

Expert
Guidance
on
TBLC
for the
Diagnosis
of
ILD
2006

間質性肺疾患に対する クライオバイオプシー による診断の手引き 2026



日本呼吸器学会 間質性肺疾患に対する
クライオバイオプシーによる診断の手引き 2026 作成委員会

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）
びまん性肺疾患に関する調査研究班 病理・クライオバイオプシー部会

transbronchial
lung
cryobiopsy



一般社団法人
日本呼吸器学会



CONCEPT

TBLC 検体による
正確な間質性肺疾患診断のために

間質性肺疾患に対する クライオバイオプシーによる 診断の手引き 2026

【編集】

日本呼吸器学会 間質性肺疾患に対するクライオバイオプシーによる
診断の手引き 2026 作成委員会

【協力】

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業
(難治性疾患政策研究事業) ひまん性肺疾患に関する調査研究班
病理・クライオバイオプシー部会

【発行者】

一般社団法人 日本呼吸器学会

【発行元】

一般社団法人 日本呼吸器学会

【初版】

2026 年 7 月 22 日

Expert Guidance on
Transbronchial Cryobiopsy
for the Diagnosis of ILD
2026

Published by
The Japanese Respiratory Society
July 22, 2026

© The Japanese Respiratory Society, 2026

[委員長]

福岡 順也 長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学

[副委員長]

小倉 高志 神奈川県立循環器呼吸器病センター / 間質性肺炎センター

[編集委員] (五十音順)

財前 圭晃* 久留米大学医学部内科学講座呼吸器・神経・膠原病内科部門

丹羽 崇 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

馬場 智尚 神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

[委員] (五十音順)

岩澤 多恵 神奈川県立循環器呼吸器病センター放射線科

奥寺 康司 埼玉医科大学医学部病理学 / 神奈川県立循環器呼吸器病センター病理診断科

上甲 剛 近畿大学医学部放射線医学教室放射線診断学部門

武村 民子 神奈川県立循環器呼吸器病センター病理診断科

田畑 和宏 鹿児島市立病院病理診断科

蛇澤 晶 国立病院機構東京病院臨床研究部

[外部評価委員] (五十音順)

江頭 玲子 佐賀大学医学部放射線医学教室

笠井 孝彦 徳島赤十字病院病理診断科

片岡 健介 公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科

近藤 康博 愛知医科大学医学部内科学講座呼吸器・アレルギー内科

品川 尚文 KKR 札幌医療センター呼吸器内科

清水 重喜 独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター臨床検査科

澄川 裕充 独立行政法人国立病院機構近畿中央呼吸器センター放射線科

寺崎 泰弘 日本医科大学付属病院病理部

中村 祐太郎 独立行政法人国立病院機構天竜病院呼吸器・アレルギー科

藤本 公則 久留米大学医学部放射線医学講座

* 事務局担当

■ COI (利益相反) について

一般社団法人日本呼吸器学会は、COI (利益相反) 委員会を設置し、内科系学会とともに策定した COI (利益相反) に関する当学会の指針ならびに細則に基づき、COI 状態を適正に管理している (COI (利益相反) については、学会ホームページに指針・書式等を掲載している)。

〈利益相反開示項目〉該当する場合は具体的な企業名(団体名)を記載, 該当しない場合は「該当なし」を記載する。

A. 申告者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員, 顧問職の有無と報酬額 (1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上)
2. 株の保有と, その株式から得られる利益 (1 つの企業の年間の利益が 100 万円以上, あるいは当該株式の 5% 以上を有する場合)
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料 (1 つの特許権使用料が年間 100 万円以上)
4. 企業や営利を目的とした団体から会議の出席 (発表) に対し, 研究者を拘束した時間・労力に対して支払われた日当 (講演料など) (1 つの企業・団体からの年間の講演料が合計 50 万円以上)
5. 企業や営利を目的とした団体がパンフレットなどの執筆に対して支払った原稿料 (1 つの企業・団体からの年間の原稿料が合計 50 万円以上)
6. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費 (1 つの企業・団体から医学系研究 (治験, 共同研究, 受託研究など) に対して, 申告者が実質的に用途を定めて取得した研究契約金の総額が年間 100 万円以上)
7. 企業や営利を目的とした団体が提供する奨学 (奨励) 寄付金 (1 つの企業・団体から, 申告者個人または申告者が所属する講座・分野または研究室に対して, 申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間 100 万円以上)
8. 企業などが提供する寄付講座に申告者が所属している場合 (申告者が実質的に用途を決定し得る寄付金の総額が年間 100 万円以上)
9. 研究とは直接無関係な旅行, 贈答品などの提供 (1 つの企業・団体から受けた総額が年間 5 万円以上)

B. 申告者の配偶者, 一親等内の親族, または収入・財産を共有する者の申告事項

1. 企業や営利を目的とした団体の役員, 顧問職の有無と報酬額 (1 つの企業・団体からの報酬額が年間 100 万円以上)
2. 株の保有と, その株式から得られる利益 (1 つの企業の年間の利益が 100 万円以上, あるいは当該株式の 5% 以上を有する場合)
3. 企業や営利を目的とした団体から支払われた特許権使用料 (1 つの特許権使用料が年間 100 万円以上)

C. 申告者の所属する研究機関・部門の長にかかる institutional COI 開示事項

1. 企業や営利を目的とした団体が提供する研究費 (1 つの企業・団体からの研究費が年間 1,000 万円以上)
2. 企業や営利を目的とした団体が提供する寄附金 (1 つの企業・団体からの寄附金が年間 200 万円以上)
3. その他 (株式保有, 特許使用料, あるいは投資など)

利益相反事項の開示 (氏名の五十音順)

氏 名	A. 申告者の申告事項									B. 申告者の配偶者、一親等内の親族、または収入・財産を共有する者の申告事項			C. 申告者の所属する研究機関・部門の長にかかるinstitutional COI 開示事項		
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1	2	3	1	2	3
岩澤 多恵	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	キャノンメディカルシステムズ株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
江頭 玲子	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
小倉 高志	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
奥寺 康司	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
笠井 孝彦	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
片岡 健介	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
近藤 康博	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	株式会社 MICIN	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
財前 圭晃	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	Argenx BV	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
品川 尚文	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
清水 重喜	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
上甲 剛	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, アストラゼネカ株式会社, 杏林製薬株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
澄川 裕充	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
武村 民子	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
田畑 和宏	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
寺崎 泰弘	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
中村 祐太郎	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, フリストル・マイヤーズスクイブ株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
丹羽 崇	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
馬場 智尚	該当なし	該当なし	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社, アッヴィ合同会社, 第一三共株式会社, Daiichi Sankyo (US), AstraZeneca K.K. (US), メルクバイオファーマ株式会社	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
福岡 順也	該当なし	株式会社 パンロジ研究所, 株式会社 N Lab	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	該当なし	日本ベーリンガーインゲルハイム株式会社	株式会社 N Lab	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
藤本 公則	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし
蛇澤 晶	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし	該当なし

Chapter I 序章 9

本手引き作成の背景と目的	10
間質性肺疾患に対する経気管支クライオ肺生検 (TBLC) の近年の位置付け —2026年 state-of-the-art review, および日本発の病理診断フローチャートを踏まえて	11

Chapter II TBLCの病理診断 17

SECTION 1 TBLC 検体の取り扱い	18
SECTION 2 TBLC 検体の精度管理	22
SECTION 3 TBLC における解剖学的知識と組織診断	25
SECTION 4 TBLC と SLB および TBLB との比較	29
SECTION 5 TBLC で評価できる疾患, 評価できない疾患	35
SECTION 6 TBLC における特発性肺線維症 (IPF) ガイドライン診断	40
SECTION 7 TBLC における過敏性肺炎 (HP) ガイドライン診断	46
SECTION 8 TBLC における診断の一致と標準化	51
SECTION 9 TBLC におけるアーチファクト・ピットフォール	57
SECTION 10 間質性肺疾患病理組織所見チェックリスト	62

Chapter III TBLC 検体を用いた MDD 診断 64

SECTION 1 TBLC の適応	65
SECTION 2 TBLC の検査手技	68
SECTION 3 TBLC を用いた MDD 診断	70
SECTION 4 TBLC 術前の画像診断	75
SECTION 5 TBLC を用いた MDD における画像診断の注意点	81

Chapter IV 将来的な展望 84

SECTION 1 TBLC の将来展望 — Image navigation・デジタル病理・オミクス統合による次世代 ILD 診療 —	85
---	----

日本呼吸器学会 間質性肺疾患に対するクライオバイオプシーによる診断の手引き 2026 作成委員会 3

COI (利益相反) について 4

主な略語 7

主 な 略 語

(アルファベット順)

略語	フルスペル	日本語
ACF	airway-centered fibrosis	細気管支中心性線維化
AIP	acute interstitial pneumonia	急性間質性肺炎
ALI	acute lung injury	急性肺障害
BAL	broncho-alveolar lavage	気管支肺胞洗浄
BIP	bronchiolocentric interstitial pneumonia	気管支中心性間質性肺炎
CBCT	cone-beam computed tomography	コーンビームCT
cNSIP	cellular nonspecific interstitial pneumonia	細胞性非特異性間質性肺炎
COP	cryptogenic organizing pneumonia	特発性器質化肺炎
CPFE	combined pulmonary fibrosis and emphysema	気腫合併肺線維症
CTD	connective tissue disease	膠原病
CTD-ILD	connective tissue diseases-associated interstitial lung disease	膠原病に伴う間質性肺疾患
DAD	diffuse alveolar damage	びまん性肺胞傷害
DF	dense fibrosis	密な線維化病変
DIP	desquamative interstitial pneumonia	剥離性間質性肺炎
DLBCL	Diffuse large B-cell lymphoma	びまん性大細胞型B細胞リンパ腫
DL _{co}	diffusing capacity for carbon monoxide	一酸化炭素肺拡散能
DLH	diffuse lymphoid hyperplasia	びまん性リンパ過形成
EBUS	endobronchial ultrasound	超音波気管支鏡
EDTA	ethylenediaminetetraacetic acid	エチレンジアミン四酢酸
EM	elastica Masson	エラスチカ・マッソン (染色)
EVG	elastica van Gieson	エラスチカ・ワンギーソン (染色)
ff (FF)	fibroblastic foci	線維芽細胞巣
FFPE	formalin fixed paraffin embedded	ホルマリン固定パラフィン包埋
fHP	fibrotic hypersensitivity pneumonitis	線維性過敏性肺炎
fNSIP	fibrotic nonspecific interstitial pneumonia	線維性非特異性間質性肺炎
FVC	forced vital capacity	努力肺活量
GGO	ground-glass opacity	すりガラス影 (陰影)
HE	hematoxylin eosin	ヘマトキシリン・エオジン (染色)
HHG	higher harmonic generation	高次高調波発生
HP	hypersensitivity pneumonitis	過敏性肺炎
HRCT	high-resolution computed tomography	高分解能CT
IIPs	idiopathic interstitial pneumonias	特発性間質性肺炎
ILD	interstitial lung disease	間質性肺疾患
ILS	interlobular septum	小葉間隔壁
IP	interstitial pneumonia	間質性肺炎
IPAF	interstitial pneumonia with autoimmune features	膠原病の確定診断に至らない自己免疫特徴を伴う間質性肺炎
IPF	idiopathic pulmonary fibrosis	特発性肺線維症

略語	フルスペル	日本語
LAM	lymphangioleiomyomatosis	リンパ脈管筋腫症
LB	lobular bronchiole	小葉細気管支
LCH	Langerhans cell histiocytosis	ランゲルハンス細胞組織球症
LIP	lymphocytic interstitial pneumonia	リンパ球性間質性肺炎
LPD	lymphoproliferative disease	リンパ増殖性疾患
MB	membranous bronchiole	膜性細気管支
MDD	multidisciplinary discussion	多分野による集学的検討
mPAP	mean pulmonary arterial pressure	平均肺動脈圧
NSIP	nonspecific interstitial pneumonia	非特異性間質性肺炎
OP	organizing pneumonia	器質化肺炎
PA	pulmonary artery	肺動脈
PAP	pulmonary alveolar proteinosis	肺胞蛋白症
PAS	periodic acid Schiff	過ヨウ素酸シッフ
PPF	progressive pulmonary fibrosis	進行性肺線維症
PPFE	pleuroparenchymal fibroelastosis	胸膜肺実質線維弾性症
RB-ILD	respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease	呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患
ROSE	rapid on-site evaluation	迅速細胞診
SLB	surgical lung biopsy	外科的肺生検
sPAP	systolic pulmonary artery pressure	収縮期肺動脈圧
TB	terminal bronchiole	終末細気管支
TBLB	transbronchial lung biopsy	経気管支肺生検 (本手引きでは生検鉗子を用いた経気管支肺生検として記載)
TBLC	transbronchial lung cryobiopsy	経気管支クライオ肺生検
TL _{co}	transfer factor for carbon monoxide	肺拡散能
UIP	usual interstitial pneumonia	通常型間質性肺炎
VATS	video-assisted thoracoscopic surgery	ビデオ下胸腔鏡手術
VC	vital capacity	肺活量

Chapter I

序章

本手引き作成の背景と目的

経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) は、肺腫瘍に対する組織検査において、次世代シーケンサーなどの高度な分析に必要となる組織量を採取するために開発された。その後、TBLCは、採取範囲が広いことや肺の構造を保持したまま組織を採取できるという特性から、間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) における有用な病理診断法としても注目され、多くの医療機関で利用されはじめている。

TBLCは、外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) と比較して、侵襲性が低く、患者の入院期間が短い、またコストが抑えられるといった点で優れている。そのため、国際IPFガイドラインでも、ILDに特化した施設においてSLBの代替となり得る検査法として記載された。本邦では、TBLCが2017年に薬事承認され、2020年には保険適用が認められたことから、現在では広く普及しつつある。

今後、TBLCの実施件数は増加すると予測されるが、検査手技や診断基準の標準化が未整備であるという課題が残っている。近年、日本呼吸器内視鏡学会からクライオ生検指針が発表され、手技の標準化が進められているが、ILDにおける病理診断の標準化は依然として確立されていない。

TBLC検体を用いた病理診断はSLBと比較して難易度が高く、その特徴を理解したうえで診断を標準化することが求められる。現在までにTBLCを用いた前向き研究は3報発表されているが、Romagnoliら (2019) は、TBLCの精度がSLBに比べて劣ると報告しているが、Troyら (2020) は精度の差がないとするなど、異なる結果が報告されている。

これに対し、本邦の厚生労働省びまん性肺疾患に関する調査研究班の検討では、TBLCを用いたILDの病理診断において κ 値0.2という低い一致率が報告された。このような診断不一致を解消するため、TBLCの病理診断の特徴を踏まえた標準化が必要と考え、本手引きでは、正確な病理診断のための検体の取り扱い方法、TBLCとSLBの診断アプローチの違い、診断フローチャートの策定を含めた標準的な病理診断手順を提示し、さらに多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD) における注意すべきポイントを示すことにより、間質性肺疾患診療の精度改善につなげることを目的とした。

本手引きが、多くの臨床医、放射線診断医、病理医にとって、日常診療における一助となることを願うとともに、作成委員の皆様、並びに発行にご協力いただいた方々に心より感謝申し上げたい。

2026年7月

厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業 (難治性疾患政策研究事業) びまん性肺疾患に関する調査研究班病理・クライオバイオプシー部会／日本呼吸器学会間質性肺疾患に対するクライオバイオプシーによる診断の手引き2026作成委員会

委員長 福岡 順也

副委員長 小倉 高志

間質性肺疾患に対する 経気管支クライオ肺生検 (TBLC) の 近年の位置付け

— 2026年state-of-the-art review, および 日本発の病理診断フローチャートを踏まえて

1. はじめに

間質性肺疾患 (interstitial lung disease: ILD) は、病因・病態の多様性、臨床経過の不均一性、画像所見の重なり合いにより診断確定が容易でない疾患群である。高分解能CT (high-resolution computed tomography: HRCT) と臨床背景、さらに多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD) の進歩により、ILD診断における組織依存度は相対的に低下してきた。しかし、依然として一定数の症例では、病理所見が診断確信度の向上、治療方針の選択、予後評価、患者説明に重要な役割を果たす^{1)~3)}。

また、近年のERS/ATS statementでは、ILDを特発性・二次性に分けて別個に扱うのではなく、画像・病理学的パターンと原因疾患・最終臨床診断を区別し、MDDで統合する考え方が提案されている³⁾。この考え方では、病理所見は単独で疾患名を確定するものではなく、臨床情報および画像所見と統合して診断確信度を高めるためのパターン情報として位置づけられる。TBLCにより得られる病理所見も、同様に、MDDにおいて最終診断および治療方針への確信度を高めるための情報として解釈することが重要である。

従来、外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) は線維化性ILDにおける組織診断の基準的手技とされてきたが、侵襲性、急性増悪、死亡、入院負担といった課題を有する⁴⁾。この課題に対して、過去10年間で急速に臨床的存在感を高めたのが経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) である。TBLCは、従来の鉗子による経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) より大きく保存性の高い検体採取でき、SLBより低侵襲であることから、MDDにおける診

断確信度を高める検査として位置づけられてきた^{5)~11)}。

TBLCの普及初期には、手技や安全管理の標準化が十分でないことが課題であった。この点に対し、Hetzelらによる2018年の国際expert statementは、TBLCの安全性、有用性、および手技標準化の必要性を整理した最初期の国際的提言として重要である¹²⁾。

COLDICE試験は、同一患者でTBLCとSLBを直接比較し、両者の組織診断およびMDD最終診断の一致率が高いことを示し、TBLCの臨床的妥当性を大きく前進させた¹³⁾。さらに2024年のCOLD試験は、TBLCを第一段階とし、非診断例または診断確信度が不十分な症例に限りSLBを追加する段階的診断アプローチと、初回からSLBを施行するアプローチを直接比較し、診断率を維持しつつ、重篤合併症および入院期間を低減し得ることを示した重要な無作為化比較試験である¹⁴⁾。2022年の欧州呼吸器学会 (European Respiratory Society: ERS) ガイドラインは、SLBが実施可能な症例においても、まずTBLCを実施し、非診断的であればSLBを追加する段階的診断アプローチを条件付きで推奨しており¹⁵⁾、COLD試験はこの戦略を臨床試験として裏付けた点で重要である。

この流れを踏まえ、2026年のstate-of-the-art reviewでは、TBLCは従来のTBLBとSLBの中間に位置する低侵襲生検法として整理されている¹⁶⁾。すなわち、TBLCはTBLBより大きく保存性の高い検体を得ることができ、SLBより低侵襲であり、MDDと組み合わせることでSLBに近い診断的有用性を発揮し得る。したがって現在では、SLBを初回から選択するのではなく、まずTBLCを実施し、TBLCで非診断または診断確信度が不十分な場合にSLBを追加するstep-up strategyが、患者負担の軽減と診断精度の両立を図る現実的な診断

戦略として位置づけられている¹⁶⁾。

一方で、2026年のstate-of-the-art reviewでは、肺生検の役割は「診断名を確定するための手技」にとどまらず、得られた病理情報が治療方針への確信度 (management confidence) を高めるかどうかという視点から再整理されている¹⁶⁾。すなわち、現代のILD診療においてTBLCは、SLBの単純な代替ではなく、MDDの中で診断確信度と治療方針を統合的に高めるための、選択的かつ戦略的な組織採取法と位置づけられる。

日本においても、2022年に日本気管支内視鏡学会クライオ生検指針作成委員会から「クライオ生検指針—安全にクライオ生検を行うために—第1.1版」が公表され、適応判断、手技、出血・気胸対策、周術期管理など、国内で安全にクライオ生検を実施するための実践的な指針が示された¹⁷⁾。さらに、日本の厚生労働科学研究「びまん性肺疾患に関する調査研究」班の病理・クライオバイオプシー小委員会から、成人ILDに対するTBLC病理診断の標準化を目的とした診断フローチャートが提案された¹⁸⁾。これは、TBLCの普及に伴って明らかになった病理診断のばらつきや検体限界に対し、日本発の実践的な対応策を示したものであり、TBLCを安全かつ有効に臨床実装するうえで重要な位置づけを持つ。

2. TBLCの診断価値とMDDにおける役割

TBLCの診断率は概ね70～85%と報告され、SLBには及ばないものの、MDDと統合することで診断確信度と臨床意思決定の質を有意に高めることが示されている^{10) 15)}。ここで重要なのは、「診断率」という用語が、病理医によって特定の組織パターンが付与される組織診断率 (histopathologic yield) と、臨床・画像・病理情報を統合したMDD後に最終診断へ到達する診断率 (diagnostic yield) の双方を含み得る点である¹⁶⁾。TBLCは単独の病理所見として評価されるべきではなく、TBLC-MDDとして評価されるべき検査である。

TBLCではTBLBより大きく保存性の高い検体が得られ、線維化性ILDに特徴的な複雑な組織所見を評価しやすい。一方で、SLBと比較すると、胸膜・胸膜直下組織の評価や病変の空間的不均一性の把握には限界がある。したがって、TBLCの解釈には、HRCT分布、臨床背景、血清学的所見、気管支肺泡洗浄液所見、および病理所見の整合性をMDDで検討することが不可欠である。

この限界は、最近の日本からのposition paperでも

強調されている。TBLCは5～8mm程度の比較的小さな検体に依存するため、びまん性所見を過大評価し、散在性病変を過小評価する可能性がある。また、TBLCとSLBの病理診断一致率や、それぞれの検体を用いたMDD診断一致率には限界があることが報告されており、病理診断の標準化が必要である¹⁸⁾。この点は、TBLCの有用性を否定するものではなく、むしろTBLCをMDDの中で適切に活用するために、病理評価の枠組みを明確化する必要性を示している。

2026年のstate-of-the-art reviewでは、TBLBはサルコイドーシス、器質化肺炎、一部の非線維化性HPなど、気道中心性またはびまん性肺泡性病変には有用な場合がある一方、UIP、線維性NSIP、bronchiolocentric interstitial pneumonia (BIP) などの線維化性ILDパターンの鑑別には通常不十分であると整理されている¹⁶⁾。この点からも、線維化性ILDにおける気管支鏡下組織診断の中心は、従来のTBLBではなくTBLCへ移行しつつある。

ERSガイドラインは、適切な施設、熟練チーム、出血制御体制、およびMDD体制のもとでTBLCを先行し、必要時にSLBを追加する段階的診断アプローチを条件付きで推奨している¹⁵⁾。これによりTBLCは、SLBの代替という位置づけを超え、SLBを含む診断戦略全体の中核を担う技術として認識されつつある¹⁹⁾。

3. 非診断TBLC症例と逐次的SLBの意義

TBLCには、非診断あるいは診断確信度が十分に得られない症例が一定数存在する。とくに、胸膜直下病変、病変の空間的不均一性、複数パターンの混在、あるいは臨床・画像・病理所見の不一致がある症例では、TBLCのみで十分なMDD最終診断に到達しない場合がある。

このような症例に対しては、逐次的にSLBを追加する意義がある。COLD試験は、初回TBLC後に診断確信度が不十分な症例に限りSLBを追加する戦略により、初回SLB戦略と比較して診断率を維持しつつ、患者負担と合併症を低減し得ることを示した¹⁴⁾。したがって、TBLC非診断例に対するSLB追加は、「TBLCの失敗」ではなく、リスクと診断利益を段階的に最適化する診断戦略の一部と考えるべきである。

なお、TBLC所見が臨床像やHRCT所見と整合しない場合、またはTBLC所見のみでは治療方針への確信度が十分に得られない場合に、MDDで再評価し、必要

に応じてSLBを含めた追加評価を検討することである。この逐次的アプローチは、最終診断のみならず、予後推定、抗線維化療法導入判断、免疫抑制療法の適否、肺移植を含む長期方針の明確化に直結する。

4. 適応最適化—誰にTBLCを行うべきか

抗線維化療法の登場およびprogressive pulmonary fibrosis (PPF) 概念の確立により、ILD診療は「診断名確定＝介入」という単純な構造から、診断確信度、疾患挙動、治療反応性、予後リスクを統合して治療方針を決定する時代へ移行した^{3) 20) 21)}。この文脈においてTBLCの適応は、単に診断名が不明であるという理由だけではなく、病理情報により診療方針が実際に変わり得るかという観点から判断されるべきである。

2026年のstate-of-the-art reviewでは、肺生検の適応判断において、diagnostic confidenceとmanagement confidenceを区別することの重要性が強調されている¹⁶⁾。Diagnostic confidenceはMDD診断への確信度を意味するのに対し、management confidenceは治療方針への確信度を意味する。両者は関連するが同一ではない。たとえば、unclassifiable ILDであってもPPFが明らかな場合には抗線維化療法の導入を支持し得る。一方、HRCTで感染や明らかな器質化肺炎を除外したうえで広範なすりガラス陰影など炎症性変化が強い場合には、診断名にかかわらず免疫抑制療法が考慮される場合がある。したがって、TBLCは「診断が不明な症例すべてに行う検査」ではなく、病理情報が治療選択、予後評価、患者説明、または臨床試験適格性に影響し得る症例で検討されるべきである。

現代におけるTBLCの適応としては、以下のような症例が考えられる。

- 原因不明の線維化性ILDで、臨床・画像情報のみではMDD診断または治療方針への確信度が不十分な症例
- unclassifiable ILDのうち、病理情報により抗線維化療法、免疫抑制療法、経過観察、または追加評価の方針が変わり得る症例
- 非典型的な線維性過敏性肺炎 (fibrotic HP) が疑われ、曝露歴、血清学的所見、BAL、HRCTのみでは診断確信度が不十分な症例
- 膠原病関連ILDまたはIPAFが疑われるが、病理所見により炎症性病変、線維化優位病変、UIP様病変などを評価することで治療方針や予後評価が変

わり得る症例

- 若年例、進行リスクが高い症例、肺移植を含む長期方針の検討が必要な症例
- 臨床経過中に疾患挙動が当初の診断と乖離し、診断更新または治療方針再評価が必要な症例

など、「TBLCの結果次第で診療の方針が変わりうる症例」を中心に考慮されるべきである^{2) 7) ~10) 13)}。

一方で、HRCTで典型的またはprobable UIPパターンを呈し、臨床的にIPFの可能性が高く、治療方針も明確である症例では、通常、肺生検は推奨されない^{1) 16)}。また、診断確信度が十分でなくても、すでに管理方針が高い確信度で決定できる場合には、生検を行わない選択も合理的である。

経過中に進行を示すPPF症例において、TBLCは初回診断ツールにとどまらず、診断更新および治療方針再評価のための選択肢となり得る。Satoらは治療経過中のびまん性肺疾患患者に対しTBLCを再施行 (re-cryobiopsy) し、診断再分類および治療修正に寄与したことを報告している²²⁾。また、Yamadaらもprogressive ILDを対象にre-cryobiopsyを実施し、病理再評価が治療判断や予後予測に有用であった可能性を示している²³⁾。ただし、re-cryobiopsyの有用性および安全性に関するエビデンスは十分ではなく、現時点ではroutineに実施されるべき手技ではない。re-cryobiopsyは、高度専門施設において、明確な臨床的必要性とMDDでの合意に基づき、慎重に検討されるべきである。

さらに、2025年のERS/ATS国際分類更新では、BIPを含む新しい病理・画像パターンの整理が進み、病理学的評価が診断確信度を規定する症例の存在が改めて強調された³⁾。しかし、BIPの認識がTBLCによってSLBと同程度の診断再現性をもって評価可能かについては、現時点では十分なエビデンスが蓄積されていない。したがって、BIPを疑う症例においてTBLCを直ちに第一選択として推奨する段階にはないが、組織学的判断がMDDの重要な構成要素となる疾患群において、TBLCが議論の質を高め、臨床意思決定を支援し得る可能性は今後の重要な検討課題である。

5. TBLC病理診断の標準化

——日本発の診断フローチャート

TBLCの有用性を高めるには、手技だけでなく、小検体をどのように病理評価し、MDDへ返すかを標準化

することが重要である。Zaizenらは、日本のびまん性肺疾患研究班の合意に基づき、成人ILDに対するTBLC病理診断フローチャートを提案しており¹⁸⁾、本手引きではその概要をChapter II-セクション8に示した。同position paperでは、elastica van Gieson (EVG)などの弾性線維染色が強く推奨されている。弾性線維染色は、小検体における線維化の質、肺泡構造、構造改変の評価を補助し、軽微な線維化やBIP, cicatricial organizing pneumoniaの認識に有用である¹⁸⁾。

フローチャートでは、まず検体の適切性を確認し、急性肺傷害、細胞性間質性肺炎、慢性線維化性間質性肺炎、その他の疾患に大別する。suboptimalな検体であっても、肉芽腫、リンパ濾胞、急性肺傷害、PPFE様変化などMDDに有用な所見は記載し、共有することが推奨される¹⁸⁾。また、TBLCではびまん性所見が過小評価され、局所所見が強調される可能性があるため、肉芽腫やリンパ濾胞などを認めても病理単独で確定診断とせず、「HPを示唆する所見」「IPAF/CTDを示唆する所見」としてMDDで統合判断する。UIP診断についても、胸膜直下病変の評価に限界があるため、UIPを示唆する所見を認めても原則「probable UIP」とし、所見が限局的な場合は indeterminate for UIPとして確信度を下げることが望ましい¹⁸⁾。

以上より、本フローチャートは、TBLC病理診断の再現性向上、MDDでの情報共有、診断確信度の適切な表現に寄与し得る実践的ツールである。

6. 安全性、リスク層別化、および施設経験

TBLCの主要合併症は気胸と出血であり、手技関連死亡は稀であるものの、無リスクの検査ではない^{7) 8) 13) 15) 24)}。2026年のstate-of-the-art reviewでは、fILDに対するTBLCの合併症率として、気胸5～25%、臨床的に問題となる出血10～40%、30日以内の急性増悪約1%、30日死亡約0.5%が示されている¹⁶⁾。一方、VATS/SLBでは30日以内の急性増悪が1～3%、30日死亡が約2%とされ、TBLCはSLBより低侵襲であるが、慎重なリスク評価を要する。

TBLCの適応判断では、禁忌およびリスク因子を事前に評価する必要がある。高度の未補正低酸素血症、高流量酸素を要する状態、ILD急性増悪中、血行動態不安定、補正不能な凝固異常、抗凝固薬・抗血小板薬を中止できない場合は、原則として重大な禁忌と考えられる¹⁶⁾。また、FVC<50% predicted, DLco<30%

predicted, 安静時低酸素血症、急速進行例、高度肺高血圧、高齢、併存疾患、免疫抑制状態、フレイルなどは相対的リスク因子であり、MDDで慎重に適応を判断すべきである¹⁶⁾。

TBLCには明確なラーニングカーブがあり^{25) 26)}、経験蓄積に伴い診断率は上昇し、合併症は低減する典型的な“経験依存型手技”であることが示されている。施設経験、術者経験、麻酔・気道管理、出血制御器具、透視設備、術後観察体制、肺病理専門医、MDD体制が安全性と診断率に大きく影響する。経験豊富な施設では、進行例や機能低下例においても比較的安全に施行可能であるとされている²⁷⁾。合併症は初期56～70例以降に減少し得るとされ、気管支ブロッカーやバルーン閉塞カテーテルなどの出血制御器具を使用できない環境では、TBLC実施は慎重に考えるべきである¹⁶⁾。

安全なTBLC実施には、少なくとも以下の体制が望ましい。

- 透視下でプローブ位置を確認し、胸膜からの距離を適切に保つこと
- Fogartyバルーンまたは気管支ブロッカーによる出血制御を標準化すること
- 気管挿管、深鎮静または全身麻酔を含め、安定した気道管理を行うこと
- 術後2～3時間を目安に胸部画像で気胸を確認し、少なくとも数時間の観察を行うこと
- 緊急時の胸腔ドレナージ、止血処置、集中治療対応が可能であること

したがって、TBLCは単なる気管支鏡手技ではなく、施設全体のILD診断体制に依存する検査である。低経験施設、出血制御手段が不十分な施設、肺病理専門医やMDD体制を欠く施設では、TBLCの実施そのものよりも、経験豊富なILDセンターへの紹介を含めた診断戦略を検討すべきである。

7. 画像支援と技術革新：Cone-beam CT, Radial EBUS, ロボット気管支鏡

TBLCの弱点の一つは、病変の広がりが限局している場合、あるいは胸膜直下病変を標的とする場合に、適切な部位から組織を採取することが難しい点である。近年、cone-beam CT (CBCT) によるリアルタイムのクライオプローブ誘導が、サンプリングエラーを減らす技術として注目されている。Ravagliaらは、病変

の広がり肺野の15%未満のlimited ILDを対象に、CBCT-TBLCにより高い診断率を報告しており、CBCTはTBLCの限界を補完する可能性がある²⁸⁾。ただし、症例数は限られており、気胸など安全性の課題も残るため、現時点では専門施設での慎重な導入が望ましい。

2026年の総説でも、CBCTは病変範囲が限局したILDで有用となり得る一方、radial endobronchial ultrasound (radial EBUS) は血管、胸膜、すりガラス陰影領域の把握に役立つ可能性がある整理されている¹⁶⁾。一方、confocal laser endomicroscopy, electromagnetic navigation, augmented fluoroscopyなどは、今後の検証が必要な技術であり、現時点で標準的手技として確立しているわけではない。

ロボット気管支鏡下のcryobiopsyは、末梢孤立性肺病変の診断に有用と報告されているが、ILDへの応用に関しては、病変分布、サンプリング部位、合併症リスク、コスト、施設要件などを含めた慎重な評価が必要である。技術革新はTBLCの適応拡大に寄与する可能性があるが、診断率の向上のみならず、患者アウトカム、安全性、費用対効果、MDDでの実用性を含めて評価されるべきである。

8. 患者視点と共有意思決定

TBLCの適応判断においては、診断確信度、治療方針への影響、合併症リスクだけでなく、患者の価値観を踏まえた共有意思決定が重要である。2026年の総説は、患者代表を含む国際的専門家により作成されており、肺生検の判断には患者がどの程度診断の確実性を望むか、どの程度手技リスクを許容できるか、仕事・家庭・介護・保険手続きなど生活上の負担をどのように考えるかを含めるべきであると強調している¹⁶⁾。

TBLCを提案する際には、期待される診断的・治療的利益、非診断となる可能性、追加SLBが必要となる可能性、気胸・出血・急性増悪などの合併症、代替戦略としての経過観察または経験的治療について、患者に分かりやすく説明する必要がある。患者によって、確実な診断を得たいという希望と、侵襲的検査を避けたいという希望のバランスは異なる。したがって、TBLCの実施は医療者側の診断上の必要性のみで決定されるべきではなく、患者がどの程度の不確実性を受け入れられるかを含めて判断されるべきである。

また、生検を行わない選択をした場合でも、その判断

は固定的なものではない。経験的治療への反応、疾患進行、画像変化、臨床経過の変化に応じて、MDDで診断および治療方針を再評価し、必要に応じてTBLCまたはSLBの適応を再検討することが重要である。

9. 結論——TBLCの近年の位置付け

ERSガイドライン、COLDICE試験、COLD試験、2026年のstate-of-the-art review、および日本発のTBLC病理診断フローチャートを踏まえると、現代のILD診療におけるTBLCは、SLBの単純な代替ではなく、MDDの中で診断確信度と治療方針への確信度を高めるための戦略的手技と位置づけられる。

TBLCを先行し、TBLC-MDDで非診断または低確信度にとどまる症例に限りSLBを追加する段階的診断アプローチは、診断率を維持しつつ患者負担とリスクを低減し得る合理的戦略である。一方、TBLCは無リスクの検査ではなく、適応判断、禁忌評価、出血・気胸対策、施設経験、肺病理評価、MDD体制、患者との共有意思決定を含めて実施されるべきである。

特に、TBLC病理診断では、検体の妥当性、弾性線維染色の活用、急性肺傷害・細胞性間質性肺炎・慢性線維化性間質性肺炎の基本パターン分類、肉芽腫/BIPパターンやIPAF/CTD所見の慎重な記載、およびUIP診断における「probable UIP」または「indeterminate for UIP」という確信度表現が重要である。病理診断の標準化は、TBLCの診断再現性を高め、MDDでの解釈を明確にし、ひいては治療方針への確信度を高める基盤となる。

今後の課題は、TBLCの安全性標準化、教育体系の確立、非診断例への対応、BIPやunclassifiable ILDにおける有用性の検証、病理診断フローチャートの前向き検証、CBCTやradial EBUSなど画像支援技術の評価、さらに非侵襲的診断法との最適な組み合わせを明らかにすることである。

TBLCは、適切な患者選択と専門的MDD体制のもとで、線維化性ILD診療における重要な診断・治療意思決定支援ツールとして発展していくと考えられる。

References

1. 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.
2. Raghu G, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.
3. Ryerson CJ, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158.
4. Hutchinson JP, et al. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:1161-1167.
5. Pajares V, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014;19:900-906.
6. Ganganah O, et al. Efficacy and safety of cryobiopsy versus forceps biopsy for interstitial lung diseases and lung tumours: A systematic review and meta-analysis. *Respirology*. 2016;21:834-841.
7. Ravaglia C, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration*. 2016;91:215-227.
8. Tomassetti S, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:745-752.
9. Ravaglia C, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Comparison between Biopsy from 1 Segment and Biopsy from 2 Segments-Diagnostic Yield and Complications. *Respiration*. 2017;93:285-292.
10. Ussavarungsi K, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest*. 2017;151:400-408.
11. Rodrigues I, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31:210280.
12. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial cryobiopsies for the diagnosis of diffuse parenchymal lung diseases: expert statement from the cryobiopsy working group on safety and utility and a call for standardization of the procedure. *Respiration*. 2018;95:188-200.
13. Troy Lauren K, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:171-181.
14. Kalverda KA, et al. Transbronchial cryobiopsy followed by as-needed surgical lung biopsy versus immediate surgical lung biopsy for diagnosing interstitial lung disease (the COLD study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12:513-522.
15. Korevaar DA, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *Eur Respir J*. 2022;60:2200425.
16. Mor E, Piciocchi S, Ravaglia C, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212:571-590.
17. 品川 尚文, 今林 達哉, 沖 昌英, et al. クライオ生検指針—安全にクライオ生検を行うために—第1.1版. 気管支学. 2022;44:121-131.
18. Zaizen Y, Saito-Koyama R, Okudela K, et al. A proposed pathological diagnosis flowchart for adult interstitial lung disease with transbronchial lung cryobiopsy: Position paper from the Japanese research group on diffuse lung disease. *Respir Investig*. 2026;64:101393.
19. Tomassetti S, et al. Impact of Lung Biopsy Information on Treatment Strategy of Patients with Interstitial Lung Diseases. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:737-745.
20. Flaherty KR, et al. Nintedanib in Progressive Fibrosing Interstitial Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2019;381:1718-1727.
21. Wijsenbeek M, Cottin V. Spectrum of Fibrotic Lung Diseases. *N Engl J Med*. 2020;383:958-968.
22. Sato Y, et al. Usefulness and safety of transbronchial lung cryobiopsy for reassessment of treatment in the clinical course of diffuse parenchymal lung disease. *BMC Pulm Med*. 2022;22:46.
23. Yamada C, et al. Transbronchial lung cryo-rebiopsy for progressive interstitial lung disease. *Respir Investig*. 2025;63:991-997.
24. Kheir F, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy in Patients with Interstitial Lung Disease: A Systematic Review. *Ann Am Thorac Soc*. 2022;19:1193-1202.
25. Davidsen JR, et al. Implementation of transbronchial lung cryobiopsy in a tertiary referral center for interstitial lung diseases: a cohort study on diagnostic yield, complications, and learning curves. *BMC Pulm Med*. 2021; 21:67.
26. Kaburaki S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease: early experience, learning curve, and the impact of sedation on complication rates at a single centre in Japan. *BMC Pulm Med*. 2024;24:540.
27. Bondue B, et al. Trans-bronchial lung cryobiopsy in patients at high-risk of complications. *BMC Pulm Med*. 2021;21:135.
28. Ravaglia C, Vignigni G, Vizzuso A, et al. Cone-beam computed tomography improves location of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease with limited extent. *Respiration*. 2024;103:641-650.

