

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） （総合）研究報告書

研究代表者 須田隆文（浜松医科大学・医学部・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（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】研究は、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、各分科会には、研究を効率よく進めるために部会を設けた（IIP 分科会 13 部会、サルコイドーシス分科会 2 部会、難治性気道疾患分科会 2 部会、希少びまん性肺疾患分科会 2 部会）。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・重症度分類の改訂などを行った。そさらに、臨床個人調査票や NDB（National Database）オープンデータ（厚労省）を用いて、対象疾患の疫学を明らかにした。とくに COVID-19 感染症が指定難病患者に与える影響をビッグデータだけでなく個別アンケート調査からも明らかにした。【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診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 パンデミック下における難病診療の指針等に資するエビデンスが構築できたことは意義のある成果であった。

研究分担者：

千葉弘文（札幌医科大学・医学部・教授）
今野哲（北海道大学・大学院医学研究院・教授）
海老名雅仁（東北医科薬科大学・医学部・教授）
宮下光令（東北大学・大学院医学研究院・教授）
坂東政司（自治医科大学・医学部・教授）
本間栄（東邦大学・医学部・教授）
岸一馬（東邦大学・医学部・教授）
宮崎泰成（東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授）
慶長直人（結核予防会結核研究所・副所長）
針谷正祥（東京女子医科大学・医学部・教授）
小倉高志（神奈川県立循環器呼吸器病センター・院長・呼吸器内科部長）
吾妻安良太（日本医科大学・医学部・教授）
橋本直純（藤田医科大学・医学部・教授）
近藤康博（公立陶生病院・呼吸器・アレルギー疾患内科・副院長）
伊達洋至（京都大学・大学院医学研究科・教授）
井上義一（国立病院機構近畿中央呼吸器センター・臨床研究センター長）
寺崎文生（大阪医科大学・医学部・教授）
上甲剛（関西労災病院・放射線科・放射線科部長）
服部登（広島大学・大学院医系科学研究科・教授）
西岡安彦（徳島大学・大学院医歯薬学研究部・教授）

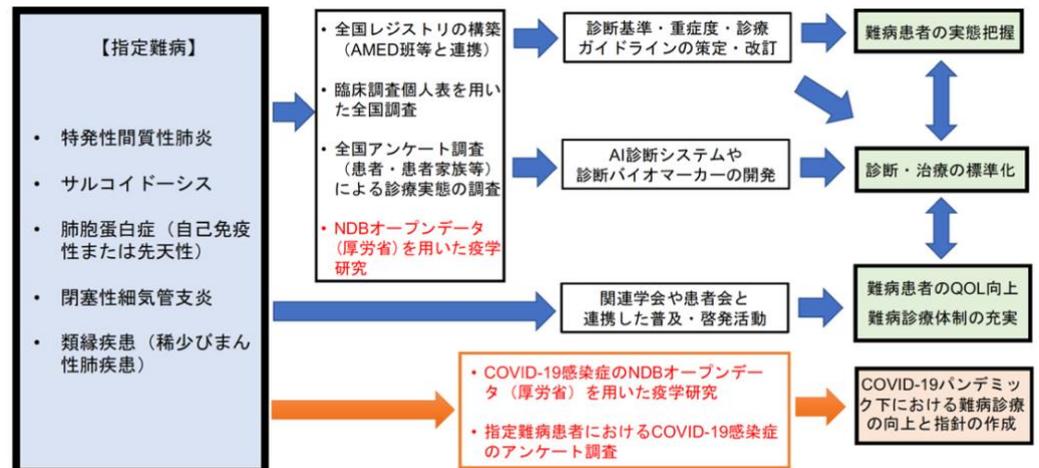
福岡順也（長崎大学・大学院医歯薬学総合研究科・教授）

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）。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、世界最大の claim database である NDB（National Database）オープンデータ（厚労省）を活用し、ビッグデータを用いた指定難病の疾患疫学を明らかにする。

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) の我が国における疾患疫学, ならびに経年的な変化を検討した。



C. 結果

各分科会別, 部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】

- ガイドライン・診断の手引き部会を中心に, 特発性間質性肺炎の手引きを改訂し, 「特発性間質性肺炎 診療と治療の手引き 2022 [第4版]」¹⁾を作成し, 出版した。
- 同様に, IPF の治療ガイドラインを改訂し, 「特発性肺線維症 (IPF) の治療ガイドライン 2023 [第二版]」を作成し, 出版した²⁾。
- 特発性間質性肺炎との鑑別が困難な代表的な疾患である「過敏性肺炎 治療指針」を作成し, 出版した³⁾。
- 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) の承認を得た。これに基づき臨床個人調査票を改訂し, 来年度から施行予定となった。

【疫学調査・重症度分類部会】

- QOL や予後とより相関する新重症度分類を提案し, 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にて承認を得て, これも来年度から運用予定である。
- 臨床個人調査票を用いた疫学研究を実施した。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手し, 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。4,770 例の IIP 患者が対象となり, IPF 患者が 4,453 例 (93%) を占め, ついで iNSIP (162 例, 3.4%) であった。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。

表. 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 合併肺腫ガイドライン部会 |
| | 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 |

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%に使用されていた。以上より、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。

- NDB オープンデータ（厚労省）を用いて、2013～2019 年の特発性間質性肺炎（IIPs）（患者数約 25 万人）ならびに特発性肺線維症（IPF）（患者数約 6 万人）の有病率、発症率とその経時的変化を調査した人口 10 万人対で有病率（2019 年：IIP 112 人，IPF24 人），発症率（2019 年：IIP27 人，IPF7 人）ともに、いずれの疾患も大幅に上昇傾向にあることを明らかにした。
- NDB オープンデータ（厚労省）を活用した研究で、2020 年 1 月～2021 年 8 月の期間で抽出した COVID-19 患者 94 万人の中に間質性肺炎患者 7,333 人、特発性肺線維症患者約 7 千人が含まれており、いずれの疾患の存在も重症化および死亡の独立した危険因子であることが明らかとなった（死亡リスク比：間質性肺炎 1.90，特発性肺線維症 3.11）。本研究は国際的にも最大規模の COVID-19 の疫学研究であり、その結果は、今後、学会、患者会、論文化などを通じて国内外で広く公表し、診療の手引きなどにも加える予定である（論文投稿中）。

【画像部会】

- IPF/UIP の CT 診断基準の改訂し、さらに IPF の国際ガイドライン改定に合わせ、新規 CT 分類の解説図譜を作成した。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³⁾。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（キャンノンメディカル）を用いた定量評価システムを開発した。新しい線維化指標 F を $F = aX + bY + cZ$ ；X：牽引性気管支拡張を伴うすりガラス影の広が、Y：網状影の広がり、Z：蜂巣肺の広がり a：すりガラス影の重み付け係数、b：網状影の重み付け係数、c：蜂巣肺の重み付け係数と定義した。volume histogram analysis のおける entropy、歪度、先度を計測し、歪度と尖度の低下と、エントロピーの増加が、「間質の線維化が進行すると、肺野の吸収値が様々な値を呈するようになる」ためであることを証明した。
- 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。

【病理・クライオ生検部会】

- 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。とくに IIP との鑑別が病理学的に難しい線維性過敏性肺炎などとの病理学的な違いとして、気道周囲線維化（ACF）に着目して、その特徴を明らかにした。

- クライオ生検と VATS 生検の両方を行った症例において、その一致率等を検討した上で、クライオ生検における診断アルゴリズムを構築した⁴⁾。
- 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、明瞭な予後不良群である病理学的 UIP を認識する AI 病理診断システムの開発に成功した。これは世界初の間質性肺炎診断モデルとして論文報告を行った⁵⁾。
- FFPE 検体の RNA シーケンスを行い、IPF の診断に寄与する候補遺伝子群を見出し、現在、本症の診断における有用性を検討中である。

