

びまん性肺疾患に関する調査研究班 疫学調査・重症度分類部会報告

研究分担者 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・武井玲生仁（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）  
須田隆文（浜松医科大学 第二内科）

研究要旨

【背景と目的】現在、特発性間質性肺炎(IIPs)の重症度分類には安静時の PaO<sub>2</sub> と 6 分間歩行試験(6MWT)時の低酸素血症が用いられている。PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 以上の患者は 6MWT 時の低酸素血症を認めても重症度は I 度であるが、近年の報告の中で重症度が I 度であっても、6MWT 時の低酸素血症を認める患者は予後が悪いことが示唆されていた。今回われわれは IIPs の代表的疾患である特発性肺線維症(IPF)において、重症度 I 度の患者の予後および健康関連 QOL(HRQoL)が、6MWT 時の低酸素血症の有無によって異なるかを調べた。【方法】4つの IPF 患者のコホートをを用い、重症度 I 度の患者における 6MWT 時の低酸素血症の有無と予後の関連について調べた。また他の重症度の患者の予後と比較した。また重症度と HRQoL の関係、6MWT 時の低酸素血症、在宅酸素療法の有無と ADL の関係を調べた。【結果】重症度 I 度の患者において 6MWT 時の低酸素血症を認める患者は認めない患者と比較して有意に予後が悪かった。その予後は重症度 III 度の患者と同等であった。またその HRQoL も重症度 III 度の患者と有意差がなかった。6MWT 時の低酸素血症と在宅酸素療法の使用の有無は ADL と関連していることが示唆された。【結論】重症度 I 度の IPF 患者において、6MWT 時の低酸素血症の有無は予後に関連していた。また重症度 I 度で 6MWT 時に低酸素血症を認める患者の予後、HRQoL は重症度 III 度の患者のそれに匹敵していた。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎(IIPs)の重症度分類には安静時の PaO<sub>2</sub> と 6 分間歩行試験(6MWT)時の低酸素血症が用いられており、PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 未満の場合、6MWT 時の低酸素血症があれば PaO<sub>2</sub> が該当する重症度から I 度あげる仕組みになっている。しかし、PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 以上であっても、6MWT 時の低酸素血症がある場合、予後が悪いことが示唆されていた<sup>1)</sup>。また 6MWT 時の低酸素血症は息切れを引き起こし、患者の ADL や QOL を損なうことも予想された。今回われわれは、IIPs のうち代表的な疾患である特発性肺線維症(IPF)のコホートをを用いて、各重症度および重症度 I 度のうち 6MWT 時の低酸素血症を認める患者と認めない患者の予後を比較した。また重症度と健康関連 QOL(HRQoL)の関係や 6MWT 時の低酸素血症、在宅酸素療法の有無と ADL の関係を調べた。

B. 研究方法

2011 年 1 月 1 日から 2017 年 12 月 31 日の間に札幌医科大学附属病院で IPF と診断された 107 人のコホート（コホート A）を用いて、各重症度の生存を Kaplan-Meier 法を用いて算出し、log-rank 検定を用いて比較した。また重症度 I 度のうち 6MWT 時の低酸素血症(SpO<sub>2</sub> <90%)を認める患者と認めない患者の生存を同様に比較した。次に 2005 年 1 月から 2007 年 12 月の間に全国 9 施設で診断された IPF 患者 215 人のコホート（コホート B）<sup>2)</sup>を用いて、同様の検討を行った。また 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 IPF 患者（コホー

ト C）<sup>3)</sup>について、6MWT 時の低酸素血症(SpO<sub>2</sub> <90%)の有無と在宅酸素療法の導入の有無で ADL [modified Rankin Scale(MRS; 0-5 の 6 段階評価で 0 がもっとも良い)<sup>3)</sup>評価]に差があるかを Pearson のカイ 2 乗検定を用いて調べた。最後に公立陶生病院で 2008 年 7 月から 2015 年 7 月に診断された 219 人の IPF のコホート（コホート D）<sup>4)</sup>を用いて、重症度による生存を Kaplan-Meier 法を用いて算出、log-rank 検定を用いて比較し、さらに各重症度における HRQoL [St. George Respiratory Questionnaire (SGRQ)と COPD Assessment Test (CAT)スコアで評価]を Mann-Whitney U 検定を用いて比較した。

C. 結果

コホート A について、重症度 I 度のうち 6MWT 時の低酸素血症を認める患者(n = 19)は認めない患者(n = 53)と比較して有意に生存率が悪かった(p = 0.028; Figure 1)。また他の重症度の患者の生存と比較したとき 6MWT 時の低酸素血症を認める重症度 I の患者の生存は重症度 III の患者(n = 18)の生存と有意差がなかった(p = 0.596; Figure 1)。一方、6MWT 時の低酸素血症を認めない重症度 I の患者の生存は重症度 II 度(n = 11)の生存と同等であった(p = 0.683)。コホート B においても同様に、重症度 I のうち 6MWT 時の低酸素血症を認める患者(n = 53)の生存は重症度 III の患者(n = 50)と有意差がなかった(p = 0.31; Figure 2)。コホート C を用いた ADL の評価では、このコホートにおいて重度の ADL 障害である MRS4-5 に該当する患者はいなく、0-3 に分

布していた。6MWT 中の低酸素血症の有無と MRS の関連を Table 1A に示す。低酸素血症のある患者では有意に ADL が悪化する傾向にあった( $p = 0.008$ )。同様に在宅酸素療法の導入の有無と MRS についても同様の傾向が認められた( $p < 0.001$ ; Table 1B)。コホート D における検討では、6MWT 時の低酸素血症を認める重症度 I の患者( $n = 84$ )と重症度 III の患者( $n = 38$ )ではその生存に有意差がないことが再現された( $p = 0.46$ ; Figure 3)。またこれらの患者間において HRQoL を評価した結果、SGRQ と CAT スコアのどちらの評価法を用いても 6MWT 時の低酸素血症を認める重症度 I の患者と重症度 III の患者間で HRQoL に差がないことがわかった( $p = 0.46$  および  $p = 0.31$ ; Figure 4)。

#### D. 考察

指定難病の重症度分類において、医療費助成のレベルをどこに置くかは可能な限り平等性を意識して決定する必要がある。近藤らはわが国の IPF コホートをを用いた研究で、現行の重症度分類別の予後を調査したところ、重症度 I と重症度 II の生存が逆転することを報告しており<sup>1)</sup>、重症度 I の中で 6MWT 中の低酸素血症を認める患者の生存が悪いことが示唆されていた。また、安静時の PaO<sub>2</sub> が 70Torr 以上 80Torr 未満の患者のうち 6MWT 中の低酸素血症を認める患者は重症度 III 度に分類されるため、重症度 II 度には 6MWT 中の低酸素血症を認める患者は含まれていないことも原因と考えられた。今回のコホート A を用いた検討では、重症度 I 度のうち 6MWT 中の低酸素血症を認める患者は認めない患者より有意に生存が悪く、他の重症度の患者と比較すると重症度 III 度の生存と同等であった。一方、重症度 I 度のうち 6MWT 中の低酸素血症を認めない患者は重症度 II 度の患者と生存が同等であった。この結果はコホート B, D でも同様であり、安静時の PaO<sub>2</sub> よりむしろ 6MWT 中の低酸素血症のほうが予後に強く影響している可能性が示唆された。ただし、6MWT は歩行試験という観点から、歩行困難な患者には施行できず、また当該疾患以外の身体的な理由により歩行が緩慢であったりすると、むしろ低酸素を示しにくい可能性があることに留意する必要がある。また指定難病の医療費助成は患者の予後のみならず、現時点での当該疾患による burden を評価することも重要である。今回コホート C での検討で、6MWT 中に低酸素血症がある患者は、実際に MRS で評価した ADL が低下する傾向にあった。ただし、昨年報告したとおり<sup>2)</sup>、呼吸器疾患では呼吸困難のため日常生活が制限されうるが、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いと考えられ、MRS を含めた一般的に用いられている ADL 評価では概して良好と判断されることが多いと考えられる。コホート C でも約半数が 6MWT 中に低酸素血症を呈していたにも関わ

らず、重度の ADL 障害と判断される MRS 4-5 に該当する患者がいなかった。また低酸素血症と関連して在宅酸素の使用についても ADL の低下と関連していることが示唆された。さらにコホート D による検討では重症度 I 度のうち 6MWT 中に低酸素血症を認める患者の HRQoL も重症度 III 度の患者のそれと同等であることが示された。

仮に安静時の PaO<sub>2</sub> が 80 Torr 以上であっても 6MWT 中に低酸素血症を認める患者を重症度 III 度 (重症) とした修正重症度と現行の重症度の対比を、コホート A とコホート B について Table 2A, B に示す。重症度 II 度は安静時の PaO<sub>2</sub> が 80Torr 未満ながら 6MWT 中に低酸素血症を認める患者が含まれていないため、概して少ない傾向にある。コホート A では現行で重症度 I 度の患者の約 1/4 が重症度 III に移行し、全体の 1/5 弱が新たに重症と区分された。またコホート B では現行の重症度 I 度のうち約半数が重症度 III に移行し、全体の 1/4 弱が新たに重症となった。

今回の検討によって、現行の重症度分類において軽症 I 度と判定され、受給対象から外れる患者の中に、受給対象者 (重症者) と同等の ADL および予後となる一群が含まれることが示された。今後、これらの患者に対する不平等を是正すべく、重症度分類を適切に改定し、公平性を担保する必要がある。

#### E. 結論

現行の重症度分類で重症度 I 度に含まれる、安静時 PaO<sub>2</sub> が 80Torr 以上で 6MWT 中に低酸素血症を認める患者の予後や HRQoL は重症度 III 度の患者のそれに匹敵する。

#### F. 文献

1. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, et al. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology*. 2017 Nov;22(8):1609-1614.
2. 高橋 弘毅, 千葉 弘文, 錦織 博貴, 近藤 康博, 中村 幸志, 稲瀬 直彦. 厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班、疫学調査・重症度分類部会、令和元年度報告書.
3. van Swieten JC, Koudstaal PJ, Visser MC, et al. Interobserver agreement for the assessment of handicap in stroke patients. *Stroke* 1988; 19: 604-7.
4. Takei R, Chiba H, Kondoh Y, et al. Pulse oximetry saturation can predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020; 58: 190-195.

#### G. 研究発表

1. 論文発表  
1) Mori Y, Nishikiori H, Chiba H, et al. Respiratory reactance in forced oscillation technique reflects

disease stage and predicts lung physiology deterioration in idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Physiol Neurobiol.* 2020; 275 :103386.

2) Yoshikawa T, Chiba H, Nishikiori H, et al. Surfactant protein A as a biomarker of outcomes of anti-fibrotic drug therapy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *BMC Pulm Med.* 2020; 20(1): 27.

3) Nishikiori H, Chiba H, Kondoh Y, et al. A modified GAP model for East-Asian populations with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2020; 58(5): 395-402.

4) Ikeda K, Chiba H, Nishikiori H, et al. Pirfenidone Clinical Study Group in Japan. Serum surfactant protein D as a predictive biomarker for the efficacy of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis: a post-hoc analysis of the phase 3 trial in Japan. *Respir Res.* 2020; 21(1): 316.

5) Takei R, Chiba H, Kondoh Y, et al. Pulse oximetry saturation can predict prognosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig.* 2020; 58: 190-195.

6) Kameda M, Chiba H, Takahashi H, et al. CXCL9, CXCL10, and CXCL11; biomarkers of pulmonary inflammation associated with autoimmunity in patients with collagen vascular diseases-associated interstitial lung disease and interstitial pneumonia with autoimmune features. *PLoS One.* 2020; 15(11): e0241719.

## 2. 学会発表

1) Nishikiori H, Chiba H, Takahashi H, et al. Development of an artificial intelligence software to detect interstitial pneumonias Idiopathic pulmonary fibrosis. ERS International Congress 2020, Sep. 2020, web.

2) Kuronuma K, Chiba H, Takahashi H, et al. Effects of a TRPV4 antagonist and pirfenidone on idiopathic pulmonary fibrosis. ERS International Congress 2020, Sep. 2020, web.

3) 錦織 博貴, 千葉 弘文, 中村 幸志, 稲瀬 直彦, 高橋 弘毅, 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. 特発性間質性肺炎の重症度分類と ADL 評価指標の関連性. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会, 2020.9. web.

4) 齋藤充史, 高宮里奈, 有木茂, 黒沼幸治, 千葉弘文, 高橋素子, 高橋弘毅. 本邦における肺胞微石症の一症例とモデルマウスを用いた病態解析. 第 60 回日本呼吸器学会学術講演会, 2020.9. web.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

在宅酸素療法導入 (B) の有無とADL (Modified Rankin Scale)

A)

		Modified Rankin Scale				合計
		0	1	2	3	
6分間歩 行試験 時低酸 素血症	なし	8	3	5	0	16
	あり	0	3	6	4	13
合計		8	6	11	4	29

B)

		Modified Rankin Scale				合計
		0	1	2	3	
在宅酸 素療法	なし	15	10	16	2	43
	あり	0	1	3	5	9
合計		15	11	19	7	52

Table 1. 6分間歩行試験中の低酸素血症 (A) および

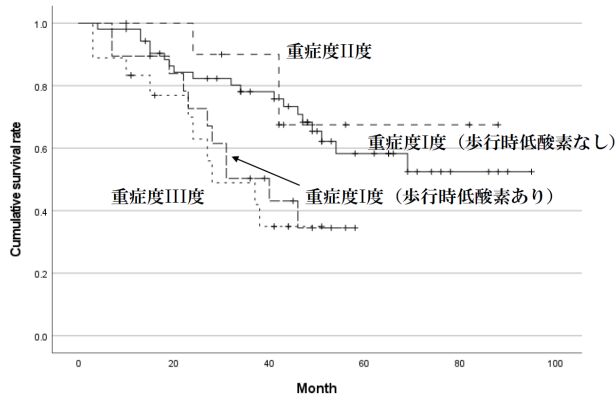


Figure 1. コホートAにおける重症度別の生存曲線

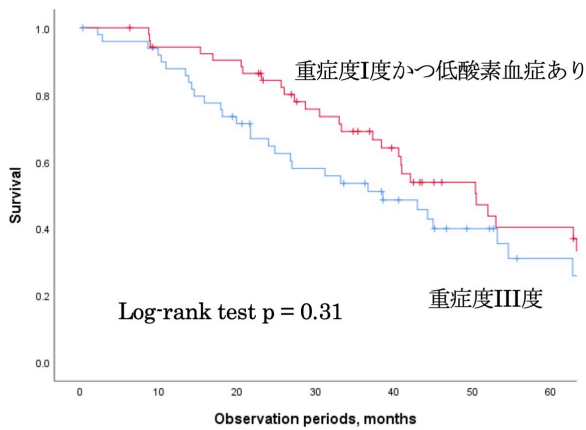


Figure 2. コホートBにおける重症度I度のうち6分間歩行試験中に低酸素血症を認める患者と重症度III度の患者の生存曲線

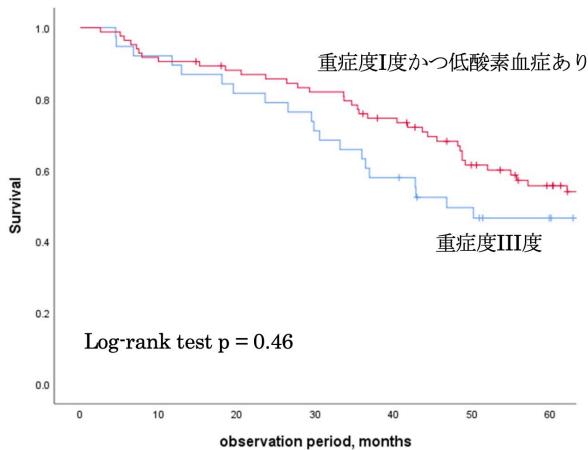


Figure 3. コホートDにおける重症度I度のうち6分間歩行試験中に低酸素血症を認める患者と重症度III度の患者の生存曲線

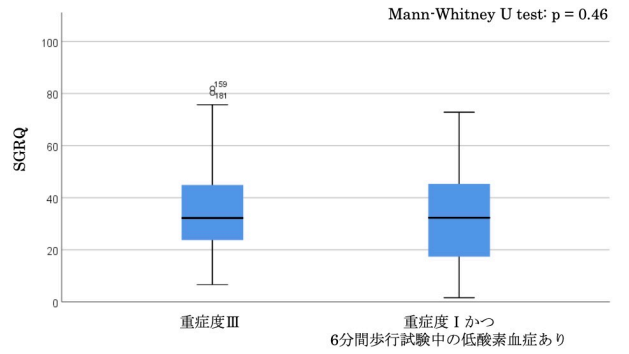
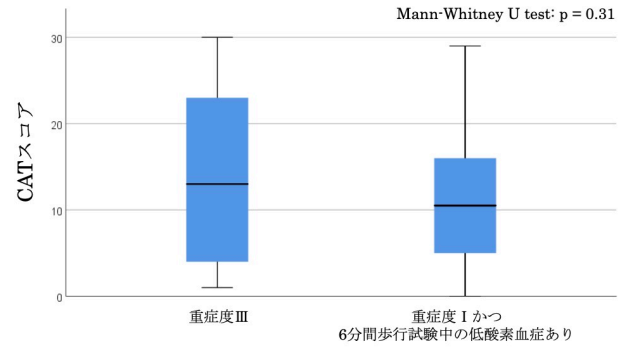


Figure 4. コホートDにおける重症度I度のうち6分間歩行試験中に低酸素血症を認める患者と重症度III度の患者のSGRQおよびCATスコア

Table 2. コホートA(A)およびB(B)における現行重症度分布および重症度I度のうち6分間歩行試験時の低酸素血症を認める患者を重症度III度としたときの人数分布

A)

	重症度I (低酸素 なし)	重症度I (低酸素 あり)	重症 度II	重症度 III	重症 度IV	計
N	53	19	11	18	6	107
	72					
新重症 度 (案)	重症度I	重症度II	重症度III	重症 度IV	計	
	53	11	37	6	107	

B)

	重症度I (低酸素 なし)	重症度I (低酸素あ り)	重症 度II	重症度 III	重症度 IV	計
N	50	53	18	50	44	215
	103					
新重症 度 (案)	重症度I	重症度II	重症度III	重症度 IV	計	
	50	18	103	44	215	