

## IPF 新重症度分類の策定部会

高橋 弘毅<sup>1</sup>、谷口 博之<sup>2</sup>、近藤 康博<sup>2</sup>、錦織 博貴<sup>1</sup>、千葉 弘文<sup>1</sup>、本間 栄<sup>3</sup>

- 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。現行の日本重症度分類（JSC）は公的扶助の観点から ADL 評価に重点が置かれているが予後予測能に関しては検証されていない。米国では予後予測に優れた新たな重症度分類として GAP モデルが提唱されている。わが国でも、IPF 治療管理方針を立てるために、予後予測能に優れた重症度分類が必要とされている。

**【方法】** 2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に日本国内の 9 施設で IPF と診断された 215 例と 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予後予測能の検討を行った。さらに、重症度 I 度の患者にも 6MWT を施行する新 JSC 案と日本人に適合した修正 GAP モデルを示した。

**【結果】** 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。

**【結論】** JSC も GAP モデルも予後予測能は十分ではなかった。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、パラメーターの重み付けを変更することによって予後予測能が改善した。

### A. 研究目的

IPF は肺に進行性線維化を来とし、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、治療管理方針決定のため、個々の症例の予後を予測することが非常に重要である。

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 PaO<sub>2</sub> と

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、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は行われていない。現行 JSC を基盤として、予後予測能にも優れた新たな重症度分類の策定が求められている。

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<sup>1)</sup>。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<sup>2)</sup>。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もあるが<sup>2)</sup>、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。

ピルフェニドン、ニンテダニブといった新規抗線維化薬が使用可能になり、IPF の治療も多様化の時代を迎えている。今後は、正確な予後予測を基にした患者個々に適合した治療管理方針が求められる。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した。検証結果に基づき、JSC の修正に関しては、現在の実務に混乱を招かぬよう、現行 JSC を基盤に検討した。併せて、GAP モデルを基にした日本人に適合した修正 GAP モデルも提案する。

## B. 研究方法

JSC の検証と修正案に関しては、2005 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に日本国内の 9 施設で IPF と診断された 215 例を後ろ向きに解析を行った。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。また、JSC の I 度の症例について、6MWT で SpO<sub>2</sub>90% 未満であった症例を重症度 II 度とする修正案についても同様の解析を行った。

GAP モデルの検証と修正案に関しては、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、主治医に対し、死亡の有無と死因について関する質問用紙を送付し回答を得た。2011 年 9 月 30 日まで予後調査を行った。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。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。さらに、修正 GAP モデル案を作成するため、最適なパラメーターの組み合わせに関して、修正赤池情報量基準を用いて再検討し、Cox 回帰式の回帰係数を基準に各パラメーターの重み付けの修正を行った。

## C. 研究結果

JSC の検証結果は、軽症例（重症度 I と II 度）において生存曲線に有意差を認めず、軽症例における予後識別に劣る結果であった（図 1）。重症度 I 度に分類された 103 例において、約半数の 53 例が 6MWT で SpO<sub>2</sub>90% 未満の低下を来していた。これらの症例は、安静時 PaO<sub>2</sub> が正常に保たれていても、予後が不良であることが想定されるため、これらの症例を重症度 II 度とする新日本重症度分類案を作成した。新重症度分類を検証した結果、問題点であった軽症例での予後識別においても改善され有意差を認めた（図 2）。

GAP モデルの検証結果は、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 Stage I と Stage II の間に有意差を認めしたが、Stage II と Stage III の間には有意差を認めなかった（図 3）。各重症度別の死因を解析した結果、Stage I では急性増悪の割合が非常に高く 66.7% を占めた。また Stage III では、急性増悪の割合は低下し、慢性呼吸不全で死亡する患者が多かった（表 1）。修正 GAP モデルの作成に関して、年齢、性別、喫煙歴、ばち指、安静時 PaO<sub>2</sub>、%VC、%DLco の候補パラメーターから最適な組み合わせを得るため、修正赤池情報量基準が最低値となる組み合わせを検索した。その結果、米国から提唱されたオリジナルモデルと同様に、年齢、性別、%VC、%DLco の組み合わせが最適となった。各パラメーターの重み付け変更に関しては、Cox 回帰式の回帰係数に基づいて %VC が最も大

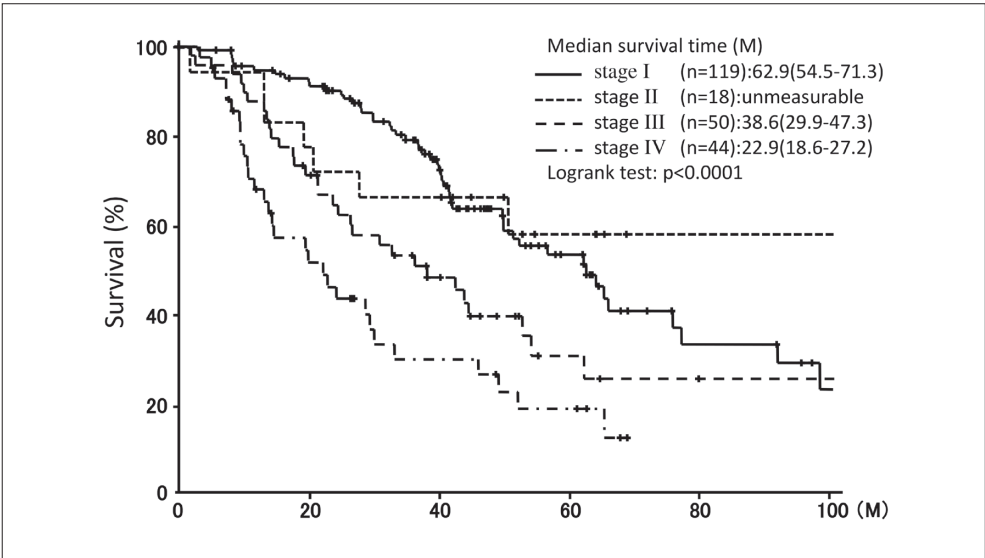


図 1 現行日本重症度分類による IPF 患者生存曲線

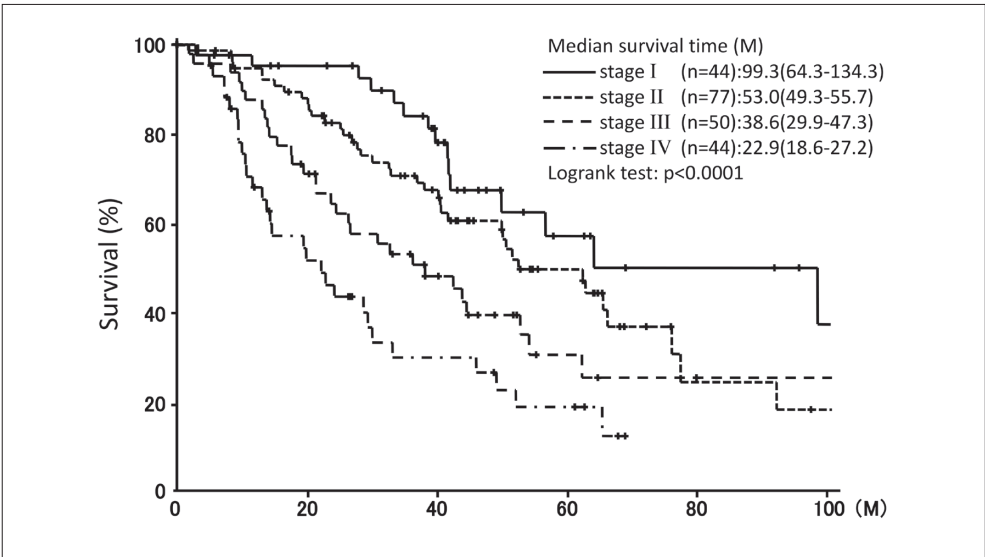


図 2 新日本重症度分類（案）による IPF 患者生存曲線

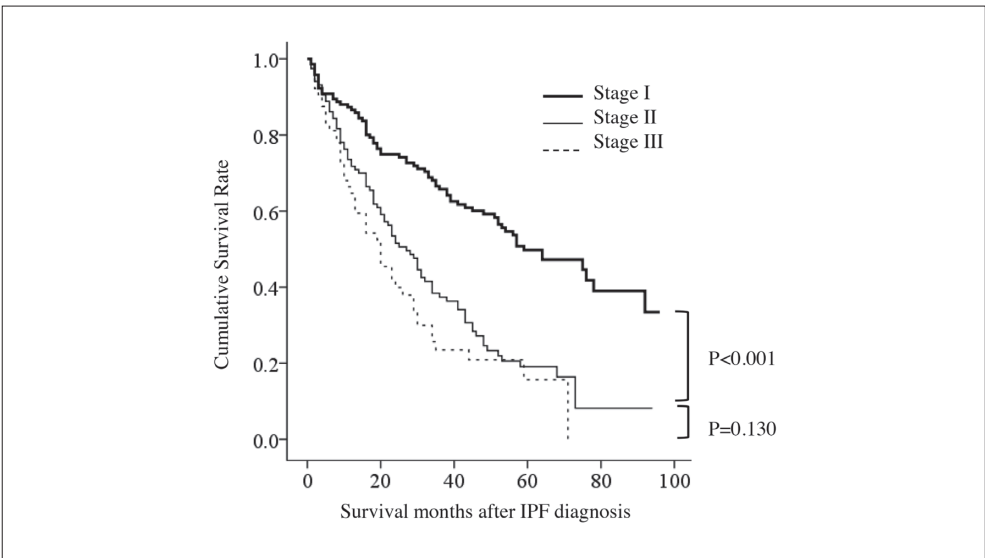


図 3 日本人 IPF 患者のステージ別生存曲線（GAP モデル）

きな重み付けとなった。オリジナルの GAP モデルから修正 GAP モデルの変更点を図 4 に示す。修正 GAP モデルでは、日本人においても良好な予後識別が可能となった (図 5)。

#### D. 考案:

今回の JSC 各群の生存率の比較では、軽症例である重症度 I と重症度 II、の生存曲線が交差し、軽症例における予後予測能に劣ることが示された。元々、公的扶助を必要とする患者を選択するという観点から ADL 評価に重点がおかれており、予後予測に関しての検証はほとんど行われていなかった。治療管理指針としての重症度分類も重要であり、予後予測能にも優れた重症度分類が求められる。さらに、JSC は難病対策事業で広く活用されており、実務に混乱を及ぼさない配慮も必要である。今回、提案した新 JSC は、変更点は少なく、かつ、ADL 評価の利点を残し、予後予測能を改善したものとなっている。

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 例の報告や Kishaba らの沖縄県の単施設の 54 例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<sup>3,4)</sup>。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られた。修正 GAP モデルでは、パラメーター組み合わせの再検討から行ったが、組み合わせに関しては、統計学的にもオリジナルの GAP 同様、性別、年齢、%VC、%DLco の組み合わせが最適となった。しかし、呼吸機能、特に %VC においては、オリジナルモデルの 3 倍の重み付けとなり、日本人 IPF 患者の予後予測において、特に呼吸機能が重要であること、さらに、死亡原因として最も多い急性増悪発症に関しても呼吸機能低下がリスク因子となっていることが示唆された。

#### E. 結論

JSC も GAP モデルも予後予測能は十分ではなかった。現行の JSC の I 度にも 6MWT を加味することで予後予測能に優れた重症度分類へと修正が可能であった。GAP モデルは呼吸機能に関するパラメーターの重みづけを強くすることで日本人に適合した GAP モデルに修正可能であった。

#### 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. Natsuzaka 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.
4. Kishaba T, Shimaoka Y, Fukuyama H, et al. Clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis patients with gender, age, and physiology staging at Okinawa Chubu Hospital. *J Thorac Dis.* 2015;7 (5) :843-9.

表 1 GAP モデルステージ別の死亡原因

	計	Stage I	Stage II	Stage III
急性増悪	87 (42.5%)	30 (42.3%)	42 (48.8%)	15 (31.3%)
慢性呼吸不全	46 (22.4%)	15 (21.1%)	17 (19.8%)	14 (29.2%)
肺癌	22 (10.7%)	9 (12.7%)	9 (10.5%)	4 ( 8.3%)
その他	38 (18.5%)	11 (15.5%)	16 (18.6%)	11 (22.9%)
不明	12 ( 5.9%)	6 ( 8.4%)	2 ( 2.3%)	4 ( 8.3%)
計	205	71	86	48

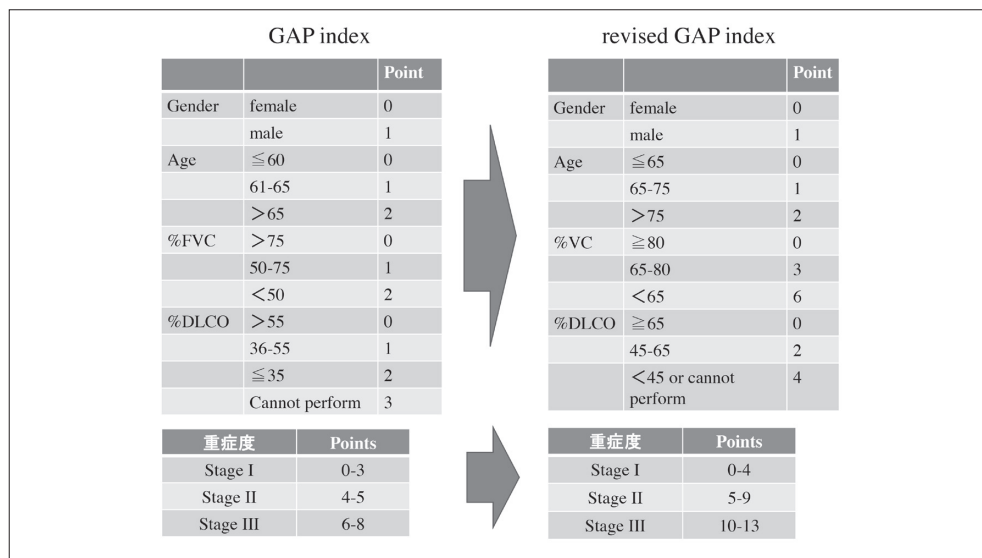


図 4 修正 GAP モデル

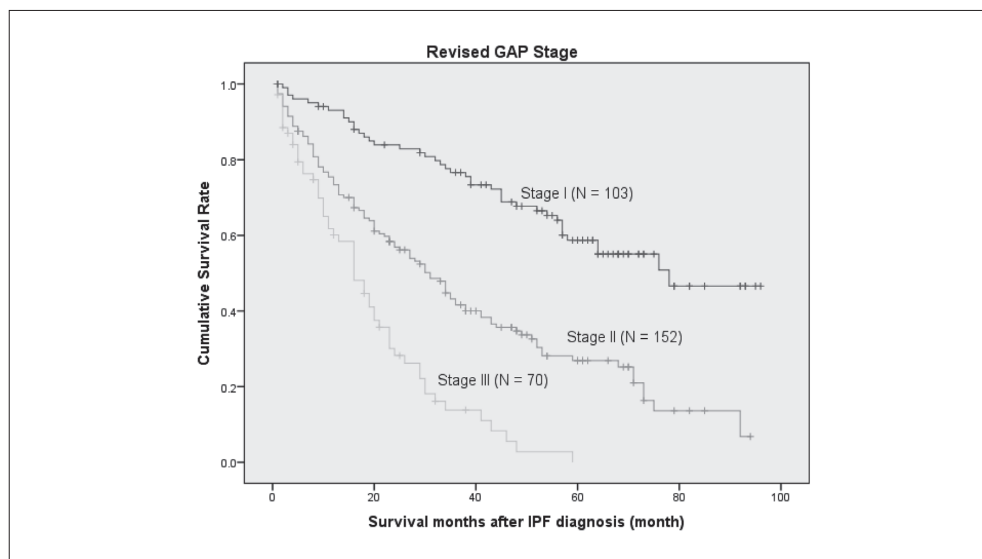


図 5 修正 GAP モデル生存曲線