

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

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 稲瀬 直彦

令和2(2020)年 5月

目 次

・ 総括研究報告	
びまん性肺疾患に関する調査研究	4
稲瀬直彦	
・ 分担研究報告	
1．疫学調査・診療ガイド部会報告	8
今野哲	
2．心サルコイドーシス部会報告	11
寺崎文生	
3．IIPs 診断と治療の手引き・IPF 治療ガイドライン部会報告	13
坂東政司、本間栄	
3．IPF 合併肺癌ガイドライン部会報告	16
伊達洋至	
IPF 合併肺癌ガイドライン部会報告	20
岸一馬	
4．ANCA 陽性間質性肺炎部会報告	32
針谷正祥、坂東政司	
5．疫学調査・重症度分類部会報告	35
高橋弘毅	
6．レジストリ部会報告	42
須田隆文	
7．画像・診断基準部会報告	50
上甲 剛	
8．病理部会報告	53
蛇澤晶	
9．クライオバイオプシー部会報告	58
小倉高志	
10．PPFE 部会報告	60
須田隆文	
11．バイオマーカー部会報告	62
服部登	
12．急性増悪部会報告	66
近藤康博	
13．多施設治療研究支援部会報告	68
本間栄	
多施設治療研究支援部会報告	70
吾妻安良太	
14．疾病の普及・啓発・患者会支援部会報告	73
井上義一、小倉高志	
15．難治性気道疾患分科会報告	75
長谷川好規	
難治性気道疾患分科会報告	77
慶長直人	
16．HPS・若年進行性肺線維症部会報告	80
海老名雅仁	
17．肺胞蛋白症部会報告	81
井上義一	
18．肺胞微石症・特発性肺骨化症部会報告	83
西岡安彦	
・ 研究成果の刊行に関する一覧表	85

．各個研究報告	
1．特発性肺線維症における M2 様マクロファージの機能解析研究 星野友昭	103
2．びまん性肺疾患における Leucine-rich -2 glycoprotein のバイオマーカーとしての有用性の検討 横山彰仁	106
3．プレオマイシン肺線維症マウスモデルにおける Lck 阻害の抗線維化効果の検討 西岡安彦	110
．班会議プログラム	114

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、指定難病であるサルコイドーシス、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）および類縁疾患を対象として、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、指定難病であるサルコイドーシス、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）および周辺疾患を対象として、診断基準、重症度分類、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による診療体制の構築、関連学会や患者会と連携した普及・啓発活動の推進をを目的とした。

サルコイドーシスについては診療ガイドラインを検証・更新し、関連学会と連携した普及・啓発活動を推進することを目標とした。

特発性間質性肺炎については診療ガイドラインの普及を推進し、普及に係る実態や課題を把握することを目標とした。また、レジストリ症例の MDD 診断を実施しながら、多分野診療提供体制の構築を目指した。さらに、患者会と連携した普及・啓発活動を推進することを目標とした。

閉塞性細気管支炎については関連学会と連携した診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの普及・啓発活動を推進することを目標とした。

肺胞蛋白症（自己免疫性及び先天性）については関連研究班と共同で診療ガイドラインの改訂を進めることとした。また、関連研究班や患者会と連携した普及・啓発活動を推進することを目標とした。

B. 研究方法

研究代表者に加えて、19 名の研究分担者と 51 名の研究協力者により研究を推進した（表 1）。研究組織としてサルコイドーシス分科会、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の 4 つの分科会を設置した。さらに、サルコイドーシス分科会には 2 部会（疫学調査・診療ガイド部会、心サルコイドーシス部会）、特発性間質性肺炎分科会には 13 部会（IIPs 診断と治療の手引き・IPF 治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、疫学調査・重症度分類部会、レジストリ部会、画像・診断基準部会、病理部会、クライオバイオプシー部会、PPFE 部会、バイオマーカー部会、急性増悪部会、多施設治療研究支援部会、疾病の普及・啓発・患者会支援部会）

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・特発性肺骨化症部会）を設置した（表 2）。

C. 結果

サルコイドーシスについては、診療ガイドラインを検証・更新し、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会のホームページに公開した¹⁾。

特発性間質性肺炎については特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017 におけるクリニカルクエスチョン（CQ）に係る GRADE 法に基づく公開データを日本呼吸器学会のホームページに公開した²⁾。また、日本医療研究開発機構（難治性疾患実用化研究事業）特発性間質性肺炎の診断精度向上とエビデンス創出のためのクラウド型統合データベースとインタラクティブ診断システムの開発に関する研究班と共同で 500 例を超えるレジストリ症例の MDD 診断を実施しながら、多分野診療提供体制を構築した。さらに、間質性肺炎/肺線維症患者会を支援し、令和元年 11 月に第 8 回間質性肺炎肺線維症勉強会を開催した。

閉塞性細気管支炎については、呼吸器学会学術講演会において難治性気道疾患のシンポジウムおよび呼吸器難病疾患克服に向けての会長企画シンポジウムを企画し、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの普及・啓発活動を推進した。

肺胞蛋白症については、日本医療研究開発機構（難治性疾患実用化研究事業）研究班と共同でガイドライン作成委員会を組織し、改訂作業を進めた。また、日本医療研究開発機構（難治性疾患実用化研究事業）研究班と共同で肺胞蛋白症患者会を支援し、令和元年 10 月に第 11 回肺胞蛋白症勉強会を開催した。

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。最近刊行された IPF 治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しているが、昨年度実施した英文化により国外への情報発信につながっている。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レジストリ症例を対象に実施する遠隔診断システムを用いた MDD 診断の経験により多分野診療提供体制が構築されつつある。また、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され、支援活動を行った。関西と関東の 2 地域に加えて東海地域でも患者と家族を対象とした勉強会が予定されており、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て継続したい。臨床調査個人票を使用した全国疫学調査も開始されたが、難病患者の実態把握がに資する活動となると思われる。

E. 文献

1. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会：サルコイドーシス診療の手引き 2018, <http://www.jssog.com>.
2. 日本呼吸器学会：Summary of findings tables リスト、<https://jrs.or.jp>.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表
上記文献 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	特命教授
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	教授
	海老名雅仁	東北医科薬科大学医学部	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
	蛇澤 晶	地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院臨床病理科	部長
	慶長 直人	(公財)結核予防会結核研究所	副所長
	針谷 正祥	東京女子医科大学医学部	特任教授
	本間 栄	東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座	教授
	岸 一馬	東邦大学医学部	教授
	吾妻安良太	日本医科大学医学部	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
	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	教授
	近藤 康博	公立陶生病院呼吸器アレルギー疾患内科	副院長
	伊達 洋至	京都大学医学研究科	教授
	井上 義一	(独)国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター	センター長
	上甲 剛	独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院放射線診断科	部長
	服部 登	国立大学法人広島大学大学院医系科学研究科医歯薬保健学研究科	教授
	西岡 安彦	国立大学法人徳島大学大学院医歯薬学研究部	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
	谷野 功典	福島県立医科大学呼吸器内科学講座	准教授
	清水 泰生	獨協医科大学呼吸器・アレルギー内科	准教授
	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
	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
	高瀬 真人	日本医科大学多摩永山病院小児科	部長
	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
	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
	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
	矢崎 善一	佐久総合病院・佐久医療センター循環器内科	副院長
	松井 祥子	富山大学保健管理センター	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
	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	特定准教授
	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
	寺崎 文生	大阪医科大学医学教育センター	専門教授
	草野 研吾	国立循環器病研究センター病院心臓血管内科部門	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
	富井 啓介	神戸市立医療センター中央市民病院呼吸器内科	副院長
	竹内 万彦	三重大学大学院耳鼻咽喉・頭頸部外科	教授
	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
	矢寺 和博	産業医科大学医学部呼吸器病学	教授
	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
	石井 寛	福岡大学医学部呼吸器内科	診療教授
	佐藤 寿彦	福岡大学医学部 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科	准教授
	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
	藤本 公則	久留米大学医学部放射線医学講座	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	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
	一門 和哉	済生会熊本病院呼吸器センター呼吸器内科	部長
	喜舎場朝雄	沖縄県立中部病院呼吸器内科	部長
	中村 幸志	琉球大学大学院医学研究科衛生学・公衆衛生学講座	教授

表2 研究組織（びまん性肺疾患に関する調査研究班）

-
- A サルコイドーシス分科会
1. 疫学調査・診療ガイド部会（今野/山口）
 2. 心サルコイドーシス部会（寺崎）
- B 特発性間質性肺炎分科会
1. IIPs 診断と治療の手引き・IPF 治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. 疫学調査・重症度分類部会（高橋）
 5. レジストリ部会（須田）
 6. 画像・診断基準部会（上甲）
 7. 病理部会（蛇澤）
 8. クライオバイオプシー部会（小倉）
 9. PPF 部会（須田）
 10. バイオマーカー部会（服部）
 11. 急性増悪部会（近藤）
 12. 多施設治療研究支援部会（本間/吾妻）
 13. 疾病の普及・啓発・患者会支援部会（井上/小倉）
- C 難治性気道疾患分科会（長谷川/慶長）
- D 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・特発性肺骨化症部会（西岡）
-

疫学調査・診療ガイド部会報告

研究分担者 今野哲（北海道大学）
研究協力者 山口 哲生（新宿つかめクリニック）
研究協力者 四十坊典晴（JR札幌病院）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。本疾患の診断では組織学的な類上皮細胞肉芽腫の証明が重要であり、世界的にも組織採取が求められている。2015年には本部会の主導で、日本に多く見られる眼病変と心臓病変の臨床診断を許容する「サルコイドーシスの診断基準-2015」を策定したが、この妥当性を評価する必要がある。また呼吸器病変から線維化病態が進展する過程について、画像所見等の見解の統一を図る必要がある。

【結果】今年度は、主に以下の2項目を行った。「診断基準-2015」の妥当性の評価、慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析。

【結論】「診断基準-2015」は、わが国に多くみられる眼病変・心病変を比較的早期に臨床診断し、全身ステロイド治療につなげるうえで有用と考えられた。臨床像の国際間の比較では、臨床診断群が含まれる日本の診断基準の特殊性を考慮する必要があり、今後国際的な世界各国の診断基準との間で整合性を図っていく必要がある。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band'形成、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成が中心的役割を担い上葉収縮が進み、高率に拘束性換気障害をきたす。終末像として、蜂巢肺様構造や多発嚢胞を呈し得る。今後胸部CT病期を開発する予定であり、この解析結果は病期分類の根拠として用いていく。

A. 研究目的

サルコイドーシスは、呼吸器系を中心とした全身臓器に多彩な病変を生じる肉芽腫性病変であり、病態はまだ十分に解明されていない。

サルコイドーシスの診断では組織学的な類上皮細胞肉芽腫の証明が重要であり、世界的にも組織採取が求められている。一方でわが国では、医療費交付の対象を定めるために組織診断群に加え臨床診断群が設定されてきた歴史的背景がある。2015年には本部会の主導で「サルコイドーシスの診断基準-2015¹⁾」を作成した。わが国では、心臓病変や眼病変という組織診断を得ることが難しい臓器病変の頻度が高く、また典型的な呼吸器病変の画像所見が得られても必ずしも生検組織が得られるものではないことを考慮し、これらの臓器病変の所見を組み合わせた臨床診断群を策定した。心臓、眼、呼吸器以外の臓器病変の場合にはできる限り組織生検による診断を行うことを勧めている。

呼吸器病変は自然寛解例が半数以上を占める一方で、遷延して線維化をきたし慢性呼吸不全に至る例がある。しかしこの線維化病態について、これまで統一された見解はない。

本部会の目的は、呼吸器系を中心とした全身臓器に肉芽腫性病変を生じる難治性疾患であるサルコイドーシスの病態を解明し、診断と治療の根拠となるエビデンスを整理し、診療の場に還元することである。

B. 研究方法

今年度は、サルコイドーシスの診断基準2015の妥当性の評価、慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析を行った。

C. 結果

1. 「サルコイドーシスの診断基準-2015」の

妥当性の評価

1-1. 「サルコイドーシスの診断基準-2006」から「診断基準-2015」への変更に伴う診断症例の変化

2004年から2012年に自治医科大学附属病院呼吸器内科でサルコイドーシスを疑い精査された外来/入院症例264例（「診断基準-2006」に基づく組織診断群117例、臨床診断群84例、疑診群63例）を対象に、「診断基準-2015」に基づく再評価を行った。組織診断群123例、臨床診断群43例、疑診群98例となっていた。診断に寄与する臓器病変を呼吸器系、眼、心臓病変に限定したことで、臨床診断群39例が臓器病変数不足のため疑診群に移行した。この39例のうち35例は全身ステロイド治療の対象外であり、治療対象となったのは腎病変/高Ca血症3例と神経病変1例であった。

1-2. 「サルコイドーシス診断基準-2015」における臨床診断群の臨床的特徴の検討【論文発表1】

2000年から2018年に新規に診断された症例のうち「診断基準-2015」の臨床診断群の基準を満たす連続68例（男性12例、女性56例）を対象とした。診断

時年齢分布、臓器病変、特徴的検査所見について解析した。臓器病変分布の内訳は、眼病変 95.6%、脾臓病変 8.8%、心臓病変 7.4%、皮膚病変 5.9%であった。高Ca血症は35.0%でみられた。血清リゾチーム値高値と血清 sIL-2R 高値を示す患者の割合はそれぞれ 18.8%、48.3%であった。胸部X線におけるBHLは95.6%、CT/HRCTにおける気管支血管周囲間質肥厚は16.2%、リンパ路に沿った多発粒状影は44.1%にみられ、45歳以上の症例においてもBHLは94.5%と高率に検出された。心電図における脚ブロックは10.0%、高度房室ブロックまたは致死的心室性不整脈は5.0%で認められた。特に心臓病変を臨床診断された5例において、心室中隔基部菲薄化または心室壁構造異常は80.0%、左室収縮不全は60.0%で認められた。

2. 慢性呼吸不全に至った肺サルコイドーシスの線維化病態のCT画像解析 [論文発表 2, 3]

2000年から2018年にJR東京総合病院、JR札幌病院、自治医科大学附属病院で診断されたサルコイドーシス症例(>2500症例)の中から、慢性呼吸不全のため酸素導入となった10症例(男性3症例、女性7症例)を抽出しCT画像の解析対象とした。慢性呼吸不全の原因となり得るほかの併発症(肺感染症、心不全など)がある患者は除外した。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band'を形成する陰影(粒状・結節・浸潤影)、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成とともに上葉収縮が進行した。上葉収縮は7例でみられたが、上葉収縮を伴わない2例では、重度の多発嚢胞を形成し、喘鳴が出現し、また肺高血圧症と肺アスペルギルス症を伴う点で酷似していた。蜂巣肺様構造は3例でみられたが、いずれも牽引性気管支拡張の集簇で成り立っていた。8例中8例で拘束性換気障害が検出された。肺高血圧、肺アスペルギルス症等も合併し呼吸不全が進行すると考えられた。

D. 考察

「診断基準-2015」における臨床診断群の存在は、生検困難な臓器にもかかわらず、全身ステロイド治療の対象となる眼病変、心臓病変、高Ca血症をもつ症例を、より選択的に、より活動性の低い段階で臨床診断できる可能性がある。治療対象となる神経病変の臨床診断の方法については、課題が残る。臨床像の国際間の比較では、診断基準に臨床診断群が含まれる日本の特殊性を常に考慮する必要がある。可能な限り、日本の診断基準と世界各国の診断基準との間で整合性を図っていくことが望ましい。線維化病態の進展過程では、'central-peripheral band'形成、牽引性気管支拡張の集簇、末梢の嚢胞形成が中心的役割を担い上葉収縮が進み、高率に拘束性換気障害をきたす。終末像として、蜂巣肺様構造や多発嚢胞を呈し得る。今後胸部CT病期を開発す

る予定であり、この解析結果は病期分類の根拠として用いていく。

E. 文献

1. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会 サルコイドーシス診療の手引き作成委員会：サルコイドーシスの診断基準-2015.サルコイドーシス診療の手引き2018. <<http://jssog.com/www/top/shindan/shindan2-1new.html>>

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Yamanouchi Y, Sawahata M, Sakamoto N, Hisata S, Shijubo N, Konno S, Yamaguchi T, Suzuki T, Bando M, Hagiwara K. Characteristics of 68 patients with clinically proven sarcoidosis based on the Japan Society of Sarcoidosis and Other Granulomatous Disorders (JSSOG) 2015 criteria. *Respir Investig* 2020; 58; 102-109.
- 2) Sawahata M, Johkoh T, Kawanobe T, Kono C, Nakamura Y, Bando M, Hagiwara K, Takemura T, Sakai F, Shijubo N, Konno S, Yamaguchi T. Computed tomography images of fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. *J Clin Med* 2020; 9
- 3) Sawahata M, Shijubo N, Johkoh T, Hagiwara K, Konno S, Yamaguchi T. Honeycomb lung-like structures resulting from clustering of traction bronchiectasis distally in sarcoidosis. *Respirol Case Rep* 2020; 8

2. 学会発表

- 1) Sawahata M, Yamaguchi T, Johkoh T, Yamauchi H, Hisata S, Nakayama M, Kawanobe T, Tanaka K, Suzuki M, Kono C, Takemura T, Suzuki T, Bando M, Hagiwara K, Sakai F, Konno S, Shijubo N. Computed imaging analysis in fibrotic pulmonary sarcoidosis leading to chronic respiratory failure. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.
- 2) Sawahata M, Bando M, Yamaguchi T, Sakamoto N, Kamei R, Yamanouchi Y, Konno S, Shijubo N, Ishikawa S, Nakamura Y, Sugiyama Y, Suzuki T, Hagiwara K. Epidemiological approaches for identification of host susceptibility factors for sarcoidosis in Japan. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.
- 3) Sawahata M, Sakamoto N, Bando M, Yamanouchi Y, Kurosaki A, Fujiki Y, Yamauchi H, Hisata S, Nakayama M, Konno S, Shijubo N, Yamaguchi T, Nakamura Y, Suzuki T, Hagiwara T.

Characteristics of patients with a diagnosis of sarcoidosis: Comparison of the 2006 and 2015 versions of diagnostic criteria for sarcoidosis in Japan. WASOG 2019, Yokohama Oct 9-11.

- 4) 坂本典孝, 澤幡美千瑠, 奥山顕子, 中山雅之, 鈴木拓児, 四十坊典晴, 山口哲生, 坂東政司, 萩

原弘一. サルコイドーシスの診断基準 2006 から 2015 への変更に伴う診断症例の変化について. 日本呼吸器学会学術講演会, 2019 年 4 月(東京)

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

心サルコイドーシス部会報告

研究分担者 寺崎文生（大阪医科大学医学教育センター教授）

矢崎善一（佐久医療センター循環器内科部長）、草野研吾（国立循環器病研究センター心臓血内科部長）

研究要旨

【背景と目的】心臓サルコイドーシスはサルコイドーシス患者の生命予後を左右する重要な疾患であるにも係わらず、その病因は未だ不明である。また、その病態は多様であり、診断と治療は必ずしも容易ではなく確立されているとは言えず、未だに解決されていない課題を多く残している。「心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン」¹⁾²⁾が2017年2月に日本循環器学会から発行された。本部会の目的は、難治性疾患である心臓サルコイドーシス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、必要に応じてガイドラインの検証を行うことも本部会の重要な役割の1つである。本部会では、主に1)心臓サルコイドーシスの臨床像：全国アンケート2015からの考察、および2)心臓限局性サルコイドーシスの特徴と予後、の2つの項目について検討を行った。【結論】我が国における心臓サルコイドーシスの臨床診断に関する指針は妥当と考えられる。心臓限局性サルコイドーシスは心血管イベントが多く予後不良であった。心臓限局性サルコイドーシスにおいても、心臓サルコイドーシスと同様に積極的な治療介入が必要である可能性が高く、特定疾患（指定難病）申請対象としての検討が必要である。

研究 1)

心臓サルコイドーシスの臨床像：全国アンケート2015からの考察

A. 研究目的：

サルコイドーシスに合併した心病変は予後を規定する重要な因子である。日本循環器学会を中心に作成された心臓サルコイドーシスの診療に関する新しいガイドライン¹⁾²⁾が2017年に公表され、臨床像と診断基準の妥当性を調査した。

B. 研究方法：

2015年に施行した全国アンケート調査データをもとに、心臓サルコイドーシス組織診断群76名、臨床診断群344名（うち他臓器組織でサルコイドーシスと診断された43例を含む）をピックアップし、総死亡、心血管イベントを比較した。

C. 結果：

総死亡に関しては単変量解析では、組織診断群、年齢、左室駆出率、除細動器植込みに有意差を認めしたが、多変量解析では、年齢と左室駆出率のみに有意差を認めた。心血管イベントに関しては組織診断群、左室駆出率、房室ブロック、心室頻拍に有意差を認めしたが、多変量解析では左室駆出率と心室頻拍の有無が独立した因子として残った。この違いは、組織診断群に心機能低下例が多く認められることが原因と考えられた（平均EF：組織診断群40.0% vs. 臨床診断群50.4%）。心臓限局性サルコイドーシスは、組織診断21名、臨床診断13名で新しいガイドラインで診断が可能となった例は大幅に増大していた。

D. 考察：

我が国における新たな診療ガイドラインにおいて、心臓サルコイドーシスの臨床診断に関する指針は妥当と考えられる。

研究 2)

心臓限局性サルコイドーシスの特徴と予後に関する検討

A. 研究目的：

心臓限局性サルコイドーシスの診断意義や治療方針を検討するうえで、その臨床経過を評価することが重要であり、本研究は心臓限局性サルコイドーシスの特徴や予後を明らかにすることを目的とした。

B. 研究方法：

2006年から2016年まで、不整脈、心不全、心機能障害など心病変で初診し、心臓サルコイドーシスを疑い精査した241例を対象とした。心臓サルコイドーシスと心臓限局性サルコイドーシスにおける臨床背景や心血管イベント（死亡、致死性不整脈、心不全入院）に関して、プレドニゾロン（PSL）効果を含めて検討した。

C. 結果：

241例中、39例が心臓サルコイドーシスと診断され、20例が心臓限局性サルコイドーシス診断基準¹⁾²⁾を満たしていた。心臓限局性サルコイドーシスは、組織診断が1例、臨床診断が19例であった。心臓限局性サルコイドーシス群は、心臓サルコイドーシス群と比較して、心室中隔基部の菲薄化、GaシンチグラフィやFDG-PETでの心臓への異常集積の頻度が高かった。NYHAや左室駆出率（LVEF）は相違なく、ACEが低値であった。急性期ステロイド投与は、心臓サ

ルコイドーシス群 33 例 (85%) で行われていたが、心臓限局性サルコイドーシス群は 5 例 (25%) と低かった。診断後の観察期間中 (中央値 35 ヶ月) 心血管イベントは、心臓サルコイドーシスと同様に心臓限局性サルコイドーシス群も多く、致死性不整脈を 8 例、心不全入院を 5 例に認め、そのうち 6 例で死亡を認めた。多変量解析では、LVEF 低値が独立した心血管イベントの関連因子であった。プレドニゾン (PSL) 投与群 (38 例) と非投与群 (21 例) で比較したところ、LVEF 変化は PSL 非投与群で有意に不良であった。

D. 考察:

心臓限局性サルコイドーシスは心血管イベントが多く予後不良であった。心臓限局性サルコイドーシスにおいても、心臓サルコイドーシスと同様に積極的な治療介入が必要である可能性が高く、特定疾患申請対象としての検討が必要である。

E. 文献:

1. 心臓サルコイドーシスの診療ガイドライン (班長: 寺崎文生). 循環器病ガイドラインシリーズ 2016 年版 日本循環器学会. 2017

(http://www.j-circ.or.jp/guideline/pdf/JCS2016_terasaki_d.pdf)

2. Terasaki F, Azuma A, Anzai T, et al; Japanese Circulation Society Joint Working Group. JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version. Circ J. 2019 Oct 25;83(11):2329-2388.

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表:

1. 論文発表:

- 1) Terasaki F, Yoshinaga K. New guidelines for diagnosis of cardiac sarcoidosis in Japan. Ann Nucl Cardiol 2017; 3(1): 42-45.
- 2) Terasaki F, Fujita S, Miyamura M, Kuwabara H, Hirose Y, Torii I, Nakamura T, Hoshiga M. Atrial arrhythmias and atrial involvement in cardiac sarcoidosis. Int Heart J 2019; 60(4): 788-795.
- 3) 藤田修一, 寺崎文生: 心臓サルコイドーシスの診断指針. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患

学会誌 2018; 38(1): 23-27.

- 4) 草野研吾, 石橋耕平, 中須賀公亮, 高谷陽一, 永井利幸, 安斉俊久: 重症/難治性 (治療抵抗性) 心臓サルコイドーシス: 不整脈・心不全の臨床像. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会誌 38: 17-21, 2018
- 5) 草野研吾, 岡村英夫, 野田崇, 合屋雅彦, 坂田泰史: 心臓サルコイドーシスにおける非薬物治療: 診療ガイドラインの解説. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会誌 38: 28-33, 2018
- 6) 草野研吾: 心不全における心臓再同期療法 (CRT) 治療の意義. 日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会誌 39,33-38, 2019

2. 学会発表:

- 1) Kusano K. Cardiac Sarcoidosis in Japan: Data from Nationwide Cohort Survey. WASOG/JSSOG 2019, Yokohama, Japan, 2019.10
- 2) Kusano K, Ishibashi K, Nagayama T, Nakasuka K, Hattori Y, Terasaki F, Morimoto S, Isobe M. Cardiac Sarcoidosis: Current Management and Problems from Nationwide Questionnaire Survey. 第 81 回日本循環器学会総会・学術大会シンポジウム, 金沢, 2017 年 3 月
- 3) Terasaki F. New diagnostic guidelines for cardiac sarcoidosis in Japan. International Conference on Sarcoidosis and Interstitial Lung Diseases (WASOG) 2019, Yokohama, Japan, 2019. 10
- 4) Terasaki F. Diagnostic guidelines for isolated cardiac sarcoidosis. The 9th Asian Pacific Congress of Heart Failure, October, 2018, Tokyo
- 5) 寺崎文生. 心臓サルコイドーシス up to date. 第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会教育講演 2018 年 11 月, 東京
- 6) 寺崎文生. 心臓サルコイドーシスの治療指針. 第 22 回日本心不全学会 教育講演 2018 年 10 月, 東京
- 7) 矢崎善一. 循環器内科医からみた心臓サルコイドーシスにおける 18F-FDG PET の有用性と限界. 第 38 回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会・シンポジウム 東京, 2018.

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

IPs診断と治療の手引き・IPF治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】本部会の任務は、2018年9月にATS/ERS/JRS/ALATによる特発性肺線維症（IPF）の診断に関する実臨床ガイドライン（GL）が改訂されたことを踏まえ、現在わが国で使用されている「特発性間質性肺炎（IIPs）診断と治療の手引き改訂第3版」の改訂作業を支援するとともに、新しい臨床試験やリアルワールドデータなどのエビデンスを創出・評価し、「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の改訂準備作業を行うことである。【結果】今年度は、主に以下の3項目に関する調査研究を行った。患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）、IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けた日本呼吸器学会（JRS）びまん性肺疾患診断・治療GL作成委員会への提言、IPFの治療GL改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出（IPFに対する抗線維化薬2剤併用療法の有効性および安全性に関する多施設共同アンケート調査研究）【結論】本部会では、「IIPs診断と治療の手引き」および「IPFの治療GL」の改訂準備作業を行うことにより、治療GLを普及させ、指定難病であるIIPsの実臨床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した。治療GLは徐々に普及してきており、今後も患者および家族とともに非専門医や医療スタッフへの普及・啓蒙活動の継続が重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、不可逆的な組織変化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解説書として、日本呼吸器学会（JRS）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¹⁾。また2017年2月には、本調査研究班により国際治療ガイドライン（GL）²⁾を遵守し、かつ日本の実情にあった治療・管理法を提示することを目的とした「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」が刊行された³⁾。

本部会の目的は、2018年9月にATS/ERS/JRS/ALATによるIPFの診断に関する実臨床GLが改訂⁴⁾されたことを踏まえ、現在わが国で使用されている「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第3版」（JRS作成）の改訂作業を支援するとともに、新しい臨床試験やリアルワールドデータなどのエビデンスを創出・評価し、「特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017」の改訂準備作業を行うことである。また、治療GLを普及させ、難治性びまん性肺疾患であるIPFの実臨床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、患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）、IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けたJRSびまん性肺疾患診

断・治療GL作成委員会への提言および、IPFの治療GL改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出（IPFに対する抗線維化薬2剤併用療法の有効性および安全性に関する多施設共同アンケート調査研究）を行った。

C. 結果

1. 患者勉強会におけるアンケート調査（GL認知度に関する実態把握）

2019年11月3日に行われた第8回間質性肺炎/肺線維症勉強会（横浜）において、IPFの治療GLの普及・認知度に関するアンケート調査を行った。これまでに実施した5回のアンケート調査における回答者数と回答者の内訳、診療満足度を表1に示す。毎年約150～250名の参加者から回答が得られ、関東・関西ともに経年的に患者の診療満足度は改善していた。図1に過去3年間の本GLの認知度を示す。今回の勉強会に参加したIPF患者42名および患者の家族・友人31名の中で本GLを知っていたのは、それぞれ13名（31.0%）、6名（19.4%）であった。本GLの認知度は依然低いものの、これまでと比べ今回は増加していた。本GLの情報の入手経路は、インターネットからの情報入手が多かったが、診療を担当する医療機関の主治医や医療スタッフ、患者勉強会から情報を入手したとの回答もあった。

2. IIPs診断と治療の手引き改訂第4版作成に向けたJRSびまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会への提言

本調査研究班の班員を対象に実施した改訂第3版の加筆・修正すべき点に関するメールアンケート調査結果を踏まえ、IPF診断のフローチャートの改訂とともに、progressive fibrosing interstitial lung diseases（PF-ILDs）と緩和ケアの項目を新設し、working diagnosisやMultidisciplinary

discussion (MDD)、クライオバイオプシーなどについても詳しい解説を加えることを、JRS びまん性肺疾患診断・治療 GL 作成委員会に提言した。2019 年 10 月に JRS 理事会で改訂作業が承認され、直ちに執筆依頼を開始し、2020 年 12 月に「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 2021 (改訂第 4 版)」として刊行予定である。

3. IPF の治療 GL 改訂に向けたわが国のリアルワールドエビデンスの創出 (IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究)

「IPF の治療ガイドライン 2017」では、CQ7 で「IPF 患者にピルフェニドンとニンテダニブの併用を行うべきか?」に対して、「推奨は、現時点では結論づけられない」と記述されており、今回、わが国のリアルワールドエビデンスの創出を目的とし、IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法に関する有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究を行った。本調査研究班に所属する 14 施設から 46 例の回答があった。表 2 に併用療法開始時の患者背景 (43 例) を示す。平均年齢は 66.4 歳で、男性が 32 例 (74%) であった。平均%FVC は 59.4%、平均%DLco は 46.2% で、重症度 IV が最も多かったが、重症度 I/II も 10 例含まれていた。併用療法の開始理由は、1 剤目の効果不十分が最も多く 35 例 (81.4%) で、ピルフェニドンからニンテダニブへの変更が 33 例 (76.7%) であった。有害事象では、肝酵素上昇が 45.7%、下痢が 34.8%、食欲低下が 28.3%、悪心が 21.7% に認められた。本研究の解析結果は、2020 年の欧州呼吸器学会で発表予定である。

また、2017 年以降に報告された新たな臨床試験などのエビデンスについて、スコーピングサーチを継続中であり、次回改訂の基礎資料とする予定である。

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、これまでと同様、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⁶⁾。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。刊行から約 3 年経過しても本 GL の認知度は依然低いものの、徐々に認知度は増加しており、今後も引き続き、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さらなる向上を図り、国民への研究成果の還元を一層促進させるために、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を行うことが重要であると考えられた。また、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・家族のための患者勉強会の開催や GL 簡略版の作成などの対策が重要であると考えられた。

また今回、IPF の治療 GL 改訂時におけるわが国のリアルワールドエビデンスの創出を目的とし、IPF に対する抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性及び安全性に関する多施設共同アンケート調査研究を行った。IPF に対する薬物療法として、2 つの抗線維化薬 (ピルフェニドンおよびニンテダニブ) が適応承認され、実臨床の現場で使用されている。しかし、抗線維化薬単剤療法での治療効果不十分例や無効例も経験され、2 剤併用療法が治療選択肢の 1 つとなりうる。一方、現在わが国の IPF 治療は、2017 年に刊行された IPF 治療 GL を参考に、方針が決定されているが、ピルフェニドンとニンテダニブの併用療法に関しては、推奨できるエビデンスが乏しいとの理由により、推奨は結論づけられないと記述されている。また、2018 年には海外から第 IV 相臨床試験として、2 剤併用療法の安全性が報告^{7,8)}されたが、国内では第 IV 相臨床試験を行う予定はなく、また国内外でピルフェニドンの承認用量が異なることから、日本人集団における安全性は依然不明である。本研究結果から、わが国の実臨床においても一部の施設では 2 剤併用療法が実施され、限られた症例数ではあるものの安全性に新たなシグナルは認めなかった。

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) 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.
- 3) 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 .
- 4) Raghu G, et al. Diagnosis of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2018; 198: e44-e68.
- 5) Homma S, et al. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Investig 2018; 56:268-291.
- 6) 小島原典子, 他 . Minds 診療ガイドライン作成マニュアル 2017 (http://minds.jcqhc.or.jp/s/guidance_2017)
- 7) Vancheri C, et al. Nintedanib with add-on pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.

Results of the INJOURNEY trial. Am J Respir Crit Care Med 2018; 197: 356-363.

8) Flaherty KR, et al. Safety of nintedanib added to pirfenidone treatment for idiopathic pulmonary fibrosis. Eur Respir J 2018; 52:1800230.

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

	2015年(関東) 249名	2016年(関西) 174名	2017年(関東) 230名	2018年(関西) 206名	2019年(関東) 150名
年齢 ※ ()内は回答率	60.84(90.7)	57.68(92.0)	56.15(90.9)	61.09(97.6)	59.4(98.0)
性別 男性/女性	101/128(92.0)	71/91(93.1)	87/134(96.1)	88/115(98.5)	69/79(98.7)
立場 患者/非患者	114/104(87.6)	79/81(92.0)	94/129(97.0)	93/110(98.5)	82/64(97.3)
IPF	60	23	39	33	45
IPF以外のIPFs	16	17	13	24	8
その他のIP	31	30	26	30	21
他疾患	7	8	9	3	5

Q. これまで受けてきた診療に満足していますか？

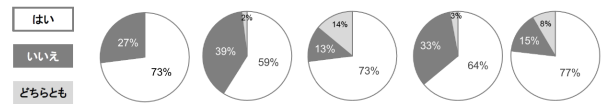


表 2

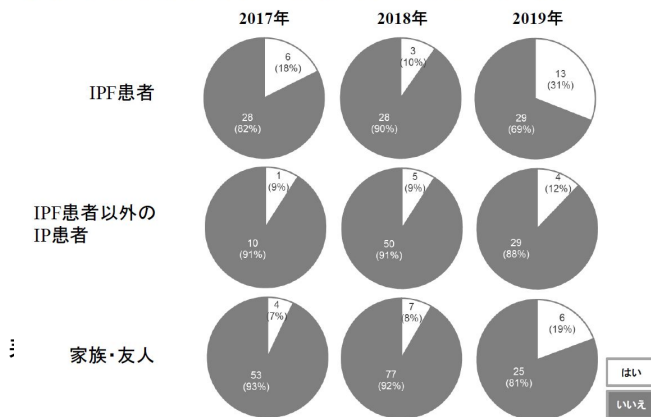
併用療法開始時患者背景

Patients	43
Male	32 (74.4)
Age, years	66.4 ± 10.3
Weight, kg	60.4 ± 15.7
Body mass index, kg/m ²	22.7 ± 5.3
FVC, % predicted (n=37)	59.6 ± 18.3
DLCO, % predicted (n=31)	46.2 ± 16.3
Severity (I/II/III/IV/undetermined)	9/ 1/ 7/ 18/ 8
GAP stage (I/II/III/undetermined)	10/ 19/ 5/ 9
Duration of previous treatments, months	27.4 ± 22.9
Home oxygen therapy	21 (48.8)
Treatments	
Prednisolone or methylprednisolone	17 (39.5)
Immunosuppressants	5 (11.6)
NAC	2 (4.7)
None	25 (58.1)

Mean ± standard deviation or number (%)

図 1

Q. 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合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 伊達洋至（京都大学教授）

研究協力者 佐藤寿彦（福岡大学医学部 呼吸器・乳腺内分泌・小児外科）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)では、経過中に肺癌の発症をみることがおおい。Stage 1 - 2 かつ耐術である患者に対して手術療法が適応となるが、手術後急激な間質性肺炎の悪化が高率に起きることが知られている（急性増悪）。個々の患者に対しての急性増悪の発症リスク評価は腫瘍治療医にとって治療方針を決定するのに大変重要な課題である。本事業の分担として、呼吸器外科学会主導で提案してきたリスクスコアシステムの妥当性を検討するための前向き観察臨床研究を行っている。【方法】非小細胞肺癌と診断/または強く肺癌をうたがわれ、肺部分切除以上の切除術を予定する患者を対象とし、前向き多施設共同研究（REVEAL-IP）として全国 117 施設が参加し、2016 年 10 月より患者登録が開始され、2019 年 6 月末患者登録を終了した。これまで提案されているリスク 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）にくわえて Dlco・SP-D のほか、患者因子として第 8 版肺癌病期・急性増悪の予防薬の投与の有無などを情報集積している。主たるエンドポイントは術後 30 日以内の急性増悪の有無とし、術後追跡中央期間が推定 3 年の時点で予後調査を行う予定である。【結果】2019 年 6 月末日登録終了時点で 1257 例の症例集積が得られ、登録期間中に目標症例（1250 例）を達成した。2019 年度中のデータクリーニング、2020 年度成果報告を予定している。

A. 研究目的

日本呼吸器外科学会ではこれまでに本事業とともに、間質性肺炎を合併する肺癌患者のうち、どのような患者群にたいしてどのような抗がん治療がもっともふさわしいのかというテーマに取り組んできた。外科治療に関しては、後ろ向き研究において間質性肺炎合併肺癌患者における手術後急性増悪の頻度・リスク因子の同定、長期予後成績、リスクスコアシステムを提案してきた[1-3]が、本研究は全国規模の大規模前向き研究であり、上述のリスクスコアシステムのValidationおよびこの患者群の長期予後を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

本研究は UMIN に登録された(UMIN000022626 2016/06/06)。本研究は間質性肺炎合併肺癌患者を前向きに登録し、術後急性増悪を予測するリスクスコアの妥当性を検証する前向き観察研究である。

対象患者

以下のすべてを満たすものを研究対象者とする。

(1) 上記参加施設で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

(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とした。

主要エンドポイント

肺癌術後 30 日以内の急性増悪発症

副次エンドポイント

手術治療を受けた間質性肺炎合併肺癌患者の予後検討項目

収集される項目としては以下のものとした。

(1) 肺切除術施行前の情報（計測データは手術実施予定日より 30 日以内のもの）

1. 患者背景情報：生年月日、性別、併存疾患（喘息・肺気腫・膠原病）の有無

2. 身体所見：身長、体重

3. 血液生化学検査：KL-6、SP-D

4. 呼吸機能検査：VC (L)、%VC、FVC (L)、%FVC、FEV1 (L)、FEV1%、%FEV1、DlCO (ml/min/Torr)、%DlCO（これらのうち%VC、%FVC、FEV1%、%FEV1、%DlCO は自動計算される）

5. 肺癌に関するデータ：cTNM 病理病期（肺癌取り扱い規約第 7 版に基づく）、組織型、CT 上最大腫瘍径

6. 間質性肺炎に関するデータ：IP 種類（画像上）登録日前 30 日以内に撮影された CT にもとづく放射線診断専門医の所見は必須とし、ATS ガイドラインにもとづく 3 分類（1. UIP、2. Possible UIP、3. Inconsistent with UIP pattern）を明記する。術前

間質性肺炎急性増悪の有無() 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・ピルフェニドン・ニンテダニブ・NAC・その他の投与の有無)

7. 予定手術術式

8. 過去の肺切除術回数

9. (過去に手術を実施している場合) 前回の手術情報(術式・組織型・病理病期・手術日・再発あるいは第二癌か)

(2) 肺切除術中の情報

手術因子: 手術時間、術中出血量、輸血の有無、実施された術式

(3) 周術期予防投与薬

投与薬(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)

(4) 術後30日以内の情報

1. 組織型・pTNM・腫瘍サイズ・病理上の間質性肺炎の診断

2. 術後合併症: Grade3以上のものについてGrade、発生日、転帰(死亡時には死亡日)を記載(CTCAE4.0準拠 JCOG術後合併症基準(Clavien-Dindo分類)による)

3. 急性増悪: 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)

(5) 長期予後死因調査について

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。調査項目は肺癌の再発の有無(有の場合再発診断日、遠隔再発 or 局所再発)、最終生存確認日/死亡日、死因(肺がん死亡・呼吸不全死(間質性肺炎の急性増悪によるものとそれ以外・その他)とする。

統計解析

(1) 背景情報の集計

患者背景、肺癌・間質性肺炎に関する情報、術前検査情報、手術因子情報などについて適切な要約統計量を算出する。

(2) 背景情報と急性増悪発症との関連

背景情報に関する各因子別に急性増悪発症割合を推定し、各因子と急性増悪発症の有無との関連について、ロジスティック回帰分析(単変量、多変量)を用いて評価する。また、7因子を用いた術後急性増悪リスクスコアについて[3]、判別能および較正能を評価し、外部バリデーションを行う。

(3) 急性増悪発症例に関する治療情報等の集計

急性増悪を発症した患者について、急性増悪発症部位、急性増悪時の治療、転帰について集計を行う。

(4) 長期予後に関する解析

背景情報に関する各因子と死亡との関連について、Cox回帰分析(単変量、多変量)を用いて評価する。

C. 結果

日本全国の117施設より症例の登録があり、初登

録は2016年10月から、30-50例/月が登録されている。2019年6月患者登録終了時に1257症例が登録された。(Figure 1)

第6回中央モニタリング(2019年10月報告)ではこのうち84.8%が入力完了されている状態で急性増悪の発症頻度は7.1%でその死亡率は29.9%であった。

D. 考察

種々の間質性肺炎に肺癌は高率に合併することが知られており、特発性間質性肺炎で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[4]。Hubbardらは一般大衆の7から14倍の相対リスクがあると報告している[5]。呼吸器外科学会主導で行われた多施設共同研究では全国64施設が2000年から10年間に施行した41742例肺癌手術例のうち何らかの間質性肺炎を合併していた症例は2418(約5%)であった[1]。我が国でIPFを対象としておこなわれた大規模な疫学調査・厚生労働省難治性疾患克服研究事業びまん性肺疾患調査研究班により行われた疫学調査(北海道スタディ)死因の11%が肺癌であった[6]。このように間質性肺炎の治療と肺癌治療は不可分の関係にあるといえる。

特発性肺線維症の治療ガイドライン2017では間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されるのかというCQ(Clinical question)に対して、IPFを含む間質性肺炎合併肺癌患者に対する外科治療を提案する(レベル2C: 弱い推奨)と結論されている。しかしながらどのような患者に手術治療を選択すべきであるかという点を明らかにする必要があり、手術治療の結果引き起こされるAEのリスク評価及び治療成績をよりエビデンスレベルの高いStudyにより示す必要があると考える。

これまで間質性肺炎合併肺癌の手術後生じる急性増悪は、本邦における全肺癌手術後の在院死のトップであるため[7]、つよく関心をあつめて様々な検討が行われてきた。比較的多数の研究が行われているが、いずれも後ろ向きかつ少数の観察研究である。急性増悪の発症率は8.6%~25%と幅がありその死亡率もさまざまである[8]。これら報告例のうち日本呼吸器外科学会主導で施行された多施設共同研究[1]は症例数が多く(1763例)最も受け入れられる結果といえよう。この研究では間質性肺炎合併肺癌患者では手術後AE発症率9.3%、死亡率43.9%と報告されている。この対象症例中膠原病合併を除いたCT上UIPパターンを示したIPFサブグループ1235例の解析ではAE発症率は10.1%であった。同研究ではまた独立した危険因子として、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・%VCの7因子が指摘されている。このリスク7因子をもとに日本呼吸器外科学会から術後AEのリスク評価のためのリスクスコアが提案されている[3]。しかしながらこの研究は後

る向き観察研究であったという限界がある。また近年 Pirfenidone や Nintedanib といった抗繊維化あるいは急性増悪の頻度を低下させる可能性が示唆されている薬剤の登場もあり、間質性肺炎合併肺癌の外科治療をめぐる状況も変化しつつある。これら予防投与についての効果も検討するためにも 2019 年度中に解析が終了予定である本研究の意義は高いといえる。

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, Watanabe A, Kondo H, Kanzaki M, Okubo K, Yokoi K, 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(1):64-69, 70 e61-62.
3. 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.
4. 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, 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 第3版 ed. 2016, 東京 南江堂.
5. Hubbard R, Venn A, Lewis S, Britton J. Lung cancer and cryptogenic fibrosing alveolitis. A population-based cohort study. *Am J Respir Crit Care Med.* 2000;161(1):5-8.

6. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, et al. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190(7):773-779.
7. Committee for Scientific Affairs, The Japanese Association for Thoracic Surgery, Masuda M, Endo S, Natsugoe S, Shimizu H, et al. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2015: Annual report by The Japanese Association for Thoracic Surgery. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018; 66(10):581-615.
8. Watanabe A, Miyajima M, Mishina T, Nakazawa J, Harada R, Kawaharada N, et al. Surgical treatment for primary lung cancer combined with idiopathic pulmonary fibrosis. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;61(5):254-261

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：第 35 回日本呼吸器外科学会総会：間質性肺炎合併肺癌治療の現状と展望
佐藤寿彦 他
第 59 回日本呼吸器学会学術講演会：間質性肺炎合併肺癌の手術治療：手術適応・リスク評価について
佐藤寿彦、日本呼吸器外科学会学術委員会他
第34回 日本肺癌学会ワークショップ 間質性肺炎合併肺癌に対する手術治療・術後急性増悪の予測と予防 佐藤寿彦 他
- #### H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

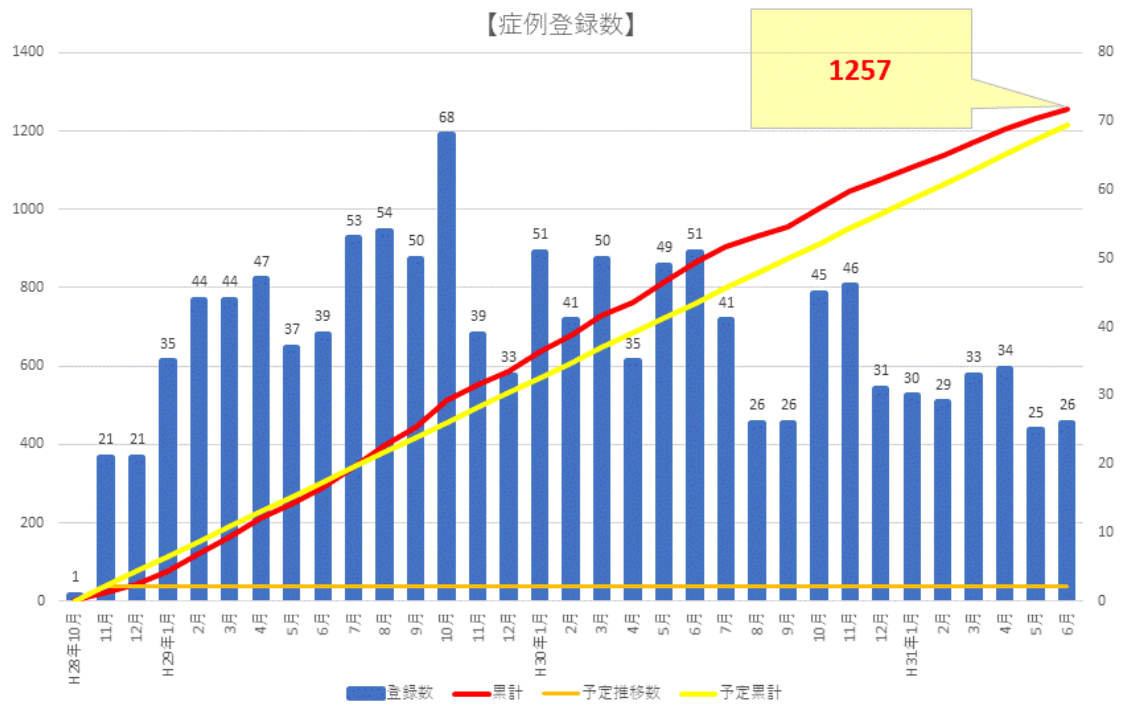


Figure 1

IPF合併肺癌ガイドライン部会報告

研究分担者 岸 一馬（東邦大学教授）

研究要旨

【背景】特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias: IIPs)には肺癌が高率に合併する。IIPs 合併進行期/術後再発肺癌には化学療法が選択されるが、IIPs 急性増悪(AE)の発症リスクがあり、その治療法は確立していない。【対象と方法】2012年1月から2013年12月までに全国111施設で診断されたIIPs 合併進行期/術後再発肺癌1,033例のうち、1,007例(一次治療がBest supportive care(BSC)だった297例[男262例/女35例、平均年齢75.2歳]と化学療法だった710例[男647例/女63例、平均年齢70.4歳])が解析対象となった。今回Propensity score matchingで得られた212組424例における各患者背景因子について、AE発症リスク(Odds Ratio)と死亡リスク(Hazard Ratio)のサブグループ解析を実施した。【結果】年齢、組織型はサブグループによらず化学療法が有意にOSを改善した。%FVC、%DLco、性別、肺気腫の有無、PS、体動時SpO₂の低下の有無、IIPsの臨床診断、HRCTパターン、KL-6、SP-Dはどのサブグループでも化学療法がOSを有意に延長するか、延長する傾向にあった。年齢>70歳、男性、喫煙指数50 pack-year、急性増悪の既往なし、体動時SpO₂低下なし、PS 2、癌の組織型がNSCLC、IIPsの臨床診断が非IPF、HRCTパターンがpossible / inconsistent with UIP pattern)、肺気腫なし、%FVC 80%、50% %DLco<100%は化学療法による急性増悪発症リスクが有意に高かった。【結論】1)年齢/組織型によらず化学療法によりOSが改善し、SCLCでは化学療法により急性増悪発症リスクは上昇しなかった、2)全てのサブグループで化学療法がOSを有意に改善するか、改善できる傾向にあった。3)既報告から比較的急性増悪発症低リスクとされる因子のうち、体動時SpO₂低下がない、急性増悪の既往なし、臨床診断がIPFではない、HRCTがUIPパターンではない、気腫がない、拘束性障害なし(%FVC 80%)、軽度~中等度%DLco低下などは、化学療法により急性増悪発症リスクが高まった。

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¹。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第3相臨床試験がなく、効果や安全性に関する検討は十分ではない。また、BSCと比較して化学療法が予後を改善できるかどうかわからなかった。

一方、間質性肺炎合併肺癌に対するカルボプラチン併用化学療法の前向き研究は国内からいくつか実施されている²⁻⁷。化学療法は、IIPs 急性増悪の死亡リスクとなることが報告されているが⁸⁻¹¹、BSCと比較して急性増悪発症リスクが増加するかどうか、一定の見解が得られていなかった。

2017~2018年度に私たちは、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1,033例集積しpropensity score matchingで抽出した化学療法群とBSC群の症例を解析し、化学療法が急性増悪発症と予後に与える影響を検討した。化学療法はIIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であり、BSCと比較して予後を有意に改善できることを示した¹¹。

今回Propensity scoreを算出するのに使用した各患者背景因子について、急性増悪発症リスク(Odds Ratio: OR)と死亡リスク(Hazard Ratio: HR)のサブグループ解析を実施した。

B. 研究方法

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、PS)、2)IIPsに関する情報(臨床診断[IPF、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]、動脈血酸素分圧[partial arterial pressure of oxygen: PaO₂]、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¹²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¹³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、化学療法群と BSC 群それぞれについて propensity score を推定した。化学療法群と BSC 群を propensity score matching させることで両群の患者背景を揃え、化学療法の間質性肺炎急性増悪発症と予後に対する影響を解析した。propensity score で matching した 212 組を解析した結果、化学療法の施行は IIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であり (OR: 2.744, 95%CI: 1.525-4.940)、また化学療法群では BSC 群と比較して有意に予後が改善した (HR: 0.631, 95%CI: 0.505-0.788, p<0.0007)。しかし、患者背景因子を層としたサブグループにおける詳細な検討はされていない。そこで、Propensity score を推定するのに使用した各患者背景因子について、IIPs 急性増悪発症リスクと死亡リスクのサブグループ解析を実施した。

統計学的手法

年齢 (70 vs <70)、性別 (男性 vs 女性)、肺気腫の有無、喫煙指数 (喫煙歴なし vs <50 vs 50 pack-years)、PS (0 vs 1 vs 2)、IIPs の臨床診断 (IPF vs IPF 以外の IIPs)、HRCT パターン (UIP パターン vs possible UIP パターン vs inconsistent with UIP パターン)、急性増悪既往の有無、%FVC (<50 vs 50, <80 vs 80%)、%DL_{co} (<50 vs 50, <100 vs 100%)、KL-6 (<500 vs 500, <1000 vs 1000, <2000 vs 2000 U/mL)、SP-D (<110 vs 110, <150 vs 150, <250 vs 250 ng/mL)、体動時血中酸素飽和度低下の有無、肺癌組織型 (NSCLC vs SCLC) を用いて propensity score を推定した。propensity score で matching した 212 組を用い、IIPs 急性増悪の危険因子としての化学療法の影響を解析し、両群の予後を比較した¹¹。IIPs 急性増悪の化学療法の影響 (OR) は logistic regression model で推定した。両群の予後比較には Log-rank 検定を用いた。検定では p<0.05 を有意とした。両群の生存曲線は Kaplan-Meier 法を使用した。

C. 結果

111 施設より 1,033 例が登録された。初期治療に BSC が選択された 297 例と、化学療法が実施された 710 例 (男:女 909:98, 平均年齢 71.8 歳) の合計 1,007 例が解析対象となった (Figure 1)。

主な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 Table 1, 2 に示した。Propensity score matching で得られた 212 組での解析で化学療法は IIPs 急性増悪発症の有意な危険因子であった

(OR: 2.744, 95%CI: 1.525-4.940)。化学療法群では BSC 群と比較して有意に予後が改善した (HR: 0.631, 95%CI: 0.505-0.788, p<0.0007)。

OS に対するサブグループ解析の結果を Figure 2 と Table 3 に示す。年齢、肺癌の組織型はサブグループにかかわらず化学療法が有意に OS を改善させた。それ以外のサブグループでは化学療法が OS を有意に延長できるか、延長できる傾向にあった。

急性増悪発症リスクに対するサブグループ解析の結果を Figure 3 と Table 3 に示す。年齢 70 歳、男性、喫煙指数 50 pack-year、AE の既往がない、体動時 SpO₂ 低下なし、PS 2、癌の組織型が NSCLC、IIPs の臨床診断が IPF ではない、HRCT パターンが possible / inconsistent with UIP pattern、肺気腫なし、%FVC 80%、50% %DL_{co}<100% は BSC と比較して化学療法による急性増悪発症リスクが有意に高かった。年齢<70 歳、喫煙指数 50 pack·year、体動時 SpO₂ 低下あり、PS 0,1、癌の組織型が SCLC、臨床診断が IPF、HRCT パターンが UIP パターン、肺気腫あり、50% %FVC<80%、%DL_{co}<50% は化学療法による急性増悪発症リスクは変わらなかった。

D. 考察/結論

OS のサブグループ解析の結果は、化学療法が BSC と比較して OS を有意に改善するという全体解析の結果を支持するものになった。いずれのサブグループにおいても化学療法は BSC よりも有意に OS を改善し、化学療法が BSC よりも有意に OS を悪化させるサブグループは同定されなかった。ただし、IIPs の予後不良因子である %FVC<50%、急性増悪の既往ありなどのサブグループは症例数が 20 例以下であり、解釈には注意を要する。

化学療法が IIPs 急性増悪発症に与える影響について、これまでに報告されてきた IPF の肺癌非合併例における急性増悪発症リスクと比較検討し、以下の 3 つの傾向が認められた (Table 4)。第 1 に、既報告で急性増悪高リスクとされる因子のうち、高齢¹⁴、男性¹⁵、PS 不良といった因子は今回のサブグループ解析で化学療法により有意な急性増悪発症リスクの上昇があり、化学療法の施行にあたって特に注意を要するグループである。第 2 に、喫煙指数高値¹⁶、体動時 SpO₂ 低下あり¹⁷、IIPs の臨床診断が IPF、HRCT が UIP パターン^{14,18}、肺気腫あり^{16,19}、低肺機能^{17,18,20-23} といった因子は、BSC と比較し化学療法施行による急性増悪リスクは有意に上昇しなかったが、既報告により急性増悪発症の高リスク因子であり BSC/化学療法いずれを選択しても急性増悪に対して注意が必要であると考えられた。第 3 に非高齢者、PS 良好といった因子は既報告では急性増悪発症低リスクで、今回の検討でも化学療法施行により急性増悪発症リスクは上昇しなかった。一方、喫煙指数低値、体動時 SpO₂ 低下なし、臨床診断が IPF 以外の IIPs、HRCT が UIP パターン以外、肺気腫なし、肺機能良好、

急性増悪の既往なし²⁴といった因子は既報告から急性増悪低リスクであるが、今回の検討により化学療法施行により急性増悪発症の有意なリスク因子となり、化学療法施行にあたり注意が必要である。

特筆すべきは、肺癌の組織型が NSCLC または SCLC に関わらず、化学療法は有意に OS を延長するが、NSCLC では化学療法により急性増悪発症リスクが有意に上昇し、SCLC では上昇しなかったことである。現在この理由について明確な見解はないが、NSCLC を合併する IIPs と SCLC を合併する IIPs の背景因子が異なる可能性、治療に使われるレジメンの急性増悪発症への影響が異なる可能性などが推定される。前者の相違について検討した研究はないが、後者について、われわれは本研究の化学療法群 710 例に実施された化学療法レジメンの詳細を報告した²⁵。NSCLC に対して最も頻用された一次治療レジメンはカルボプラチン+パクリタキセル(113例, 22.9%)、SCLC に対してはカルボプラチン/シスプラチン+エトポシド(195例, 89.9%)であった。SCLC は比較的均一な治療レジメンが実施されているが、NSCLC では多くの種類のレジメンが実施されている関係上直接比較することは難しく、今後の検討課題と考えられた。

全てのサブグループ解析において、化学療法が BSC と比較して OS を延長できることがわかった。急性増悪発症リスクはそれぞれのサブグループにより異なる可能性があり、急性増悪発症予測モデルの確立が必要である。

E. 文献

1. びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第3版 ed: 南江堂; 2017.
2. Minegishi Y, et al. The feasibility study of Carboplatin plus Etoposide for advanced small cell lung cancer with idiopathic interstitial pneumonias. *J Thorac Oncol.* **6**, 801-807. (2011)
3. Minegishi Y, 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.* **71**, 70-74. (2011)
4. Shimizu 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.* **74**, 1159-1166. (2014)
5. Sekine A, 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.* **77**, 1245-1252. (2016)
6. Asahina H, et al. A prospective phase II study of carboplatin and nab-paclitaxel in patients with advanced non-small cell lung cancer and concomitant interstitial lung disease (HOT1302). *Lung Cancer.* **138**, 65-71. (2019)
7. Hanibuchi M, et al. A multicenter, open-label, phase II trial of S-1 plus carboplatin in advanced non-small cell lung cancer patients with interstitial lung disease. *Lung Cancer.* **125**, 93-99. (2018)
8. Minegishi Y, et al. Exacerbation of idiopathic interstitial pneumonias associated with lung cancer therapy. *Intern Med.* **48**, 665-672. (2009)
9. Collard HR, et al. Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report. *Am J Respir Crit Care Med.* **194**, 265-275. (2016)
10. 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. 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. 151-156. (2012)
11. 宮本篤 岸一馬, 伊達洋至, 高橋和久, 木浦勝行, 道前洋文, 竹内正弘, 本間栄. 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. 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 年度研究報告書. p.39-56. (2018)
12. 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.* **183**, 788-824. (2011)
13. びまん性肺疾患診療治療ガイドライン作成委員会編. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き. 改訂第2版 ed: 南江堂; 2011.
14. Kenmotsu H, et al. The risk of cytotoxic chemotherapy-related exacerbation of interstitial lung disease with lung cancer. *J Thorac Oncol.* **6**, 1242-1246. (2011)
15. Collard HR, et al. Acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* **176**, 636-643. (2007)
16. Mura M, et al. Predicting survival in newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a 3-year prospective study. *Eur Respir J.* **40**, 101-109. (2012)
17. Collard HR, et al. Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical

- trials. *Respir Res.* **14**, 73. (2013)
18. Taya T, et al. Risk factors for acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia in patients undergoing lung cancer treatment. *Jpn J Clin Oncol.* **49**, 1126-1133. (2019)
 19. Usui K, et al. The prevalence of pulmonary fibrosis combined with emphysema in patients with lung cancer. *Respirology.* **16**, 326-331. (2011)
 20. Kondoh Y, et al. Risk factors of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis.* **27**, 103-110. (2010)
 21. Enomoto Y, et al. Low forced vital capacity predicts cytotoxic chemotherapy-associated acute exacerbation of interstitial lung disease in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* **96**, 63-67. (2016)
 22. Song JW, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome. *Eur Respir J.* **37**, 356-363. (2011)
 23. Kishaba T, et al. Staging of acute exacerbation in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Lung.* **192**, 141-149. (2014)
 24. Reichmann WM, et al. Change in forced vital capacity and associated subsequent outcomes in patients with newly diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* **15**, 167. (2015)
 25. 宮本篤 岸一馬, 伊達洋至, 高橋和久, 木浦勝行, 道前洋文, 竹内正弘, 本間 栄. 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. 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業(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29年度研究報告書(Pert 1)2017:39-56.

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

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

2. 学会発表

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Table1: Patient characteristics

N	Total		Chemotherapy BSC		p value
Age	71.8±7.49	70.4±6.90	75.2±7.82	<.0001	
Gender male/female	909/98	647/63	262/35	n.s.	
Smoking history					
yes/no/unknown	962/35/10	686/20/4	276/15/6	0.020	
Smoking index (pack-years)	56.0±31.1	55.5±30.3	57.2±33.0	n.s.	
Emphysema					
yes/no/unknown	483/523/1	326/383/1	157/140/0	n.s.	
Performance status				<.001	
0	258	227	31		
1	485	378	107		
2	155	85	70		
3	73	16	57		
4	36	4	32		

Table 2: Clinical profiles for interstitial pneumonia

	Total	Chemotherapy BSC		
N	1,007	710	297	p value
Clinical diagnosis of IIPs				
IPF/non-IPF/unknown	594/402/11	406/296/8	188/106/3	n.s.
HRCT pattern				
UIP pattern	404	275	129	n.s.
Possible UIP pattern	333	245	88	
Inconsistent with UIP pattern	270	190	80	
History of acute exacerbation				
yes/no/unknown	22/972/13	11/691/8	11/281/5	n.s.
Desaturation on exertion				
Yes/no/unknown	178/530/299	80/420/210	98/110/89	n.s.
PaO ₂	76.7±17.3	78.4±16.2	73.1±19.0	0.006
%FVC (%)	86.9±19.5	88.5±19.1	81.2±19.6	<0.0001
%DLco (%)	62.5±23.2	64.0±22.5	56.2±25.3	0.038
KL-6 (U/mL)	947±994	923±983	1,007±1,019	n.s.
SP-D (ng/mL)	143±123	136±102	160±162	n.s.
Treatment				
None	945	679	266	0.002
PSL	34	16	18	
PSL+IS	13	5	8	
PFD	11	7	4	
NAC	2	1	1	
PFD+NAC	1	1	0	
PFD+PSL	1	1	0	

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; PaO₂: partial arterial pressure of oxygen; PFD: pirfenidone; PSL; prednisolone; SP-D: surfactant protein-D; UIP: usual interstitial pneumonia

Table 3 The influence of chemotherapy to the risk of acute exacerbation and overall survival

		OR for acute exacerbation				HR for overall survival			
		OR	95%下限	95%上限	p value for interaction	HR	95%下限	95%上限	p value for interaction
All	Chemo vs BSC	2.744	1.525	4.94		0.631	0.505	0.789	
Age	<70	1.389	0.54	3.574	0.0675	0.607	0.391	0.942	0.7405
	70	4.441	1.972	10.004		0.642	0.495	0.831	
KL-6	<500	1.426	0.457	4.447	0.7445	0.544	0.347	0.853	0.7392
	500, <1000	3.805	1.385	10.452		0.778	0.514	1.176	
	1000, <2000	--	--	--		0.508	0.293	0.882	
	2000	1.528	0.314	7.437		0.684	0.292	1.602	
	unknown	2.866	0.527	15.569		0.637	0.39	1.04	
SP-D	<110	2.119	0.725	6.187	0.9941	0.643	0.409	1.01	0.945
	110, <150	1.833	0.392	8.565		0.6	0.262	1.373	
	150, <250	2.421	0.533	10.995		0.714	0.371	1.373	
	250	--	--	--		0.611	0.295	1.265	
	unknown	2.774	0.936	8.225		0.522	0.372	0.732	
%FVC	<50	--	--	--	0.3051	0.405	0.081	2.014	0.4582
	50, <80	1.524	0.501	4.636		0.521	0.3	0.904	
	80	9.218	2.009	42.306		0.771	0.509	1.169	
	unknown	2.277	0.979	5.295		0.598	0.438	0.816	
%DLCO	<50	1.188	0.291	4.848	0.3459	0.322	0.153	0.677	0.2486
	50, <100	12.775	1.494	109.236		0.747	0.393	1.42	
	100	--	--	--		--	--	--	
	unknown	2.677	1.308	5.479		0.636	0.492	0.823	
Smoking index	0	--	--	--	0.864	0.544	0.144	2.057	0.8504
	<50	3.582	1.429	8.976		0.695	0.494	0.978	
	50	2.112	0.969	4.606		0.606	0.444	0.828	
	unknown	--	--	--		0.389	0.073	2.073	
History of AE	No	3.327	1.782	6.21	0.9988	0.61	0.486	0.766	0.6442
	Yes	--	--	--		0.604	0.116	3.129	
	unknown	--	--	--		1	0.163	6.138	

Desaturation on exertion	No	8.343	1.851	37.614	0.0475	0.619	0.437	0.879	0.7483
	Yes	1.035	0.382	2.803		0.521	0.334	0.813	
	unknown	3.682	1.418	9.56		0.701	0.473	1.04	
Histology of lung cancer	SCLC	0.923	0.262	3.255	0.0596	0.425	0.237	0.761	0.1164
	NSCLC	3.669	1.844	7.303		0.663	0.52	0.845	
Sex	Male	2.549	1.405	4.627	0.9745	0.641	0.507	0.809	0.7496
	Female	--	--	--		0.52	0.245	1.106	
Emphysema	No	3.273	1.495	7.164	0.4776	0.524	0.381	0.721	0.0859
	Yes	2.122	0.86	5.237		0.773	0.565	1.057	
PS	0	3.197	0.858	11.92	0.1631	0.549	0.288	1.048	0.873
	1	1.46	0.596	3.575		0.654	0.478	0.894	
	2	5.444	1.928	15.371		0.607	0.42	0.877	
HRCT	UIP	1.436	0.626	3.294	0.1316	0.714	0.507	1.005	0.2731
	possible UIP	4.832	1.513	15.427		0.485	0.327	0.72	
	inconsistent with UIP	5.128	1.353	19.441		0.724	0.454	1.153	
Clinical Diagnosis	IPF	2.03	0.988	4.17	0.2677	0.658	0.498	0.87	0.8474
	Not IPF	6.187	1.985	19.285		0.62	0.423	0.911	
	unknown	--	--	--		0.704	0.112	4.419	

Table4 The influence of chemotherapy for the risk of acute exacerbation compared with best supportive care

	Significant high risk	Tend to be higher risk but not significant
High*	Elderly age (> 70) Male gender PS≥2	High smoking index (> 50 pack · year) Desaturation on exertion Clinical diagnosis of IPF HRCT pattern (UIP pattern) Presence of emphysema

		50% %FVC < 80%、 %DLco <50%
Low*	<p>Low smoking index (<50 pack · year)</p> <p>No history of AE</p> <p>No desaturation on exertion</p> <p>Clinical diagnosis of non-IPF</p> <p>HRCT pattern (non-UIP)</p> <p>Absence of emphysema</p> <p>%FVC 80%、 50% %DLco<100%</p>	<p>Younger age (<70)</p> <p>PS 0,1</p>
Not reported	NSCLC histology	SCLC histology

*: variables that previously reported as higher or lower risks for acute exacerbation

Figure1: Flowchart of this study

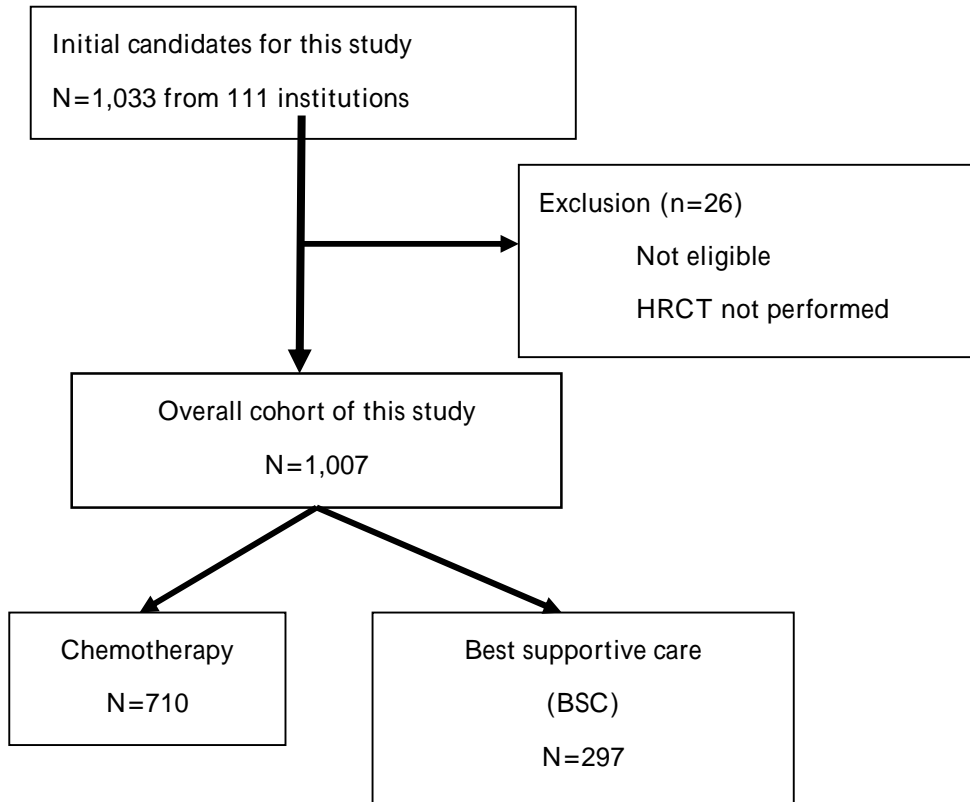


Figure2: Subgroup analysis for overall survival

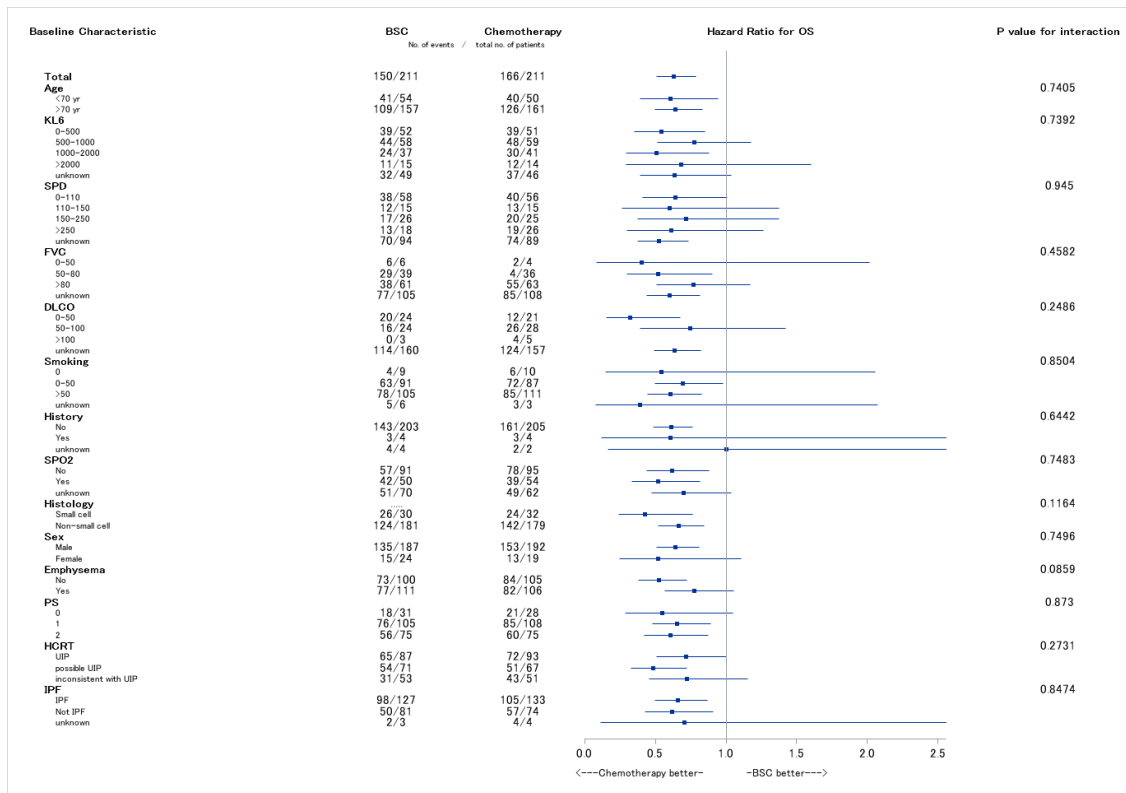
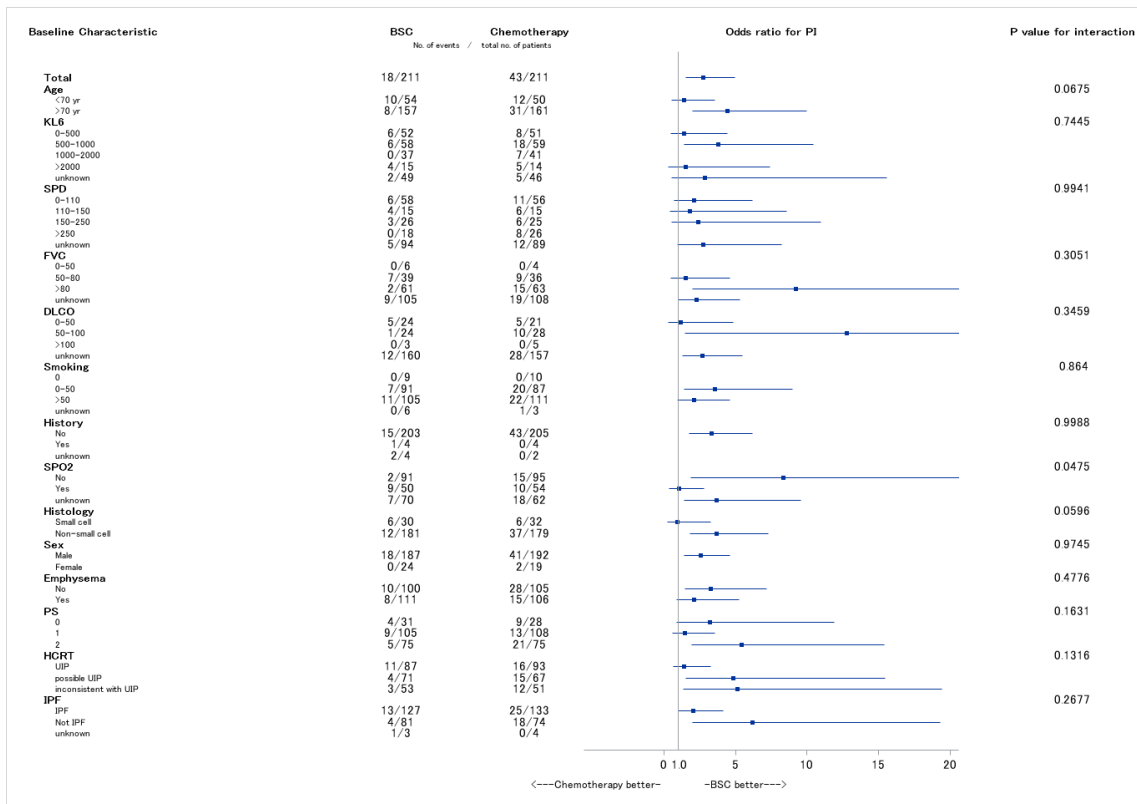


Figure3: Subgroup analysis for the risk of acute exacerbation



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

ANCA陽性間質性肺炎部会報告

研究分担者 針谷正祥（東京女子医科大学教授）、坂東政司（自治医科大学教授）、
高崎俊和（自治医科大学病院助教）、藤元昭一（宮崎大学教授）、本間栄（東邦大学教授）

研究要旨

【背景と目的】AAVの科々連携およびAAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎の疾患概念については、AAV診療を担当する各専門医において十分なコンセンサスは得られていない。今回、びまん性肺疾患に関する調査研究班（びまん班）に所属する呼吸器専門医（専門施設）および難治性血管炎に関する調査研究班（血管炎班）に所属する各科専門医（専門施設）を対象とし、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。【結果】AAV診療の科々連携に関しては、全身性疾患であるAAV診療の主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携が行われている現状が明らかとなった。また、現時点でMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られていなかった。【結論】今後も引き続き、本調査研究班と血管炎班の合同による、エビデンス構築に向けた臨床研究が必要であると考えられた。

A. 研究目的

ANCA関連血管炎（ANCA-associated vasculitis : AAV）には、顕微鏡的多発血管炎（microscopic polyangiitis : MPA）、多発血管炎性肉芽腫症（granulomatosis with polyangiitis : GPA）、好酸球性多発血管炎性肉芽腫症（eosinophilic granulomatosis with polyangiitis : EGPA）の3疾患が含まれる。またAAVの病型は、全身諸臓器に血管炎を発症する全身型と一臓器のみに血管炎を発症する臓器限局型に分類されている¹⁾。肺限局型とは、難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり行ったmyeloperoxidase（MPO）-AAVに関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究（JMAAV）²⁾において「肺病変以外の臓器障害を伴わないAAV」と定義されている。さらにMPO-ANCAの重症度および病型分類¹⁾では、間質性肺炎・肺線維症のみの病型は軽症型、びまん性肺胞出血の場合には最重症型に分類されている。

しかし、AAVを発症していないMPO-ANCA陽性の間質性肺炎を肺限局型AAVに含めるべきか否か、及び間質性肺炎・肺線維症のみであるAAVの病型を軽症型に分類することに関する見解は、AAV診療を担当する各専門医において十分なコンセンサスは得られていない。

そこで今回、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に対する疾患概念の現状認識を明らかにするため、アンケート調査研究を行った。

B. 研究方法

今回、びまん班に所属する呼吸器専門医（専門施設）および血管炎班に所属する各科専門医（専門施設）を対象とし、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した（表1）。

C. 結果

びまん班29施設と血管炎班31施設（膠原病・リウマチ内科22施設、腎臓内科6施設、呼吸器内科・アレルギー科3施設）より回答を得た。

1. AAVを診療する・すべき主科について

主に診療を行なっている科、または行うべき科については、びまん班の86%が膠原病・リウマチ内科と回答した。また、血管炎班においても94%の施設が膠原病・リウマチ内科と回答した。

2. 肺病変（無症候性・症候性の間質性肺炎、肺胞出血）の診療について。

無症候性及び症候性の間質性肺炎、肺胞出血が自科の担当であるか否かに関しては、びまん班の全施設がいずれの肺病変も自科（呼吸器内科）の担当であると回答した。一方、血管炎班の施設では無症候性の間質性肺炎が自科の担当であると回答した施設は74%、症候性の間質性肺炎で84%、肺胞出血で84%であった。呼吸器内科以外の科から呼吸器内科にコンサルテーションを行う肺病変に関しては、無症候性の間質性肺炎で39%、症候性の間質性肺炎で68%、肺胞出血で71%の施設が呼吸器内科にコンサルテーションを行うと回答した。

3. 他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎とAAVの関係について（図1）

びまん班の34%の施設では、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎を肺限局型AAVとして、28%の施設ではIIPsとして捉えていた。一方、血管炎班の64%の施設では、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎を肺限局型AAVとして、10%の施設ではIIPsとして捉えていた。血管炎班において肺限局型AAVとして捉えることが多かったが、その理由としては経過中に全身型AAVを発症する症

例もあるとの意見が多かった。また、IIPsとして捉えられている理由としてはUIPパターンをとることが多く、治療として抗線維化薬が選択肢の1つになりうるとの意見があった。

4. 間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型の重症度分類(図2)

間質性肺炎・肺線維症のみのAAVを軽症型に分類することに賛成するか否かについては、びまん斑において賛成14%、反対65%、血管炎班においても賛成26%、反対61%で、両班とも反対が半数以上を占めた。反対理由としては、間質性肺炎のみのAAV症例においても臨床経過は多様で、進行性の経過をたどり予後不良なケースがあるため、全てを軽症型とすべきかについてはさらなる検討が必要である、との意見がいずれの班からもあがった。

5. AAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎に対する治療について(図3)

びまん斑の21%の施設がAAVの診療ガイドラインに基づいた治療、58%の施設が「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」を参考にIIPsとして治療すると回答した。一方、血管炎班の58%の施設がAAVの診療ガイドラインに基づいた治療、6%の施設が「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」を参考にIIPsとして治療すると回答した。

D. 考察

今回、AAVの科々連携およびMPO-ANCA陽性間質性肺炎に関するアンケート調査を実施した。AAVの科々連携については、両班の90%前後の施設で膠原病・リウマチ内科がAAV診療の主たる担当科であると考えており、認識に差はなかった。AAVにおける無症候性及び症候性の間質性肺炎、肺胞出血の診療に関しては、びまん斑の全施設でいずれの肺病変も呼吸器内科が担当すると回答したが、血管炎班の約3/4以上の施設においても3つの肺病変を自科で担当すると回答した。また、呼吸器内科にコンサルテーションを行う肺病変に関しては、症候性の間質性肺炎と肺胞出血の場合に約70%の施設が呼吸器内科にコンサルテーションを行うとの回答であった。以上より、AAV診療の科々連携に関しては、各々の医療機関における診療体制により様々であると考えられるが、全身性疾患であるAAVの主科は膠原病・リウマチ内科で、有症状で治療の必要性のある症候性の間質性肺炎や肺胞出血では呼吸器内科と科々連携を行っている現状が明らかとなった。しかし、無症候性の間質性肺炎では、血管炎班の半数以上の施設で呼吸器内科との連携は行っておらず、この領域での科々連携の必要性については今後の検討課題であると考えられた。

また今回のアンケート調査結果では、間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型を軽症型に分類することに関しては、びまん斑と血管炎班のいずれの施設においても反対する施設が多かった。しかし、呼吸器

専門医(施設)の約1/3がAAVを発症していないMPO-ANCA陽性の間質性肺炎を肺限局型AAVとして捉えていたのに対し、血管炎班では約2/3の施設が肺限局型AAVとして捉えており、他臓器に病変を認めないMPO-ANCA陽性間質性肺炎は、びまん斑と比較して、血管炎班の多くの施設で肺限局型AAVと捉えていた。難治性血管炎に関する調査研究班が中心となり実施されたmyeloperoxidase(MPO)-AAVに関する重症度別治療プロトコルの有用性を明らかにする前向き臨床研究(JMAAV)²⁾において、MPO-AAV48例中肺限局型は4例(8%)であったと報告されているが、有村ら³⁾はMPA17例中9例(52.9%)で間質性肺炎を認めたと報告している。またHommaら⁴⁾も、MPO-ANCA陽性間質性肺炎31例中14例で腎炎の合併を認めたと報告しており、これらの報告は間質性肺炎がMPAの先行病変または肺限局型AAVである可能性を支持するものである。一方、IIPsの7.2%、特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis; IPF)の9%でMPO-ANCAが陽性であったとの報告^{5,6)}があり、またAndoら⁷⁾は61例のIPFと診断した連続症例の臨床経過を検討し、初診時にMPO-ANCAが陽性であったのは3例(4.9%)のみで、6例(9.8%)が経過中にMPO-ANCAが陰性から陽性に転じ、この9例のMPO-ANCA陽性IPFのうち2例が経過中にMPAと診断されたと報告している。これらの報告は、一部の間質性肺炎の経過中にANCAが陽転化し、その後AAVを発症するものの、多くの症例ではMPAを発症しないためIIPsとして捉えるとの考え方を支持するものである。この2つの考え方の違いは、AAVを発症していないMPO-ANCA陽性間質性肺炎の治療方針にも大きく影響を与えるものと考えられ、今回のアンケート結果においても、2班での治療方針に違いを認めた。

以上より、現時点でMPO-ANCA陽性の間質性肺炎に関する考え方はAAV診療を担当する各科専門医において十分なコンセンサスは得られておらず、今後もびまん斑と血管炎班の合同による疫学・臨床研究を遂行し、わが国から質の高いエビデンスを発信していく必要があるものと思われる。

E. 文献

1. ANCA関連血管炎の診療ガイドライン(2014年改訂版) 尾崎承一、榎野博史編.第一資料印刷. 2014
2. Ozaki S, et al. Severity-based treatment for Japanese patients with MPO-ANCA-associated vasculitis: the JMAAV study. *Mod Rheumatol* 2012;22:394-404.
3. 有村義宏, 他. ミエロペルオキシダーゼに対する抗好中球細胞質抗体陽性症例における肺病変の検討. *リウマチ*. 1995;35:46-55.
4. Homma S, Matsushita H, Nakata K. Pulmonary

fibrosis in myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitides. *Respirology* 2004;9:190-196.

5. 白木晶、他．間質性肺炎における myeloperoxidase antineutrophil cytoplasmic antibody の陽性率と予後の検討．*日呼吸会誌* 2007;45:921.
6. 金沢実、他．特発性肺線維症症例での MPO-ANCA 陽性群、陰性群の臨床像の比較および陽性群における治療の必要性の研究．2003 年厚生科学研究特定疾患びまん性肺疾患に関する調査研究班報告書 101-104.
7. Ando M, et al. Incidence of myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody positivity and microscopic polyangitis in the course of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Med* 2013;107:608-615.

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

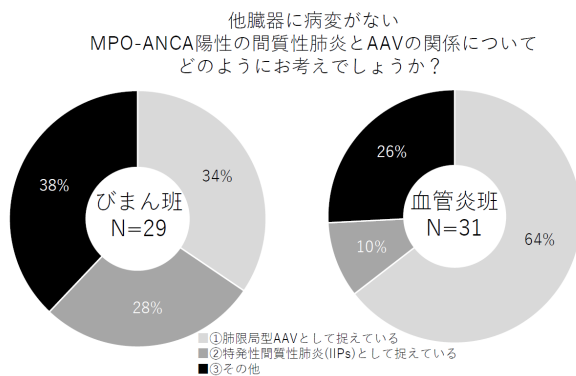


図2

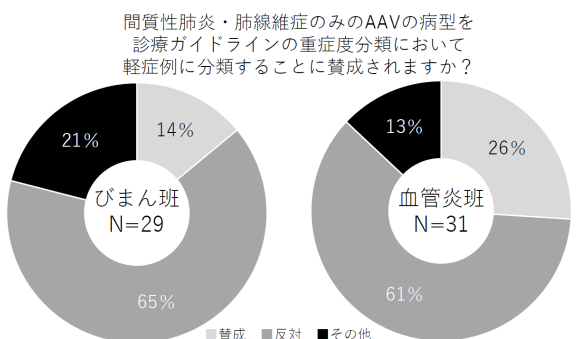


図3

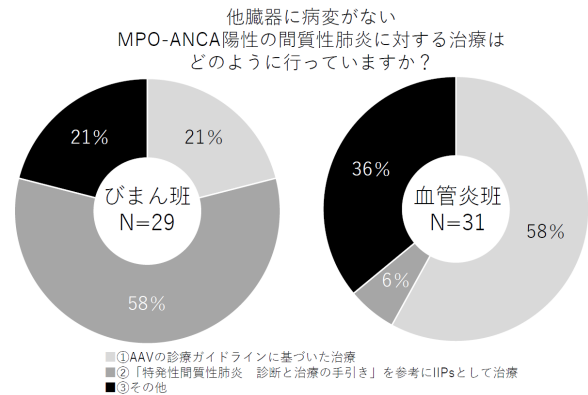


表1

ANCA 関連血管炎(AAV)の科々連携および
MPO-ANCA 陽性間質性肺炎に関する専門医アンケート調査

- Q1 先生が主に診療されている科を教えてください。
- Q2 AAV全般に関して、先生はどの診療科が主に診療するべきとお考えでしょうか？または先生のご施設ではどの診療科が主に診療することが多いでしょうか？
- Q3 MPAの症候に関して先生の診療科の守備範囲と考えられるもの、または先生のご施設で実際に診療されているものを全てお選び、チェックしてください。
- 急速進行性糸球体腎炎
 - 症候性間質性肺炎
 - 無症候性間質性肺炎
 - 肺出血
 - 多発性脳梗塞
 - 肥厚性硬膜炎
 - 末梢神経障害
 - ANCA関連血管炎性中耳炎
 - 眼病変
 - 皮膚病変
 - その他の病変
- Q4 MPAの症候に関して先生の診療科以外の各専門科にコンサルテーションすると考えられるもの、または先生のご施設で実際にコンサルテーションされているものを全てお選び、チェックしてください。(Q3と同じ選択肢)
- Q5 呼吸器内科以外の専門医の先生に質問です。
MPAの診断時にHRCTで間質性肺炎を認めなかった症例で、その後の経過で間質性肺炎が新たに出現した症例のご経験はお持ちでしょうか？
- Q6 先生(または先生のご施設)は、他臓器に病変がないMPO-ANCA陽性の間質性肺炎とAAVの関係について、どのようにお考えでしょうか？
- MPO-ANCA陽性の間質性肺炎は、他臓器に病変がない場合、肺限局型AAVとして捉えている。
 - MPO-ANCA陽性の間質性肺炎は、他臓器に病変がない場合、特発性間質性肺炎(IIPs)として捉えている。
 - その他
- Q7 間質性肺炎・肺線維症のみのAAVの病型を、診療ガイドラインの重症度分類において、軽症例に分類することに賛成されますか？
- Q8 2015年に米国胸部疾患学会(ATS)と欧州呼吸器学会(ERS)が共同で提唱した、膠原病の基準を満たさないが自己免疫的特徴を有する間質性肺炎(IPAF)の血清学的ドメインの項目に、MPO-ANCAは含まれておりません。先生はIPAFの血清学的ドメインの項目に今後MPO-ANCAを含めることについて、どのようにお考えですか？

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）
分担研究報告書

疫学調査・重症度分類部会報告

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

研究要旨

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

A. 研究目的

特発性間質性肺炎は病型によってさまざまな臨床像を示し、患者個々の臨床経過に違いも大きい¹⁾。ADLや予後を正確に評価するために適切な重症度分類の策定が重要である。現重症度分類では安静時のPaO₂と歩行試験時のSpO₂の低下が用いられているが、数年後の難病法の見直しに向けて、厚生労働省から指定難病の重症度分類を均てん化する方針が示された。その中に重症度を『(ADL評価指標である)modified Rankin Scale(mRS)/Barthel index(BI)+疾病特異的基準』で統一するとの指針が含まれている(mRS, BIはそれぞれTable 1, Table 2を参照)。IIPsを含む呼吸器難病において、ADL指標に関する報告は少なく、今回われわれはIIPsの患者においてmRS/BIと現重症度との関連について調べた。

B. 研究方法

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

C. 結果

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

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

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

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

D. 考察

指定難病の重症度分類を均てん化は、難病の対象疾患が多く、かつ重症度の設定も疾病ごとにまちまちであるため、患者サイドからは助成対象が不公平であるとの指摘があり、また行政の現場からは作業があまりにも煩雑であり簡素化してほしいとの要望があったため、その達成を目的として「指定難病の普及・啓発に向けた統合研究班：均てん分科会」が設置された。平等でできるだけ統一した簡潔な分類として、疾患群毎に重症度分類を作成した後に、医療費助成のレベルをどこに置くかについて、すべての疾患群で可能な限り平等性を意識して決定する。

すべての疾病について、重症度を「modified Rankin Scale(mRS)/Barthel index(BI)+疾病特異的基準」とし、mRS/BIまたは疾病特異的基準のいずれかを満たせば、医療費助成の対象とする。また、疾患群毎にできるだけ「疾病特異的基準」を統一化する。BIやmRSが採用できればよいが、ふさわしくなければ各疾患群に応じたものにしてよい。重症度分類は、予後の観点は基本的に考慮せず、現時点での疾患によるburdenで判断することを原則とする。などの方針が示されている。今回mRS/BIが重症度基準として提案されている理由は、指定難病のなかで一番多くの疾病で用いられている(神経筋疾患の数が多)ことが挙げられている。

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

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

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

E. 結論

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

F. 文献

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018 Sep 1;198(5):e44-e68. doi: 10.1164/rccm.201807-1255ST.
2. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013 Sep 15;188(6):733-48. doi: 10.1164/rccm.201308-1483ST.
3. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med* 2012; 156: 684- 91.
4. Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Nov;36(5):1067-72. doi: 10.1183/09031936.00152609.
5. Rajala K, Lehto JT, Sutinen E, et al. mMRC dyspnoea scale indicates impaired quality of life and increased pain in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *ERJ Open Res*. 2017 Dec 14;3(4). pii: 00084-2017. doi: 10.1183/23120541.00084-2017.
6. Furukawa T, Taniguchi H, Ando M, et al. The St. George's Respiratory Questionnaire as a prognostic factor in IPF. *Respir Res*. 2017 Jan 17; 18(1): 18. doi: 10.1186/s12931-017-0503-3.

G. 研究発表

1. 論文発表

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

2. 学会発表

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

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

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

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

Table 1. modified Rankin Scale (日本語版)

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

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

Table 2. Barthel Index (日本語版)

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

Table 3. 患者背景

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

測定値は平均 (SD)

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

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

Table 5. Barthel Index (BI)と現重症度の関連

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

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・目的】特発性間質性肺炎（IIPs）の診断には、呼吸器内科医、放射線科医、病理医によるMDD（multidisciplinary discussion）が必須であるが、単独でMDDを行える施設は少ない。本部会では、施設内外でMDDを実施可能とすべく、外科的肺生検が施行されたIIPs症例を対象としてWeb上で臨床・画像・病理データを閲覧できるクラウド型統合データベースを構築した。さらに、クラウド型統合データベースに集積したIIPs症例において遠隔MDDを実施し、IIPs診断におけるその有用性を検証した。【方法】クラウド型統合データベースに集積したIIPs症例（465例）を対象に、本データベースとweb会議システムを用いて呼吸器内科医、放射線科医、病理医による遠隔MDDを実施し、施設診断と遠隔MDD診断において、IIPs各疾患の頻度や予後を比較解析した。また、本データベースに集積したIIPs症例の臨床・画像・病理データを用いて、研究参加施設より公募した個別研究を実施した。【結果】遠隔MDDにより219例（47%）で施設診断と異なる診断結果を得た。生存解析では、遠隔MDD診断は施設診断と比較して、iNSIP、分類不能型、IPF、iPPFEの各疾患における予後の分別により優れていた（Harrell C-indexes 0.654 vs. 0.610）。臨床・画像・病理の分野横断的な計28個の個別研究が実施され、これまでにいくつかは誌上報告された。【結語】クラウド型統合データベースを用いた遠隔MDDは、実施可能かつIIPs診断に有用である。本研究で開発したクラウド型統合データベースと遠隔MDDシステムはIIPs診療におけるMDDの普及に大きく貢献できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：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（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）、特発性非特異性肺炎（idiopathic nonspecific interstitial pneumonia：iNSIP）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。国際的および我が国のガイドラインでは、IIPsの診断には、「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、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、本部会では、IIPs症例における臨床・画像・病理データを統合した「クラウド型統合データベース」を構築し、さらにそれを用いて施設内外で各領域の専門医がweb上でIIPs患者の臨床・画像・病理データを共有し、合議してMDD診断を下せる「遠隔MDDシステム」を開発しその実用化を目指した。外科的肺生検が施行されたIIPs症例（計524例）の臨床・画像・病理データを後方視的に集積・電子化してクラウド型統合データベースを構築し、インターネットを通じてデータが閲覧可能となった（図1）。次に、クラウド型統合データベースを用いて「遠隔MDDシステム」を開発して、集積したIIPs症例において遠隔MDDを実施し、IIPs診断における遠隔MDDの有用性を検証した。さらに、データベースに集積

したIIPs症例の臨床・画像・病理データを用いて、研究参加施設より公募した個別研究を実施した。

B. 研究方法

クラウド型統合データベースに集積され、臨床・画像・病理データならびに予後情報を収集できた465例を対象とした。遠隔MDDシステムの開発には、クラウド型統合データベースとweb会議システム（Arcstar Web Conferencing：NTT Communications）を用いた。

呼吸器内科医、放射線科医、病理医の各々が、データベースに集積された各症例の臨床・画像・病理データをweb上で閲覧したのち、web会議システムを用いてクラウド上で3者によるMDDを実施し（遠隔MDDシステム）遠隔MDD診断を行った。対象症例（IIPs 465症例）における、施設診断と遠隔MDD診断に基づく疾患の頻度の相違、各IIPs疾患における予後を比較解析した。また、研究参加施設より個別研究を公募し、プロポーザル委員会の審議で承認された28の個別研究を実施した。

（倫理面への配慮）

この後方視的研究は、浜松医科大学倫理委員会ならびに協力施設の倫理委員会にて承認を得た後に実施された。

C. 結果

対象465症例における遠隔MDD診断の内訳は、IPF 43%、分類不能型IIPs 36%、iNSIP 9%、iPPFE（idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis）4%、DIP/RB-ILD（desquamative interstitial pneumonia/respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease）2%となり（表1）、219

例(47%)で施設診断と異なる診断結果を得た。施設診断と遠隔 MDD 診断を比較した cord diagram を図 2 に示す。

生存解析では、施設診断と遠隔 MDD 診断いずれにおいても、IPF は non-IPF と比較して有意に予後不良だった。施設診断ならびに遠隔 MDD 診断に基づく IIPs 各疾患の生存曲線を示す(図 3)。疾患予後の比較では、施設診断において iNSIP と分類不能型、分類不能型と IPF、IPF と iPPFE の間で予後に有意差は見られなかった。一方、遠隔 MDD 診断では、各 2 疾患間での予後の差は有意となり(表 2)、iNSIP、分類不能型、IPF、iPPFE の順に不良で、遠隔 MDD 診断は施設診断と比較して IIPs 各疾患の予後の分別により優れていた(Harrell C-indexes 0.654 vs. 0.610)。

個別研究課題を表 3 に示す。28 の個別研究が実施され、これまでに主研究と個別研究 3 課題(計 4 課題)が誌上発表され(論文発表 1-4)、また 2 課題(表 3, No2, 27)は誌上発表準備中である。

D. 考察

IIPs の診断において施設内外で広く MDD を実施可能にすべく、臨床・画像・病理データを統合したクラウド型データベースの構築とそれをういた遠隔 MDD 診断システムの開発を行った。クラウド型統合データベースと遠隔 MDD 診断システムを用いて、データベースに集積した IIPs 465 症例について遠隔 MDD を実施して MDD 診断を得ることができた。すなわち、クラウド型統合データベースと遠隔 MDD 診断システムは、実臨床において遠隔 MDD を十分に実施可能にするものであり、胸部放射線科医、肺病理医が不足する本邦において、IIPs 診断における MDD を普及させる上で大きく貢献するものと考えられる。

施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく IIPs 各疾患の予後の解析では、MDD 診断は施設診断と比較して疾患予後の分別により優れることが示された。これまでも IIPs 診断における MDD の有用性は報告されるものの、100 症例以下の検討にとどまっている。本研究は IIPs 465 例を対象とし、全例で外科的肺生検が実施されている。すなわち、本研究は、外科的肺生検を実施した IIPs における MDD 診断の有用性を大規模コホートで明らかにしたものであり、極めて意義深い結果であると考えられた。

クラウド型データベースに集積した臨床・画像・病理データを用いることで、分野横断的な種々の個別研究が実施可能となった。IIPs における臨床的諸問題を研究する上で、クラウド型データベースは極めて有用なツールとなった。今後は前向きに症例を蓄積してオールジャパン体制でのデータベース構築が重要であると考えられた。

E. 結論

クラウド型統合データベースを用いた遠隔 MDD は、

十分に実施可能でかつ IIPs 診断に有用である。本研究で開発したクラウド型統合データベースと遠隔 MDD システムは、IIPs における MDD の普及に大きく貢献すると思われる。

E. 文献

1. 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, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ, Fibrosis AEJACoIP. 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. 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, Pneumonias AEColl. 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: 733-748.
3. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, Verschakelen J, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Capron F, Sardina M, Corvasce G, Lankhorst I, Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group Exploring NAIAsg. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 585-591.
4. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciocchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenrijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Gooptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM. Multicentre evaluation of multidisciplinary

team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-565.

5. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, Cameron R, Ellis SJ, Cottee AM, Webster SE, Troy LK, Torzillo PJ, Corte P, Symons KM, Taylor N, Corte TJ. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21: 1438-1444

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Inase N, Homma S, Suda T. Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion. *Eur Respir J*. 2019 Mar 17
- 2) Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Shintani A, Fujisawa T, Suda T, Arita M, Baba T, Ichikado K, Inoue Y, Kishi K, Kishaba T, Nishiyama O, Ogura T, Tomii K, Homma S. Clinical spectrum and prognostic factors of possible UIP pattern on high-resolution CT in patients who underwent surgical lung biopsy. *PLoS One*. 2018 Mar28;13(3):e0193608.
- 3) Awano N, Inomata M, Kuse N, Tone M, Yoshimura H, Jo T, Takada K, Sugimoto C, Tanaka T, Sumikawa H, Suzuki Y, Fujisawa T, Suda T, Izumo T. Quantitative computed tomography measures

of skeletal muscle mass in patients with idiopathic pulmonary fibrosis according to the multidisciplinary discussion diagnosis: A retrospective nationwide study in Japan. *Respir Investig*. 2020 Mar;58(2):91-101..

- 4) Kishaba T, Hozumi H, Fujisawa T, Nei Y, Enomoto N, Sugiura H, Kitani M, Suda T.. Predictors of acute exacerbation in biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020 Mar 20. pii: S2212-5345(20)30032-0.

- 5) Takafumi Suda. Pulmonary Fibrosis: Hereditary and Non-hereditary- What are the Role of Genetic Factors in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis? *Clinical Relevance of genetic factors I Pulmonary Disease*. Springer 107-133, 2018

- 6) 須田隆文：COPDに合併する呼吸器疾患-肺癌,肺線維症・間質性肺炎- 日本内科学会誌. 107(6), 2018

2. 学会発表

- 1) Fujisawa T, Suda T. Diagnostic Utility Of Web-based Multidisciplinary Discussions Using Nationwide Cloud-based Integrated Database of Idiopathic Interstitial Pneumonias. American thoracic society, Dallas. May 22 2019
- 2) 須田隆文. クラウド型データベースを用いたインタラクティブMDD診断によるIIPs登録. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2019.4.13
- 3) 藤澤朋幸, 須田隆文. 特発性間質性肺炎におけるクラウド型臨床・画像・病理統合データベースを用いた遠隔MDDの有用性. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2019.4.12

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1. 施設診断と遠隔 MDD 診断における疾患頻度

診断	施設診断	遠隔 MDD 診断
IPF	227 (49)	200 (43)
iNSIP	99 (21)	44 (9)
COP	20 (4)	5 (1)
DIP/RB-ILD	16 (3)	9 (2)
LIP	5 (1)	0
iPPFE	7 (2)	18 (4)
Unclassifiable IIPs	91 (20)	168 (36)
Other diseases (Not IIPs)	0	21 (5)

データは、症例数 (%) で表記。

MDD: multidisciplinary discussion; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; iNSIP: idiopathic non-specific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias.

表 2. 施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく IPs 各疾患における生存の解析

診断	施設診断 (調整 p 値, Log-rank)	遠隔 MDD 診断 (調整 p 値, Log-rank)
DIP/RB-ILD vs. COP	1	1
COP vs. iNSIP	1	1
iNSIP vs. unclassifiable IIPs	0.511	0.034
Unclassifiable IIPs vs. IPF	0.104	0.002
IPF vs. iPPFE	0.450	0.003

MDD: multidisciplinary discussion; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; iNSIP: idiopathic non-specific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias.

Holm's method を用いて p 値を調整した .

表 3. 個別研究課題の一覧

	グループ	課題名
1	臨床	ANCA 陽性間質性肺炎の臨床・画像・病理学的検討
2	臨床	特発性間質性肺炎患者における大気汚染の影響についての検討
3	臨床	MDD により診断された特発性肺線維症症例における気管支肺胞洗浄液所見の意義に関する研究
4	臨床	組織学的 UIP を呈する特発性間質性肺炎に於いて病理学的 IPAF 所見の予後・治療反応に与える影響についての検討
5	臨床	日本における特発性間質性肺炎に対する抗線維化薬の使用実態と予後についての検討
6	臨床	気腫合併肺線維症に対しての定量的 CT 解析による気腫比率と組織パターンによる臨床病態、合併症、予後解析
7	臨床	CT 所見における複数パターンの臨床病理学的解析と MDD 診断への影響
8	臨床	IPAF 診断基準を満たす間質性肺炎患者に対する背景の組織パターン毎の臨床的検討
9	臨床	IPF 診断例の急性増悪予測因子の探索
10	臨床	特発性肺線維症における性差による臨床像の差異の検討
11	Ai 画像	間質性肺炎の診断・予後予測における機械学習の活用に関する研究
12	Ai 病理	Artificial Intelligence(AI)を用いた病理診断および治療効果と予後の推定
13	画像	IPF/UIP CT 診断基準の標準化に関する検討;CT 診断分類の不一致の検討と標準化の試み
14	画像	サルコペニアと特発性間質性肺炎 (IIPs) との関連
15	画像	慢性特発性間質性肺炎の画像的特徴再検討
16	画像と病理	CT で possible UIP パターンを呈する症例の画像的多様性についての研究
17	画像と病理	UIP パターン初期像に相当する HRCT 所見と組織学的所見の対比
18	画像と病理	喫煙に関連した間質性肺疾患における CT での進行指標の抽出
19	画像と病理	喫煙関連肺疾患の診断の難しさと multidisciplinary diagnosis
20	画像と病理	IPF における血管病変の検討
21	画像と病理	IPF 症例の非典型的 CT 所見の Radiologic and pathologic correlation
22	病理	PPFE に合併した UIP 病変の病理組織学的検討
23	病理	IIPs データベースにおける組織学的気道病変の variation についての検討
24	病理	肺病理の早期線維化所見などからみた IIPs の予後因子に関する調査
25	臨床	胸部 HRCT で possible UIP pattern を示す特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎における気管支肺胞洗浄の意義
26	臨床	IPF 診断における外科的肺生検の適応に関する研究: IPF 診断基準の検証
27	臨床	本邦の IIPs における肺組織への IgG4 陽性細胞浸潤の実態調査と予後への影響について
28	臨床	IIPs における胸部画像に基づく PPFE 所見の臨床的意義の探索

図 1. IIPs における臨床・画像・病理のクラウド型統合データベースの構築

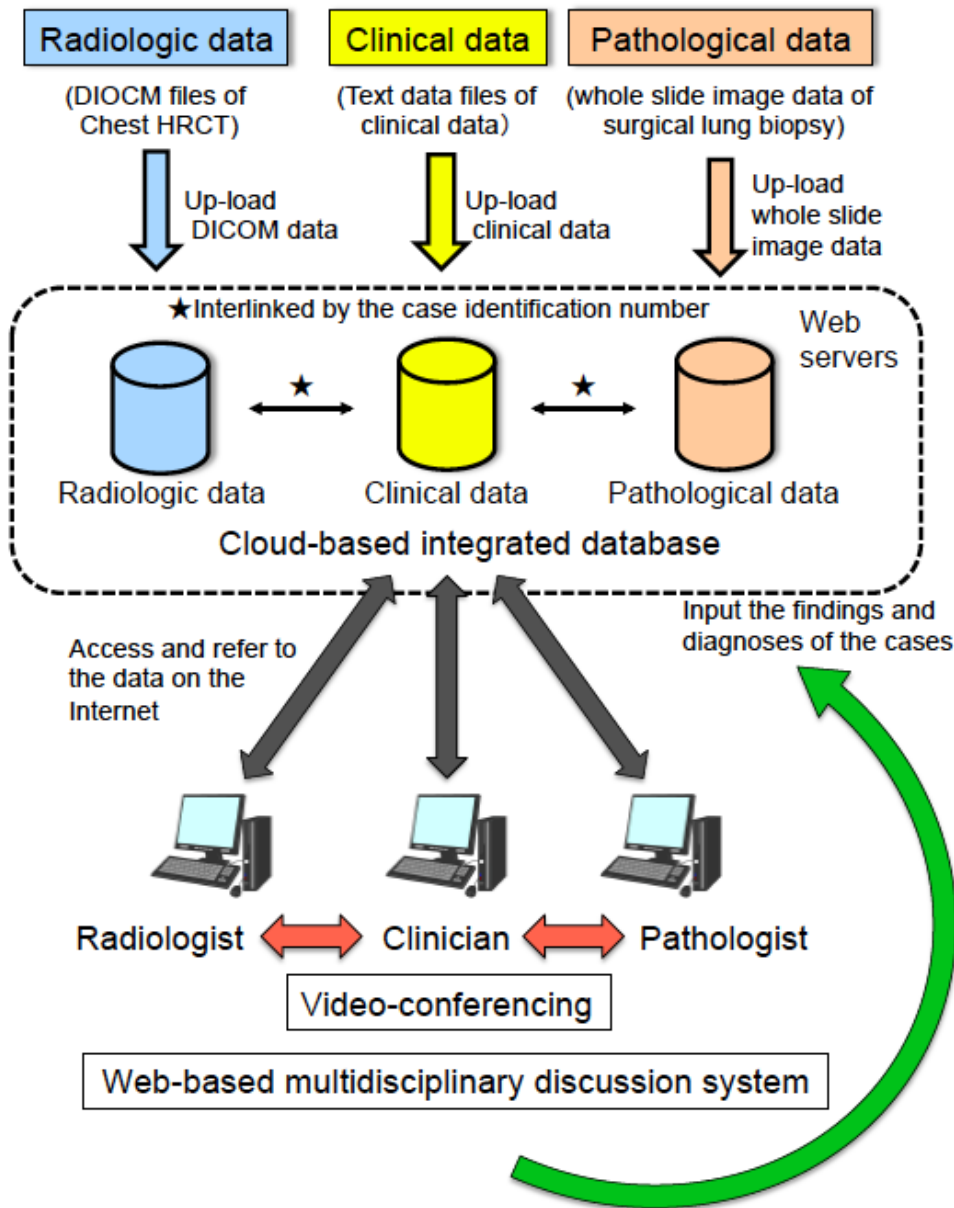


図 2. 施設診断と遠隔 MDD 診断を比較した Cord Diagram

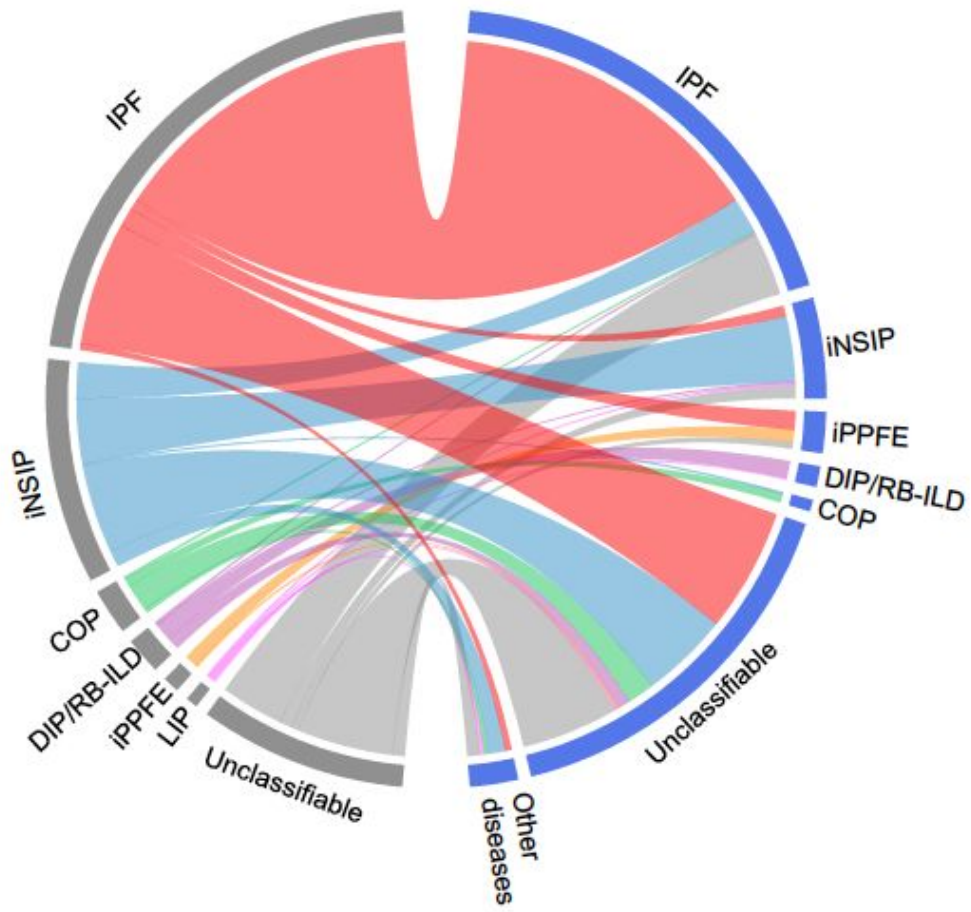
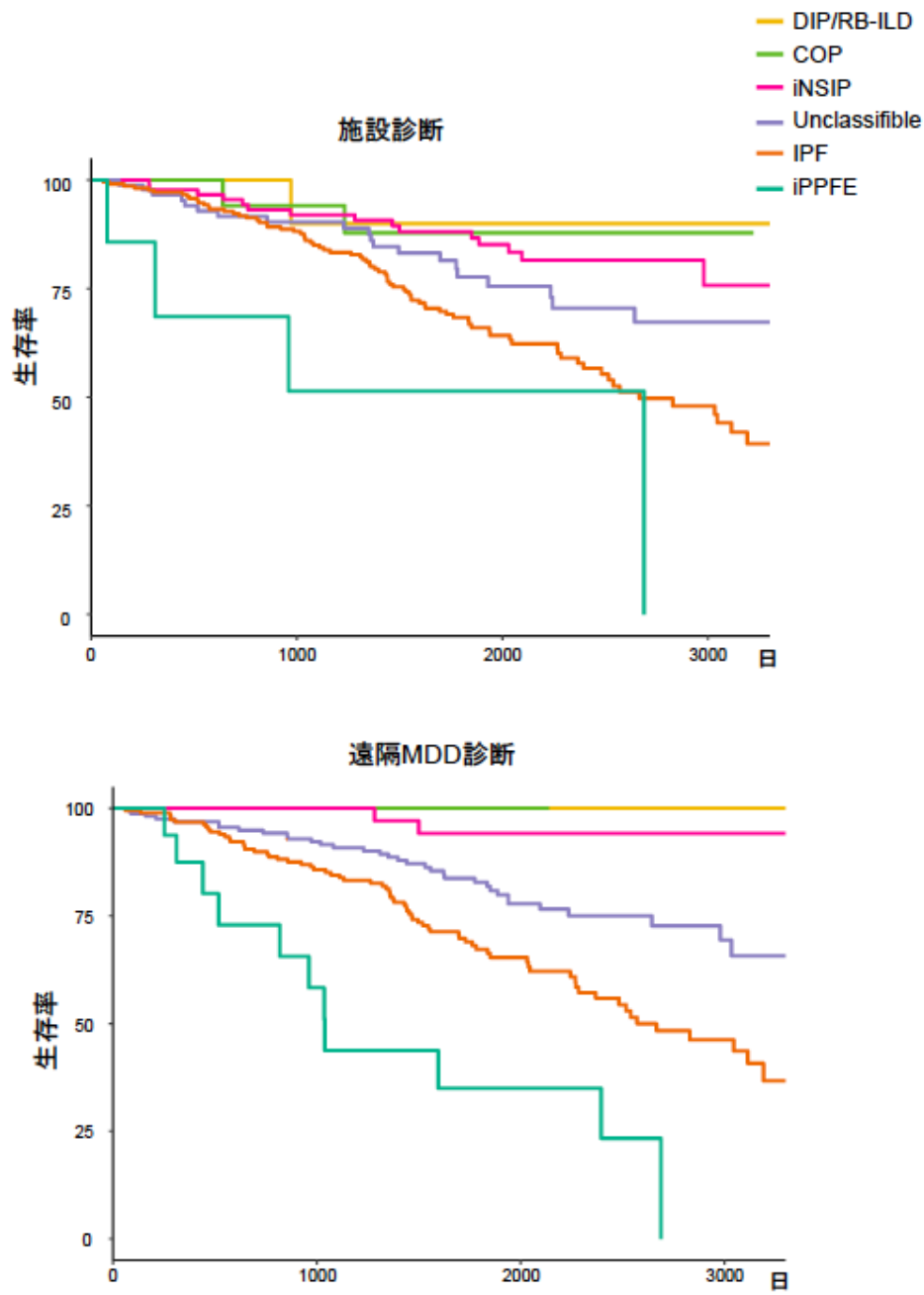


図 3. 施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく生存曲線



画像・診断基準部会報告

研究分担者 上甲 剛（関西労災病院放射線科部長）

研究要旨

【背景と目的】本研究の目的は、2018年のATS/ERS/JRS/ALATによる画像診断分類（基準）の使用の手引き（解説書）と教師用画像を作成すること、4段階分類における診断医の一致度を検討し、画像診断分類（基準）の使用の手引きによりその改善を図り、読影の標準化を行うこと、4段階分類の結果と実際のMDD診断との関係を解析することの3点である【結果】web版ATS・ERS・JRS・ALAT IPF診断基準におけるCT分類の活用の手引きのプロトタイプは作成された。評価用画像セットの作成と評価用sheetを作成した。【結論】作成された手引きは新CT分類を本邦で使用の際の指針となり、web上で常に閲覧可能にしておくことで実臨床に資する。さらにCT分類と実際のMDD診断との異同を通して、特発性肺線維症のCT診断における注意点が明らかになりその精度向上につながる。

1. 画像診断分類（基準）の使用の手引き作成委員会による教師用画像を含む画像診断分類（基準）の使用の手引き作成

A. 研究目的

IPF/UIPのCT診断基準の標準化に際して、画像診断基準の標準化を図る目的で、参照画像を含むその使用の手引きないし解説書を作成し、4段階の診断基準における分類の現状における読影者間の一致度を調査検討し、手引書を用いてその改善を図り読影の標準化を行うことが必要と考える。

そこで本研究の目的は

2018年のATS/ERS/JRS/ALATによる画像診断分類（基準）の使用の手引き（解説書）と教師用画像を作成すること。

4段階分類における診断医の一致度を検討し、画像診断分類（基準）の使用の手引きによりその改善を図り、読影の標準化を行うこと

4段階分類の結果と実際のMDD診断との関係を解析すること
の3点である

B. 研究方法

1. 画像診断分類（基準）の使用の手引き作成委員会による教師用画像を含む画像診断分類（基準）の使用の手引き作成

新画像診断分類の記述を精査し、それに対して注釈や解説を加える。

作成委員は各カテゴリーに属すると考えるCT画像（DICOM data）を持ち寄り、議論の上教師用画像を決定する

作成した注釈や解説、教師用画像を統合し、画像診断分類（基準）の使用の手引きを作成し、web上にuploadする。

2. 研究対象画像に対するCT分類とMDD診断との関係の検討

匿名化され保管された陶生連続外科生検例の初回CT像をweb上にuploadする

研究対象画像に対して画像診断分類（基準）の使

用の手引き作成委員会によるCT分類のカテゴリー分けを行い、後述の評価研究の基準とする

3. 手引き使用前における作成委員会委員によるATS/ERS/JRS/ALATによる画像診断分類（基準）IPF CT 4段階分類の再現性の検討；

2名の画像診断医が公立陶生病院の連続外科生検200例にCT分類を施す

その結果と委員会策定の分類結果との再現性及び読影者間の再現性を 検定で検討する。

作成した手引き、教師画像で2名の画像診断医が自主学習する。

初回の評価から3か月後作成した手引きに基づいて公立陶生病院の連続外科生検200例にCT分類を施す

その結果と委員会策定の分類結果との再現性及び読影者間の再現性を 検定で検討する。

さらに2回の評価の変化を分析する。

4. 手引き使用前における様々な経歴、階層の呼吸器内科医、画像診断医によるATS/ERS/JRS/ALATによる画像診断分類の再現性の検討；（担当；澄川）

先行研究外科生検例より前述の委員会より画像の適格性、疾患の多様性を考慮して200例選択し、評価用画像とする。

様々な経歴の評価者は評価用画像200例にCT分類を施す。

その結果と委員会策定の分類結果との再現性及び読影者間の再現性を 検定で検討する。

作成した手引き、教師画像で1評価担当委員が自主学習する。

初回の評価から3か月後作成した手引きに基づいて再度CT分類を施す

その結果と委員会策定の分類結果との再現性及び読影者間の再現性を 検定で検討する。

さらに2回の評価の変化を分析する。

C. 結果

教師用画像の選定は終了し、それを組み込んだweb

版 ATS・ERS・JRS・ALAT/IPF 診断基準における CT 分類の活用の手引きのプロトタイプを作成は終了した。評価用画像セットの作成と評価用 sheet を作成した。

D. 考察

作成された手引きは新 CT 分類を本邦で使用する際の指針となり、web 上で常に閲覧可能にしておくことで実臨床に資する。さらに CT 分類と実際の MDD 診断との異同を通して、特発性肺線維症の CT 診断における注意点が明らかになりその精度向上につながる。

2. IPF/UIP の CT 診断精度の向上

A. 目的

現行の CT 診断基準は IPF/UIP の病理診断基準の全てを網羅している訳ではなく、自ずから限界がある。さらなる診断の向上には病理診断基準である 1. 不均一性と 2. 小葉・細葉辺縁性分布を画像診断に反映させる必要がある。そこで

不均一性の定義を行い、その診断における有用性を確立すること

小葉・細葉辺縁性分布に対応する画像所見を明確化しその診断における有用性を確立すること

現行の CT 診断基準に小葉・細葉辺縁性分布、不均一性を加えることでの診断精度の向上の有無を検討すること

画像解析、高次統計量導入による不均一性と小葉・細葉辺縁性分布の定量的幾何学的定義の確立とそれをを用いた診断機器の開発の 4 つを行う。

B. 方法

1. 不均一性の定義と、その診断における有用性の確立

不均一性の定義

教師画像作成

それによる診断精度向上の有無を解析

2. 小葉・細葉辺縁性分布に対応する画像所見の明確化とその診断における有用性の確立 (担当; 江頭)

病理組織像との対比を通じた小葉・細葉辺縁性分布に対応する画像所見の明確化

教師画像作成

それによる診断精度向上の有無を解析

3. 現行の CT 診断基準に小葉・細葉辺縁性分布、不均一性を加えることでの診断精度の向上 (担当; 澄川)

現行 CT 診断基準に不均一性と小葉・細葉辺縁性分布のそれぞれ一方と両方を加味した場合の正診率の向上の有無を検討

4. 画像解析、高次統計量導入による不均一性と小葉・細葉辺縁性分布の定量的幾何学的定義の確立とそれをを用いた診断機器の開発

局所の Volume histogram analysis 等に高次統計

量を導入し不均一さを数学的に定義する (担当; 藤本)

小葉・細葉辺縁性分布の幾何学的定義を行い数値化する (担当; 江頭)

それぞれを判定する AI を含む画像解析システム作成

C. 結果

各個研究によりそれぞれのテーマの研究は進行中。

D. 考察

個別研究の結果よりさらなる診断技術の向上および自動化が推進できる。

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) 上甲 剛 シンポジウム「特発性肺線維症; 国際ガイドライン改訂と臨床的課題: IPF の画像診断」第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 2019 年 4 月 東京都
- 2) 上甲 剛 特別企画 呼吸器画像の ABC セミナー「この画像をどう読むか? 慢性線維化性間質性肺炎」第 58 回日本呼吸器学会学術講演会 2019 年 4 月 東京都
- 3) Johkoh T. IIPs/IPF Diagnostic guideline. How to Interpret Radiologic Aspect of Guidelien WASOG 2019 2019, October 10-13 Yokohama, Japan

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（国保旭中央病院臨床病理科）

研究要旨

【背景と目的】間質性肺疾患における経気道的氷結肺生検（transbronchial lung cryobiopsy:TBLC）の病理診断に対する有用性について検討した。TBLC と外科的肺生検（SLB）の両者が行われた 38 例を集積し、病理像をクラウド化した後に、肺病理専門の病理医 12 名に 2013 年 IIPs 国際ガイドライン（IIPs ガイドライン）および 2018 年 IPF 国際ガイドライン（IPF ガイドライン）に沿った診断を依頼した。これら診断データを元に、TBLC 検体・SLB 検体それぞれにおける病理医間の診断一致率、各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を検討した。【結果】全病理医を対象とした場合、いずれのガイドラインに沿った診断に関しても、病理医間の一致率および同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の一致率は低値であった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って統計処理を行ったところ、IPF ガイドラインに沿った診断では、SLB 検体における診断一致率は中等度の値を示したが、IIPs ガイドラインでの病理医間診断一致率および同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の一致率は低値であった。【結論】病理診断の面のみからみると現状では、TBLC 検体は SLB 検体に取ってかわることはできないと結論づけられる。しかし、文献的に、病理医間で議論を行うことにより TBLC・SLB 検体間の診断一致率が向上したとするものや、multidisciplinary discussion（MDD）前に後に病理診断一致率や診断確信度が向上したとする報告もある。今後は実際に MDD を行って、事前に病理医間の議論を行うほか、MDD 後の病理診断についての検討を行いたい。

A. 研究の背景と目的

間質性肺炎は主として肺の間質を冒す疾患と定義され、病変のマクロ的局在や疾患の時間的経過、予後、治療効果などの異なる多種の疾患群が含まれている。また、原因不明の症例のほか、膠原病や喫煙、吸引物質に対するアレルギーなど、多少とも原因が推定される症例が存在する。

現在は原因不明の間質性肺炎（IIPs）¹⁾のうち、慢性の経過を示す間質性肺炎の多くは特発性肺線維症（IPF）および線維性非特異的間質性肺炎（fibrotic NSIP: f-NSIP）に分類され、それぞれの病理像は UIP pattern, f-NSIP pattern を呈する定義されている。また、亜急性から急性の経過を示す原因不明の間質性肺炎には器質化肺炎（COP）や細胞性非特異的間質性肺炎（cNSIP）、急性間質性肺炎（AIP）が挙げられ、それぞれは、OP pattern, cNSIP pattern, diffuse alveolar damage（DAD）pattern の病理像を呈するといわれており、それぞれの疾患と病理パターンとの対応がなされている¹⁾。しかし、原因が推定される間質性肺炎においても種々の IIPs と同様の形態像を取ることが多く、間質性肺炎の診断には、臨床情報や放射線画像、病理パターンを総合的に検討する必要があり、各担当医師の合議、すなわち multidisciplinary discussion（MDD）が重要とされている¹⁾。

現在、MDD に耐えうる病理パターンを認識するためには、外科的肺生検（SLB）で得られる大きさの標本が必要とされてきた。しかし、胸腔鏡下手術（VATS）生検を含めて、SLB では手術操作による患者の負担が大きく、病態の急性増悪をはじめとした合併症のリスクが少なからず存在する、高齢者や高度の呼吸

障害を伴う症例では SLB が困難であるなどの問題点が議論されるようになった³⁾。

最近、SLB に頼らずとも、経気管支的氷結肺生検（TBLC）によって得られた病理所見・診断を用いれば十分な MDD を行うことが可能であるとの報告がなされるようになってきた^{3) 4)}。

本部会では、びまん性間質性肺炎の精査目的に TBLC と SLB の両者が施行された症例を集積し、多数の病理医による病理診断を行い、各検体における病理医間の診断一致率および各病理医による両検体における診断一致率を検討することによって、病理診断学的側面からみた TBLC の意義について検討した。

B. 研究方法

1. TBLC および SLB の両検査が行われた 44 例が集積された。うち HE 染色および弾性線維染色標本が得られた症例は 38 例、HE のみの症例は 6 例であり、前者を今回の検討対象とした。

2. 症例提供施設において各標本の virtual slides を作製し、クラウド化を行った。その際、各施設での検体番号は消去し、本研究に限って使用する新たな病理番号を付与した。

3. 患者情報は匿名化し（新たな記号を付与）、新たな標本番号との対応表は、症例提供施設の担当者が保存した。

4. 病理担当者は、間質性肺炎が疑われて生検された症例であること以外の情報、すなわち年齢・性別などの患者情報や臨床情報、X 線情報がない状態で、クラウド化した各検体の画像を観察し、病理診断を記載した。

診断の記載には、2013 年に発表された IIPs 国際ガ

イドライン (IIPs ガイドライン)¹⁾ に準拠・改変した病理パターン (UIP もしくは fibrotic NSIP, unclassifiable IP (chronic), PPF, DIP, ACIP (airway centered IP), RBILD, cellular NSIP+OP, OP, Unclassifiable IP (acute- subacute), DAD, LIP, bronchiolitis, granulomatous disease, sampling error)¹⁾ とともに, 2018 年に発表された IPF に関する国際ガイドライン (IPF ガイドライン) に記載された分類 (definite UIP もしくは probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis)²⁾ を用いたほか, 各診断に対する確信度 (4 段階), 各症例の病因的推定疾患 (特発性もしくは膠原病, 過敏性肺炎, 塵肺, 薬剤性, 喫煙関連, 気道炎症, そのほか) についても記載を依頼した。これら診断記載は, 各病理担当医に配布した excel file の質問表に入力することとし, 各診断は前述のリストから選択してもらう形にした。

5. 病理担当者が入力済みの質問表および匿名化した患者情報と新たな標本番号との対応表を蛇澤に集積したのちに, 同一症例の TBLC 検体と SLB 検体の標本番号を対応させた。また, 診断医名を記号化した。
6. 統計的には 値を算出した (STATA を使用)。

C. 結果

全病理医間の診断一致率を, IPF ガイドラインに準拠した診断について検討した (表 1)。Definite UIP と probable UIP を同一診断とした場合, TBLC 検体では $=0.2219$ であり, SLB 検体では $=0.3011$ であった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って一致率を調べたところ, TBLC 検体では $=0.2580$, SLB 検体では $=0.5058$ であり, 後者では中等度の一致率を示していた。また, 病理医 4 名グループでの診断一致率が全病理医の診断一致率より高い傾向にあった。

IIPs 国際ガイドラインにある病理パターン診断 (表 1) では, 病理医間の診断一致率は, 全病理医と病理医 4 名グループともに低かった。

各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を, IPF ガイドラインに準拠した分類記載について検討した (表 2)。Definite UIP と probable UIP を同一診断とみなした場合でも, は $median\ 0.2210$ (最低 0.0849 ~ 最高 0.5290) と低く, 0.41 を超えた病理医は 2 名のみであった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞ってみても結果は低値であった。

IIPs ガイドラインに準拠した病理パターン診断について, 各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を検討したが, やはり 値は $median\ 0.2084$ (0.0686 ~ 0.3108) (表 3) と低く, 0.41 を超えた病理医はいなかった。また, 病因論的推定疾患 (表 4) の各記載項目に対して行った各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は $=median\ 0.2206$ (-0.0100 ~ 0.5254) であ

り, 0.41 を超えた病理医は 1 名のみであった。病理医 4 名のグループで検討してもほぼ同様の 値であった。

D. 考察

今回の研究に参加した全病理医間での診断一致率は, および各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は, ともに非常に低かった。各病理医のもつ病理診断に対する概念が一致していない可能性が考えられる。

その中でも, 肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って統計処理を行ったところ, IPF ガイドラインに沿った診断では, SLB 検体における病理医間の診断一致率が中等度の値を示した。ただし, TBLC 検体での病理医間診断一致率および各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は低値であった。4 人の病理医においても TBLC 検体の診断一致率が悪い理由としては, i) ベテランとはいえ, TBLC に対する経験がまだまだ少ない病理医が含まれていた可能性の他, ii) 検体が小さく病変全体が確認できないため一部の小さな所見が必要以上に重要視されてしまう恐れや, 病変を把握するために最も重要な所見が標本に含まれていないなど, TBLC 検体もともと持つ欠点に起因している可能性も考えられる⁵⁾。

TBLC 検体と SLB 検体の両者が行われた症例を集積した報告のなかでは, 両検体間の病理診断一致率が低い ($=0.22$) とするもの⁶⁾のほか, 両検体間の診断一致率が非常に高い (weighted $=0.70$) とする論文があり⁷⁾, 我々のデータは前者に近い。後者の研究では, 熟練した病理医 3 人が議論・同意した病理診断が用いられたが, 前者や我々の研究では一人の病理医が診断を行っており, この違いが, 値の違いとして出た可能性がある⁷⁾。

今回の検討結果からは, 病理診断にかぎれば TBLC 検体が SLB 検体にとって代わることはできないと結論づけざるを得ない。今後, 本研究の対象症例に対して MDD を行う予定であり, その際に, 事前に病理医間で議論し, 所見の取り方や各診断の概念の統一を図りながら, TBLC に対する病理医の経験を増やしていく必要がある。また, MDD 後に TBLC 検体の病理診断の一致率や確信度が向上したとの報告があり³⁾⁴⁾。MDD の際に病理診断を再度行い, その一致率を再調査するほか, MDD 診断と病理診断の一致率を調査し, 総合的に TBLC 検体の有用性および限界について検討したい。

また, TBLC では UIP pattern を認識しやすいが, 他の病理パターンは診断困難なことが多いと報告されている⁸⁾。MDD 後の総合的な診断と TBLC 検体の診断を比較して, この点についても検討を行いたい。

E. 文献

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.: An

- official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *AJRCCM* 188:733-748, 2013.
2. Raghu G, Jardin MR, Meyers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *AJRCCM* 198:e44-e68, 2018.
 3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *AJRCCM* 193; 745-752, 2017.
 4. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease. Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 141: 891-900, 2017.
 5. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 8: 171-181, 2020.
 6. Patel NM, Borczuk AC, Lederer DJ. Cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A step forward or back? *AJRCCM* 193: 707-709, 2016.
 7. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *AJRCCM* doi:10.1164/rccm.201810-19470C, 2019.
 8. Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, et al. Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol* 2019;14: doi: 10.1186/s13000-019-0908-z.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Zaizen Y, Fukuoka J. Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Surg Pathol Clin* 2020;13:91-118.
 - 2) Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, Tabata K, Kitamura Y, Hebisawa A, Saito Y, Fukuoka J. Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol* 2019;14: doi: 10.1186/s13000-019-0908-z.
 2. 学会発表：なし
- H. 知的財産権の出願・登録なし

表1

	病理医間の診断一致率 IPF ガイドライン definite=probable		病理医間の診断一致率 IPF ガイドライン		病理医間の診断一致率 IIPs ガイドライン	
	TBLC	SLB	TBLC	SLB	TBLC	SLB
all Drs	0.2219	0.3011	0.1873	0.2435	0.1801	0.2336
A, B, E, G	0.2580	0.5058	0.2116	0.4367	0.2257	0.1992

表2

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率 IPF ガイドラインに沿った診断 definite と probable を同一とみなした							
Dr	agreement	kappa	SE	Dr	agreement	kappa	SE
A	57.58%	0.3502	0.1179	A	57.58%	0.3502	0.1179
B	48.72%	0.2330	0.1049	B	48.72%	0.2330	0.1049
C	51.28%	0.1364	0.1251	E	40.54%	0.1266	0.1092
D	75.86%	0.5290	0.1749	G	45.45%	0.2397	0.0813
E	40.54%	0.1266	0.1092				
F	47.73%	0.2112	0.1042				
G	45.45%	0.2397	0.0813				
H	47.73%	0.2465	0.0956				
I	43.18%	0.0849	0.1089				
J	43.18%	0.1852	0.0894				
K	53.33%	0.2045	0.1406				
L	60.53%	0.4124	0.1100				
	<i>median</i>	<i>0.2210 (0.0849~0.5290)</i>		<i>median</i>	<i>0.2364 (0.1266~0.3502)</i>		

表3

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率
IIPs ガイドラインに沿った診断

Dr	Agreement	Kappa	SE	Dr	Agreement	Kappa	SE
A	54.84%	0.2236	0.1155	A	54.84%	0.2236	0.1155
B	53.13%	0.3013	0.0855	B	53.13%	0.3013	0.0855
C	35.14%	0.0826	0.0918	E	36.11%	0.0686	0.1017
D	42.86%	0.2855	0.0677	G	42.11%	0.1788	0.0759
E	36.11%	0.0686	0.1017				
F	43.24%	0.1931	0.0719				
G	42.11%	0.1788	0.0759				
H	54.05%	0.2458	0.0820				
I	35.14%	0.1147	0.0861				
J	31.43%	0.1558	0.0596				
K	43.33%	0.3108	0.0711				
L	44.74%	0.2282	0.0873				
	<i>median</i>	<i>0.2084 (0.0686~0.3108)</i>			<i>median</i>	<i>0.2062 (0.0686~0.3103)</i>	

表4

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率
(推定疾患)

D r	Agreement	Kappa	SE	D r	Agreement	kappa	SE
A	67.86%	0.5254	0.1197	A	67.86%	0.5254	0.1197
B	55.56%	0.3143	0.1140	B	55.56%	0.3143	0.1140
C	50.00%	0.1805	0.1181	E	56.10%	0.2985	0.0987
D	44.83%	0.2109	0.0893	G	61.36%	0.2681	0.1108
E	56.10%	0.2985	0.0987				
F	30.95%	-0.0100	0.0920				
G	61.36%	0.2681	0.1108				
H	48.84%	0.1569	0.0796				
I	47.73%	0.1510	0.0966				
J	52.27%	0.2242	0.0811				
K	46.67%	0.2170	0.1035				
L	50.00%	0.3348	0.0853				
	<i>median</i>	<i>0.2206 (-0.0100~0.5254)</i>			<i>median</i>	<i>0.3064 (0.2681~0.5254)</i>	

クライオバイオブシー部会報告

研究分担者 小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター副院長）

部会員 近藤康博（公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科） 須田隆文（浜松医科大学内科学第二講座）
丹羽崇、馬場尚（神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科） 蛇澤晶（国保旭中央病院 臨床病理科）

研究要旨

クライオバイオブシー部会では、以下の活動を行った。

- (1)2019年12月、日本国内においてクライオバイオブシーの機器導入を行った施設に対し、その施行状況を調査する目的でのアンケート調査を実施した。
- (2)部会内において、外科的肺生検でのMDD診断とクライオ生検検体でのMDD診断の比較を行った。

A. 部会の目的と今後の展望

間質性肺疾患の病理診断のゴールドスタンダードは外科的肺生検であり、特発性間質性肺炎(IIPs)の特定疾患の申請のためには、蜂巣肺のない特発性肺線維症(IPF)やIPF以外のIIPsに関しては外科的肺生検が必要である。しかしながら、その合併症や低侵襲性のため欧米ではクライオ生検による間質性肺炎の診断が急速にひろまっている。2018年のATS/ERS/JRS/ALATによる特発性肺線維症の診断ガイドラインでもクライオ生検の評価は定まらず、更に、クライオプローベが日本で保険承認を取得してから約2半が経過しようとしているが、特に間質性肺炎などびまん性肺疾患に関しては、その施術方法と施術目的は標準化が成されていない状況である。2018年に、厚生労働省びまん性肺疾患研究班クライオバイオブシー部会は以下の目的で発足にいたった。

特発性間質性肺炎(IIPs)の特定疾患の申請のためのクライオ生検の位置づけの評価、クライオバイオブシーの手技の標準化。びまん性肺疾患に対するクライオバイオブシーの安全性向上の点においては、国際ステートメント及びACCPガイドラインが策定されつつある。その中で、出血予防のブロッキングのためのバルーンの使用が提唱されているにもかかわらず、止血目的のデバイスが国内に存在しない故に適応外のデバイスを使用せざるをえない点や、鎮静方法においても全身麻酔で施術するなどの人的・金銭的負担がかかっている施設が存在する。クライオ生検の保険点数の加算が2020年度より引き上げられたものの、その点数は肺癌症例に対して施術した場合の方法を想定しており、びまん性肺疾患へ適応した場合の是非についての議論は継続して必要である。また今後、これらの課題を、呼吸器学会、呼吸器内視鏡学会と共同で検討しようと考えている。

B. 研究方法

2018年度に実施した国内におけるクライオバイオブシーの施術状況を把握する全国アンケート調査をもとに、2019年度も引き続き継続調査委を行った。ア

ンケート調査の項目は以下とした。

- Q1 施設規模
- Q2 クライオプローベ導入時期
- Q3 施術件数
- Q4 対象疾患の割合
- Q5 合併症発生割合
- Q6 鎮静方法
- Q7 止血方法

C. 結果

44施設にアンケート依頼を行い、37施設(84.1%)の回収率であった。各質問に対する回答は以下の通りであった。尚、回答のなかった項目も存在するため総数はアンケート回収数とは一致しない。()内は2018年度報告時の値とする。

Q1 施設規模

100床以上 501床未満	9施設(5)
501床以上	34施設(18)

Q2 クライオプローベ導入時期

2019年3月までに導入	25施設
2019年4月以降に導入	17施設
導入決定しているが未導入	2施設

Q3 施術件数

10例未満	10施設
10~50例未満	4施設
50~100例未満	5施設
100~	6施設

Q4 対象疾患の割合

びまん性肺疾患の割合	0~25% : 5施設(4)
	26~50% : 4施設(4)
	51%以上 : 23施設(13)

Q5 合併症発生割合

・重篤な出血(ICU入室を要するか、それに準じた

処置の必要な例)

なし : 25 施設 (17)
~5% : 2 施設 (1)
~10% : 2 施設 (2)
11% ~ : なし (0)

・気胸

なし : 16 施設 (11)
~5% : 5 施設 (3)
~10% : 4 施設 (4)
11% ~ : 5 施設 (3)

・ドレナージあるいは手術を要する気胸

なし : 19 施設 (12)
~5% : 7 施設 (5)
~10% : 3 施設 (0)
11% ~ : 1 施設 (1)

・肺炎など呼吸器感染症

8 施設にあり (range : ~10%) (4)

これらアンケート結果から、日本国内における IIPs を対象としたクライオバイオプシーの施術状況については以下の結果が導き出された。

- ・クライオバイオプシーの施行件数 : 1488 例
- ・IIPs を対象とした施術件数 : 885 例

D. 考察

昨年度の調査に引き続き、アンケート回収率は極めて良好であった。

クライオバイオプシーの施術件数及び導入施設数は増加傾向にあるが、まだ半数以上の施設が 100 例未満にとどまっている。合併症発症率は国内外におけるこれまでの報告に概ね準ずるところであり、昨年度と比較しても大きな変化は認めなかったものの、長期的な視点において、導入黎明期にある安全性の担保については積極的に議論していく必要があると考える。施術方法については一定の傾向を認めてきており、多くの施設が軟性チューブで気道確保を行い、全身麻酔ではなく深鎮静で施術し、出血のマネジメントにおいては血管治療用バルーンを使用している。ただし、症例ごとにそれら手法の適否は議論されるべきものであり、施設の状況によっても大きく変化する。特に、これら施術に使用しているデバイスが適応外使用となっていることは大きな問題であり、国際的に医療倫理についての意識の高まりを受けて、適応外使用となる機器の併用に懐疑的な施設も存在する。医学的必要性、社会的必要性、施術コストなど、多面的な議論が必要と考えられた。

診断におけるクライオバイオプシーの有用性については、海外の報告と大きな違いは認められなかった。ただし、海外の既報はその多くが外科的肺生検とクライオ生検を同時に施行していることから、直接比較はできない。引き続き当部会において、クライオバイオプシーの安全性と有用性について議論を深めていく予定である。

E. 文献 : なし

・急性増悪

4 施設にあり (range : ~14.3%) (3)

・関連死亡

2 施設にあり (2)

Q6 鎮静方法

鎮静剤単独による深鎮静 : 2 施設 (1)
鎮静剤 + オピオイドの深鎮静 : 26 施設 (15)
麻酔科管理下全身麻酔 : 1 施設 (3)
硬性鏡の使用 : 1 施設 (2)

Q7 止血方法

Fogarty catheter : 26 施設 (18)
2 scope method : 4 施設 (5)
特別な処置用意なし : 1 施設 (2)

・IIPs を対象としたクライオバイオプシーの合併症発症率 : 5.54%

・クライオバイオプシー後の急性増悪発症頻度 : 3/884 例 (0.33%) うち 2 例が死亡

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

謝辞

本部会のアンケート調査に協力をいただいた各施設に謝辞を述べる。

PPFE 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】本部会の目的は、本間班以来の課題であった特発性上葉肺線維症 (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, IPPFE) の診断基準を作成することである。【結果】2015年に開催された東京びまん性肺疾患研究会において、外科的肺生検がなされた PPFE 症例を全国から持ち寄り、臨床、放射線、病理 3 者の合議で最終的に PPFE と診断された 52 症例の臨床、画像、呼吸機能、病理の特徴をまとめた。この 52 例と福岡大学病院で臨床診断された過去 10 年の特発性肺線維症の臨床的・機能的特徴と比較対比することで、IPPFE の診断基準（案）を作成した。【結論】IPPFE は外科的肺生検が行われることが少ないので、そのような場合を想定した診断基準案を作成した。本診断基準が IPPFE の臨床において有用な診断基準たりうるか今後の検証が必要である。

A. 研究目的

特発性上葉肺線維症 (IPPFE) は、慢性経過で進行する予後不良の疾患である。病理学的に肺尖部を中心として弾性線維の増生によって特徴づけられる肺線維症であり、2013年に世に出た特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) の改定国際分類¹⁾において、まれな IIP として IIPs の一員に加わった。この結果を受けて、わが国の特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改定第 3 版）においても IPPFE が同様の扱いとなった²⁾。

IPPFE の臨床的態度は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) と類似しており、その鑑別が難しい症例にしばしば遭遇する。IPPFE は他の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) に比して、外科的肺生検がなされることが少ない。IPPFE はるいそうが目立つ症例が多く、全身状態の悪化により外科的肺生検できない症例が多い。また遷延する気胸などの生検後の合併症も報告されており、外科的肺生検をためらう一因となっている。稲瀬班の本部会の主たる目的は IPPFE の診断基準を策定することにあった。とくに外科的肺生検が実施されないことが多い本疾患の生検に頼らない診断基準を策定することが急がれていた。

B. 研究方法

IPPFE は IPF に比べて稀な肺線維症であり、臨床像を検討するまとまった研究報告が少ない。後ろ向きのコホート研究においても症例数は多くて 30-40 症例に留まっており、前向き研究は皆無である。

2015年、東京びまん性肺疾患研究会において、外科生検を施行された PPFE 症例を全国から持ち寄り、呼吸器、放射線、病理医師の合議により PPFE と診断された 52 症例に関する後ろ向き研究の結果が Respiratory Medicine に掲載された³⁾。本研究はこれまでの研究のなかで、世界的にみても症例数ももっとも多い。一方、IPF は IPPFE を診断する際にも

っとも重要な鑑別を要する疾患である。このような背景を踏まえ、東京びまん性肺疾患研究会で集積した 52 例の PPFE 所見をもとに診断基準を作成することにした。とくに外科生検ができない場合の診断基準を作成するに当たっては、東京びまん性肺疾患研究会の 52 例の PPFE 症例と過去 10 年間福岡大学病院に入院し臨床的に IPF と診断され集積された 121 例の IPF 症例の臨床的、呼吸機能的特徴の違いを比較検討して、診断基準を作成することになった。

今回の報告の詳細は Respiratory Investigation に掲載が決定している⁴⁾。

C. 結果

診断基準案は、外科的肺生検を実施した症例の診断基準（表 1）と外科的肺生検ができない症例の診断基準に分けられており、さらに外科生検のない症例の診断基準は 3 つ（表 2, 3, 4）に分けられている。たとえ画像あるいは外科的肺生検で PPFE パターンを確認できたとしても、慢性過敏性肺臓炎、膠原病、石綿肺などの職業関連疾患、造血幹細胞移植や肺移植関連肺疾患などは、画像あるいは病理組織学的に PPFE パターンを呈することがある。従って IPPFE と診断するためにはこれらの疾患を否定できることが大前提にあり、必須の条件となっている。これは表 1 から 4 の全診断基準に共通しており、以下の各論では重複記載しない。

