

病理部会報告

研究分担者 蛇澤晶（国保旭中央病院臨床病理科）

研究要旨

【背景と目的】間質性肺疾患における経気道的氷結肺生検（transbronchial lung cryobiopsy:TBLC）の病理診断に対する有用性について検討した。TBLC と外科的肺生検（SLB）の両者が行われた 38 例を集積し、病理像をクラウド化した後に、肺病理専門の病理医 12 名に 2013 年 IIPs 国際ガイドライン（IIPs ガイドライン）および 2018 年 IPF 国際ガイドライン（IPF ガイドライン）に沿った診断を依頼した。これら診断データを元に、TBLC 検体・SLB 検体それぞれにおける病理医間の診断一致率、各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を検討した。【結果】全病理医を対象とした場合、いずれのガイドラインに沿った診断に関しても、病理医間の一致率および同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の一致率は低値であった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って統計処理を行ったところ、IPF ガイドラインに沿った診断では、SLB 検体における診断一致率は中等度の値を示したが、IIPs ガイドラインでの病理医間診断一致率および同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の一致率は低値であった。【結論】病理診断の面のみからみると現状では、TBLC 検体は SLB 検体に取ってかわることはできないと結論づけられる。しかし、文献的に、病理医間で議論を行うことにより TBLC・SLB 検体間の診断一致率が向上したとするものや、multidisciplinary discussion（MDD）前に後に病理診断一致率や診断確信度が向上したとする報告もある。今後は実際に MDD を行って、事前に病理医間の議論を行うほか、MDD 後の病理診断についての検討を行いたい。

A. 研究の背景と目的

間質性肺炎は主として肺の間質を冒す疾患と定義され、病変のマクロ的局在や疾患の時間的経過、予後、治療効果などの異なる多種の疾患群が含まれている。また、原因不明の症例のほか、膠原病や喫煙、吸引物質に対するアレルギーなど、多少とも原因が推定される症例が存在する。

現在は原因不明の間質性肺炎（IIPs）¹⁾のうち、慢性の経過を示す間質性肺炎の多くは特発性肺線維症（IPF）および線維性非特異的間質性肺炎（fibrotic NSIP: f-NSIP）に分類され、それぞれの病理像は UIP pattern, f-NSIP pattern を呈する定義されている。また、亜急性から急性の経過を示す原因不明の間質性肺炎には器質化肺炎（COP）や細胞性非特異的間質性肺炎（cNSIP）、急性間質性肺炎（AIP）が挙げられ、それぞれは、OP pattern, cNSIP pattern, diffuse alveolar damage（DAD）pattern の病理像を呈するといわれており、それぞれの疾患と病理パターンとの対応がなされている¹⁾。しかし、原因が推定される間質性肺炎においても種々の IIPs と同様の形態像を取ることが多く、間質性肺炎の診断には、臨床情報や放射線画像、病理パターンを総合的に検討する必要があり、各担当医師の合議、すなわち multidisciplinary discussion（MDD）が重要とされている¹⁾。

現在、MDD に耐えうる病理パターンを認識するためには、外科的肺生検（SLB）で得られる大きさの標本が必要とされてきた。しかし、胸腔鏡下手術（VATS）生検を含めて、SLB では手術操作による患者の負担が大きく、病態の急性増悪をはじめとした合併症のリスクが少なからず存在する、高齢者や高度の呼吸

障害を伴う症例では SLB が困難であるなどの問題点が議論されるようになった³⁾。

最近、SLB に頼らずとも、経気管支的氷結肺生検（TBLC）によって得られた病理所見・診断を用いれば十分な MDD を行うことが可能であるとの報告がなされるようになってきた^{3) 4)}。

本部会では、びまん性間質性肺炎の精査目的に TBLC と SLB の両者が施行された症例を集積し、多数の病理医による病理診断を行い、各検体における病理医間の診断一致率および各病理医による両検体における診断一致率を検討することによって、病理診断学的側面からみた TBLC の意義について検討した。

B. 研究方法

1. TBLC および SLB の両検査が行われた 44 例が集積された。うち HE 染色および弾性線維染色標本が得られた症例は 38 例、HE のみの症例は 6 例であり、前者を今回の検討対象とした。

2. 症例提供施設において各標本の virtual slides を作製し、クラウド化を行った。その際、各施設での検体番号は消去し、本研究に限って使用する新たな病理番号を付与した。

3. 患者情報は匿名化し（新たな記号を付与）、新たな標本番号との対応表は、症例提供施設の担当者が保存した。

4. 病理担当者は、間質性肺炎が疑われて生検された症例であること以外の情報、すなわち年齢・性別などの患者情報や臨床情報、X 線情報がない状態で、クラウド化した各検体の画像を観察し、病理診断を記載した。

