HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosisの疾患特性が肺移植前後の予後に与える影響
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
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k14067
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/94681
Type	doctoral thesis
File Information	Haruhiko_Shiiya.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

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)

2020 年 3 月

北海道大学

椎谷　洋彦

学位論文

Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis の疾患特性が

肺移植の前後の予後に与える影響

(Studies on the outcome of lung transplantation for

idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis)

2020 年 3 月

北海道大学

椎谷　洋彦

目　　次

発表論文目録および学会発表目録・・・・・・・・・・・・・・・・1 頁
要旨・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・2 頁
略語表・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・5 頁
緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6 頁
第一章 IPPFE 患者の疾患特性が脳死肺移植待機中の予後に与える影響
　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・9 頁
　研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・10 頁
　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・13 頁
　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・21 頁
第二章 IPPFE に対する肺移植後の短期・長期的な予後
　緒言・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・24 頁
　研究方法・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・25 頁
　結果・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・28 頁
　考察・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・41 頁
総括および結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・44 頁
謝辞・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・45 頁
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・47 頁

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Shiiya H, Tian D, Sato M, Karasaki T, Kitano K, Nagayama K, Anraku M, Kaga K, Matsui Y, Nakajima J. Differences between patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis and those with other types of idiopathic interstitial pneumonia in candidates for lung transplants. Transplantation Proceedings 2019 ; 51 : 2014-2021.

本研究の一部は以下の論文として投稿中である

2. Shiiya H, Nakajima J, Date H, Chen-Yoshikawa T, Tanizawa K, Handa T, Oto T, Otani S, Shiotani T, Okada Y, Matsuda Y, Shiraishi T, Moroga T, Minami M, Funaki S, Chida M, Yoshino I, Hatachi G, Uemura Y, Sato M. Extrapulmonary Problems Limit The Outcome Of Lung Transplantation In Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis: A Multi-center Study In Japan
   The Journal of Heart and Lung Transplantation 投稿中

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. 椎谷洋彦、佐藤雅昭、田東、唐崎隆弘、北野健太郎、長山和弘、加賀基知三、松居喜郎、中島淳
   肺移植待機登録患者における IPPFE の特性と待機期間中の予後因子の検討
   日本移植学会（第 54 回総会）2018 年 10 月　東京

要旨

【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/m^2 vs 23.5 kg/m^2, 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)が、動脈血酸素分圧/吸入酸素濃度比(P/F 比)に有意差は認めなかった(中央値 316 mmHg vs 347 mmHg, P = 0.64)。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/m^2 未満、6 分間歩行距離 250m 未満、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 IIP 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/m^2、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/m^2, 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 (%FEV$_1$) 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; %FEV$_1$: 39.3±15.8 vs 52.9±17.7 %, P = 0.04）ものの、移植後 2 年経過すると、IPF と比較して%FVC、%FEV$_1$ 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%FEV$_1$: 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。

【略語】

本文中及び図中で使用した略語は以下のとおりである。

ADL	activity of daily living
APDT	anteroposterior diameter of the thoracic cage
ATS	American Thoracic Society
BNP	brain natriuretic peptide
CLAD	chronic lung allograft syndrome
COPD	chronic obstructive pulmonary disease
CT	computed tomography
DLco	diffusing capacity of carbon monoxide
ERS	European Respiratory Society
FEV_1	forced expiratory volume in one second
FVC	forced vital capacity
HRCT	high-resolution computed tomography
ICU	intensive care unit
IIPs	idiopathic interstitial pneumonias
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis
IPPFE	idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis
KL-6	Krebs von den Lungen-6
oIIPs	other idiopathic interstitial pneumonias
$PaCO_2$	partial pressure of carbon dioxide
PaO_2	partial pressure of oxygen
PPFE	pleuroparenchymal fibroelastosis
PS	performance status
PTLD	post-transplant lymphoproliferative disorders
SP-D	surfactant protein D
TDT	transverse diameters of the thoracic cage
TLC	total lung capacity
UIP	usual interstitial pneumonia
V_A	alveolar volume

【緒言】

肺移植は終末期の慢性進行性肺疾患患者に対するほぼ唯一の治療手段である。北米、中南米、欧州、オーストラリアなどが参加している International Society for Heart and Lung Transplantation の 2019 年版レジストリーレポートによると、肺移植の適応疾患は α-1 アンチトリプシン欠損を伴わない chronic obstructive pulmonary disease (COPD) が約 30%と最多であり、特発性間質性肺炎が約 26%と続いている (Chambers et al., 2019)。本邦においては、はじめて生体肺移植が施行された 1998 年から 2018 年までの間に、生体肺移植、脳死肺移植を含めて 671 例の肺移植が施行されているが、これらの内 COPD に対する肺移植は 35 例 (約 5%) と少なく、特発性間質性肺炎が 152 例 (約 23%) と最も多いなど、欧米とは疾患構成が異なっている。本邦では、2010 年の臓器移植法改正以後、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生体肺移植も含めて全国合計で 60-70 件程度と、依然として脳死ドナー数は不足している。(日本肺および心肺移植研究会、Registry Report 2019、
http://www2.idac.tohoku.ac.jp/dep/surg/shinpai/pg185.html、2019 年 10 月 1 日アクセス)。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、脳死肺移植の平均待機期間は 800 日以上と非常に長く、50%近い患者が待機中に肺移植を受けることなく亡くなっているという大きな問題がある (Date, 2016)。

Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis (IPPFE) は、特に上葉優位に胸膜の線維性肥厚及び胸膜直下の肺実質の線維化、弾性化を認める特発性間質性肺炎の一型である。歴史的には、網谷らが 1992 年に新しい疾患概念として発表した「特発性上葉限局型肺線維症」(網谷ら、1992) がほぼ同一の疾患概念と考えられており、Frankel らが 2004 年に初めて「Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis」の用語を用いた報告を行った (Frankel et al., 2004)。その後関連した報告は多数認められているが、国際分類の中で定義されたのは、2013 年の American Thoracic Society (ATS) と European Respiratory Society (ERS) による特発性間質性肺炎の国際分類改訂版 (Travis et al., 2013) の中で稀な特発性間質性肺炎の中に含まれたのが初めてであり、比較的新しい概念である。特発性間質性肺炎の中でも、idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) に対しては、近年抗線維化薬、特にピルフェニドンやニンテダニブの有効性が報告されている。しかし、IPPFE に対しては抗線維化薬の有効性は確認されておらず、副腎皮質ステロイド、免疫抑制薬などを用いる試みもされているが、効果は否定的とされており (日本呼吸器学会偏、特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改

訂第3版、2016)、終末期には肺移植が唯一の治療法となる。

IPPFE は、従来 IPF などの他の特発性間質性肺炎と明確に区別されていなかったことから、IPPFE 自体が稀な疾患であることと相まって、IPPFE に対する肺移植の短期・長期的な成績に関するデータは、世界的にもほぼないのが現状である。また、IPPFE は、特に若年では女性が多い（Von der Thusen, 2013)、著明な体重減少を認める（Watanabe, 2013)、胸郭が扁平化している（flat chest）(Harada et al., 2014)、forced vital capacity (FVC) の低下が forced expiratory volume in one second (FEV_1) や diffusing capacity of carbon monoxide（DLco）の低下に比して強い、動脈血酸素濃度 (partial pressure of oxygen : PaO_2) が早期には比較的保たれている (Bonifazi et al., 2017）など、他の特発性間質性肺炎とは異なる特徴が報告されている。しかしこれらの特徴が肺移植待機中および肺移植後の予後に与える影響に関しては、世界的にもデータが不足している。また、IPPFE に対する肺移植後の患者は、肺移植後にもかかわらず、回復が遅く、activities of daily living（ADL）が他の疾患と比較して悪い印象があるものの、それを裏付けるまとまった研究報告はこれまでのところない。

IPPFE は稀とされており、その正確な頻度に関する報告は限られているが、2013 年以降に過去の間質性肺疾患患者を振り返った結果、特に本邦においては従来考えられていたよりも頻度が高い可能性が報告されており (Oda et al., 2014; Nakatani et al., 2015; Tanizawa et al., 2018)、肺移植の適応疾患として無視できない数を占めていることが予想される。また、IPPFE は、特に進行例では他の特発性間質性肺炎と同様かそれ以上に予後が悪いと言われている（Shioya et al., 2018）が、肺移植待機登録患者の予後に関するまとまった報告はなく、適切な肺移植待機登録のタイミングは不明確である。特に日本においては、前述のようにドナーの不足、重症患者に対する優先的な斡旋の仕組みがないため、肺移植待機期間中の予後が悪いことから、IPPFE 患者の肺移植待機登録患者の予後を把握し適切なタイミングで肺移植待機登録をすること、ならびに肺移植後の予後を把握し適切な適応評価をすることは非常に重要と考えられる。

本研究では、IPPFE に対する脳死肺移植待機登録患者の待機中の予後について他の特発性間質性肺炎と比較し、特に IPPFE の疾患特性が予後に与える影響を含めた検討を行った（第一章)。また、肺移植を受けるに至った IPPFE 患者の短期的・長期的予後や肺移植後の ADL について、本邦の全症例を集積し、特発性間質性肺炎で最も多く従来 IPPFE と明確に区別されていなかったことが多い IPF と比較し、検討した(第二章)。

第一章

「IPPFE 患者の疾患特性が脳死肺移植待機中の予後に与える影響」

【緒言】

脳死ドナーの数が不足している本邦においては、肺移植レシピエントの脳死肺移植待機登録要件として、両肺移植は55歳未満、片肺移植は60歳未満の年齢制限が設定されている。患者の年齢と病気の進行・予後を予測し、適切なタイミングで待機登録をすることは非常に重要であるが、現実として本邦では脳死肺移植待機期間中の死亡率が約50%と高いことが問題となっている（Date, 2016)。特発性間質性肺炎患者、特にIPFでは、低BMIや高BMI（Fernandez et al., 2018)、6分間歩行距離やDLco（Ikezoe et al., 2017)、PaO_2(Kondoh et al., 2017)などが予後予測因子といわれているが、IPPFEには、体重減少や胸郭の扁平化、強い拘束性障害などのような疾患特性が報告されており（Watanabe, 2013; Harada et al, 2014; Bonifazi et al., 2017)、他の特発性間質性肺炎患者とは、待機期間中の予後や予後予測因子も異なることが予想される。本研究では、肺移植待機中のIPPFE患者の予後を、その他の特発性間質性肺炎患者と比較して、予後予測因子や移植適応除外因子の相違について検討した。

【研究方法】
本研究は、東京大学医学部倫理委員会によって審査を受け承認され（承認番号：2406-(5)）、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。

1. 概要
本研究は、単施設での後方視的観察研究の形式をとった。電子カルテ及び病院内の診療用データベースを参照し、対象患者を IPPFE および、その他の特発性間質性肺炎（other idiopathic interstitial pneumonias：oIIPs）に分類し、肺移植適応評価を開始した時点での各臨床データをと待機期間中の予後について比較検討した。

2. 研究対象
東京大学医学部附属病院が肺移植実施施設と認定された 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 歳以上の患者全例を対象とした。

3. 疾患の定義
IPPFE は 2013 年に国際分類に含められ、2015 年に本邦における脳死肺移植待機登録時の疾患分類に含められたため、それ以前に登録され肺移植を施行された症例は、IPPFE とその他の特発性間質性肺炎とを明確に区別されていない可能性が高い。また、IPPFE の診断基準は、2018 年時点で明確にされた国際的なコンセンサスはない。本研究では、肺移植待機登録患者を対象としており、その適応評価の際に肺移植適応評価委員会において呼吸器内科医、呼吸器外科医、放射線科医、病理医を含めた multidisciplinary discussion がされている。組み入れ基準として、2015 年以降は肺移植適応評価委員会で IPPFE もしくはその他の特発性間質性肺炎と診断されたものを検討に含めた。2015 年以前の症例は、本研究においては、2012 年に Reddy らが提唱した基準（Reddy et al., 2012）を参考にして、「①特発性間質性肺炎のうち、CT で特に上葉に胸膜肥厚と直下の胸膜の線維化を認めるとして矛盾しないもの。②病理検査が行われている場合は病理結果でも矛盾ないもの」と定義して、過去に特発性間質性肺炎として肺移植待機登録された患者全例を呼吸器外科専門医 2 人以上で後方視的に再分類した（図 1）。IPF やその他の特発性間質性肺炎の診断は、ATS/ERS/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association の定義（Ranghu et al., 2012）がよく知られており、日本呼吸器学会でもそれに準じた診断基準が提示されている（日本呼吸器学会偏、特発性間質性肺炎診断と治療の手引き改訂第 3 版、2016）。Pleuroparenchymal fibroelastosis（PPFE）には、特発性の IPPFE の他に、造血幹細胞移植後の肺障害や、肺移植後の Restrictive allograft syndrome、薬剤性肺障害な

どによって引き起こされる二次性の PPFE も知られているが、本研究では IPPFE に限定して解析した。

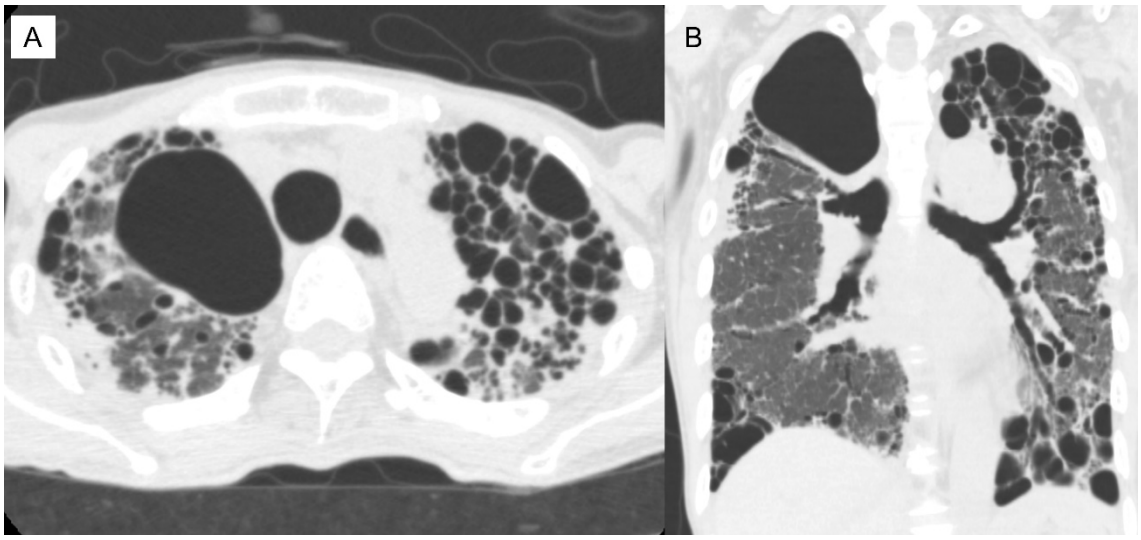

図 1：典型的な Idiopathic pleruroparenchymal fibroelastosis (IPPFE)の CT 像。 A.上葉レベルでの水平断。B.冠状断。
特に上葉に胸膜肥厚と直下の胸膜の線維化を認める。

