

在宅酸素療法・リハビリテーション部会(谷口博之)

長期酸素療法導入後の特発性肺線維症患者の 予後調査と予後予測因子の前向き検討

公立陶生病院 呼吸器・アレルギー内科 谷口博之*, 片岡健介, 近藤康博

京都大学大学院医学研究科 呼吸器内科学 三嶋理晃

日本医科大学内科学講座 呼吸器・感染・腫瘍部門 吾妻安良太

自治医科大学 呼吸器内科 坂東政司

NHO近畿中央胸部疾患センター 呼吸不全・難治性肺疾患研究部 井上義一

神奈川県立循環器呼吸器病センター 呼吸器内科 小倉高志

東邦大学医療センター大森病院 呼吸器内科 本間栄

*酸素療法・リハビリテーション部会 部会長

はじめに

特発性肺線維症(IPF)に対する長期酸素療法(long term oxygen therapy: LTOT)は、ATS/ERS/JRS/ALATによるIPFガイドラインによると、「安静時低酸素を認める場合は, strong recommendation」と記されている。本邦の日常診療においても、IPFに対するLTOTは広く導入されているが、実際にどのようなIPF患者を対象に導入されているのか、導入されてからの生命予後はどの程度であるのか、また生命予後を予測する因子は何なのか、についてのデータは皆無に近い。

目 的

LTOT導入されるIPFの生命予後と予後予測因子を調査すること。

方 法

厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する全施設における多施設共同前向き観察研究とする。2年間の登録期間中に、新規にLTOT導入されるIPFのうち、本研究参画に対して同意が得られる症例を登録し、最終登録患者の登録後3年間を追跡期間とする。登録時の収集データ：

LTOT導入日、年齢、性別、医療機関にて初めてIPを指摘された年齢、外科的肺生検有無、LTOT初期設定、酸素供給機種、喫煙歴、ガイドラインに準じたHRCTパターン分類(Consistent, Possible, Inconsistent), CT

による上肺の気腫性変化の割合(目測5%きざみ)、身長、体重、呼吸機能検査(VC, FVC, FEV1/FVC, DLco)、動脈血液ガス(採血時の酸素吸入条件, PaO₂, PaCO₂)、6分間歩行テスト(評価時の酸素吸入条件, 6分間歩行距離, テスト前SpO₂, 最低SpO₂)、LTOT導入時の治療薬剤、修正MRCによる呼吸困難、COPDアセスメントテスト(CAT)総合点、Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD)(不安, 抑うつ)、予後に影響を与えるような合併症追跡時の収集データ：

転帰(生死)、死亡日(最終生存観察日)、死亡している場合は死因

統計解析：

Kaplan-Meier法によりLTOT導入時からの生存曲線を求める。また予後予測因子を見出すためにMantel-Haenszel検定を用い、有意差を認める各パラメータに関して比例ハザードモデルを用いて生存率に対する多数の要因の影響を分析する。有意水準は5%とする。

結 語

本研究班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動対容能、呼吸困難、QOL、心理的因子といったIPFの予後予測に関する多面的なパラメータについて、収集解析することを目指す。LTOT導入されるIPFの実態を明らかにし、予後予測因子を明らかにすることは重要と考える。

緒 言

ATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドライン¹⁾によると、非薬物的治療として、低酸素を伴うIPFに対する長期酸素療法(long term oxygen therapy: LTOT)はエビデンスが乏しいものの、“強く推奨する”と記されており、日常臨床においても広く行われているのが現状である²⁾。しかしながら、LTOT導入されるIPF患者の背景や予後はほとんど評価されたことがなく、このように進行した状態のIPF患者の予後規定因子も不明である。

目 的

LTOT導入されるIPF患者の予後や予後予測因子を調査すること。

方 法

研究デザイン：多施設前向き観察研究。

研究協力施設：厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班に所属する各施設

対象症例：研究協力施設において新規にLTOT導入されるIPF患者のうち、本研究参画に対して同意が得られる症例。IPFの診断はATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインに準ずる。

研究期間：各施設において倫理委員会の通過後2年間を登録期間とし、最終症例の登録後3年間を追跡期間とする。

IPF患者のLTOT導入時に調査票を記入し登録をする。登録された患者の予後追跡を行う。

観察項目：

LTOT導入日、年齢、性別、医療機関にて初めて間質性肺炎を指摘された年齢、外科的肺生検有無

LTOT初期設定、酸素供給機種

喫煙歴

ガイドラインに準じたHRCTパターン分類(Consistent, Possible, Inconsistent)

CTによる上肺の気腫性変化の割合(目測5%きざみ)

体格(身長、体重)

呼吸機能検査(VC, FVC, FEV1/FVC, DLco)

動脈血液ガス(採血時の酸素吸入条件, PaO₂, PaCO₂)

6分間歩行テスト(評価時の酸素吸入条件, 6分間歩行距離, テスト前SpO₂, 最低SpO₂)

採血データ(白血球数, ヘモグロビン濃度, 血小板数, LDH, BNP, KL-6, SP-D, 安定期のCRP)

LTOT導入時の治療薬剤(ピルフェニドン, N-アセチルシステイン吸入, ステロイド, シクロスポリン, シクロホスファミド, アザチオプリン, シルденаフィル, タダラフィル, ボセンタン, アンブリセンタン, ベラプロスト, 利尿剤))

修正MRC

COPDアセスメントテスト(CAT³⁾)総合点

Hospital Anxiety and Depression Scale (HAD⁴⁾ (不安, 抑うつ)

予後に影響を与えるような合併症

解析方法

Kaplan-Meier法によりLTOT導入時からの生存曲線を求める。また予後予測因子を見出すためにMantel-Haenszel検定を用い、有意差を認める各パラメーターに関して比例ハザードモデルを用いて生存率に対する多数の要因の影響を分析する。有意水準は5%とする。

調査の流れ

新規にLTOT導入を決定したIPF患者に対して調査の説明と同意の取得

同意取得可能であれば、同時に修正MRCを聴取し、CATとHADを回収

↓

「登録票(表1)」を完成させる

↓

「登録票(表1)」を研究事務局へFAXし登録完了

↓

研究期間終了時に研究事務局より送付される「(転帰)追跡調査票(表2)」を返送し、調査終了

考 察

一般的にIPFの予後予測因子としては、ベースラインの呼吸困難感、肺拡散能力低値、運動時低酸素、HRCTでの蜂巢肺の範囲、肺高血圧合併などが知られている⁵⁾。CATはCOPDの健康関連QOLを評価する簡便な質問票として、考案され実用化されているが、最近、間質性肺炎患者に対しての有用性が報告されている⁶⁾。HADは不安・うつを定量的に評価す

