

上葉肺線維症に関する研究

渡辺 憲太郎

福岡大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨

病理組織学的に PPFE パターンを有し、上肺野に病変主座がある原因不明の肺線維症（上葉肺線維症）の診断基準を作成することを研究目的とする。網谷病と上葉優位型肺線維症は上葉肺線維症における 2 つの亜型と考え、網谷病はその中でも、上葉の線維化・収縮が著しい線維症である。診断基準を作成するに当たって、可能な限り組織学的特徴を明らかにしたいが、外科的肺生検が困難な場合も多く、病理診断群の他に臨床診断群を設けることが必要であろう。

A. 研究目的

上肺野に病変主座がある原因不明の肺線維症（上葉肺線維症）の診断基準を作成する

本質は網谷病や上葉優位型肺線維症とほとんど同じといってよい。

網谷病、特発性上葉優位型肺線維症、IPPFE は上肺野に病変主座がある肺線維症であり、病理組織学的に PPFE パターンを有するという共通性がある。PPFE は国際的に認知されたばかりの稀な間質性肺炎であり、診断基準はまだない。わが国において網谷病にはじまる上葉に病変主座をおく肺線維症に関する症例集積数は他のどの国よりも多く、わが国の診断基準を作る必要がある。

B. 研究方法

～ 概念の歴史の変遷と疾患名の整理

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) が論文として初めて登場したのは 2004 年であり、Frankel らによる 5 例の症例検討に始まる。病理組織学的所見を忠実に反映した PPFE という病名が付与され、Chest 誌に掲載された。2013 年に公表された特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) の改訂国際分類において、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) をはじめとする 6 つの核となる IIPs とは別に、稀な間質性肺炎という括りで、特発性 PPFE (IPPFE) が初めて特発性間質性肺炎として認知され登場した。それ以後、国際的に関心が高まり、PPFE に関する報告が増加した。

診断基準を作る作業に入る前に、網谷病、特発性上葉優位型肺線維症、特発性 PPFE の 3 者の関係を整理しておきたい。網谷病は上葉の線維化が高度に進行し、上葉の収縮が著明である。一方、上葉優位型肺線維症においては上葉の収縮は網谷病ほど著明ではなく、下葉にも線維化病変があり、それは PPFE 以外の組織学的パターンのこともある。網谷病と上葉優位型肺線維症を区別する重要なポイントは上葉に存在する肺線維症による上葉の収縮・容積減少の程度の差であろう。網谷病であっても進行すれば多少なりとも下葉に病変が及ぶことはありうる。しかし、上葉の収縮の程度に関する客観的な約束事はなく、両者の線引きが難しい場合がある。

一方、わが国では、1992 年に上肺野に局限する肺線維症（特発性上葉局限型肺線維症、網谷病）が網谷らによって発表され、その後網谷病の延長線上にある上葉優位型肺線維症も次々に発表された。網谷病の報告から 12 年経って Frankel らの手になる PPFE が世に出たが、その病理組織像の

臨床診断としての PPFE は上葉のみならず他葉

にも線維化病変があることが多く、PPFE パターン以外の組織学的パターンを併存することも多いので、実質的に上葉優位型肺線維症とほとんど同じと考えて差し支えなさそうである。しかしこれまでの報告をみる限り、網谷病のような上葉限局型肺線維症を排除しているわけではなさそうであり、網谷病、上葉優位型肺線維症のいずれも含む概念と考えてよいのであろう。

上に述べたように、網谷病と上葉優位型肺線維症は、上肺野に限局した、あるいは、上肺野に優勢な肺線維症が存在し、少なくとも上肺野に PPFE パターンの線維化病変が存在するという共通項があるので、それらを“上葉肺線維症”という大きな枠組みの中に入れることにする。臨床診断としての PPFE は上葉肺線維症にほぼ重なる概念であらう。しかし、上肺野に PPFE パターンが証明されたとしても、下肺野により優勢な non-PPFE パターンの病変があったとすれば、これを臨床的に上葉肺線維症と呼ぶには無理があり、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) などの既存の慢性線維化型間質性肺炎とするか、あるいは分類不能の間質性肺炎として、将来の方向性に委ねるほうがよいのかもしれない (図 1)。

C. 研究結果 ～ 診断基準作成の具体的方向性

上で述べた背景を考慮しながら、上葉優位型肺線維症の診断基準を作るのが望ましい。網谷病は上葉肺線維症のうちでも上葉の収縮がもっとも強い特殊な病型と理解してよいだろう。また、他疾患の診断基準に倣い、組織診断群と臨床診断を設けるべきであらう。上葉肺線維症はまれな疾患であり、いまだ未知の流動的な部分を残している。可能な限り組織学的特徴を明らかにしたいところではあるが、外科的肺生検が可能な臨床場面はあまり多くないと考えられる。上葉の癒痕収縮は胸膜との癒着を伴うこともあり、肺尖部の生検は必ずしも容易ではない。また本疾患は気胸を繰り返す。生検後の虚脱の遷延化もありうる。上葉に集中する線維化があり、両側肺門陰影が著明に挙上するその特異な画像所見と、るいそうや扁平胸郭などの臨床所見などを併せ考えれば、臨床的に網谷病と診断することは困難ではないだろう。それに比して、上葉の収縮があまり著明でない上葉優位型肺線維症を外科的生検なしで診断することは網谷病ほど容易ではない。外科生検が望ましいという姿勢を保ちながらも、それを必須条件にせず臨床診断できるような診断基準もあったほうがよいだろう。

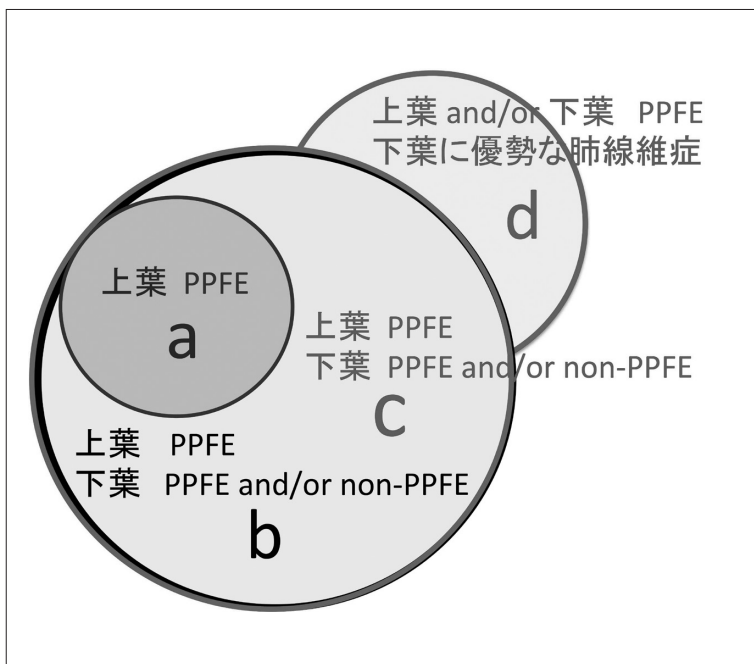


図 1 上葉肺線維症 (PPFE) の概念図

- 網谷病: PPFE パターンが上葉のみに限局する。青い枠でかこまれた円内の領域 (a)。
- 特発性上葉優位型肺線維症: 上葉が PPFE パターンで、下葉は PPFE または non-PPFE パターンのいずれの線維化もある。太い黒枠で囲まれた円内の領域 (b)。
- 特発性 PPFE: 上葉が PPFE パターンで、下葉は PPFE または non-PPFE パターンのいずれの線維化もある。太い赤枠で囲まれた円内の領域 (c)。領域 b とほとんど重なる。
- 特発性 PPFE の一部、および、二次性ことに移植関連 PPFE の一部: PPFE パターンが上葉 (上肺野) もしくは下葉 (下肺野) に存在するが、PPFE パターンであれ、non-PPFE パターンであれ、線維化が上肺野よりも下肺野に強い場合、臨床的にこれを上葉優位型肺線維症とすることはできない。細い赤枠で囲まれた薄緑の領域 (d) (永井厚志 監修 .EBM 呼吸器疾患の治療 2015-2016, 2 章 びまん性肺疾患 7. “特発性 PPFE”、“特発性上葉優位型肺線維症”、“上葉肺線維症”、“網谷病”は同じと考えてよいのか? どう治療すべきか? 中外医学社、2015、印刷中。より)

D. 結論

上葉肺線維症は稀な肺線維症であり、過去の上葉肺線維症に関する論文をレビューしてみると、それらの論文で扱っている症例数は多くて十数例に過ぎない。従って、出来上がる診断基準は、まとまった症例数からなる前向き試験の結果から導かれたものではない。とはいえ、おそらく世界中で最も症例報告数が多いわが国独自の情報をもとに作成する意義は大きい。加えて、肺線維症の形態学的本質は膠原線維の増殖にあるという従来の捉え方に加えて弾性線維の増殖という観点が加わった意義も大きい。今後の更なる症例の集積から得られる知見に期待したい。

E. 研究発表（論文発表）

1. Kentaro Watanabe. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Current Respiratory Medicine Reviews* 9: 229-237, 3013.
2. Kentaro Watanabe. Editorial from Guest Editor Is pleuroparenchymal fibroelastosis the same disorder as pulmonary upper lobe fibrosis? *Current Respiratory Medicine Reviews* 9: 227-228, 3013.
3. Kentaro Watanabe. Chapter 7 Physiological manifestation in pulmonary sarcoidosis. In *Sarcoidosis*, edited by Eishi Y. InTech, pp165-181, 2013.
4. Nishimura N, Takanashi S, Watanabe K, Fujita J, et al., Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. *Kekkaku* 89: 21-37, 2014
5. Takeda S, Akagi T, Watanabe K, Nagata N, et al., Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn's disease. *Respir Med Case Reports* 12: 16-18, 2014.
6. Taishi Harada, Yuji Yoshida, Yasuhiko Kitasato, Nobuko Tsuruta, Kentaro Wakamatsu, Takako Hirota, Makoto Tanaka, Naoki Tashiro, Hiroshi Ishii, Motokimi Shiraishi, Masaki Fujita, Nobuhiko Nagata, Kentaro Watanabe. Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 23: 263-266, 2014.
7. Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Kushima H, Ishii H, Imanaga T, Harada T, Ishimatsu Y, Matsumoto N, Naito K, Yatera K, Nakazato M, Kadota J, Watanabe K, Kohno S, Mukae H. Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 15: 109, 2014.
8. Ishii H, Kushima H, Watanabe K, Kadota, J. Two cases of pulmonary lymphangioliomyomatosis in postmenopausal women. *Respir Invest* 52: 261-264, 2014.
9. Ishii H, Kushima H, Komiya K, Okada F, Watanabe K, Kadota, J. Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Respir Invest* 52: 265-268, 2014.
10. Hirota T, Yoshida Y, Kitasato Y, Yoshimi M, Koga T, Tsuruta N, Minami M, Harada T, Ishii H, Fujita M, Nabeshima K, Nagata N, Watanabe K. Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology*, 2014, in press.
11. 渡辺憲太朗、原田泰志。気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE）の病態。日本臨床生理学雑誌 43: 105-109, 2013.
12. 平野涼介、吉田祐士、松本武格、田代尚樹、原田泰志、廣田貴子、白石素公、藤田昌樹、渡辺憲太朗 当科で診断されたサルコイドーシスの閉塞性換気障害の検討 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会雑誌 33/1-2: 79-82, 2013.
13. 野上裕子、川野奈菜、古森雅志、岩永友秋、渡辺憲太朗。慢性好酸球性肺炎として治療し、増悪後に外科的肺生検で非特異性間質性肺炎と診断された1例。日本呼吸器学会誌 2/4: 389-394, 2013.
14. 渡辺憲太朗。IPF と鑑別が必要な疾患 8. 上葉肺線維症 In 特発性肺線維症（IPF）改訂版 348-355、医薬ジャーナル社 2013。
15. 渡辺憲太朗。びまん性肺疾患の最新情報 上葉肺線維症。呼吸器内科 2014; 25: 90-97.

16. 渡辺憲太郎。IIPs 分類と今後の課題 4. IPPFE の臨床と病理・病態。日胸 273: 1307-1319, 2014.
17. 石井 寛、渡辺憲太郎。全身性疾患の肺病変 第 5 章 他臓器疾患の肺病変 炎症性疾患の肺病変 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC.pp177-182 最新医学社 2014.
18. 渡辺憲太郎、柳澤 純、白石武史、藤田昌樹、他。肺移植に続発した肺胞蛋白症 THE LUNG perspectives 22: 230-234, 2014.
19. 渡辺憲太郎。間質性肺炎における経気管支鏡肺生検の役割 気管支学 36: 113-114, 2014.
20. 澤田芳雄、北里裕彦、渡辺憲太郎、岡元昌樹、他。病理組織学的に UIP と RB がオーバーラップした喫煙関連間質性肺炎の 1 例。日胸 73: 580-585, 2014.