

厚生労働科学研究費補助金

難治性疾患等政策研究事業

びまん性肺疾患に関する調査研究

平成29年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲瀬 直彦

平成30(2018)年 5月

## 厚生労働科学研究費補助金研究報告書目次

・ 総括研究報告	
びまん性肺疾患に関する調査研究	3
稲瀬直彦	
・ 分担研究報告	
1. 診療ガイドライン部会報告	7
坂東政司、本間栄	
2. IPF 合併肺癌ガイドライン部会報告	
間質性肺炎合併肺癌患者の術後急性増悪に関する前向き研究	11
伊達洋至	
特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査	14
岸一馬	
3. ANCA 陽性間質性肺炎部会報告	27
針谷正祥、坂東政司	
4. 臨床調査個人票・重症度分類部会報告	29
高橋弘毅	
5. レジストリ部会報告	34
須田隆文	
6. 画像部会報告	37
酒井文和	
7. 病理部会報告	39
蛇澤晶	
8. PPF 部会報告	41
渡辺憲太郎	
9. バイオマーカー部会報告	44
服部登	
10. 多施設治療研究支援部会報告	
特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン +	47
N-アセチルシステイン(NAC)吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究	
本間栄	
特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンをを用いた血液浄化療法	50
(PMX 療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験	
吾妻安良太	
11. 疾病の普及・啓発・患者会設立部会報告	53
井上義一	
12. 難治性気道疾患分科会報告	
線毛不動症候群(PCD)	54
長谷川好規	
線毛機能不全症候群の遺伝子診断へ向けて	55
慶長直人	
13. HPS・若年進行性肺線維症部会報告	59
海老名雅仁	
14. 肺胞蛋白症部会報告	60
井上義一	
15. 肺胞微石症部会報告	61
西岡安彦	
16. サルコイドーシス分科会報告	63
今野哲	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	67

びまん性肺疾患に関する調査研究

研究代表者 稲瀬直彦（東京医科歯科大学教授）

研究要旨

本研究では、指定難病である特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、肺胞蛋白症（自己免疫性および先天性）、サルコイドーシスおよび類縁疾病を対象として、診断基準・重症度・診療ガイドラインの策定・改訂、レジストリを活用した多分野診療提供体制の構築、関連学会や患者会と連携した普及・啓発活動などを推進した。

A. 研究目的

本研究では、指定難病である特発性間質性肺炎、閉塞性細気管支炎、肺胞蛋白症（自己免疫性および先天性）サルコイドーシスおよび周辺疾患を対象として、診療ガイドラインの刊行・普及・検証、重症度分類の確立、難病患者の実態把握、医療水準の向上、QOLの向上を目的とした。

特発性間質性肺炎の主要疾患である特発性肺線維症（IPF）については平成29年に診療ガイドラインが刊行されたが、ガイドラインの普及・検証が今後の課題として残っている。日本呼吸器学会および日本呼吸器外科学会と共同でガイドラインの普及を目指した。また、IPFの重症度分類については国内外で差異があるが、本邦の重症度の改定案が提示されたところであり、予後予測能の観点から本邦の重症度分類の検証と海外の重症度分類との比較が必要と思われる。特発性間質性肺炎については北海道における疫学調査がなされているが、全国規模の調査がなされていない。今回、難病患者の実態把握のために臨床調査個人票を用いた疫学研究および新重症度分類の検証を計画した。IPFは特に治療が困難な疾患であるが、医療水準の向上のためには診断の標準化が必要と考えられ、難病レジストリを活用しながら早期に正しい診断ができる体制を構築したい。また、QOLの向上のために呼吸リハビリテーションを含めたQOL向上の方略を検討し、さらに患者への情報公開を推進しながら患者勉強会を発展させた患者会の設立を目標とした。

閉塞性細気管支炎は本邦での疾患認識が不十分である。症例集を含む診断・治療概要を網羅した診療の手引きが望まれており、平成31年度までの刊行を目標とした。

肺胞蛋白症（自己免疫性及び先天性）は抗GM-CSF抗体測定患者を基本とした症例データベースが確立し、現行の手引きの改定、診断基準・重症度分類の改訂を踏まえた診療ガイドラインの刊行を進めるとともに検証を行う予定とした。

サルコイドーシスについては診断基準・重症度分類の改訂が終了したが、診療ガイドラインの刊行を目指した。また、難治性サルコイドーシスの医療水準の向上を目的に、臨床情報の収集・整理を行う予定

とした。

B. 研究方法

研究代表者に加えて、18名の研究分担者と46名の研究協力者により研究を推進した（表1）。研究組織として特発性間質性肺炎分科会、難治性気道疾患分科会、稀少びまん性肺疾患分科会、サルコイドーシス分科会の4つの分科会を設置した。さらに、特発性間質性肺炎分科会には11部会（診療ガイドライン部会、IPF合併肺癌ガイドライン部会、ANCA陽性間質性肺炎部会、臨床調査個人票・重症度分類部会、レジストリ部会、画像部会、病理部会、PPFE部会、バイオマーカー部会、多施設治療研究支援部会、疾病の普及・啓発・患者会設立部会）、稀少びまん性肺疾患分科会には3部会（HPS・若年進行性肺線維症部会、肺胞蛋白症部会、肺胞微石症部会）を設置した（表2）。

C. 結果

特発性間質性肺炎については国際基準と整合性のある診断基準を策定した。重症度分類の策定も済んでいるが、診断基準と同様に学会承認が次年度の課題である。また、わが国の重症度分類と欧米の重症度分類は整合しておらず、臨床調査個人票を用いた全国疫学調査などにより検証することが長期的な課題である。診療ガイドラインについては国際ガイドラインと整合した、Minds準拠の「特発性肺線維症治療ガイドライン」を刊行し<sup>1)</sup>、日本呼吸器学会の学会承認を得た。また、日本呼吸器学会腫瘍学術部会およびびまん性肺疾患学術部会が主体となる編集委員会に当班も加わり「間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント」を刊行した<sup>2)</sup>。レジストリも構築され、多分野診断チームによるレジストリ症例のMDD診断を開始した。また、長年の懸案であった患者会が本年度に発足し、患者と家族を対象とした勉強会を開催した。

閉塞性細気管支炎については、診断基準と重症度分類の策定を終了したが、学会承認が次年度の課題である。診療ガイドラインについては診療の手引き書として「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」を刊行し<sup>3)</sup>、日本呼吸器学会から学会承認を得た。

肺胞蛋白症については、診断基準と重症度分類の策定を終了し、日本呼吸器学会の学会承認を得ている。レジストリも構築され、前向き疫学研究が計画されている。肺胞蛋白症患者会が設立されており、患者と家族を対象とした勉強会が定期開催された。サルコイドーシスについては、診断基準と重症度分類の策定を終了し、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会、日本眼科学会、日本皮膚科学会、日本神経学会の学会承認を得ている。診療ガイドラインについては診療の手引き書として昨年「サルコイドーシス診療ガイド」を刊行し<sup>4)</sup>、上記6学会から学会承認を得た。

#### D. 考察

難病患者の実態把握、診断・治療の標準化、難病患者のQOL向上が当班に期待されている。臨床調査個人票を使用した全国疫学調査により、国際基準との整合性がとれていない重症度分類が検証され、あわせて難病患者の実態把握が必要と考えられる。また、最近刊行された診療ガイドラインの普及により診断・治療の標準化が進み、難病患者の実態把握にも寄与すると思われる。特発性間質性肺炎の診断には呼吸器医、画像診断医、病理医によるMDD診断が推奨されているが、一般の病院で実行するのは困難であり、診断の標準化の観点から多分野診療提供体制の構築が望まれる。クラウド型統合データベースとして構築された難病レジストリの症例(524例)を対象に実施する遠隔診断システムを用いたMDD診断の経験が、今後の多分野診療提供体制の構築に繋がると考えられる。また、難病患者の実態把握により診断・治療の地域差等が課題として抽出されることが予想され、班研究の推進により診断・治療の標準化が実現すれば難病患者のQOL向上に貢献することが期待される。肺胞蛋白症患者会の設立に続いて、特発性間質性肺炎の患者会を設立することができた。現在のところ関西と関東の2地域で患者と家族を対象とした勉強会を開催しているが、疾病の普及・啓発を進めるとともに難病患者が抱えている現実的な

課題を拾い上げ、わが国の難病政策に資する活動としたい。

#### E. 文献

1. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編. 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017. 南江堂, 東京, 2017.
2. 日本呼吸器学会腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会編. 間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント. 南江堂, 東京, 2017.
3. 日本呼吸器学会監. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班 難治性びまん性肺疾患診療の手引き作成委員会編. 難治性びまん性肺疾患診療の手引き. 南江堂, 東京, 2017.
4. 杉山幸比古監. 山口哲生、四十坊典晴編. 呼吸器科医のためのサルコイドーシス診療ガイド. 南江堂, 東京, 2016.

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 22:1609-1614, 2017

##### 2.

##### 2. 学会発表：なし

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表1 班員名簿（びまん性肺疾患に関する調査研究班）

区分	氏名	所属	職名
研究代表者	稲瀬 直彦	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科統合呼吸器病学分野	教授
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	教授
	今野 哲	北海道大学大学院医学研究院・医学院呼吸器内科学講座	准教授
	海老名雅仁	東北医科薬科大学医学部内科学第一・呼吸器内科	教授
	坂東 政司	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門	教授
	酒井 文和	埼玉医科大学国際医療センター共通部門画像診断科	教授
	蛇澤 晶	国立病院機構東京病院臨床研究部	部長
	慶長 直人	(公財)結核予防会結核研究所呼吸器病学	部長
	針谷 正祥	東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター	特任教授
	本間 栄	東邦大学医学部医学科内科学講座(大森)	教授
	吾妻安良太	日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野	教授
	岸 一馬	虎の門病院呼吸器センター内科	部長
	須田 隆文	浜松医科大学内科学第二講座	教授
	長谷川好規	名古屋大学大学院医学研究科呼吸器内科	教授
	伊達 洋至	京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学	教授
	井上 義一	国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター	センター長
	服部 登	広島大学大学院医歯薬保健学研究院分子内科学	教授
	西岡 安彦	徳島大学大学院医歯薬学研究所呼吸器膠原病内科学分野	教授
	渡辺憲太郎	福岡大学医学部呼吸器内科	教授
研究協力者	四十坊典晴	JR 札幌病院呼吸器内科	副院長
	中村 幸志	北海道大学大学院医学研究院社会医学分野公衆衛生学教室	准教授
	谷野 功典	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	准教授
	石井 芳樹	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	教授
	萩原 弘一	自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門	教授
	齋藤 武文	国立病院機構茨城東病院呼吸器内科	院長
	大田 健	独立行政法人国立病院機構東京病院	院長
	森本 耕三	公益財団法人結核予防会複十字病院	医長
	瀬戸口靖弘	東京医科大学呼吸器内科学分野	教授
	江石 義信	東京医科歯科大学大学院医歯学総合研究科人体病理学	教授
	桑野 和善	東京慈恵会医科大学内科学講座呼吸器内科	教授
	山口 哲生	医療法人財団つるかめ会新宿海上ビル診療所	部長
	弦間 昭彦	日本医科大学内科学講座呼吸器・感染・腫瘍部門	学長
	寺崎 泰弘	日本医科大学解析人体病理学	准教授
	高橋 和久	順天堂大学医学部呼吸器内科	教授
	杉山 温人	独立行政法人国立国際医療研究センター病院呼吸器内科	内科長
	吉村 邦彦	三井記念病院呼吸器内科	部長
	佐々木信一	順天堂大学医学部附属浦安病院呼吸器内科	准教授
	植草 利公	関東労災病院病理診断科	部長
	竹内 正弘	北里大学薬学部臨床医学(臨床統計学)	教授
	小倉 高志	神奈川県立循環器呼吸器病センター	副院長
	巽 浩一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器内科学	教授
	吉野 一郎	千葉大学大学院医学研究院呼吸器病態外科学	教授
	大西 洋	山梨大学医学部放射線医学講座	教授
	林 龍二	富山大学附属病院臨床腫瘍部	教授
	早稲田優子	福井大学医学領域附属病院部呼吸器内科	助教
	山口 悦郎	愛知医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科	教授
	近藤 康博	公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科	主任部長
	中山 健夫	京都大学大学院医学研究科健康情報学分野	教授

	半田 知宏	京都大学大学院医学研究科呼吸器内科学	助教
	田口 善夫	天理よろづ相談所病院呼吸器内科	部長
	熊ノ郷 淳	大阪大学大学院医学系研究科呼吸器・免疫アレルギー内科学	教授
	上甲 剛	公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科	部長
	澄川 裕充	地方独立行政法人大阪府立病院機構大阪国際がんセンター	副部長
	田中 伴典	近畿大学医学部病理学講座	助教
	横山 彰仁	高知大学医学部血液・呼吸器内科学	教授
	仲 哲治	高知大学医学部附属病院免疫難病センター	教授
	城戸 貴志	産業医科大学医学部呼吸器病学	講師
	濱田 直樹	九州大学大学院医学研究院附属胸部疾患研究施設	助教
	星野 友昭	久留米大学医学部呼吸器・神経・膠原病内科(第一内科)	教授
	出原 賢治	佐賀大学医学部分子生命科学講座分子医化学分野	教授
	江頭 玲子	佐賀大学医学部放射線医学講座	助教
	迎 寛	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科呼吸器内科学分野(第二内科)	教授
	福岡 順也	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病態病理学	教授
	佐藤俊太郎	長崎大学病院臨床研究センター臨床研究ユニット	助教
	喜舎場朝雄	沖縄県立中部病院呼吸器内科	部長

表2 研究組織（びまん性肺疾患に関する調査研究班）

A. 特発性間質性肺炎分科会

1. 診療ガイドライン部会（坂東/本間）
2. IPF 合併肺癌ガイドライン部会（伊達/岸）
3. ANCA 陽性間質性肺炎部会（針谷/坂東）
4. 臨床調査個人票・重症度分類部会（高橋）
5. レジストリ部会（須田）
6. 画像部会（酒井）
7. 病理部会（蛇澤）
8. PPFЕ 部会（渡辺）
9. バイオマーカー部会（服部）
10. 多施設治療研究支援部会（本間/吾妻）
11. 疾病の普及・啓発・患者会設立部会（井上/小倉）

B. 難治性気道疾患分科会（長谷川/慶長）

C 稀少びまん性肺疾患分科会

1. HPS・若年進行性肺線維症部会（海老名）
2. 肺胞蛋白症部会（井上）
3. 肺胞微石症部会（西岡）

D サルコイドーシス分科会（今野/山口）

診療ガイドライン部会報告

研究分担者 坂東政司（自治医科大学教授）、本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、ATS/ERS/JRS/ ALAT 作成の特発性肺線維症(IPF)の国際ガイドライン(GL)を遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理に特化した形式で刊行された「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」を普及させ、難治性びまん性肺疾患である IPF の臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。また、必要に応じて改訂作業を行うことも本部会の重要な役割の 1 つである。【結果】今年度は、主に以下の 3 項目を行った。EBM 医療情報事業 (Minds) における本 GL の評価選定・収載、本 GL 英訳版の作成・英文誌への投稿準備、患者勉強会でのアンケートによる本 GL の普及・認知度に関する実態調査。【結論】本 GL はまだ十分に普及しておらず、IPF の臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進させるためには、患者および家族とともに非専門医や医療スタッフへのさらなる普及・啓蒙活動が必要であると考えられた。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (IPF) は、一般的には慢性経過で肺の線維化が進行し、不可逆的な蜂巣肺形成をきたす予後不良な疾患である。IPF の標準的な治療戦略は依然確立されていないが、抗線維化薬であるピルフェニドンおよびニンテダニブが薬物療法の中心的役割を果たし、実臨床において使用経験が蓄積されている。

わが国では、IPF をはじめとする特発性間質性肺炎 (IIPs) の診療現場における意思決定を支援する文献として、日本呼吸器学会作成の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」が 2004 年に刊行され、2016 年 12 月に改訂第 3 版が刊行された<sup>1)</sup>。また 2017 年 2 月には、本調査研究班により日本における IPF 診療の実情に合った治療法を提示することを目的とした「特発性肺線維症治療ガイドライン 2017」が刊行された<sup>2)</sup>。

本部会の目的は、ATS/ERS/JRS/ALAT により作成された IPF の国際ガイドライン (GL)<sup>3,4)</sup> を遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理に特化した形式で刊行された「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」を広く普及させ、難治性びまん性肺疾患である IPF の臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。また、新しい臨床試験や実臨床での使用経験などのエビデンスを踏まえ、必要に応じて改訂作業を行うことも本部会の重要な役割の 1 つである。

B. 研究方法

今年度は、EBM 医療情報事業 (Minds) における本 GL の評価選定・収載、本 GL 英訳版の作成・英文誌への投稿準備、患者勉強会でのアンケート調査による本 GL の認知度に関する実態調査を行った。

C. 結果

1. EBM 医療情報事業 (Minds) における本 GL の評価選定・収載

2017 年 6 月に、本 GL 作成委員長 (東邦大 本間) より申請を行った。その結果、GL 内容提示の明確さと、患者アンケート調査の結果を記載した点で高評価を得た。また、今後の改訂に向け、IPF 患者集団の希望・価値観を含む疾患に関するアンケート調査の実施や、患者および多職種の関係者の GL 作成メンバーとしての参加が提言された。その後、本 GL は Minds ウェブサイトに掲載された。

2. 英訳版の作成・英文誌への投稿準備

本 GL の英訳版を作成・投稿することを日本呼吸器学会 GL 施行管理委員会に報告した。その後、作成した英訳版を作成委員に回覧・確認後、統括委員により最終校正を完了した。今後、日本呼吸器学会理事会での承認後に投稿予定である。

3. 患者勉強会でのアンケートによる本 GL の認知度に関する実態調査

2017 年 11 月 5 日に行われた第 6 回間質性肺炎/肺線維症勉強会 (横浜) において、本 GL の普及・認知度に関するアンケート調査を行った。表 1 に過去に実施した 3 回のアンケート調査における回答者数と回答者の内訳、診療満足度を示す。毎年 200 名前後の参加者から回答が得られたが、回答時点の診療に対して約 27-41% の参加者は満足していないと回答した。表 2 に本 GL の普及・認知度に関する質問項目を、図 1 に集計結果を示す。限られた回答数ではあるが、本 GL の存在をすでに知っていたのは IPF 患者の 18%、IPF 以外の IP 患者の 9% のみであった。また、同時に質問した ATS/ERS/JRS/ALAT 作成の IPF 国際 GL の認知度は、IPF 患者で 26%、IPF 以外の IP 患者で 13% であり、2 つの GL の認知度はいずれも低いものであった。本 GL の情報の入手経路は、ほとんどがインターネットからの情報入手であり、診療を担当する医療機関の主治医や医療スタッフから情報を入手したとの回答はなかった。

D. 考察

今回、日本の実情にあった治療・管理に特化した形

式で刊行された「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の認知度について、患者勉強会への参加者にアンケート調査を行った。診療 GL とは、科学的根拠に基づき、系統的な手法により作成された推奨を含む文書で、患者と医療者を支援する目的で作成されており、臨床現場における意思決定の際に、判断材料の1つとして利用できる。本 GL も、IPF 患者ケアの向上、診療体制の構築、臨床研究の推進に向けた起点として活用されることを期待して作成された。しかし、刊行から9ヶ月経過した時点での本 GL の認知度は低く、難治性びまん性肺疾患である IPF の臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進させるためには、呼吸器専門医のみならず、非専門医やかかりつけ医、医療スタッフに情報提供することが喫緊の課題であると考えられた。さらに、主治医や医療スタッフから患者ならびにその家族に対して本 GL に関する情報提供を積極的に行うためには、患者・家族のための GL 簡略版の作成などの対策が必要であると考えられた。

#### E. 文献

1. 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編：特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第3版 南江堂，東京 2016。
2. 日本呼吸器学会（監修），厚生労働科学研究費補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会（編）：特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017 南江堂，東京 2017。
3. Raghu G, 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.
4. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of

the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2015; 192: e3-e19.

#### 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
  - 1) Sakae Homma, Masashi Bando, Keishi Sugino, Susumu Sakamoto, Arata Azuma, the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2017. ERS International Congress 2017, Milan Italy, 2017.9
  - 2) Sakae Homma, Masashi Bando, Susumu Sakamoto, Arata Azuma, the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2017. APSR Congress 2017, Sydney Australia, 2017.11
  - 3) 坂東政司．特発性間質性肺炎：最新ガイドラインの動向について：IIPs 診断と治療の手引き（改訂第3版）と IPF 治療ガイドライン第57回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演東京 2017年4月23日
  - 4) 坂東政司．特発性肺線維症（IPF）の治療ガイドライン 2017 のポイントと今後の治療戦略 第57回日本呼吸器学会中国四国地方会 教育講演高知 2017年7月14日
  - 5) 坂東政司．最新のガイドラインおよび手引きからみた特発性肺線維症（IPF）診療の現状と課題 第90回日本呼吸器学会近畿地方会 教育講演大阪 2017年12月16日

#### H. 知的財産権の出願・登録状況：なし



表 1

	2015年(関東) 249名	2016年(関西) 174名	2017年(関東) 230名
年齢	60.84	57.68	56.15
性別 男性/女性	101/128	71/91	87/134
内訳 患者/非患者	114/104	79/81	94/129
IPF	60	23	39
IPF以外のHfPs	16	17	15
その他のIP	31	30	26
他疾患	7	8	13

Q. これまで受けてきた診療に満足していますか？

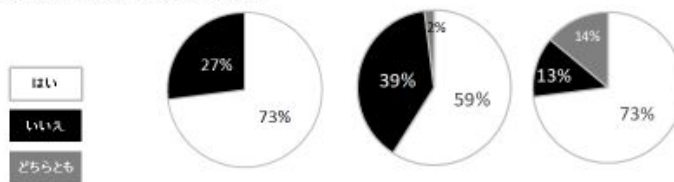


表 2

質問: 2017年に作成された日本のIPFの治療ガイドラインの存在をご存じでしたか？  
はい ・ いいえ(今日知ったも含む)

(はいと回答された方のみ)  
質問2-1: ガイドラインの情報は誰から(どこで)知りましたか？  
1) 主治医、2) 主治医以外の医師、3) 看護師、4) 家族  
5) 知人・友人、6) インターネットなどにて自分で調べた  
7) その他( )

質問2-2: 2017年に作成された日本のIPFの治療ガイドラインを読んだことがありますか？ はい ・ いいえ  
(はいと回答された方のみ)

質問2-3: ガイドラインの情報(内容)は役立ちましたか？  
はい ・ いいえ

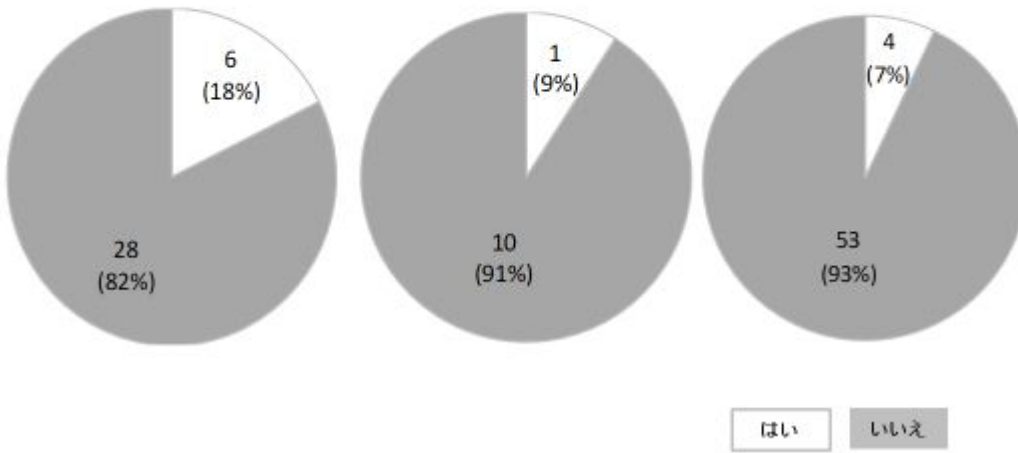
図 1

質問: 2017年に作成された日本のIPFの治療ガイドラインの存在をご存知でしたか？

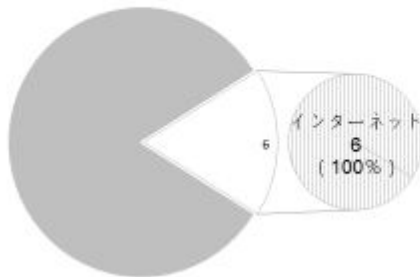
IPF患者=39名  
(有効回答数=34名)

IPF以外のIP患者=15名  
(有効回答数=11名)

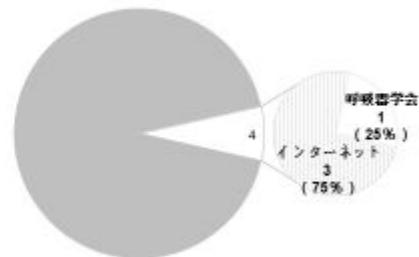
家族・友人=80名  
(有効回答数=57名)



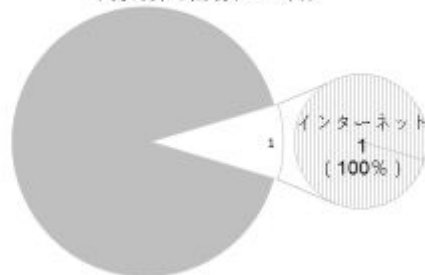
質問: ガイドラインの情報は誰から(どこで)知りましたか？



IPF患者=39名  
(有効回答数=6名)



家族・友人=80名  
(有効回答数=4名)



IPF以外のIP患者=15名  
(有効回答数=1名)

間質性肺炎合併肺癌患者の術後急性増悪に関する前向き研究

研究分担者 伊達洋至（京都大学教授）

研究要旨

間質性肺炎合併肺癌手術における術後急性増悪は致死率の高い重篤な合併症である。びまん性・日本呼吸器外科学会での多施設共同後ろ向き研究では、独立したリスク 7 因子（過去の急性増悪の既往・手術術式・画像上 UIP パターン・男性・術前ステロイド治療の有無・KL-6 値 > 1000U・%VC 80）を同定し<sup>1</sup>、患者の術後予測 AE 発症率を計算できるリスクスコアを提案している<sup>2</sup>。このリスクスコアを検証するため日本呼吸器外科学会、厚生労働省びまん性肺疾患研究班、日本肺癌学会の協力により 2016 年 10 月より前向き多施設共同研究（REVEAL-IP）がスタートしている。

A. 研究目的

肺癌の切除対象症例のうち約 5%が何らかの間質性肺炎を合併しているとされている<sup>1</sup>。特に特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）では肺癌の発生率は肺癌の累積発生率は 1 年で 3.3% 5 年で 15.4% 10 年で 54.7%とされている<sup>3</sup>。間質性肺炎合併肺癌は切除術後時に致死的な急性増悪をきたすことが知られており、ながら本邦の術後死亡原因の主因でありつづけている<sup>4</sup>。間質性肺炎合併肺癌に対しての肺癌治療は、切除術・抗がん剤治療・放射線治療いずれも重篤な間質性肺炎の急性増悪（AE）をきたすリスクのあることが認識され、治療に対して慎重な姿勢がとられるようになってきた。しかしながら、近年手術治療の治療成績、合併症の頻度やリスク因子が明らかにされるにつれて認識は変化してきている。これまで手探り状態で行われてきた術後急性増悪の予防措置についても知見が蓄積されつつあり、前回後ろ向き調査ではふくまなかった予防薬も積極的に使用される状況にある<sup>5-7</sup>。これまでよくわからず治療していた状況から、リスクを踏まえて場合によってはエビデンスのある予防策を講じながら治療を進めてゆく方向性が定まってきたと考えている。このなかでわれわれが提案してきた術後急性増悪のリスク評価のためのリスクスコアシステムが果たして来た役割は大きいと自負しているが、同システムの Validation および予防投与薬による急性増悪の予防効果を検討するため、REVEAL-IP と名付けた前向き研究（Risk Evaluation of Acute Exacerbation After pulmonary resection in Lung Cancer Patients with Interstitial Pneumonia）を日本呼吸器外科学会が、びまん性および肺癌学会の協力のもと企画・推進している。本研究では生存期間中央値が 3 年に達した時点で予後についての解析も施行する予定であり、この患者群に対してさらにエビデンスレベルの高い重要な知見が得られることが期待される。

B. 研究方法

対象：以下のすべてを満たすものを研究対象者とする。

(1)全身麻酔下に肺部分切除以上の肺切除術を実施予定である間質性肺炎合併非小細胞肺癌患者。(2)間質性肺炎の存在が画像上確認されているもの。放射線診断専門医の所見は必須とし、ATS ガイドライン<sup>8</sup>にもとづく 3 分類（1. UIP pattern、2. Possible UIP pattern、3. Inconsistent with UIP pattern）に分類可能なものを対象とする。術後 30 日以上の経過観察が可能で、患者背景・周術期因子・予後・急性増悪の有無等の情報が取得可能である、または可能であると見込まれるもの。30 日以内死亡の場合もこれらの情報が取得可能と見込まれるもの。(3)再発・多発肺癌などのため、複数回手術を施行するものについては、前回の手術内容の情報（組織型・stage・術式・急性増悪の有無）が取得可能であるもの。(4)同意取得時の年齢が 20 歳以上かつ(5)本試験の参加に関して十分な説明を行い同意が得られた患者。

急性増悪の診断は日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断と治療の手引きに準じて判定されている。目標調査症例数：1250 人としている。ただし、約 1000 例集積の段階でイベント数が 90 を超えない場合、目標症例集積数の再検討をおこなう。

C. 結果

登録情報：

患者背景情報として性別、併存疾患（喘息・肺気腫・膠原病）の有無、血液検査：KL-6、SP-D、呼吸機能検査：VC（L）、%VC、FVC（L）、%FVC、FEV1（L）、FEV1%、%FEV1、DLCO（ml/min/Torr）、%DLCO を登録する。肺癌に関するデータは：cTNM 病理病期（肺癌取り扱い規約第 8 版に基づく）、組織型、CT 上最大腫瘍径を、間質性肺炎に関するデータは IP 種類（画像上）、術前間質性肺炎急性増悪の有無（間質性肺炎治療経過中）、術前の治療（在宅酸素療法、ステロイド・シクロフォスファミド・シクロスポリン・アザチオプリン・ビルフェニドン・ニンテダニブ・NAC・

その他の投与の有無)について登録する。手術情報として 予定手術術式・実際に施行された術式、手術時間、術中出血量、輸血の有無、実施された術式を、周術期予防投与薬の有無(シベレスタットナトリウム・ステロイド・ウリナスタチン・ピルフェニドン・NAC・ニンテダニブ・その他)を登録する。術後情報として病理情報(組織型・pTNM・腫瘍サイズ・病理上の間質性肺炎の診断のほか術後合併症: Grade3以上のもについて記載(CTCAE4.0 準拠 JCOG 術後合併症基準(Clavien-Dindo 分類)による)急性増悪の有無、急性増悪日、急性増悪発症部位、転帰(死亡の場合死亡日)を登録する。

長期予後死因調査についても登録患者の追跡期間の中央値(理論値)が3年間に達した時期に一齐に予後調査を行う予定である(本研究はUMINに登録されているUMIN000022626)。

#### D. 考察

2016年10月よりEDCによる登録を開始、2017年11月末現在116施設から症例登録があり、累計553例となっている。予定症例数をうわまわる順調な症例集積がえられており(図1)、2019年1月には予定症例1250症例を達成する見込みである。現状ではAE発症率が解析に必要と見込むイベント発生率8%にすこしたりない状況であり、今後注意深く推移を見守る必要がある。

間質性肺炎合併肺癌に対する手術治療にかんしてリスクスコアの前向きValidation Studyが現在進行中である。症例集積は順調で、今後リスクスコアのバリデーションのみならず、予防目的の薬剤投与とその効果、この患者群の予後についてよりエビデンスレベルの高い知見が得られることが期待される。

#### E. 文献

1. Sato T, Teramukai S, Kondo H, Watanabe A, Ebina M, Kishi K, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2014;147(5):1604-1611 e1603.
2. Sato T, Kondo H, Watanabe A, Nakajima J, Niwa H, Horio H, et al. A simple risk scoring system for predicting acute exacerbation of interstitial pneumonia after pulmonary

resection in lung cancer patients. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;63(3):164-172.

3. 診断・治療ガイドライン作成委員会 日. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 第3版 ed. 東京 南江堂; 2016.
4. Committee for Scientific Affairs TJAfTS, Masuda M, Okumura M, Doki Y, Endo S, Hirata Y, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2014: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2016;64(11):665-697.
5. Iwata T, Yoshino I, Yoshida S, Ikeda N, Tsuboi M, Asato Y, et al. A phase II trial evaluating the efficacy and safety of perioperative pirfenidone for prevention of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis in lung cancer patients undergoing pulmonary resection: West Japan Oncology Group 6711 L (PEOPLE Study). *Respir Res.* 2016;17(1):90.
6. King TE, Jr., Bradford WZ, Castro-Bernardini S, Fagan EA, Glaspole I, Glassberg MK, et al. A phase 3 trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med.* 2014;370(22):2083-2092.
7. Noble PW, Albera C, Bradford WZ, Costabel U, Glassberg MK, Kardatzke D, et al. Pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis (CAPACITY): two randomised trials. *Lancet.* 2011;377(9779):1760-1769.
8. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, 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(6):788-824.

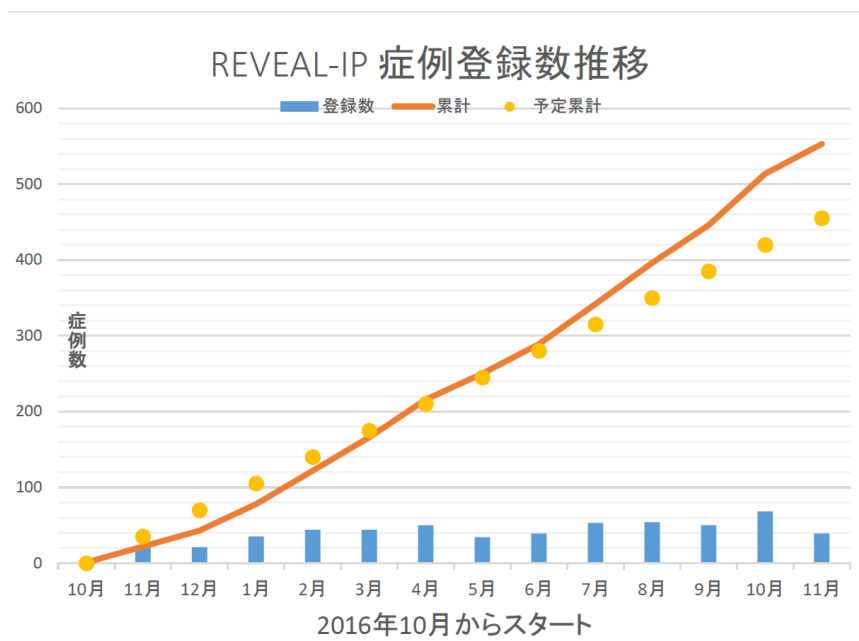
F. 健康危険情報: なし

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

図 1



特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査

研究分担者 岸一馬（虎の門病院部長）

研究要旨

目的：特発性間質性肺炎合併肺癌に実施された化学療法の詳細を解析し、予後規定因子と1次化学療法中の間質性肺炎急性増悪の危険因子を同定する。対象と方法：全国111施設より後ろ向きに集積され、1次治療に化学療法を行った711例（男648，女63，平均年齢70.4歳）を対象に、患者背景、間質性肺炎や肺癌の臨床情報、レジメンと効果、急性増悪率、生存期間、死因などを解析した。結果：PSは0/1/2以上がそれぞれ227/379/105例だった。特発性間質性肺炎の種類は特発性肺線維症が406例で最多だった。肺癌の組織型は腺癌（259例）、小細胞癌（217例）、扁平上皮癌（173例）の順で多かった。1次化学療法のレジメンとして、非小細胞性肺癌ではカルボプラチン+パクリタキセル（113例）、小細胞癌ではカルボプラチン+エトポシド（161例）が最も多く、奏効率はそれぞれ37.7/35.4%、急性増悪率は11.4/3.1%だった。平均生存期間は非小細胞肺癌が11.0か月（95%CI：9.7-12.3）、小細胞癌が10.3ヶ月（95%CI 9.0-12.2）だった。死因は肺癌（413例）、間質性肺炎急性増悪（84例）、感染症（20例）の順で多かった。多変量解析でPS1以上（HR 2.203, p<.0001: PS1, HR 3.98, p<.0001: PS 2）が予後因子で、PS2以上（OR 2.887, p=0.03）と小細胞癌以外の組織型（OR 3.412, p=0.01）が1次化学療法中の急性増悪の危険因子だった。結論：化学療法は容認できるが、PS不良の非小細胞肺癌患者には控えた方がよい。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）には高率に肺癌が発生し、特に特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）での肺癌の発生率は10~30%、相対リスクは7~14倍とされる<sup>1</sup>。IIPs合併進行/術後再発肺癌に対しては化学療法や緩和療法（best supportive care: BSC）が行われるが、化学療法の大規模なコホート研究や前向き臨床試験がなく、選択されるレジメンの使用実態や効果についての検討は十分ではない。歴史的に間質性肺炎合併肺癌は、ランダム化試験やレジメンの比較試験の除外基準となってきた。間質性肺炎合併例を対象とした前向き臨床試験は僅少で、非小細胞癌（non-small cell lung carcinoma: NSCLC）に対するカルボプラチン+パクリタキセル療法や小細胞がん（small cell lung carcinoma: SCLC）に対するカルボプラチン+エトポシド療法について、少数例でその安全性や認容性を検討した前向き試験やpilot studyが存在するのみでランダム化試験は皆無である<sup>2-5</sup>。

IIPs合併肺癌に対する治療では、手術、放射線療法、化学療法のいずれも急性増悪の契機となることが問題になるが、化学療法実施中の急性増悪の発症頻度など大規模な研究がなく、その詳細は不明な点が多い。

今回、IIPs合併進行/術後再発肺癌を対象に初期治療として化学療法が実施された症例を多施設より多数集積し、使用されたレジメンの詳細や効果判定、急性増悪の発症率などを詳細に検討し、1次化学療法中の急性増悪危険因子と予後規定因子を同定することを目的とした後ろ向き研究を実施した。

B. 研究方法

2015年3月、日本呼吸器学会認定711施設に対して

アンケート調査を行った。虎の門病院研究倫理審査委員会での承認後、研究に参加可能と回答した191施設にプロトコルを送付、各施設での倫理審査承認後に質問票を送付して症例の臨床情報を収集した。本研究はUMINに登録された（ID: UMIN000018227）。111施設より症例の登録があった。

登録基準は1)2012年1月から2013年12月までに各施設で診断した、IIPs合併臨床病期IV期進行肺癌または術後再発連続症例、2)肺癌の組織診断例、3)1次治療として化学療法またはBSCを実施した例、4)20歳以上の成人、とした。

質問票では1)肺癌診断時基本情報（性別、年齢、喫煙歴、CT上肺気腫の有無、Performance status[PS]）、2)IIPsに関する情報（臨床診断[IPFかnon-IPF]、急性増悪の既往の有無、線維化マーカー[Krebs von den Lungen-6: KL-6, Surfactant protein-D: SP-D]、肺機能検査[predicted forced vital capacity: %FVC, predicted diffusing capacity of the lung for monoxide: %DLco]、治療）、

3)肺癌に関する情報（組織型、Epidermal growth factor receptor [EGFR] 遺伝子変異の有無、Anaplastic lymphoma kinase [ALK] 遺伝子re-arrangementの有無）、4)転帰、死因、生存期間、5)実施された化学療法の1次、2次レジメン、response evaluation criteria in solid tumors (RECIST)による効果判定、治療関連急性増悪の有無について調査した。記載された質問票はデータセンターに蓄積され、管理された。

間質性肺炎の画像パターンはAmerican Thoracic Society (ATS)/European Respiratory Society (ERS)/Japanese Respiratory Society (JRS)/Latin American Thoracic Association (ALAT)合同ステートメント<sup>6</sup>に基づき各施設においてHigh-resolution

computed tomography (HRCT)により判定された。急性増悪の診断は日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断と治療の手引き1に準じて判定された。IPF か non-IPF の臨床診断、急性増悪発症の診断は各主治医により行われた。

収集された臨床情報から、単変量、多変量解析を用いて、1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子と化学療法実施症例の予後因子を解析した。

#### 統計学的手法

1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子を同定するために Logistic Regression model を用いて単変量解析、多変量解析を実施した。化学療法実施症例の予後規定因子を同定するために Cox Regression Hazard model を使用して単変量解析、多変量解析を実施した。解析因子は  $p < 0.05$  を有意とし、上記の2つの単変量解析のうちいずれかで有意となった因子を多変量解析の候補とした。

中間生存期間 (median survival time: MST) を計算するために Kaplan-Meier 法を使用し生存曲線を作成した。

### C. 結果

111 施設より 1,033 例が登録された。登録基準を満たさないもの、HRCT が施行されず IIPs の画像パターンの診断が不確実と判断されたもの合計 25 例と、初期治療に BSC が選択された 297 例が除外され、化学療法が実施された 711 例 (70.5%, 男:女 648:63, 平均年齢 70.4 歳) が解析対象となった (Figure1)。肺癌診断時基本情報、IIPs に関する情報、肺癌に関する情報をそれぞれ Table12, Figure2 に示す。687 例 (96.6%, 平均喫煙指数 55.5 pack-years) が喫煙者であった。PS は 0/1/2 以上がそれぞれ 227/379/105 例だった。IIPs の臨床診断は 406 例 (57.1%) が IPF だった。肺機能検査で %FVC は比較的保たれていたが、%DLco は中等度低下していた。肺癌の組織型は腺癌 (259 例, 36.4%)、小細胞癌 (217 例, 30.5%)、扁平上皮癌 (173 例, 24.3%) の順に多かった。EGFR 遺伝子変異は検査が行われた 276 例中 13 例 (4.7%) に陽性だったが、422 例 (59%) で未実施だった。ALK re-arrangement は検査が行われた 125 例中 2 例 (1.6%) に陽性だったが 584 例 (82%) に未実施だった (Figure2)。

NSCLC の 1次化学療法レジメン (Table3) で、最も汎用されたのはカルボプラチン + パクリタキセル (113 例) で、奏効率は 37.2%、急性増悪発症率は 11.4%、急性増悪による死亡率は 0% であった。243 例 (49.2%) に 2次治療が施行可能で、治療レジメンはドセタキセル (94 例)、S-1 (22 例) が汎用された。2次化学療法全体の奏効率は 8.2%、急性増悪発症率は 17.8%、急性増悪による死亡率は 44.1% であった (Table 4)。SCLC の 1次化学療法レジメン (Table3) で、最も汎用されたのはカルボプラチン + エトポシド (161 例) で、奏効率は 35.4%、急性増悪発症率は 3.1%、急性増悪

による死亡率は 90.0% であった。125 例 (51.4%) に 2次治療が施行可能で、治療レジメンはアムルピシン (39 例)、カルボプラチン + パクリタキセル (23 例) の順に多かった。2次化学療法全体の奏効率は 19.2%、急性増悪発症率は 16.3%、急性増悪による死亡率は 20.0% であった (Table4)。

1次化学療法中の IIPs 急性増悪危険因子は単変量解析において年齢 (70 歳以上, OR 1.877, 95%CI 1.109-3.212,  $p=0.0192$ )、PS $\geq$  2 (OR 2.059, 95%CI 1.06-3.977,  $p=0.0329$ )、NSCLC の組織型 (OR 3.362, 95%CI 1.64-6.892,  $p=0.0009$ ) が有意な因子であった。多変量解析では PS $\geq$  2 (OR 2.887, 95%CI 1.119-7.451,  $p=0.0284$ )、NSCLC の組織型 (OR 3.412, 95%CI 1.286-9.057,  $p=0.0137$ ) が有意な因子であった (Table5)。化学療法症例の予後因子は、単変量解析で男性 (HR 1.364, 95%CI 1.011-1.842,  $p=0.042$ )、PS $\geq$  1 (PS1, HR 1.54, 95%CI 1.269-1.869,  $p<.0001$ ), PS $\geq$  2, HR 3.321, 95%CI 2.541-4.34,  $p<.0001$ )、KL-6 高値 (500-1000, HR 1.306, 95%CI 1.04-1.638,  $p=0.0216$ , 1000-2000, HR 1.447, 95%CI 1.11-1.885,  $p=0.0063$ )、体動時 SpO2 低下 (HR1.569, 95%CI 1.176-2.093,  $p=0.0022$ ) が有意な因子であった。多変量解析では PS $\geq$  1 (PS1, HR 2.203, 95%CI 1.669-2.906,  $p<.0001$ ), PS $\geq$  2, HR 3.98, 95%CI 2.612-6.063,  $p<.0001$ ) が有意な因子であった (Table6)。

MST は NSCLC で 11.0 ヶ月 (95%CI 9.7-12.3)、SCLC で 10.3 ヶ月 (95%CI 9.0-12.2) であった (Figure3)。死亡した 542 例の主な死因は肺癌 (413 例, 76.2%)、IIPs 急性増悪 (84 例, 15.5%) であった (Figure4)。

### D. 考察

本研究では、全国 111 施設から集積された 711 例 (70.5%) の IIPs 合併進行/術後再発肺癌に初期治療として化学療法が選択された。IIPs の臨床診断は約半数が IPF であった。肺癌の組織型は腺癌、小細胞癌、扁平上皮癌の順に多かった。NSCLC では、1次治療レジメンはカルボプラチン + パクリタキセル (113 例) が、2次治療レジメンはドセタキセル (94 例) が最も多かった。1次治療全体の奏効率は 41.3%、急性増悪率は 12.8%、急性増悪関連死亡率は 22.2% だった。SCLC では、1次治療レジメンはカルボプラチン + エトポシド (161 例) が、2次治療レジメンはアムルピシン (39 例) が最も汎用された。1次治療全体の奏効率は 34.1%、急性増悪率は 4.1%、急性増悪関連死亡率は 56.5% だった。PS $\geq$  2、NSCLC の組織型が有意な 1次治療中の IIPs 急性増悪の危険因子で、PS $\geq$  1 が有意な予後因子だった。死因は肺癌 (413 例, 58%) が多く、84 例, 12% に IIPs 急性増悪が認められた。

IIPs 合併肺癌の内科治療に関する多数例の報告は少ない。平成 21 年度びまん性肺疾患に関する調査研究班において、弦間らは、IIPs 合併進行肺癌に対する

化学療法の実態調査を行った<sup>7</sup>。全国 19 施設から 396 例集積され、初回化学療法による急性増悪の発症率は 13.1%だった。NSCLC に対してはカルボプラチン+パクリタキセルが 140 例 (35.3%) に実施されて最も多く、急性増悪の発症率は 8.6%だった。SCLC に対してはカルボプラチン+エトポシドが 82 例 (20.7%) に実施されて最も多く、急性増悪の発症率は 3.7%だった。本研究においては、使用されたレジメン、急性増悪率などこれまでの報告に矛盾しない結果となった。

IIPs 合併肺癌の一次化学療法に関する前向き検討について、Minegishi らは未治療進行期小細胞肺癌 17 例3、非小細胞肺癌 18 例2を対象にそれぞれカルボプラチン+エトポシド、カルボプラチン+パクリタキセルによる忍容性試験を実施した。奏効率は、それぞれ 88%と 61%、生存期間中央値は 5.3 か月と 10.6 か月であった。奏効率は、本邦での IIPs 非合併進行肺癌に対するプラチナ製剤併用療法の効果と遜色ないが全生存期間は短い傾向にあった<sup>8, 9</sup>。安全性に関して、急性増悪は、SCLC と NSCLC で各 1、2 例 (5.7%) のみに認められた。以上より現状では、カルボプラチン+パクリタキセルおよびカルボプラチン+エトポシドが標準治療と考えられる。本研究では、これらのレジメンが最も汎用されたことが判り、1 次化学療法中の IIPs 急性増悪の発症頻度、死亡率は 1 次化学療法全体で、それぞれ NSCLC では 12.8%/22.2%、SCLC では 4.1%/55.6%であった。奏効率、急性増悪率は弦間らの報告と近似したが、SCLC のカルボプラチン+エトポシドについて奏効率が低値を示した。

非小細胞肺癌に対する新しい 1 次化学療法として、カルボプラチン+S-15やカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブ4の治療成績が報告された。本研究ではカルボプラチン+S-1やカルボプラチン+パクリタキセル+ベバシズマブが一次治療レジメンとしてそれぞれ 41, 32 例に実施されていた。また、ペメトレキシドや nanoparticle albumin-bind (nab) パクリタキセル<sup>10</sup>などの治療薬が新たな選択肢になっていた。

IIPs 合併進行肺癌に対する二次化学療法に関する報告は少ない。峯岸、弦間らは、平成 24 年度びまん性肺疾患に関する調査研究班で、IIPs 合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査<sup>11</sup>、さらに平成 25 年度には生存期間に関する追跡調査<sup>12</sup>を行った。全国 17 施設から 278 例が集積され、全体の急性増悪の発症頻度は 16.2%で、初回治療と同程度であった。単剤治療が約 70%を占め、最も使用頻度が高かったレジメンはドセタキセル(26%)で、急性増悪が 15.3%に認められた。二次化学療法の奏効率は、非小細胞性肺癌 7.4%、小細胞肺癌 25.7%、二次化学療法が実施された症例の全生存期間中央値は、非小細胞肺癌 15.7 か月、小細胞肺癌 17.3 か月で、IIPs 非合併例と同等であった<sup>12</sup>。今回の検討では、約半数で 2 次治療が実施され、奏効率、急性増

悪発症率は弦間らの報告とほぼ同様であった。胸部 X 線で明らかな肺線維症を認める症例では禁忌と規定されているアムルピシンの SCLC に対する使用頻度が比較的高い(39 例)ことが新たに分かった。

IIPs 合併肺癌の組織型は、扁平上皮癌の割合が多いと報告されている<sup>13, 14</sup>。間質性肺炎合併肺癌の外科手術例の報告や間質性肺炎非合併例の肺癌コホートと比較すると<sup>13, 15</sup>、本研究では内科治療群が対象であることを反映し SCLC の割合が高かった。

間質性肺炎合併肺癌における EGFR 遺伝子変異の頻度は、間質性肺炎非合併例よりも低い<sup>16</sup>。本研究でも陽性率 4.7%とその頻度は低いことが示された。EGFR 遺伝子変異はアジア人、女性、非喫煙者の腺癌に多い傾向にあるが<sup>17, 18</sup>、間質性肺炎合併肺癌は、喫煙者、男性、扁平上皮癌または小細胞癌の頻度が高いこと<sup>19</sup>が、影響していると考えられた。ただし、EGFR 遺伝子変異について全体の 60%で検査が行われていなかった。EGFR チロシンキナーゼ阻害剤は、間質性肺炎の増悪をきたすリスクになるため、遺伝子変異の検査が実施されないのではないかと考えられた。

1 次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子は PS 不良( $\geq 2$ )と NSCLC の組織型が有意な因子であった。肺癌を合併しない IPF における急性増悪の危険因子である%FVC 低値<sup>20</sup>や、IP 合併肺癌の手術例で同定された術後急性増悪の危険因子である、急性増悪の既往歴、CT で UIP パターン、男性、KL-6 高値、%VC 低値<sup>15</sup>は本研究において単変量解析の結果から有意差がなかった。PS は、化学療法のライン数がすすむにつれ低下するため、急性増悪が起こりやすくなるという報告がある<sup>21</sup>。本研究においても 1 次治療より 2 次治療の方が急性増悪発症率は高率であり、急性増悪の頻度はライン数が進むと高くなる結果だった (Table7)。NSCLC が SCLC より急性増悪を生じやすかった理由として、SCLC で最も使用されたカルボプラチン+エトポシドの急性増悪発症率が NSCLC のレジメンと比較して低いことが影響した可能性がある<sup>3, 21</sup>。

化学療法実施症例の予後不良因子は、PS 不良( $\geq 1$ )が有意な因子であった。肺癌非合併 IPF、あるいは外科手術が行われた肺癌合併間質性肺炎の予後因子である HRCT での UIP パターン<sup>22</sup>、臨床診断が IPF<sup>23</sup>、%FVC、%VC 低値<sup>22, 24</sup>などは、本研究での単変量解析で有意差がなかった。本研究は進行肺癌を対象としているため、肺癌の予後因子である PS が、より強く影響したのと考えられた。化学療法実施症例の平均生存期間は NSCLC で 11.0 ヶ月、SCLC で 10.3 ヶ月であり (Figure3)、間質性肺炎非合併例より悪い傾向にあった<sup>8, 9</sup>。CPFE や IPF に肺癌を合併した群としない群を比較した検討で肺癌合併は有意に予後を悪化せせるとする報告がある<sup>25, 26</sup>。

IPF 全体の約 10%が肺癌で死亡するという報告があるが<sup>27</sup>、多数例における IIPs 合併進行期/術後再発肺癌の死因解析は皆無である。本研究は進行期肺癌の



内科治療が実施された症例を対象としたことから、死因は肺癌が最多であった。次に、84例(15.5%)が急性増悪で死亡しており、注意を要する合併症であることが改めて確認された。

本研究では、IIPs 合併進行期/術後再発肺癌の治療実態が明らかになった。PS 不良、NSCLC の組織型が1次化学療法中の IIPs 急性増悪の危険因子であり、PS 不良が予後因子であることが判明した。

#### 謝辞

本研究にご参加いただきました、各御施設の皆様に深謝いたします。

NHO 姫路医療センター、NHO 東京病院、大阪赤十字病院、日本医科大学付属病院、神奈川県立循環器呼吸器病センター、奈良県立医科大学付属病院、石川県立中央病院、東京都済生会中央病院、神戸市立医療センター中央市民病院、聖隷三方原病院、公立陶生病院、大垣市民病院、長岡赤十字病院、天理よろづ相談所病院、札幌医科大学付属病院、杏林大学付属病院、東邦大学医療センター大森、船橋市立医療センター、三井記念病院、NTT 東日本関東病院、済生会熊本病院、岡山赤十字病院、国際医療研究センター、大阪府済生会中津病院、聖隷浜松病院、昭和大学付属病院、奈良県立医科大学付属病院、岩手県立中央病院、名古屋第一赤十字病院、岡山大学病院、長野市民病院、順天堂大学医学部付属順天堂医院、NHO 金沢医療センター、埼玉県立がんセンター、自治医科大学付属病院、豊見城病院、佐野厚生総合病院、大阪大学医学部付属病院、産業医科大学病院、北里大学医学部付属病院、宮崎大学医学部付属病院、東海大学医学部付属八王子病院、NHO 災害医療センター、前橋赤十字病院、沖縄県立中部病院、徳島大学医学部付属病院、熊本地域医療センター、高松赤十字病院、NHO 旭川医療センター、千葉県がんセンター、信州大学医学部付属病院、順天堂大学医学部付属浦安病院、大分大学医学部付属病院、金沢大学付属病院、NHO 高崎総合医療センター、JCHO 北海道病院、NHO 千葉東病院、浜松医科大学医学部付属病院、NHO 渋川医療センター、富山大学医学部付属病院、横浜市立大学付属市民総合医療センター、済生会新潟第二病院、KKR 平塚共済病院、昭和大学付属横浜市北部病院、新潟大学医歯学総合病院、順天堂大学医学部付属練馬病院、高知大学医学部付属病院、KKR 札幌医療センター、帝京大学医学部付属病院、新潟県立がんセンター新潟病院、龍ヶ崎済生会病院、日本赤十字社医療センター、大津赤十字病院、久留米大学医学部付属病院、京都大学医学部付属病院、明石医療センター、群馬県立がんセンター、NHO 長崎医療センター、小牧市民病院、NHO 茨城東病院、国立がん研究センター中央病院、順天堂大学付属静岡病院、聖マリアンナ医科大学付属病院、聖マリアンナ医科大学付属横浜市西部病院、八尾徳洲会総合病院、磐田市立総合病院、宮城厚生協会坂総合病院、

NHO 九州医療センター、東京慈恵会医科大学付属病院、日本大学医学部付属板橋病院、聖路加国際病院、群馬大学医学部付属病院、NHO 福岡病院、大阪市立大学医学部付属病院、トヨタ記念病院、長崎みなとメディカルセンター市民病院、筑波大学医学部付属病院、神戸市立医療センター西市民病院、亀田総合病院、鳥取県立中央病院、東北大学病院、NHO 奈良医療センター、洛和会音羽病院、愛媛大学医学部付属病院、JCHO 東京山手メディカルセンター、千住病院、新田原聖母病院、NHO 相模原病院、大牟田天領病院、越谷市立病院、済生会奈良病院

#### E. 文献

- 1 びまん性肺疾患診療治療ガイドライン作成委員会編 日. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 第2版. 南江堂, 2011.
- 2 Minegishi Y, Sudoh J, Kuribayashi H, et al. The safety and efficacy of weekly paclitaxel in combination with carboplatin for advanced non-small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *Lung Cancer* 2011; 71: 70-4.
- 3 Minegishi Y, Kuribayashi H, Kitamura K, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol* 2011; 6: 801-7.
- 4 Shimizu R, Fujimoto D, Kato R, et al. The safety and efficacy of paclitaxel and carboplatin with or without bevacizumab for treating patients with advanced nonsquamous non-small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Cancer Chemother Pharmacol* 2014; 74: 1159-66.
- 5 Sekine A, Satoh H, Baba T, et al. Safety and efficacy of S-1 in combination with carboplatin in non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease: a pilot study. *Cancer Chemother Pharmacol* 2016; 77: 1245-52.
- 6 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.
- 7 弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行肺癌の標準的化学療法に関する検討. 2012; 労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書: 151-6.
- 8 Noda K, Nishiwaki Y, Kawahara M, et al. Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive

- small-cell lung cancer. *N Engl J Med* 2002; 346: 85-91.
- 9 Ohe Y, Ohashi Y, Kubota K, et al. Randomized phase III study of cisplatin plus irinotecan versus carboplatin plus paclitaxel, cisplatin plus gemcitabine, and cisplatin plus vinorelbine for advanced non-small-cell lung cancer: Four-Arm Cooperative Study in Japan. *Ann Oncol* 2007; 18: 317-23.
  - 10 Azuma Y, Tamiya M, Shiroyama T, et al. Nanoparticle Albumin-bound Paclitaxel+Carboplatin Therapy for Small Cell Lung Cancer Combined with Squamous Cell Carcinoma and Interstitial Lung Disease. *Intern Med* 2015; 54: 2911-3.
  - 11 峯岸裕司、弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2012.; 平成 23 年度～平成 25 年度.: 164-9.
  - 12 峯岸裕司、弦間昭彦. 特発性間質性肺炎合併進行/術後再発肺癌の二次治療以降の化学療法に関する実態調査- 生存期間に関する追加調査-. 厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患克服研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 総合研究報告書 2012.; 平成 23 年度～平成 25 年度.: 170-4.
  - 13 Yoshino I, Yoshida S, Miyaoka E, et al. Surgical outcome of stage IIIA- cN2/pN2 non-small-cell lung cancer patients in Japanese lung cancer registry study in 2004. *J Thorac Oncol* 2012; 7: 850-5.
  - 14 Usui K, Tanai C, Tanaka Y, Noda H, Ishihara T. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology* 2011; 16: 326-31.
  - 15 Sato T, Teramukai S, Kondo H, et al. Impact and predictors of acute exacerbation of interstitial lung diseases after pulmonary resection for lung cancer. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2014; 147: 1604-11 e3.
  - 16 Fujimoto D, Tomii K, Otoshi T, et al. Preexisting interstitial lung disease is inversely correlated to tumor epidermal growth factor receptor mutation in patients with lung adenocarcinoma. *Lung Cancer* 2013; 80: 159-64.
  - 17 Miller VA, Kris MG, Shah N, et al. Bronchioloalveolar pathologic subtype and smoking history predict sensitivity to gefitinib in advanced non-small-cell lung cancer. *J Clin Oncol* 2004; 22: 1103-9.
  - 18 Paez JG, Janne PA, Lee JC, et al. EGFR mutations in lung cancer: correlation with clinical response to gefitinib therapy. *Science* 2004; 304: 1497-500.
  - 19 Girard N, Marchand-Adam S, Naccache JM, et al. Lung cancer in combined pulmonary fibrosis and emphysema: a series of 47 Western patients. *J Thorac Oncol* 2014; 9: 1162-70.
  - 20 Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J* 2011; 37: 356-63.
  - 21 Yoshida T, Yoh K, Goto K, Niho S, Umemura S, Ohmatsu H, Ohe Y. Safety and efficacy of platinum agents plus etoposide for patients with small cell lung cancer with interstitial lung disease. *Anticancer Res* 2013; 33: 1175-9.
  - 22 Best AC, Meng J, Lynch AM, Bozic CM, Miller D, Grunwald GK, Lynch DA. Idiopathic pulmonary fibrosis: physiologic tests, quantitative CT indexes, and CT visual scores as predictors of mortality. *Radiology* 2008; 246: 935-40.
  - 23 Mimae T, Suzuki K, Tsuboi M, et al. Surgical Outcomes of Lung Cancer in Patients with Combined Pulmonary Fibrosis and Emphysema. *Ann Surg Oncol* 2015; 22 Suppl 3: 1371-9.
  - 24 Sato T, Watanabe A, Kondo H, et al. Long-term results and predictors of survival after surgical resection of patients with lung cancer and interstitial lung diseases. *J Thorac Cardiovasc Surg* 2015; 149: 64-9, 70 e1-2.
  - 25 Sugino K, Nakamura Y, Ito T, Isshiki T, Sakamoto S, Homma S. Comparison of clinical characteristics and outcomes between combined pulmonary fibrosis and emphysema associated with usual interstitial pneumonia pattern and non-usual interstitial pneumonia. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2015; 32: 129-37.
  - 26 Lee T, Park JY, Lee HY, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: clinical characteristics and impact on survival. *Respir Med* 2014; 108: 1549-55.
  - 27 Natsuizaka 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: 773-9.
- 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

Table 1 Patients' characteristics

N	Total	Chemotherap
	1,008	711
Age	71.8 ± 7.49	70.4 ± 6.90
Gender male/female	910/98	648/63
Smoking history		
yes/no/unknown	963/35/10	687/20/4
Smoking index (pack yrs)	56.0 ± 31.1	55.5 ± 30.3
Emphysema		
yes/no/unknown	484/523/1	327/383/1
Performance status		
0	258	227
1	486	379
2	155	85
3	73	16
4	36	4

Table 2 Clinical profiles for interstitial pneumonia

N	Total	Chemotherapy
	1,008	711
Clinical diagnosis of IIPs		
IPF/non-IPF/unknown	594/403/11	406/297/8
HRCT pattern		
UIP pattern	404	275
Possible UIP pattern	333	245
Inconsistent with UIP pattern	271	191
History of acute exacerbation		
yes/no/unknown	22/973/13	11/692/8
%FVC (%)	86.9 ± 19.5	88.5 ± 19.1
%DLco (%)	62.5 ± 23.2	64.0 ± 22.5
KL-6 (U/mL)	947 ± 994	923 ± 983
SP-D (ng/mL)	145 ± 123	138 ± 102
Treatment		
None	946	680
PSL	34	16
PSL+IS	13	5
PFD	11	7
NAC	2	1
PFD+NAC	1	1
PFD+PSL	1	1

Note: %DLco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; IS: immunosuppressants; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NAC: inhaled N-acetylcysteine; PFD: pirfenidone; PSL; prednisolone; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 3 First line chemotherapies

Regimens	n	ORR	AE rate (n)	Mortality rate (n)
<b>&lt;NSCLC&gt;</b>				
Tri-weekly CBDCA+PTX	113	37.2	11.4 (13)	0
CBDCA+PEM	61	45.9	16.4 (10)	30.0 (3)
CBDCA+S-1	42	50.0	4.8 (2)	0
CBDCA+PTX+BEV	32	18.8	12.5 (4)	25.0 (1)
CDDP+PEM	26	42.3	11.5 (3)	33.3 (1)
DTX	26	65.4	34.6 (9)	55.6 (5)
CBDCA+nab-PTX	26	28.6	3.8 (1)	0
CBDCA+PEM+BEV	23	56.5	13.0 (3)	33.3 (1)
Weekly CBDCA+PTX	22	31.8	4.5 (1)	0
PEM	18	72.2	22.2 (4)	0
CDDP+DTX	15	20.0	13.3 (2)	50.0 (1)
S-1	13	61.5	15.4 (2)	100 (2)
VNR	12	66.7	25.0 (3)	33.3 (1)
CDDP+VNR	11	36.4	0	0
CBDCA+VP16	11	54.5	9.0(1)	0
Others	43	--	11.6(5)	40.0(2)
<b>Total</b>	<b>494</b>	<b>41.3</b>	<b>12.8 (63)</b>	<b>22.2 (14)</b>
<b>&lt;SCLC&gt;</b>				
CBDCA+VP16	161	35.4	3.1 (5)	90.0 (4)
CDDP+VP16	34	29.4	5.9 (2)	50.0 (1)
CDDP+CPT-11	10	20.0	0	0
CBDCA+CPT-11	6	33.3	16.7 (1)	0
Others	6	--	16.7(1)	0
<b>Total</b>	<b>217</b>	<b>34.1</b>	<b>4.1 (9)</b>	<b>55.6 (5)</b>

Note: AE: acute exacerbation; BEV: bevacizumab; CBDCA: carboplatin; CDDP: cisplatin; CPT-11: irinotecan; DTX: docetaxel; nab-PTX: nanoparticle albumin-bound paclitaxel; NSCLC: non small cell lung cancer; ORR: objective response rate; PEM: pemetrexed; PTX: paclitaxel; SCLC: small cell lung cancer; VNR; vinorelbine; VP-16: etoposide;

Table 4 Second line chemotherapies

Regimens	n	ORR	AE rate (n)	Mortality rate (n)
<b>&lt;NSCLC&gt;</b>				
DTX	94	5.3	21.3 (20)	40.0 (8)
S-1	22	0	9.1 (2)	100 (2)
PEM	18	0	33.3 (6)	66.7 (4)
VNR	18	5.6	22.2 (4)	50.0 (2)
Tri-weekly CBDCA+PTX	15	26.7	6.7 (1)	0
Others	76	--	13.1 (10)	30.0 (3)
<b>Total</b>	<b>243</b>	<b>8.2</b>	<b>17.8 (43)</b>	<b>44.1 (19)</b>
<b>&lt;SCLC&gt;</b>				
AMR	39	20.5	23.1 (9)	22.2 (2)
Monthly CBDCA+PTX	23	13.0	8.7 (2)	0
NGT	22	4.5	13.6 (3)	0
CBDCA+VP16	13	38.5	0	0
CPT-11	9	33.3	22.2 (2)	50.0 (1)
PTX	8	0	12.5 (1)	100 (1)
Others	11	--	27.2 (3)	0
<b>Total</b>	<b>125</b>	<b>19.2</b>	<b>16.3 (20)</b>	<b>20.0 (4)</b>

Note: AE: acute exacerbation; AMR: amurubicine; CBDCA: carboplatin; CPT-11: irinotecan; DTX: docetaxel; NGT: nogitecan; NSCLC: non small cell lung cancer; ORR: objective response rate; PTX: paclitaxel; PEM: pemetrexed; SCLC: small cell lung cancer; VNR: vinorelbine; VP-16: etoposide.

Table 5 Univariate and multivariate analysis with logistic regression model for predicting the risk of acute exacerbation

		Uni-variate (n=711)				Multi-variate			
		n	OR	95%CI	p-value	n	OR	95%CI	p-value
Gender	female	63	ref.			39	ref.		
	Male	647	2.387	0.729-7.815	NS	360	2.224	0.503-9.825	NS
Age	<=69	300	ref.			172	ref.		
	>=70	400	1.877	1.109-3.212	0.0192	227	1.483	0.748-2.941	NS
PS	0	227	ref.			134	ref.		
	1	378	0.832	0.469-1.476	NS	212	0.952	0.438-2.065	NS
	>=2	105	2.059	1.06-3.977	0.0329	53	2.887	1.119-7.451	0.0284
Smoking	<50	326	ref.			--			
	>=50	353	1.008	0.613-1.66	NS	--			
IP diagnosis	not IPF	296	ref.			--			
	IPF	406	0.796	0.488-1.298	NS	--			
HRCT pattern	inconsistent with UIP190		ref.			--			
	UIP	275	1.009	0.545-1.869	NS	--			
	Possible UIP	245	0.888	0.48-1.641	NS	--			
AE history	absence	11	ref.			--			
	Presence	691	<0.001	<0.001->999.9	NS	--			
Emphysema	absence	383	ref.			--			
	Presence	326	0.772	0.47-1.268	NS	--			
KL-6	<499	184	ref.			138	ref.		
	500-999	222	1.43	0.73-2.801	NS	149	1.097	0.495-2.431	NS
	1000-1999	125	1.536	0.722-3.268	NS	88	1.29	0.534-3.117	NS
	>=2000	35	1.878	0.635-5.552	NS	24	1.278	0.321-5.078	NS
SP-D	<109	195	ref.			--			
	110-149	73	1.985	0.874-4.508	NS	--			
	150-249	80	1.974	0.888-4.389	NS	--			
	>=250	52	2.342	0.969-5.656	NS	--			
PaO2	<80	157	ref.			--			
	>=80	132	1.142	0.563-2.316	NS	--			
%FVC	>=80	296	ref.			--			
	50-79	138	1.006	0.525-1.926	NS	--			
	<50	8	<0.001	<0.001->999.99	NS	--			
%Dlco	>=80	55	ref.			--			
	<80	184	1.646	0.600-4.512	NS	--			
Desaturation on exertion	No	420	ref.		332	ref.			
	Yes	80	1.724	0.859-3.46	NS	67	1.326	0.584-3.011	NS
Treatment for IP	No	679	ref.			--			
	Yes	31	2.229	0.883-5.63	NS	--			
Hx of lung ca	SCLC	216	ref.		109	ref.			
	NSCLC	494	3.362	1.64-6.892	0.0009	290	3.412	1.286-9.057	0.0137

Abbreviations: AE: acute exacerbation; CI- confidence interval; %Dlco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; Hx: histology; IP: interstitial pneumonia; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NS: not significant; NSCLC: non small cell lung cancer; OR: odds ratio; PaO2 partial arterial pressure of oxygen; PS: performance status; ref: reference; SCLC: small cell lung cancer; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 6 Univariate and multivariate analysis with Cox regression hazard model for predicting survival

		Uni-variate (n=711)				Multi-variate			
		n	HR	95%CI	p-value	n	HR	95%CI	p-value
Gender	female	63	ref.			39	ref.		
	Male	646	1.364	1.011-1.841	0.042	359	1.322	0.899-1.964	NS
Age	<=69	300	ref.			172	ref.		
	>=70	409	1.056	0.89-1.252	NS	226	0.932	0.735-1.182	NS
PS	0	227	ref.			134	ref.		
	1	378	1.54	1.269-1.869	<.0001	212	2.203	1.669-2.906	<.0001
	>=2	104	3.321	2.541-4.34	<.0001	52	3.98	2.612-6.063	<.0001
Smoking	<50	326	ref.			--			
	>=50	352	1.009	0.849-1.2	NS	--			
IP diagnosis	not IPF	295	ref.			--			
	IPF	406	1.153	0.97-1.369	NS	--			
HRCT pattern	inconsistent with UIP 190		ref.			--			
	UIP	275	0.886	0.714-1.101	NS	--			
	Possible UIP	244	1.095	0.888-1.349	NS	--			
AE history	absence	11	ref.			--			
	Presence	690	1.45	0.775-2.714	NS	--			
Emphysema	absence	382	ref.			--			
	Presence	326	1.108	0.935-1.313	NS	--			
KL-6	<500	184	ref.			138	ref.		
	500-1000	221	1.305	1.04-1.638	0.0216	148	1.161	0.871-1.546	NS
	1000-2000	125	1.447	1.11-1.885	0.0063	88	1.338	0.964-1.858	NS
	>=2000	35	1.296	0.85-1.975	NS	24	1.377	0.804-2.361	NS
SP-D	<110	195	ref.			--			
	110-150	72	0.865	0.639-1.172	NS	--			
	150-250	80	1.138	0.841-1.541	NS	--			
	>=250	52	0.871	0.609-1.246	NS	--			
PaO2	<80	156	ref.			--			
	>=80	132	0.967	0.732-1.278	NS	--			
%FVC	>=80	296	ref.			--			
	50-79	138	1.225	0.965-1.555	NS	--			
	<50	8	1.642	0.675-3.996	NS	--			
%Dlco	>=80	55	ref.			--			
	<80	184	1.178	0.83-1.67	NS	--			
Desaturaion on exertion	No	419	ref.			331	ref.		
	Yes	80	1.569	1.176-2.093	0.0022	67	1.092	0.766-1.558	NS
Treatment for IP	No	679	ref.			--			
	Yes	31	1.11	0.724-1.701	NS	--			
Hx of lung ca	SCLC	216	ref.			109	ref.		
	NSCLC	493	1.011	0.84-1.219	NS	289	0.859	0.655-1.127	NS

Abbreviations: AE: acute exacerbation; CI- confidence interval; %Dlco: predicted diffusing capacity of the lung for monoxide; %FVC: predicted forced vital capacity; HRCT: high-resolution computed tomography; Hx: histology; IP: interstitial pneumonia; KL-6: Krebs von den Lungen-6; NS: not significant; NSCLC: non small cell lung cancer; OR: odds ratio; PaO2 partial arterial pressure of oxygen; PS: performance status; ref: reference; SCLC: small cell lung cancer; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia;

Table 7 Incidence of acute exacerbation during treatments with each chemotherapy regimens

		Overall	AE	incidence	mortality
First line chemotherapy	Overall	711	72	10.1%	26.4%
	NSCLC	494	63	12.8%	22.2%
	SCLC	217	9	4.1%	55.6%
Second line chemotherapy	Overall	368	63	17.3%	36.5%
	NSCLC	243	43	17.8%	44.1%
	SCLC	125	20	16.3%	20.0%
Third line or more chemotherapy	Overall	158	25	15.8%	--
	NSCLC	108	19	17.6%	--
	SCLC	50	6	12.0%	--

Figure 1

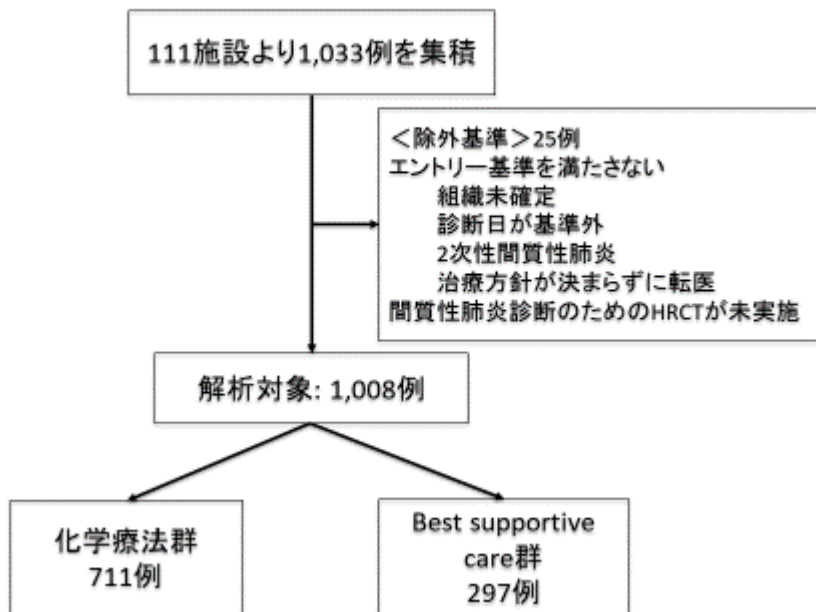




Figure 2

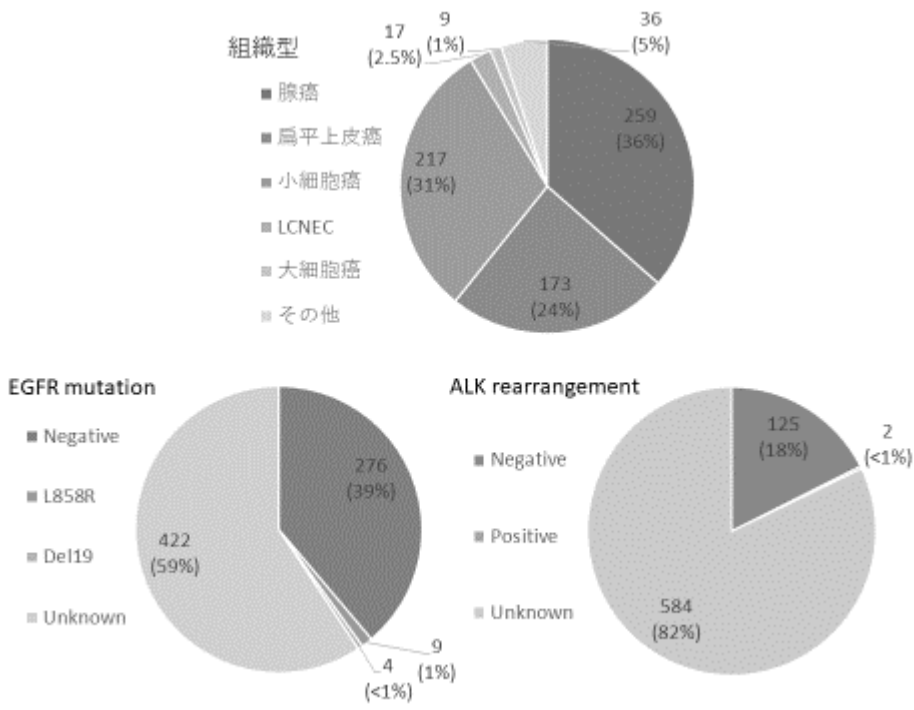


Figure 3

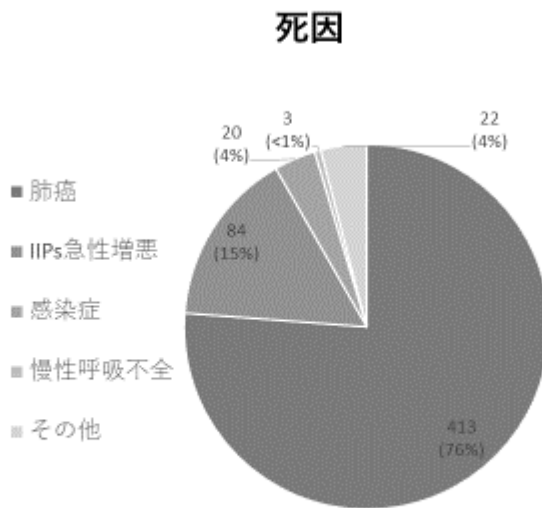
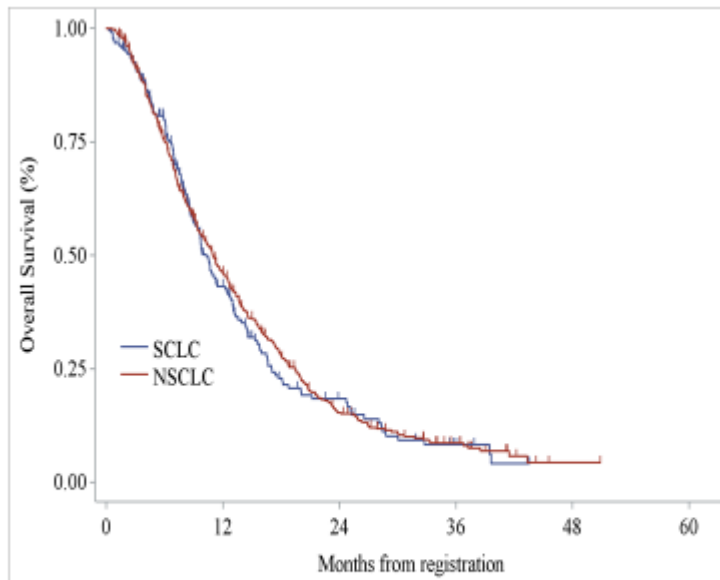


Figure 4



組織型	全体	死亡	打ち切り	50%点 (95%信頼区間)	1年生存率 (95%信頼区間)	2年生存率 (95%信頼区間)	3年生存率 (95%信頼区間)	4年生存率 (95%信頼区間)
小細胞肺癌	216	156	60	10.3 (9.0 - 12.2)	0.43 (0.35 - 0.50)	0.17 (0.12 - 0.24)	0.08 (0.04 - 0.14)	
非小細胞肺癌	494	388	168	11.0 (9.7 - 12.3)	0.46 (0.41 - 0.51)	0.15 (0.12 - 0.19)	0.09 (0.06 - 0.12)	0.04 (0.02 - 0.09)

ANCA 陽性間質性肺炎部会報告

研究分担者 針谷正祥（東京女子医科大学特任教授）、坂東政司（自治医科大学教授）

研究要旨

日本の多施設共同疫学研究 JMAAV study において、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の 45.8%に間質性肺炎（IP）を認め、12.5%は肺に局限した MPA（肺局限型 MPA）であった。また RemIT-JAV study において、MPA の 47.4%に肺病変を認め、Unclassifiable 血管炎にともなう肺病変で予後が有意に悪いことが報告されている。一方、安藤らは特発性肺線維症と当初診断した患者の 14.8%で MPO-ANCA が陽性であり、そのうち 77.8%は他臓器に血管炎病変を認めなかったと報告している。以上より MPO-ANCA 陽性 IP は全身性血管炎に進展する症例と進展しない症例が存在する。本部会では MPO-ANCA 陽性 IP 症例を、MPA を発症する群（肺病変先行型 MPA）としない群（肺局限型 MPA（仮称））の 2 群に分け、臨床的特徴・経過、バイオマーカー、原因遺伝子の解析、治療戦略を後ろ向きおよび前向きに比較検討する予定である。本研究は、厚労省難治性血管炎に関する調査研究班・国際分科会との協同研究として行う予定である。

A. 研究目的

抗好中球細胞質抗体（ANCA）関連血管炎（AAV）は、ANCA が病態に関与すると考えられている小型血管の壊死性血管炎で、腎・肺・神経など多様な臓器に障害が生じる。難治性血管炎に関する調査研究班が実施した Remission Induction Therapy in Japanese Patients with ANCA-associated Vasculitis (RemIT-JAV) では、顕微鏡的多発血管炎（MPA）の 47.4%、多発血管炎性肉芽腫症（GPA）の 9%、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（EGPA）の 14.3%、分類不能 AAV の 61.3%に間質性肺病変が認められ、日本人の AAV 患者において間質性肺病変が重要な合併症であることが示された(1)。また、特発性間質性肺炎と診断される患者の一部は myeloperoxidase (MPO)-ANCA 陽性であり、その中の一部の患者は経過中に全身性血管炎に進展することが報告されている(2)。

Chapel Hill 分類(3)では単一臓器血管炎の概念が記載され、皮膚小血管や中枢神経系の血管炎がその例として挙げられている。Watts 分類(4)では MPA のサブカテゴリとして腎局限型血管炎が示されている。一方、全身性血管炎、特に AAV における間質性肺病変の位置づけ、および ANCA 陽性間質性肺病変と AAV の関連性については、国際的なコンセンサスは十分に得られておらず、ANCA 陽性間質性肺病変の臨床的特徴・バイオマーカー・治療反応性・予後などについての知見は不足している。本部会では、これらの点を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法

AAV における間質性肺病変、ANCA 陽性間質性肺病変に関する文献を収集・解析し、国際共同研究の道筋を提案する。

C. 結果

1. AAV における間質性肺病変

RemIT-JAV と同様に、難治性血管炎に関する調査研究班が実施した Severity-based treatment for Japanese Patients with MPO-ANCA-associated vasculitis (JMAAV)では、全登録 AAV 症例の 45.8%が肺病変を合併し、そのうちの 6 例が肺局限型（肺胞出血を除く）であった(5)。欧州では国・地域によって、AAV における間質性肺病変の報告頻度には差があるが、ギリシャからの報告では MPA 患者の 39.3%に間質性肺病変が認められた(6)。これらの国内外の報告をまとめると AAV の 36-47.4%に間質性肺病変が認められ、稀な合併症ではないことが判る。

わが国の急速進行性腎炎のコホート研究では、間質性肺病変を合併した AAV301 例の 1 年生存率は 69.9%、5 年生存率は 50.2%であり、5 年生存率は肺胞出血群について低かった(7)。上述のギリシャからの報告でも間質性肺病変合併群の生存率は非合併群よりも低かった。

これらの結果から、全ての AAV 患者において間質性肺病変の有無を検索することが重要であると考えられる。

2. MPO-ANCA 陽性間質性肺炎

MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する 7 報告で、合計 138 例の臨床的特徴が示されている。60 - 70 代の MPO-ANCA 陽性患者が主体で、CT 画像では Usual Interstitial Pneumonia パターンを示すことが多い。Ando らは 61 例の特発性間質性肺炎（IPF）例を検討し、9 例（14.8%）が MPO-ANCA 陽性で、そのうちの 3 例は IPF 診断時に陽性、6 例は IPF の経過中に陽性となったことを報告した。東邦大学の自験例では、ANCA 陽性間質性肺炎の 59.4%が経過中に全身性血管炎に移行したが、その一方で間質性肺炎以外に全身性病変を認めないまま長期間経過する ANCA 陽性例も存在した。

D. 考察

これまで述べたように、特発性間質性肺炎の 8-15%

が MPO-ANCA 陽性で、その中の 75-80%は全身性血管炎を発症することなく経過する (Group A) 一方で、20-25%は経過中に全身性血管炎を発症する (Group B)。MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎の一部には病理学的に血管炎が証明される例があり、Group A を肺限局型血管炎、Group B を肺野先行型全身性血管炎と考えることが出来る。一方、全ての MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎で血管炎を証明するのは困難であり、血管炎が証明された場合にのみ、肺限局型血管炎という用語を使用すべきとの考えもある。

ANCA 陽性間質性肺炎部会は、MPO-ANCA 陽性特発性間質性肺炎を上述の 2 群に分類し、両群間の臨床的特徴、バイオマーカー、遺伝学的特徴、治療反応性などを解析することを 2017 年に San Diego で開催された Vasculitis Investigators Meeting で発表した。Mayo Clinic の Ulrich Specks から類似の提案があり、今後国際共同研究を進める方向で意見が一致した。

#### E. 文献

1. Eur Respir J 2010;36:116-121
2. Mod Rheumatol 2012;22:394-404
3. Arthritis Research & Therapy 2014;16:R101
4. R Nephrol Dial Transplant 2015;30:i83-93
5. Mod Rheumatol 2012;22:394-404
6. Respiratory Medicine 2013;107:608-615
7. Clin Exp Nephrol 2013;17:667-671

#### 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

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 PaO<sub>2</sub> 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、PaO<sub>2</sub>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

