

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】2019年度までの稲瀬班において特発性胸膜肺実質線維弾性症（idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, iPPFE）の診断基準案が作成された。2020～2022年度の須田班における本部会の目標は、同診断基準案を用いて本邦における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、2022年2月28日時点で215症例の登録を得た。iPPFE患者の血清中のLTBP-4は今までのIIPs患者より高値であった。iPPFE患者の全エクソーム解析を96症例まで施行し、いくつかのrare variantが観察されている。【結論】全国調査により49施設より215症例を蓄積し、希少疾患としては最大規模のコホートが作成された。速やかに各施設から詳細臨床情報を集積しレジストリとして完成させる予定である。本レジストリをもとに新たな研究を今後立ち上げることが可能となった。

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

ろ向きの報告<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を中心に全国調査を呼びかけ、応じていただいた49施設より、前向きに症例登録を行った。診断基準案は、4つのサブカテゴリーにわけられているが、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。登録期間は2021年4月1日から2023年3月31日とした。CT画像や病理組織像を含めた症例情報と血清、DNAを集積した。血清は既報で報告されているバイオマーカーの確認（LTBP4や尿中で測定されるdesmosine

/isodesmosineなどが検出できるかどうか）を中心に検討することとしている。またDNAは全エクソーム解析を用いて疾患関連遺伝子の探索に用いる。血清の検討やDNAの検討にはIIPsや肺疾患のない健常人を対照群として用いる。

C. 結果

2022年2月28日時点において215症例が登録された。

1. 臨床像

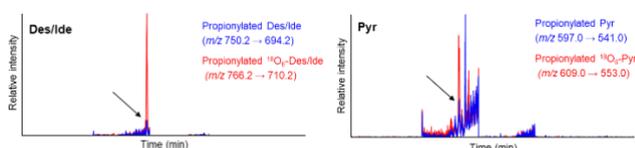
今回の全国調査においてはradiologically possible iPPFEを満たす症例を集積している。現時点で症例データをすべて集積できていないが、集積した137例はすべて日本人であり、男性79/女性58例と一般的な間質性肺炎のコホートと比較して女性が多いコホートとなった。診断時年齢は65.5（34-87）歳、現在年齢は68.3（39-87）歳であった。現在のBMIは18.3±7.2と、既報通りやせ型の患者が多く、気胸歴は有37/無65/不明35と、すでに気胸歴がある患者が多く含まれていた。

本コホートは前述の通り最大規模のコホートであり、追跡前の現時点のデータ、3年間の追跡データをそれぞれ解析して報告する予定である。

## 2. バイオマーカーの解析

既報では Kinoshita らによって LTBP-4 の有効性が報告されている<sup>5)</sup>。本研究では LTBP-4 をより大きなコホートで validation を施行している。今までに測定している IIPs との比較では全体的に iPPFE において LTBP-4 が高値となっている。症例の詳細な情報が蓄積されれば高値を示す症例と低値にとどまる症例との比較を行う予定である。

またニッピバイオメトリクス研究所との共同研究においてエラスチンやコラーゲンの架橋解析を血清検体において試行している。現在測定系がほぼ構築されており（下図）、実検体での測定を準備中である。



（質量分析によりエラスチンの架橋である desmosine (左図) とコラーゲンの架橋である pyridinoline (右図) のピークが検出されている)

## 3. 画像解析

iPPFE の中にも下肺野に UIP パターンの線維化を伴うタイプや胸膜直下の線維化がむしろ下肺野に強いタイプなどのバリエーションがあると考えられている。HRCT の蓄積が終了したら画像部会との合同プロジェクトとして、画像による分類が可能かを検討する予定である。

## 4. 遺伝子解析

215 例中 96 例の全エクソーム解析が終了しており、解析の過程である。過去に他の間質性肺炎において報告されている rare variant や、報告のない遺伝子変異の候補がいくつか見つかり、臨床情報と併せての検討を行っている。

## 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。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。

最終的に計 215 症例の登録があり、今後このコ

ホートを追跡していく。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、本コホートではこの validation を行う<sup>6)</sup>。iPPFE の自然予後は長期にわたることから次の 3 年間においてもこの点について検討できない可能性も考えられ、今後も引き続き観察が続けられるようしっかりとレジストリを構築したい。

バイオマーカーにおいては今まで比較的少数例の報告であった LTBP-4, desmosine を大きなコホートで検証する機会となり、LTBP-4 は同様の結果を得ている。さらに臨床情報と併せたデータ解析によりどのような症例で高値を呈するのか報告したい。

全エクソーム解析については、解析に費用ならびに時間がかかることから、現在いくつかの遺伝子異常が見つかった段階ではあるが、臨床情報と突き合わせて慎重に結果を報告したい。

## 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- $\beta$  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

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：

Kinoshita Y, Utsunomiya T, Koide Y, Wada K, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H, Miyamura T, Matsuzaki M. Familial pleuroparenchymal fibroelastosis: an entity to be recognized. *Respir Med Res.* 2022.

Kinoshita Y, Utsunomiya T, Koide Y, Wada K, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H, Miyamura T, Matsuzaki M. Familial pleuroparenchymal fibroelastosis: an entity

to be recognized. *Respir Med Res.* 2022.  
Kinoshita Y, Utsunomiya T, Koide Y, Wada K, Ueda Y, Yoshida Y, Kushima H, Ishii H. Changes in body weight reflect disease progression in pleuroparenchymal fibroelastosis. *Respir Med Res.* 2022.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし