

●原 著

特発性肺線維症における日米重症度分類の比較

杉野 圭史 伊藤 貴文 村松 陽子
佐藤 敬太 坂本 晋 本間 栄

要約：【目的】特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) の日米重症度分類の比較で、日本の重症度 I 度でありながら米国の重症度分類で moderate あるいは severe であった症例に関する臨床的特徴を検討し、本邦の重症度分類の問題点を明らかにする。【対象および方法】過去 6 年間で当科に入院した IPF 患者 46 例中、本邦の重症度分類で I 度であった 27 例について、米国の重症度分類では mild であった A 群 (n=17 例) と、重症度 I 度でありながら moderate あるいは severe であった B 群 (10 例) の 2 群に分けて臨床像、画像、予後を比較検討した。さらに A 群と重症度 I 度でありながら severe であった C 群 (6 例) の 2 群についても同様に比較検討した。【結果】本邦の重症度 I 度 27 例における米国の重症度は mild/moderate/severe : 17/4/6 例で乖離を認めた。B 群および C 群は、A 群に比べて有意に Lowest SpO₂, %DLco が低値、Hugh-Jones score, 推定収縮期肺動脈圧が高値で、さらに両群とも有意に予後不良であった。重症度 I 度でありながら歩行時の desaturation を認め、かつ %DLco が 50% 以下である場合は、そうでない群と比し生存期間に有意差が認められた。【結論】本邦の重症度 I 度に相当する症例の中には、米国分類の中等～重症例も多く含まれ、予後に差を認めたため、今後、重症度の分類基準の再考が必要と考えられる。
キーワード：特発性肺線維症, 重症度

Idiopathic pulmonary fibrosis, Disease severity

緒 言

近年、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis ; IPF) は、繰り返す肺傷害と異常な創傷治癒の結果として線維化が進行していくと想定されている¹⁾。本邦では 2004 年に刊行された「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」²⁾に基づく、1) 薬剤性、環境曝露、膠原病など、原因が既知の間質性肺疾患の除外、2) 拘束性障害やガス交換障害などの呼吸機能検査異常、3) HRCT で両側肺底部・胸膜直下優位に明らかな蜂巢肺所見を伴う網状影とわずかなすりガラス陰影が得られ、① 50 歳以上、② 穏徐な発症、③ 3 カ月以上の経過、④ 両側肺底部に捻髪音を聴取の 4 項目中 3 項目以上を満たせば、肺生検を行わなくとも典型的な IPF として臨床診断される。また、IPF では、安静時の動脈血酸素分圧が正常であっても、労作時の酸素分圧、酸素飽和度の低下が高率に認められることから、安静時の動脈血酸素分圧のみでなく 6 分間歩行試験における desaturation の有無を組み込んだ重症度分類が用いられている。一方、予後に関して、

呼吸困難の強い症例³⁾、一定の観察期間 (6~12 カ月) で FVC や %DLco が漸減していく症例^{4)~6)}に加えて、6 分間歩行試験で desaturation をきたす症例⁷⁾、最大努力の歩行距離が短い症例⁸⁾などは予後不良であることが報告されてきた。しかしながら、本邦の重症度分類では、重症度 I 度では労作時 desaturation の有無が問われておらず、予後不良の重症例が看過されている可能性がある。そこで今回、%FVC, %DLco, 労作時 desaturation の 3 項目のデータに基づく米国の重症度分類と本邦の重症度分類を比較し、乖離を認める重症度 I 度の症例に関して、その臨床像、予後を検討し、更に本邦における現状の重症度分類の問題点を明らかにする。

対象および方法

2003 年 6 月から 2009 年 9 月までに、当科に入院した IPF 患者 46 例中、本邦の重症度分類²⁾ (Table 1) で I 度であった 27 例について、米国の重症度分類⁹⁾ (Table 2) では mild であった A 群 (n=17 例) と、重症度 I 度でありながら moderate あるいは severe であった B 群 (10 例) の 2 群に分けて臨床像、画像、予後を retrospective に比較検討した。さらに A 群と重症度 I 度でありながら severe であった C 群 (6 例) の 2 群についても同様に比較検討した。

Table 1 Disease Severity in IPF by JRS Classification

Disease severity	PaO ₂ at rest	SpO ₂ during a 6-minute walk test
I	80 Torr ≤	
II	70 Torr ≤ and <80 Torr	Less than 90%, classified as stage III
III	60 Torr ≤ and <70 Torr	Less than 90%, classified as stage IV
IV	<60 Torr	Measurement is not required

Table 2 Disease Severity in IPF by USA Classification

<input checked="" type="checkbox"/> %FVC <65%
<input checked="" type="checkbox"/> Desaturation with exertion (SpO ₂ <88% on room air)
<input checked="" type="checkbox"/> %DLco ≤50%
<input type="checkbox"/> Mild impairment = none of the 3 features
<input type="checkbox"/> Moderate impairment = any one of the feature
<input type="checkbox"/> Severe impairment = 2 or 3 of the features

なお、臨床的 IPF の診断は厚生労働省びまん性肺疾患研究班第 4 次診断基準に準じた。画像所見の評価は、両側の肺葉ごとに honeycombing (HC) と ground glass opacity (GGO) の程度を数値化し検討した¹⁰⁾。また判定は放射線科医 1 人、呼吸器内科医 2 人の同意による。呼吸機能検査は CHEST 社製の Chestac-33 を使用し、拡散能は 1 回呼吸法で測定した。推定収縮期肺動脈圧 (estimated systolic pulmonary arterial pressure; esPAP) の測定は、全例 HOT 導入前の室内気吸入下で経胸壁心臓超音波を用いて行われ、安静時の esPAP が 35mmHg を超えるものを肺高血圧 (pulmonary arterial hypertension; PH) と診断した¹¹⁾。2 群間の比較には、Mann-Whitney U 検定およびカイ 2 乗検定を用い、2 変数間の相関は Pearson の相関係数を用いた。また生存率は Kaplan-Meier 法で算出し、その有意差検定には log rank test を用いた。成績は平均値 ± 標準偏差で示し、有意差水準を 5% 未満とした。なお統計解析ソフトは Stat View (version 5.0, SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

結 果

IPF 患者 46 例のうち本邦の重症度 I 度 27 例における米国の重症度は mild/moderate/severe : 17/4/6 例で、A 群が 17 例 (63.0%)、B 群が 10 例 (37.0%)、C 群が 6 例 (22.2%) と約 4 割に米国の moderate + severe が含まれ、乖離が認められた。一方、重症度 III 度の 9 例は moderate/severe : 2/7 例、IV 度の 8 例はいずれも

Table 3 Comparison of Disease Severity Classification in IPF between Japan and USA

		(n = 46)			
Japan	USA	I	II	III	IV
mild		17	1	0	0
moderate		4	0	2	0
severe		6	1	7	8

Group A = 17 cases, Group B = 10 cases, Group C = 6 cases

severe と判定され、乖離は認められなかった (Table 3)。患者背景では、性別、年齢は A 群 (M/F : 12/5 例, 71.6 ± 5.9 歳)、B 群 (M/F : 9/1 例, 72.0 ± 5.1 歳)、C 群 (M/F : 6/0 例, 71.2 ± 6.4 歳) で差はみられなかった。さらに喫煙歴、smoking index、安静時の動脈血酸素分圧、肺動脈血酸素分圧較差、血清マーカー (KL-6 および SP-D) 値にも差はみられなかった。A 群に比べて B 群および C 群で有意に労作時呼吸困難 (Hugh-Jones 分類) が強く、呼吸機能検査では、%DLco が有意に低下していた (group A vs. group B ; 64.9 ± 12.1% vs. 38.7 ± 13.4%, *P* = 0.0001) (group A vs. group C ; 64.9 ± 12.1% vs. 30.6 ± 9.5%, *P* = 0.0004)。6 分間歩行試験では、有意に最低 SpO₂ 値が低く (group A vs. group B ; 92.5 ± 2.5% vs. 88.5 ± 3.0%, *P* = 0.002) (group A vs. group C ; 92.5 ± 2.5% vs. 87.8 ± 3.4%, *P* = 0.006)、∠ SpO₂ が高かった (group A vs. group B ; 4.2 ± 2.2% vs. 7.2 ± 3.4%, *P* = 0.008) (group A vs. group C ; 4.2 ± 2.2% vs. 8.3 ± 3.7%, *P* = 0.007)。また、心臓超音波検査によって測定された esPAP 値は、有意に上昇していた (group A vs. group B ; 27.0 ± 6.1mmHg vs. 35.5 ± 12.5mmHg, *P* = 0.03) (group A vs. group C ; 27.0 ± 6.1mmHg vs. 39.7 ± 13.6 mmHg, *P* = 0.03)。また、A 群に比べて C 群では %FVC が有意に低下しており (84.9 ± 10.7% vs. 62.3 ± 14.0%, *P* = 0.001)、胸部 CT 上、GGO スコアが有意に高値であった (7.5 ± 3.1 vs. 13.0 ± 5.6, *P* = 0.02) (Table 4)。予後は A 群に比べて B 群および C 群で有意に予後不良であった (group A vs. group B ; 24.5 ± 15.3 月 vs. 19.1 ± 12.9 月, *P* = 0.02) (group A vs. group C ; 24.5 ± 15.3 月 vs. 17.1 ±

Table 4 Comparison of the Baseline Characteristics Between 3 Groups

	Group A (n = 17)	Group B (n = 10)	Group C (n = 6)	P value *	P value **
Age	71.6 ± 5.9	71.8 ± 5.1	71.2 ± 6.4	N.S.	N.S.
Sex (Male/Female)	12/5	9/1	6/0	N.S.	N.S.
Smoking Index	532 ± 554	623 ± 379	550 ± 409	N.S.	N.S.
Smoking History (Current/Former/Never)	2/11/4	5/4/1	2/3/1	N.S.	N.S.
Hugh-Jones I/II/III	6/10/1	1/4/5	0/1/5	0.02	0.0009
PaO ₂ at rest (Torr)	87.9 ± 9.0	90.8 ± 8.0	88.3 ± 5.8	N.S.	N.S.
A-aDO ₂	12.2 ± 8.0	9.5 ± 9.3	9.9 ± 8.5	N.S.	N.S.
KL-6 (U/ml)	1,138 ± 754	1,453 ± 549	1,472 ± 559	N.S.	N.S.
SP-D (ng/ml)	256 ± 160	244 ± 142	293 ± 158	N.S.	N.S.
FVC (L)	2.5 ± 0.6	2.4 ± 1.0	2.0 ± 0.6	N.S.	N.S.
%FVC (%)	84.9 ± 10.7	77.9 ± 27.7	62.3 ± 14.0	N.S.	0.005
FEV _{1.0} (L)	2.1 ± 0.5	2.0 ± 0.6	1.8 ± 0.3	N.S.	N.S.
FEV _{1.0%} (%)	84.4 ± 6.7	85.5 ± 10.0	90.9 ± 8.5	N.S.	N.S.
%TLC (%)	80.1 ± 9.9	78.3 ± 20.0	70.6 ± 13.9	N.S.	N.S.
%DLco (%)	64.9 ± 12.1	38.7 ± 13.4	30.6 ± 9.5	0.0001	0.0004
6MWD (m)	368 ± 77	320 ± 107	309 ± 139	N.S.	N.S.
Lowest SpO ₂ (%)	92.5 ± 2.5	88.5 ± 3.0	87.8 ± 3.4	0.002	0.006
ΔSpO ₂ (%)	4.2 ± 2.2	7.2 ± 3.4	8.3 ± 3.7	0.008	0.007
Borg scale	1.9 ± 1.9	3.1 ± 2.8	4.5 ± 2.7	N.S.	N.S.
HC score	10.0 ± 3.3	11.5 ± 4.8	12.7 ± 5.6	N.S.	N.S.
GGO score	7.5 ± 3.1	10.4 ± 5.6	13.0 ± 5.6	N.S.	0.02
esPAP (mmHg)	27.0 ± 6.1	35.5 ± 12.5	39.7 ± 13.6	0.03	0.03

6MWD: 6-minute walking distance, HC: honeycombing, GGO: ground glass opacity, esPAP: estimated systolic pulmonary arterial pressure

Data are presented as mean ± SD. N.S.: not significant.

(* Group A vs. Group B, ** Group A vs. Group C)

10.9月, $P=0.004$) (Fig. 1). 各群の死亡率ならびに死因は, A群: 17例中2例; 11.8% (急性増悪1例, 肺炎1例), B群: 10例中5例; 50% (急性増悪2例, 慢性増悪1例, 肺癌2例), C群: 6例中4例; 66.7% (急性増悪2例, 慢性増悪1例, 肺癌1例)であった.

重症度I度の症例が moderate あるいは severe と判断された根拠としては, moderate の4例中1例は歩行時の desaturation, 1例は %FVC < 65%, 残りの2例は %DLco < 50% であった. 次に severe の6例中4例は %FVC < 65% + %DLco < 50%, 残りの2例は歩行時の desaturation + %DLco < 50% であった. 歩行時の desaturation と呼吸機能との関連性においては, Lowest SpO₂ と %FVC, %DLco の間には有意な正の相関が認められた ($r=0.535$, $P=0.0001$, $r=0.572$, $P<0.0001$) (Fig. 2). そこで, 現状の重症度I度で歩行時の desaturation のみの有無別に分けると, 有意差は認められなかったが, 歩行時の desaturation かつ %DLco ≤ 50% の有無別に分けると, 生存期間に有意差が認められた (23.7 ± 16.5 月 vs. 16.6 ± 11.3 月; $P=0.002$) (Fig. 3).

考 察

近年, IPF の予後を予測する因子として, 呼吸困難の強い症例³⁾, 肺活量や肺拡散能の著明低下例^{4)~6)}, 6分間

歩行試験で desaturation (SpO₂ < 88%) をきたす症例⁷⁾, 最大努力の歩行距離が短い症例⁸⁾などは予後不良であることが明らかになってきた. さらに最近では, 肺高血圧や肺気腫を合併する IPF 症例においては予後が一層不良であるとする報告が散見される¹²⁾¹³⁾. したがってこれら多くのパラメーターを用いることによって, 多様な特徴を有する IPF の重症度をできるだけ正確に評価していく必要があると考えられる. その点において, 簡便かつ誤差を最小限にし, 多くの医療機関で使用されることを目的とした本邦の重症度分類は, 日常臨床において大変有用なものである. しかしながら, 重症度I度で労作時 desaturation の有無が問われておらず, 一部で予後不良の重症例が看過されている可能性が示唆される. そこで, 労作時 desaturation の他に %FVC や %DLco がその評価に考慮されている米国の重症度分類と本邦の重症度分類で乖離を認める症例に関して検討したところ, 重症度I度の症例の中に中等~重症例が 37% も含まれていることが判明し, さらにその予後も不良であったことから, 本邦における現状の重症度分類の問題点が明らかとなった. これらの問題を解決するために, 本検討では現状の重症度分類のすべての重症度に歩行時の desaturation かつ %DLco ≤ 50% の有無を考慮した基準を設けることにより, 予後をより良く反映した重症度に修

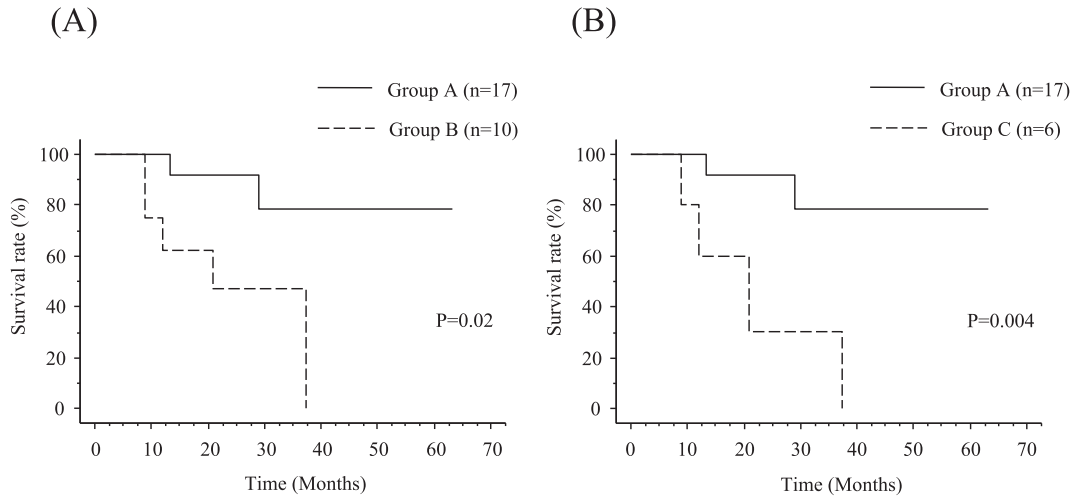


Fig. 1 A: Survival curve in 2 groups of IPF patients. Solid line; group A (stage I severity, corresponding to USA mild, n=17), dotted line; group B (stage I severity, corresponding to USA moderate or severe, n=10). The survival rate in group B was significantly worse than that in group A (24.5 ± 15.3 months vs. 19.1 ± 12.9 months; $P=0.02$). B: The survival curve in 2 groups of IPF patients. Solid line; group A (n=17), dotted line; group C (stage I severity, corresponding to USA severe, n=6). The survival rate in group C was significantly worse than that in group A (24.5 ± 15.3 months vs. 17.1 ± 10.9 months; $P=0.0004$).

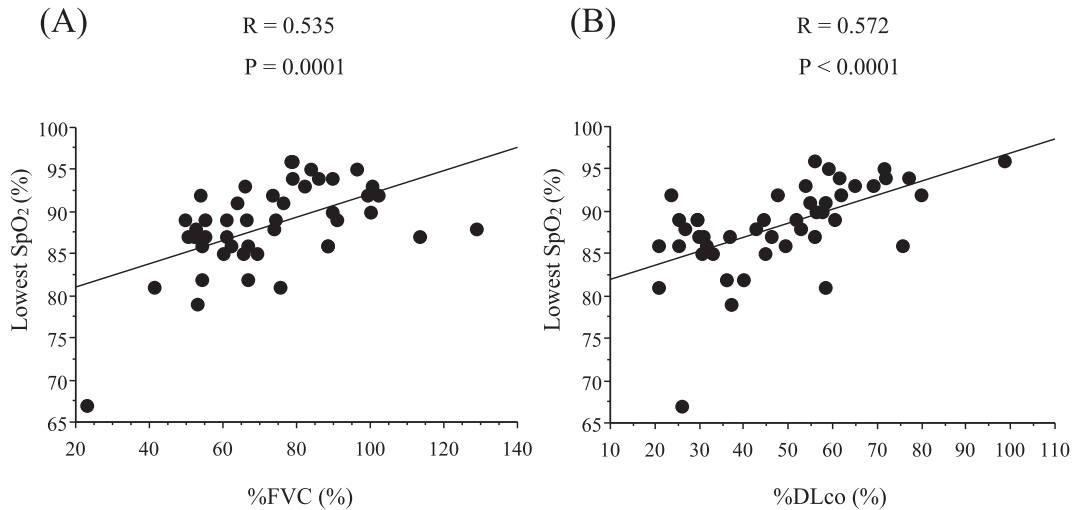


Fig. 2 Correlation coefficients between lowest SpO₂ and %FVC (A) and %DLco values (B). ((A): $r = 0.535$; $P = 0.0001$, (B): $r = 0.572$; $P < 0.0001$).

