

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

疫学調査・重症度分類部会報告

研究分担者 高橋弘毅（札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座）
千葉弘文・錦織博貴（札幌医科大学医学部 呼吸器・アレルギー内科学講座）
近藤康博（公立陶生病院 呼吸器・アレルギー疾患内科）
中村幸志（琉球大学大学院医学研究科 衛生学・公衆衛生学講座）
稲瀬直彦（東京医科歯科大学）

研究要旨

【背景と目的・方法】現在、特発性間質性肺炎(IIPs)の重症度分類には安静時のPaO₂と6分間歩行試験時の低酸素血症が用いられているが、一昨年、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た。その中に重症度を『(ADL評価指標である)modified Rankin Scale(mRS)/Barthel index(BI)+疾病特異的基準』で統一するとの指針があるが、IIPsの患者においてmRS/BIと現重症度との関連は不明である。今回われわれは、2019年1月から5月までに札幌医科大学附属病院を受診したIIPs患者33人について、mRS/BIと現重症度の関連を調べた。【結果】82%の患者がBIで100点満点であり、mRS(0-5で5が最も悪い)では4-5に該当する患者がいなかった。助成対象をBIとmRSで判定した場合、BIでは現重症度で重症の85%(12/14人)が、mRSでは71%(10/14人)が助成対象から外れることがわかった。【結論】mRS/BIをIIPsの重症度分類として用いるには課題が残されることが示唆された。

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¹⁾。ADLや予後を正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PaO₂と歩行試験時のSpO₂の低下が用いられているが、数年後の難病法の見直しに向けて、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た。その中に重症度を『(ADL評価指標である)modified Rankin Scale(mRS)/Barthel index(BI)+疾病特異的基準』で統一するとの指針が含まれている(mRS, BIはそれぞれTable 1, Table 2を参照)。IIPsを含む呼吸器難病において、ADL指標に関する報告は少なく、今回われわれはIIPsの患者においてmRS/BIと現重症度との関連について調べた。

B. 研究方法

2019年1月から5月までに札幌医科大学附属病院を受診したIIPs患者について調査を行った。ATS/ERS/JRS/ALATによる特発性肺線維症(IPF)の診断ガイドライン(2018年発表)¹⁾およびATS/ERSによるIIPsの分類ステートメント(2013年発表)²⁾により診断し、難病申請を通過したIIPsの患者を対象とした。対象期間中に72人の患者が受診し、mRS/BIによるADL評価を行なったが、そのうちADL評価前の一年以内に現重症度が評価されている(安静時PaO₂および6分間歩行試験によるSpO₂の低下の有無の検討)33人のIIPs患者について、mRS/BIと現重症度の関連を調査した。

C. 結果

患者背景をTable 3に示す。79%が男性で、平均年齢は69.5(SD ±7.3)歳、33人中28人(85%)が

IPFの診断であった。平均の%FVCは79.8(SD ±17.8)%, %DLCOは51.1(SD ±16.1)%, 安静時PaO₂は80.0(SD ±14.3)Torrであった。14人/32人(44%)に6分間歩行試験時のSpO₂の低下が認められた(1人施行不能)。現重症度ではI-II度(軽症)が19/33人で58%、III-IV度(重症)が14/33人で42%であった。GAP分類³⁾ではStage Iが15人、Stage IIが15人、Stage IIIが3人であった。

mRSと現重症度との関連をTable 4に示す。mRS 0が7人、1が8人、2が13人、3が5人で、mRS 4-5に該当する患者はいなかった。mRSを重症度に採用している疾病ではmRS 3以上を重症(扶助対象)としており、mRSで重症度を判定すると、軽症が28/33人で85%が該当し、重症は5/33人で15%であった。現重症度で重症の14人のうち、mRSで重症に該当する患者は4人であり、10/14人(71%)がmRSでは軽症に該当した。一方、現重症度で軽症にもかかわらず、mRSで重症に該当する患者は1/19人であった。

次にBIと現重症度の関連をTable 5に示す。合計ポイントは0-100点であるが、5ポイント刻みであるので実際には21段階に分類される。BIが100点満点の患者が最多で27人、95点が3人、85点が1人、75点が2人であり、それ以下の点数の患者はいなかった。BIを重症度に採用している疾病では85点以下を重症としており、BIで重症度を判定すると、軽症が30/33人で全体の91%が該当し、重症は3/33人(9%)しか該当しなかった。現重症度で重症の14人のうち、BIで重症に該当する患者は2人であり、12/14人(86%)がBIでは軽症に該当した。一方、現重症度で軽症にもかかわらずBIで重症に該当する患者は1/19人とどまった。

D. 考察

指定難病の重症度分類を均てん化は、難病の対象疾患が多く、かつ重症度の設定も疾病ごとにまちまちであるため、患者サイドからは助成対象が不公平であるとの指摘があり、また行政の現場からは作業があまりにも煩雑であり簡素化してほしいとの要望があったため、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。今回mRS/BIが重症度基準として提案されている理由は、指定難病のなかで一番多くの疾病で用いられている（神経筋疾患の数が多）ことが挙げられている。

IPF患者における健康関連 Quality of life (HRQoL) や modified Medical Research Council (mMRC)呼吸困難スケールなどの日常生活での症状に関する報告はいくつかある。NishiyamaらはmMRC呼吸困難スケールと6分間歩行試験時のSpO₂の最低値がIPF患者の予後に関連していると報告し⁴⁾、RajalaらはmMRCとHRQoLに相関があることを報告している⁵⁾。またFurukawaらはSt. George's Respiratory Questionnaire (SGRQ)を用いたHRQoLがIPF患者の予後に関連していることを明らかにしている⁶⁾。一方、mRSやBIは一般的に日常生活動作における障害者や高齢者の機能的評価に用い、特にmRSは脳卒中患者の社会的不利益と行動の制限を評価するスケールとして用いられているADL評価指標であり、呼吸器系疾患においてこれらの指標が検討された報告はない。

今回のわれわれの検討では、IIPsの患者において、mRS/BIで評価したADLは比較的良好であり、これらの指標が重症度に用いられている疾病では、mRS 3以上、BI 85点以下を重症としているが、今回の症例群においてはmRSによる評価で5/33人、BIでは3/33人しか重症に該当しなかった。現重症度を用いると14/33人(42.4%)が重症と判定されるので、これらの患者の多くがmRS/BIを用いると重症に該当しないことになる。mRSではgrade 2の「発症以前の活動が全て行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える」が多く、「重症」に該当する患者の全て(n=5)はgrade 3の「何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える」であ

った。またBIでは、全く介助が必要ではない100点満点の患者が27/33人と多数を占めていた。最多の減点項目としては歩行時の要介助であり、他は排尿、排便コントロールなど、原病との関連が不明な項目であった。呼吸器疾患では筋力低下や関節可動域の低下などによる要介助状態でQoLが低下することが少なく、呼吸困難のため日常生活が制限されることが多いため、mRS/BIによる評価ではADLが良好と判断されることが考えられる。これらの指標をIIPsの重症度分類として用いることが適切かどうか、さらに検討する必要があると考えられた。

E. 結論

現重症度分類により重症と判断される大部分のIIPs患者がmRS/BIによる評価では軽症に分類されるため、これらの指標をIIPsの重症度分類として用いるには課題が残されることが示唆された。

F. 文献

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
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. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Nov;36(5):1067-72. doi: 10.1183/09031936.00152609.
5. Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017 Dec 14;3(4). pii: 00084-2017. doi: 10.1183/23120541.00084-2017.
6. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res*. 2017 Jan 17; 18(1): 18. doi: 10.1186/s12931-017-0503-3.

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yorozuya T, Ikeda K, Chiba H, Saito A, Kuronuma K, Nishikiori H, Miyajima S, Takahashi M, Yoshikawa T, Takahashi Y, Taya T, Mori Y, Umeda Y, Otsuka M, Moriyama H, Takahashi H. Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis Diagnosed After Exposure to a Fire Extinguisher Containing Silica Powder: A Case Study. *Intern Med.* 2019; 58: 2067-2072.
- 2) Taya T, Chiba H, Yamada G, Takahashi M, Ikeda K, Mori Y, Otsuka M, Takahashi H. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in patients undergoing lung cancer treatment. *Jpn J Clin Oncol.* 2019 Dec 27; 49(12): 1126-1133.
- 3) Asai Y, Chiba H, Nishikiori H, Kamekura R, Yabe H, Kondo S, Miyajima S, Shigehara S, Ichimiya S, Takahashi S. Aberrant populations of circulating T follicular helper cells and regulatory B cells underlying idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res.* 2019 Nov 6; 20(1): 244.
- 4) 池田貴美之, 千葉弘文, 萬谷峻史, 澤井健之, 齋藤充史, 梅田泰淳, 錦織博貴, 黒沼幸治, 大塚満雄, 高橋弘毅. 自己免疫性肺胞蛋白症の2例 ~ 症例を通して病態形成を考える ~. *日肺サーファクタント界面医学誌* 2019; 50: 48-50.