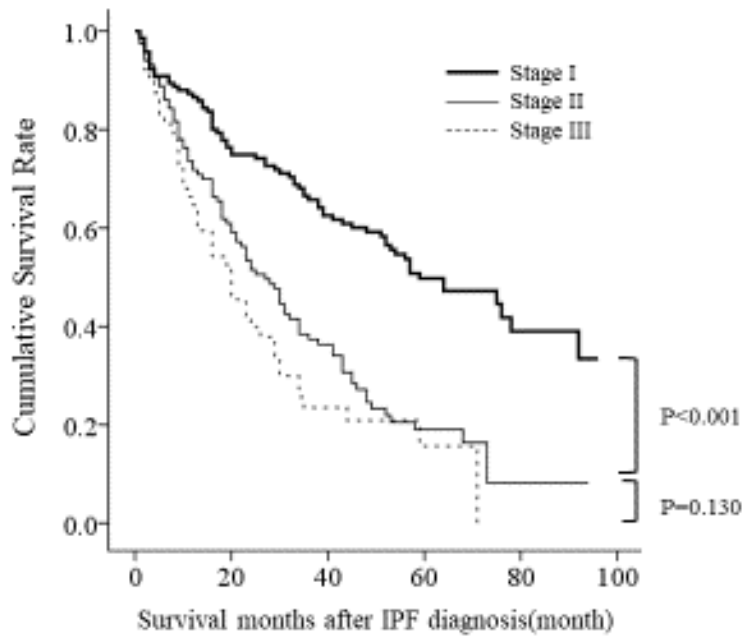


Figure 2

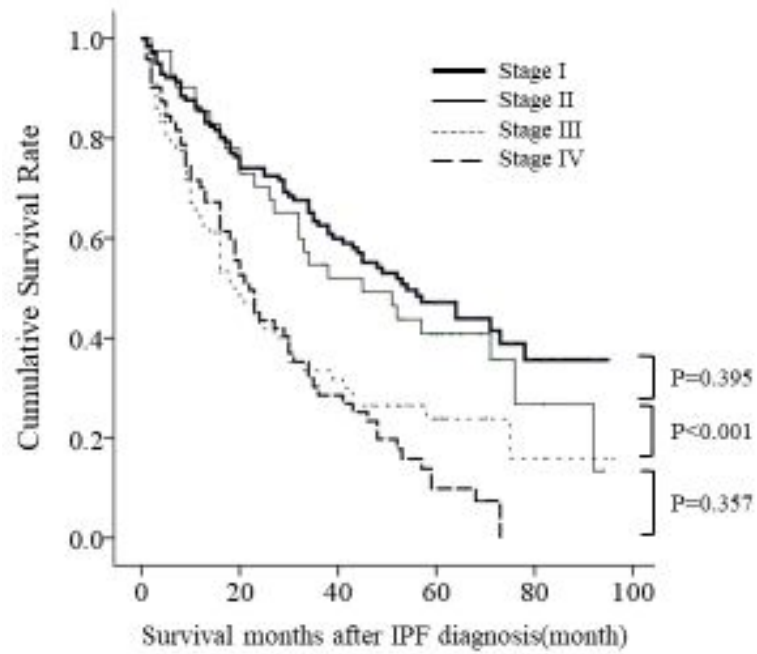


Table 1

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

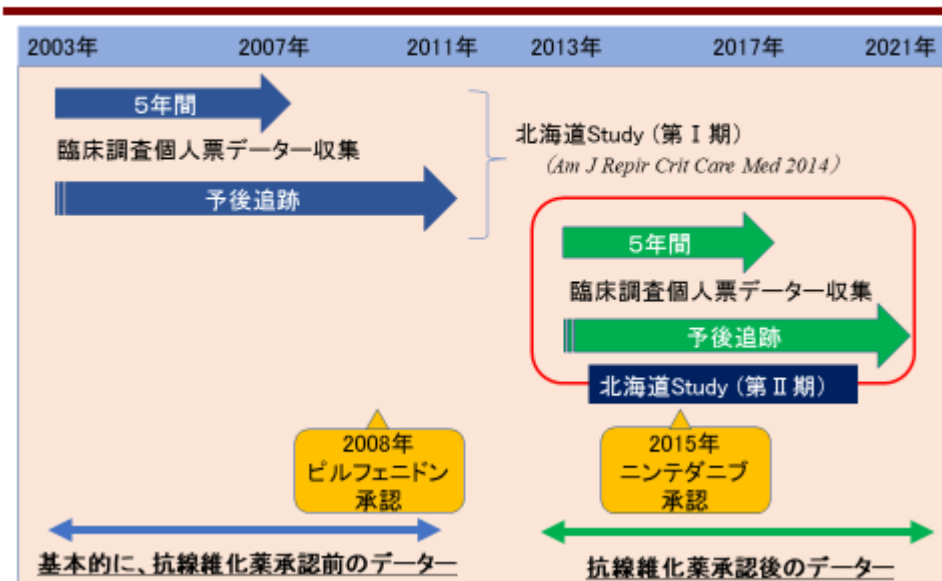
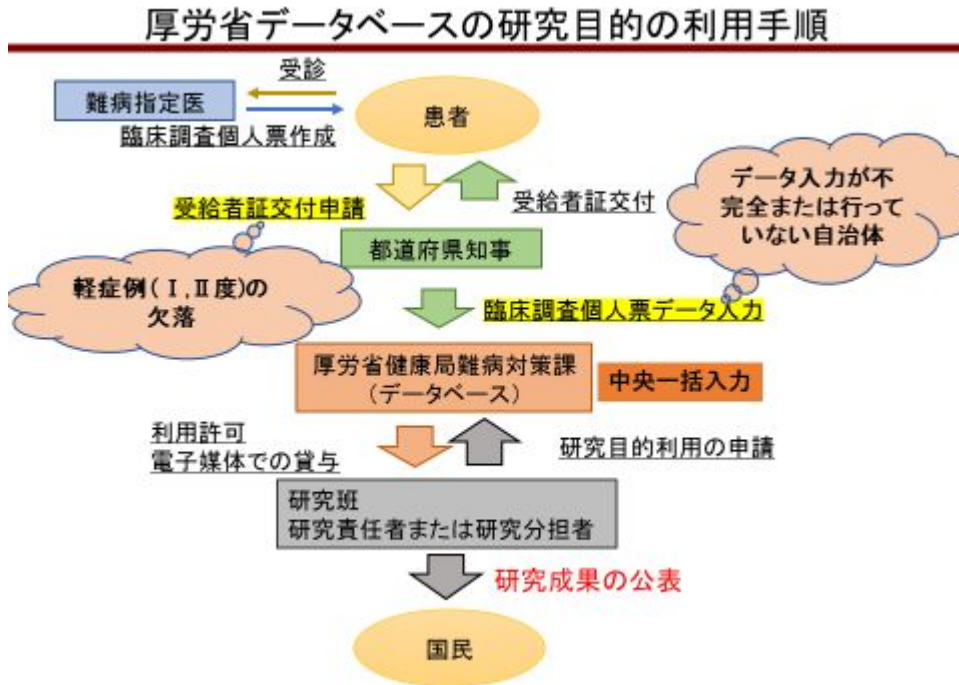




Figure 4



レジストリ部会報告

研究分担者 須田隆文（浜松医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎（IIPs）は原因不明の間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症（IPF）、特発性 NSIP など主要な 9 つの疾患に分類され、疾患によって治療法、予後などが大きく異なる。現在、IIPs 診断の gold standard は「呼吸器内科医」、「胸部専門の放射線科医」、「肺病理専門の病理医」の 3 者が合議し診断を決定する MDD 診断（multidisciplinary discussion 診断）であるが、本邦においては各領域の専門医の不足などから、実地臨床で MDD 診断を行うことはきわめて困難な状況である。そこで、症例の臨床、画像、組織データを統合したクラウド型の統合データベースを構築し、これを利用したインタラクティブ MDD 診断システムを開発し、クラウド上で各領域の専門家がサイトフリーで IIPs 患者の臨床情報を共有し、合議して MDD 診断を下せるようなクラウド型 MDD 診断システムを開発する。【方法および結果】AMED 研究班（代表：本間栄，課題：びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班）で収集した IIPs 患者の臨床、画像、病理データ（524 例）を電子化し、クラウド上のそれぞれの個別サーバにアップロードした上で、これらをバーチャルにリンクさせたクラウド型臨床・画像・病理・統合データベースを構築した。さらに、それぞれサイトにおいて呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医が全ての患者データを予め閲覧し、ウェブ・カンファランスを利用してこの合議を行い、最終的な MDD 診断を決定するインタラクティブ診断システムを開発した。この診断システムを用いて、4 つの MDD チームを作り、実際の MDD 診断を進めているところである（現在、150 例の MDD 診断が終了）。【結論】本課題で開発した IIPs 症例のクラウド型統合データベースを用いたインタラクティブ診断システムは、サイトフリーで各領域の専門医をつなぎ効率よく MDD 診断を行えることから、将来、本邦の実臨床での MDD 診断の普及に貢献できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（IIPs）は原因不明の間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症（IPF）、特発性非特異性肺炎（特発性 NSIP）など主要な 9 つの疾患に分類される。これらの疾患はそれぞれ臨床経過、治療法、予後などが大きく異なり、IIPs の診療に当たってはこの IIPs 中でどの疾患であるのかを正しく診断することがきわめて重要である。しかし、IIPs の診断は、実臨床では呼吸器専門医のみでは困難な場合も多く、その診断精度が低いことが知られている。また、放射線科医や病理医における診断の一致率も低いことが示されている。したがって国際的および我が国のガイドラインでは、IIPs の診断に当たっては、「呼吸器内科医」、「胸部専門の放射線科医」、「肺病理専門の病理医」の 3 者が合議し診断を決定する MDD 診断（multidisciplinary discussion 診断）が Gold standard とされている。しかし、現実には本邦では胸部専門の放射線科医、肺病理専門の病理医が極めて少なく、3 つの領域の専門医が揃って討議し、MDD 診断ができる施設はほとんどない。そこで本研究では、各領域の専門医がクラウド上で IIPs 患者の臨床情報を共有し、合議して MDD 診断を下せるようなクラウド型 MDD 診断システムを開発し、将来予定されている IIPs の前向き疫学研究的診断ツールとしての実用化も目指す。

B・C. 研究方法と結果

1. クラウド型統合データベースの構築：

AMED 研究班（代表：本間栄，課題：びまん性肺疾患

に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班）で収集した IIPs 患者の臨床、画像、病理データ（524 例）を電子化し、クラウド上のそれぞれの個別サーバにアップロードした上で、これらをバーチャルにリンクさせたクラウド型臨床・画像・病理・統合データベースを構築した。この際、臨床データは電子ファイル（テキスト）化し、画像データは高分解能 CT（HRCT）画像を DICOM ファイル化し、組織データはバーチャルスライド化してアップロードした。この段階で、インターネット環境さえあれば、臨床、画像、病理データを、呼吸器専門医、放射線科医、病理医がそれぞれの施設で閲覧できる環境が整った。

2. インタラクティブ MDD 診断システムの開発：

IIPs 患者の臨床、病理、画像データをアップロードした上記のクラウド型統合データベースを用いて、それぞれ別サイトにおいて呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医が全ての患者データを予め閲覧し、その後、ウェブ・カンファランスを利用してこの 3 者が合議を行い、最終的な MDD 診断を決定するインタラクティブ診断システムを開発した。決定した MDD 診断は、ウェブ・インターフェイスから入力することができ、第三者にも閲覧可能なシステムとした。

3. MDD 診断の実施：

呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医から構成される 4 つの MDD チームを作り、実際に MDD 診断を実施した。最初の 15 例に関しては、すべて MDD チームで診断し、MDD チーム間の一致率や診断にお

ける合意事項等を確認した。現在，150例（30%）のMDD診断を終了した。MDD診断の比率を図1に示す。

#### 4. 予後調査：

クラウド型統合データベースに登録されている症例に関して，長期予後を検討するために，追加で予後調査を行った。現時点で，378例（74%）の回答を得ている。

#### 5. プロポーザル委員会の設置：

クラウド型統合データベースに登録されているデータを用いて，各個研究など行う二次利用について，申請や採択を行うプロポーザル委員会を設置することを決定した。

#### D. 考察

本年度において，クラウド型統合データベースの構築，インタラクティブMDD診断システムの開発を終えることができた。さらに，4チームのMDDチームによって，実際のMDD診断を進めているところである。当初，各MDDチームのMDD診断のばらつき，信頼度等を危惧したが，予備調査では全体の値は0.55，IPFでは0.69と比較的良好であった。また，中間報告であるが，MDD診断の内訳をみると，IPFは46%と一番多かったが，分類不能IPが30%を占めていた。これは，組織診断症例においても尚，分類不能IPが多い実態を示している。また，追加で行った長期の予後調査も順調に進んでいる。今後は，先ず本年度末までにMDD診断を終え，さらに各個研究に移行していく予定である。

#### E. 文献 なし

#### F. 健康危険情報：なし

#### G. 研究発表

##### 1. 論文発表

1. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, Yoshimura K, Matsushima S, Oyama Y, Hozumi H, Kono M, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Suda T. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 12:e0180283, 2017
2. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Kuroishi S, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Yamada T, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective multicenter study. *Respir Med* 133:1-5, 2017
3. Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, Mori K, Kono M,

Karayama M, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suzuki D, Ogawa N, Nakashima R, Mimori T, Iwashita T, Suda T. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 19:9, 2017

4. Enomoto YM, Nakamura YMP, Enomoto NMP, Fujisawa TMP, Inui NMP, Suda T. Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients. *Respir Investig* 55:138-144, 2017
5. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig* 55:130-137, 2017
6. Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, Nakashima R, Enomoto Y, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Murakami A, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* 44:1394-1401, 2017
7. Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Respiratory impedance is correlated with morphological changes in the lungs on three-dimensional CT in patients with COPD. *Sci Rep* 7:41709, 2017
8. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 22:1609-1614, 2017
9. Matsumoto T, Kushida H, Matsushita S, Oyama Y, Suda T, Watanabe J, Kase Y, Setou M. Distribution Analysis via Mass Spectrometry Imaging of Ephedrine in the Lungs of Rats Orally Administered the Japanese Kampo Medicine Maoto. *Sci Rep* 7:44098, 2017
10. Meguro S, Akamatsu T, Matsushima S, Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, Baba S, Tsuchida T, Shido Y, Suda T, Iwashita T. Phenotypic characterization of perivascular myoid cell neoplasms, using myosin 1B, a newly identified human pericyte marker. *Hum Pathol* 62:187-198, 2017
11. Nishimoto K, Fujisawa T, Yoshimura K, Enomoto Y, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Sumikawa H,

- Johkoh T, Colby TV, Suda T. The prognostic significance of pneumothorax in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017
12. Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Imokawa S, Oishi K, Watanabe S, Kasahara K, Baba T, Ogura T, Ishii H, Watanabe K, Nishioka Y, Suda T. Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). *Respir Med* 123:63-70, 2017
13. Suzuki Y, Oyama Y, Hozumi H, Imokawa S, Toyoshima M, Yokomura K, Nakamura H, Kuroishi S, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Koshimizu N, Yamada T, Mori K, Masuda M, Shirai T, Hayakawa H, Sumikawa H, Johkoh T, Suda T. Persistent impairment on spirometry in chronic eosinophilic pneumonia: A longitudinal observation study (Shizuoka-CEP study). *Ann Allergy Asthma Immunol* 119:422-428 e422, 2017
14. Tokuda H, Harigai M, Kameda H, Tomono K, Takayanagi N, Watanabe A, Tasaka S, Suda T, Tateda K, Kadota J. Consensus statements for medical practice: Biological agents and lung disease [Abridged English translation by the Japanese Respiratory Society]. *Respir Investig* 55:229-251, 2017
15. Tsuchiya K, Toyoshima M, Suda T. Pneumonitis with Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Sho-seiryu-to. *Intern Med* 56:2623-2626, 2017
16. Uehara M, Enomoto N, Oyama Y, Suzuki Y, Kono M, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Body size-adjusted dose analysis of pirfenidone in patients with interstitial pneumonia. *Respirology* 2017
2. 学会発表：なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

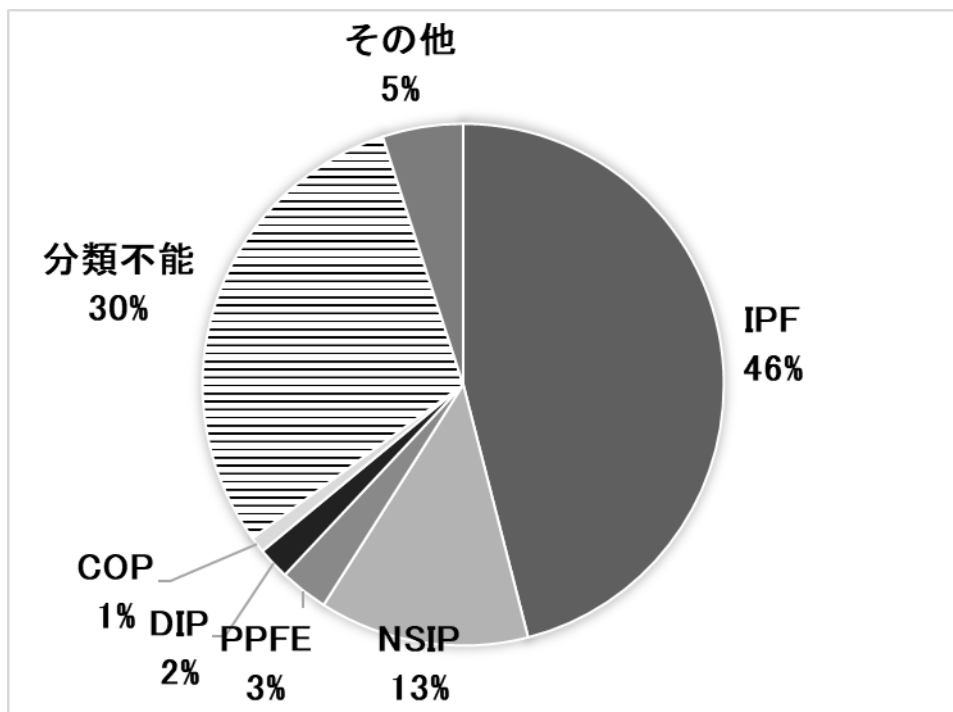


図1 . MDD 診断の内訳 ( 中間報告 , 150 例 )

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, COP: cryptogenic organizing pneumonia, PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis

画像部会報告

研究分担者 酒井文和（埼玉医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】2011年のIPF/UIP診断治療のガイドラインにおいても近い将来予測されるATS/ERS consensus statementの改訂においても画像診断（HRCT）の役割が重要視される。しかし、間質性肺炎に詳しくない画像診断医や胸部を専門としない画像診断医のIPFの画像診断に対する能力には問題も残り、画像診断医全体の間質性肺炎診断能力の底上げが必要である【方法】典型的、非典型的なIPF/UIP症例のHRCT画像を収集し、非典型例については、病理画像の収集も行う。これらの画像を提示し、設問に答えつつガイドラインによる診断の要点を学ぶことを目的とする。なお画像の適切性を検証する目的で、間質性肺炎の診断に熟達した画像診断医の検証を行う。最終的にはコンテンツの学習により経験の乏しい診断医でもIPF/UIP診断に関する一致率が向上することを検証する【結果】現在症例の収集とコンテンツの作成を進行中である。

A. 研究目的

2011年のATS/ERS/JRS/.ALATのIPF/UIPの診断ガイドラインでは、画像診断が重要視されている。また2018年にも予定されているATS/ERSのconsensus statementの改訂でも画像診断は変更が代粗悪されるもの、画像診断がIPF/UIPの診断で重要視されることには変わりはないものと思われる。本事業の目的は、画像診断医全般のIPF/UIP画像診断（特発性間質性肺炎診断全般に通じる）の底上げを図る目的での教材作成とその効果の検証になる。

B. 研究方法

1. IPF/UIPの典型的画像と考えられる症例およびその鑑別診断として重要な疾患のCT画像をデジタルデータとして収集する。非典型例に関しては、病理所見も収集する。
2. 上記画像の適格性を複数の間質性肺炎に精通した放射線科医で検討する。
3. 次年度に予定される（2011年度）IPF/UIPガイドライン診断に必要な項目が十分教育しうる項目と設問を設定する。
4. 適切なソフトウェアを利用してデジタル化した教材を作成する。
5. 経験の乏しい診断医が使用し、使用前後での診断能の向上を検証する。

C. 結果

現時点では、症例の蓄積中である。また適切な学習項目と設問を検討中である。

D. 考察

特発性肺線維症 idiopathic pulmonary fibrosis IPFは、病理学的にUIP usual interstitial pneumoniaを示す特発性間質性肺炎の一種で予後不良の進行性疾患である。特発性間質性肺炎の中で最も頻度が高いとされる[1,2]。特発性間質性肺炎であり、その病因はいまだ解明されていないが、高齢男性に多くまた喫煙や塵埃吸入がリス

クになるとされる。特発性間質性肺炎の中で最も重要な疾患であり、その診断は特発性間質性肺炎の基本になる。

画像所見は、病理所見の反映であるから、上記の病理所見の反映を読み取る必要がある。IPF/UIPの画像診断においては、HRCTがその中心になる線維化に相当する所見として、網状陰影、蜂巣肺、牽引性気管支拡張などがあげられる。網状陰影の病理的背景は多彩で必ずしも線維化病変のみではないが、慢性線維化性間質性肺炎を疑う場合には、線維化病変に相当するとされる。

蜂巣肺は進行したIPF/UIPによくみられる所見である。画像所見での蜂巣肺は、大きさ10mm程度の壁の厚み1mm程度の嚢胞の集簇と定義される。嚢胞は25mm程度まで大きくなるとされる。また嚢胞はその壁を共有している点が重要で、壁を共有しない嚢胞の集簇は牽引性気管支拡張の集簇が考えられる。また蜂巣肺は肺の末梢に存在し、IPF/UIPで最も典型的にみられる。我が国では、多くの画像診断医は、嚢胞の集簇が2層以上のものを指すと考えている。これは傍胸隔型肺気腫との鑑別を頭においているためである。欧米では、頭尾方向に集簇していれば、単層であっても蜂巣肺と考える診断医が多い。線維化が主体であることを反映して、網状陰影と蜂巣肺の面積はすりガラス陰影の面積以上を占める。

牽引性気管支拡張は、気管支周囲の肺実質の線維化により、気管支の内腔が蛇腹状に拡張するものである。その形成機序は、気管支の長軸方向への短縮と気管支軟骨を欠く部分が、周辺肺の容積減少により外方へ牽引されることによるととされる。牽引性気管支拡張の集簇と蜂巣肺は区別されるべきである。ATS/ERSのconsensus statementでは、2011年にIPF/UIPの診断治療のガイドラインが報告された。2013年の国際分類では、IPF/UIPに関しては2011年のガイドラインに準拠する旨記載されているが、今後近い将来IPF/UIPについてはガイドラインの改訂が予定されている。2011年のガイドラインでは、臨

床的に間質性肺炎の原因が特定できない特発性間質性肺炎で、病理または画像により UIP 型の線維化が証明されたものを IPF/UIP としている。病理、画像とも所見の組み合わせにより、画像では definite, possible, inconsistent, 病理では、definite, probable, possible, not に分類し、各々の組み合わせで IPF/UIP かどうかあるいはその診断確度を決定している。

診断のフロ - チャ - トのなかで、HRCT 所見は中心的な位置を占め、HRCT 所見で definite と判断されれば、外科的肺生検なしに IPF/UIP と診断できることになっている。一方 HRCT で possible, inconsistent と判断された場合には、IPF/UIP の診断には原則外科的肺生検を必要とする規定である。

HRCT の診断確度は、3 つの IPF/UIP らしい所見と、これに反する 7 つの所見を組み合わせで決定される。Definite UIP pattern は下肺背側胸膜下優位、網状陰影、蜂巣肺がみられ、後述する IPF/UIP に反する 7 つの所見のいずれもない例である。Possible UIP pattern は definite pattern から蜂巣肺を除いたものである。IPF/UIP に反する所見として、上肺優位、気管支血管束周囲優位の分布、多数の粒状陰影、air trap, 区域性 consolidation, 蜂巣肺以外の部分でも大型嚢胞、網状陰影と蜂巣肺を合わせた面積よりすりガラス陰影の面積が広いという 7 項目を挙げている。いずれも IPF/UIP に類似する鑑別疾患の除外に必要な項目である。

最近 e pub された Fleischer Society の white paper では、画像診断所見は、INPULSIS 試験で用いられた分類を利用して 4 段階に分類される。(definite, probable, possible, inconsistent) ことになった。来年度に予測されるガイドラインの

改訂において IPF/UIP の画像診断分類(基準)が現行の 3 段階となるか 4 段階になるかは未定であり、その方向性を見ながら今後の教材作成を進める予定である。

#### E. 文献

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. 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. David A Lynch, Nicola Sverzellati, William D Travis, Kevin K Brown, Thomas V Colby, Jeffrey R Galvin, Jonathan G Goldin, David M Hansell, Yoshikazu Inoue, Takeshi Johkoh, Andrew G Nicholson, Shandra L Knight, Suhail Raof, Luca Richeldi, Christopher J Ryerson, Jay H Ryu, Athol U Wells. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. Lancet Respiratory Medicine e pub 2017.11.12.

#### 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

病理部会報告

研究分担者 蛇澤晶（国立病院機構東京病院部長）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）は形態学的に UIP pattern を呈する原因不明の間質性肺炎と定義されているが、病理診断は一致率が低いことが報告されており、この原因として、診断根拠とする所見の認識の仕方が統一されていない現状がある。本研究では、具体的にどのような所見がどのように UIP pattern の診断不一致を起こさせているか整理することを目的とする。【方法】長崎大学病院病理診断科コンサルテーション症例（2014年1月1日～2015年12月31日）のうち、少なくとも一部に UIP pattern もしくは小葉細葉辺縁部の線維化を有する慢性線維化性間質性肺炎を有していると組織診断された連続症例 50 例を対象とする。各症例の virtual slides を研究担当者（8名）に配布し、以下の項目について記載するよう依頼する。i) 病理 pattern 分類, ii) 類推疾患, iii) UIP pattern にしなかった場合、その根拠とした所見を virtual slide 内に marking, iv) marking した所見の意味合い（自由記述）。評価項目は 1. 病理 pattern の一致率, 2. 類推疾患の一致率, 3. 病理医間で異なる病理 pattern 診断がなされた根拠となった所見およびそれらの頻度、の以上 3 点である。【現在の進行状況】臨床研究計画書はほぼ完成しており、今年度中に、研究分担者および研究協力者が所属する各施設の臨床研究倫理審査委員会に研究計画書を提出し、承認を受ける予定である。その上で、来年度中に結論を出したいと考えている。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）における病理診断は一致率が低いことが報告されており、慢性線維化性間質性肺炎においても、病理医によって UIP pattern, fibrotic NSIP pattern, unclassifiable IP などに意見が分かれることが稀ではない。この原因として、診断根拠とする所見の認識の仕方が統一されていない現状がある。2011年に改定された ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインでは、UIP の組織学的診断基準が示されたが、その中で IPF としての UIP を否定する所見として、5つの組織所見が記載された。硝子膜形成、器質化病変の存在、複数の肉芽腫、蜂巢肺から離れた部位にみられる著明な炎症細胞浸潤、気道中心性優位の病変分布、の5つであるが、各々の所見の程度をどのように評価して UIP を否定する根拠とするのかについては明瞭な記載がなく、所見の判定は観察者の主観に委ねられている<sup>1)</sup>。

たとえば、UIP pattern のフレームワークを持つが気道中心性病変も混在してみられる場合、その気道中心性病変の程度をどのように認識するかによって、「not UIP pattern とする」のか「比較的軽度のため UIP pattern の範疇とする」のか病理 pattern 診断が 2 分されることになる。

本研究の目的は、UIP pattern およびその周辺 pattern (UIP pattern に類似した組織 pattern) の症例について、具体的にどのような病理所見がどのように意見を分かれさせているのかを把握する、探索的研究である。診断の不一致につながる所見を明確にし、臨床経過とも照合することによって、再現性を保つことが可能な診断基準の設定、ひいては診断の標準化に近づくことが期待される。

B. 研究方法

本研究では、『4.3 対称者の選択』に沿って集積した症例について、以下の手順で検討を行う。

1. 8名の病理医に対象症例の virtual slides を配布する。

2. 臨床情報をマスクして、病理組織像を閲覧し、以下の項目を回答する。

A) UIP, UIP like, Not UIP のいずれか

B) 病理 pattern 分類

C) 類推疾患（特発性か、膠原病か、過敏性肺炎か、それ以外か）

D) UIP pattern にしなかった場合、その根拠とした所見を marking する。

E) marking した所見の意味合いを記載（自由記述）  
なお、virtual slides は Aperio ImageScope を用い、marking および自由記載を本ソフトの中で行う（図1）。

C. 結果

設定期間中に長崎大学大学院医歯薬総合研究科病理学教室へ診断コンサルテーションを受けた症例は 224 症例あり、その内病理報告書に UIP の記載を含む症例でかつ『4.5 収集項目』に示す情報が収集可能な症例が 57 症例あったため上記と設定した。

D. 考察

間質性肺炎の診断においては臨床画像病理診断（multi-disciplinary discussion: MDD）が推奨されているが<sup>1,2)</sup>、病理 pattern の決定の時点で診断者間の不一致がしばしば生じる現状は、最終的な MDD 診断にも大きな影響を与えうる。したがって、診断の再現性を保つことのできる診断基準の設定が必要

であるが、そのためには具体的にどのような所見がどのように意見を分かれさせているのかを整理する必要があると考えられる。

E. 文献

- 1 . Raghun, G. et al.: Am.J.Respir.Crit.Care Med., 183: 788-824, 2011.
- 2 . Travis, W.D. et al.: Am.J.Respir.Crit.Care Med., 188: 733-748, 2013.

