

氏名	よしだ ゆうじ 吉田 祐士		
学位の種類	博士 (医学)		
報告番号	甲第 1622 号		
学位授与の日付	平成 28 年 9 月 13 日		
学位授与の要件	学位規則第 4 条第 1 項該当 (課程博士)		
学位論文題目	Heterogeneous clinical features in patients with pulmonary fibrosis showing histology of pleuroparenchymal fibroelastosis (Pleuroparenchymal fibroelastosis の組織学的所見を伴う肺線維症患者における多様な臨床像)		
論文審査委員	(主査) 福岡大学	教授	渡辺 憲太朗
	(副査) 福岡大学	教授	岩崎 昭憲
	福岡大学	教授	岩下 明德
	福岡大学	准教授	白石 武史

## 内容の要旨

### 【目的】

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) は 2004 年 Frankel らによって提唱された慢性経過の肺線維症である (Frankel SK, et al. Chest 2004; 126:2007-13)。臨床的に労作時呼吸困難で発症することが多く、特発性肺線維症 (IPF) と臨床経過が類似しているが、画像上、上肺野に線維化病変が多いことが IPF と異なる大きな特徴とされている。また病理組織学的に、上肺野胸膜下に弾性線維の集簇があり、肺胞壁の弾性線維の増生と肺胞内線維化によって特徴づけられる特異な肺線維症でもある。これも IPF/UIP には見られない特徴である。このように PPFE の組織学のパターンは明確に定義づけられているが、稀な肺線維症であるために、症例集積が十分でなく、臨床的特徴が症例によって多様であり、よく分かっていない。本研究では、組織学的に PPFE パターンを呈することが証明された間質性肺炎の臨床像を明らかにすることを目的とした。

### 【対象と方法】

福岡大学病院、浜の町病院、独立行政法人国立病院機構福岡東医療センター、同大牟田病院、九州大学病院の呼吸器内科に 2000 年から 2014 年の間に入院した症例の中から、外科的肺生検、剖検、肺移植時の切除肺などを用いて組織学的に PPFE と診断された肺線維症患者 22 名における、臨床背景、CT 画像での肺野の主な病変占拠部位 (上肺野、中肺野、下肺野) と呼吸機能の初期値と経年的低下を後ろ向きに観察した。

### 【結果】

検討対象 : 22 名 (女性 13 人、男性 9 人)。

年齢分布：41 歳から 81 歳 (56.6±11.0 歳)。

治療：ステロイド治療歴が 9 人であったが、全員効果に乏しかった。

感染症：喀痰から非結核性抗酸菌が 2 回以上分離培養された症例が 3 例あり、うち 2 例が *Mycobacterium avium* であった。

併存症：関節リウマチ 1 名、潰瘍性大腸炎 1 名。

既往歴：バセドウ病 1 名、橋本病 1 名、食道癌に対する照射後の状態 1 名。

職業歴：26 年間の溶接工 1 名。

初発症状：乾性咳嗽と労作時呼吸困難が主たる症状。

体格：やせ型が多く、BMI 17.1±2.1kg/m<sup>2</sup>。

Fine crackles：11/22 で聴取。

予後：中央生存期間 7.3 年。

画像：11 人の画像の読影者 (KN と FK を除く著者全員) が (patient 7 を除く) 21 名の患者の CT 画像における主たる占拠部位をそれぞれ別個に決定した (読影者 11 名が被験者 21 名の画像を読影した=合計 231 画像)。その結果、全体の 3 分の 1 の画像 (231 画像のうちの 78 画像) が上肺野と下肺野に病変が同程度に分布していると読影された。また、読影者の多数決で主たる病変占拠部位を患者ごとに決定した場合、21 人のうち 6 人の患者で、上肺野と下肺野に病変が同程度に分布しているという結果になった。

呼吸機能：これまでの報告と同じように残気率 (RV/TLC) が上昇していた。また残気率は努力肺活量 (FVC) と逆相関していた。すなわち残気率は PPFЕ の進行とともに上昇することが示唆された。

FVC の低下を経時的に観察すると、2 パターンからなることが明らかになった。長期間にわたって (6 年以上の観察期間) 緩やかな低下 (-55ml/年、R<sup>2</sup>=0.799) を示す群と、短期間に急激に FVC が低下 (-364ml/年、R<sup>2</sup>=0.855) する一群に分けることができた (mixed-effect linear regression)。

#### 【結論】

PPFE はわが国において 1990 年代から上葉優位型肺線維症として認識されていた概念とほぼ重なる。従って画像上上肺野優位の肺線維症が存在することになっていたが、本研究における PPFЕ の CT 画像で見られた主病変は上葉に限定されていない。病変が上肺野主体であることが多いが、上下肺野ともに同程度の病変がある症例が少なからず存在することも明らかとなった。

FVC の経時的変化は短期間での急速に低下する症例と長期間にわたる緩徐に低下する症例がある。これらの結果は、PPFE が様々な表現型を有する肺線維症であることを示している。

## 審査の結果の要旨

本論文は生検あるいは剖検によって pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) と診断された肺線維症の臨床像を検討したものである。PPFE は 2004 年 Frankel ら (Frankel SK, et al. Chest 2004; 126: 2007-13) によって提唱された慢性経過の肺線維症である。特発性肺線維症 (IPF) と臨床症状や臨床経過が類似しているが、上肺野に優勢な線維化病変があることが大きな特徴であり、下肺野優位の肺線維症である IPF と大きく異なる点である。また病理組織学的に、上肺野胸膜下に弾性線維の集簇があり、肺胞壁の弾性線維の増生と肺胞内線維化によって特徴づけられる特異な肺線維症でもある。これも IPF には見られない特徴である。このように PPFE の組織学のパターンは明確に定義づけられているが、稀な肺線維症であるために、症例集積が十分でなく、臨床的特徴が症例によって多様であり、よく分かっていない。

本論文では、臨床像を明らかにすることを目的として、過去 14 年間に集積した 22 例の PPFE 症例 (組織学的に PPFE と診断された症例) における臨床背景、CT 画像の主な病変占拠部位、呼吸機能の初期値と経年変化を後ろ向きに観察した。その結果、PPFE は、上葉優位の肺線維症が多いとされていたが、今回の検討の結果、約 3 分の 1 の症例で上下肺野均等分布の肺線維症であった。また、呼吸機能検査においては、FVC, TLC, DLco などは IPF と同様に低下しており、経年的低下も同様であった。しかし、PPFE の残気率は上昇しており、PPFE が進行するにつれむしろ上昇する傾向があった。これも IPF など他の肺線維症と大きく異なる点であった。また FVC の経年変化を詳細に検討すると、FVC が急激に低下する群と、数年の経過をかけて緩徐に低下する 2 群に分けられることが判明した。PPFE パターンという同じ組織像を呈する疾患であっても、上述のように多様な臨床経過を辿ることが判明した。

### 1. 斬新さ

PPFE は上葉優位の肺線維症であるとなんとなく理解されているが、画像上の病変の占拠部位に関するまとまった研究がこれまでにない。PPFE はまれな肺線維症であり、過去に報告された症例集積研究の患者数は多くても 20 例未満であり、今回の報告は 22 例の組織学的に診断が確定した PPFE に関する報告である。画像の解析結果も機能上の解析結果も、過去の論文に見られない斬新な解析結果となった。

### 2. 重要性

本研究における PPFE の CT 画像で見られた主病変は上葉に限定されていない。病変が上肺野主体であることが多いが、上下肺野ともに同程度の病変がある症例が少なからず存在することも明らかとなった。PPFE は上肺野から病変がスタートし、進行するにつれて下肺野に進展することが考えられる。進行期に診断がついた場合は、上

肺野のみならず、下肺野にも病変が及び、必ずしも“上葉優位”の画像にならないと考えられる。上葉優位ということが必須条件ではないと認識することが重要である。

また、FVC が急激に悪化する症例と緩徐に進行する症例があることから、PPFE は多様な表現型を有する疾患であることがわかる。治療戦略を考える上でいずれの表現型かを見分けることが重要である。

### 3. 研究方法の正確性

本症例は後ろ向き試験という制限があるが、22 例の PPFE 症例を集積し作成した論文である。病理学的診断は 1 人の病理医と 2 人の呼吸器内科医の合議によって PPFE と診断された症例のみを採用した。2 人の呼吸器内科医はいずれも過去 5 年間病理学講座で病理学を専攻した後、呼吸器病理に関する多くの論文をこれまで発表しており、組織学的診断の正確さは担保されている。また画像の所見は独立した 11 人の読影者の総合判定の結果をとっており、個人的な読影の偏りのない結果を反映している。

### 4. 表現の明確

研究目的、方法、結果、考察についていずれも明確に表現されている。

### 5. 主な質疑応答

Q: PPFE で上葉と下葉に同程度陰影がみられる症例が 1/3 程見られるとのことだが、上葉優位群と均等分布群で呼吸機能成績の推移に違いが見られるか。

A: 今回は画像で分けたグループ間での呼吸機能の関連性は検討していません。

この疾患は初期に発見されれば上葉に限局しており、進行すると陰影が下葉に進展していきますので、どの段階で発見されたかによって呼吸機能の低下速度が違ってくる可能性があります（肺線維症が上葉限局した症例であれば呼吸機能の低下速度は緩徐であり、上下均等分布の症例であれば低下速度が速いことが予想される）。

Q: 呼吸機能の経時的変化のグラフは FVC で見ているが、他の項目（TLC, DLco など）では何らかの傾向や両群間での差は見られなかったのか。

A: 今回は FVC のみです。

Q: FVC が一番病態を表しているということか。

A: はい。

（附記：今回は TLC や DLco の経時的変化も計算したが、症例数、検査回数が少なく、一定の傾向があると結論づけることができなかった。）

Q:この論旨で一番重要なのは良い PPFE と悪い PPFE がありそうだということか。

A:今回の結果からはそのように考えられます。ただし、緩徐に経過していた症例群でも今後は、呼吸機能が急激に低下する可能性も考えられます。

Q:2つの臨床像（表現型）があるわけではなく、単一の疾患だが、急激に進行する時期とそうでない時期があるということか。

A:（単一の表現型であるとするならば）早期に発見されれば、まだ緩徐に進行する時期であり、発症後時間をおいて診断されれば、すでに急激に進行する時期にかかっている、ということになります。

Q:予後の良い PPFE に特徴的な因子があるわけではないということか。

A:はい。特定の因子があるから予後が良いとは考えられませんでした。

Q:扁平胸郭が起りやすいということであったが、PPFE に起りやすいのか。それであればなにか理由はあるのか。また、残気率が高いのはこの扁平化する胸郭との関連性はあるのか。

A:扁平胸郭が発現しやすい原因は不明です。上肺野の線維化が進行した結果上肺野が収縮し、下肺野が代償的に過膨張となり、肺気腫と同じような病態になり残気率が上昇するのではないかと考えています。

（附記：扁平胸郭は先天的要因があるという考え方と後天的に進展するという考え方がある。残気率の上昇の原因に関しては、代償的過膨張の他に、胸郭が扁平化し狭少化した胸郭内に閉じ込められた肺は呼吸に伴う動きが極端に制限され、その結果として残気率が上昇することも考えられる。）

Q:下肺野に進展していくということだが、上葉と下葉で組織像に違いは見られるのか。下葉のほうが初期像の様に見えるのか。あるいは下葉から出現して上葉に進展する症例はなかったのか。

A:病理組織像を確認していません。

Q:PPFE を発症する症例は若年に多いのか。

A:報告によって違いは見られますが、20 歳台、30 歳台での発症も見られることがあります。

Q:若年で PPFE が発症した症例では、胸郭が柔らかいから扁平胸郭に陥るのかと考えたことがあったが、今回の母集団は若くはなかったのか。

A:若くありません。扁平胸郭と年齢については検討していません。

(附記：網谷病（上葉限局型肺線維症）の場合は、若年かつ扁平胸郭が多い。)

Q:臨床的に画像の結果について、多数決で決めるということはよいのか。

A:一致率の指標である  $\kappa$  値の値が 0.341 と低い値になっています。読影者間で読影のバラツキがあり、多数決の手法を用いました（どの部位に陰影が強く出ているかという判断は読影者の印象で決まり読影結果に大きな差がでることが予想され、11 人の読影者を作った）。

Q:将来この疾患は、国際分類で示されている idiopathic という形容詞が消える可能性はあるのか。即ちこの疾患の原因が証明される可能性はあるのか。

A:様々な要因が考えられますが、症例数が少なく、いつ idiopathic という形容詞がなくなるかはわかりません。

Q:今回の検討では、1/3 の画像で上葉と同程度に下葉にも陰影がみられるということだが、他の報告ではどの程度あるのか。

A:下葉に陰影の存在を示す報告はありますが、今回のような詳細な検討はありません。

Q:PPFE は予後の悪い疾患と理解してよいのか。

A:落ち着いている時期もありますが、進行すると急激に悪化する疾患と考えられます。

Q:診断後の生存率、生存期間を UIP と比較したデータは無いのか。

A:今回の生存期間の中央値は 7.3 年であり、UIP と比較すると多少は良いです。

Q:引用文献 18 でガイドラインが挙げられている。20 とはどういう意味か。ガイドラインのバージョンや発表年は？

A:構成段階でチェックされていなかった（2004 年発刊のガイドライン）。

本論文は病理学的診断の確定した 22 例の PPFE 症例を用いて、画像と呼吸機能を含め PPFE の特異な臨床像を報告した論文である。PPFE はまれな肺線維症であり、症例集積が難しい疾患であるが、本研究における 22 例という症例数はかつてない多さである。本論文は日本呼吸器学会のオフィシャルジャーナルである Respiratory Investigation（刊行後 5 年に満たず Thomson Reuters のインパクトファクターがまた賦与されていない）に掲載されており、学位論文に値すると評価された。