

厚生科学研究費補助金（特定疾患対策研究事業）

分担研究報告書

レジストリ・AI 部会 部門報告

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

橋本 直純 名古屋大学 大学院医学研究科 呼吸器内科学准教授

研究要旨：びまん性肺疾患は、慢性進行性で予後不良である特発性肺線維症(IPF)を含む特発性間質性肺炎（以下、IIPs）など様々な肺疾患を含む。正確な診断が難しく各疾患を含むびまん性肺疾患の相対的罹患率とその予後は明らかではない。また、びまん性肺疾患の診断には間質性肺炎を専門とする呼吸器科医・放射線科医・病理医の三者が話し合っ て診断する事（MDD 診断）が推奨されているが、三者が同じ病院に勤務している事は稀であり MDD 診断を円滑に行う方法が模索されている。会長が推進する特発性間質性肺炎に対する多施設共同前向き観察研究（JIPS Registry）と副部会長が推進するびまん性肺疾患に対する多施設共同前向き観察研究（PROMISE 試験）から本邦における疾患予後と罹患率を明らかにする取り組みを行っている。本年度は JIPS Registry の臨床アウトカム評価を実施して、PROMISE 試験の開始に至った。

て挙げた。

## A. 研究目的

特発性間質性肺炎（以下、IIPs）の中でも、予後不良であり最も重要でかつ頻度の高い疾患である特発性肺線維症（以下、IPF）を診断することは非常に重要である。さらに2つの抗線維化薬（ピルフェニドンとニンテダニブ）の投与が、ガイドラインにおいて推奨されており、IIPs の中から IPF を鑑別することは、以前よりも必要性が高くなっている。また、2018 年に ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF 診断ガイドラインが改定され、実臨床下での新ガイドラインの検証も必要である。そして、進行性線維化を伴う間質性肺疾患という新しい疾患の枠組みも出現し、IPF だけでなく、慢性進行性の間質性肺炎の実態を把握する事が重要になってきている。会長の小倉らは、IIPs 分類別の疾患頻度、背景、IIPs 分類別の予後、呼吸機能の経時的変化、イベント（予定外入院、急性増悪、肺癌、肺移植）を調査することを研究課題とした。

一方、びまん性肺疾患は、慢性進行性で予後不良である IPF を含む IIPs を代表として様々なびまん性疾患を含む。正確な診断が難しく各疾患を含むびまん性肺疾患の相対的罹患率は明らかではない。また、びまん性肺疾患の診断には間質性肺炎を専門とする呼吸器科医・放射線科医・病理医の三者が話し合っ て診断する事（MDD 診断）が推奨されているが、三者が同じ病院に勤務している事は稀であり MDD 診断を円滑に行う方法が模索されている。

副部会長の橋本らは、1)びまん性肺疾患の相対罹患率を明らかにすること、2)円滑な MDD 診断を構築することを、研究課題とし

## B. 研究方法

小倉らは、IIPs を対象とし 2016 年から特発性間質性肺炎に対する多施設共同前向き観察研究（JIPS Registry）を開始した。全国の間質性肺炎を積極的に診察している約 80 の施設において、約 800 例の新規の IIPs を集積し、3 年間観察することとした。よりガイドラインに準拠した診断をするために、間質性肺炎専門医による MDD による中央判定診断を行った。

橋本らは、1)と 2)を研究目的とする医師提案型研究として、PROMISE 試験（対象症例：IIPs を含む全 ILD、研究代表者：名古屋大学 橋本 直純）と AMED 難治性疾患実用化研究事業『特発性間質性肺炎の前向きレジストリの構築とインタラクティブ MDD 診断システムを用いた診断標準化に基づく疫学データの創出 —人工知能（AI）診断システムと新規バイオマーカーの開発—』（iBIS 試験）（対象症例：IIPs、研究代表者：浜松医科大学 須田 隆文）を共同で実施する。

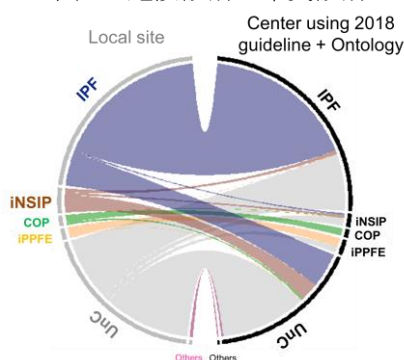
## C. 結果

### ・ JIPS Registry

2016 年 12 月から 2018 年 2 月までに 867 例の症例が登録された。平均年齢は 69.6 歳、%FVC が 80.6%、PaO<sub>2</sub> が 81.8 Torr と比較的軽症例が多く参加した。登録時の HRCT 施行率は 100%、FVC は 98%、KL-6 は 99% と高い検査実施率となった。IPF の割合は、施設診断では 867 例中 414 例（48%）、2018 年 IPF ガイドラインと Ontology を組み合わせた基準を使用した中央判定においては 866 例中 469 例（61%）であった（図 1）。一方で分類不能型特発性間質性肺炎は施設診断で 40%、中央

判定で36%であった。

図1 施設診断と中央診断



・ PROMISE 試験

1) 参加希望アンケート

2020年5月に日本呼吸器学会認定施設 904施設に参加希望アンケート調査を実施。結果として313施設が参加希望あり。その後42施設が辞退であった。

2) 説明会

・キックオフ会議 (2020/06/20) : PROMISE試験とiBIS試験合同開催

・MDD診断チーム研究説明会 (2回実施)

・参加施設研究説明会 (4回実施)

・第一回MDD診断目合わせ会 (2回実施)

・第二回MDD診断目合わせ会 (1回実施)

・研究進捗報告会 (2020/12/12) : PROMISE試験とiBIS試験合同開催

・第1回ブーストアップ会議 (2回実施)

以上を行った。

3) 報告書提出時点での進捗結果

2021年3月時点で、症例登録数230例、症例登録準備完了施設136例となった(図2)。

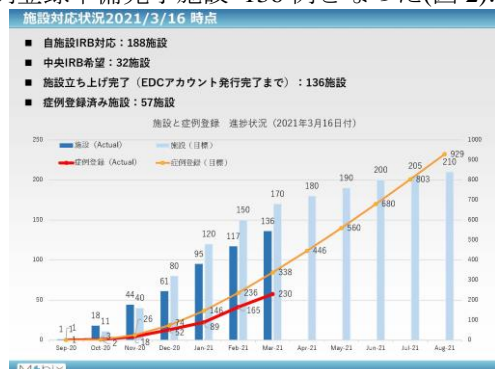


図2

D. 考察と結論

JIPS Registryは登録開始から3年が経過している。6ヶ月以内に診断されたIIPsの症例が

参加条件であるため、登録時の患者背景は国際第Ⅲ相試験よりも軽症であった。また、海外の観察研究と異なり分類不能型特発性間質性肺炎の割合が多くみられた。海外と比較して、より正確にガイドライン診断を運用し、診断したことが一因と考えられた。当初3年の観察で終了予定であったが、脱落率が少ないことから観察期間を延長することで、さらなる多くの知見が得られると総合的に判断し、本試験をさらに2年間延長する方針とした。引き続き本研究を進めていく予定である。

本年度、橋本らは研究を開始することに至り、順調に症例登録を進めている。さらなる円滑な症例登録ができるように調整を図る。

1)びまん性肺疾患の相対罹患率を明らかにすること、2)円滑なMDD診断を構築することを実現して、そのdataを元に、人工知能(AI)を用いてびまん性肺疾患の診断補助の実効性を検証すること計画している。

E. 研究発表

JIPS Registryについて登録時の患者背景ならびに施設診断と中央診断の比較の発 ERS international congress 2020 において行った。

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし