

# 総括研究報告

— 平成 26～28 年度研究・  
3 年間のまとめ —

## 平成 26～28 年度・3 年間のまとめ

# 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 研究代表者総括

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4つの分科会・9つの部会組織を作り、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
2. 肺胞蛋白症部会
3. 肺胞微石症部会

#### 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（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)

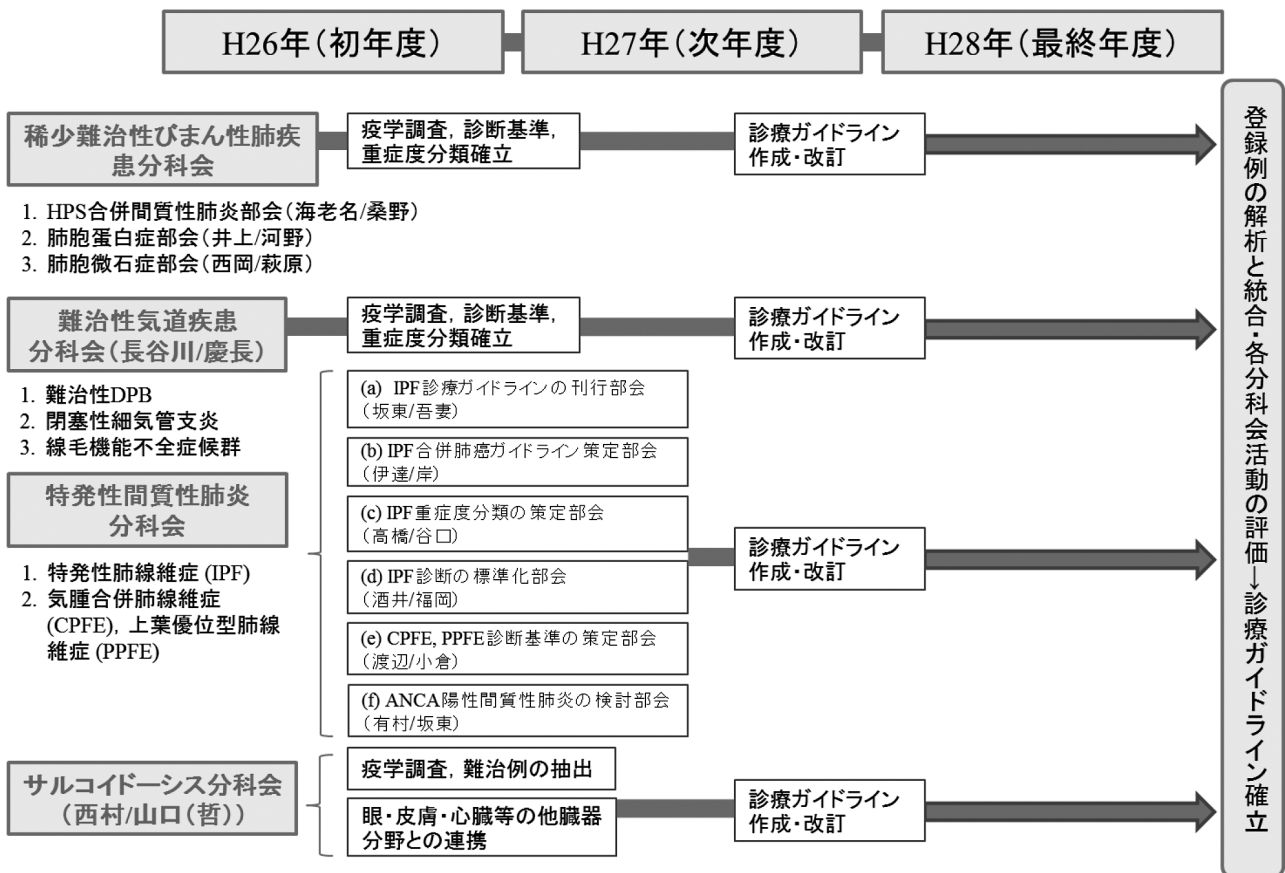
- ① IPF 治療ガイドラインの刊行部会
- ② IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会
- ③ IPF 重症度分類の策定部会
- ④ IPF 診断の標準化部会

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

D. サルコイドーシス分科会

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〉

### 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 syndrome 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で大きな問題としてとらえられている。その重症症例はしばしば国内外の医学雑誌に報告されてきたものの日本国内における HPS 関連間質性肺炎・肺線維症患者の詳細な疫学調査はまだなされていない。そのため、幼少時に HPS との診断をなされていても、他の進行性肺線維症と同様に、併発している間質性肺炎の診断や治療が遅れている可能性や、また逆に、その重症度の分布や進行程度などの情報が少なすぎることで、HPS の患者・家族に長期間必要以上の不安感を感じさせる原因になっていることも懸念される。

今回、日本において初めての HPS 関連間質性肺炎に関する大規模な疫学調査に着手し、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。現在、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

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、病態の理解が進んだものの、1960 年代の立花らの全国調査以後、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。そこで本症の実態解明と診療指針の作成を目的に全国調査を行うこととした。

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) は、1960 年代に本間・山中らによりその疾患概念が確立された慢性炎症性肺疾患で、1983 年に初めて欧米誌に掲載されて以来、アジア人の呼吸器疾患として国際的に認知されてきた。最近、DPB の罹患率は著しく減少しており、栄養状態、衛生状態など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いことが複数の報告で確認されており、我々は HLA 関連遺伝子領域の重要性を報告してきた。

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

これまで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、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、および病理所見が集積され、最終的に 16 例の症例を集積することができた。2016 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。本邦の疫学研究はなく、白人の有病率が 1 万から 3 万人に 1 人とされることから、同様であると仮定すれば、本邦では 1,000 ～ 3,000 人と推察され、稀少疾患と考えられる。おおよそ 25% において生命を脅かす呼吸不全を呈し、長期の療養が必要とさる。一部の患者では肺移植が必要となる。診断基準に加え、臨床で利用可能な診断法の確立に関する我が国での取り組みは未着手の状況である。本研究班では、臨床で利用可能な診断基準の策定と遺伝子診断法の確立に関する検討を開始した。

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。

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。

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ションに対して、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

IPF は経過中、高率に肺癌を合併することが知られている。治療に際し問題になるのが、外科手術後の急性増悪、化学療法後の急性増悪・薬剤性肺炎、放射線療法後の放射線肺臓炎である。いずれも死亡率の高い合併症であり、実地臨床では、治療の選択に苦慮する場面が多く、適切な指針が求められている。そこで、本分科会では、将来のガイドライン作成に向け、外科療法、化学療法、放射線療法の現状を調査した。外科療法に関しては、日本呼吸器外科学会学術委員会がびまん班と協力し、術後急性増悪のリスク因子に関する後ろ向き研究を行った。1,763 例の間質性肺炎合併肺癌手術症例が集積され、急性増悪発症が 9.3%、その死亡率が 43.9% であった。多変量解析の結果、男性、急性増悪の既往、術前ステロイド使用、KL-6 > 1000U、%VC < 80%、UIP pattern、区域切除以上の解剖学的切除の 7 つのリスク因子が同定された。化学療法に関して、396 例の間質性肺炎合併肺癌に対する化学療法症例が蓄積された。52 例、13.1% に急性増悪が発症していた。使用されたレジメは、さまざまであり、最も多く使用された CBDCA+PTX は 140 例で急性増悪は 12 例、8.6% であった。現在、特発性間質性肺炎を合併した扁平上皮癌を除く非小細胞肺癌に対する CBDCA + PTX + Bevacizumab の忍容性試験を実施している。

放射線療法では、間質性肺炎合併肺癌 243 例に対する定位放射線療法の結果が ASCO2013 で報告された。Grade 3 以上の放射線肺臓炎が 11.9% に発症し、その 41% が死亡した。

このように、急性増悪発症率は、外科療法 9.3%、化学療法 13.1%、定位放射線療法 11.9% であった。しかしながら、症例の背景因子は異なるものと思われ、その解釈は慎重を要する。

IPF 合併肺癌のガイドラインは、IPF 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。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。さらに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

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。そこで 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（JSC）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。現行の 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 の生存曲線の間には有意な差が認められなかった。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。

JSC も GAP モデル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

現在までに、IPF/UIP の画像診断に関して、杉山班から本間班にかけて継続して、各専門施設から CRP 診断された IPF/UIP 症例、UIP パターンを示す慢性過敏性肺炎、膠原病症例を集積し、その画像、病理、臨床所見を比較検討し、画像による鑑別診断の可能性を検討すると同時に、集積した資料をデータベース化することを目的として電子化して集積してきた。

また 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。

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。

IPF/UIP, CTD, CHP の画像的鑑別に関する検討

として 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。

### 病理診断

慢性間質性肺炎の病理診断は専門的な知識および経験が必要であり一般病理医にとっては困難な場合が少なく無い。呼吸器病理医においても診断一致率が低く、標準化が必要であるデータを我々は示してきた。我々はこれまでの病理診断標準化の研究において示したデータでは、本邦での病理診断一致率の  $\kappa$  値は 0.13 ～ 0.18 程度であった。今回、2011 年の ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインの診断基準を用いることにより、間質性肺炎の病理診断における診断一致率が向上するかどうかの検討を行った。