Chapter Ⅱ

TBLCの 病理診断

SECTION
1

TBLC 検体の取り扱い

Summary

- ① 間質性肺疾患における病理診断に必要な情報には、病変個々の性格のみならず病変の分布も含まれる。
- ② これら情報を得るためには生検検体を丁寧に扱う必要がある。
- ③ なかでも、検体の固定・切り出しはやり直しがきかないため、慎重な対応が必要である。

1. 間質性肺疾患の病理診断に必要な情報

間質性肺疾患の中には病変の小葉内分布に特徴を有する疾患が少ない。Usual interstitial pneumonia (UIP) では小葉細葉辺縁部の線維化が主体であり¹⁾²⁾、非特異的間質性肺炎 (nonspecific interstitial pneumonia: NSIP) では小葉内びまん性に病変が広がり³⁾⁴⁾、線維性過敏性肺炎は小葉細葉辺縁部の線維化と小葉中心性病変の混在する像が特徴とされる⁵⁻⁷⁾。

病変が間質主体なのか気腔主体なのかも重要な所見である。器質化肺炎 (organizing pneumonia) では、胞隔にも炎症細胞浸潤を伴うことが多いが、主体は気腔内に形成される器質化病変 (肉芽組織) である³⁾⁴⁾。細胞性非特異的間質性肺炎 (cellular nonspecific interstitial pneumonia) では、気腔内器質化病変も存在するが、主体は胞隔の壁在性器質化病変や炎症細胞浸潤から成る³⁾⁴⁾。ほかに、炎症細胞浸潤の程度や肉芽腫の有無、血管病変の評価なども留意すべき所見である。

以上の要素を評価するためには十分な領域を含む検体が取られてくる必要があるが、この点については検体を採取する臨床家に任せるしかなく、病理検査室としては、病変の小葉内分布および間質・気腔病変の区別、病変個々の質を評価しやすい標本作製することに注力すべきである。そのためには、固定作業を含めて注意深い検体操作を行い、人工的な組織破壊のない標本作製することが必要であり、最終的には、既存の構造物、すなわち、胞隔のみならず小葉間間質や胸膜、気道、血管が同定しやすく、病変と既存構造物と

の構造的関係が分かりやすい標本、病変個々が判定しやすい標本作製することが目標となる。

2. 見やすい検体を作成するための
処理手順⁸⁻¹⁰⁾

a 検体の解凍および固定まで：内視鏡室での操作

TBLC (経気管支クライオ肺生検) では、具体的には以下の手順で固定までが行われている施設が多い¹⁰⁾。

- i) プローブごと凍結検体を生理的食塩水に投入し、自然解凍するまで待つ (図 1)。
- ii) 検体を濾紙に吸着させてプローブから遊離する (図 2)。
- iii) シリンジ (20mL) に生理食塩水 (5mL) を吸い上げる。
- iv) シリンジ内の生理的食塩水が漏れないようにしながら、押し子をはずす。
- v) シリンジ先端を指で押さえ、シリンジの生理食塩水内に検体を入れる (図 3)。
- vi) シリンジに押し子を付け、シリンジ内の空気をできるだけ抜く。
- vii) シリンジの先端を指で塞ぎながら、押し子を 10mL の目盛りあたりまでゆっくり引き、陰圧をかける (30～60 秒) (図 4)。

この操作によって検体が肉眼的に膨らむ。つまりは検体内の気腔を拡張させることができる。この操作を省略すると、人工的な虚脱が著しい標本となり、気道や血管、胞隔などの構造が判別しづらくなる (図 5)。ただし、過度の陰圧をかけたり、押し子をピストンの

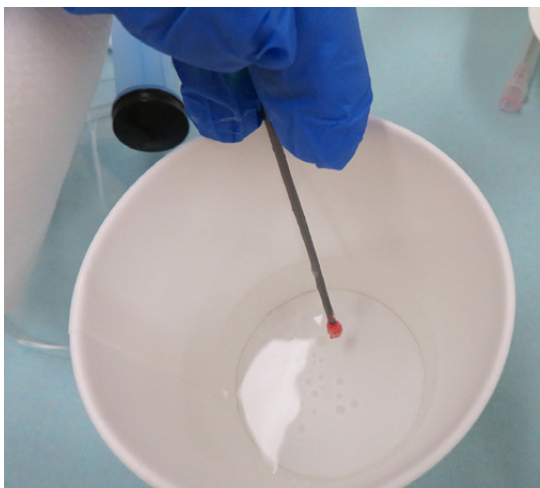


図1 プローブごと凍結検体を生理的食塩水に投入する



図2 検体を濾紙に吸着させてプローブから遊離する



図3 シリンジの生理食塩水内に検体を入れる（濾紙と一緒にかまわない）



図4 押し子を 10mL のメモリあたりまでゆっくり引き、陰圧をかける

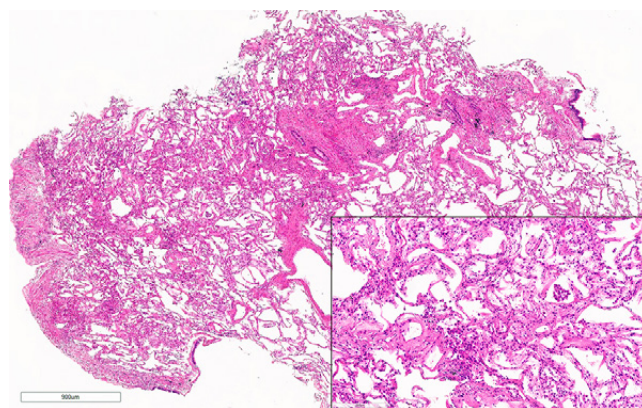


図5 陰圧のかけ方が不十分であった検体。気腔が虚脱し肺の基本構造が把握しづらくなっている



図6 シャーレから濾紙で拾った検体をホルマリン容器に入れる

ように往復させると、肺胞構造の断裂や間質へのホルマリン侵入を起こす可能性があるため、注意しなければならない。

検体の気腔を拡張させるためには、自然解凍した検体に中性緩衝ホルマリンを注射器で注入する方法もある。しかし、この方法は、針刺し事故を引き起こす可

能性がより高くなり、検体全体への均等なホルマリン注入が難しい、などの難点がある。

viii) シリンジの押し子をはずし、生理的食塩水と一緒に検体をシャーレに落とす。

ix) 検体を濾紙で拾い、ホルマリンの入った容器に移し（図6）、病理検査室に送り、少なくとも一晩固定



図7 切り出し：切れのよいメスで引くように検体を切る。押すようにメスを使用すると検体に変形してしまううえに、人工的な虚脱に陥ってしまう

する。この際、検体の採取部位ごとに異なるホルマリン容器に入れることのほか、採取部位を後に確認するための手順を取ることが必要となる。濾紙もしくはホルマリン容器に番号や採取部位を記載するなどの操作である。具体的な方法については、TBLCを開始する前に臨床家と病理医とで一度、話し合っておけばよい。

⑥ 切りだし：以降、病理検査室で行う操作

i) 検体の分割。

TBLCの検体は平均長径5～6mm大である^{11) 12)}ため、1ヶの検体に入れる割は1回のみで、作製できる標本は2ヶまでのことが多い。検体に割を入れる際には切れの良いメスを使って、引くように切ることが肝要である(図7)。押しながら切ると、その部の気腔が人工的に虚脱してしまい、検体がいびつな形になってしまう。

割を入れる際に、骨化もしくは石灰化が疑われるような感触があった場合には、検体に脱灰処理を行う。脱灰処理にはEDTA処理液の使用が推奨される。標本の染色性や、免疫染色における抗原性の保持の面で非常に優れているためである。切り出しの段階で石灰化・骨化病変を見逃すとメスきずのめだつ標本となってしまう。プレパラート作成後、再脱灰すること(パラフィンブロックを溶かして検体の脱灰を行い、パラフィンブロック再作製および再薄切を行うこと)も可能であるが、できあがった標本の染色性は明らかに低下してしまう。

ii) 包埋カセットへ検体を移す。

複数の部位から検体が採取された症例では、採取部

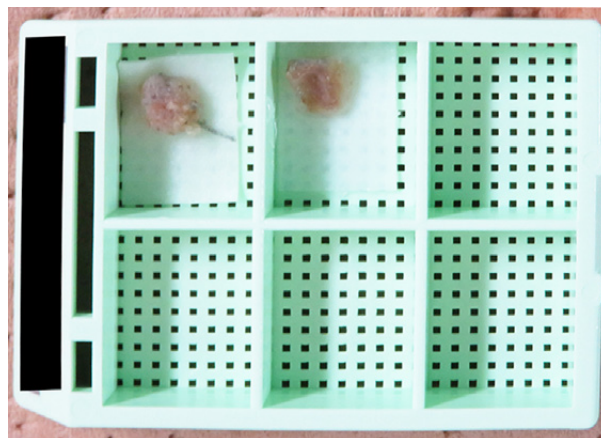


図8 包埋用カセットに入れた濾紙の上に検体を乗せる

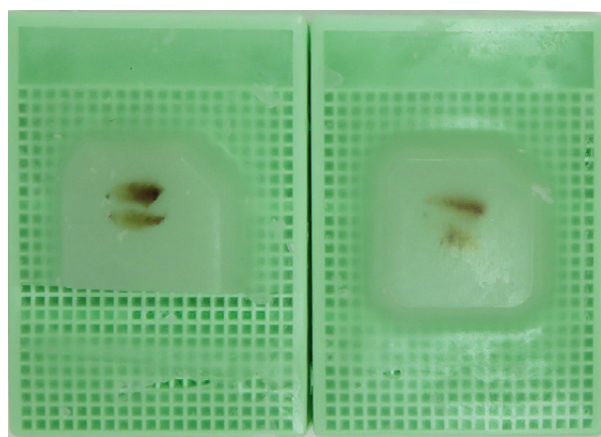


図9 採取部位ごとに作製されたパラフィンブロック

位ごとにパラフィンブロックを作成する(図9)。そのため、部位ごとに異なる包埋カセットを準備する。検体をカセットに入れる際には濾紙を座布団とする(図8)。厚手のスポンジで検体を押さえることは避けるべきである。検体を圧迫し、せっかく広げた肺組織を人工的に虚脱させる原因となるからである。

なお、2分割した検体を包埋カセットに入れる際には、① 割を入れた両面が標本になるようにカセットに入れる方法と、② 一方は割面を、他方は割面とは別の面が標本になるように入れる方法がある¹⁰⁾。前者は、最大割面の標本作製できる利点があり、後者では標本面が異なるため多様な所見を認識できる可能性が高いというメリットがある。

iii) 検体の入ったカセットをホルマリンで再固定し、包埋・薄切に進む。

⑦ 包埋・薄切

i) 留意すべき点は他の検体に対する包埋・薄切作業と同様である。なお、包埋時には検体の面が切り出し

時と同じとなるよう留意する。

ii) 同一ブロックから複数枚の薄切を行いスライドグラスに乗せるか、一枚のみ乗せるかについては、標本を作製する施設の事情もあり、どちらかにすべきとは断定できない。ただし、複数枚の標本を乗せた場合、より多くの情報を得られる可能性が高い。

d 染色

Hematoxylin eosin (HE) 染色は必須であるが、標本に含まれる肺の構造を把握しやすくするために弾性線維染色標本を作製することも必要である。代表的な弾性線維染色として elastica van Gieson 染色, elastica Masson 染色があるが、どちらも長所・短所があり、どちらが良いとは断定できない。また、UIP 診断に重要視される fibroblastic foci を同定しやすくするために alcian-blue 染色を行うことも有用である。

未染標本を最初から作製しておくべきか否かについては、施設の都合で決定されればよい。上記 2～3 種の染色標本以外の染色が必要となってから追加で未染標本を作製したとしても、時間が多少余計に掛かる程度の問題である。ただ、その際は、最初の標本と薄切の面がだいぶ異なってくることがあるので、追加の特殊染色で見たい病変の部位を確認するために、HE 染色標本だけでも一緒に追加する方がよい。

3. おわりに

最近、外科的肺生検検体に替わって、TBLC 検体の病理所見を使った multidisciplinary discussion (MDD) が盛んとなってきている^{11) 13) 14)}。TBLC は国際ガイドライン²⁾で、手技が確立された施設であることや検体の病理学的解釈に熟練した病理医が存在することなどの条件付きながら、間質性肺疾患診断一手段として認められたため、本邦でもより多くの施設で TBLC が行われるようになってきている。

TBLC 検体は外科的肺生検検体よりも小さいため、有用な形態学的所見を得るためには、外科的肺生検標本にも増して、見やすい検体が必要である。薄切や染色はやり直しがきくが、固定や切り出し作業に不備があると、標本の質が決定的に低くなる。標本の作製時にはこの点に特に留意されたい。

References

1. Raghu G, Jardin MR, Meyers JL, 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, Jardin MR, Richeili L, 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. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2013;188:733-748.
4. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, Hariri LP, Khor YH, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158.
5. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, et al. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14:440-454.
6. Raghu G, Jardin MR, Christopher J, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adult. A official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-69.
7. Fernandez Perez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis. CHEST guideline and expert panel report. *Chest*. 2021;160:e97-e156.
8. Poletti V, Hetzel J. Transbronchial cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: need for procedural standardization. *Respiration*. 2015;90:275-278.
9. 出雲 雄大, 猪俣 稔, 久世 眞之, et al. クライオバイオプシー. 気管支学. 2019;41:652-656.
10. 丹羽 崇, 馬場 智尚, 小倉 高志. Cryobiopsy による検体採取. 気管支学. 2020;42:545-551.
11. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease. Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:891-900.
12. 奥寺 康司. 肺疾患の新たな診断手技としてのクライオバイオプシー：病理診断の実例. 呼吸臨床. 2017;1:e00004.
13. Troy LK, Grainge C, Cort TJ, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDIC) : a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:171-181.
14. Troy LK, Hetzel J. Lung cryobiopsy and interstitial lung disease: what is its role in the era of multidisciplinary meetings and antifibrotics? *Respirology*. 2020;25:987-996.

SECTION
2

TBLC 検体の精度管理

Summary

- ① TBLC (transbronchial lung cryobiopsy)による採取検体は異なる区域の気管支から2個以上が望ましい。
- ② 採取検体の量・質の妥当性、ならびに病理診断の確信度をそれぞれ3段階として評価することによってTBLCによるびまん性肺疾患の病理組織診断の客観的な評価ができる。
- ③ 病理診断においては小葉を構成する細葉・亜細葉を認識して組織像を見ていくことが重要である。
- ④ 病変によっては、連続切片を作成し、診断の確信度をあげることも必要である。

序文

経気管支クライオ肺生検 (TBLC) を用いたびまん性肺疾患の病理診断は、我が国においては2017年にTBLC手技が保険収載されて以降、次第に普及してきている。2018年の特発性肺線維症の診療ガイドライン¹⁾では診断手技としてTBLCは推薦も否定もされていなかった¹⁾。しかし、びまん性肺疾患において多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD) を行うことによって、TBLCと外科的肺生検 (SLB) による診断の一致率は向上しており²⁻⁴⁾、2022年のATS/ERS/JRS/ALATによる特発性肺線維症のガイドラインにおいては、TBLCはSLBよりも侵襲性が低く、また低コストと判断され、経験豊富な医療施設ではSLBに代わる診断手段として認められてきた⁵⁾。このような状況下において、欧米の硬性鏡を用いた全身麻酔下でのTBLC手技と本邦での軟性鏡を用いた方法の差はあるが、TBLCによるびまん性肺疾患の診断の標準化が求められている。

1. 採取部位と採取検体数について

臨床・画像情報を基に、画像上病変のある部位を狙ってプローブを挿入するが、胸壁までプローブを透視下で進め、プローブ先端が胸壁に到達していることを確認し、胸壁から約1cmプローブを引き抜いたところで、肺組織を採取する。しかし肺泡の虚脱が強い場合や嚢胞性変化など、肺構造の改変が顕著な症例では、採取

部位の決定が難しく、不十分な検体しか採取できない場合や、虚脱が強い場合は採取による気胸が生じうることも考慮しなければならない。またPPFEなど胸膜下に病変が存在する場合にはTBLCで、病変部位が採取されることはほとんどない。検体の数については少なくとも異なる区域枝から2個以上が望ましい⁶⁾。我々の施設では通常、2～4個までの検体が採取されているが⁷⁾、平均採取検体数が2.5個という報告もある⁸⁾。一方、鎮静をかけて硬性気管支鏡下で採取する欧米では4～7個^{3) 4)}、あるいは5個以上の多数の検体を採取することによって、より正確な診断にいたることが示されているが⁴⁾、我が国では5個以上の検体を採取することはほとんどない。

2. 採取検体ならびに作成標本の評価

TBLCで得られる検体は通常、胸膜を含まないため、小葉間隔壁ならびにその部位に走行する細静脈や小葉中心部の気管支、筋性肺動脈、細葉中心部の細気管支、伴走する筋性肺動脈を目印として採取領域を同定し、病変を把握する⁹⁾。Reidの小葉¹⁰⁾、ならびに松本の小葉構造¹¹⁾、ならびにその中に含まれる細葉を認識して組織像を見ていくことが重要である。

採取された検体は解凍後、シリンジ内で陰圧の状態、生理食塩水で肺泡を十分広げ、10%中性ホルマリンで固定する。(検体の取り扱いに関しては別項を参照。)我々は2017年のTBLC実施以降、検体の量・質ならびに病理診断の確信度に関して、それぞれA、B、C

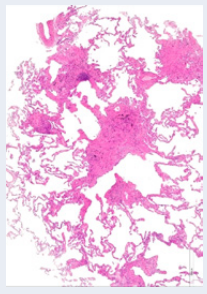
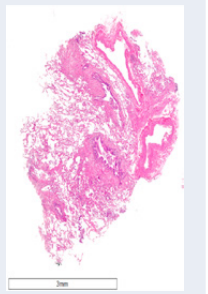
Sample Quality		
A (enough)	B	C
		
Diagnostic Confidence		
Level A	Level B	Level C
Definite (90~100% confidence)	Probable (high 70~89% low 51~69%)	Non diagnostic (≤50%)

図1 採取検体の質と診断の確信度
(神奈川県立循環器呼吸器病センター方式)

【Sample Quality：検体の質】

A：画像を反映する十分な組織が採取されている

B：画像の一部を反映している組織が採取

C：画像に相当する病変が採取されていない

【Diagnostic Confidence：病理診断の確信度】^{12) 13)}

Level A：90～100%の確信度で病理診断できる

Level B：high 70～89%の確信度，low 51～69%の確信度

Level C：診断不可（病変部が採取されていない）

の3段階を設定して、診断に反映させている^{7) 8)} (図1)。

すなわち、検体の量・質に関して、**A**：十分、**B**：不十分、**C**：評価不能の3段階で評価している。Aは採取検体に小葉・細葉中心部の細気管支、筋性肺動脈や小葉あるいは細葉間隔壁を含み、画像に一致した病変が採取されている場合、Bは画像を反映するも小葉・細葉の中心部や辺縁が十分に把握されないような場合、Cは肺動脈のみや、気管支のみの場合、あるいは画像に一致しない部位や、ほとんど病変のない肺組織が検体として採取された場合である。

一方、病理診断の確信度に関しては、Ryerson¹²⁾、Mor¹³⁾に基づいて、**A**：confident diagnosis、**B**：intermediate confidence 可能性が高い、**C**：low confidence または所見診断のみ、の各3段階で評価している (図1)。最終的には臨床医、画像診断医、病理医のMDDで最終診断を行い、治療方針を決定する。採取検体・病理診断がA/A、A/B、B/Aではかなりの確信度を持って、診断、治療方針を決定できる。TBLCの経験が集積することにより、採取検体の質ならびに診断のB/C、C/Cに相当する症例は減少する。ちなみに神奈川県立循環器呼吸器病センターでは2018年にはC/Cの頻度は

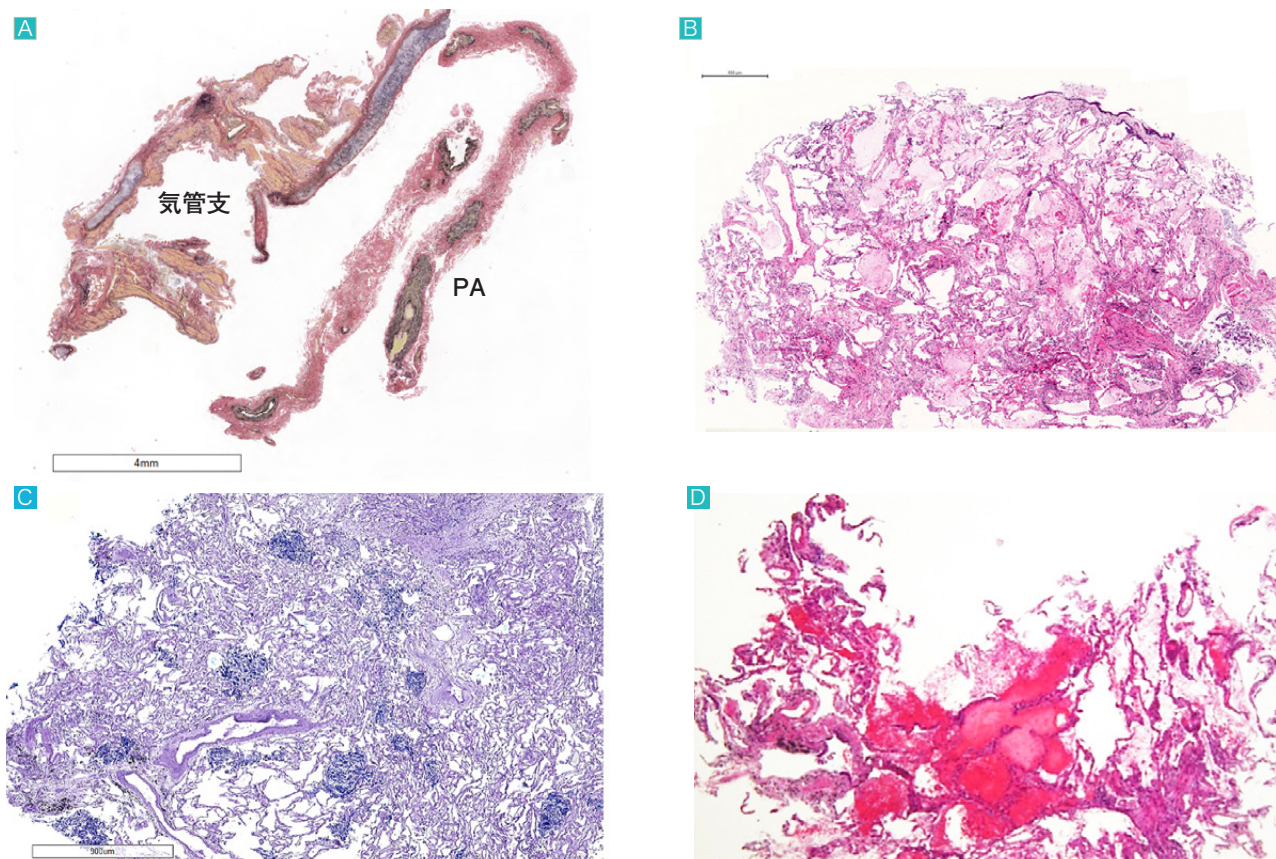


図2 A～D. TBLCによる診断に不適切な検体

A：肺動脈と気管支のみ (EVG, bar 4mm)，B：線維化のない肺胞腔内の血漿成分の滲出 (HE, bar 500μm)，C：線維化のない肺胞腔内に気管支上皮が剥離しパッキングした状態 (alcian blue-PAS, bar 0.9mm)，D：肺胞腔内に採取時の出血がみられる (HE, x 2)。

3.6%, 2019年には5.3%, 2020年には2.8%であった。TBLCの多数例の経験と習熟によってC/Cの頻度は減少している。

C/Cに相当する例は、1) 気管支、肺動脈のみの場合 (図2A) や、わずかな肺胞しか採取されていない場合である。しかし気管支・肺動脈を含む検体で、肺胞がごくわずかで病変がほとんどない場合に肺動脈、気管支が主体でも肺胞が付着している場合 (この肺胞はperilobularにあたる) があり、線維化があり、正常肺が存在すればUIPの可能性はある。2) 肺胞が採取されていても、画像を反映していない場合。3) 肺胞領域で採取時の出血、血漿成分の滲出のみの場合 (図2B)、細気管支上皮が採取時に末梢肺胞腔内にパッキングされた状態 (図2C)、採取時の肺胞腔内の出血 (図2D)。4) 肺胞の虚脱が強い場合、得られた肺胞領域の構造改変が強く、適切な病理診断を下すことができない。この場合にはunclassifiable IPとせざるをえない場合がある。

TBLCでMDDを施行しても確実な診断が得られない場合や、患者の年齢、呼吸機能等を勘案し、さらに外科的生検が必要かどうかも含めて判断することになる。

採取部位ごとに作製されたパラフィンブロック全般的な傾向として習熟した施設でのC/Cの頻度は減少する。

3. 精度管理

TBLCでえられた病理組織検体の精度管理について、現在のところ施設間の組織標本には差があるのが現状である。まず、採取検体の数は2個以上が望ましい。既述したように検体の評価がCの場合に、もっとも多いのは気管支あるいは肺動脈が検体のほとんどを占め、画像上の病変部が適確に採取されていない場合、また線維化のない正常肺胞では、肺胞が十分開いていない、採取時に気管支上皮が肺胞腔内にパッキングされた状態や、ときに採取時の出血や、がみられることも多く¹⁴⁾、これらを病変と認識してはならない。なお、限られた検体で病変を正確に把握するためには、固定後に半割する場合に観音びらきではなく、異なる面で包埋して標本作製することも必要である。染色には通常のhematoxylin eosin, elastica van Gieson (あるいはelastica Masson), alcian blue-PAS染色が推奨される。症例によっては連続切片での評価も求められる。連続切片によって肉芽腫が確認できるなど、疾患の診断の要になる病変が出てくる場合があるからである。

(染色法についてはSection 1を参照)

References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson GJ, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Resp Crit Care Med*. 2018;198:e44-e68.
2. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:745-752.
3. 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*. 2020;8:171-181.
4. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, et al. Cryobiopsy for identification of usual interstitial pneumonia and other interstitial lung disease features: Further lessons from COLDICE, a prospective multicenter clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1306-1313.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis (an update) and progressive pulmonary fibrosis in adults. An official ATS/ERS/HRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Resp Crit Care Med*. 2022;205:e18-e47.
6. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments - Diagnostic yield and complications. *Respiration*. 2017;93:285-292.
7. 丹羽 崇, 武村民子, 田畑恵里奈, et al. びまん性肺疾患に対する経気管支鏡下のクライオバイオプシーの経験. 気管支学. 2018;40:453-458.
8. Kuse N, Inomata M, Awano N, et al. Management and utility of transbronchial lung cryobiopsy in Japan. *Respir Invest*. 2019;57:245-251.
9. Takemura T, Baba T, Niwa T, Ogura T. Histology for transbronchial lung cryobiopsy samples. ed by Poletti V. Springer. 2019;pp.67-73.
10. Reid L. The secondary lobule in the adult human lung, with special reference to its appearance in bronchograms. *Thorax*. 1958;13:110-115.
11. 松本武四郎. 肺: 岩波講座 現代生物科学 10 組織と器官 II 岩波書店, 東京. 1977:315-372.
12. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JB, et al. A standardized diagnostic ontology for fibrotic interstitial lung disease. An international working group perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1249-1254.
13. Mor E, Piciocchi S, Ravaglia C, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212:571-590.
14. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease: Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:891-900.

SECTION
3TBLCにおける
解剖学的知識と組織診断

Summary

- ① 膜性細気管支周囲の肺野認識が重要で、同部は小葉構造の辺縁に一致する。
- ② 吸入物質による病変は末梢気道周囲＋リンパ路の分布をとる。
- ③ リンパ路は小葉構造の辺縁で、炭粉沈着部位におおむね一致する。
- ④ 細気管支中心性分布の判定は困難なことが多い。その場合は不明瞭と記載し、有無両方の状況における診断の可能性を記載する。

1. 序文

経気管支クライオ肺生検 (TBLC) における病理診断において、解剖学的理解は必須といえる。びまん性肺疾患において、病変の分布を正しく理解することは診断の根幹をなす。特に小葉構造のどの部位に病変の首座があるかの認識は過敏性肺炎や特発性肺線維症 (IPF) を診断する際に必須の項目である。この項では、まず肺の組織解剖学について簡単に説明したのち、TBLC の病理診断において必須となる組織解剖学について述べる。

正常肺を観察すると、HRCT などでは観察される小葉間隔壁は認識が困難で、どこが小葉の辺縁にあたるか簡単に判定出来ない (図 1A)。小葉構造は、肺の浮腫など軽微な異常がある場合、小葉間隔壁などのリンパ

管周囲の間質が開大することで、その部位が認識可能となる。肺の2次小葉は1～2 cm 大の部屋のようになっているとシェーマにて示されるが、実際には複数個の小葉が癒合するように並んでいることが多い (図 1B)。ここでは、理解を容易にするため、肺の小葉構造を図 2A のようにシェーマで示す¹⁾。赤色が肺動脈、青色が肺静脈、オレンジがリンパ管、黄色が気腔を示している。この場合、小葉辺縁とは、概ねリンパ管の走行する部位と合致する。リンパ管は胸膜直下のみならず、静脈や細気管支血管束周囲にも分布する (図 2B)。UIP はこのような部位を中心に線維化が進行してくる疾患であり、びまん性にすべての肺野において均一に病変分布する NSIP や DAD (図 2C) と異なる。一方、吸い込んだ物質が原因で肺病変が起こる場合、つまり感染症や誤嚥性肺炎、過敏性肺炎などがそれにあたるが、

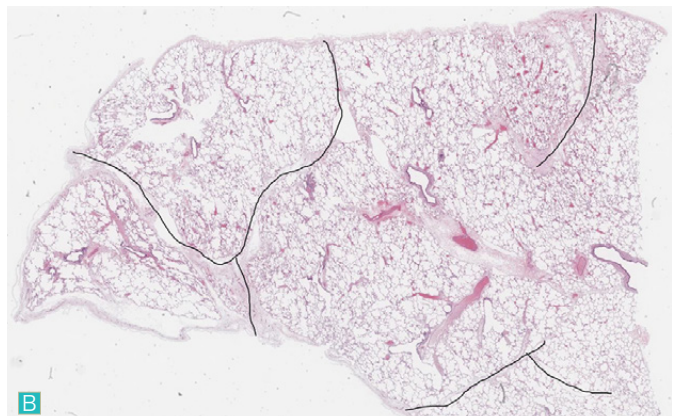
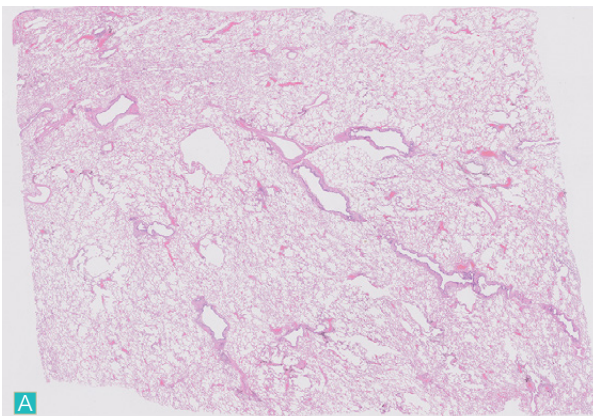


図 1 A, B. 正常肺と小葉間隔壁

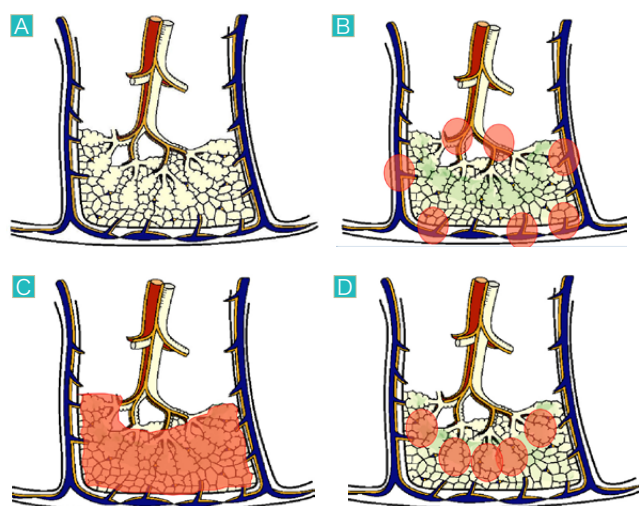


図2 A～D. 肺小葉と病変分布

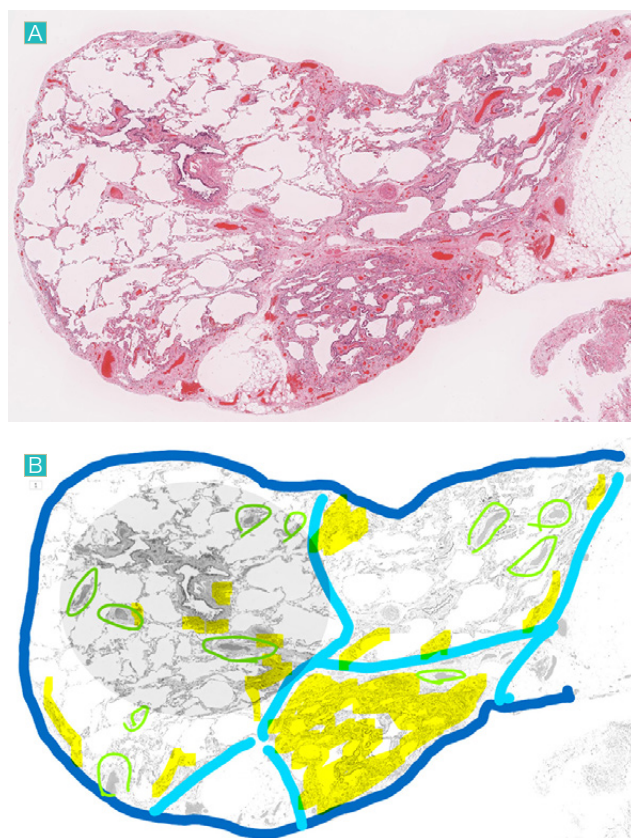


図3 A, B. 外科的肺生検 (SLB) とTBLCの採取部位

主たる病変分布は細気管支中心性と表現される。多くの場合この細気管支とは、末梢の呼吸細気管支や肺泡道のレベルのことが多く(図2D)、より中枢の気道周囲の間質は小葉構造としては辺縁に合致することが重要なポイントと言える。混乱の原因になるのは、吸入物質が呼出されない場合、その排出はリンパ路を行くこととなり、小葉構造の辺縁にも集積を認めるこ

ととなる。知っておくべきこととして、吸入物質による肺病変は気道周囲性+リンパ路の分布を示すことがあげられる²⁾。

2. 小葉辺縁のわずかな線維化を見逃さない

肺組織は、概ねミューラーの2次葉と呼ばれる小ユニットの集合体よりなっている(図3A, B)。これらの中心に末梢の膜性細気管支が位置し、呼吸細気管および肺胞道へとさらに分岐を繰り返して肺胞囊へとつながっていく。TBLCでは、末梢の膜性細気管支程度までアプローチし、その周囲半径2～3mm程度の組織を採取してくることが多く、上記の如く、2次小葉の辺縁構造は含まれないか、ごくわずかに含まれるのみとなる(図3B)。UIPは小葉構造の辺縁を中心に線維化が進行する疾患である。しかしTBLCでは、胸膜直下にみられる完成された線維化病変が採取されないことが多い。そのため、小葉構造の辺縁に合致するものの、胸膜直下に比べて病変の程度が軽い末梢の細気管支血管束周囲や小静脈周囲に認められる少量の線維化を適切に認識し、診断に反映させる必要がある。

3. 症例によるTBLCにおける解剖学的部位の認識

最初の症例(図4)は組織解剖学的構造を把握しやすい病変の少ないTBLCを示している。このTBLCでは、中央部に膜性細気管支が観察され、そこがクライオプロップの通ってきたルートであることが分かる(図4A)。特に左の細気管支は拡張し(矢印)、気管支上皮が剥離しているので、クライオプロップが通過したことにより開大し、その際の機械的な摩擦で気管支上皮が擦過され、更に末梢の肺野に押し込まれたことが容易に想像できる。図4Bは膜性細気管支(①)と呼吸細気管支(②③④)を図示しており、図4Cは更に末梢の肺胞道をアノテーションにて図示している。

血管の認識は困難であるが、ラフに動脈と静脈を認識することが重要である。赤色のマークは静脈で、緑色のマークは動脈を示す(図4D)。

次の症例(図5)は、ほぼ正常肺と思われる組織がTBLCで採取されている。この組織のどの部分がリンパ路、つまり辺縁構造に当たるかを観察する。

炭粉沈着はリンパ路周囲の肺実質を中心に観察され、多くは静脈周囲に分布する。これは小葉の構造において辺縁におおむね一致する(図5B)。

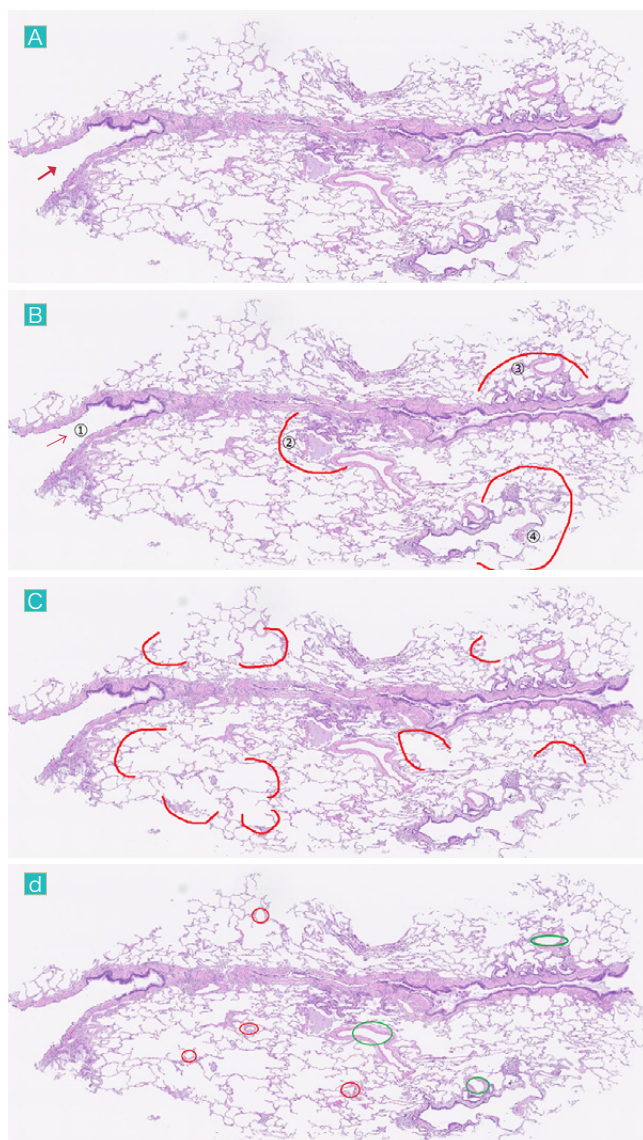


図4 A～D. TBLCにおける細気道と血管の分布

重要なこととして、気管支血管束あるいは、細気管支血管束周囲の肺野は小葉構造の辺縁に概ね合致することを認識することである。次の症例の組織像(図6A)では、赤い点線で囲まれたエリアが細気管支血管束であり、その上下にあたる部位は肺野の間質に合致する。つまり肺野は広範に線維化に置き換えられている。このエリアに観察される病変は気道の周囲であるが、小葉構造では辺縁に局在する病変であることを認識する必要がある。細気管支中心性の病変(過敏性肺炎のガイドラインに含まれるACF、もしくは新分類に記載されているBIP)と誤認しないことに留意する。

また、TBLCでは、細気管支中心性の病変分布があるか否かを判定することは困難なことが少なくない。次の症例(図6B)では、病変は斑状の分布を示す線維化であることは明瞭であるが、その線維化の局在は判

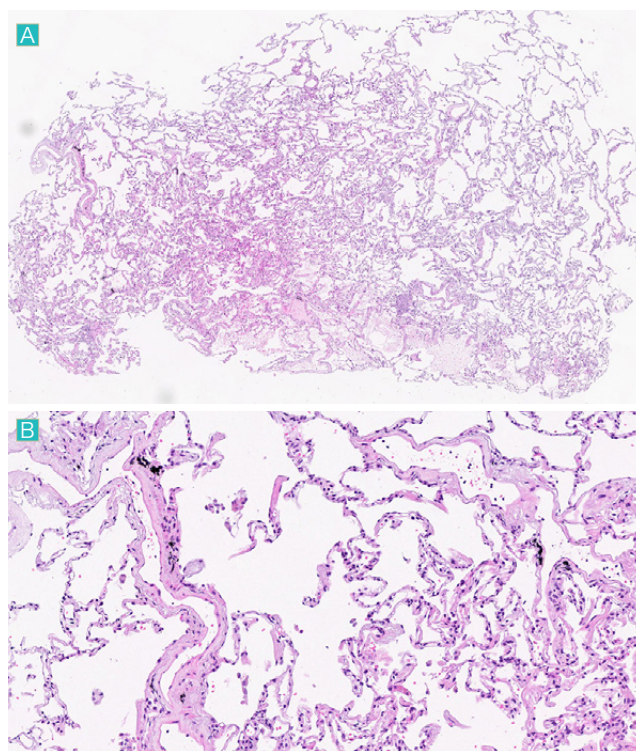


図5 A, B. TBLCにおけるリンパ路周囲の炭粉沈着

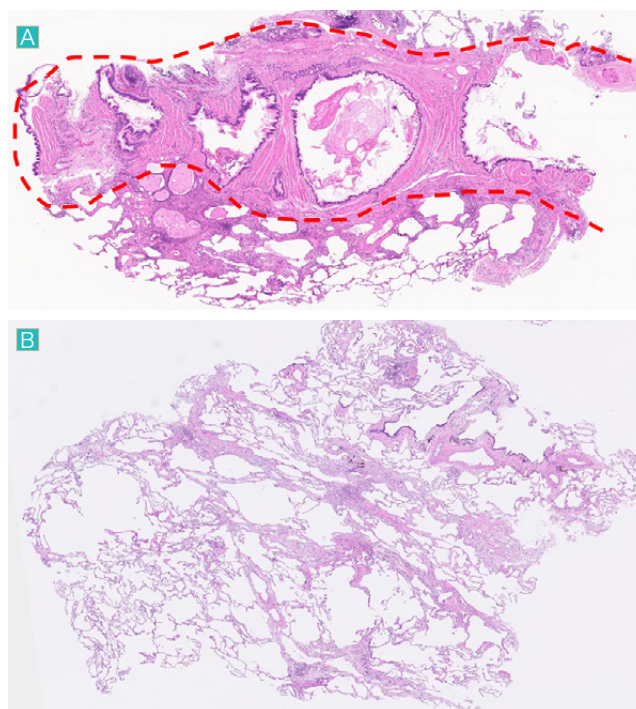


図6 A, B. TBLCにおける小葉辺縁と細気管支中心性の分布

定者によって細気管支中心性と認識されたり、静脈周囲の小葉辺縁性分布と判断されたりすることがある³⁾。この症例のように局在の認識が困難と思われる症例では、斑状分布であることを明瞭にしたのち、局在の認識が不明瞭であることを認識し、その旨記載することが推奨される。

4. 今後の課題

細気管支中心性の判定について、TBLCでは判定が困難なことが少なくない。現状、細気管支中心性分布を再現性をもって認識することが可能かどうかという明瞭なエビデンスは無く、判定困難と考える場合は、無理に判定するのではなく、不明瞭と明記して、細気管支中心性病変有りと無しの両方の場合に想定される診断を考慮することが推奨されよう。細気管支中心性分布の標準化に繋がるエビデンスが必要である。

【Point】

- Q1)** 膜性細気管支や気管支に隣接して見られる線維化は細気管支中心性の線維化ですか？
- A1)** 気管支血管束や細気管支血管束に直接接する周囲の肺野は小葉構造の辺縁に概ね合致します。気道周囲性分布とはより末梢の気道、特に呼吸細気管支や肺胞道を中心に分布する病変の局在をさします。
- Q2)** 細気管支中心性分布はどのように判定しますか？
- A2)** TBLCでは、多くの場合気道中心性分布を認識することが困難となります。参考所見として、peribronchiolar metaplasiaが挙げられ、その場合同部に観察される線維化は気道周囲性線維化と認識可能です。ただし、蜂巣肺の気腔も気道上皮にて裏打ちされることが多いので、鑑別が必要です。細気管支中心性分布の不明瞭な場合は、斑状分布もしくはびまん性分布のいずれかを明らかにし、その局在については不明瞭であることを明記することが推奨されます。その上で、細気管支中心性分布が有る場合と無い場合の鑑別について双方記載するのが良いでしょう。

References

1. Tanaka T and Fukuoka J. Interstitial Pneumonias. Chapter 17 In: Cagle PT and Allen TC, ed. Lung and Pleural Pathology. McGraw Hill Education, Columbus. 2015;pp.449-478.
2. Egashira R, Tanaka T, Imaizumi T, Senda K, Doki Y, Kudo S, Fukuoka J. Differential distribution of lymphatic clearance between upper and lower regions of the lung. *Respirology*. 2013 Feb;18(2):348-53.
3. Seki K, Munkhdelger J, Bychkov A, Tanaka T, Kunugi S, Saito-Koyama R, Kashima Y, Zaizen Y, Okudela K, Kataoka K, Yamano Y, Kondoh Y, Johkoh T, Fukuoka J. Challenges in recognizing airway-centered fibrosis: Observer concordance and its role in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2025 May;63(3):314-321.

