

レジストリ部会報告

研究分担者 須田隆文（浜松医科大学教授）

研究要旨

【背景と目的】特発性間質性肺炎（IIPs）は原因不明の間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症（IPF）、特発性 NSIP など主要な 9 つの疾患に分類され、疾患によって治療法、予後などが大きく異なる。現在、IIPs 診断の gold standard は「呼吸器内科医」、「胸部専門の放射線科医」、「肺病理専門の病理医」の 3 者が合議し診断を決定する MDD 診断（multidisciplinary discussion 診断）であるが、本邦においては各領域の専門医の不足などから、実地臨床で MDD 診断を行うことはきわめて困難な状況である。そこで、症例の臨床、画像、組織データを統合したクラウド型の統合データベースを構築し、これを利用したインタラクティブ MDD 診断システムを開発し、クラウド上で各領域の専門家がサイトフリーで IIPs 患者の臨床情報を共有し、合議して MDD 診断を下せるようなクラウド型 MDD 診断システムを開発する。【方法および結果】AMED 研究班（代表：本間栄，課題：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）で収集した IIPs 患者の臨床、画像、病理データ（524 例）を電子化し、クラウド上のそれぞれの個別サーバにアップロードした上で、これらをバーチャルにリンクさせたクラウド型臨床・画像・病理・統合データベースを構築した。さらに、それぞれサイトにおいて呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医が全ての患者データを予め閲覧し、ウェブ・カンファランスを利用してこの合議を行い、最終的な MDD 診断を決定するインタラクティブ診断システムを開発した。この診断システムを用いて、4 つの MDD チームを作り、実際の MDD 診断を進めているところである（現在、150 例の MDD 診断が終了）。【結論】本課題で開発した IIPs 症例のクラウド型統合データベースを用いたインタラクティブ診断システムは、サイトフリーで各領域の専門医をつなぎ効率よく MDD 診断を行えることから、将来、本邦の実臨床での MDD 診断の普及に貢献できる。

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（IIPs）は原因不明の間質性肺炎の総称であり、特発性肺線維症（IPF）、特発性非特異性肺炎（特発性 NSIP）など主要な 9 つの疾患に分類される。これらの疾患はそれぞれ臨床経過、治療法、予後などが大きく異なり、IIPs の診療に当たってはこの IIPs 中でどの疾患であるのかを正しく診断することがきわめて重要である。しかし、IIPs の診断は、実臨床では呼吸器専門医のみでは困難な場合も多く、その診断精度が低いことが知られている。また、放射線科医や病理医における診断の一致率も低いことが示されている。したがって国際的および我が国のガイドラインでは、IIPs の診断に当たっては、「呼吸器内科医」、「胸部専門の放射線科医」、「肺病理専門の病理医」の 3 者が合議し診断を決定する MDD 診断（multidisciplinary discussion 診断）が Gold standard とされている。しかし、現実には本邦では胸部専門の放射線科医、肺病理専門の病理医が極めて少なく、3 つの領域の専門医が揃って討議し、MDD 診断ができる施設はほとんどない。そこで本研究では、各領域の専門医がクラウド上で IIPs 患者の臨床情報を共有し、合議して MDD 診断を下せるようなクラウド型 MDD 診断システムを開発し、将来予定されている IIPs の前向き疫学研究的診断ツールとしての実用化も目指す。

B・C. 研究方法と結果

1. クラウド型統合データベースの構築：

AMED 研究班（代表：本間栄，課題：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）で収集した IIPs 患者の臨床、画像、病理データ（524 例）を電子化し、クラウド上のそれぞれの個別サーバにアップロードした上で、これらをバーチャルにリンクさせたクラウド型臨床・画像・病理・統合データベースを構築した。この際、臨床データは電子ファイル（テキスト）化し、画像データは高分解能 CT（HRCT）画像を DICOM ファイル化し、組織データはバーチャルスライド化してアップロードした。この段階で、インターネット環境さえあれば、臨床、画像、病理データを、呼吸器専門医、放射線科医、病理医がそれぞれの施設で閲覧できる環境が整った。

2. インタラクティブ MDD 診断システムの開発：

IIPs 患者の臨床、病理、画像データをアップロードした上記のクラウド型統合データベースを用いて、それぞれ別サイトにおいて呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医が全ての患者データを予め閲覧し、その後、ウェブ・カンファランスを利用してこの 3 者が合議を行い、最終的な MDD 診断を決定するインタラクティブ診断システムを開発した。決定した MDD 診断は、ウェブ・インターフェイスから入力することができ、第三者にも閲覧可能なシステムとした。

3. MDD 診断の実施：

呼吸器専門医、胸部放射線科医、肺専門病理医から構成される 4 つの MDD チームを作り、実際に MDD 診断を実施した。最初の 15 例に関しては、すべて MDD チームで診断し、MDD チーム間の一致率や診断にお

ける合意事項等を確認した。現在、150例(30%)のMDD診断を終了した。MDD診断の比率を図1に示す。

4. 予後調査:

クラウド型統合データベースに登録されている症例に関して、長期予後を検討するために、追加で予後調査を行った。現時点で、378例(74%)の回答を得ている。

5. プロポーザル委員会の設置:

クラウド型統合データベースに登録されているデータを用いて、各個研究など行う二次利用について、申請や採択を行うプロポーザル委員会を設置することを決定した。

D. 考察

本年度において、クラウド型統合データベースの構築、インタラクティブMDD診断システムの開発を終えることができた。さらに、4チームのMDDチームによって、実際のMDD診断を進めているところである。当初、各MDDチームのMDD診断のばらつき、信頼度等を危惧したが、予備調査では全体の値は0.55、IPFでは0.69と比較的良好であった。また、中間報告であるが、MDD診断の内訳をみると、IPFは46%と一番多かったが、分類不能IPが30%を占めていた。これは、組織診断症例においても尚、分類不能IPが多い実態を示している。また、追加で行った長期の予後調査も順調に進んでいる。今後は、先ず本年度末までにMDD診断を終え、さらに各個研究に移行していく予定である。

E. 文献 なし

F. 健康危険情報: なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Enomoto Y, Nakamura Y, Colby TV, Johkoh T, Sumikawa H, Nishimoto K, Yoshimura K, Matsushima S, Oyama Y, Hozumi H, Kono M, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Suda T. Radiologic pleuroparenchymal fibroelastosis-like lesion in connective tissue disease-related interstitial lung disease. *PLoS One* 12:e0180283, 2017
2. Enomoto Y, Nakamura Y, Satake Y, Sumikawa H, Johkoh T, Colby TV, Yasui H, Hozumi H, Karayama M, Suzuki Y, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Inui N, Iwashita T, Kuroishi S, Yokomura K, Koshimizu N, Toyoshima M, Imokawa S, Yamada T, Shirai T, Hayakawa H, Suda T. Clinical diagnosis of idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis: A retrospective multicenter study. *Respir Med* 133:1-5, 2017
3. Enomoto Y, Suzuki Y, Hozumi H, Mori K, Kono M,

Karayama M, Furuhashi K, Fujisawa T, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Suzuki D, Ogawa N, Nakashima R, Mimori T, Iwashita T, Suda T. Clinical significance of soluble CD163 in polymyositis-related or dermatomyositis-related interstitial lung disease. *Arthritis Res Ther* 19:9, 2017

4. Enomoto YM, Nakamura YMP, Enomoto NMP, Fujisawa TMP, Inui NMP, Suda T. Japanese herbal medicine-induced pneumonitis: A review of 73 patients. *Respir Investig* 55:138-144, 2017
5. Fujisawa T, Hozumi H, Kono M, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Nakashima R, Imura Y, Mimori T, Suda T. Predictive factors for long-term outcome in polymyositis/dermatomyositis-associated interstitial lung diseases. *Respir Investig* 55:130-137, 2017
6. Hozumi H, Fujisawa T, Enomoto N, Nakashima R, Enomoto Y, Suzuki Y, Kono M, Karayama M, Furuhashi K, Murakami A, Inui N, Nakamura Y, Mimori T, Suda T. Clinical Utility of YKL-40 in Polymyositis/dermatomyositis-associated Interstitial Lung Disease. *J Rheumatol* 44:1394-1401, 2017
7. Karayama M, Inui N, Mori K, Kono M, Hozumi H, Suzuki Y, Furuhashi K, Hashimoto D, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Watanabe H, Suda T. Respiratory impedance is correlated with morphological changes in the lungs on three-dimensional CT in patients with COPD. *Sci Rep* 7:41709, 2017
8. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, Mishima M, Inoue Y, Ogura T, Bando M, Hagiwara K, Suda T, Chiba H, Takahashi H, Sugiyama Y, Homma S. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology* 22:1609-1614, 2017
9. Matsumoto T, Kushida H, Matsushita S, Oyama Y, Suda T, Watanabe J, Kase Y, Setou M. Distribution Analysis via Mass Spectrometry Imaging of Ephedrine in the Lungs of Rats Orally Administered the Japanese Kampo Medicine Maoto. *Sci Rep* 7:44098, 2017
10. Meguro S, Akamatsu T, Matsushima S, Kosugi I, Kawasaki H, Arai Y, Baba S, Tsuchida T, Shido Y, Suda T, Iwashita T. Phenotypic characterization of perivascular myoid cell neoplasms, using myosin 1B, a newly identified human pericyte marker. *Hum Pathol* 62:187-198, 2017
11. Nishimoto K, Fujisawa T, Yoshimura K, Enomoto Y, Enomoto N, Nakamura Y, Inui N, Sumikawa H,

- Johkoh T, Colby TV, Suda T. The prognostic significance of pneumothorax in patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Respirology* 2017
12. Oyama Y, Enomoto N, Suzuki Y, Kono M, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Kuroishi S, Yokomura K, Toyoshima M, Imokawa S, Oishi K, Watanabe S, Kasahara K, Baba T, Ogura T, Ishii H, Watanabe K, Nishioka Y, Suda T. Evaluation of urinary desmosines as a noninvasive diagnostic biomarker in patients with idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). *Respir Med* 123:63-70, 2017
13. Suzuki Y, Oyama Y, Hozumi H, Imokawa S, Toyoshima M, Yokomura K, Nakamura H, Kuroishi S, Karayama M, Furuhashi K, Enomoto N, Fujisawa T, Nakamura Y, Inui N, Koshimizu N, Yamada T, Mori K, Masuda M, Shirai T, Hayakawa H, Sumikawa H, Johkoh T, Suda T. Persistent impairment on spirometry in chronic eosinophilic pneumonia: A longitudinal observation study (Shizuoka-CEP study). *Ann Allergy Asthma Immunol* 119:422-428 e422, 2017
14. Tokuda H, Harigai M, Kameda H, Tomono K, Takayanagi N, Watanabe A, Tasaka S, Suda T, Tateda K, Kadota J. Consensus statements for medical practice: Biological agents and lung disease [Abridged English translation by the Japanese Respiratory Society]. *Respir Investig* 55:229-251, 2017
15. Tsuchiya K, Toyoshima M, Suda T. Pneumonitis with Diffuse Alveolar Hemorrhage Induced by Sho-seiryu-to. *Intern Med* 56:2623-2626, 2017
16. Uehara M, Enomoto N, Oyama Y, Suzuki Y, Kono M, Furuhashi K, Fujisawa T, Inui N, Nakamura Y, Suda T. Body size-adjusted dose analysis of pirfenidone in patients with interstitial pneumonia. *Respirology* 2017
2. 学会発表：なし
- H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

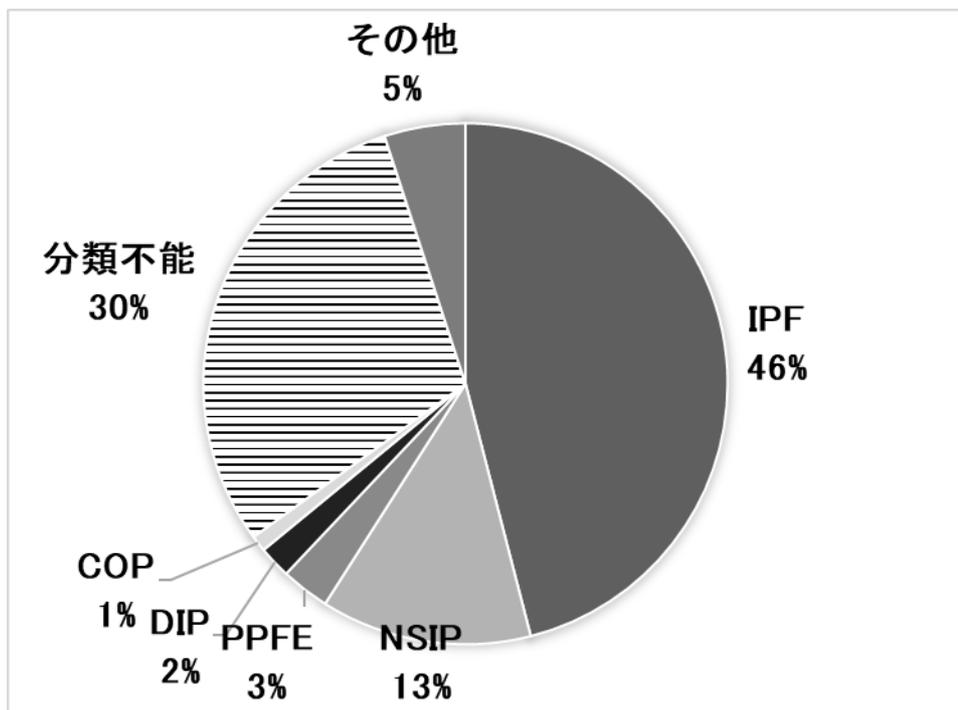


図1 . MDD 診断の内訳 (中間報告 , 150 例)

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, COP: cryptogenic organizing pneumonia, PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis