

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）

研究要旨

【背景】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。その後、特発性肺線維症（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際的および国内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を新規に申請し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、症状および理学所見、血清バイオマーカー、HRCT 所見、治療について解析した。また BAL 液に関して、IPF 患者と特発性非特異性間質性肺炎（iNSIP）患者のデータを比較した。【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 iNSIP（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、平均年齢は 73.3 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。BAL は IPF 患者の 26.8%、iNSIP 患者の 52.5%に行われていた。それぞれ 980 例と 64 例について白血球分画割合と CD 4/8 を解析したところ、肺胞マクロファージの比率が IPF 患者で有意に高く（ $p = 0.008$ ）、リンパ球比率が有意に低かった（ $p < 0.001$ ）。また CD4/8 比は IPF 患者で高かったが、有意差はなかった（ $p = 0.061$ ）。【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。また 1,000 例近い IPF 患者について BAL 中の白血球分画割合と CD 4/8 を解析することができた。

A. 背景

特発性間質性肺炎（IIPs）患者の現状を把握するため、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¹⁾。臨床調査個人票は新規 658 例、更新 885 例の計 1,543 例分が集められ、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報告が行われたが、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を新規に申請し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。また、わが国では比較的高頻度で ILD の精査のため BAL が行われており、臨床

調査個人票でもその結果が調査されている。まとまった症例数の BAL データの報告は国際的にも限られており、今回焦点を当てて解析を行った。

B. 研究方法

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を新規に申請した患者の臨床調査個人票のデータを用いて、診断病型、性別、年齢分布、重症度（指定難病制度における「新重症度分類」による）、症状、理学的所見、血清学的検査所見、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）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、BAL を行った IPF 患者のデータ {白血球分画割合（肺胞マクロファージ、リンパ球、好中球、好酸球の各比率）、CD4/8 比} を特発性非特異性間質性肺炎（iNSIP）患者のデータと比較した。この解析においては、白血球分画割合の合計が 100%に満たない患者や 100%を超える患者がおり、データの信頼性を欠くと判断されたため、合計が 100%となる患者データのみを解析した。また IPF 患者を血清抗核抗体の陽性・陰性、血清リウマチ因子の陽性・陰性でサブセットに分け、BAL データを比較した。

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 iNSIP (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、平均年齢は 73.3 {標準偏差 (以下 SD) 7.9} 歳であった (Figure 1)。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。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 2)。胸部 HRCT 上、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。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 3)。治療内容を Figure 4 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 (III/IV 度) 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。

次点の iNSIP 患者の解析では男性が 76 例、女性が 86 例であり、平均年齢は 68.8 (SD 11.2) 歳であった。

BAL は IPF 患者全体の 26.8% に行われ、軽症患者の 32.0% に、重症では 24.4% に行われていた。解析対象となった IPF 患者は 980 人であった。平均回収率は 47.6 (SD 15.7; 回収率記載の 865 例について解析) % であった。白血球分画では、肺胞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 (Figure 5a)。そのうち CD4/8 比の記載があった 890 例の解析では、平均 2.50 (SD 2.19) であった。

iNSIP 患者においては全体の 52.5% に BAL が行われていた。解析対象となった 64 例の検討では、平均回収率は 49.1 (SD 16.9; 回収率記載の 59 例について解析) % であり、肺胞マクロファージが平均 64.6 (SD 23.9) %、リンパ球が 24.5 (SD 20.9) %、好中球が 7.1 (SD 11.6) %、好酸球が 3.8 (SD 6.2) % であった (Figure 5b)。そのうち CD4/8 比の記載があった 59 例の解析では、平均 1.95 (SD 1.67) であった。

IPF 患者と iNSIP 患者の白血球分画を比較すると、肺胞マクロファージ比率が IPF 患者で有意に高く (p

$= 0.008$)、リンパ球比率が有意に低かった ($p < 0.001$)。また CD4/8 比は IPF 患者で高かったが、有意差はなかった ($p = 0.061$)。

上記 IPF 患者のうち、血清抗核抗体が陽性か陰性かを確認できる患者 (陽性 318 例、陰性 592 例) において、肺胞マクロファージ比率の平均は陽性で 69.7%、陰性で 73.8%、リンパ球が 15.7% vs 14.8%、好中球が 11.8% vs 8.6%、好酸球が 3.4% vs 3.1% であり、陽性患者で有意に肺胞マクロファージの比率が低く ($p = 0.012$)、好中球割合が高かった ($p = 0.011$) (Figure 6)。CD4/8 比は 2.18 vs 2.67 で陽性患者のほうが有意に低かった ($p = 0.001$)。同様に血清リウマチ因子が陽性か陰性かを確認できる患者 (陽性 164 例、陰性 664 例) において、肺胞マクロファージ比率の平均は陽性で 67.7%、陰性で 73.3%、リンパ球が 16.1% vs 14.9%、好中球が 13.1% vs 9.0%、好酸球が 3.5% vs 3.1% であり、抗核抗体の場合と同様に陽性患者で有意に肺胞マクロファージの比率が低く ($p = 0.011$)、好中球割合が高かった ($p = 0.023$) (Figure 7)。CD4/8 比は有意差を認めなかった ($p = 0.692$)。

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。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。申請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申請するケースもかなりあると思われ、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。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・細気管支拡張はいずれも 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) に多い、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。

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。一方 iNSIP では半数以上の患者に対して行われていた。白血球分画割合の合計が 100% ではない患者においては、個人票の入力ミスなどが考えられたため解析から除

外したが、除外後も 980 例のデータが得られ、単一の研究としては、過去の報告と比較しても多くの症例を解析することができた。調査票には各白血球分画割合、CD 4/8 比、回収率が記載されており、これらを解析した。各白血球分画割合、CD 4/8 の平均値が明らかになったほか、iNSIP 患者 64 例との比較を行い、肺胞マクロファージの比率が有意に高く、リンパ球比率が有意に低いことがわかった

IPF 患者の中には、膠原病の診断には至らないが膠原病を示唆する特徴をもった患者群が存在し、これを interstitial pneumonia with autoimmune features (IPAF) と包括することが提案されている¹⁰⁾。膠原病性肺疾患の BAL 所見は IPF の患者のものと異なることが報告されているが¹¹⁻¹⁴⁾、IPAF 患者の BAL 所見についての報告はない。臨床調査個人票の抗核抗体、リウマチ因子の基準は IPAF の診断基準（前者が 320 倍以上、後者が 30 以上）¹⁰⁾と異なり、また関節症状などの膠原病を示唆する臨床症状および身体所見の有無も個人票上は不明であるが、IPAF に含まれる可能性のある患者を選定するため、抗核抗体、リウマチ因子の陽性、陰性をもとに IPF 患者を分類し、BAL 所見を比較した。抗核抗体陽性、リウマチ因子陽性の患者群ともそれぞれ陰性群と比較して、有意に肺胞マクロファージの比率が低く、好中球割合が高かったことから、IPAF 患者でも同様の傾向にある可能性がある。また今回の結果からも、IPF 患者は病態の異なるサブタイプで構成されている可能性が示唆された。

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を新規に申請し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。また IPF 患者では iNSIP 患者と比較して、BAL 中の肺胞マクロファージの比率が有意に高く、リンパ球比率が有意に低いことがわかった。

注) この疫学研究は難病等患者データをもとに、調査研究班が独自に作成したもので、厚生労働省が作成・公表している統計等とは異なる。

F. 参考文献

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. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J* 2015; 46: 976-87.
 11. Gilligan DM, O'Connor CM, Ward K, et al. Bronchoalveolar lavage in patients with mild and severe rheumatoid lung disease. *Thorax* 1990; 45: 591-596.
 12. Fujisawa T, Suda T, Nakamura Y, et al. Differences in clinical features and prognosis of interstitial lung diseases between polymyositis and dermatomyositis. *J Rheumatol* 2005; 32: 58-64.
 13. Nakamura Y, Suda T, Kaida Y, et al. Rheumatoid lung disease: prognostic analysis of 54 biopsy-proven cases. *Respir Med.* 2012; 106: 1164-9.
 14. Strange C, Bolster MB, Roth MD, et al. Bronchoalveolar lavage and response to cyclophosphamide in scleroderma interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177: 91-8.
- #### G. 研究発表
1. 論文発表
1) Nishikiori H, Kuronuma K, Hirota K, et al. Deep learning algorithm to detect fibrosing interstitial

lung disease on chest radiographs. Eur Respir J. 2023; 61: 2102269.

2) Shijubou N, Sawai T, Hatakeyama T, et al. A Case of Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis During the Treatment of Idiopathic Inflammatory Myopathy. Intern Med. 2023; 62: 445-448.

3) Kuronuma K, Susai N, Kuroita T, et al. Analysis of real-world data and a mouse model indicates that pirfenidone causes pellagra. ERJ Open Res. 2022; 8: 00245-2022.

4) Kuronuma K, Otsuka M, Wakabayashi M, et al. Role of transient receptor potential vanilloid 4 in therapeutic antifibrotic effects of pirfenidone. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol. 2022; 323: 193-205.

5) 千葉 弘文. 【びまん性肺疾患・病態・臨床の最新知見】総論 特発性間質性肺炎の定義・疫学 日本臨床 2022; 80: 1356-1361.

6) 千葉 弘文. 酸素化の功罪:呼吸管理中の至適酸素化について 間質性肺炎で酸素濃度はどうする? 日本臨床麻酔学会誌 2022; 42: 396-399.

7) 千葉 弘文, 錦織 博貴. 【間質性肺疾患:実地臨床における診療のポイント】進行性線維化を伴う間質性肺疾患 日本内科学会雑誌 2022; 111: 1099-1105.

8) 池田 貴美之, 千葉 弘文. IPF における血清 SP-D とピルフェニドン治療(解説) 呼吸器内科 2022; 41: 191-196.

2. 学会発表

1) 齋藤充史. 肺胞微石症の病態と今後の治療戦略について. 日本肺サーファクタント界面医学会 第 57 回学術研究会, 東京, Jan 2022.

2) 横田基宥、齋藤充史、池田貴美之、他. 長期フォローアップできた肺胞微石症の一例とマウスモデルを用いた病態解析. 第 62 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, Apr 2022.

3) 錦織 博貴, 黒沼 幸治, 廣田 健一, 他. 胸部 X 線写真から線維化性間質性肺疾患を検出する AI ソフトウェアの性能検証研究第 62 回日本呼吸器学会学術講演会, 京都, Apr 2022.

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

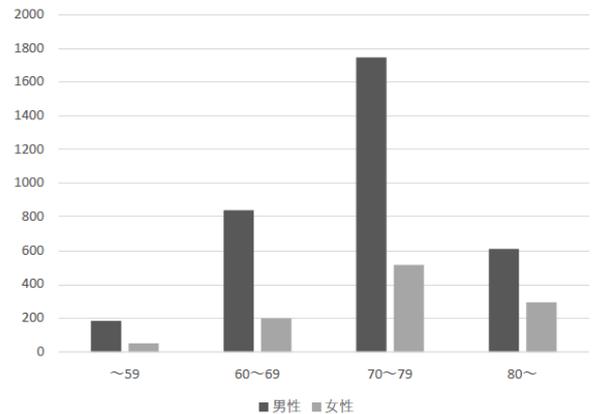


Figure 2. IPF患者のmMRC息切れスケールを用いた重症度別の息切れの程度

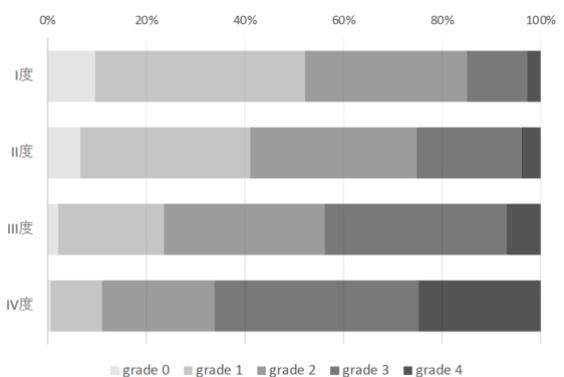
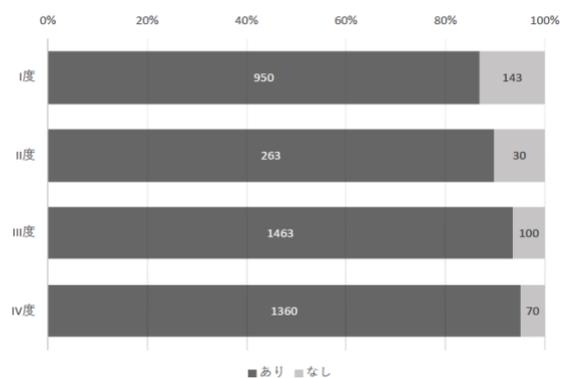


Figure 3. IPF 患者における重症度別 a)血清 KL-6 高値、b)血清 SP-D 高値および c)血清 LDH 高値の患者割合

a)



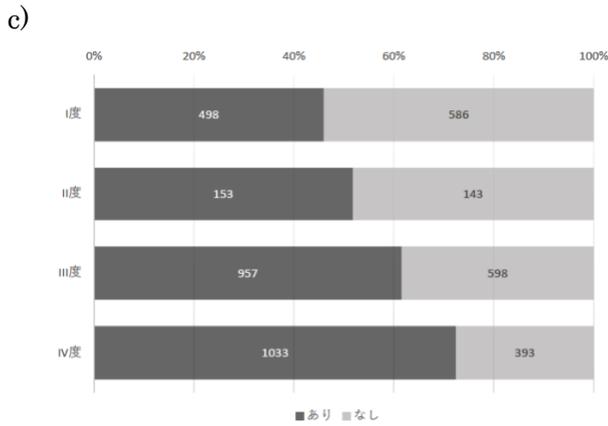
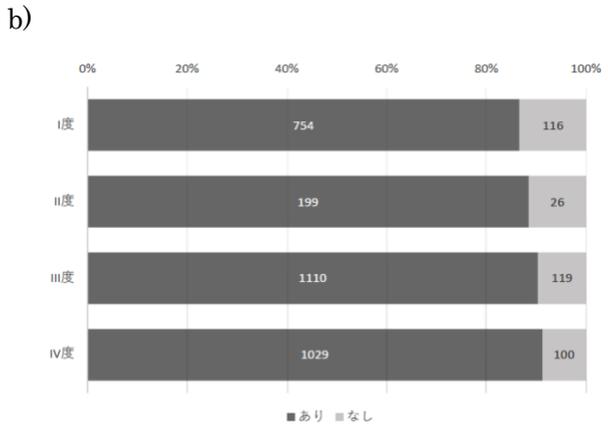


Figure 4. IPF患者に対する重症度別a)抗線維化薬およびb) 全身性ステロイド治療導入割合

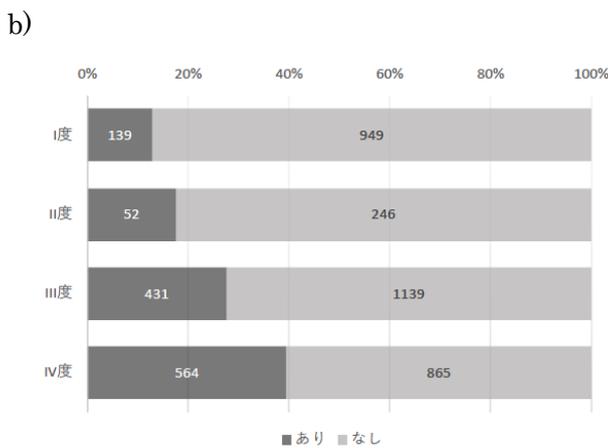
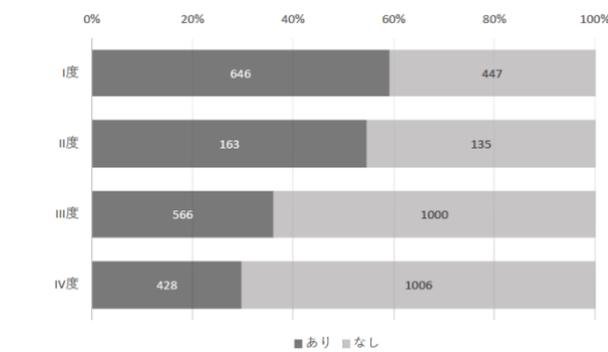


Figure 5. IPF患者(a)およびiNSIP患者(b)のBAL中の白血球分画割合 (*有意差あり)

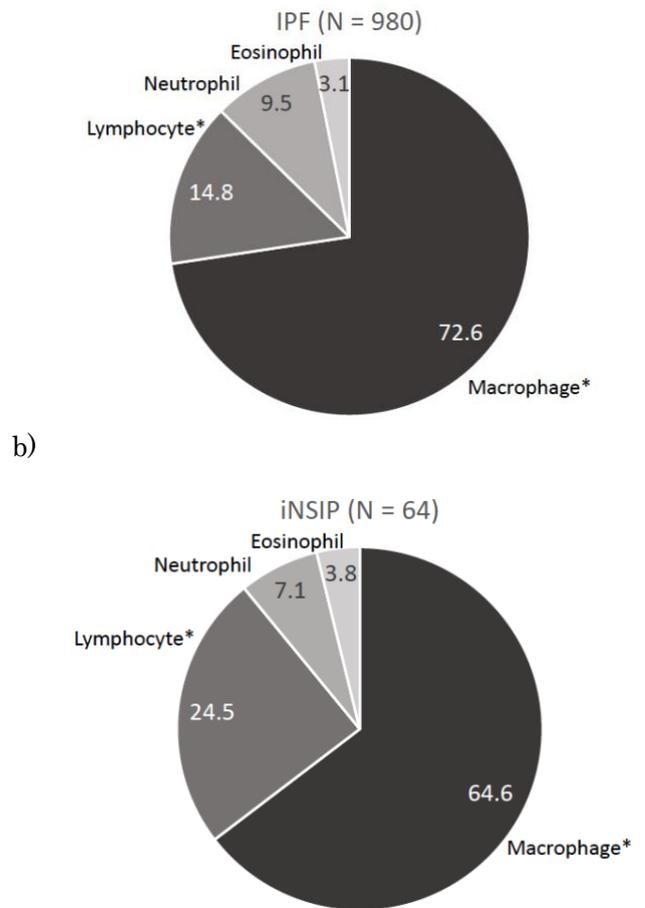


Figure 6. 血清中抗核抗体陽性・陰性で分類したIPF患者のBAL中の白血球分画割合 (*有意差あり)

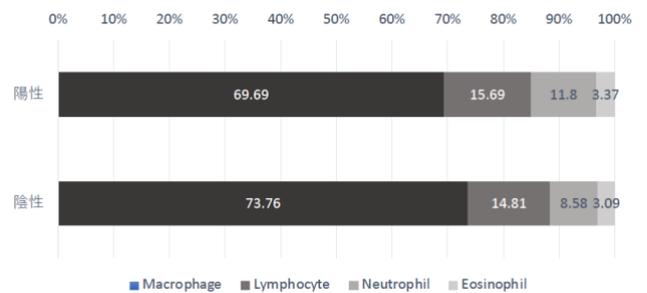


Figure 7. 血清中リウマチ因子陽性・陰性で分類したIPF患者のBAL中の白血球分画割合 (*有意差あり)

