

PPFE 部会報告

研究分担者 渡辺憲太郎（福岡大学教授）

研究要旨

前年度本間班では特発性 PPFE の診断基準を提示した。稲瀬班で臨床診断基準をより簡略な基準に作りなおして、改めて提示した。画像の条件だけでも、大半の PPFE 症例を拾い上げることができるが、BMI が小さいこと、残気率が上昇すること、という PPFE に極めて特徴的な身体的・生理学的特徴を診断基準に加えることで、IPF との弁別がより確かなものになる。PPFE における画像と病理を対比した研究がより進めば、IPF との異同がより明らかになり、画像のみで PPFE を診断できるようになることが期待される。

A. 研究目的

平成 26～28 年度のびまん性肺疾患に関する調査研究班（本間班）の気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症（PPFE）診断基準の策定部会では、最終年の班会議において PPFE の診断基準案を提示した(1)。その中でも、臨床診断基準案、ことに PPFE, definite の条件がやや煩雑であり、臨床現場に浸透しない可能性があると考えた。稲瀬班で再度 PPFE 部会を継続することになったので、あらためて臨床現場で使いやすい診断基準案を作り直した。

B. 研究方法

前年度に提示した診断基準案と同じように、PPFE の診断基準は外科的肺生検が実施されている組織診断群と、実施されていない臨床診断群に分けて作成した。

C. 結果

1) 組織診断群

前年度の組織診断群とほぼ同じである。表 1 に示すように、肺の線維化をきたす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 所見と外科的肺生検所見が揃えば PPFE の確実例（PPFE, definite）とした。臨床症状、肺機能所見、検査所見は不問にした。

2) 臨床診断群

臨床診断群を PPFE, possible、PPFE, probable、PPFE, definite の 3 段階に分けるのは前年度の提案と同様だが、PPFE, definite の内容をより簡略化した。

(1) PPFE, possible (表 1)

前年度と同様に、時間が経過すれば、PPFE としての臨床所見が明らかになる可能性があるものはすべて拾い上げるという考えのもとで PPFE, possible を設けた。胸部画像所見だけの診断基準といてよい。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 airspace consolidation with traction bronchiectasis）。しかし、今回は、新たに“同様な形態をきたす他疾患を否定できる”という条件を加えた。これによって、

たとえば、過敏性肺炎、職業性アスベスト曝露、膠原病、造血幹細胞移植や肺移植、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、因果関係が推定できる病態がある症例は除外されることになる。

(2) PPFE, probable (表 2)

PPFE, possible で述べた画像条件に加えて、“緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある”という臨床的条件を加えているのは前回同様である。CT パターンに関する記載において、上肺野に優勢なという表現は前回と同じであるが、今回新たに“上葉の容積減少を伴う”という文言を追記した。症状があるという疾患としての意義と、上葉の容積減少を伴うという画像所見を加えたことで、経過の長い上葉の収縮過程があるという特徴を明確にした。この基準を導入することにより、早期の無症状期の PPFE を除いたほぼ全ての PPFE を拾い上げることができるだろう。しかし、PPFE 以外の他の慢性線維化型特発性間質性肺炎（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。

(3) PPFE, definite (ほぼ確実) (表 3)

前回提示した臨床診断群 PPFE, definite (ほぼ確実) の診断基準、第 1 案は 3 つの必須項目と 3 つの副次項目からなる。今回は必須項目と副次項目という枠を取り除き、診断のための条件を 1. から 6. まで提示し、従来の必須項目を 1, 2, 3 に置き、副次項目あたる 3 つの条件のうちの 1 項目を入れ替え、4, 5, 6 とした。

副次項目に相当する 3 項目を以下のように改変した。前回案の RV/TLC%pred. 113%は数字が細かすぎるので、5. RV/TLC%pred. 115%とした。6. BMI 20 かつ RV/TLC%pred. 80%はそのまま今回の基準でも採用した。前回の案では扁平指数 0.63 が副次項目の 1 つであったが、今回取り除いた。扁平指数は自動的な計算式があるわけではなく、第 6 胸椎横断面 CT（縦隔条件）を用いて、前後径と横径を自分で測定して算出する必要があり煩雑である。0.63 という数値も細かすぎて実地臨床に馴染みにくいと判断した。また IPF（前回の基準策定で用いた症例群）との弁別において、特異度がやや劣るという問題点があっ

た。扁平指数の代わりに、新たに、“4. 複数回の画像検査で上葉の容積減少が進行性であることを確認”という項目を作った。

その結果、1., 2., 3.を満たし、かつ4. or 5. or 6.を満たす場合、PPFE, definite(ほぼ確実)とすることになった。5.と6.は画像以外のPPFEにおける重要な生理的、身体的所見である。5もしくは6を満たすという条件はIPFとの弁別において、感度83.5%、特異度87.8%という良好な結果がえられている。しかし5もしくは6の条件を満たさなかった場合でも4.の条件をみたせばPPFEとすることができる。5と6の条件は、1回の診察と検査でPPFEかどうかを判断するためのものである。1回でPPFEと診断できなくても、経時的にCTや胸部X線写真を撮ることで、上葉の線維化が進行し、上葉の容積が縮小していることを確認できればPPFEと診断してよいことになる。また過去の画像があり、比較することが可能であれば、それでも診断できる。

D. 考察

世界的にみて、PPFEの診断基準はまだない。外科生検できる症例は限られており、生検をしなくても診断できる診断基準の策定が望まれている。IPFのように、できれば画像だけで診断できる診断基準が望まれるが、PPFEでは、IPFのような画像と病理の対比における学問的蓄積が充分でない。そこで、今回は臨床的にほぼ間違いないPPFEと診断するために、身体・生理学的特徴を条件の一つに加えた。本研究で提示した具体的数値は、症例の蓄積によって、将来変更しなければならなくなる可能性がある。過去のIPFの国際診断基準を遡れば、呼吸機能や臨床所見の条件が必須であった時期があった(2)。CTの解像力の進歩とともに読影の進歩も加わり、画像だけでも診断できる時代が到来した。組織学的UIP

と組織学的NSIPのように、組織学的PPFEと組織学的UIPは同一症例に共存する。しかもUIPとNSIP以上に共存することが非常に多いということがわかってきた。しかも、IPFにおいて肺尖部に病理学的PPFEパターンがしばしばみられることも明らかになった(3)。特発性PPFEは身体的・生理学的特徴を強調しなければIPFとの弁別が難しいことがあると実感している。

E. 文献

1. 渡辺憲太郎、石井 寛、串間尚子、他. 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. 厚生労働省補助金 難治性疾患政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成28年度研究報告書. 107-111, 2017.
2. King TE, Costabel U, Cordier JF, et al., Idiopathic pulmonary fibrosis: Diagnosis and treatment. International consensus statement. *Amer J Respir Crit Care Med* 161: 646-664, 2000.
3. Kinoshita Y, Watanabe K, Ishii H, et al., Proliferation of elastic fibers in idiopathic pulmonary fibrosis: a whole-slide image analysis and comparison with pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology* 71: 934-942, 2017.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表1

idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

特発性上葉優位型肺線維症 ～ 組織診断群

PPFE, definite

以下の1), 2), 3)を満たす場合、PPFE, definiteとする

- 1) 胸部CTで、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 airspace consolidation with traction bronchiectasis)がある
- 2) 外科的肺生検で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 intraalveolar collagenosis
 - (3) 臓側胸膜の線維性肥厚 pleural thickening with collagen(1)と(2)は必須、(3)はなくてもよい
- 3) 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

表 2

idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

特発性上葉優位型肺線維症 ～ 臨床診断群

PPFE, possible

以下の1,2を満たす場合、PPFE, possibleとする

1. 胸部CTで両側上肺野にPPFEパターン(subpleural airspace consolidation with traction bronchiectasis)がある
2. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

PPFE, probable

以下の1,2,3を満たす場合、PPFE, probableとする

1. 緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある
2. 胸部CTで両側上肺野に優勢なPPFEパターンがあり、上葉の容積減少を伴う
3. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる

表 3

idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis

特発性上葉優位型肺線維症 ～ 臨床診断群

PPFE, definite (ほぼ確実)

1. 緩徐に発症し、乾性咳嗽もしくは労作時呼吸困難がある
 2. 胸部CTで両側上肺野に優勢なPPFEパターンがあり、上葉の容積減少を伴う
 3. 同様な形態をきたす他疾患を否定できる
-
4. 複数回のCTで上葉の容積減少が進行性であることを確認
 5. RV/TLC %pred. $\geq 115\%$
 6. BMI ≤ 20 かつRV/TLC %pred. $\geq 80\%*$
- 1.+2.+3. を満たし、かつ 4. or 5.or 6.を満たす場合、PPFE, definite (ほぼ確実)とする