

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）が必須であるが、単独でMDDを行える施設は少ない。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た。さらに、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した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、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。また、本データベースに集積したIIPs症例の臨床・画像・病理データを用いて、研究参加施設より公募した個別研究を実施した。【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。生存解析では、遠隔MDD診断は施設診断と比較して、iNSIP、分類不能型、IPF、iPPFEの各疾患における予後の分別により優れていた（Harrell C-indexes 0.654 vs. 0.610）。臨床・画像・病理の分野横断的な計28個の個別研究が実施され、これまでにいくつかは誌上報告された。【結語】クラウド型統合データベースを用いた遠隔MDDは、実施可能かつ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診療におけるMDDの普及に大きく貢献できる。

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。国際的および我が国のガイドラインでは、IIPsの診断には、「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、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。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）。次に、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。さらに、データベースに集積

したIIPs症例の臨床・画像・病理データを用いて、研究参加施設より公募した個別研究を実施した。

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。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。また、研究参加施設より個別研究を公募し、プロポーザル委員会の審議で承認された28の個別研究を実施した。

（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 2 に示す。

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 3)。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)。

個別研究課題を表 3 に示す。28 の個別研究が実施され、これまでに主研究と個別研究 3 課題(計 4 課題)が誌上発表され(論文発表 1-4)、また 2 課題(表 3, No2, 27)は誌上発表準備中である。

D. 考察

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ういた遠隔 MDD 診断システムの開発を行った。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、胸部放射線科医、肺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。これまでも IIPs 診断における MDD の有用性は報告されるものの、100 症例以下の検討にとどまっている。本研究は IIPs 465 例を対象とし、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 診断の有用性を大規模コホートで明らかにしたものであり、極めて意義深い結果であると考えられた。

クラウド型データベースに集積した臨床・画像・病理データを用いることで、分野横断的な種々の個別研究が実施可能となった。IIPs における臨床的諸問題を研究する上で、クラウド型データベースは極めて有用なツールとなった。今後は前向きに症例を蓄積してオールジャパン体制でのデータベース構築が重要であると考えられた。

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と思われる。

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, Piciocchi 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, Gooptu 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) Fujisawa T, Mori K, Mikamo M, Ohno T, Kataoka K, Sugimoto C, Kitamura H, Enomoto N, Egashira R, Sumikawa H, Iwasawa T, Matsushita S, Sugiura H, Hashisako M, Tanaka T, Terasaki Y, Kunugi S, Kitani M, Okuda R, Horiike Y, Enomoto Y, Yasui H, Hozumi H, Suzuki Y, Nakamura Y, Fukuoka J, Johkoh T, Kondoh Y, Ogura T, Inoue Y, Hasegawa Y, Inase N, Homma S, Suda T. 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) Awano N, Inomata M, Kuse N, Tone M, Yoshimura H, Jo T, Takada K, Sugimoto C, Tanaka T, Sumikawa H, Suzuki Y, Fujisawa T, Suda T, Izumo T. Quantitative computed tomography measures

of skeletal muscle mass in patients with idiopathic pulmonary fibrosis according to the multidisciplinary discussion diagnosis: A retrospective nationwide study in Japan. *Respir Investig*. 2020 Mar;58(2):91-101..

- 4) Kishaba T, Hozumi H, Fujisawa T, Nei Y, Enomoto N, Sugiura H, Kitani M, Suda T.. Predictors of acute exacerbation in biopsy-proven idiopathic pulmonary fibrosis. *Respir Investig*. 2020 Mar 20. pii: S2212-5345(20)30032-0.

- 5) 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

- 6) 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

2. 学会発表

- 1) Fujisawa T, Suda T. Diagnostic Utility Of Web-based Multidisciplinary Discussions Using Nationwide Cloud-based Integrated Database of Idiopathic Interstitial Pneumonias. American thoracic society, Dallas. May 22 2019
- 2) 須田隆文. クラウド型データベースを用いたインタラクティブMDD診断によるIIPs登録. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2019.4.13
- 3) 藤澤朋幸, 須田隆文. 特発性間質性肺炎におけるクラウド型臨床・画像・病理統合データベースを用いた遠隔MDDの有用性. 第59回日本呼吸器学会学術講演会 東京 2019.4.12

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 (調整 p 値, Log-rank)	遠隔 MDD 診断 (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 .

表 3. 個別研究課題の一覧

	グループ	課題名
1	臨床	ANCA 陽性間質性肺炎の臨床・画像・病理学的検討
2	臨床	特発性間質性肺炎患者における大気汚染の影響についての検討
3	臨床	MDD により診断された特発性肺線維症症例における気管支肺胞洗浄液所見の意義に関する研究
4	臨床	組織学的 UIP を呈する特発性間質性肺炎に於いて病理学的 IPAF 所見の予後・治療反応に与える影響についての検討
5	臨床	日本における特発性間質性肺炎に対する抗線維化薬の使用実態と予後についての検討
6	臨床	気腫合併肺線維症に対しての定量的 CT 解析による気腫比率と組織パターンによる臨床病態、合併症、予後解析
7	臨床	CT 所見における複数パターンの臨床病理学的解析と MDD 診断への影響
8	臨床	IPAF 診断基準を満たす間質性肺炎患者に対する背景の組織パターン毎の臨床的検討
9	臨床	IPF 診断例の急性増悪予測因子の探索
10	臨床	特発性肺線維症における性差による臨床像の差異の検討
11	Ai 画像	間質性肺炎の診断・予後予測における機械学習の活用に関する研究
12	Ai 病理	Artificial Intelligence(AI)を用いた病理診断および治療効果と予後の推定
13	画像	IPF/UIP CT 診断基準の標準化に関する検討;CT 診断分類の不一致の検討と標準化の試み
14	画像	サルコペニアと特発性間質性肺炎 (IIPs) との関連
15	画像	慢性特発性間質性肺炎の画像的特徴再検討
16	画像と病理	CT で possible UIP パターンを呈する症例の画像的多様性についての研究
17	画像と病理	UIP パターン初期像に相当する HRCT 所見と組織学的所見の対比
18	画像と病理	喫煙に関連した間質性肺疾患における CT での進行指標の抽出
19	画像と病理	喫煙関連肺疾患の診断の難しさと multidisciplinary diagnosis
20	画像と病理	IPF における血管病変の検討
21	画像と病理	IPF 症例の非典型的 CT 所見の Radiologic and pathologic correlation
22	病理	PPFE に合併した UIP 病変の病理組織学的検討
23	病理	IIPs データベースにおける組織学的気道病変の variation についての検討
24	病理	肺病理の早期線維化所見などからみた IIPs の予後因子に関する調査
25	臨床	胸部 HRCT で possible UIP pattern を示す特発性肺線維症以外の特発性間質性肺炎における気管支肺胞洗浄の意義
26	臨床	IPF 診断における外科的肺生検の適応に関する研究: IPF 診断基準の検証
27	臨床	本邦の IIPs における肺組織への IgG4 陽性細胞浸潤の実態調査と予後への影響について
28	臨床	IIPs における胸部画像に基づく PPFE 所見の臨床的意義の探索

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

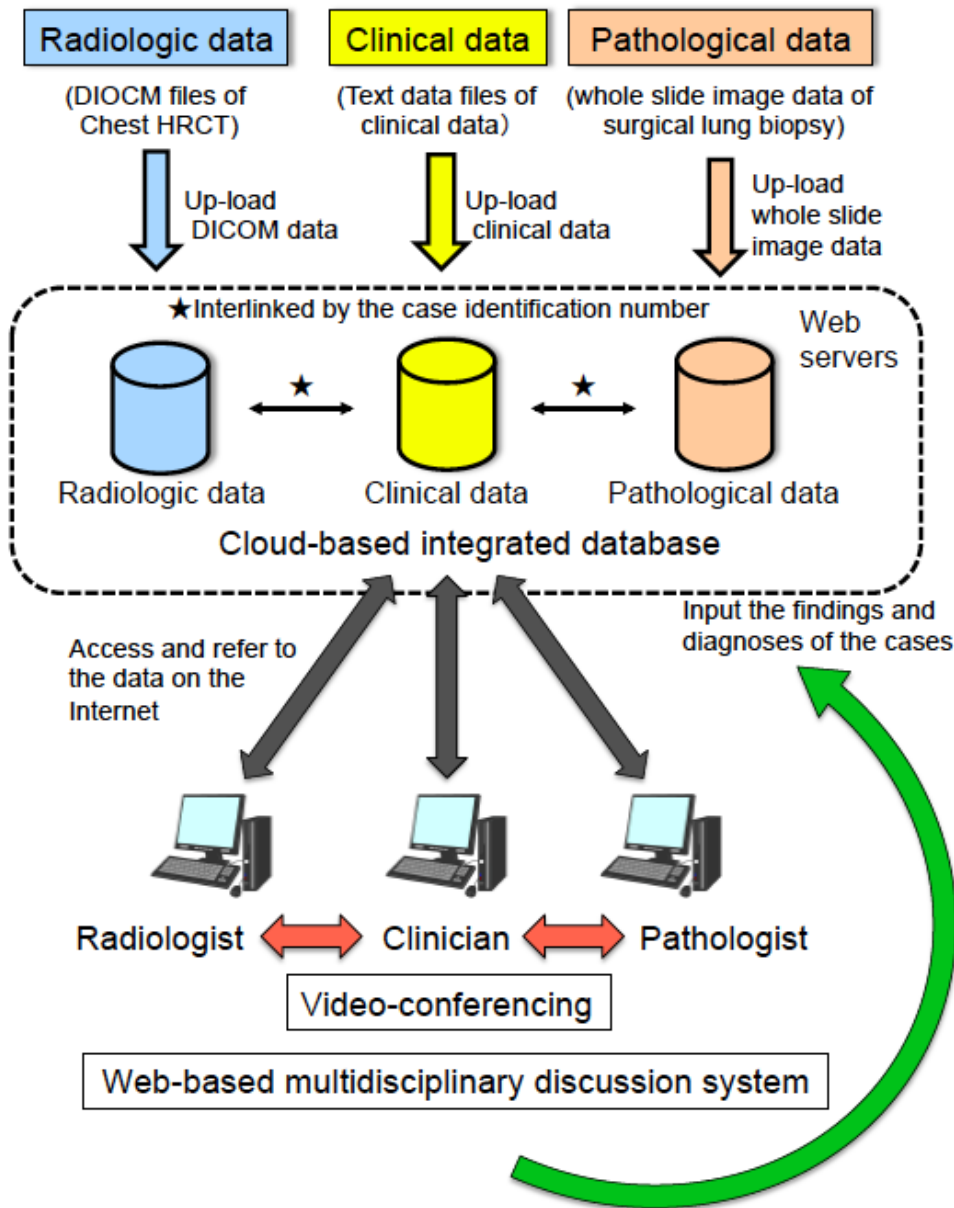


図 2. 施設診断と遠隔 MDD 診断を比較した Cord Diagram

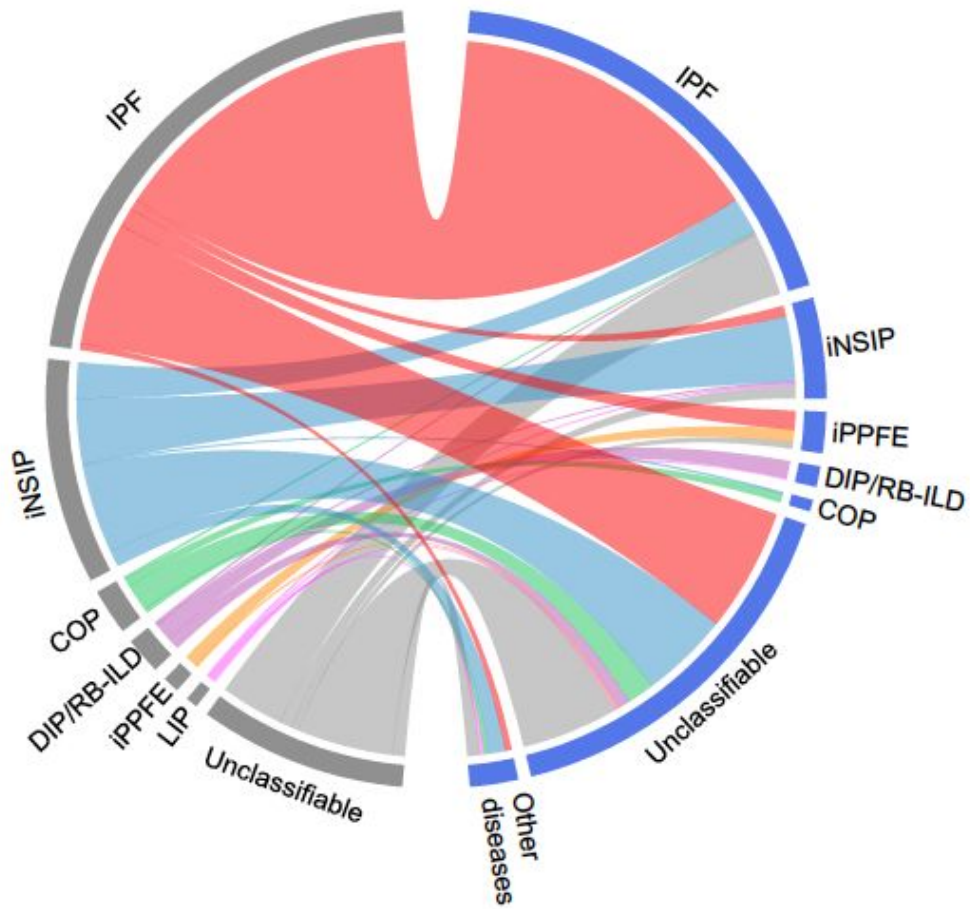


図 3. 施設診断と遠隔 MDD 診断に基づく生存曲線

