

IPF 新重症度分類の策定部会

高橋 弘毅¹、谷口 博之²、近藤 康博²、千葉 弘文¹、本間 栄³

1 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

2 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

3 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

【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。現在日本では、安静時 PaO₂ と 6 分間歩行試験（6MWT）からなる日本独自の重症度分類（JSC）が用いられている。米国では IPF の予後予測に優れた新たな重症度分類として性別、年齢、呼吸機能からなる GAP モデルが提唱されている。本研究では、新たな重症度分類策定に向けて、日本の大規模コホートをを用いて、JSC 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。

【方法】 2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日まで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 例を対象に後ろ向きに解析を行った。JSC および GAP モデルについて、ステージ別に生存曲線を作成し比較を行った。GAP モデルについては discrimination と calibration を用いて日本人の IPF 患者における死亡リスクの予測能の評価を行った。

【結果】 JSC では、予後は軽症例（I 度と II 度）と重症例（III 度と IV 度）の大きめに 2 群に弁別された。6MWT における低酸素血症の有無が弁別に寄与している可能性があった。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。

【結論】 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。

A. 研究目的：

IPF は肺に進行性線維化を来し、特発性間質性肺炎において最も頻度が高くかつ予後不良の疾患である。その生存期間中央値は一般的に約 3-5 年であり、多くは慢性経過を辿るとされているが、急激な増悪傾向を認める例もあり、経過は多様である。よって、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非常に重要である。

IPF の予後予測において、呼吸機能（%VC、%DLCO）は最も重要な因子であることが報告されており、米国では予後予測に優れた新たな重症

度分類として、これらの呼吸機能に性別、年齢を因子に加えた GAP モデルが提唱されている¹⁾。さらに、予測される予後に対応したフォローアップ間隔および肺移植リストアップの時期などの診療方針が提案されている。

本疾患は人種差による臨床像の差が指摘されている。アジアでは IPF 患者の死因は急性増悪が最も多く、慢性呼吸不全が最多である欧米との違いが報告されている²⁾。日本人の疫学調査でも、IPF の予後予測因子として %VC、%DLCO、年齢が重要との報告があるが²⁾、GAP モデルを日

本人にそのまま適応して良いかは検証が必要である。

日本においては、2004 年から独自の重症度分類 (JSC) が用いられている。安静時 PaO₂ と 6 分間歩行試験 (6MWT) の組み合わせにより分類され、公的扶助を必要とする患者を選定することを目的とし、患者の ADL 評価を重視して作成されている。しかしながら、予後予測に重要な呼吸機能の評価が含まれておらず、予後予測能についての十分な検証がされていない。本研究において、日本人における JSC と GAP モデルの予後予測能について検証する。

B. 研究方法：

2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間、北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者の臨床調査個人票に基づき後ろ向きに解析を行った。予後調査として、さらに北海道内の各患者の主治医に対し、死亡の有無と、急性増悪を含む死因について質問用紙送付により回答を得た。2011 年 9 月 30 日まで予後調査を行った。この研究は札幌医科大学の倫理委員会承認の上で行った。

期間中に北海道で特発性肺線維症と認定された患者は 553 人であった。呼吸機能検査が施行されていない例や設備の不備のために DLCO を測定できていない例、生存期間が追跡不可能であった例を除外し、326 例を解析対象とした (図 1)。

北海道を選択した理由は下記の通りである。①北海道は人口約 551 万人と日本全体の約 20 分の 1 を占めており、年齢層別比は全国統計に近似している。②北海道は歴史的に日本各地からの移住者が多く遺伝的背景に偏りが少ない。③日本では Stage III と Stage IV の重症例のみを申請受理されているが、北海道では例外的に I 度と II 度の軽症例も申請受理が行われている。このことより、北海道における疫学調査は日本全体の IPF 患者を母集団とした標本と考えられ、重症例から軽症例まで含めた IPF のより正確な実態を反映していると考えた。

日本の重症度分類と GAP index の相関について

は Spearman の相関係数を用いて評価した。また JSC と GAP index の Stage 別に死因内訳を解析した。生存曲線については Kaplan-Meier 曲線を作成し、群間比較は log-rank 検定を用いた。多重比較については Bonferroni 補正を用いた。1 年、2 年、3 年累積死亡率を Kaplan-Meier 曲線より求めた。また original の GAP calculator および GAP index から各患者の予測死亡率を算出した。

C. 研究結果：

観察期間中央値は 29 か月 (範囲 :1-96 ヶ月) であった。2011 年 9 月 30 日時点で 326 人中 205 人が死亡していた。3 年以内に 157 人が死亡し、全体での累積死亡率は 1 年 :23.0%、2 年 :40.1%、3 年 :53.2% であった。

