

病理・クライオ部会報告

研究分担者 福岡順也（長崎大学教授）、小倉高志（神奈川循環器呼吸器病センター部長）

研究要旨

【背景と目的】本部会の目的は、びまん性肺疾患における病理診断の精度を向上し、病理検体を用いたより適切な診断を検討することにある。その中の大きな項目に新しく加わったクライオ生検が大項目として含まれている。この大きな目標の中で、今回は1) びまん性肺疾患における病理診断の標準化、2) 人工知能や次世代シーケンサーを導入した病理検体による新たな診断アプローチ、3) クライオ生検による診断を標準化する為の指針の執筆、4) 放射線部会との連携による研究の促進の4つを進めることとした。【結果】今年度は、各目標を推進するグループと代表メンバーを決定し、各グループにより研究が開始された。各々の結果は1) 病理診断標準化は、VATS 検体とクライオ生検に分別し、IPF や HP ガイドラインの一致度を調べる研究、蜂巢肺や ACF、肉芽腫などの重要な所見の一致度を検討する研究がデザインされ、特に ACF では HP 診断と合致する特徴の抽出が示された。クライオ生検と VATS を行った症例における検討では、新たな目合わせを行い UIP の診断標準化にフォーカスすることとなった。2) 再現性をもって予後と関連する UIP 判定を可能とする AI の構築に成功した。また NGS セットアップが終了し、RNA シーケンスを実施するに適した RNA 抽出を確立、研究マテリアルの選定とデザイン策定を終了した。3) 執筆項目が設定され、各々の執筆メンバーを選定し、執筆内容を示すビデオ発表と PPT が示された。4) 肺胞微石症における病理放射線検討および PF-ILD に含まれる各疾患の進行性病理 Phenotype を CT 画像から抽出する人工知能開発の検討が始まった。【結論】本部会におけるプロジェクト下において 4 つのプロジェクトが進行し、アサインされたメンバーにより研究がスタートした。研究結果においては来年度以降に報告の予定である。

A. 研究目的

びまん性肺疾患において病理診断は診断を確定し、治療方針を決定する上で重要な役割を果たす。しかし、その診断には診断者間不一致がみられることもあり、精度に課題がみられる。一方、医療技術は進歩し、クライオ生検や人工知能、次世代シーケンサーの出現と多くのツールが診療へと応用され始めている。病理検体を用いた検討も欧米を中心に少しずつ報告される中で、本邦の診断技術の向上と研究の促進はびまん性肺疾患の診療において必須と考えられる。

本部会の目的は、病理診断における診断精度の向上と革新技術を用いたより適正と思われる病理診断の模索にある。最近の変化として、ATS/ERS/JRS/ALAT により作成された IPF の国際ガイドライン (GL)<sup>3,4)</sup> における病理診断の標準化に加え、過敏性肺炎の国際ガイドラインに含まれた病理診断の一致率検討とその標準化が近々の課題としてあげられる。また、本邦でも徐々に導入医療機関が増えてきているクライオ生検においても、その診断標準化に向けた対応が本部会の重要な役割の 1 つである。更に病理検体を用いる革新的な技術として次世代シーケンサー (NGS) とディープリンングを中心とする人工知能の応用を取り上げ、UIP の診断を手始めに本部会の課題として組み込んだ。また、放射線画像と病理画像の親和性より共同で実施する研究が有効と考え、放射線部会との連携プロジェクトをデザインした。更に各びまん性肺疾患における病理学的検討を行った。

B. 研究方法

1) (a) 病理診断標準化研究： クライオ生検と VATS 生検の両方を行った症例 44 例において、各々の病理所見と病理診断を 12 名の病理医により取得し、その一致について再検討した。一致度が低いことを確認し、その原因を探索、一致度を上げる目標を再設定し、追加 11 症例による目合わせ会を実施後に再度 44 症例において 12 名の診断検討を行うことで一致度の改善を目指す。(b) HP ガイドラインにおける診断クライテリアに含まれた気道周囲性線維化 (ACF) の判断はガイドライン診断に大きな影響を与えるため、その認識の現状を把握するため、バーチャルスライド上に 5 名の呼吸器専門病理医によるアノテーションを付与し、その分布を比較。MDD 診断にて確実と判断された 29 例の IPF と 22 例の fHP 症例において診断と関連する ACF を認識する病理医を同定し、その特徴を比較することで認識すべき ACF を提示することを目指した。2) 人工知能および NGS を用いた病理診断 (a) 3500 枚のパッチ画像に対して UIP か否かの病理診断を 18 名の呼吸器専門病理医により実施し、診断に基づいたクラスター化にて予後と関連するクラスターを同定、そのクラスターにて共通する画像により人工知能を教育し、224 例のテスト症例にて実証し、予後との相関を検討した。(b) NGS を設置し、RNA シーケンスを実施する環境を整え、安定した RIN 値を再現できるプロトコルを設定した。3) クライオ生検の診断指針の執筆： 執筆内容とメンバーおよび査読者を選定し、定期的に会議を開催して執筆工程につき確認した。4) 放射線部会との連携： 肺胞微石症における対比にて新規所見の

抽出を試みた。5) (a) PPFEにおける肺胞上皮の剥離について病理学的検討を行った。(b) 過去にHPと病理診断した症例がガイドラインにてどの様に変化するかにについてレトロスペクティブに検討した。(c) IPF症例において、膠原病様所見を病理学的に示す症例をウェブ上 app を用いて検討し、臨床的膠原病要素と相関するか検討した。

### C. 結果

1a. クライオ生検と VATS 生検の比較における新規検討項目については、UIP patternの有無とIPFガイドライン診断に特化し、目合わせ会を実施して再検討することで診断の一致率向上を目指すことが確認された。またクライオ生検とVATSが行われる症例はクライオ生検により診断が確定しない特殊例であり、一致度が低くても問題なく、その一致しない内容を検討して付記することが良いかと考えた。

1b. ACF のアノテーション部位の中心点が他のアノテーションエリアと重なるものを一致と判断し、一致度を検討すると、Fleissの $\kappa$ 値は0.10であった。ACFの一症例内における判定個数をカットオフ値5にて陽性とした場合、マンホイットニー検定にて5名のうち2名において有意なfHP診断との相関が観察された ( $p < 0.05$ )。特に1名では高い相関が確認され、ACFの認識において推奨すべきデータである可能性が示された。

2a. 18名の病理医から3つのクラスターが分別され、予後と相関するとされた1クラスターにおける画像パッチとラベルを教育マテリアルとして人工知能を教育し、予測マップを構築した。予測マップの頻度に合わせてUIPと判断できるモデルをランダムフォレストにて検討し、226例の症例にてテストしたところ、有意に予後不良を示すUIP診断群を分別することが出来た ( $p = 0.017$ )。

2b. NGS機器 (ThermoFischer S5 prime) および周辺機器が揃い、RNA抽出を凍結肺癌組織および凍結正常肺切片により行い、いずれもRIN値7を得ることに成功した。今後は、本邦における間質性肺疾患の遺伝学的プロファイルを確認し、またSLB検体のみならずTBLC検体、TBLB検体でも診断精度が担保されるか否かを検討する。

3. 計3回の定例会議を持ち、指針執筆の内容と方針を決定した。臨床、画像、病理の項目において各々執筆タイトル案が決まり、担当の執筆者により合意を得た。また査読者も同様に選定した。執筆の方法として、各担当の項目においてPPTプレゼンテーションを作成し、プレゼンビデオを撮影し、クラウド上にアップロードし、他のメンバー間で確認後にコメント記入し、ブラッシュアップと内容の重なりを省く方法をとることに決定した。現在2項目においてアップロードが終了した。4月末までにチェックが終了する予定である。

4. 肺胞微石症における病理・画像の対比により、新

しい特徴が複数抽出された。北米放射線学会に抄録提出を予定している。

5a. PPFEでは、正常肺やUIP症例と比して有意に高い頻度と範囲において肺胞上皮の剥離が確認され、発生機序の根幹を示すことが判明した。

5b. 慢性の線維化病変においてfHPのガイドラインを当てはめることで、247症例のうち、23%にあたる56例において判定がnon-HPからHPに変わることを確認した。

5c. CTD-IPとIIPsの症例を比較することで導き出した有意に分別する8所見とその係数による計算式を埋め込んだappを作成し、3名の病理医により94例のIPF症例を検討し、20症例がCTD群と病理学的に判断された。 $\kappa$ 値は0.76であった。CTD群とされたIPF症例は女性、非喫煙、自己抗体陽性および膠原病様症状と相関を示した ( $P < 0.05$ )。

### D. 考察

今回、多くのびまん性肺疾患を専門とする病理医に参加いただき、標準化プロジェクト、人工知能プロジェクトをはじめとして新規の有意な結果を得ることが出来た。特にACFの所見取得における一致率が極めて低いことの認識は初めての認識であり、その改善方法が提示されうることが重要な標準化に至る研究と考える。また、人工知能において、明瞭な語を規定するUIP診断を国内外のびまん性肺疾患専門病理医から抽出し、それに基づいて予後不良を示すUIP診断を、再現性をもって示す人工知能が作られたことは大きな意義があると言える。

クライオ生検における検討が日本全国にて始まっているが、多くは呼吸器専門病理医不在の病院にて実施されており、標準化を急ぐ必要がある。診断一致率の低いことと更にその標準化を目指す研究は診療向上に必須と言えよう。また、一般病理医をはじめ呼吸器内科医にもよく理解される指針の発刊は日本におけるびまん性肺疾患診療の向上につながると確信する。指針は英語化し、Respiratory Investigationに掲載することを目指す。

また、PPFEでは病理発生において鍵となる所見を同定したと思われる。この所見が予後予測や治療方法の発見につながることを期待されよう。

HPガイドラインの導入で今までの病理判断の約1/4がHPへとシフトすることは大きな変化を診断に与えることを示す。シフトした症例はHP様症状やBALリンパ球増多と相関しておらず、慎重な対応が望まれよう。

IPFにおける組織学的要素がCTDと類似する症例が臨床学的にもCTD様の所見を示すことが確認されたことは、組織像が病態を反映していることを示す。今後治療方針を決定する上で、抗炎症薬などの効果とこれらの特徴がどの様にリンクするかについて検討することが望まれよう。

E. 文献

1. Raghu G, et al. An official ATS/ERS/JRS/ALAT Statement: Idiopathic pulmonary fibrosis: Evidence-based guidelines for diagnosis and management. Am J Respir Crit Care Med 2018; 183: 788-824.
2. Raghu G, et al. An Official ATS/ERS/JRS/ALAT Clinical Practice Guideline: Treatment of Idiopathic pulmonary fibrosis. An Update of the 2011 Clinical Practice Guideline. Am J Respir Crit Care Med 2015; 192: e3-e19.

F. 健康危険情報：なし

G. 研究発表

1. 論文発表：なし
2. 学会発表

- 1) Sakae Homma, Masashi Bando, Keishi Sugino, Susumu Sakamoto, Arata Azuma, the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan. Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2017. ERS International Congress 2017, Milan Italy,

2017. 9

- 2) Sakae Homma, Masashi Bando, Susumu Sakamoto, Arata Azuma, the Diffuse Lung Diseases Research Group from the Ministry of Health, Labour and Welfare, Japan: Japanese guideline for the treatment of idiopathic pulmonary fibrosis 2017. APSR Congress 2017, Sydney Australia, 2017.11
- 3) 坂東政司. 特発性間質性肺炎：最新ガイドラインの動向について：IIPs 診断と治療の手引き（改訂第3版）と IPF 治療ガイドライン第57回日本呼吸器学会学術講演会 教育講演東京 2017年4月23日
- 4) 坂東政司. 特発性肺線維症（IPF）の治療ガイドライン2017のポイントと今後の治療戦略 第57回日本呼吸器学会中国四国地方会 教育講演高知 2017年7月14日
- 5) 坂東政司. 最新のガイドラインおよび手引きからみた特発性肺線維症（IPF）診療の現状と課題 第90回日本呼吸器学会近畿地方会 教育講演大阪 2017年12月16日

