

# PPFE の診断基準策定 ～東京びまん性肺疾患研究会の症例検討を踏まえて

渡辺 憲太郎<sup>1</sup>、石井 寛<sup>1</sup>、串間 尚子<sup>1</sup>、清見 文明<sup>2</sup>、小倉 高志<sup>3</sup>

1 福岡大学呼吸器内科

2 福岡大学ライフイノベーション医学研究所

3 神奈川県立呼吸器・循環器病センター

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) はまれな肺線維症<sup>1)</sup>といわれているが、国際的な認知度が高まり、わが国においても報告が増加している。2015 年 10 月 17 日に PPFE をテーマにして第 16 回東京びまん性肺疾患研究会が開催された。全国各地から PPFE と診断された 59 症例が持ち寄られ、臨床医、放射線科医、病理医の討議の結果、最終的に 52 例が PPFE と診断された。52 例の検討結果をもとにして、PPFE の診断基準案を作ることを試みた。

## 1. 第 18 回東京びまん性肺疾患研究会で明らかになった所見

52 例の臨床背景や身体所見の解析結果以下のとおりである。

### 1) 性差

男性：女性 ≒ 3:2

### 2) 発症年齢

若年発症から高齢発症まで幅広い発症年齢であるが、おしなべていえば特発性肺線維症 (IPF) の発症年齢とあまり変わらない。

### 3) 喫煙率

IPF に比して、喫煙者が少ないことが大きな特徴である。

### 4) 家族歴

家族発症の PPFE が報告されている。

### 5) 発症様式、初発症状

緩徐に発症し、労作時息切れや乾性咳が初発になることが多い。

### 6) 身体所見

#### (1) やせ

やせは PPFE を特徴づけるきわめてユニークな所見である。病初期からやせがめだつ症例が多い。

#### (2) 扁平胸郭

PPFE には胸郭の前後径に比して横径が長い傾向 (扁平胸郭) がある。扁平胸郭は従来、上葉限局型肺線維症 (網谷病) にみられる先天的な所見と考えられていたが、後天的に発症する例もあり、病状が進行するに従い、胸郭の扁平化が促進することが明らかになっている<sup>2)</sup>。今回の検討でも PPFE の胸郭が扁平化することが明らかになった。

#### (3) ばち指

ばち指は IPF にしばしばみられる所見であるが、PPFE にはまれにしかみられない。今回の検討でもばち指は 2 例にのみ見られるに過ぎなかった。

#### (4) crackles

IPF では大半の症例で fine crackles が聴取されるが、PPFE では約半数の症例で聴取された。

## 2. 診断基準案

PPFE の診断基準は外科的肺生検を施行されている組織診断群と生検が実施されていない場合の臨床診断群に分けて作成した。統計の慣例に従って、definite (certain)、probable、possible の実現

の確かさを、それぞれおおよそ 95%、70%、20% を目安においた<sup>3)</sup>。

### 1) 組織診断群

表 1 に示すように、肺の線維化を併発する可能性のある基礎疾患や背景病態を否定できる状態において、胸部 CT 所見、外科的肺生検所見が揃えば PPFE の確実例 (PPFE, definite) にした。臨床症状、肺機能所見、検査所見は不問とした。Apical cap は PPFE と組織学的所見が同じであるが、通常片側性の限局的な病変である。

### 2) 臨床診断群

#### (1) PPFE, possible (表 2)

PPFE は組織学的特徴をそのまま病名にした疾患概念であるが、疾患として認識する門戸は臨床医にとって胸部画像所見である。PPFE においては、胸部 CT で肺尖部の胸膜に接する不整な結節状の充実性陰影があり、内方に向かって線状・索状影を伴っている。また陰影の内部にしばしば牽引性気管支拡張がある (PPFE パターン :subpleural alveolar consolidation with traction

bronchiectasis)。しかし、この所見だけであれば、陳旧性肺結核や IPF をはじめとする PPFE 以外の肺線維症などにおいてもありうる所見である。必要条件ではあるが、充分条件ではない。また、病変が片側の限局的な場合は、臨床的意義はないが apical cap とも区別しにくい。すなわち、本条件のみであれば、PPFE をもれなく拾うことができるが、多くの他疾患が含まれることになる。しかし、乾性咳や息切れなどの症状がまだ現れていない早期の PPFE を発見することは、PPFE の自然史を知る上でも極めて重要であり、本基準の存在が必要な所以である。

#### (2) PPFE, probable (表 2)

表 2 に示すように、乾性咳や息切れなどの臨床症状があるという条件を加え、二次的に PPFE を発病しうる他疾患や病態 (過敏性肺臓炎、アスベスト曝露、膠原病、造血幹細胞移植、肺移植、サイクロフォスファミドなどのような抗がん化学療法を受けた症例など) を除外した上で PPFE に矛盾しない画像所見が得られれば、

表 1 組織診断群

以下の 1), 2), 3) を満たす場合、確実な PPFE (PPFE, definite) とする。

- 1 胸部 CT で、両側上肺野に優勢な肺の線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある。
- 2 外科的肺生検で以下の PPFE パターンを証明する。
  - 1) 胸膜下弾性線維増生 subpleural elastosis
  - 2) 肺胞内線維化 intra-alveolar collagenosis
  - 3) 臓側胸膜の線維性肥厚 pleural thickening
 1) と 2) が必要だが、3) はなくてもよい
- 3 線維化を来す他疾患を否定できる

表 2 臨床診断群

#### PPFE, possible

胸部 CT で両側上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある場合、PPFE, possible とする。ただし、下肺野の病変の有無・程度は問わない。

#### PPFE, probable

以下の 1, 2, 3 を全て満たす場合、PPFE, probable とする

1. 緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
2. 胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
3. 線維化をきたす他疾患を否定できる

早期の無症状の時期の PPFE を除いた全ての PPFE を拾い上げることができるだろう。しかし、PPFE 以外の他の特発性間質性肺炎（IIPs）、とりわけ IPF がこの基準を満たして PPFE, probable と診断されることがあるかもしれないが、それらの症例は本診断群全体の 10%、多く見積もっても 20% 以下であろう。

(3) PPFE, definite

外科生検が施行されない PPFE, definite の診断基準は必須項目と副次項目からなる。PPFE, probable の診断に用いた基準を必須項目として、PPFE の特徴的な身体所見と呼吸機能を加味した副次項目を設けた。

PPFE, definite の診断基準案を 2 つ作成した。IPF との差異を明らかにするために、過去 10 年間に福岡大学病院呼吸器内科を受診し、IPF と診断された 121 例の連続症例の初診時の BMI、胸郭の扁平指数\*、RV/TLC%pred.、FVC%pred. と TLC%pred. の比（FVC%/TLC%）を算出し、東京びまん研の 52 例のそれらと比較した。そ

の結果、IPF に比べて、PPFE の BMI が有意に低値、扁平指数が有意に低値、RV/TLC%pred. が有意に高値、FVC%/TLC% が有意に低値であることが明らかになった（表 3）。

\* 縦隔条件の水平断 CT の第 6 胸椎レベルにおける骨性胸郭の前後径と最大横径の比をもって扁平指数と定義した。胸郭が扁平化すればするほど低値になる（図 1）<sup>2)</sup>。

a. PPFE, definite（第 1 案）（表 4）

第 1 案の副次項目として、BMI、扁平指数と RV/TLC%pred. を用い、ロジスティック解析を試みた。PPFE と IPF を弁別するための、BMI、扁平指数、RV/TLC%pred. のカットオフ値と感度、特異度は以下の通りである。BMI ≤ 20（感度 80.77%、特異度 82.1%）、RV/TLC%pred. ≥ 113%（感度 82.9%、特異度 87.6%）、扁平指数 ≤ 0.63（感度 90.4%、特異度 63.6%）。上記 3 項目のうち 1 項目を満たし、かつ RV/TLC%pred. ≥ 80% であれば PPFE, definite とした。

表 3 BMI と RV\_LTC の要約表\_IPF と

	IPF		PPFE	
	N	Mean (SD)	N	Mean (SD)
BMI (kg/m <sup>2</sup> )	83	23.5 (3.0)	52	18.1 (2.7)
前後径 / 横径比	27	0.650 (0.051)	27	0.558 (0.075)
RV/TLC %pred	80	88.6 (22.2)	41	131.9 (26.3)
FVC (%) /TLC (%)	93	1.125 (0.015)	42	0.905 (0.020)

表 4 臨床診断群 ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) 第 1 案

以下の必須項目と副次項目のいずれも満たす場合、ほぼ確実な PPFE(PPFE, definite) とする。
1. 必須項目
1) 緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
2) 胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
3) 線維化をきたす他疾患を否定できる
1), 2), 3) をすべて満たす。
2. 副次項目
1) るいそう BMI ≤ 20
2) 残気率の上昇 RV/TLC %pred. ≥ 113%
3) 胸郭の扁平化 扁平指数 ≤ 0.63
1), 2), 3) のうち、少なくとも 1 項目を満たし、かつ RV/TLC %pred. が 80% 以上

b. PPFE, definite (第 2 案) (表 5)

第 1 案では扁平胸郭を副次項目の 1 つに加えたが、値の算出は手計算によらねばならず多少煩雑なので、第 2 案では扁平胸郭を除き、BMI、RV/TLC%pred.、FVC%pred./TLC%pred. を副次項目に採用した。PPFE と IPF を弁別する境界値に注目し、それを副次項目の条件数値とした。たとえば BMI の場合、今回検討した 52 例の PPFE と 121 例の IPF において、BMI が 25.5 を超える症例はすべて IPF であった。すなわち PPFE の BMI は必ず 25.5 以下であった。よって  $BMI \leq 25.5$  を副次項目の条件数値の 1 つにした。同様にして、 $RV/TLC\%pred \geq 80\%$  (RV/TLC%pred が 80% 未満の症例はすべて IPF であった)、 $FVC\%pred./$

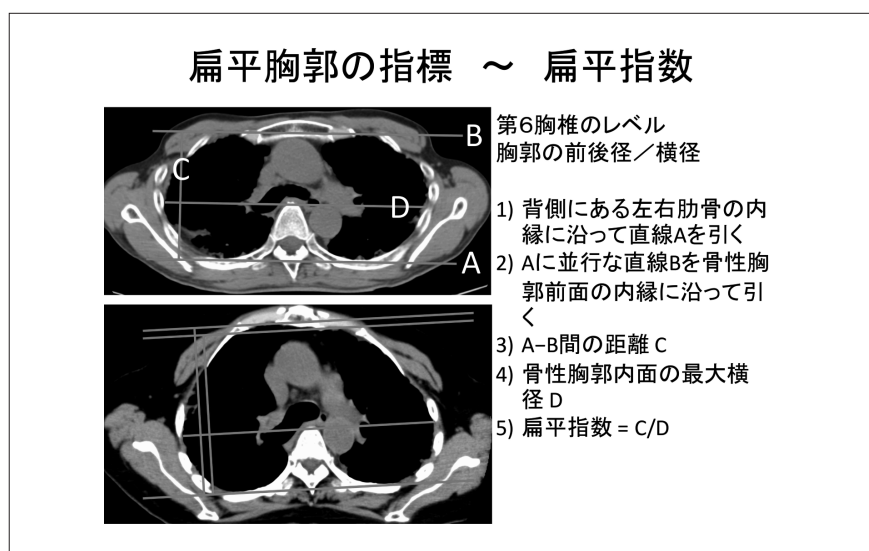
$TLC\%pred. \leq 1.15$  (FVC%pred./TLC%pred. が 1.15 を超える症例はすべて IPF であった) を採用し、上記 3 項目をすべて満たす場合を PPFE, definite とした。

3. 考察

PPFE は慢性線維化型間質性肺炎であり、他の間質性肺炎と同様の生理学的特徴である拘束性換気障害とガス交換障害がある。しかし、一般的な間質性肺炎と一線を画する、PPFE にのみ観察される非常にユニークな所見がある。その多くは扁平胸郭という胸郭の変形・狭小化に由来する。今回の東京びまん性肺疾患研究会での症例検討結果と当科における最近 10 年の連続 121 例の IPF と

表 5 臨床診断群 ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) 第 2 案

以下の必須項目と副次項目のいずれも満たす場合、ほぼ確実な PPFE (PPFE, definite) とする。	
1. 必須項目	
1)	緩徐に発症し、乾性咳もしくは息切れがある
2)	胸部 CT で上肺野に優勢な線維化があり、かつ上肺野に PPFE パターン (subpleural alveolar consolidation with traction bronchiectasis) がある
3)	線維化をきたす他疾患を否定できる
1), 2), 3) をすべて満たす。	
2. 副次項目	
1)	BMI $\leq 25.5$
2)	残気率の上昇 RV/TLC %pred. $\geq 80\%$
3)	FVC の低下 $FVC\%pred./TLC\%pred. \leq 1.15$
1), 2), 3) をすべて満たす。	



扁平胸郭指標～扁平指数



を比較検討することでさらに明らかになった。

生検が行われれば、確定診断付きの診断基準は容易に作成できる。画像と病理の 2 本立ての診断基準（PPFE, definite）に大きな問題点はないだろう。画像の PPFE パターンの標準化がまだなされていないので、どこまでを PPFE パターンとするか詰めておくべき点は残っている。片側のみ PPFE パターンは apical cap のこともあるので、両側の病変が必須とした。PPFE は進行すると下肺野に病変が及び、必ずしも上葉優位ではなくなるが、上肺野優位は IPF や他の間質性肺炎を鑑別する大きな根拠になる。過去の画像をレビューすることがとくに重要であろう。

PPFE が疑われる症例に外科的肺生検が施行されることは少ない。るいそうが強く、脆弱な体格、合併症としての術後の遷延する気胸などがあり、臨床医は生検することをためらう。したがって生検がない場合の診断基準の作成がとくに重要である。

PPFE, possible の診断基準は PPFE の可能性のある症例をすべて、とくに早期の PPFE を拾い上げるためのものである。従って、この中には多数の PPFE でない症例、とくに PPFE 以外の間質性肺炎が全体の半数以上入っている可能性があるという前提で PPFE, possible という枠組にした。

しかし、乾性咳や労作時息切れなどの臨床症状と線維化をきたす他疾患を否定できるという条件を加えることによって、多くの他疾患、ことに IPF が除外されることになる。この診断基準（PPFE, probable）であれば、PPFE 以外の疾患、ことに IPF は全体の 10%、多く見積もっても 20% 以下に絞られると想定している。

生検の実施されない PPFE, definite の診断基準の作成がもっとも難しい。PPFE は間質性肺炎としての生理学的特徴とともに、胸壁疾患としての特徴も有している。扁平胸郭という狭く限られた胸郭内に閉じ込められた肺に起因する多くの特徴がある。PPFE においては、FVC も TLC も減少するが、扁平胸郭内にとじこめられた肺は吸気の際に拡張しにくく、TLC の低下よりも FVC の低下のほうがより著明になる。RV/TLC の上昇も吸気

における肺の拡張が妨げられた結果によるところが大きい。細かな数値が煩雑で臨床実地になじみにくい基準かもしれないが、今回の検討で生検なしで PPFE と他の間質性肺炎を弁別するには、呼吸機能成績にもとづく何らかの数的基準、カットオフレベル、が必要と感じた。しかし、今回の表 4 と 5 に示した基準はあくまでも、東京びまん研の 52 例と当科で経験した 121 例の IPF の呼吸機能の特徴に基づき仮に策定した診断基準案である。これにより第 1 案、第 2 案ともに、PPFE でない症例が紛れ込んだとしても 4～5% 内に止まる。しかしもっと多くの症例が集積されれば、カットオフレベルがもっと確かな値になるだろう。

#### まとめ

PPFE は肺線維症ではあるが、単なる肺線維症ではない。強直性脊椎炎や側彎症のような胸壁の変形に基づく機能異常が加わったユニークな病態を有している。生検しなくても画像の特徴と身体的特徴で絞り込めば、かなりの高い確率で PPFE を拾い上げることができる。さらに扁平胸郭という狭い胸腔に閉じ込められた拡張しにくい肺の生理学的特徴を診断基準に盛り込めば、さらに確かな診断基準になるだろう。

#### 文献

- 1) Travis WD., 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* 2103; 188: 733-748.
- 2) Harada T, et al. The Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelstosis. *Eur Respir Rev* 2014; 23: 263-266.
- 3) Kong A, et al. How medical professionals evaluate expressions of probability. *New Engl J Med* 1986; 315 (12) : 740-744.