2. 学会発表

- 1) Chiba H, Ikeda K, Azuma A, Kondoh Y, Ogura T, Taguchi Y, Ebina M, Miyazawa S, Sakaguchi H, Suga M, Sugiyama Y, Nukiwa T, Kudoh S, Takahashi H. Clinical significance of serum SP-D as a biomarker for antifibrotics in idiopathic pulmonary fibrosis (IPF): Post hoc analysis of a phase 3 trial of pirfenidone in Japan. 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain.
- 2) Yoshikawa T, Otsuka M, Ikeda K, Mori Y, Umeda Y, Nishikiori H, Miyajima S, Takahashi M, Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H. Change in serum surfactant protein (SP)-A, SP-D and KL-6 predict the therapeutic effect of antifibrotic drugs in IPF. 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain.
- 3) Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, Yoshioka T, Morioka Y, Kobayashi T, Kameda M, Chiba H, Takahashi H. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in the therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain.
- 4) Kameda M, Otsuka M, Hasegawa T, Yoshikawa T,

Kobayashi T, Umeda Y, Yoshida M, Kondo T, Aritsu T, Kuronuma K, Takahashi H. Distinct profiles of Th1 and Th2 cytokines in patients with IPF, CTD-ILD, and IPAF. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain.

- 5) Saito A, Kuronuma K, Ariki S, Fujitani N, Takamiya R, Chiba H, Takahashi M, Takahashi H. Pulmonary alveolar microlithiasis ~ Epidemiology in Japan and developing treatment strategies in a novel mouse model ~. 29th European Respiratory Society Annual Congress 2019 Sep 28-Oct 2: Madrid, Spain.
- 6) 吉川 匠, 池田貴美之, 大塚満雄, 錦織博貴, 千葉弘文, 高橋弘毅. 特発性肺線維症患者におけるニンテダニブ治療の後方視的検討. 第116回日本内科学会総会, 名古屋, 2019年4月.
- 7) 池田貴美之, 千葉弘文, 白鳥正典, 坂口弘樹, 宮澤昇吾, 吾妻安良太, 海老名雅仁, 小倉高志, 近藤康博, 田口善夫, 杉山幸比古, 工藤翔二, 貫和敏博, 高橋弘毅. 特発性肺線維症に対する抗線維化療法における血清バイオマーカーの意義 ~ 国内ピルフェニドン第3相試験サブ解析 ~ 第59回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2019年4月.
- 8) 吉川匠, 大塚満雄, 池田貴美之, 錦織博貴, 千葉弘文, 高橋弘毅. 抗線維化薬の治療効果の指標としての血清 SP-A, SP-D, KL-6 の意義. 第59回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2019年4月.
- 9) 大塚満雄, 吉川匠, 池田貴美之, 錦織博貴, 千葉弘文, 高橋弘毅. 特発性肺線維症患者におけるニンテダニブの有害事象と忍容性の後方視的検討. 第59回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2019年4月.
- 10) 齋藤充史, 齋藤淳, 藤谷直樹, 有木茂, 高橋素子, 高橋弘毅. 臨床応用を目指した肺胞微石症の基礎および治療法の検討. 第59回日本呼吸器学会学術講演会, 東京, 2019年4月.
- 11) 池田貴美之, 千葉弘文, 萬谷峻史, 澤井健之, 齋藤充史, 梅田泰淳, 錦織博貴, 黒沼幸治, 大塚満雄, 高橋弘毅. 自己免疫性肺胞蛋白症の2例 ~ 症例を通して病態形成を考える ~ 第55回日本肺サーファクタント・界面医学会学術研究会, 福岡, 2019年10月.
- 12) 齋藤充史, 高宮里奈, 藤谷直樹, 有木茂, 黒沼幸治, 千葉弘文, 高橋素子, 高橋弘毅. 臨床応用を目指した肺胞微石症の基礎および治療法の検討. 第55回日本肺サーファクタント・界面医学会学術研究会, 福岡, 2019年10月.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

Table 1. modified Rankin Scale (日本語版)

modified Rankin Scale		参考にすべき点
0	まったく症候がない	自覚症状および他覚徴候がともにない状態である
1	症候はあっても明らかな障害はない: 日常の勤めや活動は行える	自覚症状および他覚徴候はあるが、発症以前から行っていた仕事や活動に制限はない状態である
2	軽度の障害: 発症以前の活動がすべて行えるわけではないが、自分の身の回りのことは介助なしに行える	発症以前から行っていた仕事や活動に制限はあるが、日常生活は自立している状態である
3	中等度の障害: 何らかの介助を必要とするが、歩行は介助なしに行える	買い物や公共交通機関を利用した外出などには介助*を必要とするが、通常歩行 ⁺ 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要としない状態である
4	中等度から重度の障害: 歩行や身体的要求には介助が必要である	通常歩行 ⁺ 、食事、身だしなみの維持、トイレなどには介助*を必要とするが、持続的な介護は必要としない状態である
5	重度の障害: 寝たきり、失禁状態、常に介護と見守りを必要とする	常に誰かの介助*を必要とする状態である
6	死亡	

*介助とは、手助け、言葉による指示および見守りを意味する。⁺歩行は主に平地での歩行について判定する。なお、歩行のための補助具（杖、歩行器）の使用は介助には含まない。

Table 2. Barthel Index (日本語版)

項目	得点	摘要
食事	10	自立。自助具などの装着可。標準時間内に食べ終える
	5	部分介助（例えば、おかずを細かくしてもらう）
	0	全介助
車椅子からベッドへの移乗	15	自立。ブレーキ、フットレストの操作ができる。歩行自立を含む。
	10	軽度の部分介助あるいは監視を要す。
	5	座ることは可能だが、ほぼ全介助。
	0	全介助あるいは不可能。
整容	5	自立～洗面・整髪・歯磨き・髭剃り
	0	部分介助あるいは全介助
トイレ動作	10	自立。衣服の操作、後始末を含む。ポータブル便器を使用している場合は、その洗浄も含む。
	5	部分介助。体を支える、衣服・後始末に介助を要する。
	0	全介助あるいは不可能。
入浴	5	自立
	0	部分介助あるいは全介助
歩行	15	45m以上歩行可。その際、補装具（車椅子、歩行器は除外）の使用の有無は問わない。注：歩行器は杖の事ではない。
	10	45m以上の介助歩行可。歩行器使用を含む。
	5	歩行不能の場合。車椅子にて45m以上の操作可能。
	0	上記以外。
階段昇降	10	自立。てすり等の使用の有無は問わない。
	5	介助あるいは監視を要する。
	0	不能。
着替え	10	自立。靴・ジッパー・装具の着脱を含む。
	0	上記以外。
排便コントロール	10	失禁無し。浣腸・座薬の取り扱いも可能。
	5	時に失禁あり。浣腸・座薬の取り扱いに介助を要する者も含む。
	0	上記以外。
排尿コントロール	10	失禁無し。収尿器の取り扱い可能。
	5	時に失禁あり。収尿器の取り扱いに介助を要する者も含む。
	0	上記以外。

Table 3. 患者背景

		n = 33
性別 (M/F)		26/7
年齢 (y)		69.5 (SD ± 7.3)
病型	UIP/IPF	28
	fNSIP	3
	Unclassifiable IIP	2
%VC (%)		78.3 (SD ± 16.9)
%FVC (%)		79.8 (SD ± 17.8)
%DLCO (%)		51.1 (SD ± 16.1), 測定不能 2
安静時 PaO ₂ (mmHg)		80.0 (SD ± 14.3)
SpO ₂ <90% during 6MWT (no/yes)		18/14 (施行不能 1)
GAP Stage (I/II/III)		15/15/3

測定値は平均 (SD)

Table 4. modified Rankin Scale (mRS)と現重症度との関連

		重症度				合計
		I	II	III	IV	
mRS	0	6	1	0	0	7
	1	4	1	2	1	8
	2	5	1	3	4	13
	3	1	0	0	4	5
	4-5	0	0	0	0	0
合計		16	3	5	9	33

Table 5. Barthel Index (BI)と現重症度の関連

		重症度				合計
		I	II	III	IV	
BI	100	14	2	5	6	27
	95	2	0	0	1	3
	85	0	0	0	1	1
	75	0	1	0	1	2
	75>	0	0	0	0	0
合計		16	3	5	9	33