H. 知的財産権の出願・登録状況：なし

各研究におけるメンバー

クライオ生検関連

①前部会研究（クライオと SLB の比較）のまとめ （寺崎先生・田畑先生・蛇澤先生）

寺崎 泰弘 教授（リーダー）	日本医科大学付属病院病理診断科
田畑 和宏 先生（副リーダー）	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座
蛇澤 晶 先生（顧問）	国保旭中央病院臨床病理科
田中 伴典 先生	神戸大学医学部附属病院病理診断科
奥寺 康司 先生	横浜市立大学医学部病態病理学教室
功刀 しのぶ 先生	日本医科大学付属病院病理診断科
木谷 匡志 先生	国立病院機構東京病院病理診断科
橋迫 美喜子 先生	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学
財前 圭晃（事務局）	久留米大学病院呼吸器神経膠原病内科/長崎大学病理診 断科

②クライオ生検診断の標準化・エビデンス構築 （寺崎先生・田畑先生）

寺崎 泰弘 教授（リーダー）	日本医科大学付属病院病理診断科
田畑 和宏 先生（副リーダー）	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座
武村 民子 先生（顧問）	神奈川県立循環器呼吸器病センター病理部
清水 重喜 先生	近畿中央病院病理診断科
奥寺 康司 先生	横浜市立大学医学部病態病理学教室
笠井 孝彦 先生	近畿中央呼吸器センター病理診断科
財前 圭晃（事務局）	久留米大学病院呼吸器神経膠原病内科/長崎大学病理診 断科

③クライオ生検手引きの執筆 （小倉先生・福岡先生）

小倉 高志 先生（リーダー）	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
福岡 順也 教授（副リーダー）	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
武村 民子 先生（顧問）	神奈川県立循環器呼吸器病センター病理部
寺崎 泰弘 教授	日本医科大学付属病院病理診断科
田畑 和宏 先生	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座
清水 重喜 先生	近畿中央病院病理診断科
奥寺 康司 先生	横浜市立大学医学部病態病理学教室
笠井 孝彦 先生	近畿中央呼吸器センター病理診断科
馬場 智尚 先生	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

丹羽 崇 先生	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
北村 英也 先生	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
岡林 比呂子 先生	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科
財前 圭晃 (事務局)	久留米大学病院呼吸器神経膠原病内科/長崎大学病理診 断科

病理診断プロジェクト

④病理診断標準化プロジェクト：IIPs, CHP, PF-ILD (田中先生・福岡先生)

田中 伴典 先生 (リーダー)	神戸大学医学部附属病院病理診断科
福岡 順也 教授 (副リーダー)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
蛇澤 晶 先生 (顧問)	国保旭中央病院臨床病理科
武村 民子 先生 (顧問)	神奈川県立循環器呼吸器病センター病理部
寺崎 泰弘 教授	日本医科大学付属病院病理診断科
田畑 和宏 先生	鹿児島大学大学院医歯学総合研究科腫瘍学講座
谷野 美智枝 教授	旭川医科大学病院病理部
笠原 一郎 先生	青梅市立総合病院病理診断科
清水 重喜 先生	近畿中央病院病理診断科
奥寺 康司 先生	横浜市立大学医学部病態病理学教室
齋藤 涼子 先生	東北大学大学院医歯薬学研究科病理診断学分野
功刀 しのぶ 先生	日本医科大学付属病院病理診断科
市村 浩一 先生	広島市民病院病理診断科
木谷 匡志 先生	国立病院機構東京病院病理診断科
笠井 孝彦 先生	近畿中央呼吸器センター病理診断科
加島 志郎 先生	淡路医療センター病理診断科
大谷 恭子 先生	淀川キリスト病院病理診断科
橋迫 美喜子 先生	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学
石田 佳央理 先生	関西医科大学附属病院病理診断科
関 来未 先生	亀田総合病院病理診断科
立花 由梨 先生	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
財前 圭晃 (事務局)	久留米大学病院呼吸器神経膠原病内科/長崎大学病理診 断科
小笹 睦	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科/同第二 内科

⑤病理診断 AI プロジェクト (福岡先生・小笹先生)

福岡 順也 教授 (リーダー)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
-----------------	-----------------------

