

## 目的

本研究班の使命の 1 つは、客観的な指標に基づく疾患概念が確立している難治性びまん性肺疾患 (IIPs、サルコイドーシス、びまん性汎細気管支炎、肺胞タンパク症など) に関する科学的根拠を集積・分析し、エビデンスに基づいた診療 GL の作成・改訂等を推進し、臨床現場における医療の質の向上を図り、国民への研究成果の還元を促進することである。

今回、日本における IIPs 診療の実情に合った標準的な治療法を提示することを目的とし、IIPs の中で最も頻度が高く、かつ予後不良である IPF に関する治療 GL を作成する。

## 方法および手順

IPF 診療 GL は、EBM にコンセンサスを加えた、呼吸器専門医のみならず実地医家および患者のための GL として刊行し、その作成過程は Minds の「診療ガイドライン作成の手引き 2014」<sup>5)</sup> に準拠することを基本方針とする。

作成にかかわる組織は、GL 統括委員会・GL 作成チーム・系統的レビュー (SR) チーム・GL 編集ワーキンググループより構成する。GL 作成グループは、重要臨床課題を決定し、それぞれに対するクリニカルクエスチョン (CQ) の設定およびその構成要素であるアウトカムの決定を行う。SR チームは、決定された CQ に関するエビデンスを系統的にレビューし、推奨を作成する。GL 編集ワーキンググループは、IPF の臨床現場で多く存在する SR に適さない領域を担当し、総論的 GL を執筆し、全般的調整を行う。

## 今年度の成果

今年度は、最初にクリニカルクエスチョン (CQ) の設定および CQ に関するアウトカムの決定作業を行った。設定した 14 の CQ を表 1 に示す。9 月からは作成委員 (SR チーム) による各 CQ に関する文献検討・選択・推奨文案の作成を開始し、11 月までに 14 の CQ に対する SR チームからの最終推奨文案が提案された。この提案を受け、11 月 15・29 日に作成委員 (GL 作成

チーム) による推奨度決定 (パネル会議) を開催し、推奨文案を決定した。なお、パネル会議への患者の参加が困難であったため、10 月 24 日に日本医療研究開発機構委託研究開発費難治性疾患実用化研究事業 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が主催した間質性肺炎 / 肺線維症勉強会に参加した患者を対象に実施した GL に関するアンケート結果を本 GL の内容に反映させる予定である。今年度はさらに 12 月 13 日に GL 統括委員会を開催し、GL の項目・内容の最終決定した後、GL 作成委員が分担し GRADE 法に基づく推奨文<sup>6)</sup> および補足する説明文の執筆作業を開始する。2016 年 1 月末日までに一次原稿の執筆作業を終了し、2 月に統括委員会による全体の原稿確認および修正を行う予定である。

表 1 『特発性肺線維症 (IPF) 治療ガイドライン』  
クリニカルクエスチョン

<p>&lt;慢性安定期の治療&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IPF患者にステロイド単独療法を行うべきか?</li> <li>2) IPF患者にステロイドと免疫抑制薬の併用を行うべきか?</li> <li>3) IPF患者にNAC吸入単独療法を行うべきか?</li> <li>4) IPF患者にビルフェニドンを投与すべきか?</li> <li>5) IPF患者にニンテダニブを投与すべきか?</li> <li>6) IPF患者にビルフェニドンとNAC吸入の併用を行うべきか?</li> <li>7) IPF患者にビルフェニドンとニンテダニブの併用を行うべきか?</li> <li>8) 低酸素血症を伴うIPF患者に酸素療法を行うべきか?</li> <li>9) IPF患者に呼吸リハビリテーションを行うべきか?</li> </ol> <p>&lt;急性増悪時の治療&gt;</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) IPF急性増悪にパルス療法を含めたステロイド療法を行うべきか?</li> <li>2) IPF急性増悪に免疫抑制薬を投与すべきか?</li> <li>3) IPF急性増悪に好中球エラスターゼ阻害薬を投与すべきか?</li> <li>4) IPF急性増悪にPMX療法を行うべきか?</li> <li>5) IPF急性増悪にリコンビナントトロンボモジュリンを投与すべきか?</li> </ol>
---

## 来年度の計画

来年度には 4 月に評価委員会による原稿評価、5 月に前述評価に基づく原稿修正、日本呼吸器学会ホームページ (会員限定サイト) を利用したパブリックコメント募集を行う予定である。その後、6 月にパブリックコメントに基づく原稿修正 (最終原稿)、初校・再校の校閲を行い、12 月までに印刷・製本・刊行する予定である。

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・治療の手引き改訂第2版 南江堂, 東京 2011
- 2) American Thoracic Society: Idiopathic pulmonary fibrosis: diagnosis and treatment. International consensus statement. Am J Respir Crit Care Med 2000; 161:646-664.
- 3) Raghu G, 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.
- 4) Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-e19.
- 5) Minds 診療ガイドライン作成の手引き 2014. 福井次矢、山口直人 (監修) 医学書院, 東京 2014.
- 6) 相原守夫: 診療ガイドラインのためのGRADE システム (第2版). 凸版メディア社, 青森 2015.

# IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会

研究分担者 会長 伊達 洋至<sup>1</sup>、副会長 岸 一馬<sup>2</sup>  
高橋 和久<sup>3</sup>、弦間 昭彦<sup>4</sup>、迎 寛<sup>5</sup>、杉山 温人<sup>6</sup>、佐々木 信一<sup>7</sup>、吉野 一郎<sup>8</sup>、大西 洋<sup>9</sup>

- |                             |                  |
|-----------------------------|------------------|
| 1 京都大学大学院医学研究科器官外科学講座呼吸器外科学 | 3 順天堂大学呼吸器内科     |
| 2 虎の門病院呼吸器センター内科            | 5 産業医科大学呼吸器病学講座  |
| 4 日本医科大学内科学講座               | 7 順天堂大学浦安病院呼吸器内科 |
| 6 国立国際医療センター呼吸器内科           | 9 山梨大学放射線医学講座    |
| 8 千葉大学呼吸器外科                 |                  |

主な課題は、1. IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン策定、2. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査、3. わが国における間質性肺炎合併肺癌に関する現状と要約、である。1. IPF 合併肺癌のガイドラインは、IPF 治療ガイドライン刊行部会とともに策定作業を進めている。IPF 合併肺癌に関するクリニカルクエスチョンは、「IPF 合併肺癌患者に外科治療は推奨されますか?」、「IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨されますか?」、「IPF 合併進行肺癌患者に化学療法は推奨されますか」の3つである。GRADE 法に準拠してシステマティックレビューを実施し、パネル会議で推奨文を決定した。来年 12 月に刊行予定である。

2. IPF 合併肺癌策定部会では、日本呼吸器学会腫瘍学術部会（部会長：木浦勝行先生）とともに「特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査」を実施している。参加施設は 189 施設で、症例数は約 1,500 例を予定している。主な目的は、特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の効果と安全性の検討、化学療法による急性増悪の危険因子の同定、そして緩和療法に関する調査である。3. 日本呼吸器学会腫瘍学術部会では、びまん性肺疾患学術部会（部会長：小倉高志先生）、そしてびまん性肺疾患調査研究班とともに、わが国における間質性肺炎合併肺癌に関する現状と要約の刊行を計画している。

IPF 合併肺癌ガイドライン策定部会では、(1) IPF 合併肺癌の治療に関するガイドライン策定、(2) 特発性間質性肺炎患者の内科治療に関する後ろ向き調査、(3) わが国における間質性肺炎合併肺癌に関する現状と要約、の3つの課題に取り組んでいる。

## 1. IPF 合併肺癌の治療に関するガイドラインの策定

IPF 合併肺癌の治療に関するガイドラインは、IPF 治療に関するガイドライン刊行部会（部会長：坂東政司先生）とともに、GRADE 法に準拠して作業中である。IPF 合併肺癌の治療に関するクリニカルクエスチョン（CQ）、推奨文、システマ

ティックレビュー（SR）のメンバーを表に示す。SR は、適格基準をもとに文献のスクリーニング、採用文献からの情報抽出、エビデンステーブルの作成の順に進み、パネル会議で各 CQ に対する推奨文が決定した。

IPF 治療に関するガイドラインは 2016 年 12 月の刊行を予定している。

表

	クリニカルクエスチョン	推奨文	システマティックレビューのメンバー
1	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する外科治療は推奨されますか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する外科治療を提案する。(2C)	伊達洋至、佐藤寿彦 (京都大学呼吸器外科) 吉野一郎、岩田剛和 (千葉大学呼吸器外科)
2	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨されますか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する術後急性増悪の予防投薬は推奨しない。(1C)	岸 一馬、宮本 篤 (虎の門病院呼吸器センター内科)
3	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する化学療法は推奨されますか？	IPF を含む IP 合併肺癌患者に対する化学療法を行うことを提案する。(2D) 但し、少数の患者にはこの治療法が合理的な選択肢でない可能性がある。	弦間昭彦、峯岸裕司 (日本医科大学呼吸器内科) 高橋和久、高 遼 (順天堂大学呼吸器内科) 岸 一馬、宮本 篤 (虎の門病院呼吸器センター内科)

## 2. 特発性間質性肺炎合併肺癌患者の内科治療に関する後ろ向き調査

特発性間質性肺炎に合併した進行肺癌の内科治療に関する報告は少ないため、日本呼吸器学会腫瘍学術部会（部会長：木浦勝行先生）とともに本調査を実施している。主な目的は、特発性間質性肺炎合併進行肺癌に対する化学療法の効果と安全性の検討、化学療法による急性増悪の危険因子の同定、そして緩和療法に関する調査である。日本呼吸器学会認定施設 716 施設に対して一次調査を行い、270 施設より回答があった。その結果、188 施設が協力可能で、年間新規症例数は推計約 1,500 例となった。現在、二次調査が進行している。本調査の結果は 2016 年 12 月に報告する予定である。

## 3. わが国における間質性肺炎合併肺癌に関する現状と要約

日本呼吸器学会腫瘍学術部会が中心となって、日本呼吸器学会びまん性肺疾患部会（部会長：小倉高志先生）とびまん性肺疾患調査研究班も協力して、間質性肺炎合併肺癌に関する現状と要約を作成する。主な目的は、間質性肺炎合併肺癌におけるエビデンスと臨床上の問題点を明確にし、前向きな臨床研究を展開するため、あるいは実地臨床での知識の整理のためである。2016 年度中に刊行予定である。

# IPF 新重症度分類の策定部会

高橋 弘毅<sup>1</sup>、谷口 博之<sup>2</sup>、近藤 康博<sup>2</sup>、千葉 弘文<sup>1</sup>、本間 栄<sup>3</sup>

1 札幌医科大学医学部呼吸器・アレルギー内科学講座

2 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

3 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野

**【背景】** IPF の臨床経過は多様であり、診療方針決定のために個々の症例の予後を予測することが重要である。現在日本では、安静時 PaO<sub>2</sub> と 6 分間歩行試験 (6MWT) からなる日本独自の重症度分類 (JSC) が用いられている。米国では IPF の予後予測に優れた新たな重症度分類として性別、年齢、呼吸機能からなる GAP モデルが提唱されている。本研究では、新たな重症度分類策定に向けて、日本の大規模コホートを用いて、JSC と GAP モデルの死亡リスクに対するモデル性能の評価を行った。

**【方法】** 2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間に北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者のうち 326 例を対象に後ろ向きに解析を行った。JSC および GAP モデルについて、ステージ別に生存曲線を作成し比較を行った。GAP モデルについては discrimination と calibration を用いて日本人の IPF 患者における死亡リスクの予測能の評価を行った。

**【結果】** JSC では、予後は軽症例 (I 度と II 度) と重症例 (III 度と IV 度) の大まかに 2 群に弁別された。6MWT における低酸素血症の有無が弁別に寄与している可能性があった。GAP モデルでは、Stage II と Stage III の生存曲線間に有意な差が認めなかった。3 年死亡の予測能は比較的良好であるものの、1 年および 2 年死亡の予測は実際よりも低く見積もる傾向にあった。

**【結論】** JSC も GAP モデルも予後予測能は十分ではなかった。日本人の IPF 患者における重症度分類は因子の再検討や予測死亡率の算出などを行い、新たな分類を検討していく必要がある。

## A. 研究目的:

IPF は肺に進行性線維化を来し、特発性間質性肺炎において最も頻度が高くかつ予後不良の疾患である。その生存期間中央値は一般的に約 3-5 年であり、多くは慢性経過を辿るとされているが、急激な増悪傾向を認める例もあり、経過は多様である。よって、診療方針決定のために、個々の症例の予後を予測することが非常に重要である。

IPF の予後予測において、呼吸機能 (%VC, %DLCO) は最も重要な因子であることが報告されており、米国では予後予測に優れた新たな重症

度分類として、これらの呼吸機能に性別、年齢を因子に加えた GAP モデルが提唱されている<sup>1)</sup>。さらに、予測される予後に対応したフォローアップ間隔および肺移植リストアップの時期などの診療方針が提案されている。

本疾患は人種差による臨床像の差が指摘されている。アジアでは IPF 患者の死因は急性増悪が最も多く、慢性呼吸不全が最多である欧米との違いが報告されている<sup>2)</sup>。日本人の疫学調査でも、IPF の予後予測因子として %VC、%DLCO、年齢が重要との報告があるが<sup>2)</sup>、GAP モデルを日

本人にそのまま適応して良いかは検証が必要である。

日本においては、2004 年から独自の重症度分類 (JSC) が用いられている。安静時 PaO<sub>2</sub> と 6 分間歩行試験 (6MWT) の組み合わせにより分類され、公的扶助を必要とする患者を選定することを目的とし、患者の ADL 評価を重視して作成されている。しかしながら、予後予測に重要な呼吸機能の評価が含まれておらず、予後予測能についての十分な検証がされていない。本研究において、日本人における JSC と GAP モデルの予後予測能について検証する。

## B. 研究方法：

2003 年 1 月 1 日から 2007 年 12 月 31 日までの期間、北海道において特定疾患認定を受けた IPF 患者の臨床調査個人票に基づき後ろ向きに解析を行った。予後調査として、さらに北海道内の各患者の主治医に対し、死亡の有無と、急性増悪を含む死因について質問用紙送付により回答を得た。2011 年 9 月 30 日まで予後調査を行った。この研究は札幌医科大学の倫理委員会承認の上で行った。

期間中に北海道で特発性肺線維症と認定された患者は 553 人であった。呼吸機能検査が施行されていない例や設備の不備のために DLCO を測定できていない例、生存期間が追跡不可能であった例を除外し、326 例を解析対象とした (図 1)。

北海道を選択した理由は下記の通りである。①北海道は人口約 551 万人と日本全体の約 20 分の 1 を占めており、年齢層別比は全国統計に近似している。②北海道は歴史的に日本各地からの移住者が多く遺伝的背景に偏りが少ない。③日本では Stage III と Stage IV の重症例のみを申請受理されているが、北海道では例外的に I 度と II 度の軽症例も申請受理が行われている。このことより、北海道における疫学調査は日本全体の IPF 患者を母集団とした標本と考えられ、重症例から軽症例まで含めた IPF のより正確な実態を反映していると考えた。

日本の重症度分類と GAP index の相関について

は Spearman の相関係数を用いて評価した。また JSC と GAP index の Stage 別に死因内訳を解析した。生存曲線については Kaplan-Meier 曲線を作成し、群間比較は log-rank 検定を用いた。多重比較については Bonferroni 補正を用いた。1 年、2 年、3 年累積死亡率を Kaplan-Meier 曲線より求めた。また original の GAP calculator および GAP index から各患者の予測死亡率を算出した。

## C. 研究結果：

観察期間中央値は 29 か月 (範囲 :1-96 ヶ月) であった。2011 年 9 月 30 日時点で 326 人中 205 人が死亡していた。3 年以内に 157 人が死亡し、全体での累積死亡率は 1 年 :23.0%、2 年 :40.1%、3 年 :53.2% であった。

JSC と GAP モデルともに、生存曲線では重症度が上がる毎に生存率が低下する傾向にあった。Log rank 検定で生存曲線の群間比較を行った。日本重症度分類では Stage II と Stage III の間に有意差を認め、Stage I と Stage II、および Stage III と Stage IV の間には有意差を認めなかった (図 1)。6MWT の対象となる患者のうち、PaO<sub>2</sub> 70-80mmHg の患者において、6MWT で低酸素血症を認めず Stage II に分類された患者と、低酸素血症を認め Stage III に分類された患者では、低酸素血症を認めた群が有意に予後不良であった。一方で、PaO<sub>2</sub> 60-70mmHg の患者において、低酸素血症を認めず Stage III に分類された患者と、低酸素血症を認め Stage IV に分類された患者では、両群の予後に有意な差を認めなかった (図 2)。

GAP モデルの生存曲線も同様に、重要度が上がる毎に生存率が低下する傾向にあった。Stage I と Stage II の間に有意差を認めたが、Stage II と Stage III の間には有意差を認めなかった (図 3)。

JSC と GAP モデルの相関を表 1 に示す。JSC と GAP モデルの間に元々共通の因子はなく、相関は有意ではあるもの  $p = 0.242$  と弱い相関であった。JSC では Stage I に分類されるにも関わらず、GAP モデルでは Stage II または Stage III に分類される例が比較的多く認められた。これらの生存曲線を図 4 に示す。JSC Stage I には、GAP

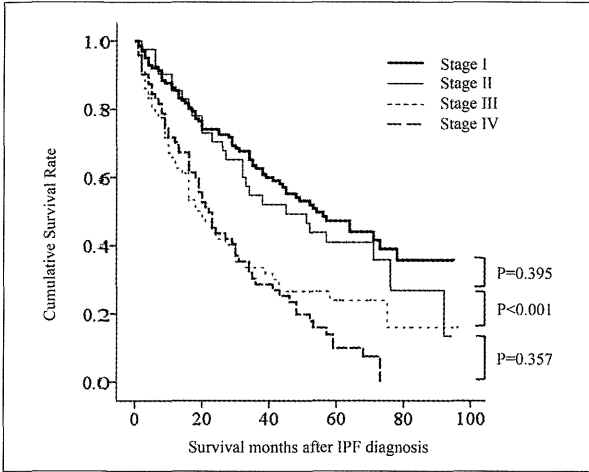


図1 日本人 IPF 患者の各重症度別生存曲線

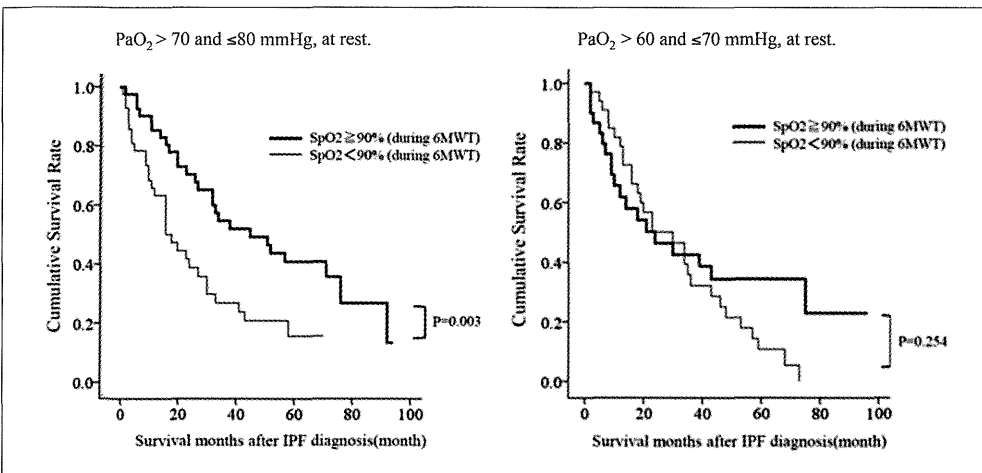


図2 予後予測能に対する6MWTの有用性

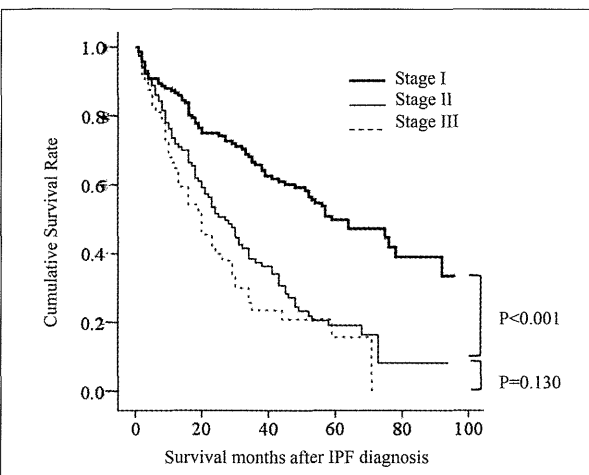


図3 日本人 IPF 患者の各重症度別生存曲線 (GAP モデル)

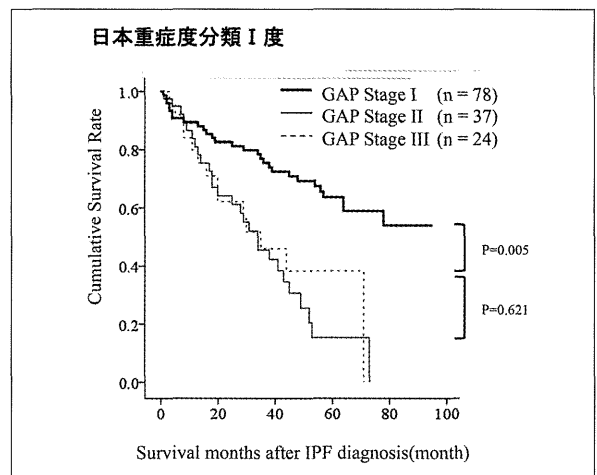


図4 日本重症度分類 I 度患者における GAP 重症度別の生存曲線

表 1 日本重症度分類と GAP モデルの相関

		日本重症度分類				
		Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV	Total
GAP モデル	Stage I	78	25	31	14	149
	Stage II	37	12	37	38	124
	Stage III	24	4	12	26	67
	Total	139	41	80	78	326

Spearman's correlation coefficient: = 0.237, P-value < 0.001.

表 2 各重症度別の死亡原因

GAPモデル					
	Total	Stage I	Stage II	Stage III	
Acute exacerbation	87 (42.5)	30 (42.3)	42 (48.8)	15 (31.3)	
Chronic respiratory failure	46 (22.4)	15 (21.1)	17 (19.8)	14 (29.2)	
Lung cancer	22 (10.7)	9 (12.7)	9 (10.5)	4 (8.3)	
Others	38 (18.5)	11 (15.5)	16 (18.6)	11 (22.9)	
Unknown	12 (5.9)	6 (8.4)	2 (2.3)	4 (8.3)	
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>71</b>	<b>86</b>	<b>48</b>	

Data are presented as No. (%). P-value = 0.554.

日本重症度分類					
	Total	Stage I	Stage II	Stage III	Stage IV
Acute exacerbation	87 (42.5)	29 (42.0)	6 (23.1)	24 (48.0)	28 (46.7)
Chronic respiratory failure	46 (22.4)	11 (16.0)	3 (11.5)	11 (22.0)	21 (35.0)
Lung cancer	22 (10.7)	8 (11.6)	3 (11.5)	8 (16.0)	3 (5.0)
Others	38 (18.5)	15 (21.7)	9 (34.6)	7 (14.0)	7 (11.7)
Unknown	12 (5.9)	6 (8.7)	5 (19.3)	0 (0.0)	1 (1.6)
<b>Total</b>	<b>205</b>	<b>69</b>	<b>26</b>	<b>50</b>	<b>60</b>

Data are presented as No. (%). P-value = 0.217.

モデル Stage II と Stage III に分類される予後不良群が含まれる。

JSC および GAP モデル重症度別にその死因を解析した (表 2)。GAP モデルではいずれの重症度でも急性増悪による死亡が最多であった。Stage III では慢性呼吸不全による死亡割合が Stage I と Stage II と比較し多くなっていた。JSC でも、いずれの重症度においても急性増悪による死亡が最多であった。

D. 考案：

今回の日本の重症度分類の各群の生存率の比較では、Stage I と Stage II、Stage III と Stage IV の生

存曲線がそれぞれ近接していた。現行の分類は重症度を 4 群に分けるものであるが、予後に関しては、軽症例 (Stage I、Stage II) と重症例 (Stage III、Stage IV) のおおまかに 2 群に弁別されることが示された。

PaO<sub>2</sub>>80mmHg のため JSC Stage I へ分類されても、GAP モデルでは Stage II または III に分類される例が少なからず存在していた。この集団は実際に予後不良群であった。

PaO<sub>2</sub> 70-80mmHg の群では 6MWT が予後予測に有用であったが、PaO<sub>2</sub> 60-70mmHg の群では 6MWT は予後予測に有用ではなかった。PaO<sub>2</sub><70mmHg の患者に対しては必ずしも必要



ないかもしれない。谷口らは PaO<sub>2</sub>>80mmHg の患者についても、6MWT 評価を追加することの有用性を報告している。PaO<sub>2</sub>>80mmHg であっても、PaO<sub>2</sub>のみで評価するのではなく、6MWT や呼吸機能による評価を行うことが望ましいと考えられる。

GAP モデルの評価で示された Stage II と Stage III の生存曲線が近接する事象は、Kim らの韓国の単施設における 268 例の報告においても概ね同様に認められ、アジアという人種に由来するものである可能性がある<sup>3)</sup>。今回のコホートにおける死因を Stage 別に追加調査したところ、いずれの GAP の重症度においても急性増悪が死因の最多であった。このことから、日本人では軽症例であっても、米国よりも急性増悪によって早期に死亡する例が多いため、Stage I と Stage II の生存曲線が下方にシフトし、GAP モデルの日本人における予後予測能低下の原因となっている可能性があると考えた。オリジナルの GAP モデルは日本人に対しては適合しとは言い難く、修正なしに日本人へ適応することはできないと考える。

#### E. 結論：

JSC と GAP モデルの双方とも日本人の予後予測能において不十分であり、今後、日本人の予後をよく反映した新重症度分類の策定が必要である。

#### 参考文献

- 1) Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, et al. A Multidimensional Index and Staging System for Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Ann Intern Med.* 2012;156:684-691.
- 2) Natsuizaka M, Chiba H, Kudo K, et al. Epidemiological Survey of Japanese Patients with Idiopathic Pulmonary Fibrosis and Investigation of Ethnic Differences. *Am J Respir Crit Care Med.* 2014;190:773-9.
- 3) Kim ES, Choi SM, Lee J, et al. Validation of the GAP score in Korean patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Chest.* 2015;147:430-437

# IPF/UIP と UIP パターンを示す膠原病肺の画像による 鑑別診断の検討

酒井 文和<sup>1</sup>、馬場 智尚<sup>2</sup>、上甲 剛<sup>3</sup>、荒川 浩明<sup>4</sup>、藤本 公則<sup>5</sup>、澄川 裕充<sup>6</sup>、稲瀬 直彦<sup>7</sup>、小倉 高志<sup>2</sup>、谷口 博之<sup>8</sup>、  
須田 隆文<sup>9</sup>、井上 義一<sup>10</sup>、一門 和哉<sup>11</sup>、田口 善夫<sup>12</sup>、福岡 順也<sup>13</sup>、武村 民子<sup>14</sup>、Colby TV<sup>15</sup>

- |  |                       |
|--|-----------------------|
| 1 埼玉医大国際医療センタ画像診断科                                 | 2 神奈川県立循環器呼吸器センタ呼吸器内科 |
| 3 公立学校共済組合近畿中央病院放射線科                               | 4 独協医大放射線科            |
| 5 久留米大学医学部放射線科                                     | 6 大阪労災病院放射線科          |
| 7 東京医科歯科大学呼吸器内科                                    | 8 公立陶生病院呼吸器アレルギー内科    |
| 9 浜松医大呼吸器内科  | 10 近畿中央胸部疾患センター臨床研究部  |
| 11 済生会熊本病院呼吸器センタ                                   | 12 天理よろづ相談所病院呼吸器内科    |
| 13 長崎大学病院病理部                                       | 14 日赤病院医療センタ病理部       |
| 15 Department of Pathology, Mayo Clinic Scottsdale |                       |

呼吸器専門施設で、MDD 診断された IPF/UIP、膠原病に合併した UIP パターンの間質性肺炎 (CVDIP)、慢性過敏性肺炎 (CHP) の画像的鑑別の可能性を検討した。対象症例は、IPF/UIP48 例、CVDIP43 例、CHP47 例である。CVDIP と IPF/UIP, CHP の鑑別能はあまり良好なものではなかったが、IPF/UIP と CVDIP で出現率に差がみられた所見は CT 画像での陰影の末梢側優位、蜂巢肺 + 網状陰影の程度、10mm 以上の囊胞陰影、腋窩リンパ節腫大であった。

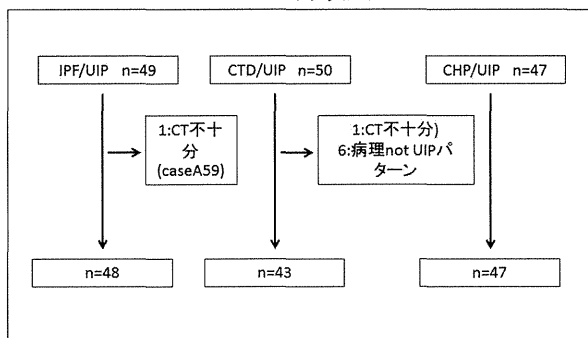
## 緒言

膠原病に合併する慢性線維化性間質性肺炎は、NSIP パターンを呈することが多いとされるが、関節リウマチなどでは UIP パターンを示しうるとされる。慢性過敏性肺炎は、動揺に UIP パターンを示す慢性間質性肺炎の所見を呈する。特発性肺線維症 IPF/UIP の診断にあたって、この両者は、IPF/UIP との鑑別が時に困難であり、鑑別診断にあたり問題となる疾患の代表例である。これらの疾患に鑑別には、画像所見のみならず、臨床情報や病理所見などを総合して行う必要がある。今回、病理所見がえられ、膠原病に合併した UIP パターンの慢性間質性肺炎と IPF/UIP の画像的な相違を明瞭にし、両者が画像的に鑑別可能かどうかの検討を行った。

## 対象

いずれも、外科生検が施行され IPF/UIP49 例、膠原病に合併した間質性肺炎 (CVDIP) 50 例、慢性過敏性肺炎 (CHP) 47 例を集積した。いずれもびまん性肺疾患を専門とする施設において MDD 診断が行われ診断が確定している例である。IPF/UIP、CHP は過去の研究計画に利用された症例を使用した。IPF/UIP については、CT の不十分な症例 1 例を除外した。CVDIP については、病理診断を再検討し、UIP パターンではないと判断された 6 例を除外し、CT 画像が十分でない例 1 例も除外した。(表 1) CVDIP は 43 例(関節リウマチ 17 例、シェーグレン症候群 14 例、強皮症 + シェーグレン症候群 3 例、SLE+ シェーグレン症候群 1 例、強皮症 4 例 MCTD 3 例、皮膚筋炎 1 例) を検討対象とした。

Table1 対象症例



方法

膠原病に合併する慢性間質性肺炎の病理所見は、再度 2 名の病理専門医が UIP パターンか否か判定し 2 名の判断に乖離がある場合は第 3 の病理医が最終判断を行った。これらの症例について、画像をシャッフルし、2 名の胸部放射線診断専門医が読影し、意見が一致しない場合は、第 3 の胸部放射線診断専門医が最終的な判断を行った。病理所見で UIP パターンではないと最終判断された例は検討から除外した。

生検直前に撮像された HRCT を診断・臨床情報を知らされていない胸部放射線専門医 2 名が独立して評価した。放射線診断医は、総合的に最も可能性が高い診断を IPF/UIP、CVDIP、CHP 選択した。また、すりガラス陰影、網状陰影、牽引性気管支拡張、不均一さ、小葉辺縁性分布、モザイク所見、リンパ節腫大などを評価した。すりガラス陰影、網状陰影 + 蜂巣肺、については、広がりをも 10% 刻みでスコア化した。小葉中心性結

節、肺気腫に関しては、程度をなし (0)、軽度 (1)、中等度 (2)、高度 (3) の 4 段階に区分した。consolidation、嚢胞、小葉中心性分岐状陰影、牽引性気管支拡張、虚脱硬化、10mm 以上の結節、モザイク所見、小葉辺縁性病変、病変の不均一さ、10mm 以上の嚢胞陰影、胸膜病変、胸壁筋の委縮、腋窩リンパ節の描出、胸腺実質の残存などの所見に関しては、定性的にその有無を検討した。また陰影の分布に関しては、頭尾方向、CT 横断面内の分布などを記載した。診断・所見の有無や程度が 2 名の放射線科医で異なった症例に関しては、別の胸部放射線科医が評価を行い、最終診断とした。

結果

(1) IPF/CVDIP/CHP の画像による鑑別 (表 2)

全ての症例について、最も可能性のある疾患を、IPF/UIP、CVDIP、CHP から選択された。IPF / UIP48 例について画像上 IPF / UIP20 例と診断された例は (42%)、CVDIP と診断され例は 19 例 (40%)、CHP と診断された例は 9 例 (19%) であった。CVDIP43 例について画像上 IPF/UIP と診断された例は、12 例 (28%)、CVDIP と診断され例は 19 例 (44%)、CHP と診断された例は 12 例 (28%) であった。CHP47 例について画像上 IPF/UIP と診断された例は、9 例 (19%)、CVDIP と診断され例は 12 例 (26%)、CHP と診断された例は 26 例 (55%) であり、総合判断で、IPF/

Table2 MDD 診断と CT 診断の対比

MDD Diagnosis	CT Diagnosis	IPF	CTD	CHP	IPF	CTD	CHP	IPF	CTD	CHP	total
IPF n=48	A	19(40%)	10(21%)	19(40%)							48
	B	13(27%)	26(54%)	9(19%)							48
	C	20(42%)	19(40%)	9(19%)							
CTD n=43	A				12(28%)	15(35%)	16(37%)				43
	B				13(30%)	23(23%)	7(16%)				43
	Ci				12(28%)	19(44%)	12(28%)				
CHP n=47	A							12(26%)	6(13%)	29(62%)	47
	B							6(13%)	20(43%)	21(45%)	47
	C							9(19%)	12(26%)	26(55%)	

A,B 評価者 C 第 3 評価者

Table3 膠原病のサブタイプ別の臨床診断と CT 診断の対比

サブタイプ	症例数	CT 診断		
		IPF	CHP	CTD
RA	17	6	4	7
SjS	14	4	3	7
SLE S sjS	1	2	5	5
SSc SjS	3			
MCTD	3			
SSc	4			
ADM	1			
合計	43	12	12	19

Table4 すりガラス陰影スコア

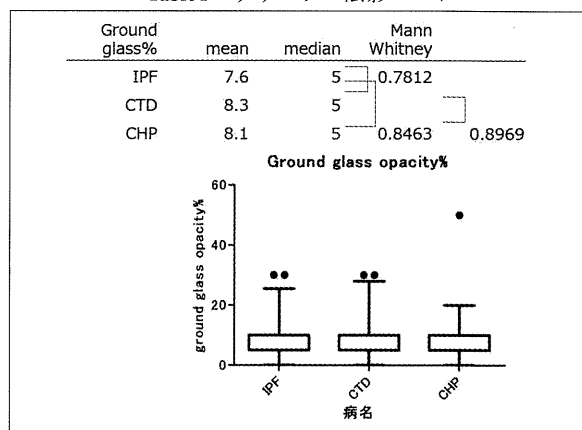


Table5 Reticulation and honeycombing のスコア

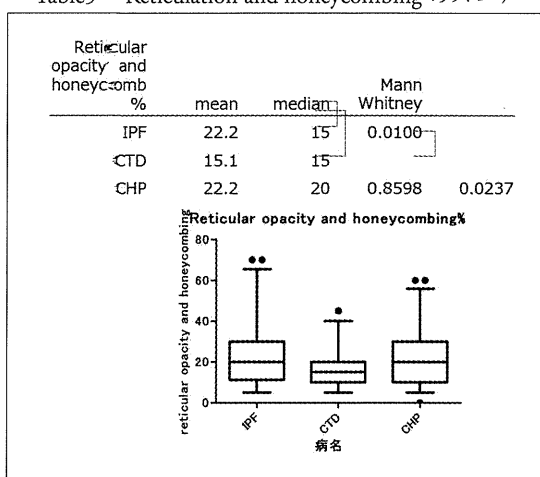
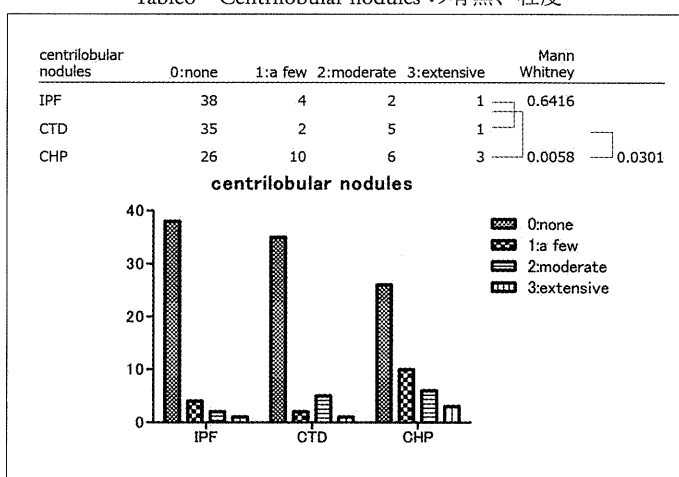


Table6 Centrilobular nodules の有無、程度



UIP、CVDIP、CHP の鑑別に関して、CHP の正診率がやや良好な傾向にあったが、IPF / UIP と CVDIP の鑑別診断能は良好なものではなかった。

(2) 膠原病の病型別の鑑別能 (表 3)

原疾患別に検討すると関節リウマ 17 例については、画像上 IPF/UIP20 例と診断された例は 6 例 (36%)、CVDIP と診断され例は 7 例 (40%)、CHP と診断された例は 4 例 (24%)、シェーグレン症候 14 例中群画像上 IPF/UIP20 例と診断された例は 4 例 (28%)、CVDIP と診断され例は 7 例 (50%)、CHP と診断された例は 3 例 (22%)、その他の膠原病 12 例では、画像上 IPF/UIP は 2 例 (18%)、CVDIP と診断され例は 5 例 (41%)、CHP と診断された例は 5 例 (41%) であり、膠原病のタイプによる大きな差はなかった。

(3) IPF/UIP と CVDIP の画像所見の相違 (表 4-6, 7)

IPF/UIIP と CVDIP の比較では、すりガラス陰影のスコア、小葉中心性粒状陰影の有無とスコア、肺気腫の程度には有意差はなかった。蜂巢肺 + 網状陰影の程度は、CVDIP で低い傾向にあった (p=0.01)。陰影の末梢側優位分布は IPF/UIP 群に有意に多く (IPF/UIP 97.9%, CVDIP 86% p=0.0492)、10mm 以上の嚢胞 (IPF/UIP 66.7%, CVDIP 44.2% p=0.0364) も IPF/UIP 群に有意に多かった、その他の所見の頻度やスコアには有意差はみられなかった。また腋窩リンパ節腫大は、CVDIP 群で多かった (IPF/UIP 21.4%,CVD-IP 58.1% p<0.0008)。

Table7-1 IPF vs CTD その他の所見

	所見あり IPF	所見なし IPF	所見陽性率 IPF	所見あり CTD	所見なし CTD	所見陽性率 CTD	P 値
air-space consolidation	9	39	18.8%	8	35	18.6%	1.0000
Honeycombing	27	21	56.3%	17	26	39.5%	0.1425
<b>Cyst (&gt;1cm)</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>66.7%</b>	<b>19</b>	<b>24</b>	<b>44.2%</b>	<b>0.0364</b>
traction bronchiectasis	47	1	97.9%	42	1	97.7%	1.0000
centrilobular branching structures	1	47	2.1%	4	39	9.3%	0.1849
bronchial abnormality (thickening or ectasis)	1	47	2.1%	2	41	4.7%	0.6007
atelectatic induration (PPFE)	6	42	12.5%	7	36	16.3%	0.7659
Nodule(>10mm)	1	47	2.1%	1	42	2.3%	1.0000
SCLS	6	42	12.5%	5	38	11.6%	1.0000
mosaic attenuation	3	45	6.3%	0	43	0.0%	0.2440
upper subpleural linear irregularity	40	8	83.3%	28	15	65.1%	0.0558
perilobular abnormality	44	4	91.7%	39	4	90.7%	1.0000
lobular heterogeneity	45	3	93.8%	41	2	95.3%	1.0000

Table7-2 IPF vs CTD その他の所見

	所見あり IPF	所見なし IPF	所見陽性率 IPF	所見あり CTD	所見なし CTD	所見陽性率 CTD	P 値
pleural abnormality	2	40	4.8%	4	39	9.3%	0.6761
muscle atrophy	1	41	2.4%	1	42	2.3%	1.0000
<b>small axillar LNs</b>	<b>9</b>	<b>33</b>	<b>21.4%</b>	<b>25</b>	<b>18</b>	<b>58.1%</b>	<b>0.0008</b>
nodular thymic hyperplasia	9	33	21.4%	13	30	30.2%	0.4590
esophageal dilataation	0	42	0.0%	4	39	9.3%	0.1162
distribution							
Cep-Cau upper pred.	0	48	0.0%	2	41	4.7%	0.2205
lower pred.	38	10	79.2%	34	9	79.1%	1.0000
random/ diffuse	10	38	20.8%	7	36	16.3%	0.6032
Cross Sec. central pred.	0	48	0.0%	0	43	0.0%	
<b>peripheral pred.</b>	<b>47</b>	<b>1</b>	<b>97.9%</b>	<b>37</b>	<b>6</b>	<b>86.0%</b>	<b>0.0492</b>
peribroncovascular	9	39	18.8%	7	36	16.3%	0.7899
random/diffuse	1	47	2.1%	2	41	4.7%	0.6007
Laterality	5	43	10.4%	5	38	11.6%	1.0000

(4) IPF/UIP と CHP の画像所見の相違  
(表 4-6, 8)

IPF/UIP と CHP との比較では、すりガラス陰影のスコアには、有意差はなかったが、小葉中心性粒状陰影の有無と程度 (p=0.0058) は、CHP で有意に高く、肺気腫の程度 (p=0.038) は IPF/UIP で有意に高かった。小葉中心性分岐状陰影 (IPF/UIP 2.1%, CHP 19.1% p=0.0076)、虚脱硬化 (IPF/UIP 12.5%, CHP 34%, p=0.00157)、陰影の

上肺優位分布 (IPF / UIP 0%, CHP 12.8% p=0.0124) は、CHP で有意にその頻度が高く、蜂巢肺 (IPF / UIP 56.3%, CHP 34%, p=0.00396)、10mm 以上の嚢胞 (IPF / UIP 66 / 7%. CHP 40.4%, p=0.00137)、下肺優位 (IPF / UIP 80%, CHP 57.4% p=0.0282)、末梢優位の分布は (IPF / UIP 97.9% CHP 70.2% p=0.0002) 所見は PF/UIP 群で有意に頻度が高かった。

Table8-1 IPF vs CHP その他の所見

	所見あり IPF	所見なし IPF	所見陽性率 IPF	所見あり CHP	所見なし CHP	所見陽性率 CHP	P value
air-space consolidation	9	39	18.8%	13	34	27.7%	0.3390
<b>Honeycombing</b>	<b>27</b>	<b>21</b>	<b>56.3%</b>	<b>16</b>	<b>31</b>	<b>34.0%</b>	<b>0.0396</b>
<b>Cyst (&gt;1cm)</b>	<b>32</b>	<b>16</b>	<b>66.7%</b>	<b>19</b>	<b>28</b>	<b>4.4%</b>	<b>0.0137</b>
traction bronchiectasis	47	1	97.9%	46	1	97.9%	1.0000
<b>centrilobular branching structures</b>	<b>1</b>	<b>47</b>	<b>2.1%</b>	<b>9</b>	<b>38</b>	<b>19.1%</b>	<b>0.0076</b>
bronchial abnormality (thickening or ectasis)	1	47	2.1%	0	47	0.0%	1.0000
<b>atelectatic induration (PPFE)</b>	<b>6</b>	<b>42</b>	<b>12.5%</b>	<b>16</b>	<b>31</b>	<b>34.0%</b>	<b>0.0157</b>
Nodule(>10mm)	1	47	2.1%	0	47	0.0%	1.0000
SCLS	6	42	12.5%	5	42	1.6%	1.0000
mosaic attenuation	3	45	6.3%	1	46	2.1%	0.6170
upper subpleural linear irregularity	40	8	83.3%	35	12	74.5%	0.3235
perilobular abnormality	44	4	91.7%	43	4	91.5%	1.0000
lobular heterogeneity	45	3	93.8%	43	4	91.5%	0.7145

Table8-2 IPF vs CHP その他の所見

	所見あり IPF	所見なし IPF	所見陽性率 IPF	所見あり CHP	所見なし CHP	所見陽性率 CHP	P value
pleural abnormality (0 or 1)	2	40	4.8%	5	41	10.9%	0.4373
muscle atrophy (0 or 1)	1	41	2.4%	1	45	2.2%	1.0000
small axillar LNs (0 or 1)	9	33	21.4%	12	34	26.1%	0.6275
nodular thymic hyperplasia (0 or 1)	9	33	21.4%	10	36	21.7%	1.0000
esophageal dilatation (0 or 1)	0	42	0.0%	0	46	0.0%	NA
distribution)							
<b>Cep-Cau upper pred.</b>	<b>0</b>	<b>48</b>	<b>0.0%</b>	<b>6</b>	<b>41</b>	<b>12.8%</b>	<b>0.0124</b>
<b>lower pred.</b>	<b>38</b>	<b>10</b>	<b>79.2%</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>57.4%</b>	<b>0.0282</b>
random / diffuse	10	38	2.8%	13	34	27.7%	0.4800
Cross Sec. central pred.	0	48	0.0%	0	47	0.0%	NA
<b>peripheral pred.</b>	<b>47</b>	<b>1</b>	<b>97.9%</b>	<b>33</b>	<b>14</b>	<b>70.2%</b>	<b>0.0002</b>
peribroncovascular	9	39	18.8%	11	36	23.4%	0.6222
<b>random/diffuse</b>	<b>1</b>	<b>47</b>	<b>2.1%</b>	<b>9</b>	<b>38</b>	<b>19.1%</b>	<b>0.0076</b>
Laterality 1: yes	5	43	10.4%	2	45	4.3%	0.4353

## (5) CHP と CVDIP の画像所見の相違 (表 4-6, 9)

CVDIP と CHP の比較では、蜂巣肺 + 網状陰影の程度は、CVDIP で低い傾向にあった (p=0.0237)。陰影の下肺優位分布 (CVDIP 79% CHP 57.4% p=0.0416)、腋窩リンパ節腫大 (CVDIP 58.1%, CHP 26.1% p=0.027) が CVDIP での頻度が有意に高かった。

Table9-1 CTD vs CHP その他の所見

	所見あり CTD	所見なし CTD	所見陽性率 CTD	所見あり CHP	所見なし CHP	所見陽性率 CHP	P value
air-space consolidation	8	35	18.6%	13	34	27.7%	0.3318
Honeycombing	17	26	39.5%	16	31	34.0%	0.6638
Cyst (>1cm)	19	24	44.2%	19	28	40.4%	0.8314
traction bronchiectasis	42	1	97.7%	46	1	97.9%	1.0000
centrilobular branching structures	4	39	9.3%	9	38	19.1%	0.2366
bronchial abnormality (thickening or ectasis)	2	41	4.7%	0	47	0.0%	0.2255
atelectatic indulation (PPFE)	7	36	16.3%	16	31	34.0%	0.0892
Nodule(>10mm)	1	42	2.3%	0	47	0.0%	0.4778
SCLS	5	38	11.6%	5	42	10.6%	1.0000
mosaic attenuation	0	43	0.0%	1	46	2.1%	1.0000
upper subpleural linear irregularity	28	15	65.1%	35	12	74.5%	0.3650
perilobular abnormality	39	4	90.7%	43	4	91.5%	1.0000
lobular heterogeneity	41	2	95.3%	43	4	91.5%	0.6786

Table9-2 CTD vs CHP その他の所見

	所見あり CTD	所見なし CTD	所見陽性率 CTD	所見あり CHP	所見なし CHP	所見陽性率 CHP	P value
pleural abnormality	4	39	9.3%	5	41	10.9%	1.0000
muscle atrophy	1	42	2.3%	1	45	2.2%	1.0000
small axillar LNs	25	18	58.1%	12	34	26.1%	0.0027
<b>nodular thymic hyperplasia</b>	<b>13</b>	<b>30</b>	<b>30.2%</b>	<b>10</b>	<b>36</b>	<b>21.7%</b>	<b>0.4684</b>
esophageal dilatation (distribution)	4	39	9.3%	0	46	0.0%	0.0505
Cep-Cau upper pred.	2	41	4.7%	6	41	12.8%	0.2705
<b>lower pred.</b>	<b>34</b>	<b>9</b>	<b>79.1%</b>	<b>27</b>	<b>20</b>	<b>57.4%</b>	<b>0.0416</b>
random/ diffuse	7	36	16.3%	13	34	27.7%	0.2156
Cross Sec. central pred.	0	43	0.0%	0	47	0.0%	NA
peripheral pred.	37	6	86.0%	33	14	70.2%	0.0816
peribroncovascular	7	36	16.3%	11	36	23.4%	0.4400
random/diffuse	2	41	4.7%	9	38	19.1%	0.0523
Laterality	5	38	11.6%	2	45	4.3%	0.2522

### 考察

IPF/UIP の鑑別診断として、膠原病に合併する慢性線維化性間質性肺炎 (CVDIP) と慢性過敏性肺炎 (CHP) は、最も重要なものである。今回の対象となった症例では、UIP パターンを示した膠原病の肺病変は様々なタイプの膠原病にみられたものの、関節リウマチとシェーグレン症候群でその大半を占めた。

今回の検討では、IPF / UIP と UIP パターンを

示す膠原病の肺病変で、出現頻度に有意差を認めたものは、陰影の末梢性分布と腋窩リンパ節腫大のみであった。CVDIP では、UIP パターンに NSIP パターンが混在することがあることの反映と考えられる。また腋窩リンパ節腫大の頻度が CVDIP で多いのは、従来の文献報告と一致する。両者の画像的鑑別能がはかばかしくなかった原因としては、UIP / IPF の中に、肺病変先行型の膠原病肺が含まれていること、膠原病の可能性

があっても、特定の膠原病の診断基準を満たさない場合は、特発性間質性肺炎に分類せざるを得ないことが大きな要因と思われる。最近、このような症例は、IPAF Interstitial pneumonia with autoimmune features としてまとめられるようになってきており、今後こういった症例の画像的検討が必要になると考えられる。

今回の検討では、IPF/UIP と CHP、CVDIP と CHP の比較において、小葉中心性粒状陰影の有無や程度が異なるという結果がえられたが、これは過去の我々の検討結果と一致するものである。

### 結論

IPF/UIP、CVDIP (UIP パターン)、CHP の3者の画像的鑑別において、IPF/UIIP と CVDIP の間で出現率に差がみられた所見は、蜂巢肺 + 網状陰影の程度、CT 画像での陰影の末梢側優位、10mm 以上の嚢胞陰影、腋窩リンパ節腫大であった。また CVDIP と CHP の間で有意差がみられた所見は、蜂巢肺 + 網状陰影の程度、陰影の下肺優位分布と腋窩リンパ節腫大であった。

### 文献

- 1) Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, et al. 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.
- 2) Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, Lynch DA, Nicholson AG, Ryerson CJ, Ryu JH, Selman M, Wells AU, Behr J, Bouros D, Brown KK, Colby TV, Collard HR, Cordeiro CR, Cottin V, Crestani B, Drent M, Dudden RF, Egan J, Flaherty K, Hogaboam C, Inoue Y, Johkoh T, Kim DS, Kitaichi M, Loyd J, Martinez FJ, Myers J, Protzko S, Raghu G, Richeldi L, Sverzellati N, Swigris J, Valeyre D; ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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.
- 3) Ohtani Y, Saiki S, Kitaichi M, et al. Chronic bird fancier's lung: histopathological and clinical correlation. An application of the 2002 ATS/ERS consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. *Thorax* 2005; 60:665-671.
- 4) Silva CI, Müller NL, Lynch DA, et al. Chronic hypersensitivity pneumonitis: differentiation from idiopathic pulmonary fibrosis and nonspecific interstitial pneumonia by using thin-section CT. *Radiology* 2008; 246:288-297.
- 5) Lynch DA, Newell JD, Logan PM, King TE Jr, Müller NL. Can CT distinguish hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis? *AJR Am J Roentgenol* 1995; 165:807-811.
- 6) Hwang JH, Misumi S, Sahin H, Brown KK, Newell JD, Lynch DA. Computed tomographic features of idiopathic fibrosing interstitial pneumonia: comparison with pulmonary fibrosis related to collagen vascular disease. *J Comput Assist Tomogr* 2009; 33:410-415.
- 7) 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; 136:23-30.
- 8) Corte TJ, Copley SJ, Desai SR, Zappala CJ, Hansell DM, Nicholson AG, Colby TV, Renzoni E, Maher TM, Wells AU. Significance of connective tissue disease features in idiopathic interstitial pneumonia. *Eur Respir J* 2012; 39:661-668.
- 9) Assayag D, Elicker BM, Urbania TH, et al. Rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease: radiologic identification of usual



- interstitial pneumonia pattern. *Radiology* 2014; 270: 583-588.
- 10) Kinder BW, Collard HR, Koth L, Daikh DI, Wolters PJ, Elicker B, Jones KD, King TE Jr. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: lung manifestation of undifferentiated connective tissue disease? *Am J Respir Crit Care Med* 2007; 176:691-697.
- 11) Suda T, Kono M, Nakamura Y, et al. Distinct prognosis of idiopathic nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) fulfilling criteria for undifferentiated connective tissue disease (UCTD) . *Respir Med* 2010; 104:1527-1534.
- 12) Fischer A, West SG, Swigris JJ, Brown KK, duBois RM. Connective tissue disease-associated interstitial lung disease: a call for clarification. *Chest* 2010; 138:251-256.
- 13) Vij R, Noth I, Strek ME, et al. Autoimmune-featured interstitial lung disease: a distinct entity. *Chest* 2011; 140:1292-1299.

# Unclassifiable Interstitial Pneumonia (UCIP) の 診断一致率に関する研究

○橋迫 美貴子<sup>1</sup>、唐田 博貴<sup>1</sup>、石田 佳央理<sup>1</sup>、田中 伴典<sup>1</sup>、田畑 和宏<sup>1</sup>、福岡 順也<sup>1</sup>、  
上甲 剛<sup>2</sup>、谷口 博之<sup>3</sup>、小倉 高志<sup>4</sup>、井上 義一<sup>5</sup>、酒井 文和<sup>6</sup>、本間 栄<sup>7</sup>

- 1 長崎大学大学院医歯薬総合研究科病理学病理診断科学講座
- 2 公立学校共済組合近畿中央病院放射線診断科
- 3 公立陶生病院呼吸器アレルギー内科
- 4 神奈川県循環器呼吸器病センター呼吸器内科
- 5 国立病院機構近畿中央胸部疾患センター臨床研究センター
- 6 埼玉医大国際医療センター画像診断科
- 7 東邦大学医学部医学科内科学講座呼吸器内科学分野（大森）

間質性肺炎の診断は、診断経験に富んだ呼吸器専門医、放射線科医、病理医が集学的検討 (Multidisciplinary Discussion; MDD) を行い、他疾患を慎重に除外することが重要である。しかし、MDD を行ってもなお、ILD のおよそ 10 % は特定の間質性肺炎の診断に当てはめることができないとされている。2013 年の ATS/ERS statement<sup>1)</sup> では、これらの IP は Unclassifiable Idiopathic Interstitial Pneumonia (UCIIP) と定義された。UCIP と診断される症例の中には、Idiopathic pulmonary fibrosis (IPF) や過敏性肺炎など、特定の診断名が当てはめられるべき疾患が含まれている可能性があり、その判断は施設によってばらつき可能性が高いと推測される。診断標準化の観点から、UCIP における診断のばらつきを見出すことは極めて重要であると考えた。我々は、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科、神奈川県立循環器呼吸器病センター、独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターの 3 施設において UCIP と診断された症例を集積し、各施設で呼吸器専門医、放射線科医、病理医による MDD を行い、その診断一致率を検討するとともに、UCIP と診断される疾患の特徴および臨床的意義を検討した。2013 年 1 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に、上記の 3 施設に通院または入院し、間質性肺炎に対して外科的肺生検を受け、UCIP と診断された症例を対象とし、全 22 例を集積した。症例を盲検化して 3 施設に再配布し、各施設 MDD 診断が行われた。11 月 22 日 (日) に長崎大学病院で症例検討会を開催した。事前検討における診断一致率および、当日会場にて臨床経過とディスカッションを経た後の診断の変化などについて紹介する。

## 背景と目的

間質性肺炎の診断には MDD が重要であるが、MDD 後も特定の診断に当てはめられない IP が存在する。これらは 2013 年の ATS / ERS statement で Unclassifiable Idiopathic Interstitial Pneumonia (UCIIP) と定義された。しかし、UCIP の判断は MDD グループによってもばらつ

く可能性があると推測され、診断標準化の観点から UCIP の診断のバリエーションを検討することは重要と考えた。

そこで、UCIP 症例を集積して複数 MDD グループによる MDD を行い、その診断の一致率、バリエーションを検討した。また、UCIP とされた症例の臨床画像病理学的特徴を検討した。

## 対象と方法

2013 年 1 月 1 日から 2014 年 8 月 31 日までの間に、公立陶生病院呼吸器・アレルギー内科、神奈川県立循環器呼吸器病センター、あるいは独立行政法人国立病院機構近畿中央胸部疾患センターに通院または入院し、間質性肺炎に対して外科的肺生検を受け、UCIP と診断された症例を対象とした。選択基準として、2013 年の ATS/ERS statement に基づき、各施設で、1) 臨床、画像、病理で意見が一致しない、2) 複数の状態が混在している、という理由で UCIP と診断された症例を抽出し、その中でも VATS 後 1 年後以上の呼吸機能評価が揃った症例を対象とした。除外基準として、1) 症例手術時あるいは手術直後に急性増悪を発症した症例、2) 術前に明らかな膠原病あるいは過敏性肺炎と診断される症例、3) VATS 時に全身ステロイド投与を受けている症例、4) 肺生検箇所が 1 箇所のみ症例などは対象外とした。

上述 3 施設より臨床情報、画像 CD/DVD、病理ガラス標本を長崎大学に集約し、匿名化を行った。画像はイーサイトヘルスケア社の協力を得て web 閲覧可能とし、臨床情報をサマリーした PDF にリンクを埋め込んだ。病理スライドは長崎大学病理診断科にてバーチャルスライド化を実施した。症例データはランダム化を行った後、3 施設に再配布し、事前に各 MDD グループとしての診断を行った。臨床医は診断候補を最大 3 つまで、画像医と病理医はパターンと疾患候補を 3 つまで挙げ、それぞれ確信度を 10% 刻みでスコアした。2015 年 11 月 22 日（日）に事前検討結果を開示し、症例提示後に参加者全員によるクリッカーを用いた投票システムを採用し、診断の分布を検討した。

## 結果

2015 年 11 月 22 日（日）、MDD 研究会は長崎大学病院を本会場、東邦大学大森病院をサテライト会場として、計 71 名の参加者にて開催された。事前検討の段階で 22 例の症例が集積されたが、時間の都合上 20 例の検討に終わった為、以下、

検討 20 症例について解析を行った。

検討された 20 例の患者背景を表 1 に示す。血清学的に KL-6、SP-D、LDH の上昇が認められた。肺機能では %DLCO の低下が認められた。予後はおよそ 1 年間フォローアップ中に 3 名が死亡し、3 名とも急性増悪を発症していた。およそ半数の症例が何らかの治療を受けていた。

各 MDD グループの「臨床医」および「病理」事前検討の結果を表 2、3 に示す。臨床医 3 グループにおいて、第一鑑別疾患は UCIP が多数を占めたが、第二および第三鑑別疾患を含めて考慮する疾患にグループ間差が観察された。グループ A では、IPF をほぼ半数の 9 症例について鑑別に含めたが、他の 2 グループでは各々 4 症例および 2 症例と少なかった。グループ A の臨床医は常に IPF を鑑別の念頭に置きながら診断を行っていることが推測される。また、グループ B およびグループ C では、臨床的に膠原病と診断された症例が含まれないという症例の検討にも関わらず、膠原病の肺病変という鑑別診断を各々 6 症例および 10 症例に挙げた。それに比してグループ A では、IPAF としての UCIP を鑑別には挙げるものの、膠原病の肺病変という鑑別診断を含まなかった。病理パターンの検討においては、グループ間

表 1 臨床情報

Male/Female	11/9
Age	62.9+/-6.9
Current/Ex/Never Smoker	1/12/7
pack-year	30.4 ± 6.8
呼吸困難あり / なし	17/3
mMRC 0/1/2/3	1/8/3/0
KL-6 (U/ml)	1604 ± 1231
SP-D (ng/dl)	287 ± 207
LDH (IU/L)	241.6 ± 56.4
%VC (%)	81.0 ± 21.7
%FVC (%)	80.5 ± 21.1
%DLCO (%)	63.2 ± 18.0
Alive/Dead	17/3
Progressive/Stable/Reversible	8/8/4
治療 / 無治療	11/9
Pirfenidone	8
Steroids	9
Immunosuppressants	7

表 2 3 グループの臨床医による鑑別疾患

Case	Group A			Group B			Group C		
	Dx1	Dx2	Dx3	Dx1	Dx2	Dx3	Dx1	Dx2	Dx3
1	UCIP	NSIP	DIP	UCIP	IPF	NSIP	UCIP	PPFE	IPF
2	CHP	UCIP	NSIP	CHP	UCIP		CHP	IPF	UCIP
3	UCIP	NSIP	IPF	UCIP	NSIP	IPF	UCIP	RB-ILD	CTD-ILD
4	UCIP	CHP	IPF	UCIP	CTD-ILD	NSIP	UCIP	CHP	CTD-ILD
5	UCIP	NSIP		CTD-ILD	UCIP	CHP	UCIP	CHP	CTD-ILD
6	CHP	UCIP	IPF	CHP	UCIP	UCIP	CHP	CTD-ILD	UCIP
7	UCIP	CHP	IPF	UCIP	Other	UCIP	UCIP	Other	NSIP
8	UCIP	NSIP		UCIP	CTD-ILD	Other	UCIP	CTD-ILD	NSIP
9	UCIP	CHP	NSIP	CHP	CTD-ILD	UCIP	CHP	UCIP	NSIP
10	UCIP	DIP	CHP	UCIP	DIP	NSIP	Other	DIP	UCIP
11	CHP	UCIP	NSIP	CHP	UCIP	UCIP	CHP	UCIP	NSIP
12	CHP	UCIP		UCIP	CHP	UCIP	CHP	UCIP	NSIP
13	UCIP	IPF	NSIP	UCIP	CTD-ILD	CHP	UCIP	CTD-ILD	NSIP
14	UCIP	IPF	CHP	UCIP	UCIP	PPFE	CTD-ILD	UCIP	NSIP
15	UCIP	CHP	IPF	UCIP	CHP	UCIP	UCIP	UCIP	NSIP
16	UCIP	CHP	IPF	CHP	UCIP	IPF	UCIP	CTD-ILD	NSIP
17	UCIP	CHP	NSIP	UCIP	UCIP	NSIP	UCIP	PPFE	NSIP
18	UCIP	AIP	NSIP	CTD-ILD	UCIP	NSIP	UCIP	CTD-ILD	CHP
19	UCIP	NSIP	IPF	UCIP	IPF	NSIP	CHP	UCIP	CTD-ILD
20	UCIP	CHP		CHP	UCIP	Other	CHP	UCIP	

表 3 3 グループの病理医による病理パターンの鑑別

Case	Group A			Group B		Group C		
	pattern1	pattern2	pattern3	pattern1	pattern2	pattern1	pattern2	pattern3
1	UIP	PPFE		PPFE	UCIP	UCIP	UIP	
2	UIP	NSIP		f NSIP	UIP	UIP	NSIP	
3	UIP	DIP		UCIP		UIP	NSIP	RB
4	NSIP	UIP		UCIP		UIP	RB	NSIP
5	UIP	UCIP		UCIP		UIP	NSIP	BrIP
6	UCIP	UIP	OP	UCIP		UIP	BrIP	RB
7	UIP	UCIP		UIP	NSIP	UIP	RB	NSIP
8	UCIP	BrIP		UCIP	NSIP	BrIP	NSIP	
9	BrIP	UIP		UIP		UIP	BrIP	
10	UIP	BrIP	AEF	UCIP		UIP	NSIP	BrIP
11	UIP	UCIP		UIP	NSIP	UIP	BrIP	
12	BrIP	NSIP		UIP		BrIP	UIP	
13	NSIP	UIP		UIP	NSIP	UIP	NSIP	
14	PPFE	UIP	UCIP	UCIP		UCIP	UIP	NSIP
15	UIP	NSIP		NSIP	UIP	UIP	NSIP	BrIP
16	NSIP	UCIP	UIP	BrIP		UIP	BrIP	
17	UIP	NSIP		UCIP		UCIP	BrIP	UIP
18	UCIP	OP	NSIP	c-NSIP		NSIP	OP	
19	UIP	NSIP	UCIP	UCIP		UIP	NSIP	
20	NSIP			NSIP		NSIP	UIP	RB