表1

＜びまん性肺疾患に関する調査研究班 酸素・リハビリテーション部会 総合研究＞

長期酸素療法(LTOT)を要する特発性肺線維症の予後調査 登録票

施設内No.(後日、予後追跡できるように管理をおねがいします)		
生年月日もしくは酸素療法導入時の年齢		
性別(M:male, F:female)		
医療機関にて初めてIPを指摘された年齢もしくは年月(日)		
IPF診断のための外科的肺生検(Y:あり, N:なし)		
LTOT導入年月日		
初期設定	安静時(L/min)	
	労作時(L/min)	
	睡眠時(L/min)	
	主に使用する機種(キ:吸着酸素, エ:液体酸素, ボ:圧縮ボンベ酸素)	
喫煙歴(C:current, F:former, N:Never)		
HRCT	<<ATS/ERS/JRS/ALAT guidelineに準じて>>	
	C: Consistent with UIP Pattern	
	P: Possible UIP Pattern	
	I: Inconsistent with UIP Pattern	
CTでの上肺の気腫性変化の割合(両側の平均、担当医目測5%きざみで)(%)		
導入時呼吸機能体格	身長(cm)	
	体重(kg)	
	VC(ml)	
	%VC(%)	
	FVC(ml)	
	%FVC(%)	
	FEV1/FVC(%)	
	DLco(ml/min/mmHg)	
	%DLco(%)	
	BGA-A	採血時の酸素吸入条件や流量(room airで無い場合は記載)
PaO ₂ (torr)		
PaCO ₂ (torr)		
SpO ₂	下記評価時の酸素吸入条件や流量(room airでない場合は記載)	
	安静時SpO ₂ (%)	
	6MWT歩行距離(m)	
	6MWTにおける最低SpO ₂ (%)	
※	室内気における労作時90%未満(Y:yes, N:no)	
採血データ	白血球数(/mm ³)	
	ヘモグロビン濃度(g/dl)	
	血小板数(万/mm ³)	
	LDH測定値(U/ml)	
	LDH施設内上限値(U/ml)	
	BNP(pg/ml)	
	KL-6(U/ml)	
	SP-D(ng/ml)	
	安定期のCRP(mg/dl)	

		LTOT導入時点の維持治療	○:使用あり, ×:使用なし, ?:不明
LTOT導入時治療薬剤		ピルフェニドン(ピレスパ)内服	
		N-アセチルシステイン吸入	
		ステロイド内服	
		シクロスポリン(ネオーラル)内服	
		シクロホスファミド(エンドキサン)内服	
		アザチオプリン(イムラン)内服	
		シルデナフィル(レバチオ)内服	
		タダラフィル(アドシルカ)内服	
		ボセンタン(トラクリア)内服	
		アンブリセタン(ヴォリブリス)内服	
		ベラプロスト(ドルナー)内服	
		利尿剤内服	
	※	修正MRC(0~4)(病歴や診療録から分かる範囲で記載をおねがいます)	
MRC 0: 激しい運動時を除き、息切れで困ることは無い			
MRC 1: 急いで歩いた時、あるいは緩い坂道を登った時息切れして困る			
MRC 2: 息切れのため同年齢の人よりもゆっくり歩く。あるいは、自分のペースで平地を歩く時でも息継ぎのため立ち止まらなければならない。			
MRC 3: 平地を100m、あるいは数分歩いただけで息継ぎのため立ち止まる。 MRC 4: 息切れが強くて外出できない、あるいは、衣服の着脱だけで息切れする。			
CAT(合計スコア)			
HAD	Q.1		
	Q.2		
	Q.3		
	Q.4		
	Q.5		
	Q.6		
	Q.7		
	Q.8		
	Q.9		
	Q.10		
	Q.11		
	Q.12		
	Q.13		
	Q.14		
予後に影響を与えると思われるような合併症			

る質問票として検証されており⁷⁾、今回の対象症例の心理的因子を評価するのに有用と考えた。本研究班所属の施設において、高い精度で前向きに調査するという手法を用いて、年齢、呼吸機能、IPF罹患歴、喫煙歴、血清マーカーなどの臨床データ、画像所見、運動耐容能、呼吸困難、健康関連QOL、心理的因子といったIPFの予後予測となり得る可能性のある

多面的なパラメーターについて、収集解析することを目指す。

結 論

このたび、LTOT導入されるIPF患者を前向きに症例集積し、LTOT導入時の患者背景、生命予後、

表2

＜びまん性肺疾患に関する調査研究班 酸素・リハビリテーション部会 総合研究＞

特発性肺線維症の長期酸素療法(LTOT)使用実態調査 追跡調査票

施設内No.	
酸素療法導入時の年齢もしくは生年月日	
性別	
医療機関にて初めてIPを指摘された年齢もしくは年月(日)	
外科的肺生検(Y:あり, N:なし)	
酸素療法導入年月日	
転帰(A:alive, D:dead, M:missing)	
死亡日 もしくは 最終観察日	
死亡の場合 死因(急性増悪、慢性的な悪化、他疾患など 具体的に	
備考	

予後規定の予測因子を評価するための前向きプロトコルを作成した。同様の解析は前例がなく、酸素療法導入されるような進行例のIPF患者の治療を行っていく上で、有用なデータが得られると期待される。LTOT導入されるIPFの実態を明らかにし、予後予測因子を明らかにすることは重要と考える。

参考文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2011;183:788-824.
- 2) 日本呼吸器学会 肺生理専門委員会 在宅呼吸ケア白書ワーキンググループ. 呼吸ケア白書 2010. 株式会社メディカルレビュー社.2010.
- 3) Jones PW, Harding G, Berry P, et al. Development and first validation of the COPD Assessment Test. *Eur Respir J*. 2009;34:648-654.
- 4) Nishiyama O, Taniguchi H, Kondoh Y, et al. A simple assessment of dyspnoea as a prognostic indicator in idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J*. 2010 Nov;36:1067-1072.
- 5) Zigmond AS, Snaith RP. The hospital anxiety and depression scale. *Acta Psychiatr Scand*. 1983;67:361-370.
- 6) Nagata K, Tomii K, Otsuka K, et al. Evaluation of the COPD assessment test (CAT) for measurement of health-related quality of life in patients with interstitial lung disease. *Respirology*. 2012 Jan 18. [Epub ahead of print]
- 7) Kugaya A, Akechi T, Okuyama T, et al. Screening for psychological distress in Japanese cancer patients. *Jpn J Clin Oncol*. 1998;28:333-338.

画像部会(酒井文和)

蜂巣肺のCT診断基準の標準化に関する研究

研究分担者 埼玉医大国際医療センター画像診断科教授 酒井文和

研究協力者 公立学校共済組合近畿伊中央病院放射線科部長 上甲 剛

東京大学放射線科 渡谷岳行, 天理よろず相談所病院放射線科部長 野間恵之, 近畿中央胸部疾患センター放射線科部長 審良正則, 久留米大学放射線科准教授 藤本公則

研究要旨：IPF/UIPの診断において、蜂巣肺は重要な所見であり、UIPパターンとprobable UIPパターンを鑑別する所見でありながら、診断医によりその一致率が悪いことが知られている。今回国内国外の研究者46名に蜂巣肺ないしその類似症例のCT画像80症例を対象として、経験や専門、地域などの異なる内外の読影者46名に蜂巣肺の診断確度を5段階で評価を依頼した。また同時にUIPパターンの診断も5段階で評価を依頼した。5段階評価とCore membersにより決定されたreference standardとの一致率を、経験、専門性、地域などによるグループ間で比較した。さらに蜂巣肺スコアとUIPスコアの一致率を検討した。症例毎に蜂巣肺診断の一致率の高い症例と低い症例が、どのような症例であるかを定性的に検討した。Reference standardとの一致率は、おおむねkappa値0.4-0.6程度で、評価者に経験年数、専門性、地域などによるグループ間で有意の差は見られなかった。また各症例毎の蜂巣肺スコアとUIPスコアはよく相関したが、各評価者の一致率にはばらつきが大きかった。蜂巣肺診断確度の一致率の悪かった症例は、蜂巣肺の程度の軽い例、肺気腫合併例、牽引性気管支拡張の集簇か嚢胞の集簇かの判断が困難な例などであった。蜂巣肺の診断基準は、評価者間のばらつきが大きく一致率が不良な傾向であった。蜂巣肺診断の一致率が不良な症例は、いわゆる蜂巣肺のmimickerであった。

緒 言

今次改定されたATS/ERS/JRS/ALATのIPF/UIPの診療に関するconsensus guidelineにおいて、CT画像上の蜂巣肺の有無は、definite UIP patternとprobable UIP patternを分ける重要な所見である。しかし、蜂巣肺の診断は、評価者による一致率が不良なことが知られている。そこで、蜂巣肺およびそれに類似する多嚢胞性陰影のHRCT画像を多数の評価者が独立して評価し、その一致率を検討し、また不一致の原因を解析した。

目 的

蜂巣肺の診断の一致度を検討し、不一致の原因を解析し、蜂巣肺のCT診断の標準化に資することを目的とする。

対 象

国内の胸部放射線科医、びまん性肺疾患を専門とする呼吸器内科医に依頼し、典型的蜂巣肺、非典型的蜂巣肺、蜂巣肺に類似するが、蜂巣肺とはことなる多嚢胞性病変のHRCT画像(一症例あたり一枚)120例を収集した。これらの症例から不適切例を除外した80症例を評価の対象とした。

方 法

80症例の多嚢胞性陰影のHRCT画像をCDに収載し、46名の評価者に送付して、蜂巣肺の診断確度、UIPパターンの診断確度を各5段階(5;definite, 4;probable, 3;possible 2;probably not, 1;definitely not)で評価することを依頼し、評価結果はspread sheet記入し、メール添付で結果を送付いただいた。46名の評価者は、びまん肺を専門とするエキスパート放

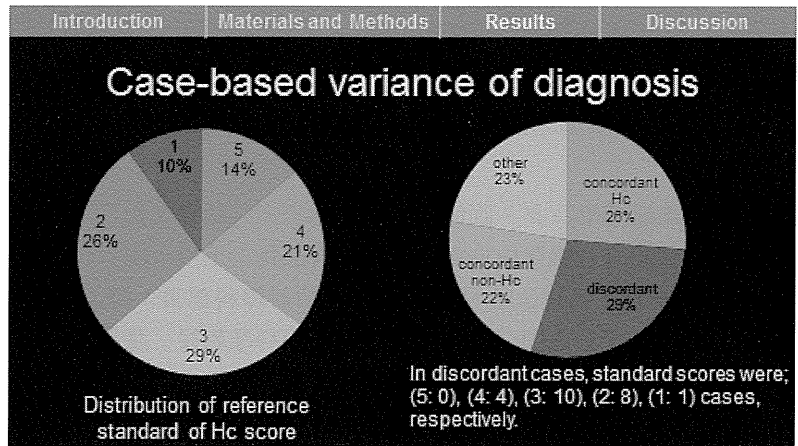


図1

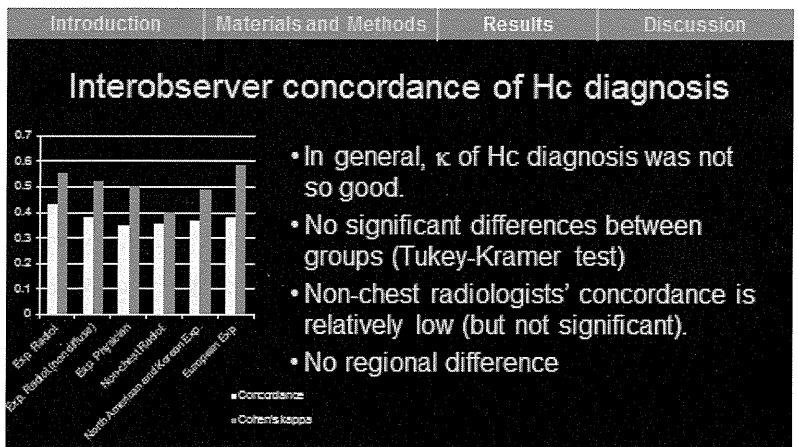


図2

放射線診断医，主に肺癌を専門とする胸部放射線診断医，非胸部放射線診断専門医，放射線レジデント，海外(北米，欧州，韓国)のエキスパート診断医からなっている。

蜂巢肺の reference standard は，5名のコアメンバーの合意により決定した。評価者の蜂巢肺スコアと reference standard の一致に関して，weighted kappa 検定量を計算し，地域，専門性，経験などによる評価者のグループ間で，差があるか否か検討した。各症例の蜂巢肺スコアと UIP スコアの一致度を計算した。症例ベースの検討では，蜂巢肺スコア4以上，スコアの標準偏差1以下の症例を concordant honeycomb 例，スコア2以下；標準偏差1以下の例を concordant not honeycomb 例，スコア平均2-4標準偏差1以上の例を discordant case とし，それ以外の症例を others として各群にどのような症例があるか

検討した。

結 果

80 症例の Reference standard の分布では，スコア1,2の群，3の群，4,5の群が各1/3程度を占めていた(図1)。評価者の蜂巢肺スコアと reference standard の一致(kappa 統計量)を計算し，専門別，経験，地域などで区分したグループ間で比較したが，各グループ間に有意差はみられなかった(図2)。これは，グループ間の差よりもグループ内での kappa 統計量の差が大きいためと考えられた(図2)。蜂巢肺スコアと UIP スコアの一致率は，評価者により異なっていたが，各症例の蜂巢肺スコア，UIP スコアの平均はよく相関していた(図3)。Concordant honeycomb lung, concordant not honeycomb lung, others は，各々 1/4程

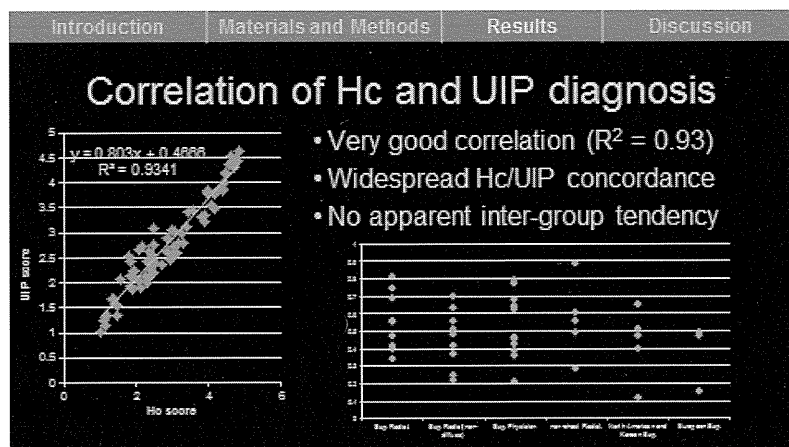


図3

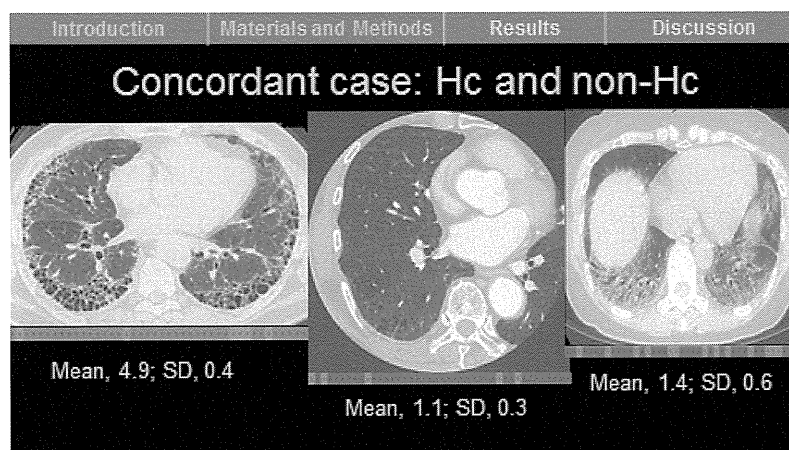


図4

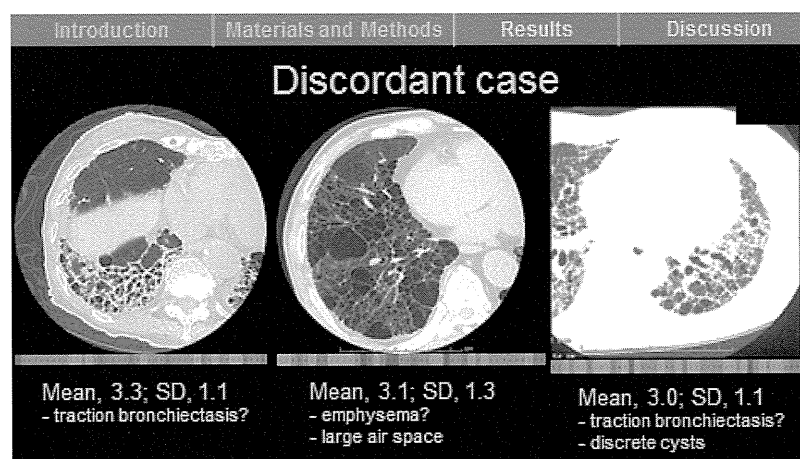


図5

度であった(図4). Concordant honeycomb lung症例は、肺末梢の10mm程度のサイズの多嚢胞性陰影がその壁を共有するものが多く、UIP症例と判断される例に蜂巢肺スコアが高い傾向であった。Discordant

caseは、蜂巢肺の軽度な例、牽引性気管支拡張の集合と肺気腫合併例などであった。Concordant not honeycomb例は、肺気腫、気管支拡張症、牽引性気管支拡張の集合例などであった。(図4,5)

考 察

蜂巢肺は、IPF/UIP 画像診断のキー所見であるが、今回の調査でも各評価者の一致率は、必ずしも良好でなかった。このためか、専門性、経験、地域などでその一致率に有意差を認めなかった。蜂巢肺スコアと UIP スコアの一致は、評価者により異なるものの、症例毎の両スコアの平均値はよく相関した。蜂巢肺スコアが不一致になる症例は、蜂巢肺の軽度な例、牽引性気管支拡張の集合と蜂巢肺の混在例、肺気腫合併例であった。今後これらの honeycomb mimicker との画像的鑑別をどのようにおこなっていくのかが問題となるものと思われる。

結 論

蜂巢肺の判断は、診断医により必ずしも一致しない。この原因として、蜂巢肺の軽微な例、牽引性気管支拡張の集合と蜂巢肺の混在あるいは、その判別が困難な例、肺気腫合併の多嚢胞性陰影などであった。

論 文 化

現在論文投稿中

QOL・患者支援部会(井上義一)

QOL・患者支援部会：活動報告と今後の方向性

研究分担者 井上義一
 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター
 呼吸不全・難治性肺疾患研究部長

【目的】間質性肺炎/肺線維症の患者，家族等の支援を行い，患者，家族等のQOLの向上を目指す。

【方法】平成25年度末までに，勉強会開催，一般用小冊子作成，患者会設立支援を行う。(1) 第1回間質性肺炎/肺線維症勉強会（仮称）開催に向け手順日を開始（平成24年7月7日，大阪で開催予定）。年1回，東京，大阪で交互開催の予定。市民公開講座として実施。(2) 一般用小冊子を作成する。平成24年中に作成。(3) 患者支援団体（患者会）の設立：平成24年から平成25年までに「間質性肺炎・肺線維症患者会」（仮称）の設立を目指す。内外の患者会と情報交換を行う。(4) 各地区で開催される特発性間質性肺炎の患者と医師の交流会等で勉強会資料，小冊子を配布する。

【結論】現在準備状況を報告した。

A. 研究目的

難病克服のための研究班の研究活動の一環として，間質性肺炎/肺線維症の患者，家族等の支援を行い，患者，家族等のQOLの向上を目指す。そのために平成25年度末までに，(1)勉強会の開催，(2)一般用小冊子作成，(3)患者会設立支援を行う。

B. 研究方法

- (1) 第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会（仮称）開催する（市民講座形式）。
- (2) 患者一般用小冊子を作成，印刷する。平成24年中に作成。イラストを多用し，患者の視点にあわせた用語で説明する。専門用語の説明も加える。
- (3) 患者支援団体（患者会）の設立：平成24年から平成25年までに「間質性肺炎・肺線維症患者会」（仮称）の設立を目指す。内外の患者会と情報交換を行う。
- (4) 各地区で開催される特発性間質性肺炎の患者と医師の交流会等で勉強会資料，一般用小冊子を配布。

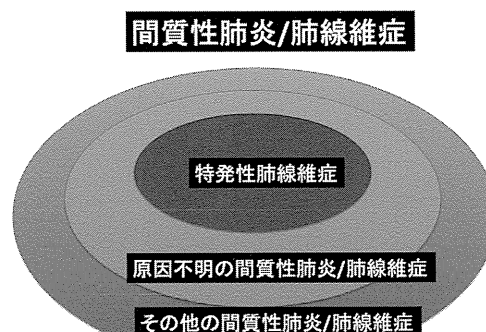
（倫理面への配慮）

患者会開催にあたり，個人情報管理に注意を払う。

C. 研究結果

平成23年度は以下の準備を行った。

- (1) 第1回間質性肺炎・肺線維症勉強会（仮称）：平成24年7月7日，テイジンホール（大阪）にて開催予定であるが，本年度は手配を行い，準備が進行中である。会議では疾患説明，Q&A，患者支援，患者情報交換について，わかりやすく説明する。平成24年度，大阪で開催，以降，東京，大阪で年1回，交互に開催する。尚対象患者は，特発性肺線維症，特発性間質性肺炎を主体として，その他の間質性肺炎/肺線維症（膠原病，慢性過敏性肺炎）の患者も含める。



対象：特発性肺線維症を中心に、原因不明の間質性肺炎/肺線維症とその周辺疾患の患者、家族、友人、医療関係者

図1 対象とする疾患

稀少疾患の克服に向けた稀少疾患研究の方向性

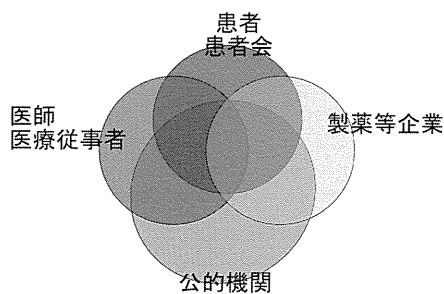


図2 稀少疾患克服にむけた研究の方向性

- (2) 患者一般用小冊子：草案作成した。イラストを多用し、患者の視点にあわせた用語で説明する。専門用語の説明も加える。
- (3) 患者支援団体（患者会）の設立：草の根の協力者を求め、アンケート調査を実施する。平成24年から平成25年までに「間質性肺炎・肺線維症患者会」（仮称）の設立を目指す。米国患者会 Pulmonary Foundation 会議（IPF Summit2011, 12月1-3日, シカゴ）に班員が参加した。

D. 考察と結論

難治性稀少疾患（難病）の克服には、患者、医師/研究者、厚労省/公的機関、さらに開発企業が同じ

ゴールを目指す事が必要と考えられる。個々の患者の意見や要望はひとつひとつは弱いものであるが、それをとりまとめる支援団体（患者会）が存在すれば、また、公的機関、開発企業がそれに向かって動くのであれば、研究改発も進むことが期待される。平成25年度末までに以上の活動を研究班の活動の一環として進める。

現在の準備状況を報告した。

E. 研究発表

1. Tachibana K, Inoue Y, Nishiyama A, et al. Polymyxin-B hemoperfusion for acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis: Serum IL-7 as a prognostic marker. *Sarcoidosis Vasculitis and Diffuse Lung Diseases*, 28(2):113-22, 2011.
2. 松井秀夫, 井上義一. 特発性間質性肺炎に合併する肺高血圧の診断と治療. *最新医学 -The Medical Frontline-* 66(6): 83-92, 2011
3. 井上義一. IPFの治療-IPF治療の新展開状況. *呼吸器内科* 19(6): 583-9, 2011

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

病理部会(福田 悠)

UIP:病理診断における標準化の試みとその問題点

福田 悠¹, 福岡順也²日本医科大学解析人体病理学¹富山大学附属病院病理部²

方法：画像部会の「IPF/UIPのCT診断の標準化」で、約100症例が集積された。その中のCR診断がUIP5からUIP2で、病的にUIPに典型的と判断される症例からUIP的所見が乏しい20症例を選定し、検鏡もしくはWeb上バーチャルスライドで、11名のコアメンバーを含む15名の病理専門医に診断をお願いした。また、バーチャル観察可能症例の中から、蜂巢肺に関する3枚の写真を提示し、「典型的HC」、「非典型的、顕微鏡的HC」、「HCではない」の診断をお願いした。さらに標準化のための意見交換を行った。結果：1症例で1名の>DIPの診断以外は、すべて併記を含めUIP,NSIP,Othersのいずれかに診断された。20例中9例は、主たる診断(UIP)の一致をみた。全体の診断の約2割は2パターン併記の診断であった。診断が割れた症例は3例あり、その特徴は1)小葉内病変がびまん性か否か判断が分かれる症例、2)小葉中心病変が目立つ症例、であった。また、蜂巢肺と牽引性気管支拡張との鑑別には、弾性線維染色が有用であった。ほぼ同意が得られた標準化の方向性は、1)国際的に整合性あるパターン分類を行う。2)パターン自体には、原因を加味しない。3)一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。4)生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。5)弾性線維染色は、線維化内の病変部位の同定に役立つ鑑別診断に有用であるので、使用を標準とする。6)推測される原因があれば付記する。考察と今後の方針：今回の活動により、病理所見は一致しているが診断が異なる訳ではなく、所見の取り方自体に違いがあることが明確となった。病理診断の標準化のためには、病理医が一同に会し診断の一覧表にある自分の位置を知り、再度、症例を観察しながらの議論が最善の方法であろう。バーチャルスライドによる標準化の検討は、現時点では補完的な位置づけとなろう。「IPF/UIPのCT診断の標準化」症例は、バーチャル化と匿名化がほぼ完成している。今後、データベースの利用規程を決め、勉強会などでの積極的な利用を期待したい。また、最近の勉強会で、ID化された症例が比較的多く用いられている。今後、ID番号をご提示頂き情報の共有化がすすめば、より深い考察が可能になると思われる。

目 的：

原因不明の特発性間質性肺炎(IIP)は、国際的コンセンサス(2002年)から、7型に分類されている¹⁾。2011年には、特発性肺線維症(IPF)を対象として、診断と管理の国際的なステイトメントが発行された²⁾。本邦では、国際的コンセンサスに基づき、日本呼吸器学会から「特発性間質性肺炎診断と治療の手引き」第2版が刊行されている³⁾。ここ1年半の間に、病理部会およびIIPの診断に関わる病理医のご協力により、以下の活動が行われた。一昨年、画像部会で

「IPF/UIPのCT診断の標準化」に用いられた約100例の病理診断を行い、そのバーチャルスライドを作成し匿名化する一方で、日本における病理診断の標準化を試みた。標準化のあり方、標準化を進める方法とその問題点について、日常的にIIPの診断に関わっている病理医15名に参加頂き、検討した。

方 法：

昨年度に、画像部会によりIPF/UIPの診断標準化のための臨床(C)・画像(R)・病理(P)標本の揃った

表1：コアメンバー 11名による病理診断

Core member 11名 (一部では7~10名)							
R	CR	症例ID	UIP	UIP>NSIP	NSIP>UIP	NSIP	others, NCIP
4	4	1	6	2	2		
3	3	13	7	1			2
2	2	18	7	2		1	
2	2	19	7	1			3
2	2	23	6	1			3
2	2	29	2	1	1		5
2	2	32			2	1	4
3	3	35	3	2			3
5	5	37	5	1			1
3	3	46	1		2 (1:>DIP)	4	2
2	2	49	4		1	2	2
3	2	50	4	1	2	1	1
4	4	53	3			1	4
4	3	56	2	1	1	2	2
4	4	62	3	3			2
4	4	69	6	1			1
3	3	70	5	2			1
2		92	4	2			3
2		94	6		2		1
3		99	2	4	1		2

約100症例が集積された。第1回の検討会として、その中のCR診断がUIP5(UIP確診)からUIP2(UIPではないであろう)であり、病的にUIPに典型的と判断される症例からUIP的所見が乏しい20症例を選定し、標準化の対象症例とした。昨年度に一回、日本全国の日常的に間質性肺炎の診断にたずさわっておられる15名の病理専門医に声をかけさせて頂き、実際の検鏡による「IP病理診断の標準化に向けた検討会：UIP」を、日本医大を会場として行った。

その後、病理部会(日本医大病理学教室)で、その約100例の病理標本のバーチャルスライドを作成し、匿名化した。さらに、討論会に参加できなかった専門医を含め、メールでのやりとり、上記20例のWeb上バーチャルスライドによる再度の診断をお願いした。その際、上記の「IP病理診断の標準化に向けた検討会：UIP」で得られた合意事項である1)国際的なIIPの7型とothersを使用する。2)1つのパターンに当てはまらないと判断されたものは、例えばUIP>NSIPのように併記することを可とした。

同時に、Web上でバーチャル観察可能症例20例の中から、蜂巢肺に関する3症例の3枚の写真(図3a～3c)を撮影し、「典型的蜂巢肺」、「非典型的も

しくは顕微鏡的蜂巢肺」、「蜂巢肺ではない」の診断をして頂いた。その後、再度、病理専門医にご意見を頂き、メールでのやりとりにより、上記の合意事項の改訂を行った。

結 果：

(1) 20例の病理診断：

検討会における検鏡およびWeb上バーチャルスライドで診断した20症例のまとめを表1に示す。ここでは、経験を積んだ11名の病理専門医をコアメンバーとし、カウントした結果である。症例41で、1名の病理医がNSIP>DIPと診断した以外は、すべての症例がUIP, NSIP, othersのどれかに診断された。なお、症例により、診断医が空白で提出しており、診断結果の数が必ずしも11にはなっていない。20例中9例では、主たる診断(UIPもしくはUIP>NSIP)の一致をみた。

全体的に診断の約2割は、ひとつのパターンに断定はされず、UIP>NSIPなどと併記された診断であった。表には示さないが、パターンが併記された症例では、多くの病理医が慢性過敏性肺炎、膠原病など

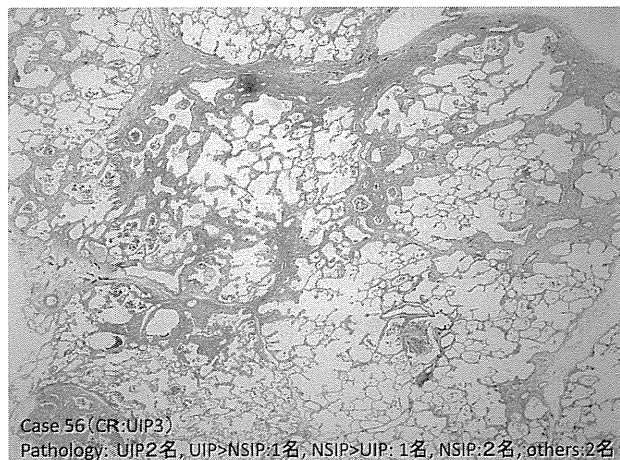


図1：病理診断に解離がみられた症例56で、CR診断はUIP 3である。小葉内の病変部の分布は縁部に優位ではあるが、ややびまん性の分布をしめす。また、図の左側にあるように、柔らかい線維化をしめす部分が目立つ。

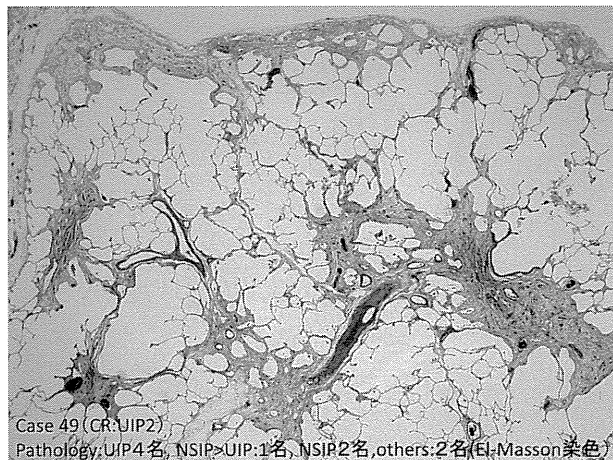


図2：病理診断に解離がみられた症例49で、CR診断はUIP 2である。小葉内では、小葉辺縁部と小葉中心部に線維化病変がある。その間には正常肺胞構造があり、比較的病巣との境界は明瞭である。

蜂巣肺について:

- a. Case1 : 典型 : 2, microHCまたは非典型: 5, なし : 1 (UIP: 6, UIP>NSIP: 2, NSIP>UIP: 2)
- b. Case46 : 典型 : 1, microHCまたは非典型: 5, なし : 2 (UIP: 1, NSIP>UIPorDIP: 2, NSIP: 4, others: 2,)
- c. Case50 : 典型 : 3, microHCまたは非典型: 2, なし : 3 (UIP: 4, UIP>NSIP: 1, NSIP>UIP: 2, NSIP: 1, others: 1)

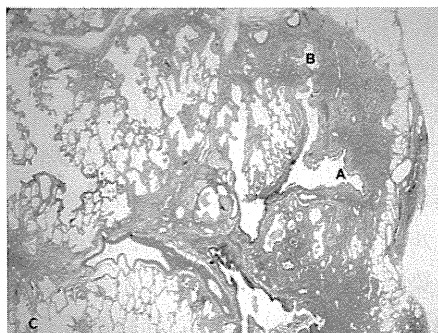
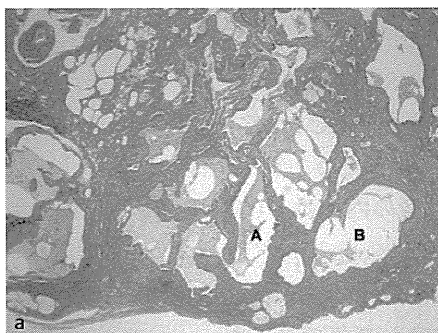
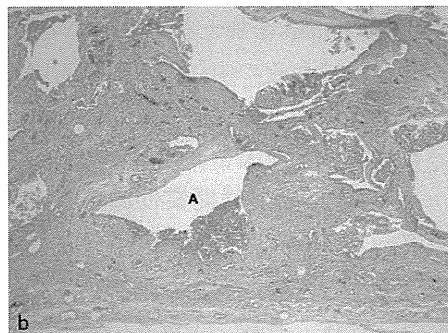


図3：蜂巣肺に関する設問の写真で、A,Bについて、典型的蜂巣肺、顕微鏡的蜂巣肺または非典型的蜂巣肺、蜂巣肺なしで、選択して頂いた。a. 低倍で、細気管支上皮に被覆される腔が胸膜下に並んで認められる。b. 中等倍で、胸膜下に小型の腔があり、再生肺胞上皮に覆われ、柔らかい線維化巣も認められる。c. 低倍で胸膜下の小さな腔で、細気管支との連続が認められる。

の2次性間質性肺炎を疑っていた点は、特記したい。

この中で、診断がUIPとNSIPに大きく割れた症例は3例あった。その3例の特徴は、1) 場所的に小葉内の病変がびまん性か否か判断が分かれる症例 (図1), 2) 正常肺胞と線維化病変を含み病変が小葉内で偏在してはいるが、小葉中心病変が目立つ症例 (図2), であった。

(2) 3症例の3枚の写真とバーチャルスライドによる蜂巣肺に関する診断:

図3aは、症例1で、IPの診断の内訳は、UIP: 6, UIP>NSIP: 2, NSIP>UIP: 2であったが、蜂巣肺に関しては、典型的HC: 2名、顕微鏡的HC(microHC)または非典型HC: 5名、HCなし: 1名であった。図3bは、症例46で、IPの診断の内訳は、UIP: 1,

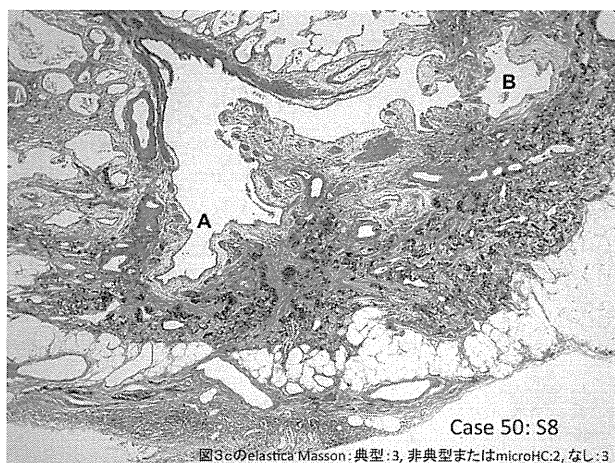


図4：図3のcの一部のelastica Masson染色をしめす。A,Bは胸膜下の線維化巣内にあり、Aは細気管支との連続が明らかで、Bはほぼ嚢胞状で一部で連続することをしめす。A,Bの嚢胞の壁には弾性線維と平滑筋は不連続に分布し、本来の肺胞が線維化に陥った部分であることをしめす。また、強い慢性胸膜炎所見があり、2次性間質性肺炎が示唆される。

NSIP>UIP or DIP: 2, NSIP: 4, others: 2であったが、蜂巢肺に関しては、典型的HC: 1名, microHCまたは非典型HC: 5名, HCなし: 2名であった。図3cは、症例50で、IPの診断の内訳は、UIP: 4, UIP>NSIP: 1, NSIP>UIP: 2, NSIP: 1, others: 1であったが、蜂巢肺に関しては、典型的HC: 3名, microHCまたは非典型HC: 2名, HCなし: 2名であった。

図3cについては、意見が大きく割れたが、蜂巢肺ではないとされた方から、牽引性細気管支拡張であるとの意見とともに、1名の方からは弾性線維染色で確認したいとのコメントが付けられていた。弾性線維染色は写真には含まれず、別の標本の弾性線維染色がバーチャルで観察可能であったが、同部位のElastica-Masson染色では、胸膜下にある小さな腔を囲んだ線維化部分は、線維化に陥った肺胞領域そのものであることをしめしており(図4)、その定義からは腔は小さいが蜂巢肺に当てはまるものと判断される。また当症例は、多くの病理医が指摘した所見として、強い慢性胸膜炎があり、2次性間質性肺炎が示唆される症例である。また、バーチャルスライドでは、同じ標本の他の領域に肺胞領域の細気管支化を伴う顕微鏡的蜂巢肺が明瞭な症例である。

考 察：

今回の病理診断の標準化のために、実際の標本を

表2：ほぼ合意が得られた標準化の方向性

- 1) 国際的に整合性あるパターン分類(7型+Others)を行う。
- 2) パターン自体には、原因を加味しない*。
- 3) 一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。
- 4) 生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。
- 5) 弾性線維染色は、線維化内の病変部位の同定に役立ち、特に鑑別診断には有用であるので、使用を標準とする*。
- 6) 推測される原因があれば、付記する。例えば、CVD-IPが示唆される。特発性として矛盾はない。

(*: 1~2名の異なる意見が寄せられた項目)

見ながらの討論会は、残念ながら手弁当で1回行ったのみである。その後は、バーチャルスライドを用いた検討とメールでのやり取りである。その中で改訂され、ほぼ同意が得られた標準化の方向性は以下のとおりである(表2)。

1) 国際的に整合性あるパターン分類(7型+ Others)を行う。2) パターン自体には、原因を加味しない。3) 一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。4) 生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。5) 弾性線維染色は、線維化内の病変部位の同定に役立ち、特に鑑別診断には有用であるので、使用を標準とする。6) 推測される原因があれば、付記する。例えば、CVD-IPが示唆される、特発性として矛盾はない、などである。

1)のothersを加える点については、7型を基本とし、どうしてもその中に入らないものに限るとの認識が必要であろう、との意見があった。2)の「パターン自体には、原因を加味しない」には、以下の異論があった。「特発性間質性肺炎で意識された7種のパターンを仮に、膠原病の分野、過敏性肺炎の分野、塵肺症の分野で使用してみた、というのが実態と思う。今後、画像、予後との整合性を検討する必要があるだろう。」もっともな意見で、同感である。ただここでは、同一の原因の間質性肺炎群内でみると、パターンと予後の相関性があることは認識されており、また、臨床的、画像的に不十分な状況でも病理診断を行う必要があることから、現状ではパターン診断をまず行う、との合意である。さらに、関連して6)に述べる。3)の「一つのパターンに分類困難な場合は、併記する。」は、重要と考える。病変のびまん性と局在性、小葉中心性と辺縁性は、特に2次性間質性肺炎では様々な程度にみられ、また、病変の進展により経時的に変化する。生検は、その一時

点での限られた部分のみの観察であるため、所見の混在は当然あり、パターンの混在もあることになる。

4)「生検部位による差がある場合は、部位とパターンを併記する。」に関しては、欧米のdiscordant UIPが、必ずしも適切でないとの見解からである。特に、疾患の原因は初期病変で分かりやすいことが多く経験される。今後の検討が必要と考え、具体的に記載する方がよいとの合意事項である。5)の弾性線維染色についても、参考にするではいかがか、との意見があった。しかし、弾性線維染色は、詳細な病変部位の同定、病態の理解には必須であると同時に、特に若い病理医には、病変の理解の大いなる助けになるためである。例えば、糸球体腎炎の診断には、基底膜を染めるperiodic acid Schiff (PAS)染色が必須となっている。IIPの国際的なコンセンサスでも、ぜひとも、標準として頂く必要を感じる。6)推測される原因があれば、必ず記載する必要がある。原因が推測されれば、抗原からの回避、薬剤の中止、積極的な治療の適応などが考慮されるためである。

蜂巢肺に関する意見の違いが存在する。特に、牽引性気管支拡張との鑑別である。肺泡領域の線維化とそれに囲まれる腔が蜂巢肺の基本像であり、これらの鑑別には、弾性線維染色が役立つ。すなわち、弾性線維染色による胞巣肺の壁構造の検索である。蜂巢肺では、細気管支の様な腔を取り囲む連続した弾性線維と平滑筋は認められず、線維化内に埋没して不連続な肺泡構造があることが確認される。蜂巢肺を被覆する上皮は、IPF/UIPでは肺泡上皮ではなく細気管支上皮に置き換えられることが多い(alveolar bronchiolization)。その点も、HE染色では、牽引性気管支拡張との鑑別が困難となる理由であろう。

結論と今後：

今回の病理診断標準化のための活動により、病理医の所見は一致しているが診断が異なる訳ではなく、所見の取り方自体に違いがあることが明確となった。特に、小葉内における病変の分布についてである。「びまん性か斑状か」、「小葉中心性を重視するかしないか」の違いが存在する。この点は、疾患が最終的に肺泡を消失させ蜂巢肺をつくる病態であるのかどうか、という点で再考する必要がある。

また、蜂巢肺と牽引性気管支拡張との鑑別には、壁構造がどこ由来かが重要であり、弾性線維染色による検索が決め手となる。

「IPF/UIPのCT診断の標準化」で用いられた症例は、バーチャルスライド化と共通のID番号による匿名化がほぼ完成している。今後、データベースの利用規程を決め、勉強会などでの積極的な利用を期待したい。また、最近の研究会や勉強会で、今回ID化された症例が比較的多く用いられている。これらの会では、今後ID番号を何らかの形でご提示頂くことによる情報の共有化が有効と思われる。その結果、より深い症例検討が可能となると考えるためである。

病理診断の標準化のためには、病理医が一同に会し診断の一覧表にある自分の位置を知り、再度同一の症例を観察しながら、お互いが客観的および主観的に議論することが最善の方法であると考え。今回のバーチャルスライドによる標準化の検討は、現時点では補完的な位置づけとなろう。忙しい日常業務の合間に、Webでご覧下さいといわれても、検鏡よりも腰が重くなるのは事実であろう。今回、そのような状況にもかかわらず、標準化のためのご意見を賜り、ご協力頂いた以下の先生方に感謝申し上げます(敬称略、順不同)。北市正則、小橋陽一郎、蛇澤晶、岡輝明、武村民子、河端美則、山鳥一郎、植草利公、藤井丈士、清水重喜、寺崎泰弘、功刀しのぶ、高橋美紀子

文 献：

- 1) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;165:277-304
- 2) Ganesh Raghu, Harold R. Collard, Jim J. Egan, Fernando J. Martinez, Juergen Behr, Kevin K. Brown, Thomas V. Colby, Jean-Francois Cordier, Kevin R. Flaherty, Joseph A. Lasky, David A. Lynch, Jay H. Ryu, Jeffrey J. Swigris, Athol U. Wells, Julio Ancochea, Demosthenes Bouros, Carlos Carvalho, Ulrich Costabel, Masahito Ebina, David M. Hansell, Takeshi Johkoh, Dong Soon Kim, Talmadge E. King, Jr., Yasuhiro Kondoh, Jeffrey Myers, Nestor L. Müller,

Andrew G. Nicholson, Luca Richeldi, Moisés Selman, Rosalind F. Dudden, Barbara S. Griss, Shandra L. Protzko, and Holger J. Schünemann, on behalf of the ATS/ERS/JRS/ALAT Committee on Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic Pulmonary Fibrosis: Evidence-

based Guidelines for Diagnosis and Management. Am J Respir Crit Care Med 2011;183:788-824

3) 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:特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き.改訂第2版 東京: 南江堂, 2011

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会 (小倉高志)

気腫合併肺線維症 (CPFE) 部会：活動報告と今後の方向性

研究協力者 小倉 高志
 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
 副院長兼呼吸器内科部長

【目的】いままでの特発性間質性肺炎の分類の中で、CPFEをどう位置つけるかという事。更にこの症候群により肺気腫とIPFの病因、成因を改めて検討する。

【方法】①肺気腫を合併した間質性肺炎の外科的肺生検症例の臨床、画像、病理所見を検討してその特徴を抽出する。

②CPFEの共通の診断基準の作成のために、画像のみでなく肺機能も入れた一定の基準を作成して、びまん班と呼吸不全班の施設を中心に多数例を登録して検討する(最初は後ろ向きに、可能なら前向きに)。

③肺高血圧・肺癌の合併の頻度、急性増悪の頻度を、非喫煙者の慢性間質性肺炎と比較する。

④肺癌患者に合併した間質性肺炎の画像を検討して、CPFEの頻度を検討する。

【結論】現在準備状況を報告した。

A. 研究目的

いままでの特発性間質性肺炎の分類の中で、CPFEをどう位置つけるかという事。更にこの症候群により肺気腫とIPFの病因、成因を改めて検討する。

B. 研究方法

①肺気腫を合併した間質性肺炎の外科的肺生検症例の臨床、画像、病理所見を検討してその特徴を抽出する。

②CPFEの共通の診断基準の作成のために、画像のみでなく肺機能も入れた一定の基準を作成して、びまん班と呼吸不全班の施設を中心に多数例を登録して検討する(最初は後ろ向きに、可能なら前向きに)。

③肺高血圧・肺癌の合併の頻度、急性増悪の頻度を、非喫煙者の慢性間質性肺炎と比較する。

④肺癌患者に合併した間質性肺炎の画像を検討して、CPFEの頻度を検討する。

(倫理面への配慮)

データをとりにあたり、個人情報管理に注意を払う。

C. 研究結果

平成23年度は以下の検討をした

- (1) 2011.11.12日に開催された厚生労働科研びまん班と呼吸不全班の2班合同シンポジウムでは、CPFEの問題点が抽出された。A既存の7型に分類し、喫煙関連病変としての肺気腫、細気管支病変の合併と記載するのか、喫煙関連IPFの一群の枠をつくるのかを検討する事。B CPFEの共通の診断基準がない。どこまで気腫があったらCPFEというのかわかっていない。また特徴的な肺機能(VC, FEV1.0, 残気量の低下なく、気流閉塞や肺の過膨張の程度が軽い。DLCOの低下が強い。6分間歩行試験によるdesaturationがつよい)があるので、画像のみでなく肺機能も入れた一定の基準を作成する必要がある事。
- (2) 1998年から2010年までの間に神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科において外科的肺生検が施行された肺気腫合併肺線維症35例について、画像所見を胸部放射線科医が、病理所見を呼吸器病理医が独立して評価した。UIP pattern 15例, NSIP pattern 12例, DIP pattern 1例,

分類不能 7 例であり、多彩な組織所見を認めた。組織では、① Bronchiolocentric fibrosis, ② Thick-walled cyst が特徴であった。

D. 考察と結論

CPFE は症候群であり、いままでの特発性間質性肺炎の組織分類のいくつかが含まれる。喫煙との関連がどこまであり、喫煙関連間質性肺炎としてとらえて良いのかも不明である。

更に、CPFE の共通の診断基準がないので、画像のみでなく肺機能も入れた一定の基準を作成して、びまん班と呼吸不全班の施設を中心に多数例を登録して検討して、平成 25 年度末までに診断基準を作成したいと考えている。

E. 研究発表

1. 論文 発表

①小倉高志. 急性進行性間質性肺炎の治療. Mebio 8:

94-102, 2011

②小倉高志. 急性増悪とその治療. 特発性間質性肺炎-最近の進歩と展望. 最新医学 66(6): 1146-1151, 2011

③小倉高志. ALI/ARDS の鑑別診断のキーポイント. 日内会誌 2011 ; 100 : 1561.

2. 発表

①小倉高志, 阿部信二, 吾妻安良太 他. 特発性間質性肺炎の急性増悪に対する PMX (ポリミキシン B 固定化カラムによる血液浄化) 療法: 多施設共同による後ろ向き検討
第 83 回間質性肺炎研究会 2011.6.10

②小倉高志 CPFE の症例検討
厚生労働科研びまん班と呼吸不全班の 2 班合同シンポジウム 2011.11.12

F. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

Ⅱ. トピックス