

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・目的】特発性間質性肺炎（IIPs）の診断には、呼吸器内科医，放射線科医，病理医によるMDD（multidisciplinary discussion）が重要であるが，単独でMDDを行える施設は少ない．これまでに本部会では，施設内外でMDDを実施可能とすべく，外科的肺生検が施行されたIIPs症例を対象としてWeb上で臨床・画像・病理データを閲覧できるクラウド型統合データベースを構築してきた．今回，クラウド型統合データベースに集積したIIPs症例において遠隔MDDを実施し，IIPs診断におけるその有用性を検証した．【方法】クラウド型統合データベースに集積されたIIPs症例（465例）を対象に，本データベースとweb会議システムを用いて呼吸器内科医，放射線科医，病理医による遠隔MDDを実施した．施設診断と遠隔MDD診断において，IIPs各疾患の頻度や予後を比較解析した．【結果】遠隔MDDにより，219例（47%）で施設診断と異なる診断結果を得た．遠隔MDD診断の内訳は，IPF 43%，分類不能型IIPs 36%，iNSIP 9%，iPPFE 4%，DIP/RB-ILD 2%だった．生存解析では，施設診断と遠隔MDD診断いずれにおいても，IPFはnon-IPFと比較して有意に予後不良だった．IIPs各疾患における予後の比較では，施設診断においてiNSIPと分類不能型，分類不能型とIPF，IPFとiPPFEの間で予後に有意差は見られなかった．一方，遠隔MDD診断では，各2疾患間での予後の差は有意となり，iNSIP，分類不能型，IPF，iPPFEの順に不良で，遠隔MDD診断は施設診断と比較してIIPs各疾患の予後の分別により優れていた（Harrell C-indexes 0.654 vs. 0.610）．【結語】クラウド型統合データベースを用いた遠隔MDDは，十分に実施可能でかつIIPs診断に有用である．本研究で開発したクラウド型統合データベースと遠隔MDDシステムは，IIPsにおけるMDDの普及に大きく貢献すると考えられる．

A. 研究目的

特発性間質性肺炎（idiopathic interstitial pneumonias：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（idiopathic pulmonary fibrosis：IPF），特発性非特異性肺炎（idiopathic nonspecific interstitial pneumonia：iNSIP）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，本部会では，IIPs症例における臨床・画像・病理データを統合した「クラウド型統合データベース」を構築し，さらにそれを用いて施設内外で各領域の専門医がweb上でIIPs患者の臨床・画像・病理データを共有し，合議してMDD診断を下せる「遠隔MDDシステム」を開発しその実用化を目指した．これまで，外科的肺生検が施行されたIIPs症例（計

524例）の臨床・画像・病理データを後方視的に集積・電子化してクラウド型統合データベースを構築し，インターネットを通じてデータが閲覧可能となった（図1，2）．本年度は，クラウド型統合データベースを用いて「遠隔MDDシステム」を開発して，集積したIIPs症例において遠隔MDDを実施し，IIPs診断における遠隔MDDの有用性を検証した．

B. 研究方法

クラウド型統合データベースに集積され，臨床・画像・病理データならびに予後情報を収集できた465例を対象とした．遠隔MDDシステムの開発には，クラウド型統合データベースとweb会議システム（Arcstar Web Conferencing：NTT Communications）を用いた．

呼吸器内科医，放射線科医，病理医の各々が，データベースに集積された各症例の臨床・画像・病理データをweb上で閲覧したのち，web会議システムを用いてクラウド上で3者によるMDDを実施し（遠隔MDDシステム）遠隔MDD診断を行った．遠隔MDDの実施に際しては，呼吸器内科医，放射線科医，病理医からなるMDDチームを4チーム結成し，各チーム約120症例の遠隔MDDを実施した．

