		141(73.8)		0.858
年齢	70.22±9.261		71.44±8.268		0.221
BI	811.83±456.272		952.02±556.442		0.064
SP-A	133.02±115.931		116.32±81.486		0.357
SP-D	320.87±211.521		315.35±214.147		0.846
KL-6	1583.79±1095.925		1618.62±1383.517		0.830
LDH	360.64±276.027		359.95±178.046		0.984
BAL lym	19.10±22.439		15.18±15.970		0.497
BAL ne	13.03±16.677		12.49±15.947		0.916
抗核抗体陽性	15(16.3)		48(32.4)		0.006
リウマチ因子陽性	18(17.6)		27(18.1)		0.923
ばち指あり	57(47.5)		96(51.9)		0.454
	中央値	四分位値間範囲	中央値	四分位値間範囲	
重症度	3.0	1.0-4.0	3.0	1.0-4.0	0.836
%VC	2.0	1.0-3.0	2.0	1.0-3.0	0.639
%DLCO	3.0	2.0-4.0	3.0	2.0-4.0	0.883
安静時PaO2	2.0	1.0-3.0	2.0	1.0-3.0	0.612

表4. 多変量解析(比例ハザード分析)

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95% 信頼区間	
				下限	上限
抗核抗体陽性			reference		
抗核抗体陰性	0.724	0.023	2.101	1.106	3.989
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.719	0.008	2.052	1.705	5.987
%VC40-60	1.162	0.000	3.195	1.772	14.749
%VC40未満	1.515	0.044	4.549	1.041	19.882

モデル χ^2 検定 p<0.01

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。このような背景から、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、有病率についても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。

IPFの急性増悪は、1993年に本邦から近藤らが報告するも²⁾、世界的な認知までには暫くの時間を要した。今回対象となったIPF患者553名中、既に328名の死亡者があったが、実に41%と最も多い死亡原因が急性増悪であった。2007年にはAmerican Thoracic Societyより急性増悪に関するperspectiveが出され、グローバルにこの病態に関する関心が高まっている。我々は今回、この急性増悪に診断時のどのような因子が関連しているかについても検討した。結果、予後規定因子として最も強い関連を認めた%VCが急性増悪にもやはり関連した。その他の関連因子として興味深いことに抗核抗体に有意差を認めた。すなわち抗核抗体陽性者は急性増悪死を起こしづらいという結果であった。ここにおける抗核抗体陽性者は膠原病の確定診断に至らないまでも、なんらかの自己免疫疾患の素因を有し、その素因を全く持たないIPF患者と区別されるカテゴリーを形成する可能性がある。つまり現在IPFと診断されている患者群は、膠原病素因の有無により死亡に至る原因・病態に違いがあるのかもしれない。このような観点でのさらなる研究が必要である。また急性増悪には人種差の存在も指摘されており、他国の調査との比較も興味深い。

予後規定因子の検討では、コックスハザードモデルを用いた多変量解析を行った。FVC(あるいはVC)は肺の線維化の定量的指標として用いられ、

IPFではほぼ一定して年間100~200ml程度減少するとされている。今回解析した項目の中では、%VCが最も予後に関与するという結果であった。IPFの生存期間の延長を考えたとき、FVC(あるいはVC)を落とさず維持することが一つの目安となると考えられる。このように予後関連因子についても考慮すると、現行のPaO₂による分類以外にも肺活量%VCを指標に加えた重症度分類についても検討の余地がある。

以前行われた予後因子調査との比較では、血清SP-A値の上昇やBAL中の好中球比の高い患者の予後が悪いとの報告がある^{3,4)}。今回の検討でも、BAL中の好中球比、血清SP-Aについては、単変量解析で米国患者と同様の結果が見られた。さらに血清マーカーについては、血清SP-Dと血清KL-6でも予後に有意な差が認められた。

今回の調査の結果、IPFの死因として急性増悪の割合が高いこと、予後関連因子として%VCの重要性が示された。

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. 日呼吸会誌 2007; 45: 759-765.
- 2) Acute exacerbation of interstitial pneumonia following surgical lung biopsy. Kondoh Y, Taniguchi H, Kitaichi M, Yokoi T, Johkoh T, Oishi T, Kimura T, Nishiyama O, Kato K, du Bois RM. *Respir Med.* 2006 Oct;100(10):1753-9.
- 3) Baseline BAL neutrophilia predicts early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, Schwarz MI, Ix JH, Kervitsky A, King TE Jr. *Chest.* 2008 Jan;133(1):226-32.
- 4) Serum surfactant protein-A is a strong predictor of early mortality in idiopathic pulmonary fibrosis. Kinder BW, Brown KK, McCormack FX, Ix JH, Kervitsky A, Schwarz MI, King TE Jr. *Chest.* 2009 Jun;135(6):1557-63.

【平成24年度】

疫学調査(高橋弘毅)

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)

千葉 弘文, 夏井坂元基, 高橋 弘毅
札幌医科大学 第三内科

【背景】特発性肺線維症(IPF)の過去の疫学調査は、抽出集団の診断精度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が困難であった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全ての申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に則った厳正な審査を施行している。このことから北海道はIPFの全数把握が可能な地域であり、日本人の平均抽出集団として妥当性が高い。【目的】北海道においてIPFの疫学調査を行うことにより、日本人のIPFの実態を明らかにする。また国際間比較により、地域・人種間の差を検討する。【方法】平成15年から平成19年に特定疾患医療受給者として登録されたIPF患者553名の患者データと申請元の各施設より回収した予後調査の結果を照合した。解析項目は有病率・発生率、生存割合、死亡原因、予後因子である。【結果】IPFの有病率は10万人対10.0人、発生率は10万人対2.23人であった。発症年齢は70.0歳、性比では男性に多く73.2%を占めた。生存中央値は35ヶ月であり、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%を占めた。肺癌による死亡も11%存在した。予後因子の検討では、多変量解析で診断時の%肺活量、重症度で有意差を認め、%肺活量が最も強く予後に関与していた。さらに急性増悪に関与する因子として、%肺活量と抗核抗体で有意差を認めた。【結論】この調査を通じて日本人のIPFの実態が初めて明らかになった。欧米と比較して、有病率・発生率の低さ、男性の比率の高さ、死亡原因に占める急性増悪の割合の高さが明らかになり、IPFにおいて地域間差や人種間差が存在する可能性が示唆された。

Epidemiological survey of patients with idiopathic pulmonary fibrosis using clinical personal records in Hokkaido

Hirofumi Chiba, Motoki Natsuzaka, Hiroki Takahashi

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

【Background】 Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) has an unknown etiology and a poor prognosis. Several large-scale, epidemiological studies have been previously conducted in Japan; however, the precise epidemiological status of IPF remains unclear because of the inaccuracy of differential diagnoses and the exclusion of cases of milder diseases. It is important to determine the current IPF status in the Japanese population and compare it to that of western countries in order to evaluate racial differences. 【Objectives】 To determine the epidemiological status of IPF and identify prognostic factors and causes of death in Japanese IPF patients. 【Methods】 We selected the island of Hokkaido (population, 5.6 million) as the epidemiological cohort. On the basis of the clinical records of 553 IPF patients registered between 2003 and 2007, we performed a retrospective epidemiological and prognostic analysis. 【Results】 The prevalence and incidence of IPF was 10.0 and 2.23 per 100,000 people, respectively, with 73.2% predominance of males. The median survival time was 35 months, and the most common (40%) cause of death was acute exacerbation. The most important factor influencing IPF prognosis was the percent vital capacity.

【Conclusions】 The status of IPF in the Japanese population was clarified for the first time through our report. Our results showed a lower prevalence and incidence rate in Japan compared with western countries. In men, the incidence of death due to acute exacerbation was higher in Japan than in western studies. These results may suggest racial and regional differences in IPF cases.

はじめに

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は、特発性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonia; IIPs)の7つの病型のなかでも最も頻度が高く、きわめて予後が不良であるため最重要視される疾患である。IPFの可及的速やかな予後改善策が求められているが、そのためには本疾患のわが国における疫学的情報をより正確に把握し、国際間比較の下で疾患の特性を理解しておくことが重要である。

IPFを含めたIIPsの分類は時代とともに変化してきた。2002年に示された米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)/欧州呼吸器学会(European Respiratory Society; ERS)コンセンサス分類¹⁾に基づきわが国でも2004年にIIPs診断基準の第4次改定²⁾が行われた。現在、わが国におけるIPFとは、この第4次改定以降のIPFであり、疾患の実態を把握する疫学的探索においては、それ以前と以降を重要な節目として留意する必要がある。第4次改定以降の2005年に、特定疾患医療受給者臨床調査個人票に基づき全国疫学調査が行われた³⁾。しかし、この調査は特定疾患医療受給の対象外である軽症の患者(重症度Ⅰ,Ⅱ度)が調査対象からはずれ、わが国のIIPs, IPFの実態に迫るには困難があった。

北海道では、他の都府県とは異なり、国基準の重症者(重症度Ⅲ,Ⅳ度)に加えて、軽症者(Ⅰ,Ⅱ度)に対しても特定疾患医療受給証を交付している。このような背景から、北海道は国内で唯一、正確な疫学調査が実施可能な地域である。さらに北海道はわが国の全人口の約20分の1を占める560万人の人口を有しており大規模な調査が可能であり、また単独の島からなるため人口の流入流出が少なく、歴史的にも日本全国から移民した子孫で構成されており遺伝的背景の偏りが少ないといえる。したがって、北海道での調査結果はわが国のIPFの特徴が反映された重要な疫学資料となりえる。

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IPF特定疾患医療受給者553名とした。2009年, 2010年, 2011年のそれぞれ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。個人情報取り扱いについては十分に配慮し、研究者は北海道保健福祉部で匿名化された情報のみを用いて解析することとし、札幌医科大学倫理委員会の承認を得ている。

解析内容

1. 有病率・発生率

有病率は2008年度の特定疾患医療者数、発生率は2008年度新規登録者数と同年度の北海道の人口に基づき算出した。

2. 生存割合・死亡原因

予後調査票の結果から申請時(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

診断時に臨床調査個人票に記載された項目について、単変量解析さらにコックス比例ハザード解析による多変量解析を行い予後への関与を検討した。

4. 急性増悪死に関連する因子

診断時に臨床調査個人票に記載された項目を基に、急性増悪による死亡とその他の原因による死亡の2群間比較とコックス比例ハザード解析を行った。

結 果

臨床的特徴

表1に対象患者の臨床的特徴を示す。IPF553名の平均年齢は70.0±9.0歳、男性が72.7%を占め、67.6%が喫煙歴を有した。血清バイオマーカーでは、SP-A, SP-D, KL-6のいずれにおいても平均値がカットオフ値(カットオフ値; SP-A 43.8 ng/ml, SP-D 110 ng/ml, KL-6 500 U/ml)より上昇していた。吸機能検査および安静時PaO₂は半数以上に中等症以上の障害を認めた。23.6%に抗核抗体陽性、17.6%にリウマチ因子陽性を認めた。

有病率・発生率

北海道におけるIPFの発症率を2008年に新規登録されたIPF患者数と2008年の北海道年央人口より算出した。有病率は2008年の特定疾患医療受給継続患者数(有病者数)と2008年の北海道年央人口より算出した。その結果、発症率は10万人対2.23人、

表1. IPF患者の臨床的特徴

	n (%)	mean±SD
年齢	553	70.0±9.0
男性/女性	401(73.2)/147(26.8)	
喫煙		
Never/current or former	169(32.4)/352(67.6)	
KL-6 (U/ml)	415	1569.2±1204.8
SP-D (ng/ml)	386	314.9±221.4
SP-A (ng/ml)	195	122.3±85.7
LDH (IU/l)	268	351.1±197.9
BAL %		
リンパ球	87	17.3±19.1
好中球	84	9.8±14.5
%VC		
80≤	175(38.9)	
70-79	96(21.2)	
60-69	72(16.0)	
59≥	108(23.9)	
%D _{Lco}		
80≤	51(15.7)	
60-79	88(27.1)	
40-59	98(30.2)	
40≥	87(27.0)	
PaO ₂		
80≤	165(33.7)	
70-79	140(28.6)	
60-69	108(22.2)	
59≥	77(15.7)	
抗核抗体 陽性/陰性	98(23.6)/317(76.4)	
リウマチ因子 陽性/陰性	75(17.6)/350(82.4)	
ばち指 あり/なし	235(45.9)/277(54.1)	

有病率は10万人対10.0人であった。全国調査における有病率は、IIPsの7病型をすべて含めても10万人対3.26人であり、それに比較するとかなり高い数字となった。この違いは、前述のとおり全国調査では軽症の患者(重症度I, II度)が調査対象から抜けてしまうという問題点があり、その影響によるものと考えられる。

生存割合と死亡原因

今回対象となったIPF患者の生存曲線を図1に示

す。生存曲線から得られる生存中央値は、確定診断後35ヶ月であった。

2011年9月の時点でIPF患者の死亡数は、全対象患者553人中328人に達した。その死亡原因は急性増悪が最も多く40%を占めた。合併した肺癌による死亡も11%存在した(図2)。

予後規定因子

予後規定因子の検討では単変量解析において、年齢の高い群、ばち指のある群、重症度の高い群、安

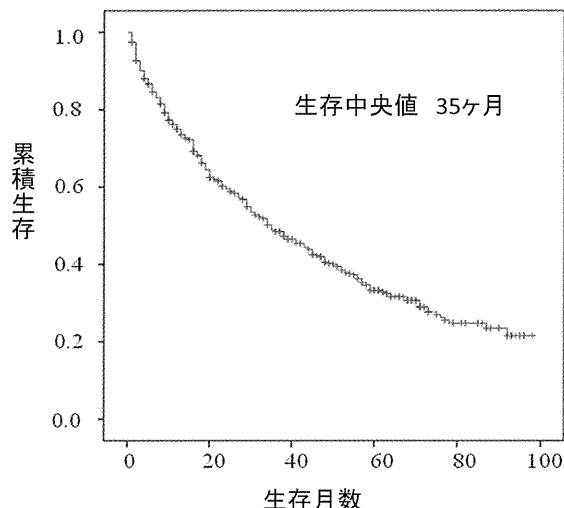


図1. IPF患者の診断時を起点とした生存曲線

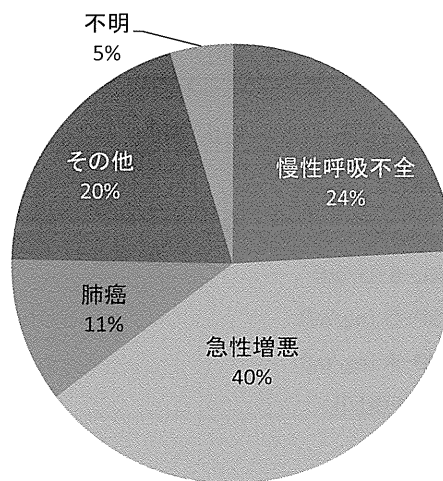


図2. IPF患者の死亡原因

表2. IPF患者の予後規定因子（多変量解析）

解析項目(独立変数)
性別、ばち指、年齢、喫煙(BI)、重症度、肺活量、SP-D、KL-6

	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
				下限	上限
重症度1			reference		
重症度2	0.188	0.380	1.207	0.793	1.836
重症度3	0.564	0.001	1.757	1.249	2.473
重症度4	0.457	0.014	1.580	1.095	2.279
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.476	0.003	1.609	1.176	2.200
%VC40-60	0.961	0.000	2.615	1.773	3.856
%VC40未満	1.879	0.000	6.547	3.432	12.488

静時動脈血酸素分圧(PaO₂)の低い群，%肺活量(vital capacity; VC)の低い群，%一酸化炭素肺拡散能(DLco)の低い群，サーファクタント蛋白質(SP)-DおよびKL-6の高い群，気管支肺胞洗浄(bronchoalveolar lavage; BAL)中好中球比率の高い群においてログランク検定による有意差を認めた。

