

研究代表者 須田隆文（浜松医科大学・教授）

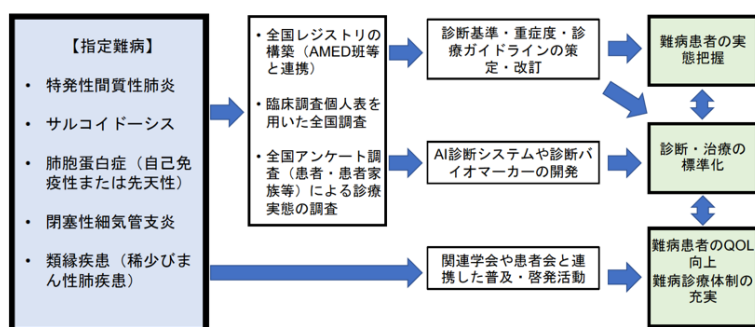
研究要旨

【背景と目的】指定難病である特発性間質性肺炎（IIP）、サルコイドーシス、肺胞蛋白症（PAP）、閉塞性細気管支炎（BO）および類縁希少疾患（若年性・遺伝性間質性肺炎、肺胞微石症、肺骨化症など）を含むびまん性肺疾患（ILD）を対象に、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂、全国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・啓発活動の推進などを目的として調査研究を実施する。【結果】今年度は、①IIP 分科会、②サルコイドーシス分科会、③BO 分科会、④希少びまん性肺疾患分科会の4つの分科会に分けて、それぞれの分野において、ガイドライン・診療手引きの改訂作業、全国疫学調査、全国レジストリ構築、指定難病の診断基準・重症度分類の改訂の申請などを行った。【結論】今後、本研究で得られた成果を、難病患者の実態把握、診断・治療の標準化、難病患者のQOL向上につなげ、我が国における難病医療の発展に寄与する実効性のある施策に反映させることが重要と考えられた。

A. 研究目的

指定難病である特発性間質性肺炎（IIP）、サルコイドーシス、肺胞蛋白症（PAP）、閉塞性細気管支炎（BO）および類縁希少疾患（若年性・遺伝性間質性肺炎、肺胞微石症、肺骨化症など）を含むびまん性肺疾患（ILD）を対象に、診断基準、重症度分類、診療ガイドラインの策定・改訂、全国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・啓発活動の推進などを目的として調査研究を実施する（図1）。そしてその結果を、難病患者の実態把握、診断・治療の標準化、難病患者のQOL向上につなげることを目的とする。

図1. 研究全体の体制



B. 研究方法

本研究では、特発性間質性肺炎（IIP）、閉塞性細気管支炎（BO）、肺胞蛋白症（PAP）、サルコイドーシス、その他の類縁疾患を対象として、①IIP 分科会、②サルコイドーシス分科会、③難治性気道疾患分科会、④希少びまん性肺疾患分科会の4つの分科会に分けて研究を行った。また、

各分科会は、表1に示す部会から組織された。さらに、レジストリ研究については、AMED 研究（課題名：インタラクティブ MDD 診断システムを用いた前向きレジストリの構築、研究代表者：須田隆文）、医師主導研究である PROMISE 研究（研究代表者：橋本直純）と連携して実施した。

表1. 分科会と部会の構成

分科会	部会
特発性間質性肺炎（IIP）分科会	ガイドライン・診断と治療の手引き部会
	疫学調査・重症度分類部会
	画像部会
	病理・クライオバイオプシー部会
	IPF 合併肺癌ガイドライン部会
	急性増悪部会
	レジストリ・AI 診断部会
	バイオマーカー部会
	PPFE 部会
	ANCA 陽性間質性肺炎部会
	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	
緩和治療部会	
サルコイドーシス分科会	疫学調査・ガイドライン部会 心臓サルコイドーシス部会
難治性気道疾患分科会	閉塞性細気管支炎部会 原発性線毛機能不全症（PCD）部会
希少びまん性肺疾患分科会	肺胞蛋白症部会 若年性間質性肺炎・遺伝性間質性肺炎部会 肺胞微石症・特発性肺骨化症部会

C. 結果

各分科会別に結果を以下に示す。

① IIP 分科会：

ガイドライン・診断の手引き部会を中心に、「特発性間質性肺炎—診療と治療の手引き [第3版]」の改訂をほぼ終了した。また「特発性肺線維症 (IPF) の治療ガイドライン [初版]」の改訂作業を開始し、日本呼吸器学会を通じて、学会員からクリニカルクエスチョン (CQ) の公募を行い、CQ を決定した。また、現在の指定難病の IIP 診断基準が、アップデートされた国際的な IIP 分類と整合性が乏しいことなどから、日本呼吸器学会の承認を得て、新たな IIP 診断基準を策定し、改訂案として厚労省に申請した。

疫学調査・重症度分類部会では、4つの異なる IPF コホートを用いて、現状の指定難病の重症度分類の妥当性を検証し、さらにより有用な重症度分類を提案した (詳細は分担者研究報告書を参照)。そして、その結果に基づいて、重症度分類の改訂案を厚労省に申請した。

画像部会では、IPF/UIP の CT 診断基準の改訂試案を作成し、さらに周辺疾患である慢性 (線維性) 過敏性肺炎の CT 診断基準の作成も行った。また、近年注目されている線維化を伴う進行性間質性肺炎 (PF-ILD) の CT 診断基準を作成するため、症例を収集すると共に、Vincent v.5.0 (キャンメディカル) を用いた定量評価システムを開発した。

病理・クライオ生検部会では、クライオ生検を施行されたびまん性肺疾患症例の全国調査を行った。さらに、びまん性肺疾患の病理診断を補助する AI 診断システムの開発に成功した。

IPF 合併肺癌ガイドライン部会では、「間質性肺炎合併肺癌に関するステートメント [第1版]」の改訂作業を、日本呼吸器外科学会と共同で開始した。また、肺癌術後の間質性肺炎急性増悪の全国疫学調査を日本呼吸器学会と共同で実施し、頻度、危険因子などを明らかにした。

急性増悪部会では、全国から間質性肺炎の急性増悪症例 1,246 例を収集し、予後因子を同定し、予後予測モデルを開発した。また、COVID-19 パンデミック下における間質性肺炎の急性増悪の頻度や予後の変化について、全国アンケート調査を実施した。

レジストリ・AI 診断部会では、AMED 研究班などと共同で、新たな前向きレジストリ PROMISE/IBiS 研究を開始した。本レジストリでは、WEB 上に臨床、画像、病理データを含む統合データベースを構築し、呼吸器専門医、胸部専門放射線科医、肺病理専門医の3者によって遠隔 MDD 診断を実施した。呼吸器学会認定施設 (295 施設) において倫理委員会の承認を得て、現在、開発した WEB

統合データベースを利用し、IIPs 159 例 (目標症例数 1,000 例) の MDD 診断、および登録が完了した。また、同時に登録症例の血清レポジトリも構築した。また先行の前向きの JIPS レジストリも継続してデータを集積しており、現在、867 例の IIP 患者の登録が終わり、データ解析ならびに経過観察を行っている (詳細は分担研究者報告書を参照)。

バイオマーカー部会では、間質性肺炎の診断、予後予測、治療反応性などの指標となる新規バイオマーカーを探索した。具体的には、①ペリオスチン、②Leucine rich $\alpha 2$ glycoprotein (LRG) についての検討を行ってきた (詳細は分担者研究報告書を参照)。また今年度から、③S100A4, Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP), 14-3-3 γ の3つを新規バイオマーカー候補として検討に加えた。多施設共同で血清の収集を実施しており、将来的には IBiS レジストリの血清レポジトリも使用する予定である。

PPFE 部会では、希少疾患である PPFE の本邦における実態を明らかにするために、全国レジストリの構築を予定し、本年度はその予備調査を行った。PPFE の全国レジストリでは、各種オミクスを用いた診断や予後予測に有効なバイオマーカーの探索、臨床像や画像所見、遺伝子素因などの検討を行う予定である。

ANCA 陽性間質性肺炎部会では、MPO-ANCA 陽性間質性肺炎について、先行班で実施した全国アンケート調査の結果に基づいて、血管炎研究班とも連携し、「AAV 診療ガイドライン 2017」の改訂作業を開始した。また、血管炎研究班の血管炎前向きコホート研究 (JPVAS) に協力し、症例収集を始めた。

多施設治療研究支援部会では、IPF の急性増悪に対する PMX 療法 (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) について、先行班で実施した先進医療 B 研究「特発性肺線維症の急性増悪患者に対するトレミキシンを用いた血液浄化療法の有効性及び安全性に関する探索的試験」の結果から有用性が確認されたとして、適応拡大を申請した。その結果、当局より、データの信頼性について SDV (Source Document Verification) により確認する必要があるとの助言を受け、2019 年 8 月~2020 年 4 月まで試験を実施した全 2 医療機関において全 20 症例の SDV を実施した。

疾病の普及・啓発・患者会設立部会では、第 9 回・間質性肺炎/肺線維症勉強会を 2020 年 11 月 22 日、名古屋で予定していたが、COVID-19 感染拡大のため中止した。その代わりに、日本呼吸器学会学術部会と共同で「新型コロナウイルス感染症に関する対応について」を分担執筆し、日本呼吸器学会ホームページに掲載した。

緩和治療部会では、「間質性肺炎の終末期を含め

た緩和医療」の実態を明らかにするために、全国の呼吸器学会専門医（6,800人）を対象として、「間質性肺炎患者の緩和ケアに関するアンケート調査」ならびに「特発性肺線維症（IPF）患者の呼吸困難に対するケアと終末期意思決定に関するアンケート調査」を行なった。2,558人（回収率37.6%）のアンケートを回収し、現在、データの解析中である。

② サルコイドーシス分科会：

疫学調査・ガイドライン部会においては、疫学調査では、臨床個人調査票を用いた疫学調査を実施するために、厚労省に臨床個人調査票の利用申請を行い、すでに承認が得られた。来年度より臨床個人調査票のデータを収集する予定である。ガイドラインに関しては、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本呼吸器学会、日本循環器学会、日本眼科学会、日本神経学会と連携し、各学会の専門家から構成される診療手引き作成委員会を立ち上げ、「サルコイドーシス・診療の手引き」の改訂を開始した。また、サルコイドーシス友の会と連携して、会報（3回/年）に毎回、サルコイドーシスに関する情報を掲載し、啓蒙活動を行なった。

心臓サルコイドーシス部会では、指定難病の診断基準の改訂案（心臓限局性サルコイドーシスの臨床診断を含む）を、当班と日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会、日本循環器学会などの学会と共同で作成し、通知の変更として厚労省に申請した。さらに、心臓サルコイドーシスの全国レジストリ（Japanese Cardiac Sarcoidosis Registry, JACS）（代表：当班研究協力者 草野）の構築に、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会と連携して協力することとし、JACS自体はすでに倫理委員会の承認を得た（国立循環器病研究センター）。

③ 難治性気道疾患分科会：

閉塞性細気管支炎部会では、閉塞性細気管支炎を含む「難治性びまん性肺疾患診療の手引き」の英訳版を *Respiratory Investigation* に発表、公開した。また、先行班で実施した閉塞性細気管支炎の全国調査を踏まえ、本疾患の全国レジストリを構築するための準備作業を行った。また、臨床個人調査票を用いた疫学調査を予定している。

原発性線毛機能不全症（PCD）部会では、米国ノースカロライナ大学との共同研究を行い、PCDの新たな遺伝子異常を合計41遺伝子において見出した。また、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、内腕欠損1遺伝子、放射状スポーク+中心対微小管欠損5遺伝子、その他12遺伝子の合計41遺伝子のコーディング領域周辺の変異検出系を確立し、効率的な診断体系を確立した。

④ 希少びまん性肺疾患分科会：

肺胞蛋白症（PAP）部会では、PAPの診療ガイドラインの改訂作業を開始し、現在、CQの作成、システマティックレビューおよび作成委員の投票を終了した。臨床個人調査票を用いた疫学調査に関しては、厚労省に臨床個人調査票の利用申請を行い、すでに承認が得られた。来年度より臨床個人調査票のデータを収集する。また、分担者井上らが、PAPに対するrhGM-CSFの国際臨床試験の結果を *New England Journal Medicine* に発表した。さらに、患者、家族を対象とした勉強会（日本肺胞蛋白症患者会主催）を、WEB形式で開催した。

若年性間質性肺炎・遺伝性間質性肺炎部会では、若年性間質性肺炎については、日本呼吸器学会・中央肺移植適応検討委員会への脳死肺移植申請の審査報告書から、若年性間質性肺炎の疫学調査を実施し、臨床的な特徴を明らかにした。

肺胞微石症・特発性肺骨化症部会では、先行班で行った特発性肺骨化症の全国調査の結果を解析して、本症の臨床的、画像的特徴を明らかにし、以前に考えられていたよりも進行性に悪化する症例が多いことなどを報告した。

D. 考察

COVID-19パンデミックの影響もあり、とくに患者会などと連携したface-to-faceの指定難病の普及・啓蒙活動は実施できなかったが、WEBを通じて、あるいは関連学会のホームページを利用して、新たな方法で活動を行うことができた。

また、IIP分科会、サルコイドーシス分科会、難治性気道疾患分科会、希少びまん性肺疾患分科会の4つの分科会、ならびにそれぞれに含まれる計20の部会は、このコロナ渦にもかかわらず、研究分担者、研究協力者の尽力で、大凡順調に研究をすすめることができた。とくにレジストリ研究は、AMED研究や医師主導研究と連携して効率的に症例登録が進んでおり、今後の結果の解析が待たれる。また、今回、新たに部会として設けた緩和治療部会では、日本呼吸器学会と共同で間質性肺炎の緩和医療に関する全国調査を実施し、大きなアンメットニーズである間質性肺炎の終末期緩和医療の問題を明らかにできることが期待されている。

E. 文献：なし

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：別添5を参照
2. 学会発表：別添5を参照

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし