

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

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

- 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 神奈川県立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 statement¹⁾ 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く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

表 4 3 グループの病理医が考慮した疾患機序

Case	Group A			Group B		Group C		
	1st	2nd	3rd	1st	2nd	1st	2nd	3rd
1	IPF	PPFE	CHP	smoking		UCIP	CTD-ILD	
2	IPF	CTD-ILD	NSIP	CTD-ILD		UCIP	CHP	
3	IPF	DIP	UCIP			CTD-ILD	other	RB-ILD
4	UCIP	NSIP		CTD-ILD		CTD-ILD	CHP	RB-ILD
5	IPF	UCIP(IPAF)		CHP		CTD-ILD	CHP	
6	UCIP	IPF				UCIP	CHP	
7	UCIP	IPF		CHP		CTD-ILD	RB-ILD	other
8	UCIP			CTD-ILD	Drug	UCIP	NSIP	
9	CHP	UCIP	IPF	CHP		CHP	CTD-ILD	
10	UCIP	IPF	CHP			UCIP	other	
11	IPF	UCIP				CHP	UCIP	
12	UCIP			smoking		UCIP	CHP	
13	UCIP	CTD-ILD		CTD-ILD		CTD-ILD	IPF	
14	UCIP	PPFE	IPF	CHP	IgG4	CTD-ILD	UCIP	
15	UCIP	IPF	NSIP	CTD-ILD		CTD-ILD	CHP	NSIP
16	UCIP	CHP	NSIP	CHP		CTD-ILD	CHP	
17	UCIP	IPF	NSIP	CTD-ILD		CTD-ILD	NSIP	
18	UCIP	NSIP	COP	UCIP		NSIP	CTD-ILD	
19	IPF	UCIP	NSIP	smoking		IPF	NSIP	UCIP
20	CHP	UCIP	NSIP	CHP		CTD-ILD	NSIP	

表 4 各グループの MDD 事前検討

Case	Group A	Group B	Group C
1	IPF	UCIP (smoking)	UCIP (smoking)
2	UCIP (CHP vs CTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (CHP vs CTD)
3	IPF	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
4	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
5	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)	UCIP (IPAF/LDCTD)
6	UCIP (scar OP?)	UCIP (IPAF/LDCTD)	Other specific disease (CHP vs CTD)
7	UCIP (IPAF/LDCTD)	IPF	UCIP (IPAF/LDCTD)
8	UCIP (drug? vasculitis?)	CTD-ILD	UCIP (subacute lung injury/fibrosing OP)
9	UCIP (CHP vs CTD)	HP	HP
10	UCIP (smoking)	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP (CRP 合議しない)
11	IPF	HP	HP
12	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP (CRP 合議しない)	UCIP(CHP? LCH? 塵肺? Sarcoidosis?)
13	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
14	UCIP (IPAF/LDCTD, RA?)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
15	IPF	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
16	UCIP (病態混在)	HP	UCIP (IPAF/LDCTD)
17	UCIP (IPAF/LDCTD)	CTD-ILD	UCIP (IPAF/LDCTD)
18	UCIP (subacute lung injury/fibrosing OP)	CTD-ILD (ARS)	UCIP (情報不十分)
19	UCIP (smoking)	UCIP (smoking)	UCIP (情報不十分)
20	HP	HP	UCIP (CTD? CHP?)

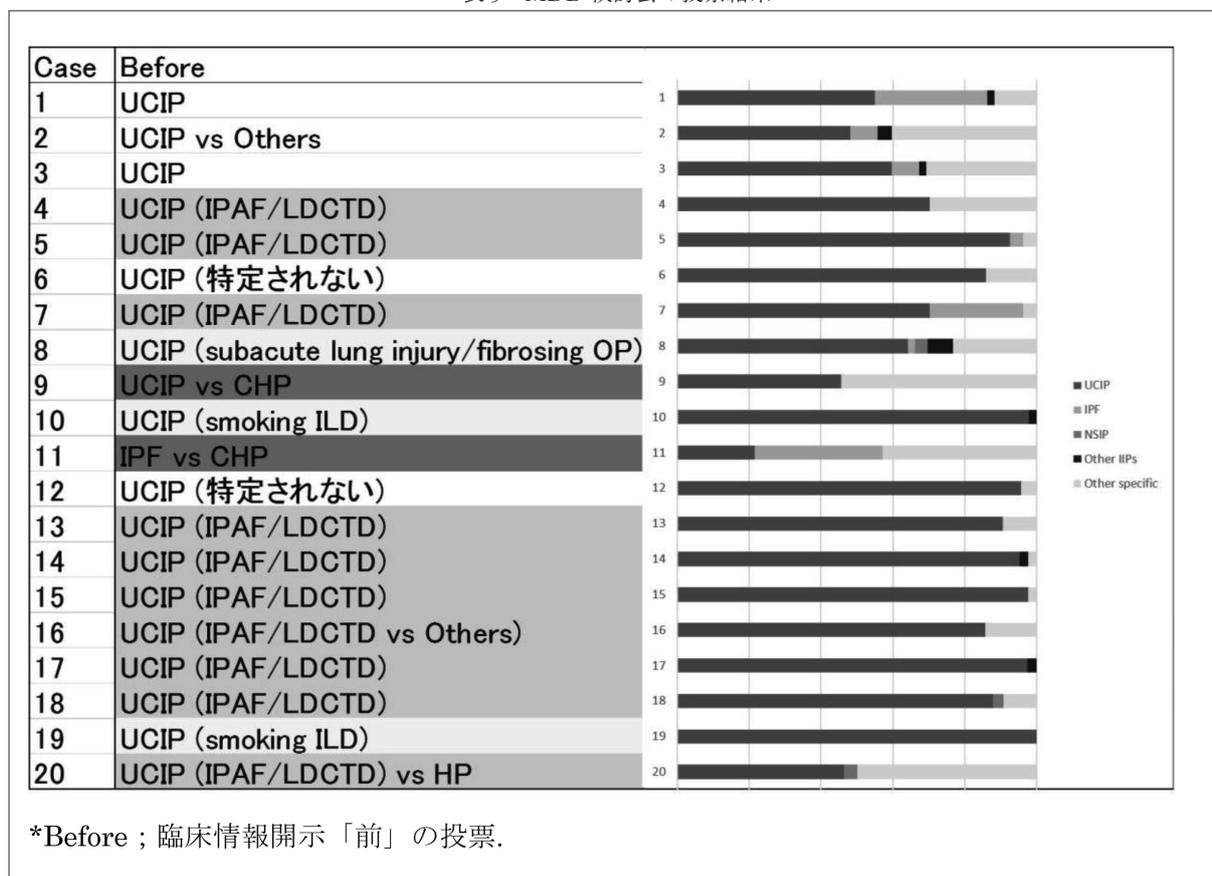
で unclassifiable の判断にばらつきがみられたが、3 グループに共通して、殆どの症例において UIP および NSIP が鑑別にあげられると判断した。グループ B の病理医は、多くの症例について UCIP という組織判断を行い、他の鑑別を含まなかった。また、UIP や NSIP よりは頻度が低いものの、Bronchiolocentric pattern も鑑別に挙げられていた。疾患機序の検討においては、グループ A の病理医は IPF を半数以上の症例において鑑別に含んだが、グループ B の病理医は 1 例も IPF を鑑別に含まなかった。グループ C の病理医も IPF を鑑別に含んだ症例は 2 例にとどまった。一方、グループ B および C の病理医は、明瞭な膠原病の無い症例であると理解した上で、やはり多くの症例において膠原病の肺病変および過敏性肺炎を鑑別と挙げた。

各 MDD グループの「MDD」事前検討結果を表 4 に示す。この結果でもグループ A は比較的 IPF を鑑別の第一に含む傾向および、グループ B

および C では過敏性肺炎あるいは膠原病の肺病変を第一に考える傾向を示したが、大多数の症例において、共通して UCIP という診断が下されていた。UCIP の内容について検討すると、最も高頻度に疑われたのは IPAF/LDCTD という何らかの膠原病的要素を有する肺疾患であった。

当日の検討会の投票結果を表 5 に示す。各 MDD グループで診断された UCIP 症例は複数の MDD グループで再検討してもその大多数が UCIP であるという結果であった。また、UCIP の内容として IPAF/LDCTD が最も高頻度に疑われる疾患群であるということが示された。なお、MDD 診断では不十分であり、経過を加味した診断が必要なのでは無いかとの仮定に基づき、当日の検討会では、臨床経過が披露され、その後に再度診断について投票を行ったが、前後で診断が大きく変わった症例は 1 例のみであり、1 年程度の経過が殆ど MDD 診断に影響を与えないことが示された。

表 5 MDD 検討会の投票結果



考察

今回の検討から、UCIP 症例の病理診断の一致率は、現状において低いことが示された。しかし、その多くの症例が UIP や NSIP を鑑別として含む組織像であることが同時に示された。今回検討された症例から考慮すると、病理診断の困難な症例が最終的に UCIP と診断されていた可能性が考えられた。

今回の症例群において、MDD を行うことにより UCIP という診断の下に、診断一致率が上昇することを確認した。これは、MDD を行うことが診断標準化につながることをサポートする結果といえる。一方、グループ毎の臨床医および病理医に共通の診断傾向が存在することが示され、MDD を同じメンバーにて続けることで、グループ間にバイアスが生じる可能性も考えられた。

同様の MDD 検討会を更に種々の間質性肺疾患において行っていくことが、診断標準化を推進していく上で重要と考えられた。

- 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;188:733-48.