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

図1





PPFE 部会報告

研究分担者 渡辺憲太郎（福岡大学教授）

研究要旨

前年度本間班では特発性 PPFE の診断基準を提示した。稲瀬班で臨床診断基準をより簡略な基準に作りなおして、改めて提示した。画像の条件だけでも、大半の PPFE 症例を拾い上げることができるが、BMI が小さいこと、残気率が上昇すること、という PPFE に極めて特徴的な身体的・生理学的特徴を診断基準に加えることで、IPF との弁別がより確かなものになる。PPFE における画像と病理を対比した研究がより進めば、IPF との異同がより明らかになり、画像のみで PPFE を診断できるようになることが期待される。

A. 研究目的

平成 26～28 年度のびまん性肺疾患に関する調査研究班（本間班）の気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症（PPFE）診断基準の策定部会では、最終年の班会議において PPFE の診断基準案を提示した(1)。その中でも、臨床診断基準案、ことに PPFE, definite の条件がやや煩雑であり、臨床現場に浸透しない可能性があると考えた。稲瀬班で再度 PPFE 部会を継続することになったので、あらためて臨床現場で使いやすい診断基準案を作り直した。

B. 研究方法

前年度に提示した診断基準案と同じように、PPFE の診断基準は外科的肺生検が実施されている組織診断群と、実施されていない臨床診断群に分けて作成した。

C. 結果

1) 組織診断群

前年度の組織診断群とほぼ同じである。表 1 に示すように、肺の線維化をきたす可能性のある基礎疾患や背景病態を否定できる状態において、胸部 CT 所見と外科的肺生検所見が揃えば PPFE の確実例（PPFE, definite）とした。臨床症状、肺機能所見、検査所見は不問にした。

2) 臨床診断群

臨床診断群を PPFE, possible、PPFE, probable、PPFE, definite の 3 段階に分けるのは前年度の提案と同様だが、PPFE, definite の内容をより簡略化した。

(1) PPFE, possible (表 1)

前年度と同様に、時間が経過すれば、PPFE としての臨床所見が明らかになる可能性があるものはすべて拾い上げるという考えのもとで PPFE, possible を設けた。胸部画像所見だけの診断基準といてよい。胸部 CT で肺尖部の胸膜に接する不整な結節状の充実性陰影があり、内方に向かって線状・索状影を伴っている。また陰影の内部にしばしば牽引性気管支拡張がある（PPFE パターン：subpleural airspace consolidation with traction bronchiectasis）。しかし、今回は、新たに“同様な形態をきたす他疾患を否定できる”という条件を加えた。これによって、

たとえば、過敏性肺炎、職業性アスベスト曝露、膠原病、造血幹細胞移植や肺移植、サイクロフォスファミドなどのような抗がん化学療法を受けた症例など、因果関係が推定できる病態がある症例は除外されることになる。

(2) PPFE, probable (表 2)

PPFE, possible で述べた画像条件に加えて、“緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある”という臨床的条件を加えているのは前回同様である。CT パターンに関する記載において、上肺野に優勢なという表現は前回と同じであるが、今回新たに“上葉の容積減少を伴う”という文言を追記した。症状があるという疾患としての意義と、上葉の容積減少を伴うという画像所見を加えたことで、経過の長い上葉の収縮過程があるという特徴を明確にした。この基準を導入することにより、早期の無症状期の PPFE を除いたほぼ全ての PPFE を拾い上げることができるだろう。しかし、PPFE 以外の他の慢性線維化型特発性間質性肺炎（IIPs）、とりわけ IPF がこの基準を満たして PPFE, probable と診断されることがあるかもしれない。

(3) PPFE, definite (ほぼ確実) (表 3)

前回提示した臨床診断群 PPFE, definite (ほぼ確実) の診断基準、第 1 案は 3 つの必須項目と 3 つの副次項目からなる。今回は必須項目と副次項目という枠を取り除き、診断のための条件を 1. から 6. まで提示し、従来の必須項目を 1, 2, 3 に置き、副次項目あたる 3 つの条件のうちの 1 項目を入れ替え、4, 5, 6 とした。

副次項目に相当する 3 項目を以下のように改変した。前回案の RV/TLC%pred. 113%は数字が細かすぎるので、5. RV/TLC%pred. 115%とした。6. BMI 20 かつ RV/TLC%pred. 80%はそのまま今回の基準でも採用した。前回の案では扁平指数 0.63 が副次項目の 1 つであったが、今回取り除いた。扁平指数は自動的な計算式があるわけではなく、第 6 胸椎横断面 CT（縦隔条件）を用いて、前後径と横径を自分で測定して算出する必要があり煩雑である。0.63 という数値も細かすぎて実地臨床に馴染みにくいと判断した。また IPF（前回の基準策定で用いた症例群）との弁別において、特異度がやや劣るという問題点があっ

た。扁平指数の代わりに、新たに、“4. 複数回の画像検査で上葉の容積減少が進行性であることを確認”という項目を作った。

その結果、1., 2., 3.を満たし、かつ4. or 5. or 6を満たす場合、PPFE, definite (ほぼ確実)とすることになった。5.と6.は画像以外のPPFEにおける重要な生理的、身体的所見である。5もしくは6を満たすという条件はIPFとの弁別において、感度83.5%、特異度87.8%という良好な結果がえられている。しかし5もしくは6の条件を満たさなかった場合でも4.の条件をみたせばPPFEとすることができる。5と6の条件は、1回の診察と検査でPPFEかどうかを判断するためのものである。1回でPPFEと診断できなくても、経時的にCTや胸部X線写真を撮ることで、上葉の線維化が進行し、上葉の容積が縮小していることを確認できればPPFEと診断してよいことになる。また過去の画像があり、比較することが可能であれば、それでも診断できる。

#### D. 考察

世界的にみて、PPFEの診断基準はまだない。外科生検できる症例は限られており、生検をしなくても診断できる診断基準の策定が望まれている。IPFのように、できれば画像だけで診断できる診断基準が望まれるが、PPFEでは、IPFのような画像と病理の対比における学問的蓄積が充分でない。そこで、今回は臨床的にほぼ間違いないPPFEと診断するために、身体・生理学的特徴を条件の一つに加えた。本研究で提示した具体的数値は、症例の蓄積によって、将来変更しなければならなくなる可能性がある。過去のIPFの国際診断基準を遡れば、呼吸機能や臨床所見の条件が必須であった時期があった(2)。CTの解像力の進歩とともに読影の進歩も加わり、画像だけでも診断できる時代が到来した。組織学的UIP

と組織学的NSIPのように、組織学的PPFEと組織学的UIPは同一症例に共存する。しかもUIPとNSIP以上に共存することが非常に多いということがわかってきた。しかも、IPFにおいて肺尖部に病理学的PPFEパターンがしばしばみられることも明らかになった(3)。特発性PPFEは身体的・生理学的特徴を強調しなければIPFとの弁別が難しいことがあると実感している。

#### E. 文献

1. 渡辺憲太郎、石井 寛、串間尚子、他. PPFEの診断基準策定 ～東京びまん性肺疾患研究会の症例検討を踏まえて. 厚生労働省補助金 難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成28年度研究報告書. 107-111, 2017.
2. King TE, Costabel U, Cordier JF, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Amer J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
3. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, et al., Proliferation of elastic fibers in idiopathic pulmonary fibrosis: a whole-slide image analysis and comparison with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology* 71: 934-942, 2017.

#### 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

表1

## idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

### 特発性上葉優位型肺線維症 ～ 組織診断群

PPFE, definite

以下の1), 2), 3)を満たす場合、PPFE, definiteとする

- 1) 胸部CTで、上肺野に優勢な肺の線維化があり、かつ上肺野にPPFEパターン(subpleural airspace consolidation with traction bronchiectasis)がある
- 2) 外科的肺生検でPPFEパターンを証明する
  - (1) 胸膜下弾性線維増生 subpleural elastosis
  - (2) 肺胞内線維化 intraalveolar collagenosis
  - (3) 臓側胸膜の線維性肥厚 pleural thickening with collagen(1)と(2)は必須、(3)はなくてもよい
- 3) 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

表 2

## idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

### 特発性上葉優位型肺線維症 ～ 臨床診断群

PPFE, possible

以下の1,2を満たす場合、PPFE, possibleとする

1. 胸部CTで両側上肺野にPPFEパターン(subpleural airspace consolidation with traction bronchiectasis)がある
2. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

PPFE, probable

以下の1,2,3を満たす場合、PPFE, probableとする

1. 緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある
2. 胸部CTで両側上肺野に優勢なPPFEパターンがあり、上葉の容積減少を伴う
3. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

表 3

## idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

### 特発性上葉優位型肺線維症 ～ 臨床診断群

PPFE, definite (ほぼ確実)

1. 緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある
  2. 胸部CTで両側上肺野に優勢なPPFEパターンがあり、上葉の容積減少を伴う
  3. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる
- 
4. 複数回のCTで上葉の容積減少が進行性であることを確認
  5. RV/TLC %pred.  $\geq 115\%$
  6. BMI  $\leq 20$  かつRV/TLC %pred.  $\geq 80\%*$
- 1.+2.+3. を満たし、かつ 4. or 5.or 6.を満たす場合、PPFE, definite (ほぼ確実)とする

バイオマーカー部会報告

研究分担者 服部登（広島大学教授）

研究要旨

バイオマーカー部会における活動目標は、KL-6 や SP-D・SP-A とは別の臨床的視点から間質性肺疾患の診療に資する新たなバイオマーカーを見出すことである。その候補として、間質性肺疾患のバイオマーカーとなりうる可能性が既に実証されている 1) ペリオスチン、2) 抗 myxovirus resistance-protein 1 (MX1) 抗体、3) Leucine rich 2 glycoprotein (LRG) の 3 つを選んだ。それぞれの臨床的意義についてはさらなる検討が必要となっていることから、バイオマーカー部会では、候補バイオマーカーが間質性肺疾患の診療にどのような臨床的意義を付与できるのかを明らかにする研究計画を策定し、それぞれの研究に参加できる施設を募集する予定としている。研究計画の概要は以下の通りである。

- 1) ペリオスチン：特発性肺線維症患者を用いた前向き試験で、ニンテダニブの治療効果予測バイオマーカーとなりうるかを検証する。
- 2) 抗 MX1 抗体：外科的肺生検標本を用いて、血清中の抗 MX1 抗体陽性、陰性症例間での組織学的所見の違いを検討する。
- 3) LRG：間質性肺疾患患者の血清中（可能なら BAL 液も）の LRG 濃度を測定し、鑑別診断能の有無、病勢との相関の有無を検討する。

A. 研究目的

間質性肺炎の分類が改定され、特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）の分類はさらに複雑化してきている<sup>1</sup>。さらに近年の大きな進歩として特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）に対する治療法の出現<sup>2</sup>により、我々呼吸器科医は IPF をその他の IIPs と可能な限り分類する必要性に迫られている。

B・C. 研究方法と結果

- 1) 「ペリオスチン：特発性肺線維症患者を用いた前向き試験で、ニンテダニブの治療効果予測バイオマーカーとなりうるかを検証する」

ペリオスチンは、IL-4、IL-13、あるいは TGF- $\beta$  によって産生誘導される細胞外マトリックス蛋白であり<sup>4</sup>、IPF の fibroblastic foci に強く発現する<sup>5</sup>。また、血清総ペリオスチンタンパク濃度が IPF の呼吸機能増悪の予測バイオマーカーであることが報告されている。近年、ペリオスチンの monomer を特異的に検出する ELISA キットが開発され、従来の oligomer を認識するキットに比べて、IPF 診断能、予後予測能に優れていることも明らかにされている<sup>6</sup>。

現時点において IPF に対する新規線維化剤ニンテダニブに対する適切な導入時期検討のためのコンパニオン診断薬は存在しないため、「ペリオスチンがニンテダニブの治療効果予測バイオマーカーとなり得る」という仮説のもとに全国 10 施設による前向き性能試験を進行中である。

対象は、実臨床での必要性からニンテダニブが開始となった 40 歳以上の IPF 症例であり、プレドニゾン換算 10 mg/日を超えるステロイド剤、免疫抑制剤、N-アセチルシステイン、ピルフェニドン、その

他の治療薬の投与例は除外としている。IPF の診断は国際ガイドラインに準じて行い、登録時は施設診断であるが症例収集後に判定医による中央診断を行う。症例追跡期間は 1 年間とし、ニンテダニブ開始前、6、12 か月後の保存血清を用いて総ペリオスチン濃度、および分画ペリオスチン濃度を ELISA 法で測定する。主要評価項目は、総ペリオスチン濃度、および分画ペリオスチン濃度と%FVC、%DLCO 低下速度との相関である。全国 10 施設が前向き試験にご参加頂き、目標症例数 100 例に対して、現在の登録症例数は 65 例（うち 4 例が脱落）である。本研究に興味があり、前向き試験に参加可能な施設を募集したい。

- 2) 「抗 MX1 抗体：外科的肺生検標本を用いて、血清中の抗 MX1 抗体有無症例間の組織学的所見の違いを検討する」

Myxovirus resistance-protein 1 (MX1) はインターフェロン関連蛋白の 1 つであり、生体の抗ウイルス作用に必須の蛋白である<sup>7</sup>。IIPs 症例においてその MX1 に対する血清自己抗体である抗 MX1 抗体が検出される例が認められ、その陽性例は 17.5%であり、抗 MX1 抗体と抗 ARS 抗体が同時に陽性となる症例は稀であった<sup>8</sup>。本研究では、IIPs の中に一定の割合で存在する抗 MX1 抗体陽性例を 1 つのサブグループとして扱って良いかを検討するため、抗 MX1 抗体陽性 IIPs 症例の臨床的、画像的、病理学的特徴を明らかにする目的で行う。

対象は、過去に外科的肺生検を行った、あるいは今後外科的肺生検が行われる成人 IIPs 症例で、保存血清を含めた血清が利用可能な症例とする。血清は株式会社医学生物学研究所（MBL）へ送付し、抗 MX1 抗体、抗 ARS 抗体測定を行う。登録頂いた各施設よ

り、臨床情報、画像情報 (DICOM データ)、病理スライドをそれぞれ解析施設へ集積し、ブラインド評価、統合解析を行う。多施設で 200 例の登録を予定している。

3) 「LRG: 間質性肺疾患患者の血清中 (可能なら BAL 液も) の LRG 濃度を測定し、鑑別診断能の有無、病勢との相関の有無を検討する」

Leucine rich  $\alpha$  2 glycoprotein (LRG) は関節リウマチ患者血清において治療後に速やかに低下する急性期タンパクとして見いだされた。LRG は炎症性疾患の血清で上昇するが、IL-6 に依存しないため CRP と異なる挙動を示し、現時点においては関節リウマチや気管支喘息症例におけるバイオマーカーとしての可能性が示されている<sup>9,10</sup>。本研究に先立って行った予備的検討では、健常者と比較して間質性肺炎患者において血清 LRG が高値を示し、組織学的に LRG タンパクは肺胞上皮、細気管支上皮、血管内皮細胞などに発現していることが明らかとなった。以上の背景から本研究では血清および BAL 中 LRG の間質性肺炎のバイオマーカーとしての意義、特に IIPs サブタイプの鑑別能、病勢予測、治療予測、治療効果判定、予後予測などのバイオマーカーとしての有用性を検討する目的で行う。

対象は、共同研究全体としてびまん性肺疾患 200 症例を目標としている。臨床経過で必要な血清の採取および気管支鏡検査時の BAL 検体を利用し、臨床情報およびその後の臨床経過との関連性を明らかにする予定である。

#### D. 考察

今日の臨床において本邦で開発された間質性肺炎のバイオマーカー (KL-6, SP-D, SP-A) を用いることで、間質性肺炎自体をその他の一般的な細菌性肺炎や心原性肺水腫と鑑別すること自体は、ほぼ可能になったと言っても過言ではない。しかしながら、IIPs の中で IPF を選別するバイオマーカー、IPF 以外の IIPs のサブタイプに特異的なバイオマーカー、あるいは慢性過敏性肺臓炎 (chronic hypersensitivity pneumonitis: CHP) を IPF と選別するバイオマーカーは現時点では存在しない。すなわち、間質性肺炎に対する薬剤が開発されてきててもその薬剤を正しい患者層に投与できない危険性が残されている。以上のことから、近年注目されている multidisciplinary discussion (MDD) システム<sup>3</sup>の成熟と並行しながら、IIPs のサブタイプや CHP 特異的なバイオマーカーの開発を進めていくことは、大変重要なミッションであると考えられ、本研究部会では KL-6, SP-D, SP-A とは別の臨床的視点から間質性肺疾患の診療に資する新たなバイオマーカーを見出すことを目的として活動してゆく予定である。

#### E. 文献

1 Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr,

Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D. 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; 188: 733-48.

2 Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, Garcia CA, Azuma A, Behr J, Brozek JL, Collard HR, Cunningham W, Homma S, Johkoh T, Martinez FJ, Myers J, Protzko SL, Richeldi L, Rind D, Selman M, Theodore A, Wells AU, Hoogsteden H, Schönemann HJ. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: e3-19.

3 Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE Jr, Kondoh Y, Myers J, Müller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schönemann HJ. 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.

4 Izuwara K. Periostin: from pathogenesis to clinical application in allergic diseases. *Allergol Int.* 2014; 63: 141-142.

5 Okamoto M, Hoshino T, Kitasato Y, Sakazaki Y, Kawayama T, Fujimoto K, Ohshima K, Shiraishi H, Uchida M, Ono J, Ohta S, Kato S, Izuwara K, Aizawa H. Periostin, a matrix protein, is a novel biomarker for idiopathic interstitial pneumonias. *Eur Respir J.* 2011; 37: 1119-27.

6 Ohta S, Okamoto M, Fujimoto K, Sakamoto N, Takahashi K, Yamamoto H, Kushima H, Ishii H, Akasaka K, Ono J, Kamei A, Azuma Y, Matsumoto H, Yamaguchi Y, Aihara M, Johkoh T, Kawaguchi A, Ichiki M, Sagara H, Kadota JI, Hanaoka M, Hayashi SI, Kohno S, Hoshino T, Izuwara K.

- The usefulness of monomeric periostin as a biomarker for idiopathic pulmonary fibrosis. *PLoS One*. 2017; 12: e0174547.
- 7 Sadler AJ, Williams BR. Dynamiting viruses with MxA. *Immunity*. 2011; 35: 491-3.
- 8 Hamano Y, Kida H, Ihara S, Murakami A, Yanagawa M, Ueda K, Honda O, Tripathi LP, Arai T, Hirose M, Hamasaki T, Yano Y, Kimura T, Kato Y, Takamatsu H, Otsuka T, Minami T, Hirata H, Inoue K, Nagatomo I, Takeda Y, Mori M, Nishikawa H, Mizuguchi K, Kijima T, Kitaichi M, Tomiyama N, Inoue Y, Kumanogoh A. Classification of idiopathic interstitial pneumonias using anti-myxovirus resistance-protein 1 autoantibody. *Sci Rep*. 2017; 7: 43201.
- 9 Fujimoto M, Serada S, Suzuki K, Nishikawa A, Ogata A, Nanki T, Hattori K, Kohsaka H, Miyasaka N, Takeuchi T, Naka T. Leucine-rich 2 -glycoprotein as a potential biomarker for joint inflammation during anti-interleukin-6 biologic therapy in rheumatoid arthritis. *Arthritis Rheumatol*. 2015; 67: 2056-60.
- 10 Honda H, Fujimoto M, Miyamoto S, Ishikawa N, Serada S, Hattori N, Nomura S, Kohno N, Yokoyama A, Naka T. Sputum Leucine-Rich Alpha-2 Glycoprotein as a Marker of Airway Inflammation in Asthma. *PLoS One*. 2016; 11: e0162672.

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

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

特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン＋  
N-アセチルシステイン(NAC)吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究

研究分担者 本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景】特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン（pirfenidone）は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されている。一方、N-アセチルシステイン（N-acetylcysteine；NAC）は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。【対象と方法】今回、ピルフェニドンと NAC 吸入療法の併用を行い、その上乗せ効果の有用性を検討することを目的とし、ピルフェニドン単独療法下で FVC が低下する症例に対して、ピルフェニドン単独療法群を対照として、NAC 吸入療法併用の有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する臨床試験を計画した。本研究は、難治性間質性肺炎の治療法を新たに確立し、予後の改善を図るための新しい知見を得る一助になるものと考えられる。【現在の進捗状況】2014 年 8 月に臨床研究実施計画書、同意説明文書を作成し、東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し、2014 年 9 月 30 日に承認を得た。その後、全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書、同意説明文書を送付し、これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得た。また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー（NE-U07、オムロン）を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、2015 年 3 月から試験登録を開始した。2015 年 10 月、新規抗線維化薬（ニンテダニブ）が発売され、ピルフェニドン単剤悪化例に対して新規抗線維化薬への変更選択肢がないことは倫理的に問題が生じるのではないかという疑義が生じた。これらの観点から、現行の PFD 使用中の悪化例に限った選択基準から、安定例、新規導入症例を含めたより広い選択基準へと変更するために、全国の班員に対してこの選択基準の改訂に関してアンケート調査をおこなった。その結果、賛成多数で賛同が得られたため、選択基準の改訂を行なった。2015 年 11 月 10 日に改訂したプロトコルに関して、東邦大学の倫理委員会の承認を得て班員へ新規プロトコルを配布した。これに伴い、データセンターへ新規選択基準に対応した臨床情報登録システムの変更を依頼し、11 月 11 日に変更が完了し、新規エントリー基準でのエントリーが可能となった。当初のエントリー期間では登録症例が目標に達しないことが予想されたため、エントリー期間の延長の是非について班員にアンケート調査をおこなったところ、22 施設から回答が得られ、賛成、21 施設、反対 1 施設であり、賛成多数でエントリー期間を延長することとなった。延長の期間については、倫理委員会への申請等を考慮し 2017 年 6 月までの 6 ヶ月間の試験期間の延長とした。その後症例が集積され、計 81 例が登録され 2017 年 6 月 30 日をもってエントリー期間が終了となり、現在症例の追跡をおこなっている。

A. 研究目的

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）は、慢性進行性の経過をたどり、高度の線維化が進行し不可逆性の蜂巢肺形成をきたす予後不良の難治性疾患である。ピルフェニドン（pirfenidone）は日本と欧米諸国でその肺活量の低下抑制効果が確認された新規の抗線維化薬であり、IPF に対して世界で使用されつつある。一方、N-アセチルシステイン（N-acetylcysteine；NAC）は我が国で早期 IPF に対して単独吸入療法による効果が検証され、層別解析で有効な群の存在が報告されている。しかしながら IPF に対するピルフェニドンと NAC の併用効果についての報告はこれまでない。特発性肺線維症（IPF）を対象とし、ピルフェニドン（P

FD）と N-acetylcysteine（NAC）の併用を行い、その上乗せ効果の有無を検討するために、ピルフェニドン単独療法を対照としてその有効性と安全性を並行群間比較試験により検討する。

B. 研究方法

1. 実施予定期間：2015 年 1 月～2016 年 12 月（エントリー期間）、2017 年 12 月最終解析  
試験デザイン：中央登録方式による多施設共同、無作為、オープン、並行群間比較試験  
対象：下記選択基準を満たし、除外基準に抵触しない IPF 患者。  
2. 選択基準：  
ATS/ERS/JRS/ALAT の guideline に基づき HRCT を中

中央判定し UIP and/or possible UIP と診断された患者、または病理組織学的に IPF/UIP と確定診断された患者

- (1) 同意取得時の年齢が 40 歳以上である患者
- (2) 性別：不問
- (3) ピルフェニドン単独(1200-1800mg/日)で継続治療中もしくは、新規にピルフェニドン(1200-1800mg/日)を開始する患者(nintedanib からの変更も含む)
- (4) %FVC 50%, %DLco 35%, FEV1% > 70%, 重症度、労作時 desaturation の有無を問わない。
- (5) 入院/外来：不問
- (6) 試験参加の同意を患者本人から文書にて取得
- (7) 過去 1 ヶ月以内に NAC 吸入療法歴のない患者

除外基準：

- (1) 高度の心疾患を有する患者
- (2) ALT、AST のいずれかが施設基準値上限の 2.5 倍を超える患者
- (3) 血清クレアチニンが施設基準値上限の 1.5 倍を超える患者
- (4) 抗腫瘍化学療法又は胸部に対する放射線治療の既往がある患者
- (5) 妊婦あるいは妊娠している可能性のある女性及び授乳中の女性
- (6) 呼吸機能検査が実施できない患者
- (7) 肺移植の確実な候補者として挙げられている患者
- (8) 登録前 3 ヶ月以内に、ステロイド剤(外用薬を除く)をプレドニゾン換算量として 20mg/day を超過する用量で使用している。もしくは登録前 1 ヶ月以内に、NAC、Nintedanib を使用している患者
- (9) 免疫抑制剤(アザチオプリン、シクロホスファミド、ペニシラミン、メトトレキサート、シクロスポリン、タクロリムス水和物等)の使用歴がある患者
- (10) 登録時に下記疾患を合併していることが判明している患者  
肺動脈性肺高血圧症、気管支喘息、サルコイドーシス、気管支拡張症、悪性新生物(肺癌術後、完全切除例で術後補助療法が不要な症例は参加可能であるが再発時は脱落)、呼吸器感染症
- (11) 過去 3 ヶ月以内に他の臨床試験あるいは治験に参加した患者
- (12) その他の試験責任(分担)医師が被験者として不適当と判断した患者

3. 予定症例数：

PFD 単独群(P 群)：75 例

PFD +NAC 併用群(P+N 群)：75 例

4. 試験薬剤、用法用量、投与期間：

・PFD 単独群(P 群)：PFD 1200-1800mg/day を内服する。

・PFD +NAC 併用群(P+N 群)：PFD 1200-1800mg/day

を内服しこれに NAC(ムコフィリン)吸入液:20%, 2mL を生理食塩水 6ml で希釈し超音波ネブライザー：NE-U07(オムロン)で 1 日 2 回吸入を併用する。投与期間は 48 週間。

5. 評価項目：

【主要評価項目】

努力肺活量(FVC)の変化量、変化率

【副次評価項目】

- (1) 6 分間歩行試験における歩行距離及び SpO2 最低値の変化量、変化率
- (2) 肺活量(VC), %VC, TLC, %TLC, DLco, %DLCO の変化量、変化率、FVC および VC で 5%以上の悪化、改善、5%以内の安定の 3 つのカテゴリ解析
- (3) 血清マーカー(KL-6, SP-D, SP-A)の変化量、
- (4) HRCT 上、肺野のすりガラス陰影の消長・蜂巣肺の出現ないし増加もしくは不変
- (5) 自覚症状(呼吸困難：mMRC の変化)
- (6) 健康関連 QOL の評価：CAT score
- (7) 安全性
- (8) 急性増悪の発現率
- (9) 無増悪期間の分布
- (10) 生存期間

6. 中止基準：

下記の基準に該当する場合は試験薬の投与を中止する。

- (1) 原疾患が悪化し、本試験薬の投与継続が困難もしくは別の治療に代える必要があると試験責任(分担)医師が判断した場合
  - (2) 合併症の悪化もしくは有害事象の発現により、投与を中止すべきであると試験責任(分担)医師が判断した場合
  - (3) 有害事象が 2 週間経過しても回復せず、試験薬の再開が困難であると判断した場合
  - (4) 上記の(3)を除く、試験薬の関連が否定できない Grade2 の有害事象(有害事象共通用語基準 v4.0 日本語訳 JCOG/JSCO(以降 CTCAEv4.0)による)が発現した場合(腹部症状については、Grade2 までの場合、ピルフェニドン 1800mg から 1200mg に減量し継続投与可能)。休薬可能期間は両薬剤とも総計 4 週間までとする。
  - (5) 本試験の対象として不適切であることが判明した場合
  - (6) 被験者の都合により評価に必要な観察・検査の実施が不可能であることが判明した場合
  - (7) 被験者が本試験実施計画に著しく違反し、本試験薬の適正な評価が不可能であると試験責任(分担)医師が判断した場合
  - (8) 被験者が同意を撤回した場合
  - (9) 本試験中に妊娠が確認された場合
  - (10) 本試験全体の中断、中止が決定した場合
- 以上の中止基準により試験薬の投与を中止した場合でも、呼吸機能やその他の副次的評価項目は継続して測定を行う。



## 7. 併用禁止薬:

- (1) プレドニゾロン換算量として20mg/dayを超過する用量のステロイド剤、免疫抑制剤
- (2) 抗線維化薬 (Nintedanib, コルヒチン、インターフェロン、プロスタグランジン E2 等)
- (3) 1ヶ月以上の14、15員環マクロライド系およびケトライド系抗生物質の投与
- (4) 好中球エラスターゼ阻害剤
- (5) 治験薬及び未承認薬

## C. 結果

現在の準備状況:2014年8月に臨床研究実施計画書, 同意説明文書を作成し, 東邦大学医療センター大森病院倫理委員会に本研究の倫理審査を依頼し, 2014年9月30日に承認を得た。その後, 全国のびまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究班の研究分担者、研究協力者に臨床研究実施計画書, 同意説明文書を送付し, これをもとに各施設の倫理委員会の承認を得た。

また NAC 吸入に使用するネブライザーの効率について検討し、霧化率、吸入アドヒアランスなどの観点から、メッシュ式超音波ネブライザー (NE-U07、オムロン) を用いることとし、全国の各施設への配送を手配した。

これと並行して、データセンターへの臨床情報登録システムや画像評価システムを構築し、2015年3月から試験登録を開始した。

2015年10月、新規抗線維化薬 (ニンテダニブ) が発売され、ピルフェニドン単剤悪化例に対して新規抗線維化薬への変更選択肢がないことは倫理的に問題が生じるのではないかと疑義が生じた。これらの観点から、現行の PFD 使用中の悪化例に限った選択基準から、安定例、新規導入症例を含めたより広い選択基準へと変更するために、全国の班員に対してこの選択基準の改訂に関してアンケート調査をおこなった。その結果、賛成多数で賛同が得られたため、選択基準の改訂を行なった。

2015年11月10日に改訂したプロトコルに関して、東邦大学の倫理委員会の承認を得て班員へ新規プロトコルを配布した。これに伴い、データセンターへ新規選択基準に対応した臨床情報登録システムの変更を依頼し、11月11日に変更が完了し、新規エントリー基準でのエントリーが可能となった。

## D. 考察

現在のエントリー期間では登録症例が目標に達しないことが予想されたため、エントリー期間の延長の是非について班員にアンケート調査をおこなったところ、22施設から回答が得られ、賛成、21施設、反対1施設であり、賛成多数でエントリー期間を延長することとなった。延長の期間については、倫理委

員会への申請等を考慮し2017年6月までの6ヶ月間の試験期間の延長とした。その後症例が集積され、計81例が登録され2017年6月30日をもってエントリー期間が終了となり、現在症例の追跡をおこなっている。

E. 文献: なし

F. 健康危険情報: なし

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

1. Sakamoto S, Muramatsu Y, Sato K, Ishida F, Kikuchi N, Sano G, Sugino K, Isobe K, Homma S: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled M-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20: 445-52, 2015

2. Isshiki T, Sakamoto S, Kinoshita A, Sugino K, Kurosaki A, Homma S: Recombinant human soluble thrombomodulin treatment for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study. *Respiration*, 89: 201-7, 2015.

3. 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄: 特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究. 厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成26年度研究報告書, p55-58, 2015

4. 坂本 晋、杉野圭史、本間 栄: 特発性肺線維症の進行防止におけるピルフェニドンおよびピルフェニドン+N-アセチルシステイン (NAC) 吸入併用療法に関する前向き多施設協同研究. 厚生労働科学研究委託業務難治性疾患実用化研究事業びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究平成27年度研究報告書, p51-54, 2016

### 2. 学会発表

1. 坂本 晋、石田文昭、本間 栄: 重症度3-4度IPFに対するpirfenidoneとN-acetylcysteine長期併用投与例の臨床的検討. 第55回日本呼吸器学会学術講演会, ミニシンポジウム, 東京, 2015.4

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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

特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法  
(PMX療法)の有効性及び安全性に関する探索的試験

研究分担者 吾妻安良太（日本医科大学教授）

研究要旨

近年、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis: IPF)の急性増悪に対する、PMX（ポリミキシン B 固定化カラム Polymyxin B-immobilized fiber column: PMX による血液浄化）療法の有効性が報告されている。当療法における研究は、2004年7月頃から始められ、数々のPMX療法に関する有効性やメカニズムの解明についての報告がなされている。その後2009年には、厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班が組織され、本格的に研究が始められてきた。本研究班では、これまでのPMX療法の有効性について全国規模で後ろ向き検討を行い、IPF急性増悪73例でPMX療法施行により有意な酸素化(P/F比)の改善、末梢白血球数の有意な低下を認め、急性増悪後4週での予後も70.1%と既報より良好な結果であることを平成22年度の研究会で報告している。それらの結果を踏襲し、高度医療機能評価制度を利用して、「IPF急性増悪例に対するPMX療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」を企画し、平成25年12月27日に厚生労働省医政局研究開発振興課によって先進医療Bとしての告示を得ている。既に2施設で19名(目標20名)の被験者が登録されており、現時点での生存率は4週で63%(12/19例)、12週で47%(9/19例)という良好な結果が得られている。現在は企業サポートを得て、探索的評価項目であるサイトカインの測定や、今後の企業治験に向けたプロトコル作りも並行して進めている。

A. 研究目的

IPFの急性増悪患者を対象とし、従来の薬剤投与(ステロイド大量療法+好中球エラスターゼ阻害薬+免疫抑制剤投与)による治療に、PMX療法を追加したときの、有効性及び安全性を検討する。

B. 研究方法

【研究デザイン】

単群(シングルアーム)、非対照、非盲検(オープン)、多施設共同試験として実施。

【設定根拠】

本対象疾患は急性増悪を引き起こす頻度が高く、予後不良であり有効な治療法は確立していない。そこで、本臨床研究では現在適用されているステロイドパルス療法を中心とした薬剤治療にPMX療法を上乗せし、臨床的意義のある治療効果の検証及び安全性の確認を目的とした探索的試験とする。

【対象】

急性増悪時のIPF患者(日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編集の「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」の基準に準じる)

【選択基準】

- 1) 同意取得時の年齢が20歳以上、80歳未満の患者
- 2) 本臨床研究への参加について、文書による同意が得られた患者。患者の意識がない場合等、患者からの同意取得が困難な場合は、代諾者から文書同意を得ることを可とする
- 3) IPF経過中に1ヵ月以内の経過で、以下の全てがみられる場合

- 呼吸困難の増強

- 胸部画像(原則としてHRCT所見)で蜂巣肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影
- PaO<sub>2</sub>の低下(同一条件下でPaO<sub>2</sub> 10 mmHg以上)

4) 登録時のP/F比が300未満の患者\*

5) 同意取得以前に、PMX療法の施行経験がない患者\*4)については、厚生労働省医政局より2013年5月9日付け照会事項があり、具体的な酸素化の基準を追記した。

【除外基準】

- 1) 同意取得時の年齢が80歳以上の患者
- 2) 妊婦又は授乳婦あるいは妊娠の可能性のある患者
- 3) 血液浄化法、体外循環療法に対してアレルギーなどの既往がある患者
- 4) 他の未承認医療機器あるいは未承認薬の治験に参加している、もしくは治験終了後3ヵ月を経過していない患者
- 5) 末期癌、慢性腎不全、7日以内の死亡が予測される等、本臨床研究の評価が困難な患者
- 6) エンドトキシン血症の患者
- 7) 臨床的な判断で、明らかな肺感染症、気胸、肺塞栓や心不全が認められた患者
- 8) その他、研究責任者が不相当であると判断した患者

【中止・脱落基準】

- 1) 試験期間中に合併症の悪化による危険があると判断された場合
- 2) 重篤な有害事象が発現し、試験の継続が困難となった場合

- 3) 有害事象が発現し、研究責任者が継続不可能と判断した場合
- 4) 被験者自身または代諾者から同意の撤回、あるいは参加中止の申し出があった場合
- 5) 本試験実施期間中に被験者が除外基準に該当する状態となった場合、あるいは除外診断に該当していた事が確認された場合
- 6) その他の研究責任者が継続不可能であると判断した場合

**【研究対象機器】**

製品名「トレミキシン」20R（東レ製）  
ポリミキシン B が固定化されたポリスチレン誘導体  
繊維を充填した血液浄化器

**【実施方法】**

本研究に組み入れた全ての患者に対し、

(1) 薬物療法

ステロイド大量療法  
免疫抑制剤  
好中球エラスターゼ阻害薬

(2) PMX 療法

抗凝固薬（ナファモスタットメシレート）投与

下

流量 60～100 mL/分  
トレミキシン 1 本につき 6 時間以上（24 時間

まで）

最低 2 本（最大 3 本）を使用  
PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察

**【施行期間（集中治療法）】**

1. ステロイド大量療法としてメチルプレドニゾン（mPSL）を

500 mg/日を 3 日間  
250 mg/日を 3 日間  
125 mg/日を 3 日間 とし、

以後プレドニゾン（PSL）を 0.5 mg/kg/日より漸減し、ステロイド大量療法開始と同時に好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）を 4.8 mg/kg / 日投与する。また、原則としてステロイド大量療法開始後 5 日以内にシクロホスファミド 500 mg/m<sup>2</sup> を投与し、その後 7 日以内に、シクロスポリン（100～150 mg/日）投与を追加する。広域抗生剤併用も可とする。なお、これらの免疫抑制剤は実施責任医師又は分担医師の医学的判断により投与を取り止めることができる。

2. ステロイド大量療法開始後原則として 5 日以内に PMX 療法を開始する。PMX 療法開始後 6 時間で肺酸素化能評価を行い、トレミキシン 2 本目終了後に P/F 比で 10 Torr 以上の悪化を認めた場合には無効と判断し、PMX 療法を終了する。トレミキシンは 1 本目終了後、24 時間以内に 2 本目の施行を行う。3 本目の使用に関しては、2 本目終了後、72 時間以内に施行とする。PMX 療法施行中は、酸素流量や人工呼吸器設定は変更しない。ただし、実施責任医師又は分

担医師の医学的判断により変更できるものとする。

**【経過観察期間（PMX 療法開始後 12 週間）（維持療法）】**

PMX 療法終了後の薬物治療として、急性増悪期のステロイド大量療法から引き続いたステロイド減量法、並び免疫抑制剤（シクロスポリン）及び好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）との併用療法を用いる。なお、免疫抑制剤及び好中球エラスターゼ阻害薬による治療は、実施責任医師又は分担医師の医学的判断により取り止めることができる。

**【併用薬・併用療法】**

IPF の急性増悪時の従来治療として、下記 1)、2) 及び 3) の薬剤を用いる。PMX 療法施行時は 4) の投与下にて実施する。5) は併用可とする

- 1) ステロイド剤（メチルプレドニゾン、プレドニゾン）
- 2) 免疫抑制剤（シクロホスファミド、シクロスポリン）
- 3) 好中球エラスターゼ阻害薬（シベレスタット）
- 4) 抗凝固薬（ナファモスタットメシレート）
- 5) 広域抗生剤

**【評価項目】**

短期効果：PMX 療法開始時から終了後 1 週間まで

中期効果：PMX 療法終了後 4 週間及び 12 週間

**【主要評価項目】**

PMX 療法開始後 4 週間の生存率（Kaplan- Meier 法）

**【副次評価項目】**

- 1) 肺酸素化能の短期効果
  - ・ P/F 比
  - ・ AaDO<sub>2</sub>
- 2) 胸部画像の短期及び中期効果
  - ・ X 線画像又は HRCT 画像
- 3) 血中 CRP の短期効果
- 4) 肺酸素化能の中期効果
  - ・ P/F 比
  - ・ AaDO<sub>2</sub>
- 5) 人工呼吸器の使用期間
- 6) PMX 療法開始後 12 週間の生存率（Kaplan-Meier 法）

**【検証的試験への移行の判断】**

本臨床研究における生存率の信頼区間の下限（39%）が、報告されている既存の治療法の生存率上限（実測値、40%）と同等以上とする。ただし、判断基準を満たさなかった場合においても、その原因を分析し合理的根拠に基づき対策を取り得る場合は、本臨床試験結果の解析と共に患者選択の臨床的多様性も考慮し、検証的試験への移行を判断する。

**【目標症例】**

登録患者数として：100 症例

解析対象患者数として：20 症例

**【試験実施期間】**

2015 年 1 月～2018 年 6 月予定

**【実施医療機関】**

C. 結果

実施状況を表 1 に示した。

D. 考察

本品は、ポリミキシン B とエンドトキシンとの親和性を応用して、エンドトキシンを選択的に吸着除去する目的に開発されているが、本品の IPF 患者における作用機序は不明な点が多い。

急性増悪をきたした間質性肺炎患者に対する PMX 療法により、炎症性サイトカイン (MCP-1) や蛋白分解酵素 (MMP-9) の減少が認められ、単球や好中球等の白血球の活性化が抑制されるといった報告がある<sup>1, 2)</sup>。MCP-1 はケモカインの (CC) サブファミリーのメンバーで、単球にとって特異的な遊走活性を示し、また単球表面の接着分子の発現に参与しているため、炎症局所への単球の遊走、内皮細胞との接着及び内皮下への浸潤に深くかかわりを持つといわれている。また、MMP-9 は好中球活性に由来した蛋白分解酵素であり、肺組織傷害や血管透過性亢進を惹起するといわれている。PMX が活性化した好中球や単球を選択的に吸着除去することで、産生されるこれらの因子に効果をもたらす作用機序を想定している。

E. 文献

- 1) Seo Y. et al: Beneficial effect of polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) hemoperfusion treatment on acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. Internal Medicine 45, 1033-1038, 2006
- 2) Abe S. et al: Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. Blood Purification 29, 321-326, 2010
- 3) Abe S. et al: Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. Internal Medicine 51(12):1487-91.2012

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

表 1

**実施状況 (2017年11月30日時点)**

2017/12/02

症例番号*	4週生存率	12週生存率
2-01	○	×
1-01	○	×
1-02	○	○
2-02	×	×
2-03	○	◇
1-03	○	○
1-04	×	×
2-04	○	◇
1-05	○	○
1-06	×	×
2-05	○	◇
1-07	○	○
2-06	○	◇
2-07	×	×
2-08	○	×
1-08	×	×
2-09	×	×
2-10	○	○
1-09	×	×
生存率(計)	63% (12/19生存)	47% (9/19生存)

20症例中19例が登録され、4週の生存率は63% (生存19例中12例) であり、良好な結果が得られている。

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

疾病の普及・啓発・患者会設立部会報告

研究分担者 井上義一（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター長）

活動要旨

- (1) 2016年10月2日、大阪（グランフロント）にて第5回回間質性肺炎／肺線維症勉強会を開催したが、会議前の午前中に開催された患者会設立準備会にて「間質性肺炎/肺線維症患者会」が設立された。会長と副会長が承認された。
- (2) 2017年4月6日、大阪（近畿中央胸部疾患センター）にて、間質性肺炎/肺線維症患者会を開催。
- (3) 2017年11月5日、横浜（パシフィコ横浜）にて、第6回回間質性肺炎／肺線維症勉強会を開催。会議前の午前中に開催された患者会設立準備会が開催され、「東日本支部」として「間質性肺炎/肺線維症患者会」に加わる事となった。

間質性肺炎/肺線維症患者会

日時：2017年4月8日 午前10時30分～12時頃  
場所：NHO 近畿中央胸部疾患センター 研修棟

プログラム

10:30～ 開会のご挨拶……………司会：井上義一先生

10:35～ 間質性肺炎/肺線維症患者会発足委員会 副会長の紹介・挨拶  
……………患者会会長：天沼幸夫様  
……………患者会副会長：北野文紀様

10:45～ 第5回回間質性肺炎/肺線維症勉強会（2016.10.23）の  
アンケート報告……………井上義一先生

11:00～ 患者会規約について……………会長：天沼幸夫様

11:20～ 今後の患者会活動について……………

11:40～ エンブレチャー【間質性肺炎について】……………天沼幸夫先生

近畿回間質性肺炎/肺線維症勉強会  
患者会設立準備会  
2016.10.23

間質性肺炎/肺線維症患者会 発足式  
2017.4.8

間質性肺炎/肺線維症患者会  
2017.11.5

第6回 間質性肺炎/肺線維症勉強会  
プログラム

総司会者 神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 山岡 英也

11:00～11:05 開会のご挨拶……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器 中央 明紀

11:05～11:15 厚生労働省「びまん性」の取り組みについて……………呼吸器内科 堀尾 謙彦  
（IPF）患者会に関する政策研究（IPF）  
学術大会報告書発表の件

第1部 医師の講演

11:15～11:18 間質性肺炎の診断について……………国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 本郷 亨

11:35～11:55 間質性肺炎/肺線維症患者について……………近畿中央胸部疾患センター-臨床研究センター 井上 義一

11:55～12:15 間質性肺炎の分類について……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 小倉 眞志

12:15～12:25 肺線維症と間質性肺炎について……………徳島大学呼吸器内科 呼吸器内科 新山 雅之

第2部 投資生活について

12:30～12:45 がんについて……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 長嶋 智哉

12:45～12:55 間質性肺炎の看護……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 石田 達典

13:00～13:05 治療のほなし……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 山口新希彦

13:05～13:10 患者さんのはなし(予定)……………

第3部 質問コーナー……………神奈川国立病院機構呼吸器センター-呼吸器内科 藤田 恒康

13:10～13:30

お申込み必須記載事項 本専断予約制(お申込み締切 2017年9月30日)  
以下にて記入の上、FAXにてお申込みください。FAX 045-754-5965  
※お申し込みと同時に行なわれる患者会の申し込みは患者会事務局へ。お申し込み 電話 TEL 045-754-5965

●お名前……………  
（患者さんご本人かご家族へご依頼の場合はお名前を明記してください）  
姓…………… TEL…………… FAX……………  
名…………… TEL…………… FAX……………  
●お申し込みの住所……………〒……………  
〒……………  
〒……………  
●お申し込みの電話番号……………TEL…………… FAX……………  
〒……………  
〒……………  
●お申し込みのEメール……………Eメール……………  
〒……………



#### 研究要旨

線毛機能不全症候群(PCD)は先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である。PCDの白人の有病率は、1万から3万人に1人とされているが、本邦での有病率の疫学的調査はこれまでにないと思われる。発病の機構として、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝と考えられているが、本邦においてそれぞれの遺伝子がどのような頻度で見られるかの検討については報告されていない。また、日常で簡便に診断出来る診断基準はなく、効果的な治療方法も未確立である。このような背景のもとに、米国 PCD 財団による研究支援と患者支援に参加した。この視察をもとに、本邦における PCD の罹患率や患者数の把握を行なうこととして、H28 年度に原発性線毛機能不全の全国調査症例集積と解析を行なった。本調査に基づき、二次調査による症例集積を行なう計画の準備を行なった。

#### A. 研究目的

PCDは先天性の粘膜線毛クリアランスの障害によって特徴づけられる遺伝性疾患群である(文献1, 2)。本邦の疫学研究はなされていないが、白人の有病率が1万から3万人に1人とされることから、本邦では1000~3000人と推察される。発病の機構は、線毛の構成蛋白遺伝子の変異による常染色体劣性遺伝であり、多くの遺伝子が報告されているが、我が国においてどのような頻度で見られるかの検討はない。本年度は、医療機関に対してアンケート調査を実施して、PCD患者の実態調査を主目的とした。

#### B. 研究方法

本邦での PCD の実態調査を行うために、びまん性肺疾患に関する調査研究班のもと、平成 28 年に全国 1823 施設を対象に全国一次アンケート調査を行った。

#### C. 結果

481 施設から回答を得た(回答率 26.4%)。確定診断が得られている症例を有している施設は 51 施設だった。症例は 116 例で、回答施設にアンケート時点で通院している症例は 73 例であった。確定診断の方法は、生検組織の電子顕微鏡検査が 76 例、繊毛運動評価が 17 例、鼻腔 NO 濃度評価が 16 例、その他が 24 例であった。遺伝子変異解析の実施症例は 11 例であった。

#### D. 考察

- 1) PCD は希少疾患ながら、本邦においても一定数の症例が診断されていることが確認された。
- 2) PCD の確定診断の検査方法は挙げられているが、生検組織の電子顕微鏡検査によって診断されている症例は、65% (76/116 例)にとどまり、検査の煩雑さと実施可能施設が限られていることが要

因になっていると考えられた。

- 3) PCD の多くの症例が線毛運動に係る遺伝子変異による機能異常の疾患であるとされているが、遺伝子検査が実施されている症例は限定的であったことが確認された(9.5%; 11/116 例)。
- 4) 一次アンケート調査の結果解析により、二次調査による症例集積および診断基準の作成準備を行う上での重要な基礎的情報を得ることができた。また、遺伝子診断の体制整備の重要性が確認できた。現在、二次調査に対する臨床研究の準備を行っている。

#### E. 文献

1. Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol.* 2016, 51: 115-132
2. A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 2017, <https://doi.org/10.1016/j.anl.2017.09.007>

#### 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

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

線毛機能不全症候群の遺伝子診断へ向けて

研究分担者 慶長直人（公益財団法人結核予防会結核研究所部長）

研究要旨

線毛機能不全症候群は、線毛の構造、機能タンパクの遺伝子異常に起因する、主に常染色体劣性遺伝形式をとる先天性疾患として知られている。本疾患の原因遺伝子として、現在、30 数個の遺伝子が公的データベースに登録されているが、わが国においては、責任遺伝子の変異部位と頻度が不明であるため、これらを明らかにして、効率の良い遺伝子変異同定システムを構築する必要がある。この目的のため、わが国における本症の症例報告を網羅的にレビューし（投稿準備中）、米国でコンソーシアムを構築し、本症の遺伝子診断システムを統括している、ノースカロライナ大学（M. Knowles 教授）との連携を通じて、診断システムの確立を行った。次世代シーケンサーを用いて、既に構築した欧米で最多の DNAI1 と DNAH5 の 2 遺伝子、ダイニン内腕(inner dynein arms, IDAs)に微小管構造の乱れを伴う CCDC39 と CCDC40 の 2 遺伝子のエクソン解析系に加えて、今年度は新たに ODA と IDA 両方の欠損をきたす 10 遺伝子のエクソン解析系を構築した。今後、これらの情報を統合して、わが国の現状に最適化された、遺伝子解析システムの開発が望まれる。

A. 研究目的

線毛機能不全症候群 (primary ciliary dyskinesia; PCD) について、わが国で適切な診断を行うための必須事項のひとつとして、原因遺伝子が多数存在する本症の遺伝子異常を検索するため（表 1）効率の良い塩基配列同定システムを構築する必要がある。わが国における本症の特徴を系統的レビューにより明らかにして、ノースカロライナ大学（Knowles 教授）との連携から、鼻腔 NO から鼻粘膜生検、遺伝子検査に至る PCD 診断系モデルを確立することを目的に検討を進めた。

実験室では、次世代シーケンサーを用いて、欧米で最多のダイニン外腕(outer dynein arms; ODA)欠損型の PCD 原因遺伝子 DNAI1 と DNAH5、ダイニン内腕(inner dynein arms; IDA)欠損に微小管構造の乱れを伴う CCDC39 と CCDC40 の合計 4 遺伝子のエクソン解析系を既に構築したが、今年度は新たに ODA と IDA 両方の欠損をきたす 10 遺伝子のエクソン解析系を構築した。

B. 研究方法

【本邦における原発性線毛機能不全症候群のシステムティック・レビュー】

1985 年～2015 年に報告された原著論文、学会報告を対象とした。文献検索およびデータ入力担当研究部所属の 2 名（稲葉 敦、古畑匡規）が独立して行った。プロトコルおよび検索方法は PROSPERO (<http://www.crd.york.ac.uk/PROSPERO>[CRD42017076336]) に登録した。検索式の作成は聖路加国際大学 臨床疫学センター 高橋 理先生に指導いただいた。

【ノースカロライナ大学との連携】

北米コンソーシアム (the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium; GDMCC) の中核

施設である、ノースカロライナ大学 Michael R. Knowles 教授のもとで米国各施設に指導を行っている専門家から、鼻腔 NO 測定および鼻粘膜生検、電子顕微鏡検査に至る一連の検査について助言、指導を受けた。

【ターゲット遺伝子の PCR と次世代シーケンサーを用いた解析 protocol 作製】

これまでに PCD に関わる代表的な遺伝子とされている DNAH5, DNAI1, IDA 欠損と微小管構造の乱れを伴うことが知られている CCDC39, CCDC40 の 4 遺伝子、合計 144 エクソン、cDNA 長にして 25 kb の解析系を既に構築した（図 1）。今年度は、これらに加え ODA と IDA 両方の欠損をきたす 10 遺伝子、合計 119 エクソン、cDNA 長にして 24 kb の解析を試みた。10 遺伝子には 2017 年に新しく報告された PIH1 domain containing 3 遺伝子(PIH1D3)を含む。内臓逆位を伴い、PCD 疑いの 4 名の患者由来のゲノム DNA から上記 119 エクソン領域を含むようにデザインされた 58 PCR を行い、アガロースゲル電気泳動で 1 kb～5 kb 程度の増幅産物を確認した後（図 2）、検体ごとにすべての PCR 産物を、増幅サイズに応じて分子数が揃うようにプールして精製した。QIAseq FX DNA Library Kit (キアゲン)を用いてライブラリー作製を行い、MiSeq v2 500 サイクル nano キット(イルミナ)でシーケンスを行い、fastq ファイルを得た。CLC GenomicsWorkbench (キアゲン)を用い、参照配列へのアライメントを行い、ターゲット領域のカバレッジとクオリティーを確認の上、変異解析を行った。CLC GenomicsWorkbench では自動化されていないエクソン-イントロン境界領域の変異の検出系を作成した。

【倫理面への配慮】

ベトナム ハノイ市における慢性上下気道感染症の

有病率調査および遺伝的背景を探索する国際共同研究を、バックマイ病院および日本側の所属施設の倫理委員会での承認の上、平成 23 年より開始し、患者のサンプル集積を終了している。本研究では、研究開始時の最新の「ヒトゲノム・遺伝子解析に関する倫理指針」を遵守、またベトナムとの共同研究では、ベトナムの生物医学研究に対する倫理審査委員会の組織と運用に関する規則（2002 年 12 月 19 日可決番号 5129/2002/QD-BYT に伴って公布、2008 年に一部改正、保健省）を遵守している。既に集積された DNA 検体の遺伝子解析について、当研究所の遺伝子解析に関する倫理委員会、および現地倫理委員会の承認を受けている。

### C. 結果

#### 【PCD の系統的レビュー】

論文と症例の重複を確認しつつ解析を行ったところ、562 件（PubMed 120 件、EMBASE 11 件（1985 年～2015 年）が検索され、重複の除外などにより、329 件（315 例）を解析対象とした。男性 171 例（54.3%）、女性 144 例（45.7%）で診断時の年齢中央値は 26 歳（0-83）であり、1 歳以下での診断は 24 例（7.6%）にとどまった。

診断時検査は、鼻腔 NO 測定 6 例、サッカリンテスト 33 例、遺伝子検査は 5 例、電子顕微鏡 230 例であり、Kartagener の 3 徴候が揃っていれば、それ以上の診断根拠を求めない症例も多く認められた。HSVM や IF を用いた報告は無かった。現行の米国ガイドラインに従って鼻腔 NO、電子顕微鏡、遺伝子検査を総合的に評価し診断している症例は無かった。また欧米で注目される新生児期呼吸不全についての記載は 12.7%にとどまった。電子顕微鏡所見では IDA 欠損が 60 例（28.7%）と最も多く、IDA+ODA 欠損 57 例（27.3%）、MTD 33 例（15.8%）が続き、IDA 欠損および IDA+ODA 欠損の割合が高いことが示された。

#### 【ノースカロライナ大学 PCD 検査システム】

前年度に北米コンソーシアム（the Genetic Disorders of Mucociliary Clearance Consortium; GDMCC）の中核施設であるノースカロライナ大学（Michael R. Knowles 教授）で、3 日間の研修を受けた。本年度も引き続き当施設から診断システム確立のためのサポート・指導を受け、鼻腔 NO、鼻粘膜生検、遺伝子検査に至る診断システムを確立した。鼻腔 NO は NO-Probe を用い測定する手法であり、フローメーターを用い nl/min 表記としている。鼻粘膜生検は専用キュレットにより行い、検体固定手法については米国手法と国内手法を併用しつつ、検体分析に最適化した手法を選択することとしている。今後、診断精度を上げるべく、症例毎に共同で評価を行っていく方針である。

【ODA と IDA の欠損をきたす 10 遺伝子の変異解析】各検体ごとにリスト化された解析対象範囲の全ての変異情報から、非同義置換を伴う変異を抽出し、ま

た、イントロン-エクソン境界領域に存在する変異の存在の有無を全対象エクソンにわたり確認した。塩基ごとに全リード数に対する変異を有するリードの割合を得て、ホモ接合、ヘテロ接合の判定を行った。得られた変異については、dbSNP (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/snp>)、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>) などの公的データベースから病原性に関する意義付け情報の取得を行い、BENIGN と記載されているものを除外した。1000 Genomes Project (<http://phase3browser.1000genomes.org/index.html>) でのアリル頻度、遺伝子型頻度の確認を行った。

1 例で、今年度対象にした 10 遺伝子の一つで、過去に報告、データベース上の登録のない、新しい非同義置換変異のホモ接合が見出された。この変異を含む PCR 産物のサンガー法によるシーケンスを行い、両方向から変異の存在を確認した。アミノ酸変異が蛋白質に与える影響を予測するプログラム SIFT (<http://sift.jcvi.org>) で DAMAGING、PolyPhen-2 (<http://genetics.bwh.harvard.edu/pph2/index.shtml>) で POSSIBLY DAMAGING の予測結果が得られた。

### D. 考察

わが国における本症の症例報告を網羅的にレビューし、現行の米国ガイドラインに従って鼻腔 NO、電子顕微鏡、遺伝子検査を全て実施、評価し診断評価している症例がほぼ見られないこと、電顕異常所見として、IDA 欠損が特徴的であることなどが特徴的に見られた。米国でコンソーシアムを構築し、本症の遺伝子診断システムを統括している、ノースカロライナ大学（M. Knowles 教授）との連携を通じて、鼻腔 NO 測定および鼻粘膜生検については、本年度、パイロット的な検討を開始することができた。

遺伝子解析に関しては、今年度、ODA と IDA 両方の欠損をきたす 10 遺伝子、合計 119 エクソン塩基配列の決定を、long-range PCR による増幅とイルミナ社の次世代シーケンサー解析を組み合わせることで実施した。解析対象のうち一つの遺伝子で、非同義置換変異のホモ接合が見出されたため、公的データベースの登録の検索を行い、過去に報告、データベース上の登録のない新しい変異であることがわかった。変異が見出された時に、その変異が既知の病原性変異であれば、直ちに判定が可能であるが、多くの場合は、見出された変異は新規の変異であることが想定される。わが国における責任遺伝子とその変異部位を明らかにする上では、新規病原性変異であることを確かめるために、さらに実験的な機能解析が必要であるが、今後、遺伝子解析の結果を臨床に還元する時の方向性としては、図 3 に示すように、公的データベースとの照合、これから本研究班を中心に構築される日本の PCD の原因変異のデータベースとの照合、変異の機能予測を行い、変異を分類し、NO 測定や電子顕微鏡所見と合わせて総合判断が可能



になるような診断の流れの構築が必要であると考えられる。

今後、さらにわが国の PCD 症例の特徴に合わせて、解析対象遺伝子数を増やした幅広いスクリーニング系を開発する必要がある。このような PCR による増幅と次世代シーケンサーを組み合わせた手法であれば、PCR プライマーの設計と増幅条件を検討するだけで、簡単に解析対象の遺伝子領域を増やしたり、組み換えたりすることができるため、応用性が高い。それらスクリーニングの範囲で変異が見出されなかった場合には、全エクソーム解析へ進む必要があると考えられる。

E. 文献：なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Wada T, Hijikata M, Maeda S, Hang NTL, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Keicho N. Complete genome sequences of three representative

Mycobacterium tuberculosis Beijing family strains belonging to distinct genotype clusters in Hanoi, Vietnam, during 2007- 2009. Genome Announc, 2017 in press.

2. Wada T, Hijikata M, Maeda S, Hang NTL, Thuong PH, Hoang NP, Hung NV, Keicho N. Complete genome sequence of a Mycobacterium tuberculosis strain belonging to the EAI family in the Indo-Oceanic lineage, isolated in Hanoi, Vietnam. Genome Announc, 2017 in press.

3. 土方美奈子, 森本耕三, 稲葉敦, 慶長直人. 副鼻腔気管支症候群：遺伝子研究の現在. 呼吸器内科, 2017; 31(5): p. 487-492.

