

201510050A

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

総括

平成 27 年度研究報告書

平成 28 年 3 月

研究代表者 本間 栄

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

平成 27 年度研究報告書

平成 28 年 3 月

研究代表者 本間 栄

目次

班員名簿

総括研究報告

総括研究報告－平成 27 年度研究－

研究代表者 本間 栄 03

研究班平成 27 年度経過報告

14

研究報告

I. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会報告

① ヘルマンスキーバドラック症候群合併間質性肺炎部会

海老名 雅仁, 桑野 和善 51

② 肺胞蛋白症部会

井上 義一, 河野 修興 55

③ 肺胞微石症部会

西岡 安彦, 萩原 弘一 59

II. 難治性気道疾患分科会報告

- ① 難治性びまん性汎細気管支炎
長谷川 好規, 慶長 直人 65
- ② 閉塞性細気管支炎
長谷川 好規, 慶長 直人 71
- ③ 線毛機能不全症候群
長谷川 好規, 慶長 直人 75

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(1) 特発性肺線維症 (IPF)

- ① IPF の治療ガイドラインの刊行部会
坂東 政司, 吾妻 安良太 79
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
伊達 洋至, 岸 一馬 83
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
高橋 弘毅, 谷口 博之 85
- ④ IPF 診断の標準化部会
酒井 文和, 福岡 順也 91

(2) 気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症診断基準の策定部会

渡辺 憲太朗, 小倉 高志 107

(3) ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

有村 義宏, 坂東 政司 111

IV. サルコイドーシス分科会報告

山口 哲生, 西村 正治 115

各個研究

I. 間質性肺炎

疫学・診断（臨床）に関する研究

1. びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討
城戸 貴志 125
2. 富山県における特発性間質性肺炎実態調査
林 龍二 129
3. 特発性肺線維症における日本の重症度分類と GAP index staging system の比較検討
坂東 政司 135
4. 2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインを用いた診断一致率の検討
福岡 順也 141
5. 間質性肺炎患者入院例における、ネーザルハイフローの有用性について
根井 雄一郎 145
6. 抗 ARS 抗体陽性の間質性肺炎の病態に関する検討
吉村 邦彦 151
7. HRCT 上 possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例の検討
橋本 成修 155
8. 肺癌診断時 PET-CT で、間質性肺炎合併肺癌治療中の間質性肺炎増悪の予測が可能か否かの検討
大西 広志 159
9. 本邦における続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴—15 年間の全国調査集計—
石井 晴之 165
10. 造血幹細胞移植後非感染性肺病変症例の画像、臨床検討
楊川 哲代 171
11. Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis; 17 例における CT 像と病理像との対比
上甲 剛 175

12. PPFE 診断における TBLB の役割	渡辺 憲太郎	181
--------------------------	--------	-----

13. 間質性肺炎合併肺癌外科手術症例の臨床アウトカムにおける thin-section CT にて評価された気腫性病変併存の臨床的意義の検討	橋本 直純	183
--	-------	-----

II. サルコイドーシス・難治性気道疾患

疫学・診断（臨床）に関する研究

14. サルコイドーシスの臨床経過と血清マーカーの比検討	山口 悦郎	189
------------------------------	-------	-----

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍	195
----	-----

雑誌	202
----	-----

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究班 名簿 【平成27年度】

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究代表者	本 間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	教 授
研究分担者	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	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	東北薬科大学病院 呼吸器センター	教 授
〃	坂 東 政 司	自治医科大学呼吸器内科	准 教 授
〃	酒 井 文 和	埼玉医科大学国際医療センター画像診断科	教 授
〃	萩 原 弘 一	自治医科大学附属さいたま医療センター	教 授
〃	慶 長 直 人	(公財)結核予防会結核研究所	生体防御部 部 長
〃	有 村 義 宏	杏林大学第一内科腎臓・リウマチ膠原病内科	教 授
〃	稲 瀬 直 彦	東京医科歯科大学呼吸器内科	教 授
〃	吾 妻 安良太	日本医科大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学分野	教 授
〃	岸 一 馬	虎の門病院呼吸器センター内科	部 長
〃	須 田 隆 文	浜松医科大学第二内科	教 授
〃	長谷川 好 規	名古屋大学大学院医学系研究科呼吸器内科学	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
〃	中 山 健 夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学分野	教 授
〃	井 上 義 一	独立行政法人国立病院機構近畿中央病院胸部疾患センター臨床 研究センター呼吸不全・難治性肺疾患研究部	臨 床 研 究 セ ン ター 長
〃	河 野 修 興	広島大学大学院医歯保健学研究院分子内科学	教 授
〃	西 岡 安 彦	徳島大学大学院 医歯薬学研究部 呼吸器・膠原病内科学分野	教 授
〃	渡 辺 憲 太 朗	福岡大学 医学部呼吸器内科学	教 授
〃	福 岡 順 也	長崎大学 大学院医歯薬学総合研究科生命医科学講座 病理診断科学	教 授
研究協力者	四十坊 典 晴	JR 札幌病院	副 院 長
〃	玉 腰 暁 子	北海道大学大学院医学研究科社会医学講座公衆衛生分野	教 授
〃	棟 方 充	福島県立医科大学呼吸器科学講座	教 授
〃	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