1. 外科的肺生検のある IPPFE の診断基準 definite IPPFE (表 1)

外科的肺生検で PPFE パターンが証明され、画像で両側上肺野に優勢な PPFE パターンが存在していれば IPPFE と診断してよい。

2. 外科的肺生検のない IPPFE の診断基準

外科的肺生検が行われない場合の診断基準は、とりわけ画像所見が重要な役割を担っている。

1) radiologically possible IPPFE (表 2)

Definite PPFE の診断に必要な画像所見があれば

よい。この基準において、上肺野の病変が下肺野のそれに比べて優勢であるという条件させ満たせば、上肺野病変の拡がりの程度や進行の有無になら条件をつけていない。したがって長期間にわたって陰影がほとんど変化しない apical cap も本診断基準をみたす。今回の診断基準作成の目的の1つは診断基準の網を広げ、見逃しをなくすことにある。

2) radiologically probable IPPFE (表3)

前項の基準における画像所見との違いは、新たに上葉の容積が減少していることを画像で確認することを追加した点である。胸部X線写真正面像における両側の肺門陰影の挙上もしくは胸部CTで上葉の収縮を確認する必要がある。Possible IPPFE と異なり、肺尖部の病変が進行して収縮機転が働いていることを確認することでより確実な診断ができることを目指している。

3) radiologically and physiologically probable IPPFE (表4)

画像上、下肺野のIPF様陰影が目立ち、IPFとの鑑別が難しくなる場合を想定して、IPFとの鑑別に有用なPPFEに特徴的な身体所見や呼吸機能所見を前項の診断基準に加えることで、診断をさらに確実なものにしようと試みた。研究方法の項で述べたように、これまでに集積したIPPFEとIPFの症例における身体的、呼吸機能的特徴を解析するなかで、肥満指数BMIと残気率が両者を分別するもっとも鋭敏な指標であることを統計学的に確認したので、これらを診断基準に採用することにした。

D. 考察

IPPFEはIIPsの中でもまれということになっているが、臨床実地でIPPFEの症例に遭遇することは珍しいことではない。とくにIPFとの鑑別に迷う例は多い。外科的生検を実施できれば診断がより確実になるところだが、前述のようにPPFEが外科的に生検される機会は非常に限られている。画像技術の進歩もあり、IIPsの診断において、外科的生検の機会が減ったという側面もある。そのような場合、外科生検に頼らず、IPPFEを臨床的に診断する必要に迫られる。IPPFEが単なる拘束性障害に止まらず、るいそうや残気量の増加に着目して作成した今回の診断基準案が臨床現場で実際に使用できるものかど

うか今後の検証に待たなければならない。

とくに表4にある生理学的診断基準にスパイロメトリー以外の呼吸機能、すなわち肺気量分画(残気率: 予測値に対する百分率)を採用しているので多少煩雑になる印象を否めない。しかし、今回の基準を福岡大学病院や公立陶生病院ですでに生検で診断が確定している症例(基準を作成するために利用した症例を除いている)に本診断基準を当てはめたところ、90%を超す症例がradiologically and physiologically probable IPPFEと診断された。

E. 文献

1. Travis WD, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2013; 188: 733-748.
2. 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.
3. Ishii H, Watanabe K, Homma S, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussion in Japan. *Respir Med* 2018; 141: 190-197.
4. Watanabe K, Ishii H, Homma S, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 2019, in press

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表:
Watanabe K, Ishii H, Homma S, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 2019, in press
2. 学会発表: なし

H. 知的財産権の出願・登録状況: なし

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）

研究協力者 横山彰仁（高知大学教授）、仲哲治（高知大学教授）
熊ノ郷淳（大阪大学教授）、出原賢治（佐賀大学教授）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、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。本部会ではその候補として、間質性肺疾患のバイオマーカーとなりうる可能性が既の実証されている 1) ペリオスチン, 2) Leucine rich 2 glycoprotein (LRG), 3) 抗 myxovirus resistance-protein 1 (MX1) 抗体の 3 つを選定し、それぞれの臨床的意義についての検討を行ってきた。【結果】候補バイオマーカーである 1) ペリオスチン, 2) LRG, および 3) 抗 MX1 抗体が間質性肺疾患の診療にどのような臨床的意義を持つ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登録を呼びかけてきた。抗 MX1 抗体に関しては、測定費用を負担できる研究室がなく臨床研究の続行を断念したものの、ペリオスチンに関しては予定症例の登録を完遂し、登録後の観察期間に入っている。また LRG に関しても順調に登録症例を大幅に増加し、解析可能な一部を用いた検討を行うことができた。【結論】本部会で選定した新規間質性肺炎マーカーは、既存の間質性肺炎マーカーとは異なる挙動を示す部分が見受けられており、さらなる症例登録、研究結果解析を通じた新たな知見が得られることが強く期待できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias: IIPs）には、さまざまなサブタイプが存在しており、その確定診断は決して容易とは言えない¹。このように複雑な間質性肺炎の診療において、IIPsの中で特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: 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、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、さらに抗線維化薬の有効性を予測できるバイオマーカー、などの開発および検証は重要な課題であり、これらの課題が達成されれば臨床現場に大きく貢献できる。そこで本部会では、新たなバイオマーカーの開発とその臨床的意義を見出すことを目的として活動してきた。

B. 研究方法

バイオマーカーとして 1) ペリオスチン, 2) LRG, および 3) 抗 MX1 抗体の 3 つのバイオマーカーに着目し、臨床的意義を明らかとするための臨床研究の立案および患者登録を行った。さらに症例登録期間が終了したのものに関しては、観察を継続しつつ、解析が可能な症例について解析を行った。

C. 結果

抗 MX1 抗体に関しては測定費用を負担できる研究室がなく、臨床研究の続行を断念した。以下研究を継続中である 1) ペリオスチン, 2) LRG について結果を示す。

1) ペリオスチン：特発性肺線維症におけるペリオスチンの検討

本試験は、IPF 患者を用いた前向き試験でペリオス

チンのニンテダニブ治療反応性予測、評価因子としての性能を実証することを目的とする。必要なサンプルサイズ 60 例以上 ($\alpha=0.05$, $\beta=0.2$)と想定し、脱落症例を考慮して登録症例数 100 例を目標として症例を集積した本試験では、症例登録期間である 2018 年 9 月 30 日までに全国 19 施設から 112 例を登録した。うち 5 例が HRCT 所見不適合のため登録不可であり、107 例を登録した。観察期間中に主としてニンテダニブ中止のため 12 例が脱落し、95 例が解析可能であり（図 1）。95 例の内訳は 1 年間の観察完了 76/死亡 7（急性増悪 5/慢性呼吸不全 1/感染症 1）を含んでいる。主要評価項目は、血清ペリオスチン（総ペリオスチンおよび単量体ペリオスチン）濃度と FVC および DL_{CO} 変化率であり、副次評価項目は、1. 血清ペリオスチン値の変化量と FVC, DL_{CO} の 6 か月間変化率との相関, 2. ニンテダニブ治療に対するレスポonder vs ノンレスポonder（呼吸機能の低下率で定義）における血清ペリオスチン値の比較, 3. 血清ペリオスチン値 + GAP スコアに組み合わせによる予後予測性能の解析, 4. OS, PFS（イベントは死亡, AE 発症, FVC 5%以上低下）の規定因子, 5. 過去の IPF バイオマーカーとしてのペリオスチン性能試験の抗線維化薬無投与例（約 35 例）との比較、とした。

2) LRG：間質性肺疾患における Leucine rich 2 glycoprotein (LRG) の検討

本試験では、びまん性肺疾患症例の血清および BALF 中 LRG 濃度と他の間質性肺炎バイオマーカー（KL-6, SP-A, SP-D, CRP, LDH）との比較検討を行うことで LRG の間質性肺疾患マーカーの有用性および臨床的意義を検証することを目的としている。

未治療びまん性肺疾患（主に間質性肺炎）症例（急

性増悪の場合は既治療も含む)を対象として、2017年11月から2018年11月までの1年間で48例の登録を得ていた。本年度は登録者数を120例(高知大学89例/広島大学31例)と大きく増やし、解析可能な検体数も、急性期37例、慢性期37例を含む74例と大きく増加した。最終的に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。急性期37検体(薬剤性16例/膠原病関連10例/CHP5例/放射線肺臓炎2例/その他4例)の解析では、血清およびBALF中LRG値はCRPと有意な正の相関を認めたが、KL-6ないしはSP-Dとは有意な相関を示さなかった。また、慢性期の検体を用いても、血清LRG値はCRPと強い正の相関を認め、CRPが上昇している例でLRG高値例が目立つ結果であった。そこで、CRP 3mg/dL以下の比較的炎症所見の乏しい慢性期症例29検体(IPF5例/膠原病関連12例/薬剤性4例/CHP8例)を用いて検討を行った結果、血清LRG値は疾患群別に有意な差を認めず、画像所見としてもUIPパターンの有無で有意な差は認められなかった。しかし、BALF中LRG値は、FVC/yearと有意な正の相関($r=0.74$, $P<0.001$)を認め、このような関連は血清LRG値とFVC/yearの間には認められなかった(図2)。

D. 考察

ペリオスチンLRGの臨床研究の進捗状況を示した。ペリオスチンに関して観察期間は、当初2019年9月30日までの1年間を設定していたが、長期予後予測性能を解析するには設定期間が短すぎることが明らかとなった。ニンテダニブなどの抗線維化薬の登場により以前と比較してIPFを含めた線維性間質性肺炎の生命予後が延長している影響が加味されたものと考えられ呼吸器科医にとっては絶望的な状況が改善しつつあるという期待が持てる。このような現状を受け、観察期間を2年間の2020年9月30日までに延長した。引き続き、登録症例の転帰(急性増悪発症日、死亡日、死因)を観察しつつ、2020年1月からは作業が可能な部分に対して統計解析を行っていく予定である。また、LRGに関しては、血清でなくBALF中LRG値が肺機能の経時的変化と強い正相関を示したことから、血清でなくBALF中LRG値が将来の肺機能を予測するマーカーである可能性がある。この点について症例を増やし更なる検討が必要であると考えられた。

本研究部会で選定した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可能性のある新たなバイオマーカー候補によって、細分化された間質性肺炎病型に対応できるマーカーが開発され臨床現場へのフィードバックがなされることが期待される。

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.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
 1. 論文発表：
 - 1) 堀益靖. 間質性肺炎の呼吸管理とケア コンプリートガイド(Part.2) 急性増悪時の呼吸管理と治療 急性期治療経過中の全身管理と薬物治療, みんなの呼吸器 *Respica*, 2019, 559.
 - 2) 堀益靖, 服部登.V. 臓器・系統別副作用概論 5. 呼吸器障害, 日本臨床 医薬品副作用学(第3版) 上 -薬剤の安全使用アップデート-, 2019, 439.
 - 3) 山口覚博, 服部登. 間質性肺炎のマーカー(KL-6, SP-A, SP-D), 透析患者の検査値の読み方 第4版.
 - 4) Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Komoto D, Awai K, Shime N, Bonella F, Guzman J, Kuhl H, Costabel U, Hattori N. Baseline High-Resolution CT Findings Predict Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: German and Japanese Cohort Study. *J Clin Med.* 2019; 24: E2069.
 - 5) Izumi Y, Nakashima T, Masuda T, Shioya S, Fukuhara K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Suplatast tosilate reduces radiation-induced lung injury in mice through suppression of oxidative stress. *Free Radic Biol Med.* 2019; 136: 52-59.
 - 6) Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N. Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer. *Respir Investig.* 2019; 57: 451-459.

- 7) Nakao S, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Chemotherapy-associated Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Shortens Survival Especially in Small Cell Lung Cancer. *Anticancer Res.* 2019; 39: 5725-5731.
- 8) Nakashima T, Liu T, Hu B, Wu Z, Ullenbruch M, Omori K, Ding L, Hattori N, Phan SH. Role of B7H3/IL-33 Signaling in Pulmonary Fibrosis-induced Profibrogenic Alterations in Bone Marrow. *Am J Respir Crit Care Med.* 2019; 200: 1032-1044.
- 9) Shioya S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. Comparison of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-related and idiopathic non-specific interstitial pneumonia. *Respir Med.* 2019; 152: 44-50.
- 10) Takao S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N. High preoperative C-reactive protein level is a risk factor for acute exacerbation of interstitial lung disease after non-pulmonary surgery. *Medicine (Baltimore).* 2019; 98 e14296.
- 11) Watanabe M, Horimasu Y, Iwamoto H, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Hattori N. C-C Motif Chemokine Ligand 15 May Be a Useful Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis. *Respiration.* 2019; 98: 212-220.
- 12) Nukui Y, Miyazaki Y, Masuo M, Okamoto T, Furusawa H, Tateishi T, Kishino M, Tateishi U, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Inase N. Periostin as a predictor of prognosis in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis. *Allergol Int.* 2019; 68: 363-369.
- 13) Okamoto M, Izuhara K, Ohta S, Ono J, Hoshino T. Ability of Periostin as a New Biomarker of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Adv Exp Med Biol.* 2019; 1132: 79-87.
- 14) Koga Y, Hachisu Y, Tsurumaki H, Yatomi M, Kaira K, Ohta S, Ono J, Izuhara K, Dobashi K, Hisada T. Pirfenidone Improves Familial Idiopathic Pulmonary Fibrosis without Affecting Serum Periostin Levels. *Medicina (Kaunas).* 2019; 55: E161.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なしなし

図1

特発性肺線維症におけるペリオスチンの検討

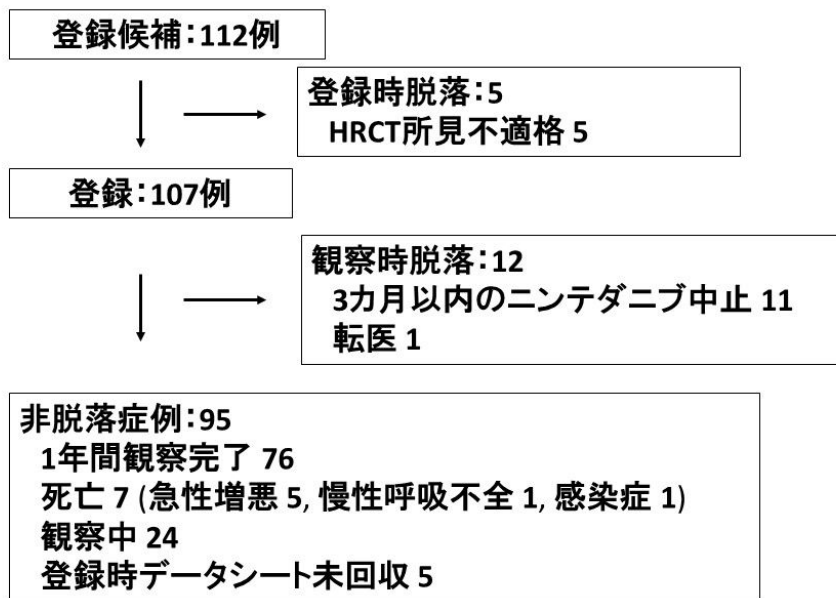
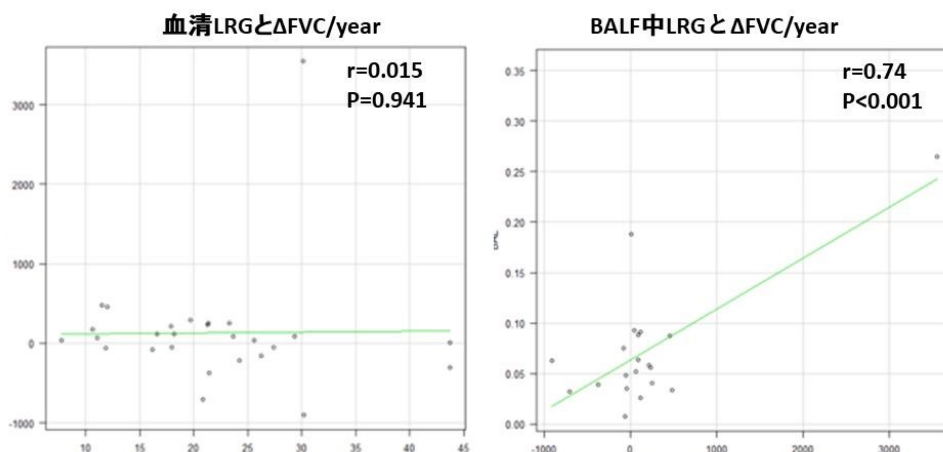


図2

間質性肺疾患におけるLRGの検討

慢性期検体29例における血清およびBALF中LRGと Δ FVC/yearの関連



- BALF中LRGと Δ FVC/Yearは有意な正の相関を認め、BALF中LRGは肺機能の推移を予測するマーカーになりうる可能性がある。
- 症例を増やし更なる検討が必要である。

急性増悪部会報告

多施設共同 慢性線維化性間質性肺炎の急性増悪後方視的観察研究および画像所見の予後因子解析

研究分担者 近藤康博（公立陶生病院副院長）
研究協力者 一門和哉（済生会熊本病院）

研究要旨

【背景と目的】慢性間質性肺炎の急性増悪（chronic IP-AE）は、その背景疾患について、特発性肺線維症（IPF）のみならず、膠原病関連間質性肺炎、慢性過敏性肺炎や非特異性間質性肺炎においても数多く報告され、国際的にも認知度が高まっている病態である。近年、chronic IP-AEの救命率は上がってきているものの、依然として致死率は高く、臨床的にインパクトの大きい病態である。過去に多変量解析の手法を用いて、いくつかの予後予測因子が見出されているが、現在の基準に照らし合わせて、より簡便で、精度の高い予後予測が可能になることを目指して大規模コホート研究を企画した。【結果】収集症例は969例（IPF563例）全例の生存期間中央値は238日であった。【結論】さらに予定の数施設からの集積を完了次第、生物統計処理して予後予測モデルの構築、並行してHRCT解析を行う。

A. 研究目的

主要評価項目として、Chronic IP-AE 診断時のデータから3ヶ月死亡割合を予測するリスク因子を抽出し、リスクスコアを作成する。

副次的評価項目として、1) Chronic IP-AE 診断時のデータと chronic IP-AE 診断時 HRCT 画像パターンおよび HRCT スコアから3ヶ月ならびに12ヶ月死亡割合を予測するリスク因子を抽出し、HRCT 画像パターンと HRCT スコア個別評価および組合せによる予後予測能を評価する。

2) Chronic IP-AE 診断時と増悪から1週間後のデータから3ヶ月ならびに12ヶ月死亡割合を予測するリスク因子を抽出し、リスクスコアを作成する。

3) Chronic IP-AEに対する治療ごと、IPの種別ごと、Chronic IP-AEのトリガー有無による3ヶ月ならびに12ヶ月死亡割合の差を評価する。

B. 研究方法

各施設にて chronic IP-AE と診断された症例を後方視的に収集する。収集するデータは、主なものとしては、急性増悪診断時の臨床情報、急性増悪診断時の検査結果、急性増悪の治療、急性増悪診断時のCT、急性増悪から1週間のデータ、増悪前安定期の臨床情報、増悪前安定期の検査結果、増悪前安定期の治療、転帰などとする（表1）。収集されたデータを集計し、予後を推定する因子を模索する。HRCT 画像については、胸部放射線専門医により、HRCT パターンと半定量化スコアである HRCT スコアの評価を行い、予後因子として関与を統計学的に検討する。（倫理面への配慮）

研究協力施設のホームページに医学研究の内容を公示して情報提示すると共に、質問の有無の確認や研究参加の拒否の機会を提供する。

C. 研究結果

現時点、研究協力施設から、集積症例 969 例。平均 73.1 ± 8.6 歳、男性 712 例、IPF 563 例過去の急性増

悪あり 58 例、喫煙歴あり（current 48 例、Ex-smoker 663 例）。増悪直前の重症度は 1/2/3/4/不明それぞれ 221/91/98/173/365 例であった。KL-6 1612U/ml、SP-D 413ng/ml、CRP 8.7mg/dl、D-ダイマー 8.4 μg/ml、PaO₂ 72.3Torr、SpO₂ 91.4%、APACHE2 スコア 13.8 であった。生存期間は全例の中央値で 238 日であった（図1）。また、急性増悪診断時の HRCT 画像は 852 例分収集された。

D. 考察

後方視的に多施設より、多数症例を集積することにより、現在の基準に照らし合わせて、より簡便で、精度の高い予後予測が可能になることを目指した大規模コホート研究と考えられる。重要な Secondary outcome である HRCT 画像スコアの予後予測能も評価可能と見込んでいる。予定施設からの集積を完了次第、生物統計処理して予後予測モデルの構築を行う。並行して HRCT 解析を行う準備が整った。

E. 文献

1. Kolb M, et al. Acute exacerbation of progressive fibrosing interstitial lung disease. Eur Respir Rev 2018; 27: 180071
2. Collard HR, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis An International Working Group Report. Am J Respir Crit Care Med 2016;194(3):265-275.
3. Teramachi R, et al. Outcomes with newly proposed classification of acute respiratory deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. Respir Med. 2018;143:147-152.
4. Yamazoe M, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a 10-year single-centre retrospective study. BMJ Open Respir Res. 2018;5(1):e000342.
5. Collard HR, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis Am J Respir Crit

Care Med 2007;176:636-643.

6. Akira M, et al. Computed tomography findings in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2007;176:636-643.
7. Fujimoto K, et al. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: high-resolution CT scores predict mortality. *Eur Radiol* 2012;22:83-92.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

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+N-アセチルシステイン(NAC)吸入

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(IPF)早期例に対してN-acetylcysteine(NAC)吸入療法が経時的努力肺活量(FVC)の低下を抑制する群が確認されている。しかしながら、抗線維化薬とNAC吸入療法併用の有効性と安全性は不明である。【方法】IPFに対するpirfenidone(PFD)とNAC吸入療法(352.4 mg x 2回/日)併用の有効性と安全性を検証するために、48週間のオープンラベル・第三相・無作為化ランダム化試験を計画した。併用療法群(P+N群)の効果はPFD単独療法(P群)をコントロールとし比較した。主要評価項目は年間FVCの変化量で、探索的評価項目は年間DLcoの変化量、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の発症頻度、CATスコア、全生存期間、安全性とした。【結果】81例がエントリーされ、1:1の割合で無作為化、P+N群41例、P群40例に割り付けられた。年間のFVCの変化量はP+N群-300 mL、P群-123 mLであり(差 - 178 mL; 95% CI - 324 ~ - 31; p=0.018) P+N群で有意に悪化した。DLco、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の頻度、全生存期間、CATスコアは両群間に差は認められなかった。有害事象の発症はP+N群19例(55.9%)、P群18例(50%)で両群間に差はなかった。【結論】IPF患者に対してPFDとNAC吸入療法の併用は安全であったが、有効性は認められなかった。2015年3月から試験登録を開始し、2015年11月10日のプロトコル改定を経て2017年6月までに81例がエントリーし、2018年6月に追跡期間が終了し、2019年3月31日をもって解析が終了した。

A. 研究目的

特発性肺線維症(IPF)早期例に対してN-acetylcysteine(NAC)吸入療法が経時的努力肺活量(FVC)の低下を抑制する群が確認されている。しかしながら、抗線維化薬とNAC吸入療法併用の有効性と安全性は不明である。

B. 研究方法

IPFに対するpirfenidone(PFD)とNAC吸入療法(352.4 mg x 2回/日)併用の有効性と安全性を検証するために、48週間のオープンラベル・第三相・無作為化ランダム化試験を計画した。併用療法群(P+N群)の効果はPFD単独療法(P群)をコントロールとし比較した。主要評価項目は年間FVCの変化量で、探索的評価項目は年間DLcoの変化量、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の発症頻度、CATスコア、全生存期間、安全性とした。

C. 結果

81例がエントリーされ、1:1の割合で無作為化、P+N群41例、P群40例に割り付けられた(図1)。両群間の患者背景に差はみとめられなかった(表1)。年間のFVCの変化量はP+N群-300 mL、P群-123 mLであり(差 - 178 mL; 95% CI - 324 ~ - 31; p=0.018) P+N群で有意に悪化した(図2A, B)。CTの画像変化については、すりガラス病変は両群に差は無かったが、CT上の蜂巣肺については、P+N群において悪化例が有意に多かった。

DLco、6分間歩行距離、無増悪期間、急性増悪の頻度、全生存期間、CATスコアは両群間に差は認められなかった。有害事象の発症はP+N群19例(55.9%)、P群18例(50%)で両群間に差はなかった。

D. 考察

IPF患者に対してPFDとNAC吸入療法の併用は安全であったが、有効性は認められなかった。併用効果が証明出来なかった理由として、解析症例数が予定症例数の半数程度であり、under powerであった可能性、日本人においては、NACが有効とされるTOLLIP遺伝子のTT genotypeの頻度が低いこと、ピルフェニドン単独群において試験期間内の死亡、急性増悪の症例数が多かったことなどが結果に影響を与えた可能性がある。

E. 文献

- 1) Sakamoto S, Muramatsu, Homma S et al.: Effectiveness of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for advanced idiopathic pulmonary fibrosis: A case-control study. *Respirology* 20:445-52, 2015.
- 2) Homma S, Azuma A, Taniguchi H et al. Efficacy of inhaled N-acetylcysteine monotherapy in patients with early stage idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 17:467-77, 2012.
- 3) Behr J, Bendstrup E, Crestani B et al. Safety and tolerability of acetylcysteine and pirfenidone combination therapy in idiopathic pulmonary fibrosis: a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2 trial. *Lancet Respir Med* 4:445-53, 2016

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) 坂本 晋, 片岡健介, 本間 栄他, 特発性肺線維症の進行防止における pirfenidone および pirfenidone + N-acetylcysteine 吸入併用療法に関する前向き多施設共同治療研究。第 60 回日本呼吸器学会学術講演会 2020 年 4 月

2) K Kataoka, S sakamoto, S Homma, et al, A prospective randomized, multicenter trial evaluating the efficacy and safety of combined therapy with pirfenidone and inhaled N-acetylcysteine for idiopathic pulmonary fibrosis. 2020 ATS Philadelphia U.S.A.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

多施設治療研究支援部会報告

研究分担者 吾妻安良太（日本医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】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。PMX 療法における研究は 2004 年 7 月頃から始められ、PMX 療法に関する有効性や作用のメカニズム等が報告され始めた。その後、本研究班において、IPF 急性増悪に関する PMX 療法の臨床効果についての全国多施設共同による後ろ向き研究が行われ、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事を報告している¹⁾。それらの結果を踏襲し、IPF 急性増悪に対する PMX 療法の有効性及び安全性に関する探索的試験を計画し、先進医療 B として実施した。【結果】主要評価項目である PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率（95%CI）は 65.0%（40.3% , 81.5%）であり、試験開始前に予め設定し、厚生労働省医政局実施の先進医療技術審査部会にて承認された有効性判断基準『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。』を満たし、有効性が示唆された。【結論】予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患である IPF 急性増悪に対し、本研究で有用性が確認された PMX 療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものとする。

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及び免疫抑制剤の併用療法）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した。

B. 研究方法

【実施期間・施設】

2014 年 1 月から 2018 年 6 月（経過観察期間終了）まで日本医科大学付属病院および神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて先進医療 B として実施

【研究デザイン】

非無作為化、非盲検（オープン）、多施設共同探索的試験

【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）

【目標症例数】

20 例

【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 ヶ月以内の経過で、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）で蜂巢肺病変に加えて、新たに生じたすりガラス陰影・浸潤影

- PaO₂ の低下（同一条件下で PaO₂ 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

【実施方法】

本研究に組み入れた全ての患者に対し、薬物治療（ステロイド大量療法、好中球エラスターゼ阻害薬及び免疫抑制剤の併用療法）に加えて、トレミキシンを用いた PMX 療法を施行する。PMX 療法は、抗凝固薬（ナファモスタットメシレート 30 mg/時）投与下で、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）を使用することとし、PMX 療法終了後 12 週間まで経過観察する。

【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（P/F 比、AaDO₂）の短期効果
- 2) 胸部画像（X 線画像又は HRCT 画像）の短期及び中期効果
- 3) 血中 CRP の短期効果
- 4) 肺酸素化能（P/F 比、AaDO₂）の中期効果
- 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）

【安全性に関する項目】

PMX 療法開始時点から経過観察期間（PMX 療法開始後 12 週間）終了時までに発現した有害事象（バイタルサイン、臨床検査値等の異常変動を含む）について、その症状、発現日、程度、重篤度、予測可能性、トレミキシンとの因果関係を調査する。

C. 結果

目標症例数である 20 症例が登録され、解析を行い、2019 年 3 月に総括報告書を厚生労働省に提出した。主要評価項目である PMX 療法開始後 4 週間時点の生存率 (95%CI) は 65.0% (40.3%, 81.5%) であり、試験開始前に予め設定し、厚生労働省医政局実施の先進医療技術審査部会にて承認された有効性判断基準『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。』を満たし、有効性が示唆された。副次評価項目である PMX 療法開始後 12 週間時点の生存率 (95%CI) は 50.0% (27.1%, 69.2%) であった。肺酸素化能については、AaDO₂ 及び P/F 比の PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、AaDO₂ は 2 本目 PMX 療法施行終了時 (平均値 ± 標準偏差 (p 値): -56.2 ± 86.0 mmHg (p=0.0195) 以下同様) P/F 比は 2 本目 PMX 療法施行終了時 (63.0 ± 74.4 mmHg (p=0.0054)) 及び 3 本目 PMX 療法施行終了時 (113.2 ± 85.0 mmHg (p=0.0070)) で有意な改善が認められた。また血中 CRP についても、PMX 療法施行期間中の変化量は、PMX の使用本数が増えるに従って大きくなり、1 本目 PMX 療法施行終了時 (平均値 ± 標準偏差 (p 値): -2.03 ± 2.31 mg/dL (p=0.0111) 以下同様) 及び 2 本目 PMX 療法施行終了時 (-4.07 ± 3.91 mg/dL (p=0.0018)) で有意な改善が認められ、PMX 療法施行開始後 12 週間時点まで改善は維持された。胸部画像についても同様に改善が見られた。また安全性については、本研究を実施する医師とは独立した 3 名の医学専門家により構成された評価委員会にて審議され、PMX 療法の安全性については、臨床使用上、特段の問題はないと判断するとの結論を得た。

D. 考察

本研究において、IPF 急性増悪患者に対する PMX 療法による有意な肺酸素化能 (AaDO₂ 及び P/F 比) の改善や予後の有効性が示され、安全性についても臨床使用上、特段の問題ないことが示された。4 週間時点の生存率 (65.0%) 及び副次評価項目である 12 週間時点の生存率 (50.0%) は、先行研究である本研究班による全国規模での後ろ向き検討¹⁾と同様の良好な結果であり、前向き研究によって改めて PMX 療法の有効性が示されたといえる。近年、IPF 急性増悪患者に対し、PMX 療法の施行群、非施行群を比較した後ろ向きコホート研究において、PMX 療法施行群は非施行群と比較し有意に生存率が改善することが報告されており^{2),3)}、PMX 療法は IPF 急性増悪患者に対し、有効であると考えられる。PMX は血中のエンドトキシンを除去し、グラム陰性桿菌に伴う敗血症性ショックを改善させる目的で開発された血液浄化デバイスであるが、その後、エンドトキシンの関与しないグラム陽性球菌による敗血症や敗血症性 ARDS の症例についてもその有効性

が報告され、作用機序に関し、エンドトキシン以外のメディエーターの関与が推測された。ARDS と同様の DAD 病態を呈する IPF 急性増悪に対しても、2006 年にその有用性が報告されて以来、多数の施設から報告がされている。IPF 急性増悪に対する PMX の作用機序は明らかではないが、治療後の PMX カラムには多数の血球細胞、特に活性化好中球が直接吸着されることが観察されている⁴⁾。さらに、PMX 療法後に、IL-9、IL-12、IL-17、VEGF、PDGF 等の血清サイトカインが有意に低下したという報告や⁵⁾、線維芽細胞において TGF- β 産生を抑制する血清 IL-7 値が増加したという報告があり⁶⁾、PMX 療法により活性化好中球を吸着することによって炎症性メディエーターを抑制し、さらには抗線維化作用をもたらしているものと考えられる。

予防法や治療法が確立しておらず、非常に予後の悪い致死的な疾患である IPF 急性増悪に対し、本臨床研究で有用性が確認された PMX 療法を医療現場に提供することの臨床的意義は極めて大きいものと考え、現在、本先進医療 B の結果を活用した適応拡大について検討を行っている。企業と連携し当局への相談を進めており、現在、データの再モニタリングを実施中である。

E. 文献

1. Abe S, Azuma A, Mukae H, et al. Polymyxin B-immobilized fiber column (PMX) treatment for idiopathic pulmonary fibrosis with acute exacerbation: a multicenter retrospective analysis. *Internal Med.* 2012; 51: 1487-91.
2. Enomoto N, Mikamo M, Oyama Y, et al. Treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with direct hemoperfusion using a polymyxin B-immobilized fiber column improves survival. *BMC Pulm Med.* 2015;15:15.
3. Oishi K, Aoe K, Mimura Y, et al. Survival from an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis with or without direct hemoperfusion with a polymyxin B-immobilized fiber column: a retrospective analysis. *Intern Med.* 2016; 55(24): 3551-9.
4. Abe S, Seo Y, Hayashi H, et al. Neutrophil adsorption by polymyxin B-immobilized fiber column for acute exacerbation in patients with interstitial pneumonia: a pilot study. *Blood Purif.* 2010;29(4): 321-6.
5. Oishi K, Miura-Kimura Y, Miyasho T, et al. Association between cytokine removal by polymyxin B hemoperfusion and improved pulmonary oxygenation in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Cytokine.* 2013;61:84-9
6. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al.

Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis : serum IL-7 as a prognostic marker. Sarcoidosis Vas Diffuse Lung Dis. 2011;28:113-22

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

F. 健康危険情報：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

疾病の普及・啓発・患者会支援部会報告

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）
小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター副院長）

活動要旨

疾病の普及・啓発・患者会設立部会では、2019年度以下の活動を行った。また患者へのアンケート調査（ガイドラインアンケート）を行った。研究班と患者会の重要な交流の場であり研究の促進に有用と考えられた。

- (1) 2019年11月3日第8回間質性肺炎/肺線維症勉強会を開催。
- (2) 2019年11月3日間質性肺炎/肺線維症患者会開催。

A. 研究目的

間質性肺炎/肺線維症の患者、家族、患者会の支援を行い、疾病の普及・啓発を行う。

B. 研究方法と結果

- 1. 第8回間質性肺炎/肺線維症勉強会の開催(図1)
日時：2019年11月3日 13:00-16:10
場所：横浜（パシフィコ横浜 5F）
参加者数：309名
対象：間質性肺炎、肺線維症（特発性間質性肺炎、膠原病肺、慢性過敏性肺炎など）の患者様・ご家族・ご友人・支援者、医療関係者
プログラム：(図2)
- 2. 間質性肺炎/肺線維症患者会の開催
日時：2019年11月3日 10:00-11:30
場所：パシフィコ横浜 会議センター5階 503 会議室
参加者数：80名
参加者から例年通りガイドラインに関するアンケートを行った。

C. 考察

以下、明らかになってきた問題点である。
・年一回の勉強会を楽しみにしている患者が多く参加者は増加している。一方、関西でも関東でも患者会で役員として活動を希望する方は少ない。役員の活動を担っている患者が弱ってしまい、活動を続けられなくなっている。患者会や勉強会の長期的な運営方法を患者と共に語りあう必要あり。
・研究班が継続され、勉強会、患者会支援を続ける事は良いが、患者会自体の独立性をどのように担保すべきかも課題である。
・参加者が増加し毎年500人以上収容できる会場が必要となり、継続的経費の獲得が必須である。一方研究費は減少されているため、会場費、運営費が負担となりつつある。運営方法、継続的かつ十分な活動資金の獲得の検討が必要である。

D. 結論

本活動は研究班と患者会の重要な向流の場であり研究の促進に有用と考えられた。

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

図1

厚生労働省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班」
地方独立行政法人 神奈川県立病院機構
神奈川県立循環器呼吸器病センター

第8回 間質性肺炎 肺線維症勉強会のご案内

間質性肺炎、肺線維症は、特発性間質性肺炎、膠原病肺、慢性過敏性肺炎など様々な疾患を含み、その診断と治療が難しく、増悪を繰り返すことがあります。また、全ての疾患が医療費補助の対象になっている訳ではありません。厚生労働省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班」(以下「研究班」)は、間質性肺炎、肺線維症の克服のための研究を続けてまいりましたが、2012年から、患者様、ご家族等(以下「皆様」)にこの病気について改めて学び、患者様を支援し、病状を把握するために開始されている「ガイドラインアンケート」(以下「アンケート」)の調査と結果の共有に積極的に関与してまいりました。本年も第8回勉強会を以下の通り開催します。皆様のご参加をお待ち申し上げます。ご参加の申し込みは、本ポスターの裏面に記載の連絡先までお願いいたします。患者会にご賛助の方はお申し込みください。また、当日は患者会の開催を予定しております。患者会にご賛助の方はお申し込みください。
※参加費は無料です。お申し込みは、必ずしも必要ありません。

2019年11月3日(日)
13:00~16:10【開場12:00(予定)】
※同日、513会議室にて10:30~11:30に患者会を開催します。

会場
パシフィコ横浜 会議センター5階 503会議室
〒220-0012 横浜市西区みなとみらい1-1-1

定員
400名(事前予約制) ※定員になり次第、締め切らせていただきます。

対象
患者様及びご家族、ご友人、支援者、医療関係者など

内容
● 間質性肺炎/肺線維症の診断・治療について
● 日常生活での咳、呼吸リハビリ、栄養について
● 患者会の紹介
● 事前質問への回答コーナー

申込
● 当センターホームページの特設サイトから申込み ● チラシ裏面の申込用紙に必要事項をご記入のうえ、FAXで申込み
● 申込み締切日【10月18日(金)】

【お問い合わせ先】 地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立循環器呼吸器病センター 総務課
〒236-0051 神奈川県横浜市中区区役所裏6-16-1
☎045-701-9581(代表) ☎045-786-4770 📧jp.kanjyakai@kanagawa-pho.jp

【主催】 地方独立行政法人神奈川県立循環器呼吸器病センター、厚生労働省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班」(協力) 帝人医療株式会社 【後援】 神奈川県

図2 勉強会プログラム

第8回間質性肺炎/肺線維症勉強会プログラム

総合司会 奥田 良 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科医長)

13:00 ~ 13:05 開会の挨拶…中沢 明紀 (神奈川県立循環器呼吸器病センター所長)

13:05 ~ 13:15 厚生労働省「びまん班」の取組みについて…稲瀬 直彦
(「びまん性肺疾患に関する調査研究班」研究代表者 東京医科歯科大学医学部附属病院特命教授)

〈第1部〉 -医師の講演- 座長 杉山 幸比古 (練馬光が丘病院呼吸器COPDセンター長)

13:15 ~ 13:35 間質性肺炎の診断について…坂東 政司 (自治医科大学付属病院呼吸器内科教授)

13:35 ~ 13:55 間質性肺炎の治療について…小倉 高志 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科部長)

13:55 ~ 14:15 膠原病と間質性肺炎について…坂本 晋 (東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科准教授)

14:15 ~ 14:30 休憩

〈第2部〉 -日常生活についての講演- 座長 本間 栄 (順天病舎センター大病院びまん性肺病研究施設総合診療科呼吸器センター長)

14:30 ~ 14:50 リハビリについて…佐野 大地 (神奈川県立循環器呼吸器病センター理学療法士)

14:50 ~ 15:10 間質性肺炎の看護…山口 明希奈 (神奈川県立循環器呼吸器病センター慢性呼吸器疾患看護認定看護師)

15:10 ~ 15:30 栄養のはなし…磯部 宏子 (神奈川県立循環器呼吸器病センター栄養管理科長)

15:30 ~ 15:40 間質性肺炎患者会について…患者会代表 片山 昌平

〈質問コーナー〉 座長 馬場 智尚 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科医長)

15:40 ~ 16:10 北村 英也 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科医長)

織田 恒幸 (神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科医長)

予約制です

郵送・FAX・メールで
お申し込みください

郵 送: 〒236-0051 神奈川県横浜市金沢区富岡東6-16-1
間質性肺炎勉強会担当者宛

F A X: 045-786-4770

メール: ip.kanjyakai@kanagawa-pho.jp

【お申込み必須記載事項】 締切:2019年10月18日 事前予約制です。定員になり次第、締め切らせていただきます。

以下について全てご記入の上、
FAXにてお申し込みください。

FAX:045-786-4770

■ お申込者氏名
フリガナ

(患者様・家族・友人・支援者・医療関係者など)

■ ご来場者人数 名

酸素吸入の有無 (有・無) (動作時: L) (安静時: L)
車椅子の持ち込み (有・無)

■ 患者会 (同日10:30 ~ 11:30)に参加されますか?
(参加する ・ 参加しない)

■ お申込み日 2019年()月()日

■ ご連絡先 (お問い合わせの際はご連絡ください。出来るだけご記入下さい)

〒 () 都道府県 () 市区町村

()

TEL () FAX ()

Eメール ()

■ 質問コーナーで取り上げて欲しい質問
(お申込み時に質問を付け付け、当日質問コーナーでお答えいたします)

個人情報保護法をはじめとする法令を遵守し、患者様の個人情報は本勉強会以外には利用いたしません。

地方独立行政法人神奈川県立病院機構 神奈川県立循環器呼吸器病センター 総務課 宛 TEL:045-701-9581

難治性気道疾患分科会報告

研究分担者 長谷川好規（名古屋大学教授）

研究要旨

本部会の目的は、難治性気道疾患における臨床課題を明らかにして、その分析を市民への理解と啓発、診断・治療の推進につなげるものである。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。本邦におけるPCDの罹患率や患者数の把握が必要であり、PCDの全国調査が必要であると考えた。また、集積した症例の臨床像を明らかにして、PCDの遺伝子診断方法の確立を目指すうえでの基盤構築が必要であると考えられた。

A. 研究目的

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。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

長谷川らは、PCD一次症例調査を踏まえた二次調査を行った。名古屋大学医学部附属病院倫理委員会の承認を得て（承認番号：2018-0080）、二次症例調査への参加協力同意施設への研究計画書の送付、依頼を行い、施設承認を進めた。PCD症例を集積して臨床上的特徴を抽出することとした。

C. 結果

・PCDの全国調査（担当：橋本直純 名古屋大学大学院医学研究科呼吸器内科准教授）

1. PCD一次症例調査

1-1) 全国1823施設にアンケートを郵送して、平成28年11月24日時点で438施設から回答を得た(24.0%)。

1-2) その内、2次調査への協力可能とする回答は54施設から得られた。

1-3) PCDの確定診断に至ったとする回答が得られたのは、40施設であった。

1-4) PCDの確定診断に至った症例は、96名であった。

1-4-a) 現在通院されている症例は61名であった。

1-4-b) 過去に診療した症例は35名であった。

1-5) 臨床的にカルタゲナー症候群を経験したとする回

答が得られたのは21施設であった。

2. PCD二次調査

2-1) 症例集積状況

二次調査への協力施設として、成果報告会の時点で7施設から症例提示がなされて、合計9症例の臨床情報・画像提供が集積された。各施設IRB審査完了2施設があり、報告会后に2例の症例が新たに追加された。各施設IRB審査審議中は2施設であった。結果として、本報告書の提出時点で11例の症例集積ができた。

2-2) 症例分析

2-2-a) 診断方法：臨床診断でPCDとした症例は9例であった。その実施場所はすべて自施設での診断であった。

2-2-b) 診断に用いた検査方法：透過型電子顕微鏡検査の実施できたのは7例であった。鼻腔NO検査が行われた症例は、3症例であった。遺伝子検査が実施できたのは3症例であり、いずれも鼻腔NO検査が行えた症例であった。高頻度ビデオ顕微鏡解析が行えた症例はなかった。

2-2-c) 臨床像の特徴：上気道・下気道症状を認めたのは全例(9例)であった。内蔵逆位もしくは臓器位置異常を認めたのは4例であった。慢性副鼻腔炎を認めたのは8例であった。胸部CTは全例に行われていたが、慢性下気道症状で観察される、小粒状陰影、斑状陰影、一部気管支拡張像を認めるがPCD特異的な所見とは結論付けることが困難であった。

D. 考察

PCDに共通する臨床像として繰り返す上気道・下気道症状を伴っていることであった。内蔵逆位もしくは臓器位置異常を認めたのは約50%であったことから、慢性の上気道・下気道症状を伴う疾患の鑑別にPCDを含めることが発見の第一になると考えられた。

一方、PCD の診断方法は透過型電子顕微鏡検査で行われることが多く、遺伝子検査、鼻腔 NO 検査、高頻度ビデオ顕微鏡解析が組み合わされて行うことが推奨されているが(文献1)、透過型電子顕微鏡検査で行われることが多く、遺伝子検査、鼻腔 NO 検査、高頻度ビデオ顕微鏡解析などを行われる症例は限られていた。遺伝子検査は1施設でのみ実施されており、症例診断で行える環境を整えることが重要であると考えられた(文献2)。また、PCD 診断がなされた場合自施設で実施されており、統一した診断基準をもって行うことが困難な実態が把握された。

難治性気道疾患分科会は本邦で初めて PCD 全国調査を行った。今後 PCD の症例を継続的に把握して、遺伝子検査を含めた適切な診断手順を確立していくことにつなげることが重要であると考えに至った。

最後に、本報告の二次調査に症例提示いただきました国立病院機構三重病院増田佐和子先生、京都大学医学部附属病院半田智宏先生、長崎大学医学部附属病院坂本憲穂先生、福島県立医科大医学部附属病院鈴木康仁先生、聖隷浜松病院中村秀範先生、名古屋大学医学部附属病院鈴木淳先生に感謝申し上げます。

E. 文献

1. Shapiro AJ, Zariwala MA, Ferkol T, Davis SD, Sagel SD, Dell SD, Rosenfeld M, Olivier KN, Milla C, Daniel SJ et al: Diagnosis, monitoring, and treatment of primary ciliary dyskinesia: PCD foundation consensus recommendations

based on state of the art review. *Pediatr Pulmonol* 2016, 51(2):115-132.

2. Takeuchi K, Kitano M, Kiyotoshi H, Ikegami K, Ogawa S, Ikejiri M, Nagao M, Fujisawa T, Nakatani K: A targeted next-generation sequencing panel reveals novel mutations in Japanese patients with primary ciliary dyskinesia. *Auris Nasus Larynx* 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

1) Hashimoto N, Hasegawa Y, Keicho N, Takeuchi K, Takase M, Hijikata M, Homma S, Inase N. The nation-wide survey of primary ciliary dyskinesia in Japan. *European Respiratory Society Annual Congress 2018, Paris, France.* 2018 Sep.

2) Hashimoto N, Hasegawa Y, Keicho N, Takeuchi K, Takase M, Hijikata M, Homma S, Inase N. Primary ciliary dyskinesia in Japan. *23rd Congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Taipei, Taiwan.* 2018 Dec.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

難治性気道疾患分科会報告

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副所長）
研究協力者 土方美奈子（同上）、森本耕三（公益財団法人結核予防会複十字病院）

研究要旨

原発性線毛機能不全症は、線毛の構造、機能に関わるさまざまな遺伝子の異常に起因しており、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。遺伝子解析技術の進歩に伴い、40以上の遺伝子が公的データベースに登録され、現在も次々と新たな原因遺伝子が報告されている。

わが国における効率的な疾患診断システムを構築するため、これまでに過去の症例報告を網羅的にレビューするとともに、米国で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）との連携の結果、この3年間で54例の疑い例について鼻腔一酸化窒素(NO)濃度、電子顕微鏡による線毛微細構造観察を試み、鼻腔NO濃度の低い(<77 nl/min) 12例を効率よくスクリーニングすることに成功した。特筆すべきことは、わが国のPCDの原因遺伝子変異としておそらく最も高頻度に見られるDRC1遺伝子のエクソン1から4までをまたぐ27,748 bpの大規模な欠失事例の存在とそのヒトゲノム上の欠失位置を世界で初めて報告したことである(Morimoto et al. *Mol Genet Genomic Med* 2019)。この欠失は、非アジア人には見られず、アジア人における創始者変異のひとつと位置付けられるものと推測される。

2019年12月までに、ダイニン外腕欠損、10遺伝子、外腕+内腕欠損11遺伝子、内腕欠損+微小管の乱れ2遺伝子、放射状スポーク+中心対微小管欠損7遺伝子、その他15遺伝子の合計35遺伝子のコーディング領域周辺の変異検出系を確立した。その結果、DRC1の大規模欠失以外に、CCDC39のナンセンス変異2例、ARMC4遺伝子のナンセンス変異1例など病原性変異のホモ接合例を同定した。このような症例を蓄積することにより、わが国独自のPCD責任遺伝子変異のカタログ化が可能になるものと推測される。今後、効率的かつ確かな診断体系の確立に向けて、さらなる検討が必要な課題である。

A. 研究目的

現在わかっているだけでも、45以上の原因遺伝子に起因する原発性線毛機能不全症(primary ciliary dyskinesia; PCD)の効率的かつ確かな診断のためには、適切な遺伝子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明らかにするとともに¹⁾、ノースカロライナ大学(M. Knowles 教授)との連携により、鼻腔一酸化窒素(NO)濃度、鼻粘膜生検、遺伝子検査に至る無駄のないPCD診断系を確立することを目的に症例検討を行った。

B. 研究方法

1. NO濃度、鼻粘膜生検、遺伝子検査

これまで本研究班の支援のもとにノースカロライナ大学で受けた研修を背景に、PCD疑い例に対しては、米国ガイドライン推奨法による遺伝子検索、鼻腔NO濃度、線毛構造の電子顕微鏡観察を実施した。各症例の臨床所見・背景から、未診断例を効果的に抽出し、診断へ導くアルゴリズムの確立を目指した。書面でインフォームド・コンセントを得て、各種検体、データの提供を受けている。

1) 鼻腔NO濃度測定

鼻腔NO分析はレジスター法により得られた鼻腔NOを、Sievers 280i NO分析装置(Sievers, Boulder, CO)を用いた化学発光法で濃度測定した。気管支拡張症および副鼻腔炎を呈する症例を「疑い」例として

測定した。非結核性抗酸菌症(NTM)症例で慢性鼻副鼻腔炎合併例も同様に測定した。

2) 電子顕微鏡による線毛構造異常分析

ガイドラインに従い、鼻腔NO濃度低値を呈する症例や罹病期間の長い副鼻腔気管支症候群症例を中心に検討を行った。鼻粘膜は鼻孔から直接生検ブラシか、専用のプラスチック製の匙(Rhino-Probe®)により粘膜の一部を擦過、採取した。電子顕微鏡分析は、ノースカロライナ大学の標準作業手順書に従い、複数の観測者により評価した。

2. ターゲット遺伝子のPCRと次世代シーケンサーを用いた35遺伝子解析

2019年12月までに、ダイニン外腕欠損10遺伝子、外腕+内腕欠損11遺伝子、内腕欠損+微小管の乱れ2遺伝子、放射状スポーク+中心対微小管欠損7遺伝子、その他15遺伝子の合計35遺伝子のコーディング領域周辺の変異検出系を確立した。全体で、合計503エクソン、塩基配列長として合計約39.6 kbを解析対象とした。

PCD疑い患者の血液からゲノムDNAを抽出し、該当する領域を網羅する312 PCRプライマーセットをマルチプレックス化し、116 PCRに集約して、アガロースゲル電気泳動で1~5 kb程度の増幅産物を確認した後、検体ごとにすべてのPCR産物を増幅サイズに応じて同一分子数に調整、混合し、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 300 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 hg38 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を確認の上、変異解析を行った。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。

また公的データベース dbSNP、ClinVar (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/clinvar/>)、Ensembl Variant Effect Predictor (http://asia.ensembl.org/Homo_sapiens/Tools/VEP?db=core;tl=OYSaTqouja0xkte2-4690284) などを利用して、病原性に関する意義付け情報の取得を行った。日本人ゲノム配列のバリエーション頻度情報を集約した TogoVar データベース (<https://togovar.biosciencedbc.jp/?>)より、日本人集団におけるアリル頻度の確認を行った。CLC GenomicsWorkbenchでは自動抽出されないエクソントロン境界領域の変異は、in-house スクリーニングツール(python)を用いて解析を行った。病原性が推定された場合、当該変異を含む 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。

(倫理面への配慮)

本研究では、研究開始時の最新の「ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針」を遵守し、関連施設における倫理委員会の承認を受けている(複倫発 16024 号、RIT/IRB 28-20)。

C. 結果

1. NO 濃度、鼻粘膜生検、遺伝子検査

これまでに PCD 疑い症例 54 例において鼻腔 NO 測定をおこなった(図)。米国ガイドライン推奨のカットオフ値 77 nl/min を下回る測定値を 15 例に認めた。気管支拡張症を呈する NTM 症例において、副鼻腔炎を合併した症例を中心に測定したが、明らかな低値を示した症例は認めなかった。

2. 32 の PCD 原因遺伝子の変異解析

鼻腔 NO 低値症例を中心に、21 例について遺伝子解析を行い、その結果、わが国の PCD の原因遺伝子変異としておそらく最も高頻度に見られる *DRC1* 遺伝子のエクソン 1 から 4 までをまたぐ 27,748 bp の大規模な欠失事例の存在とそのヒトゲノム上の欠失位置を世界で初めて報告した(図)²⁾。引き続き、同一の *DRC1* 大規模欠失が、びまん性汎細気管支炎の症例定義に合致する症例の中にも見出されることを、後方視的研究により確認した³⁾。*DRC1* の大規模欠失以外に、*CCDC39* のナンセンス変異 2 例、*ARMC4* 遺伝子のナンセンス変異 1 例など病原性変異のホモ接合例を同定した。

D. 考察

ノースカロライナ大学(M. Knowles 教授)との連携を通じて、現行の米国ガイドラインに従って、鼻腔 NO 測定、電子顕微鏡観察、遺伝子解析を実施し、確診例を蓄積した。

PCD の原因遺伝子に関わる知見は、遺伝子解析技術の進歩に伴い、増大し続けているため、本研究においても解析遺伝子パネルを逐次アップデートしていく予定である。

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、構築した診断システムを本年度は実際に稼働させて、複数例の確診例を得ることができた。今後、さらに症例を蓄積することによって、わが国において解析する遺伝子の優先度を考慮した、効果的な PCD 遺伝子パネルを作成し、わが国に適した診断システムを構築することが望まれる。

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) Inaba A, Furuhata M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M, Knowles MR, Keicho N. Primary Ciliary Dyskinesia in Japan: Systematic review and meta-analysis. *BMC Pulm Med.* Jul 25;19(1):135. doi: 10.1186/s12890-019-0897-4, 2019.
- 2) Morimoto K, Hijikata M, Zariwala MA, Nykamp K, Inaba A, Guo TC, Yamada H, Truty R, Sasaki Y, Ohta K, Kudoh S, Leigh MW, Knowles MR, Keicho N. Recurring large deletion in *DRC1* (*CCDC164*) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients. *Mol Genet Genomic Med.* 7: e838. doi: 10.1002/mgg3.838, 2019.
- 3) Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S. Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1-4 of *DRC1* in Japanese patients with recurrent sinopulmonary infection. *Mol Genet Genomic Med.* DOI: 10.1002/mgg3.1033, 2019.
- 4) 慶長直人, 土方美奈子, 森本耕三. 特集 / びまん性肺疾患診療の新しい展開. びまん性汎細気管支炎と原発性線毛機能不全症. 臨床と研究. , 2019; 96(10), 57-62(1171-1176).
- 5) 慶長直人, びまん性汎細気管支炎. 『今日の診断指針 第8版』, 医学書院, 印刷中

2. 学会発表：

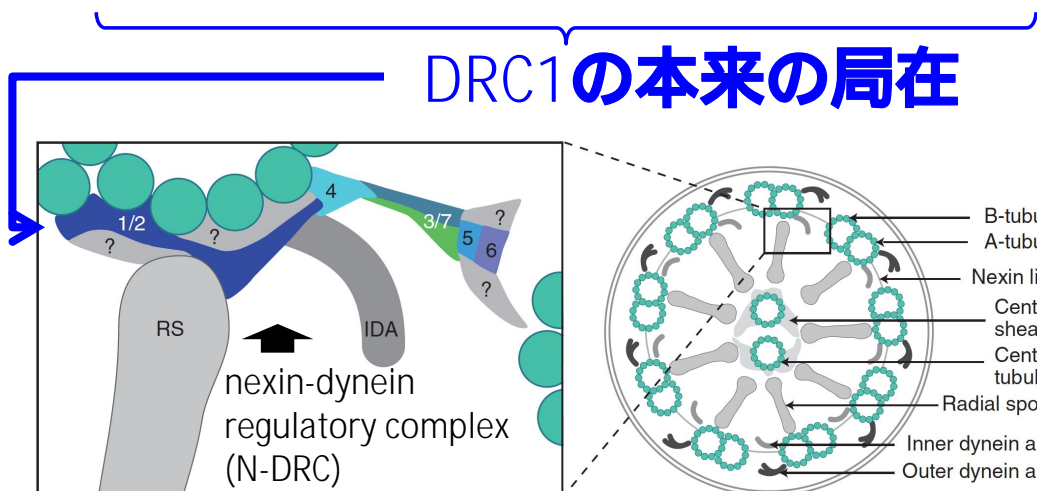
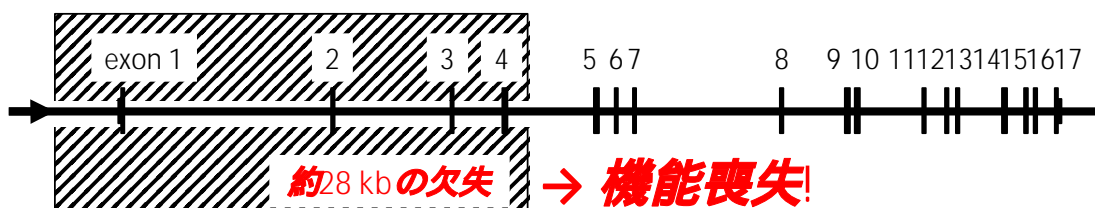
- 1) 稲葉敦, 古畑匡規, 森本耕三, ラーマン マハブール, 高橋理, 土方美奈子, 慶長直人. 本邦における原発性線毛機能不全症候群報告例のシステムティックレビューとメタアナリシス. 第44回難治性気道疾患研究会, 東京, 2018年1月27日
- 2) 土方美奈子, 森本耕三, Chau NQ, Hang NTL,

Phuong PT, Dinh LC, 慶長 直人. 原発性線毛機能不全症候群原因遺伝子のPCR アンプリコン-NGS 解析を用いた変異探索. 第44回難治性気道疾患研究会, 東京, 2018年1月27日

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図

DRC1遺伝子内に見られる大規模欠失(模式図)



Wisshell M et al. Nat Genet. 2013; Morimoto K et al. Mol Genet Genomic Med. 2019 を改変

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）
岡林比呂子、小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器センター）

研究要旨

これまでに明らかにしてきたヘルマンスキー・パドラック症候群（HPS）合併間質性肺炎に関する全国疫学調査に基づいて、若年性進行性肺線維症に関する疫学調査を当初目的として、自験例における若年と呼ばれる20歳から35歳程度までの進行性肺線維症に関して考察を行ってきた結果、あまりに希少で、かつその多くは肺移植の対象となり、呼吸器内科的な治療を免れてしまうことが全国疫学調査をするうえで懸念された。しかし実際的に呼吸器内科として問題となるのは、進行性肺線維症でなくなった両親や兄弟姉妹をもつ患者が抱く、自らが家族性進行性肺線維症を発症する不安感であることに注目した。その多くはすでに様々な発表されてきたように若年以降の40歳～60歳代を中心とする中年層であり、働き盛りの世代である。恐れていた肺線維症がこの年代に始まって次第に重症化していくことは、間質性肺炎外来を専門的に担当しているこの研究班所属の臨床医にとって切実な問題となっている。幸いなことに、早期の診断と治療が可能となっている現時点で、いかに効率的に治療を開始して、肺線維症の重症化を遅らせて、QOLを保った社会生活を可能にすべきなのか。医療の必要性はむしろ切実な問題となっている。こうした背景から全国疫学調査をすすめるうえで、家族性進行性肺線維症を対象とする前段階の調査として、神奈川県立循環器呼吸器病センターの臨床データの提供を当研究班の小倉高志先生・岡林比呂子先生のご協力を得て解析いただいた。

A. 研究目的

若年層および中年層における家族性進行性肺線維症の臨床例において、将来的な全国疫学調査を行う上での適格性の検討を評価する。

B. 研究方法

今年度は、東北大学病院および東北医科薬科大学病院、および神奈川県立循環器呼吸器病センターの臨床データから若年層および中年層における家族性進行性肺線維症の臨床例の実際を検討した。

C. 結果

1. 東北大学病院および東北医科薬科大学病院における家族性進行性肺線維症の実際として、58歳で間質性肺炎の診断を受けて8年間無治療経過観察のまま死亡するに至った母を持つ二人の兄弟症例を提示した。その長男は49歳から54歳で亡くなるまで東北大病院でf-NSIPとして治療を受け、その弟は46歳で検診時に胸部画像に異常を指摘されるが診断がつかず、54歳まで無治療経過観察中に呼吸病態が悪化してから東北医科薬科大学病院に紹介されてPPFEと診断・治療を受けたものの、2年後に死亡するに至った。

2. 神奈川県立循環器呼吸器病センターにおいて2016年1月から2018年の間に初診となった1240例の間質性肺炎症例のデータベースから、3親等以内に家族歴があるものは71症例（5.7%）であり、そのうち61例が特発性間質性肺炎、4例が膠原病関連

間質性肺炎、5例が慢性過敏性肺炎、1例が薬剤性間質性肺炎であったことが示された。このなかからIPFの母とPPFEの娘の症例に続いて、様々な線維化肺病態の家族内発症例が提示された。

D. 考察

家族性進行性肺線維症といえども、異なる間質性肺炎病態を示す症例は、前年度までも提示してきたが、けっして希ではないことが明らかになり、今後全国疫学調査をする際にも重要な視点となる。

E. 文献：なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：
海老名 雅仁・桑野和善 「Hermansky-Pudlak 症候群（HPS）合併間質性肺炎」 日本呼吸器学会 監修
「難治性びまん性肺疾患 診療の手引き」南江堂
2017 pp.72-82

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

本研究班は「平成30年度日本医療研究開発機構（AMED）「肺胞蛋白症（PAP）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」班」と協力しながら研究を進めている。AMED班を中心に創出されたエビデンスを用いて連携しガイドラインを作成する。本研究班ではガイドラインのレビューと検証を行う予定である。日本呼吸器学会（JRS）びまん性肺疾患学会と協力し、JRSの学会ガイドラインとすべくJRSに申請中（付記：2019年4月承認された）。また疾患の普及、啓発、患者会支援のために年1回、AMED班、日本PAP患者会が開催している、PAP勉強会に協力する。2019年10月14日第11回PAP勉強会を開催した。

A. 研究目的

(1) AMED難治性疾患実用化研究事業「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のPAP研究班」で準備中の肺胞蛋白症診療ガイドラインについて役割分担を明確にした上で協力する。(2) PAPに関する政策医療的研究に協力する。その一環として指定難病関連、AMED班、患者会が開催しているPAP勉強会にも協力する。

B-C. 研究方法・結果

【PAP診療ガイドライン】

MINDS、GRADINGの手法に基づき診療ガイドラインを作成する。AMED研究班にてクリニカルクエスション（CQ）に関する推奨作製と分担執筆による綜説を開始している。本研究班ではAMED研究班で主に作成したドラフトのレビューを行う。

- (1) 2019年4月12日、第1回日本呼吸器学会びまん性肺疾患学会PAP打ち合わせ会議
- (2) 2019年9月16日、日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会第2回会議
- (3) 2020年1月13日、日本呼吸器学会肺胞蛋白症診療ガイドライン作成委員会第3回会議

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

1. Nakata K, et al. Validation of a new serum granulocyte-macrophage colony-stimulating factor autoantibody testing kit. ERJ Open Res. 2020 Jan 27;6(1). pii: 00259-2019.
2. Tazawa R, et al. Inhaled GM-CSF for

【政策医療的研究への協力】

AMED研究班、日本PAP患者会が開催しているPAP勉強会を開催した。本研究班も協力。詳細は以下の通り。

第11回PAP勉強会（図1、図2）

日時：2019年10月14日、13:00～16:00

参加：患者様、家族、友人、医療関係者

場所：グランフロントナレッジキャピタルカンファレンスルーム TowerB B02

〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町3-1 グランフロント大阪タワーB10階

D. 考察

AMED PAP研究班、患者会、JRSと情報交換しながら、政策医療への協力、第11回PAP勉強会を開催し、診療ガイドラインの作成を進めた。

E. 文献：なし

Pulmonary Alveolar Proteinosis. N Engl J Med. 2019 Sep 5;381(10):923-932.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

図1 勉強会案内

第11回 PAP 勉強会

(第11回肺胞蛋白症勉強会)

恒例になりました PAP 勉強会を本年は大阪で開催いたします。勉強会では患者様、ご家族、ご友人、医療関係者が共に集い、肺胞蛋白症の情報を交換し、勉強をする事を目的としています。皆様奮ってご参加ご討論くださるようお願いいたします。

尚、当日 10:00~12:00 患者会総会も開催される予定です。患者会にもご参加いただければ幸いです。

日 時：2019 年 10 月 14 日（月・祝）13:00~16:00
 参 加：患者様、ご家族、ご友人、医療関係者。
 費 用：無料
 会 場：グランフロントナレッジキャピタルカンファレンスルーム TowerB 802
 〒530-0011 大阪府大阪市北区大深町 3-1 グランフロント大阪タワーB10 階
 電話：06-6372-6417

アクセス：JR 大阪駅、阪急梅田駅、御堂筋線梅田駅から徒歩 3 分
 付 記：10:00~12:00、同会場で、日本肺胞蛋白症患者会総会（患者様、ご家族等）を開催いたします。会員及び、患者会にご興味のある方はご参加ください。

主 催：国立研究開発法人日本医療研究開発機構 難治性疾患実用化研究事業
 「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」研究班
 国立病院機構近畿中央呼吸器センター

共 催：日本肺胞蛋白症患者会
 帝人在宅医療株式会社
 (会場で酸素ボンベの用意有り。事前連絡が必要です)

1

図2 勉強会プログラム

第11回肺胞蛋白症勉強会プログラム

(10:00~12:00 日本肺胞蛋白症患者会総会)

13:00~13:15	開会の挨拶、難病対策の最新情報と研究班の活動 NHO 近畿中央呼吸器センター	井上義一
13:15~13:30	司会 NHO 大阪刀根山医療センター 「肺胞蛋白症患者報告」 日本肺胞蛋白症患者会会長	木田博 小林剛志
13:30~13:55	だれでもわかる肺の働き：酸素、二酸化炭素、呼吸機能 神戸市立医療センター中央市民病院	富井啓介
13:55~14:20	初めて肺胞蛋白症と言われた方へ：ふだん注意すること NHO 近畿中央呼吸器センター	杉本親寿
14:20~14:30	休憩	
14:30~15:00	司会 (未定) 「はいてすって！呼吸リハビリテーションの実習と応用」 NHO 近畿中央呼吸器センター リハビリテーション科	牛村美穂子
15:00~15:30	治療最前線：GM-CSF 吸入療法 (1) PAGE 試験（サルグラモステム） 東京医科大学 (2) IMPALA 試験（モルグラモステム） NHO 近畿中央呼吸器センター	田澤立之 井上義一
15:30~15:50	質問コーナー NHO 近畿中央呼吸器センター	新井徹
15:50	閉会の挨拶 新潟大学医学総合病院	中田光

2

肺泡微石症・特発性肺骨化症部会報告

研究分担者 西岡安彦（徳島大学教授）

研究協力者 萩原弘一（自治医科大学教授）、上甲剛（関西ろうさい病院部長）
江頭玲子（佐賀大学助教）、寺崎泰弘（日本医科大学准教授）、蛇澤晶（国保旭中央病院部長）

研究要旨

【背景と目的】肺内にびまん性に骨形成を認める病態として、びまん性肺骨化症（Diffuse pulmonary ossification: DPO）が知られている。何らかの基礎疾患を有する症例に続発する病態として見られることが多いが、稀に基礎疾患の存在しない若年症例を認め、特発性 DPO として症例報告が散見される。しかしながら、特発性 DPO の臨床像は明らかでなく、世界的にみてもまとまった報告はない。本研究では、特発性 DPO の臨床像の解明を目的として全国調査を企画し、平成 29 年度に一次アンケート調査を行った。【結果】平成 30 年度～令和元年度にかけては、症例の詳細な検討を行う二次調査を実施し、令和元年 9 月 30 日時点で特発性 DPO 症例 34 例のデータを収集した。今回は臨床像、胸部 CT 所見から続発性が疑われる症例および画像診断のみの症例を除外し 21 例を解析対象とした。男性が 18 例（85.7%）、診断時平均年齢は 37.7（19-59）歳だった。診断契機は 16 例（76.2%）が健診発見であった。家族歴のある症例は 2 例であった。胸部 CT 画像所見では、陰影は下肺野優位にびまん性に分布し、すべての症例で分岐状石灰化陰影を認めた。【結論】特発性 DPO は比較的若年の男性症例がほとんどであり、無症状で健診発見症例が約 80%であった。胸部 CT 画像における下肺野中心の分岐状石灰化影が特徴的であった。

A. 研究目的

肺野にびまん性に微石症類似の高吸収域の小粒状影をきたす稀少疾患にびまん性肺骨化症（Diffuse pulmonary ossification: DPO）があり^{2,3)}、組織像において異所性の骨形成を認める。肺組織内に骨形成をきたす病態は不明であるが、報告の多くは慢性の肺うっ血に伴う場合や、IPF をはじめとする肺疾患に伴う場合など続発性の症例が主体である。一方で、基礎疾患を伴わない特発性 DPO の報告も散見され⁴⁻⁷⁾、これらの症例では、30 歳代～40 歳代に胸部異常陰影を契機に発見され、胸部 CT 上、特徴的な樹枝状の骨化病変を認めるなど、共通の臨床像を有している可能性がある。最初の報告は 1856 年の Luschka¹⁾によるとされているが、世界的にみても臨床像に関するまとまった報告はない。そこで平成 29 年度から、特発性 DPO の臨床像の解明を目的とし、一次アンケート調査を行った。さらに平成 30 年度から二次アンケートを開始し、令和元年度も継続し詳細な臨床データを集積した。

B. 研究方法

一次アンケート調査の結果、症例経験があり、データの提供が可能と回答のあった 33 施設 55 症例に対し、二次調査として症例の背景・臨床経過などの臨床情報、画像データ、病理標本の収集などを行った。

C. 結果

二次調査として令和元年 9 月 30 日時点で 34 症例のデータを収集した。臨床像、胸部 CT 所見から続発性が疑われる症例および画像診断のみの症例を除外した 21 例を解析対象とした（表）。男性 18 例（85.7%）、

診断時平均年齢は 37.7（19-59）歳だった。無症状例が 18 例（85.7%）で、診断契機については 16 例（76.2%）が健診発見であった。家族歴のある症例は 2 例であった。胸部 CT 画像所見では、陰影は下肺野優位にびまん性に分布し、分岐状石灰下陰影をすべての症例で認めた。既喫煙者は 3 例だった。症例の平均経過観察期間は 5.0（0 - 18）年で、1 年以上経過観察されているほとんどの症例において胸部 CT 所見あるいは呼吸機能検査において悪化を認めた。

D. 考察

全国調査の結果、特発性 DPO は圧倒的に男性に多く、発症年齢からは遺伝的素因が関与している可能性も考えられた。有病率は人口 100 万人あたり約 0.3 人前後と推測された。これまでの報告とは大きく異なり、ほとんどの症例において程度の差はあれ病状の進行が認められたことは、今後本疾患の臨床像をさらに詳細に把握する必要性を示唆している。今回の症例で最も長い観察期間は 18 年間であり、依然として長期予後は明らかではなく、今後の経過観察が重要である。

外科的肺生検検体を用いた病理組織学的検討を加え、特発性 DPO 症例の臨床像の解析を進める予定である。

E. 文献

1. Luschka H. Verästigte Knochenbildung im Parenchym der Lungen. Virchows Arch 10: 500-505, 1856.
2. Chan ED, et al. Calcium deposition with or

- without bone formation in the lung. Am J Respir Crit Care Med. 165(12):1654-69, 2002.
3. Tseung J, Duflou J. Diffuse pulmonary ossification: an uncommon incidental autopsy finding. Pathology 38:45-48, 2006.
 4. Fernandez-Bussy S, et al. Dendriiform pulmonary ossification. Respir Care 60: e64--67, 2015.
 5. Azuma A, et al. Familial clustering of dendriiform pulmonary ossification. Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis 20: 152-154, 2003.
 6. Mizushima Y, et al. A rare case of asymptomatic diffuse pulmonary ossification detected during a routine health examination. Intern Med 51:2923-2927, 2012.
 7. 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

表 二次調査（21症例）のまとめ

• 診断時平均年齢	37.7歳（19—59歳）
• 性別	男性 18 / 女性 3
• 診断契機	健診発見 16 有症状での受診 4 他疾患経過観察中の発見 1
• 家族歴あり	2
• 喫煙歴	無 18 / 既喫煙者 3
• 平均観察期間	5.6年（0—18年）
• 生存	生存 19 / 不明 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
稲瀬直彦	好酸球性肺炎、過敏性肺炎	浦部晶夫、島田和幸、川合眞一	今日の処方改訂第6版	南江堂	東京	2019	184-187
稲瀬直彦	過敏性肺炎	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	337-339
寺崎文生	心臓サルコイドーシス	永井良三、澤芳樹、小川久雄	先端医療シリーズ50. 循環器疾患の最新医療	(株)寺田国際事務所/先端医療技術研究所	東京	2019	121
海老名雅仁	主な呼吸器用薬剤の作用機序 6. 副腎皮質ステロイド薬	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	90-92
海老名雅仁	特発性器質化肺炎	九州大学	月刊「臨床と研究」特集/びまん性肺疾患診療の新しい展開	九州大学大道學館出版部	福岡	2019	1151-1155
坂東政司	特発性肺線維症の治療ガイドラインUPDATE	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	25-29
坂東政司	特発性間質性肺炎	浦部晶夫、島田和幸、河合眞一	今日の処方改訂第6版	南江堂	東京	2019	179-184
本間栄	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2019	医学書院	東京	2019	316-317
坂本晋、本間栄	ANCA 関連血管炎における肺疾患	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	346-348
本間栄	特発性間質性肺炎	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整	指定難病ペディア2019	日本医師会	東京	2019	194-196

本間 栄	間質性肺炎における可溶性 IL-2 受容体の臨床病理学的意義に関する研究	公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」運営委員会	公益信託「岡本敏記念肺線維症研究基金」記念誌 27年のあゆみ	COSMIC	東京	2019	22
吾妻安良太、成田宏介	専門医の管理・治療が必要な疾患のガイドライン 呼吸器疾患 1 間質性肺炎	泉孝英	今日の診療のためのガイドライン外来診療	日経メディカル開発	東京	2019	416-420
吾妻安良太	特発性間質性肺炎	福井次矢、高木 誠、小室一成	今日の治療指針2019	医学書院	東京	2019	317-319
須田隆文	間質性肺疾患 非特異性間質性肺炎 (NSIP)	藤田次郎、大拙祐治	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	312-315
近藤康博	特発性肺線維症	福井次矢、高木誠、小室一成	今日の治療指針2019年版	医学書院	東京	2019	319-320
近藤康博、片岡健介	特発性肺線維症 (IPF)	丸山征郎	ファーマナビゲーターDIC 編	メディカルレビュー社	東京	2019	234-249
井上義一	肺胞蛋白症	浅野文祐、坂英雄	気管支鏡テキスト 第3版	医学書院	東京	2019	256-260
井上義一	肺胞蛋白症 (自己免疫性肺胞蛋白症)	水澤英洋、五十嵐隆、北川泰久、高橋和久、弓倉整	指定難病ペディア2019	日本医師会	東京	2019	201
上甲 剛	特発性肺線維症	門田淳一、弦間昭彦、西岡安彦	呼吸器疾患最新の治療	南江堂	東京	2019	306
上甲 剛	胸部 CT 読影のキホン	喜舎場朝雄	Lesson!胸部画像の読み方	南江堂	東京	2019	24
堀益靖、服部登	V. 臓器・系統別副作用概論 5. 呼吸器障害	寺本民生	日本臨床 医薬品副作用学 (第3版)上 - 薬剤の安全使用アップデート-	日本臨床社	大阪	2019	439
山口覚博、服部登	間質性肺炎のマーカー (KL-6, SP-A, SP-D)	深川雅史、花房規男、鶴屋和彦、駒場大峰	透析患者の検査値の読み方 第4版	日本メディカルセンター	東京	2019	

西岡安彦	好酸球性肺炎	福井次矢、高木誠、小室一成	呼吸器疾患最新の治療2019-2020	南江堂	東京	2019	320-321
佐藤正大, 西岡安彦	特発性間質性肺炎（その他の非特異性間質性肺炎，器質化肺炎）	猿田享男・北村惣一郎	私の治療 2019-20年度版	日本医事新報社	東京	2019	電子コンテンツ

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
Nukui Y, Miyazaki Y, Masuo M, Okamoto T, Furusawa H, Tateishi T, Kishino M, Tateishi U, Ono J, Ohta S, Izuhara K, Inase N	Periostin as a predictor of prognosis in chronic bird-related hypersensitivity pneumonitis.	Allergol Int	68	363-369	2019
Terasaki F, Fujita S, Miyamura M, Kuwabara H, Hirose Y, Torii I, Nakamura T, Hoshiga M	Atrial arrhythmias and atrial involvement in cardiac sarcoidosis.	Int Heart J	60	788-795	2019
Terasaki F, Kuwabara H, Takeda Y, Yamauchi Y, Fujita S, Nakamura T, Torii I, Hirose Y, Hoshiga M	Clinical feature and histopathology of cardiac sarcoidosis with refractory heart failure An autopsy case.	Intern Med	58	3551-3555	2019
Maeda D, Kanzaki Y, Fujita S, Inuyama M, Takashima S, Miyamura M, Terasaki F, Hoshiga M	Case of isolated cardiac sarcoidosis diagnosed by newly developed abnormal uptake during serial follow-up fluorine-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography.	ESC Heart Fail	6	889-893	2019
Terasaki F, Azuma A, Anzai T, Ishizaka N, Ishida Y, Isobe M, Inomata T, Ishibashi-Ueda H, Eishi Y, Kitakaze M, Kusano K, Sakata Y, Shijubo N, Tsuchida A, Tsutsui H, Nakajima T, Nakatani S, Horii T, Yazaki Y, Yamaguchi E, Yamaguchi T, Ide T, Okamura H, Kato Y, Goya M, Sakakibara M, Soejima K, Nagai T, Nakamura H, Noda T, Hasegawa T, Morita H, Ohe T, Kihara Y, Saito Y, Sugiyama Y, Morimoto SI, Yamashina A; Japanese Circulation Society Joint Working Group	JCS 2016 Guideline on Diagnosis and Treatment of Cardiac Sarcoidosis - Digest Version	Circ J	83	2329-2388	2019

Ebina M, Hisata S, Ohta H, Ohkouchi S	Circulating miRNAs as Prospective Biomarker for Progressive Pulmonary Fibrosis in Comparison with Surfactant Protein D in Mice.	Lung Pulmonary & Respiratory Research Journal	2(1)	119-134	2019
Ebina M	Discovering micro RNA biomarkers for different forms of progressive pulmonary fibrosis.	Science Impact	January	32-34	2019
Matsuyama H, Isshiki T, Chiba A, Yamaguchi T, Murayama G, Akasaka Y, Eishi Y, Sakamoto S, Homma S, Miyake S	Activation of mucosal-associated invariant T cells in the lungs of sarcoidosis patients	Sci Rep	9	13181	2019
Kurosaki F, Takemura T, Bando M, Kuroki T, Numao T, Moriyama H, Hagiwara K.	Progressive plasterer's pneumoconiosis complicated by fibrotic interstitial pneumonia: a case report.	BMC Pulm Med	19	6	2019
Watanabe K, Ishii H, Kiyomi F, Terasaki Y, Hebisawa A, Kawabata Y, Johkoh T, Sakai F, Kondoh Y, Inoue Y, Azuma A, Suda T, Ogura T, Inase N, Homma S	Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal.	Respir Investig	57	313-320	2019
Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Koizumi Y, Ross S, Kobayashi K, Yoshihara H, Kojima Y, Kamiyama-Hara A, Hebisawa A, Ohta K.	Interleukin-9 blockade suppresses silica-induced lung inflammation and fibrosis in mice.	Am J Respir Cell Mol Biol	60	232-243	2019
Yamamoto K, Uchida K, Furukawa A, Tamura T, Ishige Y, Negi M, Kobayashi D, Ito T, Kakegawa T, Hebisawa A, Awano N, Takemura T, Amano T, Akashi T, Eishi Y.	Catalase expression of Propionibacterium acnes may contribute to intracellular persistence of the bacterium in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis.	Immunol Res.	67	182-193	2019

Kobayashi K, Suzukawa M, Watanabe K, Arakawa S, Igarashi S, Asari I, Hebisawa A, Matsui H, Nagai H, Nagase T, Ohta K.	Secretory IgA accumulated in the airspaces of idiopathic pulmonary fibrosis and promoted VEGF, TGF- and IL-8 production by A549 cells.	Clin Exp Immunol.	199	326-336	2020
Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, Tabata K, Kitamura Y, Hebisawa A, Saito Y, Fukuoka J.	Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease.	Diagn Pathol	14	doi:10.1186/s13000-019-0908-z	2019
Inaba A, Furuhata M, Morimoto K, Rahman M, Takahashi O, Hijikata M, Knowles MR, Keicho N	Primary ciliary dyskinesia in Japan: Systematic review and meta-analysis.	BMC Pulm Med	19	135	2019
Morimoto K, Hijikata M, Zariwala MA, Nykamp K, Inaba A, Guo TC, Yamada H, Truty R, Sasaki Y, Ohta K, Kudoh S, Leigh MW, Knowles MR, Keicho N	Recurring large deletion in DRC1 (CCDC164) identified as causing primary ciliary dyskinesia in two Asian patients.	Mol Genet Genomic Med	8	e838	2019
Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, and et al; for Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis and Research Committee of Intractable Renal Disease of the Ministry of Health, Labour, and Welfare of Japan.	Chest High-Resolution CT Findings of Microscopic Polyangiitis: A Japanese First Nationwide Prospective Cohort Study.	AJR Am J Roentgenol	[Epub ahead of print]	[Epub ahead of print] (PMID:30973774)	2019

Namba N, Kawasaki A, Sada KE, Hirano F, Kobayashi S, Yamada H, Furukawa H, Shimada K, Hashimoto A, Matsui T, Nagasaka K, Sugihara T, Suzuki A, Yamagata K, Sumida T, Tohma S, Homma S, Ozaki S, Hashimoto H, Makino H, Arimura Y, Harigai M, Tsuchiya N; Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for Intractable Vasculitis (JPVAS).	Association of MUC5B promoter polymorphism with interstitial lung disease in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis.	Ann Rheum Dis.	78(8)	1144-1146	2019
Harigai M, Nagasaka K, Amano K, Bando M, Dobashi H, Kawakami T, Kishibe K, Murakawa Y, Usui J, Wada T, Tanaka E, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y	2017 Clinical practice guidelines of the Japan Research Committee of the Ministry of Health, Labour and Welfare for Intractable Vasculitis for the management of ANCA-associated vasculitis.	Mod Rheumatol	29	20-30	2019
Nagasaka K, Harigai M, Hagino N, Hara A, Horita T, Hayashi T, Itabashi M, Ito S, Katsumata Y, Kawashima S, Naniwa T, Sada K, Nango E, Nakayama T, Tsutsumino M, Yamagata K, Homma S, Arimura Y	Systematic Review and Meta-analysis for 2017 Clinical Practice Guidelines of the Japan Research Committee for Intractable Vasculitis Syndrome of the Ministry of Health, Labour, and Welfare for the Management of ANCA-associated Vasculitis.	Mod Rheumatol	29(1)	119-129	2019
Suzuki A, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Satoh K, Usui Y, Nanki T, Arimura Y, Makino H, Okada Y, Harigai M, Yamagata K, Sugiyama H, Dobashi H, Ishizu A, Tsuboi N, Usui J, Sada Ken-ei, Homma S	Chest high-resolution CT findings of microscopic polyangiitis: A Japanese first nationwide prospective cohort study.	AJR	213	104-114	2019

Koyama K, Goto H, Morizumi S, Kagawa K, Nishimura H, Sato S, Kawano H, Toyoda Y, Ogawa H, Homma S, Nishioka Y	The Tyrosine Kinase Inhibitor TAS-115 Attenuates Bleomycin-Induced Lung Fibrosis in Mice.	Am J Respir Cell Mol Biol	60	478- 487	2019
Homma S, Usui Y, Suzuki A, Ito T, Sakamoto S, Kurosaki A, Kurihara Y, Sada k, Hrigai M	Difference in chest HRCT findings in relation to ANCA subtypes in ANCA-associated vasculitis.	Rheumatol	58	ii37	2019
Isshiki T, Sakamoto S and Homma S	Therapeutic Role of Recombinant Human Soluble Thrombomodulin for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Medicina	55	172; doi:10.3390/medicina55050172	2019
Sugino K, Otsuka H, Matsumoto Y, Nakamura Y, Matsumoto K, Azuma Y, Makino T, Iyoda A, Shibuya K, Homma S	The role of video-assisted thoracoscopic surgery in the diagnosis of interstitial lung disease.	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	36(2)	148-156	2019
Isobe K, Issiki T, Sakamoto S, Sano G, Takai Y, Tochigi N, Homma S	Clinical importance of Bcl-2-like 11 deletion polymorphism in idiopathic pulmonary fibrosis.	J Thorac Dis		http://dx.doi.org/10.21037/jtd.2019.07.25	2019
Sakamoto S, Shimizu H, Isshiki T, Kurosaki A, Homma S	Pharmacological treatment of acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study of 88 patients.	Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases	36 (3)	176-184	2019
Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S	Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1- 4 of DRC1 in Japanese patients with recurrentsinopulmonary infection.	Mol Genet Genomic Med		00 : e1033	2019

Ogura T, Takigawa N, Tomii K, Kishi K, Inoue Y, Ichihara E, Homma S, Takahashi K, Akamatsu H, Ikeda S, Inase N, Iwasawa T, Ohe Y, Ohta H, Onishi H, Okamoto I, Ogawa K, Kasahara K, Karata H, Kishimoto T, Kitamura Y, Gemma A, Kenmotsu H, Sakashita H, Sakamoto S, Sekine K, Takiguchi Y, Tada Y, Toyooka S, Nakayama Y, Nishioka Y, Hagiwara K, Hanibuchi M, Fukuoka J, Minegishi Y, Yanagihara T, Yamamoto N, Yamamoto H, Gaga M, Fong KM, Powell CA, Kiura K	Summary of the Japanese Respiratory Society statement for the treatment of lung cancer with comorbid interstitial pneumonia.	Respir Investig	57	512-533	2019
Miyamoto A, Kurosaki A, Moriguchi S, Takahashi Y, Ogawa K, Murase K, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Morokawa N, Fujii T, Hoshino J, Kishi K	Reduced area of the normal lung on high-resolution computed tomography predicts poor survival in patients with lung cancer and combined pulmonary fibrosis and emphysema.	Respir Investig	57	140-149	2019
Miyamoto A, Uruga H, Morokawa N, Moriguchi S, Takahashi Y, Ogawa K, Murase K, Hanada S, Takaya H, Kurosaki A, Fujii T, J Mark E, Kishi K.	Various Bronchiolar Lesions Accompanied by Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis with a Usual Interstitial Pneumonia Pattern Demonstrating Acute Exacerbation.	Intern Med	58	1321-1328	2019
Ogawa K, Takahashi Y, Murase K, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Miyamoto A, Morokawa N, Kurosaki A, Kishi K.	Treatment outcome of patients with unresectable stage III non-small cell lung cancer and interstitial pneumonia.	Respir Investig.	57	388-394	2019

Oosawa A, Kurosaki A, Kanada S, Takahashi Y, Ogawa K, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Morokawa N, Kishi K.	Development of a CT image case database and content-based image retrieval system for non-cancerous respiratory diseases: Method and preliminary assessment.	Respir Investig.	57	490-498	2019
Ogawa K, Kurosaki A, Miyamoto A, Takahashi Y, Murase K, Hanada S, Uruga H, Takaya H, Morokawa N, Kishi K.	Clinicoradiological Features of Pulmonary Tuberculosis with Interstitial Pneumonia.	Intern Med	58	2443-2449	2019
Brown KK, Flaherty KR, Cottin V, Raghu G, Inoue Y, Azuma A, Huggins JT, Richeldi L, Stowasser S, Stansen W, Schlenker-Herceg R, Maher TM, Wells AU.	Lung function outcomes in the INPULSIS® trials of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respiratory Medicine	146	42-48	2019
Cottin V, Azuma A, Raghu G, Stansen W, Stowasser S, Schlenker-Herceg R, Kolb M	Therapeutic effects of nintedanib are not influenced by emphysema in the INPULSIS trials.	Eur Respir J	53(4)		2019
Distler O, Highland KB, Gahlemann M, Azuma A, Fischer A, Mayes MD, Raghu G, Sauter W, Girard M, Alves M, Clerisme-Beaty E, Stowasser S, Tetzlaff K, Kuwana M, Maher TM S	Nintedanib for Systemic Sclerosis-Associated Interstitial Lung Disease. ENSCIS Trial Investigators.	N Engl J Med	380 (26)	2518-2528	2019
Richeldi L, Crestani B, Azuma A, Kolb M, Selman M, Staney W, Quaresima M, Stowasser S, Cottin V.	Outcomes following decline in forced vital capacity in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from the INPULSIS and INPULSIS-ON trials of nintedanib.	Respir Med	156	20-25.	2019

Enomoto N, Oyama Y, Enomoto Y, Yasui H, Karayama M, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T	Differences in clinical features of acute exacerbation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic pulmonary fibrosis.	Chron Respir Dis	16	1-8	2019
Fujisawa, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Inase N, Homma S, Suda T	Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion.	Eur Respir J	53		2019
Hozumi H, Fujisawa T, Nakashima R, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T	Efficacy of Glucocorticoids and Calcineurin Inhibitors for Anti-aminoacyl-tRNA Synthetase Antibody-positive Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease: A Propensity Score-matched Analysis.	J Rheumatol	46	509-517	2019
Fujisawa T, Hozumi H, Yasui H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T	Clinical Significance of Serum Chitotriosidase Level in Anti-MDA5 Antibody-positive Dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease.	J Rheumatol	46	935-942	2019

Katsumata M, Hozumi H, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T	Frequency and clinical relevance of anti-cyclic citrullinated peptide antibody in idiopathic interstitial pneumonias.	Respir Med	154	102-108	2019
Kamiya Y, Fujisawa T, Kono M, Nakamura H, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Sumikawa H, Johkoh T, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T	Prognostic factors for primary Sjögren's syndrome-associated interstitial lung diseases.	Respir Med	159	105811	2019
Hozumi H, Hasegawa H, Miyashita K, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Yokomura K, Nakamura H, Suda T	Efficacy of corticosteroid and intravenous cyclophosphamide in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: A propensity score-matched analysis.	Respirology	24	792-798	2019
Akiyama N, Hozumi H, Isayama T, Okada J, Sugiura K, Yasui H, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T	Clinical significance of serum S100 calcium-binding protein A4 in idiopathic pulmonary fibrosis.	Respirology			2019
Horiike Y, Suzuki Y, Fujisawa T, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, Furuhashi K, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Ogawa N, Suda T	Successful classification of macrophage-mannose receptor CD206 in severity of anti-MDA5 antibody positive dermatomyositis associated ILD.	Rheumatology (Oxford)	58	2143-2152	2019
Enomoto N, Oyama Y, Yasui H, Karayama M, Hozumi H, Suzuki Y, Kono M, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T	Analysis of serum adiponectin and leptin in patients with acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.	Sci Rep	9	10484	2019

Enomoto N, Egashira R, Tabata K, Hashisako M, Kitani M, Waseda Y, Ishizuka T, Watanabe S, Kasahara K, Izumi S, Shiraki A, Miyamoto A, Kishi K, Kishaba T, Sugimoto C, Inoue Y, Kataoka K, Kondoh Y, Tsuchiya Y, Baba T, Sugiura H, Tanaka T, Sumikawa H, Suda T	Analysis of systemic lupus erythematosus-related interstitial pneumonia: a retrospective multicentre study.	Sci Rep	9	7355	2019
Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Johkoh T, Takahashi O, Kondoh Y.	Predictive factors for the recurrence of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-associated interstitial lung disease.	Respir Investig	58	83-90	2019
Takei R, Yamano Y, Kataoka K, Yokoyama T, Matsuda T, Kimura T, Johkoh T, Tabata K, Fukuoka J, Kondoh Y.	Usefulness of new diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis established on the basis of a Delphi survey: A Japanese cohort study.	Respir Investig	58	52-58	2019
Fukihara J, Sakamoto K, Koyama J, Ito T, Iwano S, Morise M, Ogawa M, Kondoh Y, Kimura T, Hashimoto N, Hasegawa Y.	Prognostic Impact and Risk Factors of Immune-Related Pneumonitis in Patients With Non-Small-Cell Lung Cancer Who Received Programmed Death 1 Inhibitors.	Clin Lung Cancer	20	442-450	2019
Suzuki A, Kondoh Y, Brown KK, Johkoh T, Kataoka K, Fukuoka J, Kimura T, Matsuda T, Yokoyama T, Fukihara J, Ando M, Tanaka T, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases.	Respirology	19-Aug	13682	2019

Walsh SLF, Lederer DJ, Ryerson CJ, Kolb M, Maher TM, Nusser R, Poletti V, Richeldi L, Vancheri C, Wilsher ML, Antoniou KM, Behr J, Bendstrup E, Brown KK, Corte TJ, Cottin V, Crestani B, Flaherty KR, Glaspole IN, Grutters J, Inoue Y, Kondoh Y, et al.	Diagnostic Likelihood Thresholds That Define a Working Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med	200	1146-1153	2019
Tachibana Y, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Hamada N, Hashiguchi T, Ichikado K, Kishaba T, Sato S, Udo E, Hashisako M, Fukuoka J.	Pulmonary interstitial emphysema is a risk factor for poor prognosis and a cause of air leaks.	Respir Investig	57	444-450	2019
Suzuki A, Kondoh Y, Swigris JJ, Matsuda T, Kimura T, Kataoka K, Ando M, Hashimoto N, Sakamoto K, Hasegawa Y.	Performance of the COPD Assessment Test in patients with connective tissue disease-associated interstitial lung disease.	Respir Med	150	15-20	2019
Moore C, Blumhagen RZ, Yang IV, Walts A, Powers J, Walker T, Bishop M, Russell P, Vestal B, Cardwell J, Markin CR, Mathai SK, Schwarz MI, Inoue Y, et al.	Resequencing Study Confirms Host Defense and Cell Senescence Gene Variants Contribute to the Risk of Idiopathic Pulmonary Fibrosis.	Am J Respir Crit Care Med	200(2)	199-208	2019

Tominaga J, Bankier AA, Lee KS, Leung AN, Remy-Jardin M, Akira M, Arakawa H, Boiselle PM, Franquet T, Fujimoto K, Gevenois PA, Goo JM, Grenier PA, Hatabu H, Ichikado K, Im JG, Johkoh T, Lee KN, Lynch DA, Noma S, Song JW, Sakai F, Sugiyama Y; Study Group of Diffuse Interstitial Lung Disease in Japan.	Inter-observer agreement in identifying traction bronchiectasis on computed tomography: its improvement with the use of the additional criteria for chronic fibrosing interstitial pneumonia.	Jpn J Radiol	37(11)	773-780	2019
Tazawa R, Ueda T, Abe M, Tatsumi K, Eda R, Kondoh S, Morimoto K, Tanaka T, Yamaguchi E, Takahashi A, Oda M, Ishii H, Izumi S, Sugiyama H, Nakagawa A, Tomii K, Suzuki M, Konno S, Ohkouchi S, Tode N, Handa T, Hirai T, Inoue Y, Arai T, Asakawa K, Sakagami T, Hashimoto A, Tanaka T, Takada T, Mikami A, Kitamura N, Nakata K.	Inhaled GM-CSF for Pulmonary Alveolar Proteinosis.	N Engl J Med	381 (10)	923-932	2019
Song JW, Ogura T, Inoue Y, Xu Z, Quaresma M, Stowasser S, Stansen W, Crestani B	Long-term treatment with nintedanib in Asian patients with idiopathic pulmonary fibrosis: Results from INPULSIS®-ON.	Respirology		doi: 10.1111/r esp.13647	2019

Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, Richeldi L, Kolb M, Tetzlaff K, Stowasser S, Coeck C, Clerisme-Beaty E, Rosenstock B, Quaresma M, Haeufel T, Goeldner RG, Schlenker-Herceg R, Brown KK; INBUILD Trial Investigators.	Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases.	N Engl J Med	381 (18)	1718-1727	2019
Arai T, Kida H, Ogata Y, Marumo S, Matsuoka H, Gohma I, Yamamoto S, Mori M, Sugimoto C, Tachibana K, Akira M, Edahiro R, Hamasaki T, Inoue Y; Osaka Acute Exacerbation of Interstitial Pneumonia Research Group.	Recombinant thrombomodulin for acute exacerbation in idiopathic interstitial pneumonias.	Respirology	24(7)	658-666	2019
Hirano C, Ohshimo S, Horimasu Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Komoto D, Awai K, Shime N, Bonella F, Guzman J, Kühl H, Costabel U, Hattori N.	Baseline High-Resolution CT Findings Predict Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis: German and Japanese Cohort Study.	J Clin Med.	24	E2069	2019
Izumi Y, Nakashima T, Masuda T, Shioya S, Fukuhara K, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	Suplatast tosilate reduces radiation-induced lung injury in mice through suppression of oxidative stress.	Free Radic Biol Med.	136	52-59	2019
Nakanishi Y, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Tsutani Y, Iwamoto H, Fujitaka K, Miyata Y, Hamada H, Okada M, Hattori N.	Pre-existing interstitial lung abnormalities are risk factors for immune checkpoint inhibitor-induced interstitial lung disease in non-small cell lung cancer.	Respir Investig.	57	451-459	2019

Nakao S, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Masuda T, Miyamoto S, Nakashima T, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	Chemotherapy-associated Acute Exacerbation of Interstitial Lung Disease Shortens Survival Especially in Small Cell Lung Cancer.	Anticancer Res.	39	5725-5731	2019
Nakashima T, Liu T, Hu B, Wu Z, Ullenbruch M, Omori K, Ding L, Hattori N, Phan SH.	Role of B7H3/IL-33 Signaling in Pulmonary Fibrosis-induced Profibrogenic Alterations in Bone Marrow.	Am J Respir Crit Care Med.	200	1032-1044	2019
Shioya S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Senoo T, Iwamoto H, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	Comparison of anti-aminoacyl-tRNA synthetase antibody-related and idiopathic non-specific interstitial pneumonia.	Respir Med.	152	44-50	2019
Takao S, Masuda T, Yamaguchi K, Sakamoto S, Horimasu Y, Nakashima T, Miyamoto S, Iwamoto H, Fujitaka K, Hamada H, Hattori N.	High preoperative C-reactive protein level is a risk factor for acute exacerbation of interstitial lung disease after non-pulmonary surgery.	Medicine (Baltimore)	98	e14296	2019
Watanabe M, Horimasu Y, Iwamoto H, Yamaguchi K, Sakamoto S, Masuda T, Nakashima T, Miyamoto S, Ohshimo S, Fujitaka K, Hamada H, Kohno N, Hattori N.	C-C Motif Chemokine Ligand 15 May Be a Useful Biomarker for Predicting the Prognosis of Patients with Chronic Hypersensitivity Pneumonitis.	Respiration	98	212-220	2019
Takezaki A, Tsukumo SI, Setoguchi Y, Ledford JG, Goto H, Hosomichi K, Uehara H, Nishioka Y, Yasutomo K	A homozygous SFTPA1 mutation drives necroptosis of type II alveolar epithelial cells in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.	J Exp Med	216 (12)	2724-2735	2019

Maher TM, Stowasser S, Nishioka Y, White ES, Cottin V, Noth I, Selman M, Rohr KB, Michael A, Ittrich C, Diefenbach C, Jenkins RG	Biomarkers of extracellular matrix turnover in patients with idiopathic pulmonary fibrosis given nintedanib(INMARK study): a randomised, placebo-controlled study.	Lancet Respir Med	7 (9)	771-779	2019
Okazaki H, Sato S, Koyama K, Morizumi S, Abe S, Azuma M, Chen Y, Goto H, Aono Y, Ogawa H, Kagawa K, Nishimura H, Kawano H, Toyoda Y, Uehara H, Kouji H, Nishioka Y	The novel inhibitor PRI-724 for Wnt/ -catenin/CBP signaling ameliorates bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice.	Exp Lung Res	45 (7)	188-199	2019
Toyoda Y, Koyama K, Kawano H, Nishimura H, Kagawa K, Morizumi S, Naito N, Sato S, Yamashita Y, Takahashi N, Goto H, Azuma M, Nishioka Y	Clinical features of interstitial pneumonia associated with systemic lupus erythematosus.	Respir Investig	57 (5)	435-443	2019
Saijo A, Hanibuchi M, Ogino H, Otsuka K, Goto H, Nokihara H, Nishioka Y	Paclitaxel for relapsed small-cell lung cancer patients with idiopathic interstitial pneumonias.	Mol Clin Oncol	10 (5)	541-546	2019
Ueda S, Murakami T, Ogino H, Matsuura M, Tamaki M, Kishi S, Hann M, Toyoda Y, Nagai K, Bando Y, Abe H, Nishioka Y, Doi T.	Systemic Sarcoidosis Presenting with Renal Involvement Caused by Various Sarcoidosis-associated Pathophysiological Conditions.	Intern Med	58 (5)	679-684	2019

特発性肺線維症における M2 様マクロファージの機能解析

久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門¹⁾、放射線科・画像診断センター²⁾、熊本大学大学院生命科学研究部細胞病理学分野³⁾、長崎大学医学部病理診断科⁴⁾、近畿大学医学部病理学講座⁵⁾
南野高志¹⁾、岡元昌樹¹⁾、大西紘二³⁾、富永正樹¹⁾、財前圭晃⁴⁾、福岡順也⁴⁾、
清水重喜⁵⁾、藤本公則²⁾、菰原義弘³⁾、星野友昭 (研究協力者)¹⁾

研究要旨

【背景と目的】最近、臓器特異的なマクロファージフェノタイプが注目されている。線維化性マクロファージとも呼ばれるM2様マクロファージは特発性肺線維症 (IPF) の過剰修復に関与する可能性がある。我々はM2様マクロファージマーカー；CD163、CD204陽性細胞のIPF増悪における役割を解析した。【方法と結果】IPF連続症例の外科的肺生検組織、急性増悪剖検組織においてCD163、CD204、CD68 (汎マクロファージマーカー) の免疫染色を行った。CD163/CD68、CD204/CD68陽性細胞数比はIPF肺組織ではコントロール肺組織よりも高値であり、生存期間および無急性増悪期間の短縮と関連していた。急性増悪群 (剖検群) では外科的肺生検群よりもCD163/CD68陽性細胞数比が高値であったが、CD204/CD68陽性細胞数比に差はなかった。RNA scope[®]によるTGF- β 1のmRNA in situ hybridizationでは、CD163陽性細胞と一致して強発現が認められた。IL-6、IL-10刺激によりCD163発現誘導した健常人由来末梢血単核細胞の培養上清中TGF- β 1濃度はコントロール群よりも高値であった。CD204発現はマクロファージのM2分化抑制薬であるペントラキシン2投与により低下した。【結論】IPFの慢性的な増悪や急性増悪にCD163、CD204陽性細胞マクロファージが関与しており、M2分化の抑制はIPFの新規治療のターゲットとなり得る。

A. 研究目的

特発性肺線維症(IPF)は、特発性間質性肺炎の一つに分類される特定疾患治療研究事業の対象疾患であり、平均生存期間3-5年の予後不良疾患である。病態の中心は肺胞上皮細胞の傷害に伴う修復異常と遺伝子異常などで説明され、病気が進行すると拘束性換気障害を呈し、呼吸不全に至る。本邦におけるコホート研究¹⁾では、IPF患者のおよそ4割が急性増悪、2割が緩徐な増悪に伴う呼吸不全で死亡しており、本疾患の病態解明が急務である。

microRNA (miRNA)は、1993年に発見された20-25塩基長の微小RNAとなる機能性核酸であり、様々な遺伝子の発現を調整している²⁾。近年では、癌を中心とした様々な病態に深く関与していることが多数報告されており、疾病のスクリーニングや疾患活動との関連が注目されている。また、難治性呼吸器疾患であるIPF患者におけるmiRNAの探索や機能解析が既に先行研究で報告されている^{3) 4)}。しかしながら、IPF急性増悪期におけるmiRNAの発現および病態への関与については十分に検討されていない。今回我々は、IPF患者の安定期と急性増悪期に採取したペア血清を用いて血清内miRNAの発現を網羅的に解析し、急性増悪期に発現が増減するmiRNAとそのmiRNAによって発現が制御される遺伝子を同定することとした。

B. 研究方法

(1) 具体的方法

当院を初診となったIPF患者のうち1年以内に急性増悪を発症した7名を対象とした。各々の患者における安定期および急性増悪時に採取したペア血清を用いてmiRNAを抽出・調整した後、マイクロアレイ法(3D-Gene[®])を用いて網羅的に比較解析を行い、

急性増悪期で発現が増減するmiRNAを同定する。同定したmiRNAについて、real-time PCR法を用いて検証し、有意に増減しているmiRNAを絞り込む。絞り込んだmiRNAについて各々miRNAをsmall interfering RNA(siRNA)を用いたRNA干渉技術を用いてA549細胞に導入し、細胞内で過剰発現または抑制させ、次世代シーケンシング解析(HiSeq 2500[®])を行い、発現が増減している遺伝子を同定する。

(2) 倫理面への配慮

本研究は、人を対象とする医学系研究に関する倫理指針、ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針を遵守しており、本学倫理委員会の承認(承認番号:H27-127)及び遺伝子組み換え実験安全委員会の承認(承認番号:DP170023)を得ている。

対象者は研究に参加することの利益と不利益を説明された上で、研究への参加または不参加を自由に選択することができること、また、いつでも同意の撤回ができることが保障されている。データは被験者が特定できないように、研究実施責任者の厳重な管理のもと、研究実施分担者が個人を識別することができる記述を削除または当該個人と関わりのない記述などに置き換えるなど安全管理措置を行った上で匿名化し、その対応表とともに本学医学部呼吸器内科学教室の鍵のかかる保管庫に保管している。試験開始前には、対象者の担当医師または研究実施分担者が、本研究の意義、目的、方法、被験者が被りうる不利益及び危険性について説明文書を作成し、文書及び口頭で十分な説明を行い、同意書への記載を依頼した。

C. 結果

7名のIPF患者の安定期と増悪期の血清内miRNAを網羅的に解析した結果、複数のmiRNAが増減して

いることが確認された(図1)。さらに、real-time PCR を用いて追加検証を行い、急性増悪期で発現亢進している miR-122-5p と、逆に発現抑制されている miR-151b を同定した。その後、miR-122-5p 及び miR-151b を各々A549 細胞に導入し、細胞内における各 miRNA を増減させ次世代シーケンシング解析を行ったところ、これらの miRNA は複数の遺伝子発現の調節に関与していることが判明した。

D. 考察

IPF 急性増悪期に miRNA の増減に伴い発現量が変動する遺伝子を特定した。本研究で使用した血清内 miRNA の解析は、微量血液から miRNA を効率的に抽出し、さらに高い再現性を有するため、多くの疾病においてバイオマーカーや治療ターゲットとして研究が盛んに行われている。今回特定した miRNA は、これまで他疾患において病態への関与をうかがわせる既報はあるが、IPF に関する既報は存在しない。そのため本研究結果は、未だに十分に解明されていない IPF 急性増悪期の病態解明の手がかりとなるだけでなく、バイオマーカーや治療ターゲットとしての創薬の可能性も秘めており、引き続き機能解析に関する研究を継続する予定である。

E. 文献

1 Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka

M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H. Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014; **190**: 773-9.

2 Lee RC, Feinbaum RL, Ambros V. The *C. elegans* heterochronic gene *lin-4* encodes small RNAs with antisense complementarity to *lin-14*. *Cell.* 1993; **75**: 843-54.

3 Milosevic J, Pandit K, Magister M, Rabinovich E, Ellwanger DC, Yu G, Vuga LJ, Weksler B, Benos PV, Gibson KF, McMillan M, Kahn M, Kaminski N. Profibrotic role of miR-154 in pulmonary fibrosis. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2012; **47**: 879-87.

4 Li H, Zhao X, Shan H, Liang H. MicroRNAs in idiopathic pulmonary fibrosis: involvement in pathogenesis and potential use in diagnosis and therapeutics. *Acta Pharm Sin B.* 2016; **6**: 531-9.

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

図 1

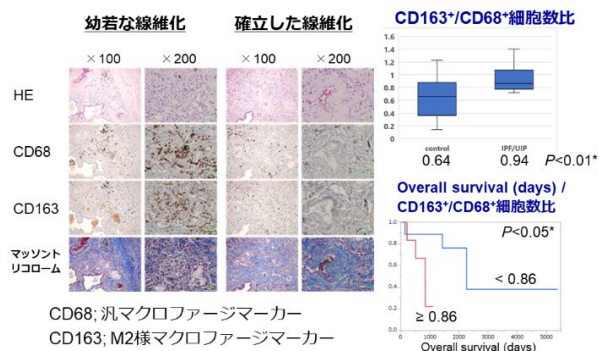


図 1 . 汎マクロファージマーカー; CD68 と M2 様マクロファージマーカー; CD 168 は、共に IPF の確立した線維化巣よりも幼弱な線維化巣でより多く発現しており、CD163+/CD68+細胞数比は、IPF ではコントロールよりも有意に高値であり、overall survival の不良因子であった。

図 2

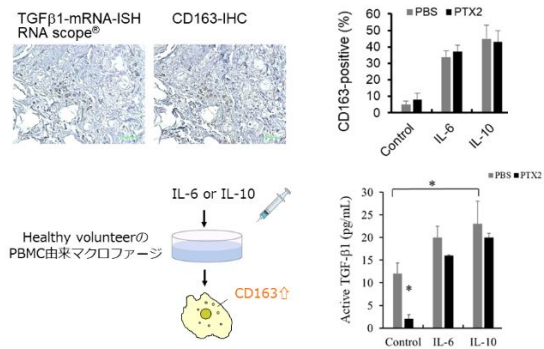


図 2 . ISH では、CD163 陽性細胞に一致して、TGF-β1-mRNA 発現増加していた。*In vitro* にて IL-6、IL-10 刺激によるマクロファージの CD163 発現増加と共に培養上清中 TGF-β1 濃度上昇が認められた。Recombinant PTX2/SAP は、無刺激のマクロファージの CD204 発現と培養上清中 TGF-β1 濃度を有意に減少したが、CD163 発現には影響しなかった。

びまん性肺疾患におけるLeucine-rich -2 glycoproteinのバイオマーカーとしての有用性の検討

高松和史、大西広志、横山彰仁（高知大学医学部 呼吸器・アレルギー内科）
仲 哲治（高知大学医学部 免疫難病センター）

研究要旨

【背景と目的】Leucine-rich -2 glycoprotein (LRG)はIL-6に依存しない急性期蛋白として発見されたが、TGF- β シグナルを介した血管新生や肺の線維化に関与する可能性が指摘されている。今回、LRGがびまん性肺疾患に対する診断、治療、予後予測のバイオマーカーとして有用か否かを、単施設共同前向き観察研究で行った。【結果】急性期の患者(n=37)において1週間ごとにLRG、KL-6などを含めた血液検査や画像で評価を行った。血清LRGはCRPと強い正の相関($r=0.784, P=0.001$)を認めたが、KL-6($r=-0.218, P=0.195$)やSP-D($r=-0.182, P=0.28$)とは相関を認めなかった。また、慢性期においては炎症反応(CRP)の上昇のしていない29例で検討した。血清のLRGはFVCとは相関を認めず、($R_s=-0.29, P=0.14$)、気管支肺胞洗浄液(BALF)中のLRGとFVCも相関を認めなかった($R_s=0.23, P=0.328$)。【結論】LRGは炎症性急性期蛋白であり、KL-6やSP-Dなどの線維化のマーカーよりCRPと強い相関を認めた。今後、症例を重ねて更なる検討が必要である。

A. 研究目的

びまん性肺疾患とは、胸部X線写真や胸部CT画像にて、両側肺野にびまん性の陰影が広がる疾患群を総称しており、特発性間質性肺炎(IIPs)のような原因不明の間質性肺炎、薬剤性、膠原病に関連する疾患など様々な疾患が含まれている。

Leucine-rich -2 glycoprotein (LRG)はもともとIL-6に依存しない急性期蛋白として発見され、炎症性腸疾患^{1),2)}や関節リウマチ³⁾のバイオマーカーとしても有効であると報告されている。また、LRGはTGF- β シグナルを介した血管新生や肺の線維化に関与する可能性が指摘されている⁴⁾。

今回、びまん性肺疾患においてLRGが診断や治療効果や予後に関するバイオマーカーとなり得るか否かについて検討した。

B. 研究方法

当研究は当院を研究主幹施設とした多施設共同前向き観察研究であるが、本検討はPreliminaryに当科の単施設の症例で検討した。胸部レントゲン写真や胸部や胸部CTでびまん性の陰影がある患者にインフォームドコンセントを取得したうえで試験に組み入れた。

血清およびBALF中LRGは当院免疫難病センターにおいてELISA法で測定した。

当研究は高知大学医学部の倫理委員会で審査を受け承認済み(29-125)である(UMIN登録番号UMIN000029019)

研究は、びまん性肺疾患の急性期および慢性期で行った。

(ア) 急性期:入院時に血液検査(LRG、KL-6、SP-D、動脈血液ガスなど)、肺機能検査、6分間歩行、気管支鏡検査(BAL)を施行し、1週間毎にLRG、KL-6、LDH、CRP、胸部レントゲン(1か月間)を施行した。

(イ) 慢性期:安定期の患者では、3か月毎に血液検査(LRG、KL-6、LDH、CRP)や胸部レントゲン、胸部CT、肺機能検査などを施行した。

C. 結果

2017年11月から研究を開始し、2019年11月時点で登録数は120症例(当院89例、他院31例)であった。今回検体が揃っている解析対象患者数は急性期:37例、慢性期:37例であった。

1. 急性期(n=37)

急性期にLRGを測定したびまん性肺疾患の内訳は、薬剤性:16例、膠原病:10例、過敏性肺炎:5例、放射線性:2例、その他:4例であった。

血清LRGはCRPと強い正の相関($r=0.784, P=0.001$)を認めたが、KL-6($r=-0.218, P=0.195$)やSP-D($r=-0.182, P=0.28$)とは相関を認めなかった(Figure 1)。BALF中のLRGも同様であった。(CRP: $r=0.665, P=0.0001$)

2. 慢性期(n=29)

急性期で判明したようにLRGとCRPは強い相関をみとめるため、慢性期の症例ではCRPの上昇が乏しい29例(CRP<3mg/dL)で検討した。

慢性期にLRGを測定したびまん性肺疾患の内訳は、特発性肺線維症(IPF)5例、膠原病:12例、薬剤性:4例、慢性過敏性肺炎:8例であった。

血清LRG値は各疾患やCT画像パターンによる差異は認めなかった(Figure 2)。

血清のLRGはFVCとは相関を認めなかった($r=0.015, P=0.941$)。BALF中のLRGとFVCとは正の相関を認めた($r=0.74, P<0.001$)が、スピアマン順位相関係数では有意ではなかった($R_s=0.23, P=0.328$) (Figure 3)。

D. 考察

今回、びまん性肺疾患におけるバイオマーカーとしてのLRGの有用性について検討した。血清、BALF中ともにLRGはCRPと強い相関を認めたが、もともとIL-6に依存しない急性期蛋白として発見されたが、IL-6依存性にもLRGは増加するため、炎症が存在する場合には、肺の線維化マーカーとしての側面よりも、炎症反応を反映するマーカーとしての側面が強いと考えられた。

今回の検討では慢性期のCRPの上昇していない症例において、血清LRGやBALF中のLRGともに原疾患の鑑別や画像パターンや肺機能検査の推移などとは有意な相関を認めるバイオマーカーとはならなかった。しかしながら、全身性エリテマトーデスのようなCRPが上昇しない膠原病などは今回含まれておらず、そのような疾患の病勢の評価にゆうようであるかどうかは更なる検討が必要である。また今回の検討で少数ながらCRPが上昇しているが血清LRGが上昇していない症例や逆にCRPは上昇していないが血清LRGが上昇している症例なども認めており、今後は症例を増やして個別に検討していく予定である。

E. 文献

1. Naka T, et al. LRG is a novel inflammatory

marker clinically useful for the evaluation of disease activity in rheumatoid arthritis and inflammatory bowel disease . Immunol Med 2018;41:62-67

2. Serada S, et al. Serum Leucine-rich alpha-2 glycoprotein is a disease activity biomarker in ulcerative colitis. Inflamm Bowel Dis 2012;18:2169-79

3. Serada S, et al. iTRAQ-based proteomic identification of leucine-rich alpha-2 glycoprotein as a novel inflammatory biomarker in autoimmune diseases . Ann Rheum Dis 2010;69:770-4

4. Honda H, et al. Leucine-rich α -2 glycoprotein promotes lung fibrosis by modulating TGF- β signaling in fibroblasts. Physiol Rep 2017;5:e13556.

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

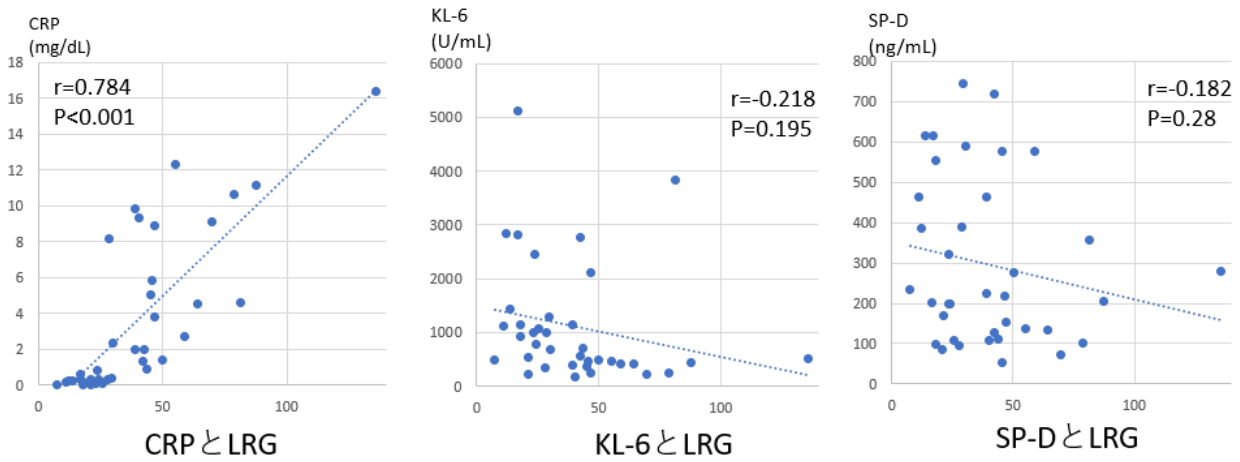


Figure 2

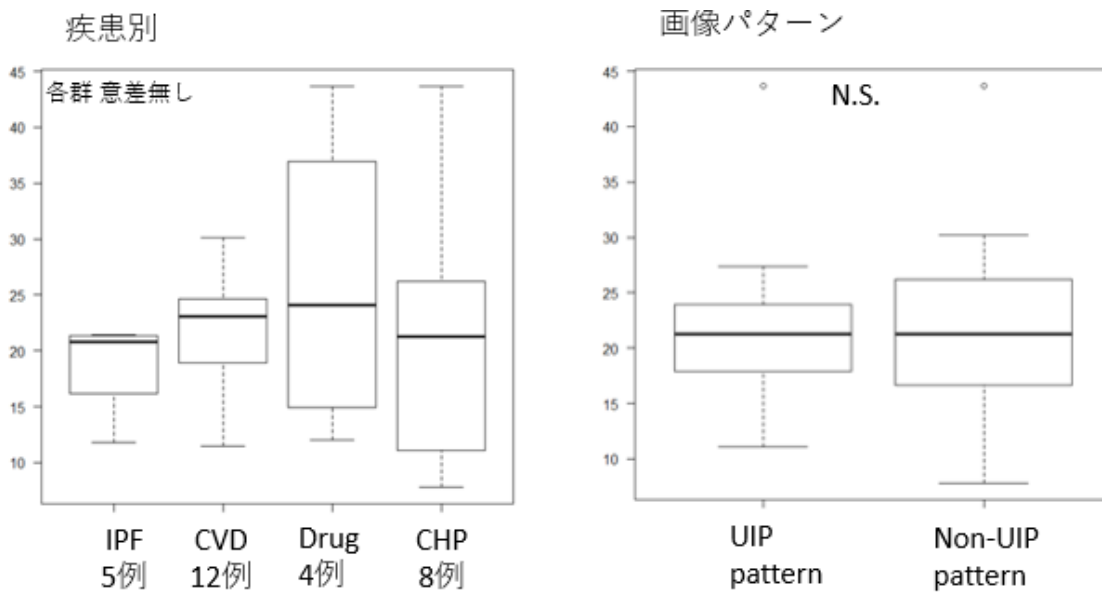
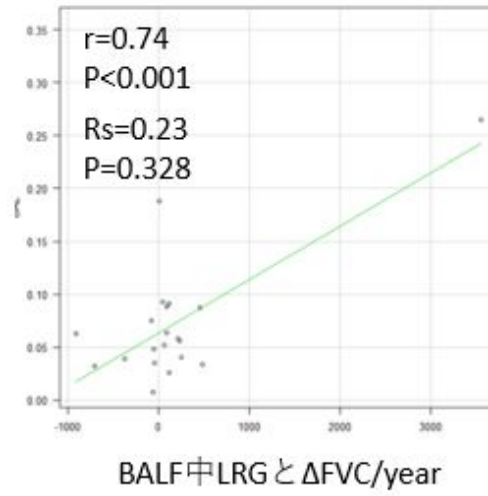
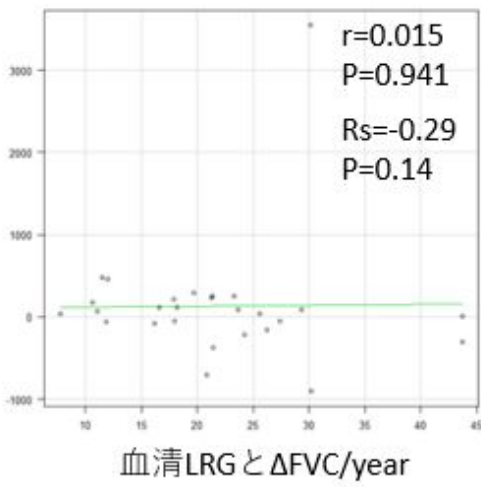


Figure 3



レオマイシン肺線維症マウスモデルにおける Lck 阻害の抗線維化効果の検討

佐藤正大（徳島大学講師）、香川耕造（徳島大学助教）、小山壱也（徳島大学医員）、高橋直希（徳島大学医員）、内藤伸仁（徳島大学助教）、河野弘（徳島大学特任准教授）、軒原浩（徳島大学准教授）、西岡安彦（徳島大学教授）

研究要旨

【背景と目的】特発性肺線維症の治療薬である nintedanib は Lymphocyte specific protein tyrosine kinase (Lck) に対して阻害効果を有する。しかし肺線維症における Lck 阻害の意義は解明されていない。【目的】肺線維症マウスモデルにおける Lck 阻害の効果を検討する。【方法】Lck 特異的阻害剤として A-770041 を用いた。マウスの脾臓から CD4⁺T リンパ球を単離し、リンパ球における Lck のリン酸化を、immunoblot 法を用いて検討した。ブレオマイシン (BLM) を気管内投与して作成した肺線維症マウスモデルに A-770041 を経口投与し、採取した気管支肺胞洗浄液 (BALF) の炎症細胞数の解析を行った。肺組織の線維化は Ashcroft スコアと hydroxyproline 量の測定で検討した。【結果】A-770041 はリンパ球の Lck リン酸化を濃度依存的に阻害した。マウスモデルにおいて、A-770041 の投与は BLM 投与 21 日目の肺線維化を有意に軽減した。A-770041 は BLM 投与後 14 日目の BALF 液中の細胞数や細胞分画に影響を与えなかった。【結論】Lck 阻害は線維化を誘発する肺炎症を抑制することで抗線維化作用を示すと考えられた。

A. 研究目的

特発性肺線維症 (Idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) は、生存期間中央値 3~5 年の進行性致死性肺疾患である¹⁾。その病態は、肺上皮の慢性的な傷害に引き続いて起こる、持続的な線維芽細胞巢の増生と進行性の線維化が基本であると考えられている²⁾。その一方で、肺の線維化にリンパ球の関与を指摘する報告がある³⁾。

Nintedanib は IPF 治療に承認された 2 つの抗線維化薬の 1 つであり、血管内皮細胞増殖因子受容体 (Vascular endothelial growth factor receptor: VEGFR)、線維芽細胞増殖因子受容体 (Fibroblast growth factor receptor: FGFR)、血小板由来成長因子受容体 (Platelet-derived growth factor receptor: PDGFR) といった 3 つ成長因子受容体を主な標的とする^{2,4)}。これら受容体の阻害は、主に線維芽細胞の活性化を抑制する事が知られている⁵⁾。しかし nintedanib はまた、リンパ球特異的タンパク質チロシンキナーゼ p56^{Lck} (Lymphocyte specific protein tyrosinase: Lck) を含む Src ファミリーのチロシンキナーゼも阻害することが判っており、nintedanib の Lck に対する IC50 は 22 nM と非常に低い⁴⁾。

T 細胞受容体 (T cell receptor: TCR) の活性化は、サイトカイン産生、細胞生存、増殖および分化を調節し、最終的に細胞の運命を決定する多くのシグナル伝達カスケードを促進するが、Lck はこのカスケードの上流において重要な役割を担っている。すなわち、nintedanib の抗線維化作用の一部は、Lck 阻害によるリンパ球の活性化の抑制による可能性があるが、その意義は未だ十分に検討されていない。

従って、本検討ではリンパ球の発現する Lck に着目し、ブレオマイシン肺線維症マウスモデルにおける Lck 特異的阻害剤 A-770041 の抗線維化効果を検討した。

B. 研究方法

CD4⁺T Cell Isolation Kit と Auto MACS (Miltenyi Biotec) を使用して、マウス脾臓から CD4⁺リンパ球を分離した。CD4⁺T 細胞は、CD3 および CD28 抗体によって刺激を受けた後、Lck のリン酸化に対する Lck 阻害剤 A-770041 の効果を、immunoblot 法を用いて比較検討した。

8 週齢雄の C57BL/6 マウスにブレオマイシン (Bleomycin: BLM) 3.0 mg/kg を day 0 に単回経気管支投与することでマウス肺に線維化を惹起した。5.0 mg/kg/day の A-770041 が連日経口投与された。A-770041 の抗線維化効果は、day 21 に摘出されたマウス肺組織を用いて、Ashcroft スコアと hydroxyproline 量計測によって評価された。

ブレオマイシン肺線維症マウスモデルに対して day 0 から 5.0 mg/kg/day の A-770041 が連日経口投与され、気管支肺胞洗浄 (Bronchoalveolar lavage: BAL) を day 14 に実施した。マウス気管に軟性カニューレを挿管し、1mL の生理食塩水で BAL fluid (BALF) を採取した。Vi-Cell™ cell viability analyzer を用いて BALF 中の生細胞のみの細胞数をカウントした後、含まれる細胞種を検討するためフローサイトメトリー法による検討を行った。

C. 結果

リンパ球の Lck リン酸化に対する A-770041 の阻害効果は 100 nM から認められた (Figure 1: データ未発表)。

A-770041 の連日経口投与により、病理組織像では肺の線維化所見が抑制されていることを確認した。(Figure 2A: データ未発表)。更に、Ashcroft スコアと hydroxyproline 量計測による線維化の定量を

行ったところ、A-770041 の投与によりいずれも改善傾向を示した(Figure 2B, 2C : データ未発表)。

A-770041 による治療は、day 14 における BALF 中の細胞数や細胞分画に影響を与えなかった (Figure 3 : データ未発表)。

D. 考察

本検討では A-770041 による Lck 阻害が、プレオマイシン誘発肺線維症を抑制することが示された。Lck は TCR シグナル伝達に参与する分子であるため、T リンパ球の抑制が肺線維症の改善に寄与できる可能性が示唆されたと同時に、nintedanib の抗線維化作用の一部が Lck 阻害によるものである可能性も示唆された。

組織の線維化における T リンパ球の役割は十分わかってはいないが、線維化と T 細胞の機能との関連性を示唆する既報告が幾つかある。しかしその役割はそのサイトカイン産生パターンによって様々で、例えば IL-12 を産生する Th1 リンパ球が抗線維化作用を示すとした報告がある一方⁶⁾、IL-4 及び IL-13 を産生する Th2 リンパ球線維芽細胞を活性化することが報告されている⁷⁾。また、Th17 リンパ球によって産生される IL-17 は、炎症を促進し、線維芽細胞を活性化させることが報告されている⁸⁾。

本検討において、A-770041 による Lck 阻害は肺線維症を軽減しえることが示されたものの、BALF 中のリンパ球数には影響を与えなかった。リンパ球のどのサブタイプが最も Lck 阻害の影響を受けるのかを検討するため、治療後の肺組織中の細胞分画とサイトカイン量に関する更なる検討が必要である。

E. 文献

1. Raghu G, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 198: e44-e68, 2018.
2. 佐藤正大, 西岡安彦. 間質性肺炎・過敏性肺炎. 免疫・炎症病態×治療 Update, 熊ノ郷淳 編集 pp77-87, 2019. 南山堂.
3. Desai O, et al. *Front Med (Lausanne)*. The Role of Immune and Inflammatory Cells in Idiopathic

Pulmonary Fibrosis. 20; 5:43, 2018.

4. Wollin L, et al. Antifibrotic and anti-inflammatory activity of the tyrosine kinase inhibitor nintedanib in experimental models of lung fibrosis. *J Pharmacol Exp Ther*. 349:209-20, 2014.
5. Sato S, et al. Anti-fibrotic efficacy of nintedanib in pulmonary fibrosis via the inhibition of fibrocyte activity. *Respir Res*. 18:172, 2017.
6. Keane MP, et al. IL-12 attenuates bleomycin-induced pulmonary fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 281: L92-7, 2001.
7. Saito A, et al. Potential action of IL-4 and IL-13 as fibrogenic factors on lung fibroblasts in vitro. *Int Arch Allergy Immunol*. 132:168-75, 2003.
8. Wilson MS, et al. J Bleomycin and IL-1beta-mediated pulmonary fibrosis is IL-17A dependent. *Exp Med*. 207: 535-52, 2010.

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) Kozo Kagawa, Kazuya Koyama, Seidai Sato, Naoki Takahashi, Haruka Nishimura, Nobuhito Naito, Hiroshi Kawano, Yuko Toyoda, Yasuhiko Nishioka. Antifibrotic effects of Lck inhibition on bleomycin-induced pulmonary fibrosis in mice. ERS International Congress 2019. Madrid, Spain. 2019.10.2
- 2) 香川耕造, 小山壺也, 佐藤正大, 高橋直希, 西村春佳, 内藤伸仁, 河野弘, 豊田優子, 西岡安彦. プレオマイシン肺線維症マウスモデルにおける Lck 阻害の抗線維化効果. 第 61 回日本呼吸器学会中国・四国地方会. 徳島. 2019 年 7 月 15 日.

H. 知的財産権の出願・登録状況 : なし

Figure 1

CD4⁺リンパ球における A-770041 の Lck のリン酸化阻害効果の検討
(Immunoblot 法)

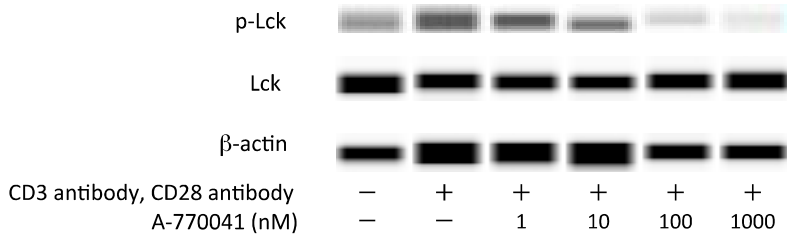
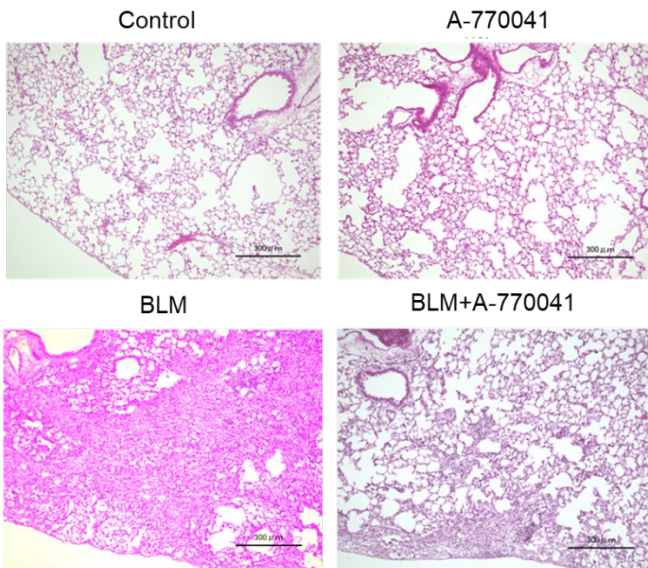


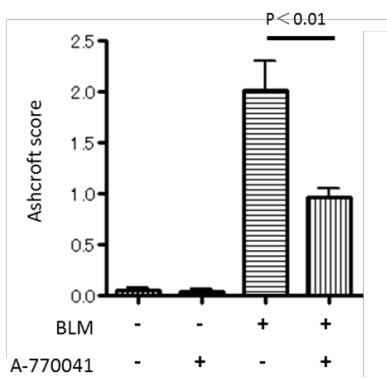
Figure 2

ブレオマイシン誘発肺線維症モデルマウスにおける A-770041 の抗線維化効果の検討
(Hematoxylin Eosin 染色、Ashcroft score、Hydroxyproline 量測定)

A) Hematoxylin Eosin 染色



B) Ashcroft score



C) Hydroxyproline

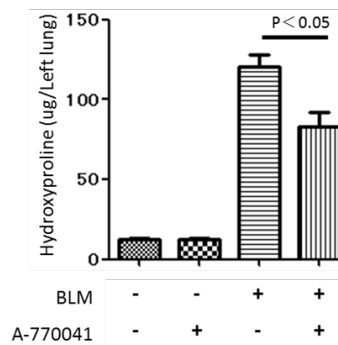
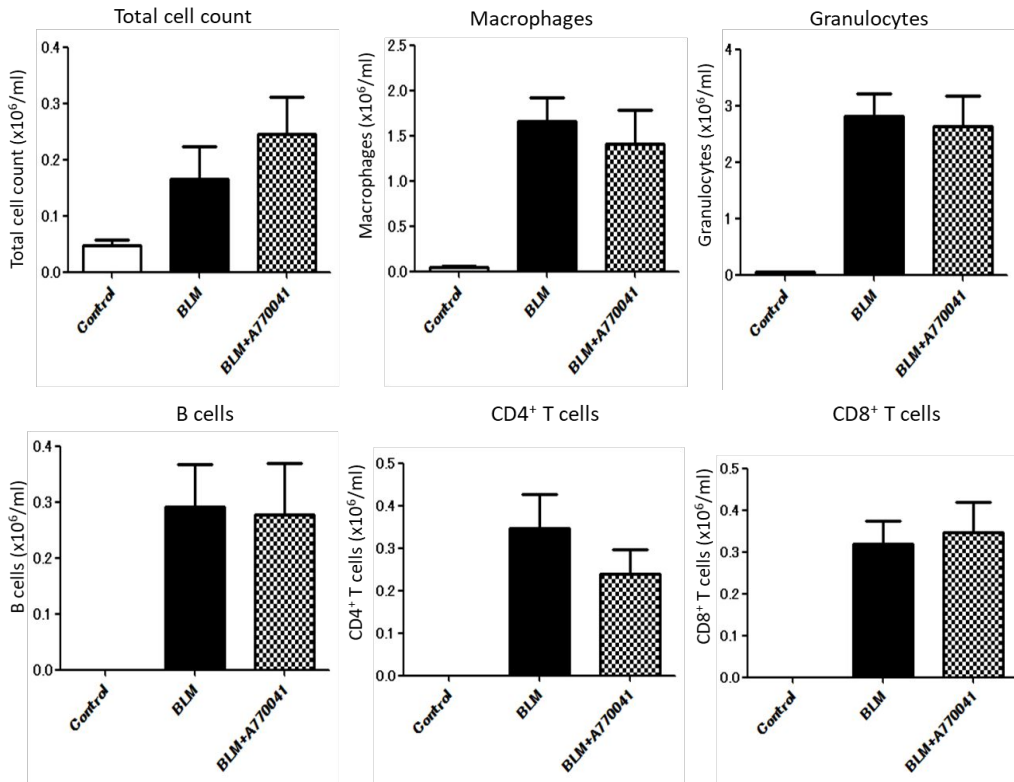


Figure 3

プレオマイシン肺線維症マウスモデルにおける BALF 中の細胞数と細胞分画に A-770041 が与える影響の検討 (フローサイトメトリー法)



令和元年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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 第1回班会議

日時：2019年6月15日（土）9:00-12:00

会場：東京医科歯科大学 3号館 2階

- 9:00 厚生労働省ご挨拶 厚生労働省健康局難病対策課
- 9:05 活動方針 研究代表者：東京医科歯科大学 稲瀬直彦
- 9:15 特発性間質性肺炎分科会（4分発表、4分討論）
IIPs 診断と治療の手引き・IPF 治療ガイドライン部会
会長：自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東政司
副会長：東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座 本間 栄
- IPF 合併肺癌ガイドライン部会
会長：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 伊達洋至
副会長：東邦大学医学部医学科内科学講座（大森） 岸 一馬
- ANCA 陽性間質性肺炎部会
会長：東京女子医科大学附属膠原病リウマチ痛風センター 針谷正祥
副会長：自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東政司
- 疫学調査・重症度分類部会
会長：札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 高橋弘毅
- レジストリ部会
会長：浜松医科大学内科学第二講座 須田隆文
- 画像・診断基準部会
会長：独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院放射線診断科 上甲 剛
- 病理部会
会長：地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院臨床病理科 蛇澤 晶
- クライオバイオプシー部会
会長：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志
- PPFE 部会
会長：浜松医科大学内科学第二講座 須田隆文
- バイオマーカー部会
会長：広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学 服部 登
- 急性増悪部会
会長：公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 近藤康博
- 多施設治療研究支援部会
会長：東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座 本間 栄
副会長：日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 吾妻安良太

疾病の普及・啓発・患者会支援部会

会長：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 井上義一
副会長：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志

11:00 難治性気道疾患分科会（10分発表、5分討論）

会長：名古屋大学大学院医学研究科呼吸器内科 長谷川好規
副会長：公益財団法人結核予防会結核研究所 慶長直人

11:15 稀少びまん性肺疾患分科会（4分発表、4分討論）

HPS・若年進行性肺線維症部会

会長：東北医科薬科大学医学部内科学第一・呼吸器内科 海老名雅仁

肺胞蛋白症部会

会長：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 井上義一

肺胞微石症・特発性肺骨化症部会

会長：徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器膠原病内科学分野 西岡安彦

11:40 サルコイドーシス分科会（4分発表、4分討論）

疫学調査・診療ガイド部会

会長：北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 今野 哲
副会長：医療法人財団つるかめ会新宿海上ビル診療所 山口哲生

心サルコイドーシス部会

会長：大阪医科大学医学教育センター 寺崎文生

11:56 閉会挨拶

研究代表者：東京医科歯科大学 稲瀬直彦

令和元年度厚生労働科学研究費補助金 難治性疾患等政策研究事業（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 第2回班会議

日時：2019年12月21日、9:15-14:00

会場：東京医科歯科大学 3号館 2階

進行：東京医科歯科大学統合呼吸器病学分野 宮崎泰成

- 9:15 厚生労働省ご挨拶 厚生労働省健康局難病対策課
- 9:20 研究総括 研究代表者：東京医科歯科大学 稲瀬直彦
- 9:30 特発性間質性肺炎分科会（5分発表、5分討論）
IIPs 診断と治療の手引き・IPF 治療ガイドライン部会
会長：自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東政司
副会長：東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座 本間 栄
- IPF 合併肺癌ガイドライン部会
会長：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 伊達洋至
副会長：東邦大学医学部医学科内科学講座（大森） 岸 一馬
- ANCA 陽性間質性肺炎部会
会長：東京女子医科大学膠原病リウマチ内科学講座 針谷正祥
副会長：自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 坂東政司
- 疫学調査・重症度分類部会
会長：札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 高橋弘毅
- レジストリ部会
会長：浜松医科大学内科学第二講座 須田隆文
- 画像・診断基準部会
副会長：独立行政法人労働者健康安全機構関西労災病院放射線診断科 上甲 剛
- 病理部会
会長：地方独立行政法人総合病院国保旭中央病院臨床病理科 蛇澤 晶
- クライオバイオプシー部会
会長：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志
- PPFE 部会
会長：浜松医科大学内科学第二講座 須田隆文
- バイオマーカー部会
会長：広島大学大学院医歯薬保健学研究科分子内科学 服部 登
- 急性増悪部会
会長：公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科 近藤康博
- 多施設治療研究支援部会
会長：東邦大学医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座 本間 栄
副会長：日本医科大学大学院医学研究科呼吸器内科学分野 吾妻安良太

疾病の普及・啓発・患者会支援部会部会

会長：国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター 井上義一
副会長：神奈川県立循環器呼吸器病センター 小倉高志

11:40 サルコイドーシス分科会（5分発表、5分討論）

疫学調査・診療ガイド部会

会長：北海道大学大学院医学研究科呼吸器内科学教室 今野 哲
副会長：新宿つるかめクリニック 山口哲生

心サルコイドーシス部会

会長：大阪医科大学医学教育センター 寺崎文生

（昼食）

13:05 難治性気道疾患分科会（10分発表、5分討論）

会長：国立病院機構名古屋医療センター 長谷川好規
副会長：公益財団法人結核予防会結核研究所 慶長直人

13:20 稀少びまん性肺疾患分科会（5分発表、5分討論）

HPS・若年進行性肺線維症部会

会長：東北医科薬科大学医学部内科学第一・呼吸器内科 海老名雅仁

肺胞蛋白症部会

会長：国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床研究センター 井上義一

肺胞微石症・特発性肺骨化症部会

会長：徳島大学大学院医歯薬学研究部呼吸器膠原病内科学分野 西岡安彦

13:50 アドバイザーコメント

13:55 閉会挨拶

研究代表者：東京医科歯科大学 稲瀬直彦

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人東京医科歯科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 吉澤 靖



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯学総合研究科・特命教授
(氏名・フリガナ) 稲瀬 直彦 (イナセ ナオヒコ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 札幌医科大学

所属研究機関長 職名 理事長

氏名 塚本 泰司



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部呼吸器・アレルギー内科学講座 教授
(氏名・フリガナ) 高橋 弘毅 (タカハシ ヒロキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

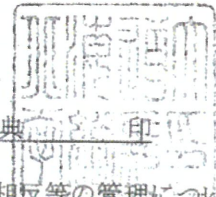
6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

国立保健医療科学院長 殿

機関名 北海道大学
 所属研究機関長 職名 総長職務代理
 氏名 笠原正典



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究院・教授
 (氏名・フリガナ) 今野 哲 (コンノ サトシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	北海道大学病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年3月12日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東北医科薬科
所属研究機関長 職名 学長
氏名 高柳 元明



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 海老名 雅仁 (エビナ マサヒト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

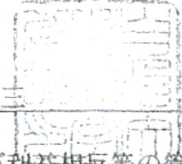
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 自治医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 永井 良三 印



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 自治医科大学内科学講座呼吸器内科学部門 教授
(氏名・フリガナ) 坂東 政司 (バンドウ マサシ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

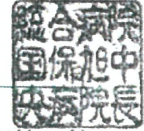
(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 地方独立行政法人
総合病院国保旭中央病院

所属研究機関長 職名 病院長
氏名 野村 幸博



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床病理科 部長
(氏名・フリガナ) 蛇澤 晶 (ヘビサワ アキラ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	総合病院国保旭中央病院	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公益財団法人結核予防会結核研究所

所属研究機関長 職名 所長

氏名 加藤 誠也



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 副所長

(氏名・フリガナ) 慶長 直人 (ケイチョウ ナオト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	結核予防会結核研究所 複十字病院	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

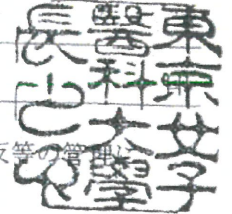
令和2年3月18日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東京女子医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 丸 義朗



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業

2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究

3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授

(氏名・フリガナ) 針谷 正祥・ハリガイ マサヨシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査(※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する口にチェックを入れること。

・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

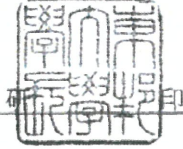
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部びまん性肺疾患研究先端統合講座・教授
(氏名・フリガナ) 本間 栄 ・ ホンマ サカエ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

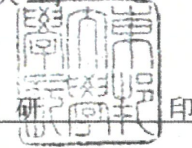
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 東 邦 大 学

所属研究機関長 職 名 学 長

氏 名 高 松



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野 ・ 教授
(氏名・フリガナ) 岸 一馬 ・ キシ カズマ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	東邦大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成するこ

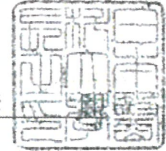
令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 日本医科大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 弦間 昭彦



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 吾妻 安良太 (アヅマ アラタ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

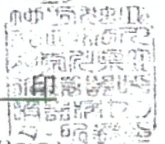
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 神奈川県立循環器呼吸器病センター
 所属研究機関長 職名 所長 中沢明紀
 氏名



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 副院長兼呼吸器内科部長
 (氏名・フリガナ) 小倉高志・オクラタシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	神奈川県立循環器呼吸器病センター 研究倫理審査委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
 ・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和 2年 2月 3日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人 国立松山大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 今野 弘之



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 医学部・教授
(氏名・フリガナ) 須田 隆文・スタ タカフミ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	浜松医科大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

平成 31年 4月 26日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 **名古屋大学**
 所属研究機関長 職名 **大学院医学系研究科長**
 氏名 **門松 健治**



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 研究者名 (所属部局・職名) 名古屋大学大学院医学系研究科・教授
 (氏名・フリガナ) 長谷川 好規・ハセガワヨシノリ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	名古屋大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 公立陶生病院
所属研究機関長 職名 院長
氏名 味岡 正純 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 副院長
(氏名・フリガナ) 近藤 康博 (コンドウ ヤスヒロ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立陶生病院医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	公立陶生病院医の倫理委員会	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

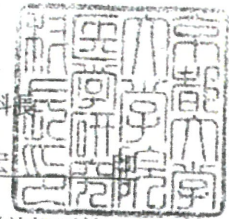
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (無の場合はその理由: 管理すべき報酬等が無いため)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

2020年3月16日

国立保健医療科学院長 殿

所属研究機関長 機関名 京都大学
職名 医学研究科
氏名 岩井 一宏



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 伊達洋至・ダテヒロシ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成するこ

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立病院機構
近畿中央呼吸器センター
所属研究機関長 職名 院長
氏名 林 清二 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 臨床研究センター・センター長
(氏名・フリガナ) 井上 義一・イノウエ ヨシカズ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	近畿中央呼吸器センター	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長・殿

機関名 独立行政法人労働者健康安全機構

関西労災病院

所属研究機関長 職名 院長

氏名 林 紀夫 印

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 放射線科・部長
(氏名・フリガナ) 上甲 剛・ジョウコウ タケン

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

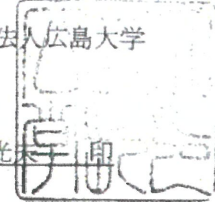
当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月 31日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 国立大学法人広島大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 越智 光



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医系科学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 服部 登・ハットリ ノボル

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	広島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年 3月13日

国立保健医療科学院長 殿

機関名 徳島大学

所属研究機関長 職名 学長

氏名 野地 澄晴



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

- 1. 研究事業名 難治性疾患政策研究事業
- 2. 研究課題名 びまん性肺疾患に関する調査研究
- 3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医歯薬学研究部・教授
(氏名・フリガナ) 西岡 安彦・ニシオカ ヤスヒコ

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	徳島大学	<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。