

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

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（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）

【背景と目的】びまん性肺疾患に関する調査研究班によって、平成 17 年度の特発性間質性肺炎（IIPs）患者の臨床調査個人票を用いた大規模疫学調査が行われた。調査に使用された個人票は新規 658 例、更新 885 例の計 1,543 例分であり、その中で特発性肺線維症（IPF）が 85.7%を占めていた。報告書では主に IPF 患者について男女比、年齢分布、重症度、主要症状、画像所見、治療状況などが報告された。その後、IPF に対する治療薬として抗線維化薬が登場し、IPF、IIPs の診断および治療に関わる国内外のガイドラインが改訂された。IIPs の患者背景や治療状況が変化していることが予想され、新たな疫学調査が必要と考えられた。

【方法】令和元年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に IIPs として指定難病受給者証が新規に交付された患者の臨床調査個人票データを入力し、診断病型、性別、年齢分布、重症度、治療、ADL、QoL などについて解析した。また、この結果を前回の調査結果と比較、検討した。【結果】解析に用いた 4,731 例の個人票データのうち、IPF 患者のものが 4,453 例（93%）を占めており、ついで非特異性間質性肺炎（162 例、3.4%）が多かった。IPF 患者の解析では 76.1%が男性であり、年齢の中央値は 74 歳であった。また軽症（重症度 I/II 度）の患者の割合が 31.3%であり、前回調査時の 11.5%を大きく上回っていた。抗線維化薬は軽症の 58.2%に、重症（重症度 III/IV 度）の 33.1%に使用されていた。患者の QoL に関連して、軽症患者においても約 3 割の患者が、重症患者においては 4 割以上の患者が「痛み/不快感」や「不安/ふさぎ込み」を感じていた。

【結論】前回調査と比較して、患者背景の変化、軽症患者の顕著な増加、抗線維化薬の導入状況などが明らかになった。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（IIPs）患者の現状を把握するため、以前びまん性肺疾患に関する調査研究班が平成 17 年度の IIPs 患者の臨床調査個人票を用いて大規模な全国疫学調査を行った。調査結果は平成 18 年度研究報告書として公表された¹⁾。臨床調査個人票は全国 27 府県から新規 658 例、更新 885 例の計 1,543 例分が集められ、これは厚生労働省が公表している全交付数の 35.1%にあたった。その中で特発性肺線維症（IPF）患者が新規 545 例、更新 777 例の計 1,322 例であり、全体の 85.7%を占めていた。主に IPF 患者について詳細な検討が行われ、男女比、年齢分布、重症度、主要症状、画像所見、治療状況などが明らかになった。しかしその後、国際的な IIPs の分類に関するステートメント²⁾、IPF の診断・治療に関わるガイドラインがたびたび改訂され³⁻⁵⁾、それに伴いわが国においても、IIPs の診断と治療の手引き⁶⁾および IPF の治療ガイドライン⁷⁾の改訂が行われた。また IPF に対する治療薬として抗線維化薬が登場し、治療ガイドラインにおいても慢性安定期の IPF 患者への投与が提案された。さらには平成 27 年から指定難病の「軽症かつ高額」制度が開始されている。このような診断・治療、また制度上の変化により、IPF を含めた IIPs の患者像、治療状況も大きく変わっていることが予想されたため、今回、令和元年に IIPs として指定難病受給者証が新規に交付された患者の臨床調査個人票データを用いて、

IIPs、主に IPF 患者の現状を調査・解析した。

B. 研究方法

研究目的などのために指定難病の臨床調査個人票を用いるには、厚生労働省の「指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン」⁸⁾に基づいた所定の申請手続きおよびデータの提供に関する審査会の承認が必要である。この手続きを経て、令和元年 1 月 1 日から 12 月 31 日の 1 年間に IIPs として指定難病受給者証が新規に交付された患者の臨床調査個人票のデータを借り出し、診断病型、性別、年齢分布、喫煙および粉塵吸入歴、重症度（指定難病制度における「新重症度分類」による）、外科的生検の有無、症状、理学的所見、呼吸機能障害および低酸素血症の有無、血清学的検査所見、気管支肺胞洗浄（BAL）検査所見、胸部 HRCT 所見、治療内容（抗線維化薬、全身ステロイド治療の有無、在宅酸素療法（HOT）の導入状況）、ADL および QoL 評価について調査した。結果に示す通り診断病型は全体の 93%が IPF であり、これらの調査は主に IPF 患者について行った。またこの結果を平成 17 年度の調査結果と比較した。

C. 結果

入手した 4,777 例の個人票データのうち、診断病型の記載がないなどによりデータの解析が不能であった 46 例を除く 4,731 例分を解析した。このうち、

4,453 例 (93%) が IPF の診断であり、ついで非特異性間質性肺炎 (162 例、3.4%)、「その他」(78 例、1.6%)、特発性器質性肺炎 (13 例、0.3%) の順に多かった。IPF 患者の解析では 76.1% が男性であり、年齢の中央値は 74 歳 (四分位 69-79 歳) であった (Figure 1)。現喫煙者、既喫煙者、非喫煙者の割合はそれぞれ 3.0%、70.9%、26.1% であった。粉塵吸入歴は 10.0% に認められた。重症度分類では I/II/III/IV 度の患者がそれぞれ 1,096/299/1,577/1,441 例であり (40 例は不明)、平成 17 年度の調査と比較して軽症 (I/II 度) 患者の割合が著明に増加していた (Figure 2)。外科的肺生検は IPF 全体の 8.6% の患者に行われており、重症度別に 12.6%/10.1%/7.4%/6.7% と重症度が低いほど高率であった。症状および理学所見を Figure 3 に示す。捻髪音、乾性咳嗽、労作時呼吸困難はそれぞれ 99.3%、87.6%、95.2% の患者に認められた。mMRC(modified Medical Research Council)息切れスケールによる評価では、軽症の患者においても 91% の患者が grade 1 以上の息切れを自覚しており、重症度が進むにつれて息切れの程度が強くなっていた (Figure 4)。ばち指は 38.9% に認められた。拘束性障害および拡散障害は全体のそれぞれ 72.3%、60.4% の患者に、安静時の低酸素血症 ($PaO_2 < 80 \text{Torr}$) および 6 分間歩行試験中の低酸素血症 ($SpO_2 < 90\%$) はそれぞれ 59.9%、54.0% の患者に認められた。血清学的検査所見を Figure 5 に示す。血清 KL-6、SP-D、LDH が基準値より高値であった患者の割合はそれぞれ 92.2%、89.5%、60.6% であり、これらは重症度が増すにつれ、割合が上昇していた (Figure 6-8)。BAL は全体の 26.8% に行われ、軽症患者の 32.0% に、重症 (III/IV 度) では 24.4% に行われていた。このうち解析可能であった 980 例の検討では、平均回収率は 47.6% (SD 15.8; 回収率記載の 865 例について解析) であり、肺泡マクロファージが平均 72.6% (SD 23.0)、リンパ球が 14.8% (SD 15.5)、好中球が 9.5% (SD 16.6)、好酸球が 3.1% (SD 4.7) であった。CD4/8 比の記載があった 890 例の解析では、CD4/8 比の平均は 2.50 (SD 2.19) であった。次に胸部 HRCT の所見を Figure 9 に示す。胸膜直下の陰影分布、蜂巣肺、網状陰影、牽引性気管支・細気管支拡張はいずれも 90% 以上の患者に認められた。一方、すりガラス陰影、浸潤影の出現率はそれぞれ 65.2%、24.3% であった。治療内容を Figure 10-11 に示す。軽症の 58.2% に、重症の 33.1% に抗線維化薬が使用されていた。また軽症の 13.8% に、重症の 33.2% に副腎皮質ステロイドが使用されており、重症になるほどその使用率は上昇していた。HOT は軽症の 5.5%、重症の 37.2% の患者に導入されていた。ADL 評価では、移動に関して「いくらか問題がある」または「寝たきりである」と答えた患者が軽症の 47.8%、重症の 80.0% に上ったのに対し、身の回りの管理に関しては軽症患者の 93.0%、重症患者においても

80.0% が「洗面や着替えに問題はない」と回答していた (Figure 12)。QoL に関わる項目として、軽症においても 31.3% の患者が痛み/不快感を感じており、また 27.7% の患者が不安やふさぎ込みを感じているとの結果であった (Figure 13)。

次点の非特異性間質性肺炎患者の解析では男性が 76 例、女性が 86 例であり、年齢の中央値は 70 歳 (四分位 62-77 歳) であった。現喫煙者、既喫煙者、非喫煙者の割合はそれぞれ 1.3%、53.6%、45.1% であった。全体の 30.8% に外科的肺生検が、53.5% に BAL が行われていた。重症度は I/II/III/IV 度の患者がそれぞれ 35/25/45/53 例であった。

D. 考察

今回の調査では平成 17 年度の調査と比較して、7 倍以上の IIPs 患者データが回収された。厚生労働省のホームページによると平成 17 年度に IIPs として指定難病受給者証が交付されたのは新規・更新あわせて 4,396 例であったが、交付数は年々増加しており、令和元年度は 15,301 例と 3 倍以上の増加が認められたことが要因と考えられる。また、前述のようにこの間、診断ガイドラインの改訂や抗線維化薬の登場があり、さらには「軽症かつ高額」制度が導入されたことが難病の登録に大きな影響を与えたものと思われる。それまで基本的には重症患者に受給者証が交付されていたのに対し、抗線維化薬導入例の多くが高額医療となるために軽症患者にも多く交付される結果となった。実際、前回調査では軽症が全体の 11.5% を占めるに過ぎなかったのに対し、今回の調査では 31.3% に上っていた。また軽症の 58.2%、重症の 33.1% の患者に抗線維化薬が導入されており、軽症例により多く導入されていることがわかった。登録時に抗線維化薬が未導入であるものの、これから導入の予定の患者を、高額医療見込みとしてあらかじめ登録するケースもかなりあると思われる。実際の導入率はさらに高い可能性がある。IPF 患者に対して早期の治療介入が重要と言われており⁹⁾、難病制度がその大きな助けとなっていることがわかる。呼吸機能検査上、障害をみとめない症例や安静時および 6 分間歩行試験中の低酸素血症をみとめない症例の割合が増加していたが、軽症例が多く登録されていることが原因と考えられる。平均年齢が前回調査より 8.8 歳若くなっており、軽症に若年が多く、若年でより抗線維化薬の導入が検討されるケースが多い可能性があるが、はっきりした原因は不明である。胸部 HRCT 所見では IPF の画像所見の特徴である胸膜直下の陰影分布、蜂巣肺、網状陰影、牽引性気管支・細気管支拡張がいずれも 90% 以上の患者に認められていた。一方で IPF 以外の間質性肺疾患 (ILD) を示唆する、すりガラス陰影を認める割合は前回の 81% から 65.2% に低下していた。2018 年の ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF 診療ガイドライン⁹⁾ では HRCT で IPF に特徴的な画像所見があり他の

ILD が強く疑われない場合、外科的肺生検を行わなくとも、IPF を診断できるとされており、より HRCT 所見が重要視されているように考えられる。このため外科的生検は前回の 12% から 8.6% と低下していた。BAL は他の検査で IPF と診断できる場合、必須の検査ではないが、上記のガイドラインでも他のILD との鑑別などを目的として提案されており、今回の調査でも 26.8% の患者に行われていた。IIPs 患者の ADL 評価については、神経筋疾患などの指定難病の重症度評価に使用されている modified Rankin Scale (mRS) と Barthel index (BI) を用いた検討が、びまん性肺疾患に関する調査研究班によって報告されている¹⁰⁾。この検討では、重症の IIPs 患者においても mRS および BI で評価した ADL は低下しにくく、主な障害は移動に関するものであった。呼吸器疾患では呼吸困難のため移動が制限されることがあるものの、筋力低下や関節可動域の制限、体幹の姿勢保持不能などにより QoL が低下することが少ないためと考えられた。今回の調査においても、移動に関する障害を軽症の約半数、重症患者の 8 割が訴えたのに対し、身の回りの管理に関しては軽症患者の 9 割以上、重症においても 8 割の患者が「洗面や着替えに問題はない」と回答していることがわかり、同様の結果が示された。一方、患者の QoL に関わるものとして、「痛み/不快感」、「不安/ふさぎ込み」といった調査項目があるが、軽症患者においても約 3 割の患者が、重症患者においては 4 割以上の患者がこれらを知覚しており、重症度によらず患者の心理的ケアが重要と考えられた。

E. 結論

令和元年に特発性間質性肺炎として指定難病受給者証が新規に交付された患者の臨床調査個人票を調査した。主に IPF に関して解析を行い、患者背景の変化、軽症患者割合の顕著な増加、抗線維化薬の導入状況などが明らかになった。

F. 文献

1. 大野 彰二, 中屋 孝清, 坂東 政司, 杉山 幸比古. 臨床調査個人票に基づく特発性間質性肺炎の全国疫学調査. 厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班、平成 18 年度報告書.
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; 188: 733-48.
3. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* 2011; 183: 788-824.
4. Raghu G, Rochweg B, Zhang Y, 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: e3-19.

5. 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; 198: e44-e68.

6. 特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き 改訂第 3 版. 南江堂; 2016.

7. 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2017. 南江堂; 2017.

8. 指定難病患者データ及び小児慢性特定疾病児童等データの提供に関するガイドライン. 厚生労働省ホームページ; https://www.mhlw.go.jp/stf/nanbyou_teikyo.html.

9. 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: 316.

10. 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.

G. 研究発表

1. 論文発表

Roman J, Chiba H. B-cells in Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Targeting Immune Cells with Antifibrotic Agents. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2021; 64(6): 652-654.

黒沼幸治, 齋藤充史, 千葉弘文. 特発性肺線維症における肺マイクロバイオーム研究の展開. *呼吸臨床* 2021; 5(4): e00119.

千葉弘文, 錦織博貴. 【間質性肺炎 徹底討論!-鳥からは逃げられない過敏性肺炎, 放置してよいのか ILA】特発性肺線維症・間質性肺炎の重症度分類を考える(解説/特集). *呼吸器ジャーナル* 2021; 69(3): 377-384.

2. 学会発表

Nishikiori H, Hirota K, Chiba H, et al. Validation of the artificial intelligence software to detect chronic fibrosing interstitial lung diseases in chest X-ray. ERS international congress 2021, virtual, Sep 5, 2021.

Nishikiori H, Hirota K, Chiba H, et al. Verifying performance of the deep learning algorithm to detect chronic fibrosing interstitial lung diseases on chest radiograph: assessment of detectability in each disease type. The 25th congress of the Asian Pacific Society of Respiriology, Kyoto, Nov 20-21,

2021.

錦織博貴, 千葉弘文, 高橋弘毅ら. 胸部 X 線写真から間質性肺陰影を検出する AI ソフトウェアの開発研究.第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、Apr 23-25, 2021.

齋藤充史. 間質性肺疾患における肺マイクロバイオームの意義～人と動物モデルにおける解析からわかってきたこと～ 第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、Apr 23-25, 2021.

黒沼 幸治, 千葉 弘文, 高橋 弘毅ら. ピルフェニドンの抗線維化作用における TRPV4 の役割.第 61 回日本呼吸器学会学術講演会、東京、Apr 23-25, 2021.

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

Figure 1. IPF患者の年齢分布

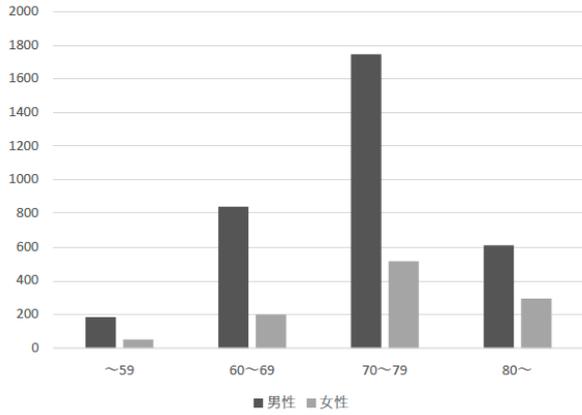


Figure 2. IPF患者の重症度分布

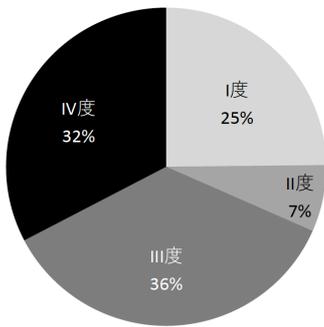


Figure 3. IPF患者の症状・理学的所見

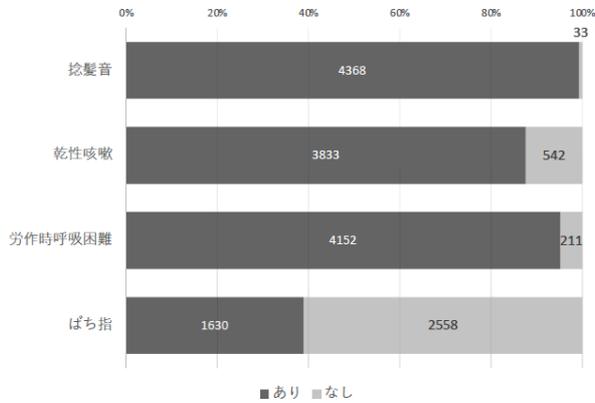


Figure 4. IPF患者のmMRC息切れスケールを用いた重症度別の息切れの程度

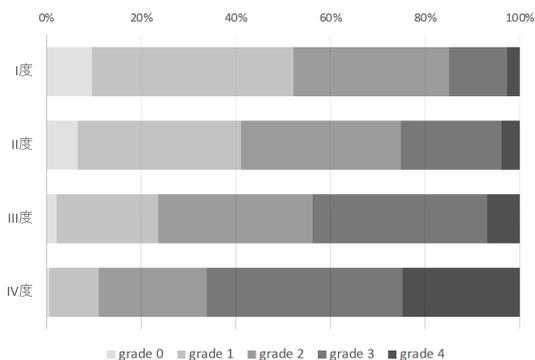


Figure 5. IPF患者の血清学的所見 (異常高値の有無)

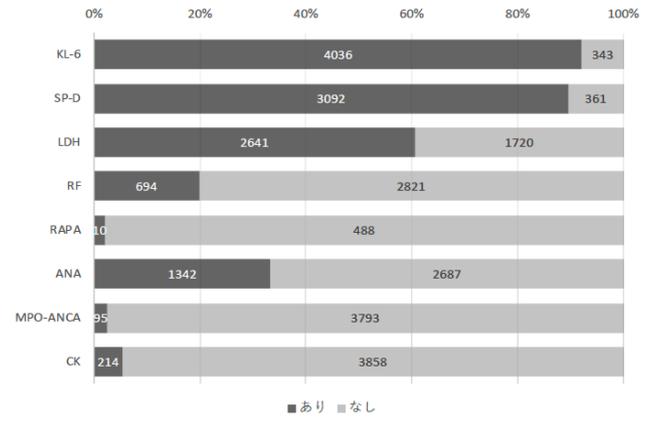


Figure 6. 重症度別血清KL-6高値の患者割合(IPF)

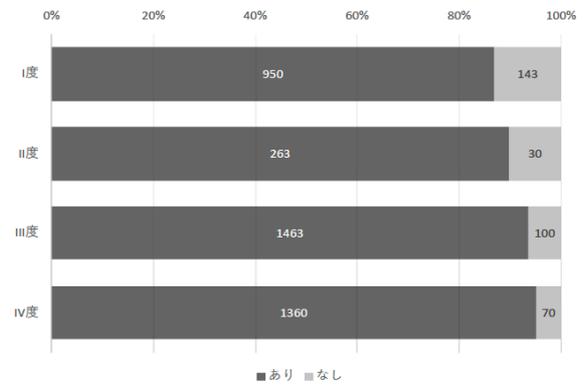


Figure 7. 重症度別血清SP-D高値の患者割合(IPF)

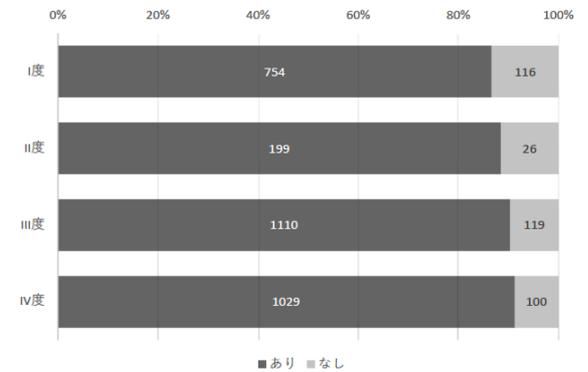


Figure 8. 重症度別血清LDH高値の患者割合(IPF)

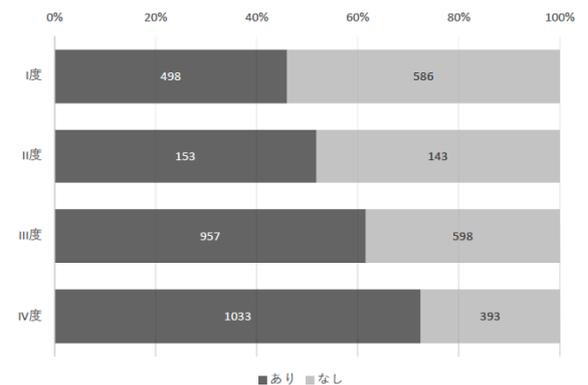


Figure 9. IPF 患者の胸部 HRCT 所見

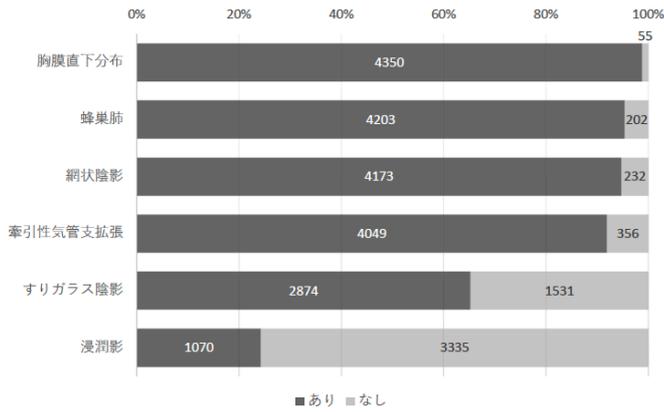


Figure 10. IPF患者に対する重症度別抗線維化薬使用割合

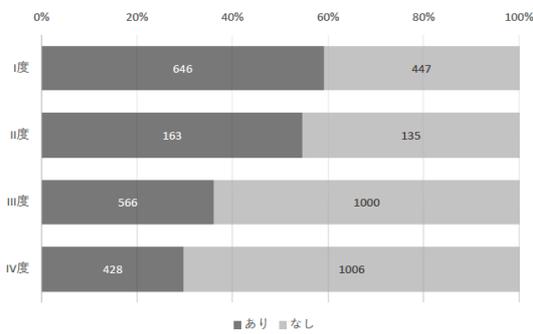


Figure 11. IPF患者に対する重症度別全身性ステロイド治療導入割合

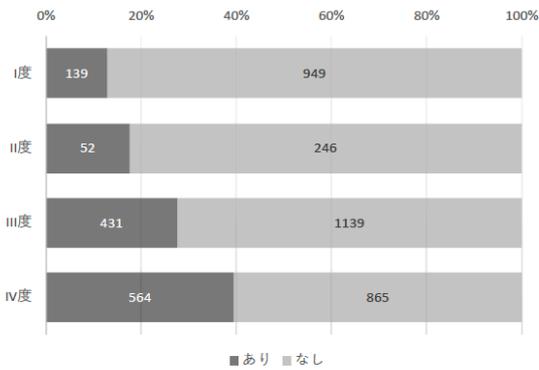


Figure 12. IPF 患者における ADL 評価 a) 移動の程度、b) 身の回りの管理、c) ふだんの活動 a)

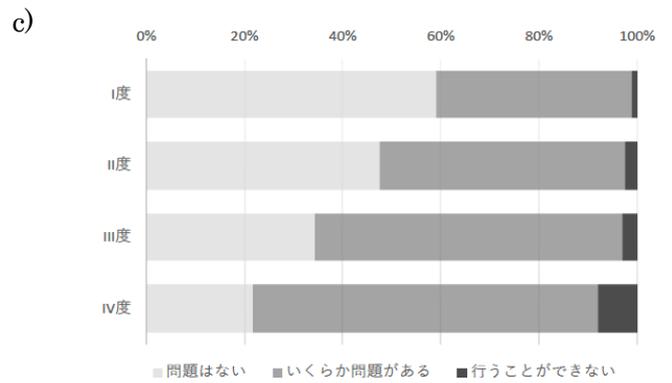
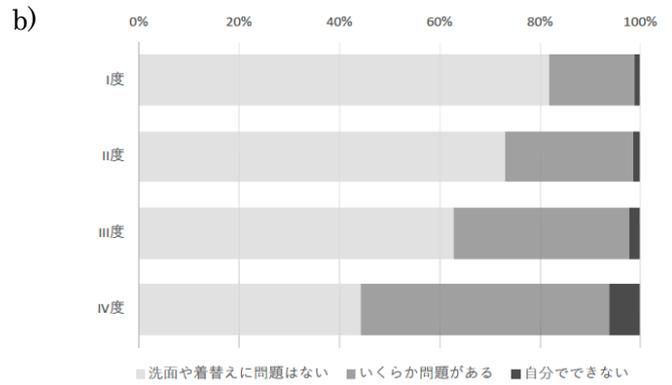
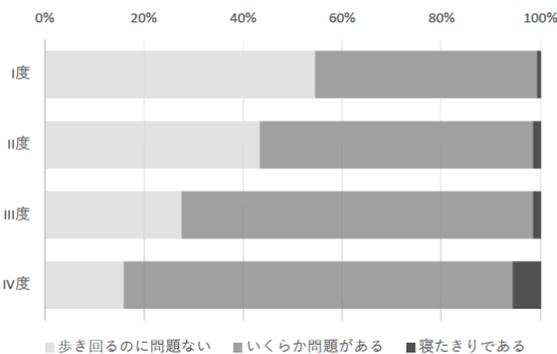


Figure 13. IPF患者におけるQoL評価 a) 痛み/不快感、b) 不安/ふさぎ込み a)