診断の記載には、2013 年に発表された IIPs 国際ガ

イドライン (IIPs ガイドライン)¹⁾ に準拠・改変した病理パターン (UIP もしくは fibrotic NSIP, unclassifiable IP (chronic), PPF, DIP, ACIP (airway centered IP), RBILD, cellular NSIP+OP, OP, Unclassifiable IP (acute- subacute), DAD, LIP, bronchiolitis, granulomatous disease, sampling error)¹⁾ とともに, 2018 年に発表された IPF に関する国際ガイドライン (IPF ガイドライン) に記載された分類 (definite UIP もしくは probable UIP, indeterminate for UIP, alternative diagnosis)²⁾ を用いたほか, 各診断に対する確信度 (4 段階), 各症例の病因的推定疾患 (特発性もしくは膠原病, 過敏性肺炎, 塵肺, 薬剤性, 喫煙関連, 気道炎症, そのほか) についても記載を依頼した。これら診断記載は, 各病理担当医に配布した excel file の質問表に入力することとし, 各診断は前述のリストから選択してもらう形にした。

5. 病理担当者が入力済みの質問表および匿名化した患者情報と新たな標本番号との対応表を蛇澤に集積したのちに, 同一症例の TBLC 検体と SLB 検体の標本番号を対応させた。また, 診断医名を記号化した。
6. 統計的には κ 値を算出した (STATA を使用)。

C. 結果

全病理医間の診断一致率を, IPF ガイドラインに準拠した診断について検討した (表 1)。Definite UIP と probable UIP を同一診断とした場合, TBLC 検体では $\kappa=0.2219$ であり, SLB 検体では $\kappa=0.3011$ であった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って一致率を調べたところ, TBLC 検体では $\kappa=0.2580$, SLB 検体では $\kappa=0.5058$ であり, 後者では中等度の一致率を示していた。また, 病理医 4 名グループでの診断一致率が全病理医の診断一致率より高い傾向にあった。

IIPs 国際ガイドラインにある病理パターン診断 (表 1) では, 病理医間の診断一致率は, 全病理医と病理医 4 名グループともに低かった。

各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を, IPF ガイドラインに準拠した分類記載について検討した (表 2)。Definite UIP と probable UIP を同一診断とみなした場合でも, κ は median 0.2210 (最低 0.0849~最高 0.5290) と低く, 0.41 を超えた病理医は 2 名のみであった。肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞ってみても結果は低値であった。

IIPs ガイドラインに準拠した病理パターン診断について, 各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率を検討したが, やはり κ 値は median 0.2084 (0.0686~0.3108) (表 3) と低く, 0.41 を超えた病理医はいなかった。また, 病因論的推定疾患 (表 4) の各記載項目に対して行った各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は $\kappa=$ median 0.2206 (-0.0100~0.5254) であ

り, 0.41 を超えた病理医は 1 名のみであった。病理医 4 名のグループで検討してもほぼ同様の κ 値であった。

D. 考察

今回の研究に参加した全病理医間での診断一致率は, および各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は, ともに非常に低かった。各病理医のもつ病理診断に対する概念が一致していない可能性が考えられる。

その中でも, 肺病理経験年数の長い病理医 4 名に絞って統計処理を行ったところ, IPF ガイドラインに沿った診断では, SLB 検体における病理医間の診断一致率が中等度の値を示した。ただし, TBLC 検体での病理医間診断一致率および各病理医における同一症例 TBLC 検体・SLB 検体間の診断一致率は低値であった。4 人の病理医においても TBLC 検体の診断一致率が悪い理由としては, i) ベテランとはいえ, TBLC に対する経験がまだまだ少ない病理医が含まれていた可能性の他, ii) 検体が小さく病変全体が確認できないため一部の小さな所見が必要以上に重要視されてしまう恐れや, 病変を把握するために最も重要な所見が標本に含まれていないなど, TBLC 検体もともと持つ欠点に起因している可能性も考えられる⁵⁾。

TBLC 検体と SLB 検体の両者が行われた症例を集積した報告のなかでは, 両検体間の病理診断一致率が低い ($\kappa=0.22$) とするもの⁶⁾のほか, 両検体間の診断一致率が非常に高い (weighted $\kappa=0.70$) とする論文があり⁷⁾, 我々のデータは前者に近い。後者の研究では, 熟練した病理医 3 人が議論・同意した病理診断が用いられたが, 前者や我々の研究では一人の病理医が診断を行っており, この違いが, κ 値の違いとして出た可能性がある⁷⁾。

今回の検討結果からは, 病理診断にかぎれば TBLC 検体が SLB 検体に取って代わることはできないと結論づけざるを得ない。今後, 本研究の対象症例に対して MDD を行う予定であり, その際に, 事前に病理医間で議論し, 所見の取り方や各診断の概念の統一を図りながら, TBLC に対する病理医の経験を増やしていく必要がある。また, MDD 後に TBLC 検体の病理診断の一致率や確信度が向上したとの報告があり³⁾⁴⁾。MDD の際に病理診断を再度行い, その一致率を再調査するほか, MDD 診断と病理診断の一致率を調査し, 総合的に TBLC 検体の有用性および限界について検討したい。

また, TBLC では UIP pattern を認識しやすいが, 他の病理パターンは診断困難なことが多いと報告されている⁸⁾。MDD 後の総合的な診断と TBLC 検体の診断を比較して, この点についても検討を行いたい。

E. 文献

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. *AJRCCM* 188:733-748, 2013.
2. Raghu G, Jardin MR, Meyers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *AJRCCM* 198:e44-e68, 2018.
 3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *AJRCCM* 193; 745-752, 2017.
 4. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease. Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 141: 891-900, 2017.
 5. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med* 8: 171-181, 2020.
 6. Patel NM, Borczuk AC, Lederer DJ. Cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A step forward or back? *AJRCCM* 193: 707-709, 2016.
 7. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *AJRCCM* doi:10.1164/rccm.201810-19470C, 2019.
 8. Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, et al. Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol* 2019;14: doi: 10.1186/s13000-019-0908-z.
- F. 健康危険情報：なし
- G. 研究発表
1. 論文発表
 - 1) Zaizen Y, Fukuoka J. Pathology of Idiopathic Interstitial Pneumonias. *Surg Pathol Clin* 2020;13:91-118.
 - 2) Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, Tabata K, Kitamura Y, Hebisawa A, Saito Y, Fukuoka J. Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol* 2019;14: doi: 10.1186/s13000-019-0908-z.
 2. 学会発表：なし
- H. 知的財産権の出願・登録なし

表1

	病理医間の診断一致率 IPF ガイドライン definite=probable		病理医間の診断一致率 IPF ガイドライン		病理医間の診断一致率 IIPs ガイドライン	
	TBLC	SLB	TBLC	SLB	TBLC	SLB
all Drs	0.2219	0.3011	0.1873	0.2435	0.1801	0.2336
A, B, E, G	0.2580	0.5058	0.2116	0.4367	0.2257	0.1992

表2

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率 IPF ガイドラインに沿った診断 definite と probable を同一とみなした							
Dr	agreement	kappa	SE	Dr	agreement	kappa	SE
A	57.58%	0.3502	0.1179	A	57.58%	0.3502	0.1179
B	48.72%	0.2330	0.1049	B	48.72%	0.2330	0.1049
C	51.28%	0.1364	0.1251	E	40.54%	0.1266	0.1092
D	75.86%	0.5290	0.1749	G	45.45%	0.2397	0.0813
E	40.54%	0.1266	0.1092				
F	47.73%	0.2112	0.1042				
G	45.45%	0.2397	0.0813				
H	47.73%	0.2465	0.0956				
I	43.18%	0.0849	0.1089				
J	43.18%	0.1852	0.0894				
K	53.33%	0.2045	0.1406				
L	60.53%	0.4124	0.1100				
	<i>median</i>	<i>0.2210 (0.0849~0.5290)</i>		<i>median</i>	<i>0.2364 (0.1266~0.3502)</i>		

表3

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率
IIPs ガイドラインに沿った診断

Dr	Agreement	Kappa	SE	Dr	Agreement	Kappa	SE
A	54.84%	0.2236	0.1155	A	54.84%	0.2236	0.1155
B	53.13%	0.3013	0.0855	B	53.13%	0.3013	0.0855
C	35.14%	0.0826	0.0918	E	36.11%	0.0686	0.1017
D	42.86%	0.2855	0.0677	G	42.11%	0.1788	0.0759
E	36.11%	0.0686	0.1017				
F	43.24%	0.1931	0.0719				
G	42.11%	0.1788	0.0759				
H	54.05%	0.2458	0.0820				
I	35.14%	0.1147	0.0861				
J	31.43%	0.1558	0.0596				
K	43.33%	0.3108	0.0711				
L	44.74%	0.2282	0.0873				
	<i>median</i>	<i>0.2084 (0.0686~0.3108)</i>			<i>median</i>	<i>0.2062 (0.0686~0.3103)</i>	

表4

同一症例の TBLC・SLB 標本間の診断一致率
(推定疾患)

D r	Agreement	Kappa	SE	D r	Agreement	kappa	SE
A	67.86%	0.5254	0.1197	A	67.86%	0.5254	0.1197
B	55.56%	0.3143	0.1140	B	55.56%	0.3143	0.1140
C	50.00%	0.1805	0.1181	E	56.10%	0.2985	0.0987
D	44.83%	0.2109	0.0893	G	61.36%	0.2681	0.1108
E	56.10%	0.2985	0.0987				
F	30.95%	-0.0100	0.0920				
G	61.36%	0.2681	0.1108				
H	48.84%	0.1569	0.0796				
I	47.73%	0.1510	0.0966				
J	52.27%	0.2242	0.0811				
K	46.67%	0.2170	0.1035				
L	50.00%	0.3348	0.0853				
	<i>median</i>	<i>0.2206 (-0.0100~0.5254)</i>			<i>median</i>	<i>0.3064 (0.2681~0.5254)</i>	