

別添 3

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業） 総括研究報告書 2021 年度

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。さらに、上記指定難病診療における COVID-19 パンデミックの影響について、ビッグデータを用いて解析する【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。さらに、NDB（National Database）オープンデータ（厚労省）を用いて、上記指定難病が COVID-19 患者の転帰に与える影響を検討したところ、IIP は本感染症の独立した重症化、予後不良因子であった。【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。また、COVID-19 感染症において、IIP が予後不良因子であることを本邦ではじめて明らかにした。

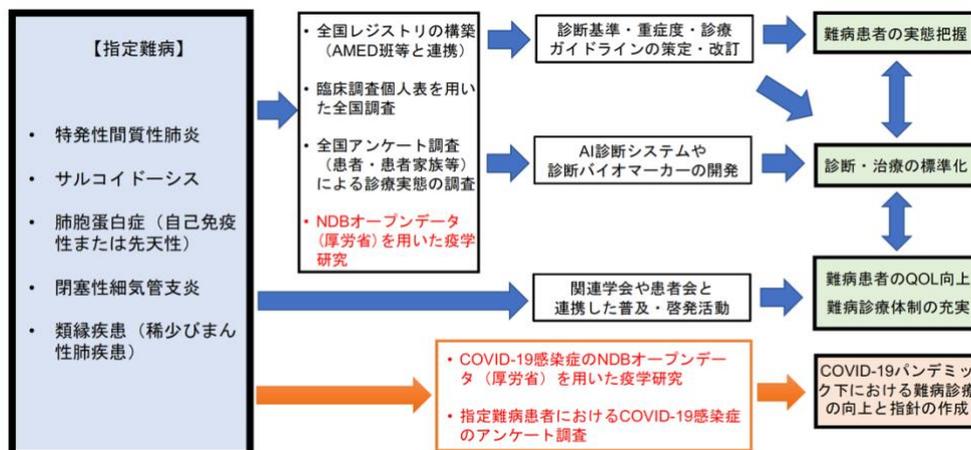
A. 研究目的

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。さらに本年度は、COVID-19 パンデミック下の難病診療について、とくに重症化や予後因子としての指定難病の重要性について明らかにすることにも取り組んだ。

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。また、NDB（National Database）オープンデータ（厚労省）を利用して、対象疾患（IIP とサルコイドーシス）が COVID-19 感染症の重症化因子や予後因子になり得るかを検討

図 1. 研究全体の体制



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・クライオバイオブシー部会
	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 4 版]」の改訂を終了し、出版した。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、その後、システマチックレビューを終え、作成委員による投票も実施した。来年度中に出版予定である。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、厚労省 (指定難病検討委員会) との審議をほぼ終えた。

疫学調査・重症度分類部会では、QOL や予後とより相関する新重症度分類を提案し (詳細は分担者研究報告書を参照)。新重症度分類の改訂案を厚労省に申請し、指定難病検討委員会の審議をほぼ終えた。また、臨床個人調査票を用いた疫学研究を実施した。4,453 例の IIP 患者が対象となり、

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となった。さらに、NDB オープンデータ (厚労省) を用いて、2020 年 1 月～2021 年 4 月までの COVID-19 患者を抽出し、間質性肺炎が COVID-19 患者の転帰などに与える影響を検討した。これは我が国のこの期間の COVID-19 患者の発症者と死亡者の大部分を捕捉するきわめて質の高いデータであり、COVID-19 患者を解析するビッグデータの疫学研究として高く評価された。間質性肺炎、とくに特発性肺線維症の存在は、重症化および死亡の独立した危険因子であることが多変量ロジスティクス解析を用いた感度分析により、明らかとなった。

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。これと関連して「過敏性肺炎 診療指針 2022」を作成し、出版した。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、Vincent v.5.0 (キャノンメディカル) を用いた定量評価システムを開発し、volume histogram analysis のおける entropy 計測の有用性を明らかにした。

病理・クライオ生検部会では、びまん性肺疾患診断における病理診断の標準化、クライオ生検の診断指針の作成などに取り組んだ。クライオ生検と VATS 生検の両方を行った症例において、病理診断を 12 名の病理医により取得し、その一致度が低いことを確認し、原因を探索した。240 症例の慢性間質性肺炎の組織像について、機械の自己学習機能と特徴抽出機能を応用し、病理医の所見認識能力を加味することで、精度の高い UIP の組織像について説明性をもって診断する人工知能を開発した。また、クライオ生検の指針の作成を開始した。

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。IP 合併肺癌患者の術後急性増悪 (AE) に関する前向き研究 (REVEAL-IP) では、全国 160 施設から 2019 年 6 月までに 1,257 例が登録された。1,103 例が解析対象集団となり、術後 AE は 71 例 (6.5%) に観察され、死亡の転帰をとったのが 28 例 (39.4%) であった。手術後 AE 発症に統計学的に有意な関連を認めたのは %VC のみであった。また、IP 合併肺癌における免疫チェックポイント阻害剤の安全性と有効性を検討する多施設後方視的研究を実施し、本調査研究班の班員に 1 次そして 2 次アンケート調査を行い、26 施設から参加の回答が得られた。現在、2 次アンケート調査を計画中である。

急性増悪部会では、全国から間質性肺炎の急性増悪症例 1,264 例を収集し、これを発症時期で分

割し Derivation コホート (920 例) と validation コホート (344 例) とした。Derivation コホートの 90 日死亡は 40.7% であり, SP-D, CRP, P/F 比, 白血球数, IPF 診断, APACHE-2 スコア, HRCT での UIP パターンは単独で 3 か月死亡の予測因子であった。これらを組み合わせると 3 か月死亡の予測モデルを複数作成したところ、予測精度は AUC=0.66~0.67 であった。さらに Validation コホートにてこれらのモデルの予測精度を評価したところ AUC=0.61~0.67 (LASSO regression) であった。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、その結果を *Respir Investig* (2021) に論文発表した。

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、IIPs829 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、症例登録を開始した。現時点で 121 例の PPFE 症例が登録され、血清ならび DNA を収集した。今後、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、現在、システムチェックレビュ

ーを終え、パネル会議を開始した。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、現在、115 例の登録を得た。

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、はじめて WEB による患者会・勉強会を開催し、多くの参加者 (患者及び家族 352 人) があつた。WEB 開催はインターネット等の使い方に慣れていない高齢者の参加にはハードルとなる可能性があるが、在宅酸素療法中などの来場が困難な全国の患者が家族と一緒に参加できるなどの大きなメリットが確認でき、これからの患者会の一つの方向性と考えられた。

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、データを解析し、現在、論文投稿中である。さらに、2 つ目の取り組みとして、間質性肺疾患患者の遺族を対象として、「間質性肺炎患者の終末期における望ましい死の達成度 (QODD) の全国遺族アンケート調査」を実施した。現時点で、1185 名の遺族にアンケートを送付し、761 名 (64.2%) から回収し、結果を過胃石中である。

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した。2015 年以降の 7,824 名のサルコイドーシス患者の臨床像を得て、臨床的検討を行った。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、難病情報センター

のホームページの改正を行った。サルコイドーシス友の会と連携して、毎回、サルコイドーシスに関する情報を掲載し、啓蒙活動を行ない、さらに、第41回日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会（大阪）において、リモート形式の患者会を開催した。また、NDB オープンデータ（厚労省）を用いた40万人規模のCOVID-19患者を解析するビッグデータの解析を行い、サルコイドーシス（患者数？人）は、重症化および死亡の危険因子ではないことを明らかにした。

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、現在、厚労省（指定難病検討委員会）との審議をほぼ終えた。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、来年度から症例登録の開始予定である。

③ 難治性気道疾患分科会：

閉塞性細気管支炎（BO）部会では、BO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。さらに臨床個人調査票を用いた疫学調査を行うために、すでに厚労省の承認を得た。

原発性線毛機能不全症（PCD）部会では、鼻腔一酸化窒素（NO）濃度測定、線毛構造の電子顕微鏡観察、遺伝子解析を組み合わせ、PCDの効率的なスクリーニング法を開発した。実際、121例でスクリーニングを実施し、40例のPCD患者を同定することができた。また、新規の42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。

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、CQの作成、システムティックレビューおよび作成委員の投票を終了し、原稿執筆を終えた。今後、パブリックコメントを募集し、年度内の発刊を予定している。臨床個人調査票を用いた疫学調査に関しては、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、すでに承認を得て、データの移譲ならびにその解析を終了した。現在、論文投稿中である。また、当班分担者、研究協力者から症例提供を行った自己免疫性肺胞蛋白症の発症リスク遺伝子を特定した研究が論文化された（*Nature Communications*, 2021）さらに、患者や家族を対象とした勉強会（日本肺胞蛋白症患者会主催）を、ハ

イブリッド形式で開催し、患者及び家族90人の参加があった。

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、論文化し、現在、投稿中である。

D. 考察

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。さらに、今回、新たな疫学調査として、NDBオープンデータ（厚労省）を利用し、46万人ほどのCOVID-19患者の解析を行った。これは世界で最大規模のCOVID-19のビッグデータであり、IIPがCOVID-19感染症の重症化、予後不良因子であることを見出した。また、本研究班にて、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