正することが可能になり得ることが示唆された。しかしながら、DLcoはFVC低下が著明な場合、測定困難となり、施設間での測定誤差も大きいことから普遍的な重症度分類に組み入れることに問題が残る。また、今回使用した米国の重症度判定においても十分な根拠はなく、今後もこれまでに報告されているような多くの予後因子を組み合わせた判定基準を考慮し検討するべきと考えられる。

厚生労働省のIPF認定における医療費助成の面にお

いては、重症度IIIおよびIV度に該当する症例が助成されるものであり、今回の結果のように重症度I度でありながら、重症な呼吸機能低下を示し、予後不良な症例に適応されていないのが現状である。また、治療面においては最近、グルタチオンの前駆物質であるN-アセチルシステイン(NAC)の補充が臨床的に有用であるとする大規模研究の結果がFIGENIA Studyで示されたが¹⁴⁾、本邦での重症度I度あるいはII度、かつ6分間歩行試験でdesaturationを伴わない、早期のIPF患者を

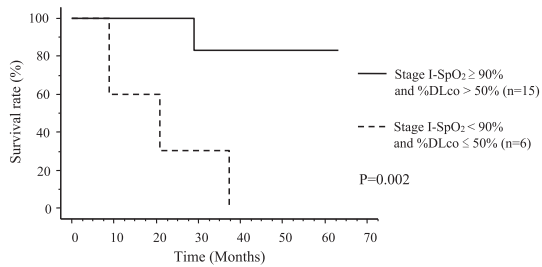


Fig. 3 The survival curve in 2 groups of IPF patients with stage I ($n=27$). Solid line; stage I severity with $SpO_2 \geq 90\%$ and $\%DLco > 50\%$ ($n=15$), dotted line; stage I severity with $SpO_2 < 90\%$ and $\%DLco \leq 50\%$ ($n=6$). There was a significant difference between the 2 groups in survival rates (23.7 ± 16.5 months vs. 16.6 ± 11.3 months; $P=0.002$).

対象とした前向き多施設共同試験では、主要評価項目であるFVCの経時変化量は無治療群とNAC吸入群の2群間に全体解析では有意差はなかったが、層別解析においてベースラインの%FVCが95%未満あるいは%DLcoが55%未満の患者群において、無治療群よりNAC単独吸入群でFVC低下の抑制効果が示された¹⁵⁾。このように重症度分類は、薬効の期待できる比較的早期のIPF患者を予測するための有用な目安となるものであり、その役割は大きい。

以上のことより、現在、我国で用いられている重症度分類の特徴である日常診療のうえでより簡便かつ実用的である点を重視しつつ、今後は予後を反映し、NACやピルフェニドンのような効果が期待される新規治療薬のより早期からの導入を目的とした医療費助成が受けられるように、IPFにおける重症度判定基準の改定を行うことが望まれる。

文 献

- 1) Gross TJ, Hunninghake GW. Idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2001; 345: 517—525.
- 2) 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. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 南江堂, 東京, 2004.
- 3) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2010 Apr 22. [Epub ahead of print].
- 4) Flaherty KR, Mumford JA, Murray S, et al. Prognostic implications of physiologic and radiographic changes in idiopathic interstitial pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 543—548.

