

間質性肺炎における気管支肺胞洗浄と 組織学的特徴に関する検討

田中 伴典 齊当 愛実 加島 志郎 布村さゆり 福岡 順也*

気管支肺胞洗浄(BAL)は2002年のATS/ERS consensus classification では、IPFの診断には必ずしも必要ではなく、もっぱら二次性の間質性肺炎の除外診断に用いられている。今までのところ、BAL所見が組織所見にどのような意味合いを有するのかは知られていない。今回我々は、BAL所見が組織所見をどの程度反映し、組織パターンを分けられるかどうかを検討した。

BALと胸腔鏡下肺生検を行った間質性肺炎症例連続95例のうち、組織学的にUIPパターンを示したものの54例、NSIPパターンを示したものの25例の合計79症例を対象とした。12の組織学的所見を0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度の4段階で半定量的にスコア化した。BAL所見と組織所見の関連をMann-Whitney's U-test, Kruskal Wallis test および Spearman correlation にて統計解析を行った。

BALでのCD4/CD8比は、UIPパターンの診断と正の関連を示した。UIPパターンにおいては、BAL中マクロファージは、組織中のRBマクロファージならびにFibroblastic foci と正の相関を示した。BAL中のリンパ球は蜂巢肺とFibroblastic fociと負の関連を示した。NSIPパターンでは、BAL所見ではCellular NSIPパターンとFibrotic NSIPパターンを分けることはできなかった。BAL中のマクロファージはフィブリンの析出および気道病変と負の関連を示し、BAL中の好酸球はリンパ濾胞とFibroblastic foci と正の関連を示した。BAL所見は組織所見をある程度反映し、間質性肺炎の診断に有用であると考えられた。

Bronchoalveolar Lavage Findings Corresponding to Histopathology in Interstitial Pneumonia

Tomonori Tanaka, Manami Saito, Yukio Kashima, Sayuri Nunomura, Junya Fukuoka.

Department of Surgical Pathology, Toyama University Hospital, Toyama, Japan

Background: From 2002 ATS/ERS consensus classification, biopsy and bronchoalveolar lavage (BAL) have not been needed to diagnose IPF, Use of BAL is mostly limited to rule out an alternative diagnosis. Careful observation to identify what histopathological events are responsible to BAL findings has not been performed. We examined association between BAL findings and histology with concern if it may contribute to distinguish histological types of different clinical course.

Methods: A total of ninety-five interstitial pneumonia (IP) patients with BAL and VATS biopsy were collected. Seventy-nine cases with UIP and NSIP, which are typical chronic IP, were selected. Fourteen histological findings were scored into: 0, none; 1, weak; 2, moderate and 3, severe. To elucidate the association among BAL and histological findings, statistical analyses were performed using Mann-Whitney's U-test, Kruskal Wallis test and Spearman correlation.

Results: Seventy-nine cases included 54 UIP and 25 NSIP, CD4/CD8 ratio in BAL was positively associated with histological diagnosis of UIP pattern ($p < .01$) whereas other proportional differences did not significantly distinguish UIP from NSIP. The level of BAL did not subdivide NSIP into cellular and fibrotic patterns. In UIP, BAL macrophages were positively associated with histological RB macrophages and fibroblastic foci. BAL lymphocytes were negatively associated with honeycombing and fibroblastic foci, and BAL neutrophils and eosinophils were negatively associated with fibroblastic foci as well. There was no common association between BAL and histology in UIP and NSIP. In NSIP, BAL macrophage were negatively associated with airspace fibrin and small airway disease, BAL eosinophils were positively associated with lymphoid follicle and fibroblastic foci.

Conclusions: BAL proportion can be an objective diagnostic factor for interstitial pneumonia. We recommend including BAL test for diagnostic algorithm of IPs.

はじめに

気管支肺胞洗浄(BAL)は外科的肺生検に比べ、比較的侵襲の少ない検査であり、間質性肺炎の診断にしばしば用いられる(1)。しかし、2002年のATS/ERS consensus classification では、IPFの診断には必ずしも必要とはされておらず、もっぱら過敏性肺炎やアスベスト肺などの二次性の間質性肺炎の除外診断に用いられている(2)。今までのところ、BAL所見が組織所見にどのような意味合いを有するのかの詳細な検討は行われていない。今回我々は、BAL所見が組織所見をどの程度反映し、組織パターンを分けられるかどうかを検討した。

方 法

2008年から2009年に公立陶生病院で胸腔鏡下肺生検された間質性肺炎症例連続95例のうち、組織学的にUIPパターンを示したもの54例、NSIPパターンを示したもの25例の合計79症例を対象とした。アーカイブをより臨床情報を抽出した。年齢、性別、喫煙歴、呼吸機能検査(FVC, %DLco)、BALと胸腔鏡下肺生検、肺生検と気管支鏡検査の間の期間、外科的肺生検以前のステロイド投与に関する臨床情報を用いた。HE標本並びにEvG標本を用いて組織学的検討を行った。Table 1.に示す組織所見を、0：なし、1：軽度、2：中等度、3：高度の4段階で半定量的にスコア化した。BAL所見と組織所見の関連をMann-Whitney’s U-test, Kruskal Wallis test および

Spearman correlation にて統計解析を行った。

結 果

今回検討に用いた79例の患者背景をTable 2.に示した。年齢、性別喫煙歴、外科的肺生検以前のステロイド投与に関して有意な差を認めた。

UIPパターン、NSIPパターンにおけるBAL中の成分をTable 3.に示した。UIPでは、CD4/8比がNSIPより有意に高く、BAL中リンパ球はNSIPで高い傾向にあった。また、NSIPでは、Cellular NSIPとFibrotic NSIP間では、有意な差は見られなかった。

UIPパターンでのBAL所見と組織所見の関連をTable 4に示した。UIPパターンでは、BAL中マクロファージは組織でのFibroblastic fociとRBマクロファージと正の関連を示した。BAL中リンパ球は蜂巣肺とFibroblastic fociと負の関連を示した。また、BAL中の好中球と好酸球はFibroblastic fociと負の関

Table 1. Scored histological findings.

Scored histological findings
Granuloms
Peribroncheolar metplasia(PBM)
Eosinophilia
Neutrophils
Fibroblastic focus(FF)
Normal lung
Organizing pneumonia(OP)
Small airway disease
Pleuritis
Fibrin
Lymphoid follicle(LF) without/with germinal center
Microscopic honeycomb

Table 2. Demographic characteristics, smoking history and lung function indices

	UIP	NSIP	p-value
Subjects n	54	25	
Age yrs	63.4±8.3	58.0±10.5	0.03*
Sex F:M	14(26):40(74)	15(60):10(40)	<0.01*
Smoking status			<0.01*
Current	9(17)	0(0)	
Past	32(59)	10(40)	
Never	13(24)	15(60)	
Lung Function			
FVC at BAL	83.6±21.1	103.7±124.8	0.57
DLCO% at BAL	56.64±16.8	54.1±18.3	0.26
Duration between BAL and biopsy months	2.54±11.5	2.32±4.1	0.77
prebiopsy steroid	4	6	0.03*

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

連を示した。

NSIPパターンでのBAL所見と組織所見の関連をTable 5に示した。NSIPパターンでは、BAL中マクロファージはフィブリン析出および気道病変と負の関連を示した。また、BAL中好酸球はリンパ濾胞およびFibroblastic fociと正の関連を示した。

考 察

今回我々はCD4/8比がUIPパターンではNSIPパターンに対して有意に高かった。長井らの検討では、今回の我々と同様の結果が示されている(3)。一方、

WelkerらのUIP症例112例、NSIP症例46例の検討では、CD4/8比には差がなかった(4)。我々の検討では、全例外科的肺生検にて病理パターンが判明している症例のみを検討しているのに対し、Welkerらの検討では何例が組織学的は裏付けのある診断をされているかに関しては記載がない。また、今回の我々の検討では、組織パターンとの比較をしており、二次性の間質性肺炎が含まれている。これらの要因によって、結果の相違となって表れた可能性が考えられた。

また、今回の我々の検討では、UIPパターンではBAL中リンパ球の高い症例では、蜂巢肺とFibroblastic

Table 3. Composition of BAL.

	UIP	NSIP	p-value				
				cNSIP	cfNSIP	fNSIP	p-value
CD4/CD8 ratio	1.455	0.95	<0.01*	1.83	1.89	0.42	0.44
Macrophage(%)	95.3	91.8	0.17	93.2	78.97	95.87	0.54
Lymphocytes(%)	1.8	5.2	0.06	4.9	14.22	2.8	0.81
Eosinophils(%)	0.2	0.25	0.79	0.1	1.71	0.07	0.14
Neutrophils(%)	0	0.6	0.18	1.1	4.03	0.73	0.58

UIP: Usual interstitial pneumonia, NSIP: Nonspecific interstitial pneumonia, cNSIP: Cellular NSIP, cfNSIP: Cellular and fibrotic NSIP, fNSIP: Fibrotic NSIP

Table 4. Correlation between BAL and histological findings in UIP.

	Macrophages	Lymphocytes	Eosinophils	Neutrophils	CD4/CD8
Granuloma	(ρ)0.17	-0.19	-0.05	-0.11	-0.16
	(p)0.23	0.18	0.73	0.43	0.27
PBM	0.04	0.12	-0.04	-0.01	0.01
	0.78	0.39	0.76	0.93	0.93
Eosinophilia	-0.06	-0.03	0.08	-0.08	-0.14
	0.69	0.81	0.58	0.59	0.34
Neutrophils	-0.31	-0.55	0.37	0.44	-0.15
	0.46	0.16	0.36	0.27	0.72
Macrophages	0.72(*)	-0.63	-0.23	-0.05	-0.14
	0.02	0.05	0.53	0.90	0.71
FF	0.38(**)	-0.28(*)	-0.30(+)	-0.41(**)	-0.22
	0.01	0.04	0.03	0.00	0.11
Normal lung	-0.10	0.26	-0.19	-0.19	-0.18
	0.48	0.06	0.17	0.17	0.21
OP	-0.07	0.22	-0.05	-0.08	-0.22
	0.61	0.11	0.73	0.56	0.12
Airway disease	-0.12	0.15	0.08	0.09	-0.08
	0.40	0.30	0.59	0.51	0.58
Pleuritis	-0.25	0.08	-0.07	0.08	0.08
	0.08	0.59	0.64	0.58	0.59
Fibrin	-0.14	0.18	-0.07	-0.03	-0.26
	0.30	0.20	0.65	0.85	0.07
LF without germinalcenter	-0.08	-0.10	-0.15	-0.04	0.07
	0.57	0.47	0.28	0.78	0.62
LF with germinalcenter	-0.12	-0.02	-0.02	0.04	0.08
	0.40	0.90	0.87	0.76	0.59
Honeycomb	0.20	-0.34(*)	-0.05	-0.03	0.17
	0.14	0.01	0.75	0.83	0.24

PBM: Peribronchiolar metaplasia, FF: Fibroblastic foci, OP: Organizing pneumonia, LF: Lymphoid follicle.

Table 5. Correlation between BAL and histological findings in NSIP.

	Macrophage	Lymphocytes	Eosinophils	Neutrophils	CD4/CD8
Granuloma	(ρ)-0.29 (p)0.16	0.36 0.08	0.13 0.55	0.07 0.74	0.40(*) 0.05
PBM	-0.05 0.83	0.13 0.54	-0.29 0.17	-0.14 0.5	0.03 0.87
Eosinophilia	0.04 0.85	-0.04 0.84	0.21 0.33	-0.01 0.96	0.18 0.4
Neutrophils	0 1	-0.21 0.73	0.37 0.54	0 1	0.6 0.31
FF	0.1 0.64	-0.07 0.75	-0.43(*) 0.04	-0.25 0.23	-0.14 0.5
Normal lung	0.07 0.73	0.02 0.94	-0.17 0.44	-0.25 0.23	0.16 0.45
OP	-0.18 0.40	0.23 0.27	0.24 0.26	0.27 0.19	-0.36 0.08
Airway disease	-0.47(*) 0.02	0.38 0.06	-0.06 0.8	0.19 0.37	0.18 0.39
Pleuritis	-0.02 0.91	-0.05 0.82	0.33 0.11	-0.04 0.86	0.19 0.36
Fibrin	-0.44(*) 0.03	0.34 0.09	0.19 0.37	0.36 0.08	0.15 0.48
LF without germinalcenter	-0.02 0.95	0.05 0.89	0.47 0.17	0.14 0.69	0.32 0.37
LF with germinalcenter	0.03 0.88	0.01 0.9	0.52(*) 0.01	0.09 0.7	0.17 0.45
Honeycomb	0.15 0.47	-0.11 0.6	0.21 0.34	0.09 0.66	0.27 0.2

PBM: Peribronchiolar metaplasia, FF: Fibroblastic foci, OP: Organizing pneumonia, LF: Lymphoid follicle.

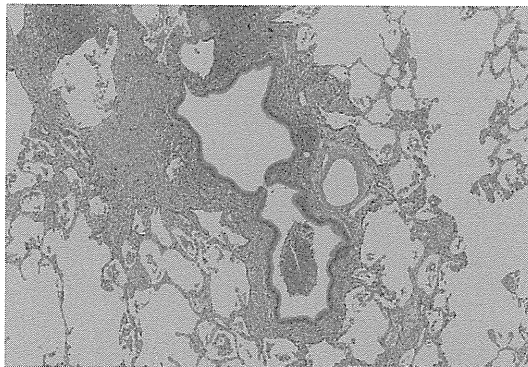


Figure 1. The lymphoid infiltration were seen around the airway. In NSIP cases, small airway disease is negatively associated with macrophages in bronchoalveolar lavage.

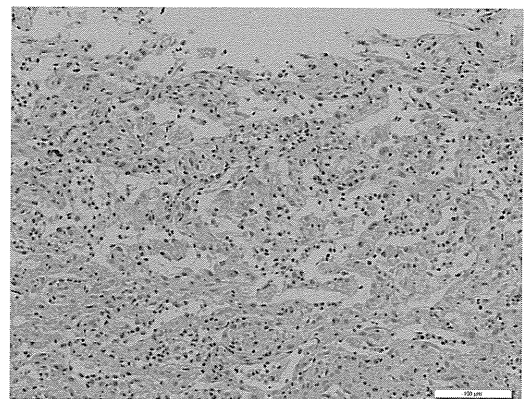


Figure 2. The exudate fibrin was seen in the airspace. In NSIP cases, airspace fibrin is negatively associated with macrophages in bronchoalveolar lavage.

fociのスコアが低かった。膠原病関連の間質性肺炎はFibroblastic foci が少ないこと(5)や、ANA陽性のIPFでは蜂巣肺のサイズが有意に小さいことが知られている(6)。今回の我々の検討では、組織パターンのみで症例を集積しており、二次性の間質性肺炎が含まれており、BAL中リンパ球の高い症例は、膠原病関連間質性肺炎などの二次性の間質性肺炎が含まれている可能性も考えられた。

NSIPパターンでは、BAL中好酸球の増加している症例はリンパ濾胞およびFibroblastic fociのスコアが有意に高かった。Fibroblastic fociは独立した予後因子であることが知られており(7)、BAL中好酸球とFibroblastic fociとの関連は興味深い。全身性強皮症関連の間質性肺炎では、BAL中好酸球が増加している症例では予後不良だったとの報告もあり(8)、Fibroblastic fociを間接的に見ていた可能性も考えら

れる。今後、好酸球とFibroblastic fociとの間に、どのような分子生物学的つながりがあるのか、解明が待たれる。また、Follicular bronchiolitisにおいては、約1/3の症例に好酸球の増加が認められたとの報告があり(9)、今回の結果と矛盾しない。Follicular bronchiolitisは関節リウマチなどの膠原病で目立つ所見であり(10)、BAL中の好酸球はEtiologyの推定にも有用かもしれない。

上記より、BAL所見は病理所見と限定的ではあるが関連を示しており、外科的肺生検の困難な症例などでは、BAL所見が組織所見の推定に役立つ可能性があると考えられた。

本検討のLimitationとしては、回顧的研究である点、膠原病や慢性過敏性肺炎の症例を除外しておらず、Idiopathic以外の病変が混在している点、NSIPの症例数が少ない点、BAL部位と肺生検部位が一致していない症例もある点などがあげられる。今後はIdiopathicのみ、またはEtiologyごとに症例を集積し、解析を進めていく必要があると考えられた。また、さらに症例を増やしての検討が必要と考えられた。

結 論

今回我々は、BAL所見と組織所見との関連を調べた。その結果、UIPでは、CD4/8比がNSIPより有意に高かった。UIPパターンでは、BAL中マクロファージは組織でのFibroblastic fociと正の関連を示した。NSIPパターンでは、BAL中マクロファージはフィブリン析出および気道病変と負の関連を示した。BAL所見はある程度組織所見を反映することが示された。

参考文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based guidelines for diagnosis and management. *Am J Respir Crit Care Med.* Mar 15;183(6):788-824.
- 2) American Thoracic Society/European Respiratory Society International Multidisciplinary Consensus Classification of the Idiopathic Interstitial Pneumonias.

- This joint statement of the American Thoracic Society (ATS), and the European Respiratory Society (ERS) was adopted by the ATS board of directors, June 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jan 15;165(2):277-304.
- 3) Nagai S, Kitaichi M, Itoh H, Nishimura K, Izumi T, Colby TV. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia/fibrosis: comparison with idiopathic pulmonary fibrosis and BOOP. *Eur Respir J.* 1998 Nov;12(5):1010-9.
 - 4) Welker L, Jorres RA, Costabel U, Magnussen H. Predictive value of BAL cell differentials in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J.* 2004 Dec;24(6):1000-6.
 - 5) Flaherty KR, Colby TV, Travis WD, Toews GB, Mumford J, Murray S, et al. Fibroblastic foci in usual interstitial pneumonia: idiopathic versus collagen vascular disease. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003 May 15;167(10):1410-5.
 - 6) Song JW, Do KH, Kim MY, Jang SJ, Colby TV, Kim DS. Pathologic and radiologic differences between idiopathic and collagen vascular disease-related usual interstitial pneumonia. *Chest.* 2009 Jul;136(1):23-30.
 - 7) Travis WD, Matsui K, Moss J, Ferrans VJ. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: prognostic significance of cellular and fibrosing patterns: survival comparison with usual interstitial pneumonia and desquamative interstitial pneumonia. *Am J Surg Pathol.* 2000 Jan;24(1):19-33.
 - 8) Bouros D, Wells AU, Nicholson AG, Colby TV, Polychronopoulos V, Pantelidis P, et al. Histopathologic subsets of fibrosing alveolitis in patients with systemic sclerosis and their relationship to outcome. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002 Jun 15;165(12):1581-6.
 - 9) Yousem SA, Colby TV, Carrington CB. Follicular bronchitis/bronchiolitis. *Hum Pathol.* 1985 Jul;16(7):700-6.
 - 10) Leslie KO, Trahan S, Gruden J. Pulmonary pathology of the rheumatic diseases. *Semin Respir Crit Care Med.* 2007 Aug;28(4):369-78.

外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎患者の 臨床病理学的検討

花田 豪郎¹ 小川 和雅¹ 石橋 昌幸¹ 宇留賀公紀¹
鈴木 進子¹ 高谷 久史¹ 宮本 篤¹ 諸川 納早¹
黒崎 敦子² 藤井 丈士³ 岸 一馬^{1*}

【目的】外科的肺切除を施行した特発性間質性肺炎(IIPs)患者のHRCT所見と病理所見を比較し、新しいガイドラインの有用性を臨床病理学的に検討した。【方法】1999年1月から2010年3月に当院で外科的肺切除により病理診断されたIIPs 49例を対象として、臨床像、胸部CT所見、病理所見についてATS/ERS/JRS/ALAT statementをもとに診断と予後を検討し、その妥当性について評価した。【結果】年齢は中央値71歳(32-85歳)、性別は男性37例、女性12例であった。HRCTでUIP patternと判定された25例のうち24例(96%)は病理学的にUIP patternもしくはprobable UIP patternと判定され、総合診断はIPF/UIPとなった。また、HRCTでinconsistent with UIP patternと判定された18例のうち16例(89%)は病理学的にnot UIP patternと判定され、possible UIP patternの1例を合わせて、17例(94%)がnot IPF(IIPs/not UIP)と総合診断された。一方、HRCTでpossible UIP patternと判定された6例のうち、4例(67%)は病理学的にUIP PatternでIPF/UIPと診断されたが、2例(33%)はnot UIP patternで、IIPs/not UIPと総合診断された。IPF/UIP群とIIPs/not UIP群の2群間で生存率に有意差は認めなかったが(P=0.196)、5年生存率はそれぞれ20.6%、56.8%で生存期間中央値はそれぞれ43.0カ月、69.0カ月であった。【考察】ガイドラインに基づいたHRCTによるIPFの診断は、病理診断とよく相関し有用であるが、HRCTで蜂巢肺を認めない症例(possible UIP pattern)は、not IPFと診断される可能性があり、積極的な組織診断が望ましい。IPFの予後は、これまでの報告と近似しており、ガイドラインの妥当性が示唆された。【結語】ATS/ERS/JRS/ALAT statementを用いた臨床病理放射線学的検討によるIPFの診断精度は高く、日常診療で有用である。

国家公務員共済組合連合会 虎の門病院

¹ 呼吸器センター内科

² 放射線診断科

³ 病理部

* びまん性肺疾患に関する調査研究班 研究協力者

Table 1 HRCT分類

	UIP Pattern (All Four Features)	Possible UIP Pattern (All Three Features)	Inconsistent with UIP Pattern (Any of the seven Features)
分布	● Subpleural, basal predominance	● Subpleural, basal predominance	● Upper or mid-lung predominance ● Peribronchovascular predominance
性状	● Reticular abnormality	● Reticular abnormality	● Extensive ground glass abnormality (extent > reticular abnormality)
	● Honeycombing with or without traction bronchiectasis		● Profuse micronodules (bilateral, predominantly upper lobes) ● Discrete cysts (multiple, bilateral, away from areas of honeycombing)
	● Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern	● Absence of features listed as inconsistent with UIP pattern	● Diffuse mosaic attenuation / air-trapping (bilateral, in the three or more lobes) ● Consolidation in bronchopulmonary segment(s) / lobe(s)

文献 2 より抜粋・一部改変

A. 研究目的

特発性間質性肺炎(IIPs)に関連して、本邦では2010年に「特発性間質性肺炎 診断と治療の手引き」¹⁾が改訂され、また国際的にも2011年にガイドライン²⁾が発表された。特発性肺線維症(IPF)とその他のIIPsの病理形態学的なパターンは、治療や予後と深い関連があるため、正確な鑑別診断が必須である。

今回我々は、外科的肺切除により診断されたIIPs症例について、新しいガイドラインの有用性を臨床病理学的に検討した。

B. 研究方法

1999年1月から2010年3月に当院で外科的切除により病理診断されたIIPs 49例を対象として、臨床像、胸部CT所見、病理所見についてガイドラインをもとに診断と予後を検討した。

外科的切除は全て胸腔鏡下手術で行われ、手術の目的は、間質性肺炎の診断が23例、間質性肺炎を伴う肺癌の治療が26例であった。

胸部CT所見は放射線専門医(黒崎)、病理所見は病理専門医(藤井)がそれぞれ独立して評価した。

IIPsの診断は、「An official ATS/ERS/JRS/ALAT statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: evidence-based

guidelines for diagnosis and management」²⁾に準じて行った。HRCTの分類は病変の分布と性状から、UIP pattern, possible UIP pattern, inconsistent with UIP patternの3パターンに分類し(Table 1, Figure 1)、病理学的分類は、線維化と構築の改変、線維化による斑状陰影、線維芽細胞巣、その他の所見の有無により、UIP pattern, probable UIP pattern, possible UIP pattern, not UIP patternの4パターンに分類した(Table 2, Figure 2)。HRCTの分類と切除肺の病理学的分類により、IPF/UIP群とIIPs/not UIP群に分け、それぞれの臨床経過について検討した。

統計解析は、PASW Statistics 20 (SPSS Inc., Chicago, IL)を用いて行った。定量的なデータの変動は標準偏差を用いて表記し、群間比較は、フィッシャーの正確検定、カイ2乗検定、もしくはマン・ホイットニーのU検定を用いて行った。累積生存率は診断日を起点としてカプランマイヤー法を用いて行い、群間比較はログランク検定を用いて推定した。統計学的検定は両側で行い、有意水準は $P < 0.05$ とした。

C. 研究結果

49例の患者背景をTable 3に示す。年齢の中央値は71歳(範囲32 - 85歳)で男性37例、女性12例、喫煙歴は39例で認め、喫煙指数(Brinkman Index)の

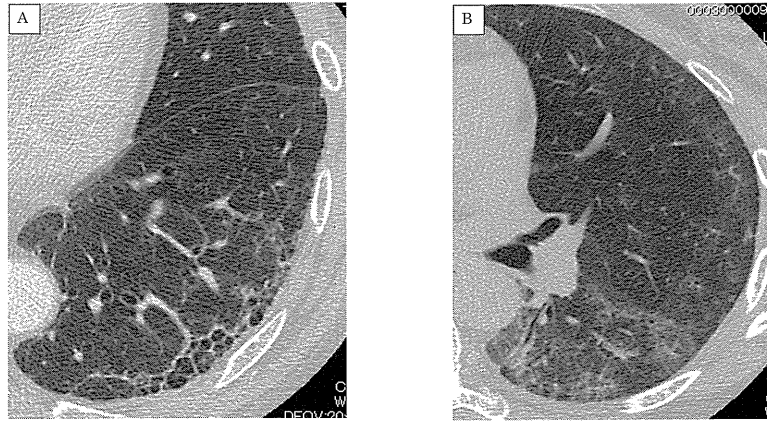


Figure 1 HRCT所見.
 (A) UIP pattern. 胸膜下, 肺底部優位に蜂巢肺を認め, 網状影を伴っている.
 (B) Inconsistent with UIP pattern. 気管支血管束に沿った領域にすりガラス影を認める.

Table 2 病理学的診断基準

	UIP Pattern (All Four Features)	Probable UIP Pattern	Possible UIP Pattern (All Three Features)	Not UIP Pattern (Any of the six Features)
線維化・ 構築の改変	● Marked fibrosis/ architectural distortion	● Marked fibrosis/ architectural distortion		
蜂巢肺	± honeycombing	± honeycombing		
線維化による 斑状陰影	● Patchy involvement by fibrosis	● Absence of patchy involvement or fibroblastic foci	● Patchy or diffuse involvement by fibrosis ± interstitial inflammation	
線維芽 細胞巣	● Fibroblastic foci			
その他 の所見	● Absence of features against a diagnosis of UIP	● Absence of features against a diagnosis of UIP or ● Honeycomb changes only	● Absence of features against a diagnosis of UIP	● Hyaline membranes ● Organizing pneumonia ● Glanulomas ● Interstitial inflammatory cell infiltrate away fromhoneycombing ● Airway centered change ● Other features suggestive of an alternate diagnosis

文献 2 より抜粋・一部改変

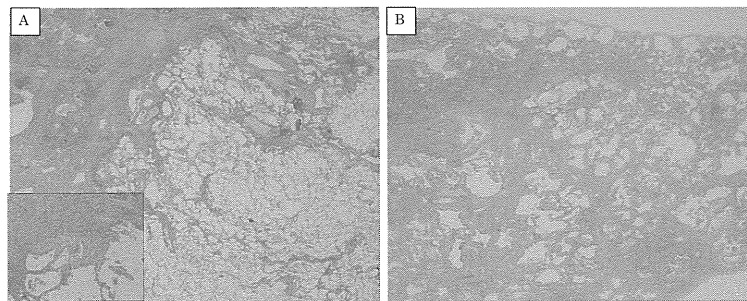


Figure 2 病理所見.
 (A) UIP pattern. 正常肺と蜂巢肺の変化が急峻で, 著明な線維化病変を認める.
 境界部に線維芽細胞巣を認める.
 (B) Not UIP pattern. 病変の分布が比較的均一で, 一部は腔内器質化の所見を認める.

Table 3 患者背景

		n = 49
年齢中央値、歳 (範囲)	71	(32–85)
性別 (男性 / 女性)	37 / 12	
喫煙歴 (あり / なし)	39 / 10	
喫煙指数 : B.I.中央値 (範囲)	800	(0–5200)
合併症		
肺気腫	28	(57%)
肺癌	26	(53%)
糖尿病	10	(20%)
IP 重症度 (日本)		
I	33	(67%)
II	10	(20%)
III	5	(10%)
IV	1	(2%)
組織採取部位 (延べ数)		
右 上葉 / 中葉 / 下葉	7 / 1 / 22	
左 上葉 / 下葉	6 / 19	

B.I.=Brinkman Index

Table 4 Diagnosis of IPF

HRCT classification	Histopathological classification				Total
	UIP pattern	Probable UIP pattern	Possible UIP pattern	Not UIP pattern	
UIP pattern	19	5	0	1	25
Possible UIP pattern	4	0	0	2	6
Inconsistent with UIP pattern	1	0	1	16	18
Total	24	5	1	19	49

中央値は800(範囲0–5200)であった。合併症として肺気腫を28例(57%),肺癌を26例(53%)で認めた。間質性肺炎(IP)の重症度はI, IIを合わせて87%を占めた。組織採取部位は両側下葉を中心に行われたが、肺癌の手術目的に上葉や中葉を採取された症例も認められた。

HRCT所見の分類と病理学的分類を組み合わせた結果をTable 4に示す。HRCTでUIP patternと判定された25例のうち24例(96%)は病理学的にUIP

patternもしくはprobable UIP patternと判定され、総合診断はIPFとなった。また、HRCTでinconsistent with UIP patternと判定された18例のうち16例(89%)は病理学的にnot UIP patternと判定され、possible UIP patternの1例を合わせて、17例(94%)がnot IPF(IIPs/not UIP)と総合診断された。一方、HRCTでpossible UIP patternと判定された6例のうち、4例(67%)は病理学的にUIP patternでIPF/UIPと診断されたが、2例(33%)はnot UIP patternで、IIPs/not

Table 5 検査所見, 治療・予後

	IPF/UIP (n=29)	IIPs/not UIP (n=20)	P-value
年齢中央値: 歳	70.0± 7.4	65.4± 15.3	N.S.
性別 (男性 / 女性)	25 / 4	8 / 12	N.S.
喫煙指数: Brinkman Index	1026 ± 1077	561 ± 525	N.S.
合併症			
肺気腫	21 (72%)	7 (35%)	0.02
肺癌	19 (66%)	7 (35%)	0.07
IP 重症度 (I / II / III / IV)	20 / 6 / 3 / 0	13 / 4 / 2 / 1	N.S.
診断時 呼吸機能検査			
FVC, % predicted	89.6 ± 22.2	85.6 ± 19.3	N.S.
FEV ₁ , % predicted	88.1 ± 20.0	79.5 ± 19.7	N.S.
DLCO, % predicted	62.4 ± 23.2	57.2 ± 8.54	N.S.
血清学的所見			
KL-6 (U/mL)	1071 ± 826	1676 ± 1578	N.S.
SP-D (ng/mL)	217 ± 131	224 ± 128	N.S.
LDH (IU/L)	182 ± 36.8	185 ± 47.8	N.S.
安静時 PaO ₂ (Torr)	86.2 ± 10.4	83.4 ± 13.8	N.S.
治療			
ピルフェニドン	4 (14%)	0 (0%)	N.S.
N-アセチルシステイン	2 (7%)	4 (14%)	N.S.
副腎皮質ステロイド	12 (41%)	12 (60%)	N.S.
免疫抑制剤	7 (24%)	5 (25%)	N.S.
シクロスポリン A	6 (21%)	5 (25%)	—
タクロリムス	1 (3%)	0 (0%)	—
予後			
治療への反応性 (あり / なし)	7 / 6	12 / 4	N.S.
IP 急性増悪	9 (31%)	5 (25%)	N.S.
術後急性増悪	1 (3%)	0 (0%)	—
死亡	15 (52%)	9 (45%)	N.S.
死因			
肺癌	6 (40%)	3 (33%)	N.S.
IP 急性増悪	5 (33%)	3 (33%)	N.S.
誤嚥性肺炎	1 (7%)	1 (11%)	N.S.
不明 (他院で死亡)	3 (20%)	2 (22%)	N.S.

UIP と総合診断された。

画像所見と病理所見によって診断された IPF/UIP 群 (29 例) と IIPs/not UIP 群 (20 例) について臨床所見と治療・予後を Table 5 に示す。IPF/UIP 群で肺気腫と肺癌をより高率に合併したが、その他の臨床所見や治療内容に有意差は認めなかった。予後に関しては、2 群間で治療への反応性や死亡率、死因に有意な差は認めなかった。術後の急性増悪を IPF/UIP 群で 1 例認めた。

IPF/UIP 群と IIPs/not UIP 群の生存曲線を Figure 3 に示す。2 群間で生存率に有意差は認めなかったが (P=0.139), 5 年生存率はそれぞれ 20.6%, 56.8% で生存期間中央値はそれぞれ 43.0 カ月, 69.0 カ月であった。

D. 考察

IPF の診断に関して、ガイドライン²⁾では、1. 薬剤性、環境曝露、膠原病など、原因が既知の間質性肺疾患の除外、2. HRCT において UIP pattern の存在、3. HRCT と外科的肺生検 (SLB) の組み合わせ、が必要とされている。本研究では、ガイドラインに基づいて IPF の HRCT 診断を行い、病理診断とよく関連した。特に、HRCT の UIP pattern は病理学的に UIP pattern を inconsistent with UIP pattern は not UIP pattern をそれぞれ強く示唆した。びまん性肺疾患における HRCT の役割の第一は、典型的な UIP pattern の読影である。臨床所見や画像所見上典型的な蜂蜜肺を呈する症例では、組織診断で UIP である可能性が高く、

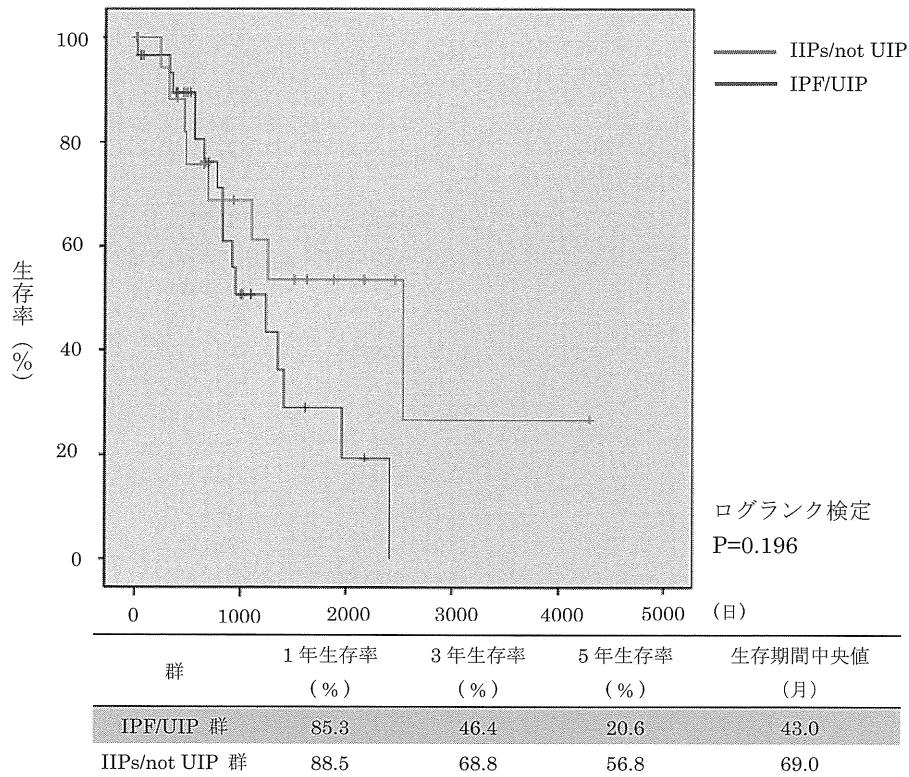


Figure 3 生存曲線

SLBは不要であるとされている。経験のある放射線科医による読影ではIPF/UIPの疑われる症例の50%以上で典型的なUIP所見を見出すことが可能と報告されている³⁾⁷⁾。一方、本研究では、画像上蜂巢肺を有さないpossible UIP patternの6例のうち2例(33%)は、not IPFと診断された。IPFとnot IPF(IIPs/not UIP)は治療内容や予後が大きく異なることから、このような症例に対しては積極的な組織診断が望ましいと考えられる。

ガイドラインにより診断されたIPF/UIP群とIIPs/not UIP群について、検査所見、治療・予後を検討したところ、IPF/UIP群で肺癌を高率に合併した。IPFにおいては、肺癌の合併率が10～30%と高率で相対リスクが7～14倍であると報告されている⁸⁾¹¹⁾。本研究では全体で53%の症例に肺癌を合併した。これは間質性肺炎合併肺癌の治療目的で手術された症例が含まれていることが影響しているものの、IPFが肺癌のリスク因子である可能性が示唆された。

肺気腫に関して、本研究では、全体で57%、IPF/UIP群で72%、IIPs/not UIP群で35%に合併した。近年、気腫合併肺線維症(Combined pulmonary fibrosis and emphysema ; CPFE)という概念が提唱さ

れ、上肺野優位の気腫病変と下肺野優位の線維化病変が特徴である¹²⁾¹⁶⁾。その頻度は、28.2%～50.9%程度で¹⁷⁾²⁰⁾、画像所見はUIP、NSIP、OP patternなど、様々であるが、UIP patternが最多と報告されている¹²⁾。一方、Akiraら²¹⁾は、肺気腫合併のNSIPは、CT上UIP patternに類似し、鑑別が困難であるとしている。本研究では、総合診断としてIPF/UIPと診断された症例が多かった。

診断時の呼吸機能検査について、換気能は比較的保たれていた。この原因として、両群ともIP軽症例が多かったことが考えられた。一方、拡散能はいずれの群も低下していた。これは、CPFE症例を高率に合併していたことも一因として考えられた。CPFEは気腫病変による過膨張所見と線維化病変による肺野縮小が互いに相殺しあうため、早期には換気能は保たれるが、拡散能低下を示すことが多いとされている¹²⁾。

治療内容は、本研究で対象にした2群間で有意な差は認めなかった。予後に関連して、本研究では、術後の急性増悪はIPF/UIP群で1例認めただのみであった。IP合併肺癌の手術後の急性増悪は16.2%に発症したとの報告²²⁾があるが、予防や治療法については

確立しておらず、予後不良の病態であることから、今後も注意が必要である。

本研究では、IPF/UIP群の5年生存率は20.6%で生存期間中央値は43.0カ月であった。IPF患者の診断確定後の平均生存期間は、28～52カ月と報告²³⁾⁻²⁷⁾されており、本研究でもこれらに近似したことから、ガイドラインに準じたIPFの診断アプローチは妥当であると考えられた。しかし、本研究の問題点として、肺癌切除を目的としている症例が過半数を占めており、切除肺の間質性肺炎の病理所見が肺全体の病態を反映していない可能性が挙げられる。

E. 結論

ATS/ERS/JRS/ALAT statement は、臨床放射線病理学的検討を行うことによりIPFの診療に有用であると考えられた。

引用文献

- 1) 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と治療の手引き. 東京: 南光堂, 2010
- 2) 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. *Am J Respir Crit Care Med* 2011; 183: 788-824
- 3) Hunninghake GW, Zimmerman MB, Schwartz DA, et al. Utility of a lung biopsy for the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2001; 164: 193-196
- 4) Nishimura K, Kitaichi M, Izumi T, et al. Usual interstitial pneumonia: histologic correlation with high-resolution CT. *Radiology* 1992; 182: 337-342
- 5) Orens JB, Kazerooni EA, Martinez FJ, et al. The sensitivity of high-resolution CT in detecting idiopathic pulmonary fibrosis proved by open lung biopsy: a prospective study. *Chest* 1995; 108: 109-115
- 6) Raghu G, Mageto YN, Lockhart D, et al. The accuracy of the clinical diagnosis of new-onset idiopathic pulmonary fibrosis and other interstitial lung disease: a prospective study. *Chest* 1999; 116: 1168-1174
- 7) Swensen SJ, Aughenbaugh GL, Myers JL. Diffuse lung disease: diagnostic accuracy of CT in patients undergoing surgical biopsy of the lung. *Radiology* 1997; 205: 229-234
- 8) Aubry MC, Myers JL, Douglas WW, et al. Primary pulmonary carcinoma in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Mayo Clin Proc* 2002; 77: 763-770
- 9) Kawasaki H, Nagai K, Yokose T, et al. Clinicopathological characteristics of surgically resected lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *Surg Oncol* 2001; 76: 53-57
- 10) Kawasaki H, Nagai K, Yoshida J, et al. Postoperative morbidity, mortality, and survival in lung cancer associated with idiopathic pulmonary fibrosis. *J Surg Oncol* 2002; 81: 33-37
- 11) Park J, Kim DS, Shim TS, et al. Lung cancer in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2001; 17: 1216-1219
- 12) Cottin V, Nunes H, Brillet PY, et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J* 2005; 26: 586-593
- 13) Mura M, Zompatori M, Pacilli AM, et al. The presence of emphysema further impairs physiologic function in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Care* 2006; 51: 257-265
- 14) Grubstein A, bendayan D, Schactman I, et al. Concomitant upper-lobe bullous emphysema, lower-lobe interstitial fibrosis and pulmonary hypertension in heavy smokers: report of eight cases and review of the literature. *Respir Med* 2005; 99: 948-954
- 15) Jankowick MD, Polsky M, Klein M, et al. Heterogeneity in combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Respiration* 2008; 75: 411-417
- 16) Rogliani P, Mura M, Mattia P, et al. HRCT and histopathological evaluation of fibrosis and tissue destruction in IPF associated with pulmonary emphysema. *Respir Med* 2008; 102: 1753-1761
- 17) Jankowich MD, Rounds S. Combined pulmonary fibrosis and emphysema alters physiology but has

- similar mortality to pulmonary fibrosis without emphysema. *Lung* 2010; 188: 365-373
- 18) Kurashima K, Takayanagi N, Tsuchiya N, et al. The effect of emphysema on lung function and survival in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology*. 2010 ;15 :843-848
- 19) Mejía M, Carrillo G, Rojas-Serrano J, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis and emphysema: decreased survival associated with severe pulmonary arterial hypertension. *Chest* 2009 ;136:10-15.
- 20) Schmidt SL, Nambiar AM, Tayob N, et al. Pulmonary function measures predict mortality differently in IPF versus combined pulmonary fibrosis and emphysema. *Eur Respir J*. 2011; 38: 176-183
- 21) Akira M, Inoue Y, Kitaichi M, et al. Usual interstitial pneumonia and nonspecific interstitial pneumonia with and without concurrent emphysema : thin-section CT findings. *Radiology* 2009; 251: 271-279
- 22) Ueda Y, Fujii Y, Kuwano H. Thoracic and cardiovascular surgery in Japan during 2007. *Gen Thorac Cardiovasc Surg* 2009; 57: 488-513
- 23) Fernández Pérez ER, Daniels CE, Schroeder DR, et al. Incidence, prevalence, and clinical course of idiopathic pulmonary fibrosis: a population-based study. *Chest*. 2010 ;137:129-137.
- 24) Bjraker JA, Ryu JH, Edwin MK, et al. Prognostic significance of histopathologic subsets in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998 ;157:199-203.
- 25) King TE Jr, Tooze JA, Schwarz MI, et al. Predicting survival in idiopathic pulmonary fibrosis: scoring system and survival model. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 ;164:1171-1181.
- 26) Mapel DW, Hunt WC, Utton R, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: survival in population based and hospital based cohorts. *Thorax*. 1998 ;53:469-476.
- 27) Schwartz DA, Helmers RA, Galvin JR, et al. Determinants of survival in idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 1994 ;149:450-454.

F. 健康危険情報

該当せず

G. 研究発表

学会発表

K. Ogawa, S.Hanada et al. Clinical validation of a diagnostic algorithm for idiopathic pulmonary fibrosis using the official ATS/ERS/JRS/ALAT statement. American Thoracic Society 2012 international conference

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得
2. 実用新案登録
3. その他
いずれも該当せず

IPF/UIP およびその周辺疾患の 臨床・画像・病理データベースの作成

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
 研究分担者 日本医大解析人体病理学教授 福田 悠
 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 およびその周辺疾患のデータベース作成を目的として，国内の間質性肺炎の診療に習熟した国内8施設からCRP診断が行われたIPF/UIP症例103例の臨床所見(ケースカード)，HRCTを含む画像，病理標本を集積した．病理標本は，再度エキスパート病理医1名が再評価し，提供施設の病理医とともにUIPパターンとした例を適格症例とした．適格症例につき再度エキスパートによるCR診断をおこなった．各々エキスパートの臨床医5名，画像診断医2名からなる臨床アーム，画像アームで各々5段階評価によるIPF/UIPの確信度のスコリングを行った後，参加医全員による合議で5段階評価によるスコアリングを行った．これらの症例について，臨床データ，画像データの匿名化，病理標本のバーチャルスライド化を行い，データベース化を進行中である．このデータベースの利用に関しては，日本呼吸器学会びまん性学術疾患部会内に管理委員会を設置して，データベース利用の許諾等の管理を行う管理規定を作成した．なお現時点で，国内エキスパート病理医による病理所見の検討が進行中である．

緒 言

特発性間質性肺炎診断のgolden standardは臨床情報，画像診断所見，病理所見の3者を総合したCRP (clinic-radiologic- pathologic diagnosis) 診断である．IPF(idiopathic interstitial fibrosis)/UIP (usual interstitial pneumonia)は，特発性間質性肺炎の中で，最も頻度の高い疾患である．今回IPF/UIPおよびその鑑別対象となる疾患の臨床，画像，病理資料の集積を行い，将来の研究者の利用に資するためにデータベース化を企図したのでその概要を記載する．

目 的

国内の間質性肺炎の診療に習熟した7施設から，各施設でIPF/UIPとCRP診断された例の臨床データ(症例調査カード)，HRCTを含む画像データ，病理標本を集積した．これらの資料は，匿名化を徹底し，将来の研究者の利用に資するためのデータベース

化を行う．

対 象

国内8専門施設(東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科，神奈川県立循環器呼吸器センター呼吸器内科，浜松医大呼吸器内科，公立陶生病院呼吸器アレルギー内科，天理よろず相談所病院呼吸器内科，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科，久留米大学呼吸器内科，熊本済生会病院呼吸器センター)から各施設において外科的肺生検によりCRP診断されたIPF /UIP症例102例の資料を集積した．臨床データは表1の項目について調査票の記入を依頼した．画像は，DICOM dataまたはその他のformatによる電子データによる提出を依頼したが，フィルムで提出された例もあり，フィルム例についてはスキャナーによる電子化を(350dpi)を行った．また病理標本は，バーチャルスライド化を行った．なおDICOM dataおよびフィルムスキャン画像，

表1 UIP/IPF 研究統一フォーマット

- (1) 病院名 : (2) 記載者名 : (3) 症例番号 : (4) 性別 :
- (5) 初診時年齢 : (6) 初診 : (7) 家族歴 :
- (8) 職業歴 : (9) 既往歴 :
- (10) 生活歴 :
鳥飼育歴 : 海外渡航歴 : 居住歴 : 出身地 :
- (11) 粉塵暴露 : 内容 () (12) 喫煙歴 : あり 備考 ()
Smoking INDEX : (およそ)
- (13) 飲酒歴 : 備考 () (14) 主訴 :
- (15) 現病歴 :
- (16) 入院時現症 :
- (17) 胸部 X 線 (検査日 :)
胸部 CT (検査日 :)
- (18) 肺機能 (検査日 :)
VC (%VC), FEV1.0 (%FEV1.0), FEV1.0%, FVC (%FVC %), V₂₅,
RV (%RV%), TLC (%TLC%), RV /TLC DLCO (%DLCO%), %DLCO/VA %
- (19) 動脈血液ガス (検査日 :)
- (20) 検査成績
(検査日 :)
ESR mm/hr, CRP mg/dl, RA, RAPA, ANA, LE, IC, CH50, 抗 DNA 抗体
抗 ds-DNA 抗体, 抗 ss-DNA 抗体, 抗 RNP 抗体, 抗 Sm 抗体,
抗 ss-A 抗体, 抗 ss-B 抗体, 抗 scl-70 抗体, 抗 Jo-1 抗体,
抗セントロメア抗体, 沈降抗体, ACE IU/L(n<),
PR3-ANCA EU(n<), MPO-ANCAEU(n<)
KL-6 U/ml, SP-A ng/ml, SP-Dng/ml
その他、特記すべき検査所見 :
- (21) BAL : 施行日 (部位)
回収率 : 52ml/150ml= %。細胞数 : /ml
分画 : T cell subset : CD4/CD8=、BAL 備考 :
- (21) Prebiopsy steroid、(量、期間等)
- (22) 臨床診断 : IPF
- (23) 肺生検日(手術日) : 、術式 (備考) (Block No.)
生検検体の採取部位 : 生検側 左 (①、②、③、④) 計 ヶ所
生検検体のマクロ所見 :
- (24) 予後及び経過 :
- (25) 最終転帰 : 死亡 確認日 (26) 備考 :

病理バーチャルスライドは、必要に応じて匿名化を徹底的した。病理標本は、Mayo Clinic の Dr. Thomas V. Colby に送付し、UIP パターンか否かの確認を求めた。

上記症例のうち Dr Colby が UIP パターンとした例 (各施設の病理医は UIP パターンと判断しているので、2名の独立した病理医により UIP パターンと診断されていることになる例) が 95 例であったので、

表2 日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会
UIP/IPF 及びその周辺疾患データ管理委員会管理規定
Ver.1.0

1. 本管理規定（案）は、各施設において UIP/IPF 及びその周辺疾患で外科的生検施行後 CRP 診断された症例の臨床、病理、画像資料を集積したデータベースを公共の資産として将来にわたり研究者の利用に資することを目的とする。
2. 本データベースの管理は、日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会内の UIP/IPF データ管理委員会（仮称;以下管理委員会と省略）が行う。
3. 管理委員会は、データ管理の実際を、妥当な機関に委嘱することができる。
4. データは、管理委員会が指定する箇所におき、バックアップを保管が妥当と管理委員会が認定したな箇所におくことができる。
5. 管理委員会は、データの適切な管理運営の状況をチェックする。
6. 管理委員会は、以下の事項を含んだ申請を審議して、データの開示、利用の許諾をおこなうことができる。
 - (ア) データ利用を申請する者の職、氏名
 - (イ) データ利用者の職、氏名
 - (ウ) 利用の期間
 - (エ) データ開示の目的、研究計画の内容
 - (オ) 開示を求めるデータの範囲
 - (カ) 申請者施設にて倫理委員会の研究内容の許諾
7. 本 data base を用いた研究発表論文文化にあたっては、必ず本 data base 使用を原稿に明記しなければならない。
8. この規定に定めていない事項については、委員会の議により決定する

これを今回集積症例の対象とした。

方 法

上記症例につき、まず5名のエキスパート呼吸器内科医からなる臨床ボードにて、臨床調査票のみを用いて、IPF/UIPの確信度を5段階(5 definite, 4 probable, 3 possible, 2 probably not, 1 definitely not)でスコア化した。一方2名のエキスパート画像診断医からなる画像ボードにて、画像所見のみから同様にIPF/UIPの確信度を5段階にて評価した。

ついで、全員で討論を行いCR(P)診断とした。

結 果

外科的肺生検はすべてVATSにより施行されていた。最終CRP診断は、確信度 5,4;17例(18%), 確信度 3;39例(41%), 確信度 2,1;39例(41%)全例VATS

による診断症例であったことを反映して、非典型がかなり多い傾向にあった。

これらの症例を将来にわたって研究者が使用可能なようにデータベース化を企図した。データベース化に関しては、その管理と公開の基準が重要と考えられたが、そのために日本呼吸器学会びまん性肺疾患学術部会内に管理委員会を設置し、この委員会にて、データベースの管理および公開の可否の決定を行うものとして、呼吸器学会理事会の御承諾をいただいた。

考 察

今回の集積症例を見る限りは、典型的症例が外科的肺生検を受けずに画像所見のみで診断されることを反映して、非典型例が多くみられた。評価にあたったエキスパートは、これらの症例が各施設にてIPF/UIPと診断されたことを知っており、その点が判断

にバイアスをかけた可能性は否定できない。

集積された症例を将来の研究者の資料として利用可能な形としてデータベース化を企図した。今後種々の研究計画において利用されることが期待される。

なお病理所見の妥当性については、なお国内病理専門医により本症例群を用いて標準化の試みが行われている。

結 論

今回集積した IPF/UIP および周辺疾患 95 症例の臨床、画像、病理資料を将来の研究者の資料として利用可能な形としてデータベース化を企図した。

謝 辞

データベース構築にあたり、ご協力をえた以下の各施設および研究者に深謝する。

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 本間栄先生、神奈川県立循環器呼吸器センター呼吸器内科 小倉高志先生、浜松医大呼吸器内科 千田金吾先生、公立陶生病院呼吸器アレルギー内科 谷口博之先生、天理よろず相談所病院呼吸器内科 田口善夫先生、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科 井上義一先生、臨床検査科 北市正則先生、熊本済生会病院呼吸器センター 菅 守隆先生、一門和哉先生、富山大学外科病理 福岡順也先生、関東中央病院臨床検査科 岡輝明先生

IPF/UIPのCR診断のプロセスにおける 画像診断の役割の検討

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
 埼玉医大国際医療センター画像診断科助教 富永循哉, 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およびその周辺疾患のデータベース作成を目的として、国内の間質性肺炎の診療に習熟した国内8施設から外科的肺生検によるCRP診断が行われたIPF/UIP症例 例の臨床所見(ケースカード), HRCTを含む画像, 病理標本を集積した。病理標本は, 再度エキスパート病理医1名が再評価し, 提供施設の病理医とともにUIPパターンとした例を適格症例とした。これらの適格症例につき, 再度エキスパートによるCR診断をおこない, 診断プロセスによる臨床医, 画像診断医の判断の変遷, 鑑別診断を検討し, IPF/UIPのCR診断のプロセスにおける画像診断の役割を検討した。95症例がエキスパートによる再評価の対象となった。臨床アームは5名のエキスパート内科医, 画像アームは2名のエキスパート放射線診断医からなるが, 臨床アーム, 画像アームで各々5段階評価によるIPF/UIPの確信度のスコアリングを行った後, 参加医全員による合議で5段階評価によるスコアリングを行った。外科的肺生検が施行された例であるために, 臨床, 画像とも比較的非典型例が多く総合評価では, 確信度5,4の高い確信度の症例, 確信度3の症例, 確信度2,1の確信度の低い症例は各々17,39,39例であった。確信度の変遷は, 臨床アームで60例(64%), 画像アームでは21例(25%)の例にみられた。また診断医があげた鑑別診断では, NSIP, 膠原病肺, 慢性過敏性肺炎が最もおおかったが, 特に確信度の高い群では, 慢性過敏性肺炎が多かった。CR診断のプロセスにおいても画像診断の役割は大きく, 鑑別診断では, 慢性過敏性肺炎が最も重要と考えられた。

緒 言

IPF/UIPを中心とする特発性間質性肺炎の診断は臨床, 画像, 病理を総合するCRP診断がそのgolden standardである。しかし, この過程における臨床診断, 画像診断の各アームの判断の変遷や画像アームの判断結果がどの程度CRP診断の最終判定に関与しているかの解析はまだ行われていない。また, 画像診断上どのような疾患が鑑別診断の対象になるかの正確な解析も行われていない。今回我々は, IPF/UIPおよび関連疾患のデータベースを作成する目的で, 国内の専門施設8病院から各施設でCRP診断が行われたIPF/UIP症例を集積し, 再度エキスパートによるCR(P)評価を行ったので, その過程における画像

診断の役割の評価を行う目的で, CR診断の各段階における診断の変遷, 鑑別診断などの解析を行った。

目 的

IPF/UIP疑い症例のCR(P)診断の各段階における診断過程や鑑別診断の解析を行う。

対 象

国内の専門施設8病院(東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科, 神奈川県立循環器呼吸器センター呼吸器内科, 浜松医大呼吸器内科, 公立陶生病院呼吸器アレルギー内科, 天理よろず相談所病院呼吸

表1 放射線，臨床アーム，CR合意での確信度の変化

Confidene Level	Radiologic	Clinical	Clinico-Radiologic
	Judgment	Judgment	Judgment
1 - 2	32(33.7%)	3 (3.2%)	39(41.1%)
3	39(41.1%)	65(68.4%)	39(41.1%)
4 - 5	24(25.3%)	27(28.4%)	17(17.9%)

器内科，国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科，久留米大学呼吸器内科，熊本済生会病院呼吸器センター)から各施設でCR診断が行われたIPF/UIP症例を集積した。

臨床データは症例調査票にて収集，画像は全例HRCTを含むCT画像を収集した。画像データは，DICOM formatまたはJPEG formatの電子画像あるいはフィルムで提供されたが，フィルムは350dpiのスキャン密度でフィルムスキャナーにより電子化した。

病理標本は，Mayo Clinic ScottsdaleのThomas V. Colby医師に送付し，UIPパターンであることの確認を行った。各施設の病理医およびColby医師2名の病理医ともにUIPパターンと診断した例は，95例であり，これを解析の対象とした。

症例は男性78例，女性は17例，平均年齢は63歳(標準偏差8歳)

方 法

95症例について，5名のエキスパート呼吸器内科専門医からなる臨床アーム，2名のエキスパート画像診断医からなる画像アームが，別個にIPF/UIPの確信度を5段階(5 definite, 4 probable, 3 possible, 2 probably not, 1 definitely not)でスコア化した。

ついで，評価医全員が討論し，CRの合意をえた。この各過程で，確信度がどのような変化を経て最終合意にいたったか，またどのような疾患が鑑別とし

て考慮されたかを，スコア表を用いて解析した。また各段階において，鑑別すべき疾患としてあげられた疾患を記載した。

結 果

画像アームでは，確信度4または5の高確信度群，確信度3の中確信度群，確信度1または2の低確信度群は，24(25%),39(41%),32(33%)であった。臨床アームでは，高確信度群，中確信度群，低確信度群は，各27(28%),65(68%),3(3%)であった。また最終CR診断では，高確信度群，中確信度群，低確信度群は，各，17(18%),39(41%),39(41%)の結果となった。(表1)

画像アームのみでの確信度の評価が，最終CR診断の確信度と異なった症例は21例(25%)，臨床アームの確信度と最終CR診断の確信度とことなる症例は60例(64%)であった。

CR診断時に，鑑別診断としてあげられた疾患は，慢性過敏性肺炎，膠原病肺，非特異性間質性肺炎が多く，特に高確信度群で慢性過敏性肺炎の頻度が高かった。(表2)

考 察

今回集積した症例について，専門施設でIPF/UIPと診断された症例であってもエキスパート医の再評価では，低い確信度の症例が多かったが，これは，画

表2 確信度レベル別の鑑別診断

Alternative Diagnosis	CHP	NSIP	CVD	Others	Total
Confident Level					
1 - 2	11	21	7		39
3	18	14	5	2	39
4 - 5	11	1	2	3	17
Total	40	36	14	5	95

像的に典型例を示す症例が外科的生検を受けずにIPF/UIPの診断を受けることが多く、外科的肺生検症例の多くが、画像的あるいは臨床的に非典型例に傾く傾向が多いためと考えられた。

最終CR合意と臨床アーム、画像アームの確信度の変遷を見る限りは、IPF/UIPの診断における画像診断の重要性を再認識させる結果であった。また慢性過敏性肺炎、膠原病肺、非特異性間質性肺炎が鑑別診断としてあげられることが多く、特に高確信度群では、慢性過敏性肺炎が鑑別として重要と考えられた。

結 論

1. 外科的肺生検症例では、IPF/UIP症例は、画像的に非典型例を多く含む。
2. IPF/UIPのCR(P)診断における画像診断の重要性が再認識された。
3. 鑑別診断として、慢性過敏性肺炎、膠原病肺、非特異性間質性肺炎があげられることが多い。

論文化の予定 あり

謝 辞

症例の蓄積、解析にあたり協力を得た以下の先生に深謝します。

東邦大学医療センター大森病院呼吸器内科 本間栄先生、神奈川県立循環器呼吸器センター呼吸器内科 小倉高志先生、浜松医大呼吸器内科 千田金吾先生、公立陶生病院呼吸器アレルギー内科 谷口博之先生、天理よろず相談所病院呼吸器内科 田口善夫先生、研究所病理 小橋陽一郎先生、国立病院機構近畿中央胸部疾患センター呼吸器内科 井上義一先生、臨床検査科 北市正則先生、熊本済生会病院呼吸器センター 菅 守隆先生、一門和哉先生、富山大学外科病理 福岡順也先生、関東中央病院臨床検査科 岡輝明先生