

# 特発性非特異性間質性肺炎（NSIP）の集学的検討（MDD） による診断の標準化研究

福岡 順也<sup>1,2</sup>、橋迫 美貴子<sup>1</sup>

1 長崎大学病院病理診断科・病理部 NEDCP

2 長崎大学大学院医歯薬総合研究科病理学

## 背景

間質性肺炎における診断において、集学的検討（Multidisciplinary Discussion: MDD）による診断は現時点にてゴールドスタンダードとして取り扱われている。しかし、特発性肺線維症（IPF）以外の疾患においてその有用性を示した報告は無い。本研究では、IPF に次いで多いとされる非特異性間質性肺炎（NSIP）において MDD 診断がどの程度一致するかにつき評価を行った。

## 方法

外科的肺生検を受けた症例で各施設にて NSIP と診断された症例のうち、IPF、膠原病肺、および過敏性肺炎と鑑別となった症例を各々 2 例ずつ全国公募し、臨床像、画像情報、病理所見を供覧後、137 名の呼吸器内科医、放射線医、病理医により MDD 診断につき投票を行った。

## 結果

6 症例の NSIP のうち、臨床情報を参照して内科医あるいは画像医が画像診断を行った結果、NSIP もしくは UIP と NSIP が鑑別となるという判断が優位を占めた症例は 2 症例に限られた。3 症例は NSIP や UIP 以外の診断を疑うという判断が最も優位を占め、1 例では probable UIP の判断が最も優位となった。病理診断では、NSIP が過半数を占めたのは 2 例であり、3 例は NSIP や UIP 以外の組織診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例は UIP の診断が過半数を占めた。診断時の情報のみに基づいた MDD 診断では、Unclassifiable IP の診断が 3 例において過半数を占め、1 例は膠原病関連性肺疾患が過半数を占めた。残りの 2 症例では、過半数を占める診断は存在せず、1 例は IPF が 49%、1 例は Unclassifiable IP とそれ以外の診断が 31.5% と分け合った。特発性 NSIP と判断した割合は、28.6% を最大とし、次いで 22.1%, 10.2%, 3.5%, 2.7%, 0.8% と低かった。臨床経過を開示後の再投票にて MDD 診断は全症例において変化を示したが、最終的に特発性 NSIP の診断が優位となった症例は存在せず、特発性 NSIP 診断が膠原病関連肺病変の診断と同等の 43.2% を占める 1 症例のみに限局した。それ以外の症例では、4 例中 3 例が Unclassifiable IP との判断が 88.2%, 82.3%, 61.4% と優位を示した。

## 結論

特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが Unclassifiable IP と診断される可能性が高い。

背景と目的

間質性肺炎における診断において、病理診断を始め、画像診断においても診断者間一致率は低いことが知られている。診断の標準化部会として行うべき研究内容として、特発性肺線維症 (IPF) に次いで多いとされる非特異性間質性肺炎 (Nonspecific Interstitial Pneumonia: NSIP) の診断標準化を行うことは極めて重要なプロジェクトであると考えた。

現在の間質性肺炎に対する診断において、臨床・画像・病理は、いずれも単独で確実な診断にいたるもので無く、集学的なディスカッションに基づく (Multidisciplinary Discussion: MDD) 診断がゴールドスタンダードになるとして強く推奨されている<sup>1)</sup>。つまり MDD を行い、立場の異なる専門家が診断を出し合い、すり合わせることでより正解に近い診断を生み出し、一致度が上昇すると言う事であるが、現時点でその事実を検証する報告は極めて限られており、IPF 以外の疾患において明瞭にその有用性を証明した研究は無い。

NSIP は、Katzenstein による疾患の提唱から間質性肺炎の分類に大きな影響を与えたが、2013 年にアップデートされた ATS/ERS の IIPs 新分類では、慢性線維性間質性肺炎の一疾患として明瞭に位置づけられた。一方で、特発性 NSIP は常に特発性肺線維症 (IPF) との鑑別を始め、膠原病肺病変や慢性過敏性肺炎との鑑別を要するなど、その診断に高い専門性が要求される。また、近年では、2013 年の ATS/ERS ガイドラインの改訂にてクローズアップされた分類不能間質性肺炎 (Unclassifiable IP) の出現により、臨床・画像・病理医の間で意見の合わない疾患が Unclassifiable IP に分類されると定義づけされており、原因の特定出来ない種々の間質性肺炎の診断、特に NSIP の診断に影響を与えることが推測された。

表 1 症例検討の進行方法

進行	質問内容	対象者
臨床情報供覧		
放射線画像供覧		
質問①	画像診断について	内科医
質問②	画像診断について	放射線医
病理スライド供覧		
質問③	病理診断医について	病理医
質問④	MDD 診断について	全員
質問⑤	治療方針について	全員
臨床経過の供覧		
総合討論		
質問⑥	MDD 診断について	全員
質問⑦	治療方針について	全員

表 2 7回の質問事項

<p>Q1 内科の先生のみお答えください。画像診断は？</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>UIP</li> <li>Probable UIP</li> <li>Indeterminate with either UIP or NSIP</li> <li>NSIP</li> <li>Suggestive of alternative diagnosis (others)</li> </ol>
<p>Q2 放射線科の先生のみお答えください。画像診断は？</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>UIP</li> <li>Probable UIP</li> <li>Indeterminate with either UIP or NSIP</li> <li>NSIP</li> <li>Suggestive of alternative diagnosis (others)</li> </ol>
<p>Q3 病理の先生のみお答えください。病理パターンは？</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>NSIP</li> <li>UIP</li> <li>Others</li> </ol>
<p>Q4 診断は？ (全員お答えください)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic NSIP</li> <li>IPF</li> <li>CTD-ILD</li> <li>Chronic HP</li> <li>Unclassifiable IP</li> <li>other than the above</li> </ol>
<p>Q5 何を中心に治療方針を組み立てますか？</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ステロイド単独</li> <li>ステロイド+免疫抑制剤</li> <li>抗線維化薬 (ビルフェニドンあるいはニンテグニブ)</li> <li>N-アセチルシステイン (NAC)</li> <li>経過観察</li> </ol>
<p>Q6 診断は？ (全員お答えください)</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>Idiopathic NSIP</li> <li>IPF</li> <li>CTD-ILD</li> <li>Chronic HP</li> <li>Unclassifiable IP</li> <li>other than the above</li> </ol>
<p>Q7 何を中心に治療方針を組み立てますか？</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>ステロイド単独</li> <li>ステロイド+免疫抑制剤</li> <li>抗線維化薬 (ビルフェニドンあるいはニンテグニブ)</li> <li>N-アセチルシステイン (NAC)</li> <li>経過観察</li> </ol>

## 方法

外科的肺生検を受けた症例で各施設にて NSIP と診断された症例のうち、IPF、膠原病肺、および過敏性肺炎と鑑別となった症例を各々 2 例ずつ全国公募し、臨床像、画像情報、病理所見を供覧後、137 名の呼吸器内科医、放射線医、病理医により画像診断、病理診断および MDD 診断の投票を行った。まず、臨床医による臨床情報の提示について、放射線医による画像解説を行った後、呼吸器内科医および放射線医のそれぞれに UIP ガイドラインに基づいた判断を問うた。次いで、病理医による病理組織像の提示を行い、参加病理医による診断の投票を行った。その後参加者全員による MDD 診断および治療方針を問い、第一段階の MDD 診断とした。その後、臨床経過を提示後に全体討論を十分に行った後、再度参加者全員にて MDD 診断および治療方針を問うた。これを第二段階の MDD 診断とした。質問回数は各症例 7 回で、質問項目は、表 2 のとおり。回答は、アンサーパッド（木村技術）にて取得した。

## 結果

公募により集積した 6 症例の臨床情報は表 3 のとおり。いずれも呼吸器疾患の専門施設からの症例で、高い専門性を有する施設内 MDD 診断を経て NSIP と診断された症例の登録であった。症例検討会における全質問項目に対する回答は表 4 のごとくとなった。6 症例の NSIP のうち、臨床情報を参照して内科医あるいは画像医が画像診断を行った結果、NSIP もしくは UIP と NSIP が鑑別となるという判断が過半数を占めた症例は 2 症例に限られた。3 症例は NSIP や UIP 以外の診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例では probable UIP の判断が過半数を占めた。病理診断において、NSIP という判断が過半数を占めたのは 2 例であり、3 例は NSIP や UIP 以外の組織診断を疑うという判断が過半数を占め、1 例は UIP の判断が過半数を占めた。診断時の情報のみに基づいた第一段階 MDD 診断では、Unclassifiable IP の判断が 3 例において過半数を占め、1 例は膠原病関連性肺疾患が過半数を占めた。残りの 2 症

例では、過半数を占める診断は存在せず、1 例は IPF が 49%、1 例は Unclassifiable IP とそれ以外の診断が 31.5% と分け合った。特発性 NSIP と判断した割合は、28.6% を最大とし、次いで 22.1%、10.2%、3.5%、2.7%、0.8% と低かった。臨床経過の開示および全体討論後の再投票にて取得した第二段階 MDD 診断は全症例において第一段階 MDD 診断から変化を示したが、最終的に特発性 NSIP の診断が単独で優位となった症例は存在せず、1 症例において、特発性 NSIP 診断が膠原病関連肺病変の診断と同等の 43.2% を占めるのみに至った。それ以外の症例では、4 例中 3 例が Unclassifiable IP との判断が 88.2%、82.3%、61.4% と優位を示した。

## 考察

日常診療から外科的肺生検検体を用いた診断を恒常的に行っていて、MDD 診断を行うことのできる施設を対象に IPF、膠原病肺、過敏性肺炎が鑑別となる NSIP 症例を募集した。この背景には、NSIP は常に IPF や膠原病肺および過敏性肺炎が鑑別となり、これらの疾患が鑑別にならない NSIP は極めてまれであろうという予測にもとづいている。これは、Kinder らによる NSIP の症例のほぼ全てが Undifferentiated Connective Tissue Disease による肺病変であるとの報告や<sup>2)</sup>、Travis らによる特発性 NSIP の報告においても、強く過敏性肺炎が鑑別になると記載されていることによる<sup>3)</sup>。

今回の検討にて最終的に NSIP という MDD 診断が優位となった症例は殆ど無く、半数が Unclassifiable IP と判断されたことは、過去に NSIP と判断された症例が今後 Unclassifiable IP と診断されていく傾向を示唆している。Unclassifiable IP とされる根拠には、過敏性肺炎を疑うが決めてに欠ける、膠原病とオーバーラップする症状、検査値あるいは画像・組織像を示すが膠原病と確定できない（いわゆる IPAF 症例）、喫煙との強い関連が疑われるが、DIP や RB-ILD など特定のパターンにはめ込みにくい、臨床像・画像と病理像が合致しないなどが挙げられるが、こういった

表 3 検討症例の臨床情報

	Case1	Case2	Case3	Case4	Case5	Case6
Age/Sex	41/M	69/F	41/F	71/M	68/M	66/F
Presentation	chronic	chronic	chronic	chronic	chronic	subacute/chronic
Smoking Hx	never	never	never	ex (BI:300)	ex (BI:860)	ex (BI:200-300)
CTD symptom	none	none	none	none	none	none
Auto-Ab	none	ANA:x1280	ANA:x40 (spe)	EJ+ (2014)	ANA:x40 (spe)	none
Exposure	羽毛布団 / 鶏糞	none	none	none	羽毛布団・加湿器	none
immunoCap など	N/A	N/A	N/A	N/A	N/A	セキセイインコ 17.6 ハト 46.1 オウム 26.2
KL-6/SP-D	615/188	N/A	2133/149	N/A	1918/586	3518/1760
BALF (lymphocytes)	0.2%	N/A	N/A	N/A	N/A	26.0%

表 4 質問に対する返答の分布

	Case 1		Case 2		Case 3		Case 4		Case 5		Case 6	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
<b>Q1:画像診断 (内科医)</b>												
U P	0	0	8	10.8	1	0.8	0	0	0	0	0	0
prob U P	9	8.3	51	68.9	2	1.7	1	1.1	10	12.2	5	5.3
U P vs. N S P	33	30.3	9	12.2	5	4.2	0	0	12	14.6	4	4.2
N S P	23	21.1	4	5.4	90	75.0	43	45.7	6	7.3	10	10.5
alternative D x	44	40.4	2	2.7	22	18.3	50	53.2	54	65.9	76	80.0
<b>Q2:画像診断 (画像医)</b>												
U P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
prob U P	0	0	5	62.5	0	0	0	0	1	11.1	1	11.1
U P vs. N S P	3	33.3	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
N S P	2	22.2	1	12.5	8	88.9	3	30.0	1	11.1	0	0
alternative D x	4	44.4	2	25.0	1	11.1	7	70.0	7	77.8	8	88.9
<b>Q3:病理診断 (病理医)</b>												
N S P	10	52.6	1	5.0	11	57.9	2	11.8	2	13.3	6	28.6
U P	5	26.3	15	75.0	0	0	0	0	3	20.0	1	4.8
Others	4	21.1	4	20.0	8	42.1	15	88.2	10	66.7	14	66.7
<b>Q4: MDD 診断 (全員)</b>												
Idiopathic N S P	40	28.6	4	2.7	28	22.1	11	10.2	1	0.8	4	3.5
I P F	3	2.1	72	49.0	0	0	1	0.9	6	4.6	0	0
C T D - L D	9	6.4	44	29.9	64	50.4	27	25.0	0	0	0	0
Chronic H P	11	7.9	1	0.7	0	0	1	0.9	28	21.2	19	16.4
Unclassifiable P	71	50.7	23	15.7	25	19.7	34	31.5	83	62.9	56	48.3
others	6	4.3	3	2.0	10	7.9	34	31.5	14	10.6	37	31.9
<b>Q5:経過開示後MDD診断 (全員)</b>												
Idiopathic N S P	10	7.1	1	0.6	63	43.2	7	5.6	1	0.7	3	2.6
I P F	7	5.0	30	17.8	1	0.7	0	0	2	1.3	0	0
C T D - L D	1	0.7	84	49.7	63	43.2	67	53.2	0	0	0	0
Chronic H P	3	2.1	0	0	1	0.7	1	0.8	8	5.2	9	7.9
Unclassifiable P	116	82.3	53	31.4	15	10.3	32	25.4	135	88.2	70	61.4
others	4	2.8	1	0.6	3	2.1	19	15.1	7	4.6	32	28.1

症例の多くが NSIP パターンの組織像を示すことが多いため、NSIP と判断される頻度が下がっている可能性が推測された。

NSIP というパターンは、積極的にその診断を決定づける所見に乏しく、UIP, OP, DIP, LIP など無いと判定される症例がはまり込む。しかし同時に NSIP はそれらのすべてとオーバーラップする所見を示しており、主観的な判断により判定され易いパターンの一つと言える。これまで IPF に次いで多い疾患と認識されてきた NSIP の診断を標準化することは間質性肺炎の診療において重要であると考えられた。

## 結論

特発性 NSIP の MDD 診断一致率は高くなく、標準化が必要である。過去に NSIP と診断された症例の多くが今後 Unclassifiable IP と診断される可能性がある。

## 参考文献

- 1) Walsh SL, Wells AU, Desai SR, et al. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med.* 2016; 4: 557-65.
- 2) Kinder BW, Shariat C, Collard HR, et al. Undifferentiated connective tissue disease-associated interstitial lung disease: changes in lung function. *Lung.* 2010; 188: 143-9.
- 3) Travis WD, Hunninghake G, King TE, Jr., et al. Idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: report of an American Thoracic Society project. *Am J Respir Crit Care Med.* 2008; 177: 1338-47.