



Title	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosisの疾患特性が肺移植前後の予後に与える影響 [論文内容及び審査の要旨]
Author(s)	椎谷, 洋彦
Description	配架番号 : 2532
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第14067号
Issue Date	2020-03-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/78017
Rights(URL)	https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/
Type	doctoral thesis
File Information	Haruhiko_Shiiya_abstract.pdf, 論文内容の要旨



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 椎谷 洋彦

学 位 論 文 題 名

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis の疾患特性が
肺移植前後の予後に与える影響
(Studies on the outcome of lung transplantation for
idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis)

【背景と目的】肺移植は慢性進行性びまん性肺疾患の終末期に対する唯一の治療法である。しかしながら、特に本邦においては、2010 年の臓器移植法の改正以後も脳死ドナーの数の不足は大きな問題であり、最近では毎年 130 名以上の患者が新規に脳死肺移植待機登録をされているのに対して、年間の肺移植件数は全国合計で 60-80 件程度にとどまっている。また、米国では疾患別の重症度などをスコアリングした結果に基づきドナー肺が斡旋されているのに対して、本邦では血液型、ドナー肺とレシピエント胸郭のマッチング、待機期間、移植術式に基づいて斡旋されるため、重症で予後不良の患者に優先的にドナー肺が斡旋される仕組みがない。結果として、脳死肺移植待機登録後の平均待機日数は 800 日以上であり、待機期間中に半数近い患者が肺移植を受けることができずに亡くなっている。そのため、肺移植待機登録に際しては、その必要性・妥当性や緊急度を加味して適切な適応評価、登録時期の評価が重要である。本邦における肺移植の対象疾患は、特発性間質性肺炎が約 23%を占めており、最も多い。2013 年の米国胸部医学会/欧州呼吸器学会の特発性間質性肺炎の新分類において、idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (IPPFE) が稀な間質性肺炎の中に新規分類された。IPPFE は、本邦においては 1992 年に報告された網谷病として比較的広く認知されているが、2013 年の IPPFE の正式な分類後に再度見直すと、本邦からの報告では IPPFE は欧米ほど稀ではないことが示唆されている。IPPFE には体重減少や胸郭の扁平化、強い拘束性の肺障害などの特徴が報告されているが、新しい疾患概念であることから、IPPFE 患者の待機期間中及び移植後の予後に関してまとまった報告はない。本研究では、①IPPFE 患者の肺移植待機期間中の予後についてその他の特発性間質性肺炎と比較し検討し、②肺移植に至った IPPFE 患者の移植後の経過について、本邦の全移植施設からデータを集計し、検討した。

【対象と方法】①東京大学医学部附属病院において、肺移植実施施設認定がされた 2014 年 1 月 1 日から 2018 年 4 月 1 日の間に、特発性間質性肺炎で肺移植の登録を行った、もしくは肺移植の登録を受けるための検査をされた 20 歳以上の患者 29 例を対象とした。IPPFE 患者 8 例、その他の特発性間質性肺炎患者 21 例とで、肺移植適応評価時点での各患者背景と待機期間中の予後について比較検討した。胸郭の扁平化を示す指標として、胸郭の縦径/横径比 (anteroposterior diameter of the thoracic cage/transverse diameters of the thoracic cage : APDT/TDT 比) を用いて解析した。②本邦において、初めて肺移植が実施された 1998 年 10 月から 2018 年 6 月までの間に、20 歳以上の IPPFE および idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) に対して肺移植を施行した全症例を対象とし、本邦の肺移植実施施設全 9 施設から肺移植前の患者背景や移植後の経過を集計し検討した。

【結果】①IPPFE 患者は、その他の特発性間質性肺炎患者と比較して、肺移植適応評価時点で、女性が多く (62% vs 10%, $P < 0.01$)、BMI が低く (中央値 17.1 kg/m² vs 23.5 kg/m², $P < 0.01$)、拡散能が保たれており (53.2% vs 42.9%, $P = 0.05$)、胸郭が扁平化していた (APDT/TDT 中央値 0.530 vs 0.583, $P = 0.02$)。肺移植待機中の予後に IPPFE 患者とその他の特発性間質

性肺炎患者との間で差は認めなかった ($P = 0.55$)。肺移植適応評価時点で、Body mass index (BMI) 20 kg/m² 未満、6 分間歩行距離 250m 未満、動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比 (P/F 比) 300 mmHg 未満、拡散能が測定不能、といった状態の悪い患者では、その他の特発性間質性肺炎患者ではほぼ全例が 1 年以内に死亡していたのに対して、IPPFE 患者では同様の状態が悪い患者でも長期生存し肺移植に至る例が見られた。②IPPFE 患者 31 例、IPF 患者 69 例が対象となった。IPPFE 患者は IP 患者と比較して、有意に女性が多く (58% vs 28%, $P < 0.01$)、BMI が低く (中央値 16.7 vs 22.6 kg/m², $p < 0.01$)、気胸の既往が多く (52% vs 26%, $P = 0.01$)、全身ステロイド使用歴が少なく (52% vs 76%, $P = 0.01$)、胸郭が扁平化していた (APDT/TDT 中央値 0.501 vs. 0.569, $P < 0.01$)。呼吸機能検査では、percent predicted forced vital capacity (%FVC) に有意差を認めなかった (中央値 35.8 vs. 43.0 %, $P = 0.11$) もの、1 秒率の低下は IPF ほど目立たず (95 vs. 88.6 %, $P = 0.01$)、より純粋な拘束性障害が示唆された。IPPFE 患者と IPF 患者の肺移植後の全生存期間には差を認めなかった ($P = 0.66$) もの、集中治療室滞在期間は、IPPFE 群で有意に長く (中央値 15.5 vs. 10 日, $P < 0.01$)、入院期間も IPPFE 群で有意に長かった (中央値 99 vs. 66 日, $P < 0.01$)。また、IPPFE 患者は、術後 1 年経過しても、術前と比較して BMI は回復していなかった (中央値 移植直前 16.5±3.2 vs 術後 1 年 15.6±2.5 kg/m², $P = 0.08$)。IPPFE 患者は、移植前と比較して、%FVC および percent predicted forced expiratory volume in one second (%FEV1) は移植後 6 か月で改善を認めた (%FVC: 36.9±17.2 vs 48.4±17.5 %, $P = 0.03$; %FEV1: 39.3±15.8 vs 52.9±17.7 %, $P = 0.04$) もの、移植後 2 年経過すると、IPF と比較して %FVC、%FEV1 とともに改善に差が開き、有意に低値となった (移植後 2 年 %FVC: IPPFE 52.0±20.0 vs IPF 70.8±18.7 %, $P < 0.01$; 移植後 2 年 %FEV1: IPPFE 49.7±19.1 vs IPF 67.1±19.1 %, $P < 0.01$)。IPPFE 患者の胸郭の扁平化は、移植前と比較し、移植後 6 か月で有意に改善を示した (APDT/TDT 中央値 0.477±0.07 vs 0.506±0.06, $P < 0.01$)。

【考察】本研究で、IPPFE 患者は、少なくとも本邦では肺移植の対象疾患として稀ではなく、一定の割合を占めていることが確認された。BMI が低い、6 分間歩行距離が短い、P/F 比が低い、拡散能が測定できないほど FVC が制限されているといった臨床所見は、特発性間質性肺炎患者一般もしくは IPF 患者では予後不良を示す因子とされており、本研究でもその他の特発性間質性肺炎患者ではほぼ全例が死亡していた。しかし、IPPFE 患者の中には、長期生存し肺移植を受けるに至った例が存在したことから、IPPFE 患者では、一見状態が悪くとも、肺移植の適応から安易に除外しないことで患者を救うことができる可能性が示された。IPPFE 患者の肺移植後の全生存率は IPF 患者と遜色ない結果であったが、BMI は移植後も改善せず、ICU 滞在期間や入院期間は IPF 患者よりも長く、呼吸機能の改善は IPF 患者と比較すると非常に限られていたことから、移植肺の容量や機能の改善だけでは説明できない、胸郭の固さなどの肺外もしくは全身性の要因の関与が IPPFE 患者の移植後の回復を制限していると考えられた。本研究のリミテーションには対象患者が多くないことが挙げられるものの、本研究は IPPFE に対する肺移植後の成績を検討した世界初の大規模な研究であり、2018 年時点での本邦における全肺移植患者を対象としており、より大規模な研究のためには国際共同研究か、さらなる症例の蓄積後に再度全国調査を実施する必要がある。また、IPPFE 患者の呼吸機能や術後の回復を制限した原因を特定するには至っておらず、今後の研究課題である。

【結論】IPPFE 患者はその他の特発性間質性肺炎患者で予後不良と思われる所見を認めていても長期生存し肺移植を受けられる可能性があり、肺移植適応評価時には IPPFE という固有の疾患としての評価が必要である。IPPFE 患者は肺移植後の全生存期間は IPF 患者と遜色ないものの、機能の改善は IPF 患者よりも制限されており、肺外の要因の存在が示唆される。