JSC と GAP モデルともに、生存曲線では重症度が上がる毎に生存率が低下する傾向にあった。Log rank 検定で生存曲線の群間比較を行った。日本重症度分類では Stage II と Stage III の間に有意差を認め、Stage I と Stage II、および Stage III と Stage IV の間には有意差を認めなかった (図 1)。6MWT の対象となる患者のうち、PaO₂ 70-80mmHg の患者において、6MWT で低酸素血症を認めず Stage II に分類された患者と、低酸素血症を認め Stage III に分類された患者では、低酸素血症を認めた群が有意に予後不良であった。一方で、PaO₂ 60-70mmHg の患者において、低酸素血症を認めず Stage III に分類された患者と、低酸素血症を認め Stage IV に分類された患者では、両群の予後に有意な差を認めなかった (図 2)。

GAP モデルの生存曲線も同様に、重要度が上がる毎に生存率が低下する傾向にあった。Stage I と Stage II の間に有意差を認めたが、Stage II と Stage III の間には有意差を認めなかった (図 3)。

JSC と GAP モデルの相関を表 1 に示す。JSC と GAP モデルの間に元々共通の因子はなく、相関は有意ではあるもの $\rho = 0.242$ と弱い相関であった。JSC では Stage I に分類されるにも関わらず、GAP モデルでは Stage II または Stage III に分類される例が比較的多く認められた。これらの生存曲線を図 4 に示す。JSC Stage I には、GAP

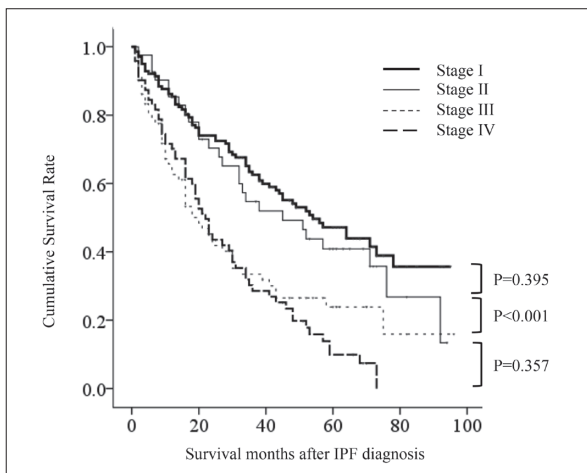


図 1 日本人 IPF 患者の各重症度別生存曲線

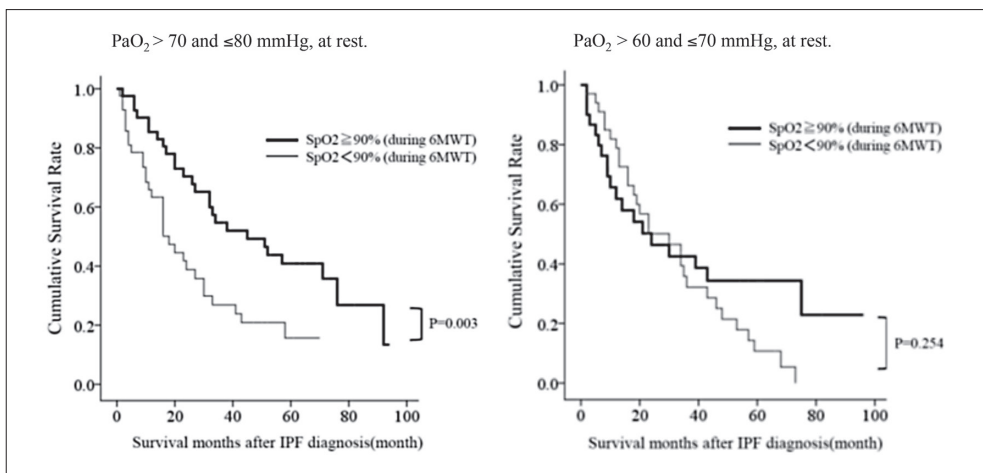


図 2 予後予測能に対する 6MWT の有用性

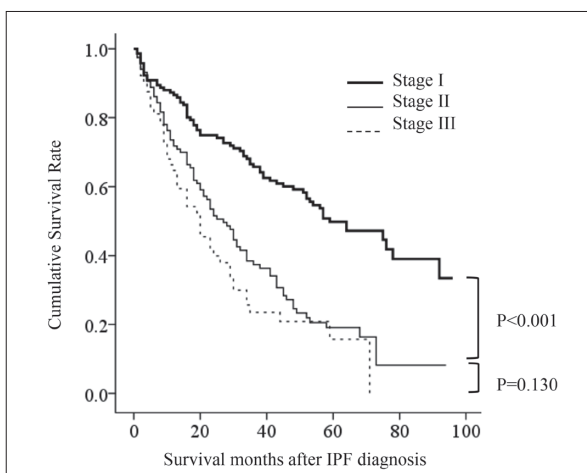


図 3 日本人 IPF 患者の各重症度別生存曲線 (GAP モデル)