【IPF 合併肺癌ガイドライン部会】

- 「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、日本肺癌学会、日本呼吸器外科学会と共同で開始した。
- 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、全国から 200 例の登録が得られた。薬剤性肺障害は 61 例（30.5%）に発症し、9 例が死亡した。薬剤性肺障害の危険因子としては、IPF、診断時の SP-D 高値などが見いだされた。

【急性増悪部会】

- 間質性肺炎の急性増悪は本疾患の最も重要な死因の一つであり、ウイルス感染が誘因となることが知られている。そこで、COVID-19 パンデミック下の間質性肺炎急性増悪の実態について、WEB を用いた緊急全国サーベイを行った。その結果、134 施設から回答があり、COVID-19 が誘因となった急性増悪はきわめて予後不良であることが明らかとなった⁶⁾。
- COVID-19 ワクチン接種にて間質性肺炎の急性増悪が惹起されることを世界ではじめて報告し（論文化済み）⁷⁾、学会、患者会などを通じて啓蒙を行った。さらに、全国調査を実施し、COVID-19 ワクチン接種後の急性増悪 46 例を確認した。
- 全国から間質性肺炎の急性増悪症例 1,264 例を既に収集し、予後予測因子を検討した。とくに、HRCT を用いた画像的解析を実施し、急性増悪時の HRCT をスコア化し、90 日死亡と関連するパラメーターを抽出したところ、diffuse pattern に加えて、牽引性気管支拡張所見が有意な因子であることを見出した。

【レジストリ・AI 診断部会】

- AMED 班（研究代表者：須田）と連携して、遠隔 MDD 診断による「特発性間質性肺炎の MDD 診断に基づいた前向きレジストリ (IBiS レジストリ)」を令和 2 年度より開始し、本年度、症例登録を終了した。目標症例数は 1,000 例であったが、この COVID-19 パンデミック下にも関わらず、1,154 例の目標症例数を超える症例登録を得た。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。また、同時に登録症例の血清レポジトリも構築した。現在、特発性間質性肺炎の疾患疫学、予後などについて解析が進行中である。
 - 令和 4 年度から開始した JIPS レジストリでは、800 例の IIP 患者を収集し、MDD 診断を実施した。既に中間解析を行い、その結果を欧州呼吸器学会で報告した。
- 【バイオマーカー部会】
- 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 α 2 glycoprotein (LRG) についての検討を行い、LRG がニンテダニブ投与下の運動耐容能や FVC の改善を関係することを見出した。また、③S100A4, Cold-inducible RNA-binding protein (CIRBP), 14-3-3 γ が IPF 患者の診断や予後予測に有用であることを示した⁸⁾。
 - IBiS レジストリの血清レポジトリを用いて、新規プロテオミクス解析方法であるアプタマー法を使って新規バイオマーカーを探索中であり、3つの候補蛋白を発見した。
- 【PPFE 部会】
- 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した。現時点で全国から 215 例の PPFE 症例が登録され、血清ならび DNA を収集した。血清バイオマーカーとして LTBP-4 の有用性を明らかにし、また、全エクソーム解析を実施し、いくつかの rare variants を同定した。
- 【ANCA 陽性間質性肺炎部会】
- 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」の改訂を行い、「ANCA 関連血管炎 診療ガイドライン 2023」を作成し、出版した⁹⁾。
 - 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、187 例の登録を得た。
- 【多施設治療研究支援部会】
- 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し、適応拡大を申請した。
 - IIP あるいは IPF における医師主導試験を含めた 5 つの研究に関与した (1: 特発性肺線維症における抗線維化薬 2 剤併用療法の有効性に関する多施設共同前向き研究, 2: 抗線維化薬投与下慢性期特発性肺線維症症例へのステロイド併用実態調査—多施設共同前向き観察試験—, 3: COVID19 ARDS に対する PMX-DHP 治療研究, 4: 肺サルコイドーシス患者を対象とした efzofitimid 静脈内投与の有効性及び安全性を評価する第 III 相無作為化試験, 5: TAS-115 PF-ILD を対象とした第 III 相無作為化試験)。
- 【疾病の普及・啓発・患者会設立部会】
- COVID-19 感染拡大のため、令和 2 年は患者会を中止せざるを得なかったが、令和 3 年、4 年は WEB による患者会・勉強会を開催し、多くの参加者 (令和 3 年 488 人、令和 4 年 488 人) があつた。
- 【緩和治療部会】
- 「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た。これらの結果を英文論文 (2 報) として発表し^{10,11)}、広く広報した。
 - さらに、緩和領域研究の新しい研究手法として注目されている遺族を対象とした遺族調査を行った。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) などの全国遺族アンケート調査」を実施した。これは、終末期緩和医療が確立しているがん患者と、間質性肺炎患者を比較し、QODD などの違いを明らかにすることを目的としたはじめての全国研究であり、635 名の患者遺族から回答を得た。結果としては、やはり間質性肺疾患患者において、肺癌患者と比較し、QODD が有意に低く、十分な緩和医療が行われていない我が国の実情が確認された。
- ② サルコイドーシス分科会：

