

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・方法】特発性間質性肺炎の重症度分類には安静時の PaO<sub>2</sub> と歩行試験時の SpO<sub>2</sub> の低下が用いられており、ADL の評価に主眼が置かれている。重症度が予後に与える影響については明らかにされておらず、新重症度策定のため、北海道における特発性肺線維症の患者データを用いて、重症度と予後の関連を明らかにする。われわれは以前、2003 年から 2007 年までに北海道で特発性肺線維症として難病受給が開始された患者データを用いて大規模なコホート研究を行った。その後抗線維化薬が発売されており、患者の臨床像が大きく変化している可能性がある。今回、新たに 2013 年から 2017 年の患者データを用いて同様の調査を行うことで、特発性間質性肺炎の臨床像の変化を明らかにする。【結果】予後は大きく分けて重症度 I/II 度、III/IV 度に分かれることが判明した。欧米で広く用いられている予後予測モデル（GAP モデル）の病期と弱い相関があったものの、一方の分類で重症にもかかわらず、他方で軽症の患者が相当数存在した。新重症度分類については、重症度の均てん化が図られる方針となり、今後、呼吸器疾患群で統一した重症度を作成する必要がある。新たなコホート研究については、現状の制度では難病の臨床調査個人票を用いて予後調査を行うことは困難と考えられた。現在、個人票の研究利用について要綱の改正が行われている。【結論】新重症度分類には現行の PaO<sub>2</sub>、体動時の SpO<sub>2</sub> の低下に、GAP モデルまたは呼吸機能検査を加える必要があると考えられたが、重症度分類は呼吸器疾患群で統一する方針が示された。当分科会として、同疾患群について適切なものを検討し、提案する必要がある。臨床調査個人票の研究利用について要綱の改正が行われており、この内容を踏まえて今後のデータ利用の可能性について検討する。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎は病型によってさまざまな臨床像を示し、患者個々の臨床経過に違いも大きい<sup>1)</sup>。ADL や予後を精確に評価するために適切な重症度分類の策定が重要である。現重症度分類では安静時の PaO<sub>2</sub> と歩行試験時の SpO<sub>2</sub> の低下が用いられているが、重症度が予後に与える影響については十分に検討されていなかった。またこの重症度はわが国独自のものであり、欧米においては予後予測モデルとして GAP モデルが発表され<sup>2)</sup>、広く用いられている。新重症度を策定するため、現重症度の予後に与える影響と GAP モデルとの関連性を分析する。

特発性間質性肺炎の代表的な病型である特発性肺線維症（IPF）に対して、近年まで有効な治療薬がなかったが、ここ 10 年間で抗線維化薬が登場し、呼吸機能の低下を抑えるとともに、予後の改善が期待されている。2018 年に発表されたヨーロッパにおける IPF のレジストリ観察研究<sup>3)</sup>では、2009 年にピルフェニドンが発売されてから、抗線維化薬の使用が急速に増加し、プレドニゾロンと免疫抑制剤の使用が減少していることが示された。また抗線維化薬が使用された患者群と使用されていない群では予後に大きな差があることも報告された。われわれはびまん性肺疾患に関する調査研究班（杉山班）の研究の一環として、2003 年から 2007 年までの期間に新規に難病の受給が開始された北海道の IPF 患者 553 人について大規模な疫学調査を行い、当時の患者の状況を把握することができた<sup>4)</sup>。最近のコホートを用いて再調査を行うことで、抗線維化薬上市後にわが国

の IPF 患者の臨床像がどのように変化しているのかを調べる。

B. 研究方法

1) 適切な重症度分類の改正を目標に、2003 年から 2007 年までに北海道で IPF として新規に難病受給が開始された 553 人のうち、転帰が明らかであり、呼吸機能検査のデータが入手可能であった 326 人を対象として、重症度により予後に違いがあるかを検討した。一方、GAP モデルのステージによる予後の違いについても調べ、さらに難病制度の重症度分類と GAP ステージとの相関についても検討した。予後の解析には Kaplan-Meier 法を用い、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。重症度と GAP ステージとの相関を Fisher の直接確率検定を用いて検討した。

2) 抗線維化薬発売後の 2013 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日までに北海道で新規に特定疾患医療受給が開始された患者の臨床調査個人票を用いて、患者の性別、年齢、特発性間質性肺炎の病型、重症度、呼吸機能検査成績などを調べ、10 年前の報告と比較する。また北海道保健福祉部の協力により、各医療機関に予後調査票を送付し、生死、死因、急性増悪の有無、抗線維化薬の使用の有無を調査する。得られたデータから全生存期間（中央生存期間）、急性増悪死の全死亡に対する割合、予後規定因子などを調べる。この結果も同様に 10 年前の報告と比較する。

C. 結果

1) 難病の重症度による予後解析では重症度Ⅰ度とⅡ度、Ⅲ度とⅣ度に大きく予後が分別され、重症度Ⅰ度とⅡ度間、重症度Ⅲ度とⅣ度間には予後に差がなかった (Figure 1)。GAP ステージによる予後解析では Stage Ⅰと Stage Ⅱの間には予後に差があったが、Stage Ⅱと Stage Ⅲの生存には差がなかった (Figure 2)。重症度と GAP ステージの相関は一方が重度になるにつれ、他方も重度になる傾向があった (相関係数 0.237) が、重症度Ⅰ度またはⅡ度の患者でも、GAP ステージが Stage Ⅱ、Stage Ⅲに該当する患者がⅠ度に 45%、Ⅱ度に 41%存在し (Table 1)、重症度が軽症でも予後の悪い患者が含まれている可能性が示唆された。実際に、重症度Ⅰ度またはⅡ度の患者を GAP Stage Ⅰと Stage ⅡおよびⅢに分けると予後に明らかな差が認められた (Figure 3)。

2) 北海道保健福祉部に研究の協力を要請したところ、厚生労働省から臨床調査個人票の個人の特定に関する事項については、研究目的に利用することができず、また北海道単独事業による扶助がおこなわれていた軽症患者についても、患者が指定難病と単独事業を混同してしまっている懸念があるため、研究対象とすることができないとの指摘があり、研究が困難であると考えられた。

#### D. 考察

重症度分類について、現行の重症度は IPF の予後を大まかに 2 つに分けることがわかった。近藤ららびまん性肺疾患に関する調査研究班において、IPF 患者 215 人を対象に重症度による予後の違いを検討した結果、重症度Ⅰ度とⅡ度の生存曲線が途中で交差し、また本来Ⅰ度の患者も 6 分間歩行検査中に SpO<sub>2</sub> が 90%未満になる患者をⅡ度にするることによって、予後の弁別能が改善することを報告している<sup>5)</sup>。また今回の検討で、重症度が軽症であっても GAP モデルで Stage がⅡまたはⅢに属する患者も相当数含まれていることがわかり、予後不良な症例が含まれている可能性が示唆された。以上より、新重症度分類には PaO<sub>2</sub>、体動時の SpO<sub>2</sub> の低下に加え、GAP モデルまたは呼吸機能検査を加える必要があると考えられた。

しかし、平成 30 年 9 月に厚生労働省から指定難病の重症度分類を均てん化する方針が示され、今回の検討結果を新重症度分類に反映することは困難な状況である。厚労省の方針は、疾患による重症度(助成対象)が不公平であるとの指摘が患者サイドからあることや、対象疾患数が多く、かつ重症度の設定もまちまちであるため、作業があまりにも煩雑であり簡素化してほしいと行政の現場からの要望を受けたもので、その達成を目的として「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究班：均てん分科会」が設置された。平等でできるだけ統一した簡潔な分類として、疾患群毎に重症度分類を作成した後に、医療費

