

特集

肺線維症の画像診断

藤田 浩平* 大久保 仁嗣*

はじめに

特発性肺線維症(idiopathic pulmonary fibrosis : IPF)は、慢性かつ進行性に肺の不可逆的な線維化をきたす、原因不明の予後不良な疾患である¹⁾。主に高齢者に発症し、呼吸困難や呼吸機能が進行性に悪化することで特徴づけられる、特発性間質性肺炎(idiopathic interstitial pneumonias : IIPs)のなかでも最多を占める主要な病型である。IPFの診断には、間質性肺疾患(interstitial lung disease : ILD)の様々な原因や、背景因子となり得る膠原病、環境の有機物質・無機物質の反復吸入で発症する過敏性肺炎、石綿肺や塵肺などの職業性曝露に起因する肺疾患、薬剤性肺障害などが除外される必要がある。また、高分解能CT (high-resolution CT : HRCT) (1mm以下のスライス厚で撮影されたCT画像から、空間分解能を重視したアルゴリズムで再構成された画像を指す)の画像パターン、あるいは病理組織学的所見が通常型間質性肺炎(usual interstitial pneumonia : UIP)と合致する必要がある。IPFを診断するうえで、HRCT画像でUIPパターンを呈する膠原病や過敏性肺炎などの他のILDとの鑑別がしばしば難しい。よって、ILDに精通した呼吸器内科医、放射線科医、病理医が合同でカンファレンスを行い診断する必要がある。この

多職種カンファレンスはMDD (multi-disciplinary discussion)と呼ばれ、ガイドラインにも診断に必須と記載されている。

現在、抗線維化薬とよばれる2つの作用機序の異なる薬剤(ピルフェニドン、ニンテダニブ)が保険で認可されており、IPFの進行が抑制されることがわかっている。また昨年の国際ガイドライン²⁾で初めて、IPF以外の慢性進行性の線維化性間質性肺炎の一群が進行性肺線維症(progressive pulmonary fibrosis : PPF)と定義された。PPFに対しても、疾患ごとに抗炎症療法等の適切な疾患管理が行われたにもかかわらず線維化が悪化する場合は、抗線維化薬の投与が考慮される。ILDのMDD診断は学問的な分類診断のみならず、将来的には抗線維化薬が有効であるかどうかの予測にも役立つであろう。そのような背景の中で、HRCTの画像所見は重要な役割をはたす。

本稿ではIPFの2022年国際ガイドラインによるHRCTの画像診断、および近年目覚ましい発展を遂げている人工知能(artificial intelligence : AI)を用いた診断手法について述べたい。

I. 新ガイドラインによるHRCT画像診断

IPFのHRCT画像のパターンは、2011年の国際ガイドラインでは3分類(UIP, Possible UIP, Inconsistent with UIP)であったが、2018年の国際ガイドラインからは4分類(UIP, Probable UIP, Indeterminate for UIP, Alternative diagnosis)に変更となり、最新の2022年の国際ガイドラインでも同分類が踏襲されている(表1)。

— Key words —

IPF 国際ガイドライン 2022, HRCT, 人工知能(AI)

* Kohei Fujita, Hirotsugu Ohkubo : 名古屋市立大学大学院 医学研究科 呼吸器・免疫アレルギー内科学分野

表 1 2022 年 IPF 国際ガイドラインにおける HRCT パターン

	UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
組織学的 UIP に対する確信度	高確診度 (>90%)	暫定的な高確診度 (70~89%)	暫定的な低確診度 (51~69%)	低い~非常に低い確診度 (≤ 50%)
病変の分布	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下および肺底部優位 ・多くは不均一な分布(正常肺と線維化領域が混在) ・時にびまん性に分布 ・非対称性のこともある 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下および肺底部優位 ・多くは不均一な分布(正常肺と線維化領域が混在) 	<ul style="list-style-type: none"> ・びまん性に分布し、胸膜直下優位とはならない 	<ul style="list-style-type: none"> ・胸膜直下の病変は少なく、気管支血管束優位(NSIP) ・リンパ管周囲優位(サルコイドーシス) ・上中肺野優位(線維性 HP, CTD-ILD, サルコイドーシス) ・胸膜直下をスペア(NSIP, 喫煙関連)
CT 所見	<ul style="list-style-type: none"> ・蜂巢肺±牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張 ・小葉間隔壁の不整な肥厚 ・多くは網状影や軽微なすりガラス陰影を伴う ・肺骨化を伴うこともある 	<ul style="list-style-type: none"> ・牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張を伴う網状影 ・軽微なすりガラス陰影を伴うこともある ・Subpleural sparing(胸膜直下の肺病変が少ない)は認めない 	<ul style="list-style-type: none"> ・特定の病因を示唆しない線維化所見 	<ul style="list-style-type: none"> ・嚢胞(LAM, PLCH, LIP, DIP) ・モザイクパターンあるいは three-density sign (HP) ・すりガラス陰影優位(HP, 喫煙関連, 薬剤性, 線維症の急性増悪) ・多数の小葉中心性小結節(HP, 喫煙関連) ・結節(サルコイドーシス) ・浸潤影(器質化肺炎) ・胸膜プラーク(石綿肺) ・食道拡張(CTD)

2018 年版から 2022 年版への主な変更点は、①それぞれのパターン分類において、組織学的 UIP に合致するかどうかの確診度(UIP パターンは高確診度(>90%)、Probable UIP パターンは暫定的な高確診度(70~89%)、Indeterminate for UIP パターンは暫定的な低確診度(51~69%)、Alternative diagnosis は低い~非常に低い確診度(≤ 50%))が追記されたこと、② UIP パターンに、「小葉間隔壁の不整な肥厚」の所見が追加されたこと、③ Indeterminate for UIP パターンから「early UIP」の表現が削除されたこと、である。

同ガイドラインでは、HRCT 画像で UIP パターンを認め、明らかな原因が認められなければ、多くの場合病理組織学的検査を行わなくても、呼吸器内科医師と放射線科医師のディスカッションのみで IPF と診断が可能である。さらに Probable UIP パターンの場合も、IPF の臨床像(両肺底部の吸気時の捻髪音、年齢 60 歳以上、男性、喫煙者など)に矛盾しないか、IPF 以外の可能性を示唆する所見や経過がなければ、多くの場合は IPF

と臨床診断が可能である。そのため IPF 診断において HRCT 画像診断の果たす役割は大きい。一方 Indeterminate for UIP パターンの場合は、IPF である確診度が高くなく他疾患の可能性もあり得るため、気管支鏡検査や外科的肺生検などの病理組織学的検査を積極的に行い、MDD による診断が必要である。Alternative diagnosis パターンを認めた場合は、IPF 以外の疾患の可能性が高いため、こちらも気管支鏡検査や外科的肺生検などの病理組織学的検査を可能であれば行い、確定診断に努める必要がある。

II. HRCT 画像での UIP パターン

HRCT 画像で UIP パターンと診断するためには、蜂巢肺(honeycombing)の存在が必須であり、他に牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張、小葉間隔壁の不整な肥厚、網状陰影や軽微なすりガラス陰影を伴うことがあるとされている。HRCT 画像での蜂巢肺の定義はこれまでの歴史で変化をとげてきた。Fleischner Society による

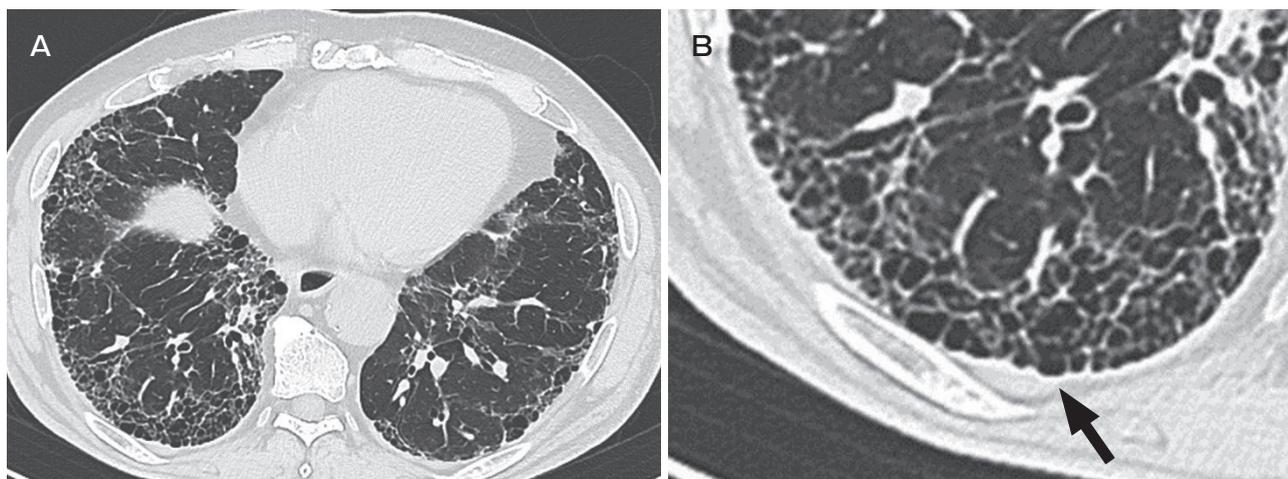


図1 特発性肺線維症のHRCT画像(UIPパターン、肺底部レベル)
 両肺の胸膜直下・肺底部優位に蜂巢肺と牽引性気管支拡張を認める。
 矢印(➡)に示すように嚢胞が胸膜側に突出する画像所見は、蜂巢肺の特徴である。

White Paper では、蜂巢肺は「嚢胞の大きさが類似した径3~5 mm (時に25 mm)の厚い壁をもつ嚢胞が密集したもの」と記載されている³⁾。厚い壁とは厚さ1~3mmの明瞭なものを指し、嚢胞とはCTで空気の濃度と同等である気腔を意味する。蜂巢肺は通常胸膜直下に観察され、2層(複数列)以上並ぶことが多いこともその診断に有用である。蜂巢肺と混同しやすい画像所見として、傍隔壁性肺気腫(主に上葉に存在する比較的大きな胸膜直下嚢胞、通常単層であり蜂巢肺の嚢胞よりも大きい(通常1 cm 超))、喫煙に関連した線維化を伴う気腔拡大などが挙げられる。図1にUIPパターンのHRCT画像を示す。矢印に示すように嚢胞が胸膜側に突出するCT所見は蜂巢肺の特徴のひとつである。慢性閉塞性肺疾患(chronic obstructive pulmonary disease: COPD)などの気腫性嚢胞ではこのような胸膜側に突出するような嚢胞の所見はみられないため、蜂巢肺かどうかの判断の一助となる。

今回のガイドラインから、UIPパターンに「小葉間隔壁の不正な肥厚」の所見が追加されている。胸膜直下から内層に伸びる長短の線状影(図2)を指し、IPFの線維化の初期像と考えられている。このような変化は病変が進行した領域内では観

察が難しいが、IPFは肺底部優位に病変進行するため、逆に病変が少ない上肺野の胸膜直下で観察しやすく、UIPと判断する手がかりとなる。

病変の分布も重要であり、UIPパターン(および後述するProbable UIPパターン)では、病変の局在は胸膜直下、肺底部優位であることが特徴であり、また多くの場合正常肺と線維化領域が混在し不均一な分布になるとされている。これはUIPパターンにおける、正常の肺泡領域から進行した線維化、終末線維化所見までの新旧の病変が混在する「空間的および時間的不均一性」を評価している。

Ⅲ. HRCT画像でのProbable UIPパターン

HRCT画像でProbable UIPパターンと判断されるのは、蜂窩肺がなく、牽引性気管支拡張もしくは細気管支拡張を伴う網状影であり、軽微なすりガラス陰影を伴うこともある。病変の分布はUIPパターンと同様に、胸膜直下、肺底部優位、不均一な分布とされており、Subpleural sparing(胸膜直下の肺病変が少ない)がないことも特徴の一つである。

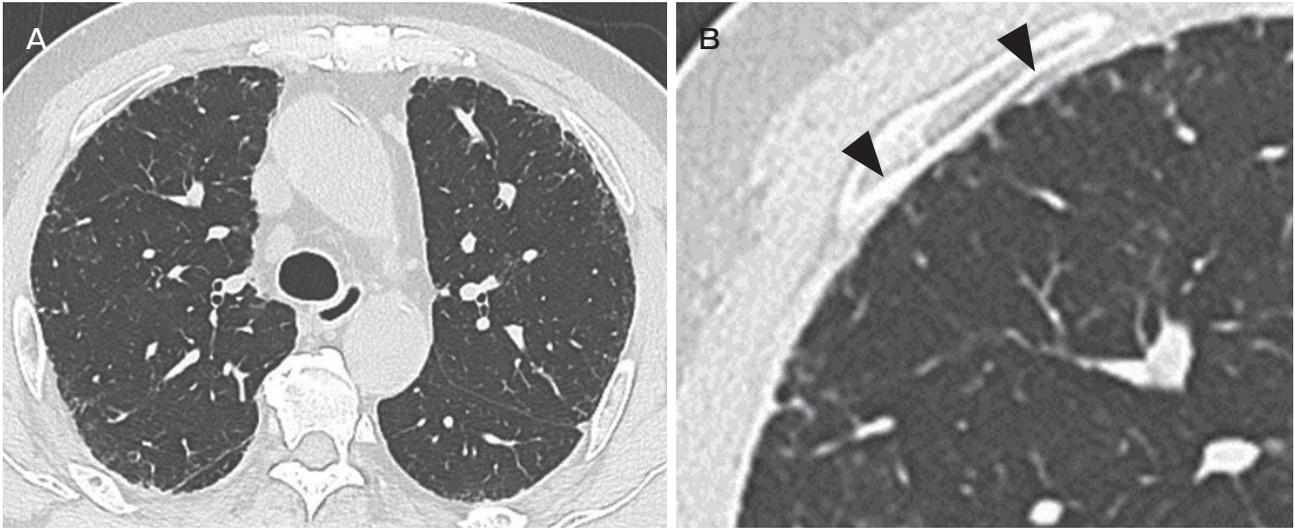


図2 特発性肺線維症のHRCT画像(UIPパターン、上肺野レベル)
 両上葉の胸膜下から内層に伸びる長短の不整な線状影(▶)を認める。
 小葉間隔壁の肥厚(線維化)を表し、UIPパターンの初期像である。

IV. HRCT 画像での Indeterminate for UIP パターン, Alternative diagnosis

Indeterminate for UIP パターンは UIP パターン, Probable UIP パターン, Alternative diagnosis のいずれにも該当しない線維化所見と定義され、びまん性に分布するが胸膜直下優位とはならないとされている。2018年国際ガイドラインでは、この Indeterminate for UIP パターンの中に、「early UIP (発症早期の UIP)」が含まれていたが、最近新たに提唱されている間質性異常影(Interstitial lung abnormalities: ILA)との混同を避けるため、2022年版では early UIP の表現は削除されている。

HRCT 画像で UIP の所見が明らかでなく IPF とはいえない症例や、肺野のどこかに UIP が疑われる場合でも UIP 以外の所見が多く混在している症例では Alternative diagnosis に分類される。過敏性肺炎や、非特異性間質性肺炎(Non-specific Interstitial Pneumonia: NSIP)など別の疾患の方が疑われる場合に、この Alternative diagnosis という用語が用いられる。

V. 人工知能による IPF 画像診断の可能性

人工知能(artificial intelligence: AI)とは、「『計算』という概念と『コンピュータ』という道具を用いて『知能』を研究する計算機科学の一分野」を指す。「推論, 問題解決などの知的行動を人間に代わってコンピュータに行わせる技術」, または、「コンピュータによる知的な情報処理システムの設計や実現に関する研究分野」ともされる。IPF の HRCT 画像の領域においても、主に「定量化」や「診断」に関する AI の研究が行われている。

「定量化」に関しては、Mayo Clinic が開発した CALIPER (Computer-Aided Lung Informatics for Pathology Evaluation and Rating)⁴⁾や、京都大学と富士フィルムが共同開発した AIQCT (AI-based quantitative CT)などの深層学習をベースとした AI ソフトウェアが報告されている。AIQCT は、HRCT 画像所見を蜂巣肺や気管支など 10 種類の陰影パターンに判別・定量化することができ(図 3), AIQCT を用いた検討では、IPF において正常肺の容積減少と気管支容積増加が予後不良因子であることが報告されている⁵⁾。

「診断」に関しては、IPF の国際ガイドライン

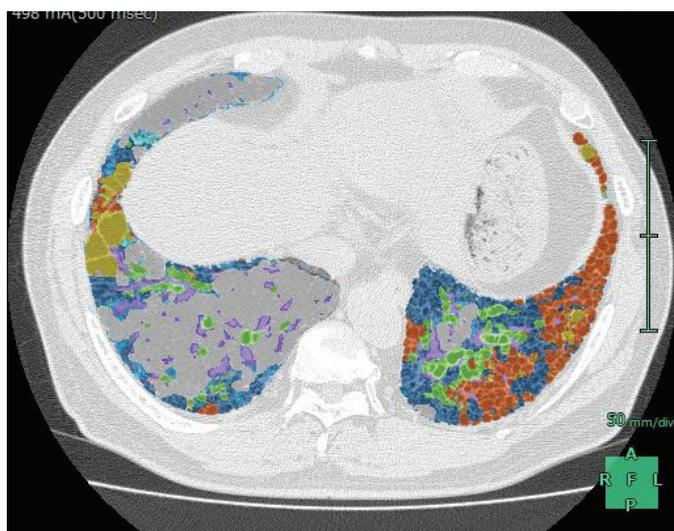


図3 AIQCTによる陰影パターン分類
(京都大学半田知宏氏提供)

(2011年版)のCTパターン分類を提示するAI⁶⁾や、UIP所見がありそうかどうかを判断するAI⁷⁾などが開発されている。また、Furukawaら⁸⁾は、HRCT画像と患者の臨床情報を統合してIPFを診断するAIを開発し、MDD診断と同等の診断精度と優れた予後予測能力を有することを報告している。

一般の呼吸器内科医ではIPFの正確な診断が難しいことがあり、わが国および世界のガイドラインでもILDを専門とする呼吸器内科医、放射線科医、病理医によるMDD診断がゴールドスタンダードとされている。しかし、同一施設に多分野の専門家がそろっていることは稀であり、多くの施設ではMDD診断を実施することが困難であるため、AIのさらなる発展によって、一般病院においても自動化された再現性の高いIPFの画像定量評価や画像診断が可能になることを今後期待したい。

おわりに

最新のIPF国際ガイドラインのHRCTパターンおよびAIによるIPF画像診断の現状について概説した。

利益相反

本論文に関して、筆者が開示すべき利益相反はない。

文献

- 1) Raghu G, et al : Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2018 ; 198 : e44-e68.
- 2) Raghu G, et al : Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults: An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med* 2022 ; 205 : e18-e47.
- 3) Lynch DA, et al : Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6 : 138-153.
- 4) Bartholmai BJ, et al : Quantitative computed tomography imaging of interstitial lung diseases. *J Thorac Imaging* 2013 ; 28 : 298-307.
- 5) Handa T, et al : Novel artificial intelligence-based technology for chest computed tomography analysis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Am Thorac Soc* 2022 ; 19 : 399-406.
- 6) Walsh SLF, et al : Deep learning for classifying fibrotic lung disease on high-resolution computed tomography: a case-cohort study. *Lancet Respir Med* 2018 ; 6 : 837-845.

7) Shaish H, et al : Deep learning of computed tomography virtual wedge resection for prediction of histologic usual interstitial pneumonitis. *Ann Am Thorac Soc* 2021 ; 18 : 51-59.

8) Furukawa T, et al : A comprehensible machine learning tool to differentially diagnose idiopathic pulmonary fibrosis from other chronic interstitial lung diseases. *Respirology* 2022 ; 27 : 739-746.