対象症例（IIPs 465症例）における，施設診断と遠隔MDD診断に基づく疾患の頻度の相違，各IIPs疾患における予後を比較解析した．

（倫理面への配慮）

この後方視的研究は，浜松医科大学倫理委員会ならびに協力施設の倫理委員会にて承認を得た後に実施された．

### C. 結果

対象 465 症例全てで、遠隔 MDD は実施可能であった。465 例における遠隔 MDD 診断の内訳は、IPF 43%、分類不能型 IIPs 36%、iNSIP 9%、iPPFE (idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis) 4%、DIP/RB-ILD (desquamative interstitial pneumonia/respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease) 2% となり (表 1)、219 例 (47%) で施設診断と異なる診断結果を得た。施設診断と遠隔 MDD 診断を比較した cord diagram を図 3 に示す。施設診断 IPF 症例のうち、151 例 (67%) は遠隔 MDD 診断で IPF であったが、59 例 (26%) は分類不能型と診断された。施設診断 NSIP 症例は、遠隔 MDD により 42 例 (43%) は分類不能型、17 例 (17%) は IPF と診断され、遠隔 MDD により iNSIP は 9% に減少した。

生存解析では、施設診断と遠隔 MDD 診断いずれにおいても、IPF は non-IPF と比較して有意に予後不良だった。施設診断ならびに遠隔 MDD 診断に基づく IIPs 各疾患の生存曲線を示す (図 4)。疾患予後の比較では、施設診断において iNSIP と分類不能型、分類不能型と IPF、IPF と iPPFE の間で予後に有意差は見られなかった。一方、遠隔 MDD 診断では、各 2 疾患間での予後の差は有意となり (表 2)、iNSIP、分類不能型、IPF、iPPFE の順に不良で、遠隔 MDD 診断は施設診断と比較して IIPs 各疾患の予後の分別により優れていた (Harrell C-indexes 0.654 vs. 0.610)。

### D. 考察

本研究では、IIPs の診断において施設内外で広く MDD を実施可能にすべく、臨床・画像・病理データを統合したクラウド型データベースの構築とそれを用いた遠隔 MDD 診断システムの開発を行った。今回開発したクラウド型統合データベースと遠隔 MDD 診断システムを用いて、データベースに集積した IIPs 465 症例について遠隔 MDD を実施して MDD 診断を得ることができた。すなわち、クラウド型統合データベースと遠隔 MDD 診断システムは、実臨床において遠隔 MDD を十分に実施可能にするものであり、胸部専門の放射線科医、肺病理専門の病理医が不足する本邦において、IIPs 診断における MDD を普及させる上で大きく貢献するものと考えられる。

施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく IIPs 各疾患の予後の解析では、MDD 診断は施設診断と比較して疾患予後の分別により優れることが示された。これまで、IIPs 診断における MDD の重要性は報告されている。しかし、MDD の有用性を示した既報では症例数 100 例以下の検討が多く、さらに外科的肺生検が実施された症例は全体の 20-30%程度にとどまっていた。本研究は IIPs 465 例を対象とし、また全例で外科的肺生検が実施されている。すなわち、本研究は、外科的肺生検を実施した IIPs における MDD 診断の有用

性に関して、大規模コホートで明らかにしたものであり、IIPs 臨床において極めて意義深い結果であると考えられた。

本研究では、IIPs 以外の間質性肺疾患 (慢性過敏性肺炎、膠原病に伴う間質性肺疾患など) は研究対象に含まれていなかった。実臨床においては、IIPs とそれらの鑑別が問題となる間質性肺疾患症例は多く経験され、今後は IIPs のみでなく広く間質性肺疾患を含んだ real world の前向きコホートによって、クラウド型統合データベースを用いた遠隔 MDD の有用性を検証してゆくことが急務と考えられる。

### E. 結論

クラウド型統合データベースを用いた遠隔 MDD は、十分に実施可能でかつ IIPs 診断に有用である。本研究で開発したクラウド型統合データベースと遠隔 MDD システムは、IIPs における MDD の普及に大きく貢献するものと考えられる。

### E. 文献

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier JF, Flaherty KR, Lasky JA, Lynch DA, Ryu JH, Swigris JJ, Wells AU, Ancochea J, Bouros D, Carvalho C, Costabel U, Ebina M, Hansell DM, Johkoh T, Kim DS, King TE, Jr., Kondoh Y, Myers J, Muller NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schunemann HJ, Fibrosis AEJACoIP. 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, Pneumonias AEColl. 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. Thomeer M, Demedts M, Behr J, Buhl R, Costabel U, Flower CD, Verschakelen J, Laurent F, Nicholson AG, Verbeken EK, Capron F, Sardina M, Corvasce G, Lankhorst I, Idiopathic Pulmonary Fibrosis International Group

Exploring NAIAsg. Multidisciplinary interobserver agreement in the diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur Respir J* 2008; 31: 585-591.

4. Walsh SL, Wells AU, Desai SR, Poletti V, Piciucchi S, Dubini A, Nunes H, Valeyre D, Brillet PY, Kambouchner M, Morais A, Pereira JM, Moura CS, Grutters JC, van den Heuvel DA, van Es HW, van Oosterhout MF, Seldenrijk CA, Bendstrup E, Rasmussen F, Madsen LB, Goptu B, Pomplun S, Taniguchi H, Fukuoka J, Johkoh T, Nicholson AG, Sayer C, Edmunds L, Jacob J, Kokosi MA, Myers JL, Flaherty KR, Hansell DM. Multicentre evaluation of multidisciplinary team meeting agreement on diagnosis in diffuse parenchymal lung disease: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2016; 4: 557-565.
5. Jo HE, Glaspole IN, Levin KC, McCormack SR, Mahar AM, Cooper WA, Cameron R, Ellis SJ, Cottee AM, Webster SE, Troy LK, Torzillo PJ, Corte P, Symons KM, Taylor N, Corte TJ. Clinical impact of the interstitial lung disease multidisciplinary service. *Respirology* 2016; 21: 1438-1444

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

1. Tomoyuki Fujisawa, Kazutaka Mori, Masashi Mikamo, Takashi Ohno, Kensuke Kataoka, Chikatoshi Sugimoto, Hideya Kitamura, Noriyuki Enomoto, Ryoko Egashira, Hiromitsu Sumikawa, Tae Iwasawa, Shoichiro Matsushita MD, Hiroaki Sugiura, Mikiko Hashisako, Tomonori Tanaka, Yasuhiro Terasaki, Shinobu Kunugi, Masashi Kitani, Ryo Okuda, Yasuoki

Horiike, Yasunori Enomoto, Hideki Yasui, Hironao Hozumi, Yuzo Suzuki, Yutaro Nakamura, Junya Fukuoka, Takeshi Johkoh, Yasuhiro Kondoh, Takashi Ogura, Yoshikazu Inoue, Yoshinori Hasegawa, Naohiko Inase, Sakae Homma, Takafumi Suda. Nationwide cloud-based integrated database of idiopathic interstitial pneumonias for multidisciplinary discussion. *Eur Respir J*. 2019 Mar 17

2. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Shintani A, Fujisawa T, Suda T, Arita M, Baba T, Ichikado K, Inoue Y, Kishi K, Kishaba T, Nishiyama O, Ogura T, Tomii K, Homma S. Clinical spectrum and prognostic factors of possible UIP pattern on high-resolution CT in patients who underwent surgical lung biopsy. *PLoS One*. 2018 Mar28;13(3):e0193608.
3. Takafumi Suda. Pulmonary Fibrosis: Hereditary and Non-hereditary- What are the Role of Genetic Factors in Pathogenesis of Pulmonary Fibrosis? Clinical Relevance of genetic factors I Pulmonary Disease. Springer 107-133, 2018
4. 須田隆文：COPDに合併する呼吸器疾患-肺癌, 肺線維症・間質性肺炎- 日本内科学会誌. 107(6), 2018
5. 須田隆文：Pleuroparenchymal fibroelastosis (PPFE). 呼吸器疾患：CRPアプローチ. 南江堂. 136-9, 2017
2. 学会発表
1. 須田隆文、日本内科学会 第71回東海支部生涯教育講演会. 特発性肺線維症の治療 Up-to-Date. 2018.7.1 浜松

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

表 1. 施設診断と遠隔 MDD 診断における疾患頻度

| 診断                        | 施設診断     | 遠隔 MDD 診断 |
|---------------------------|----------|-----------|
| IPF                       | 227 (49) | 200 (43)  |
| iNSIP                     | 99 (21)  | 44 (9)    |
| COP                       | 20 (4)   | 5 (1)     |
| DIP/RB-ILD                | 16 (3)   | 9 (2)     |
| LIP                       | 5 (1)    | 0         |
| iPPFE                     | 7 (2)    | 18 (4)    |
| Unclassifiable IIPs       | 91 (20)  | 168 (36)  |
| Other diseases (Not IIPs) | 0        | 21 (5)    |

データは、症例数 (%) で表記。

MDD: multidisciplinary discussion; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; iNSIP: idiopathic non-specific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias.

表 2. 施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく IPs 各疾患における生存の解析

| 診断                            | 施設診断<br>(調整 p 値, Log-rank) | 遠隔 MDD 診断<br>(調整 p 値, Log-rank) |
|-------------------------------|----------------------------|---------------------------------|
| DIP/RB-ILD vs. COP            | 1                          | 1                               |
| COP vs. iNSIP                 | 1                          | 1                               |
| iNSIP vs. unclassifiable IIPs | 0.511                      | 0.034                           |
| Unclassifiable IIPs vs. IPF   | 0.104                      | 0.002                           |
| IPF vs. iPPFE                 | 0.450                      | 0.003                           |

MDD: multidisciplinary discussion; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis; iNSIP: idiopathic non-specific interstitial pneumonia; COP: cryptogenic organizing pneumonia; DIP: desquamative interstitial pneumonia; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-interstitial lung disease; LIP: lymphoid interstitial pneumonia; iPPFE: idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis; IIPs: idiopathic interstitial pneumonias.

Holm's method を用いて p 値を調整した .

図 1. IIPs における臨床・画像・病理のクラウド型統合データベースの構築

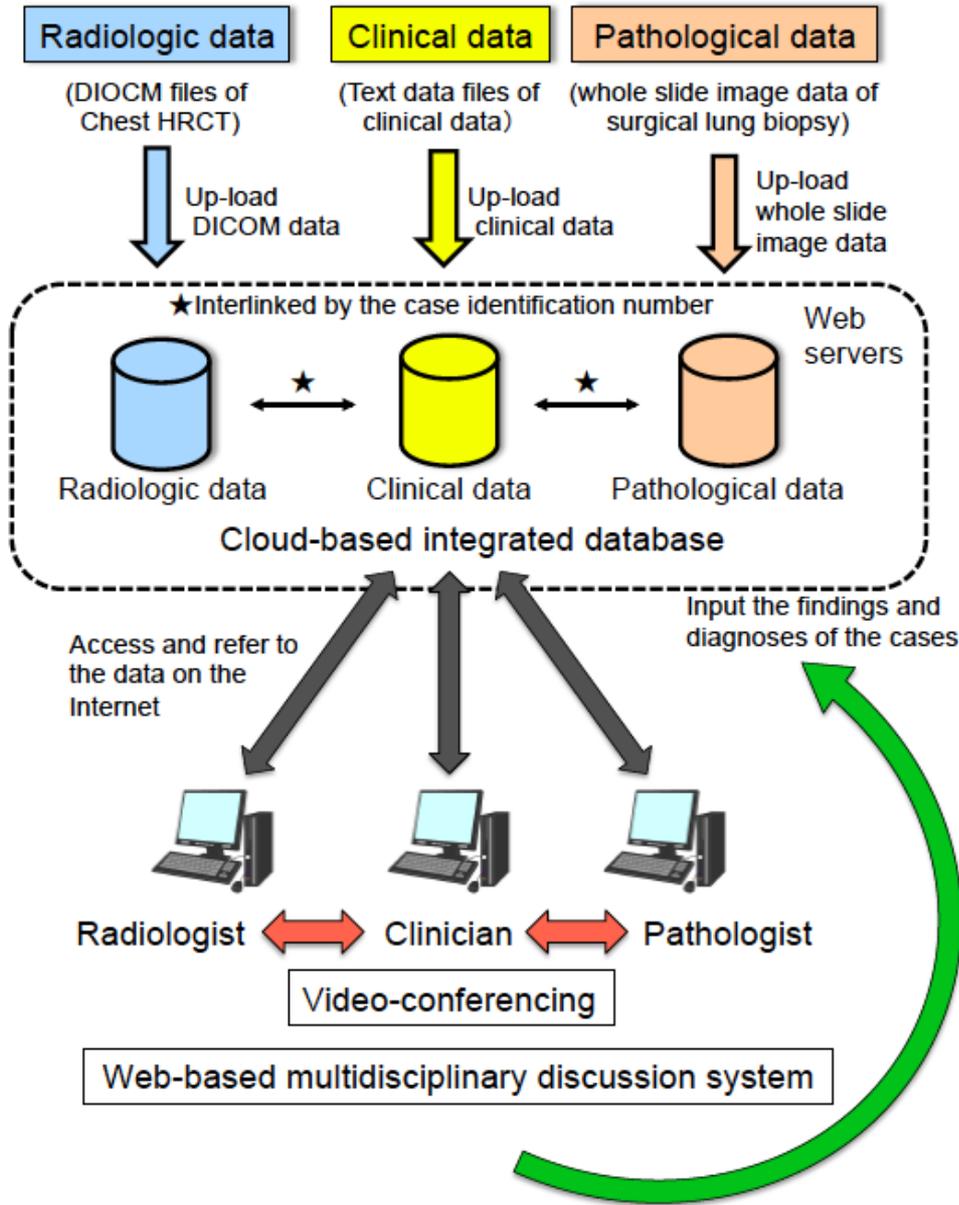


図2. クラウド型統合データベースにおける HRCT 画像と肺組織画像

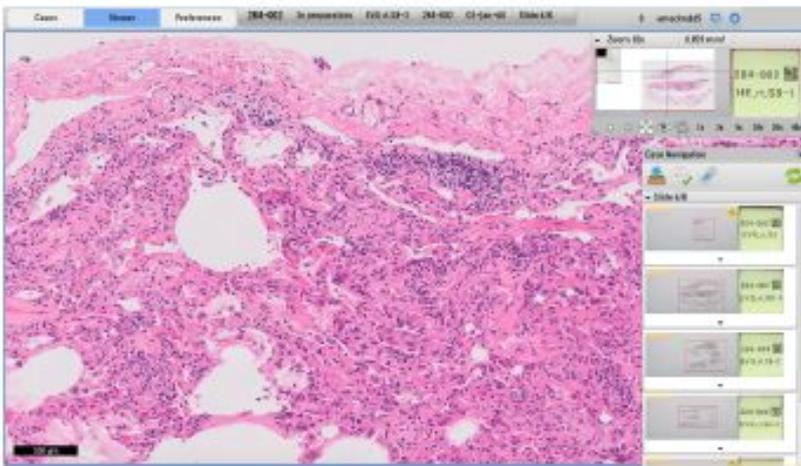
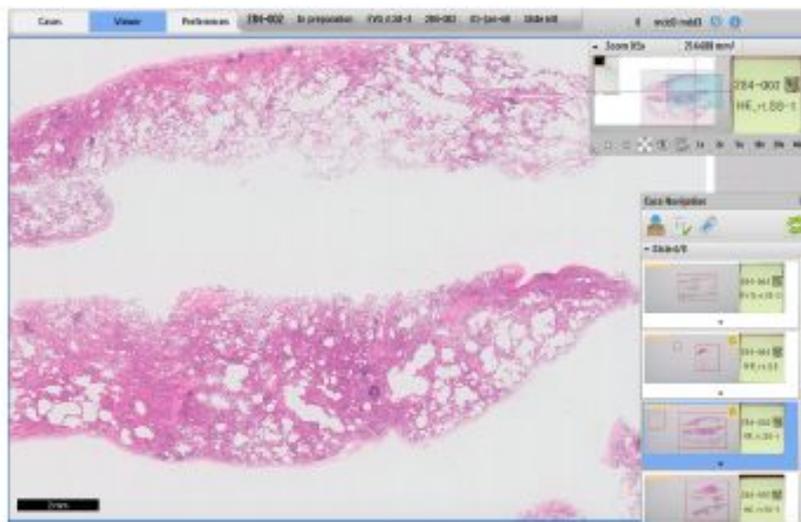
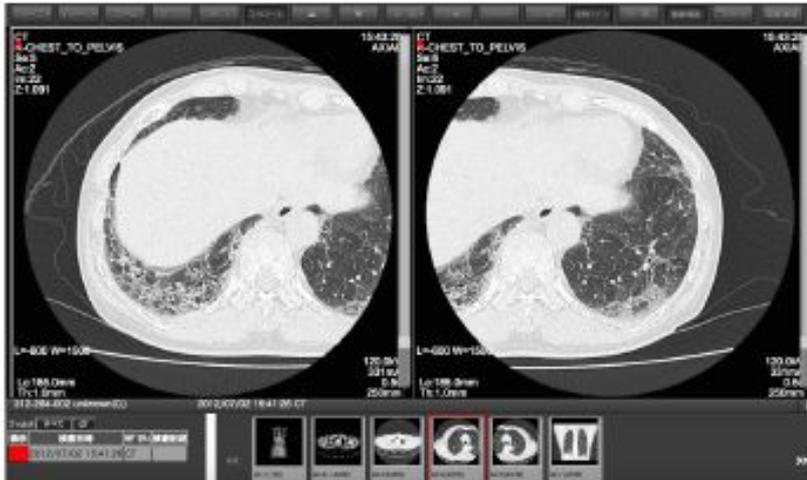


図 3. 施設診断と遠隔 MDD 診断を比較した Cord Diagram

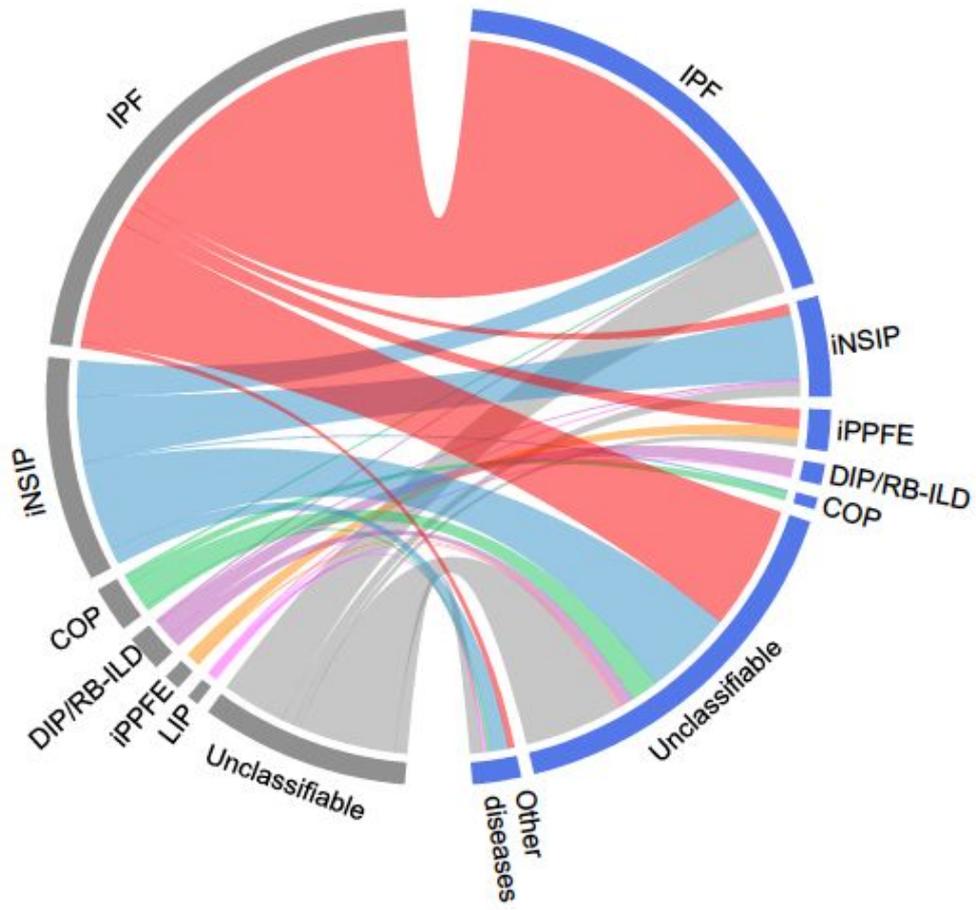


図 4. 施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく生存曲線

