

IPF/UIP の画像診断基準の標準化に関する研究

酒井 文和

埼玉医大国際医療センター画像診断科教授

要旨

現在の IPF/UIP の global な画像診断基準（2011ATS/ERS/JRS/ALATIPF/UIP consensus statement）は、両側下肺背側より優位の胸膜下の陰影分布、すりガラス陰影、網状陰影、すりガラス陰影、蜂巢肺とされるが、その所見は非特異的であり、またこの診断基準のみでは、fNSIP などの他疾患との鑑別に不十分と考えられる。現在までに、びまん班においては、蜂巢肺、牽引性気管支拡張などの線維化性間質性肺炎の画像診断に重要な所見に関する一致度の検討を行ってきたが、現状の CT 診断における蜂巢肺判断の一致率はさほど良いものではなく、牽引性気管支拡張のほうが線維化の指標としては一致率がよいことが判明した。一方牽引性気管支拡張については、所見の標準化には、いくつかの問題点があることも指摘している。すなわち慢性線維化性間質性肺炎における牽引性気管支拡張は一致度がよいものの、急性あるいは亜急性経過の間質性肺炎や器質化肺炎における牽引性気管支拡張の判断は一致度が不良である。IPF/UIP の画像診断基準策定にあたって、蜂巢肺や牽引性気管支拡張などの線維化を表す指標ばかりでなく、IPF/UIP の病理診断における hallmark である小葉辺縁性線維化と病変の heterogenous な分布を示す病理所見に対応する画像所見を加えた画像診断基準を確立する必要がある。

A. 研究の背景と研究目的

2011 年のガイドラインにおける IPF/UIP の画像診断基準

2013 年に改訂された特発性間質性肺炎の consensus statement (1) は、IPF/UIP に関しては、2011 年の IPF/UIP のガイドライン (2) を使用することと規定されている。2011 ATS/ERS/JRS/ALAT consensus guideline of IPF/UIP においては、IPF/UIP の診断において画像診断が非常に重要視されている。すなわち、IPF/UIP を臨床的に疑い原因が特定できない場合、画像所見で、typical UIP パターン (definite UIP pattern) であれば、外科生検病理所見なしに IPF/UIP の診断が可能である。Definite UIP pattern の criteria としては、両側肺底部優位、胸膜下分布、網状陰影、蜂巢肺の 4 項目を満たし IPF/UIP に反する 7 つの除外項目 (上肺優位、多数の粒状陰影、気管支血管束周囲

の陰影分布、すりガラス陰影が多い、気管支透亮像を含む区域性浸潤影、蜂巢肺から離れた部位での大型嚢胞、びまん性モザイクパターン) のいずれもない例である。一方この 4 項目から蜂巢肺を除く 3 項目を満たすものを possible UIP pattern とし、possible UIP 症例を IPF/UIP と診断するには外科病理標本による診断を必要とし、臨床、画像、病理の 3 者による multidisciplinary discussion を必要とする。また 7 つの除外項目のうち 1 つでも陽性であれば、not UIP pattern とされ、IPF/UIP と診断できるのは、病理診断で definite UIP pattern とされた時のみである。すなわち、IPF/UIP の総合診断にいたる道筋の重要な分岐点に画像所見が位置している。

これら、IPF/UIP と診断するあるいは IPF/UIP から除外診断を行う基準の適否に関しては、ひとつひとつの所見に関して検証が必要と思われる。

B. 研究方法と結果

現在までに行われた画像診断基準の標準化

1. 蜂巣肺 (3-5)

蜂巣肺は、2011 年のガイドラインにおいても IPF/UIP の診断上きわめて重視される所見である。すなわち、蜂巣肺は、IPF/UIP の最も重要な画像診断所見であり、その診断に外科的肺生検を必要とするかどうかの所見でもある。過去の論文記載においても、NSIP においても蜂巣肺はみられるが、IPF/UIP においては、蜂巣肺の頻度が高くまたその範囲も広い (6,7)。画像診断医は UIP パターンの診断にあたっては、蜂巣肺をより重視している。しかし、肺気腫合併の間質性肺炎では、NSIP が、画像上 UIP に類似してしまうことが報告 (8) されており、蜂巣肺の判断に問題が生じる。我々の蜂巣肺判断の一致度に関する多数の評価者の一致度の検討 (9) からは、蜂巣肺の判断の一致率は必ずしも良好なものではなく、不一致の主な原因は、軽度のもの、牽引性気管支拡張の集簇と蜂巣肺の鑑別困難例、肺気腫合併の間質性肺炎にしばしばみられる大型嚢胞などの混在した構造破壊の目立つ例 (10-18) であった。これらの嚢胞陰影の病理学的背景は徐々に解明されつつあるが、まだその解明は十分に行われておらず今後の検討が必要である。現在の二次元 HRCT 画像のみの評価では、蜂巣肺は IPF/UIP の判断には、重要な指標ではあるものの限界があると言わざるを得ない。

2. 牽引性気管支拡張

我々の、HRCT の多数の評価者の牽引性気管支拡張判断の一致度の調査 (t19) からは、少なくとも慢性線維化性間質性肺炎においては、牽引性気管支拡張の一致度はかなり良好で、線維化の指標としては蜂巣肺よりは、一致度のよい指標として用いることが可能のように思われた。また気道疾患による気管支拡張は、一致度よく牽引性気管支拡張ではないと判断できているが、背景疾患が器質化肺炎や急性ないし亜急性の経過をとる間質性肺炎の場合は、評価者の判断が一致しない傾向があった。これは評価者は、牽引性気管支拡張を単のその所見としてではなく、背景の状態 (どのような疾患が背景にあるか) で判断しているこ

とがわかる。少なくとも慢性線維化性間質性肺炎を背景とする場合は、牽引性気管支拡張は良好な一致を示したことは重要であり、蜂巣肺より標準化された診断基準に使いやすい可能性がある。

3. UIP パターンを示す二次性間質性肺炎との鑑別

UIP パターンを呈する慢性過敏性肺炎と IPF/UIP の画像的鑑別に関して検討を行ったが、その結果では、慢性過敏性肺炎と IPF/UIP の画像所見で差がみられたものは、profuse micronodules であった。

C. 考察と今後の研究計画

1. IPF/UIP のさらに reliable な画像所見の検討；病理診断医が IPF/UIP の診断をする際に重要な所見としている小葉辺縁性線維化と病変の heterogeneity を示す画像所見が、2011 年のガイドラインに含まれていないが、この所見 (画像所見の不均一性) の検討および検証が今後必要と考えられる。(東京びまん性肺疾患研究会症例の検討)
2. また蜂巣肺の判断に関しては、さらに本邦と海外の評価者の一致度の検討も必要と思われる、今後の検討課題である。
3. Possible UIP 症例の画像的検討

引用文献

- 1) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am J Respir Crit Care Med. 2013;188:733-748
- 2) 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; 15;183:788-824
- 3) Johkoh T, Sakai F, Noma S, et al. Honeycombing on CT; its definition, pathologic correlation, and future direction of its diagnosis. Eur J Radiol. 2014;83:27-31

- 4) Arakawa H, Honma K. Honeycomb lung: history and current concepts. *AJR Am J Roentgenol* 2011;196:773-782
 - 5) Hansell DM, Bankier AA, MacMahon H, McLoud TC, Müller NL, Remy J. Fleischner Society: glossary of terms for thoracic imaging. *Radiology* 2008;246:697-722
 - 6) Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, et al.. Computed tomography findings in pathological usual interstitial pneumonia: relationship to survival. *Am J Respir Crit Care Med* 2008;177:433-439
 - 7) Sumikawa H, Johkoh T, Ichikado K, et al.. Usual interstitial pneumonia and chronic idiopathic interstitial pneumonia: analysis of CT appearance in 92 patients. *Radiology* 2006;241:258-266
 - 8) 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
 - 9) Watadani T, Sakai F, Johkoh T et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266:936-944
 - 10) Kawabata Y., Hoshi E., Murai K., et al. Smoking related changes in the background lung of specimens resected for lung cancer. a semi quantitative study with correlation to postoperative course *Histopathology* 2008;53:707-714
 - 11) Katzenstein AL Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) : pathologic findings and distinction from other chronic fibrosing lung diseases. *J Clin Pathol*. 2013;66:882-887.
 - 12) Katzenstein AL. Smoking-related interstitial fibrosis (SRIF) , pathogenesis and treatment of usual interstitial pneumonia (UIP) , and transbronchial biopsy in UIP. *Mod Pathol*. 2012 Suppl 1:S68-S78.
 - 13) Yousem SA. Respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease with fibrosis is a lesion distinct from fibrotic nonspecific interstitial pneumonia: a proposal. *Mod Pathol*. 2006 19:1474-1479.
 - 14) Churg A, Hall R, Bilawich A Respiratory Bronchiolitis With Fibrosis-Interstitial Lung Disease: A New Form of Smoking-Induced Interstitial Lung Disease. *Arch Pathol Lab Med*. 2014 Jul 18. [Epub ahead of print]
 - 15) Reddy TL, Mayo J, Churg A Respiratory bronchiolitis with fibrosis. High-resolution computed tomography findings and correlation with pathology. *Ann Am Thorac Soc*. 2013;10:590-601.
 - 16) Cottin V, Le Pavec J, Prévot G et al. Pulmonary hypertension in patients with combined pulmonary fibrosis and emphysema syndrome. *Eur Respir J*. 2010; 35:105-111.
 - 17) Cottin V, Nunes H, Brillet PY et al. Combined pulmonary fibrosis and emphysema: a distinct underrecognised entity. *Eur Respir J*. 2005;26:586-593
 - 18) Inomata M, Ikushima S, Awano N et al. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features. *BMC Pulm Med*. 2014 28;14:104
 - 19) 富永循哉、酒井文和 牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討（最終報告）難治性疾患克服事業 びまん性肺疾患に関する調査研究班 平成25年度研究報告書 103-112
- D. 健康危険情報 なし
- E. 研究発表
1. 論文発表

Watadani T, Sakai F, Johkoh T et al. Interobserver variability in the CT assessment of honeycombing in the lungs. *Radiology*. 2013;266:936-944

富永循哉、酒井文和 牽引性気管支拡張のCT診断基準の標準化に関する検討（最終報告）難治

平成 26 年度びまん性肺疾患に関する調査研究

性疾患克服事業 びまん性肺疾患に関する調査研
究班 平成 25 年度研究報告書 103-112

E 知的財産権の出願登録

予定なし

2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインにおける 病理診断一致率の検討

福岡 順也^{1,2*}、植草 利公^{3**}、寺崎 泰弘^{4**}、田中 伴典¹、田畑 和宏¹、
橋迫 美貴子¹、谷口 博之^{4*}、近藤 康博⁴、片岡 健介⁴

1 長崎大学病院病理診断科

2 長崎大学大学院医歯薬総合研究科病理学病理診断学講座

3 関東労災病院病理診断科

4 日本医科大学解析人体病理

5 公立陶生病院呼吸器アレルギー内科

* 『びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究』班 研究分担者

** 『びまん性肺疾患に対するエビデンスを構築する新規戦略的研究』班 研究協力者

慢性間質性肺炎の病理診断は専門的な知識および経験が必要であり一般病理医にとっては困難な場合もある。呼吸器病理医においても、診断一致率は低く、標準化が必要と考えられている。我々はこれまでの病理診断標準化の研究において、本邦では κ 値が0.13～0.18相当であることを示してきた。2011年のATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインは、エビデンスに基づいて作成されたものではなく、その診断基準を用いることにより、間質性肺炎の病理診断における診断一致率が向上するか否かを調べ、また診断の臨床的意義を過去の診断と比較した。

2002年のATS/ERSのIIPs分類に基づいた病理診断一致率研究にて使用した、間質性肺炎を疑う症例に対する外科的肺生検連続20症例を対象とした。呼吸器病理を専門とする病理医5名が、上述20症例を2011年のATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインの診断基準を用いて病理診断を行った。病理診断は、UIP、probable UIP、possible UIP、Not UIPの4つに臨床情報をblindして分類した。各病理医間の診断一致率を計算し、2002年の分類時の一致率と比較した。

5名の診断一致率は、 κ 値=0.41であった。UIPとprobable UIPを合算し、possible UIPとNot UIPを合算し2群に分けた診断一致率を求めると、 κ 値=0.65に上昇した。2002年のIIPs分類を用いた呼吸器を専門とする本邦病理医による一致度(κ 値=0.18)と比較すると、比較的高い一致度が得られた。予後解析を行うと、前回検討のグループはいずれもUIP vs その他にて有意な違いを示さなかったが、今回の新ガイドラインに基づいた検討では、コンセンサス診断において優位にUIP/probable UIP群がpossible/not UIP群に比して予後不良を示した。(p=0.02)

2011年ATS/ERS/JRS/ALATのIPFガイドラインの診断基準の使用により、間質性肺炎診断の標準化に寄与する可能性が示された。

A. 研究目的

慢性間質性肺炎の病理診断は専門的な知識および経験が必要であり一般病理医にとっては困難な場合もある。また、呼吸器病理医間においても、診断一致率は低く、標準化が必要と考えられてい

る。我々はこれまでの2002年のATS/ERSの分類¹に基づいて病理診断標準化の研究を行ってきたが、本邦では診断の κ 値が0.13～0.18相当と一致率が低いことを明らかにしてきた。

最近、2011年にATS/ERS/JRS/ALATのIPFガ

イドラインの診断基準²が提案され、2013 年には ATS/ERS の分類³が提案された。しかし、これらの新しい診断基準および分類での診断一致率や予後をどの程度反映しているかは、検証されていない。

そこで、我々は、2011 年の ATS / ERS / JRS / ALAT の IPF ガイドラインの診断基準を用いることにより、間質性肺炎の病理診断における診断一致率が向上するか否かの検討を行った。また、IPF ガイドラインに基づく診断がそれ以前の診断と比較して予後を反映するか否かについても検討を行った。

B. 研究方法

2002 年の ATS / ERS の IIPs 分類に基づいた病理診断一致率研究にて使用した、間質性肺炎を疑う症例に対する外科的肺生検連続 20 症例を対象とした。呼吸器病理を専門とする病理医 4 名および病理後期研修医 1 名に、上記 20 症例を 2011 年の ATS/ERS / JRS / ALAT の IPF ガイドラインの診断基準を用いて病理診断を行った。病理診断は、UIP、probable UIP、possible UIP、Not UIP の 4 つのカテゴリーに分類した。また、病理診断は、臨床画像情報を blind し分類を行った。各病理医間の診断一致率を計算し、2002 年の分類時の一致率と比較した。

また、UIP と probable UIP を合算し、possible UIP

と Not UIP を合算し 2 つのカテゴリーに分けて診断一致率を求める。

また、UIP を 3 点、probable UIP を 2 点、Possible UIP を 1 点、Not UIP を 0 点として、診断の確信度に重みをつけた。その後、各病理医の診断の確信度を平均し、1.5 点以上を UIP/Probable UIP、1.5 点未満を Possible UIP/Not UIP として Kaplan-Meier 法にて、生存時間分析を行った。1 例は急性肺病変であることが判明したため、予後解析からは除外した。

C. 研究結果

その結果、5 人の病理医の診断を表 1 に示す。この 5 人の病理医間の診断一致率の平均は、4 つのカテゴリーに分けた場合は、 κ 値 = 0.41 であった。また、UIP/probable UIP と、possible UIP/Not UIP の 2 カテゴリーでは、診断一致率は κ 値 = 0.65 と良好な値を示した。

各病理医の Consensus 診断にて生存分析を行ったところ、UIP / probable UIP が possible UIP / Not UIP に比して予後が優位に悪かった ($p=0.02$) (図 1)。なお、前回一致率を検討した際にクラスター分けしたグループにおける予後検討を UIP とそれ以外のグループにおける比較で行うと、クラスター A,B,C,D はいずれも明瞭な予後の違いを示さなかった。 ($p=0.33, 0.10, 0.28, 0.70$)

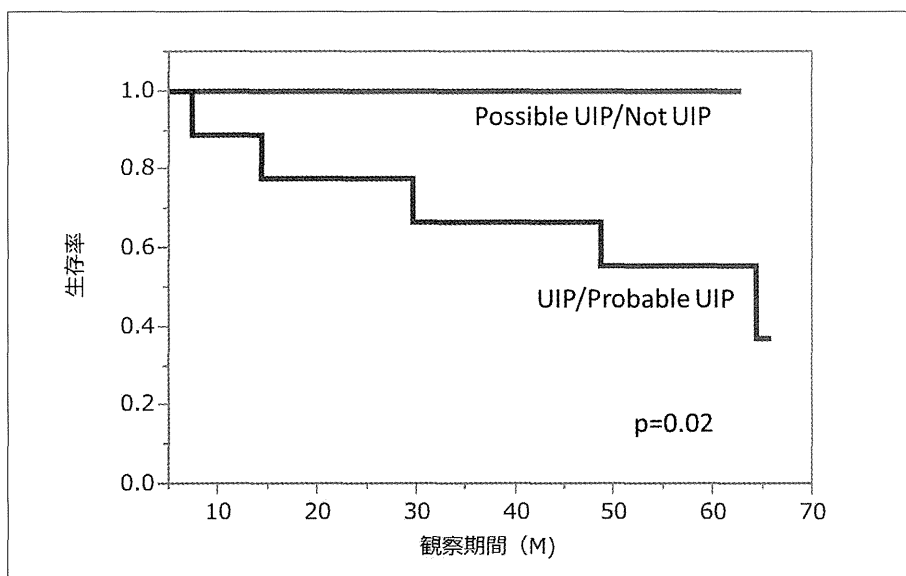


図 1. UIP / probable UIP と、possible UIP / Not UIP の 2 カテゴリーでの生存曲線。

D. 考察

2002 年の IIPs 分類を用いた呼吸器を専門とする本邦病理医による一致度 (κ 値 = 0.18) と比較すると、0.65 と比較的高い一致度が得られた。

また、症例数は少ないが、2011 のガイドラインを用いた場合、診断が 2002 年の分類に基づいた診断に比較して、より予後を反映する可能性も示された。

今回の検討は日本の呼吸器病理医 5 人のみの検証結果であり、日本の一般病理医においても再現性のある結果が得られるか否か検討を要する。

また、今後、海外の呼吸器病理医にも参加してもらい、国内外との標準化を目指す。

今回の検討は 20 症例という比較的少数例の検討であったが、国外との診断一致度は検討されていない。より多数例を用いたグローバルな検証を要する。

E. 結論

2011 年 ATS/ERS/JRS/ALAT の IPF ガイドラインの診断基準の使用により、間質性肺炎診断の病理診断は、標準化に寄与する可能性が示された。

F. 健康危険情報

特になし

参考文献

1. American Thoracic S, European Respiratory S. 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

表 1. 日本の呼吸器病理医 5 名の診断結果

	Pathologist A	Pathologist B	Pathologist C	Pathologist D	Pathologist E
Case 1	prob UIP	prob UIP	Not UIP	Not UIP	Possible UIP
Case 2	UIP	Not UIP	Not UIP	prob UIP	UIP
Case 3	Possible UIP	Possible UIP	Possible UIP	Not UIP	Possible UIP
Case 4	UIP	UIP	UIP	Not UIP	UIP
Case 5	UIP	prob UIP	UIP	Not UIP	UIP
Case 6	prob UIP	prob UIP	probable UIP	prob UIP	prob UIP
Case 7	Possible UIP	Possible UIP	Not UIP	Not UIP	Possible UIP
Case 8	Possible UIP	prob UIP	probable UIP	prob UIP	prob UIP
Case 9	prob UIP	UIP	Not UIP	prob UIP	prob UIP
Case 10	UIP	Possible UIP	UIP	Not UIP	Not UIP
Case 11	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 12	prob UIP	prob UIP	probable UIP	UIP	prob UIP
Case 13	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Possible UIP
Case 14	Possible UIP	Possible UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 15	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 16	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 17	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 18	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP	Not UIP
Case 19	prob UIP	UIP	UIP	UIP	prob UIP
Case 20	prob UIP	UIP	UIP	prob UIP	prob UIP

- 2001 and by the ERS Executive Committee, June 2001. American journal of respiratory and critical care medicine. Jan 15 2002;165 (2) :277-304.
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. American journal of respiratory and critical care medicine. Mar 15 2011;183 (6) :788-824.
 3. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al. An official American Thoracic Society/European Respiratory Society statement: Update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic interstitial pneumonias. American journal of respiratory and critical care medicine. Sep 15 2013;188 (6) :733-748.

G. 研究発表

1. 論文発表

Anti-glycyl tRNA synthetase antibody associated interstitial lung disease without symptoms of polymyositis/dermatomyositis.

Hara Y, Tanaka T, Tabata K, Shiraki A, Hayashi K, Kashima Y, Hayashi T, Fukuoka J.

Pathol Int. 2014 Mar;64 (3) :148-50.

Pathologically proved nonspecific interstitial pneumonia: CT pattern analysis as compared with usual interstitial pneumonia CT pattern. Radiology.

Sumikawa H, Johkoh T, Fujimoto K, Arakawa H, Colby TV, Fukuoka J, Taniguchi H, Kondoh Y, Kataoka K, Ogura T, Baba T, Ichikado K, Gyobu T, Yanagawa M, Honda O, Tomiyama N.

2014 Aug;272 (2) :549-56.

Efficacy of combined therapy with cyclosporine and low-dose prednisolone in interstitial pneumonia associated with connective tissue disease.

Watanabe N, Sakamoto K, Taniguchi H, Kondoh Y, Kimura T, Kataoka K, Ono K, Fukuoka J, Nishiyama O, Hasegawa Y.

Respiration. 2014;87 (6) :469-77.

Histopathologic features of usual interstitial pneumonia and related patterns: what is important for radiologists?

Tabata K, Fukuoka J.

Semin Ultrasound CT MR.2014 Feb;35 (1) :2-11.

Do you really know precise radiologic-pathologic correlation of usual interstitial pneumonia?

Johkoh T, Sumikawa H, Fukuoka J, Tanaka T, Fujimoto K, Takahashi M, Tomiyama N, Kondo Y, Taniguchi H.

Eur J Radiol. 2014 Jan;83 (1) :20-6.

【新技術の呼吸器への応用を考える】肺病理分類、診断に期待される新技術

加島 志郎, 唐田 博貴, 玉城 由佳理, 福岡 順也

THE LUNG-perspectives (0919-5742) 22 巻 4 号 Page383-387 (2014.11)

BAL 液が白濁を呈さなかった骨髄異形成症候群に伴う続発性肺胞蛋白症の 1 例

石松 祐二, 中島 章太, 朝長 正臣, 原田 達彦, 原 敦子, 原 信太郎, 角川 智之, 坂本 憲穂, 福岡 順也, 河野 茂

長崎医学会雑誌 (0369-3228) 89 巻 2 号 Page130-135 (2014.06)

すりガラス影を伴う結節 (GGN) 歴史的背景から最近の動向まで

新田 哲久 (滋賀医科大学 放射線科),

高橋 雅士, 園田 明永, 大谷 秀司, 永谷 幸裕, 村田 喜代史, 田中 伴典, 福岡 順也

画像診断 (0285-0524) 34 巻 7 号 Page786-797, 2014

【疾患と運動時低酸素血症】労作時低酸素血症を来す疾患の病理

鶴野 広介 (飯塚病院 呼吸器内科),

福岡 順也

呼吸と循環 (0452-3458) 62 巻 6 号 Page519-525, 2014

家族性特発性間質性肺炎の放射線学的・病理学的特徴の検討

表 紀仁 (公立陶生病院 呼吸器・アレルギー

内科), 谷口 博之, 近藤 康博, 木村 智樹,

片岡 健介, 松田 俊明, 横山 俊樹, 福岡 順也,

上甲 剛

陶生医報 (0916-0876) 29 号 Page1-5, 2014.

2. 学会発表

Reproducibility of the ATS/ERS Classification of Idiopathic Interstitial Pneumonias.

Fukuoka J, Tanaka T, Tabata K, Kashima Y.

International Academy of Pathology. Long Course, 2014 Oct 4-10, Bangkok

Pathology. 2014 Oct;46 Suppl 2:S37-8.

Perilobular Margination by Elastosis: A Robust Histologic Marker of Usual Interstitial Pneumonia

T Ushigusa, T Tanaka, K Tsuruno, N Tawada, K Tabata, Y Kashima, K Kataoka, Y Kondoh, H Taniguchi, J Fukuoka

United States & Canadian Academy of Pathology's 103rd Annual Meeting, March 1-7, 2014 in San Diego, CA.

Modern Pathol. 2014 Mar;27 Suppl 2:S

Histological Evaluation of Clinically Detected 44 Lung Dominant Connective Tissue Disease Cases

Kyoko Otani, Tomonori Tanaka, Norihito Omote, Kensuke Kataoka, Yasuhiro Kondoh, Hiroyuki Taniguchi, Kazuhiro Tabata, Tomoo Itoh, Junya Fukuoka

United States & Canadian Academy of Pathology's 103rd Annual Meeting, March 1-7, 2014 in San Diego, CA.

多発結節影を呈した Caplan 症候群の 1 例

萩原 幸宏, 芦澤 和人, 林 秀行, 川上 純,

山崎 直哉, 永安 武, 田中 伴典, 田畑 和宏,

福岡 順也, 上谷 雅孝

第 50 回 日本医学放射線学会秋季臨床大会 2014.09.26-28, 神戸

日本医学放射線学会秋季臨床大会抄録集 (0048-0428) 50 回 PageS714 (2014.09)

Perilobular Margination by Elastosis: A Robust Histologic Marker of Usual Interstitial Pneumonia

牛草 健, 田畑 和宏, 田中 伴典, 鶴野 広介,

峠田 直人, 加島 志郎, 片岡 健介, 近藤 康博,

谷口 博之, 福岡 順也

第 103 回 日本病理学会総会 2014.04.24-26, 広島

日本病理学会会誌 (0300-9181) 103 巻 1 号 Page206 (2014.03)

P-index: A Simple and Validated Histological Tool for Predicting Prognosis in UIP patients

岡村 岳, 田中 伴典, 加島 志郎, 田畑 和宏,

林 健太郎, 鶴野 広介, 片岡 健介, 近藤 康博,

谷口 博之, 渡辺 憲太郎, 原田 泰志,

福岡 順也

第 103 回 日本病理学会総会 2014.04.24-26, 広島

日本病理学会会誌 (0300-9181) 103 巻 1 号 Page205 (2014.03)

気腫合併肺線維症の病理組織学的検討 分類不能型間質性肺炎に焦点をあてて

武村 民子 (日本赤十字社医療センター 病理部), 蛇澤 晶, 寺崎 泰弘, 小橋 陽一郎, 村上知之, 熊坂 利夫, 田畑 和宏, 福岡 順也, 藤井 丈士, 河端 美則, 小倉 高志

第 103 回 日本病理学会総会 2014.04.24-26,
広島
日本病理学会会誌 (0300-9181) 103 巻 1 号
Page205 (2014.03)

H. 知的財産権の出願・登録状況

特になし

研究報告

III. 特発性間質性肺炎分科会報告

(2) 気腫合併肺線維症・上葉優位型肺線維症診断基準の
策定部会

上葉肺線維症に関する研究

渡辺 憲太郎

福岡大学医学部呼吸器内科学 教授

研究要旨

病理組織学的に PPFE パターンを有し、上肺野に病変主座がある原因不明の肺線維症（上葉肺線維症）の診断基準を作成することを研究目的とする。網谷病と上葉優位型肺線維症は上葉肺線維症における2つの亜型と考え、網谷病はその中でも、上葉の線維化・収縮が著しい線維症である。診断基準を作成するに当たって、可能な限り組織学的特徴を明らかにしたいが、外科的肺生検が困難な場合も多く、病理診断群の他に臨床診断群を設けることが必要であろう。

A. 研究目的

上肺野に病変主座がある原因不明の肺線維症（上葉肺線維症）の診断基準を作成する

B. 研究方法

～概念の歴史の変遷と疾患名の整理

Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE) が論文として初めて登場したのは2004年であり、Frankel らによる5例の症例検討に始まる。病理組織学的所見を忠実に反映した PPFE という病名が付与され、Chest 誌に掲載された。2013年に公表された特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias, IIPs) の改訂国際分類において、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) をはじめとする6つの核となる IIPs とは別に、稀な間質性肺炎という括りで、特発性 PPFE (IPPFE) が初めて特発性間質性肺炎として認知され登場した。それ以後、国際的に関心が高まり、PPFE に関する報告が増加した。

一方、わが国では、1992年に上肺野に局限する肺線維症（特発性上葉局限型肺線維症、網谷病）が網谷らによって発表され、その後網谷病の延長線上にある上葉優位型肺線維症も次々に発表された。網谷病の報告から12年経って Frankel らの手になる PPFE が世に出たが、その病理組織像の

本質は網谷病や上葉優位型肺線維症とほとんど同じとあってよい。

網谷病、特発性上葉優位型肺線維症、IPPFE は上肺野に病変主座がある肺線維症であり、病理組織学的に PPFE パターンを有するという共通性がある。PPFE は国際的に認知されたばかりの稀な間質性肺炎であり、診断基準はまだない。わが国において網谷病にはじまる上葉に病変主座をおく肺線維症に関する症例集積数は他のどの国よりも多く、わが国の診断基準を作る必要がある。

診断基準を作る作業に入る前に、網谷病、特発性上葉優位型肺線維症、特発性 PPFE の3者の関係を整理しておきたい。網谷病は上葉の線維化が高度に進行し、上葉の収縮が著明である。一方、上葉優位型肺線維症においては上葉の収縮は網谷病ほど著明ではなく、下葉にも線維化病変があり、それは PPFE 以外の組織学的パターンのこともある。網谷病と上葉優位型肺線維症を区別する重要なポイントは上葉に存在する肺線維症による上葉の収縮・容積減少の程度の差であろう。網谷病であっても進行すれば多少なりとも下葉に病変が及ぶことはありうる。しかし、上葉の収縮の程度に関する客観的な約束事はなく、両者の線引きが難しい場合がある。

臨床診断としての PPFE は上葉のみならず他葉

にも線維化病変があることが多く、PPFE パターン以外の組織学的パターンを併存することも多いので、実質的に上葉優位型肺線維症とほとんど同じと考えて差し支えなさそうである。しかしこれまでの報告をみる限り、網谷病のような上葉限局型肺線維症を排除しているわけではなさそうであり、網谷病、上葉優位型肺線維症のいずれも含む概念と考えてよいのであろう。

上に述べたように、網谷病と上葉優位型肺線維症は、上肺野に限局した、あるいは、上肺野に優勢な肺線維症が存在し、少なくとも上肺野に PPFE パターンの線維化病変が存在するという共通項があるので、それらを“上葉肺線維症”という大きな枠組みの中に入れることにする。臨床診断としての PPFE は上葉肺線維症にほぼ重なる概念であろう。しかし、上肺野に PPFE パターンが証明されたとしても、下肺野により優勢な non-PPFE パターンの病変があったとすれば、これを臨床的に上葉肺線維症と呼ぶには無理があり、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis, IPF) などの既存の慢性線維化型間質性肺炎とするか、あるいは分類不能の間質性肺炎として、将来の方向性に委ねるほうがよいのかもしれない (図 1)。

C. 研究結果 ～ 診断基準作成の具体的方向性

上で述べた背景を考慮しながら、上葉優位型肺線維症の診断基準を作るのが望ましい。網谷病は上葉肺線維症のうちでも上葉の収縮がもっとも強い特殊な病型と理解してよいだろう。また、他疾患の診断基準に倣い、組織診断群と臨床診断を設けるべきであろう。上葉肺線維症はまれな疾患であり、いまだ未知の流動的な部分を残している。可能な限り組織学的特徴を明らかにしたいところではあるが、外科的肺生検が可能な臨床場面はあまり多くないと考えられる。上葉の癒着収縮は胸膜との癒着を伴うこともあり、肺尖部の生検は必ずしも容易ではない。また本疾患は気胸を繰り返す。生検後の虚脱の遷延化もありうる。上葉に集中する線維化があり、両側肺門陰影が著明に拳上するその特異な画像所見と、るいそうや扁平胸郭などの臨床所見などを併せ考えれば、臨床的に網谷病と診断することは困難ではないだろう。それに比して、上葉の収縮があまり著明でない上葉優位型肺線維症を外科的生検なしで診断することは網谷病ほど容易ではない。外科生検が望ましいという姿勢を保ちながらも、それを必須条件にせずに臨床診断できるような診断基準もあったほうがよいだろう。

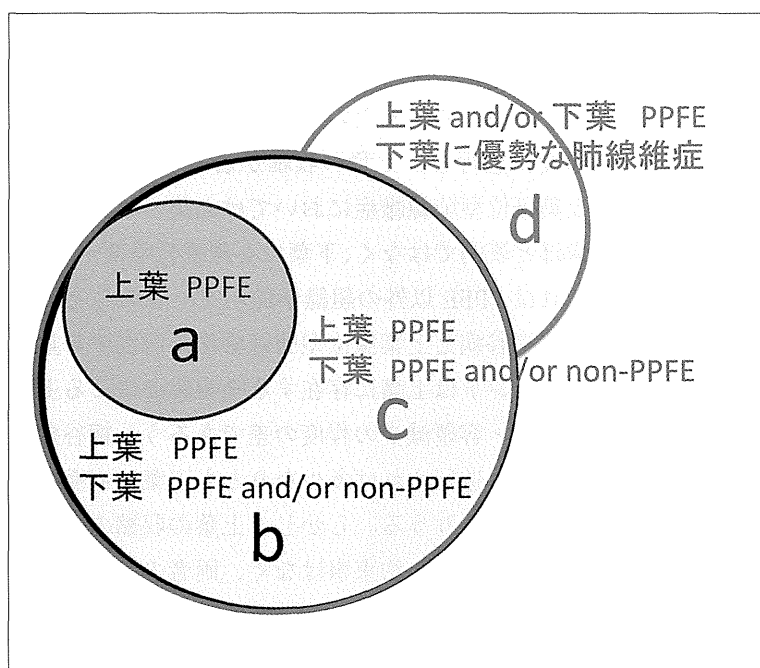


図 1 上葉肺線維症 (PPFE) の概念図

- 網谷病:PPFE パターンが上葉のみに限局する。青い枠で囲まれた円内の領域 (a)。
- 特発性上葉優位型肺線維症:上葉が PPFE パターンで、下葉は PPFE または non-PPFE パターンのいずれの線維化もある。太い黒枠で囲まれた円内の領域 (b)。
- 特発性 PPFE: 上葉が PPFE パターンで、下葉は PPFE または non-PPFE パターンのいずれの線維化もある。太い赤枠で囲まれた円内の領域 (c)。領域 b とほとんど重なる。
- 特発性 PPFE の一部、および、二次性ことに移植関連 PPFE の一部:PPFE パターンが上葉 (上肺野) もしくは下葉 (下肺野) に存在するが、PPFE パターンであれ、non-PPFE パターンであれ、線維化が上肺野よりも下肺野に強い場合、臨床的にこれを上葉優位型肺線維症とすることはできない。細い赤枠で囲まれた薄緑の領域 (d) (永井厚志 監修 .EBM 呼吸器疾患の治療 2015-2016. 2 章 びまん性肺疾患 7. “特発性 PPFE”、“特発性上葉優位型肺線維症”、“上葉肺線維症”、“網谷病”は同じと考えてよいのか? どう治療すべきか? 中外医学社、2015、印刷中。より)

D. 結論

上葉肺線維症は稀な肺線維症であり、過去の上葉肺線維症に関する論文をレビューしてみると、それらの論文で扱っている症例数は多くて十数例に過ぎない。従って、出来上がる診断基準は、まとまった症例数からなる前向き試験の結果から導かれたものではない。とはいえ、おそらく世界中で最も症例報告数が多いわが国独自の情報をもとに作成する意義は大きい。加えて、肺線維症の形態学的本質は膠原線維の増殖にあるという従来の捉え方に加えて弾性線維の増殖という観点が加わった意義も大きい。今後の更なる症例の集積から得られる知見に期待したい。

E. 研究発表（論文発表）

1. Kentaro Watanabe. Pleuroparenchymal fibroelastosis: Its clinical characteristics. *Current Respiratory Medicine Reviews* 9: 229-237, 2013.
2. Kentaro Watanabe. Editorial from Guest Editor Is pleuroparenchymal fibroelastosis the same disorder as pulmonary upper lobe fibrosis? *Current Respiratory Medicine Reviews* 9: 227-228, 2013.
3. Kentaro Watanabe. Chapter 7 Physiological manifestation in pulmonary sarcoidosis. In *Sarcoidosis*, edited by Eishi Y. InTech, pp165-181, 2013.
4. Nishimura N, Takashi S, Watanabe K, Fujita J, et al., Treatment guidelines for latent tuberculosis infection. *Kekkaku* 89: 21-37, 2014
5. Takeda S, Akagi T, Watanabe K, Nagata N, et al., Two patients with new granulomatous lung lesions during treatment of Crohn's disease. *Respir Med Case Reports* 12: 16-18, 2014.
6. Taishi Harada, Yuji Yoshida, Yasuhiko Kitasato, Nobuko Tsuruta, Kentaro Wakamatsu, Takako Hirota, Makoto Tanaka, Naoki Tashiro, Hiroshi Ishii, Motokimi Shiraishi, Masaki Fujita, Nobuhiko Nagata, Kentaro Watanabe. Thoracic cage becomes flattened in the progression of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Eur Respir Rev* 23: 263-266, 2014.
7. Oda K, Ishimoto H, Yamada S, Kushima H, Ishii H, Imanaga T, Harada T, Ishimatsu Y, Matsumoto N, Naito K, Yatera K, Nakazato M, Kadota J, Watanabe K, Kohno S, Mukae H. Autopsy analysis in acute exacerbation of idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Res* 15: 109, 2014.
8. Ishii H, Kushima H, Watanabe K, Kadota, J. Two cases of pulmonary lymphangioliomyomatosis in postmenopausal women. *Respir Invest* 52: 261-264, 2014.
9. Ishii H, Kushima H, Komiya K, Okada F, Watanabe K, Kadota, J. Chest computed tomography findings in patients with angioimmunoblastic T-cell lymphoma. *Respir Invest* 52: 265-268, 2014.
10. Hirota T, Yoshida Y, Kitasato Y, Yoshimi M, Koga T, Tsuruta N, Minami M, Harada T, Ishii H, Fujita M, Nabeshima K, Nagata N, Watanabe K. Histological evolution of pleuroparenchymal fibroelastosis. *Histopathology*, 2014, in press.
11. 渡辺憲太郎、原田泰志。気腫合併肺線維症（combined pulmonary fibrosis and emphysema; CPFE）の病態。日本臨床生理学会雑誌 43: 105-109, 2013.
12. 平野涼介、吉田祐士、松本武格、田代尚樹、原田泰志、廣田貴子、白石素公、藤田昌樹、渡辺憲太郎 当科で診断されたサルコイドーシスの閉塞性換気障害の検討 日本サルコイドーシス / 肉芽腫性疾患学会雑誌 33/1-2: 79-82, 2013.
13. 野上裕子、川野奈菜、古森雅志、岩永友秋、渡辺憲太郎。慢性好酸球性肺炎として治療し、増悪後に外科的肺生検で非特異性間質性肺炎と診断された1例。日本呼吸器学会誌 2/4: 389-394, 2013.
14. 渡辺憲太郎。IPFと鑑別が必要な疾患 8. 上葉肺線維症 In 特発性肺線維症（IPF）改訂版 348-355、医薬ジャーナル社 2013。
15. 渡辺憲太郎。びまん性肺疾患の最新情報 上葉肺線維症。呼吸器内科 2014; 25: 90-97.

16. 渡辺憲太郎。IIPs 分類と今後の課題 4. IPPFE の臨床と病理・病態。日胸 273: 1307-1319, 2014.
17. 石井 寛、渡辺憲太郎。全身性疾患の肺病変 第 5 章 他臓器疾患の肺病変 炎症性疾患の肺病変 最新医学・別冊 新しい診断と治療の ABC, pp177-182 最新医学社 2014.
18. 渡辺憲太郎、柳澤 純、白石武史、藤田昌樹、他。肺移植に続発した肺胞蛋白症 THE LUNG perspectives 22: 230-234, 2014.
19. 渡辺憲太郎。間質性肺炎における経気管支鏡肺生検の役割 気管支学 36: 113-114, 2014.
20. 澤田芳雄、北里裕彦、渡辺憲太郎、岡元昌樹、他。病理組織学的に UIP と RB がオーバーラップした喫煙関連間質性肺炎の 1 例。日胸 73: 580-585, 2014.

気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) の診断基準の作成

部会長 渡辺 憲太郎¹、副部会長 小倉 高志²

1 福岡大学医学部呼吸器内科 2 神奈川県立循環器呼吸器センター

研究要旨

気腫合併肺線維症 (Combined pulmonary fibrosis and emphysema : CPFE) は独立した疾患概念ではなく症候群である。そのため、CPFE としての診断基準を作成する事は困難とも考えるが、日本において CPFE をどうとらえるかの共通のルールを作成は、実地臨床できわめて重要である。呼吸器専門医へのアンケート調査で、今の現状を把握する事、更にいままでの研究報告を参照して診断・治療の手引きを作成する予定である。

A. CPFE について現状まで理解されている事

2005 年に Cottin ら が combined pulmonary fibrosis and emphysema (CPFE) という用語を提唱した。その後も CPFE の報告が多数されたが、現時点での共通認識されている事としては以下の点があげられる。①病因としては喫煙の関与が疑われる症候群である、②スパイロメトリーが正常に近いが、ガス交換能が低下している、③進行例では、共通した合併症 (肺癌、肺高血圧、アスペルギルス感染) の頻度が高い。現在は CPFE (気腫合併肺線維症) については、症候群であり、一つの独立した疾患・概念としてではないという意見が一般的である。そのため、診断基準を作成することは困難かと考える。ただ、CPFE の予後についても報告がまちまちであるのも、気腫の程度や肺線維症の取扱いが関係している。最近の欧米での報告の多くは、背景疾患が IPF である症例群に限定して CPFE を検討している。

前回の杉山班において、びまん班に参加の間質性肺炎の専門施設が CPFE をどうとらえているかを調査するために、CPFE の症例検討会とアンケート調査を施行した時の結果としては以下の点が挙げられた。① CPFE における気腫の程度については、気腫病変の割合を問わない (11

施設)、上肺の気腫病変が 10% 以上とする (1 施設)、上肺の気腫病変が 25% 以上とする (6 施設)、National Emphysema Treatment Trial (NETT) scoring system を用い、気腫性病変がどの部位でも 5% を超える症例を選ぶ (2 施設)。②間質性肺炎のパターンをどのようにとらえているかについては、IP のパターンを問わない (19 施設)、IPF に限る (1 施設) であった。日本では IPF にかぎらず、NSIP 症例や肺気腫の要素の強い分類不能型の症例も CPFE ととらえて施設も多いことがわかった。

研究対象としては海外と同様 IPF に限定して CPFE をとらえていく意見と、肺癌や肺高血圧などの合併症を抽出する意味で実地臨床における重要性の観点で肺気腫の要素の強い症例も一緒に検討すべきとの意見が専門施設の間でも分かっていた。現状としては、診断基準というより、日本の呼吸器科医が共通の CPFE の定義やルールを決める時に必要があると改めて考えさせられた。

B. CPFE の診断基準あるいはルールを作成するための今後の方針

① CPFE における気腫の程度について、間質性肺炎のパターンをどのようにとらえているかにつ

いての呼吸器専門施設の診断方法や、治療・管理についてのアンケートをびまん班の施設以外においても幅広く行う。

②びまん班において作成予定の間質性肺炎のデータベース中で、CPFE とそれ以外の症例の臨床像や画像、病理の比較検討を行う予定。

③外科的肺生検を施行できた CPFE の、臨床・画像・病理の検討と予後調査（肺高血圧や肺癌などの合併症も含めて）を多施設において行う予定。

C. 研究発表

論文

- ① 小倉高志 武村民子 . 喫煙関連間質性肺炎—DIP、RBILD、CPFE をどうとらえるか—.
Respiratory Medical Research 2014
- ② Iwasawa T, Kato S, Ogura T, Kusakawa Y, Iso S, Baba T, Fukui K, Oba MS. Low-normal lung volume correlates with pulmonary hypertension in fibrotic idiopathic interstitial pneumonia: computer-aided 3D quantitative analysis of chest CT : AJR Am J Roentgenol. 2014 Aug;203 (2) :W166-73.
- ③ Inomata M, Ikushima S, Awano N, Kondoh K, Satake K, Masuo M, Kusunoki Y, Moriya A, Kamiya H, Ando T, Yanagawa N, Kumasaka T, Ogura T, Sakai F, Azuma A, Gemma A, Takemura T. An autopsy study of combined pulmonary fibrosis and emphysema: correlations among clinical, radiological, and pathological features : BMC Pulm Med. 2014 Jun 28;14:104. doi: 10.1186/1471-2466-14-104.

D. 知的財産権の出願・登録状況

該当無し

研究報告

IV. サルコイドーシス分科会報告

サルコイドーシスの診断基準と重症度分類

Diagnostic Criteria and Severity Grade for Sarcoidosis in Japan

西村 正治、山口 哲生、四十坊 典晴、山口 悦郎

1. サルコイドーシス診断基準の改訂

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と協同して、診断基準の改訂をおこなった。その内容を報告書に診断基準と臓器病変の要約を掲載する。また、サルコイドーシス診断基準を掲載する。

2. サルコイドーシス重症度分類の作成

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と協同して、サルコイドーシスの重症度分類を作成した。その内容を報告書に掲載する。

3. サルコイドーシス診療ガイドラインの作成

日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会と共同して、平成 28 年までにサルコイドーシス診療ガイドラインを作成する。下記を基本方針とした。

- 1) 「もっとも推奨できるサルコイドーシスの診療」が臨床医にわかるものをめざす。
- 2) 基本的には「Minds 2014 診療ガイドライン作成の手引き」に則る。
- 3) システマティックレビューを行なう。日本語、英語の論文、症例報告も可とする。
- 4) 参考文献にエビデンスレベル（Ⅰ～Ⅵ）をつけて、推奨程度（A～D）を示す。現状でもっともよいと思われる診療内容を推奨して記す。（V, C1 など）
- 5) パブリックコメントは一定期間ホームページに掲載することで意見を募る。

サルコイドーシス診断基準改定委員会の構成

1. 日本サルコイドーシス／肉芽腫性疾患学会

四十坊 典晴、山口 哲生、吾妻安 良太、宮崎 英士、長井 苑子、鈴木 栄一、森本 紳一郎、石原 麻美、岡本 祐之、西山 和利、杉山 幸比古、工藤 翔二、西村 正治、本間 栄

2. 厚生労働省研究費補助金難治性疾患政策研究事業びまん性肺疾患に関する調査研究班

研究代表者 本間 栄

研究分担者 西村正治

研究協力者 山口哲生、四十坊典晴、山口悦郎

3. 専門部会

- 1) 呼吸器部会（日本呼吸器学会びまん性肺疾患部会）
吾妻安 良太、井上 義一、鈴木 栄一、本間 栄、長井 苑子、山口 哲生、杉山 幸比古
- 2) 循環器部会（日本循環器学会）
森本 紳一郎、寺崎 文生、磯部 光章
- 3) 眼科部会（日本眼科学会）
石原 麻美、後藤 浩
- 4) 皮膚科部会（日本皮膚科学会）
岡本 祐之、伊崎 誠一
- 5) 神経・筋部会（日本神経学会）
西山 和利

I. はじめに

サルコイドーシスは原因不明の多臓器性肉芽腫性疾患である。診断には組織学的な検索が重要であるが、サルコイドーシス患者において眼、心臓や神経系からの組織採取は困難である。厚生省サルコイドーシス調査研究班により、診断基準が1989年に定められ、組織診断群とともに、類上皮細胞肉芽腫が証明されていない場合にも臨床診断群として本疾患を扱ってきた。診断基準は2006年に改訂したが、医療機器や臨床検査の進歩を反映できるように診断基準の改訂を2014年に行った。

II. 診断基準と臓器病変に関する要約

サルコイドーシスは原因不明の全身性肉芽腫性疾患であり、診断においては類上皮細胞肉芽腫を組織学的に証明することを基本とする。しかしながら、強く本症が疑われながらも組織診断がえられない場合がある。とくに、わが国で発症の頻度が高い眼病変、心臓病変、および線維化した肺病変の場合にその傾向がある。そのため、本診断基準では、下記のように組織診断群と臨床診断群を定義し、要約する。

【組織診断群】

全身のいずれかの臓器で類上皮細胞肉芽腫が陽性であり、かつ、下記の①または②をみたすもの。

- ① 特徴的検査所見（表1）の5項目中2項目以上を満たす。
- ② サルコイドーシス病変の存在を強く示唆する臨床所見（表2、3、4、5、6）を2つ以上の臓器で認める。

【臨床診断群】

類上皮細胞肉芽腫病変は証明されていないが、呼吸器、眼、心臓の3臓器中の2臓器以上において本症を強く示唆する臨床所見を認め、かつ、特徴的検査所見の5項目中2項目以上が陽性のもの。

付記

1. 皮膚は生検を施行しやすい臓器であり、皮膚に病変が認められる場合には、診断のためには積極的に生検を行なうことが望まれる。微小な皮膚病変は皮膚科専門医でないと発見しづらいことがある。
2. 神経系をはじめとする他の臓器において、本症を疑う病変はあるが生検が得難い場合がある。このような場合にも、診断確定のためには全身の診察、諸検査を行って組織診断をえるように努めることが望まれる。