

病理部会報告

研究分担者 蛇澤晶（国立病院機構東京病院部長）

研究要旨

【背景と目的】本部会はクライオバイオプシー部会と協力し、経気道的氷結肺生検（transbronchial lung cryobiopsy: TLC）が間質性肺疾患診断における有用性について検討する研究を進めている。現在、間質性肺炎の診断に際しては臨床・放射線・病理による multidisciplinary discussion（MDD）が行われており、病理検体は外科的肺生検標本以上の大きさが必要とされている。しかし、外科的肺生検は患者の負担が大きく、合併症のリスクが少なくないことが問題となっている。最近、外科的肺生検標本に変わって、TLC によって採取された検体を使用すれば十分な MDD を行うことが可能だとする報告がなされるようになってきた。しかし、TLC の検体は外科的肺生検より小さいものばかりであり、形態学的情報量が後者に比して劣ることは明らかであり、TLC 検体の有用性についてはさらなる検討が必要である。本部会では TLC と外科的肺生検の両者が行われた患者を集積し、両検体の診断一致率を検定することを企画した。【結果】今年度は、研究計画書の確定および症例集積、第 1 回の臨床・病理検討会を行った。【結論】臨床・病理検討会では、病理パターンの診断名に関しては病理医間の不一致が問題となったが、所見に関してはおおよそ一致していた。今後、集積した症例の病理画像データをクラウド化し、病理医にネット上での検鏡および病理パターン・病理所見の記載を依頼し、診断一致率を検討する。

A. 研究目的

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

現在は原因不明の間質性肺炎（IIPs）¹⁾のうち、慢性の経過を示す間質性肺炎の多くは特発性肺線維症（IPF）および線維性非特異的間質性肺炎（fibrotic NSIP: f-NSIP）に分類され、それぞれの病理像は UIP pattern, f-NSIP pattern を呈する定義されている。また、亜急性から急性の経過を示す原因不明の間質性肺炎には器質化肺炎（COP）や細胞性非特異的間質性肺炎（cellular NSIP: cNSIP）、急性間質性肺炎（AIP）が挙げられ、それぞれは、OP pattern, cNSIP pattern, diffuse alveolar damage（DAD） pattern の病理像を呈するといわれており、それぞれの疾患と病理パターンとの対応がなされている¹⁾。

しかし、原因が推定される間質性肺炎においても UIP pattern^{1) 2)} や fNSIP・cNSIP・OP の pattern を呈する症例の存在が知られており、病理像のみで間質性肺炎の分類・診断を診断することは不可能である。診断には、臨床情報や放射線画像、病理パターンを総合的に検討する必要があり、各担当医師の合議、すなわち multidisciplinary discussion（MDD）が重要となる¹⁾。

現在、MDD に耐えうる病理パターンを認識するためには、通常の経気管支肺生検（TBLB）による標本は小さく情報量が少なすぎるため、外科的肺生検（SLB）で得られる大きさの標本が必要とされている。しかし、胸腔鏡下手術（VATS）生検を含めて、SLB

では手術操作による患者の負担が大きく、病態の急性増悪をはじめとした合併症のリスクが存在する。また、高齢者や高度の呼吸障害を伴う症例については SLB が困難な症例が存在する。

最近 SLB に替わって、経気管支的氷結肺生検（TLC）によって採取された検体を使って十分な MDD を行うことが可能であるとの報告がなされるようになってきた^{3) 4)}。

本研究では、びまん性間質性肺炎の精査目的に TLC と SLB の両者が施行された症例を集積し、複数の病理医により各標本に対する診断を行い、両検体における診断一致率を検討する。十分な診断一致率が得られれば、これまで間質性肺炎の確定診断に必要とされていた外科的肺生検標本が不要となる可能性がある。また、臨床所見、HRCT のみで診断せざるを得なかった症例においても病理学的検討を加えることが可能になり、より多くの症例で MDD 診断が可能となる。

B. 研究方法

1. 選択・除外基準を確認し、対象症例を選択する
2. 対象症例の各検体に HE 染色および弾性線維染色を施す
3. 症例提供施設（神奈川循環器呼吸器病院症例の責任者：馬場 智尚、はるひ総合病院症例の責任者：小橋 保夫）において各標本の virtual slides を作製し、クラウド化（画像データをサーバに保存）を行う。その際、各施設での検体番号は消去し、本研究に限り使用する番号を付与する。
4. 患者情報（ID）と新たな標本番号との対応表は、馬場 智尚、小橋 保夫が保存する
5. 共同研究者のうち病理担当者は、クラウド化した

各検体の画像を観察し、以下の記載を行う

- i) 病理パターン診断: 診断は2013年¹⁾, 2018年²⁾に発表された国際ガイドラインを使用する
 - ii) 診断の確診度
 - iii) 分類不能間質性肺炎と病理パターンを診断した場合には、その根拠となる病理所見
 - iv) 複数の病理パターンが存在する分類不能型間質性肺炎と診断した場合には、それぞれの病理パターン
 - iv) Indeterminate for UIP パターンと診断した場合には、その根拠となる病理所見
 - v) 推定疾患
6. 患者情報と TLC の標本番号, SLB の標本番号を対応させ統計処理を行う

C. 研究組織

国立病院機構東京病院 臨床検査センター

蛇澤 晶

長崎大学大学院医師薬学総合研究科 病理学/病理診断科

福岡 順也

日本医科大学解析病理学教室

寺崎 泰弘

近畿大学医学部病理学講座 助教

田中 伴典

横浜市立大学医学部 病態病理学教室

奥寺 康司

横浜市立大学医学部 病態病理学教室

松村 舞依

長崎大学大学院医師薬学総合研究科 病理学/病理断科

田端和宏

九州大学大学院医学研究院 形態機能病理学

橋迫 美貴子

関西医科大学 臨床病理学講座

石田 佳央理

長崎大学大学院医師薬学総合研究科 病理学/病理診断科

財前 圭晃

独立行政法人国立病院機構東京病院 病理診断科

木谷 匡志

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

小倉 高志

はるひ呼吸器病院

斎藤 雄二

はるひ呼吸器病院

小橋 保夫

大分大学 呼吸器・感染症内科学講座

小宮 幸作

日本赤十字社医療センター病理診断科

武村 民子

D. 結果

1. 38 例の対象症例を集積した
2. 臨床研究計画書を確定し、国立病院機構東京病院の臨床研究倫理審査委員会 (IRB) での承認を得た
3. 症例提供各施設の IRB に研究申請を行っている

4. 2019年1月6日に第1回臨床・病理 TBC 検討会を行い、10 症例の検討を行った。その結果、

- i) UIP pattern の存在については病理医間で一致率が高かった
- ii) UIP pattern 以外の病理パターンに関しては、病理医によって異なる概念名を使用する症例が少なくなかった (NSIP+OP, acute lung injury, fibrosis OP など)
- iii) しかし、各症例に見られる具体的な所見については病理医間で一致することが多かった

E. 考察

近年、間質性肺炎診断における TLC の有用性を指摘する報告がなされており^{3), 4)}, 手技の安全性とともに病理医間の診断一致率が低くないことが根拠となっている。しかし、これら報告では TLC 標本に対する診断一致率と、別の症例群の SLB 標本に対する診断一致率を比較したものや、TLC 標本使った MDD 後に病理医の診断確診度がいかに向上したか、などを検定したものであり、不十分な検討に終わっている。厳密な意味で TLC 標本の意義を検定するためには、TLC と SLB の両者が行われた症例を集積し、両検体に対する診断一致率を検討する必要がある⁵⁾。また、両者の行われた症例を対象に病理学的検討が行われ⁶⁾, TLC・SLB 間の診断一致率が低かったと報告されているが、このような検討が行われた症例は未だに少なく、ほとんどは HE 染色のみで診断が成されている。今後の研究は、弾性線維染色標本を検鏡対象に加え、小葉構造を念頭に病理像を立体的に捉えていく必要が考えられる。

E. 文献

1. Travis WD, Costabel U, Hansell DM, et al.: An official American Thoracic Society/ European Respiratory Society statement: update of the international multidisciplinary classification of the idiopathic pulmonary fibrosis. *AJRCCM* 188:733-748, 2013.
2. Raghu G, Jardin MR, Meyers JL, et al. Diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. An official ATS/ERS/JRS/ALAT clinical practice guideline. *AJRCCM* 198:e44-e68, 2018.
3. Tomassetti S, Wells AU, Costabel U, et al. Bronchoscopic lung cryobiopsy increases diagnostic confidence in the multidisciplinary diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis. *AJRCCM* 193: 745-752, 2017.
4. Colby TV, Tomassetti S, Cavazza A, et al. Transbronchial cryobiopsy in diffuse lung disease. Update for the pathologist. *Arch Pathol Lab Med* 141: 891-900, 2017.
5. Patel NM, Borczuk AC, Lederer DJ. Cryobiopsy in the diagnosis of interstitial lung disease. A step forward or back? *AJRCCM* 193: 707-709,

2016.

6. Romagnoli M, Colby TV, Berthet JP, et al. Poor concordance between sequential transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy in the diagnosis of diffuse interstitial lung diseases. *AJRCCM* doi.10.1164/rccm.201810-19470C, 2019,

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Hebisawa A, Kitani M, Matsui H, Tamura A. Pathology of airway disease in rheumatoid arthritis. In: Gono T, Tokuda H, Sakai F et al, editors. *Lung disease associated with rheumatoid arthritis*. Springer, Shingapore, 2018, p33-42.
- 2) Sugimoto N, Suzukawa M, Nagase H, Koizumi Y, Ro S, Kobayashi K, Yoshihara H, Kojima Y, Kamiyama-Hara A, Hebisawa A, Ohta K. Interleukin-9 Blockade Suppresses

Silica-induced Lung Inflammation and Fibrosis in Mice. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2018 Sep 21. doi: 10.1165/rcmb.2017-02870C.

- 3) Suzuki Y, Uchida K, Takemura T, Sekine M, Tamura T, Furukawa A, Hebisawa A, Sakakibara Y, Awano N, Amano T, Kobayashi D, Negi M, Kakegawa T, Wada Y, Ito T, Suzuki T, Akashi T, Eishi Y. Propionibacterium acnes-derived insoluble immune complexes in sinus macrophages of lymph nodes affected by sarcoidosis. *PLoS one*. 2018;13:e0192408
- 4) Nakamura Y, Sugino K, Kitani M, Hebisawa A, Tochigi N, Homma S. Clinico-radio-pathological characteristics of unclassifiable idiopathic interstitial pneumonias. *Respir Invest*. 2018;56:40-47.

2. 学会発表：なし

H. 知的財産権の出願・登録なし