

指定難病における進行性線維化を伴う間質性肺疾患に関する研究

独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター 内科
中村 行宏

1. 諸言

間質性肺疾患はさまざまな原因により間質に炎症や線維化を来す疾患の総称であり、200以上の疾患が含まれるが、その予後は疾患間、個人間で大きく異なっている。近年、「進行性線維化を伴う間質性肺疾患（progressive fibrosing interstitial lung diseases : PF-ILDs）」という疾患概念が注目されている。間質性肺疾患（interstitial lung diseases : ILD）の中には”診断名を問わず“、慢性的に線維化が進行し予後不良、難治の経過を辿るフェノタイプが存在する事が知られている。この PF-ILDs 群に対して共同研究者の井上らが所属する国際研究グループは抗線維化薬である特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis : IPF）の治療薬であるニンテダニブを用いたランダムコントロールスタディを実施し有効性と安全である事を証明したり。今後、PF-ILDs 基準に合致する進行性 ILD に対して適応拡大が期待されているが、PF-ILDs の概念や定義に関して学会等での定義は無い。また、実臨床において PF-ILDs 群と非 PF-ILDs 群に分けて予後を比較している研究は未だなく、臨床像もまとまった報告はない。

今回われわれは、呼吸器難病で、外科的肺生検（surgical lung biopsy : SLB）と多職種合議（multi-disciplinary discussion : MDD）にて診断された症例について、PF-ILDs の基準に合致する群と合致しない群の5年生存率や臨床像を後ろ向きに検討し、疫学的頻度と難病としての予後不良性（生命予後）を比較した。本研究によって、ILD を伴う指定難病での新しい疾患概念、PF-ILDs の意義と頻度が明らかになり、難病である意義が更に明らかにされ、新しい治療選択への展開が期待される。

2. 方法

2.1 研究デザイン・対象

単施設後ろ向きコホート研究。診療録より情報を収集し解析した。研究対象患者は SLB が行われ西暦 2004 年 1 月 1 日から西暦 2016 年 12 月 31 日までに国立病院機構近畿中央呼吸器センターで MDD にて診断され、SLB から 1 年以内に死亡または肺移植をうけておらず、かつ経過追跡可能な症例とした。ただし、外科的生検後 2 年間に画像検査も呼吸機能検査

も行なわれていない症例は除外した。国立病院機構近畿中央呼吸器センターの IRB で承認を得た（臨 2020-046）。

2.2 研究調査項目

年齢、性別、喫煙歴、合併症、死亡日（肺移植日）等の臨床所見、胸部画像所見（レントゲン、HRCT、CT）、呼吸機能検査（forced vital capacity [FVC]、diffusing capacity for carbon monoxide [DL_{CO}]、Krebs von den Lungen-6 [KL-6] と surfactant protein-D [SP-D]）。

2.3 診断

疾患の診断として、全疾患群は生検当時の国際国内ガイドラインに基づき MDD を行い、確診度の高い診断名を採用した。同診断名は全例 2 名の呼吸器内科医にて再評価を行った。疾患群の診断として、各症例は疾患を IPF、IPF 以外の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonia except IPF : IIPs except IPF)、膠原病関連間質性肺炎 (connective tissue disease-interstitial lung disease : CTD -ILD)、慢性線維化性過敏性性肺臓炎 (fibrotic hypersensitivity pneumonitis : fHP)、その他の肺疾患 (other diseases) に分類した。PF-ILDs の定義として、当研究では PF-ILDs は下記基準 A) ~C) の内で 1 つを満たすものとする。PF-ILDs 基準を満たさないものは non PF-ILDs と定義した。また、胸部画像検査に関してはフィルム現物が残存していない場合は当時の画像診断レポートを参考にした。

A) SLB 直前 (baseline) から 2 年後の %FVC が相対的に 10% 以上減少する。

B) baseline から 2 年後の %FVC が相対的に 5% 以上、10% 未満減少し、かつ baseline から 2 年後の間に呼吸器症状の増悪を認める、もしくは baseline から 2 年後の間に胸部画像で線維化所見の悪化を認める。

C) baseline から 2 年後の間に呼吸器症状の増悪と胸部画像で線維化所見の悪化を認める。

2.4 評価項目

主要評価項目は SLB 施行日を基準として PF-ILDs 基準に合致する症例群 (PF-ILDs 群) とそうでない症例群 (non PF-ILDs 群) における 5 年生存率とし、副次評価項目は患者背景、PF-ILDs への合致率 (全体症例群、疾患群別 [IPF、IIPs except IPF、CTD-ILDs、fHP、other diseases])、4 つのサブグループ別 (IPF かつ PF-ILDs、IPF かつ non PF-ILDs、non IPF かつ PF-ILDs、non IPF かつ non PF-ILDs)、5 年生存に関与する予後因子とした。

2.5 統計解析

患者背景に関しては χ^2 検定、フィッシャーの正確確率検定、t 検定を用いる。生存解析には Log-rank 検定、Kaplan-Meier 法を用い、5 年生存に対する因子は COX 比例ハザードモデルを用いて検討する。各因子は単変量解析で検討を行ない、有意な因子のみで多変量解析

を行った。両側検定、P値は<0.05を有意とし、多重検定はBonferroni法を用いる。呼吸機能の減少率は2年後減少量を欠損値除去した線形回帰（最小二乗法）にて算出し、SLB直前の呼吸機能をbaselineとして計算する。統計解析にはR（version 4.0.3）を使用した。

3.結果

3.1 患者の登録、背景

2004年1月から2016年12月までにSLB検体にてMDDが行われた症例は303人であったが、内257人が適格であった。基準A) 88人、基準B) 16人、基準C) 80人であり、患者背景は年齢、牽引性気管支拡張所見、蜂巣肺所見、FVC、DL_{CO}がPF-ILDs群の方が不良であった（表1）。IPFを除外した場合には全体のPF-ILDs合致率は42%であった。

表1 患者背景（PF-ILDs群とnon PF-ILDs群の比較）

	PF-ILDs (n=128)	Non PF-ILDs (n=129)	P値
性別 男性、n (%)	88 (69)	69 (54)	0.02
年齢、median (IQR)	63 (56-68)	56 (46-65)	<0.01
喫煙歴の有無、n (%)	81 (63)	88 (68)	0.48
牽引性気管支拡張像、n (%)	113 (88)	69 (54)	<0.01
蜂巣肺所見、n (%)	25 (20)	6 (1)	<0.01
FVC%予測値 %, median (IQR)	77 (64-95)	94 (74-110)	<0.01
DL _{CO} %予測値 %, median (IQR)	60 (46-75)	70 (58-83)	<0.01
BaselineのKL-6 U/ml, median (IQR)	1040 (622-1770)	617 (295-1260)	0.09
BaselineのSP-D ng/ml, median (IQR)	228 (126-354)	107 (54-192)	0.001
follow-up期間、median (IQR)	1325 (784-1825)	1825 (1486-1825)	<0.01
IPFの診断、n (%)	46 (73)	17 (27)	<0.01
IPF except IPFの診断、n (%)	25 (40)	38 (60)	0.08
CTD-ILDsの診断、n (%)	6 (33)	12 (67)	0.2
fHPの診断、n (%)	37 (67)	18 (33)	<0.01
Other diseasesの診断、n (%)	14 (24)	44 (76)	<0.01
経過中死亡、肺移植、n (%)	53 (41)	4 (3)	<0.01
経過中急性増悪、n (%)	31 (24)	1 (1)	<0.01
経過中膠原病の診断、n (%)	14 (11)	18 (14)	0.59
経過中肺癌の診断、n (%)	12 (9)	6 (5)	0.22

IQR; interquartile range

3.2 生存予後

PF-ILDs 群は non PF-ILDs 群と比較して有意に予後不良であった (Log-rank test、 $P < 0.001$ 、図 1)。疾患別に見た場合は IPF が IPF を除く IIPs ($P < 0.001$) とその他の肺疾患 ($P < 0.001$) との間には群間差を認め (Log-rank test、Bonferroni 補正後で $P < 0.005$ が有意)、他の疾患群同士の比較では統計学的有意差は認められなかった (図 2)。

4 つのサブグループで解析したところ IPF かつ PF-ILDs 群は non IPF かつ non PF-ILDs 群 ($P < 0.001$) と IPF かつ non PF-ILDs 群 ($P < 0.01$) と比較して有意に予後不良であり (Log-rank test、Bonferroni 補正後で P 値 < 0.0083 が有意)、また non IPF かつ non PF-ILDs は non IPF かつ non PF-ILDs に対して有意に予後不良であった (Log-rank test、 $P < 0.001$ 、Bonferroni 補正で P 値 < 0.0083 が有意) (図 3)。IPF を PF-ILDs と non PF-ILDs で分けられない IPF 全体集団と non IPF かつ PF-ILDs 群とを比較したところ有意差は認められなかった (Log-rank test、 $P = 0.4$)。死因は PF-ILDs 群では呼吸不全が最も多く、non PF-ILDs 群では肺癌であった。COX 比例ハザードモデルにて有意な予後因子を検討したところ、多変量解析にて 2 年間で呼吸器症状の悪化、2 年間で胸部画像所見の悪化、2 年後の %FVC が baseline から 10%以上の相対的減少、2 年間でステロイド使用が有意な予後不良因子であった (表 2)。

図 1 PF-ILDs と non PF-ILDs の 5 年間生存曲線

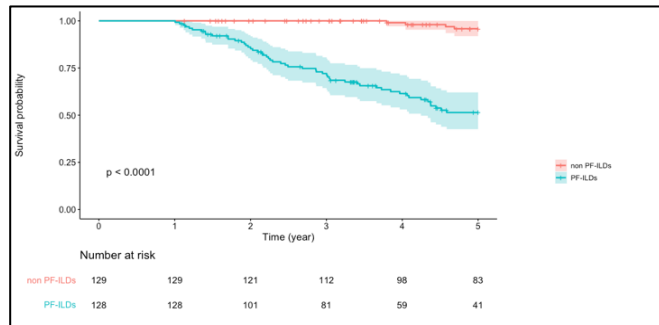


図 2 各疾患別の 5 年間生存曲線

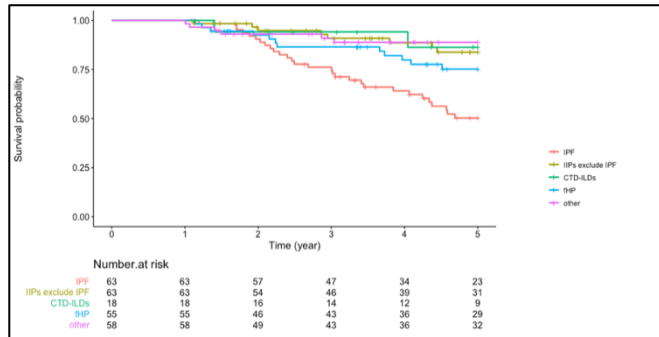


図 3 4 つのサブグループ 5 年間生存曲線

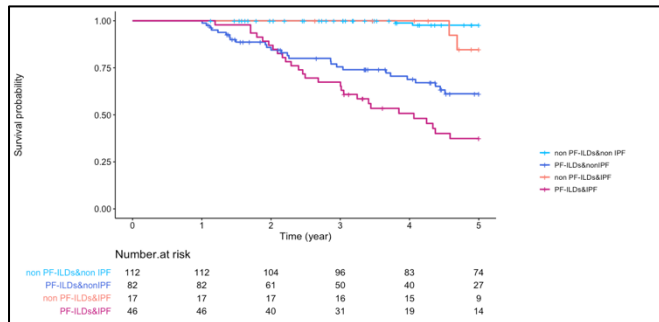


表 2 5 年生存に対する COX 比例ハザードモデル

	単変量ハザード比 (95%信頼区間)	P 値	多変量ハザード比 (95%信頼区間)	P 値
年齢 (baseline)	1.0 (1.0-1.1)	0.003	1.0 (0.97-1.0)	0.6

男性	2.6 (1.4-4.2)	0.003	1.0 (0.45-2.1)	0.9
喫煙歴の有無	1.3 (0.7-2.2)	0.4		
IPF の診断	3.3 (2.0-5.6)	<0.001	1.6 (0.8-3.1)	0.2
KL-6 (baseline)	1 (1-1)	0.06		
SP-D (baseline)	1.0 (1-1)	0.01	1.0 (1.0-1.0)	0.6
2年後の自覚症状の悪化	19.2 (7.6-48.2)	<0.001	6.3 (2.3-17.3)	<0.001
牽引性気管支拡張 (baseline)	3.9 (1.7-9.0)	0.002	0.8 (0.3-2.1)	0.6
蜂巣肺 (baseline)	3.2 (1.8-5.8)	<0.001	1.9 (0.8-4.3)	0.1
2年後の胸部画像所見の悪化	8.9 (4.4-18.3)	<0.001	4.2 (1.8-9.8)	<0.001
2年後の%FVCがbaselineから10%以上の相対的減少	5.1 (2.9-8.8)	<0.001	4.0 (1.8-8.8)	<0.001
2年後の%FVCがbaselineから5%以上、10%未満の相対的減少	0.8 (0.3-2.0)	0.6		
2年後の%DLcoがbaselineから15%以上の相対的減少	2.2 (1.9-5.7)	0.003	0.5 (0.2-1.0)	0.053
2年間でのステロイドの使用	2.6 (1.6-4.4)	<0.001	2.8 (1.3-6.2)	0.008
2年間での抗線維化薬の使用	3.2 (1.7-5.87)	<0.001	1.3 (0.6-3.1)	0.5
2年間での急性増悪	10.9 (5.3-22.4)	<0.001	2.5 (1.0-6.3)	0.051
経過中肺癌の診断	1.9 (1.0-3.7)	0.05	1.4 (0.6-3.2)	0.5
経過中膠原病の診断	0.4 (0.2-1.1)	0.08		

4.考察

当院 12 年間の SLB 症例解析から 5 年生存率は PF-ILDs 群 51%、non PF-ILDs 群 96%であり、PF-ILDs は non PF-ILDs と比較して有意に予後不良であった (IPF を除いた PF-ILDs で 5 年生存が 61%)。これは PROGRESS study²⁾で報告された 48、84 ヶ月の PF-ILDs 生存率がそれぞれ 77.1%、65.0%よりも低かった。また、PF-ILDs の代表格とも言える IPF の診断でなくても、診断名を問わず PF-ILDs であれば IPF であるのと同様に予後不良である事を示し、逆に IPF であっても PF-ILDs でなければ予後は良好であった。ただし、本検討の IPF は PF-ILDs 合致率が 73%であり、これまでの報告³⁾で 90%以上が PF-ILDs とされていたものより低かった。これは、画像上明らかな IPF ではなく SLB が必要になる診断に苦慮する症例を多く含んでいたためであると思われる。予後因子解析においては、2 年間での 10%以上の%FVC の相対的変化、呼吸器症状、画像症状が有意な予後予測因子であり、概ね INBUILD 試験¹⁾の基準を支持する結果であった。ステロイドの使用も予後因子として残ったが、これは状態悪化した結果の影響があると考えられ注意が必要でありつつも、臨床的

にステロイドが必要と判断された場面では予後が不良である事を裏付ける結果であると思われる。今回検討した結果からは baseline で PF-ILDs 診断相応に予後不良性を予想する因子は確認できず、診断後の経過つまり進行性の線維化が予後にとって重要であると考えられた。

本検討は単施設研究、後ろ向き研究であり、症例数が少なく、欠損値の影響を少なからず受けた。SLB を施行された IPF をはじめ様々な呼吸器難病を含めて検討を行なったが、一部の疾患に関しては抗線維化薬の有効性は示されておらず、今後の報告に期待したい。

5.結語

PF-ILDs にて当院 SLB、MDD にて検討が行われた難病症例群を検討し、PF-ILDs である事は疾患を超えて有意に予後不良である事を示した。

謝辞：当院、呼吸不全研究部長 新井徹先生ならびに臨床研究センター長 井上義一先生に有益なご助言、症例再検討のご協力をいただきました。この場を借りて深く御礼申し上げます。

6.文献

- 1) Flaherty KR, Wells AU, Cottin V, Devaraj A, Walsh SLF, Inoue Y, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med.* 2019;381(18):1718–1727.
- 2) Nasser M, Larrieu S, Si-Mohamed S, Ahmad K, Boussel L, Brevet M, et al. Progressive fibrosing interstitial lung disease: a clinical cohort (the PROGRESS study). *European Respiratory Journal.* 2021;57(2).
- 3) Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. Drazen JM, editor. *N Engl J Med.* 2020;383(10):958–968.

7.成果発表

学会発表

- Yukihiro Nakamura, Takayuki Takimoto, Toru Arai, Naoko Takeuchi, Reiko Sugawara, Kanako Katayama, et al. Prognostic significance of pathologically proven chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype (PF-ILDs) : single center retrospective cohort. The European Respiratory Society International Congress – Virtual Congress 2020. Vienna. 2020.
- 中村行宏, 滝本宜之, 新井徹, 片山加奈子, 小林岳彦, 竹内奈緒子, 他. 進行性線維化を伴う間質性肺疾患症例 (PF-ILDs) と予後規定因子の検討：外科的肺生検症例.

第 61 回日本呼吸器学会学術講演会. 東京. 2021.

- Yukihiro Nakamura, Takayuki Takimoto, Toru Arai, Naoko Takeuchi, Reiko Sugawara, Kanako Katayama, et al. Prognosis and acute exacerbation of the pathologically proven chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype (PF-ILDs) : single center retrospective cohort. The American Thoracic Society 2021 international congress. San Diego. 2021.