次に多変量解析を行った。独立変数として、性別、ばち指、年齢、喫煙指数(Brinman index; BI)、重症度、%VC、SP-D、KL-6の8項目を検討した。血清SP-A、%DLcoなどの個人票の記載漏れから標本数の少ない項目は除外した。また、安静時PaO₂と重症度は

相関が非常に強いため、統計学上、重症度のみを解析に加えた。解析の結果、%VCと重症度において有意な予後への関与がみとめられた(表2)。

急性増悪に関する因子

さらに、死因で最も多かった急性増悪死亡群とその他の原因での死亡群の2群に分け、2群間比較を行った。多変量解析において、IPF患者全体の予後規定因子同様%VCで有意な関連が認められた。それ以外に抗核抗体でも有意差を認め、すなわち抗核抗体陽性者は急性増悪死を起こしにくいという結果となった(表3)。このことは、抗核抗体陽性者は膠

表3. IPFの急性増悪死に関する因子（多変量解析）

解析項目(独立変数)	偏回帰係数	有意確率 (p)	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
				下限	上限
抗核抗体陽性			reference		
抗核抗体陰性	0.724	0.023	2.101	1.106	3.989
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.719	0.008	2.052	1.705	5.987
%VC40-60	1.162	0.000	3.195	1.772	14.749
%VC40未満	1.515	0.044	4.549	1.041	19.882

原病の確定診断に至らないまでも、その素因を有している可能性があり、現在IPFと診断されている患者群において、膠原病素因の有無により病態や死亡に至る原因に違いがあることを示唆している。

考 察

今回の我々の調査結果と他国での調査結果を比較してみる。発症率・有病率に関しては、米国でFernandez-Perezらが、それぞれ10万人対8.8人、10万人対27.9人と報告しており⁴⁾、英国ではGribinらが、発症率を10万人対4.6人と報告している³⁾。今回の調査結果はこれらの数字より低い結果であった。この違いを説明する考えられる一因として、今回対象となった特定疾患の申請を受理されているIPF患者のほとんどが呼吸器科医により診断されており、一般内科医によるものはごく少数である。診断の難しさから一般内科医を受診し申請に至っていないIPF患者が存在すると推測される。

発症年齢の70.0 ± 9.0歳という数字は欧米からの報告とほぼ一致する値であった。一方、発症の男女比率に関しては、米国のFernandez-Perezらと英国のGribinらとともに等しく、女：男=1：1.5と報告しているが⁴⁾、今回の調査では女：男=1：2.7であり、欧米よりも男性の比率が高かった。

今回の調査における診断確定後の生存中央値は35ヶ月でありIPFの予後の厳しさを示す結果となったが、これは欧米からの複数の報告とほぼ一致した数字を示している。死亡原因については、今回の調

査では急性増悪が40%と最多であった。これについては同じくアジア圏の韓国でJoenらが46%と報告する一方で⁶⁾、米国の調査では18%と報告されている⁴⁾。急性増悪による死亡の割合はアジアと欧米で異なる可能性がある。IPFの急性増悪に関しては、1993年にわが国から近藤らが世界で初めて報告している⁷⁾。その後も我が国からの報告が多くを占め、世界的な認知に至るまでしばらくの時間を要している。この病態の発生頻度について、人種間の違いが問題となっている。今回の急性増悪死亡率のアジアと欧米との乖離から、急性増悪に関連するアジア人特異的な遺伝的背景の存在が示唆され、その探索に急性増悪の病因を明らかにする鍵が隠されている可能性がある。

予後因子については、今回の調査では多変量解析において%VCで有意差が認められ、この結果は過去の欧米からの複数の報告と一致している。%VCは今回の調査からもIPF患者の予後を占ううえで最も大切な因子といえる。

北海道 studyは、北海道内の呼吸器科医師および一般内科医師の多大な協力により、調査票の回収率はいずれの年度も90%を上回っている。我々は、この解析結果を参加してくれた各医師にフィードバックするために、詳細な報告書の他に一目で解析結果が理解できるようビラを作成し配布している(図3)。これには、新規患者の登録のお願いも含まれている。今回の調査ではどれくらいのIPF患者が特定疾患の認定を受けずに加療されているかについて把握ができない。ここに発症率・有病率において



図3. 調査参加医師へのフィードバック

欧米と差がみられた原因が存在すると考えられる。一般内科医に対してIPFの概念を普及していく事が今後の課題の一つである。

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* 165:277-304, 2002
- 2) 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. 改訂第2版：南江堂, 2011.
- 3) 大野彰二, 中屋孝清, 坂東政司, 他：臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の個人調査. *日呼吸会誌* 2007;45:759-65
- 4) Fernández Pérez ER, Daniels CE, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137
- 5) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
- 6) Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457
- 7) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812

【平成25年度】

疫学調査(高橋弘毅)

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)

千葉 弘文, 夏井坂元基, 高橋 弘毅
札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座

【背景】特発性肺線維症(IPF)の疫学調査は、過去に診断基準が大きく改訂されたこと、抽出集団の診断精度が不十分であったこと、および抽出集団に軽症例を含めない制度上の制約があるために、正確な統計学的実態把握が困難であった。北海道は他の都府県と異なり、特定疾患医療受給の認定に際して、軽症例を含めた全ての申請を受理し、厚生労働省の示す診断基準に則った厳正な審査を施行している。このことから北海道はIPFの全数把握が可能な地域であり、日本人の平均抽出集団として妥当性が高い。【目的】北海道においてIPFの疫学調査を行うことにより、日本人のIPFの予後因子や死亡原因を含めた実態を明らかにする。また国際間比較により、地域・人種間の差を検討する。【方法】2003年から2007年に特定疾患医療受給者として新規登録されたIPF患者553名の登録時データと申請元の各施設より回収した予後調査の結果を照合した。解析項目は有病率・発生率、生存割合、死亡原因、予後因子である。【結果】IPFの有病率は10万人対10.0人、発生率は10万人対2.23人であった。発症年齢は70.0歳、性比では男性に多く73.2%を占めた。申請時起点で算出される生存中央値は35ヶ月であり、最も多い死亡原因は、急性増悪で40%を占めた。肺癌による死亡も11%存在した。多変量解析によって抽出された予後因子は、%肺活量と重症度であり、%肺活量が最も高いハザード比を示した。【結論】この調査を通じて日本人のIPFの実態が初めて明らかにされた。欧米からの諸報告と比較して、男性比率および死亡原因に占める急性増悪の比率が高く、IPFにおいて地域間差や人種間差が存在する可能性が示唆された。

【はじめに】

特発性肺線維症(Idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)は、特発性間質性肺炎(Idiopathic interstitial pneumonia; IIPs)の7つの病型のなかでも最も頻度が高く、きわめて予後が不良であるため最重要視される疾患である。IPFの可及的速やかな予後改善策が求められているが、そのためには本疾患のわが国における疫学的情報をより正確に把握し、国際間比較の下で疾患の特性を理解することが重要である。

IPFを含めたIIPsの分類は時代とともに変化してきた。2002年に示された米国胸部疾患学会(American Thoracic Society; ATS)/欧州呼吸器学会(European Respiratory Society; ERS)コンセンサス分類¹⁾に基づきわが国でも2004年にIIPs診断基準の第4次改定²⁾が行われた。現在、わが国におけるIPFとは、この第4次改定以降のIPFであり、疾患の実態を把握する疫学的探索においては、それ以前と以降を重要な

節目として留意する必要がある。第4次改定以降の2005年に、特定疾患医療受給者臨床調査個人票に基づく全国疫学調査が行われた³⁾。しかし、この調査は特定疾患医療受給の対象外である軽症の患者(重症度Ⅰ,Ⅱ度)が調査対象からはずれ、わが国のIIPs, IPFの実態に迫るには困難があった。

北海道では、本研究班の初代班長である村尾誠氏の尽力により、国基準の重症者(重症度Ⅲ,Ⅳ度)に加えて、軽症者(Ⅰ,Ⅱ度)に対しても特定疾患医療受給証を交付している。このような背景から、北海道は国内で唯一正確な疫学調査が実施可能な地域である。さらに北海道はわが国の全人口の約20分の1を占める約560万人の人口を有し人口の流入流出が少なく、大規模な調査が可能であり、歴史的にも日本全国から移民した子孫で構成されており遺伝的背景の偏りが少ないといえる。したがって、北海道での調査結果はわが国のIPFの特徴が反映された重要な疫学資料となりえる。

表1. IPF患者の臨床的特徴

	n (%)	mean±SD
年齢	553	70.0±9.0
男性/女性	401(73.2)/147(26.8)	
喫煙		
Never/current or former	169(32.4)/352(67.6)	
KL-6 (U/ml)	415	1569.2±1204.8
SP-D (ng/ml)	386	314.9±221.4
SP-A (ng/ml)	195	122.3±85.7
LDH (IU/l)	268	351.1±197.9
BAL %		
リンパ球	87	17.3±19.1
好中球	84	9.8±14.5
%VC		
80≦	175(38.9)	
70-79	96(21.2)	
60-69	72(16.0)	
59≧	108(23.9)	
%D _{Lco}		
80≦	51(15.7)	
60-79	88(27.1)	
40-59	98(30.2)	
40≧	87(27.0)	
PaO ₂		
80≦	165(33.7)	
70-79	140(28.6)	
60-69	108(22.2)	
59≧	77(15.7)	
抗核抗体 陽性/陰性	98(23.6)/317(76.4)	
リウマチ因子 陽性/陰性	75(17.6)/350(82.4)	
ばち指 あり/なし	235(45.9)/277(54.1)	

【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IPFと診断され特定疾患医療を受給している553名とした。2009年、2010年、2011年のそれぞれ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。調査票の回収率はそれぞれ93.7%、99.0%、96.5%であった。個人情報取り扱いについては十分に配慮し、研究者は北海道保健福祉部で匿名化された情報のみを用いて解析することとし、札幌医科大学倫理委員会の承認を得ている。

【解析内容】

1. 有病率・発生率

有病率は2008年度の特定疾患医療者数、発生率

は2008年度新規登録者数と同年度の北海道の人口に基づき算出した。

2. 生存割合・死亡原因

予後調査票の結果から申請時(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

新規登録時に臨床調査個人票に記載された項目について、単変量解析およびコックス比例ハザードモデルによる多変量解析を行い予後への関与を検討した。

【結 果】

臨床的特徴：

表1に対象患者の臨床的特徴を示す。IPF 553名の平均年齢は70.0±9.0歳、男性が73.2%を占め、67.6%が喫煙歴を有した。血清バイオマーカーでは、

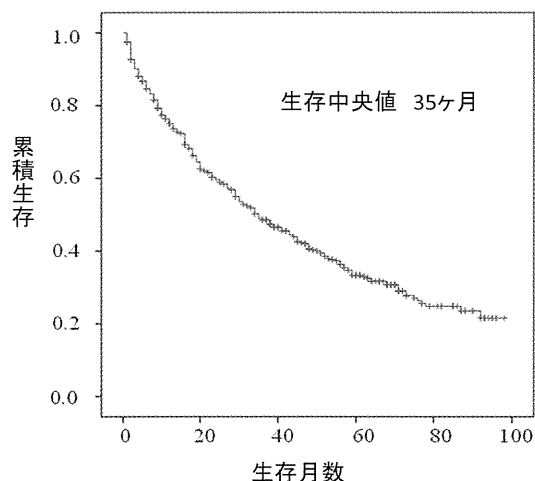


図1. IPF患者の診断時を起点とした生存曲線

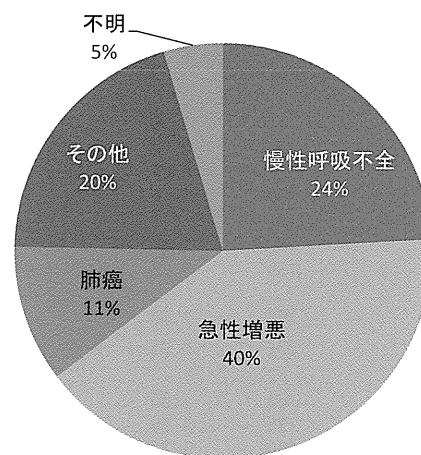


図2. IPF患者の死亡原因

SP-A, SP-D, KL-6のいずれにおいても平均値がカットオフ値(カットオフ値; SP-A 43.8 ng/ml, SP-D 110 ng/ml, KL-6 500 U/ml)より上昇していた。呼吸機能検査および安静時PaO₂は半数以上に中等症以上の障害を認めた。23.6%に抗核抗体陽性, 17.6%にリウマチ因子陽性を認めた。

有病率・発生率:

北海道におけるIPFの発症率を2008年に新規登録されたIPF患者数と2008年の北海道年央人口より算出した。有病率は2008年の特定疾患医療受給継続患者数(有病者数)と2008年の北海道年央人口より算出した。その結果, 発症率は10万人対2.23人, 有病率は10万人対10.0人であった。全国調査における有病率は, IIPsの7病型をすべて含めても10万人対3.26人であり, それに比較するとかなり高い数字となった。この違いは, 前述のとおり全国調査では軽症の患者(重症度I, II度)が調査対象から抜けてしまうという問題点があり, その影響によるものと考えられる。

生存割合と死亡原因:

今回対象となったIPF患者の生存曲線を図1に示す。生存曲線から得られる生存中央値は, 確定診断後35ヶ月であった。

2011年9月の時点でIPF患者の死亡数は, 全対象患者553人中328人に達した。その死亡原因は急性増悪が最も多く40%を占めた。合併した肺癌による死亡も11%存在した(図2)。

予後規定因子:

予後規定因子の検討では単変量解析において, ば

ち指のある群, 重症度の高い群, 安静時動脈血酸素分圧(PaO₂)の低い群, %肺活量(VC)の低い群, %一酸化炭素肺拡散能(DLco)の低い群, サーフアクタント蛋白質(SP)-DおよびKL-6の高い群, 気管支肺胞洗浄(BAL)中の好中球比率の高い群においてログランク検定による有意差を認めた(表2)。

次に多変量解析を行った。独立変数として, 性別, ばち指, 年齢, 喫煙指数(BI), 重症度, %VC, SP-D, KL-6の8項目を検討した。血清SP-A, %DLcoなどの個人票の記載漏れから標本数の少ない項目は除外した。また, 安静時PaO₂と重症度は相関が非常に強いため, 統計学上, 重症度のみを解析に加えた。

解析の結果, %VCと重症度において有意な予後への関与がみとめられた(表3)。

【考 察】

今回の我々の調査結果と他国での調査結果を比較してみる。発症率・有病率に関しては, 米国でFernandez-Perezらが, それぞれ10万人対8.8人, 10万人対27.9人と報告しており⁴⁾, 英国ではGribinらが, 発症率を10万人対4.6人と報告している⁵⁾。今回の調査結果はこれらの数字より低い結果であった。この違いを説明する考えられる一因として, 今回対象となった特定疾患の申請を受理されているIPF患者のほとんどが呼吸器科医により診断されており, 一般内科医によるものはごく少数である。診断の難しさから一般内科医を受診し申請に至っていないIPF

表2. IPF患者の予後規定因子 (単変量解析)

独立変数	n	ハザード比	95%CI	p-value
Univariate COX analysis				
年齢				
<50	7	1.00		
50-59	68	0.60	0.21-1.72	0.344
60-69	174	0.87	0.32-2.36	0.783
70≤	243	1.16	0.43-3.12	0.777
性別				
男性	368	1.00		
女性	139	0.95	0.74-1.21	0.654
喫煙歴				
なし	156	1.00		
あり	328	0.95	0.74-1.21	0.681
PaO ₂				
80≤	154	1.00		
70-79	125	1.56	1.14-2.13	0.006
60-69	100	1.74	1.25-2.42	0.001
≤59	74	2.76	1.96-3.91	<0.001
重症度				
I	185	1.00		
II	59	1.17	0.78-1.74	0.447
III	122	2.02	1.49-2.74	<0.001
IV	136	2.88	2.16-3.85	<0.001
KL-6 (U/ml)				
<930	124	1.00		
930≤	261	1.25	0.95-1.64	0.114
SP-D (ng/ml)				
<220	176	1.00		
220≤	222	1.30	1.01-1.68	0.043
SP-A (ng/ml)				
<90	64	1.00		
90≤	122	0.89	0.60-1.30	0.537
LDH (IU/l)				
<458	198	1.00		
458≤	48	1.23	0.84-1.78	0.285

独立変数	n	ハザード比	95%CI	p値
Univariate COX analysis				
気管支肺胞洗浄				
リンパ球%				
<20	61	1.00		
20≤	23	1.09	0.56-2.11	0.804
好中球%				
<5	44	1.00		
5≤	37	1.92	1.05-3.49	0.033
呼吸機能検査				
%VC				
80≤	165	1.00		
70-79	92	1.87	1.34-2.61	<0.001
60-69	63	1.99	1.38-2.87	<0.001
≤59	100	3.62	2.63-4.99	<0.001
%D _{co}				
80≤	48	1.00		
60-79	78	0.88	0.52-1.49	0.639
40-59	95	1.56	0.96-2.53	0.073
≤39	82	2.45	1.51-3.99	<0.001
抗核抗体				
陰性	299	1.00		
陽性	94	1.14	0.85-1.52	0.391
リウマチ因子				
陰性	324	1.00		
陽性	71	0.93	0.67-1.29	0.671
ばち状指				
なし	259	1.00		
あり	218	1.40	1.11-1.76	0.004

表3. IPF患者の予後規定因子 (多変量解析)

解析項目(独立変数)
性別、ばち指、年齢、喫煙(BI)、重症度、肺活量、SP-D、KL-6

	偏回帰係数	有意確立(p)	ハザード比	ハザード比95%信頼区間	
				下限	上限
重症度 I			reference		
重症度 II	0.188	0.380	1.207	0.793	1.836
重症度 III	0.564	0.001	1.757	1.249	2.473
重症度 IV	0.457	0.014	1.580	1.095	2.279
%VC80%以上			reference		
%VC60-80	0.476	0.003	1.609	1.176	2.200
%VC40-60	0.961	0.000	2.615	1.773	3.856
%VC40未満	1.879	0.000	6.547	3.432	12.488

患者が存在すると推測される。

発症年齢の70.0 ± 9.0歳という数字は欧米からの報告とほぼ一致する値であった。一方、発症の男女比率に関しては、米国のFernandez-Perezらと英国のGribinらがともに等しく、女：男=1：1.5と報告しているが⁴⁾⁵⁾、今回の調査では女：男=1：2.7であり、

欧米よりも男性の比率が高かった。

今回の調査における診断確定後の生存中央値は35ヶ月でありIPFの予後の厳しさを示す結果となったが、これは欧米からの複数の報告とほぼ一致した数字を示している。死亡原因については、今回の調査では急性増悪が40%と最多であった。これにつ

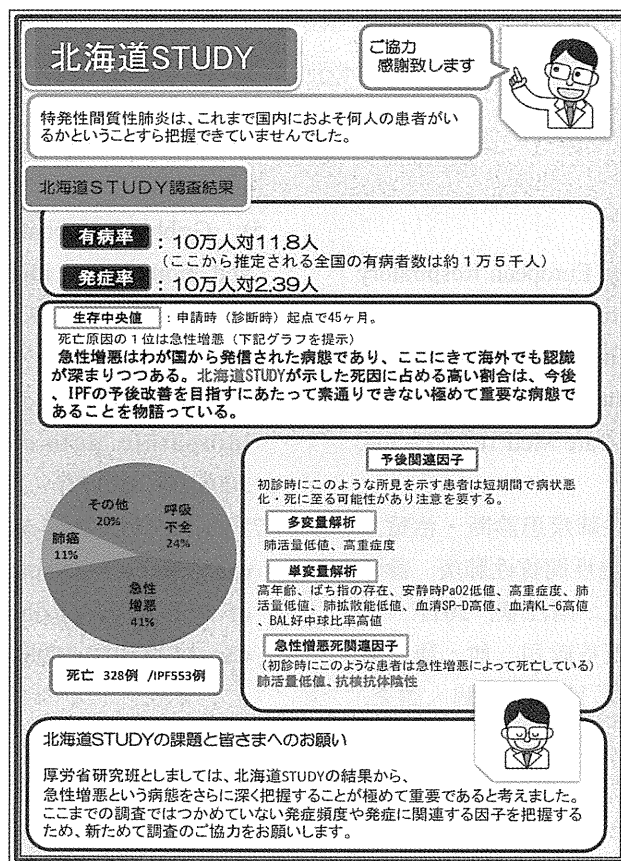


図3. 調査参加医師へのフィードバック

いては同じく東アジア圏の韓国で Joen らが46%と報告する一方で⁶⁾、米国の調査では18%と報告されている⁴⁾。急性増悪による死亡の割合は東アジアと欧米で異なる可能性がある。IPFの急性増悪に関しては、1993年にわが国から近藤らが世界で初めて報告している⁷⁾。その後もわが国からの報告が多くを占め、世界的な認知に至るまでしばらくの時間を要している。この病態の発生頻度について、人種間の違いが問題となっている。今回の急性増悪死亡率のアジアと欧米との乖離から、急性増悪に関連するアジア人に特異的な遺伝的背景の存在が示唆され、その探索に急性増悪の病因を明らかにする鍵が隠されている可能性がある。

