

臨床調査個人票・重症度分類部会報告

研究分担者 高橋弘毅（札幌医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】特発性肺線維症(IPF)は特発性間質性肺炎の中でも、進行性で予後不良の疾患である。その臨床経過は個人差が大きく、優れた予後弁別能をもつ病期分類の確立が求められる。2012年に米国から診断時の性別、年齢、呼吸機能検査成績を用いた GAP モデルが報告され、その後も、欧米を中心に良好な予後弁別能を示す報告が相次いでいる。一方、わが国では難病認定基準の重症度分類が病期分類として用いられているが、その予後弁別能については十分に検証されていない。今回、われわれは北海道の IPF コホートをを用いて、GAP モデルと重症度分類の予後予測能を検証し、2つの分類モデルの関連性について調べた。【方法】2003年から2007年までに北海道で IPF として新規に難病申請が行われた553人のうち、転帰が明らかであった326人を対象とした。臨床個人調査票を用いて後ろ向きに患者背景などを調査し、GAP モデルのステージ及び重症度分類の重症度ごとの生存率を Kaplan-Meier 法を用いて求めた。ステージ間及び重症度間の生存の差を Log-rank 検定を用いて評価した。GAP モデルのステージと重症度の関連を Fisher の直接確率検定を用いて検討した。【結果】GAP モデルにおいて、Stage II と最重症の Stage III の生存に差がなかった。重症度分類において、予後は大まかに軽症（重症度1・2度）と重症（3・4度）に弁別された。両モデルの病期には有意な正の相関があったが($p < 0.001$)、相関係数は0.237と高くなかった。【結論】重症度分類の軽症に予後不良な症例が含まれる可能性があり、今後、この問題を踏まえた重症度分類の改定が必要と考えらえる。

A. 研究目的

特発性肺線維症(IPF)は、診断されてからの中央生存期間が3-5年と予後不良の疾患である。以前われわれはびまん性肺疾患に関する調査研究班において、2003年から2007年までに難病の新規申請を行なった IPF 患者553人の臨床調査個人票を用いて、大規模な後ろ向き疫学調査を実施した。この調査によって、年齢と%VC、%DLCOが予後に大きく関連していることや急性増悪が死因の40%を占め、IPFの死因としてもっとも多いことなどを報告した[1]。一方、IPFの臨床経過は個人差が大きいことが知られており[2]、良好な予後予測能をもつ病期分類の確立が求められる。GAP モデルは、性別、診断時の年齢、呼吸機能検査(%FVC, %DLCO)によりインデックスを用いてスコアリングし、3つの病期に分ける予後予測モデルであり[3]、欧米のコホート研究を中心に汎用されている[4-6]。一方、わが国の難病対策事業においては安静時の PaO₂ と6分間歩行試験中の低酸素血症の有無により、4段階の重症度分類が用いられているが、その予後弁別能についてはよく知られていない。今回、われわれは北海道の IPF コホートをを用いて、重症度分類および GAP モデルの予後弁別能を評価した。

B. 研究方法

2003年1月1日から2007年12月31日までに難病の新規申請を行なった IPF 患者553人うち、転帰が明らかであった326人の患者の臨床個人調査票を用いて、性別、申請時の年齢、%VC(GAP モデルには%FVCの代わりに使用)、%DLCO、重症度を後ろ向きに調査した。また、2011年11月30日における患者の転帰

を各施設に問い合わせた。IPFの診断は2000年のATS/ERSの診断基準[7]に基づいて3人の間質性肺疾患を専門とする呼吸器内科専門医により診断した。GAP index [3]を用いて患者をStage I から III に分類し、Kaplan-Meier 法を用いて各ステージの生存曲線を作成し、Log-rank 検定によりステージ間の生存の差を求めた。重症度分類についても重症度ごとの生存曲線を Kaplan-Meier 法を用いて作成し、重症度間の生存の差を Log-rank 検定を用いて求めた。また重症度と GAP ステージの相関を 4x3 分割表から Fisher の直接確率検定を用いて求めた。 $p < 0.05$ を統計学的有意と判断した。

C. 結果

GAP モデルを用いると、Stage の増加により生存が悪化していた。最軽症の Stage I と Stage II の間で生存に有意差が認められた($p < 0.001$)が Stage II と Stage III の間には明らかな差がなかった($p = 0.130$) (Figure 1)。重症度分類を用いても、重症度が増加すると生存が悪化したが、重症度2度と3度の間にはのみ有意差があり(1度-2度: $p = 0.395$, 2度-3度: $p < 0.001$, 3度-4度: $p = 0.357$)、予後弁別の側面からは重症(3・4度)と軽症(1・2度)に別れることが判明した(Figure 2)。GAP モデルと重症度分類の相関を Table 1 に示す。重症度が1・2度の患者の約40%が GAP モデルの Stage II, III に含まれ、逆に GAP モデルの Stage I であっても重症度3・4度に含まれる患者が相当数認められた。GAP ステージが増加すると重症度も増加する傾向にあったが($p < 0.001$)、相関係数は0.237と十分に高くなかった。

D. 考察

今回の検討と同様に、臨床調査個人票・重症度分類部会から調査研究班に参加する9施設のIPF患者210人のコホートをを用いた報告がなされ[5]、重症度分類の予後弁別能は十分ではないことが明らかとなった。また、PaO₂が80 Torr以上の患者に関しても、6分間歩行試験中の低酸素血症がみられる場合、重症度1度から2度に上げることで、予後弁別能が改善されると報告されている。ただ、1度の患者を2度に変更しても、そのまま軽症にとどまり、医療費支給が行われないという問題がある。また、今回のわれわれの検討で、重症度が軽症であってもGAPステージが進行している症例が少なからず認められ、予後が悪い症例が含まれる可能性が示唆された。今後、この問題を踏まえた重症度分類の改定が必要と考えらえる。

この検討は2003年から2007年に難病申請が行われたIPF患者を用いて検討されている。その後2010年にIPFの診断に関するATS/ERS/JRS/ALATのステートメントが発表されており[2]、また2008年にpirfenidone、2015年にnintedanibが使用可能となった。そのため、IPFとしての対象患者やその予後が変化している可能性がある。北海道では例外的に重症度1度及び2度でも難病の申請が受理され、自治体から医療費が支給されていた経緯があり、この研究を行う根拠となっているが、2017年一杯をもって全国の制度と統一される予定となっている。今後、2013年から2017年に北海道で難病申請が行われた患者の臨床個人調査票を新たに調査し、2003年から2007年のコホートと比較することで、患者群の背景の変化や予後、死因などの変化、(新)重症度分類の予後弁別能について検討する予定である(Figure 3)。全国の疫学調査についても、指定難病患者データベースの運用が開始され、2017年(平成29年)4月1日から臨床調査個人票の様式が変更されており、機械読み取り方式により個人票の情報が中央に登録される仕組みとなった。これにより、全国の受給状況が把握可能になると考えられる。また、難病医療費等助成の認定基準の見直しに伴い、2015年(平成27年)1月1日から「軽症かつ高額」の制度が導入され、抗線維化薬などの高額な治療が適応となる重症度1度及び2度の患者が、受給者に相当数含まれてきていると考えられる。難病申請に使用される臨床調査個人票は、研究班の研究分担者が難治性疾患政策研究事業等による研究に利用する目的で、所定の様式を提出することによって使用できる(Figure 4)。現在使用できる調査票は2015年(平成

27年)1月5日以前のものであるが、最近の調査票に関しては平成30年秋以降に使用可能となる予定であり、それ以降、データベースを用いた受給状況の把握と疫学研究を開始する予定である。

E. 文献

- [1] Natsuzaka M, Chiba H, Kuronuma K, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med* 2014; 190: 773- 779.
- [2] Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788- 824.
- [3] Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684-91.
- [4] Hyldgaard C, Hilberg O, Muller A, et al. A cohort study of interstitial lung diseases in central Denmark. *Respir Med* 2014; 108: 793- 9.
- [5] Salisbury ML, Xia M, Zhou Y, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: Gender-age-physiology index stage for predicting future lung function decline. *Chest* 2016; 149: 491- 498.
- [6] Jo HE, Glaspole I, Grainge C, et al. Baseline characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis: analysis from the Australian Idiopathic Pulmonary Fibrosis Registry. *Eur Respir J* 2017; 49: 1601592.
- [7] American Thoracic Society. Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Diagnosis and Treatment. International consensus statement. American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161: 646- 664.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Figure 1

