

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胸膜肺実質線維弾性症（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】2021年10月1日より、症例登録を開始し、121症例の登録を得た。2022年12月31日まで登録を続ける予定である。【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の蓄積を開始した。来年度には蓄積したDNAのエクソーム解析やバイオマーカーの研究を開始するとともに、症例登録時の臨床データをまとめる予定である。

A. 研究目的

特発性胸膜肺実質線維弾性症（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にした本邦における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36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たところ、260例程度の登録が予想されたため、この260症例を目標症例数として前向きに全国調査を開始した。当初の登録期間は2021年4月1日から2022年3月31日までであったが、コロナ禍で倫理申請の変更手続きの遅れが発生したことなどにより実際の登録開始は2021年10月1日となった。

C. 結果

診断基準案は、4つのサブカテゴリーに分けられているが、本研究ではこれらすべてを内包するradiologically possibleの基準を満たす症例を集積することとした。

2022年3月28日（本報告書提出時点）において121症例が登録された。コロナ禍において登録が遅れており、2022年12月31日まで集積期間を延長することとした。また新たな参加施設を募っており、これらの施設からの新規登録も期待している。

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。

加えて、iPPFEの中でも下肺野に線維化を伴うタ

イプが知られており、これと典型例との予後を含めた臨床像の違いを検討する。

### 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。それ以外のバイオマーカー候補は不明であるが、elastin と collagen の異常蓄積が考えられており、この架橋構造を血清中で測定できないか、ニッピバイオメトリクス研究所と検討中である。

### 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。本研究においてエクソーム解析を予定し準備中である。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。現時点で 121 症例の登録があり、2022 年末までに登録症例数の増加が期待できることから、前向きに予後観察が可能な貴重なコホートとなることが推測される。Kinoshita らは後ろ向きデータから FVC、KL-6 の値、下葉の線維化病変、気胸歴が予後予測因子となることを報告しており、本コホートはこの validation を行うことができる<sup>6)</sup>。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、今後も観察が続けられる体制を構築したい。

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。2022 年度にはエクソーム解析を行うため、このデータを最終年度には報告したい。

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た<sup>7)</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含めた実際の臨床医の治療選択について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. Kinoshita Y, Ikeda T, Miyamura T, et al. A proposed prognostic prediction score for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Res* 2021;30;22:215
7. 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：Kinoshita Y, Ikeda T, Miyamura T, et al. A proposed prognostic prediction score for pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Res* 2021;30;22:215
2. 学会発表：なし

### H. 知的財産権の出願・登録