2002 年の ATS/ERS の IIPs 分類に基づいた病理診断一致率研究にて使用した、間質性肺炎を疑う症例に対する外科的肺生検連続 20 症例を対象とし、呼吸器病理を専門とする病理医 4 名にて病理診断を行った。病理診断は、UIP、probable UIP、possible UIP、Not UIP の 4 つに臨床情報を blind し分類を行った。その結果、診断一致率は、UIP と probable UIP を合算し、possible UIP と Not UIP を合算し診断一致率を求めると  $\kappa$  値 = 0.59 であった。2002 年の IIPs 分類を用いた呼吸器を専門とする本邦病理医による一致度 ( $\kappa$  値 = 0.18) と比較すると、比較的高い一致度が得られた。予後解析を新ガイドラインにあわせた 4 名の病理医の診断を確信度にあわせて 0 から 3 にスコア化し、平均点にて行うと、UIP/probable UIP は possible/not UIP に比して優位に予後不良となり ( $p = 0.03$ )、病理診断が予後を反映していることが確認された。2011 年の IPF ガイドラインの

診断基準による診断の標準化がより現実的であることが示された。今後症例を増加して違うコホートにて検証を行う。

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、特定の診断名があ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 施設に入院または入院し、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。2015 年 11 月 22 日 (日) に長崎大学病院と東邦大学で症例検討会を同時医開催した。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。

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。そこで 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

CPFE は、現時点での共通認識されている事としては以下の点があげられる。①病因としては喫煙の関与が疑われる症候群である、②スパイロメトリーが正常に近いが、ガス交換能が低下している、③進行例では、共通した合併症 (肺癌、肺高血圧、アスペルギルス感染) の頻度が高い。現時点では、独立した疾患概念というより、合併症をとらえるのに有用な症候群として考えられている。CPFE の問題点としては、① CPFE において気腫の範囲の程度や間質性肺炎の定義がきまっていない。ただ、気腫の程度で診断基準を作成すると、進行例のみしか診断できない。②気腫があると、間質性肺炎の画像パターンの診断が困難である。③ CPFE は、IPF の subtype である例と、non-IPF 例 (NSIP パターン、分類不能パターン、特発性以外の膠原病性間質性肺炎、石綿肺、慢性過敏性肺炎など) がある。しかし、欧米では IPF に限定される傾向にある。

以上より、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、肺がん) 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) はわが国発の網谷病や上葉優位型肺線維症と重なる概念であるが、PPFE の定義はより緩やかであり、大きな枠組みで疾患を捉えている。共通項は病理組織学的所見である。1) 膠原線維で埋め尽くされた肺野の集合 (intraalveolar fibrosis)、2) それに連続する胸膜下の弾性線維の集簇 (subpleural elastosis)、3) 膠原線維からなる胸膜肥厚 (pleural fibrosis) に特徴づけられる。しかし臨床的疾患概念が未だ混沌としている。画像上、上肺野の病変がどの程度あれば PPFE としてよいか曖昧である。下肺野の病理組織学についても解決すべき問題が残っている。「まれ」な間質性肺炎とされているが、日常臨床では、“陳旧性肺結核” 疑いなど他の病名で埋没している症例が少なからずあるはずである。他の IIPs との関連も含めて、より広い枠組みで本疾患概念を捉え、症例を集積していく中で本病態を明らかにしていくことが必要である。

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。

### 診断基準案

PPFE の診断基準は外科的肺生検を施行されている組織診断群と生検が実施されていない場合の臨床診断群に分けて作成した。

統計の慣例に従って definite (certain), probable, possible の実現の確かさを、それぞれおおよそ 95%、70%、20% を目安においた。

#### 1) 組織診断群

肺の線維化を併発する可能性のある基礎疾患や背景病態を否定できる状態において、胸部 CT

所見、外科的肺生検所見が揃えば PPFE の確実例 (PPFE, definite) にした。臨床症状、肺機能所見、検査所見は不問とした。Apical cap は PPFE と組織学的所見が同じであるが、通常片側性の限局的な病変である。

## 2) 臨床診断群

### (1) PPFE, possible

PPFE は組織学的特徴をそのまま病名にした疾患概念であるが、疾患として認識する門戸は臨床医にとって胸部画像所見である。PPFE においては、胸部 CT で肺尖部の胸膜に接する不整な結節状の充実性陰影があり、内方に向かって線状・索状影を伴っている。また陰影の内部にしばしば牽引性気管支拡張がある (PPFE パターン :subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis)。しかし、この所見だけであれば、陳旧性肺結核や IPF をはじめとする PPFE 以外の肺線維症などにおいてもありうる所見である。必要条件ではあるが、充分条件ではない。また、病変が片側の限局的な場合は、臨床的意義はないが apical cap とも区別しにくい。すなわち、本条件のみであれば、PPFE をもれなく拾うことができるが、多くの他疾患が含まれることになる。しかし、乾性咳や息切れなどの症状がまだ現れていない早期の PPFE を発見することは、PPFE の自然史を知る上でも極めて重要であり、本基準の存在が必要な所以である。

### (2) PPFE, probable

乾性咳や息切れなどの臨床症状があるという条件を加え、二次的に PPFE を発病しうる他疾患や病態 (過敏性肺臓炎、アスベスト曝露、膠原病、造血幹細胞移植、肺移植、サイクロフォスファミドなどのような抗がん化学療法を受けた症例など) を除外した上で PPFE に矛盾しない画像所見が得られれば、早期の無症状の時期の PPFE を除いた全ての PPFE を拾い上げることができるだろう。しかし、PPFE 以外の他の特発性間質性肺炎 (IIPs)、とりわけ IPF がこの基準を満たして PPFE, probable と診断されることがあるかもしれないが、それらの症例は本診断群全体の 10%、多く見積もっても 20% 以下であろう。

### (3) PPFE, definite

外科生検が施行されない PPFE, definite の診断基準は必須項目と副次項目からなる。PPFE, probable の診断に用いた基準を必須項目として、PPFE の特徴的な身体所見と呼吸機能を加味した副次項目を設けた。

PPFE は慢性線維化型間質性肺炎であり、他の間質性肺炎と同様の生理学的特徴である拘束性換気障害とガス交換障害がある。しかし、一般的な間質性肺炎と一線を画する、PPFE にのみ観察される非常にユニークな所見がある。その多くは扁平胸郭という胸郭の変形・狭少化に由来する。今回の東京びまん性肺疾患研究会での症例検討結果と当科における最近 10 年の連続 121 例の IPF とを比較検討することでさらに明らかになった。生検が行われれば、確定診断付きの診断基準は容易に作成できる。画像と病理の 2 本立ての診断基準 (PPFE, definite) に大きな問題点はないだろう。画像の PPFE パターンの標準化がまだなされていないので、どこまでを PPFE パターンとするか詰めておくべき点は残っている。片側のみの PPFE パターンは apical cap のこともあるので、両側の病変が必須とした。PPFE は進行すると下肺野に病変が及び、必ずしも上葉優位ではなくなるが、上肺野優位は IPF や他の間質性肺炎を鑑別する大きな根拠になる。過去の画像をレビューすることがとくに重要であろう。

PPFE が疑われる症例に外科的肺生検が施行されることは少ない。るいそうが強く、脆弱な体格、合併症としての術後の遷延する気胸などがあり、臨床医は生検することをためらう。したがって生検がない場合の診断基準の作成が特に重要である。

PPFE は肺線維症ではあるが、単なる肺線維症ではない。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 PPFE 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

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。

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。

#### 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。

#### 〈評価〉

##### 1) 達成度について

研究目的の殆どが十分に検討され、また報告書・ガイドライン・手引きとしてまとめられた。英文論文報告も総計 582 報におよんだ。

##### 2) 研究成果の学術的・国際的・社会的意義について

当該研究の多くは英文論文・ガイドライン・手引き（IPF、稀少難治性びまん性肺疾患、サルコイドーシス）として報告されるに至り、新たな指定難病として認定された疾患（肺胞蛋白症、閉塞性細気管支炎、ヘルマンスキーパードラック症候群）も多く、その学術的・国際的・社会的意義は極めて高い。

##### 3) 今後の展望について

特発性肺線維症（IPF）は原因不明の特発性間質性肺炎の多くを占める、5 年生存率 30% 以下というきわめて予後不良の疾患で現在に至るも、我が国には確立された有効な治療法をエビデンスに基づき呈示したガイドラインがない。そこで本研究班では、エビデンスに基づいた診療ガイドラインの作成を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への成果の還元を促進する

ことを目的とし、2015 年に改訂された ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインならびに 2016 年に刊行の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き（改訂第 3 版）」との整合性を持たせ且つ日本の国情に合ったエビデンスに基づいた標準的な治療法を呈示する我が国初の IPF の治療に特化した「IPF の治療ガイドライン」を Minds 法に準じて作成した。特に慢性安定期に加え、ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインでは記載のない、予後を大きく左右する急性増悪ならびに肺癌合併症に対するクリニカルクエスチョンも呈示した。

また、稀少難治性びまん性肺疾患であるヘルマンスキーパードラック症候群（HPS）合併間質性肺炎、肺胞微石症、閉塞性細気管支炎については、日本において初めての疫学調査、診断基準の策定を行い『難治性びまん性肺疾患 診療の手引き』として刊行した。

今後はガイドラインならびに手引きの普及、随時改訂により、難治性びまん性肺疾患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。

##### 4) 研究内容の効率性について

班組織の中に、4 つの分科会・9 つの部会組織を作り、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挙がるように企画した。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。これにより極めて効率的な費用対効果が得られ、多くの成果が挙げられたのはこのような組織体制の構築に寄与するところが大きかった。