

氏 名 ひろた たかこ
廣田 貴子

学位の種類 博士（医学）

報告番号 乙第 1585 号

学位授与の日付 平成 27 年 9 月 29 日

学位授与の要件 学位規則第 4 条第 2 項該当（論文博士）

学位論文題目

Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis
(pleuroparenchymal fibroelastosis の組織学的進展)

論文審査委員（主査）	福岡大学	教授	渡辺 憲太郎
（副査）	福岡大学	教授	岩崎 昭憲
	福岡大学	教授	竹下 盛重
	福岡大学	講師	二村 聡

博士学位申請論文内容の要旨

博士学位申請論文名

Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis

(日本語訳)

Pleuroparenchymal fibroelastosis の組織学的進展

博士学位申請論文キーワード

pleuroparenchymal fibroelastosis	pulmonary upper lobe fibrosis
idiopathic interstitial pneumonia	acute lung injury
idiopathic pulmonary fibrosis	organizing pneumonia
cellular interstitial pneumonia,	

博士学位申請者氏名 廣田 貴子

(平成 年 月 日提出)

内容の要旨

【目的】

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)は、1990年代にわが国において疾患概念が確立していた網谷病や上葉優位型肺線維症を念頭において、Frankelらが2004年に提唱した疾患概念である。2013年に特発性間質性肺炎の国際分類が改訂され、まれな間質性肺炎の1つに位置づけられている。PPFEは画像における上肺野優位の肺線維症と組織学的に胸膜下の弾性線維の増生(subpleural elastosis)と肺胞内線維化(intra-alveolar collagenosis)によって特徴づけられる。

PPFEは特発性肺線維症(IPF)と同じように慢性線維化型間質性肺炎であるが、我々が観察できるPPFEの組織像はIPFにおける蜂巢肺のように、肺線維症の終末像(end-stage fibrosis)ではないかという仮説を立て、いかなる初期病変で発症し、最終的に終末像としてのPPFEに至るかを検討した。

【対象と方法】

2006年から2013年までの間に、福岡大学病院、国立病院機構福岡東医療センター、国家公務員共済組合連合会浜の町病院に入院した症例の中で、外科的肺生検を2回施行された症例、もしくは外科的肺生検を施行され死後剖検された症例のなかで、最初の生検診断がPPFEでなかった4症例を検討対象とした。

病理組織学的検討にヘマトキシリンエオジン(HE)染色とエラスチカワングーソン(EVG)染色を施した標本を用いた。生検当時EVG染色がなされていない症例は追加染色をした。

臨床的検討は臨床所見の他に、CT画像や血中KL-6の値も参考にした。

【結果と考察】

1) 症例1 (69歳, 男性)

1回目の生検 Cellular and fibrotic interstitial pneumonia: 肺胞隔壁はびまん性に肥厚し、少数ではあるが単核球細胞が浸潤していた。肺胞構築は保たれNSIP様所見であった。しかし、EVG染色をすると、隔壁内に弾性線維が増生していた。4年後に死亡し剖検された。

剖検 PPFE: 弾性線維は胸膜直下に集中して帯状に増生しており、その内側にはほぼ正常な肺胞組織が連続していた。

2) 症例2 (56歳, 男性)

1回目の生検 Cellular interstitial pneumonia with organizing pneumonia: 肺胞隔壁が肥厚し、単核球浸潤が著明であり、末梢気腔の器質化肺炎を伴っていた。呼吸不全が進行し、4年後に脳死左肺移植が施行された。

切除肺(左) PPFE: 胸膜直下に弾性線維が増生しており、生検で見られた細胞浸潤は消失していた。生検から6年後に死亡した。

3) 症例3 (49歳, 女性)

1回目の生検 Cellular interstitial pneumonia with granuloma: 肺胞隔壁はびまん性に肥厚し、単核球浸潤が著明であった。肺胞隔壁に小肉芽腫が散在しており、過敏性肺臓炎に矛盾しない所見であった。しかし、EVG染色をすると一部の胸膜直下に弾性線維の局所的な増生がみられた。12年後、2回目の生検がなされた。

2回目の生検 PPFE: 生検の時と違って、胸膜直下ある帯状の弾性線維増生は生検で得られた肺表面の全てを覆い尽くしていた。その内側には細胞浸潤がまったくないほぼ正常な肺組織が連続していた。

- 4) 症例4 (32歳, 女性) 本例は肺動脈性肺高血圧で肺移植を受け, その後移植関連PPFEを発症した症例であり, 2013年 (Hirota T et al., Eur Resp J 2013; 41: 243-245) に症例報告として誌上発表した。

1回目の生検 Acute lung injury: 肺胞内は幼若な結合織で充満し, 肺胞上皮は好酸性を帯び, 異型化していた。Acute lung injuryもしくはorganizing DADといって差し支えない組織像であった。移植後剖検された。

剖検 PPFE: 胸膜は膠原線維で肥厚し, その直下に弾性線維束が胸膜に沿ってみられる。その下にはほぼ正常な肺組織が見られる。Constrictive bronchiolitisも観察できる。

本報告で検討した4例はいずれも最初の生検ではPPFEという診断は得られていないが, 2回目の生検もしくは剖検でPPFEの存在が明らかになった。今回の時間をおいた組織学的検討によって, PPFEの初期病変として細胞性間質性肺炎や急性肺傷害の段階があり, 最終的にPPFEの組織像に到達するものと推定された。

後解析で明らかになったことであるが, 症例1や症例3では第1回めの生検時にすでに弾性線維の増生があった。生検当時はまだ肺胞は虚脱しておらず, その後肺胞が徐々に押しつぶされ, 胸膜下に集中したと推定された。

【結論】

間質の炎症 (細胞性間質性肺炎) もしくは急性肺障害がPPFEの進展の初期病変である可能性がある。

審査の結果の要旨

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE)は上肺野に優勢な肺線維症と組織学的に胸膜下の弾性線維の増生 (subpleural elastosis) と肺胞内線維化 (intra-alveolar collagenosis) によって特徴づけられる慢性線維化型間質性肺炎である。

IPF をはじめとする慢性線維型間質性肺炎/肺線維症は初期の細胞性間質性肺炎もしくは急性肺傷害をへて終末像としての蜂巢肺に至ることが想定されている。IPF の終末像としての蜂巢肺のように、我々が観察している PPFE の組織像はなんらかの炎症もしくは肺傷害をへて肺線維症に至った終末像ではないかという仮説を立てた。いかなる初期病変で発症し、最終的に終末像としての PPFE に至るかを検討した。

2006 年から 2013 年までの間に、外科的肺生検を 2 回施行された症例、もしくは外科的肺生検を施行され死後剖検された症例のなかで、最初の生検診断が PPFE でなかった 4 症例を検討対象とした。今回の検討 4 症例のいずれにおいれも最初の生検において細胞性間質性肺炎もしくは急性肺傷害の所見がみられた。これらの結果から、PPFE は初期病変として細胞性間質性肺炎や急性肺傷害を経て最終的に PPFE の組織像に到達するものと推定された。

本研究の斬新さ、重要性、研究方法の正確さ、表現の明確さ、及び結論、主な質疑応答は以下のとおりである。

1. 斬新さ

PPFE は 2013 年にはじめて特発性間質性肺炎の国際分類に登場した肺線維症である。そのため、まだ不明な点が多く、初期病変と終末像について論じた論文はなく、本論文は斬新な論文である。

2. 重要性

国際分類では PPFE はまれな間質性肺炎とされているが、わが国においては他の間質性肺炎の頻度と比較するとまれではない。また、進行すると呼吸困難やいそうなどの症状は強いが、有効な治療がない。PPFE が進展していく経過が明らかになれば、早期の治療介入や治療の方法も見つかる可能性がある。

3. 研究方法の正確さ

本症例は後ろ向き研究であり、4 症例の検討結果という制限がある。しかし、本疾患の形態学的変遷を辿るために、最初の生検から 3 年 8 ヶ月ないし 12 年の間隔をおいて実施された生検あるいは剖検所見を最初の生検所見と比較対比する手法は理にかなっており、所見も正確に記載されている。

4. 表現の明確さ、~~及び結論~~

本論文研究目的、方法、結果、考察における表現は明確であり、導き出される結論も明確である。

5. 質疑応答

Q:PPFE はどうして上葉に出現するのか。

A: 現在のところ原因は不明だが、本疾患は扁平胸郭の症例が多く、骨性胸郭の変形（扁平胸郭）により肺の可動性が制限されることが関係しているのではないかと考えられます。

Q:感染が契機になったと考えるのか。

A: 非定型抗酸菌症、特に MAC 症の感染を繰り返す症例も報告されており、可能性はあります。

Q:急性肺障害、肺炎が契機になるのか。どういうものが契機になるのか。

A: 感染を繰り返す症例もあるが、あまり分かっていません。特発性と二次性の区別も明確にできておらず、新しい疾患概念です。

Q: PPFE を診断する意味は臨床的にあるのか。

A: PPFE は急速に進行するものと、比較的ゆっくり進行するものがありますが、初期病変を診断できれば、進行を食い止めることができるかもしれません。

Q: PPFE のなりたちを知りたいのか。PPFE を疑うことを依頼書に書いてもらわないとわからない

A:おっしゃる通りです。

Q: PPFE は進行しているのか。病的には治癒過程で癒痕化しているように見える。

A: おっしゃる通りです。しかし、癒痕化していく中で肺の容量が減少し、臨床的には症状は進行していきます。つぶれた面積を広げると容量的には大きくなります。

Q: ガス交換能はどうですか。

A: IPF と比較すると DLCO の低下は軽いです。

Q: Case4 で PPFE は反対側の肺でも認められたのか。提供者が別の人間でも出ていたのか。

A: みとめられました。

Q: 初期像で PPFE に移行するかはわかるのか。

A: 現在のところわかりません。しかし、(症例 1 のように) 弾性線維がすでに増生していることがあります。最初の生検の段階で弾性線維染色を同時に実施しておけば、ある程度推測できるようになるかもしれません。今後の症例集積が必要です。

Q: PPFE は上葉だけか。

A: 大多数は上葉にでますが、下葉まで病変を認める症例もあります。

Q: 治療は

A: 現在 PPFE に有効な治療はありません。ステロイドや免疫抑制剤を試した症例はあります。

Q : PPFE の頻度は？

A : まれな間質性肺炎と分類されていますが、(特発性に限っても) 特発性間質性肺炎の数%から 10%近くを占めるのではないかと思います。上肺野に病変があり肺門が挙上することなどから陳旧性肺結核として見過ごされていた症例も多いと思われます。

Q : Case2 の溶接工としての職業歴は関係あるのか。

A : じん肺と関連する PPFE も報告例されており、関係しているかもしれません。

Q : 早期発見が目的か。

A : その通りです。

以上の内容の斬新さ、重要性、研究方法の正確性、表現の明確さ、及び質疑応答の内容の結果を踏まえ、本論文は学位論文に値すると評価された。