- 5) Latsi PI, du Bois RM, Nicholson AG, et al. Fibrotic idiopathic interstitial pneumonia. The prognostic value of longitudinal functional trends. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168: 531—537.
- 6) Zappala CJ, Latsi PI, Nicholson AG, et al. Marginal decline in FVC is associated with a poor outcome in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2009; Oct 19. [Epub ahead of print].
- 7) Lederer DJ, Arcasoy SM, Wilt JS, et al. Six-minute-walk distance predicts waiting list survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 659—664.
- 8) Flaherty KR, Andrei AC, Murray S, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic value of changes in physiology and six-minute-walk test. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 174: 803—809.
- 9) Shah NR, Noble P, Jackson RM, et al. A critical assessment of treatment options for idiopathic pulmonary fibrosis. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis* 2005; 22: 167—174.
- 10) Kazerooni EA, Martinez FJ, Flint A, et al. Thin-section CT obtained at 10-mm increments versus limited three-level thin-section CT for idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Roentgenol* 1997; 169: 977—983.
- 11) Nadrous HF, Pellikka PA, Krowka MJ, et al. Pulmonary hypertension in Patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2005; 128: 2393—2399.
- 12) Hamada K, Nagai S, Tanaka S, et al. Significance of pulmonary arterial pressure and diffusion capacity of the lung as prognosticator in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest* 2007; 131: 650—656.
- 13) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009; 136: 10—15.
- 14) Demedts M, Behr J, Buhl R, et al; IFIGENIA Study Group. High-dose acetylcysteine in idiopathic pulmonary fibrosis. *N Engl J Med* 2005; 8: 2229—2242.
- 15) 本間 栄, 吾妻安良太, 谷口博之, 他. 早期特発性肺線維症に対するN-アセチルシステイン吸入療法に関する前向き多施設共同治療研究. 厚生労働科学研究「特発性肺線維症の予後改善を目指したサイクロスポリン+ステロイド療法ならびにNアセチルシステイン吸入療法に関する臨床研究」班平成21年度研究会報告書. 93—97.

Abstract**Comparison of the clinical features of idiopathic pulmonary fibrosis in Japan and the USA, based on disease severity**

Keishi Sugino, Takafumi Ito, Yoko Muramatsu, Keita Sato,
Susumu Sakamoto and Sakae Homma

Department of Respiratory Medicine, Toho University Omori Medical Center

Objectives: The aim of this study was to assess the clinical characteristics of idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) in patients with stage I disease severity based on the criteria of the Japanese Respiratory Society (JRS), which correspond to moderate or severe USA criteria. **Patients and Methods:** In 46 consecutive patients with IPF who were admitted to our institution from June 2003 through September 2009, 27 were given diagnoses of stage I disease severity based on JRS criteria. These 27 were classified into 3 groups: Group A (stage I disease severity according to the JRS criteria, corresponding to mild on USA criteria, n = 17), group B (stage I disease severity according to JRS criteria, corresponding to moderate or severe on USA criteria, n = 10), and group C (stage I disease severity based on the JRS criteria, corresponding to severe USA criteria, n = 6). We compared these groups using demographic and spirometric tests, the 6-minute walking test (6MWT), estimated systolic pulmonary arterial pressure (esPAP), and survival rates in each group. **Results:** stage I disease severity according to the JRS criteria corresponded to the following grade based on USA criteria: mild, 17 cases; moderate, 4 cases; severe, 6 cases. The values of lowest SpO₂ and %DLco in group B and group C were significantly lower than those in group A, and values of the Hugh-Jones score and esPAP were higher than those in group A. In addition, the survival rate in group B and group C was significantly worse than that in group A. The survival rate in patients with stage I disease severity who showed desaturation on exertion with %DLco ≤ 50%, was significantly worse than in those who showed SpO₂ ≥ 90% on exertion with %DLco > 50% (23.7 ± 16.5 months vs. 16.6 ± 11.3 months; *P* = 0.002). **Conclusions:** This study suggested that IPF patients with stage I disease severity according to JRS criteria included the grades of moderate and severe according to USA criteria. This suggests that we should revise the classification of disease severity for IPF in Japan.