TBLC と SLB および TBLB との比較

Summary

- ① TBLC では、採取されたうち 4.5% ほどでは病理診断に適さないサンプルが採取される。TBLC は検査が実施されたもののうちおよそ 80.6% で何らかの病理診断名をつけることが可能である。
- ② TBLC と SLB を比較すると、IPF ガイドライン診断は 73.8% で、病理組織診断は 63.8% で一致する。MDD を加えると診断一致率は 75.0% まで上昇する。
- ③ TBLB は TBLC と比較して診断一致率は 26.3% と極めて低く、TBLB は TBLC の代用とはなりえない。

1. 序文

Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) は近年 surgical lung biopsy (SLB) に代わる新しい生検手技として、間質性肺疾患の分野でも広く用いられるようになった。2000 年代後半より間質性肺疾患に対する TBLC の有用性についての報告がされるようになり¹⁾、その診断率 (diagnostic yield) について、多くの報告がされている。また、TBLC の診断収集率を SLB や transbronchial lung biopsy (TBLB) と比較する研究も報告されている。これらの診断収集率の研究を踏まえて、2018 年の ATS/ERS/JRS/ALAT の特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) に対する国際診断ガイドライン²⁾ では、TBLC は診断収集率と合併症のリスク／ベネフィットを踏まえた実施手技の標準化が必要であるものの、間質性肺疾患の経験が多い専門医療施設では、組織診断に用いることは妥当であると記載された。

本項では、IPF に対する国際診断ガイドライン²⁾ が刊行された後に実施された間質性肺疾患における TBLC の有用性を SLB と比較して検証する 2 つの前向き研究³⁻⁷⁾ を中心に、2020 年までに刊行された TBLC に関する 244 の文献の中から、IPF に対する国際診断ガイドラインに採用されている文献と、それ以降に刊行された TBLC における病理診断の診断精度に言及した英文の原著論文 11 文献の結果を統合し、TBLC と SLB および TBLB を用いた病理診断を比較し、TBLC の診断精度について述べる。

2. TBLC の診断収集率

2018 年の IPF に対する国際診断ガイドライン²⁾ では、刊行時点のエビデンスとして 2017 年までの TBLC に関する論文が収集され、それらを統合した診断収集率は 80% であることが示されている。その後 2020 年までに刊行された TBLC の文献を統合した結果を表 1 に示す^{3-5) 8-29)}。TBLC では凍結時間や採取部位の問題から、およそ 4.5% は気管支壁の組織のみの検体や評価困難なごく小さな検体など、病理診断に適切ではない組織が採取される可能性がある。そして、95.5% の病理診断可能な検体の中で、何らかの病理診断名を付けることが可能なのはおよそ 80.6% であり、19.4% では特定の病理診断をつけるに至らず組織診断に至らない。TBLC が実施された症例のうち、最終的に病理診断に至るものはおよそ 78.1% である。しかしこの病理診断は「何らかの病理診断に至ったもの」であり、間質性肺疾患の標準的な病理診断手法である SLB と同等の診断か否かは考慮していない点に注意を要する。

本邦からの報告³⁰⁾ では、91.4% で病理診断が可能な検体が採取され、74% で確定診断に至ったことが示されており、海外の報告と同等の診断収集率であった。

3. TBLC と SLB の診断精度比較：病理診断と MDD 診断

2018 年の IPF に対する国際診断ガイドライン²⁾ には SLB のエビデンスも収集されており、それによると SLB の診断収集率はおよそ 90% とされる。前述した通

表 1 TBLC の病理診断収集率

Author	Year	Adequate sample	Inadequate sample	Among adequate samples		Diagnostic yield
				Specific diagnosis	Unclassifiable	
Cascante JA	2016	55/55, 100%	0/55, 0%	48/55, 87.3%	7/55, 12.7%	48/55, 87.3%
Fruchter O	2014	75/75, 100%	0/75, 0%	73/75, 97.3%	2/75, 2.7%	73/75, 97.3%
Griff S	2014	48/52, 92%	4/52, 8%	41/48, 85.4%	7/48, 14.6%	41/52, 78.8%
Hagmeyer L	2016	NR	NR	15/19, 78%	4/19, 22%	15/19, 78%
Hernandez-Gonzalez F	2015	31/33, 94%	2/33, 6%	26/31, 83.8%	5/31, 16.2%	26/33, 79%
Kronborg-White S	2017	NR	NR	32/38, 84.2%	6/38, 15.8%	32/38, 84.2%
Kropski JA	2013	24/25, 96%	1/25, 4%	19/24, 79.1%	5/24, 20.9%	19/25, 76%
Pajares V	2014	39/39, 100%	0/39, 0%	29/39, 74.4%	10/39, 25.6%	29/39, 74.4%
Pourabdollah M	2016	40/41, 97.5%	1/41, 2.5%	31/40, 77.5%	9/40, 22.5%	31/41, 75.6%
Ramaswamy A	2016	NR	NR	37/56, 66%	19/56, 34%	37/56, 66%
Ravaglia C	2016	282/297, 94.9%	15/297, 5.1%	246/282, 87.2%	36/282, 12.8%	246/297, 82.8%
Tomassetti S	2016	58/58, 100%	0/58, 0%	57/58, 98.3%	1/58, 1.7%	57/58, 98.3%
Ussavarungsi K	2017	68/74, 91.8%	6/74, 8.2%	38/68, 55.8%	30/68, 44.2%	38/74, 51%
Bango-Alvarez A	2017	NR	NR	91/106, 86%	15/106, 15%	91/106, 86%
Cho R	2019	36/40, 90%	4/40, 10%	34/36, 94.4%	2/36, 5.6%	34/40, 85%
Romagnoli M	2019	NR	NR	17/21, 81%	4/21, 19%	17/21, 81%
Samitas K	2019	46/50, 92%	4/50, 8%	40/46, 87%	6/46, 13%	40/50, 80%
Shafiek H	2019	11/12, 91.7%	1/12, 8.3%	10/11, 90.9%	1/11, 9.1%	10/12, 83.3%
Harari S	2019	68/73, 93.2%	5/73, 6.8%	64/68, 94.1%	4/68, 5.9%	64/73, 87.7%
Zaizen Y	2019	7/7, 100%	0/7, 0%	7/7, 100%	0/7, 0%	7/7, 100%
Troy LK	2020	62/65, 95.4%	3/65, 4.6%	59/62, 95.2%	3/62, 4.8%	59/65, 90.8%
Cirak AK	2020	80/82, 97.6%	2/82, 2.4%	75/80, 93.8%	5/80, 6.2%	75/82, 91.5%
Pajares V	2020	NR	NR	65/124, 52.4%	59/124, 47.6%	65/124, 52.4%
Koslow M	2020	NR	NR	66/120, 55%	54/120, 45%	66/120, 55%
Pooled result (unweighted)		1030/1078 95.5%	48/1078 4.5%	1220/1514 80.6%	294/1514 19.4%	1220/1562 78.1%

り TBLC の診断収集率は 78.1% であり、TBLC は SLB と比較した場合、診断収集率はやや劣ると想定される。それでも、費用対効果や安全性の観点から TBLC は SLB を代替する手法として、専門性の高い施設においては推奨されている²⁾。しかしこの IPF に対する国際診断ガイドラインが刊行された時点では、TBLB や SLB と TBLC の診断収集率を比較した研究はあったものの、各生検手技の診断結果を比較した研究はまだ報告されていなかった。

2018 年の IPF 国際診断ガイドラインが刊行された後に、間質性肺疾患における TBLC の有用性を検証するいくつかの前向き研究が実施されている。Romagnoli ら³⁾は 21 例の間質性肺疾患患者に対して TBLC と SLB

を同時に実施（1 回の全身麻酔実施中に両検査を実施）し、病臨床情報が与えられずに 1 名の病理医が TBLC と SLB を連結させずそれぞれ別個に診断を付けた場合、両検査間の病理診断一致率は 38% ($\kappa = 0.22$) と低いことを報告した。この研究では、multidisciplinary discussion (MDD) によって最終的に判断された診断と TBLC および SLB の病理診断とを比較した場合、SLB の診断一致率 62% ($\kappa = 0.51$) に対して TBLC の診断一致率は 48% ($\kappa = 0.31$) と低かったことが示されている。その後の CAN-ICE 研究⁷⁾では 20 例の間質性肺疾患患者に対して同時実施した TBLC と SLB の病理組織標本を 3 つの MDD チームで診断した結果 TBLC-MDD と SLB-MDD の一致は 61.7% と比較的良

好ではあったものの、MDDチーム間の診断一致度はTBLCではFleiss' kappa係数が0.29と、SLBの0.71と比べ極めて低かったことが示された。

一方で、Troyら⁴⁾が実施したCOLDICE研究⁴⁾では65例の間質性肺疾患患者に対してTBLCとSLBを同時に実施(先ほどの研究と同様、1回の全身麻酔実施中に両検査を実施)し、3名の病理医が同様にTBLCとSLBを別個に診断した場合、両検査間の病理診断一致率は70.8% ($\kappa=0.70$)、さらにそれぞれの病理検体を用いてMDD診断を行った両生検での診断一致率は76.9% ($\kappa=0.62$)と高かったことを報告した。この研究では病理医間での診断一致率を見た場合、TBLCでの病理診断は $\kappa=0.52$ と良好だったこと、また病理診断の確信度が高い症例では診断一致率は94.9%と高かったことが示されている。また、Wahidiらが実施したCHILL研究⁶⁾ではTBLCとSLBの病理診断一致率は62.5% (Fleiss' kappa = 0.46)、MDDを加えた場合の診断一致率は68.75% (Fleiss' kappa = 0.60)と高いことが示されている。

さらにCOLDICE研究の追加報告⁵⁾では、IPFにおけるTBLCとSLBの病理診断の一致率は81.5% ($\kappa=0.61$)と高いことが示されたが、一方でTBLCとSLBの診断が一致しなかった症例のうち最も多かったものは、IPFと線維化性過敏性肺炎(fibrotic hypersensitivity pneumonitis: fHP)に診断が分かれたものであったことが示されている。COLDICE研究^{4) 5)}ではIPF症例が全体の60%を占めたのに対し、Romagnoliらの研究³⁾ではIPF症例が43%と少なかったことが、この2つの研究の結果の違いとなった可能性がある。本邦からの報告では、TBLBでは確定診断に至らずSLBも実施された7症例の病理所見を検討したところ、UIP patternを示唆する病理所見は同等に評価ができていたものの、炎症所見などびまん性に広がる病変はTBLCではSLBより過剰に評価する傾向にあり、また気道中心性線維化など肺野に散在する病変はTBLCではSLBと比較して評価できていないことが多かったことが示されている²⁶⁾。また、Churgら³¹⁾はfHPとMDD診断された症例の外科的肺生検標本から直径5.25mmの円を描いて疑似的なTBLC標本を作製した場合、その中に肉芽腫や多核巨細胞が含まれる頻度は極めて低く、仮に生検が2個採取されたと仮定したときのTBLCによるfHPの診断感度は57%、特異度は63%と低いことを報告している。

これらの結果からはTBLCではUIP patternは比較的高精度に診断することが可能であると考えられる。ただし、IPF国際診断ガイドライン²⁾に記載されている病理診断クライテリアの中で「肺の構造改築を伴う密な線維性変化」「斑状の分布」「線維芽細胞巣」は高精度に判断できるものの、「胸膜直下もしくは小葉辺縁部優位の分布」については判断が難しく、TBLCを用いた診断ではこれを除いた3所見で評価すべきという指摘もある⁵⁾。また、「蜂巣肺」についてはTBLCでは判断することが難しく、仮にTBLCで蜂巣肺と判断しIPFと診断したとしても、その診断結果が患者の予後と一致しないことが示されており³²⁾、TBLCでは蜂巣肺の評価は困難と推定される。一方で、UIP pattern以外を示唆する所見や、膠原病関連間質性肺疾患や過敏性肺炎といった二次性の間質性肺疾患を示唆する所見については、所見の評価は慎重に行うべきと思われる。特に、UIPの組織パターンを呈するfHPについては、肉芽腫や細気管支中心性線維化(ACFもしくはBIP)などHPに対する国際診断ガイドライン³³⁾の病理診断クライテリアに記載されている所見がTBLCでは評価できていないことなどにより、IPFと誤認される可能性が想定される。Churgらは外科的肺生検標本から疑似的なTBLC標本を検討すると、IPF国際診断ガイドライン²⁾から「胸膜直下もしくは小葉辺縁部優位の分布」を除いた3所見でTBLCのIPF診断を行うべきという指摘⁵⁾に従った場合、多くの症例でfHPをIPFと誤診する可能性を指摘している³⁴⁾。

本邦からの報告として、馬場ら³⁵⁾は54名のTBLCとSLBが順次実施された患者群において、病理診断のTBLCとSLBの一致は42.3%、Cohen's kappaは0.23と低かったものの、MDDを加えると65.4%、 $\kappa=0.57$ まで上昇していることを示している。ただし、TBLCにて標本の質が十分であり、MDDで診断確信度が高いと判断された群については、SLBとの一致は極めて高かったことが併せて示されている。また各病型の差を検証した研究として、TBLCを実施した431例の病理診断をMDD診断と比較した場合、IPFでは72.6%の一致が見られたものの、線維化性過敏性肺炎や多くの膠原病関連間質性肺疾患では有意差を持って一致率が下がることが示されている³⁶⁾。

TBLCとSLBの診断精度を比較検討した過去の報告を、前述の前向き研究も含めてまとめたものを表2に示す^{3) 4) 11) 18) 19) 26)}。TBLCとSLBの病理診断を比較し

表2 TBLCとSLBの診断比較

Author	Year	Diagnostic yield		Concordance rate without MDD		Concordance rate with MDD	
		TBLC	SLB	IPF Dx	Specific Dx	IPF Dx	Specific Dx
Hagmeyer L	2016	15/19, 78%	NR	11/12, 91.7%	11/12, 91.7%	NR	NR
Ravaglia C	2016	246/297, 82.8%	148/150, 98.7%	NR	NR	NR	NR
Tomassetti S	2016	57/58, 98.3%	57/59, 96.6%	NR	NR	NR	NR
Romagnoli M	2019	17/21, 80.9%	21/21, 100%	NR	9/21, 42.9%	NR	NR
Troy LK	2020	62/65, 95.4%	64/65, 98.5%	46/65, 70.8%	45/65, 69.2%	NR	50/65, 76.9%
Zaizen Y	2019	7/7, 100%	7/7, 100%	5/7, 71.4%	2/7, 28.6%	NR	4/7, 57.1%
Pooled result (unweighted)		404/467 86.5%	297/302 98.3%	62/84 73.8%	67/105 63.8%	---	54/72 75.0%

表3 TBLCとTBLBの診断比較

Author	Year	Diagnostic yield		Concordance rate without MDD	
		TBLC	TBLB	IPF Dx	Specific Dx
Pajares V	2014	29/39, 74.4%	25/38, 65.8%	NR	NR
Pourabdollah M	2016	31/41, 75.6%	14/31, 45.2%	NR	NR
Ramaswamy A	2016	37/56, 66%	30/56, 53.6%	NR	26/56, 46.4%
Shafiek H	2019	10/12, 83.3%	5/13, 38.5%	NR	NR
Cirak AK	2020	75/82, 91.5%	45/82, 54.9%	NR	19/82, 23.2%
Pajares V	2020	59/124, 47.6%	24/124, 19.4%	NR	24/124, 19.4%
Koslow M	2020	66/120, 55.0%	62/151, 41.1%	NR	NR
Pooled result (unweighted)		307/474 64.8%	205/495 41.4%	---	69/262 26.3%

た場合、IPFの国際診断ガイドラインに基づく評価は73.8%が、病理組織診断は63.8%がTBLCとSLBの診断が一致する。病理組織のみで判断した場合、SLBとTBLCの診断は一致しない症例がやや多いが、TBLCの病理診断を基にMDD診断を行った場合、間質性肺疾患診断の標準であるSLBによるMDD診断と比較して、診断一致率は75.0%まで上昇する。このようにTBLCは間質性肺疾患の病理診断に、特にMDD診断を行う上で有用な情報を与え得ると言える。実際にTBLCを用いたMDD診断結果を基にIPFと診断した症例では生存時間分析を行うとnon-IPF症例と比較してSLBと同様に有意に予後不良であり、TBLCによるIPF診断は適切であるという報告がある³⁷⁾。一方でTBLCを用いたMDD診断においても25%ほどは、間質性肺疾患診断の標準であるSLBによるMDD診断と異なる結果が得られる可能性があることに留意する必要がある。異なる結果が得られる可能性が高いものとして、線維化性過敏性肺炎や膠原病関連間質性肺疾患など二

次性の間質性肺疾患や、病理診断の診断確信度が低い症例が挙げられる。特にこのような症例では、MDDで「どれだけ患者の病態が組織切片に反映されているか」を詳細に検討することが重要である。

4. TBLCとTBLBの病理診断精度比較

2018年のIPFの国際診断ガイドライン²⁾には、間質性肺疾患に対するTBLBの診断収集率はおよそ45%と記載されている。前向き研究であるCHILL⁶⁾研究では、鉗子によるTBLBにおいてILDの病理診断が実施できたものは19%、MDD診断が実施できたものが13%と極めて限られていた。TBLCと鉗子によるTBLBの病理診断精度を比較検討した既報をまとめたものを表3に示す^{15-17) 24) 27-29)}。鉗子によるTBLBでは間質性肺疾患に対する病理診断の診断収集率は41.4%に留まり、半数以上では病理診断に適さない検体しか採取できない。これは、鉗子によるTBLBではTBLCやSLBと比較して小さな組織しか採取できないことや、鉗子によ

る圧迫によって肺動脈がつぶれることにより病理診断が難しくなること、固い線維化病変は鉗子では掴み難いことなどが理由と想定される³⁸⁾。なお、TBLBに用いる鉗子の種類により診断率や合併症率に影響を与えるという根拠は今のところない³⁸⁾。また、TBLB検体から判断された病理診断とTBLCから判断された病理診断とを比較した場合、診断一致率は26.3%と極めて低い。以上より、鉗子によるTBLBが間質性肺疾患の病理診断に有益な情報を加えることができる可能性は低く、TBLBはTBLCやSLBの代用としては、現時点ではなりえないと言える。

しかし現在急速な技術革新が起こっている分子病理学的・遺伝学的検索や機械学習を組み合わせることによって、鉗子によるTBLBは間質性肺疾患の診断に寄与する可能性が充分考えられることが、IPFの国際診断ガイドラインにも記載されている。今後の診断技術の向上によって、より低侵襲なTBLBで十分な病理診断が可能となることが期待できる。

5. 今後の課題

新しい生検手技であるTBLCでは近年少しずつエビデンスの蓄積が成されているが、TBLCの特徴はまだわかっていないことが多い。まず検査手技の観点からは、2018年のIPFの国際診断ガイドラインにも記載がある通り、診断精度と有害事象の観点から標準的な診断手技が確立され、結果として採取される検体が標準化されることが必要と言える。病理診断については、各組織所見がSLBと比較してどの程度評価できるのかは、今なおごく少数例の報告しかない²⁶⁾。また、IPF診断ガイドラインに基づく評価や組織診断の一致率について報告はあるものの、過敏性肺炎の国際診断ガイドライン³³⁾の評価の一致度や、IPF以外の特発性間質性肺炎や膠原病関連間質性肺疾患など疾患毎にTBLCではどの程度の診断精度が期待できるかはわかっていない。今後これらのエビデンスの蓄積が必要である。

また、現在間質性肺疾患の診断にも次世代シーケンサーなどを用いた分子病理学的・遺伝学的検索が用いられるようになった^{39) 40)}。現時点では典型的なIPF以外の間質性肺疾患の確定診断にはSLBもしくはTBLCによる病理組織診断が必要だが、今後新規診断技術の確立に伴い、より侵襲が少ないTBLBにより診断が可能となるかもしれない。

References

1. Babiak A, Hetzel J, Krishna G, Fritz P, Moeller P, Balli T, Hetzel M. Transbronchial cryobiopsy: a new tool for lung biopsies. *Respiration*. 2009;78:203-8.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, 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.
3. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, Gamez AS, Mallet JP, Serre I, et al. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199:1249-56.
4. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:171-81.
5. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, et al. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features. Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1306-13.
6. Wahidi MM, Argento AC, Mahmood K, Shofer SL, Giovacchini C, Pulsipher A, et al. Comparison of Forceps, Cryoprobe, and Thoracoscopic Lung Biopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Disease - The CHILL Study. *Respiration*. 2022;101:394-400.
7. Fortin M, Liberman M, Delage A, Dion G, Martel S, Rolland F, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy: A Prospective Multi-Centre Agreement Clinical Trial (CAN-ICE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207:1612-9.
8. Cascante JA, Cebollero P, Herrero S, Yague A, Echegoyen A, Elizalde J, Huet J. Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease: Are We on the Right Path? *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23:204-9.
9. Fruchter O, Fridel L, El Raouf BA, Abdel-Rahman N, Rosengarten D, Kramer MR. Histological diagnosis of interstitial lung diseases by cryo-transbronchial biopsy. *Respirology*. 2014;19:683-8.
10. Griff S, Schonfeld N, Ammenwerth W, Blum TG, Grah C, Bauer TT, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in non-neoplastic lung disease: a retrospective case series. *BMC Pulm Med*. 2014;14:171.
11. Hagmeyer L, Theegarten D, Tremel M, Priegnitz C, Randerath W. Validation of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease - interim analysis of a prospective trial and critical review of the literature. *Sarcoidosis Vasc Diffuse Lung Dis*. 2016;33:2-9.
12. Hernandez-Gonzalez F, Lucena CM, Ramirez J, Sanchez M, Jimenez MJ, Xaubet A, et al. Cryobiopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung disease: yield and cost-effectiveness analysis. *Arch Bronconeumol*. 2015;51:261-7.
13. Kronborg-White S, Folkersen B, Rasmussen TR, Voldby N, Madsen LB, Rasmussen F, et al. Introduction of cryobiopsies in the diagnostics of interstitial lung diseases - experiences in a referral center. *Eur Clin Respir J*. 2017;4:1274099.

14. Kropski JA, Pritchett JM, Mason WR, Sivarajan L, Gleaves LA, Johnson JE, et al. Bronchoscopic cryobiopsy for the diagnosis of diffuse parenchymal lung disease. *PLoS One*. 2013;8:e78674.
15. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014;19:900-6.
16. Pourabdollah M, Shamaei M, Karimi S, Karimi M, Kiani A, Jabbari HR. Transbronchial lung biopsy: the pathologist's point of view. *Clin Respir J*. 2016;10:211-6.
17. Ramaswamy A, Homer R, Killam J, Pisani MA, Murphy TE, Araujo K, Puchalski J. Comparison of Transbronchial and Cryobiopsies in Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2016;23:14-21.
18. Ravaglia C, Bonifazi M, Wells AU, Tomassetti S, Gurioli C, Piciocchi S, et al. Safety and Diagnostic Yield of Transbronchial Lung Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Diseases: A Comparative Study versus Video-Assisted Thoracoscopic Lung Biopsy and a Systematic Review of the Literature. *Respiration*. 2016;91:215-27.
19. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:745-52.
20. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest*. 2017;151:400-8.
21. Bango-Alvarez A, Ariza-Prota M, Torres-Rivas H, Fernandez-Fernandez L, Prieto A, Sanchez I, et al. Transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: experience in 106 cases - how to do it. *ERJ Open Res*. 2017;3.
22. Cho R, Zamora F, Gibson H, Dincer HE. Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Diagnosis of Interstitial Lung Disease: A Retrospective Single-center Experience. *J Bronchology Interv Pulmonol*. 2019;26:15-21.
23. Samitas K, Kolilekas L, Vamvakaris I, Gkogkou C, Filippousis P, Gaga M, Zervas E. Introducing transbronchial cryobiopsies in diagnosing diffuse parenchymal lung diseases in Greece: Implementing training into clinical practice. *PLoS One*. 2019;14:e0217554.
24. Shafiek H, Elbialy S, El Achy SN, Gad AYS. Transbronchial cryobiopsy validity in diagnosing diffuse parenchymal lung diseases in Egyptian population. *J Multidiscip Healthc*. 2019;12:719-26.
25. Harari S, Cereda F, Pane F, Cavazza A, Papanikolaou N, Pelosi G, et al. Lung Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: A Series Contribution to a Debated Procedure. *Medicina (Kaunas)*. 2019;55.
26. Zaizen Y, Kohashi Y, Kuroda K, Tabata K, Kitamura Y, Hebisawa A, et al. Concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in patients with diffuse interstitial lung disease. *Diagn Pathol*. 2019;14:131.
27. Cirak AK, Katgi N, Erer OF, Cimen P, Tuksavul FF, Hakoglu B. Diagnostic approach in parenchymal lung diseases: transbronchial lung biopsy or cryobiopsy? *Turk J Med Sci*. 2020;50:1535-9.
28. Pajares V, Nunez-Delgado M, Bonet G, Perez-Pallares J, Martinez R, Cubero N, et al. Transbronchial biopsy results according to diffuse interstitial lung disease classification. Cryobiopsy versus forceps: MULTICRIO study. *PLoS One*. 2020;15:e0239114.
29. Koslow M, Edell ES, Midthun DE, Mullon JJ, Kern RM, Nelson DR, et al. Bronchoscopic Cryobiopsy and Forceps Biopsy for the Diagnostic Evaluation of Diffuse Parenchymal Lung Disease in Clinical Practice. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes*. 2020;4:565-74.
30. Kuse N, Inomata M, Awano N, Yoshimura H, Jo T, Tone M, et al. Management and utility of transbronchial lung cryobiopsy in Japan. *Respir Investig*. 2019;57:245-51.
31. Churg A, Wright JL. Morphologic Features of Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Transbronchial Cryobiopsies Versus Video-Assisted Thoracoscopic Biopsies: An In Silico Study. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145:448-52.
32. Ravaglia C, Bosi M, Wells AU, Gurioli C, Gurioli C, Dubini A, et al. Idiopathic pulmonary fibrosis: prognostic impact of histologic honeycombing in transbronchial lung cryobiopsy. *Multidiscip Respir Med*. 2019;14:3.
33. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.
34. Churg A, Ryerson CJ, Wright JL. Fibroblast Foci and Patchy Fibrosis Do Not Separate Usual Interstitial Pneumonia From Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis in Transbronchial Cryobiopsies. *Arch Pathol Lab Med*. 2021;145:1325-6.
35. Baba T, Takemura T, Okudela K, Hebisawa A, Matsushita S, Iwasawa T, et al. Concordance between transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the same patients. *BMC Pulm Med*. 2023;23:279.
36. Zaizen Y, Tachibana Y, Ozasa M, Yamano Y, Takei R, Kohashi Y, et al. Sensitivity of transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of different interstitial lung diseases. *Sci Rep*. 2022;12:22037.
37. Tomassetti S, Ravaglia C, Wells AU, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Prognostic value of transbronchial lung cryobiopsy for the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis: a retrospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2020;8:786-94.
38. Mor E, Piciocchi S, Ravaglia C, Aronson K, Poletti V, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212(3):571-590.
39. Allen RJ, Guillen-Guio B, Oldham JM, Ma SF, Dressen A, Paynton ML, et al. Genome-Wide Association Study of Susceptibility to Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201:564-74.
40. Raghu G, Flaherty KR, Lederer DJ, Lynch DA, Colby TV, Myers JL, et al. Use of a molecular classifier to identify usual interstitial pneumonia in conventional transbronchial lung biopsy samples: a prospective validation study. *Lancet Respir Med*. 2019;7:487-96.

SECTION
5

TBLCで評価できる疾患, 評価できない疾患

Summary

- ① 多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD) (内科・放射線科・病理診断科) を経れば経気管支クライオ肺生検 (TBLC) によって全ての病型のびまん性肺疾患の診断に到達することが可能である (*全ての症例で可能ということではない)。
- ② リンパ増殖性疾患, サルコイドーシスなどの診断も可能である。
- ③ Long COVID-19 の間質性肺病変の活動性評価も可能である。
- ④ 診断の難易度は疾患・病型 (病変の分布様式) によって異なるので注意を要する。

1. 序文

TBLC (transbronchial lung cryobiopsy: 経気管支クライオ肺生検) では, 従来の鉗子による TBLB (transbronchial lung biopsy: 経気管支肺生検) と同等の負荷でより大きな組織材料を採取することができる (別項参照)。一方で, これまで推奨されてきた切除肺による SLB (surgical lung biopsy: 外科的肺生検) に比較すると, 採取される組織量は小さく, 当然のことながら, 病理組織診における情報量も少なくなる。それでは, TBLC によってびまん性肺疾患の診断・病型分類がどこまで可能なのだろうか。本項では, 「TBLC で評価できる疾患, 評価できない疾患」と題して, TBLC の可能性と限界について解説したい。

2. TBLCで評価できる疾患, 出来ない疾患

筆者の施設 (神奈川県立循環器呼吸器病センター) では, 早くから (2017 年から), びまん性肺疾患の病型評価のために, SLB に代わる手段として, TBLC を積極的に取り入れ, 国内を先導してきた。これまで (2017 ~ 2021 年) に行った 1,147 例の TBLC の内訳を示す

(表 1)。対象疾患は, びまん性肺疾患 1,073 例, その他 76 例であった。そのうち, 検体が小さい・病変が採取されていないなどの理由で「診断不可」と判断されたものは, びまん性肺疾患の確診のために採取された 7 例 (0.6%) であった。びまん性肺疾患の全ての症例で, (確信度の差はあるものの) 2018 年 IPF クライテリア¹⁾ に従って分類することができた。更に, TBLC 所見 (病理), 臨床経過 (内科), 画像所見 (放射線科) を統合した MDD を行うことで, 病型分類に辿りつくことができた。すなわち, TBLC によって, (殆ど) 全ての病型のびまん性肺疾患の診断が可能と言うことができる。一方, リンパ増殖性疾患, サルコイドーシスなどの確定, また, 最近問題となっている long COVID-19 に伴う間質性肺病変の活動性評価にも有用であると言える²⁾。

3. 診断の難易度を規定する要因

上記で「全ての病型のびまん性肺疾患の診断が可能と言うことができる」と述べたものの, 実は, これまでに報告された文献によると diagnostic yield (有効診

【略語】 UIP: usual interstitial pneumonia, 通常型間質性肺炎; IPF: idiopathic pulmonary fibrosis, 特発性肺線維症; PPEF: pleuroparenchymal fibroelastosis, 特発性胸膜肺実質線維弾性症; CTD-ILD: connective tissue diseases-associated interstitial lung disease, 膠原病に伴う間質性肺疾患; ACF: airway-centered fibrosis, 細気管支中心性線維化; RB-ILD: respiratory bronchiolitis-associated interstitial lung disease, 呼吸細気管支炎関連間質性肺疾患; HP: hypersensitivity pneumonitis, 過敏性肺炎; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia, 非特異型間質性肺炎; AIP: acute interstitial pneumonia, 急性間質性肺炎; COP: cryptogenic organizing pneumonia, 特発性器質性肺炎; DIP: desquamative interstitial pneumonia, 剥離性間質性肺炎; LIP: lymphocytic interstitial pneumonia, リンパ球性間質性肺炎

表 1 TBLC 診断のわけ
(神奈川循環器呼吸器病センター 2017～2021 年)

最終診断	症例数 1,147 (%)
びまん性肺疾患	
特発性間質性肺炎	
IPF	159 (13.8)
NSIP	95 (8.3)
DIP	31 (2.7)
PPFE	2 (0.2)
Unclassifiable	420 (36.6)
原因・関連性が既知の疾患	
HP	195 (17.0)
CTD-ILD	127 (11.0)
薬剤性肺炎	17 (1.5)
環境・職業暴露による肺疾患	3 (0.3)
肉芽腫性疾患・サルコイドーシス	
	17 (0.6)
非びまん性肺疾患	
肺癌	58 (5.0)
結節性リンパ濾胞過形成	2 (0.2)
キャッスルマン病	4 (0.3)
マルトリンパ腫	4 (0.3)
DLBCL	1 (0.1)
微小髄膜細胞様結節	5 (0.4)
COVID-19	2 (0.2)
診断不可	
	7 (0.6)

IPF: idiopathic pulmonary fibrosis ; NSIP: nonspecific interstitial pneumonia ; DIP: desquamative interstitial pneumonia ; PPFE: pleuroparenchymal fibroelastosis ; HP: hypersensitivity pneumonitis ; CTD-ILD: connective tissue diseases-associated interstitial lung disease ; DLBCL: diffuse large cell B cell lymphoma

断率＝最終診断に辿りついた割合) は, 50～90% とかなりのばらつきがみられる³⁻⁵⁾。検体の大きさ, 採取・標本作製に伴うアーチファクトなど手技の熟練度によるものと, 病変の特性によるものなどが影響しているようである。手技による影響については他項に委ね, 本項では病変の特性に関連する診断の難易度について触れたい。

結論から述べると「病変の分布様式」が TBLC 診断の難易度を決定づける最も大きな要因である。本項では, びまん性肺疾患を, 病変の分布様式に基づいて, 便宜上, 4つのパターンに分けてみた(図 1)。

TBLC では, 小葉細気管支から終末細気管支(あるいは更に中枢レベルの気管支)の壁を突き破るかたちで, 小葉辺縁部から中心部に向けて 3～10 mm 程度の

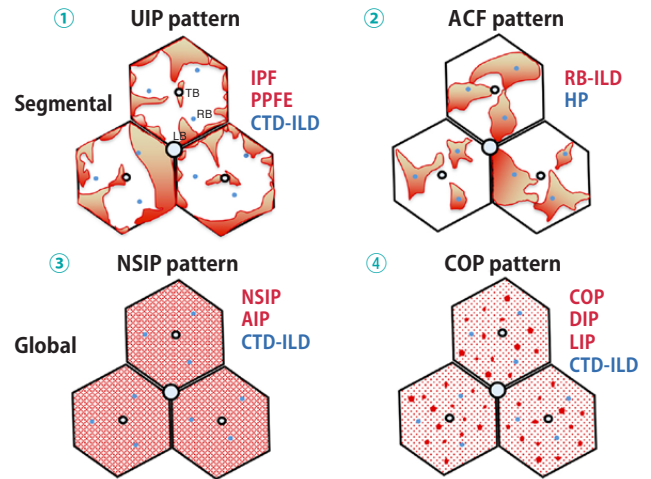


図 1 びまん性肺疾患の病変分布からみた4パターン

3個の小葉(亀甲)からなる模式図上に, ①断続的(segmental)に広がり小葉・細葉の辺縁を主座とするパターン(UIP pattern), ②Segmentalに広がり細葉中心(気道中心)を主座とするパターン(ACF pattern), ③小葉内に全体(global)に均一に広がるパターン(NSIP pattern), ④Globalに広がるNSIPを背景に器質化や虚脱巣が混じる不均性のあるパターン(COP pattern)を示す。

LB: lobular bronchiole, 小葉細気管支; TB: terminal bronchiole, 終末細気管支; RB: respiratory bronchiole-1st branch, 呼吸細気管支

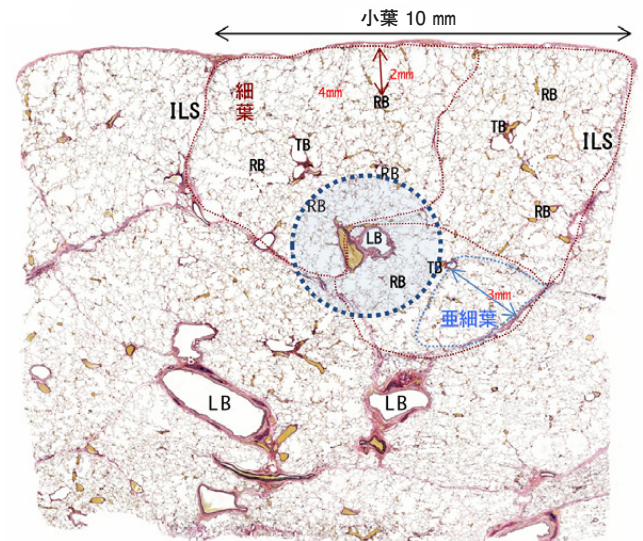


図 2 TBLCで採取される範囲 (Reference 6から改変)

小葉細気管支(LB: lobular bronchiole)の壁を突き破るかたちで, 小葉辺縁部から中心部に向 3～10mm 程度の組織片が採取される。平均的な大きさの組織片が採取された場合の観察範囲を点線円で囲んだ。小葉細気管支壁, 小葉間隔壁(ILS: interlobular septum), 細葉(茶色点線囲み)～亜細葉構造(青色点線囲み)の一部が含まれる。TB: terminal bronchiole, 終末細気管支; RB: respiratory bronchiole-1st branch, 呼吸細気管支

組織片が採取される(当施設では 5.1 ± 1.5 mm (2 to 11 mm))⁶⁾。従って, 平均的な大きさの TBLC 検体では, 亜細葉から細葉を観察することができるが, 複数の検体を採取しても小葉全体を観察することは難しい(図 2)。図 3 に示すように, 小さなのぞき窓から小葉の一部を観察し, 全体像を推察することになる。採取の原理上, 必然的に, 小葉辺縁の組織が含まれる

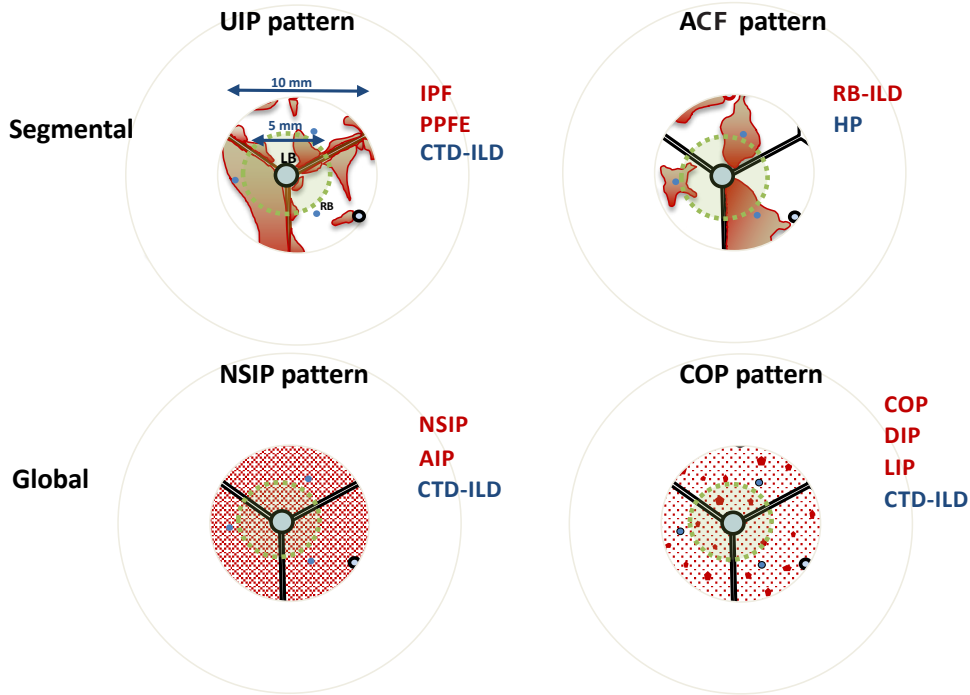


図3 TBLCで観察される病変のイメージ

平均的なTBLC検体の大きさを5mm程とすると、組織片1個あたり観察範囲は緑色点線囲み相当である。複数の組織を採取した場合は10mm程度の範囲がカバーできると想像され、4パターン of 病変の見え方はそれぞれ図示したようなイメージになる。

かたちになり、辺縁優位に分布する虚脱線維化病変、すなわち、UIP型病変を目にする確率は高い(UIP型病変を認識することは比較的易しいと言える)。実際、TBLCとSLBでの評価結果を比較した大規模な多施設共同研究においてもUIP型病変の有無についての一致率は高い傾向にあることが報告されている^{7) 8)}。

但し、図3に示すように、UIP型病変はIPFのみならずPPFEやCTD-ILDでもしばしば見られる変化であり、これらの病型の判別は必ずしも容易でない。また、小葉辺縁におよぶ虚脱線維化はHPや線維性変化の強いNSIPにおいても見られることがあり、これらの判別はやはり困難である。

一方で、小葉辺縁に虚脱が無く小葉内に均一な広がりを見せるNSIP型病変(あるいはCOP型病変)の判定・診断は、画像所見がそれと一致するのであれば、比較的容易と言える。しかし、実際に肺生検(特にSLB)の対象となるのは画像上複雑な(非典型的な)像を示す症例であることが多く、このような場合、TBLCとSLBにおけるNSIP判定の一致率はむしろ低くなり(TBLCにおけるNSIP判定がSLBではUIPになることがしばしばあり)注意を要する⁷⁻⁹⁾。

4. 正しい診断に辿りつくために

実際のMDDでは「臨床経過と画像所見からはfibrotic HPをより疑うがIPFも要鑑別である。一方、TBLCの病理所見はUIP型でありIPFを先ず考えたいがfibrotic

HPも否定しえない。」のように各科間で判定の優先順位が乖離することがしばしばある。このような各科間の乖離は最終的な疾患名確定の難易度を規定する要因のひとつである。

参考までに、病型の判別が比較的容易だった症例(図4)と困難だった症例(図5)をそれぞれ提示する。

TBLCに携わる医療者は、びまん性肺疾患の病型によって診断の難易度が異なることを共通認識として持つべきである。特に、画像上、斑状分布を示すものや病変の性質に多様性が窺われる場合は、放射線医はTBLCに適した病変部位を指示すること、内科医は通常より多くの検体を採取すること(あるいはSLBに切り替えること)、病理医は組織像のみからの確定診断に慎重を期すことが、正しい診断に辿りつくうえで肝要である。

5. 今後の課題

TBLCによって多くのびまん性肺疾患の診断が可能と言える。言い換えると、多くの症例では、むしろSLBは過侵襲であり、TBLCが推奨されるべきであるが、前述したように病変の分布や性質によってはTBLCでは確定診断が困難な症例も依然として存在する。SLBかTBLCのどちらを選択すべきかの適用基準を設けることが今後の課題のひとつである。

また、一方で、目下TBLCの評価はSLBのクライテリアに準じて行われているのが実状である。SLBにおけ

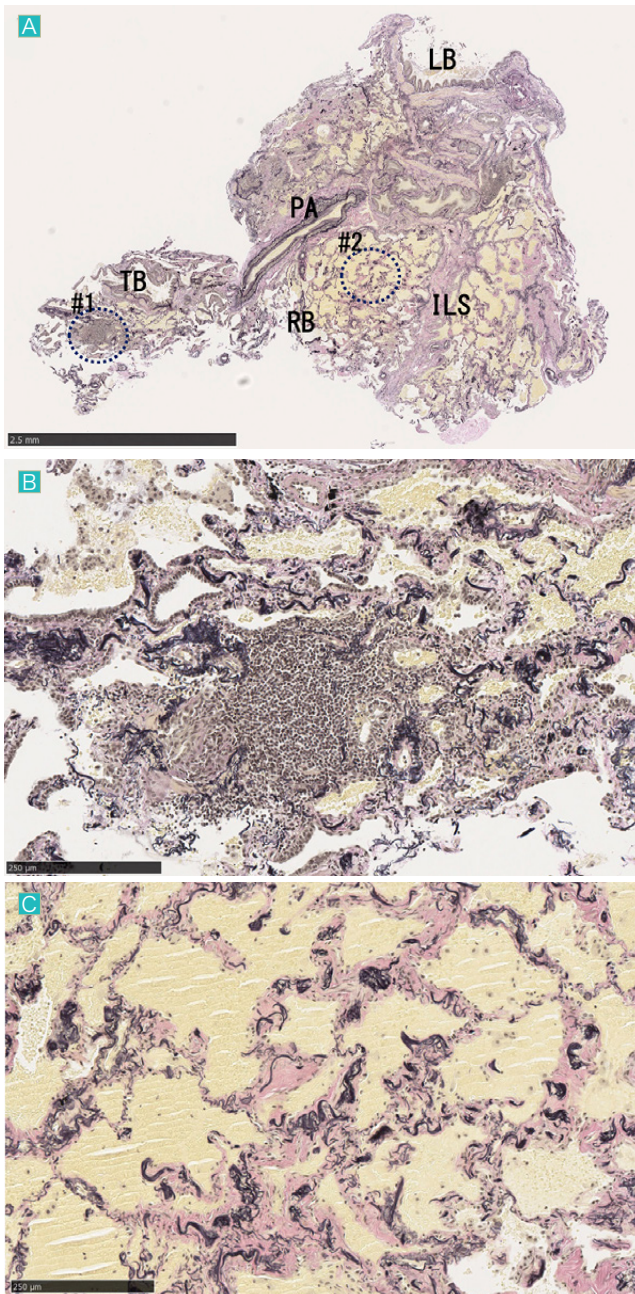


図4 A～C. 病型判定の容易だった症例
6x歳, 女性, 咳嗽・呼吸困難; 右B⁸aより採取

小葉細気管支(LB), 終末細気管支(TB), 呼吸細気管支(RB), 肺動脈(PA), 小葉間隔壁(ILS)が識別でき, 複数の細葉に由来するパーツが含まれていることがわかる(A)。点線図#1を拡大すると, 濾胞形成傾向を示すリンパ球の集合が見られる(B)。病変は細葉内にglobalに広がっているように見える(A)。点線図#2を拡大すると, 一様に肺動脈の線維性肥厚が見られる(C)。2018 IPF クライテリアに準じて「Alternative lesion, NSIP, CTD-ILD possible」の病理診断とした。MDDの結果, 特発性のNSIPの診断となった。

るIPFの病理診断クライテリアは, IPFを示唆するUIP型病変の有無を素点として, IPFではない他の背景疾患を示唆する所見による減点方式である。広範囲を観察すればするほど「indeterminate」と判定される確率が増える。より狭い範囲しか観察出来ないTBLCでは必

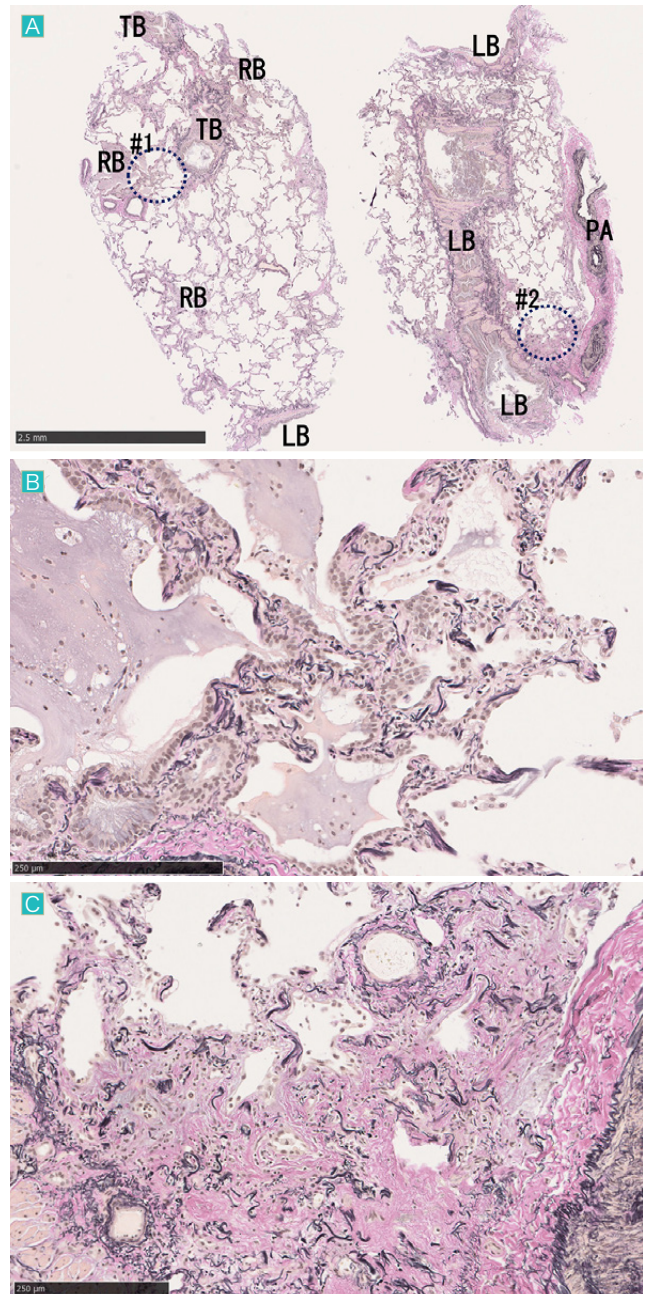


図5 A～C. 病型判定の困難だった症例
5x歳, 男性, 咳嗽・呼吸困難; 左B⁸aより採取

小葉細気管支(LB), 終末細気管支(TB), 呼吸細気管支(RB), 肺動脈(PA)が識別でき, 1つの細葉のほぼ全容と, 複数の細葉の辺縁部のパーツが含まれていることがわかる(A)。病変は細葉内にsegmentalに分布しているように見える。左の組織片では呼吸細気管支付近に虚脱・線維化や, 傍細気管支上皮化生が見られる(A点線図#1, その拡大B)。右の組織片では小葉気管支と肺動脈に接して肺動脈虚脱と密な線維沈着が見られる(A点線図#1, その拡大C)。細葉辺縁にも中心にも線維性の病変があるように見えてUIPパターンかACF(BIP)パターンかの判別が難しい。2018 IPF クライテリアに準じて「Indeterminate for UIP, IPF possible, fibrotic HP possible」の病理診断とした。MDDの結果, fibrotic HPの診断となった。

然的に「definite」あるいは「probable」とされ易くなる。一方, fHPの病理診断クライテリアでは, 気道中心性の線維化, 肉芽腫, リンパ球性炎症が重視されるが, TBLCでは, 線維化の強い病変場合, 気道中心か辺縁かのオリエンテーションは必ずしも容易でない。SLB

と同じ診断基準を適用することに少々抵抗を感じる(所感)。TBLCに特化したクライテリアの確立が待たれる。

最近, アメリカ胸部学会／ヨーロッパ呼吸器学会 (American Thoracic Society: ATS / European Respiratory Society: ERS) から, びまん性肺疾患の分類改定に向けてのステートメントが公表された¹⁰⁾。そのなかで, TBLCで診断可能あるいは適用の推奨される疾患についても言及されている。また, いくらかの用語の変更とともに, bronchiolocentric interstitial pneumonia (BIP) なる新しい概念が提案された。本項で触れた airway-centered fibrosis (ACF) との異同については目下議論を呼んでいるところであり今後の収束が待たれる。

6. 結語

TBLCはびまん性肺疾患の診断において極めて有用である。TBLCに適正な症例を選別し, 綿密なMDDを行うことで, 殆ど全ての病型の判別が可能である。従来のSLBに代わって汎用化されるべくポテンシャルを秘めている。

7. Q&A

Q : TBLCではなくSLBが必要となるのは具体的にはどのような場面か？

A : 画像上疎な分布を示す病変で, 臨床経過・画像所見とも病型判定が困難な症例。また, TBLCのMDDでも確定診断に至らなかった症例。

Q : TBLCの病理診断において, 特に臨床経過・画像所見が重要な疾患は何か？

A : PPFE, IPF, HPでは臨床・画像情報なしに確定診断は難しい。また, リンパ脈管筋腫症 (LAM) は臨床・画像情報なしでは見落とす恐れがある。

Q : びまん性肺疾患以外でTBLCによって診断可能な疾患にはどんなものがあるか？

A : 肺癌, リンパ増殖性疾患, 肉芽腫の現れる感染症など。

Q : 診断が極めて困難と予想される疾患 (びまん性肺疾患に拘わらず) にはどんなものがあるか？

A : 肺静脈閉鎖症, 肺高血圧症, 閉塞性気管支炎のような画像所見の乏しい疾患。

References

1. Raghu G, Collard HR, Egan JJ, Martinez FJ, Behr J, Brown KK, Colby TV, Cordier J-F, Flaherty KF, 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 Jr TE, Kondoh Y, Myers J, Müller, NL, Nicholson AG, Richeldi L, Selman M, Dudden RF, Griss BS, Protzko SL, Schünemann HJ, and A. E. J. A. C. o. I. P. Fibrosis. 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(6):788-824.
2. Muto Y, Okudela K, Nakazawa A, Hisakane K, Matsumura M, Takemura T, Iwasawa T, and Ogura T. Active pulmonary interstitial fibrosis in a COVID-19 survivor diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy six months after onset. *Hum Pathol Rep*. 2022;29:300666.
3. Casoni GL, Tomassetti S, Cavazza A, Colby TV, Dubini A, Ryu JH, Carretta E, Tantalocco P, Piciucchi S, Ravaglia C, Gurioli Ch, Romagnoli M, Gurioli Ca, Chilosi M, Poletti V. Transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of fibrotic interstitial lung diseases. *PLoS One*. 2014;9(2):e86716.
4. Unterman A, Wand O, Fridel L, Edelstein E, Pertzov B, Kramer MR. High Diagnostic Accuracy of Transbronchial Cryobiopsy in Fibrotic Interstitial Lung Diseases Compared to Final Explant Diagnosis. *Respiration*. 2019;98(5):421-427.
5. Ussavarungsi K, Kern RM, Roden AC, Ryu JH, Edell ES. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Parenchymal Lung Disease: Retrospective Analysis of 74 Cases. *Chest*. 2017;151(2):400-408.
6. 奥寺康司. クライオ生検：病理診断の実際. *Jpn Open J Respir Med*. 2017;1:e00004.
7. Bondue B, Leduc D, Froidure A, Pieters T, Taton O, Heinen V, Alexander P, Hoton D, Dome F, Remmelink M. Usefulness of surgical lung biopsies after cryobiopsies when pathological results are inconclusive or show a pattern suggestive of a nonspecific interstitial pneumonia. *Respir Res*. 2020;21(1):231.
8. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, Gamez AS, Mallet JP, Serre I, Cancellieri A, Cavazza A, Solovei L, Dell'Amore L, Dolci G, Guerrieri A, Reynaud P, Bommarit S, Zompatori M, Dalpiaz G, Nava S, Trisolini R, Suehs CM, Vachier I, Molinari N, Bourdin A. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1249-1256.
9. 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(1):131.
10. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, Hariri LP, Khor YH, Wijsenbeek MS, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158.

SECTION
6TBLC における特発性肺線維症 (IPF)
ガイドライン診断

Summary

- ① IPF における病理像である usual interstitial pneumonia (UIP) は、線維化の形態像とともにその分布に特徴がある。
- ② Transbronchial lung cryobiopsy (TBLC) 検体においても外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) と同様、既存の肺構造を意識しながら線維化の分布を把握することが UIP 診断に有用である。
- ③ 具体的な病理像としては、SLB と同様、複数の肺泡を巻き込む慢性線維化が斑状に確認されること、幼若な線維化である fibroblastic foci の混在が重要視される。
- ④ TBLC 検体は SLB よりも情報量が少ないため、UIP との確定や、UIP 類似所見を呈する他疾患との鑑別が SLB よりも困難な場合が多い。
- ⑤ TBLC 検体を用いた multidisciplinary discussion (MDD) には、臨床医・放射線科医とのより緊密な議論が必要である。

1. はじめに

従来、慢性間質性肺疾患の病理学的診断のため外科的肺生検をもとに MDD が行われてきたが、近年は TBLC を用いた MDD が増加してきている^{1) 2) 3)}。国際ガイドライン⁴⁾においても、手技が確立された施設であることや、検体の病理学的解釈に熟練した病理医の存在することなどの条件つきであるが、間質性肺疾患診断の一手段として認められるようになった。

TBLC における間質性肺疾患の病理診断については、外科的肺生検標本とおおよそ同様の手順で行なわれている^{1) 4) 5)}。本項では、まず IPF の総論的な形態像を記載するとともに、TBLC における IPF 診断の留意点について述べたい。

2. 特発性肺線維症の特徴的病理像と診断手順

1 IPF/UIP の特徴的病理像 (表 1)^{4) 5) 6)}

IPF は高度の線維化を来す原因不明の慢性進行性間質性肺疾患であり、病変は肺に限局し、病理形態学的に IPF/UIP を呈する疾患と定義される。UIP は国際ガイ

ドライン^{4) 5) 6)}で、i) 胸膜直下や小葉辺縁部 (paraseptal もしくは perilobular と表現される) に形成される斑状の線維化が病変の主体を成す、という病変分布に加えて、組織学的特徴として ii) 線維化病巣の多くは厚い濃染する膠原線維の増加から成り、iii) 近傍に、myxoid な間質を背景に筋線維芽細胞増生を伴う小病変である fibroblastic foci (ff) が見られ、iv) これら線維化病変に、正常もしくは軽い変化のみを示す肺泡組織が接すること、が挙げられており、さらに v) 多くの症例では病勢が進展するにしたがい組織破壊を伴うことによって、炎症の最終形としての線維性構造改変、すなわち dense fibrosis (DF) を背景に、ほぼ同一径の嚢胞が密集する蜂巣肺に至ることが記載されている。ただし、膠原病や慢性過敏性肺炎などの他疾患でも類似病変が形成されるため、vi) 他疾患を窺わせる所見が存在しないとする除外項目も含まれている。

2 IPF/UIP の診断方法

国際ガイドライン⁴⁾では、各生検の病理像を典型的な UIP の組織像との合致程度から、a) UIP, b) probable UIP, c) indeterminate for UIP, d) alternative diagnosis

表 1 UIP の病理学的特徴と診断法⁴⁾

UIP	Probable UIP	Indeterminate for UIP	Alternative Diagnosis
• Dense fibrosis with architectural distortion (i.e., destructive scarring and/or honeycombing) • Predominant subpleural and/or paraseptal distribution of fibrosis • Patchy involvement of lung parenchyma by fibrosis • Fibroblast foci • Absence of features to suggest an alternate diagnosis	• Some histologic features from column 1 are present but to an extent that precludes a definite diagnosis of UIP/IPF And • Absence of features to suggest an alternative diagnosis Or • Honeycombing only	• Fibrosis with or without architectural distortion, with features favoring either a pattern other than UIP or features favoring UIP secondary to another cause* • Some histologic features from column 1, but with other features suggesting an alternative diagnosis†	• Features of other histologic patterns of IIPs (e.g., absence of fibroblast foci or loose fibrosis) in all biopsies • Histologic findings indicative of other diseases (e.g., hypersensitivity pneumonitis, Langerhans cell histiocytosis, sarcoidosis, LAM)

Definition of abbreviations: IIP = idiopathic interstitial pneumonia; IPF = idiopathic pulmonary fibrosis; LAM = lymphangioleiomyomatosis; UIP = usual interstitial pneumonia.

* Granulomas, hyaline membranes (other than when associated with acute exacerbation of IPF, which may be the presenting manifestation in some patients), prominent airway-centered changes, areas of interstitial inflammation lacking associated fibrosis, marked chronic fibrous pleuritis, organizing pneumonia. Such features may not be overt or easily seen to the untrained eye and often need to be specifically sought.

† Features that should raise concerns about the likelihood of an alternative diagnosis include a cellular inflammatory infiltrate away from areas of honeycombing, prominent lymphoid hyperplasia including secondary germinal centers, and a distinctly bronchiolocentric distribution that could include extensive peribronchiolar metaplasia.

(出典: 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.)

の 4 つに評価することを勧めている (表 1)⁴⁾。この分類の a) UIP は前述の UIP の典型像に合致している症例であり、他方、d) alternative diagnosis は IPF 以外の特発性間質性肺疾患に相当する組織パターンや、他の疾患 (過敏性肺炎やサルコイドーシス, Langerhans cell histiocytosis, asbestosis など) の組織像につけられる診断である。a) と d) の間に位置する評価のうち、b) probable UIP は、UIP の特徴をある程度有し、alternative diagnosis として挙げられた疾患の組織像が認められないものの UIP と断定できない場合 (たとえば組織構築の線維性改築傾向がほとんど見えない症例) や、蜂巣肺のみが認められる場合を指し、もう一つの間中型である c) indeterminate for UIP は、「二次性 UIP を窺わせる所見」が見られる標本、または UIP といくつかの形態学的特徴を共有するもの「alternative diagnosis を示唆する所見」も認められる標本に与えられる評価である。

なお、「二次性 UIP を窺わせる所見」として、肉芽腫や硝子膜 (UIP の急性増悪の症例を除く)、線維化を伴わない領域に認められる炎症細胞浸潤、末梢細気管支を中心として周囲の胞隔を侵す線維化・炎症 (細気管支中心性線維化・炎症)、線維性胸膜炎、器質化肺炎が挙げられており、「alternative diagnosis を示唆する所見」としては蜂巣肺から離れた部位における強い炎症細胞浸潤や、胚中心を有するリンパ濾胞形成を含む高度のリンパ球系細胞増生・浸潤、明らかに末梢細

気管支中心性分布を示す炎症・線維化、細胞性細気管支炎が記載されている。いずれも膠原病関連間質性肺疾患^{7) 8)} や線維性過敏性肺炎^{8) 9)} が強く意識されて挙げられた所見と考えられる。

3. TBLC における UIP 診断

TBLC においても SLB 検体と同様に、前述の国際ガイドラインに従って病理診断が成される^{2) 3)} が、SLB に比べると検体が小さいため、1 検体から捉えることのできる病理所見に制限がある。また、慢性間質性肺疾患では部位により異なる病理パターンを取ること希でない。これらの理由から、可能なかぎり複数の検体を、異なった区域・肺葉から生検することが勧められる^{2) 11)}。

① 病変分布の認識

UIP の線維化が主として分布する小葉辺縁部とは、小葉と小葉の境界近傍の領域を指す。境界部には小葉間隔壁が存在するほか、太めの静脈や気管支、気管支に伴走する肺動脈が走行しており^{12) 13)}、UIP ではこれら構造物周囲の肺泡領域が線維化に陥る。また、胸膜も小葉の境界を構成している。さらに、UIP の線維化病変は、これら小葉間を規定する構造物の周囲のみならず、小葉内を走行する膜性細気管支や伴走する肺動脈、静脈が走行する細葉境界部周囲にも形成されるため、細葉辺縁部の肺泡領域も侵していると認識される¹³⁾。

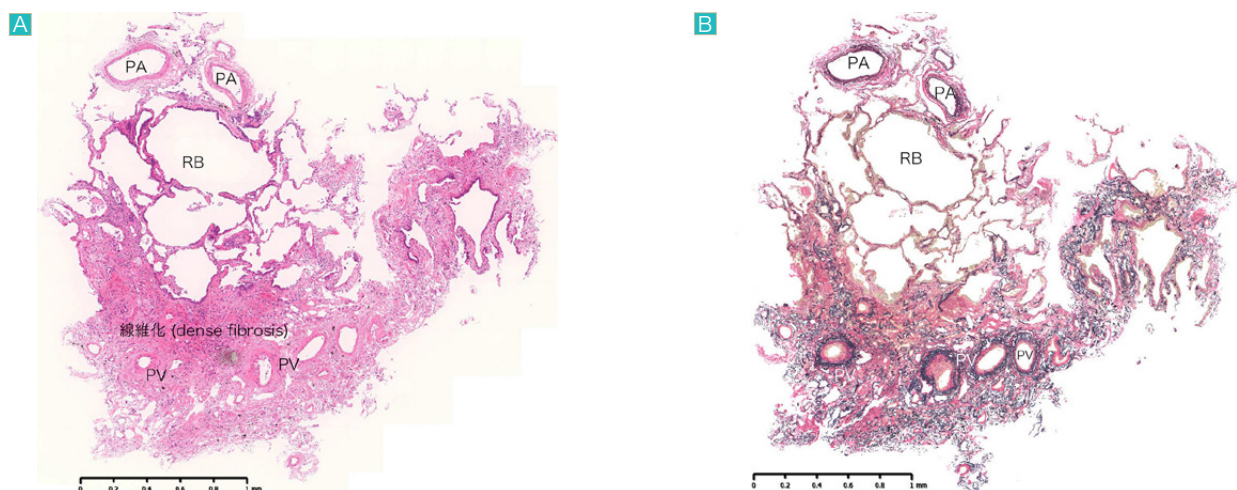


図1 A, B. TBLC 検体における UIP 所見 (A: HE, B: elastica van Gieson 染色)

静脈周囲 (PV) に dense fibrosis (DF) が形成され、線維化に接して著変のない胞隔が見られる。小葉中心部・細葉中枢部に当たる呼吸細気管支 (RB) および周囲の胞隔は著変なく、線維化が小葉細葉辺縁部主体であることが分かる。DF 内には多数の肺胞が巻き込まれているため、肺胞弾性線維の凝集が見られる。日赤医療センター 熊坂利夫先生症例。

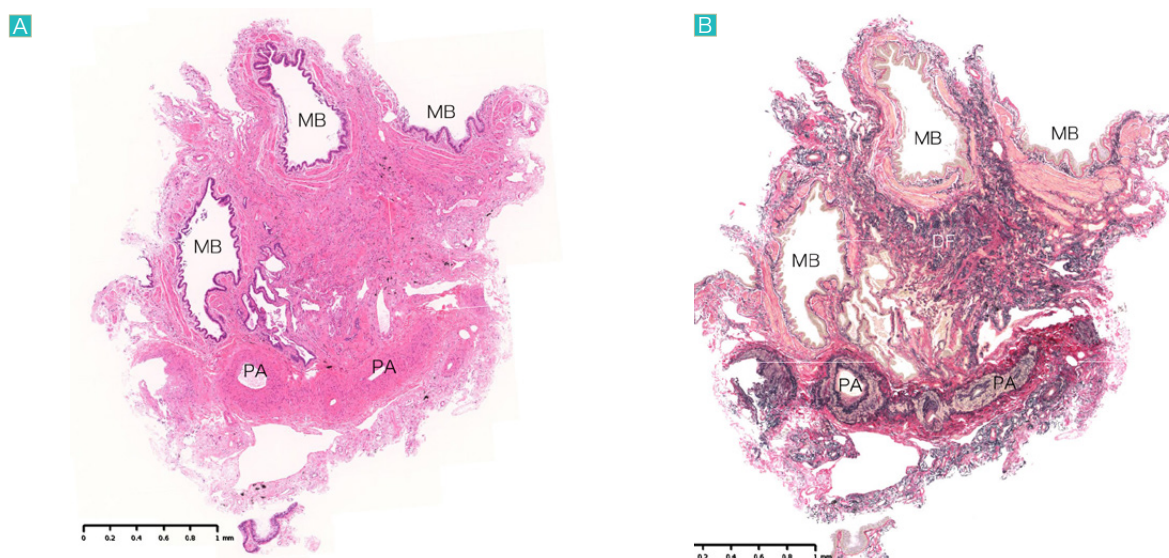


図2 A, B. TBLC 検体における UIP 所見 (A: HE, B: elastica van Gieson 染色)

膜性細気管支 (MB) および伴走肺動脈 (PA) 周囲の肺胞領域 (小葉細葉辺縁部) に DF が形成されている。膜性細気管支 (MB) には著変ない。日赤医療センター 熊坂利夫先生症例。

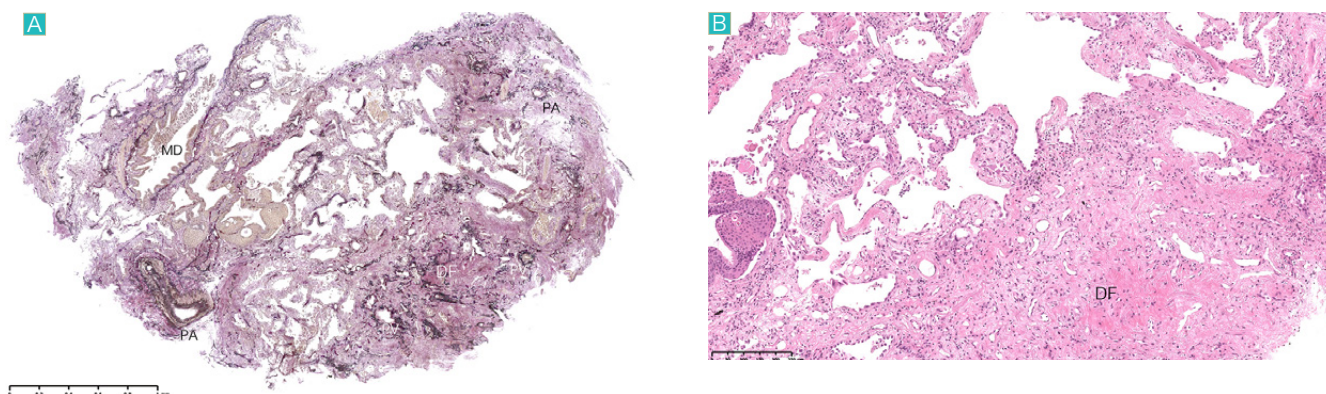


図3 A, B. TBLC 検体における UIP 所見 (A: elastica van Gieson 染色, B: HE)

膜性細気管支・伴走肺動脈周囲および静脈周囲の肺胞領域 (小葉細葉辺縁部) が線維化に陥っている。小葉・細葉の他の領域も、胞隔は線維性に肥厚しているが、気腔は残存しており変化は軽い。神奈川県立循環器呼吸器病センター 馬場智尚先生症例。

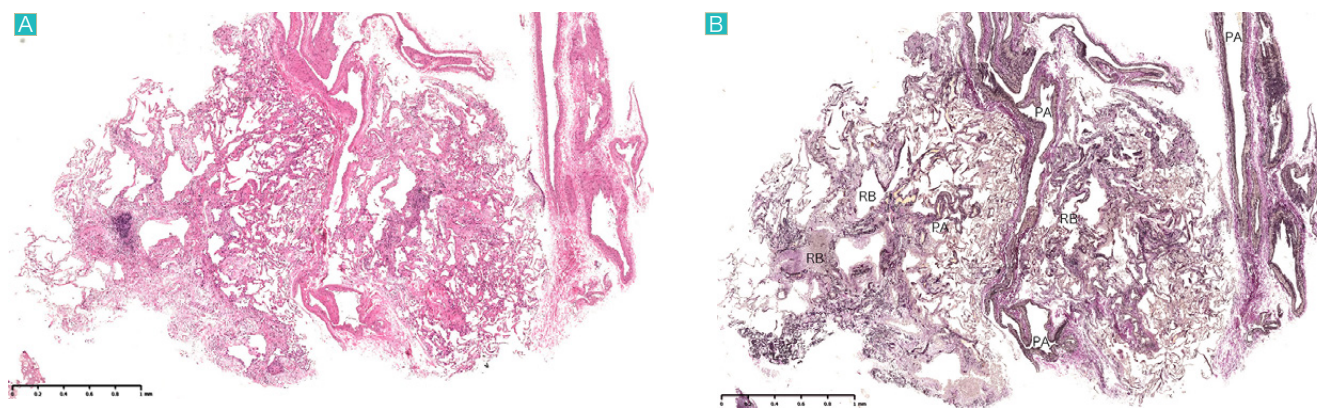


図4 A, B. TBLC 検体における non-UIP 病変：小葉中心部の病変 (A: HE, B: elastica van Gieson 染色)

HE 標本では線維化巣の小葉内分布が分かりづらいが、弾性線維染色標本では呼吸細気管支や小肺動脈が認識しやすい。この標本では呼吸細気管支や伴走小肺動脈周囲に線維化が形成されていると認識され、細気管支中心性線維化（小葉中心性線維化とも捉えることができる）の存在が明らかとなる。神奈川県立循環器呼吸器病センター 馬場智尚先生症例。

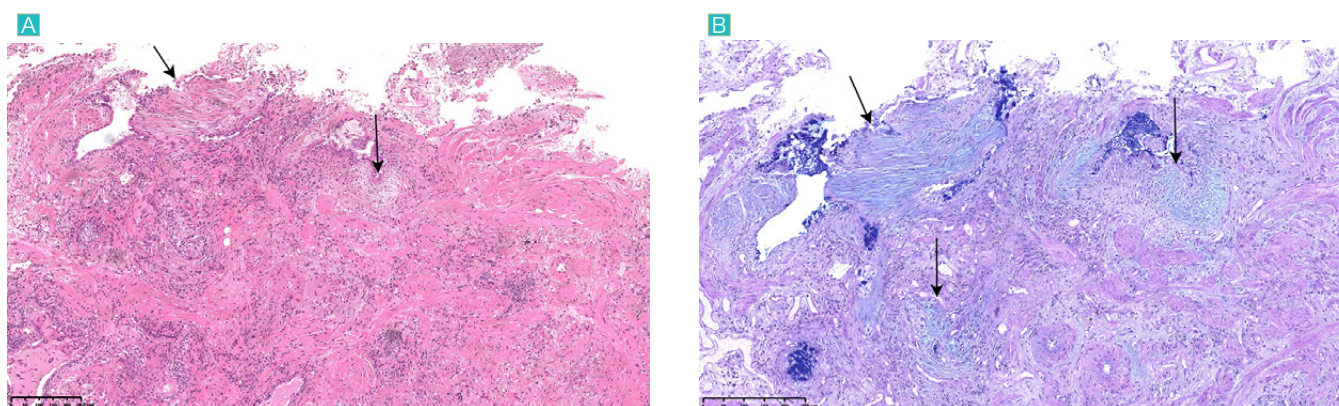


図5 A, B. UIP における fibroblastic foci (ff) (A: HE, B: alcian blue 染色)

ff (→) は myxoid change を示しており、alcian blue 染色でより認識しやすい。神奈川県立循環器呼吸器病センター 馬場智尚先生症例。

TBLC 検体で小葉・細葉全体が観察されることは希である。また、原則的に胸膜が検体に含まれない。そのため、病変の病変分布を捉えることが困難な症例も存在する。しかし、i) 小葉や細葉の境界部を走る構造物、すなわち気管支・膜性細気管支およびそれらに伴走する肺動脈、静脈、小葉間間質の周囲に存在する複数の肺動脈領域が線維化に陥っており、ii) 気腔の残存した肺泡に接していれば、小葉細葉辺縁部の DF が存在していると捉えることができる。さらに呼吸細気管支および周囲肺泡に変化が乏しければ、小葉中心部の病変が弱いと判定でき(図1, 図2, 図3), UIPとして矛盾しない病変分布が存在していると判断してよい。

TBLCでは検体が小さいため、上記の構造物が必ずしも標本に含まれず、斑状の線維化病変が確認されてもその小葉内分布判定に困難を覚えることが希でない。Cooperら¹⁴⁾は、TBLCと外科的肺生検の両者を行った症例のHE標本をもとにMDDを行った研究で、TBLCにおいては、線維化病変の分布を把握すること

はUIPの診断に重要ではなく、ffを伴う斑状の線維化巣が確認され、alternative diagnosisを窺わせる所見が認められなければ、UIPと診断しても、外科的肺生検を元としたMDDの結果とそれほどの違いはないとの意見を述べている。

しかし、弾性線維染色はHE染色では把握しづらい末梢細気管支や動静脈をよりよく捉えることができ、HE染色では分からなかった病変の小葉内分布が明らかになることが少なくないため(図2, 図4), 弾性線維染色標本を作り、詳細に病変を観察することが勧められる。

弾性線維染色標本を検鏡しても小葉内分布が確認されないこともある。その際には、i) 小葉細葉辺縁部のDFが存在するほか、分布が不明な線維化が混在する場合には、病理学的にはCooper¹⁴⁾らの意見に従ってUIPと割り切って評価し、分布不明な斑状線維化病変のみが認められる場合にはindeterminate for UIPと評価せざるをえないのではないだろうか。

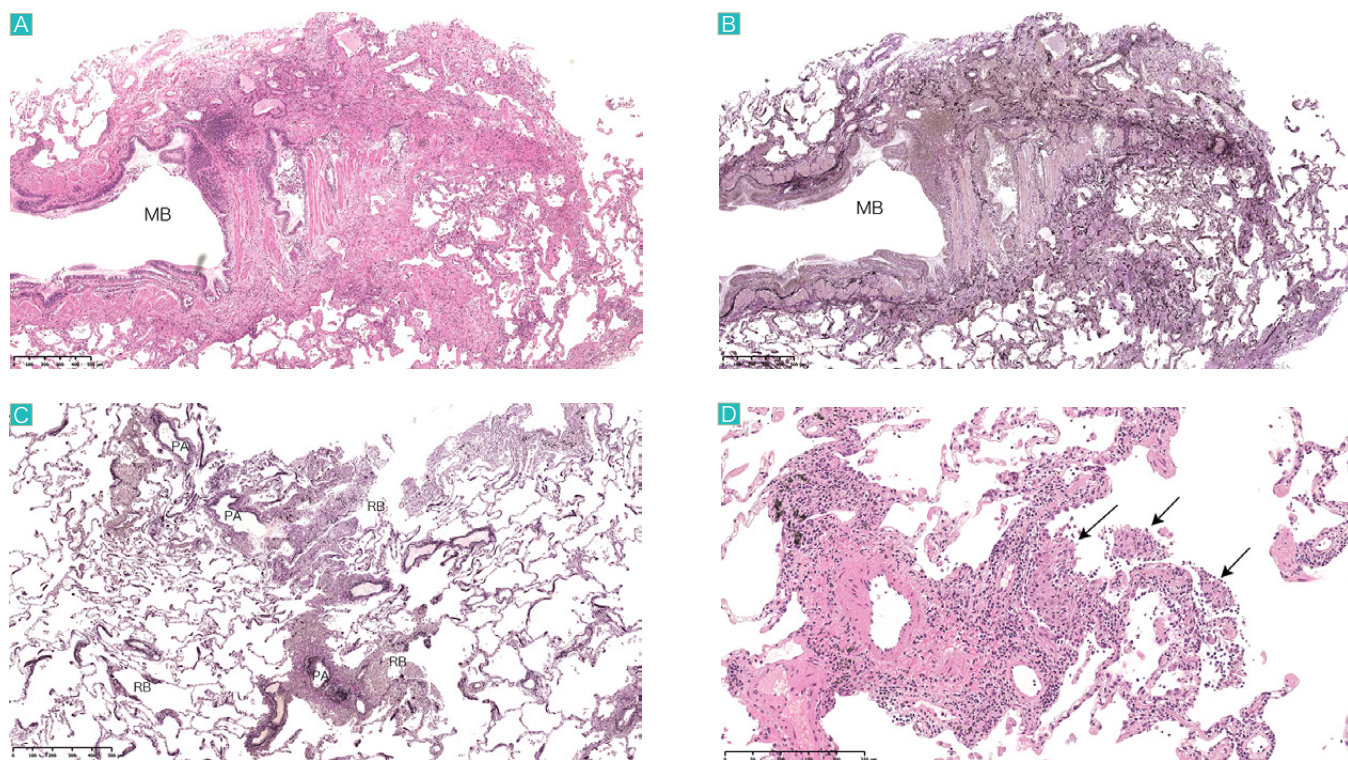


図6 A～D. TBLC 検体における慢性過敏性肺炎

(A: 下葉 HE, B: 下葉 elastica van Gieson 染色, C: 下葉 elastica van Gieson 染色, D: 上葉 HE)

下葉の標本では、リンパ球の集簇巣がわずかに認められるが、線維化は膜性細気管支 (MB) 周囲主体に形成されており、UIP に矛盾しない所見を呈している。上葉の標本では UIP に相当する所見は見当たらず、呼吸細気管支から周囲の胞隔への小円形細胞浸潤と気腔内の類上皮細胞性肉芽腫が認められ、上葉と下葉の形態がまったく異なっている。

② UIP の組織学的特徴

UIP の主体となる DF には複数の肺胞が巻き込まれ、肺胞腔は線維化により充填されるとともに高度に虚脱する。そのため線維化内部に肺胞弾性線維が凝集していることが多いが、炎症・線維化の破壊性性格により肺胞弾性線維の消失・減少が見られることもある。線維化内に平滑筋の増生することも希でない。線維化病巣内の小円形細胞浸潤は軽度である。

DF は著変のない肺胞領域もしくは変化のより軽い肺胞組織に移行する⁵⁾。変化の軽い肺胞組織では、胞隔が線維性に肥厚しているが、肺胞腔が残存している像を示す。

UIP の診断に ff の存在が重要視されている^{5) 14)}。ff は DF の近傍にある小器質化病変であり、UIP の活動性を示すといわれる¹⁵⁾。間質が myxoid change を示すことから alcian-blue 染色で見だしやすい(図5)。

線維化が進行するにつれて肺の基本構造が破壊・改築されて、DF を背景に、ほぼ大きさのそろった囊胞の集簇である蜂巣肺の形態を取る。個々の囊胞は、小葉細葉辺縁部の線維化すなわち DF が壁を形成し、小葉中心部の構造が断裂・消失することにより形成され

ると考えられる¹⁶⁾。TBLC では検体が小さいため囊胞の一部が含まれることはあっても全体が採取されることや、複数の囊胞から成る蜂巣肺が認識されることはない。そのため、ガイドライン上で臨床・放射線学的に典型的な症例であっても、病理学的診断は probable UIP に留めることが望ましい。

③ 鑑別

Nonspecific interstitial pneumonia (NSIP) は小葉内びまん性の炎症である。Organizing pneumonia は亜急性の病態であり、複数の肺胞を巻き込んだ慢性線維化病変である DF を伴わず、myxoid change を示す気腔内器質化病変および胞隔炎が認められる。そのためこれら病態が UIP との鑑別が問題となることは少ない。

UIP との鑑別で重要となるのは、病変の一部に UIP に類似した小葉細葉辺縁部の DF 病変を伴う疾患であり、特に線維性過敏性肺炎、膠原病関連慢性間質性肺疾患が問題となる。線維性過敏性肺炎では DF の他に、細気管支中心性線維化や胞隔炎、小肉芽腫など、UIP とは異なる形態像がみられることが多い¹⁰⁾。しかし、TBLC では小葉全体が検体内に含まれることは希であ

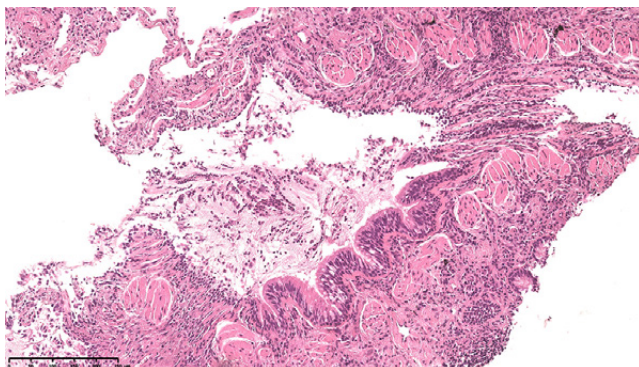


図7 細胞性膜性細気管支炎 (HE)

リンパ球および形質細胞が細気管支壁に浸潤している。

り、慢性過敏性肺炎症例であっても小葉中心性の病変が採取されず見逃されて、IPF/UIPと判定される可能性がある。また、部位により形態像が異なる症例、すなわち一方ではUIP像を呈しながら、他方で肉芽腫を含む小葉中心部病変が確認されるような症例があり、このような症例では複数部位からの採取がなければ正確に診断できない (図6)。

膠原病関連慢性間質性肺疾患はUIP像とともにNSIP像の混在や、胚中心を有するリンパ濾胞の多発、形質細胞主体のびまん性小円形細胞浸潤、細胞性細気管支炎 (図7) などの所見が確認された場合に疑われる⁴⁻⁸⁾。しかし、全体にリンパ球系反応の乏しい小葉細葉辺縁部線維化を伴う膠原病関連慢性間質性肺疾患も時に経験され、このような症例ではIPF/UIPとの鑑別が困難となる。

これら2疾患とIPF/UIPとの鑑別は病理医にとって外科的肺生検でも難しいが、TBLCではより一層困難なことが多い。このことを常に意識し、TBLC検体を用いたMDDでは、外科的肺生検を元としたMDD以上に他科の情報が重要視されるべきである¹⁷⁾。

References

1. Tomassetti S, Wells AU, Constable U, et al. Bronchoscopic Lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:745-752.
2. Colby TV, Tamassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial Cryobiopsy in Diffuse Lung Disease : Update for the Pathologist. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:891-900.
3. Tray LK, Grainge C, Corte T, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *BMJ Open Respir Res*. 2019;6:e000443.

4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, 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.
5. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, 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:e19-e47.
6. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonia: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66:2500158.
7. Flecher A, Antoniou KM, Brown KK, et al. An official ERS/ATS research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015;46:976-87.
8. Adegunsoye A, Oldham JM, Valenzi E, et al. Interstitial pneumonia with autoimmune features: value of histopathology. *Arch Pathol Lab Med*. 2017;141:960-969.
9. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al: Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61:1026-1035.
10. Raghu G, Jardin MR, Ryerson CJ, et al: Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults: an official ATS/JRS/JLAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.
11. Ravaglia C, Wells AU, Tomassetti S, et al. Transbronchial lung cryobiopsy in diffuse parenchymal lung disease: comparison between biopsy from 1 segment and biopsy from 2 segments – diagnostic yield and complications. *Respiration*. 2017;93(4):285-292.
12. Miller WS: The lung 2nd ed., Thomas CC, Illinois. 1947.
13. 松本武四郎：肺. 岩波講座 現代生物科学 10, 組織と器官 II. 岩波書店, 東京. 1977:pp315-372.
14. Cooper WA, Mahar A, Meyers JL, et al. Cryobiopsy for identification of usual Interstitial pneumonia and other interstitial lung disease features. Further lessons from COLDICE, a Prospective multicenter clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203:1306-1313.
15. Katzenstein AA: Idiopathic interstitial pneumonia, In surgical pathology of non-neoplastic lung disease, 4th ed. Saunders, Elsevier. 2006:pp51-84.
16. 蛇澤晶, 木谷匡志, 田村厚久：特発性肺線維症 / 通常型間質性肺炎 (IPF/UIP) 蛇澤晶, 熊坂利夫, 編, 非腫瘍性疾患病理アトラス 肺. 文光堂, 東京. 2022:40-45.
17. Zaizen Y, Tachibana Y, Ozasa M, et al. Sensitivity of transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of different interstitial lung diseases. *Nature Scientific Reports*. 2022.

SECTION
7TBLCにおける
過敏性肺炎 (HP) ガイドライン診断

Summary

- ① 細葉中心部を含めて確実に細葉が採取された TBLC 検体では非線維性過敏性肺炎の主要な3つの病理像を確認できる。
- ② 細葉中心部を含む 5mm 大ほどの組織では、線維化性間質性肺炎、細気管支中心性線維化、未熟な肉芽腫が TBLC 検体において確認される場合に線維性 HP の診断は可能である。
- ③ 線維性 HP の病理診断では小葉・細葉辺縁部の線維化と細気管支中心性線維化がえられるも肉芽腫が確認されない場合には probable fHP にとどまる例も多い。
- ④ 細気管支中心性線維化に加えて斑状分布の線維化が見られ、肉芽腫がない場合には fHP 以外に IPF/ UIP や喫煙関連間質性肺炎なども考慮しなければならない。

はじめに

過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) の病理診断は 2020 年の ATS/JRS/ALAT のガイドラインに基づいてなされる¹⁾。その後 Chest のガイドライン²⁾や我が国では過敏性肺炎の診療指針 2022 が出版され³⁾、HP の診断における共通の認識ができたように思われる。しかし、2025 年に間質性肺炎に関する新しい分類と診断アプローチが ERS/ATS から出され、HP は二次性 BIP のカテゴリーの中に含まれることになった⁴⁾。

非線維性 HP は、その病変は比較的びまん性に生じ、経気管支鏡的肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) や経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) によって病変を把握でき、確実な診断が可能である。2020 年の HP の診療ガイドラインでは TBLB は非線維性 (細胞性) HP が疑われるときには推奨される手技とされている¹⁾。しかし非線維性 HP の診断に TBLC を実施すべきかどうかについては推奨も提案もされていない。一方、線維性 HP では TBLB で線維化の性状や分布を正確に把握することは難しい。TBLC では、TBLB よりも広く細葉病変を採取することが可能であり、採取検体によっては線維性

HP の診断も可能である。

2020 年のガイドラインでは、線維性 HP に関しては、TBLC を施行できる施設において、外科生検の代替になりうることが示唆されている¹⁾。なお 2021 年 Chest ガイドラインにおいては、TBLC は非線維性 HP において有用であるが、線維性 HP の病理診断には習熟が必要であり、専門施設のみにおいて外科的肺生検に代わりうるとされている²⁾。間質性肺疾患における HP 診断に関して TBLB と TBLC の systematic review では TBLC が TBLB よりも高い診断率を示すことに関するエビデンスは低いことが記載されている⁵⁾。

線維性 HP には特発性肺線維症 (IPF) と同様に進行性肺線維症をきたす例も多いが、TBLC による IPF の病理診断においては習熟した医療施設において外科的肺生検の代替になりうることが示された⁶⁾。

TBLC で採取される検体の大きさは通常約 3~7 mm 大 (平均 5.3 mm)⁷⁾ であるので、適切に採取されれば、細葉中心部ならびに細葉 (小葉) 辺縁部構造が含まれる。線維性 HP の診断において重要であるのは線維化の分布である。そのためには呼吸細気管支、筋性肺動脈、小葉間隔壁などの部位を正確に同定することが求められる。なお、TBLC 検体による病理診断は外科生検に準じる (表 1, 表 2)。

表 1 非線維性 HP の組織診断基準¹⁾

HP	Probable HP	Indeterminate for HP
典型的な細胞性 HP; すべての 3 つの特徴が少なくとも 1 つの生検部位でみられる 1. 細胞性間質性肺炎 ● 細気管支中心性 (気道中心性) ● 細胞性 NSIP 様パターン ● リンパ球優位 2. 細胞性細気管支炎 ● リンパ球優位 (リンパ球 > 形質細胞) - 細気管支周囲には胚中心のあるリンパ球集簇がない ● ± Masson 体をもつ器質化肺炎像 ● ± 末梢肺腔内に泡沫状マクロファージ 3. 疎な非壊死性肉芽腫 疎な類上皮細胞の集簇 / または多核多核巨細胞 ± 細胞内封入体 and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ組織の過形成 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子	左欄の 1 と 2 が少なくとも 1 つの生検部位にみられる 1. 細胞性間質性肺炎 ● 細気管支中心性 (気道中心性) ● 細胞性 NSIP 様パターン ● リンパ球優位 2. 細胞性細気管支炎 ● リンパ球優位 (リンパ球 > 形質細胞) - 細気管支周囲には胚中心のあるリンパ球集簇がない ● ± Masson 体をもつ器質化肺炎像 ● ± 末梢肺腔内に泡沫状マクロファージ and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ組織の過形成 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子	以下の所見の 1 つが少なくとも 1 つの生検部位にみられる ● 左欄の 1 または 2 ● 選択された IIP パターン ○ 細胞性 NSIP パターン ○ 器質化肺炎パターン ○ 線維性 HP を示唆するような他の特徴をもたない細気管支上皮化生 and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ組織の過形成 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子

(出典: Raghu G, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020. より引用改変)

表 2 線維性 HP の組織診断基準¹⁾

HP	Probable HP	Indeterminate for HP
線維性 HP の典型的な病理組織像は 1, 2, 3 が少なくとも 1 つの生検部位に認められる 1. 慢性線維化性間質性肺炎 ● 肺泡構造改变, 線維芽細胞巣 ± 胸膜下蜂巣肺 ● 線維性 NSIP 様パターン 2. 細気管支中心性線維化 ● ± 細気管支上皮化生 ● ± 架橋線維化 3. 疎な非壊死性肉芽腫 ± 細胞性間質性肺炎 ± 細胞性細気管支炎 ± 器質化肺炎パターン and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ球増生 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子	左欄の 1 と 2 が少なくとも 1 つの生検部位にみられる 1. 慢性線維化性間質性肺炎 ● 肺泡構造改变, 線維芽細胞巣 ± 胸膜下蜂巣肺 ● 細胞性 NSIP 様パターン 2. 細気管支中心性線維化 ● ± 細気管支上皮化生 ● ± 架橋線維化 ± 細胞性間質性肺炎 ± 細胞性細気管支炎 ± 器質化肺炎パターン and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ球増生 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子	以下の特徴が少なくとも 1 つの生検部位にみられる 1. 慢性線維化性間質性肺炎 ● 肺泡構造改变, 線維芽細胞巣 ± 胸膜下蜂巣肺 ● 線維性 NSIP 様パターン ± 細胞性間質性肺炎 ± 細胞性細気管支炎 ± 器質化肺炎パターン and いずれの生検部位においても他疾患を示唆する組織像がみられない ● 形質細胞 > リンパ球 ● 著明なリンパ球増生 ● 著明なサルコイド肉芽腫 and/or 壊死性肉芽腫 ● 吸入粒子

(出典: Raghu G, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. Am J Respir Crit Care Med. 2020. より引用改変)

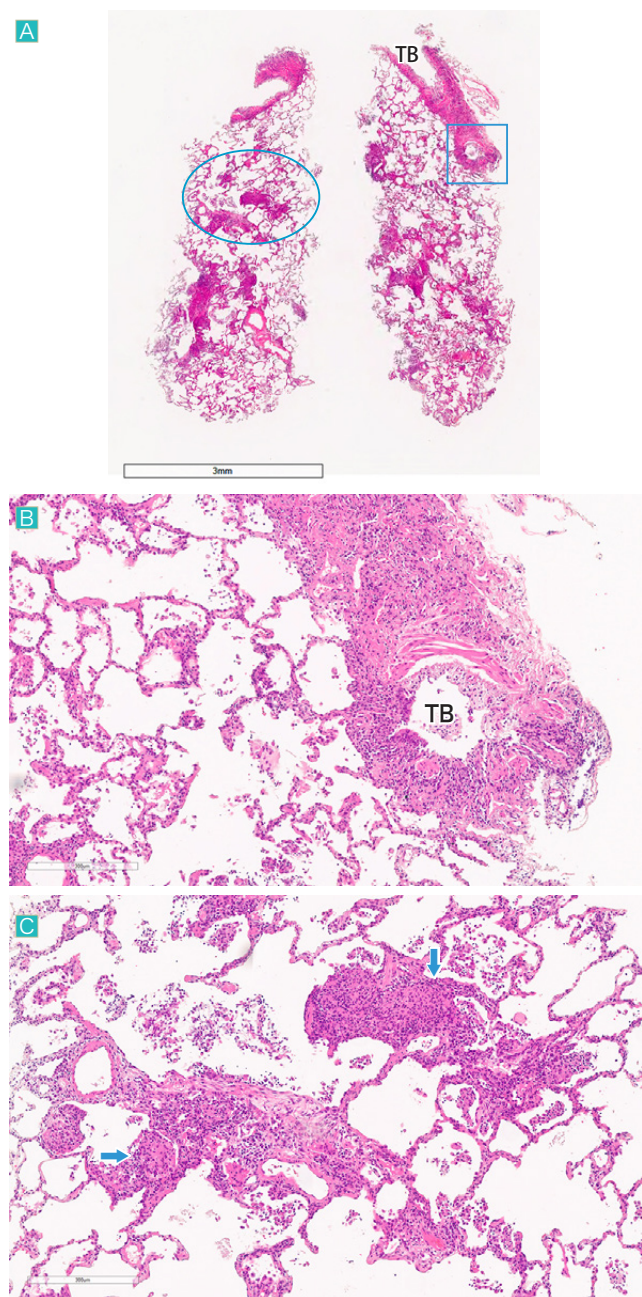


図1 A～C. *T. asahi*抗体陽性の夏型過敏性肺炎のTBLC
右B^a

- A. 細気管支を含む細葉中心部が採取され、広範なリンパ球性胞隔炎が認められる。(HE, x1) TB: 終末細気管支
B. Aの□の部分。膜性細気管支粘膜から細気管支壁にリンパ球浸潤がみられ、周囲肺胞中隔にもリンパ球浸潤がみられる。(HE, x10)
C. Aの○の部分。肺胞管に沿って小型(100～150μm)の肉芽腫(→)がみられ、肺胞中隔のリンパ球浸潤も目立つ。(HE, x10)

1. 非線維性 HP (nonfibrotic HP)

非線維性 HP の病理像は、1) 細気管支中心性の細胞性間質性肺炎、すなわちリンパ球優位の細胞性 NSIP パターン、2) リンパ球優位の細胞性細気管支や比較的小さい腔内器質性肺炎像、3) 疎で未熟な肉芽腫 (loose, poorly formed granuloma) がみられ、肉芽腫の多くは 150μm 以下の場合が多い。外科的肺生検では、こ

の3つの組織像が生検された肺葉の1個に認められることが求められている。外科生検と異なり、TBLC 検体では生検された検体のいずれかにおいて、上記の3つの所見が存在すれば確定診断とすべきであろう。細胞性 HP は呼吸細気管支から肺胞管を中心に小葉内にびまん性に病変が形成されるため、細葉が十分採取された TBLC 検体では、上記の病理像が観察されるため病理診断は比較的容易である。図1は *Trichosporon asahi* 抗体陽性の夏型過敏性肺炎の TBLC で、小葉・細葉中心部が採取され、終末～呼吸細気管支粘膜にはリンパ球浸潤による細気管支炎、肺泡中隔にリンパ球浸潤がみられる。とくに呼吸細気管支から肺胞管にかけての病変が強く、肺泡腔内のリンパ球、マクロファージ浸出、小型の未熟な肉芽腫がみられ、コレステロール裂隙をもつ多核巨細胞や泡沫状マクロファージなどが肺泡腔内に認められる。また肺泡腔内には微小なポリープ状の器質化が認められる。一方、画像で非線維性 HP が疑われるも、TBLC 検体に肉芽腫が確認されず、細葉中心性のリンパ球性胞隔炎や肺泡腔内のポリープ状器質化がみられる場合には probable nonfibrotic HP と判断される。

2. 線維性 HP (fibrotic HP)

TBLC による線維性 HP の病理診断はさらに難しい。外科生検では、1) 慢性線維化性間質性肺炎 (構造改変、線維芽細胞巣、胸膜下蜂巢肺、線維化性 NSIP)、2) 細気管支中心性線維化 (airway-centered fibrosis: ACF)、細気管支周囲の細気管支上皮化生 (peribronchiolar metaplasia)⁸⁾、あるいは架橋線維化⁹⁾、3) 疎で未熟な非壊死性肉芽腫の存在が診断根拠として示され、採取された肺葉の少なくとも1個の検体にこれら3つの所見があることが求められる¹⁾。なお、Chest ガイドライン²⁾では、1) の線維化性間質性肺炎として線維性 NSIP、UIP が明確に記載されている。TBLC では採取された検体のいずれかに上記の3所見が確認されれば、線維性 HP と診断される。

図2は左下葉 B^a, B^b, B^c から採取された標本であり、呼吸細気管支、伴走する筋性肺動脈周囲に密な線維化があり、呼吸細気管支壁には疎で、小さい肉芽腫がみられる。また B^b では小葉辺縁部と思われる部位に密な線維化、呼吸細気管支を中心とする線維化がみられ、その間には正常肺泡が認められる。すなわち、UIP 像と細気管支中心性線維化、細気管支周囲の

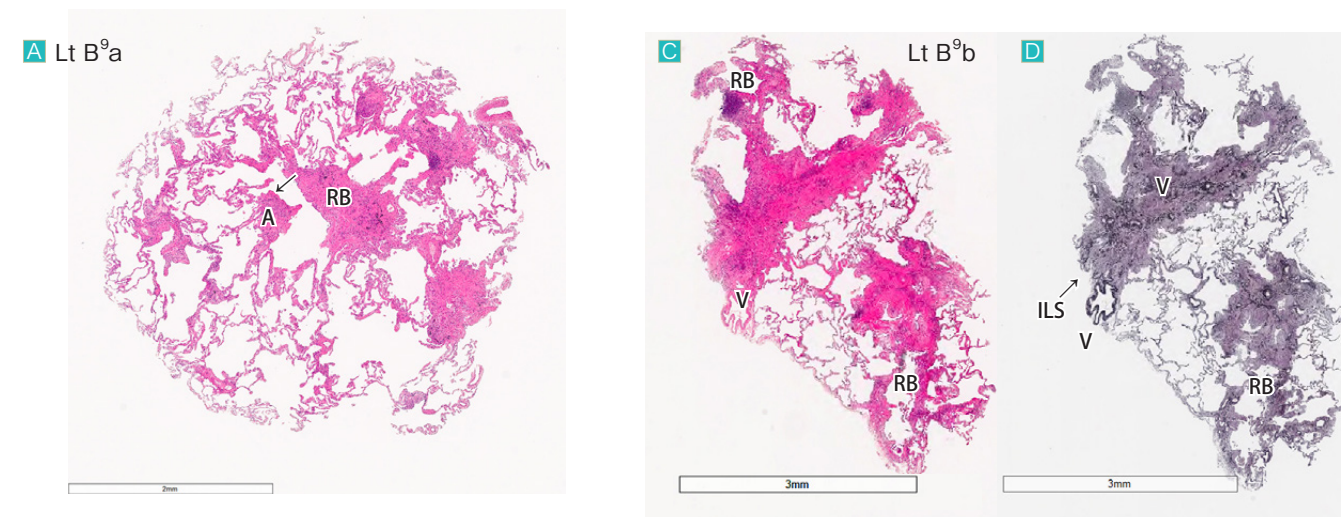


図2 A～D. 線維性HPのTBLC検体

A. 左 B⁹a の全体像。呼吸細気管支を中心とする線維化がみられる。(HE, x2)

B. 矢印の部分に疎な肉芽腫がみられる。(HE, x10)

RB: 呼吸細気管支, A: 肺動脈

C. 同例の左 B⁹b. 呼吸細気管支を含む小葉中心部と静脈のある小葉辺縁部が含まれる。呼吸細気管支を中心とする線維化と、静脈を含む小葉間隔壁に沿った線維化がみられる (ノの部分)。図の上部では小葉間隔壁沿いの線維化は呼吸細気管支に連続する。(HE, x2) RB: 呼吸細気管支

D. C の EVG 染色。ILS: 小葉間隔壁, V: 小葉間静脈

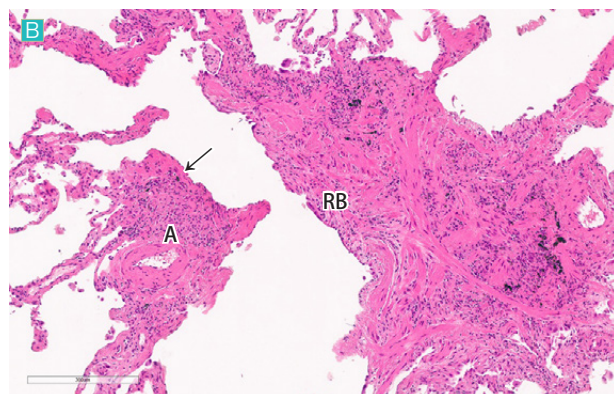


図3 probable fibrotic HP

70代女性で、非喫煙者。画像では汎小葉性のすりガラス、呼吸モザイクがあり、KL-6は2,000台に上昇している。右 B⁹a からの TBLC 検体である。呼吸細気管支 (RB) を中心として肺泡管にかけての線維化と細気管支上皮化生が認められる。肉芽腫はみられない。(HE, x2)

RB: 呼吸細気管支

細気管支上皮化生や、未熟な肉芽腫がみられ、fHP と診断が可能である。

このように診断可能な検体もある一方で、TBLCでは採取検体が5mm前後であり、採取検体数は平均2～3個であるため、小葉中心性線維化や細気管支上皮化生がみられ、UIPを示唆する小葉、細葉辺縁性の線維化がみられても、明かな肉芽腫が確認できず、外科生検の診断に準じれば probable fHP にせざるをえない例も多い(図3)。しかし、続切片を作製することによって、疎な肉芽腫が確認される場合もあるので、標本作成は重要である。さらに小葉・細葉中心性/細気管支中心性線維化の同定は観察者によって差がある¹⁰⁾。なお、細気管支中心性線維化は特発性細気管支中心性間質性肺炎や喫煙関連間質性肺疾患や塵肺症やIFPなどにおいてもみられるため¹¹⁾、病理所見のみではfHPと判断ができない場合がある。なお、fHPにおいては器質化肺炎など非線維性HPでみられる病理像が存在する場合もある。

Indeterminate for fHPは慢性線維化間質性肺炎のみがみられる場合であり、TBLCの限られた検体では indeterminate for fHP の診断にとどまる場合も多い。なお、Chestのガイドラインの病理診断においては、

ATS ガイドラインの病理の診断基準との対比が示され、とくに線維性 HP の病理像では UIP を明記したと、架橋線維化は UIP/IPF でも認められるため主要診断項目に加えなかったこと、細気管支化生や細気管支中心性線維化は fHP 所見として有意であるが、IPF でもみられることなどが記載された¹²⁾。

非線維性 HP、線維性 HP が否定される病理像は外科生検で記載されているように TBLC においても、形質細胞がリンパ球浸潤よりも優位であること、リンパ濾胞の過形成、サルコイド肉芽腫または壊死性肉芽腫、吸入粒子などがみられる場合は HP 以外の疾患を考慮しなければならない^{1) 2)}。

References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis in adults. An official ATS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.
2. Fernandez Perez ER, Travis WD, Lynch DA, et al. Diagnosis and evaluation of hypersensitivity pneumonitis: CHEST guideline and expert panel reports-executive summary. *Chest*. 2021;160:e97-e156. (595-615)
3. 過敏性肺炎診療指針 2022. 日本呼吸器学会過敏性肺炎診療指針作成委員会編集. 2022.4.1
4. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the interstitial multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66:2500158.
5. Chami HA, Diaz-Mendoza J, Chua A, et al. Transbronchial biopsy and cryobiopsy in the diagnosis of hypersensitivity pneumonitis among patients with interstitial lung disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2021;18:148-161.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Rcheldi L, 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;206:e18-e47.
7. Kuse N, Inomata M, Awano N, et al. Management and utility of transbronchial lung cryobiopsy in Japan. *Res Invest*. 2019;57:245-251.
8. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29:948-954.
9. Takemura T, Akashi T, Kamiya H, et al. Pathological differentiation of chronic hypersensitivity pneumonitis from idiopathic pulmonary fibrosis/usual interstitial pneumonia. *Histopathology*. 2012;61:1026-1035.
10. Seki K, Munkhdelger J, Bychokov A, et al. Challenges in recognizing airway-centered fibrosis: Observer concordance and its role in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2025;63:314-321.
11. Churg A, Bilawich A, Wright JL. Pathology of chronic hypersensitivity pneumonitis. What is it? What are the diagnostic criteria? Why do we care? *Arch Pathol Lab Med*. 2018;142:109-119.
12. Yang SR, Beasley MB, Churg A, et al. Diagnosis of hypersensitivity pneumonitis: Review and summary of American College of Chest Physicians statement. *Am J Surg Pathol*. 2022;46:e71-e93.

TBLCにおける診断の一致と標準化

Summary

- ① 経気管支クライオ肺生検 (TBLC) における IPF ガイドライン診断を標準化する目的で、診断フローチャートを提唱した。
- ② 線維化のタイプや病変部位を正確に認識するため、弾性線維染色の併用が推奨される。
- ③ TBLC において細気管支中心性分布を判定することは困難であり、過敏性肺炎のガイドライン判定への応用には信頼性の限界がある。

1. 序文

TBLC において、病理診断の一致度はいまだ不明瞭であり、診断の標準化も十分には進んでいない。本項では、TBLC における診断一致率、標準化を意識した IPF および過敏性肺炎 (HP) ガイドラインへの病理学的アプローチ、ならびに弾性線維染色の重要性について、びまん性肺疾患に関する調査研究班 病理・クライオバイオプシー部会からの提案を交えて述べる。

2. 診断の一致度

TBLC の診断一致率については複数の報告が存在するが、これらの多くは「UIP か否か」という判定に焦点を当てている。その場合、 κ 値 0.5 を超える中等度の一致率が得られ、多分野による集学的検討 (MDD) を経ることで、より確信度の高い診断に至ることが可能であると論じられている^{1) 2)}。

一方、UIP の判定以外について診断者間一致率を明示した報告はほとんどないが、TBLC と VATS における診断一致率を比較した報告は複数存在する。Romagnoli らや Colby らの報告では、病態を含めた診断一致率は κ 値 0.22 と低いものであったことが示されている³⁾。

2019 年に実施されたびまん性肺疾患に関する調査研究班の研究では、TBLC における IPF ガイドラインに準じた診断一致度は κ 値 0.2 と低値であった。この結果を受け、びまん性肺疾患に関する調査研究班 病理・

クライオバイオプシー部会では、数回にわたる目合わせ会を通じて標準化の方策を検討した。その結果、ガイドライン診断における indeterminate for UIP および alternative diagnosis の判定は病理医間でばらつきが大きく、合意形成が困難であることが確認された。一方、UIP パターンの線維化が存在するか否かの判定については、比較的安定したコンセンサスが得られることが確認された。

3-1. IPF ガイドライン判定の考え方

TBLC において IPF ガイドラインの診断基準をどのように適用すべきかについては、現時点で明確な取り決めは存在しない。COLDICE スタディでは IPF ガイドラインに基づく診断一致度の検討が行われ、UIP 判定に用いられる所見のうち、「小葉辺縁あるいは胸膜直下に分布する線維化」は一致度が低く (κ 値 = 0.10)、一方で「斑状の線維化」「線維芽細胞巣」「IPF に反する所見の有無」は高い一致度 (それぞれ κ 値 0.62, 0.73, 0.87) を示したと報告されている^{4) 5)}。

これを受け、2022 年の IPF ガイドラインでは、従来の 4 つのクライテリアから 3 つのクライテリアによる判定を行うことが提案された⁶⁾。ただし、この変更についての検証データは現時点では存在しない。

病理・クライオバイオプシー部会では、複数回の目合わせ検討を経て、以下のポイントに基づき、IPF ガイドライン判定を中心とした病理レポートを記載することを提案している。

- ① UIP のクライテリアは、1) 破壊性の慢性線維化、2) 斑状分布、3) 線維芽細胞巣とする。
- ② Fibrotic interstitial pneumonia (線維化性間質性肺炎) が認められる場合、判定は indeterminate for UIP 以上とし、fNSIP, PPFE, SRIF などが疑われる場合であっても、原則として alternative diagnosis とは判定しない。
- ③ IPF ガイドライン判定とは別に、UIP 型の線維化病変の有無を明記する。
- ④ 抗炎症治療の適応を検討する目的で、炎症細胞浸潤やリンパ濾胞形成の有無を記載する。
- ⑤ 二次性要因が疑われる UIP や、NSIP 成分を広範に含む UIP は indeterminate for UIP と判定する。
- ⑥ 画像所見と病理所見が大きく乖離する場合も indeterminate for UIP とする。
- ⑦ indeterminate for UIP と判定された症例では、MDD の実施を強く推奨する。

3-2. 診断フローチャート

TBLC における病理診断の標準化には、診断に至るまでのフローチャートの構築が重要であると考えられた。病理・クライオバイオプシー部会では、部会員のコンセンサスに基づく診断アプローチとしてフローチャートを提示し、呼吸器疾患を専門としない病理医に対しても標準化された診断手順を提供することを目指した (図 1)⁷⁾。

このフローチャートには、検体が診断可能であるかどうかの評価、基本的な病変パターンの判定を含め、副所見から推測される疾患機序についての記載も組み込んでいる。フローチャートを用いた検証研究は十分とは言えないものの、予備的なデータでは診断一致率の上昇、特に alternative diagnosis の判定頻度の減少

が確認されている。現時点では概念的な提案であり、今後の検証が必要である。

4. ACF/BIP および過敏性肺炎

2025 年に発表された ILD の分類では、細気管支中心性分布を示す間質性肺炎が、bronchiolocentric interstitial pneumonia (BIP) として病理学的および画像的に定義されることが提案された⁸⁾。しかし、関らの報告では、細気管支中心性の線維化病変を認識する診断一致率は低く、特に TBLC での判定は現実的ではないとされている⁹⁾。

稀に peribronchiolar metaplasia が顕著で、細気管支中心性病変が明瞭な症例では診断可能な場合もあるが (図 2)、多くの症例では判定は困難である。明らかな場合を除き、TBLC における ACF/BIP の病理診断は慎重に解釈すべきである。

同様に、TBLC において過敏性肺炎を診断する際、細気管支中心性分布を重視するガイドライン判定は信頼性が低いと考えられる。一方で、肉芽腫や多核巨細胞などの所見は過敏性肺炎の診断に有用であり、これらの所見については積極的に記載することが望ましい。

5. 弾性線維染色の有用性

TBLC の診断を標準化する上で重要な項目として、線維化の TBLC の診断標準化において重要な要素として、線維化の正確な認識、肺野と広義間質の識別、病変と正常構造の判別が挙げられる。これらは HE 染色のみでも評価可能であるが、経験の浅い病理医では判断が困難となる場合がある。弾性線維染色はこれらの評価を比較的容易にし、再現性向上の観点からも推奨される。

図 1 経気管支クライオ肺生検 (TBLC) における IPF ガイドライン診断を補助する病理診断フローチャート [p53 に掲載]

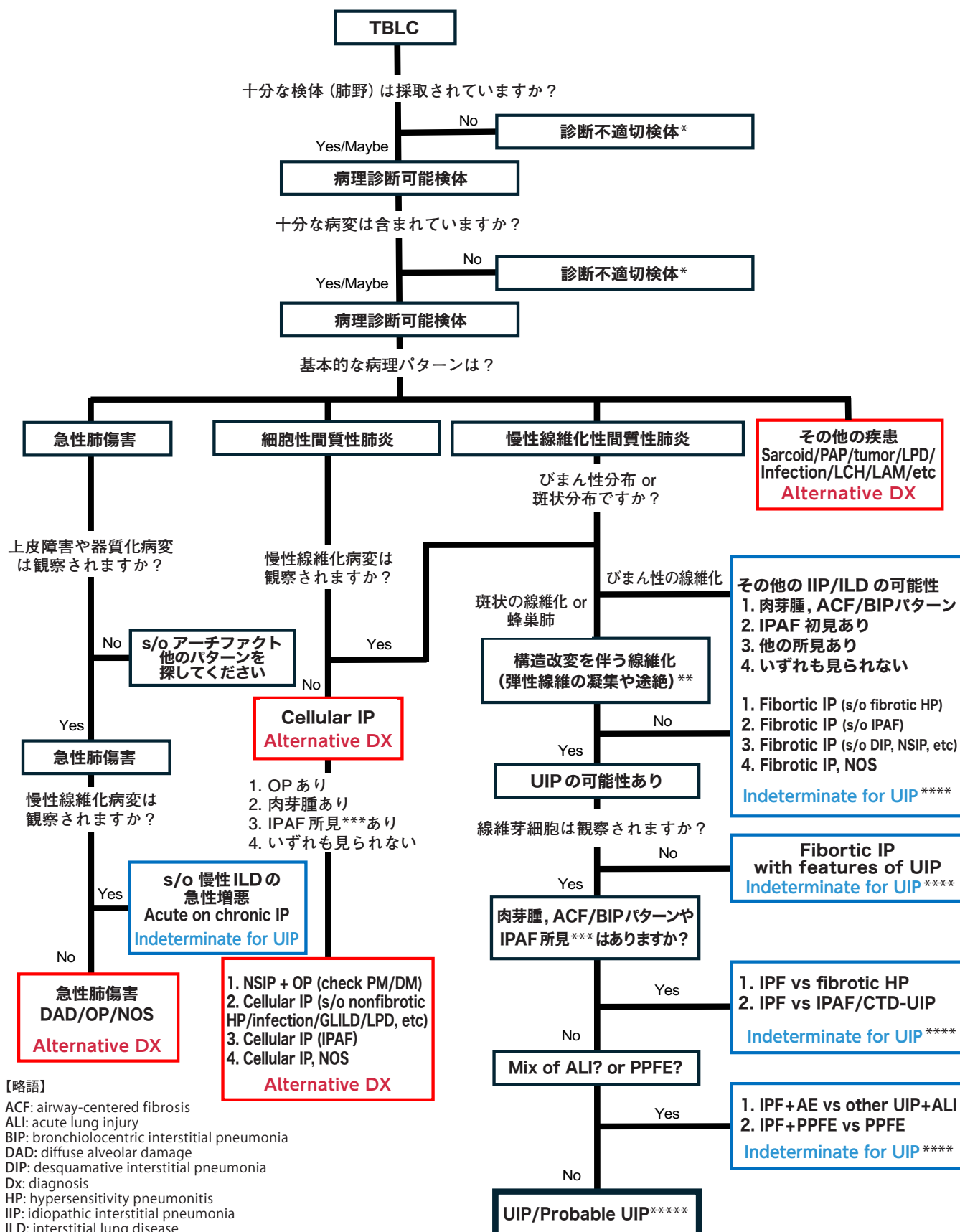
病理・クライオバイオプシー部会が提案する TBLC における病理診断の推奨フローチャート。IPF ガイドラインを中心に、判定する基準および推奨される診断名を記載した。まずは、診断可能か否かの判断が重要で、その後、基本的にどの炎症パターンを示す検体であるかを判断する。いずれの判定についても、病変が少ない場合やアーチファクトが強い場合、もしくは放射線画像と矛盾を感じる場合は、indeterminate for UIP と判定し、MDD に提出することが推奨される。

IPF 国際診断ガイドラインに基づく評価は、青線枠内は Indeterminate for UIP、赤線枠内は Alternative diagnosis。

- * 診断不適検体であっても組織所見の情報は MDD に有益な情報を提供できる可能性があるため、必要な所見診断を実施することが望まれる。
- ** 弾性線維の構造は、elastica van Gieson 染色など弾性線維染色での観察が強く推奨される。
- *** IPAF 所見の判断は、形質細胞の著大な浸潤、肺中心を伴うリンパ濾胞が目立つといった病理所見に依る。
- **** 疾患の推定につながるような特徴的な所見 (BIP、肉芽腫、IPAF 所見、ALI など) については所見診断として付記が望まれる。
- ***** TBLC では観察される組織が限局的であることから、UIP と診断できる所見が全て観察されたとしても Probable UIP に留めることが望ましい。また、組織内に含まれる病変がごくわずかである場合、もしくは組織サンプルが 1 個のみである場合は、副所見が評価できない可能性を考慮し、Indeterminate for UIP に留めることを推奨する。

(出典：Reference 7 より引用改変)

図 1



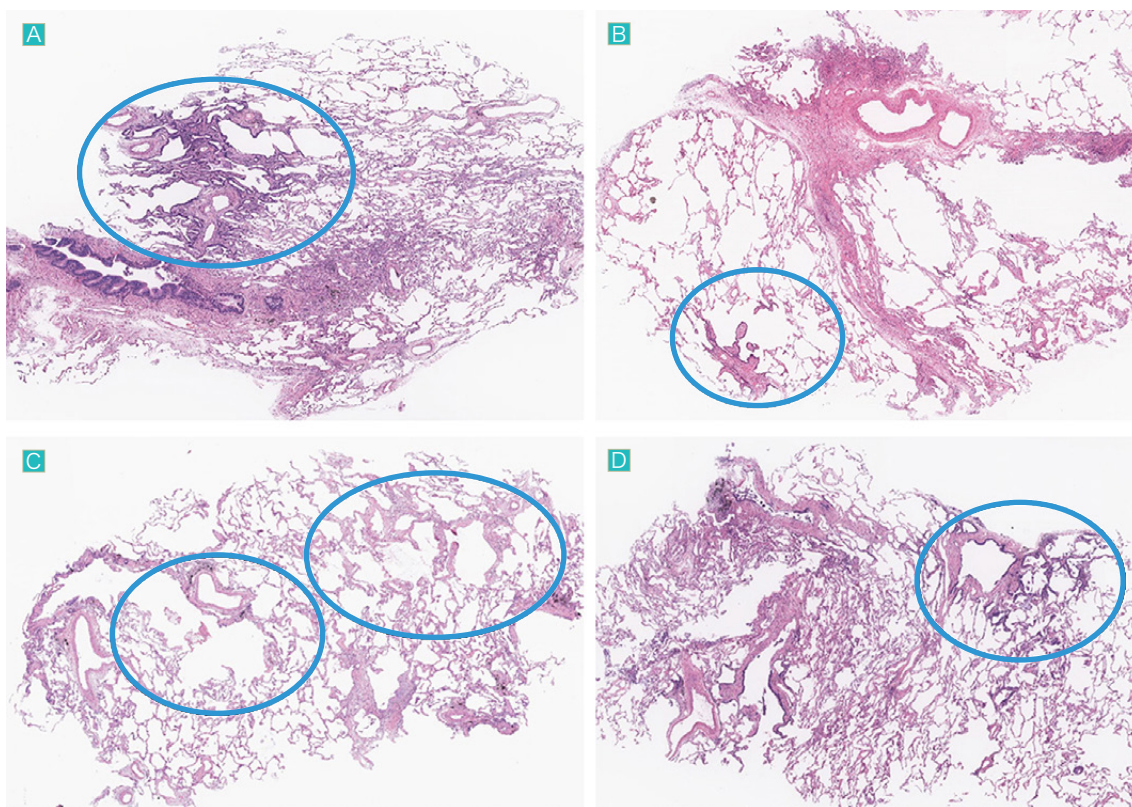


図2 A～D. TBLCにおける細気管支中心性線維化病変 (ACF/BIP) の判定

TBLCにおいて気道中心性病変が観察された症例。円に囲まれたエリアは呼吸細気管支もしくは肺泡道周囲の線維化病変として認識される。AおよびDにはperibronchiolar metaplasiaを認める。

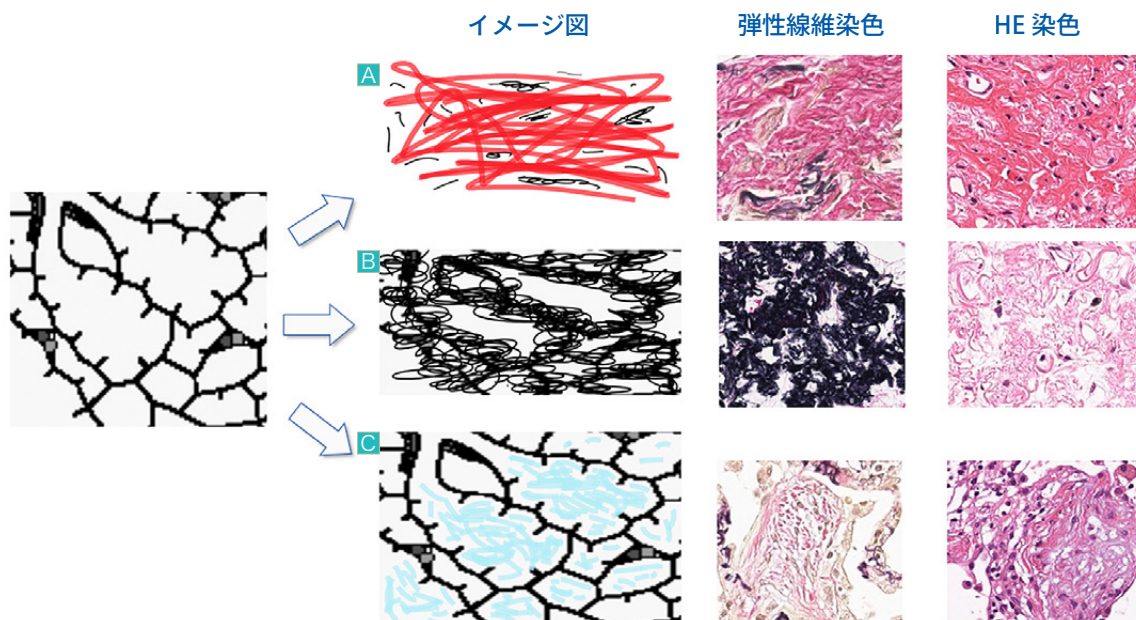


図3 A～C. 肺における線維化の種類

肺の模式図を用いた線維化のイメージと各々の線維化における弾性線維染色とHE染色の代表的な組織像。

AはUIPやNSIPに代表的に観察される瘢痕状の線維化で、背景の肺胞構築を形どる弾性線維のフレームは破壊されていることが多い。HEでは赤いコラーゲンの束が観察される。

Bは弾性線維の凝集による線維化病変（線維弾性症）で、虚脱にて観察されることが多い。無気肺や、PPFEおよび肺腺癌の一部などで良く観察される。基本的な構築の破壊は伴わない。

Cは幼若な線維芽細胞の増殖が主体として観察される疎な線維化で、基質は青色がかった浮腫状変化を示すことと、線維芽細胞が多数混在することが特徴。この線維化は抗炎症薬などで完全な改善を期待することが出来る。器質化肺炎に良く観察される所見である。

以下に、弾性線維染色を用いた線維化および肺野の認識について述べる。

① 線維化の認識について

肺病理における線維化は大きく三つのタイプに分類される (図 3)。UIP か否かの判定において最も重要なのは、「癆痕状の慢性線維化」を正確に認識することである。図 3A に示す癆痕状線維化は、疾患の予後を大きく規定する線維化であり、特に図 3C に示す線維芽細胞増生を主体とする「疎な線維化」と明確に区別する必要がある。

この疎な線維化は、器質化肺炎、亜急性経過を示す NSIP、あるいは DAD など観察される所見であり、線維芽細胞の増生、浮腫、および少量のコラーゲン沈着が混在した状態を特徴とする。気腔内にポリープ状に出現することも多く、ステロイドなどの抗炎症薬により消失する可能性のある可逆的病変と考えられる。

一方、図 3B に示されるのは、無気肺など肺の虚脱に伴って認められる弾性線維の凝集による線維化であり、「線維弾性症 (fibroelastosis)」と呼称される。代表的な間質性肺炎としては PPFE が挙げられ、これは UIP とは異なる病態と考えられている。コラーゲン沈着に伴う弾性線維の断裂が混在する場合には、癆痕状線維化を来す疾患、すなわち UIP や線維性 NSIP (fNSIP) の存在を疑うべきである。

② 肺野と広義間質との正確な認識について

TBLC で採取される検体の多くは、クライオプローブがアプローチした気道および気管支血管束周囲の間質を含んでいる。この広義間質と、病変としての線維化を明確に区別することが、診断上の重要なポイントとなる。図 4

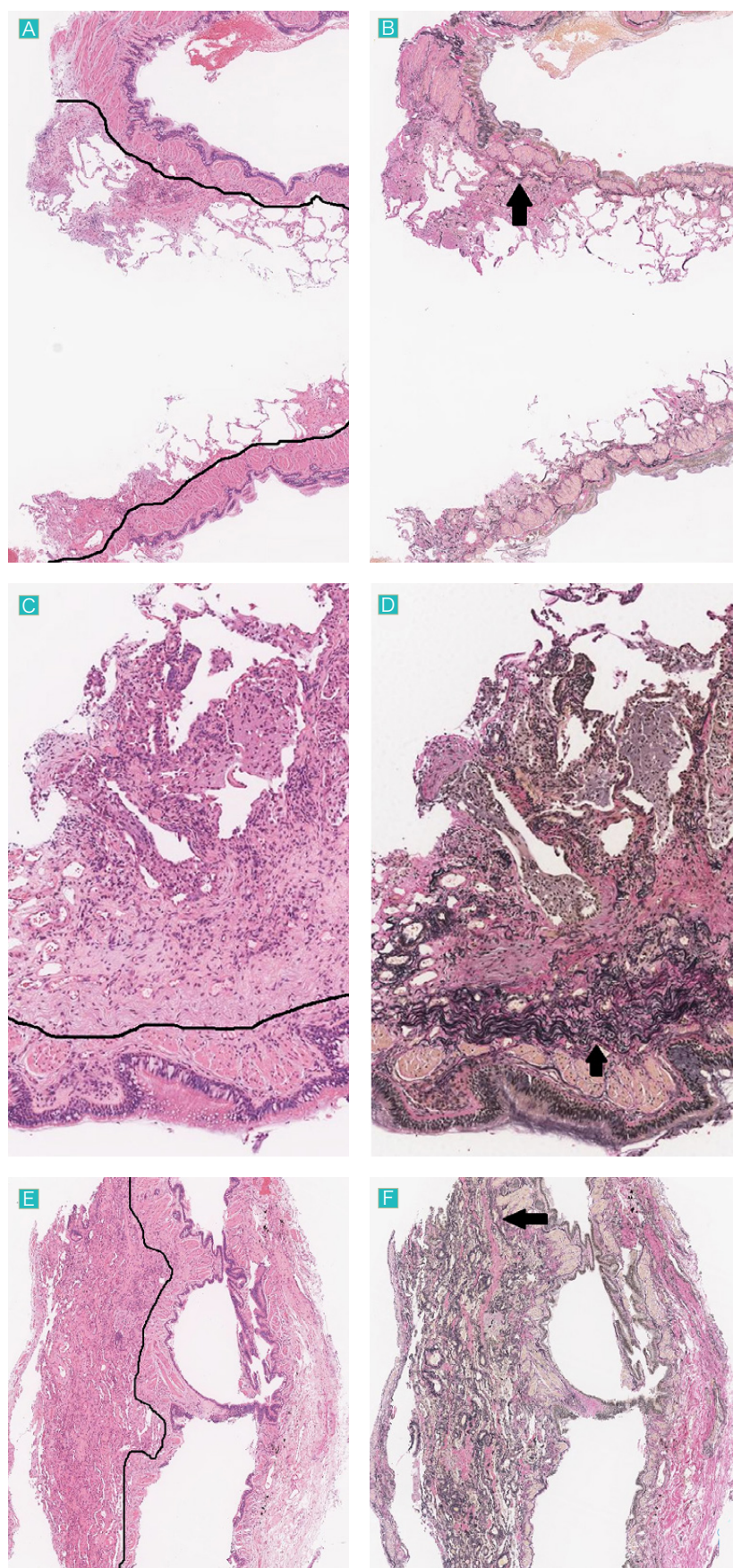


図 4 A～F. 肺野と細気管支血管束の間質との正しい認識

A, C, E はいずれも HE 染色であるが、A では 2 本の黒線の間が肺野に一致し、C では黒線の上側が、E では黒線の左側が肺野に一致する。B, D, F の弾性線維染色を観察すると、細気管支血管束と肺野の境界を示す弾性線維のラインが確認される (矢印)。なお、気管支もしくは細気管支血管束に隣接する肺野は、小葉構造の辺縁に一致する。細気管支中心性の病変と認識してはいけな

テーションした模式図を示す。

この判定を誤ると、UIP か否かの判断に重大な影響を及ぼすため、正確な評価が求められる。しかし、HE 染色のみでは判断が困難な場合も少なくない。弾性線維染色を併用することで、弾性線維の配列様式に基づき、肺野と広義間質を比較的容易に識別することが可能となる。

重要な点として、気管支血管束あるいは細気管支血管束に隣接する肺野の間質は、肺小葉構造上では辺縁に相当する。このため、これらの領域を細気管支中心性線維化病変 (ACF/BIP) と誤認しないよう十分に注意する必要がある。

6. 今後の課題

TBLC における病理診断の標準化に関する研究は依然として不十分であり、利用可能なデータは限られている。HP, CTD, IPAF における病理学的判定基準も依然として不明瞭である。今後は、診断フローチャートの応用を通じた課題の抽出に加え、分子データや AI を用いた画像解析データを統合した基礎研究の蓄積が必要であろう。

References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68. doi:10.1164/rccm.201807-1255ST.
2. 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(1):131.
3. 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. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1249-1256. doi:10.1164/rccm.201810-1947OC.
4. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, et al. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features. Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1306-1313. doi:10.1164/rccm.202009-3688OC.
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*. 2020;8(2):171-181. doi:10.1016/S2213-2600(19)30342-X.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, 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 May 1;205(9):e18-e47.
7. Zaizen Y, Saito-Koyama R, Okudela K, Terasaki Y, Tanaka T, Kazuhiro Tabata K, Mikiko Hashisako M, Kunugi S, Ishida K, Matsumura M, Masashi Kitani M, Sawazumi T, Baba T, Ogura T, Takemura T, Akira Hebisawa A, Fukuoka J. A proposed pathological diagnosis flowchart for adult interstitial lung disease with transbronchial lung cryobiopsy: Position paper from the Japanese research group on diffuse lung disease. *Respir Investig*. 2026 Mar;64(2):101393. doi:10.1016/j.resinv.2026.101393.
8. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025 Dec 4;66(6):2500158.
9. Seki K, Munkhdelger J, Bychkov A, et al. Challenges in recognizing airway-centered fibrosis: Observer concordance and its role in fibrotic hypersensitivity pneumonitis. *Respir Investig*. 2025 May;63(3):314-321.

TBLC における アーチファクト・ピットフォール

Summary

- ① 経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) 検体は、経気管支肺生検 (transbronchial lung biopsy: TBLB) 検体よりも大きいため、得られる情報は多いが、観察範囲と分布を理解し、標本採取過程や標本作成過程で発生しうるアーチファクトを理解した上で診断する必要がある。
- ② TBLC 検体は外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) 検体に比べて観察範囲が狭いため、得られる所見を過大もしくは過小評価、あるいは誤認する可能性がある。発症機序を推測するために必要な所見の解釈が難しい場合は、敢えて機序を推測せず、所見記載に留め、MDD 診断と摺り合わせることが望ましい場合もある。
- ③ TBLC 検体を用いた病理診断は、SLB による診断と比して診断確信度を下げざるを得ないため、臨床医の期待に応える診断が出来ないことも少なくない。MDD は必須であり、診断や治療戦略の決定に寄与できない場合は SLB の必要性を提案することも重要である。

1. 序文

経気管支クライオ肺生検 (TBLC) は、経気管支肺生検 (TBLB) よりも広い範囲を観察できることから診断的意義が高い。外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) よりも観察できる範囲は狭いが、二次小葉の全体像あるいは小葉辺縁から小葉中心までの領域を観察できる可能性がある。しかし、使用する気管支鏡や凍

結プローブによるアーチファクト、検体内における位置関係等を理解しなければ、観察される組織学的所見を過大あるいは過小評価する可能性があり、生検をしたにもかかわらず正しい診断が行われない事態が発生しうる。さらに、間質性肺疾患において最終診断となり得る多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD)¹⁾ に基づく診断において誤解が生じる可能性がある。したがって、TBLC 検体に関する領域

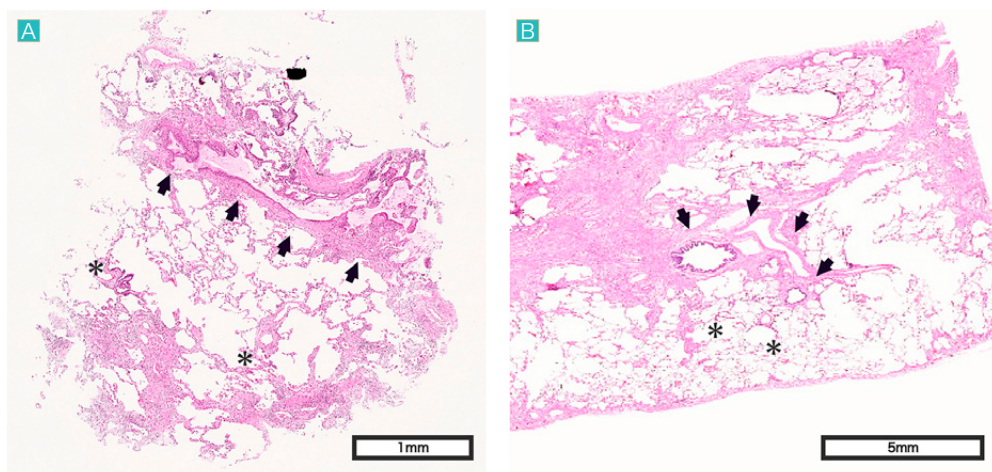


図 1 A, B. 同一症例における TBLC 検体と SLB 検体の比較

A: TBLC 検体, B: SLB 検体, 矢印: 気管支血管束, *: 小葉中心部。

SLB 検体で観察される気管支血管束 (小葉辺縁領域) と小葉中心部が TBLC 検体において、どのように観察されるか留意する。

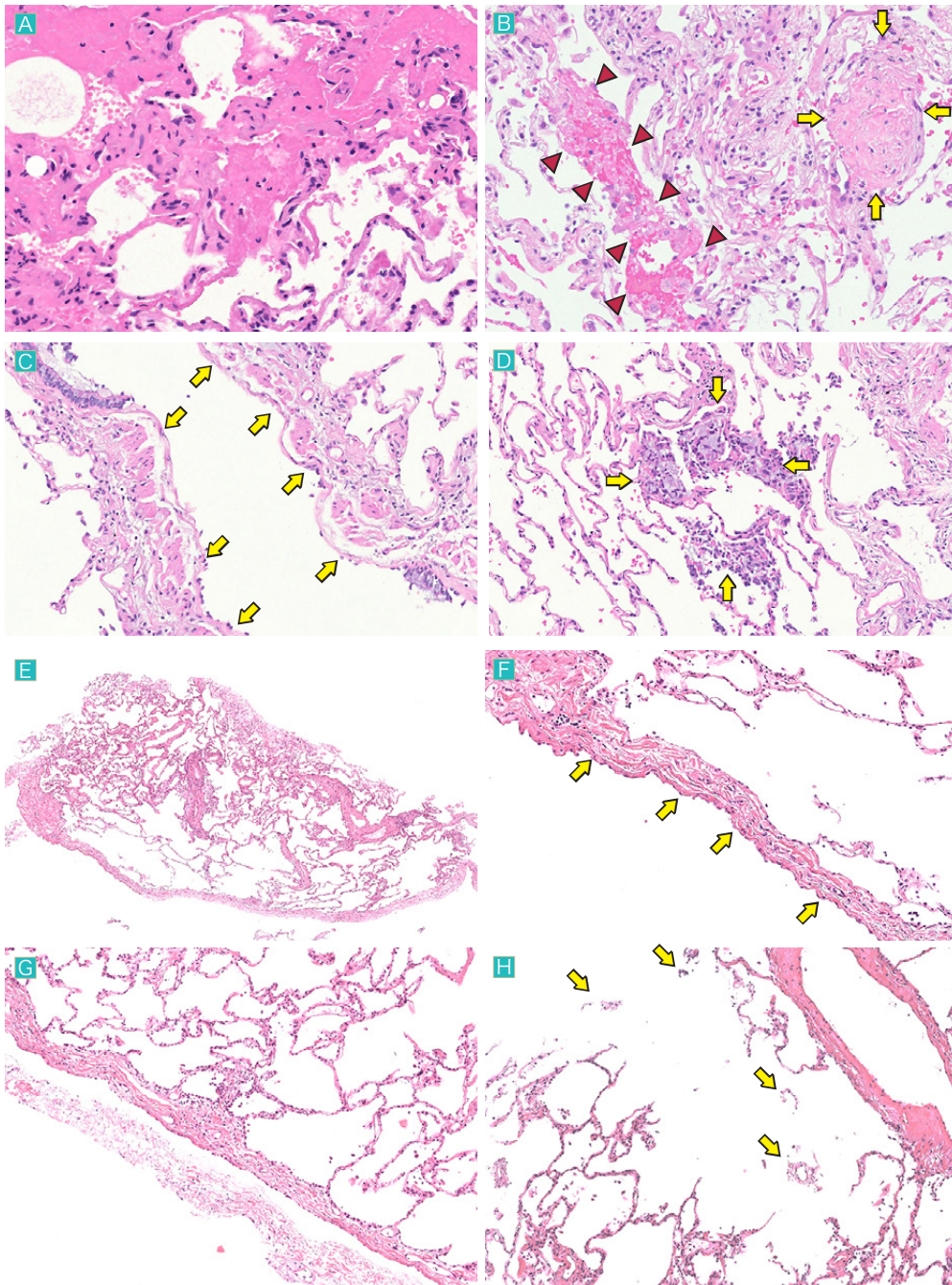


図2 A~H. TBLCのアーチファクト

- A: 少数のリンパ球が混在するのみで細胞成分に乏しく、アーチファクトによるフィブリン析出が推定される。
- B: 組織球などの細胞成分が混在する(矢頭)。近傍に気腔内器質化像(矢印)を伴っており、亜急性変化の一所見として真のフィブリン析出と推定される。
- C: アーチファクトによる気道上皮剥離(矢印)。病的なびらんと異なり、上皮下の炎症細胞浸潤や基底膜と平滑筋の開大は認めない。
- D: 剥離した気管支上皮の肺泡領域への押し込み像(矢印)。
- E: 胸膜を含むように観察される検体。
- F: Eの拡大像。表層を被覆する細胞を認め、中皮細胞のように観察される(矢印)。
- G: 深切りを加え、胸膜ではなく小葉間隔壁と同定。
- H: 面出し不良のため、肺泡隔壁が断片状に描出され、気腫様に観察される(矢印)。

性やアーチファクトを理解して診断に望むことが重要であると考ええる。

2. 観察範囲と分布の理解

SLBの場合、小葉間隔壁あるいは胸膜によって囲まれた領域を小葉として理解し、その全体を観察できるように小葉辺縁あるいは小葉中心の理解は比較的容易である。TBLCの場合、採取される検体は0.5~1cm程度の大きさであるため²⁾、SLBと同じく小葉の全体像を観察できる可能性があるが、凍結プローブを中心に検体が採取されるため、気管支血管束を主体に検体

が採取されることも多く、気管支血管束に沿った領域が小葉辺縁に当たることを理解する必要がある(図1)。小葉中心領域は呼吸細気管支や肺泡道为目标に検索するが、検体に含まれていない場合も多く、同定が困難である。

TBLCは凍着現象を利用し、凍結した範囲の肺組織を引きちぎる検体採取方法であるため、凍結時間によって採取される検体量が異なる³⁾。また、病変の種類によっても採取される範囲や部位が異なる。比較的正常な肺や、病変がびまん性に拡がる肺は比較的広い範囲が採取される。間質量が少なく、均等かつ広範囲

に凍結されることで、採取時も均等に牽引力が加わるためだと考えられる。一方、病変が小葉辺縁性分布を示す肺については気管支血管束に沿った領域、すなわち小葉辺縁部のみが採取される傾向がある。凍結させる部位の近傍に豊富な間質があるため、凍結温度の伝導効率が悪いことや正常肺との境界部では牽引力が均等に加わらず、容易に肺泡構造が断裂するためであると考えられる。

3. 発生しうるアーチファクト

a 出血 / フィブリン析出

鉗子による TBLB と同様、出血やフィブリン析出はよく遭遇するアーチファクトであるが、TBLC はプローブを凍結した後に採取するため、TBLB よりも発生頻度は低いと考えられる。しかし、凍結前の気管支鏡操作時間が長引けば、発生する可能性がある (図 2A)。検体内、あるいは同時に採取された別の検体に器質化像など他の亜急性を示す所見があれば真のフィブリン析出として同定しやすい (図 2B)。

b 気道上皮の損傷

TBLB と同じく、気道上皮が剥落して断片化した状態が観察される。TBLC の場合、気管支血管束の全体像が観察されることが多く、気道上皮のびらんを示す膜性気管支が観察される (図 2C)。気管支上皮基底膜と気管支平滑筋との開離があり、炎症細胞浸潤を伴う場合は細気管支炎などの気道病変を推定することが可能であるが、気道上皮のびらんのみである場合は慎重に判断しなければならない。標的部位にプローブを挿入して検体を採取するため、挿入時に剥落した気道上皮が肺泡領域に押し込まれることが多いため、病的所見と理解してはならない (図 2D)。

c 胸膜の誤認

TBLC の合併症として気胸がよく知られている。従って、TBLC では通常胸膜より数 cm 内側を目標に採取する。従って、胸膜が採取されることはほとんど無いが稀に含まれる場合もある。また、小葉間隔壁との境界部で肺泡隔壁が断裂して採取された検体の場合、小葉間隔壁が胸膜のように観察される場合がある (図 2E・F)。胸膜中皮細胞の有無に留意したり、深切りを加えて観察したりすることで判断することが可能な場合がある (図 2G)。

d 薄切不良

TBLC 検体は TBLB 検体よりは大きいものの小検体であるため、標本作成の際は可能な限り損耗を避けるような標本作成を行う。十分な面出しが行われなかった結果、肺泡構造が十分に描出されずに気腫のように観察されることがある (図 2H)。

4. 所見の評価

TBLC において最も重要なことは、通常型間質性肺炎 (usual interstitial pneumonia: UIP) パターンに代表される進行性肺線維症 (progressive pulmonary fibrosis: PPF) を認識出来るかどうかである。UIP パターンを示す検体では気管支血管束辺縁 (小葉辺縁領域) の密な線維化領域と正常肺泡構造との境界域で肺泡構造が断裂し、正常肺泡構造が採取されないことで、気管支血管束のみが採取されているように観察される状況がしばしば発生する。Elastica van Gieson (EVG) 染色や elastica Masson (EM) 染色のように膠原線維と弾性線維の両者を描出できる特殊染色を用いることで、密な線維化領域内に肺泡骨格の破壊像を確認し、線維化が肺泡領域で発生していることを確認することで UIP パターンの認識が可能である⁴⁾ (図 3A・B)。

胚中心を伴ったリンパ濾胞や形質細胞浸潤といった膠原病を示唆する所見⁵⁾や、過敏性肺炎 (hypersensitivity pneumonitis: HP) の可能性を示す肉芽腫や多核巨細胞⁶⁾、特発性非特異性間質性肺炎 (idiopathic nonspecific interstitial pneumonia: iNSIP) や特発性器質化肺炎 (cryptogenic organizing pneumonia: COP) 等の特発性間質性肺炎 (idiopathic interstitial pneumonias: IIPs) や急性肺傷害 (acute lung injury) でも見られる腔内器質化などの所見は発症機序の推定に重要である。また、小葉中心領域の理解に難渋することは少なくないが、傍気管支上皮化生 (peribronchiolar metaplasia) が観察された場合は小葉中心性変化の存在を示す指標としやすい⁷⁾。しかし、これらの所見は特徴的な所見ではあるが特異的ではないため、発症機序の推定については慎重に判断すべきである。TBLC で観察出来る範囲は SLB よりも狭いため、これらの所見の程度 (頻度) は SLB による観察よりも慎重に評価すべきである。例えば、HP の診断において重要な肉芽腫は特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) でもしばしば観察される⁸⁾。SLB 検体で肉芽腫が一つ観察されただけでは HP と判断しないが、TBLC 検体のような小

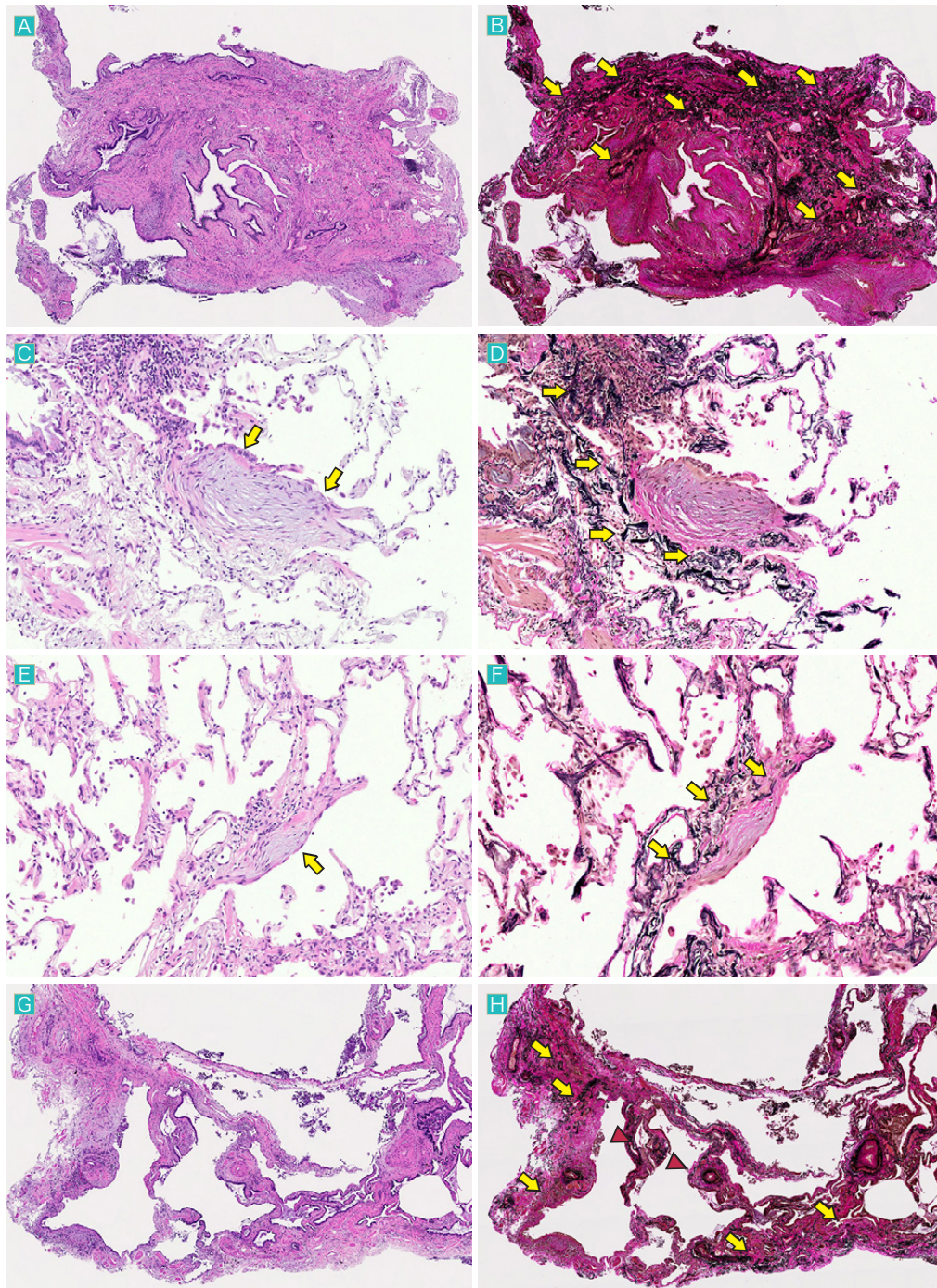


図3 A~H. 構造破壊を伴う慢性線維化像

- A: 肺泡領域が含まれない気管支血管束のみが採取されているように観察される。
- B: AのEVG染色。弾性線維の凝集（構造破壊）を伴う線維化であり、肺泡領域も採取されていることが確認出来る（矢印）。
- C: 肺泡隔壁に張り付く幼若な線維化（矢印）。
- D: CのEVG染色。構造破壊を伴う慢性線維化が確認され、UIPパターンに伴う線維芽細胞巣と判断できる（矢印）。
- E: Cと同様に肺泡隔壁に張り付く幼若な線維化（矢印）。
- F: EのEVG染色。構造破壊がはっきりせず壁在器質化と線維芽細胞巣の区別が困難（矢印）。
- G: 壁肥厚を示す気腫様変化。
- H: GのEVG染色。構造破壊を伴う慢性線維化で構成される嚢胞状構造（矢印）で、嚢胞内に取り残された血管を認める（矢頭）ことから顕微鏡的蜂巢肺と判断可能。

検体で観察された場合、あたかも決定的な所見であるかのように錯覚する可能性があり、注意が必要である。

線維芽細胞の集簇した幼若な線維化についての評価は慎重を期すべきである。UIPパターンの診断に有用な線維芽細胞巣（fibroblastic focus: FF）は構造破壊を伴う密な線維化と正常肺泡構造との境界域に存在する。前述のとおり、正常肺泡構造が含まれない場合は気管支血管束に付随する器質化のように観察される場合があるが（図3C）、EVGあるいはEM染色での認識が容易である（図3D）。気腔内において隆起性に

線維芽細胞が増生するMasson小体については器質化肺炎所見として理解が容易であるが、壁在型器質化（incorporated mural organization）については注意が必要である。UIPパターンで観察されるFFが接線方向に作成された場合は壁在型器質化のように観察されることがあり、慎重に判断しなければならない。区別することが困難である場合は判断を留保することも重要である（図3E・F）。

病変のびまん性分布や蜂巢肺については、より慎重に評価すべきである。一見びまん性に見えても汎小葉

性分布であるのか、他の小葉にも病変が存在する真のびまん性分布であるのかを組織学的に判断することは難しく、特に1箇所のみから採取された症例では極めて困難である。また、蜂巣肺は密な慢性線維化に囲繞された嚢胞状変化であり、UIPパターンの診断に有用である(図3G・H)が、TBLC検体で嚢胞の全体像が採取されることは稀であり、嚢胞構造として認識することが困難な場合が多い。

5. MDD診断への貢献

IPFやHPの国際ガイドラインにおいてはMDD診断が推奨されている^{1) 6)}。診断アルゴリズムにおいて病理診断が極めて重要な役割を担っており、病理診断によってMDD診断が確定する場合も少なくない。これまで述べてきたようにTBLCはSLBと比較すると観察される範囲が狭く、しばしば観察される所見の判断に苦慮するため、SLBと同様の診断確診度を得ることは困難であるが、組織所見と画像所見を照合することが診断の確診度を上げる一助となる。また、UIPパターンあるいは密な線維化の存在は進行性肺線維症(progressive pulmonary fibrosis: PPF)を示唆し、抗線維化薬適応の判断材料となりうるし、形質細胞主体の慢性炎症細胞浸潤、幼若な線維化を含む亜急性変化の存在は抗炎症剤や免疫抑制剤の奏功を示唆する場合もある。従って、発症機序や組織型の判断に苦慮する場合は治療に有益な情報の提供に努めることも肝要である。さらに、採取された検体に臨床情報や画像所見との乖離が観られる場合や、ほとんど所見が観られない場合などはSLBの必要性について言及することも必要である。

6. まとめ

TBLC検体を用いた病理診断において、発生しうるアーチファクトを正しく理解することが診断の補助となる。TBLC検体はSLB検体よりも狭い範囲を観察しているため、観察した所見によって診断に至らない場合も多く、その場合は所見診断に留め、MDD診断の一助となるべく意識する。TBLCでの確定診断に固執せず、場合によってはSLBの必要性を提案することも肝要である。

References

1. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, 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(9):e18-e47.
2. Mor E, Piciocchi S, Ravaglia C, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212(3):571-590.
3. 品川 尚, 浅野 文, 今林 達, 沖 昌, 栗本 典, 中島 崇, et al. クライオ生検指針 安全にクライオ生検を行うために. 気管支支. 2021;43(4):355-64.
4. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
5. Ozasa M, Ichikawa H, Sato S, Tanaka T, Johkoh T, Kataoka K, et al. Proposed method of histological separation between connective tissue disease-associated interstitial pneumonia and idiopathic interstitial pneumonias. *PLoS One*. 2018;13(11):e0206186.
6. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69.
7. Fukuoka J, Franks TJ, Colby TV, Flaherty KR, Galvin JR, Hayden D, et al. Peribronchiolar metaplasia: a common histologic lesion in diffuse lung disease and a rare cause of interstitial lung disease: clinicopathologic features of 15 cases. *Am J Surg Pathol*. 2005;29(7):948-54.
8. Takemura T, Akashi T, Ohtani Y, Inase N, Yoshizawa Y. Pathology of hypersensitivity pneumonitis. *Curr Opin Pulm Med*. 2008;14(5):440-54.

SECTION
10

間質性肺疾患病理組織所見チェックリスト

Summary

- ① 間質性肺疾患の病理組織診断に必要な組織所見を整理し、組織に基づく機序の推定や治療方針の提案につながるチェックリストの例を提示する。
- ② 実際の病理診断においては組織所見を整理し、Section 8 に記載した診断フローチャートを考慮したうえで病理組織診断を行うが、その際にはMDDに必要な情報であるガイドライン診断、機序や推奨治療まで含めることがILDの病理診断には求められる。

間質性肺疾患 病理組織所見 チェックリスト

検体評価	☐ Good	☐ Fair	☐ Not-diagnostic
基本パターン	☐ Cellular IP	☐ Fibrotic IP	☐ Acute lung injury
	☐ Nodular lesion	☐ Airway disease	☐ Emphysema
	☐ Other (	)	
病変分布	☐ Patchy		
	☐ Perilobular and/or subpleural		
	☐ Airway-centered		
	☐ Other (	)	
	☐ Diffuse		
	☐ Airway-centered		
	☐ Mixed (	)	
	☐ Unclear		
UIP パターン	☐ 有	☐ 無	
正常肺の存在	☐ 0	☐ 1	☐ 2 ☐ 3

線維化	Dense fibrosis	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	構造破壊	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	線維芽細胞巣	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	平滑筋過形成	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	正常肺との急峻な移行	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	蜂巢肺	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	Loose fibrosis	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	Fibroelastosis	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
気道病変	細気管支中心性炎症細胞浸潤／線維化	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	傍気管支上皮化生	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	粘液貯留	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
急性／亜急性変化	器質化肺炎 (☐ ordinary ☐ cicatricial ☐ both)	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	滲出物／フィブリン	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3
	硝子膜	☐ 0	☐ 1	☐ 2	☐ 3

(次ページへ続く)

＜付記＞ 本チェックリストは診断フローチャートに基づいた診断を記載すると同時に、機序の推定や治療方針の決定に必要な情報を整理するチェックリストの一例として記載する。

Chapter Ⅲ

TBLC検体を用いた MDD診断

SECTION
1

TBLCの適応

Summary

- ① Indeterminate for UIP もしくは alternative diagnosis となった症例に、TBLC 実施を検討する。
- ② Fibrotic HP を疑う場合には、TBLC の実施が推奨される。ただし、nonfibrotic HP についてはその限りではない。
- ③ TBLC 実施のタイミングは、間質性肺疾患患者に対する初回治療の前だけではなく、治療方針の見直しの段階においても用いることができる。
- ④ TBLC は、酸素化、肺機能、肺高血圧症、凝固能、抗血栓薬、併存症、施設の止血・呼吸循環管理体制を踏まえ、絶対禁忌・相対禁忌・慎重適応を確認したうえで実施可否を検討する。

1. 序文

TBLC の利点は、SLB と比較して非侵襲的かつ合併症リスクが低いことである。しかし、SLB 検体を用いた診断との一致率については十分なものではなく、すべてを SLB から TBLC に移行できるものではない。ここでは、TBLC の実施適応となりうる患者とその状態について述べる。

2. TBLC の適応症例

a Indeterminate for UIP

もしくは alternative diagnosis とされる症例

IPF 診断における病理検体の採取方法は SLB 検体が最も診断精度が高いとされてきたが、2022 年にアップデートされた ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline¹⁾ より、TBLC 検体の使用が選択肢として認められた。これにより、臨床・画像所見のみを用いた MDD の結果、indeterminate for UIP もしくは alternative diagnosis とされた群に対して病理学的診断を付加した MDD を実施する場合には、SLB だけでなく TBLC を用いることが可能となった。ただし、TBLC を実施する場合には「TBLC 診断について豊富な経験を有する施設であること」という条件が付されており、無条件で SLB の代替とすることが許容されるわけではない。これは、大きい組織が採取できる TBLC 検体といえども SLB 検体よりは観察可能範囲は小さく胸膜直下

病変を評価しにくいため、TBLC では UIP 以外の所見を除外しにくく、possible UIP になりやすい等の制限が伴うからである。従って、IPF が鑑別となる症例に対して TBLC を実施する場合には、本手引きを用いて病理学的な考察について十分な知見を踏まえて診断することが望まれる。

b Fibrotic HP を疑う場合

2020 年に策定された ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical practice guideline²⁾ により、HP のように間質異常影の原因としてなんらかの曝露が疑われるものの確定診断に至らない症例に対し、SLB に加えて TBLC を実施することが認められた。特に、fibrotic HP が考えられる症例については、リスクが高く高価である SLB よりも TBLC を優先して推奨している。一方、nonfibrotic HP が考えられる症例については、TBLC でも十分に診断がつくことが多く、安全性も高いことから、TBLC は推奨されていない。

c びまん性肺疾患治療中の見直し

抗炎症薬による治療を実施しているにもかかわらず進行する PPF の症例や、抗線維化薬による治療を実施している中で特異抗体が陽性化するなどして抗炎症薬の使用が検討されるような場合、TBLC を実施することにより治療方針が変更となる場合があると報告されている³⁾。

表 線維性間質性肺疾患患者における肺生検の主な絶対的および相対的禁忌

[Reference 8 (Mor E, et al. Am J Respir Crit Care Med. 2026;212) のTable 5を参考に作成]

条 件	禁 忌		
肺関連因子	TBLB	TBLC	SLB
補正不能な重度低酸素血症 (PaO ₂ <55-60 mmHg), または HFNO を要する状態	+++	+++	+++
ILD 急性増悪	+++	+++	+++
FVC <50% および / または DLco <30%	+	++	+++
重症肺高血圧症 (mPAP ≥45 mmHg)	++	++	+++
急性低酸素性呼吸不全または急速に進行するILD	+	+	+++
肺外因子	TBLB	TBLC	SLB
血行動態の不安定性 (例: 心筋梗塞, 不整脈, 非代償性心不全)	+++	+++	+++
補正不能な凝固異常 (INR >1.5, 血小板数 <50,000/mm ³)	+++	+++	+++
抗血小板薬 a / 抗凝固薬 b	+++	+++	+++
高齢 (>75 歳)	+	+	++
肥満 (BMI >35-40 kg/m ²)	+	+	+
Charlson Comorbidity Index ≥2	+	++	++
複数の重要な併存疾患	+	+	+
免疫抑制状態	+	+	+
施設関連因子	TBLB	TBLC	SLB
ILD 診療に習熟した麻酔・集中治療サポートがない	+	++	+++
症例数または経験が少ない	+	+++	+++
出血制御のための専用気管支内器具を使用できない	NA	+++	NA
透視ガイドが使用できない	+	++	NA
多職種チーム (臨床・画像・病理) がない	++	++	++

+ : 当該手技の禁忌ではないが、慎重に患者を選択したうえで実施すべきである

++ : 多くの患者において当該手技の禁忌となる

+++ : すべて、またはほぼすべての患者において当該手技の禁忌となる

【略語】BMI, body mass index (体格指数); HF, heart failure (心不全); HFNO, high-flow nasal oxygen (高流量鼻カニューラ酸素療法); ILD, interstitial lung disease (間質性肺疾患); INR, international normalized ratio (国際標準化比); MI, myocardial infarction (心筋梗塞); mPAP, mean pulmonary arterial pressure (平均肺動脈圧); NA, not applicable (該当なし); PLT, platelets (血小板); SLB, surgical lung biopsy (外科的肺生検); TBLB, transbronchial biopsy (経気管支生検); TBLC, transbronchial lung cryobiopsy (経気管支クライオ肺生検)。

a : アスピリンを除く, **b** : 中止が適切でないと判断される場合

3. TBLC実施の可否判断について

TBLCはSLBよりも安全かつ安価である利点があるが、TBLBに比較するとリスクが高い手技である。このため、患者に実施する際には、診断によってえられるメリットと安全性のバランスを常に意識する必要がある。日本呼吸器内視鏡学会や米国胸部学会では、TBLCを安全に実施するための指針を作成している⁴⁾⁵⁾が、患者にTBLCを実施できるコンディションなどについては言及していない。ドイツのIPF診断についてのガイドライン⁶⁾では、以下の例に挙げられるような

コンディションの患者についてはTBLCの実施を控えることを推奨している。

【例】：出血性疾患、チエノピリジン系薬剤や他の新規抗血小板剤による抗凝固療法の継続、血小板数 $5.0 \times 10^4/\mu\text{L}$ 未満の血小板減少症、肺高血圧症の疑い (sPAP >40 mmHg) または肺高血圧症の確定症例 (右心カテーテルで mPAP ≥ 25 mmHg), FVC <50% および / または %TLco <30%

2026年のstate-of-the-art reviewでは、線維性ILDに対する肺生検の適応判断は、診断確信度および治療方針への確信度 (management confidence) の向上が

期待できるか、予想される診断収率、合併症リスク、患者の価値観・希望、および施設経験を総合して行うべきであると整理されている。したがって、TBLCの実施可否は、単に「診断が未確定である」という理由のみで決定するのではなく、TBLCによって得られる情報が治療方針の選択・変更にどの程度寄与するかをMDDで検討したうえで判断する必要がある。

肺組織採取を行う強い理由がある場合でも、禁忌や潜在的合併症により肺生検を実施できないことがある。禁忌・慎重適応は、肺関連因子、肺外因子、施設関連因子に大別され(表)、個々の患者に適用する際には、MDDの中で症例ごとに慎重に評価し、手技の潜在的利益とリスクについて患者と十分に話し合うことが重要である。

肺関連因子では、補正不能な重度低酸素血症($\text{PaO}_2 < 55\text{--}60\text{ mmHg}$)、高流量鼻カニューラ酸素療法を要する状態、ILD急性増悪は明確な禁忌として扱う。FVC $< 50\%$ および／または $\text{DL}_{\text{CO}} < 30\%$ は、特にSLBで周術期リスクの上昇を示すが、TBLCでも出血・気胸の増加と関連するため慎重な判断を要する。また、UIPおよびUIP様パターンでは、生検後急性増悪を来しやすい点にも留意する。

肺高血圧症は、重大出血、さらには生命を脅かす出血のリスク因子であるが、TBLCおよびTBLBでは通常、絶対禁忌ではなく相対的禁忌と考えられている。したがって、肺高血圧症の存在のみでTBLCを一律に禁止すると、肺高血圧症ではリスク増加がないとも記載せず、重症度、出血リスク、呼吸循環予備能、施設体制を踏まえて個別に判断する。特に重症肺高血圧症($\text{mPAP} \geq 45\text{ mmHg}$)は、TBLCでは多くの症例で禁忌と考えるべきである。

肺外因子では、血行動態の不安定性、補正不能な凝固異常、中止困難な抗血小板薬・抗凝固薬の使用は、TBLB、TBLC、SLBに共通する重要な禁忌である。高齢、肥満、Charlson Comorbidity Index高値、複数の重要な併存疾患、免疫抑制状態は、単独で絶対禁忌とは限らないが、合併症や回復遅延のリスクを踏まえて慎重に評価する。

施設関連因子も安全性と診断的有用性に大きく影響する。TBLCでは、十分な症例経験、透視ガイド、気管支ブロッカーやバルーン閉塞カテーテルなどの出血制御器具、呼吸循環管理体制、および経験豊富な肺病理医を含む構造化されたMDD体制が重要である。こ

れらの体制が整わない場合には、実施を控えるか、経験ある施設への紹介を検討する。

したがって、肺高血圧症が疑われる症例では、心エコー、必要に応じて右心カテーテル検査などにより重症度を評価し、重症例では原則としてTBLCを避ける。軽症から中等症、または肺高血圧症が疑われるが重症ではない症例では、診断・治療方針への寄与、出血リスク、呼吸循環予備能、施設の止血・救急対応体制をMDDで総合的に検討し、患者と十分に共有意思決定を行ったうえで適応を判断する。

4. 今後の課題

びまん性肺疾患に対するTBLCの有用性についてのエビデンスの多くが、病理組織形態分析に基づく診断についてのものである。今後はDNA/RNA sequenceやフローサイトメトリーのように微細なタンパク分析によって結果を導くような検査についてのエビデンス蓄積が望まれる。

References

1. 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 May 1;205(9):e18-e47.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020 Aug 1;202(3):e36-e69.
3. Sato Y, et al. Usefulness and safety of transbronchial lung cryobiopsy for reassessment of treatment in the clinical course of diffuse parenchymal lung disease. *BMC Pulm Med*. 2022 Jan 27;22(1):46.
4. 品川 尚文, 今林 達哉, 沖 昌英, 栗本 典昭, 中島 崇裕, 西井 洋一, 丹羽 崇, 姫路 大輔, 松元 祐司. クライオ生検指針 一安全にクライオ生検を行うために― 第1.1版. 気管支. 2022;44巻2号:121-131.
5. Maldonado F, et al. Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Diseases: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2020 Apr;157(4):1030-1042.
6. Behr J, et al. IPF Diagnosis Guideline. *Respiration*. 2021; 100:238-271.
7. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciucchi S, Hariri LP, Khor YH, Wijsenbeek MS, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the Interstitial Pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025;66(6):2500158.
8. Mor E, Piciucchi S, Ravaglia C, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026;212(3):571-590.

SECTION
2

TBLCの検査手技

Summary

- ① 1.7mm ないし 1.9mm プローブを用いた場合には5秒程度を目安に凍結し、5mm程度のサイズの検体が採取できるよう調節する。
- ② TBLCの採取部位は、診断率向上のため、異なる領域から2ヶ所以上採取するのが望ましい。
- ③ TBLBよりも合併症の頻度が多く、特に多いのは出血と気胸である。
- ④ 出血対策としてはバルーンブロック法を用いられることが多いが、その他にも施設の状況に応じて止血措置を講じる必要がある。気胸については十分な採取部位の慎重な選択と施術後の慎重な観察が必要である。

1. 序文

TBLCはTBLBと比較して合併症の発症リスクが高いとされている。また、手技の内容によって診断率が変わるとされているため、標準的な手技を把握しておくことは重要であると考え。本項では、びまん性肺疾患に対する標準的なTBLC手技手順と採取方法について述べる¹⁻³⁾。

2. 手技手順

① 気道確保と鎮静

軟性チューブまたは硬性鏡で気道確保を行う。本邦では前者を用いることが多い。鎮静にはミダゾラム＋フェンタニルなどを用いた中等度以上の鎮静ないし全身麻酔下での実施が推奨される。また、安全な施術のためには鎮静だけでなく鎮咳が重要であり、気管支内腔への鎮咳剤散布を充分に行う必要がある。

② クライオプローブの選択と凍結時間

びまん性肺疾患に対しては、1.7mm以上のプローブサイズを選択するのが標準的である。1.7mmないし1.9mmのプローブを選択した場合には5～7秒の凍結時間を目安とし、およそ5mm程度のサイズの検体が採取できるように実施する。2.4mmのプローブを選択した場合には同一凍結時間にすると過大なサイズの検体が採取され合併症リスクが増大するため、4～6秒程

度に凍結時間を短くする必要がある。なお、1.7mmと1.9mmのプローブでは、同一凍結時間であれば採取検体サイズに大きな差はない⁴⁾。

③ 検体採取場所と安全管理

X線透視下に、胸膜から1cmの距離を確認して実施することが安全上重要である。胸膜からの距離が近いと気胸リスクが増加し、遠すぎると出血リスクが増加するため、胸膜とプローブの位置が評価しやすいCアーム型のX線透視装置を利用するのが望ましい。CT画像上、肺動脈が近い部位や嚢胞病変からの採取は注意を要する。また、出血を伴うことを想定し、バルーン閉塞法または2スコープ法を用いることを推奨する。

採取する部位は、同一葉内であっても、領域の異なる2ヶ所以上からの採取が診断精度を向上させるとされる。個数は3個以上の採取が望ましいが、患者の呼吸状態や出血の程度を鑑みて加減する。

3. 合併症について

鉗子によるTBLBとT

BLCを比較すると気胸、出血ともにTBLCのほうが多いとされる報告があるため安全性には留意したい。メタアナリシスでは、気胸発症率は9.5% (5.9～14.9%)、中等度以上の出血を16.9%で認めるとされている。特にHRCTで牽引性気管支拡張の所見やUIP

パターンを示唆する所見を伴う例では、出血リスクが増加するとされている⁵⁾。また、FVC<50%といった低肺機能の患者や肺高血圧症が疑われる例にも注意を要する。その他、施術後の間質性肺炎急性増悪発症の報告や、空気塞栓や死亡例の報告もあることを念頭に置いて患者への説明が必要である。

4. 今後の課題

本邦でTBLCの実施に際して使用できる挿管チューブや止血用バルーンなどのデバイスは、保険適用外のものや保険償還が実費に見合わないものを使用せざるをえない状況が存在していた。この状況に対し、肺がんに対するTBLCを想定したデバイスに続き、出血が大きく問題となるびまん性肺疾患に対するTBLCを想定したデバイスも開発されているため、今後これらのデバイスが承認された際にはこれらの迅速な採用によって安全な施術を目指すことが望ましい。

References

1. Hetzel J, Maldonado F, Ravaglia C, et al. Transbronchial Cryobiopsies for the Diagnosis of Diffuse Parenchymal Lung Diseases: Expert Statement from the Cryobiopsy Working Group on Safety and Utility and a Call for Standardization of the Procedure. *Respiration*. 2018;95(3):188-200.
2. 品川 尚文, 今林 達哉, 沖 昌英, 栗本 典昭, 中島 崇裕, 西井 洋一, 丹羽 崇, 姫路 大輔, 松元 祐司. クライオ生検指針 ―安全にクライオ生検を行うために― 第 1.1 版. 気管支学. 2022;44 巻 2 号:121-131.
3. 難治性疾患等政策研究事業 びまん性肺疾患に関する調査研究 平成 30 年度 総括・分担研究報告書. 2019.
4. Haga S, Niwa T, et al. Comparison of 1.7 mm and 1.9 mm Cryoprobes in Specimen Quality for Fibrotic Interstitial Lung Disease. *Respir Endosc*. 2025;3(3):165-168.
5. Taverner D, et al. Risk factors for clinically significant bleeding following transbronchial lung cryobiopsy. *Respirology*. 2024; 29(6):489-496.

SECTION
3

TBLCを用いたMDD診断

Summary

- ① 経気管支クライオ肺生検 (TBLC) の病理診断率は外科的肺生検 (SLB) に劣るが、特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の多分野による集学的検討 (multidisciplinary discussion: MDD) 診断のプロセスにおいては、SLB と同様に診断に寄与する。TBLC 検体による MDD で高確信度あるいは確定的に診断できた症例では、SLB 検体による MDD 診断はほぼ一致する。
- ② 臨床及び画像情報で疑われる疾患に応じて、気管支肺泡洗浄、鉗子による経気管支肺生検 (TBLB)、TBLC および SLB を行うか、臨床画像による MDD にて判断する。
- ③ 臨床、画像、病理による MDD により、びまん性肺疾患の診断、病型分類、診断確信度、追加検査、治療・管理方針の決定を行う。定型フォーマットにより情報統合し、臨床経過中に振り替えることが可能となる。
- ④ 検体採取の手技者は、MDD に参加することにより、次回以後の適切な検体採取につなげる。

1. MDDの必要性

びまん性肺疾患に対する通常の鉗子による TBLB (transbronchial lung biopsy) は、特徴的な病理所見を有する、非線維性過敏性肺炎、サルコイドーシス、肺胞蛋白症、粘液性腺癌などの診断には有効である^{1) 2)}。一方、特発性間質性肺炎は病変と正常構造の形態学的な分布をもとに診断・病型分類を行うため、大きな検体が得られる外科的肺生検 (surgical lung biopsy: SLB) が必須になる。また、特発性間質性肺炎と形態学的な差異が少なく、肉芽腫も多くは見られない線維性過敏性肺炎の診断や、リンパ形質細胞浸潤・リンパ濾胞の過形成を組織に見いだす IPAF (interstitial pneumonia with autoimmune features) と呼ばれる潜在的な膠原病の特徴を有する間質性肺疾患の拾い上げには、鉗子による TBLB には限界があり、SLB が必要となる。

一方、間質性肺疾患に対する SLB の院内死亡率は 1.7% といわれており³⁾、その侵襲性・合併症リスクから検査の患者同意が得られず、分類不能型特発性間質性肺炎と分類をせざるを得ないこともしばしばある⁴⁾。

気管支内視鏡下にクライオプローブを用いて肺組織を凍結させて採取する経気管支クライオ肺生検 (transbronchial lung cryobiopsy: TBLC) は、TBLB よ

りも大きく挫滅の少ない検体が得られ、病理診断能が TBLB よりも良好である⁵⁾。びまん性肺疾患に対する TBLC および SLB の診断率・安全性を評価したシステマティックレビューでは、TBLC の MDD による診断率は 76.8% (95%CI 70.6 ~ 82.1; $p < 0.001$)、SLB の MDD による診断率は 93.5% (95%CI 88.3 ~ 96.5; $p < 0.001$) と TBLC は診断率が劣るものの、死亡率は TBLC 0.6%、SLB 1.7% と安全性の優位性が示されている⁶⁾。また、TBLC では 3 個以上の検体を採取すれば、病理診断率は 85% といわれている⁷⁾。また、TBLC で得られた検体は、SLB に比べ、病理医間の UIP 診断の一致率は低いものの、画像・病理・臨床による MDD 診断において、IPF 診断への寄与は SLB と同等であるとの報告もある⁸⁾。

TBLC と SLB を同一患者に対して実施して診断の一致性を検討した 4 報の前向き試験では、TBLC と SLB の病理診断の一致率は 38 ~ 69%、 $\kappa = 0.22 \sim 0.47$ と病理診断のみでは診断の一致性が低いものの、臨床・画像・病理による MDD を加えた診断の一致率は 62 ~ 77%、 $\kappa = 0.46 \sim 0.62$ と中等度の一致率が得られている^{9 ~ 12)}。かねてより、SLB 検体でさえ病理診断の検者間一致率は臨床画像情報のない状況では $\kappa = 0.38$ といわれており¹³⁾、びまん性肺疾患の診断過程において、

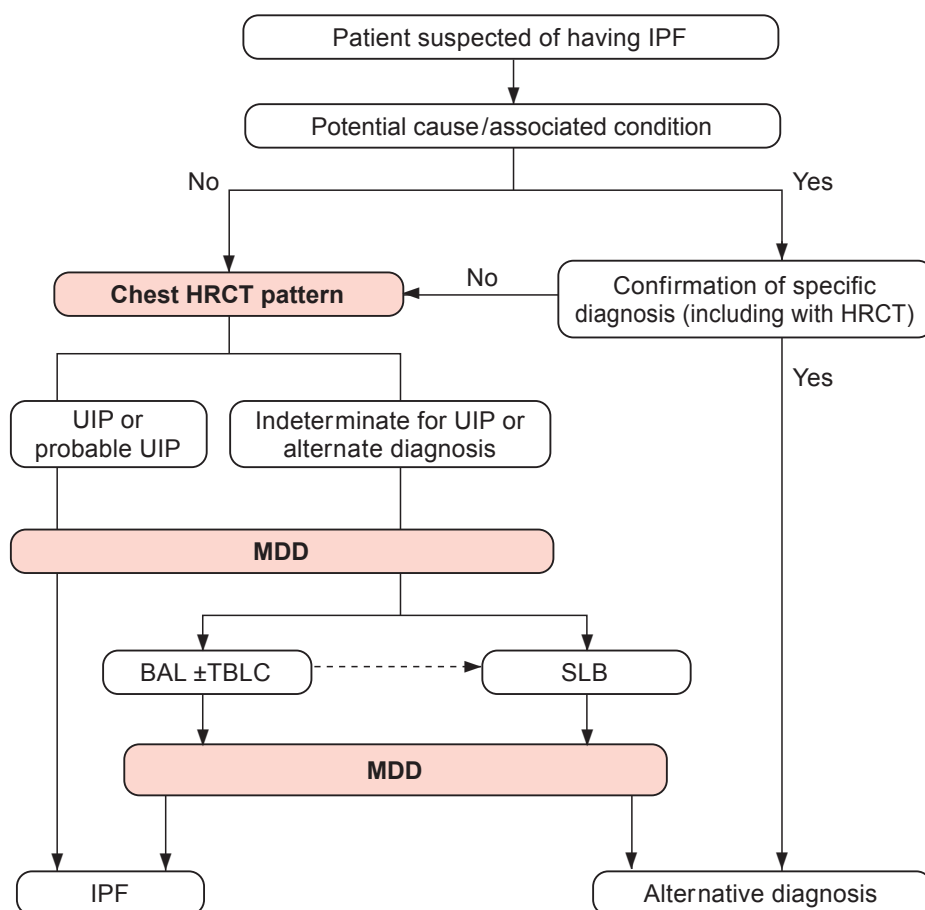


図1 特発性肺線維症の診断フローチャート

(出典：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. より引用改変)

SLBよりも小さい検体のTBLCでの病理標本のみでの診断は難しく、MDDがより重要になると考えられる。IPFの診断でいえば、TBLCではSLBと比べ、胸膜下の線維化を観察できることが少ないことや顕微鏡的蜂巣肺が捉えにくいこと、病理診断クライテリアではUIPパターンを示す症例が少なく、probable UIPにてIPFの診断がされる傾向があり¹⁴⁾、臨床・画像診断のIPFとしての確からしさのウエートが大きくなる。

上記4報のなかのひとつCOLDICE studyでは、65例の中でTBLCのMDD診断で高い確信度が得られた39例では、37例(94.8%)でSLB検体によるMDD診断が一致していたと報告されている¹⁰⁾。また、TBLCのMDDにて確信度が高い診断が得られれば確定診断、診断確信度が低ければSLBを追加することにより確定診断を得る診断の流れは、初めからSLBを行う場合よりもトータルの合併症が少ないと報告されている¹⁵⁾。TBLCのMDD診断で確信あるいは高い確信度で診断される症例は、その結果をもって治療・管理方

針を決定し、診断確信度が低い症例に関しては、SLBを追加するか、分類不能型特発性間質性肺疾患として、その時点で最も考えられる診断・病型を想定して管理方針を決定することとなる¹⁶⁾。診断確信度は、主観的な指標ではあるが、方針の決定、経過中に診断を振り返るときの評価には重要な情報となると考えられ、MDDにおいて診断、治療方針と並び、必須の記録事項と考えられる^{17) 16)}。

TBLCの採取個数は、同一患者におけるTBLCとSLBの診断一致率を上昇させる因子として知られている¹⁴⁾。COLDICE studyでは全身麻酔下に生検がなされ、TBLCの採取個数の中央値は5個(範囲3~7個)であったが、本邦の実臨床では状況が異なり、深鎮静・自発呼吸下にTBLCを行った患者におけるSLBとの比較検討では、TBLCの採取個数の中央値は2個であった¹⁸⁾。この検討においてTBLCとSLBの病理診断の一致率は42.3% ($\kappa=0.23$, 95%信頼区間0.08~0.39)、MDD診断の一致率は65.4% ($\kappa=0.57$, 95%

信頼区間 0.42～0.73), 診断確信度が「確信」もしくは「高い確信度」であった症例での MDD 診断の一致率は 76.3% ($\kappa = 0.71$, 0.55～0.87) であり, TBLC と SLB の MDD 診断の一致率は COLDICE study よりも若干低く, 採取個数を増やすための工夫が必要と考えられる。

2022 年に改訂された ATS/ERS/JRS/ALAT による IPF のガイドラインでは, 「経気管支クライオ肺生検 (TBLB) は, その施行および結果の解釈において経験のある医療施設において, 外科的肺生検 (SLB) の代替的な検体採取手段として許容される」(条件的推奨, エビデンスレベルは very low)⁷⁾ と記載されているが, 生検後の MDD は SLB 同様, 実施が必要である。なお, 2025 年に改訂された ERS/ATS による間質性肺炎分類のステートメントでは, bronchiolocentric interstitial pneumonia (BIP) が新たな病型として加えられ, 複合パターンが改訂前の分類不能型から独立した病型となったが¹⁹⁾, これらにおける TBLC と, その MDD の役割は今後明らかにしていく必要がある。

本邦の特発性間質性肺炎の難病申請にあたっては, TBLC の結果は記載事項にあるものの, 臨床情報で二次性を疑う所見がなく, HRCT が UIP もしくは probable UIP である IPF, 上葉優位の進行性の虚脱を認める PPFE 以外は, SLB を行わなければ, 分類不能型 (ガイドラインにおける分類不能型とは異なる) として申請する。

2. MDD の実際

びまん性肺疾患, 特に特発性間質性肺炎の診断のゴールドスタンダードは, SLB とそれに続く MDD 診断である。TBLC の MDD は, 基本的には SLB と同様である^{20) 21) 1) 7)}。診断の流れとしては, 臨床および画像による MDD を行い, 気管支鏡検査を行うか判断を行い, 検体採取後, 臨床・画像・病理による MDD にて診断を確定する (図 1) (別項の TBLC 診断のフローチャート参照: p.52～53)。

① 臨床診断

臨床は, 二次性の間質性肺疾患を疑うような病歴・身体所見・検査所見の確認が必要である。膠原病を疑うような自己免疫疾患の既往歴, 喫煙歴, 塵肺・過敏性肺炎を疑わせる職歴・住居歴・ペット飼育歴・鳥製品の使用歴, 薬剤性肺炎を疑うサプリメントを含めた

薬物摂取歴, 間質性肺疾患・膠原病の家族歴の確認が必要である。現病歴は呼吸器症状, 肺外症状の有無とその症状経過 (急性; ~1 か月, 亜急性; 1~3 か月, 慢性; 3 か月~), 膠原病を疑う身体所見の有無, 尿・血算・LDH・CK・CRP・赤血球沈降速度・間質性肺炎マーカー・IgG4/IgG 値・自己抗体・抗トリコスポロン及び鳥抗体などを調べておく。調べるべき身体所見・自己抗体の項目に関しては, IPAF の基準を参考にするとよい²²⁾。呼吸機能検査, 動脈血液ガス, 6 分間歩行検査などは, おもに重症度の指標になるが^{1) 23) 24)}, 肺気腫がない状況での肺活量の低下に比べての肺拡散能の高度の低下 ($\%VC/\%DL_{CO} \geq 1.4$) は肺高血圧症の存在を示唆する。

② 画像診断

画像診断に関しては, 別項 (p.75～80) を参照していただきたいが, HRCT 施行時には, 過敏性肺炎のガイドラインにあるように気道病変の評価のため, 呼気 CT も同時に撮像するように依頼しておくことが肝腎である^{2) 25)}。画像所見, 2025 年の ERS/ATS による間質性肺炎分類のステートメントに従った画像診断とその確信度, 鑑別診断, IPF および過敏性肺炎の診断ガイドラインに従った画像診断クライテリア, 参考となる過去画像の撮像日およびその所見を確認する。

③ 臨床画像診断

上記情報を定型フォーマットにまとめ, 臨床, 画像による MDD を行う。HRCT で UIP パターンを認め, 臨床的に二次性の間質性肺疾患を疑う所見がなければ, IPF と診断可能で, 気管支肺胞洗浄および, TBLC, SLB を行わないことが推奨されている²⁶⁾。経験のある臨床医か放射線科医が評価した場合には, 臨床画像による MDD を行わなくとも IPF と診断可能とされている¹⁾。Probable UIP においては, 生検を行わずとも IPF と診断可能とされているものの^{7) 1)}, SLB および経過をふまえると, 3 分の 1 の症例では IPF ではなかったとの報告もあり²⁷⁾, SLB よりも合併症リスクの少ない TBLC は実施を検討する必要があると考えられる。

現段階では HRCT で UIP パターンかつ臨床的に二次性の間質性肺疾患を疑う所見がない状況でなければ, 気管支肺胞洗浄及び生検の対象と考える。SLB では, 気管支肺胞洗浄を行った後に臨床画像の MDD を再度

行って、生検を行うか判断するが、TBLCでは気管支肺泡洗浄と同時に生検を行うこともある。いずれにしても生検前のMDDにおいて臨床・画像での診断、鑑別診断、診断確信度を記録し、年齢・合併症・呼吸機能も鑑みて生検の対象かを判断し、適切な生検部位の選定を行う。

気管支肺泡洗浄の所見によって、びまん性肺疾患の診断が確定することは、好酸球性肺炎、肺泡蛋白症、肺泡出血などの他は困難であり、診断の補助的な意味合いが強い²⁸⁾。鑑別で問題になるIPFと線維性過敏性肺炎を分別する明確なリンパ球比率のカットオフは存在しない。線維性過敏性肺炎をIPFから鑑別する感度／特異度はそれぞれ、カットオフのリンパ球比率を20%とすれば69%／61%、30%は55%／80%、40%は41%／90%と、設定するカットオフ値により異なる²⁹⁾。

④ 病理診断

TBLCの病理診断に関しては別項を参照いただきたいが、画像診断同様、病理所見、病理診断、診断確信度および鑑別診断、IPFおよび過敏性肺炎の診断ガイドラインに従った病理診断クライテリアをみていく。

⑤ MDD診断

臨床、画像、病理によるMDDでは、上記の臨床・画像情報、画像診断、臨床画像診断、生検部位を示し、病理診断に求めるポイントを確認する。病理からも、あらかじめ顕鏡した病理所見から臨床画像に追加情報を求め、採取部位・採取個数から、病理所見が、肺野全体を反映したものなのか、局所的な所見を表すものかを判断する。全体での病理の供覧・検討後に、臨床・画像・病理で生検部位ごとの所見・診断の妥当性があるかをふまえて、MDD診断、鑑別診断、診断の確信度を決めていく。

得られた情報で、現在の診断分類基準では診断あるいは病型を確定できない場合には、分類不能型間質性肺疾患とするが、分類不能とするならば、その理由の記載、その時点で想定される暫定の診断を考える。TBLCはSLBよりも病理検体が小さいために、検体量が不足、臨床画像と病理診断の不一致が起こりやすい可能性があり、この場合には、追加のSLBが必要になる。

MDD診断の確信度は、90%以上を確定診断、90～

71%を高確信度、70～51%を低確信度、50%以下を分類不能とされている¹⁷⁾。確信度は主観的な指標であるが、MDDチームの中では一貫性を保つように心がけて、SLBを行うかの判断材料、臨床経過や疾患の挙動により再評価を行うときに、診断を変更すべきか否かの判断材料とする。

MDDの最後に再聴取が必要な病歴の有無、追加検査、膠原病科へのコンサルテーションの必要性の判断、SLBをすべきかの検討、現時点での治療管理方針の決定を行う。これら所見、診断、検討事項を臨床画像MDDで使用したフォーマットに追記することにより、情報を統合することができる。検体採取を行った術者は、MDDのなかで適切に検体が採取できたかを確認し、次回以後の検査において採取部位の選定・鎮静・採取時の胸膜からの距離・凍結時間の修正を行う。

3. おわりに

2022年のIPFのガイドラインで記載されている“経気管支クライオ肺生検(TBLC)の施行および結果の解釈において経験のある医療施設”となるために、生検前の評価・生検・MDDを一つ一つ丁寧に積み重ねていくことが必要である。

References

1. 日本呼吸器学会びまん性肺疾患診断・治療ガイドライン作成委員会. 特発性間質性肺炎診断と治療の手引き. 改訂第4版. 南江堂, 東京;2022.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, Vasakova M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202(3):e36-e69.
3. Hutchinson JP, Fogarty AW, McKeever TM, Hubbard RB. In-Hospital Mortality after Surgical Lung Biopsy for Interstitial Lung Disease in the United States. 2000 to 2011. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(10):1161-7.
4. Ryerson CJ, Urbania TH, Richeldi L, Mooney JJ, Lee JS, Jones KD, et al. Prevalence and prognosis of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2013;42(3):750-7.
5. Pajares V, Puzo C, Castillo D, Lerma E, Montero MA, Ramos-Barbon D, et al. Diagnostic yield of transbronchial cryobiopsy in interstitial lung disease: a randomized trial. *Respirology*. 2014; 19(6):900-6.
6. Rodrigues I, Estevao Gomes R, Coutinho LM, Rego MT, Machado F, Morais A, et al. Diagnostic yield and safety of transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in interstitial lung diseases: a systematic review and meta-analysis. *Eur Respir Rev*. 2022;31(166).
7. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, 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(9):e18-e47.
8. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, Cavazza A, Colby TV, Rossi G, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-52.
9. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, Gamez AS, Mallet JP, Serre I, et al. Poor Concordance between Sequential Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy in the Diagnosis of Diffuse Interstitial Lung Diseases. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(10):1249-56.
10. Troy LK, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, Vallely MP, Cooper WA, et al. Diagnostic accuracy of transbronchial lung cryobiopsy for interstitial lung disease diagnosis (COLDICE): a prospective, comparative study. *The Lancet Respiratory Medicine*. 2020;8(2):171-81.
11. Wahidi MM, Argento AC, Mahmood K, Shofer SL, Giovacchini C, Pulsipher A, et al. Comparison of Forceps, Cryoprobe, and Thoracoscopic Lung Biopsy for the Diagnosis of Interstitial Lung Disease - The CHILL Study. *Respiration*. 2021;1-7.
12. Fortin M, Liberman M, Delage A, Dion G, Martel S, Rolland F, et al. Transbronchial Lung Cryobiopsy and Surgical Lung Biopsy: A Prospective Multi-Centre Agreement Clinical Trial (CAN-ICE). *Am J Respir Crit Care Med*. 2023;207(12):1612-9.
13. Nicholson AG, Addis BJ, Bharucha H, Clelland CA, Corrin B, Gibbs AR, et al. Inter-observer variation between pathologists in diffuse parenchymal lung disease. *Thorax*. 2004;59(6):500-5.
14. Cooper WA, Mahar A, Myers JL, Grainge C, Corte TJ, Williamson JP, et al. Cryobiopsy for Identification of Usual Interstitial Pneumonia and Other Interstitial Lung Disease Features. Further Lessons from COLDICE, a Prospective Multicenter Clinical Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2021;203(10):1306-13.
15. Kalverda KA, Ninaber MK, Wijmans L, von der Thusen J, Jonkers RE, Daniels JM, et al. Transbronchial cryobiopsy followed by as-needed surgical lung biopsy versus immediate surgical lung biopsy for diagnosing interstitial lung disease (the COLD study): a randomised controlled trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(7):513-22.
16. Ryerson CJ, Corte TJ, Myers JL, Walsh SLF, Guler SA. A contemporary practical approach to the multidisciplinary management of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;58(6).
17. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, Richeldi L, Walsh SLF, Myers JL, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196(10):1249-54.
18. Baba T, Takemura T, Okudela K, Hebisawa A, Matsushita S, Iwasawa T, et al. Concordance between transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy for interstitial lung disease in the same patients. *BMC Pulm Med*. 2023;23(1):279.
19. Ryerson CJ, Adegunsaye A, Piciocchi S, Hariri LP, Khor YH, Wijsenbeek MS, et al. Update of the International Multidisciplinary Classification of the Interstitial Pneumonias: An ERS/ATS Statement. *Eur Respir J*. 2025.
20. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE, Jr., Lynch DA, Nicholson AG, et al. 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(6):733-48.
21. Lynch DA, Sverzellati N, Travis WD, Brown KK, Colby TV, Galvin JR, et al. Diagnostic criteria for idiopathic pulmonary fibrosis: a Fleischner Society White Paper. *Lancet Respir Med*. 2018;6(2):138-53.
22. Fischer A, Antoniou KM, Brown KK, Cadranel J, Corte TJ, du Bois RM, et al. An official European Respiratory Society/American Thoracic Society research statement: interstitial pneumonia with autoimmune features. *Eur Respir J*. 2015; 46(4):976-87.
23. Kondoh Y, Taniguchi H, Kataoka K, Furukawa T, Ando M, Murotani K, et al. Disease severity staging system for idiopathic pulmonary fibrosis in Japan. *Respirology*. 2017;22(8):1609-14.
24. Ley B, Ryerson CJ, Vittinghoff E, Ryu JH, Tomassetti S, Lee JS, et al. A multidimensional index and staging system for idiopathic pulmonary fibrosis. *Ann Intern Med*. 2012;156(10):684-91.
25. Fernandez Perez ER, Travis WD, Lynch DA, Brown KK, Johansson KA, Selman M, et al. Diagnosis and Evaluation of Hypersensitivity Pneumonitis: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2021;160(2):e97-e156.
26. Raghu G, Remy-Jardin M, Myers JL, Richeldi L, Ryerson CJ, Lederer DJ, et al. Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2018;198(5):e44-e68.
27. Fukihara J, Kondoh Y, Brown KK, Kimura T, Kataoka K, Matsuda T, et al. Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *Eur Respir J*. 2020;55(4).
28. Meyer KC, Raghu G, Baughman RP, Brown KK, Costabel U, du Bois RM, et al. An official American Thoracic Society clinical practice guideline: the clinical utility of bronchoalveolar lavage cellular analysis in interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012;185(9):1004-14.
29. Patolia S, Tamae Kakazu M, Chami HA, Chua A, Diaz-Mendoza J, Duggal A, et al. Bronchoalveolar Lavage Lymphocytes in the Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis among Patients with Interstitial Lung Disease. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(11):1455-67.

SECTION
4

TBLC 術前の画像診断

Summary

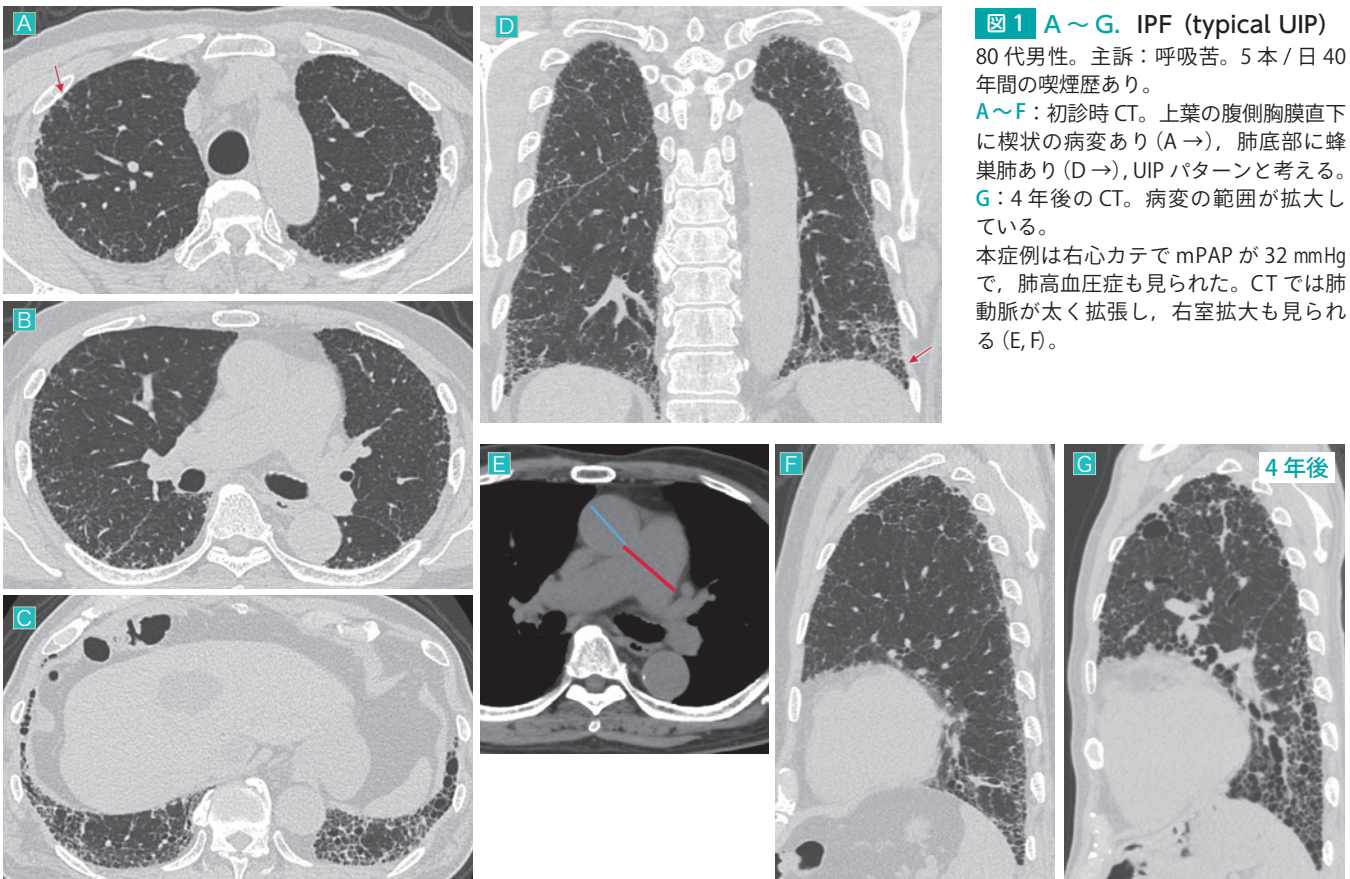
- ① 経気管支クライオ肺生検 (TBLC) の実施前には適切な CT 検査が必須である。
- ② TBLC に適した、胸膜から 1cm ぐらい内層の領域に病変があるか、画像で確認する (胸膜直下のわずかな病変や上葉の病変は、十分な組織が得られない場合がある)。
- ③ CT で、気管支の正常偏位や血管奇形、肺高血圧症や右心負荷の有無など合併症のリスクを高める病態がないか確認する。また、感染症や肺癌の合併にも注意する。
- ④ ねらった病変が採取できているか、組織像と画像を比較検討し、場合により再度の TBLC や外科的肺生検 (SLB) を勧める。

1. TBLC の適応

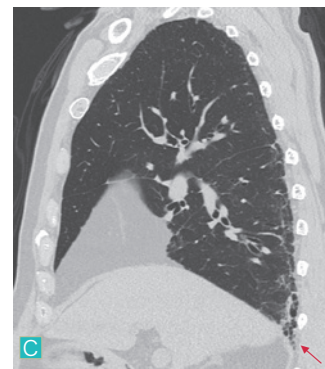
間質性肺疾患の治療において、細胞浸潤が多く、ステロイドや免疫抑制剤を投与するのか、線維化が中心で抗線維化薬を中心に治療を行うのかを見極める

ことは、治療法選択のうえで極めて重要である¹⁾。二次性の間質性肺疾患であっても、線維化が進行する場合には、進行性の線維性間質性肺炎 (progressive pulmonary fibrosis) として抗線維化薬の適応となる²⁾。

TBLC では、胸膜直下が採取できなくても、太い気



初診時



4年後

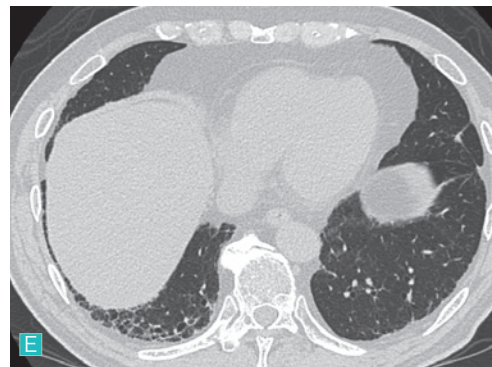


図2 A～F. IPF (probable UIP)

70代男性。20本/日19歳～70歳の喫煙歴あり。TBLCでUIPと診断されている。

A～C：初診時CT。上葉腹側胸膜直下に楔状の構造あり(A→)。肺底部に牽引性気管支拡張を伴う網状影あり(B, C→)。典型的な蜂巣肺はなくprobable UIPパターンと考える。

D～F：4年後のCT。病変の範囲は拡大し、肺容積も減少している。

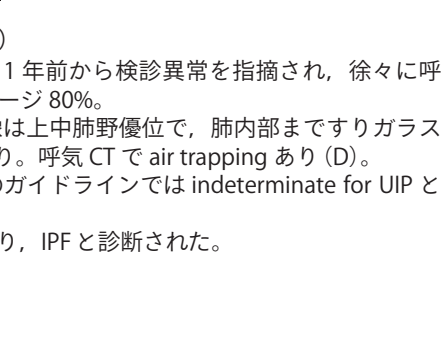
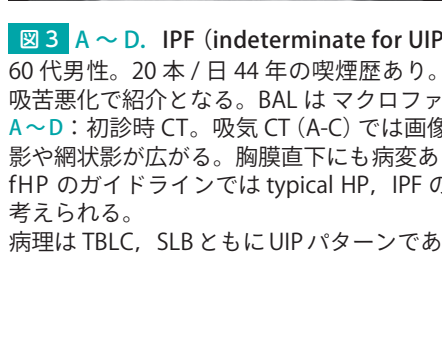
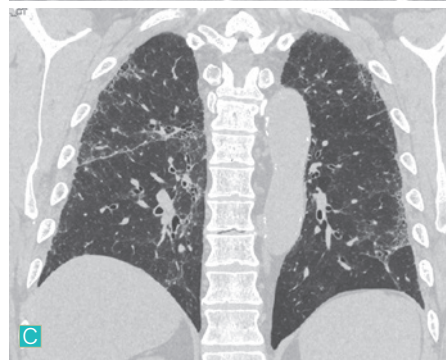
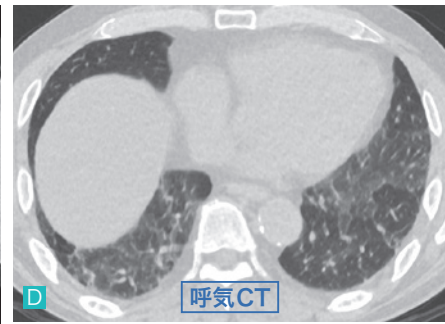
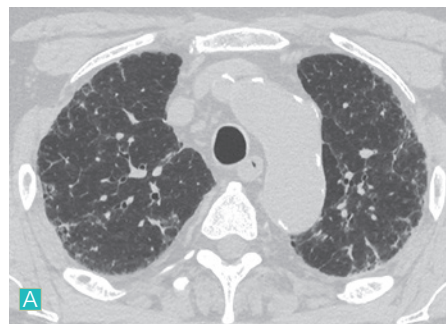


図3 A～D. IPF (indeterminate for UIP)

60代男性。20本/日44年の喫煙歴あり。1年前から検診異常を指摘され、徐々に呼吸苦悪化で紹介となる。BALはマクロファージ80%。

A～D：初診時CT。吸気CT(A-C)では画像は上中肺野優位で、肺内部まですりガラス影や網状影が広がる。胸膜直下にも病変あり。呼気CTでair trappingあり(D)。fHPのガイドラインではtypical HP、IPFのガイドラインではindeterminate for UIPと考えられる。

病理はTBLC、SLBともにUIPパターンであり、IPFと診断された。

管支周囲に張り付くような線維化や構造改変を証明できれば、UIPと診断可能であり、TBLCはIPFの診断の確信度を上げ、有用とされている³⁾。

2022年に発表されたIPFのガイドラインでは、臨床的にIPFを強く疑わせる状況があり(高齢、男性、

喫煙者など)、画像でtypical UIP(図1)、あるいはprobable UIPパターン(図2)であればTBLCなどの生検をせず、IPFと診断できるとされている²⁾。ただし、画像で、肺の一部にでもUIPパターンが見られる二次性間質性肺疾患は、膠原病肺や線維性過敏性肺炎

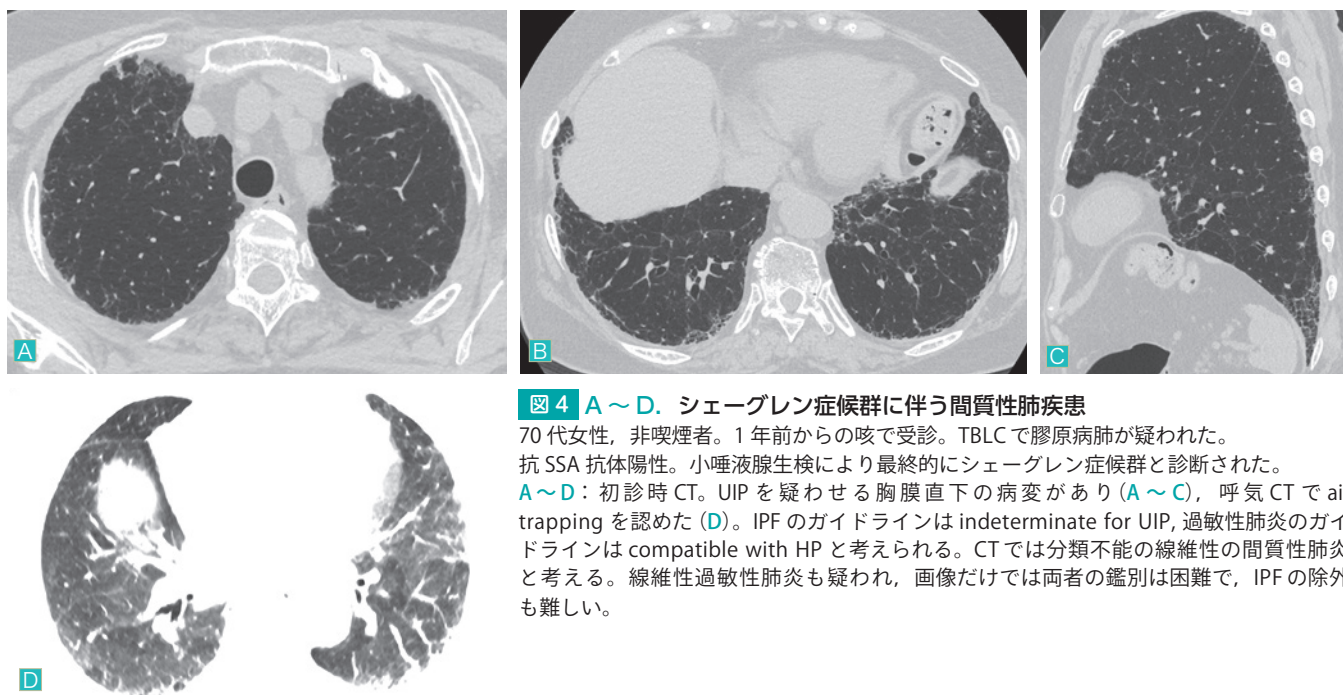


図4 A～D. シェーグレン症候群に伴う間質性肺疾患

70代女性、非喫煙者。1年前からの咳で受診。TBLCで膠原病肺が疑われた。抗SSA抗体陽性。小唾液腺生検により最終的にシェーグレン症候群と診断された。
A～D：初診時CT。UIPを疑わせる胸膜直下の病変があり（A～C），呼気CTでair trappingを認めた（D）。IPFのガイドラインはindeterminate for UIP、過敏性肺炎のガイドラインはcompatible with HPと考えられる。CTでは分類不能の線維性の間質性肺炎と考える。線維性過敏性肺炎も疑われ、画像だけでは両者の鑑別は困難で、IPFの除外も難しい。

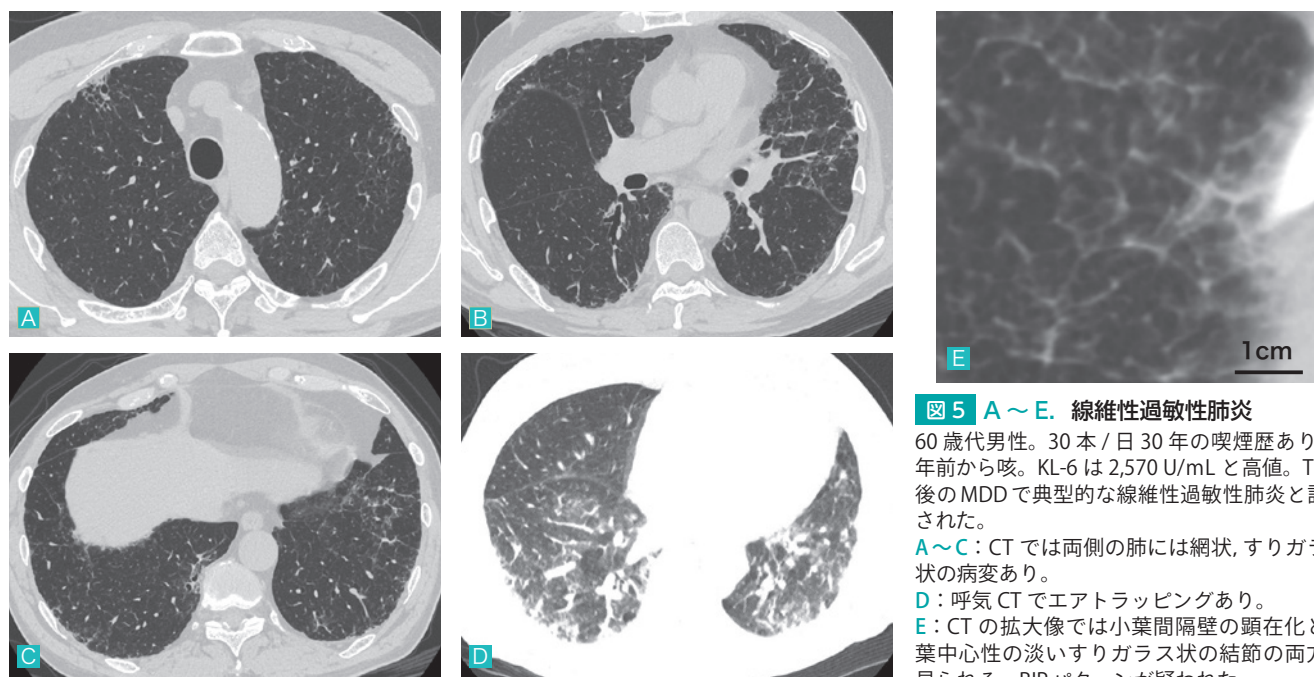


図5 A～E. 線維性過敏性肺炎

60歳代男性。30本/日30年の喫煙歴あり。6年前から咳。KL-6は2,570 U/mLと高値。TBLC後のMDDで典型的な線維性過敏性肺炎と診断された。
A～C：CTでは両側の肺には網状、すりガラス状の病変あり。
D：呼気CTでエアトラッピングあり。
E：CTの拡大像では小葉間隔壁の顕在化と小葉中心性の淡いすりガラス状の結節の両方が見られる。BIPパターンが疑われた。

など多数あり、その場合は抗炎症治療が先行されるので、臨床・画像で、IPFとしてやや矛盾する点があればTBLCなどの病理検査を行うべきである（図3～6）。例えば、画像ではリウマチやシェーグレン症候群などの気道病変を伴う膠原病肺と、過敏性肺炎は鑑別が難しいが（図4, 図5）、病理学的には、膠原病では形質細胞が多く、過敏性肺炎ではリンパ球浸潤が中心で、肉芽腫も見られ、TBLCは両者の鑑別に有用と考えられる。

CTでの病変の分布、および病変の量は、TBLCの

適応を決めるうえで、重要である。TBLCで採取しやすい部位（胸膜から1cmぐらい内層の領域）に、その症例を代表するような病変が複数個所あるかチェックする。上葉の病変の場合、気管支鏡の操作がやや困難であり、肺尖部の胸膜直下に病変が分布するPPFEは良い適応とはいえない（図6）。下葉の病変であっても、病変がごく少量の場合や、胸膜直下に張り付くような病変（図7）、高度の牽引性気管支拡張を伴う症例では、TBLCで病変が採取できないことがある。

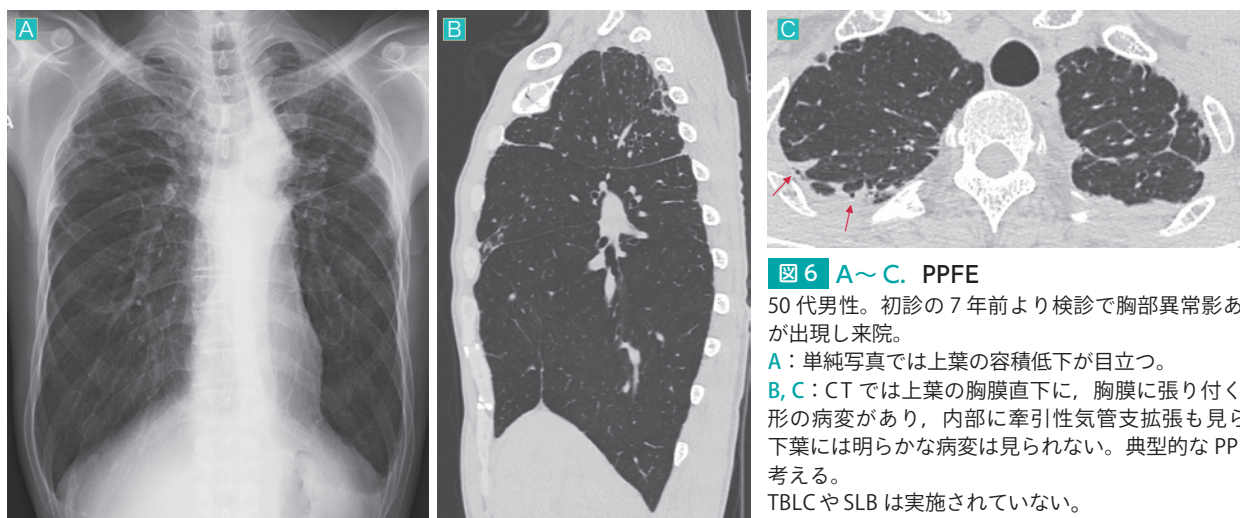


図6 A～C. PPFE

50代男性。初診の7年前より検診で胸部異常影あり。息切れが出現し来院。

A：単純写真では上葉の容積低下が目立つ。

B, C：CTでは上葉の胸膜直下に、胸膜に張り付くような不整形の病変があり、内部に牽引性気管支拡張も見られる(→)。下葉には明らかな病変は見られない。典型的なPPFEの所見と考える。

TBLCやSLBは実施されていない。

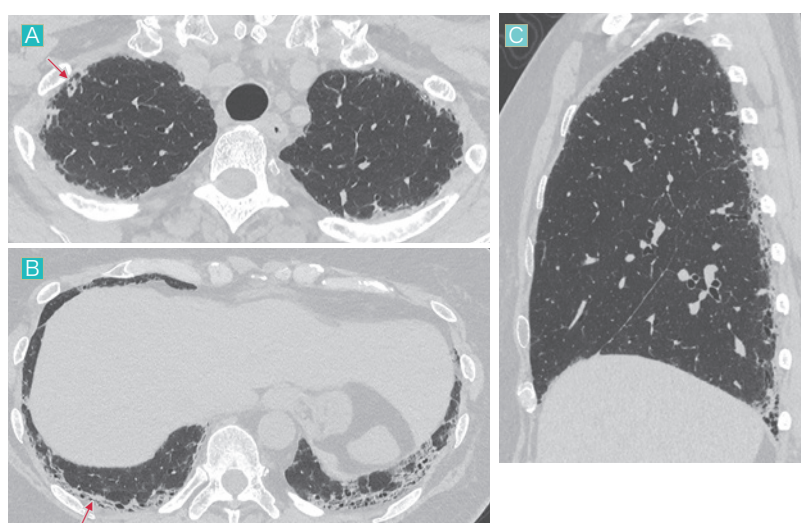


図7 A～C. リウマチ肺

50代女性、非喫煙者。

検診で異常影。TBLCでは十分検体とれず、外科的肺生検で膠原病肺疑いとなる。その後手の関節腫脹が出現、膠原病内科でリウマチと診断された。

A～C：初診時CT。上葉腹側胸膜直下に楔状の構造あり(→)。その内部に牽引性気管支拡張もあり、UIPパターンの線維化はあると考える。ただし、肺底部にはconsolidationも見られる。IPFのガイドラインではindeterminate for UIPとする。

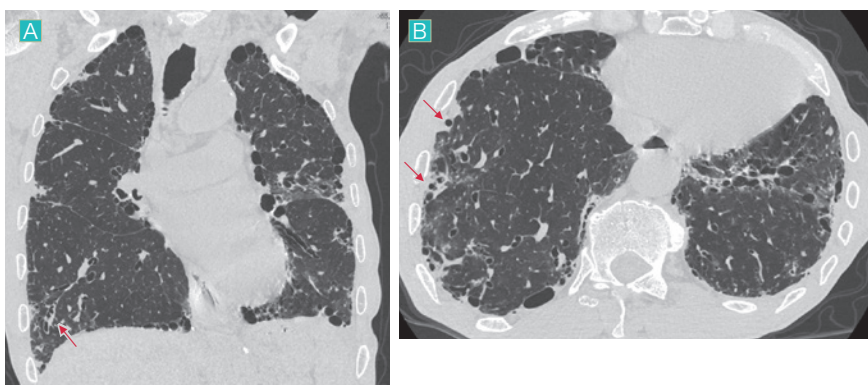


図8 A, B. 非結核性抗酸菌症

50代男性、喫煙歴なし。

主訴は体重減少と咳。

TBLCで、多数の肉芽腫あり。培養でMAC陽性で、非結核性抗酸菌症と診断された。画像では右肺下葉で、気管支壁肥厚や内部の粘液貯留を疑わせる所見が見られる(→)。

2. TBLCの前にチェックすべき画像のポイント

肺癌の術前CTの場合、気管支の正常偏位や血管奇形は当然記載すべき内容であり、TBLCでも同様と考える。筆者らは、余分な葉間胸膜をひっかけて、気胸になった症例を経験している。

ドイツのIPFガイドラインでは、肺高血圧症や右心

負荷は手技中の出血リスクを高める可能性があるとして記載されている⁴⁾。肺動脈の拡張など、肺高血圧症を示唆する所見は必ず記載する。また、右室拡大など、すりガラス影が右心負荷による肺水腫も鑑別に挙げられる場合も、画像所見に必ず記載する(図1)。

結核などの感染症や肺癌の合併の可能性があれば、必ず鑑別に記載する。感染拡大防止の観点からも、感染症を指摘することは重要である。非結核性抗酸菌症

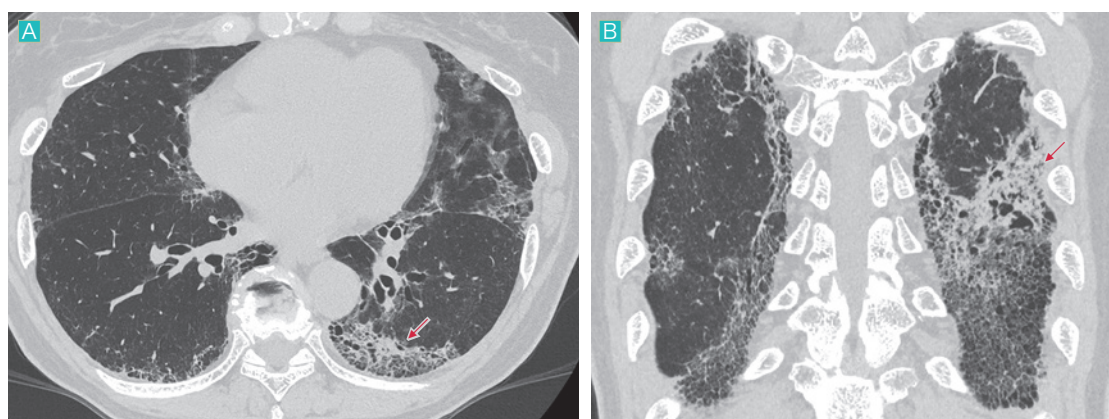


図9 A, B.
間質性肺炎合併肺癌
70代女性，喫煙歴なし。3年前に単純写真で間質性肺炎指摘，精査目的で紹介。
NSIPパターン間質性肺炎あり，左肺下葉consolidationあり。左肺下葉の病変(→)は粘液腺癌だった。

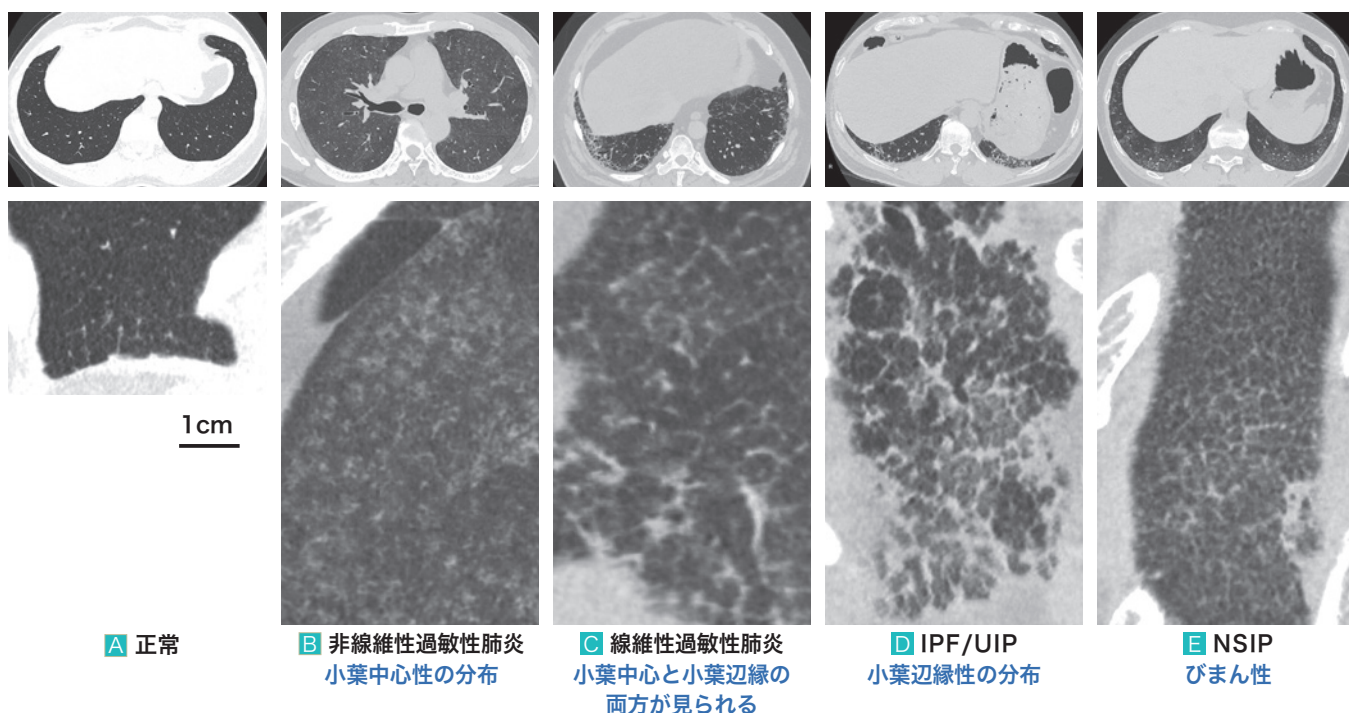


図10 A～E. びまん性肺疾患における小葉内の病変分布
上段：CTの軸位断像，下段：胸膜面に沿った斜位断像。

は，間質性肺疾患では典型的な所見を呈さない場合が多々ある(図8)。肺癌も間質性肺疾患の病変に埋もれて見落としやすいため，とくに注意が必要である(図9)。

3. 病変が適切に採取されたか確認する

採取された病理組織像と画像を比較して，狙った部分が正しく採取できたかまず確認すべきである。画像が，consolidation主体の病変で，線維化もしくは細胞浸潤を期待していたにもかかわらず，得られた組織の大部分は正常肺だった場合，うまく採取できなかった可能性が高い。TBLCだけでは診断が困難な場合，また画像や臨床と矛盾する場合には，必要に応じて，外科的肺生検も考慮すべきである。

ただし，線維性過敏性肺炎のような可逆性のある病

態の場合，手術を待っている間にリンパ球浸潤などはほとんど改善し，結果として，SLBでは線維化しか採取できないという場合もありうる。外科的肺生検と異なり，必要があれば，複数回実施できることもTBLCの長所であり，例えば，線維性過敏性肺炎を疑う場合には，病変が悪化したときを狙って，再度TBLCを行うことも検討すべきである。

4. 高精細CTについて

間質性肺疾患の診断で，病理と画像は相補的な役割を担っている。とくにTBLCでは，外科的肺生検に比較して標本が小さいため，画像で，病変の全体の分布や画像の経過を把握することが，組織所見を解釈する上でも役立つ。

CTでは、数年前より細かい検出器を用いたCTが市販されており、 1024×1024 , 2048×2048 マトリックスの撮影が可能となっている⁵⁾。(本項で提示した吸気CTはCANON社製、Aquilion Precisionで撮影した 1024×1024 マトリックス、0.25mm厚の画像である。)さらに、従来の装置で撮影した画像を、画像処理技術で、 1024×1024 マトリックスの画像に再構成することも可能となっている⁶⁾。また、Photon-counting CTという、従来とは全く異なる原理の検出器を搭載したCTが開発され⁷⁾、従来のCTの10分の1程度の線量で、高解像度の画像が撮影可能となった。したがって、今後はこうした高解像度のCTがびまん性肺疾患のHRCTの標準となると考える。これらの高解像度のCTでは、従来のCTより末梢の気管支が認識できるため、Millerの2次小葉より細かい構造である、Reidの2次小葉を認識することができる。Reidの2次小葉は解剖学的にほぼ1cm程度の大きさであり、これを基準にすることで、病変が縮みを伴うかどうか判断できる⁸⁾。また、小葉細葉辺縁の分布なのか、小葉中心性か、従来のHRCTよりも認識しやすく、病理組織像との対比も容易になると考えられる(図10)。

References

1. Ryerson CJ, Corte TJ, Myers JL, Walsh SLF, Guler SA. A contemporary practical approach to the multidisciplinary management of unclassifiable interstitial lung disease. *Eur Respir J*. 2021;6;58(6):2100276.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, 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(9):e18-e47.
3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic Lung Cryobiopsy Increases Diagnostic Confidence in the Multidisciplinary Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193(7):745-752.
4. Behr J, Günther A, Bonella F, et al. S2K Guideline for Diagnosis of Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *Respiration*. 2021;100(3):238-271.
5. Yanagawa M, Hata A, Honda O, et al. Subjective and objective comparisons of image quality between ultra-high-resolution CT and conventional area detector CT in phantoms and cadaveric human lungs. *Eur Radiol*. 2018;28:5060-5068.
6. Iwasawa T, Matsushita S, Hirayama M, Baba T, Ogura T. Quantitative Analysis for Lung Disease on Thin-Section CT. *Diagnostics (Basel)*. 2023;13(18).
7. Gaillandre Y, Duhamel A, Flohr T, et al. Ultra-high resolution CT imaging of interstitial lung disease: impact of photon-counting CT in 112 patients. *Eur Radiol*. 2023;33(8):5528-5539.
8. Iwasawa T, Sato M, Yamaya T, et al. Ultra-high-resolution computed tomography can demonstrate alveolar collapse in novel coronavirus (COVID-19) pneumonia. *Jpn J Radiol*. 2020;38(5):394-398.

SECTION
5

TBLCを用いたMDDにおける 画像診断の注意点

Summary

- 本項では現在行っている MDD における画像診断の実際を示し、生検が TBLC (経気管支クライオ肺生検) であった際に特に行っていることにも言及する。

1. 画像診断の実際

胸部放射線診断医は生検前の画像特に高分解能 CT 像を評価し、診断名を ontology¹⁾ に従って記載する。予後に大きく関与する UIP の存在の可能性を%で表記する。また慢性疾患の場合には特発性肺線維症 (idiopathic pulmonary fibrosis: IPF) の ATS/ERS/JRS/ALAT 2022 年ガイドライン²⁾ の CT 分類に従って分類を行い、また過敏性肺炎の ATS/ERS/JRS/ALAT 2021 年ガイドライン³⁾ の CT 分類に従って分類を行っておく。また特発性のみならず二次性でも予後を大きく左右する usual interstitial pneumonia (UIP) の存在確率も記載しておく。また縦隔条件で肺門、縦隔 LN 腫脹、肺高血圧、胸水、骨化等の有無も確認しておく。これらは report の形で残し、呼吸器内科医、病理医の診断の一助とし、さらに MDD の際の基礎とする。表 1 は公立陶生病院の MDD の際に用いている check sheet である。MDD に携わる画像診断医各位に参考にしていただくと幸甚である。

2. 生検部位の確認と同部位の CT 像の評価

実際の MDD の際には生検採取部位の確認を可能なら生検後の CT を参考に行い、さらに病理組織所見との対比のため生検部位の所見の記述を行う。同部位の CT 像を評価し、所見の記載とともに全体の CT 所見を反映する部位で生検が行われているかどうかを確認し病理医、呼吸器内科医に情報提供する。

具体的には症例 1 (図 1) は典型的な fibrosing NSIP の症例だが、生検部位が左 S⁴ とすればほぼ正常で全体を反映するものではないことを示唆することは画像診断医の責務である。以上の内容を病理医が病理所見を開示する前に、内科医、病理医に申告する。

また生検前に外科医とのカンファレンスが行われることが多いが、その際には画像診断医は最適な生検部位の指示を求められる。画像診断医では症例 1 の場合、左側で生検するなら胸膜下を生検し、かつ縁の部分の生検が容易な video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) の性質上、S⁸ や S¹⁰ を推薦することとなる。TBLC では胸膜下の病変が捉えられないことが多いが、巨視的な生検部位の決定には本質的に外科的生検と違いはない。

3. 病理診断との整合性の確認

まず、前述の生検部位の画像診断の際のその生検部位が疾患全体を反映する (代表する) ものかどうかの確認が議論の前提になる。多くの場合弱拡大の病理所見と熟練した放射線科医がとった高分解能 CT 所見とは整合性があり、弱拡大の病理所見による診断が基本である原因不明の間質性肺疾患の診断において、高分解能 CT 所見から得られる診断は確定診断の方向性を十分に反映し得る。生検部位の所見が全体を反映していなかったり、病理医の診断が強拡大の所見にもとづいている場合は、次に述べる合意形成に向けて議論が必要となる。

表 1 MDD の際に用いる HRCT 画像 check sheet (例)

IDNo.
CT 撮影日
Age
Sex
読影者

Score	CT 所見	Rt. Lung			Lt. Lung		
		Upper	Middle	Lower	Upper	Middle	Lower
1	Spared area extent (%)						
2	Ground-glass opacity extent (%)						
3	Consolidation extent (%)						
4	GGO + traction bronchi-bronchiolectasis extent (%)						
5	Consolidation + traction bronchi-bronchiolectasis extent (%)						
6	Honeycombing extent (%)						
7	Intralobular reticular opacity (%)						
8	Emphysema (%)						
9	Cyst (%)						
total lung							
other findings	Nodular opacities (0 or 1)						
	centerilobular nodules (0 or 1)						
	Thickening of B-V bundles (0 or 1)						
	Interlobular septal thickening (0 or 1)						
	Architectural distortion (0 or 1)						
	Traction bronchiectasis (No. of segments)						
	注：これだけは葉毎で						
Each Zone Score							
Right and Left Zone Score							
HRCT スコア							
nodular opacity (%) 上記と重複可							

Generation of traction bronchiectasis

(主気管支を1次とし最低次を記載, 5次以降は全て5とする)

pleural effusion rt.
lt.

Diagnosis 1 pre/after

Confidence Level (score 5= $\geq 90\%$, score 4= 89-70%,
Score=3 69-51%, Score 2= 50-31%, Score 1= 30% $\geq$)

Diagnosis 2 pre/after

Confidence Level (score 5= $\geq 90\%$, score 4= 89-70%,
Score=3 69-51%, Score 2= 50-31%, Score 1= 30% $\geq$)

Diagnosis 3 pre/after

Confidence Level (score 5= $\geq 90\%$, score 4= 89-70%,
Score=3 69-51%, Score 2= 50-31%, Score 1= 30% $\geq$)

IPF/UIP ATS (2022) Grade

1.IPF/UIP, 2.probable, 3.Indeterminate for UIP,
4.Alternative Diagnosis

CHP ATS (2020) Grade

1.Typical HP, 2.Compatible with HP, 3.Indeterminate for HP

INPULSIS/INBUILD HRCT 基準

A) 肺底部と胸膜下が主体の蜂巣肺
B) 肺底部と胸膜下が主体の網状影と牽引性気管支拡張
C) 非典型像がない (粒状影, 浸潤影, 網状影よりすりガラス影が多い)

画像パターン

IP, cNSIP, fNSIP, RB-ILD, DIP, OP, FOP, DAD, DLH,
PPFE, Unclassifiable

UIP の存在確信度

%

その他 (あれば1をつけてください)

Lymphadenopathy (short axis>10mm)
If present, which station
PPFE
CPFE



図1 症例1：典型的な fibrosing NSIPの症例

4. 合意形成

MDDにおける放射線診断医の役割は、病理医と呼吸器内科医へのマクロ形態学的な診断の方向の提示と、病理医と呼吸器内科医が描く診断の方向性に対する是々非々の申告である。前者はことさらにここで取り上げるまでもない。後者に関しては、ことに自分の画像診断と異なる場合病理医と呼吸器内科医が示唆する疾患が示す画像の spectrum を思い浮かべる。自分の経験および文献的検討からどのくらいの画像が非典型的なものを含め存在したかを検討する。その中に当該疾患の画像が含まれれば、例えば自分の画像診断とは異なっても、臨床、病理の一致した方向の診断に合意することとなる。一方、病理医、内科医が示した診断に当該症例の画像が全く当てはまらない際に画像診断医はそのことを告げるのに躊躇してはいけない。びまん性肺疾患の場合多くは臨床症状、検査所見は類似しているため、sample error等の原因で本質とは異なる病理診断がなされても内科医は不都合を感じない場合が多い。診断が誤ってなされることが無いように歯止めをかけるのも放射線科医の重要な役割である。幸いなことに診断材料が不十分で診断確定に至らないものを“分類不能”とすることを2013年の原因不明の間質性肺炎の合意分類⁴⁾は容認しており、その場合さらに経過を見る、追加の検査を行うことで診断を確定してい

く working diagnosis⁴⁾も推奨されている。

5. おわりに

現在行っているMDDにおける画像診断の実際を示し、生検がTBLCであった際の注意点にも言及した。本稿が日常臨床の一助となれば幸甚である。

References

1. Ryerson CJ, Corte TJ, Lee JS, et al. A Standardized Diagnostic Ontology for Fibrotic Interstitial Lung Disease. An International Working Group Perspective. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:1249-1254.
2. Raghu G, Remy-Jardin M, Richeldi L, Thomson CC, Inoue Y, Johkoh T, 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. Raghu G, Remy-Jardin M, Ryerson CJ, Myers JL, Kreuter M, et al. Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis in Adults. An Official ATS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;202:e36-e69.
4. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, King TE Jr, et al: ATS/ERS Committee on Idiopathic Interstitial Pneumonias. 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;188:733-48.

Chapter IV

将来的な展望

SECTION
1

TBLCの将来展望

— Image navigation・デジタル病理・オミクス統合による次世代ILD診療 —

1. はじめに

びまん性肺疾患の臨床において、外科的肺生検 (video-assisted thoracoscopic surgery: VATS/SLB) は依然として極めて高い診断精度を有する確立された手技である。一方で、侵襲性・入院負担・合併症リスクの観点から、経気管支クライオ肺生検 (TBLC) はより患者に優しいアプローチとしてその臨床的位置づけを確立しつつある。2022年ERSガイドライン¹⁾ および2025年COLD RCT²⁾ のエビデンスを踏まえると、適切な施設や熟練したチーム体制のもとで、また慎重に適応を選択された症例において、TBLCを先行し、診断不能例や診断確信度が不十分な場合においてVATSを補完的に選択する段階的診断アルゴリズムが、今後広く検討されていくと想定される。

さらにTBLCは、単なる「病理パターン同定のための生検」を超え、治療選択・予後予測・臨床意思決定を見据えた precision diagnostics へと明確に役割を変えつつある。慢性ILD診療においては、TBLCを基盤とした多分野による集学的検討 (MDD) が臨床標準として定着しつつあり、その役割は「診断を確定するための検査」から、「治療戦略を成立させるための検査」へと質的に転換しつつある。

2. TBLCの標準化と実装課題

TBLCの臨床的価値が国際的に認識される一方で、現時点では手技、検体処理、診断運用の各段階においてばらつきが大きく、その均質化が十分に達成しているとは言いがたい。このばらつきは、診断率や合併症頻度の差として顕在化しており、TBLCの安全な普及を左右する課題となっている。

将来のTBLC臨床体系においては、凍結時間、プローブ径、サンプリング本数・部位選択といった技術パラ

メータに加え、閉塞バルーン使用や透視下操作を含む安全管理プロトコールについて、国際的合意や学会主導の指針に基づく標準化が求められる。さらに、分子解析を前提とした検体処理フローについても、今後の整備が必要と言える。またTBLCは典型的な「経験依存型手技」であり、呼吸器内視鏡医・病理医・看護師・麻酔科医を含むチーム医療教育体制を標準化することが、次世代TBLCプラクティスの基盤になると考えられる。

3. Image navigation, ロボット医療, デジタル病理とAI

TBLCの弱点の一つは、病変分布が限局性であったり胸膜直下に偏在したりする症例において、代表性の高い標本を安定して採取することが難しい点である。従来の透視下手技では、びまん性陰影に対しては一定の診断率が得られる一方で、線維化病変が限局した「limited ILD」やモザイク状分布を示す症例では、sampling errorが診断率を制限する要因となっていた。

この課題に対し、まとまったエビデンスはないが、近年、cone-beam CT (CBCT) によるリアルタイム3次元ナビゲーションは、新しいアプローチの一つとして注目されている。RavagliaらはILD陰影の範囲が15%未満のlimited ILD症例を対象に、CBCT誘導下TBLC (CBCT-TBLC) を用いることで、90%以上という高い診断率および良好なfirst-pass診断率を報告し、従来TBLCの適応が難しかった症例群における弱点克服戦略となり得ることを示した³⁾。一方で、CBCT使用症例では気胸の増加など安全性上の課題が残されており、高度なimage navigationは診断率と安全性のトレードオフの中で慎重に評価されるべきであることも示唆されている。

ロボット医療の応用例も限られてはいるが、現在、

ロボット支援気管支鏡検査 (robotic bronchoscopy) と TBLC を組み合わせた手技が報告されている⁴⁾。このアプローチは、末梢小病変に対する高精度到達と大きな TBLC 標本の取得を両立させる可能性を有しており、現時点では肺癌領域でのデータが中心ではあるものの、将来的に ILD 領域、とくに限局病変や重複病変を有する症例に応用される余地がある。ただし、機器コストや訓練、適応の妥当性評価など、複数のハードルが存在しており、今後は前向きデータの蓄積とともに、TBLC における robotic bronchoscopy の位置づけを慎重に議論する必要がある。

病理組織を用いた AI 解析については、TBLC 由来 HE 画像を用いて %FVC 低下との関連を検討した探索的研究が報告されている⁵⁾。しかし、現時点ではエビデンスの蓄積は限定的であり、その臨床的有用性や再現性については今後の検証を要する⁵⁾。

4. On-site Adequacy Evaluation と 3D 顕微鏡によるデジタル病理

TBLC の診断能を左右する重要因子の一つは、標本適格性 (adequacy) である。細胞診では ROSE (rapid on-site evaluation) が広く普及している一方で、組織検体を対象とした即時評価手法は現時点では確立しておらず、この点が TBLC における診断収率のばらつきや再手技の一因となっている。

この課題に対し、higher harmonic generation (HHG) 顕微鏡を用いた前向き研究には、新鮮 TBLC 標本を無染色・未処理のまま数分以内に可視化し、研究的文脈において標本適格性を判定し得る可能性が示されている⁶⁾。HHG は、third-harmonic generation, second-harmonic generation, two-photon excited autofluorescence など複数のイメージングモダリティを統合することで、肺胞構造、コラーゲン・エラスチン線維、炎症細胞などをリアルタイムに描出できることが特徴である。

本研究では、HHG による適格性判定は高い感度と良好な評価者間一致を示し、不適格標本の見逃しを低減することで、同一手技内で追加サンプリングの判断を可能にし得ることが示されている⁶⁾。これは、TBLC における「どこから採るか」を補完する image guidance に加えて、「採れた標本が十分かどうか」をその場で評価するという新たな次元の技術であり、診断収率向上と再手技回避に寄与する可能性がある。

HHG を含む無染色イメージング技術や 3D 病理解析技術は、現在研究レベルにとどまっているものの、空間構築を可視化することで従来の 2 次元病理評価では捉えきれなかった病理学的特徴の理解を深める可能性がある。将来的には、新規の形態マーカーの探索や診断一致率向上への寄与が期待されるが、その臨床的有用性については今後の検証を要する。

5. TBLC と分子病理学 — Precision medicine の基盤へ

近年の ILD 診療において、TBLC を用いた診断評価は、単に病理分類を確定するための手技ではなく、治療選択や予後評価を視野に入れた precision medicine への応用が研究的に検討されつつある。従来のガイドラインが主として「検体量」を評価軸としていたのに対し、近年は分子解析に耐え得る検体品質が重視される傾向にあり、評価指標も従来の単純な診断率から、治療方針決定への寄与へと拡大されつつある。

TBLC 検体を対象とした single-cell RNA sequencing や spatial transcriptomics 解析について、研究導入が進みつつあり、線維化病態の分子層別化、予後予測、治療反応性評価といった情報を実臨床検体から直接取得することが可能となりつつある。これらの解析により、線維化肺における細胞集団の多様性や病態特異的ニッチが詳細に可視化され、従来は外科的肺生検や剖検肺を中心に行われてきた分子病態研究が、TBLC 検体へと拡張されつつある点は特筆に値する^{7)~9)}。

このような流れの中で、TBLC は臨床診療と先端分子研究を橋渡しする潜在的役割を担い始めており、将来的には TBLC で得られる組織が、分子解析、single-cell/空間トランスクリプトミクス、ラジオミクス・AI モデル構築を支える「多目的バイオリソース」として機能することが期待される。

具体例として、Niitsu らは ILD 症例に対して Visium を用いた空間トランスクリプトミクス解析を適用し、線維芽細胞巣を含む「若い線維化病変」に特徴的な遺伝子ネットワーク (SM2 モジュール) を抽出し、その中心分子として SPARC を同定した¹⁰⁾。さらに、SPARC の免疫染色レベルが予後と関連することを示し、TBLC 由来検体であっても病理学的空間構造と分子情報を統合した高度解析が可能であること、そして分子病態指標が臨床予後予測および意思決定に直結し得ることを明確に示した。

6. Precision thoracic diagnostics における TBLC の位置づけ

こうした技術革新を背景に、Martella らは TBLC を「precision thoracic diagnostics」の文脈で整理し、病理組織学 (histopathology)、オミクス解析 (omics)、ラジオミクス (radiomics)、AI などが統合される中核技術の一つとして位置づけている¹¹⁾。同総説では、TBLC により得られる組織情報が、病理診断にとどまらず、画像解析、分子プロファイル、機械学習アルゴリズムと組み合わせることで、個々の症例に対する予後層別化や治療戦略の最適化に貢献し得ることが強調されている。

すなわち、TBLC は「診断のための組織」を提供する手技から、「臨床意思決定のための多層的情報」を生成する中核プラットフォームへと役割が拡大される可能性が示唆されている。ただし、現時点においてこうした統合的診断フレームは、研究のおよび概念的段階であり、実臨床への応用には更なる検証が必要と言える。その先には、HRCT 定量解析、血清バイオマーカー、多施設レジストリデータとの統合により、真に個別化された ILD 診療の実現が期待される。

7. 非侵襲診断志向の時代における TBLC の位置づけ

一方で、呼吸器診療全体が非侵襲的診断の方向へシフトしている現実も見逃すことはできない。特に IPF 診療では progressive pulmonary fibrosis (PPF) 概念の導入により、疾患分類そのものよりも臨床進行性が治療判断を規定する場面が増えつつあり、必ずしも組織学的確定診断を前提としない診療が容認され始めている。CTD-ILD でも同様に、HRCT・臨床背景・血清学的情報を主体とした診断アルゴリズムが国際的に採用される傾向があり、病理診断は補助的役割へシフトしつつある。

この潮流は患者負担軽減や診療迅速化の観点で合理的である一方で、「TBLC が不要あるいは時代に逆行する侵襲手技である」という誤解を招き得る。しかし重要なのは、TBLC を「行うか否か」ではなく、「いつ」「どの症例に」用いるかを戦略的に判断することである。すなわち、画像と臨床情報のみでは不確実性が残る症例、診断分類が治療選択と予後に直結する症例、あるいは分子・病理所見情報が将来的な治療戦略や研究に

決定的意義を持つ症例において、TBLC は次の臨床ステップを切り拓く「選択的に用いるべきキーテクノロジー」として位置づけることが妥当がある。

さらに、TBLC を基盤とした分子研究の発展は、TBLC 自体の応用を拓げるのみならず、将来的には、より侵襲性の少ない TBLB 検体や BAL 細胞診検体への応用へと広がる可能性をも示唆している。これにより、現在の取得検体の全てを網羅的解析に供する「モレキュラークラシファイヤー」のような運用から、通常の癌における診療のように、FFPE 検体を用いた段階的分子診断に類似した運用への移行を検討する余地もあるであろう。TBLB の適応を再評価する契機となる可能性もある。

8. 日本発 TBLC 戦略への期待

日本は TBLC 手技熟練度の高さによる合併症の頻度が低いことに加え、MDD を実施しやすい臨床体制や研究環境を有している。今後日本が果たすべき役割は、TBLC の適応基準をより明確化するとともに、手技・検体処理・MDD の運用を含めた実装レベルでの標準化を進めていくことと言えよう。さらに、臨床情報、画像所見、病理所見、分子情報を統合したマルチモダルデータの蓄積と解析は TBLC の真の価値を引き出す上で重要と言える。これにより、将来的に国際的議論に貢献する実証的データを発信する基盤となる。

このような視点を持ち、臨床と研究を統合した TBLC プラクティスを段階的に発展させることができれば、日本は今後の ILD および胸部疾患診療をリードする重要な役割を担うことができるであろう。

さらに近年、間質性肺疾患診療の将来像は、単に診断名を確定することから、画像・病理・分子情報を統合し、診断確信度、予後予測、治療選択を総合的に高める方向へと変化している。Ryerson らによる ERS/ATS statement では、特発性と二次性の間質性肺疾患を統合的に扱い、画像・病理学的パターンと最終臨床診断を区別したうえで、MDD により診断確信度を明示する考え方が示された¹²⁾。また、2026 年の state-of-the-art review では、肺生検の将来課題として、生検そのものの安全性・診断収率の向上に加え、endobronchial optical coherence tomography (EB-OCT)、AI を用いた定量的 CT 解析、分子分類、血液・気道由来バイオマーカーなど、低侵襲または非侵襲的手法を生検の代替または補完として検証していく方向性が示されてい

る¹³⁾。

このような流れの中で、TBLCは将来的に単独で完結する診断手技ではなく、image navigationによる適切な採取部位選択、デジタル病理による病理所見の定量化、オミクス解析による分子病態の把握、AIによる臨床・画像・病理所見の統合と組み合わせることで、MDDにおける診断確信度およびmanagement confidenceを高める中核的なプラットフォームとして発展していくことが期待される。

9. 結論

TBLCはすでに確立された診断技術であると同時に、image navigation、デジタル病理、オミクス解析、AI統合によって大きく進化する潜在能力を有している。TBLCは「組織を採るための手技」から、「診断・予後層別化・治療戦略構築・研究基盤を一体化する次世代ILDプラットフォーム」へと進化していく可能性が高い。

TBLCをいかに戦略的に、安全かつ最大の情報価値を引き出す形で活用するか—それが今後のILD診療の質を決定する重要な鍵となろう。

References

1. Korevaar DA, Colella S, Fally M, Camuset J, Colby TV, Hagmeyer L, et al. European Respiratory Society guidelines on transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung diseases. *European Respiratory Journal*. 2022;60(5):2200425.
2. Kalverda KA, et al. COLD Study Investigators. Transbronchial Cryobiopsy Followed by As-needed Surgical Lung Biopsy Versus Immediate Surgical Lung Biopsy for Diagnosing Interstitial Lung Disease (the COLD Study): A Randomised Controlled Trial. *Lancet Respir Med*. 2024;12(7):513–522. doi:10.1016/S2213-2600(24)00074-2.
3. Ravaglia C, Vignigni G, Vizzuso A, et al. Cone-Beam Computed Tomography Improves Location of Transbronchial Cryobiopsy in Interstitial Lung Disease with Limited Extent. *Respiration*. 2024;103(10):641–650. doi:10.1159/000539009.
4. Husta BC, Ganjaei KG, Bott MJ, Travis WD, Chawla M, Kalchiem-Dekel O, et al. A Prospective Study of Safety and Incremental Diagnostic Value of Transbronchial Cryobiopsy Incorporated into Robotic-Assisted Bronchoscopy. *Lung*. 2025;204(1):1. doi:10.1007/s00408-025-00863-x.
5. Uegami W, Okoshi EN, Lami K, et al. Explainable Cryobiopsy AI Model, CRAI, to Predict Disease Progression for Transbronchial Lung Cryobiopsies with Interstitial Pneumonia. *medRxiv*. 2025.08.06.25333181. doi: <https://doi.org/10.1101/2025.08.06.25333181>.
6. Kalverda KA, van Huizen LMG, von der Thüsen J, Poletti V, Radonic T, Daniels JMA, et al. Rapid On-Site Evaluation of Cryobiopsies in Interstitial Lung Disease Using Higher Harmonic Generation Microscopy. *Am J Respir Crit Care Med*. 2025;211(10):1876–1879.
7. Habermann AC, et al. Single-cell RNA Sequencing Reveals Profound Changes in Cell Populations and States in Idiopathic Pulmonary Fibrosis. *N Engl J Med*. 2020;383:1417–1429.
8. Angelidis I, et al. An Atlas of the Aging Lung Mapped by Single-cell Transcriptomics. *Nat Med*. 2019;25:1485–1495.
9. Mayr CH, et al. Integrated Single-cell and Spatial Transcriptomics Reveal Disease-specific Cell Niches in Pulmonary Fibrosis. *Nat Med*. 2021;27:1968–1984.
10. Niitsu T, Kataoka T, Fukushima K, et al. Spatial Transcriptomics Identifies SPARC as a Prognostic Marker in Interstitial Lung Diseases. *J Pathol*. 2025;267(1):79–91. doi:10.1002/path.6567.
11. Martella S, Cusumano G, La Via L, Palmucci S, Gili E, Solinas C, Stylianakis D, Muscato G, Vancheri C, Terminella A. Transbronchial cryobiopsy in the era of precision thoracic diagnostics: Histopathology, omics, radiomics, and AI converge. *Respir Med*. 2025;251:108574. doi: 10.1016/j.rmed.2025.108574.
12. Ryerson CJ, Adegunsoye A, Piciocchi S, et al. Update of the international multidisciplinary classification of the interstitial pneumonias: an ERS/ATS statement. *Eur Respir J*. 2025. Dec 4;66(6):2500158.
13. Mor E, Piciocchi S, Ravaglia C, et al. Clinical utility of lung biopsy in fibrotic interstitial lung disease. *Am J Respir Crit Care Med*. 2026 Mar 1;212(3):571–590.

間質性肺疾患に対するクライオバイオプシーによる診断の手引き 2026

Expert Guidance on Transbronchial Cryobiopsy for the Diagnosis of ILD 2026

2026 年 7 月 22 日 初版発行

編集 日本呼吸器学会 間質性肺疾患に対するクライオバイオプシーによる診断の手引き 2026 作成委員会
協力 厚生労働科学研究費補助金難治性疾患等政策研究事業（難治性疾患政策研究事業）びまん性肺疾患に関する調査研究班 病理・クライオバイオプシー部会
発行者・発行元 一般社団法人 日本呼吸器学会
〒113-0033 東京都文京区本郷 3 丁目 28 番 8 号 日内会館 7 階
TEL : 03-5805-3553 (代) FAX : 03-5805-3554
✉ info@jrs.or.jp URL : <https://www.jrs.or.jp/>

本手引きに掲載された著作物の複製権・翻訳権・上映権・譲渡権・公衆送信権（送信可能化権を含む）等の著作権のすべては、一般社団法人 日本呼吸器学会が保有します。したがって、当学会の許諾を得ないで、上記の権利を侵害する行為の一切を禁じます。

© 一般社団法人 日本呼吸器学会 2026

Published in Japan