区 分	氏 名	所 属 等	職 名
研究協力者	瀬戸口 靖 弘	東京医科大学呼吸器内科学分野	教 授
〃	江 石 義 信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学	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
〃	山 口 哲 生	医療法人財団 鶴亀会 新宿海上ビル診療所	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	日本医科大学解析人体病理学	准 教 授
〃	高 橋 和 久	順天堂大学呼吸器内科	教 授
〃	小 倉 高 志	神奈川県立循環器呼吸器病センター	部 長
〃	巽 浩 一 郎	千葉大学医学部呼吸器内科	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・アレルギー疾患内科	部 長
〃	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
〃	竹 内 正 弘	北里大学薬学部臨床医学（臨床統計学・医薬開発学）	教 授
〃	横 山 彰 仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科	教 授
〃	迎 寛	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科 展開医療科学講座呼吸器内科学分野（第二内科）	教 授
〃	喜舎場 朝 雄	沖縄県立中部病院	部 長
〃	杉 山 温 人	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院呼吸器内科	診 療 科 長
〃	泉 信 有	国立研究開発法人国立国際医療研究センター病院呼吸器内科	医 長
〃	吉 村 邦 彦	三井記念病院呼吸器内科	部 長
〃	針 谷 正 祥	東京女子医科大学付属膠原病リウマチ痛風センターリウマチ性疾患薬剤疫学研究部門	特任教授
〃	佐々木 信 一	順天堂大学医学部付属浦安病院 呼吸器内科	准 教 授
〃	植 草 利 公	関東労災病院 病理診断科	部 長
〃	吉 野 一 郎	千葉大学大学院医学研究院 呼吸器病態外科学	教 授
〃	大 西 洋	山梨大学医学部放射線科 放射線治療科	教 授
〃	林 龍 二	富山大学附属病院第一内科	診 療 教 授
〃	半 田 知 宏	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	助 教
〃	星 野 友 昭	久留米大学 医学部内科学講座 呼吸器・神経・膠原病内科部門	教 授
〃	杉 野 圭 史	東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）	講 師

総括研究報告

— 平成 27 年度研究 —

平成 27 年度 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 本間 栄

東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 教授（大森）

〈研究目的〉

本研究班はこれまで組織的・体系的に研究が行われてこなかった希少難治性びまん性肺疾患{(1)-(3)}について全国的な疫学調査を行い、全国共通の診断基準・重症度分類等の確立を目指す。また、客観的な指標に基づく疾患概念が確立している難治性びまん性肺疾患{(4)-(6)}については、科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診療ガイドライン等の作成および改訂等を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することを目的としている。

対象疾患リスト

- (1) ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎
- (2) 肺胞微石症
- (3) 難治性気道疾患（難治性びまん性汎細気管支炎・閉塞性細気管支炎・線毛機能不全症候群）
- (4) 肺胞蛋白症
- (5) 特発性間質性肺炎（特発性肺線維症、気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症、ANCA 陽性間質性肺炎）
- (6) サルコイドーシス

〈研究方法〉

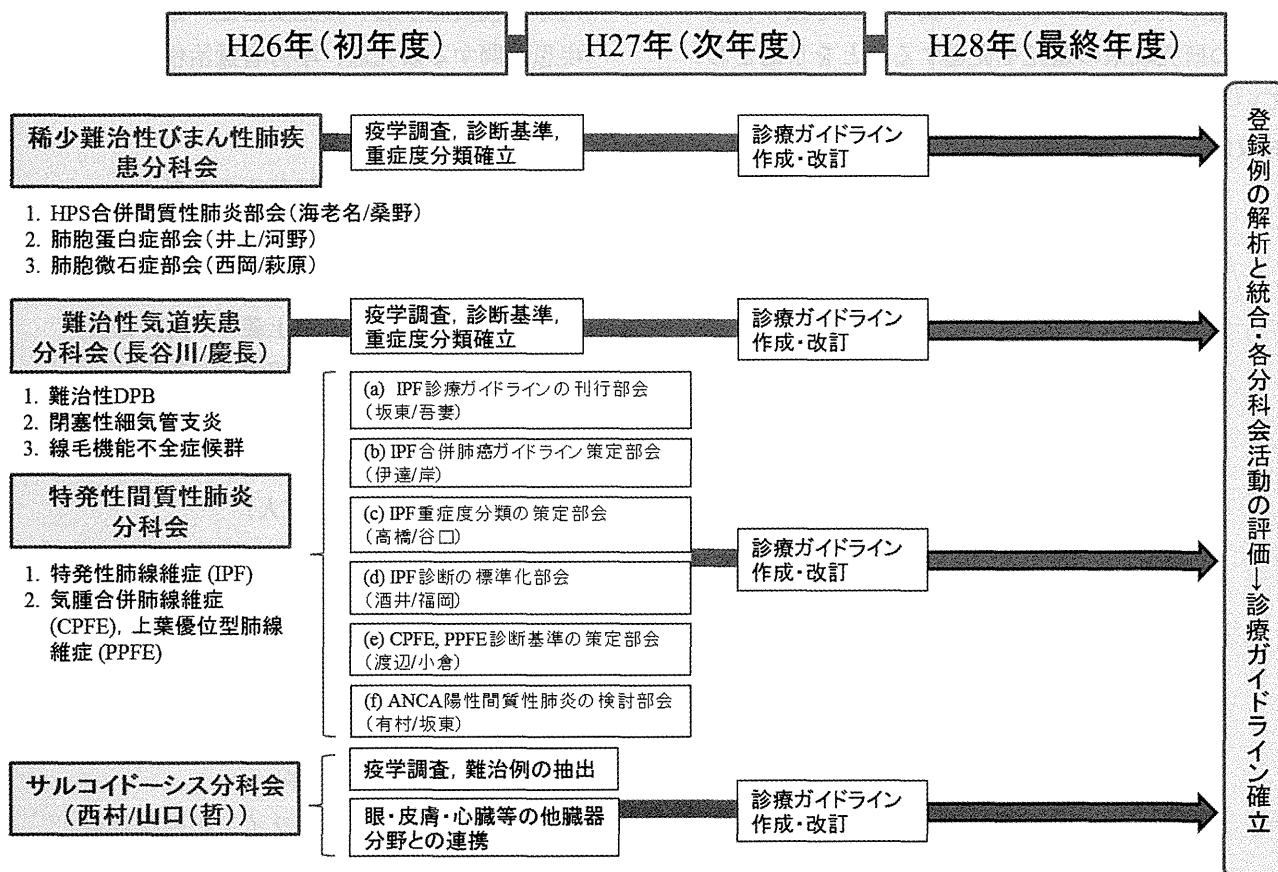
班組織の中に、以下にあげるような分科会・部会組織を作り、各分科会・部会に会長/副会長および数名の会員をおいて、重点的な項目については、より機動性、横断性をもって成果が上がるように企画した。設置した分科会・部会・対象疾患とその会長/副会長は以下の通りである。

なお、本研究は日本呼吸器学会、日本呼吸器外科学会、日本肺癌学会、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、肺胞蛋白症・遺伝性間質性肺疾患に関する研究班、厚労省難治性血管炎班等と密な連携体制を構築しながら進めている。

- A. 希少難治性びまん性肺疾患分科会
 1. ヘルマンスキーパドラック症候群（HPS）合併間質性肺炎部会（海老名雅仁/桑野和善）
 2. 肺胞蛋白症部会（井上義一/河野修興）
 3. 肺胞微石症部会（西岡安彦/萩原弘一）
- B. 難治性気道疾患分科会
（長谷川好規/慶長直人）
 1. 難治性びまん性汎細気管支炎（DPB）
 2. 閉塞性細気管支炎
 3. 線毛機能不全症候群
- C. 特発性間質性肺炎分科会
 1. 特発性肺線維症（IPF）
 - ① IPF 治療ガイドラインの刊行部会（坂東政司/吾妻安良太）
 - ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会（伊達洋至/岸 一馬）

- ③ IPF 重症度分類の策定部会
(高橋弘毅 / 谷口博之)
 - ④ IPF 診断の標準化部会
(酒井文和 / 福岡順也)
2. 気腫合併肺線維症 (CPFE) , 上葉優位型肺線維症 (PPFE) 診断基準の策定部会
(渡辺憲太郎 / 小倉高志)
 3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会
(有村義宏 / 坂東政司)
- D. サルコイドーシス分科会
(山口哲生 / 西村正治)

平成26～28年度:厚生労働科学研究難治性疾患政策研究事業
びまん性肺疾患に関する調査研究班・研究流れ図



〈研究結果および考察〉

I. 分科会報告

A. 稀少難治性びまん性肺疾患

1. Hermansky-Pudlak 症候群（HPS）関連間質性肺炎に関する疫学調査（一次調査）

昨年度までに第一次疫学調査として日本呼吸器学会 707 認定施設に向けてのアンケート調査を行い、471 施設（66.6%）からの回答を得た結果、年平均 2.5 人がこれらの専門施設を初診し、年間 8-15 人程度の患者が診療を受けていることが推測できた。ステロイドやピルフェニドンなどによる積極的な治療をする施設は 25% であり、アンケート時に診療を受けている患者 8 人のうち積極的な治療を受けている患者は 2 人（25%）、2 施設（25%）に留まっていた。その後今年度から HPS を含む症候型の眼皮膚白皮症が指定難病となり、肺線維症を呈する HPS は重症度認定を受けることが可能となった。この間国内外の研究報告の検討はもちろん、HPS 患者会や HPS 患者の診療に携わりながらボランティア的に遺伝子診断を続けてきた皮膚科臨床研究医の意見などを聞いてきた。その結果、HPS 関連間質性肺炎患者にはまだ 2 つの大きな問題点が残されていることが明らかになった。すなわち遺伝子診断の可否と実際の治療方針という、倫理的や技術的に解決が困難な問題である。それは家族性肺線維症患者の問題と同様で、遺伝子診断のための検体は折り合えず保存しておくにしても、実際の治療に関しては慢性進行性肺線維症というおおきな枠の中で解決していく必要がある。これらの目途がつけばガイドラインの策定は可能である。

2. 肺胞蛋白症の診断、認定基準と診療ガイドラインに向けた取り組み

肺胞蛋白症（PAP）の診断基準は既に『肺胞蛋白症の難治化要因の解明、診断、治療、管理の標準化と指針の確立研究班』班で作成し適宜改訂してきた。現在、平成 26 年度厚労科研委託業務

難治性疾患等克服研究事業（平成 27 年から日本医療研究開発機構（AMED）研究費、診療の質を高める研究に改変）、『肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服』と厚労科研委託業務難治性疾患等克服研究事業『びまん性肺疾患に関する調査研究』肺胞蛋白症部会が協力して指定難病認定と診療ガイドライン作製を目指している。その結果、平成 27 年度 7 月 1 日付けで、「自己免疫性肺胞蛋白症」と「先天性肺胞蛋白症」は併せて「肺胞蛋白症」として指定難病となった。現在、難病登録が開始されているが、認定基準、個人票についての問題点、意見を集め、修正案を提出している。

また診療ガイドライン作製に向けてクリニカルクエッションを選定し、文献検索、評価を始めているが、平成 28 年度中の完成を目指している。

3. 肺胞微石症

肺胞微石症に関する本邦の疫学は 1960 年代の立花らの全国調査以後行われておらず、最近の本邦における疫学の実態は十分には把握されていない。そこで平成 26 年度に徳島大学病院倫理委員会にて承認後、全国調査（第一次）を行った結果、現在生存されている 6 症例を含む 25 症例が確認された。その後、既知症例との照合を行い、最終的に新規症例と思われる症例は 2 症例であった。今後個々の症例に関する第二次調査を予定しており、診療実態を参考に診療指針の作成を検討する予定である。また、診断基準（案）については、学会ガイドラインで定められた診断基準は存在しないため下記の案を検討中である。

A. 診断基準（案）

(1) 診断基準

1 を満足し、かつ下記 2、3、4 項目中の 1 つ以上を満たす。

1. 典型的な胸部エックス線像、または胸部 CT 像を呈する
2. 肺生検により肺胞内に層状、年輪状の微石形成を確認する。
または、気管支肺胞洗浄液中に微石そのものを確認する

3. 同胞発生を確認する。両親や直系の先祖の血族結婚を確認する。
4. SLC34A2 遺伝子異常を確認する。

(2) 除外すべき病態

下記の病態がないことを確認する

1. 悪性腫瘍に伴い肺胞壁に微石形成を示す転移性肺石灰化症
2. 腎不全に伴い、高カルシウム血症を伴う、異所性石灰化
3. びまん性肺陰影を示す転移性肺腫瘍

(注) 典型的な画像所見

診断基準における典型的な画像所見とは、以下のような所見である。

- a. 胸部エックス線での両肺野びまん性に密に分布する微細粒状の微石陰影
- b. 胸部単純 CT での気管支血管束、小葉間隔壁に密な石灰化。末期には肺底部背側、胸膜下に濃厚な融合性石灰化

B. 重症度分類

疾患としての重症度分類は存在しない。慢性呼吸不全を呈した場合、慢性呼吸不全の重症度分類を流用して重症度が決定されている。

(研究協力者：愛染橋病院内科 立花暉夫、近畿中央病院 上甲 剛)

B. 難治性気道疾患

1. びまん性汎細気管支炎

びまん性汎細気管支炎 (diffuse panbronchiolitis; DPB) は、1960 年代に本間・山中らにより疾患概念が確立され、1983 年に初めて欧米誌に掲載されて以来、アジア人特有の慢性炎症性呼吸器疾患として国際的に知られてきた。近年、DPB の罹患率は著しく減少しており、外的な要因が発病に重要であると推測される一方で、日本の患者では白血球抗原である HLA-B54 の保有頻度が対象集団に比べて有意に高く、HLA 関連の疾患感受性遺伝子の存在が推定されてきた。

DPB の臨床疫学調査については、厚生省特定疾患間質性肺疾患調査研究班により、昭和 55 ～ 57 年度に、「びまん性細気管支炎全国症例第一次、二次調査」が実施されているが、1980 年代に工

藤らによるエリスロマイシン (マクロライド) 少量長期療法が体系化されて以来、典型的な DPB の臨床所見を有する症例は少なくなり、全国調査もそれ以降行われておらず、現在、日本の DPB の全体像は明らかでなくなりつつある。そこで、本研究班では、日本呼吸器学会の認定施設と関連施設の合計 894 施設および、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 320 施設に対して、一次アンケート調査を実施した。その結果、日本呼吸器学会の 894 施設のうち 313 施設より、いずれかの時期に DPB 診断がなされ、平成 26 年 1 月より 12 月までの期間に受診した (外来通院のみ、入院を含む) 「確実」391 例、「ほぼ確実」265 例の患者数が集計された。二次アンケート調査 (患者背景、基礎疾患、診断・治療関連情報、その他、難治例など) への協力については 34% で可能、また、DPB の診断の手引き、治療指針については、鑑別診断、診断基準のあり方、判定項目の重み付け、使用するマクロライド薬などに対して、さまざまな意見が寄せられた。

2. 閉塞性細気管支炎

世界的に見ても閉塞性細気管支炎症例を集積した研究は限られており、診断の手引きも存在しない。我が国においては、びまん性肺疾患調査研究班において、2004 年に我が国初の第 1 回全国調査が実施された。本研究班では、これを引き継ぎ 2011 年 4 月 1 日より第 2 回全国調査を実施した。全国 1815 病院にアンケートを送付し、595 部門から回答があった。症例有りが 150 部門から報告され、その中で詳細な 2 次症例調査研究に協力可能との回答が 69 部門から得られた。この結果をうけ、2012 年度より研究協力可能施設の症例を中心に、複数の臨床医・画像診断医・病理医からなるチームによる症例検討 (CPR 検討会) を開始した。これまでに計 4 回の CPR 検討会を実施し、16 症例について詳細な検討を行った。病理学的に確定をしていた 15 症例の中で 13 例、未確定であった 1 例を確定し、合計 14 例の BO 症例を確定診断した。症例の臨床情報、画像情報、および病理所見が集積され、症例集作成に

向けて準備を開始した。

3. 線毛機能不全症候群

[遺伝子診断の確立に向けて]

線毛機能不全症候群は、主に常染色体劣性遺伝形式をとる、線毛の構造、機能タンパクの異常に起因する疾患である。本疾患の原因遺伝子は、2015年11月現在で約30遺伝子が国際データベースに登録されており、きわめて多様性に富む本疾患の遺伝子異常をくまなく検索するためには、次世代シーケンサー技術を利用した効率の良い塩基配列同定システムの開発が必要である。今年度、代表的な原因遺伝子の DNAI1 と DNAH5 について、2 遺伝子で合計 99 個におよぶエクソンを含む領域を、41 の PCR により合計 130kb のアンプリコンとして増幅し、次世代シーケンサー (Illumina MiSeq) を用いて塩基配列を決定し、変異解析をするシステムを構築し、PCD 疑い患者 4 名の解析で、DNAH5 に 2 つの稀な非同義置換 SNP を検出した。この方法を用いれば、DNAH5 のような大きな遺伝子でも遺伝子異常の探索が容易であり、また、PCR プライマーの設計のみで、ターゲットとする遺伝子を追加して解析することも可能である。今後は、データベースに登録されている変異情報から、解析する遺伝子とその領域を選び、組み合わせることで、さらに幅広い遺伝子解析システムとしていくことが必要と考えられる。

[米国 PCD 患者会 (PCD Foundation) の活動視察]

PCD Foundation は、米国ミネアポリス在住の女性 Michele Manion さんにより 2001 年に設立され、患者支援、基礎研究から臨床研究支援を実施している。本年 8 月 26 日～28 日に「PCD on the Move! Advances in PCD Research, Diagnosis & Care」と題された Scientific Meeting がミネアポリスで開催され、参加する機会を得た。最新の基礎研究の発表から、診断のための on the job training, ガイドラインの整備について、研究者、

医療スタッフ、患者、患者会のメンバーがともに席を同じくして 3 日間を過ごした。我が国からの出席者は初めてであるとのことであった。PCD Foundation Scientific Meeting について報告する。

C. 特発性間質性肺炎

1. 特発性肺線維症 (IPF)

① IPF の治療ガイドラインの刊行

本部会では、Minds の手法に基づいた EBM にコンセンサスを加えた実地医家および患者のための IPF 診療ガイドライン (GL) を当初刊行する予定であった。しかし 2011 年および 2015 年に作成された国際ガイドラインである ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice guideline を遵守し、かつ日本の診療実情にあった GL を作成すべきであるとの結論に至り、研究班主導による治療・管理に特化した GL を作成することにした。

これまでに治療に関する 14 のクリニカルクエスチョン (CQ) に対して、システムティックレビュー (SR) チームから文献検索の工程、SR の結果 (エビデンス・ファイル)、推奨案が提出され、11 月 15・29 日に GL 作成チームで構成される GL パネル会議を開催した。今後は GL 統括委員会にて GL の項目・内容を最終決定し、GL 作成委員が分担し GRADE 法に基づく推奨文および補足する説明文の執筆作業を開始する予定である。その後、評価委員会による原稿評価およびパブリックコメントに基づく原稿修正を行った上で、2016 年 12 月の刊行を目指す。

10 月 24 日に開催した間質性肺炎 / 肺線維症勉強会に参加した患者を対象に実施した GL に関する意識調査結果についても報告した。

② IPF 合併肺癌ガイドライン策定

1. IPF 合併肺癌のガイドラインは、IPF 治療ガイドライン部会とともに策定作業を進めている。IPF 合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンは、「IPF 合併肺癌患者に外科治療は推奨されますか?」と「IPF 合併進行肺癌患者に化学

療法は推奨されますか」の2つである。現在、外科チーム（京都大学呼吸器外科、千葉大学呼吸器外科、虎の門病院呼吸器センター内科）と内科チーム（日本医大呼吸器内科、順天堂大学呼吸器内科、虎の門病院呼吸器センター内科）でシステマティックレビューを行っている。

2. IPF 合併肺癌策定部会では、日本呼吸器学会腫瘍学術部会（部会長：岡山大学呼吸器内科木浦勝行教授）とともに「特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査」を実施している。参加施設は 189 施設で、症例数は約 3,000 例を予定している。特発性間質性肺炎合併進行肺癌の治療について、最新の実態調査を行うことが主な目的である。
3. 前述の日本呼吸器学会腫瘍学術部会では、びまん性肺疾患学術部会（部会長：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志先生）、そしてびまん性 IPF 合併肺癌策定部会とともに、間質性肺炎合併肺癌に関する statement の刊行を計画している。

③ IPF 重症度分類の策定

【背景】 IPF の臨床経過は多様であり、診療方針決定のために個々の症例の予後を予測することが重要である。米国では予後予測に優れた新たな重症度分類として GAP モデル（性別、年齢、呼吸機能からなる）が提唱された。本研究では北海道住民をコホートとして、現行の日本の重症度分類と GAP モデルの死亡リスクに対するモデル性能の評価を行った。さらに、日本人に適合した新重症度分類の提案を行う。

【対象と方法】 2003 年から 2007 年の期間に北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者のうち 326 例を対象に解析を行った。日本重症度分類および GAP モデルについて、ステージ毎に生存曲線を作成し比較を行った。GAP モデルについては、さらに日本人 IPF 患者における死亡リスク予測能の評価を行った。これらの結果を踏まえて、日本人の予後の弁別に優れたモデルを作成した。

【結果】 日本重症度分類では、予後は軽症例（I 度と II 度）と重症例（III 度と IV 度）の大まかに 2 群に弁別され、6MWT における低酸素血症の有無が弁別に寄与していると考えられた。たとえ重症度 I 度でも、GAP モデルでは stage III に相当する患者も少なからず存在し、これらの患者の予後は不良であった。GAP モデルでは、Stage II と Stage III の生存曲線の間には有意な差が認めなかった。3 年死亡の予測能は比較的良好であるものの、1 年および 2 年死亡の予測は実際よりも低く見積もる傾向にあった。GAP モデルに基づき、日本の重症度をスコア化して加えると予後弁別に改善がみられた。

【考察】 日本重症度分類も GAP model も予後予測能は十分ではなかった。日本人の IPF 患者における重症度分類は因子の再検討や予測死亡率の算出などを行い、新たな分類を検討していく必要がある。

④ IPF 診断の標準化

画像診断

1) IPF の MDD 診断過程の検討各施設で MDD 診断が行われた 95 例の IPF/UIP 症例について、再度 expert による診断確度の検討と診断の見直しを行った。診断確度は 5 段階評価でおこなった。全体の 34% の症例で、画像診断の確度が低く、3% の症例で診断確度が低かった。また臨床と画像医の協議の結果でも 39 例（41%）で診断確度が低かった。これらの鑑別診断として膠原病肺、慢性過敏性肺炎、非特異性間質性肺炎があげられた。IPF/UIP と MDD 診断される例の中には、画像上は非典型例が多く含まれる。

2) IPF/UIP, CTD, CHP の画像的鑑別に関する検討:IPF/UIP (48)、病理診断で UIP パターンを示す CTD (43)、CHP (47) の画像的鑑別が可能か読影実験を行いその結果を解析した。

画像診断医の最終判断は、IPF の正診率は 20/48 CTD の正診率は 19/43, CHP は 26/47

鑑別能はあまり良いものではなかった。各所見で IPF と CTD で有意差があったものは、1cm 以上の嚢胞と腋窩リンパ節腫大のみ、CTD と CHP で有意差のあった所見は、下肺優位、腋窩リンパ節腫大のみであった。

3) 典型的 IPF/UIP 症例の画像、肺生検材料の再検討

IPF/UIP 症例の画像、病理集積の目的で、過去に開胸肺生検された典型的の画像、病理標本の収集をおこなった。

病理診断

Unclassifiable Interstitial Pneumonia (UCIP) の診断一致率に関する研究

間質性肺炎の診断は、診断経験に富んだ呼吸器専門医、放射線科医、病理医が集学的検討 (Multidisciplinary Discussion; MDD) を行い、他疾患を慎重に除外することが重要である。しかし、MDD を行ってもなお、ILD のおよそ 10% は特定の間質性肺炎の診断に当てはめることができないとされている。2013 年の ATS/ERS statement では、これらの ILD は Unclassifiable Interstitial Pneumonia (UCIP) と定義された。UCIP と診断される症例の中には、Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) や過敏性肺炎など、特定の診断名が当てはめられるべき疾患が含まれている可能性があり、その判断は施設によってばらつく可能性が高いと推測される。診断標準化の観点から、UCIP における診断のばらつきを見出すことは極めて重要であると考えた。

公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科、神奈川県立循環器呼吸器病センター、独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの 3 施設において UCIP と診断された症例を集積し、各施設で呼吸器専門医、放射線科医、病理医による MDD を行い、その診断一致率を検討するとともに、UCIP と診断される疾患の特徴および臨床的意義を検討した。2013 年 1 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に、上記の 3 施設に通院または入院し、間質性肺炎に対して外科的肺生検を受け、UCIP と診断された症例を対象とし、全 22 例を

集積した。症例を盲検化して 3 施設に再配布し、各施設 MDD 診断が行われた。11 月 22 日 (日) に長崎大学病院、東邦大学の 2 会場で症例検討会を開催した。

事前検討における診断一致率および、当日会場にて臨床経過とディスカッションを経た後の診断の変化などについて報告した。

2. 気腫合併肺線維症 (CPFE) ・上葉優位型肺線維症 (PPFE) 診断基準の策定

● PPFE の診断基準

本年 10 月 17 日 PPFE を主題として第 16 回東京びまん性肺疾患研究会が開催された。応募総数 59 例の解析がまだ終了していないが、臨床所見の中間解析を報告する。

- ①性差: やや男に多い。
- ②年齢: 上葉限局型が上葉優位型よりも若年の傾向がある。
- ③身体所見: ばち指を呈する症例はまれである。今回の検討では 1 例しかなかった。Crackles を聴取する症例は半数。
- ④画像上の病変分布: 病変が上葉にほぼ限局する症例 (上葉限局) と上葉のみならず下葉にも分布する症例 (上葉優位) (全肺野の均等分布を含む) は約 1:7 の比であった。
- ⑤呼吸機能: FVC の低下の程度に比して DLco は比較的保たれている。RV/TLC はほとんどの症例で増加する。
- ⑥血中バイオマーカー: 血中 SP-D の上昇の程度に比して、KL-6 の上昇が抑えられている症例が多い。
- ⑦病因: 臨床的にも組織学的にも、過敏性肺臓炎との鑑別を要する症例が多いが、抗原を特定できていない。

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

【研究目的】中・小型血管炎の主要疾患である抗好中球細胞質抗体 (ANCA) 関連血管炎 (AAV) (顕微鏡的多発血管炎、多発血管炎性肉芽腫症、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症) は、血清中の ANCA 出現と多臓器病変を特徴とする難治性再

発性疾患であり、複数科の専門家がその診断・治療に携わっている。我が国における治療の標準化と AAV 患者のアウトカム向上を目的として、びまん性肺疾患に関する調査研究班、難治性腎疾患に関する調査研究班、難治性血管炎に関する調査研究班の 3 班は「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の全面改定版の作成を進めてきた。

【方 法】 今回作成するガイドラインは 2 つのパートから構成される。GRADE 法によるエビデンス総体の評価が可能な領域については、難治性血管炎に関する調査研究班中・小型血管炎臨床分科会が「診療ガイドライン部分」として作成する。さらに、AAV の全体を対象とする総説形式の「概説部分」を、上記 3 班が合同で作成し、両者を合わせて、新たな「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」として発表する。「診療ガイドライン部分」の作成を進めるために、ガイドライン統括委員会、ガイドライン作成グループ(パネル会議)、システムティックレビューチーム、事務局のメンバーを任命し、それぞれが独立した立場で作業を実施した。「概説部分」については、各班の研究代表者による会議を開催し、編集案を決定した。

【結 果】 「診療ガイドライン部分」では、3 個のクリニカルクエスチョンを立て、それらに対する作業を進めた。クリニカルクエスチョンとして、CQ1 AAV の寛解導入治療はどのようなレジメンが有用か、CQ2 重篤または重症な腎障害を伴う AAV の寛解導入療法で血漿交換は有用か、CQ3 AAV の寛解維持治療はどのようなレジメンが有用か、を検討した。6 ヶ月に及ぶシステムティックレビューと 2 回の対面会議を経て、システムティックレビューチームが診療ガイドラインパネル会議ワークシートを作成し、ガイドライン作成グループに提出した。ガイドライン作成グループは、平成 27 年 8 月および 9 月に合計 2 回のパネル会議を開催し、診療ガイドラインパネル会議ワークシートの内容を確認したのち、推奨案を討議した。「診療ガイドライン部分」および「概説部分」の執筆項目、内容、執筆者、ページ数などを決定し、「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」全体の構成を確定した。

【考 察】 AAV は複数の専門領域にまたがる疾患であり、個々の臓器ではなく疾患全体を対象とするガイドラインの作成は、我が国における本疾患の治療を標準化し、国民の健康増進に寄与する上で必要不可欠と考えられる。GRADE 法は作業工程が複雑であり、多大な労力と時間、複数回の対面会議、それらに伴う費用を必要とするため、今後の改訂においても、三班が協力してその作業を担っていく必要がある。

【結 論】 最新の診療ガイドライン作成手法にもとづき「ANCA 関連血管炎の診療ガイドライン」の全面改訂作業を進めた。

D. サルコイドーシス

サルコイドーシスの診断基準の改訂と重症度分類の作成

サルコイドーシスの診断基準を最終的に改訂し、指定難病としての診断基準と重症度分類の作成を 2015 年に行った。また、サルコイドーシス診断ガイドラインを平成 28 年度までに作成するために、作成委員会を立ち上げ、全身臓器の病変を網羅し、作成中である。

1. 診断基準に関して

診断基準は従来どおり、組織診断群と臨床診断群とした。

組織診断群は、類上皮細胞肉芽腫が証明され、かつ、他の原因による肉芽腫性疾患を除外できることとした。さらに、全身性疾患であるので、特徴的な検査所見および全身の臓器病変を十分検討することを付け加えた。臨床診断群は、1) 呼吸器病変、眼病変、心臓病変の 3 臓器のうちの 2 臓器以上でサルコイドーシスを強く示唆する臨床所見があること、2) 特徴的な検査項目を以下の 5 項目とし、5 項目中 2 項目陽性の場合陽性とした。(特徴的な検査 5 項目①両側肺門リンパ節腫脹、②血清アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 活性高値または血清リゾチーム値高値、③血清可溶性 IL-2 受容体高値、④ Gallium-67 citrate シンチグラムまたは fluorine-18 fluorodeoxyglucose PET における著明な集積所見、⑤気管支肺胞洗

浄検査でリンパ球比率上昇、CD4/CD8 比上昇)

サルコイドーシスの臓器病変として強く疑う所見を再検討し、呼吸器系病変、眼病変、心臓病変、皮膚病変の4つとし、呼吸器系病変の強く疑える所見として、両側肺門リンパ節腫脹（BHL）とリンパ路に沿った肺病変とした。

その他^他の臓器に関しては“その他の臓器病変とサルコイドーシスの関連病態に伴うその他の臓器病変”として13項目に分けて記載した。13項目に関しては、各臓器の診断の手引きとはせず、組織学的に乾酪壊死を伴わない類上皮細胞肉芽腫を認めた場合にその当該臓器を、サルコイドーシスを強く示唆する臓器病変として扱えるようにした。

全身性疾患であるサルコイドーシスの重症度分類に関しては臓器病変数、治療の必要性の有無、サルコイドーシスに関連した各種臓器の身体障害の認定の程度をスコア化して行うこととした。

2. 診断ガイドライン作成に関して

日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と共同して、平成28年までにサルコイドーシス診療ガイドラインを作成する。下記を基本方針とした準備中である。

- 1) 「もつとも推奨できるサルコイドーシスの診療」が臨床医にわかるものをめざす。全身の臓器病変を網羅する内容とする。
- 2) 基本的には「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に則る。
- 3) 原稿締切を平成27年12月とし、相互査読を行う。

原稿に関して

- a) システマティックレビューを行なう。日本語、英語の論文。症例報告も可とする。
- b) 参考文献にエビデンスレベル（I～VI）をつけて、推奨程度（A～D）を示す。現状でもっともよいと思われる診療内容を推奨して記す。（V, C1 など）
- 4) パブリックコメントは一定期間ホームページに掲載することで意見を募る。

II. 各個研究

疫学・診断（臨床）に関する研究

- びまん性肺疾患における気管支肺胞洗浄液の電子顕微鏡下粉じん解析の有用性の検討
- 富山県における特発性間質性肺炎実態調査
- 特発性肺線維症における日本の重症度分類と GAP index staging system の比較検討
- 2011年ATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインを用いた診断一致率の検討
- 間質性肺炎患者入院例における、ネーザルハイフローの有用性について
- 抗アミノアシル tRNA 合成酵素抗体陽性の間質性肺炎の病態に関する検討
- HRCT上 possible UIP pattern を呈した外科的肺生検例の検討
- 肺癌診断時 PET-CT で、間質性肺炎合併肺癌治療中の間質性肺炎増悪の予測が可能か否かの検討
- 本邦における続発性肺胞蛋白症の臨床的特徴—15年間の全国調査集計—
- 造血幹細胞移植後非感染性肺病変症例の画像、臨床検討
- Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis; 17例におけるCT像と病理像との対比
- PPFE診断におけるTBLBの役割
- 間質性肺炎合併肺癌外科手術症例の臨床アウトカムにおけるthin-section CTにて評価された気腫性病変併存の臨床的意義の検討
- 特発性肺線維症に対する診療実態全国調査

〈結論〉

A. 稀少難治性びまん性肺疾患分科会

1. ヘルマンスキーパドラック症候群合併間質性肺炎部会 2. 肺胞蛋白症部会 3. 肺胞微石症部会の各部会において全国アンケート調査、疫学的研究、新重症度・認定基準・診療指針作成等、ガイドライン作成に向けて大きく前進した。肺胞蛋白症部会では診断基準、重症

度を改訂し、指定難病に認定された。以上の作業は「肺胞蛋白症、遺伝性間質性肺疾患に関する研究：重症難治化要因とその克服」班と協力し実施した。

B. 難治性気道疾患分科会

1. 難治性びまん性汎細気管支炎 2. 閉塞性細気管支炎 3. 線毛機能不全症候群の 3 疾患について疫学調査、診断基準・遺伝子診断策定、症例集の作成等が進行している。閉塞性細気管支炎は指定難病に認定された（平成 27 年 7 月）。

C. 特発性間質性肺炎分科会

1. 特発性肺線維症（IPF）

- ① IPF 治療ガイドラインの刊行部会
- ② IPF 合併肺癌治療ガイドライン策定部会
- ③ IPF 新重症度分類の策定部会
- ④ IPF 診断の標準化部会

2. 気腫合併肺線維症（CPFE）、上葉優位型肺線維症（PPFE）診断基準の策定部会

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

上記 6 つの各部会において疫学的研究、IPF ならびに合併肺癌の治療ガイドライン策定、新重症度分類の策定、診断の標準化（画像と病理）、CPFE, PPFE 診断基準の策定などが大きく進行した。

D. サルコイドーシス分科会

サルコイドーシスの診断基準の改訂と重症度分類の作成を行った。日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会の承認を得た。また、サルコイドーシス診断ガイドラインを平成 28 年度までに作成するために、作成委員会を立ち上げ、平成 26 年 10 月、呼吸器内科、眼科、皮膚科、循環器内科、神経内科の専門医およびアドバイザーボードで組織する第 1 回診療ガイドライン策定委員会を開催した。また、診療ガイドライン作成の企画書（スコープ）を作成し、現在執筆中である。

調査研究班

平成27年度経過報告