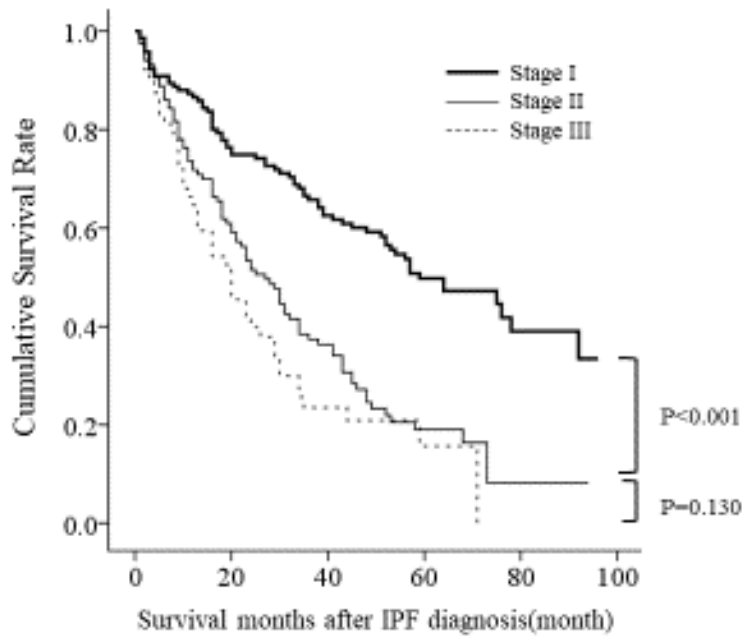


Figure 2

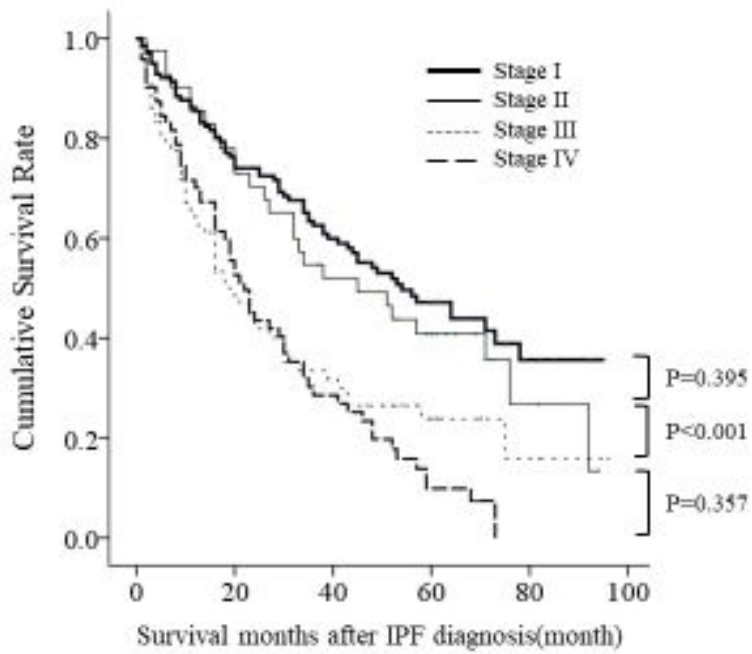


Table 1

IPF n= 326

		現行の厚労省分類(JSC)			
		I 度	II 度	III 度	IV 度
国際的分類 (GAP)	Stage I	78	25	31	14
	Stage II	37	12	37	38
	Stage III	24	4	12	26

61(I度の44%) 16(II度の39%)

Spearman's correlation coefficient: $\rho = 0.237, P\text{-value} < 0.001.$

Figure 3

第 II 期北海道Studyの実施について

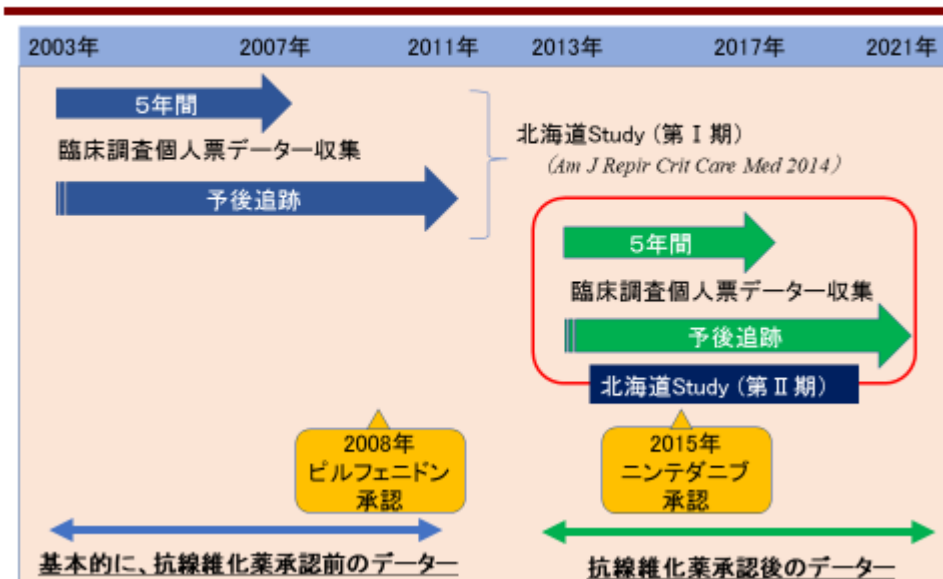


Figure 4