助成のレベルをどこに置くかについて、すべての疾患群で可能な限り平等性を意識して決定する。すべての疾病について、重症度を「modified Rankin Scale(mRS)/Barthel index(BI)+疾病特異的基準」とし、mRS/BI または疾病特異的基準のいずれかを満たせば、医療費助成の対象とする。また、疾患群毎にできるだけ「疾病特異的基準」を統一化する。BI や mRS が採用できればよいが、ふさわしくなければ各疾患群に応じたものにしてよい。重症度分類は、予後の観点は基本的に考慮せず、現時点での疾患による burden で判断することを原則とする。などの方針が示されている。

特発性間質性肺炎は閉塞性細気管支炎や肺胞蛋白症、リンパ脈管筋腫症などの疾患とともに呼吸器疾患群に含まれるが、特発性間質性肺炎分科会としては、同疾患群の重症度に BI や mRS の採用が適切かどうか、また疾病特異的基準に今まで通り安静時 PaO<sub>2</sub> や体動時の SpO<sub>2</sub> 低下などを採用するかどうかを検討し、均てん分科会に提案する必要がある。

難病制度における臨床調査個人票の研究利用については、平成 28 年 8 月に「特定疾患治療研究事業における臨床調査個人票の研究目的利用に関する要綱」が発行されており、研究班の研究分担者が難病対策課長(厚生労働省 健康局難病対策課 難病企画・医療・調査研究係宛てに郵送)に申請書(様式 1)、誓約書(様式 2)及び研究責任者の承諾書(様式 3)を提出することにより使用できる。ただし、現在の「要綱」が適用されるのは、平成 13 年度～平成 26 年度のデータについてであり、自治体によってデータが利用可能な形式に入力されていない場合があるという問題がある。昨年個人票が機械読み取り方式になり中央登録が進んでいるものと考えられるが、平成 27 年度以降の個人票のデータは「要綱」の改正後に利用可能であり、平成 30 年 12 月現在、利用方法について有識者会議で議論が行われている。議事録などは [https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou\\_128641\\_00001.html](https://www.mhlw.go.jp/stf/shingi/other-kenkou_128641_00001.html) で閲覧可能である。新要綱の内容を踏まえて、今後のデータ利用の可能性について検討する必要がある。

#### E. 結論

新重症度分類には現行の PaO<sub>2</sub>、体動時の SpO<sub>2</sub> の低下に、GAP モデルまたは呼吸機能検査を加える必要があるとの結論を得たが、重症度分類は呼吸器疾患群で統一する方針が示された。当分科会として、同疾患群について適切なものを検討し、提案する必要がある。臨床調査個人票の研究利用について要綱の改正が行われており、この内容を踏まえて今後のデータ利用の可能性について検討する。

#### F. 文献

1. 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.

2. 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.

3. Guenther A, Krauss E, Tello S, et al. The European IPF registry (eurIPFreg): baseline characteristics and survival of patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 141.

4. 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.

5. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, et al. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 2017; 22(8): 1609- 1614.

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1) Shioya M, Otsuka M, Yamada G, Umeda Y, Ikeda K, Nishikiori H, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H. Poorer Prognosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Compared with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Advanced Stage. *Can Respir J.* 2018:6043053.

2) Chiba H, Otsuka M, Takahashi H. Significance of molecular biomarkers in idiopathic pulmonary fibrosis: A mini review. *Respir Investig.* 2018 Sep;56(5):384-391. Review.

3) Takahashi Y, Saito A, Chiba H, Kuronuma K, Ikeda K, Kobayashi T, Ariki S, Takahashi M, Sasaki Y, Takahashi H. Impaired diversity of the lung microbiome predicts progression of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2018; 19(1): 34.

4) Kuronuma K, Honda H, Mikami T, Saito A, Ikeda K, Otsuka M, Chiba H, Yamada G, Sato T, Yokota SI, Takahashi H. Response to pneumococcal vaccine in interstitial lung disease patients: Influence of systemic immunosuppressive treatment. *Vaccine.* 2018; 36(33): 4968-4972.

5) 黒沼 幸治, 齋藤 充史, 池田 貴美之, 大塚 満雄, 千葉 弘文, 高橋 弘毅. 特発性肺線維症における肺マイクロバイオーム研究の展開. *日本肺サーファクタント・界面医学会雑誌* 2018; 49: 1-7.

6) 千葉 弘文, 高橋 弘毅. 【間質性肺炎・肺線維症のトピックス】 特発性肺線維症の重症度評価. *呼吸器内科* 2018; 34(3): 211-216.

7) 千葉 弘文, 錦織 博貴, 高橋 弘毅. 【特発性間質性肺炎の診療の現状と将来展望】 特発性肺線維症の予後因子と重症度分類. *呼吸臨床* 2018; 2(5): 1-8.

8) 大塚満雄, 千葉弘文, 高橋弘毅. 3章 診断の進め方. 血清バイオマーカーの意義. 吾妻安良太編. 呼吸器疾患 診断治療アプローチ 間質性肺炎・肺線維症と類縁疾患. 東京:中山書店;2018 .pp96-100 .

## 2. 学会発表

1) Hirofumi Chiba. Importance of racial differences and acute exacerbations in IPF. Autumn congress of The Korean Academy of Tuberculosis and Respiratory Diseases, Seoul Korea, Nov 2018.

2) 高橋 洋平, 千葉 弘文, 高橋 弘毅ほか. 特発性肺線維症における肺マイクロバイオームについての検討. 第 115 回日本呼吸器学会北海道支部学術集会, 札幌, 2018 年 2 月.

3) 高橋 弘毅. 間質性肺炎の新しい診断・治療概念. 第 115 回日本内科学会総会・講演会 教育講演, 京都, 2018 年 4 月.

4) 高橋 弘毅. 間質性肺疾患のバイオマーカーをめぐる最近の話題. 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演, 大阪, 2018 年 4 月.

5) 千葉弘文, 錦織博貴, 高橋弘毅. 海外のエビデンスを基にしたガイドラインは、日本の臨床に適用可能か? 第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 シンポジウム, 大阪, 2018 年 4 月.

6) 森 勇樹, 山田 玄, 錦織 博貴, 千葉 弘文, 高橋 弘毅. 特発性肺線維症における強制オシレーション(FOT)の有用性の検討. 第 5 8 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2018 年 4 月.

7) 錦織 博貴, 千葉 弘文, 高橋 弘毅ほか. 特発性肺線維症における%肺活量算出法による GAP モデルのモデル性能の比較検討. 第 5 8 回日本呼吸器学会学術講演会, 大阪, 2018 年 4 月.

8) 千葉弘文, 高橋弘毅. 間質性肺炎における内視鏡検査: Pro&Con 間質性肺炎のバイオマーカー 最新の知見. 第 41 回日本呼吸器内視鏡学会学術集会シンポジウム, 東京, 2018 年 5 月.

9) 齋藤 充史, 錦織 博貴, 高橋 弘毅ほか. マイクロバイオーム解析に基づく間質性肺炎の病態解明. 第 92 回日本感染症学会学術講演会, 岡山, 2018 年 5 月.

10) 黒沼 幸治, 錦織 博貴, 高橋 弘毅ほか. 免疫抑制療法中の間質性肺疾患患者における肺炎球菌ワクチンの効果の検討. 第 92 回日本感染症学会学術講演会, 岡山, 2018 年 5 月.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

Table 1. 特発性肺線維症患者の重症度と GAP ステージの相関

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	77	24	29	14
	Stage II	39	12	33	34
	Stage III	25	5	10	24

Figure 1. 特発性肺線維症患者における重症度別生存曲線

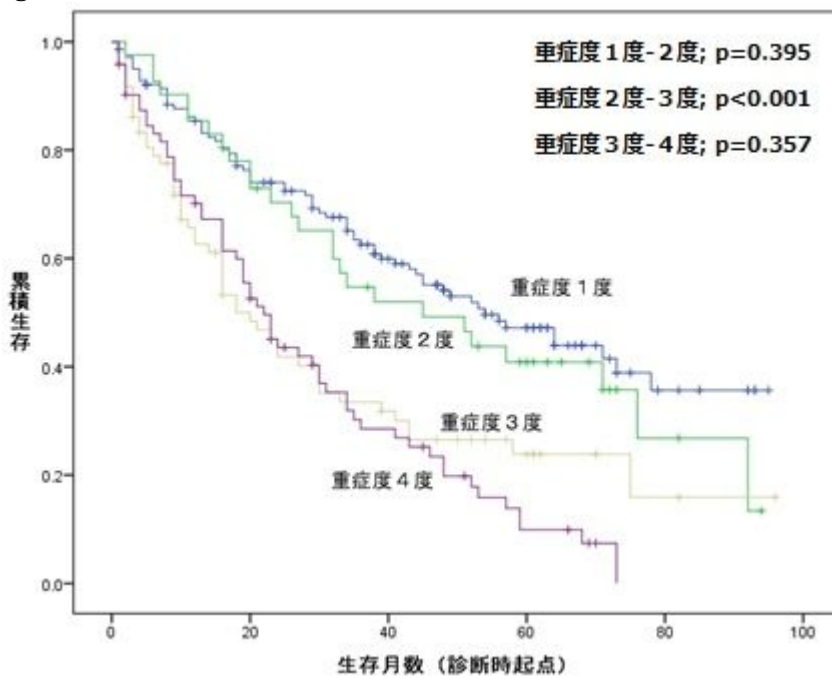


Figure 2. 特発性肺線維症患者における GAP ステージ別生存曲線

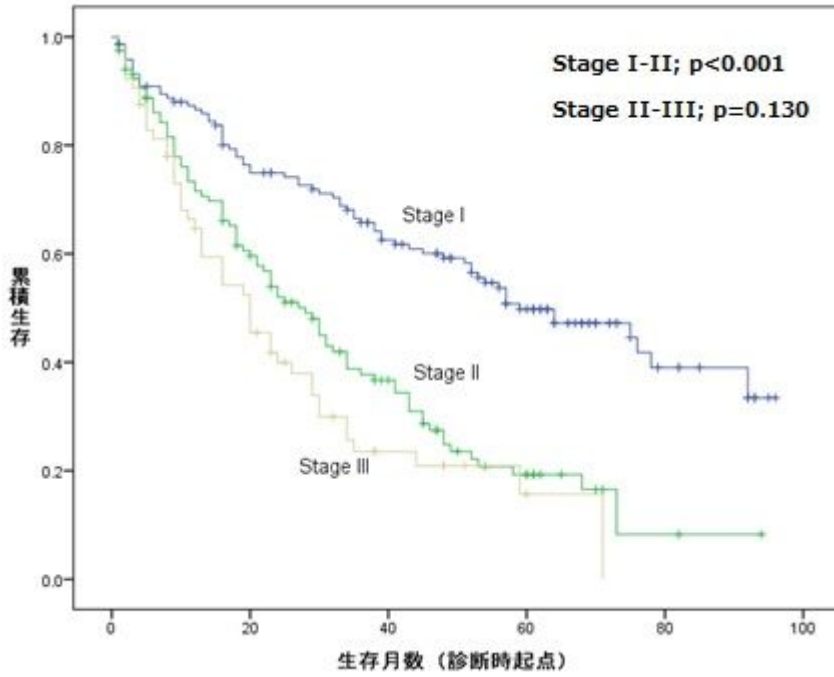


Figure 3. 重症度 1 度または 2 度の特発性肺線維症患者における GAP ステージ別生存曲線