予後規定因子については、今回の調査では多変量解析において%VCで有意差が認められ、この結果は過去の欧米からの複数の報告と一致している。今回示された%VCとわが国で用いられている重症度の2つの予後規定因子を組み合わせることにより、さらに正確な予後予測が可能となると考えられる。また、わが国の現行の重症度分類に関しても、1度

の基準へ6分間歩行試験の結果を反映させる等、更なる工夫が求められよう。

今回の調査では、特定疾患の認定を受けずに加療されている潜在的IPF患者の実態について把握ができていない。このことが発症率・有病率が欧米よりも低く算出された一因となった可能性がある。IPFの疾患概念は複雑であり、また診断基準も時代と共に変化してきている現状で、一般内科医が本疾患を十分に理解し適切に対応するには、ハードルが高過ぎる疾患かもしれない。したがって、潜在的IPF患者が一般内科医の下で少なからず在留していることが想定される。したがって、疾患概念を広く普及させ、呼吸器科専門医への紹介率を向上させる事が今後の課題の一つである。北海道studyは、道内で診療を行っている多くの呼吸器科医師および一般内科医師の甚大な協力の下に、調査票の回収率は毎回90%を上回った。我々は、協力を得た各医師へこの解析結果をフィードバックするために、詳細な報告書の他に一目で解析結果が理解できるハンドアウトを配布した(図3)。この試みが調査票の高回収率にも貢

献したと考えており、新規患者の登録を促進するために、今後の啓発活動に役立つ手段として活用することを提起したい。

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* 165:277-304, 2002
- 2) 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．改訂第2版：南江堂，2011．
- 3) 大野彰二，中屋孝清，坂東政司，他：臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の個人調査．
日呼吸会誌 2007;45:759-65
- 4) Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest* 2010;137:129-137
- 5) Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, et al. Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK. *Thorax* 2006;61:980-985
- 6) Jeon K, Chung MP, Lee KS, et al. Prognostic factors and causes of death in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2006;100:451-457
- 7) Kondoh Y, Taniguchi H, Kawabata Y, et al. Acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis. Analysis of clinical and pathologic findings in three cases. *Chest* 1993;103:1808-1812

【平成25年度】

びまん性肺疾患に関するプロスペクティブ調査研究(坂東政司)

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)

自治医科大学呼吸器内科
坂東政司, 杉山幸比古

A prospective survey by web registration on idiopathic interstitial pneumonias

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

2005年度よりわが国の特発性間質性肺炎(IIPs)患者の臨床経過や治療内容などの情報を全国から集積し、IIPs診療の実態把握を目的とした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プロスペクティブ調査研究(web登録)」が開始され9年が経過した。最初の5年間(2009年度末まで)での新規登録症例は436例で、2010年度からは登録症例の継続入力のみを行っている。これまでに集積されたweb登録症例の特徴は、1)全国19施設からIIPs症例が登録、2)特発性肺線維症(IPF)が321例(73.6%)を占め、51.1%が重症度I・II度、3)非特異性間質性肺炎(NSIP)は82例登録、などである。

本年度は多施設共同で集積された貴重なデータを用い、主にわが国におけるIPFの治療内容およびその変化、臨床経過、予後に関する調査研究を行ったので報告する。

はじめに

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)をはじめとする特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias; IIPs)患者の全臨床経過に関する検討は少なく^{1,5)}、わが国においてIIPsの診断時からの臨床経過や治療内容などについての大規模な疫学研究はこれまでにほとんどない⁶⁾。本研究は、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プロスペクティブ調査研究」として全国の専門医療機関が共同でIIPs患者の診断、臨床所見や経過、治療に関する情報をweb登録することにより、わが国のIIPsの臨床像を明らかとし、早期診断法や標準的治療法を確立することを目的としている。

対象および方法

2003年度から厚生労働省の難治性疾患克服研究

事業「IIPsの画期的治療法に関する臨床研究班」(当時の研究代表者 日本医科大学 工藤翔二教授)が本登録システム構築に着手し、その後、2005年度から当時の「びまん性肺疾患研究調査班(研究代表者 東北大学 貫和敏博教授)が中心となり、IIPs患者の全臨床経過をweb登録する制度を完成させた⁷⁾。登録内容としては、IIPsの診断名、初診時の状況(性別・年齢・発症年齢・家族歴・喫煙歴・合併症)、臨床症状(初発症状・発症様式・主要症状・ばち指の有無)、血清学的検査(KL-6, SP-A, SP-D上昇の有無)、呼吸機能検査(%VC, %DLco, 安静時PaO₂, 6分間歩行時の最低SpO₂)、画像診断(陰影分布、蜂巣肺や牽引性気管支拡張症の有無、すりガラス・浸潤影の有無)、重症度、治療内容(ステロイド薬・免疫抑制薬など)、経過、死亡報告・原因などが含まれている。治療内容に関しては、web登録開始後にN-アセチルシステイン(NAC)吸入療法やピルフェニドンなどの新たな治療薬の選択も可能と