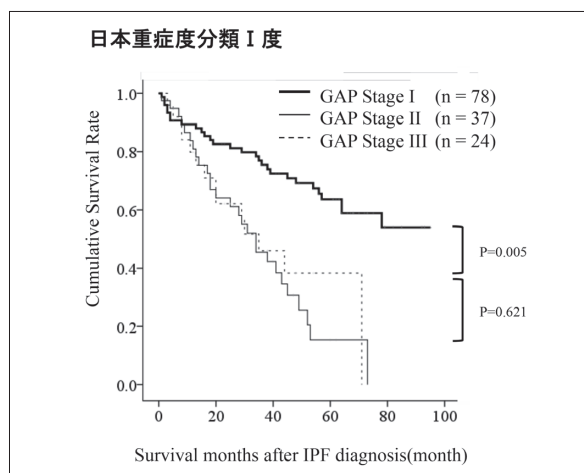


図 4 日本重症度分類 I 度患者における GAP 重症度別の生存曲線

表 1 日本重症度分類と GAP モデルの相関

		日本重症度分類				
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Total
GAP モデル	Stage I	78	25	31	14	149
	Stage II	37	12	37	38	124
	Stage III	24	4	12	26	67
	Total	139	41	80	78	326

Spearman's correlation coefficient: = 0.237, P-value < 0.001.

表 2 各重症度別の死亡原因

GAPモデル					
	Total	Stage I	Stage II	Stage III	
Acute exacerbation	87 (42.5)	30 (42.3)	42 (48.8)	15 (31.3)	
Chronic respiratory failure	46 (22.4)	15 (21.1)	17 (19.8)	14 (29.2)	
Lung cancer	22 (10.7)	9 (12.7)	9 (10.5)	4 (8.3)	
Others	38 (18.5)	11 (15.5)	16 (18.6)	11 (22.9)	
Unknown	12 (5.9)	6 (8.4)	2 (2.3)	4 (8.3)	
Total	205	71	86	48	

Data are presented as No. (%). P-value = 0.554.

日本重症度分類					
	Total	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Acute exacerbation	87 (42.5)	29 (42.0)	6 (23.1)	24 (48.0)	28 (46.7)
Chronic respiratory failure	46 (22.4)	11 (16.0)	3 (11.5)	11 (22.0)	21 (35.0)
Lung cancer	22 (10.7)	8 (11.6)	3 (11.5)	8 (16.0)	3 (5.0)
Others	38 (18.5)	15 (21.7)	9 (34.6)	7 (14.0)	7 (11.7)
Unknown	12 (5.9)	6 (8.7)	5 (19.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
Total	205	69	26	50	60

Data are presented as No. (%). P-value = 0.217.

モデル Stage II と Stage III に分類される予後不良群が含まれる。

JSC および GAP モデル重症度別にその死因を解析した (表 2)。GAP モデルではいずれの重症度でも急性増悪による死亡が最多であった。Stage III では慢性呼吸不全による死亡割合が Stage I と Stage II と比較し多くなっていた。JSC でも、いずれの重症度においても急性増悪による死亡が最多であった。

D. 考案:

今回の日本の重症度分類の各群の生存率の比較では、Stage I と Stage II、Stage III と Stage IV の生

存曲線がそれぞれ近接していた。現行の分類は重症度を 4 群に分けるものであるが、予後に関しては、軽症例 (Stage I、Stage II) と重症例 (Stage III、Stage IV) のおおまかに 2 群に弁別されることが示された。

PaO₂>80mmHg のため JSC Stage I へ分類されても、GAP モデルでは Stage II または III に分類される例が少なからず存在していた。この集団は実際に予後不良群であった。

PaO₂ 70-80mmHg の群では 6MWT が予後予測に有用であったが、PaO₂ 60-70mmHg の群では 6MWT は予後予測に有用ではなかった。PaO₂<70mmHg の患者に対しては必ずしも必要

ないかもしれない。谷口らは PaO₂>80mmHg の患者についても、6MWT 評価を追加することの有用性を報告している。PaO₂>80mmHg であっても、PaO₂ のみで評価するのではなく、6MWT や呼吸機能による評価を行うことが望ましいと考えられる。

GAP モデルの評価で示された Stage II と Stage III の生存曲線が近接する事象は、Kim らの韓国の単施設における 268 例の報告においても概ね同様に認められ、アジアという人種に由来するものである可能性がある³⁾。今回のコホートにおける死因を Stage 別に追加調査したところ、いずれの GAP の重症度においても急性増悪が死因の最多であった。このことから、日本人では軽症例であっても、米国よりも急性増悪によって早期に死亡する例が多いため、Stage I と Stage II の生存曲線が下方にシフトし、GAP モデルの日本人における予後予測能低下の原因となっている可能性があると考えた。オリジナルの GAP モデルは日本人に対しては適合しとは言い難く、修正なしに日本人へ適応することはできないと考える。

E. 結論：

JSC と GAP モデルの双方とも日本人の予後予測能において不十分であり、今後、日本人の予後をよく反映した新重症度分類の策定が必要である。

参考文献

- 1) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691.
- 2) Natsuizaka M, Chiba H, Kudo K, et al. Epidemiological Survey of Japanese Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Investigation of Ethnic Differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-9.
- 3) Kim ES, Choi SM, Lee J, et al. Validation of the GAP score in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147:430-437