3. 収集するデータ、個人情報の取り扱い

肺移植適応評価を開始した時点での、各患者の臨床データ、血液検査値、呼吸機能検査値、カテーテル検査値や、転機について、個人情報が含まれない形式で収集し、解析した。肺移植の適応評価をする患者は既に重度の呼吸不全に至っているものが多く、在宅酸素療法を導入されていることも多い。その場合、血液ガス分析は酸素投与下で行われている例も存在する。そこで、PaO_2 と吸入酸素濃度（fraction of inspiratory oxygen： FiO_2）の比である P/F 比（PaO_2/FiO_2 比）を解析に用いた。FiO_2 には、室内気を 0.21、1L の酸素投与を 0.24 として、投与されている酸素 1L につき 0.04 を加えた値を用いた。また、IPPFE の疾患特性の一つである胸郭の扁平化を評価するため、胸郭の最大横径、左右胸郭の最大前後径及びその比率（胸郭前後径：APDT/胸郭横径：TDT 比）を測定した。胸郭の扁平化（APDT/TDT 比）の計測方法は、既存の報告（Harada et al., 2014）を参考に、本研究においては、胸部 CT の肺野条件軸状断において、第 6 肋間が第 6 胸椎に付着する部位で、上肋骨窩のレベルで測定するものと定義した（図 2)。

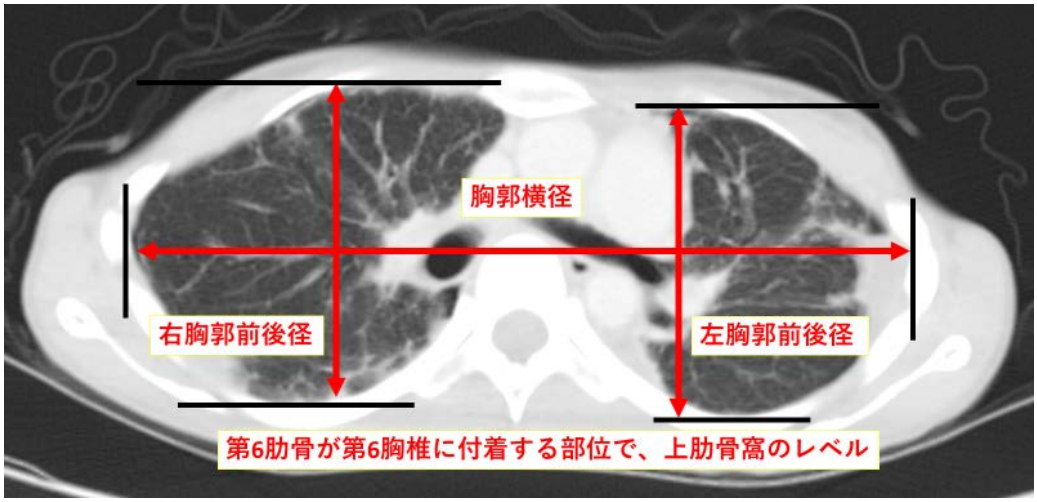

図 2：胸郭扁平度（APDT/TDT 比）の計算方法
胸郭の最大前後径（APDT）/胸郭の最大横径（TDT）を左右それぞれ測定し、左右の平均を解析に用いた。

4. 説明同意に関する手続き

本研究は「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って施行した。本試験の開始にあたって対象となる患者に対して個別に登録の同意を得ることは困難であったため、ホームページ上で本研究の概要を告知し、登録に同意しない場合は連絡を受けるオプトアウト形式とした。

5. 統計学的解析

IPPFE 患者と oIIPs 患者の比較において、統計学的手法を用いた。統計解析は JMP ソフトウェア（version 13; SAS Institute, Cary, NC, United States)を用いて行った。数値は、中央値と範囲、数と割合（%）を用いて表記した。2 群間の比較は、Mann-Whitney U test を用いた。カテゴリー変数の比較は、Fischer exact test を用いた。生存期間の解析には Kaplan-Meier 曲線を用いて、2 群の比較には log-rank test を用いた。生存に関与する説明変数の影響の大きさは cox proportional hazards model および hazard ratio を用いて評価した。肺移植を受けたか、観察期間中に生存していた例は、打ち切りとした。両側検定を用いて、$P<0.05$ を有意として扱った。

【結果】

1. 患者背景

IPPFE8 例、oIIPs が 21 例、合計 29 例が対象となった。oIIPs の内訳は、IPF が 13 例、特発性 non-specific interstitial pneumonia (NSIP) が 5 例、分類不能型特発性間質性肺炎が 3 例であった (表 1)。

表 1. 対象者の疾患分類

	症例数
IPPFE	8
その他の特発性間質性肺炎	
IPF	13
特発性 NSIP	5
分類不能型特発性間質性肺炎	3

IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; NSIP, nonspecific interstitial pneumonia

肺移植適応評価を開始した時点での患者背景および転帰を疾患別に表 2 に示す。観察期間中、5 例 (17%) が肺移植を受け、14 例 (48%) が移植を受ける前に死亡し、10 例 (34%) が観察期間中生存して肺移植待機中であった。IPPFE 患者は、oIIPs 患者比較して、女性が多く(62% vs 10%, P < 0.01)、BMI が低かった (中央値 17.1 vs 23.5 kg/m^2, P < 0.01)。P/F 比には差がなかったが(中央値 316 vs 347 mmHg, P = 0.64)、%DLco は IPPFE 患者の方が保たれていた (53.2% vs 42.9%, P = 0.05)。ただし、IPPFE 患者の内 4 名 (50%) は、FVC が低すぎるため%DLco を測定できていなかった。胸郭の扁平化を示す APDT/TDT 比は、IPPFE 患者で有意に低く、扁平化の進行を示していた。(0.530 vs 0.583, P = 0.02)。oIIPs 患者の内 7 例 (33%) に急性増悪歴があったが、IPPFE 患者には認めなかった (P = 0.14)。

表 2. 患者背景

患者背景	IPPFE (n = 8)	oIIPs (n = 21)	*P* value
年齢 [年]	52.5 (40–59)	51 (26–65)	0.51*
女性	5 (62%)	2 (10%)	<0.01†
喫煙歴	4 (50%)	13 (62%)	0.68†
BMI [kg/m^2]	17.1 (14.0–20.3)	23.5 (16.1–34.4)	<0.01*
20 kg/m^2 以上	2 (25%)	16 (76%)	0.03†
ステロイド使用歴	2 (25%)	13 (62%)	0.11†
慢性気胸	2 (25%)	1 (5%)	0.18†
在宅酸素	5 (63%)	17 (81%)	0.36†
急性増悪歴	0 (0%)	7 (33%)	0.14†
P/F 比 [mmHg]	316 (244–500)	347 (165–607)	0.64*
$PaCO_2$ [mmHg]	44.7 (32.4–68.4)	40.0 (30.9–69.9)	0.32*
%FVC [%]	43.6 (17.1–68.3)	48.7 (30.4–103)	0.17*
%DLco [%]	53.2 (45.3–83.7)	42.9 (25.1–60.1)	0.05*
測定不能	4 (50%)	4 (19%)	
6 分間歩行距離 [m]	285 (60–555)	380 (50–535)	0.13*
250 m 以上	5 (63%)	19 (90%)	0.11†
平均肺動脈圧 [mmHg]	16 (10–34)	17 (11–32)	0.22*
25 mmHg 以上	1 (13%)	2 (10%)	1†
APDT/TDT 比	0.530 (0.484–0.593)	0.583 (0.500–0.716)	0.02*
KL-6 [U/mL]	730 (200–2173)	1150 (254–6703)	0.25*
SP-D [ng/mL]	237.5 (133–851)	240.5 (119–589)	0.78*
観察期間 [日]	353 (66–681)	416 (86–1050)	0.51*
転帰			
待機中死亡	4 (50%)	10 (48%)	
肺移植	2 (25%)	3 (14%)	
待機中	2 (25%)	8 (38%)	

中央値 (範囲)、もしくは数 (%) で表記している。*は Mann-Whitney U test、†は Fischer exact test を用いたことを示す。

%DLco, percent predicted diffusing capacity of carbon monoxide; %FVC, percent predicted forced vital capacity; APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage; BMI, body mass index; IPPFE,

idiopathic pleuroparenchimal fibroelastosis; KL-6, Krebs von den Lungen-6; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias; P/F, ratio of partial pressure of oxygen and fraction of inspiratory oxygen; $PaCO_2$, partial pressure of carbon dioxide; SP-D, surfactant protein D.

2. 生存期間解析

a. IPPFE 患者とその他の特発性間質性肺炎患者の肺移植待機中の予後

Kaplan-Meier 法を用いて比較した結果を図 3 に示す。両群間で全生存率に有意な差を認めなかった。

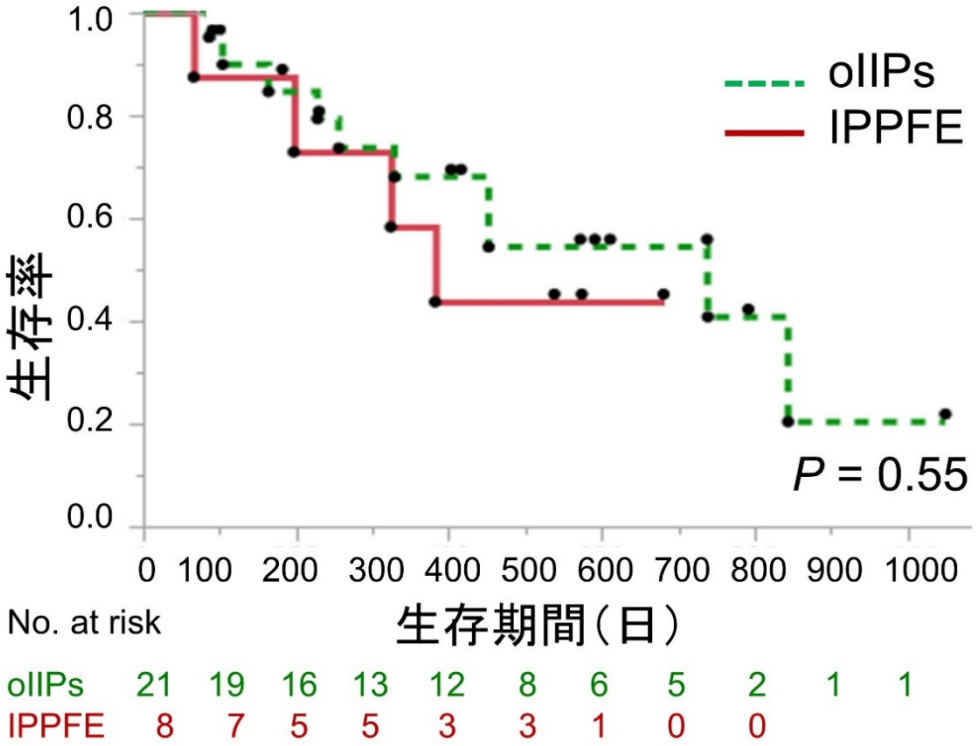

図 3. Kaplan-Meier 法による肺移植待機期間中の生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。2 群間の全生存率に有意差なし（log rank、P = 0.55）。IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias.

b. 胸郭の扁平度

IPPFE 患者と oIIPs 患者を、肺移植適応評価時点での APDT/TDT 比 0.58 をカットオフとして 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて生存曲線を比較した結果を図 4 に示す。カットオフ値 0.58 は、本研究における対象患者の中央値である 0.578 を参考に設定し

た。oIIPs 患者、IPPFE 患者いずれにおいても、胸郭の扁平化率で生存期間に有意差を認めなかった（log-rank、それぞれ P = 0.88, P = 0.80）。IPPFE 患者の APDT/TDT 比の中央値である 0.53 をカットオフ値とした場合でも、APDT/TDT 0.53 以上と未満とで生存率に有意差は認めなかった（log-rank、 P = 0.59）。

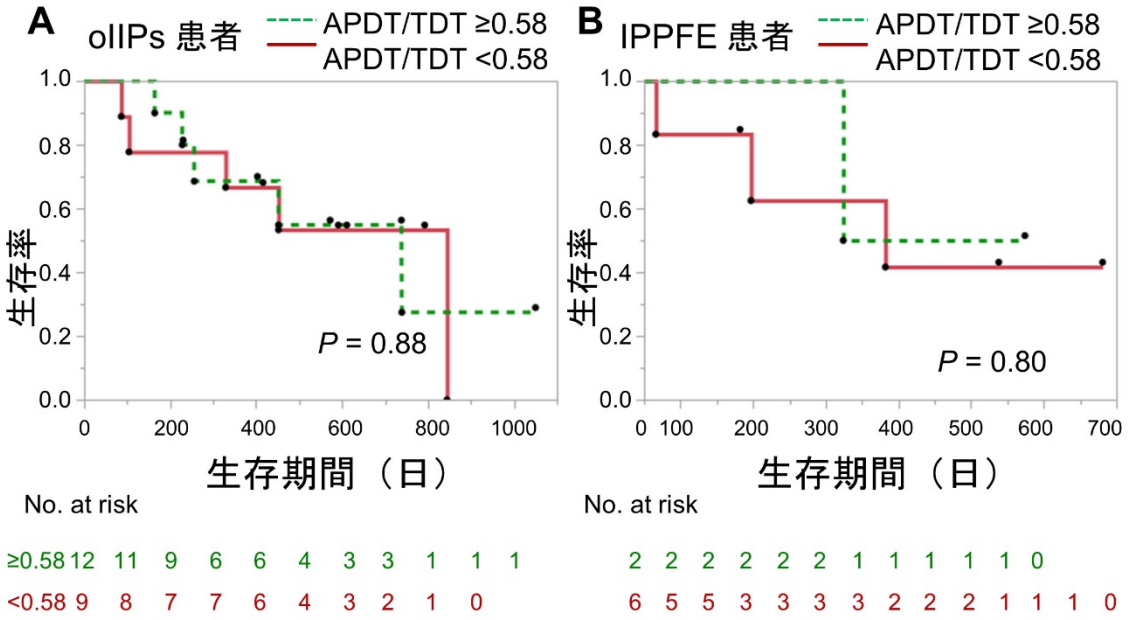

図 4. APDT/TDT 比 0.58 をカットオフとした際の Kaplan-Meier 生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. oIIPs 患者。生存率に有意差なし（log-rank、P = 0.88）。
B. IPPFE 患者。生存率に有意差なし（log-rank、P = 0.80）。
APDT, anteroposterior diameter of the thoracic cage; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias; TDT, transverse diameter of the thoracic cage.

c. BMI

肺移植適応評価時点での、BMI 20.0 kg/m^2 をカットオフとしてそれぞれ 2 群にわけ、Kaplan-Meier 法を用いて生存率を比較した。結果を図 5 に示す。
oIIPs 患者では、BMI 20.0 kg/m^2 未満では 5 例中 4 例が 1 年以内に死亡しており有意に予後が悪かった（log-rank、P = 0.02）のに対して、IPPFE 患者では BMI 20.0 kg/m^2 未満であっても 6 例中 3 例が 2 年近く生存し、うち 2 例が肺移植を受けており、BMI 20.0 kg/m^2 以上の群と比べても予後に有意差は認めなかった（log-rank、P = 0.40）。

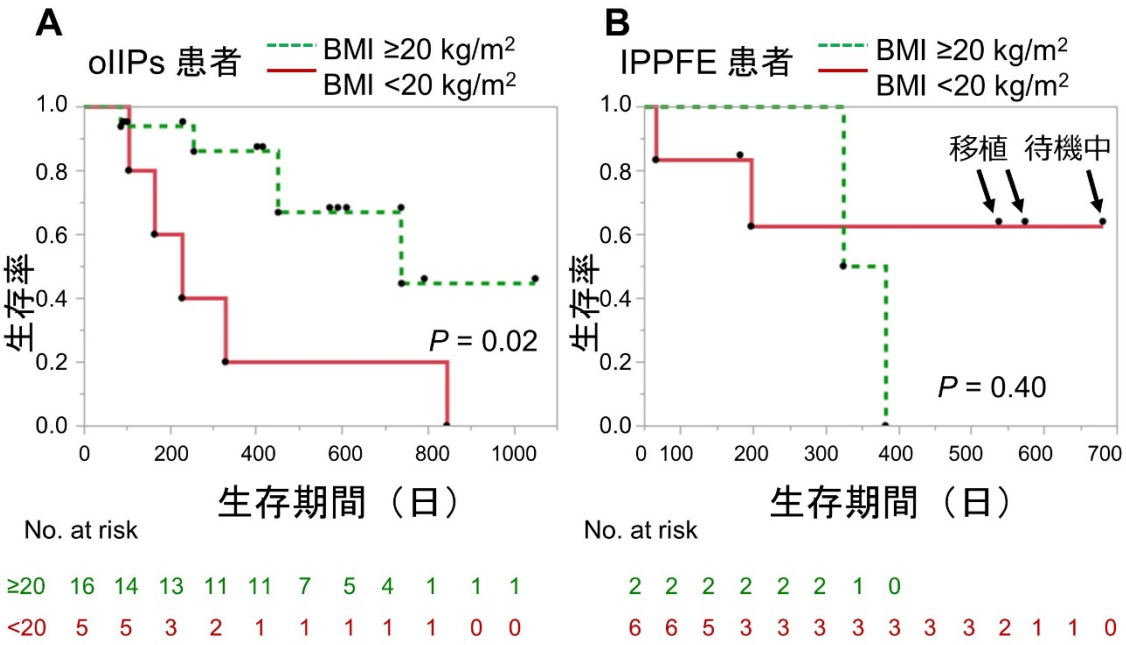

図 5.　BMI 20.0 kg/m^2、をカットオフとした際の Kaplan-Meier 生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. oIIPs 患者。BMI 20.0 < kg/m^2 では 1 年以内に 5 例中 4 例が死亡し、予後が悪い（log-rank、P = 0.02）。
B. IPPFE 患者。予後に有意差なし（log-rank、P = 0.40）。BMI 20.0 < kg/m^2 でも 2 年近く長期生存し移植を受けることができていた例が見られる。
BMI, body mass index ;　IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias.

d. 6 分間歩行距離

肺移植適応評価時点での 6 分間歩行距離 250 m をカットオフとしてそれぞれ 2 群にわけ、Kaplan-Meier 法を用いて生存率を比較した。結果を図 6 に示す。
6 分間歩行距離 250m 未満では、oIIPs 患者では 2 例とも 1 年以内に死亡しており有意に予後が悪かった（log-rank、P < 0.02）のに対して、IPPFE 患者では、6 分間歩行距離 250m 未満であっても 3 例中 2 例が 2 年近く生存し、うち 1 例が移植を受けることができており、6 分間歩行距離 250m 以上の群と比べて予後に有意差は認めなかった（log-rank、P = 0.53）。

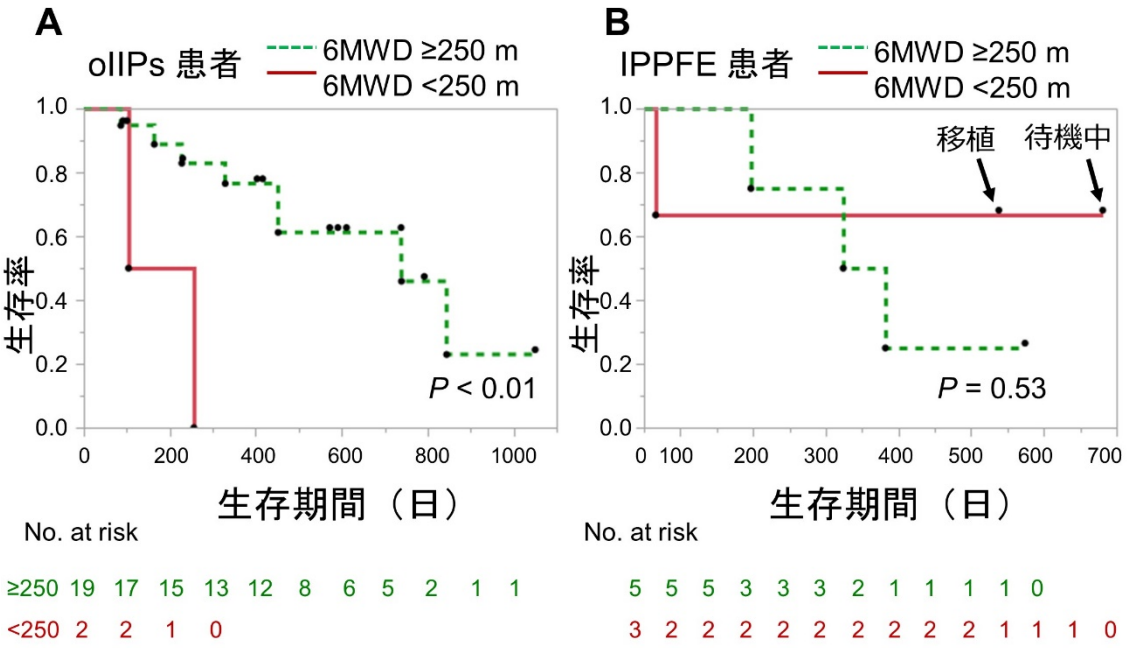

図 6.　6 分間歩行距離 250m をカットオフとした際の Kaplan-Meier 生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. oIIPs 患者。6 分間歩行距離 250m 未満では 2 例とも 1 年以内に死亡し、予後が悪い（log-rank、P ＜ 0.01）。
B. IPPFE 患者。予後に有意差なし（log-rank、P = 0.53）。6 分間歩行距離 250m 未満でも、3 例中 2 例が 2 年近くの長期生存をし、移植を受けることができた例が見られている。
6MWD, 6 minutes walking distance; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias.

e. P/F 比

肺移植適応評価点での P/F 比 300 mmHg をカットオフとしてそれぞれ 2 群にわけ、Kaplan-Meier 法を用いて生存率を比較した。結果を図 7 に示す。P/F 比が 300 mmHg 未満の場合、oIIPs 患者では 7 例中 1 例のみ肺移植を受けているが、5 例は 1 年以内に死亡しており、P/F 比が 300 mmHg 以上の群と比べて有意に予後が悪かった（log-rank、P ＜ 0.01）。一方で、IPPFE 患者では、P/F 比が 300 mmHg 未満であっても、2 例中 1 例と少数ではあるが、2 年近く長期生存し、肺移植待機を続ける例が見られており、P/F 比が 300 mmHg 以上の群と比べて予後には有意差を認めなかった（log-rank、P = 0.97）。

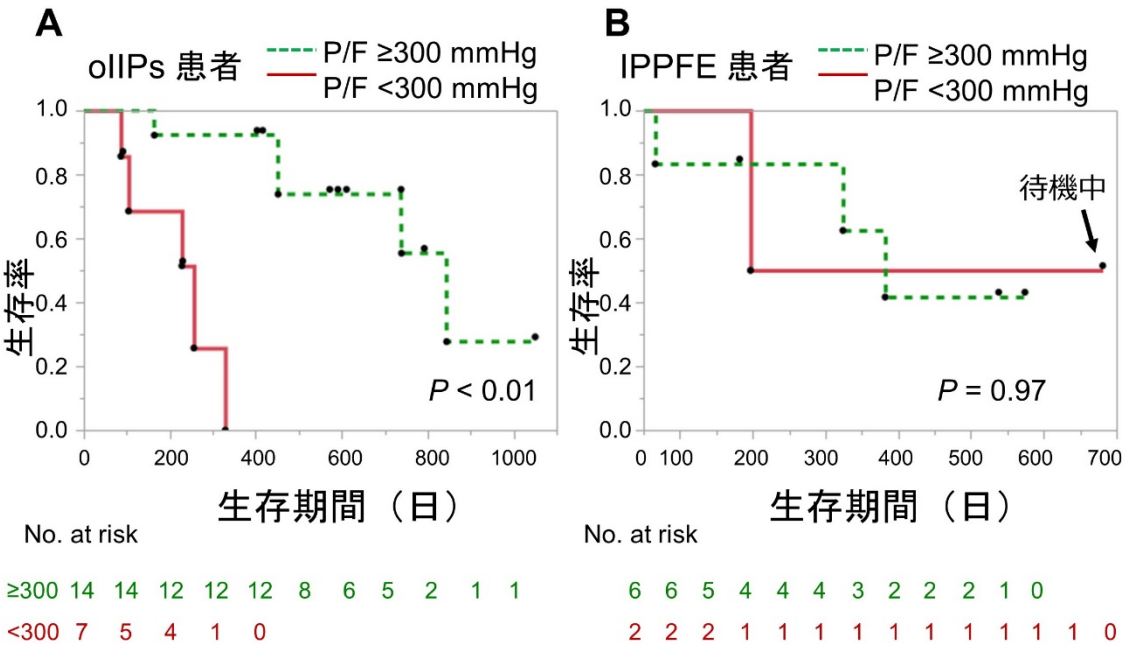

図 7. P/F 比 300 mmHg をカットオフとした際の Kaplan-Meier 生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. oIIPs 患者。P/F 比 300 mmHg 未満では 7 例中 1 例のみ肺移植を受けているが、5 例は 1 年以内に死亡しており、予後が悪い（log-rank、P < 0.01）。
B. IPPFE 患者。予後に有意差なし（log-rank、P = 0.97）。P/F 比 300 mmHg 未満でも、2 例中 1 例が 2 年以上の長期生存をし、肺移植待機中である。
6MWD, 6 minutes walking distance; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias; P/F, ratio of partial pressure of oxygen and fraction of inspiratory oxygen.

f. DLco

肺移植待機登録時点で、FVC が極端に低い場合などには DLco が測定不能な場合がある。DLco が測定可能であったか否かでそれぞれ 2 群に分け、Kaplan-Meier 法を用いて生存率を比較した。結果を図 8 に示す。DLco を測定できなかった群は、oIIPs 患者では登録後 91 日目と間もない 1 例を除いた 3 例が 1 年以内に死亡しており、有意に予後が悪かった（log-rank、P < 0.01）。一方で、IPPFE 患者では、4 例中 1 例ではあるが、2 年近く生存し肺移植待機を続けている患者が見られており、予後に有意差は認めなかった（log-rank、P = 0.16）。

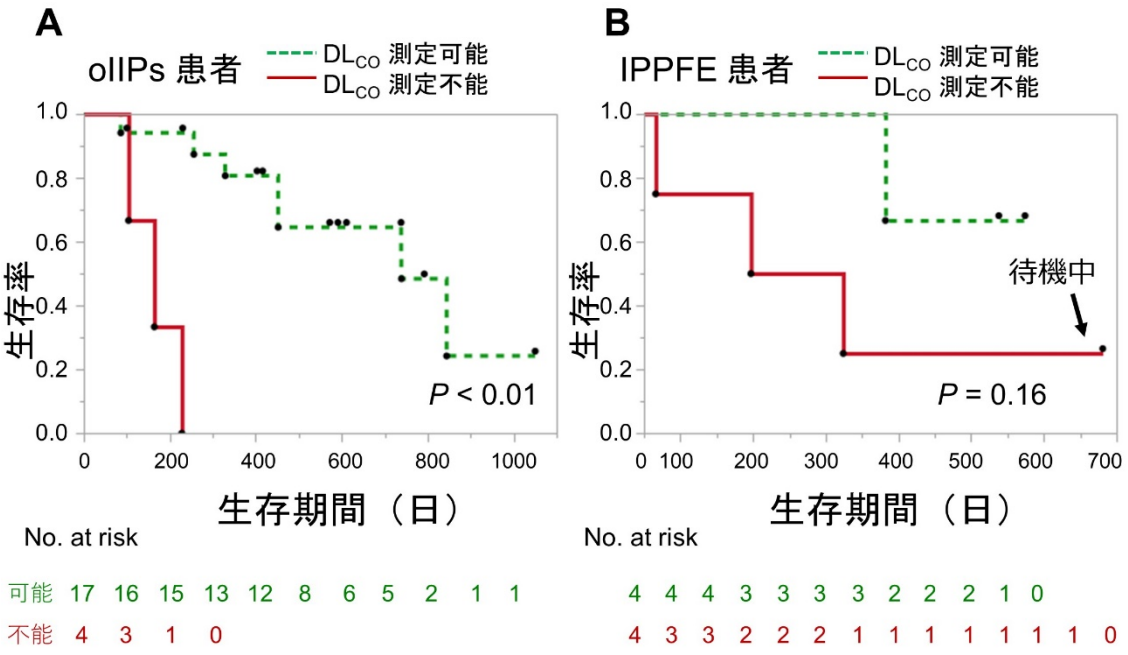

図 8. DLco の測定可否による Kaplan-Meier 生存曲線
点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. oIIPs 患者。DLco を測定できなかった群の中で、1 例は待機後 91 日目とまだ短いため生存しているが、残り 3 例は 1 年以内に死亡している（log-rank、P < 0.01）。
B. IPPFE 患者。予後に有意差なし（log-rank、P = 0.16）。4 例中 1 例が 2 年近く生存し、肺移植待機中である。
DLco, diffusing capacity of carbon monoxide; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias.

【考察】

本研究では、従来特発性間質性肺炎では予後予測因子とされてきた、BMI が低い、6 分間歩行距離が短い、PaO_2（P/F 比）が低い、DLco が測定できないといった因子は、その他の特発性間質性肺炎患者では予後を反映していたが、IPPFE 患者では反映しておらず、そのような状態が悪い患者でも、かなりの割合で長期生存し、肺移植までたどり着くことができる可能性を示した。こういった違いが生じる要因として、IPPFE 患者は元々低体重であることが報告されており（Watanabe, 2013）、BMI が低いこと自体が予後を予測する因子とはなりにくいことが考えられた。PaO_2 は、IPPFE の早期では比較的保たれていることが報告されている（Bonifazi et al., 2017）が、通常肺移植の適応評価をされる患者は、より進行した状態であることが多く、従来の報告の母集団とは異なる可能性も考えられる。特発性の PPFE（IPPFE）に限らず造血幹細胞移植後などに発症する二次性の PPFE 患者を含めた報告ではあるが、6 分間歩行距離が同程度の場合、PPFE 患者は他の間質性肺疾患よりも予後がよいとする報告がある（Tanizawa et al., 2018）。本研究の結果から、IPPFE 患者の中には、運動能が低くても長期生存するものが一定の割合で存在するため、比較すると予後がよい結果になると考えられた。IPPFE 患者では、FVC の低下が著しく、拘束性の機能障害を呈することが報告されている（Bonifazi et al., 2017）。経皮的動脈酸素飽和度の数値が見かけ上保たれていても、拘束性の機能障害により運動時の息切れの自覚は強い可能性があり、歩行距離そのものが予後を反映しにくい可能性が考えられる。また、FVC が低下し DLco が測定できないような IPPFE 患者でも、実際の拡散能は保たれている可能性が考えられ、その場合には測定不能であること自体が予後と相関しにくいことが考えられた。これまで報告された IPF の予後予測因子は、肺移植対象患者に限定していないため、より高齢者を対象としていることも違いが生じる要因かもしれない。本研究で用いたカットオフ値である BMI 20 kg/m^2、6 分間歩行距離 250m、拡散能の測定可否は、それぞれ過去の文献において IPF や特発性間質性肺炎全般で予後予測因子として報告された際のカットオフを参考にしている（Fernandez et al., 2018; Du Bois et al., 2014; Ikezoe et al., 2017.）。P/F 比のカットオフ値 300 mmHg は、古い概念ではあるが、従来の急性肺障害の基準値を参考とした（Bernard et al., 1994.）。

本研究の IPPFE 患者は 8 例と少ないものの、従来報告されている低 BMI や胸郭の扁平化を認めており、こういった所見が肺移植の適応評価をされる IPPFE 患者にも当てはまる特徴であることを裏付けている。2015 年の肺移植関連学会協議会の肺移植適応基準によると、「リハビリテーションを行えない、またはその能力が期待できない患者」は、除外基準とされている。胸郭の扁平化や低 BMI は病状の進行と評価され、また 6 分間歩行距離の低下はリハビリテーション能力の低下と負の評価をされる可能性がある。本研究の結果から、IPPFE 症例においては必ずしも予後不良ではなく、肺移植の

対象となりうる可能性があることが示唆されたため、少なくともそれだけで適応除外因子とはならないと考えられた。但し、適応除外基準の一つである術後のリハビリテーション能力の有無などは、本研究の検討内容には含まれておらず、慎重に検討する必要がある。

本研究における IPPFE 症例 8 例は、全特発性間質性肺炎患者の 29 例に対して 29%に相当する。これは、本邦の、外科的肺生検を施行した間質性肺疾患 205 例中 12 例(5.9%)に PPFE を認めたという報告や(Nakatani et al., 2015)、usual interstitial pneumonia (UIP) パターンを伴う特発性肺線維症症例 110 例中 9 例 (8.2%) に PPFE を認めたとする報告 (Oda et al., 2014) と比較すると、より高い頻度である。近年 IPF に対する抗線維化薬の出現により病勢が制御可能となってきたが、IPPFE に対する効果は認められていない。そのことも加味すると、肺移植の対象となる IPPFE 症例は予想以上に高い割合を占める可能性が考えられた。

肺高血圧症は、肺移植のために紹介されてきた患者の予後不良因子と報告されている (Nowak et al., 2018) が、本研究では、平均肺動脈圧が 25 mmHg 以上を肺高血圧と定義すると、IPPFE では 1 例、その他の特発性間質性肺炎では 2 例のみと少数であったため、予後との相関は検討できなかった。これらは、肺移植適応評価時点での値であり、実際に肺移植が行われる平均 800 日以上の後には、二次性肺高血圧が進行していることが予想される。二次性肺高血圧は移植後の予後との相関が報告されており (Diamond et al., 2013)、IPPFE 患者の肺移植適応評価時点での肺高血圧症と肺移植待機中、および移植後の予後は、今後検討が必要な事項である。

本研究は単施設の後ろ向き研究であること、対象数が少ないことから、この結果がそのまま全ての肺移植待機患者を反映しているとは限らない。また、患者数が少なく、単変量解析・多変量解析による予後因子の推定も施行不能であった。本研究の制限を解決するためには、より大規模な多施設共同研究で検討する必要性がある。これまで IPF をはじめとした特発性間質性肺炎の予後因子についての研究に加え、IPPFE の予後因子についても報告され始めている。しかし、IPPFE に対する肺移植の待機患者に限った疾患特性や予後に関して検討した本研究は世界初である。本研究でも示したごとく肺移植の対象となる IPPFE 患者は稀ではない可能性を考慮すると、さらなる研究の必要性を提示するものであると考えられる。

第二章
「IPPFE に対する肺移植後の短期・長期的な予後」

【緒言】

第一章で、一般的な特発性間質性肺炎症例における予後不良因子が、IPPFE 患者においては、必ずしも予後に反映されず、長期生存待機の後に肺移植を受けた患者が一定数認められたため、適応除外基準を同一に考えることへの危惧を提起した。しかしながら、IPPFE 患者の肺移植後の予後については、世界的にもまとまった報告がない。実臨床では、IPPFE 患者は「胸郭の固さ」などの影響で呼吸リハビリテーションに時間を要することが報告されている（Yanagiya et al., 2016)。そのように肺移植後の ADL の向上に時間を要する印象があるが、それを証明する大規模な研究報告はみられない。IPPFE 患者の疾患特性である胸郭の扁平化や拘束性の機能障害、低 BMI の、肺移植後の改善、予後への影響、また脳死肺移植と生体肺移植での相違（脳死肺移植ではドナーの片肺ないしは両肺が移植されるのに対して、生体肺移植ではドナーの残存呼吸機能の観点から通常肺葉レベルでの移植が行われ、移植肺の容量に大きな違いがある）などを明らかにすることは、IPPFE 患者の適切な肺移植適応評価に必要な知見であり、術後の経過の予測による適切な医療を提供するために重要である。

本研究では、本邦において過去に特発性間質性肺炎に対して施行された全肺移植症例を各肺移植実施施設の協力を得て見直し、IPPFE 患者の予後を特発性間質性肺炎の中で最も多い IPF 患者と比較して検討した。

【研究方法】

本研究は、東京大学医学部倫理委員会によって審査を受け承認され（承認番号：12001)、「人を対象とした医学系研究に関する倫理指針」に従って実施した。その後研究分担施設の 8 施設においてそれぞれ倫理委員会での承認を受け、研究を開始した。

1-1. 概要

本研究は、多施設共同での後ろ向き観察研究の形式で実施した。東京大学医学部附属病院を主幹施設として、日本国内の肺移植認定全施設（大阪大学医学部附属病院、岡山大学病院、京都大学医学部附属病院、東北大学病院、獨協医科大学病院、千葉大学医学部附属病院、長崎大学病院、福岡大学病院）に協力を依頼し、日本において過去に IPPFE および IPF に対して施行された肺移植全症例について、移植前後の患者データを電子カルテおよび紙カルテから収集し、後方視的な解析を行った。

1-2. 研究対象者の選定方法

日本国内の肺移植認定施設全施設において、日本で初めて肺移植が施行された 1998 年 10 月から 2018 年 6 月までの間に、20 歳以上の IPPFE および IPF に対して肺移植を施行した全症例を対象とした。2015 年以降は本邦における脳死肺移植の疾患分類に IPPFE が含まれているため、各施設の肺移植適応評価委員会での診断結果に基づき IPPFE と IPF に分類した。2015 年以前の症例は、特発性間質性肺炎に対して肺移植が施行された全例を、下記の診断基準に従い、各施設で習熟した呼吸器外科専門医もしくは呼吸器内科専門医の協議により後方視的に IPPFE と IPF に再度分類した。

1-3. 疾患の定義

IPPFE は 2013 年に国際分類に含められたため、それ以前に登録、肺移植を施行された症例は、IPPFE とその他の特発性間質性肺炎とを明確には区別されていない可能性が高い。また、IPPFE の診断基準は、2018 年時点で明確にされた国際的なコンセンサスはない。従って、本研究においては、2015 年以降に登録された症例は、「①肺移植適応評価委員会での術前診断結果に基づき抽出し、②肺移植時の摘出肺の病理診断でも矛盾ない症例を IPPFE とする。」2015 年以前に登録された症例は、「①2012 年に Reddy らが提唱した基準（Reddy et al., 2012）を参考に、肺移植を施行された特発性間質性肺炎のうち、術前 CT で特に上葉に胸膜肥厚と直下の胸膜の線維化を認めるとして矛盾しないものを抽出し、②肺移植時の摘出肺の病理結果でも矛盾ない症例を IPPFE とする。」と定義して後方視的に各施設で再検討・再分類することとした。本研究では、IPPFE に限定し、二次性の PPFE は除外した。IPF の診断は、ATS/ERS/Japanese Respiratory Society/Latin American Thoracic Association の定義（Ranghu et al.,

2012）がよく知られている。すなわち、1. 他の間質性肺疾患を除外する、2. 外科的肺生検を施行していない場合は、UIP パターンを HRCT で認める、3. 外科的肺生検を施行している場合は、HRCT と外科的肺生検での病理で特徴的所見を認める、を参考に各施設で再分類した。

1-4. データ収集の方法

以下の項目について、各施設の担当医師は患者の診療記録（電子カルテ、診療用データベース）からデータを収集し、調査票（エクセルファイル）に入力を行った。

(1).基本情報：

実施施設、診断名、性別、手術時年齢、肺および心肺移植研究会レジストリー登録番号

(2).術前情報：

日本臓器移植ネットワーク（JOT）登録時身長、JOT 登録時体重、手術直前体重、BMI（自動計算)、喫煙歴、酸素投与の有無、アスペルギルス感染の有無、ステロイド使用歴の有無、抗線維化薬（ピルフェニドン、ニンテダニブ）使用歴の有無、気胸の有無、血液検査の値、6 分間歩行距離、平均肺動脈圧

(3).手術情報：

手術日、手術術式、術側、ICU 退室日、退院日、最終生存確認日および、それらを基にした移植待機期間、ICU 入室期間、入院期間、生存期間最終転機、死因。また、日本肺および心肺移植研究会のレジストリー登録番号を基に、JOT 登録日を確認し、移植待機期間を計算した。

(4).術後情報：

酸素投与の有無（術後 3 か月時点、術後 6 か月時点)、Performance status (PS)（術後 3 か月時点、術後 6 か月時点)、体重（術後 1 年時点)、BMI

(5).呼吸機能検査：

FVC、FEV_1、FVC/FEV_1、TLC、DLco、$DLco/V_A$、および、それぞれの予測値に対する割合。それぞれ、JOT 登録時、術後 1～3 か月、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年、術後 3 年時点での値を収集した。それぞれの予測値に対する割合に関しては、各施設での計算式の差異を補正するため、日本呼吸器学会による日本のスパイログラム基準値に関するステートメント（Kubota et al., 2014）を参照し、収集した検査値から LMS 法で計算した。DLco および $DLco/V_A$ の予測値は、Burrows らの式（Burrows et al., 1961）を使用し、計算した。TLC の予測値は、日本呼吸器学会肺生理専門委員会の臨床肺機能検査指標基準値（井上洋西（編）, 1988）を使用して計算した。

(6).胸郭比（CT を基に測定）：

JOT 登録時、術直前、術後 1～3 か月、術後 6 か月、術後 1 年、術後 2 年、術後 3 年時点での胸郭の最大横径、左右胸郭の最大前後径及びその比率（胸郭前後径：APDT/胸郭横径：TDT 比）を、前述の方法で測定した。（図 2：再掲）。

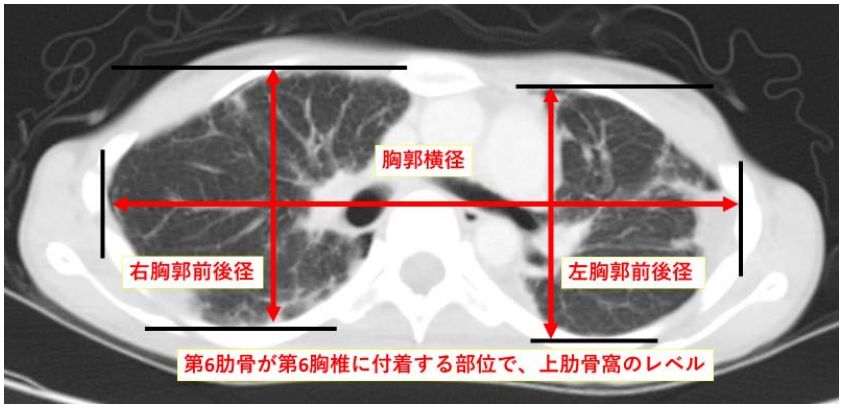

図 2（再掲）：胸郭扁平度（APDT/TDT 比）の計算方法

2-1. 個人情報の取り扱い・匿名化

上記を記入したエクセルファイルには、患者氏名などの第三者が患者を直接識別できる情報は含まれず、匿名化された情報のみがパスワードロックをされた状態で提供された。登録に際し、各施設の固有 ID と施設ごとの通し番号を組み合わせた患者 ID を割り当て、患者 ID と各施設のカルテ番号・患者氏名との対照表については各施設で作成・管理された。

2-3. 説明同意に関する手続き

本試験の開始にあたって対象となる患者に対して個別に登録の同意を得ることは困難であったため、ホームページ上で本研究の概要を告知し、登録に同意しない場合は連絡を受ける、オプトアウト形式とした。

3-1. 統計学的解析

統計解析は JMP ソフトウェア（version 14; SAS Institute, Cary, NC, United States)を用いて行った。数値は、表においては中央値と範囲、数と割合（%）を用いて表記した。2 群間の比較は、Mann-Whitney U test もしくは student t-test を、分布を検討した上で適切に用いた。カテゴリー変数の比較は、Fischer exact test を用いた。生存期間の解析には Kaplan-Meier 曲線を用いて、2 群の比較には log-rank test を用いた。対応のある経時的な連続変数の変化の比較には、paired t-test を用いた。移植前の各因子の移植後の予後への影響の検討には cox proportional hazard model を用いた。再移植を受けたか、観察期間中に生存していた例は、打ち切りとした。両側検定を用いて、$P<0.05$ を有意として扱った。

【結果】

1. 患者背景

IPPFE 患者 31 例、IPF 患者 69 例の合計 100 例を対象とした。患者背景を表 3 に示す。IPPFE 群では IPF 群と比較して、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/m^2、P < 0.01）、気胸の既往が有意に多かった（52% vs. 26%、P = 0.02）。またステロイド使用歴が有意に少なかった（52% vs. 76%、P = 0.02）。肺移植適応評価開始時点での脳性ナトリウム利尿ペプチド（BNP）が有意に高く（中央値 25.9 vs. 13.8 pg/mL、P = 0.01）、シアル化糖鎖抗原 KL-6（KL-6）が有意に低かった（中央値 972 vs. 1790 U/mL、P < 0.01）が、肺サーファクタントプロテイン D（SP-D）は有意差を認めなかった（中央値 217 vs. 297 ng/mL、P = 0.19）。平均肺動脈圧は IPPFE 群で有意に低かった（中央値 17 vs. 23 mmHg、P = 0.03）ものの、肺高血圧症の有無（定義：平均肺動脈圧 25 mmHg 以上）では有意差を認めなかった（25% vs. 45%、P = 0.22）。呼吸機能検査では、%FVC に有意差を認めなかった（中央値 35.8 vs. 43.0 %、P = 0.11）ものの、1 秒率は有意に高かった（95 vs. 88.6 %、P = 0.01）。これは IPPFE の特性である拘束性機能障害を示す FVC の低下が FEV_1 の低下に比して優性であることを反映していると考えられた。胸郭の扁平化を反映する胸郭縦横比：APDT/TDT 比は、IPPFE 群で有意に低かった（中央値 0.501 vs. 0.569、P < 0.01）。脳死肺移植での、待機期間には両群で有意差を認めなかった（461 vs 593 日, P = 0.16）。

表 3. 患者背景

患者背景	IPPFE (n = 31)	IPF (n = 69)	*P* value
年齢 [年]	51 (28 – 60)	55 (20 – 64)	0.06※
女性	18 (58%)	19 (28%)	<0.01†
手術術式			
脳死肺移植	18 (58%)	42 (61%)	0.83††
生体肺移植	12 (39%)	26 (38%)	
脳死+生体肺移植	1 (3%)	1 (1%)	
術側			
両側	20 (65%)	31 (45%)	0.07†
片側	11 (35%)	38 (55%)	
待機期間 [日] （脳死肺移植）	461 (58 – 1161, n = 18)	593 (5 – 1460, n = 42)	0.16※
BMI [kg/m^2]	16.7 (11.4 – 28.2)	22.6 (12.6 – 32.2)	<0.01※
気胸の既往	16 (52%)	18 (26%, n = 68)	0.01†
慢性気胸有り	7 (22%)	7 (10%, n = 68)	0.13††
抗線維化薬使用歴有り	8 (26%)	27 (39%)	0.19†
ステロイド使用歴有り	16 (52%)	52 (76%, n = 68)	0.01†
アスペルギローマ有り	3 (10%)	7 (10%, n = 68)	0.92†
喫煙歴有り	14 (47%, n = 30)	45 (66%, n = 68)	0.07†
BNP [pg/mL]	25.9 (2.4 – 495.8, n = 22)	13.8 (2.1 – 1898, n = 55)	0.01※
KL-6 [U/mL]	972 (229 – 4866, n = 30)	1790 (263 – 6267, n = 68)	<0.01※
SP-D [ng/mL]	217 (18 – 623, n = 14)	298 (84 – 961, n = 39)	0.19※
術前酸素投与有り	26 (84%)	64 (94%, n = 68)	0.13††
6 分間歩行距離 [m]	280 (10 – 625, n = 23)	245 (26 – 645, n = 61)	0.93※
平均肺動脈圧 [mmHg]	17 (10 – 42, n = 16)	23 (9 – 45, n = 29)	0.03※
肺高血圧有り	4 (25%, n = 16)	13 (45%, n = 45)	0.19††
APDT/TDT 比、左右平均	0.501 (0.391 – 0.693, n = 28)	0.569 (0.381 – 0.772, n = 61)	<0.01※
適応評価時呼吸機能検査			
%TLC [%]	53.1 (26.0 – 73.9, n = 19)	48.7 (17.7 – 106.8, n = 46)	0.66※
%FVC [%]	35.8 (16.9 – 80.6, n = 27)	43.0 (12.5 – 98.2, n = 67)	0.11※
$\%FEV_1$ [%]	41.0 (19.2 – 77.3, n = 27)	47.0 (11.8 – 94.1, n = 67)	0.16※
FEV_1/FVC [%]	95 (51.3 – 100, n – 27)	88.6 (62.1 – 100, n = 67)	0.01※
%DLco [%]	43.6 (0.9 – 60.0, n = 17)	24.1 (1.3 – 105.4, n = 45)	0.17※
$\%DLco/V_A$ [%]	59.3 (3.7 – 113.1, n = 17)	47.4 (8.9 – 104.2, n = 44)	0.28※

中央値（範囲）、もしくは数（%）で表記している。※は Mann-Whitney U test、†は Fisher exact test を用いたことを示す。

%DLco, percent predicted diffusing capacity of carbon monoxide; %FEV_1, percent predicted forced expiratory volume in one second; %FVC, percent predicted forced vital capacity; %TLC, percent predicted total lung capacity; % APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage; BMI, body mass index; IPPFE, idiopathic pleuroparenchimal fibroelastosis; KL-6, Krebs von den Lungen-6; oIIPs, other idiopathic interstitial pneumonias; P/F, ratio of partial pressure of oxygen and fraction of inspiratory oxygen; $PaCO_2$, partial pressure of carbon dioxide; SP-D, surfactant protein D; V_A, alveolar volume.

2. 生存期間分析

IPPFE 群と IPF 群それぞれの肺移植後の生存期間について、Kaplan-Meier 法を用いた生存曲線を図 9 に示す。全生存期間は、IPPFE 群と IPF 群とで有意差は認めなかった（log-rank P = 0.66）。

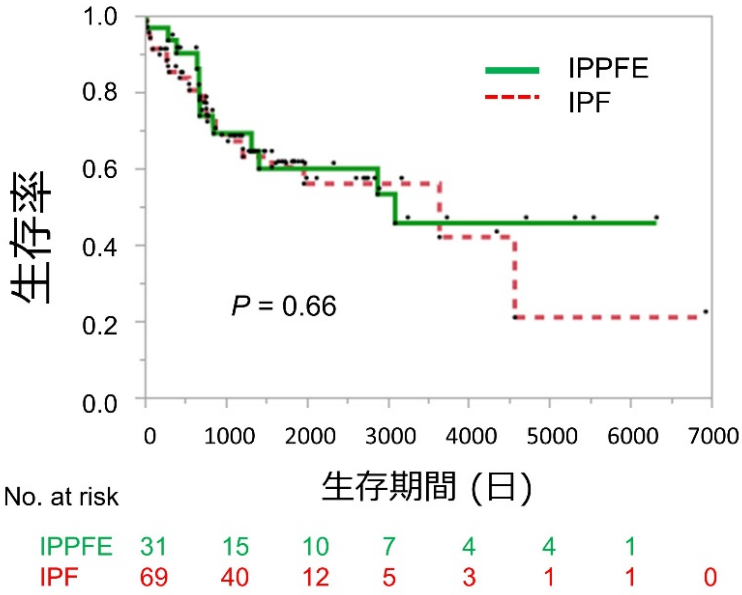

図 9　全生存期間（Kaplan-Meier 法）。点は死亡もしくは打ち切りを示す。
IPPFE 患者と IPF 患者とで全生存期間に有意差なし（log-rank、P = 0.66）。IPF, idiopathic pulmonary fibrosis;
IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

次に、脳死肺移植、生体肺移植に分けてそれぞれ生存期間分析を行った（図 10）。術式別の生存期間も、IPPFE 群、IPF 群で有意な差を認めなかった（脳死肺移植、P = 0.31； 生体肺移植、P = 0.18）。

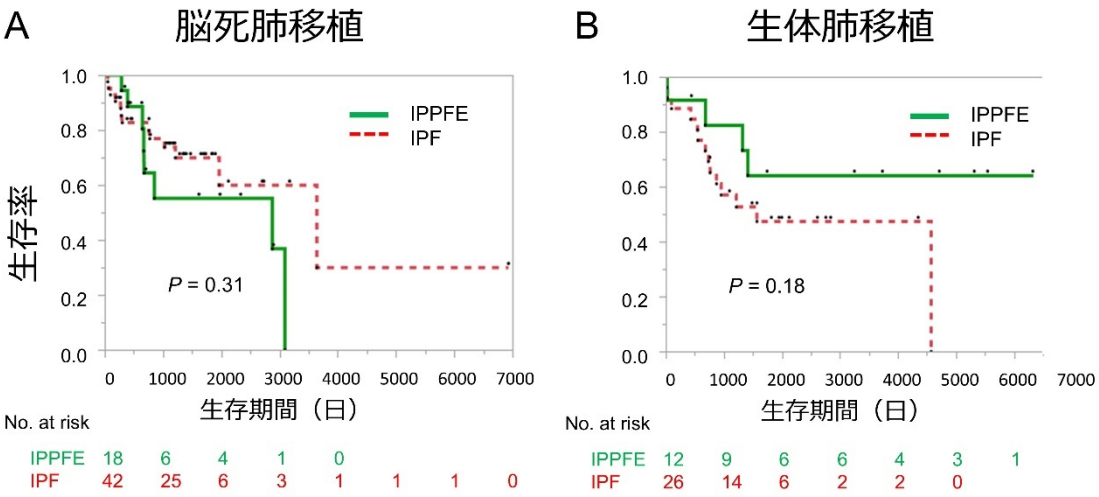

図 10　全生存期間（Kaplan-Meier 法）。点は死亡もしくは打ち切りを示す。
A. 脳死肺移植、B. 生体肺移植。
IPF, idiopathic pulmonary fibrosis;
IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

3. 肺移植後の経過の比較

a. 肺移植後の転帰、ADL の比較

肺移植後の転帰の比較を表 4 に示す。肺移植後の死因は、chronic lung allograft dysfunction（CLAD）が、IPPFE 群、IPF 群のいずれでも最も多かった（39%）。その他の死因には、2 次性肺高血圧、誤嚥による窒息、胃潰瘍出血、肺血栓塞栓症、吻合部離開、血栓性微小血管障害症がそれぞれ 1 例ずつ、詳細不明が 3 例含まれた。

術後の短期的予後の指標として集中治療室（ICU）滞在期間、入院期間、在院死の有無を比較した。また、術後の ADL の指標として、在宅酸素使用の有無、Performance Status（PS）、BMI を比較した。ICU 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（99 vs. 66 日、$P < 0.01$）が、在院死の割合に有意差は認めなかった（3% vs. 9%、$P = 0.43$）。

術後 3 か月時点での、在宅酸素の有無（17% vs. 16%、$P = 1.0$）、PS2 以上の割合（41% vs. 27%、$P = 0.23$）に有意差は見られなかった。術後 6 か月時点での、在宅酸素の有無（17% vs. 15%、$P = 0.76$）、PS2 以上の割合（30% vs. 17%、$P = 0.25$）にも有意差は見られなかった。術後 1 年時点での BMI は、術前同様に IPPFE 群で有意に低かった（中央値 15.5 vs. 21.2 kg/m^2、$P < 0.01$）。

表 4　術後経過の比較。

	IPPFE (n = 31)	IPF (n = 69)	P value
ICU 滞在期間 [日]	15.5 (5 – 93, n = 30)	10 (2 – 72, n = 64)	<0.01※
入院期間 [日]	99 (33 – 427, n = 30)	66 (27 – 549, n = 63)	<0.01※
在宅酸素			
移植後 3 か月、有	5 (17%, n = 30)	10 (16%, n = 64)	1†
移植後 6 か月、有	5 (17%, n = 29)	9 (15%, n = 61)	0.76†
Performance Status			
移植後 3 か月、2 以上	12 (41%, n = 29)	17 (27%, n = 63)	0.23†
移植後 6 か月、2 以上	8 (30%, n = 27)	10 (17%, n = 60)	0.25†
Body Mass Index			
移植後 1 年 [kg/m^2]	15.5 (9.9 – 20, n = 24)	21.2 (13.1 – 26.6, n = 50)	<0.01※
在院死	1 (3%)	6 (9%)	0.43†
全死亡	12 (39%)	27 (39%)	
移植肺機能不全	2 (17%)	3 (11%)	
急性拒絶	1 (8%)	0 (0%)	
CLAD	3 (25%)	7 (26%)	
感染症	2 (17%)	6 (22%)	
悪性腫瘍	1 (8%)	4 (15%)	
PTLD	0 (0%)	1 (4%)	
その他	2 (17%)	6 (22%)	

中央値（範囲）、もしくは数（%）で表記している。※は Mann-Whitney U test、†は Fisher exact test を用いたことを示す。

CLAD, chronic lung allograft dysfunction; ICU, intensive care unit; PTLD, post-transplant lymphoproliferative disorders.

b. 移植後の BMI の変化

術前及び術後 1 年での BMI の変化を検討した。統計学的分析には paired t-test を用いた。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（移植直前 16.5±3.2 vs 術後 1 年 15.6±2.5 kg/m^2, P = 0.08）（図 11）。脳死肺移植に限定して解析しても、移植前と比較して、肺移植後 1 年でも改善していなかった（移植直前 16.8±3.5 vs 術後 1 年 16.1±2.1 kg/m^2, P = 0.30）。生体肺移植に限定すると、術後 1 年経過時点で、術直前と比較して BMI はむしろ低下していた（移植直前 16.0±2.7 vs 14.2±3.2 kg/m^2, P = 0.01）（図 12）。

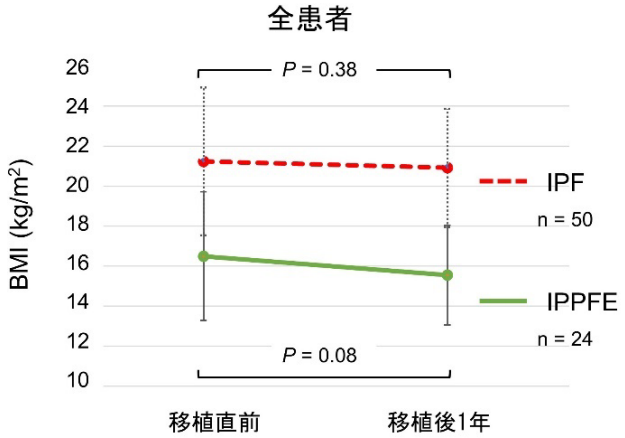

図 11. 移植前後の BMI の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
IPPFE 患者は、術後 1 年経過しても、術前と比較して体重は回復していない（移植直前 16.5±3.2 vs 術後 1 年 15.6±2.5 kg/m^2, P = 0.08)。IPF 患者は、術前から概ね至適な BMI を維持している。
BMI, body mass index; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis;
IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

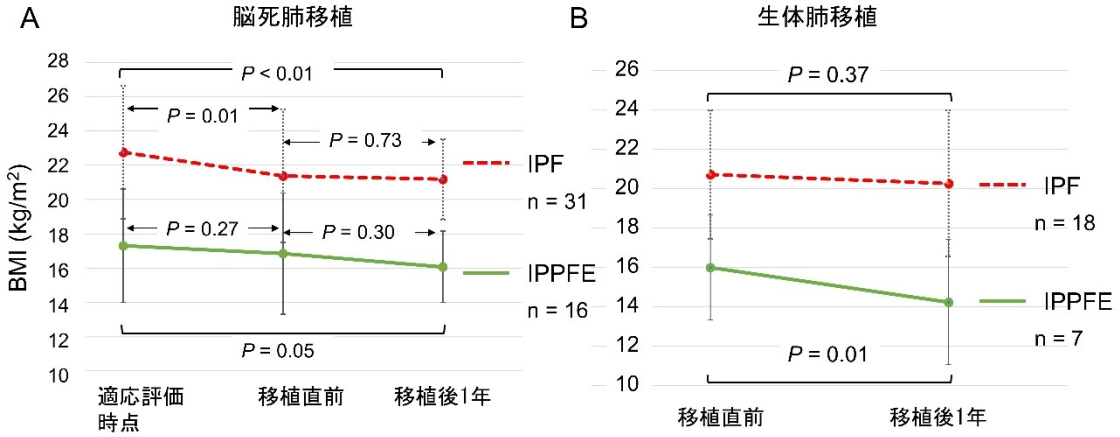

図 12. 術式別の移植前後の BMI の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
A. 脳死肺移植患者。IPPFE 患者は、術後 1 年経過しても、術前と比較して体重は回復していない（移植直前 16.8±3.5 vs 術後 1 年 16.1±2.1 kg/m^2, P = 0.30)。IPF 患者は、術前から概ね至適な BMI を維持している。
B. 生体肺移植患者。IPPFE 患者では、術後 1 年経過時点で、術直前と比較して BMI は低下していた（移植直前 16.0±2.7 vs 14.2±3.2 kg/m^2, P = 0.01)。IPF 患者は、術前から概ね至適な BMI を維持している。
BMI, body mass index; IPF, IPF, idiopathic pulmonary fibrosis;
IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

4. 呼吸機能の推移

a. 全患者

肺移植前、移植後6か月、1年、2年の呼吸機能検査の推移を検討した。統計学的解析にはt-testもしくはpaired t-testを用いた。%FVC、$\%FEV_1$の推移を図13に示す。IPF患者では、%FVC、$\%FEV_1$ともに、移植前より移植後6か月で有意な改善を認め(%FVC: 45.1±14.9% vs 65.6±16.8%, P<0.01; $\%FEV_1$: 46.6±15.5% vs 63.7±18.7%, P<0.01)、移植後2年まで維持していた(%FVC:移植前45.1±14.9% vs 移植後2年70.8±18.7%, P<0.01; $\%FEV_1$:移植前45.1±14.9% vs 移植後2年70.8±18.7%, P<0.01)。一方、IPPFE患者では、移植前と比較して移植後6か月で改善を認めた(%FVC:36.9±17.2% vs 48.4±17.5%, P=0.03; $\%FEV_1$:39.3±15.8% vs 52.9±17.7%, P=0.04)ものの、移植後2年経過すると、IPFと比較して改善率に差が生じ、移植後2年での%FVC、$\%FEV_1$ともIPPFE患者はIPF患者と比べて有意に低値であった(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$\%FEV_1$:IPPFE 49.7±19.1% vs IPF 67.1±19.1%, P<0.01)。

同様に、FEV_1/FVC(1秒率)、および%DLcoについても推移を検討した(図14)。1秒率は、術前は拘束性の機能障害を反映してIPPFE患者はIPF患者よりも高い傾向にあった(92.3±6.9% vs 87.7±7.8%, P=0.06)が、移植後は徐々に低下し、拘束性の機能障害の改善を示す傾向が見られた。%DLcoは、サンプル数が少なく移植後1年までの検討となった。移植前は、IPPFE患者の方がIPF患者よりも%DLcoは保たれていた(37.1±17.2% vs 26.0±14.5%, P=0.04)が、IPF患者は移植後6か月で有意に改善を示した(移植前26.0±14.5% vs 移植後6か月52.6±21.0%, P<0.01)。一方で、IPPFE患者では移植後に改善傾向は認めるものの移植前と有意な差はなく(移植前37.1±17.2% vs 移植後6か月47.2±20.1%, P=0.08)、移植後1年時点での%DLcoはIPF患者の方が有意差は認めないものの高い傾向にあった(IPPFE 47.4±24.0% vs IPF 53.8±19.7%, P=0.42)。

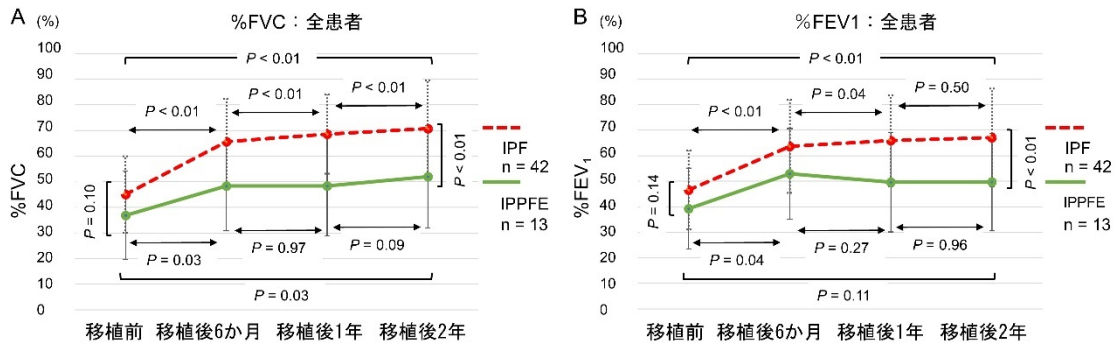

図 13. 移植前後の%FVC、$\%FEV_1$の変化。エラーバーは標準偏差を示す。

A. %FVC の変化。IPF では移植前と比べ移植後 6 か月で有意に%FVC は改善している（45.1±14.9% vs 65.6±16.8%, P < 0.01）。IPPFE でも%FVC は移植前と比べ移植後 6 か月で有意に改善しているが（36.9±17.2% vs 48.4±17.5%, P = 0.03）改善の割合は低く、移植後 2 年経過すると、IPF と比較すると改善率に差が開き、移植後 2 年の%FVC は IPPFE で有意に低値であった（IPPFE 52.0±20.0% vs IPF 70.8±18.7%, P < 0.01）。

B. $\%FEV_1$ の変化。IPF では移植前と移植後 6 か月で有意に$\%FEV_1$は改善している（46.6±15.5% vs 63.7±18.7%, P < 0.01）。IPPFE でも移植前と移植後 6 か月で有意に改善している（39.3±15.8% vs 52.9±17.7%, P = 0.04）が、移植後 2 年経過すると、IPF と比較すると改善率に差が開き、移植後 2 年の$\%FEV_1$は IPPFE で有意に低値であった（IPPFE 49.7±19.1% vs IPF 67.1±19.1%, P < 0.01）。

$\%FEV_1$, percent predicted forced expiratory volume in one second; %FVC, percent predicted forced vital capacity; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

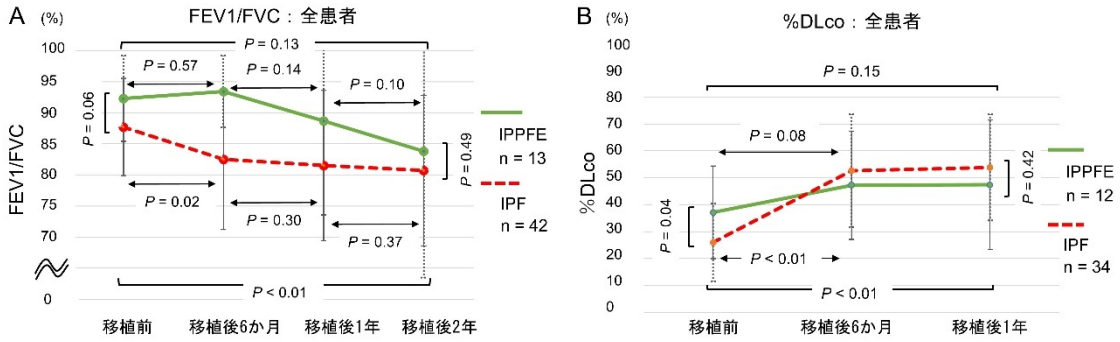

図 14. 移植前後の 1 秒率、%DLco の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
A. 1 秒率の変化。移植前には IPPFE 患者は IPF 患者よりも高い傾向にあった（92.3±6.9% vs 87.7±7.8%, P = 0.06)。移植後は、1 秒率は低下する傾向にあり、拘束性障害が軽減してきていることが示唆される。
B. %DLco の変化。移植前は、IPPFE 患者の方が IPF 患者よりも%DLco は保たれていた（37.1±17.2% vs 26.0±14.5%, P = 0.04)。IPF 患者は移植後 6 か月で有意に改善を示した(移植前 26.0±14.5% vs 移植後 6 か月 52.6±21.0%, P < 0.01)。IPPFE 患者では移植後に改善傾向は認めるものの有意な差はなく（移植前 37.1±17.2% vs 移植後 6 か月 47.2±20.1%, P = 0.08)、移植後 1 年時点では IPF 患者の%DLco が IPPFE 患者より高い傾向にあった（IPPFE47.4±24.0% vs IPF53.8±19.7%, P = 0.42)。
%DLco, percent predicted diffusing capacity of carbon monoxide; FEV_1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

b. 両肺移植患者

前項では全患者の呼吸機能検査を検討したが、片肺移植と両肺移植が含まれている。片肺移植では両肺移植よりも呼吸機能の改善は制限される可能性が考えられたため、両肺移植患者に限定して解析した。結果を図 15 に示す。統計学的解析には t-test もしくは paired t-test を用いた。移植前は%FVC、%FEV_1 共に IPPFE 患者と、IPF 患者で有意差は認めなかった（%FVC：37.7±19.8% vs 40.2±11.3%, P = 0.67; %FEV_1：39.8±18.2% vs 40.6±13.0%, P = 0.89)。移植後 2 年経過すると、全患者での検討と同様に両群の改善には差が生じ、%FVC、%FEV_1 とも IPPFE 患者は有意に IPF 患者よりも低値であった（%FVC：IPPFE 54.3±20.9% vs IPF 74.2±17.9%, P = 0.01; %FEV_1：IPPFE 50.1±20.5% vs IPF 68.1±19.6%, P = 0.03)。

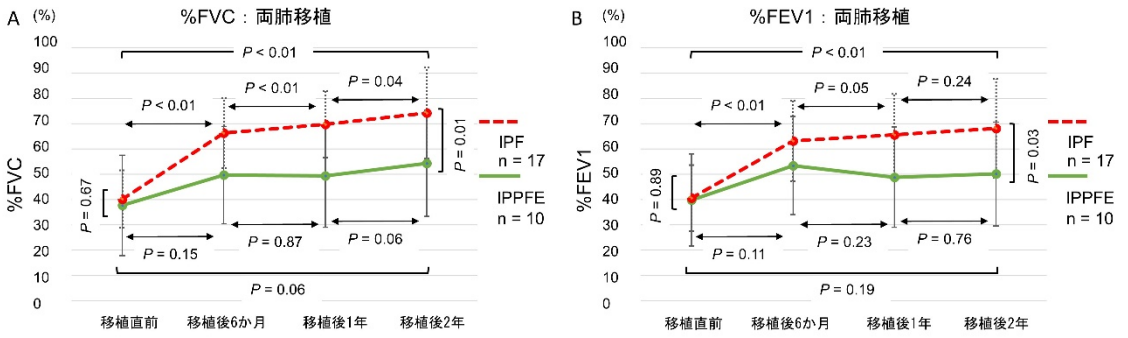

図 15. 両肺移植前後の%FVC、$\%FEV_1$ の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
A. %FVC の変化。移植前には両群で有意差はなかった（IPPFE 37.7±19.8% vs IPF 40.2±11.3%, P = 0.67)。移植後 2 年経過すると、改善率に差が開き、IPPFE 群の方が優位に低かった（IPPFE 54.3±20.9% vs IPF 74.2±17.9%, P = 0.01)。
B. $\%FEV_1$ の変化。移植前には両群で有意差はなかった（IPPFE 39.8±18.2% vs IPF 40.6±13.0%, P = 0.89）が、改善率に差があり、移植後 2 年では、IPPFE 群の方が優位に低くなった（IPPFE 50.1±20.5% vs IPF 68.1±19.6%, P = 0.03)。
FEV_1, forced expiratory volume in one second; FVC, forced vital capacity; IPF, idiopathic pulmonary fibrosis; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

5. 胸郭扁平度の変化

IPPFE 患者の APDT/TDT 比の移植前後での変化を検討した。統計学的解析には paired t-test を用いた。移植前と比較し、移植後 6 か月で有意に改善を示した（0.477±0.07 vs 0.506±0.06, P < 0.01)。移植後 2 年経過しても、移植前と比較して改善を維持していた（0.477±0.07 vs 0.503±0.07, P < 0.01）（図 16)。術式別に検討すると、脳死肺移植では移植前と比較して移植後 6 か月で有意に改善を示し（0.498±0.07 vs 0.520±0.06, P < 0.01）移植後 1 年でも維持していた（移植前 0.498±0.07 vs 移植後 1 年 0.521±0.06, P < 0.01)。一方で、生体肺移植では、移植前と比較して移植後 6 か月（0.502±0.07 vs 0.514±0.06, P = 0.31)、移植後 1 年（0.502±0.07 vs 0.502±0.06, P = 0.97）いずれも有意な改善を認めていなかった（図 17)。

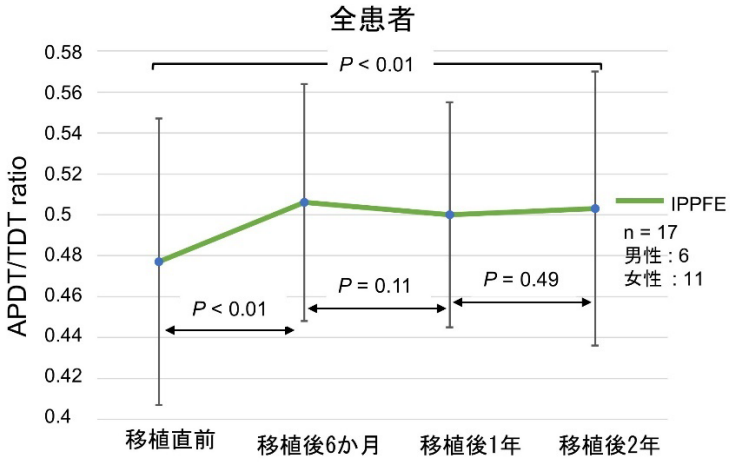

図 16. IPPFE 患者の APDT/TDT 比の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
移植前と比較し、移植後 6 か月で有意に改善を示す（0.477±0.07 vs 0.506±0.06, P < 0.01）。その後は横ばいで経過し、移植後 2 年経過しても、移植前と比較して改善を維持している（0.477±0.07 vs 0.503±0.07, P < 0.01）。
APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

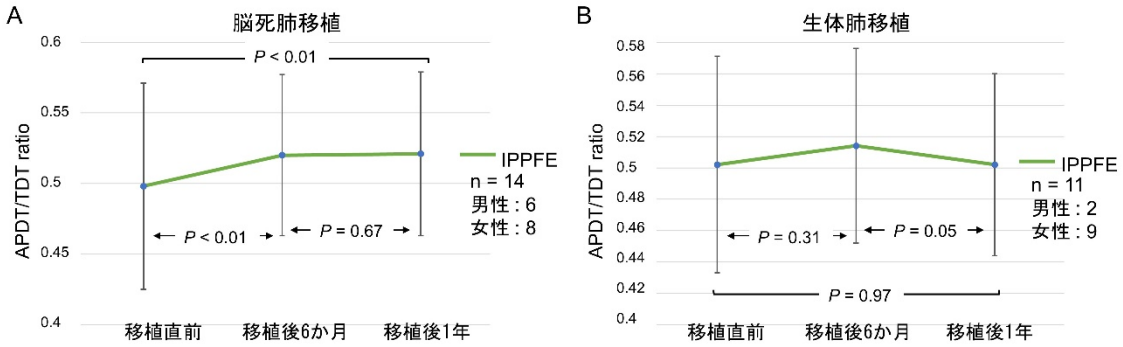

図 17. 術式別の APDT/TDT 比の変化。エラーバーは標準偏差を示す。
A. 脳死肺移植。移植前と比較して移植後 6 か月で有意に改善を示し（0.498±0.07 vs 0.520±0.06, P < 0.01）移植後 1 年でも維持している（移植前 0.498±0.07 vs 移植後 1 年 0.521±0.06, P < 0.01）。
B. 生体肺移植。移植前と比較して移植後 6 か月（0.502±0.07 vs 0.514±0.06, P = 0.31）、移植後 1 年（0.502±0.07 vs 0.502±0.06, P = 0.97）いずれも有意な改善を認めていない。
APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage; IPPFE, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis.

6. 胸郭の扁平度と呼吸機能の相関

IPPFE 患者における術後 1 年時点での APDT/TDT 比と呼吸機能検査の単回帰分析を図 18 に示す。%FVC (P = 0.03, R^2 = 0.19)、$\%FEV_1$ (P = 0.04, R^2 = 0.18)、%DLco (P = 0.03, R^2 = 0.25) それぞれにおいて、APDT/TDT との弱い相関がみられた。

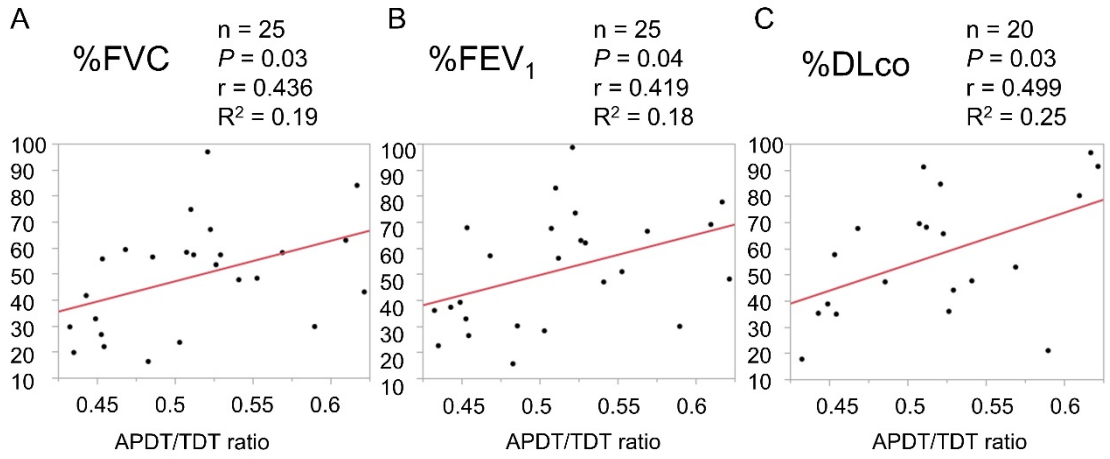

図 18. APDT/TDT と各呼吸機能の単回帰分析による相関関係。

A. %FVC。P = 0.03, r = 0.436, R^2 = 0.19 の弱い相関がみられた。

B. $\%FEV_{1}$。P = 0.04, r = 0.419, R^2 = 0.18 の弱い相関がみられた。

C. %DLco。P = 0.03, r = 0.499, R^2 = 0.25 の弱い相関がみられた。

%DLco, percent predicted diffusing capacity of carbon monoxide; $\%FEV_1$, percent predicted forced expiratory volume in one second; %FVC, percent predicted forced vital capacity; APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage.

7. IPPFE の肺移植後の予後予測因子

移植前の各因子と移植後の予後との相関を cox proportional hazard model を用いて検討した。結果を表 5 に示す。イベント数 (死亡数) は 12 であった。単変量解析では、IPPFE 患者の移植後の予後に相関する因子はなかった。

表 5. 移植前各因子と IPPFE 患者の移植後の予後の相関

	単変量解析	
移植前因子	HR (95% CI)	P-value
年齢、≧50	1.10 (0.33 – 3.67)	0.87
性別、男性	1.79 (0.57 – 5.61)	0.32
BMI、18 – 26	1.29 (0.39 – 4.31)	0.68
アスペルギローマ、あり	1.70 (0.36 – 7.98)	0.50
全身ステロイド投与、あり	0.63 (0.20 – 2.00)	0.43
抗線維化薬、あり	2.02 (0.51 – 8.00)	0.32
気胸の既往、あり	0.64 (0.21 – 2.04)	0.45
慢性気胸、あり	0.93 (0.25 – 3.46)	0.92
喫煙歴、あり	1.82 (0.58 – 5.71)	0.30
平均肺動脈圧、 >25 mmHg	0.66 (0.13 – 3.63)	0.67
術式、生体肺移植	0.40 (0.11 – 1.38)	0.15
APDT/TDT ratio、 >0.5	1.88 (0.57 – 6.22)	0.30
呼吸機能		
%FVC, 1%毎	1.01 (0.97 – 1.04)	0.56
$\%FEV_1$, 1%毎	1.00 (0.96 – 1.04)	0.85
%DLco, 1%毎	1.00 (0.96 – 1.04)	0.90

%DLco, percent predicted diffusing capacity of carbon monoxide; $\%FEV_1$, percent predicted forced expiratory volume in one second; %FVC, percent predicted forced vital capacity; APDT/TDT, ratio of anteroposterior and transverse diameters of the thoracic cage; BMI, body mass index.

【考察】

本研究により、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ものの、IPPFE 患者において ICU 入室期間、入院期間は有意に長期であること、BMI は肺移植後も改善しないこと、呼吸機能は IPF 患者に比して改善しないことが明らかになった。これらの結果は、実臨床における「IPPFE 患者は移植後の ADL の改善がよくない印象」を裏付ける結果であった。胸郭の扁平化は、脳死肺移植では比較的改善するが生体肺移植では改善しないことから、胸郭の扁平化の改善は、肺の容量に依存すると考えられる。それにもかかわらず呼吸機能が IPF 患者と比較して改善率が低いことや、移植後 3 か月、6 か月で在宅酸素を必要とする割合には差が見られなかったことから、肺実質や酸素化機能の問題だけではなく、IPPFE 患者の胸郭の固さなどの肺以外の要因が、呼吸機能改善を制限していることが推察された。IPPFE に限らない、漏斗胸や IPF などの慢性肺疾患に伴う胸郭の扁平化を合併した患者に関する過去の文献では、生体肺移植であっても胸郭の扁平化は改善し、正常胸郭患者と BMI は有意差がなくなる（Miyoshi et al., 2017）ことや、脳死肺移植後であれば呼吸機能の改善率は正常胸郭患者と差がない（Miyahara et al., 2019）といったことが報告されていることも、IPPFE 患者は IPPFE 以外の胸郭が扁平化した患者とは疾患の性質が異なることを支持すると考えられる。

本研究では、IPPFE 患者は IPF 患者よりも BMI が低く、胸郭が扁平化していた。これらの結果は既存の報告と一致する（Bonifazi et al., 2017）。本研究では IPPFE は女性が多かった。過去の総説論文では、60 歳以下の若年では女性の方が多いと報告されている（Von der Thusen, 2013）が、本研究の対象である肺移植患者は、肺移植の年齢制限から少なくとも登録時には 60 歳未満であることから、この報告に合致する。肺移植適応評価時点での呼吸機能検査では、IPPFE 患者と IPF 患者で 1 秒率を除いて有意な差を認めなかった。IPPFE は拘束性の機能障害が強いことや DLco は比較的保たれることが報告されているが、本研究は肺移植を対象とした症例の値であり、通常の IPPFE や IPF の母集団よりも進行した状態であると考えられる。IPPFE、IPF いずれも進行すると重度の呼吸不全を呈することから、差を生じにくかったものと考える。それでも一秒率が IPPFE 患者で高かったことから、拘束性の機能障害が生じやすいという特徴が特に強いことが推察される。術前の全身ステロイドの使用率が IPPFE 患者で低かったのは、実臨床で全身ステロイド投与の効果が低い認識が広まっていることを反映していると考える。一般的には術前のステロイド使用は、量や期間によって組織の脆弱化を招き手術を難しくすることや、筋力低下を招き術後の回復を遅らせる要因となる。しかし、本研究では IPPFE でステロイドの使用の少ないにもかかわらず術後の回復が遅いことから、その影響は考えにくく、疾患自体の要因と思われる。本研究において肺移植適応評価時点で IPPFE 患者では KL-6 が IPF 患者よりも低かったことは、

諸家の報告と一致する（Watanabe et al., 2013)。IPF などの肺の線維化により KL-6 の上昇を来す疾患とは発生機序が異なることを示唆する。IPF では肺胞上皮が障害され、再生してきたⅡ型肺胞上皮細胞による KL-6 の産生の亢進および、肺胞血管透過性の亢進により肺胞中の KL-6 が血液中に漏れ出ることで KL-6 が高値となると考えられているが、IPPFE では初期には肺胞上皮の障害が少なく KL-6 が上昇しにくいといった機序が考えられる。本研究で得られた結果から推察できる IPPFE と IPF の発生機序の違いとして、IPF が肺胞構造の破壊される肺の疾患であるとするならば、IPPFE は肺胞構造の破壊よりも拘束性障害が主体の全身疾患である可能性がある。すなわち、全身や胸郭の炎症などにより胸郭の収縮（扁平化）をきたし、胸腔内圧の不均衡を生じ上葉付近の胸腔内圧が高まることで換気や血流に不均衡が生じた結果として、二次的に肺の辺縁である胸膜や直下の肺実質に弾性化・線維化を生じるといった機序が推察できる。IPPFE の中には上記の機序によって長い経過で緩徐に進行する群があり、研究①で示されたような、長期的に生存する患者群を見ている可能性がある。一方で、IPPFE の中にも急性増悪などの急な経過をたどり、早期に死亡する群が存在する。IPPFE 患者の中には UIP パターンを示す群が存在することが報告されているが（Oda et al., 2014)、これらは IPPFE と IPF が合併した結果、IPF の成分が急性増悪などの急激な経過を示す原因となっているといった機序が推察される。

本研究では IPF 患者 69 例に対して IPPFE 患者 31 例（合計 100 例に対して 31%）を占めている。Shioya らの本邦からの報告でも、肺移植対象患者に限定してはいないが、IPF67 例に対して IPPFE29 例（IPF と IPPFE の合計 96 例に対して約 30%）で（Shioya et al., 2018)、その割合は本研究と近似している。第一章の単施設研究で肺移植適応評価をされた特発性間質性肺炎症例 29 例中 IPPFE 患者 8 例（29%）と高い割合を占めたことを記述したが、本邦の過去の全症例にういても同様に IPPFE 患者は稀ではないことを示す結果となった。

本研究のリミテーションとして、対象とした IPPFE 患者は 31 例で、さらにその中で呼吸機能検査などの経過を追跡できた症例数は限られ検討に十分量ではないことが挙げられる。また、本研究で IPPFE 患者は BMI が改善しないことを示したが、同時に女性が多いという結果でもあった。本邦では、一般的に女性の方が男性よりも BMI が低いことが予測されるため、男性における術後経過を分離して検討する必要があるかもしれない。本研究で得られた結果をより正確なものとするには、より大規模な研究が望まれる。しかし、本研究は本邦において過去に施行された肺移植全症例を対象とした現時点で本邦における最大限のデータ量である。より規模を拡大するには国際的な共同研究か、症例数のさらなる蓄積の後の再調査が必要である。肺移植後の予後因子の推定では、有意な予後因子は検出されなかった。本研究では主に肺移植適応評価時点での数値を使用している。本邦の平均待機期間が 800 日以上であることから、肺移

植適応評価時点よりも、肺移植実施時点ではより病勢が進行していると予測され、可能であれば肺移植実施直前の数値を用いた解析が望ましい。とくに肺高血圧の有無は移植後の予後にも影響を与えることが知られている (Diamond et al., 2013)。しかし、本邦では検査及び肺移植を実施する施設と待機中の経過観察をする施設が異なることも多く、データの収集が困難であった。本研究では、ドナー肺の状態を考慮に入れていないこともリミテーションの一つである。しかしながら、プライバシーや倫理的な配慮からドナー肺の詳細の情報を得ることは困難である。本研究では胸郭の固さなどの肺外の要因による呼吸機能の制限が推察されたが、それを裏付ける客観的な指標がない。例えば肺移植後の経時的な吸気・呼気の CT を計測するなど、客観的な胸郭の固さの指標と、呼吸機能の改善の相関などを評価する必要があると考えられた。

【総括および結論】

①本研究全体から得られた新知見と意義

・IPPFE は、一般的に稀と報告されているが、少なくとも本邦において肺移植の対象疾患としては特発性間質性肺炎の中では比率が高く重要な疾患であることが示された。

・特発性間質性肺炎一般においては予後不良とされる肺移植待機登録時点で BMI が低い、6 分間歩行距離が短い、P/F 比が低い、DLco が測定できないほど FVC が制限されているといった IPPFE 患者の中にも、長期生存待機し肺移植まで到達した症例が多く存在した。IPPFE 患者では、外見上状態が悪い患者でも安易に肺移植の適応外と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 患者の胸郭の扁平化そのものは、肺移植待機中の予後や、肺移植後の予後とは相関しない。BMI の低下、胸郭の扁平化が進行すると病勢が進行して評価され得るが、外見上の重症感で予後を推定することの危険性を提起した。

・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、呼吸機能の改善は IPF 患者と比較すると限定されていたことから、移植肺の容量だけでは解明できない胸郭の固さなどの肺外の要因の関与を提起した。

・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多施設共同研究であり、IPPFE に対する肺移植の議論に一石を投じるものである。

②今後の展開と課題

IPPFE 患者が本邦にのみ多くみられるのか、あるいは世界的にも従来思われていたよりも頻度が高いのかという点を含め、より大規模な国際共同研究によって本研究の追試験が行う必要がある。本研究で示唆された、他の特発性間質性肺炎との違いが生じる原因、肺外の要因の同定と機能改善のための対策を、呼吸生理学的・画像診断学的・病理学的にも検討する必要があると考える。

【謝辞】
本研究を行うにあたり、多大な助言を頂きました、東京大学大学院医学系研究科呼吸器外科学講師　佐藤雅昭先生、教授　中島淳先生、助教　長山和弘先生、北海道大学名誉教授 松居喜郎先生、北海道大学病院診療教授　加賀基知三先生、准教授　樋田泰浩先生、講師　加藤達哉先生、北海道大学消化器外科学Ⅱ教授　平野聡先生に深謝致します．また、本研究を遂行するにあたって多大なご協力を賜りました、日本肺および心肺移植研究会学術委員会ご担当先生方に深謝いたします。

【利益相反】

本研究において、開示すべき利益相反はない。

【引用文献】

Bernard, G.R., Artigas, A., Brigham, K.L., Charlet, J., Falke, K., Hudson, L., Lamy, M., Legall, J.R., Morris, A., Spragg, R. (1994). The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 149, 818-824.

Bonifazi, M., Montero, M.A., Renzoni, E.A. (2017). Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis. Curr. Pulmonol. Rep. 6, 9-15.

Burrows, B., Kasik, J.E., Niden, A.H., Barclay, W.R. (1961). Clinical usefulness of the single-breath pulmonary diffusing capacity test. Am. Rev. Respir. Dis. 84, 789-806.

Chambers, D.C., Cherikh, W.S., Harhay, M.O., Hayes, D.Jr., Hsich, E., Khush, K.K., Meiser, B., Potena, L., Rossano, J.W., Toll, A.E., et al. (2019). The International Thoracic Organ Transplant Registry of the International Society for Heart and Lung Transplantation: Thirty-sixth adult lung and heart-lung transplantation Report-2019; Focus theme: Donor and recipient size match. J. Heart Lung Transplant. 38, 1042-1055.

Date, H. (2016). Current status and problems of lung transplantation in Japan. J. Thorac. Dis. 8, S631-636.

Du Bois, R.M., Albera, C., Bradford, W.Z., Costabel, U., Leff, J.A., Noble, P.W., Sahn, S.A., Valeyre, D., Weycker, D., King, T.E. (2014). 6-Minute walk distance is an independent predictor of mortality in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. Eur. Respir. J. 43, 1421e9.

Diamond, J.M., Lee, J.C., Kawut, S.M., Shah, R.J., Localio, A.R., Bellamy, S.L., Lederer, D.J., Cantu, E., Kohl,B.A., Lama, V.N., et al. (2013). Clinical Risk Factors for Primary Graft Dysfunction after Lung Transplantation. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 187, 527-534.

Fernandez, R., Safaeinili, N., Kurihara, C., Odell, D.D., Jain, M., DeCamp, M.M., Budinger, G.R.S., Bharat, A. (2018). Association of body mass index with lung

transplantation survival in the United States following implementation of the lung allocation score. J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 155, 1871-1879.

Frankel, S.K., Cool, C.D., Lynch, D.A., Brown, K.K. (2004). Idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: description of a novel clinicopathologic entity. Chest. 126, 2007-2013.

Harada, T., Yoshida, Y., Kitasato, Y., Tsuruta, N., Wakamatsu, K., Hirota, T., Tanaka, M., Tashiro, N., Ishii, H., Shiraishi, M., et al. (2014). The thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. Eur. Respir. Rev. 23, 263-266.

Ikezoe, K., Handa, T., Tanizawa, K., Chen-Yoshikawa, T., Kubo, T., Aoyama, A., Motoyama, H., Hijiya, K., Tokuda, S., Nakatsuka, Y., et al. (2017). Prognostic factors and outcomes in Japanese lung transplant candidates with interstitial lung disease. PLoS One. 12, e0183171.

Kondoh, Y., Taniguchi, H., kataoka, K., Furukawa, T., Ando, M., Murotani, K., Mishima, M., Inoue, Y., Ogura, T., Bando, M., et al. (2017). Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. Respirology. 22, 1609-1614.

Kubota, M., Kobayashi, H., Quanjer, P.H., Omori, H., Tatsumi, K., Kanazawa, M., Clinical Pulmonary Functions Committee of the Japanese Respiratory Society. (2014). Reference values for spirometry, including vital capacity, in Japanese adults calculated with the LMS method and compared with previous values. Respir. Investig. 52, 242-250.

Miyahara, S., Chen-Yoshikawa, T.F., Motoyama, H., Nakajima, D., Hamaji, M., Aoyama, A., Date, H. (2019). Impact of flat chest on cadaveric lung transplantation: postoperative pulmonary function and survival. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 55, 316-322.

Miyoshi, R., Chen-Yoshikawa, T.F., Takahagi, A., Oshima, Y., Hijiya, K., Motoyama, H., Aoyama, A., Date, H. (2017). Impact of flat chest on cadaveric lung

transplantation: postoperative pulmonary function and survival. Ann. Thorac. Surg. 104, 1695-1701.

Nakatani, T., Arai, T., Kitaichi, M., Akira, M., Tachibana, K., Sugimoto, C., Hirooka, A., Tsuji, T., Minomo, S., Hayashi, S., et al. (2015). Pleuroparenchymal fibroelastosis from a consecutive database: a rare disease entity? Eur. Respir. J. 45, 1183-1186.

Oda, T., Ogura, T., Kitamura, H., Hagiwara, E., Baba, T., Enomoto, Y., Iwasawa, T., Okudela, K., Takemura, T., Sakai, F., et al. (2014). Distinct Characteristics of Pleuroparenchymal Fibroelastosis With Usual Interstitial Pneumonia Compared With Idiopathic Pulmonary Fibrosis. Chest. 146, 1248-1255.

Ranghu, G., Collard, HR., Egan, JJ., Martinez, F.J., Behr, J., Brown, K.K., Colby, T.V., Cordier, J.F., Flaherty, K.R., Lasky, J.A., et al. (2011). An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-based Guidelines for Diagnosis and Management. Am. J. Respir. Crit. Care. Med. 183, 788-824.

Reddy, T.L., Tominaga, M., Hansell, D.M., von der Thusen, J., Rassi, D., Parfrey, H., Guy, S., Twentyman, O., Rice, A., Maher, T.M., et al. (2012). Pleuroparenchymal fibroelastosis: a spectrum of histopathological and imaging phenotypes. Eur. Respir. J. 40, 377-385.

Shioya, M., Otsuka, M., Yamada, G., Umeda, Y., Ikeda, K., Nishikiori, H., Kuronuma, K., Chiba, H., Takahashi, H. (2018). Poorer Prognosis of Idiopathic Pleuroparenchymal Fibroelastosis Compared with Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Advanced Stage. Can. Respir. J. 2018, 6043053.

Tanizawa, K., Handa, T., Kubo, T., Chen-Yoshikawa, T.F., Aoyama, A., Motoyama, H., Hijiya, K., Yoshizawa, A., Oshima, Y., Ikezoe, K., et al. (2018). Clinical significance of radiological pleuroparenchymal fibroelastosis pattern in interstitial lung disease patients registered for lung transplantation: a retrospective cohort study. Respir. Res. 19, 162.

Travis, W.D., Costabel, U., Hansell, D.M., King, T.E.Jr., Lynch, D.A., Nicholson, A.G., Ryerson, C.J., Ryu, J.H., Selman, M., Wells, A.U., et al. (2013). 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. 188, 733-748.

Von der Thusen, JH. (2013). Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Pathological Characteristics. Curr. Respir. Med. Rev. 9, 238-247.

Watanabe, K. (2013). Pleuroparenchymal Fibroelastosis: Its Clinical Characteristics. Curr. Respir. Med. Rev. 9, 229-237.

Yanagiya, M., Sato, M., Kawashima, S., Kuwano, H., Nagayama, K., Nitadori, J., Anraku, M., Nakajima, J. (2016). Flat Chest of Pleuroparenchymal Fibroelastosis Reversed by Lung Transplantation. Ann. Thorac. Surg. 102, e347-349.

網谷良一, 新実　彰男, 久世　文幸. (1992). 特発性上葉限局型肺線維症. 呼吸 11, 693－699.

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. (2016). 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き 改訂第３班. (東京：南江堂).

井上洋西（編）肺機能セミナー臨床肺機能検査指標基準値（肺生理専門委員会報告）. (1998). 臨床呼吸機能検査第５版. (東京：興版社), 巻末.