

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患等政策研究事業）  
分担研究報告書

PPFE部会報告

研究分担者 宮崎泰成（東京医科歯科大学教授）藤田昌樹（福岡大学教授）石井寛（福岡大学筑紫病院教授）  
研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、稲瀬班において作成された特発性上葉肺線維症(idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE)の診断基準案をもとに本邦における iPPFE の全国調査を行い、診断や予後予測に有効なバイオマーカー、画像所見、遺伝子的特徴を検討することである。【結果】今年度は、2021-2022 年度において施行予定の全国調査に向け、予備調査と全国調査の計画策定を行った。【結論】本邦におけるびまん性肺疾患の中心診療施設において症例を蓄積する計画を策定した。Radiologically possible の基準を満たす症例を集積し、診断基準案間の臨床像・バイオマーカーの違い等を検討する。

A. 研究目的

特発性上葉肺線維症（iPPFE）は、慢性経過で進行する予後不良の疾患である。病理学的に肺尖部を中心として弾性線維の増生によって特徴づけられる肺線維症であり、2013 年に世に出た特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias, IIPs）の改定国際分類<sup>1)</sup>において、まれな IIP として IIPs の一員に加わった。この結果を受けて、わが国の特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き（改定第 3 版）においても iPPFE が同様の扱いとなった<sup>2)</sup>。

iPPFE の臨床像は特発性肺線維症（idiopathic pulmonary fibrosis, IPF）と類似しており、その鑑別が難しい症例にしばしば遭遇する。iPPFE は他の特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias, IIPs）に比して、外科的肺生検がなされることが少ない。iPPFE はるいそうが目立つ症例が多く、全身状態の悪化により外科的肺生検できない症例が多い。また遷延する気胸などの生検後の合併症も報告されており、外科的肺生検をためらう一因となっている。一方で iPPFE と考えられても進行が非常に緩やかで予後に影響があまりないと考えられる症例も見られる。上記の背景から稲瀬班において iPPFE の診断基準が Watanabe らによって提案報告された<sup>3)</sup>。

須田班における本部会の研究目的は、この診断基準案をもととした本邦における iPPFE の実態解明である。診断基準案に沿った症例の集積を行い、現時点での本邦の患者数を推定するとともに、集積された症例における血清などの試料を集積し、診断や予後に関わるバイオマーカー探索の端緒としたい。

B. 研究方法

iPPFE はこれまでに本部会で行った 52 症例の後ろ向き報告<sup>4)</sup>のほか単施設の後ろ向き報告はあるが、前向きの症例蓄積は存在しない。

本研究班に所属する本邦のびまん性肺疾患における中心的な臨床施設 33 施設に通院症例、予想新規症例をあわせた潜在的な予測登録症例数を問い合わせ

せたと、260 例程度の登録が予想された。2021-2022 年度においてこの 33 施設において全国調査を行うため 2020 年度は研究計画の策定を行った。

C. 結果

診断基準案は、外科的肺生検を実施した症例の診断基準と外科的肺生検ができない症例の診断基準に分けられており、さらに外科生検のない症例の診断基準は 3 つに分けられている。外科的肺生検が施行できない症例が非常に多いと考えられ、本研究では radiologically possible の基準を満たす症例を集積することとした。

1. 対象となる診断基準案

今回の全国調査においては radiologically possible iPPFE を満たす症例を集積することとした。この基準は前述の Watanabe らの基準において最も広い基準であり definite iPPFE、radiologically possible iPPFE、radiologically probable iPPFE、radiologically and physiologically probable iPPFE のすべてを内包する。radiologically possible iPPFE においては、画像で両側上肺野に優勢な PPFE パターンが存在していれば iPPFE と診断することとなっている。為、感度は高いが特異度が他の基準に比べて劣ることが想定される。

2. 上記 4 基準案での臨床像の違い

集積された症例を以上の診断基準案のどの段階に属するかによって分類しその臨床像、検査データの違い、予後を比較する予定である。

3. バイオマーカー

現在想定されるバイオマーカーとして以前から指摘されている SP-D の他には Kinoshita らによって報告された LTBP-4 が挙げられる<sup>5)</sup>。本研究では LTBP-4 の有用性について validation を行う。しかしそれ以外のバイオマーカー候補は不明であるため血清からのプロテオミクス解析を用いて候補タンパ

クを推定することを予定している。また iPPFE の病態形成において重要と考えられる過剰産生された elastin や細胞外マトリックスを組織において測定し新たなバイオマーカー候補を探索したい。

#### 4. 遺伝子解析

Preliminary な検討であるが上肺野において典型的な胸膜直下の陰影を認め下肺野に陰影を欠く症例においてテロメア関連遺伝子の異常が指摘されている。本研究においても画像的に典型的な症例 20 例程度において全ゲノム解析を予定している。またテロメア長や IPF において指摘されている MUC5B、TOLLIP の塩基多型については上記 4 基準案内での差異がみられるかどうか検討する予定である。

#### D. 考察

iPPFE は IIPs の中でもまれとされているが、実際の臨床の現場で iPPFE の症例に遭遇することは珍しいことではない。稲瀬班における本部会の検討において診断基準案が策定されたが、その validation は行われておらず、今回の全国調査が初めての機会となることが期待される。

また登録された症例を前向きに経過観察することによってこれらの診断基準の中でより予後に寄与する臨床所見が判明することが期待される。iPPFE の自然予後は長期にわたることから須田班の期間内にこの点について検討できない可能性も考えられるため、今後も観察が続けられる体制を構築したいと考えている。

また病態形成においては今まで遺伝子異常のまとまった報告はなく、本検討が初の検討になりうる。本邦にとくに多い疾患であるため遺伝的背景についても重要な結果が得られることが期待される。

治療については有効な治療薬の報告はないが、肺活量の低下を認めれば nintedanib の適応（進行性線維化を伴う間質性肺炎）の範囲となったため、抗線維化薬の治療が今後増加することが考えられる。Sugino らは UIP を下肺野に合併した iPPFE

(iPPFE with UIP) の予後は IPF よりも悪いことを報告している<sup>6)</sup>。今後前向きな解析において抗線維化薬を含めた薬剤の使用データも蓄積されることを期待したい。

#### E. 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* 2013; 188: 733-748.
2. 日本呼吸器学会 びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会編：特発性間質性肺炎診断・治療の手引き改訂第 3 版 南江堂，東京 2016.
3. Watanabe K, Ishii H, Homma S, et al. Criteria for the diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A proposal. *Respir Investig* 2019; 57: 312-320.
4. Ishii H, Watanabe K, Homma S, et al. Pleuroparenchymal fibroelastosis diagnosed by multidisciplinary discussion in Japan. *Respir Med* 2018; 141: 190-197.
5. Kinoshita Y, Ikeda T, Kushima H, et al. Serum latent transforming growth factor-β binding protein 4 as a novel biomarker for idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Med* 2020; 171: 106077.
6. Sugino K, Ono H, Shimizu H, et al. Treatment with antifibrotic agents in idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis with usual interstitial pneumonia *ERJ open res* 2021;7: 00196-2020.

#### 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：