【疫学調査・ガイドライン部会】

- 臨床個人調査票を用いた疫学調査を実施し、厚労省に臨床個人調査票の利用申請を行い、承認を得て、2015～2020年の新規認定患者7,824人、更新患者25,974人のデータを収集し解析した。その結果、従来の疫学研究の結果と比較し、年齢構成などが大きく変化し、心臓サルコイドーシスが増加していることなどが見いだされ、本邦のサルコイドーシスの最新の疫学を明らかにすることができた。
- 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訂を行った。
- NDB オープンデータ（厚労省）を用いて、2020年1月～2021年8月までのCOVID-19患者を抽出し、サルコイドーシスがCOVID-19患者の転帰に与える影響を検討した。94万人のCOVID-19患者において、サルコイドーシス患者は647人含まれており、サルコイドーシスの存在は重症化および死亡の危険因子とはならないことを見出した。多くの指定難病や呼吸器疾患がCOVID-19の重症化、死亡リスクとなることが示されているが、この結果はそれとは異なるものであった（気管支喘息なども同様の報告がある）。現在、さらに詳細に検討を加えている。
- サルコイドーシスの新規バイオマーカーとして、血清長鎖脂肪酸や尿中オートタキシン濃度が本症の診断や疾患活動性の評価に有用であることを報告した^{12,13}。さらに、COVID-19ワクチン接種後にサルコイドーシスを発症する症例を誌上発表し、同ワクチンの新規の副反応の可能性を報告した。
- 令和2年はCOVID-19感染拡大のため患者会を開催できなかったが、令和3年には、本年はサルコイドーシス友の会と連携して、日本サルコイドーシス/肉芽腫性疾患学会総会において、WEBによるサルコイドーシス勉強会を開催し、124名の患者及び家族の参加が得られた。令和4年は、患者会の会報であるサルコイドーシス友の会会報（3回/年）に、心臓サルコイドーシスに関する情報を掲載した。

【心臓サルコイドーシス部会】

- 指定難病の診断基準の心臓サルコイドーシスに関する改訂案を、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、日本心不全学会などの関係学会と共同で作成し、局長通知の変更として厚労省に申請した。と

くに心臓限局性サルコイドーシスでは、心臓以外の臓器病変を確認できない患者においても組織診断なしで認定できる改訂の申請を行ない、厚労省の指定難病検討委員会で承認を得て、新しい臨床個人調査票を作成した。

- 心臓サルコイドーシスの全国レジストリ（JACS）（代表：当班研究協力者 草野）と心臓サルコイドーシスの診断・治療プロトコルの策定に関する研究（代表：泉知里）（MYSTICS）に研究班として参加した。

③ 難治性気道疾患分科会：

【閉塞性細気管支炎（BO）部会】

- BO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¹⁴。
- 臨床個人調査票を用いた疫学調査を実施し、厚労省に臨床個人調査票の利用申請を行い、承認を得た上で、2015～2020年に新規登録された閉塞性細気管支炎91例について解析を行い、その結果を発表した。本結果は指定難病・閉塞性細気管支炎を対象としたはじめての全国調査となり、貴重な疫学データとなった。また、
- 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。

【原発性線毛機能不全症（PCD）部会】

- 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たスクリーニング法を開発し、PCD疑い患者140例でスクリーニングを実施し、51例のPCD患者を見つけることができた¹⁵。
- 小児では小児慢性特定疾病として公費助成のあるPCDが、成人では指定難病に指定されていないため助成が受けられないという大きな行政上の問題が存在する本疾患を、新規指定難病として厚労省に申請した。その結果、本年3月に指定難病検討会で承認された。臨床個人調査票の作成も終えた。
- PCDについては米国施設との共同研究を行い、新たな遺伝子異常を見出した。現在、効率的にPCD患者をスクリーニングできる遺伝子パネルを開発中である。s

④ 希少びまん性肺疾患分科会：

【肺胞蛋白症（PAP）部会】

- 本邦初のPAPの診療ガイドラインを作成し、出版した¹⁶。
- PAPの臨床個人調査票を用いた疫学調査に関しては、臨床個人調査票の利用申請を厚労省に行い、利用許可を得た後に、2015～2020年の期間に新規登録された110例の肺胞蛋白症患者の情報を収集した。この検討により、本邦

の肺胞蛋白症患者の約 1/4 が在宅酸素療法を必要としたことなどが明らかとなり、重症患者が少なくないことが判明した。本結果は論文として発表した¹⁷⁾。

- 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¹⁸⁾。
- 令和3年と4年に、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た（参加者：令和3年90名、令和4年40名）。

【若年性間質性肺炎・遺伝性間質性肺炎部会】

- 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】

- 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、論文として発表した¹⁹⁾。

D. 考察

本研究班の対象指定難病4疾病、ならびに周辺関連疾患に関して、COVID-19パンデミック下にもかかわらず、研究分担者、研究協力者の尽力で、大凡予定通り研究をすすめることができた。

まず、本研究班の大きな目的である診療ガイドラインの新たな作成、および改訂については、計画通り実施することができた。とくに、肺胞蛋白症については我が国ではじめての診療ガイドラインを作成した。これらのアップデートされた最新の内容は、我が国における難病診療に大きく貢献するものと考えられる。

また、現在の国際的な診断基準との整合性を欠いた現行の指定難病の診断基準と重症度分類の改訂について、関連学会とも連携し、当班で改訂案を作成し、厚労省の承認を得ることができた。また、心臓限局性サルコイドーシスについては、患者会からも要請のあった「心臓外の臓器病変がなく、組織診断が得られていない心臓サルコイドーシス」が臨床的に診断できる診断基準に改訂した。これらの診断基準や重症度分類の改訂は、対象疾患の患者に大きな恩恵となると考えられる。

COVID-19パンデミック下にも関わらず、AMED班（研究代表者：須田）と連携して、遠隔MDD診断による「特発性間質性肺炎のMDD診断に基づいた前向きレジストリ（IBiSレジストリ）」において、1,154例の目標症例数を超える症例登録（血清レポジトリも含め）を得た。今後、このレジストリならびに血清レポジトリを用いて、予後などを含めた疾患疫学を創出し、さらに診療に有用な血清バイオマーカーを探索する予定である。

本研究班では、新たに世界最大のクレーム・データベースであるNDBを活用して研究を進めた。とくに、臨床個人調査票ならびにNDBビッグデータそれぞれの長所を利用して、対象疾病の最新の疫学データならびにそのトレンドを多面的に評価することに成功した。これは今後、我が国の難病診療の向上を計る上できわめて重要な知見となり得ると考えられた。また、実際の計画遂行の中で、臨床個人調査票を用いた疫学研究の限界（各自治体によって回収率が大きく異なることなど）が分かり、今後のオンライン入力を推進する必要性が示された。

また、未曾有のCOVID-19パンデミックの中で、対象指定難病患者への影響をNDBビッグデータや個別のアンケート調査などで明らかにすることができた。これは、COVID-19パンデミック下でどのように難病診療を行うべきかという具体的な提言にも繋がり、今後、医師ならびに患者、患者家族への啓蒙がきわめて重要と考えられる。

さらに、本研究班におい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実態ならびにその問題点を明らかにすることができた。現在、保険適応となっていない間質性肺炎（広くは呼吸不全）に対する緩和医療の保険収載を目指してさらなる活動を続ける予定である。

また、班研究開始当初はCOVID-19パンデミックのために開催することが困難であった患者会や勉強会を、研究期間2～3年目にはWEB環境を利用してリモートで行うことができた。WEB開催は、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。

E. 文献：

1. 特発性間質性肺炎—診断と治療の手引き—改訂第4版（日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編 南江堂 東京）2022年
2. 特発性肺線維症の治療ガイドライン 2023（改訂第二版）（日本呼吸器学会特発性肺線維症の治療ガイドライン作成委員会編、南江堂 東京）2023年。
3. 過敏性肺炎 治療指針 2022（日本呼吸器学会編、克誠堂 東京）2022年
4. Zaizen, Yoshiaki; Tachibana, Yuri; Ozasa, Mutsumi; Yamano, Yasuhiko; Takei, Reoto; Kohashi, Yasuo; Kataoka, Kensuke; Saito, Yuji; Tabata, Kazuhiro; Okamoto, Masaki; Sensitivity of transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis

- of different interstitial lung diseases
Scientific Reports, 12, 1, 22037, 2022
5. Uegami, Wataru; Bychkov, Andrey; Ozasa, Mutsumi; Uehara, Kazuki; Kataoka, Kensuke; Johkoh, Takeshi; Kondoh, Yasuhiro; Sakanashi, Hidenori; Fukuoka, Junya; MIXTURE of human expertise and deep learning—Developing an explainable model for predicting pathological diagnosis and survival in patients with interstitial lung disease *Mod Pathol*, 35, 1083-1091, 2022
 6. Kondoh Y, Kataoka K, Ando M, Awaya Y, Ichikado K, Kataoka M, Komase Y, Mineshita M, Ohno Y, Okamoto H, Ooki T, Tasaka Y, Tomioka H, Suda T. COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease. *Respir Investig*, 2021, 59, 675-678
 7. Bando T, Takei R, Mutoh Y, Sasano H, Yamano Y, Yokoyama T, Matsuda T, Kataoka K, Kimura T, Kondoh Y. Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis after SARS-CoV-2 vaccination. *Eur Respir J*, 2022, 59, 2102806.
 8. Hozumi H, Kataoka K, Kondoh Y, Isayama T, Okada J, Sugiura K, Mori K, Kono M, Suzuki Y, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Clinical Significance of Cold-Inducible RNA-Binding Protein in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Chest* 2021, 160, 2149-57.
 9. ANCA 関連血管炎 診療ガイドライン 2023 (難治性血管炎の医療水準・患者 QOL 工場に資する研究班, 難治性腎障害に関する調査研究班, びまん性肺疾患に関する調査研究班編, 診断と治療社 東京) 2023 年
 10. Fujisawa T, Akiyama N, Morita T, Koyauchi T, Matsuda Y, Mori M, Miyashita M, Tachikawa R, Tomii K, Tomioka H, Hagimoto S, Kondoh Y, Inoue Y, Suda T. Palliative care for interstitial lung disease: A nationwide survey of pulmonary specialists. *Respirology* 2023,
 11. Akiyama N, Fujisawa T, Morita T, Koyauchi T, Matsuda Y, Mori M, Miyashita M, Tachikawa R, Tomii K, Tomioka H, Hagimoto S, Kondoh Y, Inoue Y, Suda T. End-of-life care for idiopathic pulmonary fibrosis patients with acute exacerbation. *Respir Res* 2022, 23, 294.
 12. Suzuki T, Karayama M, Inoue Y, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suda T. Associations of serum long-chain fatty acids with multiple organ involvement in patients with sarcoidosis. *BMC Pulm Med* 2022, 22, 290.
 13. Murakami K, Tamada T, Saigusa D, Miyauchi E, Nara M, Ichinose M, Kurano M, Yatomi Y, Sugiura H. Urine autotaxin levels reflect the disease activity of sarcoidosis. *Sci Rep* 2022, 12, 4372.
 14. Homma S, Ebina M, Kuwano K, Goto H, Sakai F, Sakamoto S, Johkoh T, Sugino K, Tachibana T, Terasaki Y, Nishioka Y, Hagiwara K, Hashimoto N, Hasegawa Y, Hebisawa A, Ministry of Health L, Welfare tSGoDPDSRRoID, Japanese Respiratory S. Intractable diffuse pulmonary diseases: Manual for diagnosis and treatment. *Respir Investig* 2021, 59, 8-33.
 15. Keicho N, Hijikata M, Morimoto K, Homma S, Taguchi Y, Azuma A, Kudoh S. Primary ciliary dyskinesia caused by a large homozygous deletion including exons 1-4 of DRC1 in Japanese patients with recurrent sinopulmonary infection. *Mol Genet Genomic Med* 2020, 8, e1033.
 16. 肺胞蛋白症 診療ガイドライン (日本呼吸器学会編, メディカルレビュー社 東京) 2023 年
 17. Miyashita K, Hozumi H, Inoue Y, Suzuki T, Suda T. Nationwide survey of adult patients with pulmonary alveolar proteinosis using the National Database of designated intractable diseases of Japan. *Respir Investig* 2023, 61, 364-70.
 18. Sakaue S, Yamaguchi E, Inoue Y, Takahashi M, Hirata J, Suzuki K, Ito S, Arai T, Hirose M, Tanino Y, Nikaido T, Ichiwata T, Ohkouchi S, Hirano T, Takada T, Miyawaki S, Dofuku S, Maeda Y, Nii T, Kishikawa T, Ogawa K, Masuda T, Yamamoto K, Sonehara K, Tazawa R, Morimoto K, Takaki M, Konno S, Suzuki M, Tomii K, Nakagawa A, Handa T, Tanizawa K, Ishii H, Ishida M, Kato T, Takeda N, Yokomura K, Matsui T, Watanabe M, Inoue H, Imaizumi K, Goto Y, Kida H, Fujisawa T, Suda T, Yamada T, Satake Y, Iбата H, Hizawa N, Mochizuki H, Kumanogoh A, Matsuda F, Nakata K, Hirota T, Tamari M, Okada Y. Genetic determinants of risk in autoimmune pulmonary alveolar proteinosis. *Nat Commun* 2021, 12, 1032.
 19. Nishioka Y, Toyoda Y, Egashira R, Johkoh T, Terasaki Y, Hebisawa A, Abe K, Baba T, Fujikura Y, Fujita E, Hamada N, Handa T, Hasegawa Y, Hidaka K, Hisada T, Hisata S, Honjo C, Ichikado K, Inoue Y, Izumi S, Kato M, Kishimoto T, Okamoto M, Miki K, Mineshita M, Nakamura Y, Sakamoto S, Sano M, Tsukada Y, Yamasue M, Bando Y, Homma S, Hagiwara K, Suda T, Inase N. Nationwide retrospective observational study of idiopathic dendriform pulmonary ossification: clinical features with a progressive phenotype. *BMJ Open Respir Res* 2022, 9.
- F. 健康危険情報：なし**
- G. 研究発表**
1. 論文発表：別添 4 を参照
 2. 学会発表：別添 4 を参照
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし**