

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

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 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。 ($p= 0.33, 0.10, 0.28, 0.70$)

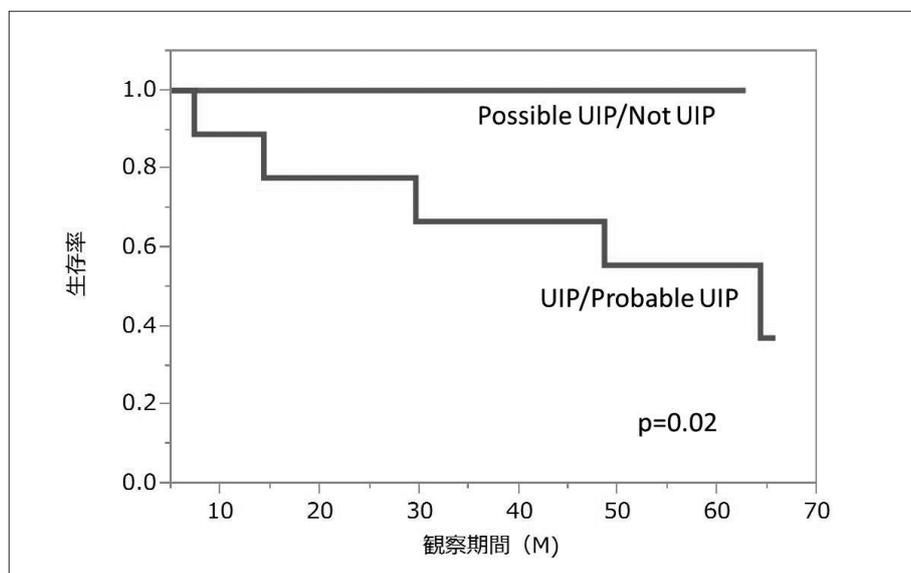


図 1. UIP / probable UIP と、possible UIP / Not UIP の 2 カテゴリーでの生存曲線。

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	Possibe 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				
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				
Case 16	Not UIP				
Case 17	Not UIP				
Case 18	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

荻原 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