4. 土方美奈子, 森本耕三, 稲葉敦, 慶長直人. 原発性線毛機能不全症候群. 呼吸器内科, 2017; 31(1): p. 84-87.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図1 PCD原因遺伝子と線毛構造（電顕所見）の対応

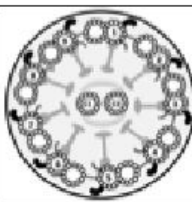
PCD原因遺伝子と線毛構造 (電顕所見)の対応	
	<p><b>ODA欠損</b> <i>DNAI1, DNAH5, NME8, DNAH2, DNAH1, CCDC114, AFMCM4, CCDC161, TTC25, CCDC163</i></p> <p><b>ODA+IDA欠損</b> <i>DNAAF1, DNAAF2, DNAAF3, DNAAF5, LRRC6, ZMPND10, DYX1G1, CE1ORF58, SPAQ1</i></p> <p><b>IDA欠損+微小管構造の乱れ</b> <i>CCDC39, CCDC40</i></p> <p><b>放射状スポーク~中心対微小管欠損</b> <i>RSPH1, RSPH2, RSPH4, RSPH9, HYDIN, DNAJB13</i></p> <p><b>微細構造(ほぼ)正常、動きの異常のみ</b> <i>DNAH11</i> <i>CCDC164 (ORC7), CCDC85 (ORC2, GASE)</i></p>

図2 次世代シーケンサーを用いたターゲットリシーケンス法によるPCD原因遺伝子の変異探索

**表 ヒトの遺伝性疾患のデータベースOMIMに2017年6月現在で登録されている33のPCD原因遺伝子**

OMIM登録番号	原因遺伝子名, 染色体位置	exon数	cDNA長 (nt)	OMIM登録年	電子顕微鏡所見
CILD1 (244400)	<i>DNAI1</i> , 9p13.3	20	2605	1986	ODA欠損
CILD3 (608644)	<i>DNAH5</i> , 5p15.2	79	15588	2004	ODA欠損
CILD6 (610852)	<i>NME8 (TXNDC3)</i> , 7p14.1	18	2327	2007	ODA欠損
CILD9 (612444)	<i>DNAI2</i> , 17q25.1	17	2255	2008	ODA欠損
CILD16 (614017)	<i>DNAL1</i> , 14q24.3	10	8584	2011	ODA欠損
CILD17 (614679)	<i>CCDC103</i> , 17q21.31	4	1736	2012	ODA欠損
CILD20 (615067)	<i>CCDC114</i> , 19q13.33	20	3234	2013	ODA欠損
CILD23 (615451)	<i>ARMC4</i> , 10p12.1	30	3637	2013	ODA欠損
CILD30 (616037)	<i>CCDC151</i> , 19p13.2	14	1867	2014	ODA欠損
CILD35 (617092)	<i>TTC25</i> , 17q21.2	13	3200	2016	ODA欠損
CILD2 (606763)	<i>DNAAF3</i> , 19q13.42	12	2302	2002	ODA+IDA欠損
CILD10 (612518)	<i>KTU</i> , 14q21.3	3	2832	2009	ODA+IDA欠損
CILD13 (613193)	<i>DNAAF1</i> , 16q23.3-q24.1	15	2451	2009	ODA+IDA欠損
CILD18 (614874)	<i>HEATR2</i> , 7p22.3	13	3424	2012	ODA+IDA欠損
CILD19 (614935)	<i>LRRC6</i> , 8q24.22	17	1888	2012	ODA+IDA欠損
CILD22 (615444)	<i>ZMYND10</i> , 3p21.31	12	1786	2013	ODA+IDA欠損
CILD25 (615482)	<i>DYX1C1</i> , 15q21.3	11	1905	2013	ODA+IDA欠損
CILD26 (615500)	<i>C21ORF59</i> , 21q22.11	7	1427	2013	ODA+IDA欠損
CILD28 (615505)	<i>SPAG1</i> , 8q22.2	21	3958	2013	ODA+IDA欠損
CILD36 (300991)	<i>PIH1D3</i> , Xq22	8	1678	2017	ODA+IDA欠損
CILD14 (613807)	<i>CCDC39</i> , 3q26.33	20	3894	2011	IDA欠損+MT disorganisation
CILD15 (613808)	<i>CCDC40</i> , 17q25.3	25	3562	2011	IDA欠損+MT disorganisation
CILD5 (608647)	<i>HYDIN</i> , 16q22.2	91	15746	2004	放射状スポーク~CC欠損
CILD11 (612649)	<i>RSPH4A</i> , 6q22.1	9	2858	2009	放射状スポーク~CC欠損
CILD12 (612650)	<i>RSPH9</i> , 6p21.1	8	1014	2009	放射状スポーク~CC欠損
CILD24 (615481)	<i>RSPH1</i> , 21q22.3	9	1331	2013	放射状スポーク~CC欠損
CILD32 (616481)	<i>RSPH3</i> , 6q25.3	9	2201	2015	放射状スポーク~CC欠損
CILD34 (617091)	<i>DNAJB13</i> , 11q13.4	16	1875	2016	放射状スポーク~CC欠損
CILD29 (615872)	<i>CCNO</i> , 5q11.2	3	1485	2014	oligocilia
CILD7 (611884)	<i>DNAH11</i> , 7p15.3	82	13896	2008	正常
CILD21 (615294)	<i>DRC1</i> , 2p23.3	17	2519	2013	ほぼ正常
CILD27 (615504)	<i>CCDC65</i> , 12q13.12	8	1792	2013	ほぼ正常
CILD33 (616726)	<i>GAS8</i> , 16q24.3	15	3185	2016	ほぼ正常
		656	124042		

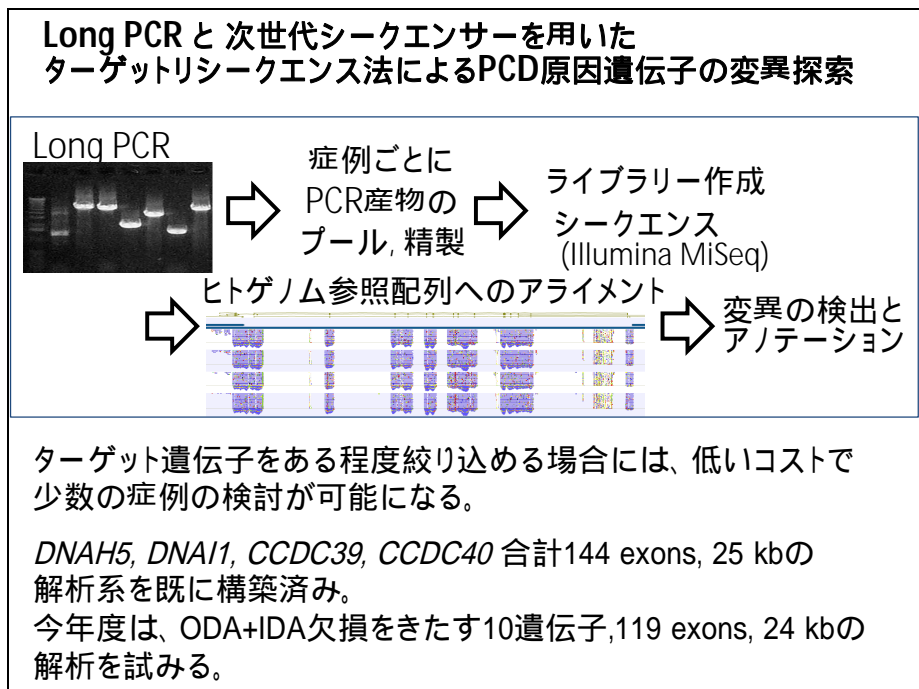
**33遺伝子  
656 exons  
合計cDNA長  
124,042 塩基**

↓

illumina社  
TruSeq Custom  
Ampliconの場合

+ Illumina MiSeq  
+ Sequence Kit  
約10万円

図3 PCD原因遺伝子の変異解析の流れ



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

HPS・若年進行性肺線維症部会報告

研究分担者 海老名雅仁（東北医科薬科大学教授）

研究要旨

特発性間質性肺炎患者の家族歴の有無を、北海道における2003年から2007年の5年間の解析から検討を行った。今後はさらに全国的な疫学調査を行うことを予定している。  
床調査個人票から検討を試みた。

A. 研究目的

前年度までの本間班において、ヘルマンスキー・パドラック症候群（Hermansky-Pudlak Syndrome, HPS）に合併する間質性肺炎に関しては日本で初めての全国調査を行うことによる疫学調査を施行した。その中から代表的な6症例を含めて「難治性びまん性肺疾患 診療の手引き」の第3章として本年10月10日に南江堂から発行されるに至った。当初はHPS合併間質性肺炎の診断基準と重症度を策定することを最終目標としていたものの、「眼皮膚白皮症」の診断基準と重症度判定基準が平成27年1月1日付で厚生労働省の指定難病概要として公布されたことから、HPS患者の多くを主に診療なさる皮膚科および眼科の医療関係者を対象として間質性肺炎とはどのような病態なのか、および呼吸器内科の医療関係者に受診したHPS患者の抱える病態とはどのようなものなのかを示すことを目的として記載した。当然のことながらこれは調査と診療の手引きの始まりであり、治療をどのように進めるべきかまで踏み込んではいない。さらに、実際の呼吸器内科専門の医療施設の現場においては、HPS患者や先天性角化不全症（Dyskeratosis congenita）患者のように皮膚病変に合併する間質性肺炎とは別に、単に両親や兄弟姉妹が進行性肺線維症で亡くなったことを契機に受診してくる患者は少なくない。その中に共通の責任遺伝子の同定をすることは、現時点ではほとんど不可能であり、経過を観察しながら、あるいは治療を導入しながらも40歳から50歳前半にかけて急速に進行して肺移植にも至らずに亡くなる患者を経験する。このような若年進行性肺線維症患者に関するある程度信頼性のある疫学調査や診断後の予後調査は、おそらく特発性間質性肺炎患者の臨床調査個人票の解析することではないか、と考える調査を行うことを試みた。

B. 研究方法

現在の時点ですべての重症度における特発性間質性

肺炎患者の臨床調査個人票の解析が得られている北海道疫学調査を、札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座の高橋弘毅教授・千葉弘文准教授のご協力をいただいて、とりまとめた。

C. 結果

北海道における2003年から2007年の5年間の特発性間質性肺炎の受給者594名において、家族歴ありとの記載があるものは23名の3.9%、なしとしているものが437名（73.6%）、記載がないものが134名（22.6%）であった。

D. 考察

家族歴ありとしているもの男女比は17名（73.9%）/6名（26.1%）、なしとしているものは314名（71.9%）/123名（28.1%）でおおよそ母集団の多い男性が比率的に高い。ともに喫煙歴があるものが家族歴ありの77.3%、なしの68.9%であることも興味深い。

E. 文献：なし

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

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

肺胞蛋白症部会報告

研究分担者 井上義一（国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター長）

活動要旨

肺胞蛋白症部会は、AMED研究班「肺胞蛋白症診療に直結するエビデンス創出研究：重症難治例の診断治療管理」にて、ガイドラインのためのエビデンスを創出しながら、肺胞蛋白症のガイドライン作製の準備を進めている。また、疾病の普及・啓発・患者会設立支援を行うために、年1回肺胞蛋白症勉強会を開催しているが、2017年10月28日、日本肺胞蛋白症患者会と合同で第9回肺胞蛋白症勉強会を大阪にて開催した。

**第9回肺胞蛋白症勉強会プログラム（参考 11:00～12:00 日本肺胞蛋白症患者会総会）**

13:00～13:05 開会の挨拶 NHO 近畿中央胸部疾患センター 井上義一

司会 東京医科大学八王子医療センター 一和多俊男

13:05～13:20 「肺胞蛋白症患者会報告」 日本肺胞蛋白症患者会会長 小林剛志

13:20～13:50 「肺胞蛋白症を巡る国内国際最新情報：厚生労働省、日本医療研究開発機構動向と新薬開発状況を含む」 NHO 近畿中央胸部疾患センター井上義一

13:50～14:20 「誰でもわかる肺のガス交換と検査データの読み方」  
神戸市立中央市民病院呼吸器内科 富井啓介

司会 NHO 近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科 新井 徹

14:35～15:05 「ちょっと一息、呼吸リハビリテーションの実習と応用」  
NHO 近畿中央胸部疾患センターリハビリテーション科 牛村美穂子

15:05～15:35 「増悪を繰り返す例の全肺洗浄、rhGM-CSF 吸入併用効果」  
東北大学医学部呼吸器内科 大河内眞也

司会 大阪大学医学部呼吸器内科 木田 博

15:35～16:05 「肺胞蛋白症の患者とご家族に役立つ感染症対策」  
長崎大学医学部熱帯医学研究所臨床感染症学分野 森本浩之輔

16:05～16:25 「Q & A コーナー（質疑応答）」  
NHO 近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科 杉本親寿

肺胞微石症部会報告

研究分担者 西岡安彦（徳島大学教授）

研究要旨

平成 26～28 年にかけて肺胞微石症（Pulmonary alveolar microlithiasis; PAM）の全国調査を行い、その結果を含めて平成 29 年 10 月 10 日に「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」が出版された。アンケートは全国の 200 床以上を有する病院、計 1824 施設に行い 641 施設より回答が得られた（回収率：35.14%）。22 施設において 25 症例の PAM が現在もしくは過去に経験されていることが判明した。その中で現在の症例は 7 例（29.2%）となっており、本症の有病率は人口 100 万人あたり 0.06 人となる。症例の地理的分布については、既報通りほぼ人口分布に沿っており、本症発生における地域間格差はないと考えられた。今回の全国調査結果とこれまでの調査を比較検討すると、疫学的には本邦における PAM の発生数は減少傾向にあると考えられる。この理由としては血族結婚率の減少が考えられるが、現代の日本社会においても低頻度ながらいとこ婚や血族婚があり、今後も本症の発生は続くことが予想される。一方、PAM 同様に両側肺野にびまん性粒状影をきたす疾患として「肺骨化症」があり特発性の症例も報告されているが、その臨床像は明らかではない。今後、「特発性肺骨化症」について全国調査を行い、その臨床像を明らかとしたい。

A. 研究目的

肺胞微石症は、びまん性に肺胞腔内にカルシウムを主成分とした層状年輪状の微石形成をきたす慢性進行性の稀な疾患である。1952 年、本邦における第 1 例が報告され<sup>1)</sup>、その後 1960 年代に全国調査が行われた<sup>2)</sup>。2006 年には本症の原因遺伝子 SLC34A2 が同定され、I1b 型ナトリウム依存性リン運搬蛋白の機能欠失であることが解明され<sup>3,4)</sup>。病態の理解は進んだものの、最近の本邦における疫学の実態についても十分には把握されていない。そこで本研究では、全国調査を実施することにより最近の本症の実態解明と診療の手引きの作成を行うことを目的とした。

B. 研究方法

全国の代表的施設（200 床以上の病院）に肺胞微石症の診療経験の有無を問う一次アンケート調査を行い、現在生存されている 7 症例を含む 25 症例が確認されたことから、これらの施設に対し、最終症例調査のためのデータ提供の可否について問う二次アンケート調査を行った。

C. 結果

全国の 200 床以上を有する病院、計 1824 施設に、現在または過去に、病理学的もしくは臨床的に診断された PAM 症例の経験数、SLC34A2 遺伝子検査の有無についてアンケート用紙を郵送したところ、641 施設より回答が得られた（回収率：35.14%）。結果、22 施設において 25 症例の PAM が現在もしくは過去に経験されていることが判明した。このうち 1 症例は外国人症例であったため除外し、計 24 症例を解析した。24 症例中、現在の症例は 7 例（29.2%）となっており、本症の有病率は人口 100 万人あたり 0.06 人となる。病理学的に診断された症例は全 24 例中 16 例

（66.7%）であった。SLC34A2 遺伝子検査の施行率は 33.3%（24 例中 8 例）であったが、萩原らのグループを含めた 2 つの研究グループより SLC34A2 の不活化変異が本症の原因と同定されたのが 2006 年であることを考慮すると、妥当な数字であると考えられる。実際、遺伝子検査が実施された 8 例のうち、5 例は現在の症例であった。症例の地理的分布については、既報通りほぼ人口分布に沿っており（図 1）、本症発生における地域間格差はないと考えられた。

D. 考察

今回の全国調査結果とこれまでの調査を比較検討すると、疫学的には本邦における PAM の発生数は減少傾向にあると予想される。この理由としては血族結婚率の減少が考えられるが、現代の日本社会においてもいとこ婚が 1.6%、血族婚が 3.9%あると報告されており、低頻度ながら今後も本症の発生は続くと思われる。常染色体劣性遺伝であり、同胞発生が約 50%に見られることを考慮して、本症が疑われた場合は家族の診察を行うことが望ましい。

一方、PAM 同様に両側肺野にびまん性粒状影をきたす疾患として「肺骨化症」があり特発性の症例も報告されているが、その臨床像は明らかではない<sup>5-8)</sup>。今後、「特発性肺骨化症」について全国調査を行い、その臨床像を明らかとしたい。

E. 文献

1. 堂野前維摩郷ら. 日本における肺胞微石症、特にその臨床経過について. 日胸疾会誌 3:200, 1965.
2. 立花暉夫. 肺胞微石症. 呼吸器科 5:99-105, 2004.
3. Huqun et al. Mutations in the SLC34A2 gene are associated with pulmonary alveolar

- microlithiasis. Am J Respir Crit Care Med. 175(3):263-8. 2007.
4. Corut A et al. Mutations in SLC34A2 cause pulmonary alveolar microlithiasis and are possibly associated with testicular microlithiasis. Am J Hum Genet 79:650-656, 2006.
  5. Chan ED, et al. Calcium deposition with or without bone formation in the lung. Am J Respir Crit Care Med 165: 1654-1669, 2002.
  6. Azuma A, et al. Familial clustering of dedriform pulmonary ossification. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 20: 152-154, 2003.
  7. Mizushima Y, et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. Intern Med 51:2923-2927, 2012.
  8. Kinoshita Y, et al. Familial diffuse pulmonary ossification: a possible genetic disorder. Resp Investig 55: 79-82, 2017.
- 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

図1



サルコイドーシス分科会報告

研究分担者 今野哲（北海道大学准教授）

研究要旨

【背景と目的】サルコイドーシスにおける肺病変の臨床経過と関連する因子について過去数十年にわたって検討されてきたが、最近はまとまった報告がない。本研究ではサルコイドーシスにおける肺病変の臨床経過と陰影消失関連する因子を検討し、過去の報告と比較検討を行った。【方法】2000年から2009年の間に札幌市で新規診断された肺病変を有する日本人サルコイドーシス患者306人を対象として、初診時と診断から2年後、5年後の胸部X線所見を後視的に評価し、陰影の消失率を調査し、陰影消失に関連する臨床的特徴についても検討した。【結果】肺病変の消失率は2年後で17.9%、5年後で29.9%と過去の報告よりも低い数値であった。若年で陰影がより消失しやすく、肺外病変のないサルコイドーシス患者では5年後の陰影消失率が高かった。【結論】サルコイドーシスにおける肺病変の陰影消失は年齢と強い関連を認め、過去の報告よりも陰影が消失しにくい傾向にあり、サルコイドーシス患者の年齢が高齢化社会に伴い高くなったことを反映している可能性が考えられた。

A. 研究目的

サルコイドーシスは原因不明の全身性炎症性肉芽腫性疾患で、性別や年齢、人種などに関連して多様な病像を呈する[1]。サルコイドーシスの肺病変に関しては、年齢や胸部X線所見(Scaddingの分類)、肺外病変の有無が陰影消失と関連することが報告されている[2,3]。しかし、過去10年以上肺病変の臨床経過を検討した報告はなく、人口動態の変化に伴って臨床経過の病像も変化している可能性が考えられる。そこで本研究では肺病変を有するサルコイドーシス患者の胸部X線所見とその後の陰影の経過について検討することを目的とした。

B. 研究方法

1. 対象

2000年1月から2009年12月の間に新規診断された肺サルコイドーシス患者306名を対象とした。サルコイドーシスの診断は、ATS/ERS/WASOGのガイドラインに従って病理組織学的になされた[1]。

2. 罹患臓器の定義

肺病変は初診時の胸部レントゲン写真を用いてScadding systemに従って分類された(Stage 0~Stage IV)[4]。眼病変と皮膚病変の有無は自覚症状とそれぞれの眼科専門医によって判断された。心臓病変の有無は厚生労働省の診断の手引にしたがって判断した[5]。

3. 肺病変の臨床経過

胸部X線所見は初診時、2年後、5年後でそれぞれ評価し、陰影が消失した対象を消失群、陰影が残存している対象を残存群として定義した。

4. 統計分析

統計学的解析は統計ソフト JMP version 11(SAS Institute Inc., Cary, NC, USA)と R version 3.1.0 (<http://www.R-project.org/>)を用いた[6]。カテゴリ変数は2-testを用い、連続変数はMann-Whitney U testを用いた。陰影消失関連する

因子の検討については、消失群と残存群についてロジスティック回帰分析を用いて評価した。全ての統計学的な比較は両側検定とし、p値が0.05以下である場合を統計学的に有意とした。

C. 結果

1. 対象の特徴

表1に対象の特徴を示した。男性126名、女性180名で、診断時の中央値年齢は45歳であった。年齢分布は25-30歳と50-59歳をピークに二峰性の分布を示した(図1)。表2に2年後、5年後の胸部X線評価が可能であった対象の特徴を示した。55例(18.0%)は2年後評価のデータが得られず、82例(26.8%)は5年後評価が得られなかった。評価が得られなかった脱落群は評価できた評価可能群と比べ若年で喫煙者が多かった。

2. 胸部X線所見の陰影消失の経過

表3に消失群と残存群の臨床的特徴を示した。2年後の評価では251名のうち45名(17.9%)に陰影消失を認め、5年後の評価では、224名のうち67名(29.9%)に陰影消失を認めた。消失群の中央地年齢は、残存群と比べて有意に低かった(2年後評価:30歳 vs. 49歳、 $p=0.002$ 、5年後評価:34歳 vs. 51歳、 $p=0.001$ )。全身ステロイドが投与された割合は診断から5年の間に投与された割合は消失群で有意に低かった( $p=0.023$ )。

3. 陰影消失と関連する臨床パラメータ

図2に性別、年齢(40歳以上、40歳未満)胸部X線分類、肺外病変の有無で層別化した各群における陰影消失率を示した。性別、胸部X線分類は陰影消失と関連を認めなかったが、若年群(40歳未満)の消失率が有意に高かった(2年後評価:24.8% vs. 12.7%、 $p=0.019$ 、5年後評価:38.3% vs. 23.8%、 $p=0.026$ )。5年後評価では肺外病変がある群では陰影消失率が低かった(42.6% vs. 25.8%、 $p=0.020$ )。多変量解析では、2年後の陰影消失に対して女性、

若年（40歳未満）であるとオッズ比が低く、5年後の陰影消に対しては、女性、肺外病変がないとオッズ比が低いことが示された（表4）。

#### D. 考察

肺病変の消失率に関連する因子の検討はこれまでになされてきたが、日本からは2つの報告がある[7,8]。長井らは10年間経過を追えた337名のサルコイドーシス患者の陰影消失率は1年で34%、3年で64%としている。本研究における陰影消失率は2年後で17.9%、5年後で29.9%と過去の報告よりも低かったが、既報の中央値年齢が30歳であるのに対し、45歳と高齢であったことが理由の1つとして考えられる。年齢が肺病変の消失率と関連することはこれまでに報告されているが、今回の結果は日本の人口動態が高齢化していることを反映した可能性が推測される[9]。しかしながら、40歳未満の若年者に着目してもなお、5年後の陰影消失率は既報の38.3%に対し、24.8%と低値であった。これは年齢以外の因子の関与が考えられ、2年後の陰影消失には性別、5年後の陰影消失には肺外病変の有無が関与した可能性が考えられる。森本らは過去50年でのサルコイドーシス患者の臨床的特徴は、女性の割合の増加や肺外病変である皮膚病変の増加など変化していることを報告しており、本研究結果の解離もこれに合致する[10]。また過去からの環境の変化の影響も考えられた。

特筆すべきことに、2年後の肺病変消失群においては、いずれの症例も5年後の評価で陰影出現を認めなかった。短期間で自然寛解した臓器については再発しにくいことが示唆され、5年以上の経過を追えていないが、サルコイドーシスにおける臓器特異的な免疫寛容が存在する可能性が推測された。

本研究では2年後の評価で18.0%、5年後の評価で26.8%の症例においてデータが得られず評価できなかった。評価から脱落した対象群は若年で肺外病変のない症例が多かったことから陰影消失しやすい症例が欠落した可能性が考えられる。しかし、脱落症例が陰影消失したと仮定しても、陰影消失率は2年後、5年後それぞれ32.7%（100（45+55）名/306名）、48.7%（149（67+82）名/306名）となお高くはなかった。また今回の検討では、評価期間中に全身ステロイドを投与した患者が含まれており、陰影消失に影響を与えた可能性がある。その他の限界として、社会階級や職業歴などの交絡因子が考慮されていないこと、肺外病変については眼・皮膚・心臓の3病変しか考慮されていないことがあげられる。

本研究では日本人サルコイドーシス患者における病変の消失率は以前ほど高くはなく、高齢化など人口動態の変化や臨床的背景の変化が関連している可能性が示唆された。

#### E. 文献

表1

1. Statement on sarcoidosis. Joint Statement of the American Thoracic Society (ATS), the European Respiratory Society (ERS) and the World Association of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (WASOG) adopted by the ATS Board of Directors and by the ERS Executive Committee, February 1999. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 1999; 160: 736-755.
  2. Romer FK. Presentation of sarcoidosis and outcome of pulmonary changes. *Dan. Bull. Med.* 1982; 29: 27-32.
  3. Neville E, Walker AN, James DG. Prognostic factors predicting the outcome of sarcoidosis: an analysis of 818 patients. *Q. J. Med.* 1983; 52: 525-533.
  4. Scadding JG. Prognosis of intrathoracic sarcoidosis in England. A review of 136 cases after five years' observation. *Br. Med. J.* 1961; 2: 1165-1172.
  5. Hiraga H, Yuwai K, Hiroe M. et al Guideline for diagnosis of cardiac sarcoidosis: study report on diffuse pulmonary diseases from the Japanese Ministry of Health and Welfare. Tokyo: Japanese Ministry of Health and Welfare, 1993; 24: 23-24
  6. Ihaka R, Gentleman R. A language for data analysis and graphics. *J Comp Graph Stat* 1996; 5: 299-314
  7. Nagai S, Shigematsu M, Hamada K, Izumi T. Clinical courses and prognoses of pulmonary sarcoidosis. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1999; 5: 293-298.
  8. Pietinalho A, Ohmichi M, Löfroos AB, Hiraga Y, Selroos O. The prognosis of pulmonary sarcoidosis in Finland and Hokkaido, Japan. A comparative five-year study of biopsy-proven cases. *Sarcoidosis Vasc. Diffuse Lung Dis.* 2000; 17: 158-166.
  9. Mana J, Salazar A, Manresa F. Clinical factors predicting persistence of activity in sarcoidosis: a multivariate analysis of 193 cases. *Respiration* 1994; 61: 219-225.
  10. Morimoto T, Azuma A, Abe S, Usuki J, Kudoh S, Sugisaki K, Oritsu M, Nukiwa T. Epidemiology of sarcoidosis in Japan. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 372-379.
- 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



	Total (n=300)
Male, n (%)	128 (41.2)
Age at diagnosis, median (IQR)	45 (28-59)
Smoking (Current), n (%)	131 (42.8)
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	189 / 97 / 20 / 0
Extra-pulmonary involvement, n (%)	216 (70.8)
Ocular involvement, n (%)	187 (61.1)
Cutaneous involvement, n (%)	62 (20.3)
Cardiac involvement, n (%)	16 (5.2)
History of Systemic Corticosteroids Treatment, n(%)	51 (16.7)

表2

	2yr observation			5yr observation		
	available (n=251)	unavailable (n=55)	p	available (n=224)	unavailable (n=82)	p
Male, n (%)	100 (39.8)	28 (47.3)	0.364	86 (38.4)	40 (48.8)	0.116
Age at diagnosis, median (IQR)	46 (29-60)	33 (23-54)	0.089	49 (29-60)	32.3 (26-38.23)	0.051
Smoking (Current), n (%)	98 (39.0)	33 (60.0)	0.006	84 (37.5)	47 (57.3)	0.003
Symptom, n (%)	154 (61.4)	34 (61.8)	1.000	141 (63.0)	47 (57.3)	0.427
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	153 / 82 / 16 / 0	36 / 15 / 4 / 0	0.734	138 / 70 / 16 / 0	51 / 27 / 4 / 0	0.768
Stage I, n (%)	153 (61.0)	36 (65.5)	0.639	138 (61.6)	51 (62.2)	1.000
Stage II, n (%)	82 (32.7)	15 (27.3)	0.536	70 (31.3)	27 (32.8)	0.888
Stage III, n (%)	16 (6.4)	4 (7.3)	1.000	16 (7.1)	4 (4.9)	0.654
Extra-pulmonary involvement, n (%)	183 (72.9)	33 (60.0)	0.072	171 (76.3)	45 (54.9)	0.000
Ocular involvement, n (%)	159 (63.4)	28 (50.9)	0.095	149 (66.5)	38 (46.3)	0.002
Cutaneous involvement, n (%)	52 (20.7)	10 (18.2)	0.853	48 (21.4)	14 (17.1)	0.408
Cardiac involvement, n (%)	13 (5.2)	3 (5.5)	1.000	12 (5.4)	4 (4.9)	1.000
History of Systemic Corticosteroids Treatment, n (%)	44 (17.5)	7 (12.7)	0.549	40 (17.9)	12 (14.6)	0.608

表3

	2-year observation			5-year observation		
	Resolved (n=45)	Persistent (n=206)	p	Resolved (n=67)	Persistent (n=157)	p
Male, n (%)	15 (33.3)	83 (41.3)	0.401	24 (35.3)	60 (38.7)	0.635
Age at diagnosis, median (IQR)	30 (25-55)	40 (29.75-61)	0.002	33.5 (25-54.5)	51 (31-62)	0.001
Age 40 ( $\geq$ 40), n (%)	18 (40.0)	124 (60.2)	0.019	31 (46.6)	89 (63.0)	0.012
Smoking (Current), n (%)	18 (40.0)	80 (38.8)	1.000	27 (39.7)	57 (36.8)	0.764
Symptom, n (%)	28 (62.2)	126 (61.2)	1.000	39 (57.4)	102 (65.8)	0.232
Chest radiograph (Stage I / II / III / IV)	29 / 14 / 2 / 0	124 / 68 / 14 / 0	0.790	45 / 18 / 5 / 0	92 / 52 / 11 / 0	0.572
Stage I, n (%)	29 (64.4)	124 (60.2)	0.746	45 (66.2)	82 (59.4)	0.416
Stage II, n (%)	14 (31.1)	68 (33.0)	0.827	18 (26.5)	52 (33.6)	0.373
Stage III, n (%)	2 (4.4)	14 (6.8)	0.798	5 (7.4)	11 (7.1)	1.000
Extra-pulmonary involvement, n (%)	32 (71.1)	151 (73.3)	0.853	44 (64.7)	126 (81.3)	0.010
Ocular involvement, n (%)	27 (60.0)	132 (64.1)	0.612	39 (57.4)	109 (70.3)	0.066
Cutaneous involvement, n (%)	7 (15.6)	45 (21.8)	0.420	10 (14.7)	38 (24.5)	0.114
Cardiac involvement, n (%)	1 (2.2)	12 (5.8)	0.474	1 (1.5)	11 (7.1)	0.112
History of Systemic Corticosteroids Treatment (0-2 yr), n(%)	3 (6.7)	36 (17.5)	0.113	6 (8.8)	29 (18.5)	0.111
History of Systemic Corticosteroids Treatment (0-5 yr), n(%)	3 (6.7)	41 (20.1)	0.033	6 (8.8)	34 (21.9)	0.022

表4

Variables	2-year observation (n=251)		5-year observation (n=234)	
	OR [95% CI]	p	OR [95% CI]	p
Sex (Female)	0.47 [0.21-0.99]	0.047	0.52 [0.26-1.01]	0.054
Age (<40 yr old)	0.35 [0.17-0.70]	0.003	0.40 [0.21-0.75]	0.004
Extra-pulmonary involvement	1.08 [0.58-2.04]	0.556	2.62 [1.33-5.18]	0.005

图1

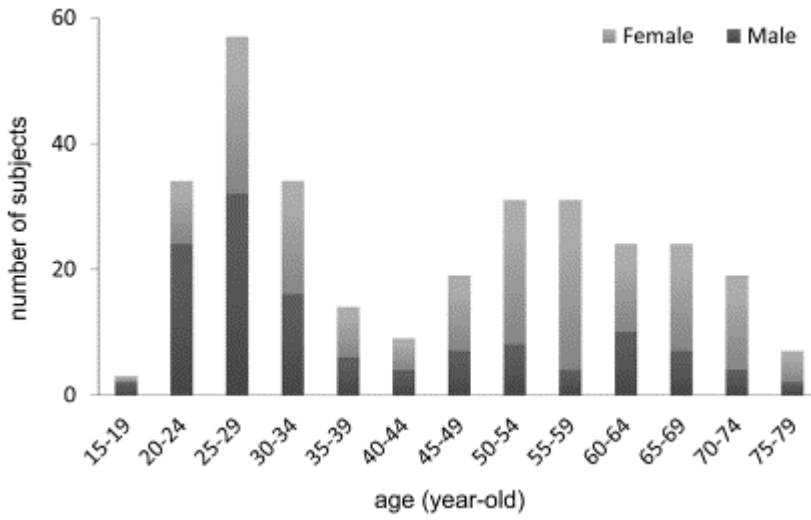
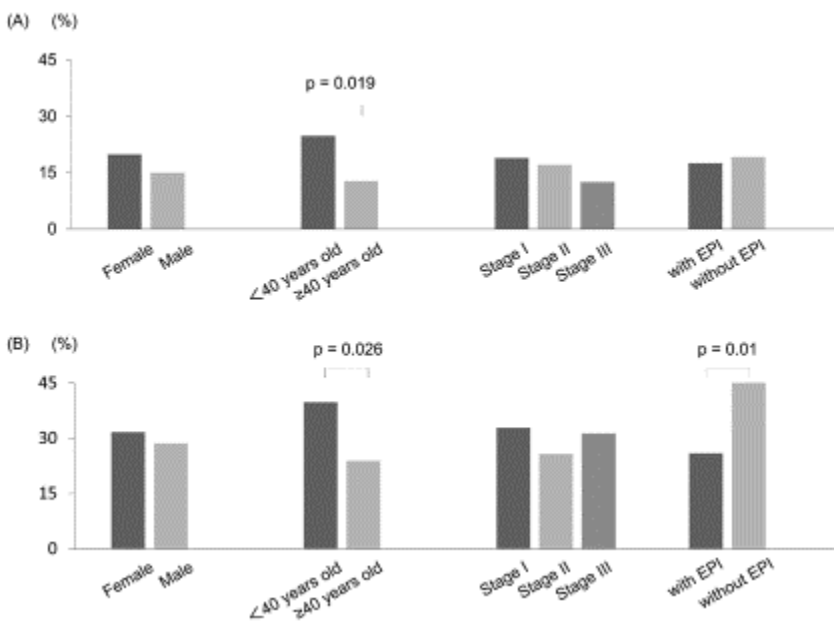


图2



研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書籍名	出版社名	出版地	出版年	ページ
本間栄、海老名雅仁、桑野和善、後東久嗣、他	肺胞微石症、閉塞性細気管支炎、Hermansky Pudluc 症候群	厚生労働省難治疾患政策顕幽事業びまん性肺疾患調査研究班難治性びまん性肺疾患診療の手引き作成委員会	難治性びまん性肺疾患診療の手引き	南江堂	東京	2017	1-99
酒井文和	呼吸器感染症総論画像診断によるアプローチ	藤田次郎	診断と治療のABC 呼吸器感染症	最新医学社	東京	2017	57-66
Mikiko Hashisako, MD, PhD, Junya Fukuoka, MD, PhD, Maxwell L. Smith, MD	Chronic Diffuse Lung Diseases	K.O.Leslie & M.R.Wick	Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach (Third Edition)	Elsevier Inc.	USA	2017	227- 298
本間栄	特発性間質性肺炎	福井次矢、高木誠、小室一成	2017今日の治療指針	医学書院	東京	2017	309-310
本間栄、吾妻安良太、坂東政司、他	クリニカルクエスチョンと推奨、IPF の診療マニュアル、他	厚生労働科学研究補助金難治性疾患政策研究事業「びまん性肺疾患に関する調査研究」班特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会	特発性肺線維症の治療ガイドライン2017	南江堂	東京	2017	1-74
有村義宏、丸山彰一、本間栄、山縣邦弘、他	重要臨床課題・アウトカムとクリニカルクエスチョン、推奨、他	有村義宏、丸山彰一、本間栄	ANCA関連血管炎診療ガイドライン2017	診断と治療社	東京	2017	1-45
坂本晋、本間栄	びまん性汎細気管支炎/副鼻腔気管支症候群.	藤田次郎、大拙裕治	呼吸器疾患: Clinical-Radiological-Pathological	南江堂	東京	2017	110-114

本間栄	特発性肺線維症	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	784-787
市原英基、井上義一、小倉高志、木浦勝行、岸一馬、高橋和久、瀧川奈義夫、富井啓介、本間栄、他	間質性肺炎および肺癌の分類、分子生物学的にみた間質性肺炎および肺癌、他	日本呼吸器学会腫瘍学術部会・びまん性肺疾患学術部会編	間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント	南江堂	東京	2017	1-114
長谷川好規	びまん性汎細気管支炎(DPB)は今もあるんですか？	滝沢始	むかしの頭で診ていませんか？呼吸器診療をスッキリまとめました	南江堂	東京	2017	42-46
長谷川好規、川部勤	アレルギー/気管支喘息・過敏性肺炎・サルコイドーシス・アナフィラキシー・薬物アレルギー・食物アレルギー・アレルギー性鼻炎・花粉症・アレルギー性結膜疾患・血清病	熊ノ郷淳、阪口薫雄、竹田潔、吉田祐樹	免疫学コア講義 改訂4版	南山堂	東京	2017	228-237
大隈智尚、井上義一	胸部単純X線写真で「胸膜肥厚がある」/「ブラがある」と言われたら	伊藤澄信	検診データで困ったらよくある検査異常への対応策	医学書院	東京	2017	37-41
井上義一	肺胞蛋白症	藤田次郎、大肚祐治	呼吸器疾患: Clinical-Radiological-Pathologicalアプローチ	南江堂	東京	2017	152
井上義一、寺本友昭、笠井孝彦	その他のびまん性肺疾患肺胞蛋白症(PAP)	日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会、厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班	気管支肺胞洗浄【BAL】法の手引き 改訂第3版	克誠堂	東京	2017	122-125

西岡安彦	間質性肺炎の急性増悪	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針	医学書院	東京	2017	308-309
埴淵昌毅，西岡安彦	じん肺症（珪肺，アスベスト肺）	猿田享男、北村惣一郎	私の治療 2017-18年度版	日本医事新報社	東京	2017	242-243
豊田優子、西岡安彦	ランゲルハンス細胞組織球症	日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会、厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班	気管支肺胞洗浄【BAL】法の手引き 改訂第3版	克誠堂	東京	2017	128-131
渡辺憲太郎	各疾患のBAL所見と検査の意義 びまん性間質性肺疾患、薬剤性肺障害	日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会、厚生労働省難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班	気管支肺胞洗浄【BAL】法の手引き 改訂第3版	克誠堂	東京	2017	98-102
渡辺憲太郎	気腫合併肺線維症	藤田次郎、大脳祐治	呼吸器疾患: Clinical-Radiological-Pathologicalアプローチ	南江堂	東京	2017	140-143
渡辺憲太郎	サルコイドーシス	矢崎義雄	内科学第11版	朝倉書店	東京	2017	776-778

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Chiba S, Okayasu K, Tsuchiya K, Tamaoka M, Miyazaki Y, Inase N, Sumi Y	The C-jun N-terminal kinase signaling pathway regulates cyclin D1 and cell cycle progression in airway smooth muscle cell proliferation.	Int J Clin Exp Med	10	2252-262	2017
Chiba S, Tsuchiya K, Ogata T, Imase R, Yagi T, Mishima Y, Jinta T, Saito K, Isogai S, Jinnai Y, Kawasaki T, Natsume I, Miyashita Y, Takagiwa J, Ishiwata N, Chiaki T, Kishi M, Tsukada Y, Yamasiki M, Inase N	Treatment of asthma in the elderly: questionnaire survey in Japan.	Int J Clin Med	8	236-247	2017
Sakakibara R, Inamura K, Tambo Y, Ninomiya H, Kitazono S, Yanagitani N, Horiike A, Ohyanagi F, Matsuura Y, Nakao M, Mun M, Okumura S, Inase N, Nishio M, Motoi N, Ishikawa Y	EBUS-TBNA as a promising method for the evaluation of tumor PDL-1 expression in lung cancer.	Clin Lung Cancer	18	527-534	2017
Uchibori K, Inase N, Araki M, Kamada M, Sato S, Okuno Y, Fujita N, Katayama R	Brigatinib combined with anti-EGFR antibody overcomes osimertinib resistance in EGFR-mutated non-small-cell lung cancer.	Nat Commun	March 13;8:14768	doi: 10.1038/ncomms14768	2017
Hattori T, Konno S, Shijubo N, Ohmichi M, Yamaguchi T, Nishimura M.	Resolution rate of pulmonary sarcoidosis and its related factors in a Japanese population.	Respirology	22	1604-1608	2017
Iijima Y, Bando M, Yamasawa H, Moriyama H, Takemura T, Niki T, Sugiyama Y.	A case of mixed dust pneumoconiosis with desquamative interstitial pneumonia-like reaction in an aluminum welder.	Respir Med Case Rep	20	150-153	2017
Iijima Y, Sugiyama Y, Sawahata M, Nakayama M, Bando M.	Clinical Features of Pulmonary Sarcoidosis Complicated by Lung Cancer.	Intern Med	56	1957-1960	2017
Iijima Y, Sugiyama Y, Suzuki E, Nakayama M, Yamasawa H, Bando M.	The Relationship between the Incidence of Summer-type Hypersensitivity Pneumonitis and Environmental Factors in Southern Tochigi Prefecture.	Intern Med	56	1023-1027	2017

Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S.	Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.	Respirology.	22	1609-1614	2017
Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan I, Kawamura T, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T, the Tokyo Diffuse Lung Diseases Study Group.	Comparison of clinical and pathological features of lung lesions of systemic IgG4-related disease and idiopathic multicentric Castleman's disease.	Histopathology	70	1114-1124	2017
Mori S, Yoshitama T, Hidaka T, Sakai F, Hasegawa M, Hashiba Y, Suematsu E, Tatsukawa H, Mizokami A, Yoshizawa S, Hirakata N, Ueki Y	Comparative risk of hospitalized infection between biological agents in rheumatoid arthritis patients: A multicenter retrospective cohort study in Japan.	PLOS one	12	e0179179. (epub)	2017
Hasegawa M, Sakai F, Okabayashi A, Katsura H, Kamata T, Koh E, Sekine Y, Takemura T, Nakatani Y, Hiroshima K	Rosai Dorfman Disease of the lung overlapping with IgG4 related disease Difficulty in its differential diagnosis.	Intern Med	56	937-941	2017
Tashiro T, Egashira R, Takahashi K, Fukui S, Nakazono T, Nojiri J, Fukuoka J, Irie H, Kimura S, Sueoka-Aragane N	Thin-section Computed Tomographic Findings of Multicentric Castleman Disease Changing Over 10 Years.	J Thorac Imaging	32	W81-W83	2017
Ikutani M, Tsuneyama K, Kawaguchi M, Fukuoka J, Kudo F, Nakae S, Arita M, Nagai Y, Takaki S, Takatsu K	Prolonged activation of IL-5-producing ILC2 causes pulmonary arterial hypertrophy.	JCI Insight	2	e90721	2017
Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kataoka K, Nishiyama O, Johkoh T, Fukuoka J, Sakamoto K, Hasegawa Y	The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF	Respir Res	18	18	2017

Fukihara J, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Furukawa T, Johkoh T, Fukuoka J, Sakamoto K, Hasegawa Y	Hemosiderin-laden macrophages are an independent factor correlated with pulmonary vascular resistance in idiopathic pulmonary fibrosis: a case control study	BMC Pulm Med	17	doi: 10.1186/s12890-017-0376-8	2017
Terasaki Y, Ikushima S, Matsui S, Hebisawa A, Ichimura Y, Izumi S, Ujita M, Arita M, Tomii K, Komase Y, Owan, Tetsuji Kawamura I, Matsuzawa Y, Murakami M, Ishimoto H, Kimura H, Bando M, Nishimoto N, Kawabata Y, Fukuda Y, Ogura T	Comparison of Clinical and Pathological Features of Lung Lesions of Systemic IgG4-related Disease and idiopathic Multicentric Castleman ' s Disease	Histopathology	70	1114-124	2017
Noguchi S, Saito A, Mikami Y, Urushiyama H, Horie M, Matsuzaki H, Takeshima H, Makita K, Miyashita N, Mitani A, Jo T, Yamauchi Y, Terasaki Y, Nagase T.	TAZ contributes to pulmonary fibrosis by activating profibrotic functions of lung fibroblasts.	Sci Rep	14	42595	2017
Ogura K, Terasaki Y, Miyoshi-Akiyama T, Terasaki M, Moss J, Noda M, Yahiro K	Vibrio cholerae Cholix toxin-induced HepG2 cell death is enhanced by tumor necrosis factor-alpha through ROS and intracellular signal-regulated kinases.	Toxicol Sci	156	455-468	2017
Kokuho N, Terasaki Y, Kunugi S, Onda N, Urushiyama H, Terasaki M, Hino M, Gemma A, Hatori T, Shimizu A	Localized Pulmonary Crystal-storing Histiocytosis Complicating Pulmonary Mucosa-associated Lymphoid Tissue Lymphoma Presenting with Multiple Mass Lesions.	Hum Pathol	65	180-186	2017
Urushiyama H, Jo T, Yasunaga H, Yamauchi Y, Matsui H, Hasegawa W, Takeshima H, Hiraishi Y, Mitani A, Fushimi K, Nagase T.	Adjuvant chemotherapy versus chemoradiotherapy for small cell lung cancer with lymph node metastasis: a retrospective observational study with use of a national database in Japan.	BMC Cancer	17	2613	2017



Saito M, Ohshima N, Matsui H, Hebisawa A, Ohta K.	Sudden death in a patient with pulmonary veno-occlusive disease (PVOD) and severe pulmonary hypertension.	Intern Med.	56	2025-2031	2017
Furuaya K, Sakamot S, Shimizu H, Sekiya M, Kinoshita A, Isshiki T, Sugino K, Matsumoto K, Homma S	Pirfenidone for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A retrospective study.	Respir Med	126	93-99	2017
Koyama K, Sakamoto S, Isshiki T, Shimizu H, Kurosaki A, Homma S	The activities of daily living after an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Intern Med	56	2837-43	2017
Furuya K, Sakamot S, Takai Y, Sato N, Matsumoto K, Homma S	Acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia after nonpulmonary surgery under general anesthesia: a retrospective study.	Sarcoidosis Vasc Diff Lung Dis	34	156-164	2017
Miyamoto A, Kurosaki A, Fujii T, Kishi K, Homma S	HRCT features of surgically resected invasive mucinous adenocarcinoma associated with interstitial pneumonia.	Respirology	22	735-743	2017
Kaburaki K, Isobe K, Kobayashi H, Yoshizawa T, Takai Y, Homma S	A feasibility study of bevacizumab and vinorelbine in patients with previously treated advanced non-squamous non-small-cell lung cancer.	Mol Clin Oncol	6	510-514	2017
Sugino K, Kobayashi M, Nakamura Y, Gocho K, Ishida F, Isobe K, Shiraga N, Homma S	Xenon-enhanced dual-energy CT imaging in combined pulmonary fibrosis and emphysema.	PLOS ONE	12	e0170289	2017
Ishizu A, Tomaru U, Masuda S, Sada K, Amano K, Harigai M, Kawaguchi Y, Arimura Y, Yamagata K, Ozaki S, Dobashi H, Homma S, Okada Y, Sugiyama H, Usui J, Tsuboi N, Matsuo S, Makino H and for the Research Committee of the Intractable Vasculitis Syndrome and the Research Committee of the Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan	Prediction of response to remission induction therapy by gene expression profiling of peripheral blood in Japanese patients with microscopic polyangiitis.	Arthritis Res Ther	19	doi:10.1186/s13075-017-1328-7	2017

Urabe N, Sakamoto S, Sano G, Suzuki J, Hebisawa A, Nakamura Y, Koyama K, Ishii Y, Tateda K, Homma S	Usefulness of two aspergillus PCR assays and -D-glucan testing of bronchoalveolar lavage fluid for diagnosis of chronic pulmonary aspergillosis.	J Clin Microbiol	55	1738-1746	2017
Kaburaki K, Sugino K, Kobayashi H, Sekiya T, Takai Y, Shibuya K, Homma S	Miliary tuberculosis that developed after intravesical bacillus calmet-guerin therapy.	Inter Med	56	1563-1567	2017
Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S	Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.	Respirology	22	1609-1614	2017
Sugino K, Nakamura Y, Sekiya M, Kobayashi H, Shibuya K, Homma S	Fatal diffuse alveolar haemorrhage mimicking acute exacerbation in idiopathic pulmonary fibrosis treated with nintedanib.	Respirol Case Rep	5	doi: 10.1002/rcr2.258	2017
Tanaka T, Saito Y, Matsuda K, Kamio K, Abe S, Kubota K, Azuma A, Gemma A.	Cyclic mechanical stretch-induced oxidative stress occurs via a NOX-dependent mechanism in type II alveolar epithelial cells.	Respir Physiol Neurobiol	242	108-116	2017
Kamio K, Azuma A, Usuki J, Matsuda K, Inomata M, Nishijima N, Itakura S, Hayashi H, Kashiwada T, Kokuho N, Atsumi K, Yamaguchi T, Fujita K, Saito Y, Abe S, Kubota K, Gemma A.	XPLN is modulated by HDAC inhibitors and negatively regulates SPARC expression by targeting mTORC2 in human lung fibroblasts.	Pulm Pharmacol Ther	44	61-69	2017
Li YJ, Shimizu T, Shinkai Y, Hirata Y, Inagaki H, Takeda K, Azuma A, Yamamoto M, Kawada T.	Nrf2 Regulates the Risk of a Diesel Exhaust Inhalation-Induced Immune Response during Bleomycin Lung Injury and Fibrosis in Mice.	Int J Mol Sci	18	doi: 10.3390/ijms18030649	2017
Azuma A.	Safety management of treatment with nintedanib in clinical practice of IPF.	Respir Investig	55	1	2017

Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y, Kondoh Y, Ogura T, Homma S, Fujimoto T, Sakamoto W, Sugiyama Y, Nukiwa T.	Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS® randomized trials.	Respirology	22	750-757	2017
Sakamoto K, Ito S, Hashimoto N, Hasegawa Y.	Pirfenidone as salvage treatment for refractory bleomycin-induced lung injury: a case report of seminoma.	BMC Cancer	17	526	2017
Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Nishimura K, Nishiyama O, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Depression Is Significantly Associated with the Health Status in Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Intern Med	56	1637-1644	2017
Asano S, Ito S, Takahashi K, Furuya K, Kondo M, Sokabe M, Hasegawa Y.	Matrix stiffness regulates migration of human lung fibroblasts.	Physiol Rep.	109	e13281	2017
Yagi M, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Furukawa T, Suzuki A, Johkoh T, Hasegawa Y.	CT-determined pulmonary artery to aorta ratio as a predictor of elevated pulmonary artery pressure and survival in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	22	1393-1399	2017
Ito S, Wakahara K, Kojima T, Takahashi N, Nishiwaki K, Yamaguchi E, Hasegawa Y.	Two cases of autoimmune pulmonary alveolar proteinosis with rheumatoid arthritis.	Allergol Int	66	507-509	2017
Takahashi K, Ito S, Furuya K, Asano S, Sokabe M, Hasegawa Y.	Real-time imaging of mechanically and chemically induced ATP release in human lung fibroblasts.	Respir Physiol Neurobiol	242	96-101	2017
Teramachi R, Taniguchi H, Kondoh Y, Ando M, Kimura T, Kataoka K, Suzuki A, Furukawa T, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Progression of mean pulmonary arterial pressure in idiopathic pulmonary fibrosis with mild to moderate restriction.	Respirology	22	986-990	2017
Matsuda T, Taniguchi H, Ando M, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Sakamoto K, Suzuki A, Furukawa T, Hasegawa Y.	COPD assessment test for measurement of health status in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A cross-sectional study.	Respirology	22	721-727	2017

Kobayashi T, Kitaichi M, Tachibana K, Kishimoto Y, Inoue Y, Kagawa T, Maekura T, Sugimoto C, Arai T, Akira M, Inoue Y	A Cryptogenic Case of Fulminant Fibrosing Organizing Pneumonia	Intern Med	56	1185-1191	2017
Tokura S, Akira M, Okuma T, Tazawa R, Arai T, Sugimoto C, Matsumuro A, Hirose M, Takada T, Nakata K, Ishii H, Kasahara Y, Hojo M, Ohkouchi S, Tsuchihashi Y, Yokoba M, Eda R, Nakayama H, Nei T, Morimoto K, Nasuhara Y, Ebina M, Ichiwata T, Tatsumi K, Yamaguchi E, Inoue Y.	A Semiquantitative Computed Tomographic Grading System for Evaluating Therapeutic Response in Pulmonary Alveolar Proteinosis.	Ann Am Thorac Soc	14	1403-1411	2017
Hamano Y, Kida H, Ihara S, Murakami A, Yanagawa M, Ueda K, Honda	Classification of idiopathic interstitial pneumonias using anti- myxovirus resistance-protein 1 autoantibody.	Sci Rep	7	43201	2017
Walsh SLF, Maher TM, Kolb M, Poletti V, Nusser R, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown K, Calandriello L, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty K, Glaspole I, Grutters J, Inoue Y, Kokosi M, Kondoh Y, Kouranos V, Kreuter M, Johannson K, Judge E, Ley B, Margaritopoulos G, Martinez FJ, Molina-Molina M, Morais A, Nunes H, Raghu G, Ryerson CJ, Selman M, Spagnolo P, Taniguchi H, Tomassetti S, Valeyre D, Wijsenbeek M, Wuyts W, Hansell D, Wells A, IPF Project Consortium.	Diagnostic accuracy of a clinical diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: an international case-cohort study.	Eur Respir J	50	doi: 10.1183/13993003.00936-2017	2017
Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S.	Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan.	Respirology	22	1609-1614	2017

Arai T, Tachibana K, Sugimoto C, Inoue Y, Tokura S, Okuma T, Akira M, Kitaichi M, Hayashi S, Inoue Y	High-dose prednisolone after intravenous methylprednisolone improves prognosis of acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias.	Respirology	22	1363-1370	2017
Matsuda Y, Maeda I, Tachibana K, Nakao K, Sasaki Y, Sugimoto C, Arai T, Tokoro A, Akira M, Inoue Y.	Low-Dose Morphine for Dyspnea in Terminally Ill Patients with Idiopathic Interstitial Pneumonias.	J Palliat Med	20	879-883	2017
Azuma A, Taniguchi H, Inoue Y, Kondoh Y, Ogura T, Homma S, Fujimoto T, Sakamoto W, Sugiyama Y, Nukiwa T.	Nintedanib in Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis: A subgroup analysis of the INPULSIS® randomized trials.	Respirology	22	750-757	2017
Kitamura N, Seyama K, Nagai M, Moriyama H, Takada T, Tazawa R, Hirai T, Mishima M, Hayashida M, Hirose M, Arai T, Sugimoto C, Hattori N, Watanabe T, Akazawa K, Tanaka T, Nakata K.	Risk factors for stomatitis in patients with lymphangiomyomatosis during treatment with sirolimus: A multicenter investigator-initiated prospective study.	Pharmacoeconomics Drug Saf	26	1182-1189	2017
Horimasu Y, Ishikawa N, Iwamoto H, Ohshimo S, Hamada H, Hattori N, Okada M, Arihiro K, Ohtsuki Y, Kohno N.	Clinical and molecular features of rapidly progressive chronic hypersensitivity pneumonitis	Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis	34	48-57	2017
Horimasu Y, Ishikawa N, Taniwaki M, Yamaguchi K, Hamai K, Iwamoto H, Ohshimo S, Hamada H, Hattori N, Okada M, Arihiro K, Ohtsuki Y, Kohno N.	Gene expression profiling of idiopathic interstitial pneumonias (IIPs): identification of potential diagnostic markers and therapeutic targets.	BMC Med Genet	18	88	2017
Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N, Shime N, Bonella F, Guzman J, Costabel U, Kohno N.	FAM13A polymorphism as a prognostic factor in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respir Med	123	105-9	2017
Yamaguchi K, Iwamoto H, Horimasu Y, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Mazur W, Kohno N, Hattori N.	AGER gene polymorphisms and soluble receptor for advanced glycation end product in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology	22	965-71	2017

Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Imokawa S, Oishi K, Watanabe S, Kasahara K, Baba T, Ogura T, Ishii H, Watanabe K, Nishioka Y, Suda T.	Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE).	Respir Med	123	63-70	2017
Kakiuchi S, Hanibuchi M, Tezuka T, Saijo A, Otsuka K, Sakaguchi S, Toyoda Y, Goto H, Kawano H, Azuma M, Ogushi F, Nishioka Y.	Analysis of acute exacerbation of interstitial lung disease associated with chemotherapy in patients with lung cancer: a feasibility of S-1.	Respir Investig	55	145-152	2017
Saijo A, Hanibuchi M, Goto H, Toyoda Y, Tezuka T, Nishioka Y.	An analysis of the clinical features of lung cancer in patients with connective tissue	Respir Investig	55	153-160	2017
Nagai K, Kishi J, Morizumi S, Minakuchi J, Bando Y, Nishioka Y, Doi T.	Henoch-Schonlein purpura nephritis occurring postpartum in a patient with anti-PL-7 anti-synthetase syndrome.	Mod Rheumatol	27	910-913	2017
Sato S, Shinohara S, Hayashi S, Morizumi S, Abe S, Okazaki H, Chen Y, Goto H, Aono Y, Ogawa H, Koyama K, Nishimura H, Kawano H, Toyoda Y, Uehara H, Nishioka Y.	Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in pulmonary fibrosis via the inhibition of fibrocyte activity.	Respir Res	18	172	2017
Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, Kushima H, Fujita M, Nabeshima K.	Proliferation of elastic fibres in Idiopathic pulmonary fibrosis: a whole-slide image analysis and comparison with pleuroparenchymal fibroelastosis.	Histopathology	74	934-942	2017
Kinoshita Y, Mizuguchi I, Hidaka K, Ishii H, Watanabe K.	Familial diffuse pulmonary Ossification: A possible genetic disorder.	Respir Investig	55	79-82	2017