

学位論文（博士）

Impact of the COVID-19 pandemic on acute
exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: a
nationwide observational study in Japan

（COVID-19パンデミックが特発性肺線維症急性増悪
発症に及ぼした影響：DPC データを用いた全国規模
観察研究）

氏名 大輝 祐一

所属 山口大学大学院医学系研究科

医学専攻 呼吸器・感染症内科学講座

令和7年12月

目 次

1. 要旨	1
2. 研究の背景	3
3. 目的	4
4. 方法	
(1) 研究デザインと対象	4
(2) 方法	6
(3) 統計解析	7
5. 結果	7
6. 考察	22
7. 結語	29
8. 謝辞	29
9. 参考文献	30

1. 要旨

背景：

新型コロナウイルス感染症のパンデミックとそれに伴う感染予防策により、世界中で呼吸器感染症が著明に減少した。この特殊な状況を利用することで、特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF）急性増悪の原因としての呼吸器感染症の役割について調査することが可能となった。本研究は、日本の全国規模の医療保険請求データベースを用いて、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数、季節性、予後の変化を評価することを目的とした。

方法：

本後ろ向き観察研究は、2018 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの入院データを用い、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数、季節性、予後の変化を混合デザイン分散分析と Kaplan-Meier 法を用いて評価した。比較のために、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease：COPD）増悪についても同様の変化を、同じ方法で評価した。

結果：

呼吸器感染症が著明に減少にもかかわらず、パンデミック前後で IPF 急性増悪患者数は変化しなかった。冬季に典型的な呼吸器感染症の増加はパンデミック中に消失したが、同時期に IPF 急性増悪患者数が増加する傾向に変化はみられなかった。しかし、COPD 増悪患者数はパンデミック中に著明に減少し、季節性も変化した。

結論：

本研究の結果は、呼吸器感染症が IPF 急性増悪の主要な原因であるという従来の仮説に疑問を投げかけるものである。呼吸器感染症は一部の症例では IPF 急性増悪の誘因となる可能性はあるが、少なくともパンデミック以前の呼吸器感

染症に関して、その全体的な寄与はこれまで想定されていたほど大きくない可能性がある。これは、IPF 急性増悪の原因を再考し、非感染性のメカニズムを調査する必要があることを示している。

2. 研究の背景

特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis: IPF）は進行性の予後不良な間質性肺疾患で、診断後の平均生存期間は2～5年である [1]。発症年齢は70歳前後であることが多く [2-5]、70～80%が男性 [2-4, 6]、喫煙歴のある患者が70～80%を占める [7-9]。急性増悪（acute exacerbation: AE）は、IPFの慢性経過中に両肺野に新たなすりガラス影・浸潤影が出現し、呼吸不全が急速に進行する病態で、年間発症率は5～15% [10-12]、IPFに関連した死因の4割を占めると報告されている [2]。急性増悪はIPF患者の予後を著しく悪化させるイベントで、急性増悪後の生存期間は2～4ヶ月であるが [2, 13-17]、原因は依然として不明で予防法は確立していない。急性増悪は、IPFに固有の線維増殖性変化の加速、あるいは呼吸器感染症、環境因子、胃内容物の誤嚥、外科手術、胸部処置などの外的誘因によって引き起こされると言われている [18-23]。IPF急性増悪で死亡した患者の死後解剖で潜在的な呼吸器感染症が確認されていることから [24]、日常臨床レベルでは検出できない病原体による呼吸器感染症が急性増悪を誘発している可能性があることや、冬から春にかけての急性増悪の発生率増加 [25-27]が季節性ウイルス感染症の発生パターンと一致することから、感染症は急性増悪の主な原因であると考えられている。また、IPF急性増悪と免疫抑制剤の使用との間に関連がみられることは、免疫機能の低下により感染症に罹患しやすくなることが急性増悪のリスクとなることを示唆している [15, 21, 25, 28]。呼吸器感染症とIPF急性増悪との間に潜在的な関係があると考えられているため、一般的にIPF患者は感染予防に努めることが推奨されている。しかし、このような対策の有効性について体系的な評価はなされていない。

新型コロナウイルス感染症（coronavirus disease 2019: COVID-19）のパンデミックにより、大規模で持続的な感染予防策（例：手指衛生、マスク着用、人同

士の物理的距離の確保、移動制限など）が実施されたため、日本を含む多くの国でさまざまな呼吸器感染症の発生率が大幅に減少し [29-35]、慢性閉塞性肺疾患（chronic obstructive pulmonary disease: COPD）や喘息では、呼吸器感染症をきっかけとする疾患の増悪が著明に減少した [36, 37]。そこで、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数を比較することにより呼吸器感染症が IPF 急性増悪発症に及ぼす影響を評価できると考えた。本研究では、日本の全国規模の医療保険請求データベースのデータを用い、COVID-19 パンデミックが IPF 急性増悪の発生率、季節性、患者予後に及ぼす影響を評価した。なお、症例抽出・データ解析法の妥当性を確認するために、COPD 増悪についても同様の解析を行い既報 [36]の結果と比較した。本研究は、全国規模のデータセットを使用して COVID-19 パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数の変化を疫学的に調査した初の研究である。

3. 目的

本研究は、日本の全国規模の医療保険請求データベースを用い、COVID-19 パンデミックが IPF 急性増悪の発生率、季節性、患者予後に及ぼす影響を評価することを目的とした。

4. 方法

(1) 研究デザインと対象

本研究は、日本の厚生労働省が標準化した全国規模の入院患者データベースである診断群分類（Diagnosis Procedure Combination : DPC）データベースを用いた後ろ向き観察研究である。我が国では、急性期入院の診療報酬は、疾患や診療行為に応じて定められた 1 日あたりの定額負担に基づく包括評価方式によ

って決定される。DPC 制度は、全国の急性期病院の病床の約 70%をカバーしている。このデータベースには、患者の入退院、診断、併存疾患、治療などの医療情報が含まれており、診断情報には国際疾病分類第 10 版（International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision: ICD-10）の疾患コードと主治医による診断病名が併記されているため、この病名情報を用いて 2018 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの期間に、IPF 急性増悪または COPD 増悪により入院した患者データを抽出した。

2020 年 3 月 11 日、世界保健機関は COVID-19 の流行がパンデミック期に入ったと宣言し、4 月 16 日には日本政府が全国に緊急事態宣言を発出した。本研究では、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数を比較するため、パンデミック開始を 2020 年 4 月 1 日と定義して解析を行った。

パンデミック前後の感染症患者数の変化は、インフルエンザ、マイコプラズマ肺炎、COVID-19 について調査した。我が国の感染症サーベイランスシステムにおいて、インフルエンザとマイコプラズマ肺炎は定点報告疾患であるので、定点医療機関あたりの平均患者数データを国立感染症研究所のウェブサイト [29, 38, 39]から入手した。COVID-19 は 2023 年 5 月 7 日まで全数把握疾患であり、患者数データは厚生労働省のウェブサイト [40]から入手した。各国の 100 万人あたりの COVID-19 発症率は、Our World in Data ウェブサイト [41]から入手した。DPC データと前述のウェブサイトから得られた公開データは、著者らが独自に編集し、統計解析を行った。

本研究は改正ヘルシンキ宣言に基づき、山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て実施された（登録番号：2022-021、承認日：2022 年 6 月 2 日）。データは匿名化された状態で厚生労働省から受領したため、同省のガイドラインに基づきインフォームド・コンセントは行っていない。

(2) 方法

ICD-10 疾患コードには IPF や IPF 急性増悪専用のコードがないため、DPC データベースから IPF 急性増悪患者を抽出するために多段階のプロセスを設定した。はじめに、臨床現場で IPF を表すために一般的に使用される以下の ICD-10 コードのいずれかが割り当てられた入院患者を対象とした（J84：その他の間質性肺疾患、J84.1：肺線維症を伴うその他の間質性肺疾患、J84.9：間質性肺疾患、詳細不明）。しかし、これらの疾患コードが登録されているすべての患者を対象にすると膨大なデータ量になるため、入院中に全身ステロイドまたは酸素投与を受けた患者に限定した。これは、ほとんどの IPF 急性増悪患者が、いずれかまたは両方の治療を受けるためである。我々は、これらの基準を満たすデータを厚生労働省に依頼し、入手した。次に、これらの患者のうち、DPC データの診断病名欄に「特発性肺線維症」と記載されている患者を IPF と判定した。最後に、診断病名欄に「急性増悪」と記載されている患者を抽出し、IPF 急性増悪であると判定した。

COPD 増悪患者データも、DPC データベースから抽出した。はじめに、ICD-10 コード J44（その他の COPD）、J44.0（急性下気道感染症を伴う COPD）、J44.1（急性増悪を伴う COPD、詳細不明）、J44.8（その他の明示された COPD）、J44.9（COPD、詳細不明）のいずれかと診断され、入院中に全身ステロイドまたは酸素投与を受けた患者データを厚生労働省から入手した。そして、J44.1（急性増悪を伴う COPD、詳細不明）と診断された患者または DPC データの診断病名欄に「増悪」の記載がある患者を COPD 増悪であると判定した。

IPF 急性増悪や COPD 増悪と COVID-19 感染との重複がなかったかを評価す

るために、検査で確認された COVID-19 症例に割り当てられている ICD-10 コード（U07.1）の登録数も調査した。

(3) 統計解析

パンデミック前後の IPF 急性増悪患者と COPD 増悪患者の疫学的特徴を比較した。ここで、カテゴリ変数には頻度（n）と百分率（%）、連続変数には中央値と四分位範囲を記載した。群間差は、カテゴリ変数では Fisher の正確確率検定、連続変数では Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。パンデミック前と後の累積生存率は、Kaplan-Meier 法を用いて算出した。これらの解析は、IBM SPSS Statistics for Windows version 27（IBM Inc., Armonk, NY, USA）を用いて実施した。

混合デザイン分散分析（analysis of variance : ANOVA）を用いて、パンデミック前後の 2 つの年ブロック（2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日と 2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日）間での IPF 急性増悪または COPD 増悪の月次発生パターンの一貫性を評価した。

月毎の IPF 急性増悪または COPD 増悪患者数と呼吸器感染症（インフルエンザ、マイコプラズマ肺炎、COVID-19）との関係は、Spearman の順位相関係数を用いて解析した。ここでは、期間を上記 2 つの年ブロックに分割し、各ブロックで相関係数を個別に算出した。これら 2 つの統計解析は、StatFlex Ver 7 for Windows（Artech Inc., Osaka）を用いて実施した。

5. 結果

図 1 に IPF 急性増悪患者抽出プロセスのフローチャートを示す。2018 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの間に、158,568 人の患者が J84、J84.1、J84.9 に

対応する間質性肺疾患のため日本の DPC 病院に入院し、入院中に全身ステロイドまたは酸素投与を受けた。これらの患者のうち、主治医が「特発性肺線維症」と診断した 26,168 人を IPF 患者であると定義し、最後に「急性増悪」と診断された 3,521 人を IPF 急性増悪患者と定義した。パンデミック期間中（2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日まで）に 1,771 人の IPF 急性増悪患者が特定されたが、そのうち COVID-19 の病名登録があったのは 2 人のみであった。

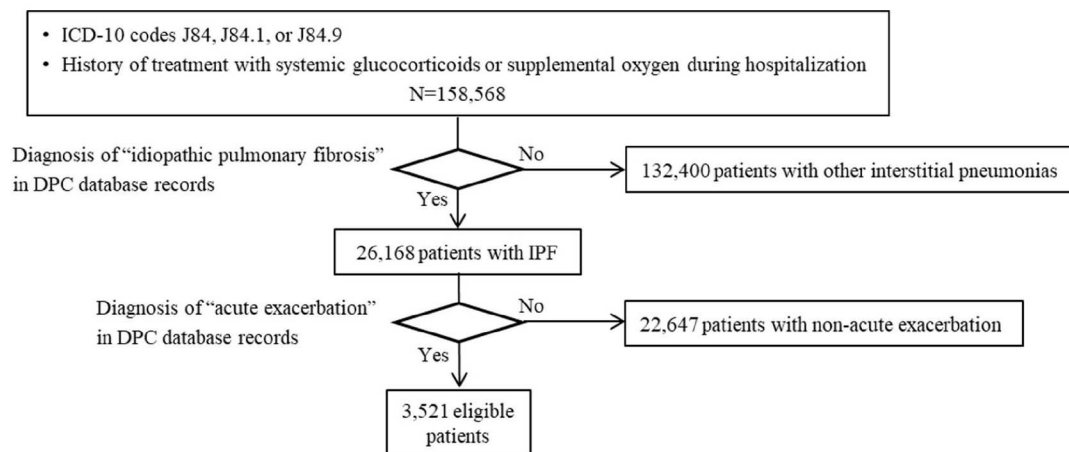


図 1 特発性肺線維症急性増悪患者の抽出フローチャート

DPC, Diagnosis Procedure Combination; ICD-10, International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis

図 2 に COPD 増悪患者抽出プロセスのフローチャートを示す。2018 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの間に、125,688 人の患者が J44、J44.0、J44.1、J44.8、J44.9 に対応する COPD のため日本の DPC 病院に入院し、入院中に全身ステロイドまたは酸素投与を受けた。これらの患者のうち、主治医が J44.1 または「COPD 増悪」と診断した 75,343 人を COPD 増悪患者と定義した。パンデミック期間中（2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日）に 29,935 人の COPD 増悪患者が特定されたが、そのうち COVID-19 の病名登録があったのは 45 人

のみであった。なお、日本の DPC データベースは退院時に患者データが登録されるため、2022 年 2 月から 3 月までの IPF 急性増悪または COPD 増悪患者数は過小に評価されている可能性がある。

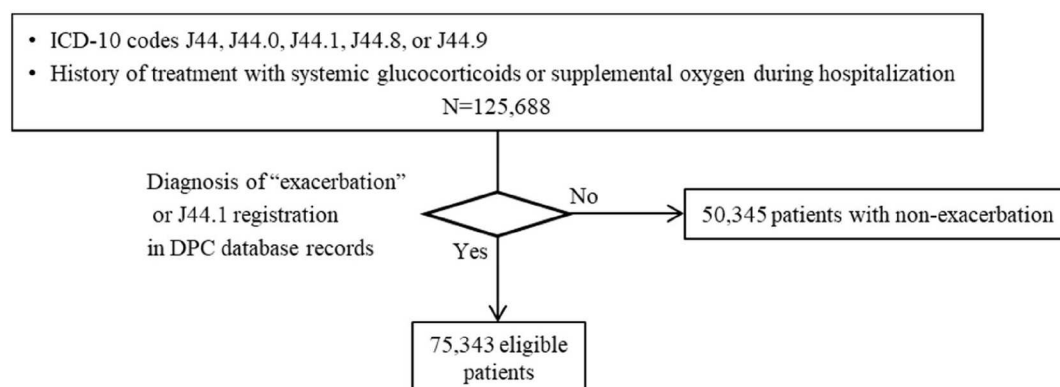


図 2 慢性閉塞性肺疾患増悪患者の抽出フローチャート

DPC, Diagnosis Procedure Combination; ICD-10, International Classification of Diseases and Related Health Problems, 10th Revision

表 1、2 は、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者と COPD 増悪患者の疫学的特徴である。パンデミック中、救急搬送された IPF 急性増悪患者と COPD 増悪患者の割合が有意に増加した。

表 1 特発性肺線維症急性増悪患者の疫学的特徴

	Before the pandemic (April 1, 2018–March 31, 2020)			During the pandemic (April 1, 2020–March 31, 2022)			P-value
	(N = 1750)	n		(N = 1771)	n		
Age, median (IQR), years	76.0	(71.0 to 81.0)	1750	77.0	(71.0 to 82.0)	1771	0.003
Sex, No. (%)							
Male	1371	(78.3)		1411	(79.7)		0.33
Female	379	(21.7)		360	(20.3)		
BMI, median (IQR), kg/m ²	22.1	(19.6 to 24.4)	1639	22.1	(19.6 to 24.3)	1642	0.87
Brinkman Index, median (IQR)	400	(0 to 900)	1544	400	(0 to 900)	1556	0.97
Emergency transport, No. (%)							
Yes	610	(34.9)		730	(41.2)		< 0.001
No	1140	(65.1)		1041	(58.8)		

群間差は、カテゴリ変数では Fisher の正確確率検定、連続変数では Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。

BMI, body mass index; IQR, interquartile range

表 2 慢性閉塞性肺疾患増悪患者の疫学的特徴

	Before the pandemic (April 1, 2018–March 31, 2020)			During the pandemic (April 1, 2020–March 31, 2022)			P-value
	(N = 45408)	n		(N = 29935)	n		
Age, median (IQR), years	78.0	(72.0 to 84.0)	45408	79.0	(73.0 to 84.0)	29935	< 0.001
Sex, No. (%)							
Male	37751	(83.1)		25419	(84.9)		< 0.001
Female	7657	(16.9)		4516	(15.1)		
BMI, median (IQR), kg/m ²	19.8	(17.2 to 22.7)	41226	19.6	(16.9 to 22.6)	27100	< 0.001
Brinkman Index, median (IQR)	800	(0 to 1200)	38695	800	(0 to 1200)	25321	0.34
Emergency transport, No. (%)							
Yes	21417	(47.2)		15191	(50.8)		< 0.001
No	23984	(52.8)		14742	(49.2)		

群間差は、カテゴリ変数では Fisher の正確確率検定、連続変数では Wilcoxon の順位和検定を用いて評価した。

BMI, body mass index; IQR, interquartile range

パンデミック前後の IPF 急性増悪患者の累積生存率を図 3 に示す。パンデミック前（生存期間中央値 [median survival time : MST] : 66 日）と後（MST : 68 日）の生存率に有意差はみられなかった（log-rank 検定、 $P=0.183$ ）。図 4 はパンデミック前後の COPD 増悪患者の累積生存率を比較したものであるが、パンデミック後に有意に生存率が低下した（生存率中央値には到達せず；log-rank 検定、 $P<0.001$ ）。

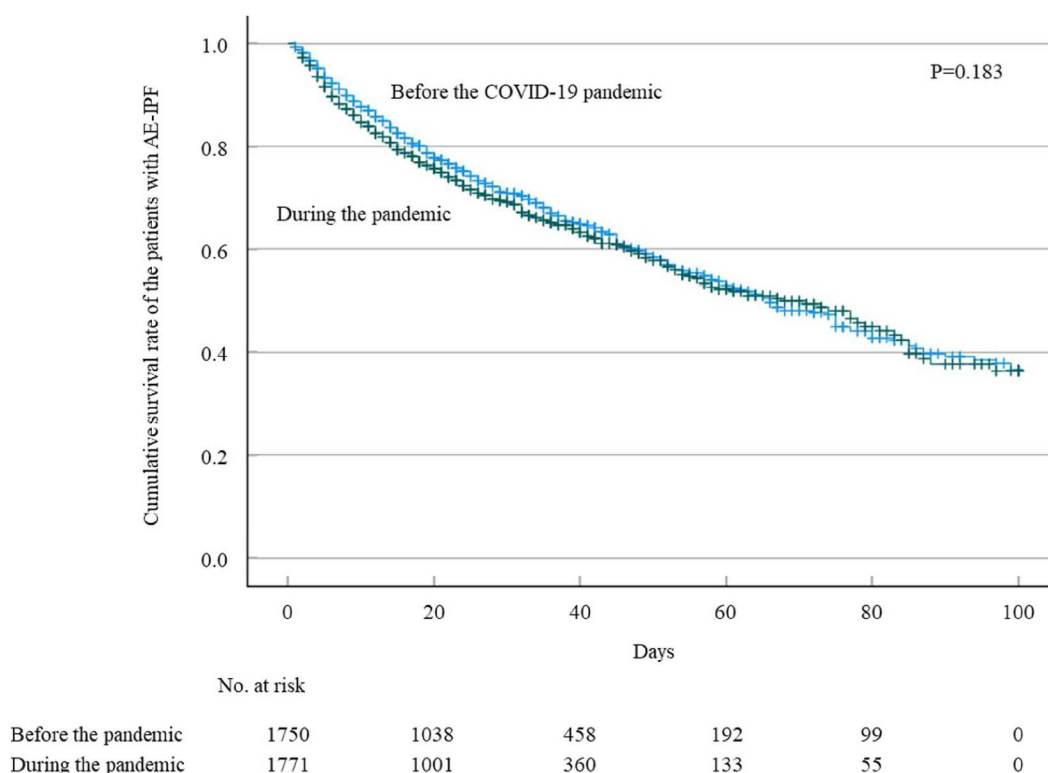


図 3 特発性肺線維症急性増悪による入院患者の全生存率の比較

IPF 急性増悪患者の生存率は、パンデミック前（MST : 66 日）とパンデミック後（MST : 68 日；log-rank 検定、 $P=0.183$ ）で有意差はみられなかった。

AE-IPF, acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; COVID-19, coronavirus disease 2019

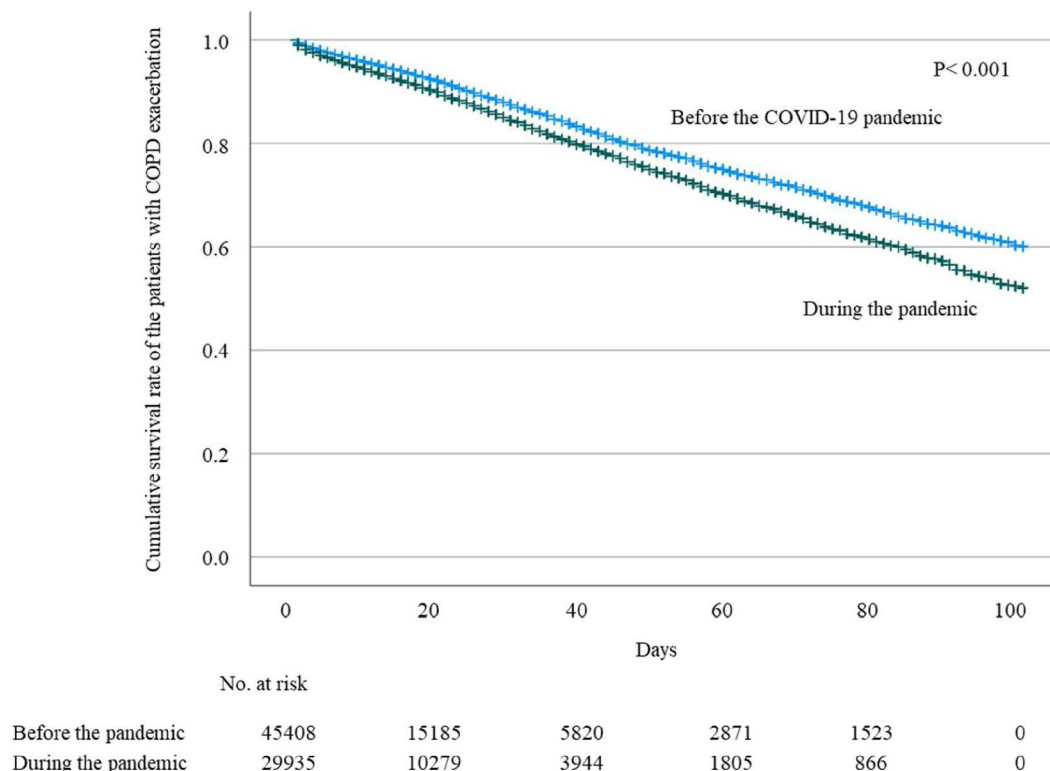


図4 慢性閉塞性肺疾患増悪による入院患者の全生存率の比較

COPD 増悪患者の生存率は、パンデミック後に有意に低下した（生存率中央値には到達せず；log-rank 検定、 $P<0.001$ ）。

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019

図5は、IPF 急性増悪、COPD 増悪、インフルエンザ、マイコプラズマ肺炎、COVID-19 の患者数の月別推移を示し、図6～10は我が国での上記疾患患者数の年次推移を示す。インフルエンザやマイコプラズマ肺炎などの呼吸器感染症が大幅に減少したにもかかわらず、COVID-19 パンデミック中に、IPF 急性増悪患者数は変化しなかった（図5、6）。パンデミック前に IPF 急性増悪患者数は冬に増加し、夏に減少する傾向があった。しかし、パンデミック後には冬に呼吸器感染症が増加する傾向は消失したが、冬に IPF 急性増悪患者数が増加し、夏に減少するという季節的な傾向は変化しなかった。

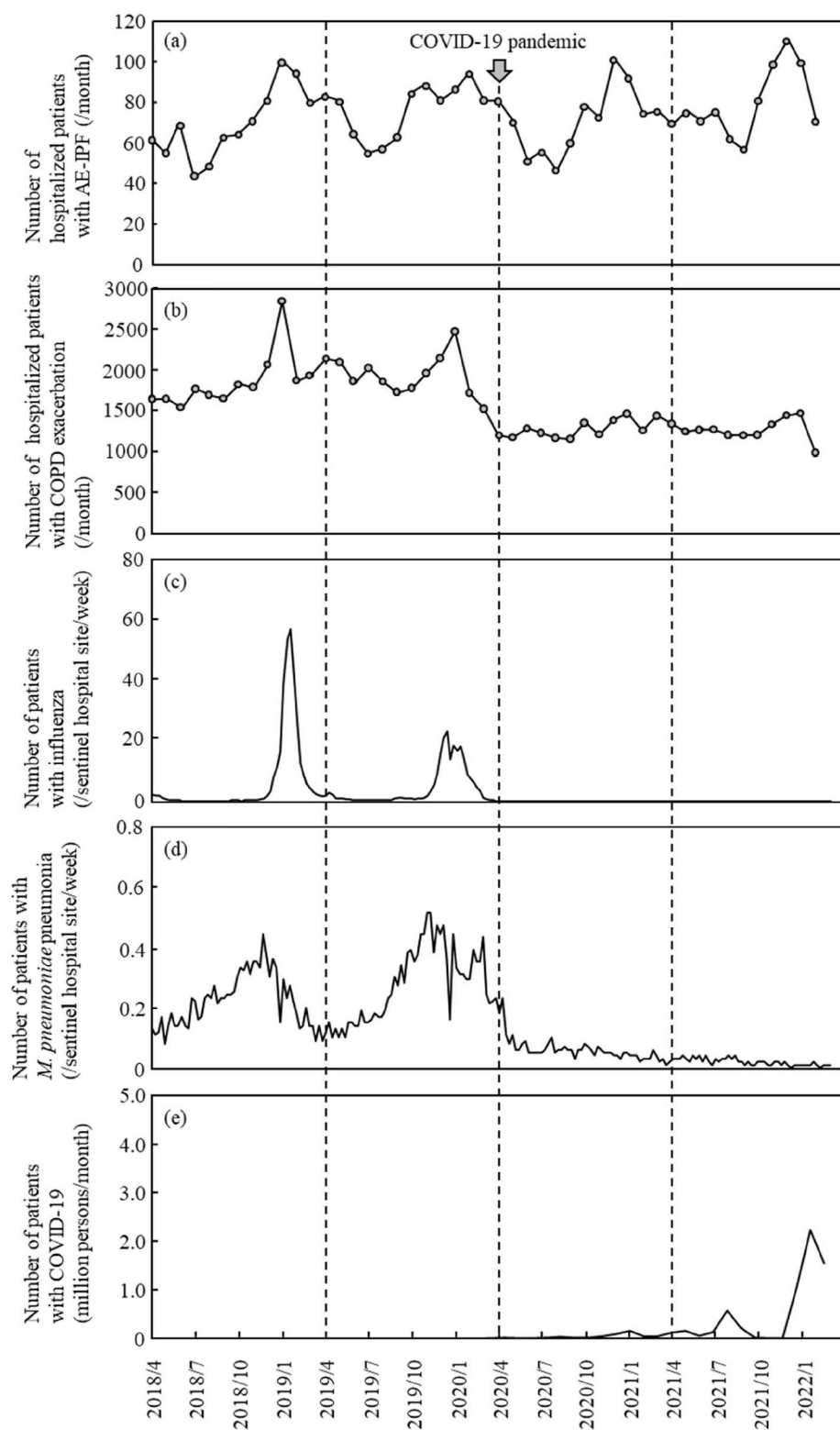


図 5 患者数の月別推移

(a) IPF 急性増悪、(b) COPD 増悪、(c) インフルエンザ、(d) マイコプラズマ肺炎、(e) COVID-19

日本の感染症サーベイランスシステムにおいて、インフルエンザとマイコプラズマ肺炎は定点報告疾患であるので、定点医療機関あたりの平均患者数データを国立感染症研究所ウェブサイト[29]から入手した。2023年5月7日まで全数把握疾患であったCOVID-19の患者数データは、厚生労働省のウェブサイト[40]から入手した。

日本のDPCデータベースは退院時に患者データを登録するため、2022年3月のIPF急性増悪とCOPD増悪患者数は過小評価されている可能性がある。そのため、2022年3月のIPF急性増悪とCOPD増悪患者数は図示しなかった。

AE-IPF, acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019

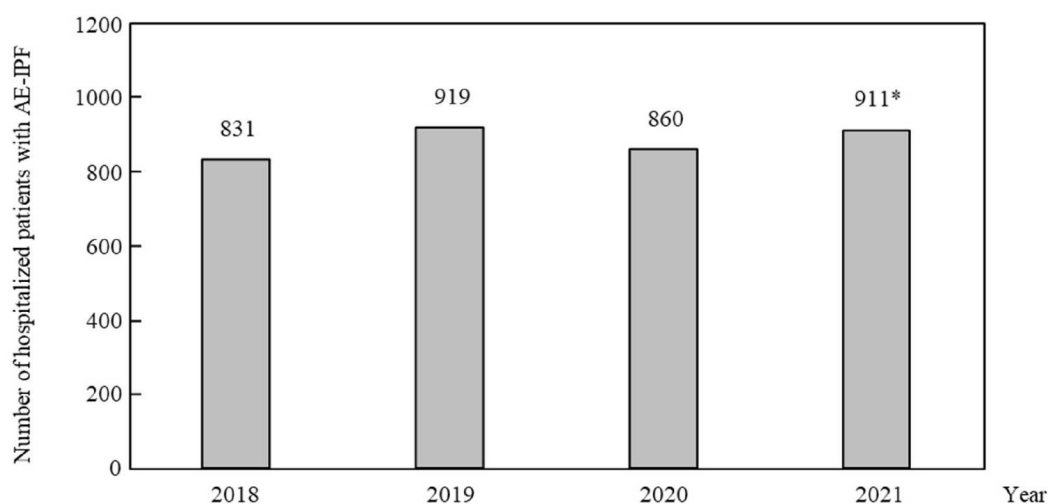


図6 我が国の特発性肺線維症急性増悪による入院患者数の年次推移

データ集計期間を以下に示す。

2018年：2018年4月1日～2019年3月31日

2019年：2019年4月1日～2020年3月31日

2020年：2020年4月1日～2021年3月31日

2021年：2021年4月1日～2022年3月31日

* 2021年データは、2022年4月1日以降に退院した患者を含まず。

AE-IPF, acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis

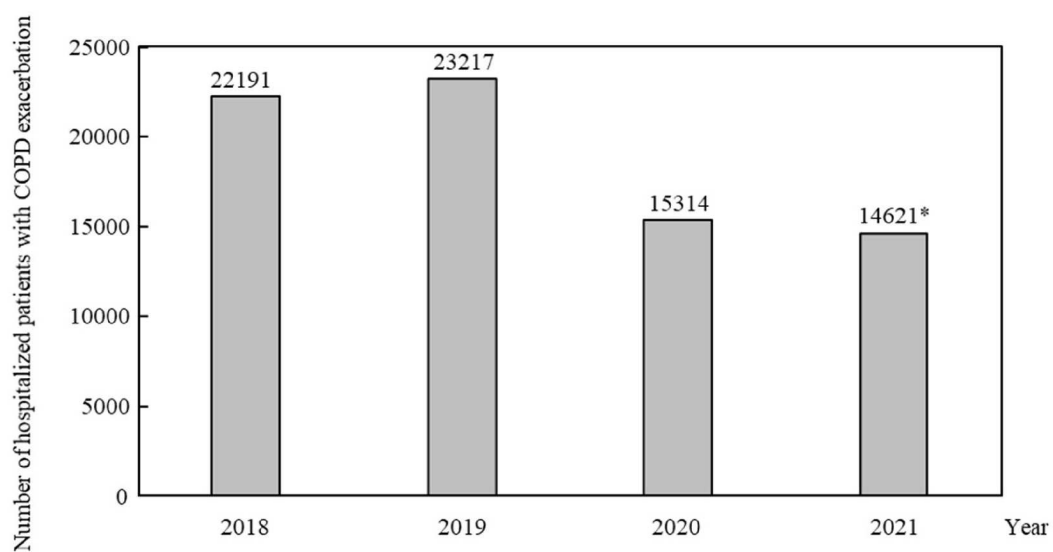


図7 我が国の慢性閉塞性肺疾患増悪による入院患者数の年次推移

データ集計期間を以下に示す。

2018年：2018年4月1日～2019年3月31日

2019年：2019年4月1日～2020年3月31日

2020年：2020年4月1日～2021年3月31日

2021年：2021年4月1日～2022年3月31日

* 2021年データは、2022年4月1日以降に退院した患者を含まず。

COPD, chronic obstructive pulmonary disease

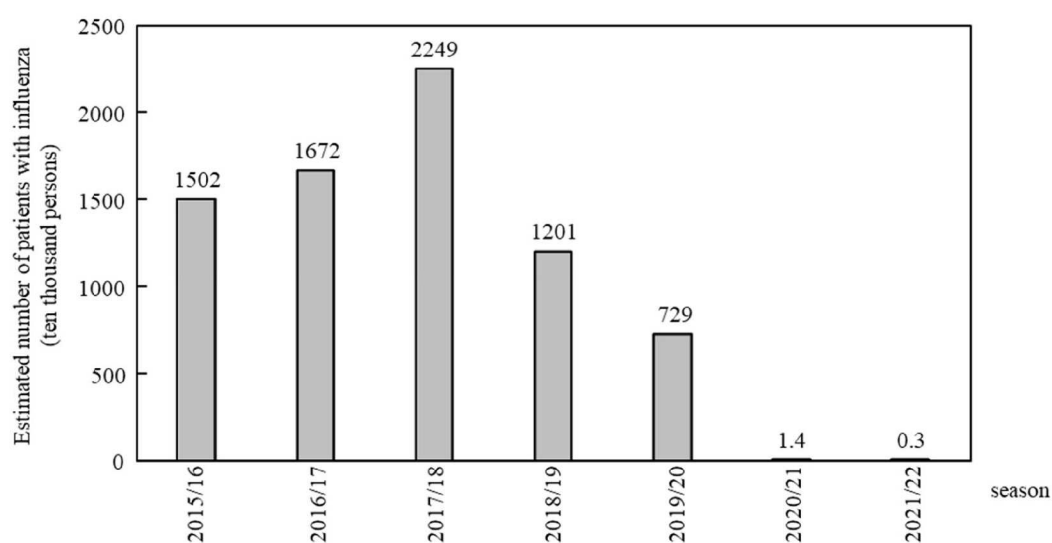


図 8 我が国のインフルエンザの推定患者数の年次推移

インフルエンザの年間推定患者数データは国立感染症研究所のウェブサイト[38]から入手した。データ集計期間を以下に示す。

2015/16 シーズン：2015 年 8 月 31 日～2016 年 9 月 4 日

2016/17 シーズン：2016 年 9 月 5 日～2017 年 9 月 3 日

2017/18 シーズン：2017 年 9 月 4 日～2018 年 9 月 2 日

2018/19 シーズン：2018 年 9 月 3 日～2019 年 9 月 1 日

2019/20 シーズン：2019 年 9 月 2 日～2020 年 8 月 30 日

2020/21 シーズン：2020 年 8 月 31 日～2021 年 9 月 5 日

2021/22 シーズン：2021 年 9 月 6 日～2022 年 5 月 1 日

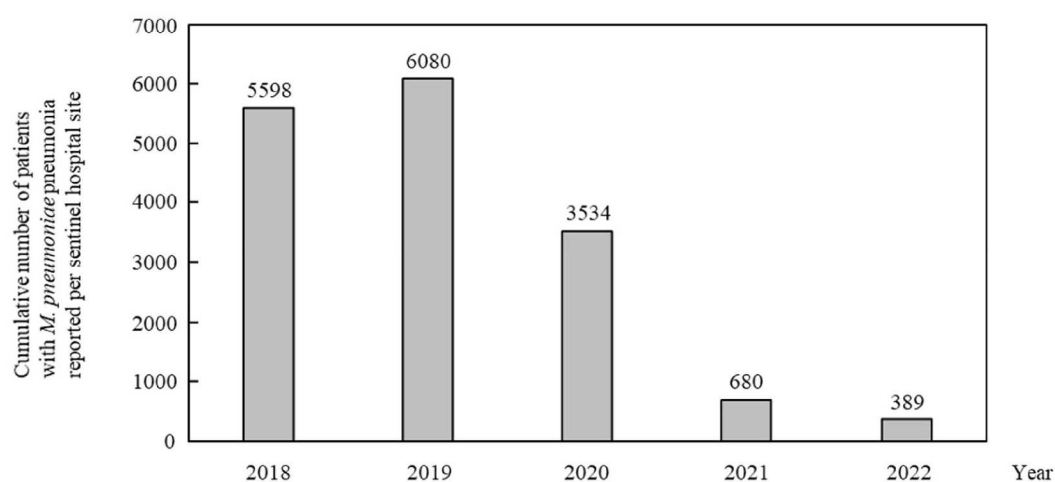


図 9 我が国のマイコプラズマ肺炎の累積定点患者数の年次推移

マイコプラズマ肺炎は定点報告疾患であるため、すべての定点医療機関の患者数を合計した累計患者数データを国立感染症研究所ウェブサイト[39]から入手した。

M. pneumoniae pneumonia, Mycoplasma pneumoniae pneumonia

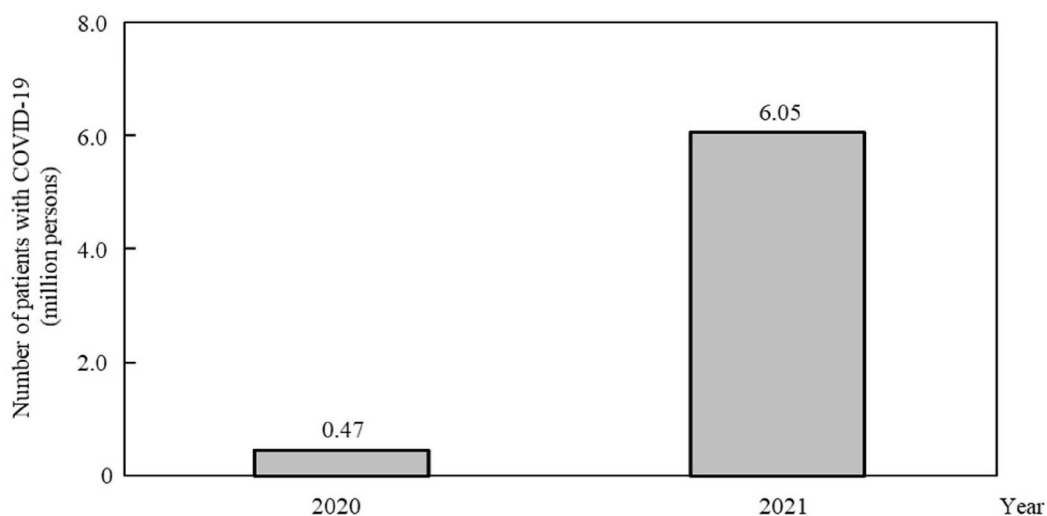


図 10 我が国の COVID-19 患者数の年次推移

COVID-19 は全数把握疾患であった。患者数データは厚生労働省ウェブサイト[40]から入手した。データ集計期間を以下に示す。

2020 年：2020 年 4 月 1 日～2021 年 3 月 31 日

2021 年：2021 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日

COVID-19, coronavirus disease 2019

2 つの年ブロック（2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日 vs. 2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日）における IPF 急性増悪患者数の月次パターンの差異を評価するため、混合デザイン分散分析を実施した（表 3）。月別患者数の変化については、パンデミック前後の全観察期間を通して有意な季節性を認め

($P < 0.0001$)、パンデミック前後の年ブロック間で患者数に有意な違いは認めなかった ($P = 0.86$)。交互作用項（時間×年ブロック）をみると、月別患者数の変化パターンは 2 つの年ブロックで一貫していた ($P = 0.13$)。

パンデミック期間中、COPD 増悪の年間平均患者数はそれ以前の数年と比較して大幅に減少した（34%減）。パンデミック前に、COPD 増悪患者数は IPF 急性増悪患者数と同様に、冬季に増加し、夏季に減少するという季節的なパターンを示していたが、パンデミック後に季節性は変化した。2 つの年ブロック

(2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日 vs. 2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日) における COPD 増悪患者数の月次パターンの差異を評価するため、混合デザイン分散分析を実施した (表 4)。月別患者数の変化については、パンデミック前後の全観察期間を通して有意な季節性を認め ($P<0.0001$)、パンデミック前後の年ブロック間で患者数は有意に変化した ($P=0.0044$)。交互作用項 (時間×年ブロック) から、月別患者数の変化パターンは 2 つの年ブロック間で異なるように見えるが、その統計学的有意差はわずかであった ($P=0.073$)。

表 3 パンデミック前後の特発性肺線維症急性増悪患者数の変化

Source of variations	Sum of square	DF	Mean square	F-value	P-value
Between-year blocks	440.2	3			
Between-year block variation (BYB)	9.2	1	9.2	0.043	0.86
Within-year block variation	431	2	215.5		
Monthly variation	12450.8	44			
Between-month variation (BM)	7999.7	11	727.2	6.716	< 0.0001
BM × BYB interaction	2068.6	11	188.1	1.736	0.13
Within-month variation	2382.5	22	108.3		
Total variation	12891	47			

混合デザイン分散分析を用いて、特発性肺線維症急性増悪患者数を 2 つの年ブロック (2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日 vs. 2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日) 間で比較した。さらに、2 つの年ブロック間で月次患者数のパターンについて一貫性を評価した。
DF, degrees of freedom

表 4 パンデミック前後の慢性閉塞性肺疾患増悪患者数の変化

Source of variations	Sum of square	DF	Mean square	F-value	P-value
Between-year blocks	4487344.7	3			
Between-year block variation (BYB)	4447755.1	1	4447755.1	224.693	0.0044
Within-year block variation	39589.6	2	19794.8		
Monthly variation	10718960.6	48			
Between-month variation (BM)	9252157.8	12	771013.2	25.162	< 0.0001
BM × BYB interaction	731402.4	12	60950.2	1.989	0.073
Within-month variation	735400.4	24	30641.7		
Total variation	15206305.3	51			

混合デザイン分散分析を用いて、COPD 増悪患者数を 2 つの年ブロック (2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日 vs. 2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日) 間で比較した。さらに、2 つの年ブロック間で月次患者数のパターンについて一貫性を評価した。

DF, degrees of freedom

2018 年 4 月 1 日から 2020 年 3 月 31 日までと 2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの IPF 急性増悪患者数と呼吸器感染症患者数との関係を、Spearman の順位相関係数 (rS ; 表 5、6) を用いて評価した。パンデミック前には、IPF 急性増悪とインフルエンザの月別患者数のパターンに強い相関がみられたが (rS=0.794、P<0.0001)、パンデミック後に有意な相関はみられなかった (rS=0.166、P=0.44)。一方、IPF 急性増悪とマイコプラズマ肺炎の月別患者数のパターンは、パンデミック前 (rS=0.289、P=0.17) とパンデミック後 (rS=-0.187、P=0.38) のいずれも有意な相関を示さなかった。さらに、IPF 急性増悪と COVID-19 の月別患者数のパターンにも有意な相関はみられなかった (rS=-0.138、P=0.52)。

表 5 パンデミック前の特発性肺線維症急性増悪と呼吸器感染症の関係

(Spearman の順位相関係数)

		Influenza	<i>M. Pneumoniae</i> pneumonia
		(person/month/ sentinel hospital site)	
AE-IPF (person /month)	rS	0.794	0.289
	T-value (DF n-2)	6.135	1.413
	n	22	22
	P-value	<0.0001	0.17

パンデミック前（2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）の IPF 急性増悪と呼吸器感染症との関係を Spearman の順位相関係数を用いて評価した。インフルエンザとマイコプラズマ肺炎に関するデータは、国立感染症研究所ウェブサイト[29]から入手した。

AE-IPF, acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; DF, degrees of freedom; *M. pneumoniae pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; rS, Spearman's rank correlation coefficient

表 6 パンデミック後の特発性肺線維症急性増悪と呼吸器感染症の関係

(Spearman の順位相関係数)

		Influenza	<i>M. Pneumoniae</i> pneumonia	COVID-19
		(person/month/ sentinel hospital site)		(person/ month)
AE-IPF (person /month)	rS	0.166	-0.187	-0.138
	T-value (DF n-2)	0.789	-0.890	-0.652
	n	22	22	22
	P-value	0.44	0.38	0.52

パンデミック後（2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日）の IPF 急性増悪と呼吸器感染症との関係を Spearman の順位相関係数を用いて評価した。インフルエンザとマイコプラズマ肺炎に関するデータは国立感染症研究所ウェブサイト[29]から入手し、COVID-19 に関するデータは厚生労働省ウェブサイト[40]から入手した。

AE-IPF, acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis; COVID-19, coronavirus disease 2019; DF, degrees of freedom; *M. pneumoniae pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; rS, Spearman's rank correlation coefficient

上記 2 つの期間における COPD 増悪患者数と呼吸器感染症患者数との相関関係を Spearman の順位相関係数を用いて評価した（表 7、8）。パンデミック前には、COPD 増悪とインフルエンザの月別患者数のパターンに中程度の相関がみられたが（ $rS=0.558$ 、 $P=0.0046$ ）、パンデミック後に有意な相関はみられなかった（ $rS=-0.196$ 、 $P=0.36$ ）。一方、COPD 増悪とマイコプラズマ肺炎の月別患者数のパターンは、パンデミック前（ $rS=0.086$ 、 $P=0.69$ ）とパンデミック後（ $rS=-0.122$ 、 $P=0.57$ ）のいずれも有意な相関を示さなかった。さらに、COPD 増悪と COVID-19 の月別患者数のパターンにも有意な相関はみられなかった（ $rS=-0.043$ 、 $P=0.84$ ）。

表 7 パンデミック前の慢性閉塞性肺疾患増悪と呼吸器感染症の関係
(Spearman の順位相関係数)

		Influenza	<i>M. Pneumoniae</i> pneumonia
		(person/month/ sentinel hospital site)	
COPD exacerbation (person/month)	rS	0.558	0.086
	T-value (DF n-2)	3.156	0.405
	n	22	22
	P-value	0.0046	0.69

パンデミック前（2018 年 4 月 1 日～2020 年 3 月 31 日）の COPD 増悪と呼吸器感染症との関係を Spearman の順位相関係数を用いて評価した。インフルエンザとマイコプラズマ肺炎に関するデータは、国立感染症研究所ウェブサイト[29]から入手した。

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; DF, degrees of freedom; *M. pneumoniae pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; rS, Spearman's rank correlation coefficient

表 8 パンデミック後の慢性閉塞性肺疾患増悪と呼吸器感染症の関係
(Spearman の順位相関係数)

		Influenza	<i>M. Pneumoniae</i> pneumonia	COVID-19
		(person/month/ sentinel hospital site)		(person/ month)
COPD exacerbation (person/month)	rS	-0.196	-0.122	-0.043
	T-value (DF n-2)	-0.937	-0.576	-0.200
	n	22	22	22
	P-value	0.36	0.57	0.84

パンデミック後（2020 年 4 月 1 日～2022 年 3 月 31 日）の COPD 増悪と呼吸器感染症との関係を Spearman の順位相関係数を用いて評価した。インフルエンザとマイコプラズマ肺炎に関するデータは国立感染症研究所ウェブサイト[29]から入手し、COVID-19 に関するデータは厚生労働省ウェブサイト[40]から入手した。

COPD, chronic obstructive pulmonary disease; COVID-19, coronavirus disease 2019; DF, degrees of freedom; *M. pneumoniae pneumonia*, *Mycoplasma pneumoniae pneumonia*; rS, Spearman's rank correlation coefficient

6. 考察

重症急性呼吸器症候群コロナウイルス 2 (severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 : SARS-CoV-2) の感染拡大に伴い各種感染対策が徹底されたことで、IPF 急性増悪の病因としての呼吸器感染症の関与を評価する絶好の環境が出現した。パンデミック前後で IPF 急性増悪患者数に有意な変化が見られなかったこと、冬季に IPF 急性増悪患者数が増加する傾向にも変化がなかったことは、呼吸器感染症が IPF 急性増悪に及ぼす影響がこれまでに考えられてきたよりも限定的である可能性を示している。我々が知る限り、本研究は全国規模の医療データベースを使用して、パンデミック前後の IPF 急性増悪患者数と季節性の変化を調査した世界初の研究である。パンデミック中に、インフルエンザウイルス、RS ウイルス (respiratory syncytial virus)、ヒトメタニューモウイルスなどの呼吸器ウイルス感染症は世界規模で減少したが [29-35]、日本ではこ

の傾向がより顕著だった。インフルエンザ患者数は、継続的な検査・監視体制が維持されていたにもかかわらず、パンデミック前の1%以下まで減少した[29, 38, 42]。注目すべきことに、我が国では2020年4月から2021年3月の間のCOVID-19患者数も例外的に少なく、報告数は全国で約47万人であった[40]。これは、パンデミック前の年間インフルエンザ患者数のわずか2.1~6.4%に相当する人数であった[29, 38]。人口100万人当たりで見ると、この期間の日本のCOVID-19患者数は4,000人で[41]、欧米諸国の約1/10から1/20であった(図11) [41]。

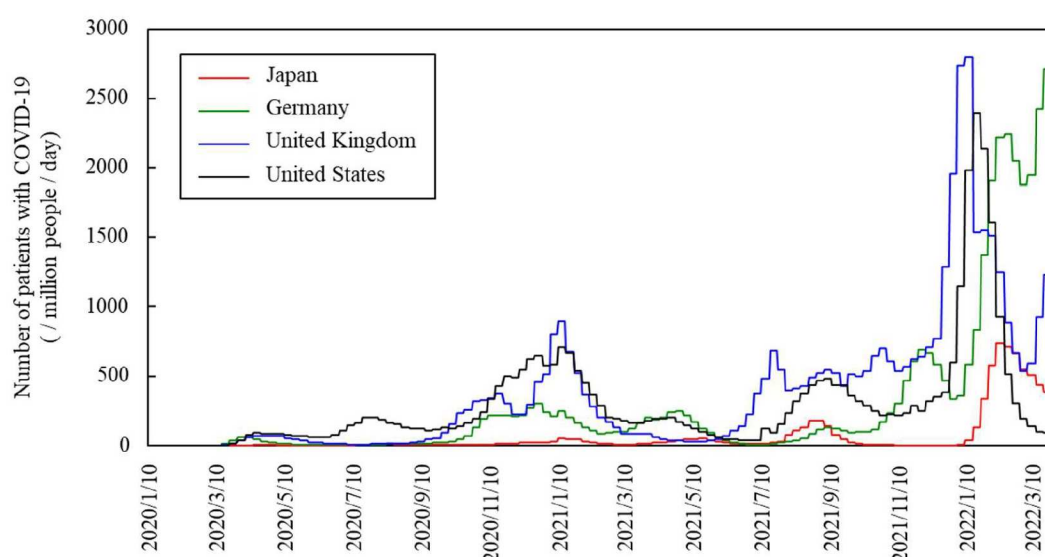


図11 各国のCOVID-19患者数の推移

データは ourworldindata から入手した[41]。

COVID-19, coronavirus disease 2019

したがって、本研究が対象とするパンデミック初期の我が国は、SARS-CoV-2と非SARS-CoV-2呼吸器感染症が同時に抑制され、感染曝露の大幅な減少がIPF急性増悪の発症に及ぼす影響を評価するために好都合な特異な疫学的環境にあったと言える。呼吸器感染症が著明に減少したにもかかわらず、パンデミ

ック前後で IPF 急性増悪患者数に有意な変化はみられなかった。これは、これまで考えられていたよりも IPF 急性増悪発症における呼吸器感染症の役割が小さいことを示唆している。汎ウイルスアレイやマルチプレックス PCR

(multiplex polymerase chain reactions) を用いたこれまでの研究では、ごく少数の IPF 急性増悪症例のみで呼吸器ウイルスが検出されている [43, 44]。これらの報告を総合的に解釈すると、呼吸器感染症は一部の症例に関与してはいるが、IPF 急性増悪の主要な原因となる可能性は低いことが示唆される。SARS-CoV-2 以外の呼吸器感染症によって引き起こされる IPF 急性増悪患者の減少が、SARS-CoV-2 によって引き起こされた症例の増加によって相殺された可能性は否定できないが、我々のデータはこの可能性が低いことを示唆している。

2020 年 4 月 1 日から 2022 年 3 月 31 日までの期間に 1,771 人が IPF 急性増悪患者として DPC データベースに登録されたが、そのうち COVID-19 も登録されていたのは 2 人のみであった。したがって、COVID-19 を併発した IPF 急性増悪患者の割合は極めて低く (0.1%)、本研究の対象集団において SARS-CoV-2 が果たした役割は無視できるほど小さいと考えられる。パンデミック初期の段階では、日本の多くの病院が SARS-CoV-2 検査を日常的に実施していた。特に、IPF 急性増悪の典型的な所見である急性呼吸不全を来した患者や胸部 CT で新規のびまん性すりガラス陰影を認めた患者は、ウイルス性肺炎との鑑別が困難であったためほぼ確実に SARS-CoV-2 検査を受けており、陽性であった場合は DPC システムに COVID-19 として登録されたと考えられる。IPF 急性増悪と COVID-19 を同時に発症した症例が、COVID-19 の登録なしで IPF 急性増悪単独の症例として DPC データベースに登録されていた場合、COVID-19 の影響が過小評価された可能性も考えられる。しかし、本研究の対象期間中、COVID-19 は我が国で法的に届出が必要な全数把握疾患であり、病名登録は診

療報酬と感染対策の両方に密接に関連していた。そのため、主治医は COVID-19 が存在する場合に DPC システムに登録する義務があり、報告が過小であった可能性は非常に低い。したがって、我々のデータセットに COVID-19 の診断コードが存在しないことは、SARS-CoV-2 陰性であったことを示すと考えるのが妥当である。これらの結果より、パンデミック前後で IPF 急性増悪患者数に変化がなかったことは、SARS-CoV-2 以外の誘因の減少と SARS-CoV-2 関連症例の増加が相殺したことでは説明できないと考えられる。むしろ、呼吸器感染症が著明に減少した環境でも IPF 急性増悪患者数は変化しなかったと考える方が合理的で、呼吸器感染症が IPF 急性増悪の主な原因ではないことを示唆している。これらの結果は、IPF 急性増悪の原因とメカニズムを特定するために更なる研究が必要であることを示している。いくつかの症例報告や論文では、SARS-CoV-2 感染が急性増悪を誘発したと考えられる IPF の症例が報告されている [45-47]。しかし、ほとんどの報告では SARS-CoV-2 によって引き起こされた IPF 急性増悪と、既存の IPF 存在下での COVID-19 肺炎発症を明確に区別することができず、これは臨床的にも病理学的にも不可能であることが多い。本研究では、SARS-CoV-2 感染後に急性呼吸不全を来した IPF 患者の一部が、DPC システムに COVID-19 としてのみ登録され、IPF 急性増悪を示す病名登録がなかった可能性を排除できないため、SARS-CoV-2 契機の IPF 急性増悪の正確な頻度を特定できなかった。しかし、本研究の主目的は、SARS-CoV-2 自体が IPF 急性増悪の誘因となるかどうかを評価することではなく、パンデミック以前に流行していた一般的な呼吸器感染症が IPF 急性増悪の誘因となるかどうかを評価することであった。したがって、上述の結果は呼吸器感染症が IPF 急性増悪の主要な原因となる可能性は低いという我々の結論を補強するものである。詳細なウイルス学的・臨床データを用いた今後の研究により、

SARS-CoV-2 やその他の新興ウイルスが IPF 急性増悪の誘因として果たす潜在的な役割が明らかになると思われる。

比較のため、パンデミック前後の COPD 増悪患者数、季節性、予後の変化も解析した。IPF 急性増悪とは対照的に、COPD 増悪患者数は有意に減少し、先行研究 [48]と一致した。COPD 増悪の約 70%は呼吸器感染症によって引き起こされるため [49]、感染症の流行状況に敏感に反応する。本研究で観察された COPD 増悪患者数の減少は、パンデミック中に患者数が 50%減少したという世界的なメタアナリシスの結果 [36]とも一致している。

IPF 急性増悪患者数が季節性を持つことは、本研究で得られたもう一つの重要な結果である。過去の報告では、IPF 急性増悪は冬から春にかけて多く発生し、この期間に呼吸器感染症も増加する [25-27]。しかし、本研究ではパンデミック中に冬季の呼吸器感染症の増加パターンは消失したが、IPF 急性増悪が増加する傾向は変化しないことが明らかになった。これは、冬季の IPF 急性増悪発症の主な原因が呼吸器感染症であるという従来 of 仮説に疑問を投げかける結果である [25-27]。対照的に、パンデミック中に COPD 増悪の季節性は変化した。以前は、IPF 急性増悪と同様に冬季に患者数が増加するパターンを示していたが、パンデミック中には呼吸器感染症と同様にこの傾向は消失した。

IPF 急性増悪と COPD 増悪のこの違いは、IPF 急性増悪が主に非感染性の誘因によって引き起こされる可能性が高いことを更に示唆している。温度、湿度、大気汚染物質、アレルゲンなど、他の環境要因が IPF 急性増悪の季節性に対して、これまで信じられていた以上に重要な役割を果たしている可能性がある [50]。日本では、大気中の粒子状物質、特に PM_{2.5} とその主成分である硝酸塩、硫酸塩、有機炭素は越境汚染と季節的な気象パターンの影響で、冬から春にかけて増加するのが一般的である [51]。東アジア全域を対象とした衛星を使った

研究でも、PM_{2.5}のピークが冬から春まで続くことが確認されている [52]。以前の報告でも大気汚染物質と IPF 急性増悪との関係が指摘されており、PM_{2.5}に関する日本の症例対照研究や、オゾンに関するフランスの多施設研究 [50, 53] など、いくつかの生態学的研究やコホート研究でオゾン、NO₂、PM_{2.5} への短期曝露が潜在的な誘因として指摘されている [21]。これまでの研究では大気汚染と IPF 急性増悪との関係が示唆されていたが、IPF 急性増悪の誘因を単一の事象のみで説明することは難しい。我々のデータでは IPF 急性増悪患者数は晩秋から増加し始め、1 月頃にピークを迎え夏に向けて減少することが明らかになった。このパターンは冬季の大気汚染物質の増加と部分的に重なるが、PM_{2.5}の春季に見られる 2 番目のピークとは異なっている。この相違は、大気汚染が IPF 急性増悪の促進因子または共誘因となる可能性はあるが、唯一または主要な原因となる可能性は低いことを示唆している。急激な気温低下、湿度低下、宿主の免疫反応・炎症反応の季節変動なども重要な役割を果たしている可能性があり、時間別・地域別の環境データと IPF の臨床データを組み合わせた更なる研究が必要と考えられる。

パンデミック以前は、IPF 急性増悪とインフルエンザの発生率には有意な相関関係がみられたが、インフルエンザの流行が大幅に抑制されたパンデミック中にこの関係は消失した。つまり、以前に観察された相関関係は真の因果関係ではなく偶然の時間的一致を見ていた可能性があり、両方のパターンの根底には他の交絡因子や季節因子が存在する可能性がある。

パンデミックは患者の受療行動と医療へのアクセスに大きな影響を与え、日本では外来受診が 22%減少した [54]。この変化が IPF 急性増悪患者の受療行動に影響を与えた可能性がある。我々の研究では、パンデミック中に救急搬送された IPF 急性増悪（および COPD 増悪）患者の割合が大幅に増加した。これ

は、より早期または症状が軽度の段階での医療アクセスに対する障壁が大きかったことを示唆している。受療行動への影響はあったと考えられるが、パンデミック中に IPF 急性増悪による入院件数自体は減らなかった。IPF 急性増悪が致死的であることを考えると、最終的にほとんどの患者が救急医療を求め、障壁があったとしても入院したと考えられる。この解釈は、重篤または緊急性のある患者の入院は比較的安定していたが、軽症または待機的な状態の患者の入院はパンデミック中に大幅に減少したことを示す我が国の報告と一致している [54]。

本研究にはいくつかの限界が存在する。まず、本質的に誤分類のリスクを伴う医療保険請求データを用いて IPF 急性増悪症例を特定したことである。DPC データベースに登録された診断病名は各施設の主治医によって行われたが、これまでの臨床試験では施設調査員による IPF 急性増悪の診断と中央の判定委員会によって確認された診断との間に相違が見られ、経験豊富な専門医であっても診断が困難であることが明らかになっている [55]。さらに、DPC データには画像や検査所見などの詳細な臨床情報がリンクしていないため、各診断が確立された診断基準を完全に満たしているかどうかを客観的に検証することが不可能である [18]。対照的に、COPD 増悪には特定の ICD-10 コードが設定されているため、より高い精度で登録される可能性が高いが、IPF 急性増悪にそのような病名コードは存在しない。医療保険請求データを用いた場合の IPF 急性増悪の診断精度は本質的に COPD 増悪の診断精度よりも低いため、結果を解釈する際にはこのことを考慮する必要があるが、この制限は本研究の主要な結論に大きな影響を与えなかったと考えている。我々の解析は絶対的な患者数ではなく経時的変化に注目していたため、潜在的な誤分類はパンデミック前後の全期間を通じて同様の割合で発生した可能性があり、それによって研究結果の内部

妥当性への影響は最小限に抑えられたと考えられる。本研究では、IPF 急性増悪患者の MST はパンデミック前は 66 日、パンデミック後は 68 日だった。これらの数値は、MST を通常 2~4 ヶ月としている過去の報告と一致している [14, 16, 17]。これは、我々の症例抽出プロセスの妥当性を裏付けていると考えられる。

次に、本研究は日本で実施されたもので、人口の 97.8%が日本人である [56]。そのため、本研究の結果を多様な集団に一般化することは困難である。異なる地理的・人種的背景を持つ集団を対象とした更なる研究によって、本研究の観察結果を確認し、拡張することができると考えられる。

7. 結語

呼吸器感染症が著明に減少したにもかかわらず、パンデミック中に IPF 急性増悪患者数は減少しなかった。また、冬季に典型的な呼吸器感染症の増加はパンデミック中に消失したが、同時期に IPF 急性増悪患者数が増加する季節性は変化しなかった。これらの結果は、呼吸器感染症が IPF 急性増悪の主要な原因であるという従来の仮説に疑問を投げかけるものである。呼吸器感染症は一部の症例では IPF 急性増悪の誘因となる可能性はあるが、少なくともパンデミック以前の呼吸器感染症に関して、その全体的な寄与はこれまで想定されていたほど大きくない可能性がある。これは、IPF 急性増悪の原因を再考し、非感染性のメカニズムを調査する必要があることを示している。

8. 謝辞

本研究の遂行にあたり、研究の着想・解析・論文化など様々な場面で丁寧に指導していただいた山口大学大学院医学系研究科呼吸器・健康長寿学講座の

角川智之教授に深く御礼を申し上げます。

山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座の松永和人教授からは要所要所でご助言・ご指導をいただき、研究を完遂することができました。深く御礼を申し上げます。同講座の平野綱彦准教授からは幾度となくご助言・ご討議をいただき、研究の完成度を高めることができました。心から感謝申し上げます。

山口大学大学院医学系研究科の市原清志名誉教授および石田博名誉教授には統計解析に関してご助言・ご協力をいただきましたことに感謝申し上げます。山口大学大学院医学系研究科呼吸器・感染症内科学講座の医局員の皆様からは貴重なご助言を多数いただきましたことに感謝申し上げます。

本研究に関わっていただいた全ての方々のご支援・ご指導のおかげで研究を遂行し、本論文を書き上げることができました。この経験を生かして今後も医学の発展のために力を尽くして参ります。今後ともご指導・ご鞭撻のほどよろしくお願い申し上げます。

9. 参考文献

1. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, Poletti V, Buccioli M, Elicker BM, Jones KD, et al: **A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis.** *Ann Intern Med* 2012, **156**:684-691.
2. Natsuizaka M, Chiba H, Kuronuma K, Otsuka M, Kudo K, Mori M, Bando M, Sugiyama Y, Takahashi H: **Epidemiologic survey of Japanese patients with idiopathic pulmonary fibrosis and investigation of ethnic differences.** *Am J Respir Crit Care Med* 2014, **190**:773-779.
3. Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, St Sauver J, Hartman TE,

- Bartholmai BJ, Yi ES, Ryu JH: **Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study.** *Chest* 2010, **137**:129-137.
4. Gribbin J, Hubbard RB, Le Jeune I, Smith CJ, West J, Tata LJ: **Incidence and mortality of idiopathic pulmonary fibrosis and sarcoidosis in the UK.** *Thorax* 2006, **61**:980-985.
 5. Raghu G, Weycker D, Edelsberg J, Bradford WZ, Oster G: **Incidence and prevalence of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2006, **174**:810-816.
 6. **American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.** This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med* 2002, **165**:277-304.
 7. Baumgartner KB, Samet JM, Stidley CA, Colby TV, Waldron JA: **Cigarette smoking: a risk factor for idiopathic pulmonary fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 1997, **155**:242-248.
 8. Hubbard R, Lewis S, Richards K, Johnston I, Britton J: **Occupational exposure to metal or wood dust and aetiology of cryptogenic fibrosing alveolitis.** *Lancet* 1996, **347**:284-289.
 9. Iwai K, Mori T, Yamada N, Yamaguchi M, Hosoda Y: **Idiopathic pulmonary fibrosis. Epidemiologic approaches to occupational exposure.** *Am J Respir Crit Care Med* 1994, **150**:670-675.

10. Azuma A, Nukiwa T, Tsuboi E, Suga M, Abe S, Nakata K, Taguchi Y, Nagai S, Itoh H, Ohi M, et al: **Double-blind, placebo-controlled trial of pirfenidone in patients with idiopathic pulmonary fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2005, **171**:1040-1047.
11. Taniguchi H, Ebina M, Kondoh Y, Ogura T, Azuma A, Suga M, Taguchi Y, Takahashi H, Nakata K, Sato A, et al: **Pirfenidone in idiopathic pulmonary fibrosis.** *Eur Respir J* 2010, **35**:821-829.
12. Ryerson CJ, Cottin V, Brown KK, Collard HR: **Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: shifting the paradigm.** *Eur Respir J* 2015, **46**:512-520.
13. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, 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**:733-748.
14. Song JW, Hong SB, Lim CM, Koh Y, Kim DS: **Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: incidence, risk factors and outcome.** *Eur Respir J* 2011, **37**:356-363.
15. Kakugawa T, Sakamoto N, Sato S, Yura H, Harada T, Nakashima S, Hara A, Oda K, Ishimoto H, Yatera K, et al: **Risk factors for an acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Respir Res* 2016, **17**:79.
16. Salonen J, Purokivi M, Bloigu R, Kaarteenaho R: **Prognosis and causes of death of patients with acute exacerbation of fibrosing interstitial lung diseases.** *BMJ Open Respir Res* 2020, **7**.
17. Miyashita K, Kono M, Saito G, Koyanagi Y, Tsutsumi A, Kobayashi T, Miki Y,

- Hashimoto D, Nakamura Y, Suda T, Nakamura H: **Prognosis after acute exacerbation in patients with interstitial lung disease other than idiopathic pulmonary fibrosis.** *Clin Respir J* 2021, **15**:336-344.
18. Collard HR, Ryerson CJ, Corte TJ, Jenkins G, Kondoh Y, Lederer DJ, Lee JS, Maher TM, Wells AU, Antoniou KM, et al: **Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An International Working Group Report.** *Am J Respir Crit Care Med* 2016, **194**:265-275.
 19. Lee JS, Song JW, Wolters PJ, Elicker BM, King TE, Jr., Kim DS, Collard HR: **Bronchoalveolar lavage pepsin in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Eur Respir J* 2012, **39**:352-358.
 20. Bando M, Ohno S, Hosono T, Yanase K, Sato Y, Sohara Y, Hironaka M, Sugiyama Y: **Risk of Acute Exacerbation After Video-assisted Thoracoscopic Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease.** *J Bronchology Interv Pulmonol* 2009, **16**:229-235.
 21. Johansson KA, Vittinghoff E, Lee K, Balmes JR, Ji W, Kaplan GG, Kim DS, Collard HR: **Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis associated with air pollution exposure.** *Eur Respir J* 2014, **43**:1124-1131.
 22. Tomioka H, Sakurai T, Hashimoto K, Iwasaki H: **Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: role of Chlamydomonas pneumoniae infection.** *Respirology* 2007, **12**:700-706.
 23. Santos GC, Parra ER, Stegun FW, Cirqueira CS, Capelozzi VL: **Immunohistochemical detection of virus through its nuclear cytopathic effect in idiopathic interstitial pneumonia other than acute exacerbation.** *Braz J Med Biol Res* 2013, **46**:985-992.

24. Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Kushima H, Ishii H, Imanaga T, Harada T, Ishimatsu Y, Matsumoto N, Naito K, et al: **Autopsy analyses in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Respir Res* 2014, **15**:109.
25. Collard HR, Yow E, Richeldi L, Anstrom KJ, Glazer C: **Suspected acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis as an outcome measure in clinical trials.** *Respir Res* 2013, **14**:73.
26. Simon-Blancal V, Freynet O, Nunes H, Bouvry D, Naggara N, Brillet PY, Denis D, Cohen Y, Vincent F, Valeyre D, Naccache JM: **Acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: outcome and prognostic factors.** *Respiration* 2012, **83**:28-35.
27. Oda K, Yatera K, Fujino Y, Ishimoto H, Nakao H, Hanaka T, Ogoshi T, Kido T, Fushimi K, Matsuda S, Mukae H: **Efficacy of concurrent treatments in idiopathic pulmonary fibrosis patients with a rapid progression of respiratory failure: an analysis of a national administrative database in Japan.** *BMC Pulm Med* 2016, **16**:91.
28. Petrosyan F, Culver DA, Reddy AJ: **Role of bronchoalveolar lavage in the diagnosis of acute exacerbations of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective study.** *BMC Pulm Med* 2015, **15**:70.
29. **Japanese National Institute of Infectious Diseases website** <https://www.niid.go.jp/niid/ja/data.html> [accessed 15 April 2024].
30. Rubin R: **Influenza's Unprecedented Low Profile During COVID-19 Pandemic Leaves Experts Wondering What This Flu Season Has in Store.** *Jama* 2021, **326**:899-900.
31. Kim MC, Kweon OJ, Lim YK, Choi SH, Chung JW, Lee MK: **Impact of social**

- distancing on the spread of common respiratory viruses during the coronavirus disease outbreak. *PLoS One* 2021, 16:e0252963.**
32. Avolio M, Venturini S, De Rosa R, Crapis M, Basaglia G: **Epidemiology of respiratory virus before and during COVID-19 pandemic. *Infez Med* 2022, 30:104-108.**
 33. De Arcos-Jimenez JC, Martinez-Ayala P, Quintero-Salgado E, Lopez-Romo R, Briseno-Ramirez J: **Trends of respiratory viruses and factors associated with severe acute respiratory infection in patients presenting at a university hospital: a 6-year retrospective study across the COVID-19 pandemic. *Front Public Health* 2025, 13:1494463.**
 34. Principi N, Autore G, Ramundo G, Esposito S: **Epidemiology of Respiratory Infections during the COVID-19 Pandemic. *Viruses* 2023, 15.**
 35. Loosen SH, Plendl W, Konrad M, Tanislav C, Luedde T, Roderburg C, Kostev K: **Prevalence of Upper Respiratory Tract Infections Before, During, and After the COVID-19 Pandemic in Germany: A Cross-Sectional Study of 2 167 453 Outpatients. *J Prim Care Community Health* 2023, 14:21501319231204436.**
 36. Alqahtani JS, Oyelade T, Aldhahir AM, Mendes RG, Alghamdi SM, Miravitlles M, Mandal S, Hurst JR: **Reduction in hospitalised COPD exacerbations during COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2021, 16:e0255659.**
 37. Mukherjee M, Okusi C, Jamie G, Byford R, Ferreira F, Agarwal U, Weatherill D, Fletcher M, Quint JK, Romel Bhuia M, et al: **Modifiable risk factors for asthma exacerbations during the COVID-19 pandemic: a population-based repeated cross-sectional study using the Research and Surveillance Centre primary**

- care database. *Lancet Reg Health Eur* 2024, **42**:100938.
38. **Japanese National Institute of Infectious Diseases website**
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/flu-m/flu-iasrtpc.html> [accessed 14 April 2024].
 39. **Japanese National Institute of Infectious Diseases website**
<https://www.niid.go.jp/niid/ja/ydata/11532-report-jb2021.html> [accessed 13 April 2024].
 40. **Japanese Ministry of Health, Labour and Welfare web site**
<https://www.mhlw.go.jp/stf/covid-19/open-data.html> [accessed 10 December 2023].
 41. **ourworldindata** <https://ourworldindata.org/coronavirus> [accessed 04 December 2023].
 42. Arashiro T, Arima Y, Takahashi T, Taniguchi K, Horiguchi H, Suzuki M: **Usefulness of a pluralistic approach in sentinel surveillance: seasonal influenza activity based on case counts per sentinel site in the National Epidemiological Surveillance of Infectious Diseases Program and test counts, case counts, and test positivity from the National Hospital Organization.** *Jpn J Infect Dis* 2024.
 43. Ushiki A, Yamazaki Y, Hama M, Yasuo M, Hanaoka M, Kubo K: **Viral infections in patients with an acute exacerbation of idiopathic interstitial pneumonia.** *Respir Investig* 2014, **52**:65-70.
 44. Wootton SC, Kim DS, Kondoh Y, Chen E, Lee JS, Song JW, Huh JW, Taniguchi H, Chiu C, Boushey H, et al: **Viral infection in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Am J Respir Crit Care Med* 2011, **183**:1698-1702.
 45. Kondoh Y, Kataoka K, Ando M, Awaya Y, Ichikado K, Kataoka M, Komase Y,

- Mineshita M, Ohno Y, Okamoto H, et al: **COVID-19 and acute exacerbation of interstitial lung disease.** *Respir Investig* 2021, **59**:675-678.
46. Omote N, Kanemitsu Y, Inoue T, Yonezawa T, Ichihashi T, Shindo Y, Sakamoto K, Ando A, Suzuki A, Niimi A, et al: **Successful Treatment with High-dose Steroids for Acute Exacerbation of Idiopathic Pulmonary Fibrosis Triggered by COVID-19.** *Intern Med* 2022, **61**:233-236.
 47. Goto Y, Sakamoto K, Fukihara J, Suzuki A, Omote N, Ando A, Shindo Y, Hashimoto N: **COVID-19-Triggered Acute Exacerbation of IPF, an Underdiagnosed Clinical Entity With Two-Peaked Respiratory Failure: A Case Report and Literature Review.** *Front Med (Lausanne)* 2022, **9**:815924.
 48. So JY, O'Hara NN, Kenaa B, Williams JG, deBorja CL, Slejko JF, Zafari Z, Sokolow M, Zimand P, Deming M, et al: **Population Decline in COPD Admissions During the COVID-19 Pandemic Associated with Lower Burden of Community Respiratory Viral Infections.** *Am J Med* 2021, **134**:1252-1259 e1253.
 49. Sapey E, Bafadhel M, Bolton CE, Wilkinson T, Hurst JR, Quint JK: **Building toolkits for COPD exacerbations: lessons from the past and present.** *Thorax* 2019, **74**:898-905.
 50. Tahara M, Fujino Y, Yamasaki K, Oda K, Kido T, Sakamoto N, Kawanami T, Kataoka K, Egashira R, Hashisako M, et al: **Exposure to PM(2.5) is a risk factor for acute exacerbation of surgically diagnosed idiopathic pulmonary fibrosis: a case-control study.** *Respir Res* 2021, **22**:80.
 51. Ichikawa Y, Naito S, Ishii K, Oohashi H: **Seasonal Variation of PM2.5 Components Observed in an Industrial Area of Chiba Prefecture, Japan.**

- Asian Journal of Atmospheric Environment* 2015, **9**:66-77.
52. Kueh M-T, Lin C-Y, Chien Y-Y: **Temporal coherence in particulate matter in East Asian outflow regions: fingerprints of ENSO and Asian dust.** *npj Climate and Atmospheric Science* 2023, **6**:201.
 53. Sesé L, Nunes H, Cottin V, Sanyal S, Didier M, Carton Z, Israel-Biet D, Crestani B, Cadranel J, Wallaert B, et al: **Role of atmospheric pollution on the natural history of idiopathic pulmonary fibrosis.** *Thorax* 2018, **73**:145-150.
 54. Yamaguchi S, Okada A, Sunaga S, Ikeda Kurakawa K, Yamauchi T, Nangaku M, Kadowaki T: **Impact of COVID-19 pandemic on healthcare service use for non-COVID-19 patients in Japan: retrospective cohort study.** *BMJ Open* 2022, **12**:e060390.
 55. Richeldi L, du Bois RM, Raghu G, Azuma A, Brown KK, Costabel U, Cottin V, Flaherty KR, Hansell DM, Inoue Y, et al: **Efficacy and safety of nintedanib in idiopathic pulmonary fibrosis.** *N Engl J Med* 2014, **370**:2071-2082.
 56. **Japanese Immigration Services Agency website**
<https://www.moj.go.jp/isa/policies/statistics/index.html> [accessed 19 February 2024].