

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 藤田保健大学院医学研究科 呼吸器内科学教授

研究要旨：2022年にATS/ERS/JRS/ALATのIPF診断ガイドラインが改定され、更にPPFについてもガイドラインでは言及された。実臨床下での新ガイドラインの検証、また、新たな疾患概念の検証が必要になってきている。そうした中、IIPsの診断をより正確に行う上で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、日常診療の中でMDD診断を実施する場合多くの課題があり、より円滑なMDD診断の方法が模索されている。
本部会では、令和四年度に2つのレジストリ研究（JIPS Registry および PROMISE・iBIS 試験）を推進して間質性肺炎診療領域にみられるアンメットニーズの解決に役立つ知見を得ることを進めてきた。令和四年度はJIPS Registryを用いて、疾患挙動についてERS annual meetingで発表した。PROMISE 試験・iBIS 試験においては症例集積を重ねて、2022年11月に目標症例を達成することができた。今後中間解析を行い、登録症例に対するMDD診断の結果、疾患別頻度を明らかにする予定である。

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、2022年にATS/ERS/JRS/ALATがIPF/PPF診断ガイドラインとしてIPFだけではなく、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、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、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。小倉らは、IIPs分類別の疾患頻度、背景、IIPs分類別の予後、呼吸機能の経時的变化、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。

B. 研究方法

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、研究課題として挙げた。

小倉らは、新規診断の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、5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) を共同で実施して、症例集積を継続している。

C. 結果

・ JIPS Registry

2016年12月から2018年3月までに866例の症例が登録された。

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。患者背景は、平均年齢が70歳, 男性が73%, 非喫煙者が29%, %FVCが80%, 動脈血酸素分圧 (PaO2) が82Torr, GAPステージIが59%であった。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。

無増悪生存期間 (PFS) は、死亡, 努力肺活量 (FVC) の10%以上の減少(絶対変化量), 急性増悪, または6分間歩行距離 (6MWD) の50m超の短縮のいずれかが発生するまでの期間と定義した。分類不能型特発性間質性肺炎集団のPFSはIPF集団と同様であった(ハザード比 [HR] 0.88, 95%CI 0.73-1.05, p=0.160)

図1 施設診断と中央診断

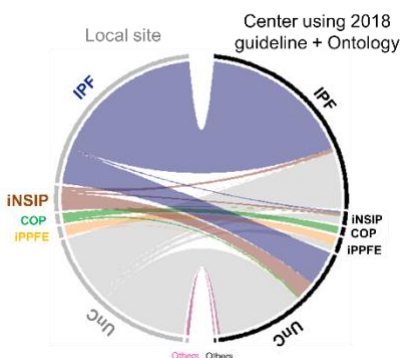
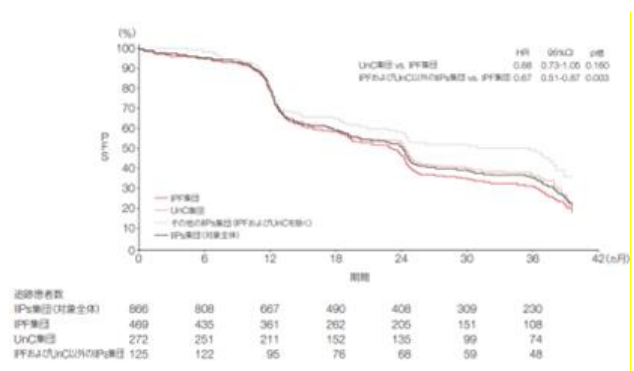


図2 各IIPsの無増悪生存期間



・ PROMISE 試験および IBiS 試験

1) 参加施設数

2022年12月時点で日本呼吸器学会認定施設の内、223施設の参加となった。

2) 報告会時点での進捗結果

2022年12月時点で、Promise 試験の症例登録数 2812例, IBiS 試験の症例登録数 1156例となった(図2, 図3).

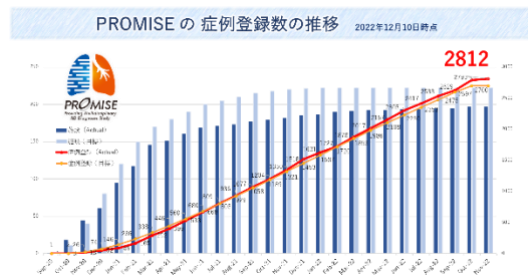


図2



図3

D. 考察と結論

JIPS Registry は登録開始から5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。新規診断のIIPsにおいても、IPFと同様に分類不能型特発性間質性肺炎においても疾患進

行を認めた。早期治療介入の必要の一群があるかもしれない。

本年度、橋本らは順調に症例登録を進めている。質の高い研究とするために follow up data の収集を進める。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・論文

1. Okuda R, Ogura T, et al. Nationwide prospective registry of idiopathic interstitial pneumonias with central multidisciplinary diagnosis in Japan (JIPS Registry): Analysis of disease progression. ERS 2022.
2. Okuda R, Ogura T, et al. Design and rationale of the Japanese Idiopathic Interstitial Pneumonias (JIPS) Registry. Respir Investig. 2022 Nov 15:S2212-5345(22)00142-3.

3. 古川大記. びまん性肺疾患 MDD 診断の為の 双方向性 Web プラットフォーム構築と 人工知能診断の社会実装に関する前向き研究. 第 62 回日本呼吸器学会学術集会, 京都 2022
4. 古川大記. IPF の AI 診断の現状と問題点. 第 62 回日本呼吸器学会学術集会, 京都 2022
5. 古川大記. 医療用 AI とアルゴリズムの構築. 第 7 回日本肺高血圧・肺循環学会学術集会, 東京 2022
6. 古川大記. 間質性肺炎の診断・予後予測アルゴリズム構築と社会実装に向けて. ARO 協議会 第 9 回学術集会. 千葉 2022
7. 古川大記. 間質性肺炎 MDD 診断と予後予測の立場から. 第 2 回日本びまん性肺疾患研究会, 東京 2022

F. 知的財産権の出願・登録状況

特になし