

総括研究報告

— 平成 28 年度研究 —

平成 28 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た。

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）

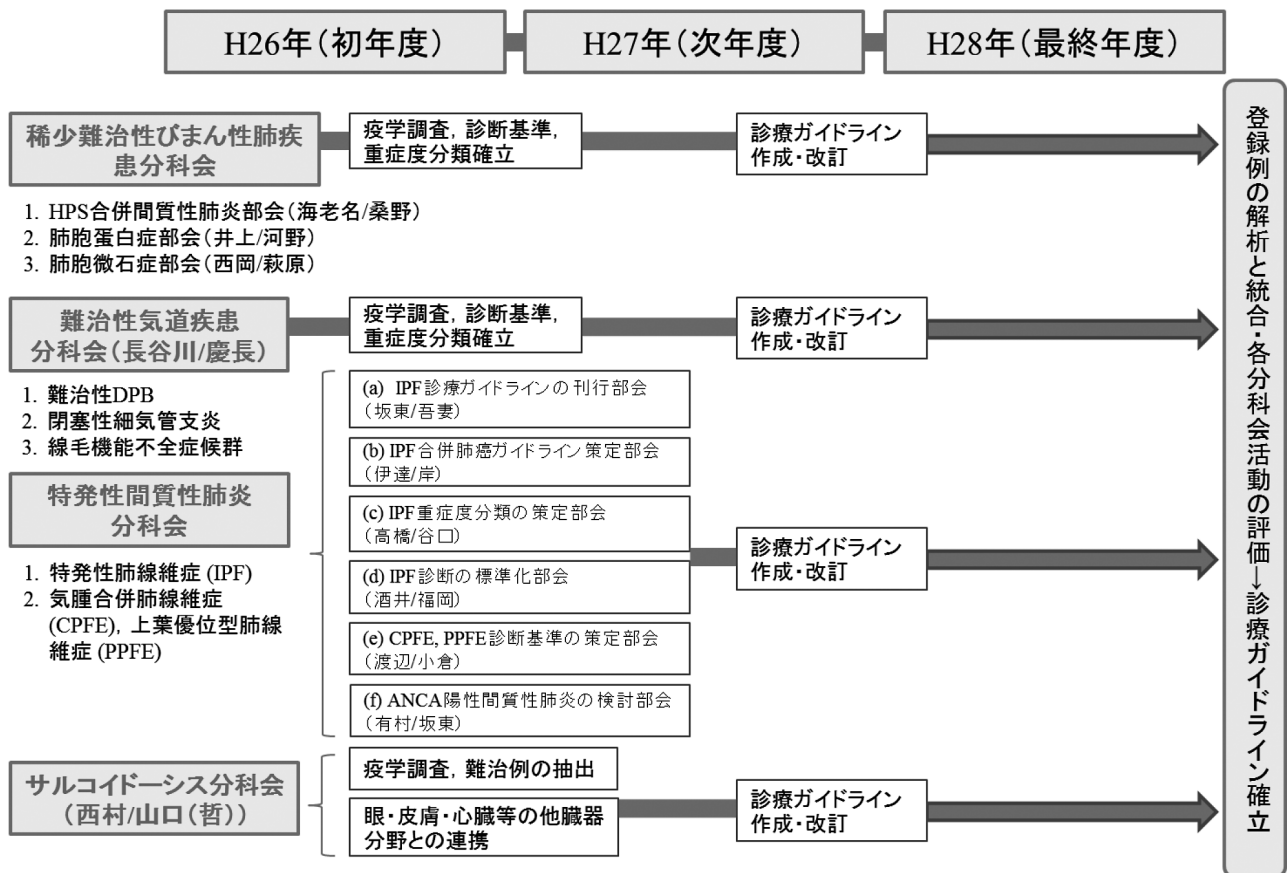
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
(高橋弘毅 / 谷口博之)
- ④ IPF 診断の標準化部会
(酒井文和 / 福岡順也)

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

Hermansky-Pudlak 症候群 (HPS) は、眼および皮膚の色素脱出症に血小板機能低下に基づく出血傾向を示す常染色体劣性の先天性疾患だが、成人になってから難治性の間質性肺炎・肺線維症をきたす患者のあることが臨床上大きな問題となっている。平成 26 年度に日本呼吸器学会 707 認定施設の呼吸器内科代表者に向けての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査を施行した結果 471 施設からの返答があり、そのうち 61 施設において過去 20 年間に 71 症例、うち重複と思われる 5 症例を除くと実際には 66 症例の診療経験例があることが判明した。当初の研究目的としてはこの疫学調査の結果に基づき、HPS 関連間質性肺炎の診断基準の策定による難病指定を申請することを目的としていたが、平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部として難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定した。

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

2014 - 2016 年の間で、肺胞蛋白症 (PAP) 部会は AMED 研究班「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」と連携し以下の研究活動を実施した。1) 2015 年 7 月 1 日、自己免疫性 PAP と先天性 PAP は指定難病に承認された。2016 年病診断基準・重症度分類、個人票改定案を提出した。2) 2011 年から一年に一回、肺胞蛋白症患者数調査を実施。罹患率は 0.69 人/100 万人/年、推定有病率は 6.11 人/100 万人。3) 2014 年 11 月 23 日東京、2015

年 10 月 25 日大阪、2016 年 10 月 22 日東京にて肺胞蛋白症勉強会を開催した。4) 2011 年「肺胞蛋白症の診断、治療、管理の指針」を作成した。診療ガイドライン作製 (指針改訂) の準備を開始した。

3. 肺胞微石症

全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を行うこととした。これまでに、全国の代表的施設 (200 床以上の病院) に肺胞微石症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査を行い、現在生存されている 7 症例を含む 25 症例が確認されているため、今回はこれらの施設に対し、最終症例調査のためのデータ提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。さらに、これらの症例の臨床所見をこれまでの症例とともに解析し、診療の手引きを作成した。最近、肺胞上皮における Npt2b 遺伝子欠損マウスの作製によるヒト肺胞微石症モデルマウスが報告されている。胸部画像所見はヒト肺胞微石症症例に酷似しており、病態解析や治療法開発への展開が期待される。

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) 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。全国 1,259 医療機関への第一次アンケート調査では 1,237 症例の報告があり、第二次症例調査では 905 例が検討され、319 症例が臨床診断された。その後、有病率は著しく減少して、近年、典型的な DPB の臨床所見を有する症例に遭遇することは少ないが、難治性の DPB の治療上の問題も残っている。日本呼吸器学会の「認定施設」と「関連施設」(JRS) :894 施設、上記を除く日本病院会 300 床以上の施設 (JHA) :320 施設を対象に、一次調査を実施した。本年度、一次調査の結果、DPB 確実症例があり、調査協力可の回答をいただいた 86 施設にさらに、

電子メールを利用した二次調査を依頼した。

2. 閉塞性細気管支炎

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ているが、症例が稀少疾患であること、確定診断が困難であることから、症例の蓄積が必要であることがこれまでの研究で明らかとなった。これまでに計4回のCPR検討会を実施し、15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14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。さらに症例の臨床情報、画像情報、および病理情報が集積され、最終的に16例の症例を集積することができた。本年度は、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として発刊するに至った。これにより、閉塞性細気管支炎診療の質の向上に資することが期待される。

3. 線毛機能不全症候群

線毛機能不全症候群（PCD）は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCDの白人の有病率は、1万から3万人に1人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、本邦においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討については報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。本邦におけるPCD患者会のあり方や必要性を検討するためにも、わが国のPCDの罹患率や患者数の把握が必要である。本年度は、本疾患に関する研究、患者支援において先進的取り組みをしている米国の実情調査を土台に、びまん性肺疾患に関する調査研究班を中心として小児科、耳鼻科の専門家と共同でPCDの全国調査を実施した。その結果、96名

の確定診断例が報告された。今後は、一次調査結果をもとに詳細な二次調査が期待される。

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

本部会の目的は、2011年および2015年に作成された特発性肺線維症（IPF）の国際ガイドライン（GL）であるATS/ERS/JRS/ALAT診療GLを遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理に特化した治療GLを作成することである。作成過程は、最新の診療GL作成手法であるGRADEシステムを用いた。治療に関する14のクリニカルクエスチョンに対して、2015年11月にシステマティックレビューチームから推奨案が提出された。その後、GL作成チームで構成されるGLパネル会議において推奨を作成し、GL作成委員が分担しGRADE法に基づく推奨、および推奨に関する背景・エビデンスのまとめ・結論・注釈を執筆した。2016年度は、決定された推奨および作成された原稿の内容を評価委員会が評価し、その後7月には日本呼吸器学会のホームページにてパブリックコメントを募集し、コメント内容に対する回答作成および原稿修正を行い、2017年1月に「特発性肺線維症の治療ガイドライン2017」として刊行した。今後はGLの普及により、難治性びまん性肺疾患であるIPFの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できるものと考えられる。

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の治療ガイドライン刊行部会とともに策定作業を進めた。IPF合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンは、「外科治療」、「術後急性増悪の予防投薬」、「化学療法」の3つである。GRADE法に準拠してシステマティックレビューを実施し、パネル会議で推奨文を決定した。
2. 日本呼吸器学会の腫瘍学術部会は、びまん性肺

疾患学術部会そして本部会とともに、わが国における間質性肺炎合併肺癌に関するステートメントを作成中である。目的は、間質性肺炎合併肺癌の課題と展望をまとめることである。日本呼吸器学会腫瘍学術部会とともに「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」を実施した。日本呼吸器学会認定 111 施設より 1,033 例が登録された。今後、データクリーニングを行い、詳細な解析を行う予定である。

③ IPF 重症度分類の策定

現行の日本重症度分類 (JSC) では、予後は軽症例 (I 度と II 度) において予後の識別が不良であった。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。JSC については、I 度の患者にも 6 分間歩行試験 (6MWT) を取り入れることで予後予測能が改善した。GAP モデルについては、呼吸機能に関するパラメーターの重み付けを強くすることで予後予測能が改善した。

④ IPF 診断の標準化

画像診断

IPF/UIP 画像診断標準化の目的で、CT による牽引性気管支拡張の診断基準標準化を目的として一致率の検討を行った。その結果、牽引性気管支拡張の CT 診断の一致率は、Fleischner Society の記述に加えて、①気道病変を含まないこと、②異常陰影内部あるいは近傍に位置すること、③慢性線維化性間質性肺炎に限って使用することで、一致率の向上を図ることが可能である。その他に各部会の事業に協力して画像評価をおこなった。

病理診断

間質性肺炎における診断において、集学的検討 (Multidisciplinary Discussion: MDD) による診断は現時点にてゴールドスタンダードとして取り扱

われている。しかし、特発性肺線維症 (IPF) 以外の疾患においてその有用性を示した報告は無い。本研究では、IPF に次いで多いとされる非特異性間質性肺炎 (NSIP) において MDD 診断がどの程度一致するかにつき評価を行った。その結果、特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが Unclassifiable IP と診断される可能性が高い。

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

● CPFE の診断基準

Combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) は独立した疾患概念ではなく症候群である。そのため、CPFE としての診断基準を作成する事は困難とも考えるが、日本において CPFE をどうとらえるかの共通のルールを作成は、実地臨床できわめて重要である。間質性肺炎の専門施設に、CPFE を現状の診療でどう捉えているかについて、アンケート調査をした。病態として CPFE という用語を使用している施設が多く、共通した合併症 (肺高血圧、肺癌) を有する症候群であり、診断基準の必要性を感じている専門医が多いが現時点では根拠のある基準がないので診断基準を作成するのは困難と考えている施設が多かった。海外と違い、CPFE の用語は、IPF に限定せずに IPF 以外の間質性肺炎にも使用するとした施設が多かった。

● PPFE の診断基準

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) はまれな肺線維症といわれているが、国際的な認知度が高まり、わが国においても報告が増加している。2015 年 10 月 17 日に PPFE をテーマにして第 16 回東京びまん性肺疾患研究会が開催された。全国各地から PPFE と診断された 59 症例が持ち寄られ、臨床医、放射線科医、病理医の討議の結果、最終的に 52 例が PPFE と診断された。52 例の検討結果をもとにして、PPFE の診断基準案を作ることを試みた。

PPFE は単なる肺線維症ではなく、強直性脊椎

炎や側彎症のような胸壁の変形に基づく機能異常が加わったユニークな病態を有している。生検しなくても画像の特徴と身体的特徴で絞り込めば、かなりの高い確率で PPFЕ を拾い上げることができる。さらに扁平胸郭という狭い胸腔に閉じ込められた拡張しにくい肺の生理学的特徴を診断基準に盛り込めば、さらに確かな診断基準になるだろう。

3. ANCA 陽性間質性肺炎の検討部会

間質性肺炎・肺線維症のみである AAV の病型を軽症例に分類すること、および AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV に含めるか否かについては、呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られていない。現時点では、間質性肺炎と AAV との関連性に関して、① ANCA 陽性の間質性肺炎は、肺限局型 AAV である、②特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias; IIPs) の経過中に ANCA が陽転化し AAV を発症することがあり、AAV を発症するまでは IIPs である、との 2 つの考え方があり、治療方針に影響を与える可能性もある。そこで今回、本研究班に所属する呼吸器専門医 (専門施設) を対象とし、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類してよいのか、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV と考えてよいのか、についてアンケート調査を実施した。調査結果では、呼吸器専門医 (施設) の半数以上が、①間質性肺炎・肺線維症のみの AAV の病型を軽症例に分類すべきでない、② AAV を発症していない MPO-ANCA 陽性の間質性肺炎を肺限局型 AAV として捉えていない、と回答した。Sada らは難治性血管炎に関する調査研究班による前向きのコホート研究である RemIT-JAV (Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis) において、78 例の MPA および腎限局型 (RLV) のうち 37 例 (47.4%) で間質性肺炎を合併し、間質性肺炎の合併頻度は GPA や EGPA よりも高かったと報告している。一方、欧州での AAV における間質性肺炎の合併率は 10% 前後と

報告されており、間質性肺炎の合併はわが国で高頻度であり、人種差が存在している可能性が考えられている。以上より、現時点で ANCA 陽性の間質性肺炎に関する考え方は呼吸器専門医において十分なコンセンサスは得られておらず、今後も積極的に疫学・臨床研究を遂行し、わが国から質の高いエビデンスを発信していく必要があるものと思われる。

D. サルコイドーシス

サルコイドーシス診療の手引き 2016 の作成

サルコイドーシスは全身性の肉芽腫性疾患であり、ほぼ全ての臓器・組織で病巣を形成するため多くの科の対象となる。病変は、肺、リンパ節、眼、皮膚に多く認められるが、心臓、神経、筋、骨、消化管、外分泌腺、腹腔内臓器、耳鼻咽喉科領域など多くの臓器に及ぶ。さらに、他疾患との鑑別が困難な慢性疼痛・慢性疲労などの臓器非特異的な全身症状が加わることもあり、その臨床像は極めて「多彩」である。また、各々の病変は短時間で自然に改善するものから、慢性化するもの、悪化して十分な治療を必要とするもの、さらに治療に抵抗して難治化するものまであり、その臨床経過は極めて「多様」である。治療薬は副腎皮質ステロイドホルモン薬が主体となり免疫抑制薬の使用が必要なこともあるものの、それらを開始するタイミング、量、使用期間には十分なコンセンサスがなっていないのが現状である。ガイドラインとして統一した治療方法を推奨することが難しい疾患であるといえよう。

本疾患は全身性多臓器性疾患であるが、呼吸器病変の合併頻度が圧倒的に高いために厚労省の指定難病としても歴史的に呼吸器疾患に分類されており、多くの患者が一般内科や呼吸器内科を受診して、呼吸器内科医が診療の中心となることが多い。仮に皮膚や骨・関節を主病変とする患者であっても、全身ステロイド治療や他臓器の管理を行うのは、やはり呼吸器内科医を中心とした内科医であるべきであろう。よって本症は、いわば「呼吸器内科医を中心とした内科医が主治医となっ

て、他の専門家の意見を参考にしながら診療していくべき疾患である」といえる。しかしながら、呼吸器疾患全体からみると呼吸器内科医が本症の患者に遭遇する機会が少ないために、臨床の現場で適切な対応がなされていないことが多いようにみうけられる。

この「サルコイドーシス診療の手引き 2016」は、そのような状況を鑑みて、本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として作成した。

II. 各個研究

- 本邦における特発性間質性肺炎診断の実態
- 抗 ARS 抗体陽性特発性間質性肺炎症例の検討
- 間質性肺炎における 24 時間 SpO₂ モニタリングの検討
- 特発性肺線維症における体重減少の臨床的意義
- 間質性肺炎の急性増悪とウイルス感染に関する Prospective study
- 間質性肺炎における鼻腔・喀痰中のウイルス感染の関与
- 特発性間質性肺炎患者における抗 Ro-52 抗体測定の意味
- リンパ球性間質性肺炎 (Lymphoid Interstitial Pneumonias ;LIP) :10 例での CT 像と病理組織像との対比
- Pleuroparenchymal fibroelastosis の肺門拳上と気管偏位に関する検討
- 扁平上皮化生 : 通常型間質性肺炎における急性増悪の指標と予後不良因子
- 間質性肺炎における間質性肺気腫とエアリークの相関を検討する研究
- 当院におけるハトリンパ球刺激試験陽性例と陰性例の比較検討
- 特発性間質性肺炎における急性増悪の発生頻度、予後の多様性
- 胸部 HRCT 上 possible UIP pattern 症例の臨床病理学的検討
- 血清カテプシン S のサルコイドーシスと自己免疫性肺胞蛋白症の鑑別能に関する検討

〈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 (HPS) 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・診療指針作成等大きく前進した。平成 27 年 7 月に HPS が「眼皮膚白皮症」の一部とし

て難病指定を受け、かつ HPS 関連間質性肺炎が重症度を満たす条件となった。このことをふまえ、今年度は HPS 関連間質性肺炎の診断・治療の手引きを策定した。肺胞微石症は全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を行った。以上の内容を含み『難治性びまん性肺疾患診療の手引き』として刊行する。肺胞蛋白症部会では診断基準、重症度を改訂し、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。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

特発性閉塞性細気管支炎は指定難病に認定された（27 年 7 月）。閉塞性細気管支炎症例の臨床情報、画像情報、および病理所見情報が集積され、これらの結果をまとめ、『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として刊行する。線毛機能不全症候群（PCD）は小児科、耳鼻科の専門家と共同で全国調査を実施した。その結果、96 名の確定診断例が報告された。

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「IPF ならびに合併肺癌の特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」刊行、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、

ANCA 陽性間質性肺炎のアンケート調査などが大きく進行した。

D. サルコイドーシス分科会

本症の診療の主治医となるべき呼吸器内科医あるいは一般内科医を対象として「サルコイドーシス診療の手引き 2016」を作成した。