谷野 美智枝教授 (副リーダー)	旭川医科大学病院病理部
吉田 聡 先生	亀田総合病院病理診断科
財前 圭晃	久留米大学病院呼吸器神経膠原病内科/長崎大学病理診断科
小笹 睦 (事務局)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科/同第二内科

画像臨床連携プロジェクト

⑥TBLB・NGS・AI プロジェクト (福岡先生・近藤先生・上甲先生・藤本淳先生)

福岡 順也 教授 (リーダー)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
藤本 淳也 先生 (副リーダー)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
近藤 康博 先生 (顧問)	公立陶生病院呼吸器・アレルギー疾患内科
上甲 剛 先生 (顧問)	関西ろうさい病院放射線科
谷野 美智枝 教授	旭川医科大学病院病理部
吉田 聡 先生	亀田総合病院病理診断科
北村 由香 先生	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科
小笹 睦 (事務局)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科/同第二内科

⑦画像病理連携プロジェクト (上甲先生・橋迫先生)

上甲 剛 先生 (リーダー)	関西ろうさい病院放射線科
橋迫 美喜子先生 (副リーダー)	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学
蛇澤 晶 先生 (顧問)	国保旭中央病院臨床病理科
石田 佳央理 先生	関西医科大学附属病院病理診断科
江頭 玲子 先生	佐賀大学医学部放射線医学教室
藤本 公則 教授	久留米大学医学部放射線医学教室
澄川 裕充 先生	堺市立総合医療センター放射線診断科
角 明子 先生	久留米大学医学部放射線医学教室
近末 智雅 先生	久留米大学医学部放射線医学教室
福田 大記 先生	東京慈恵会医科大学放射線医学講座
上野 碧 先生	産業医科大学放射線科学教室
山田 大輔 先生	聖路加国際病院放射線科
小笹 睦 (事務局)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科病理診断科/同第二内科



図1 CTD様所見を伴う IPF の一例

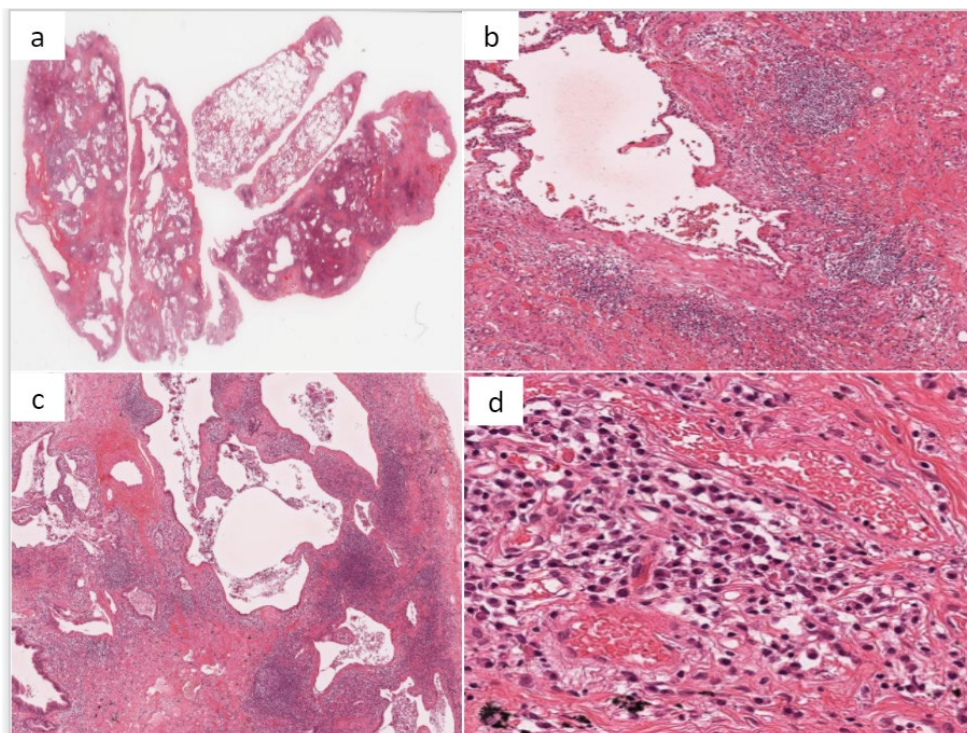


図2

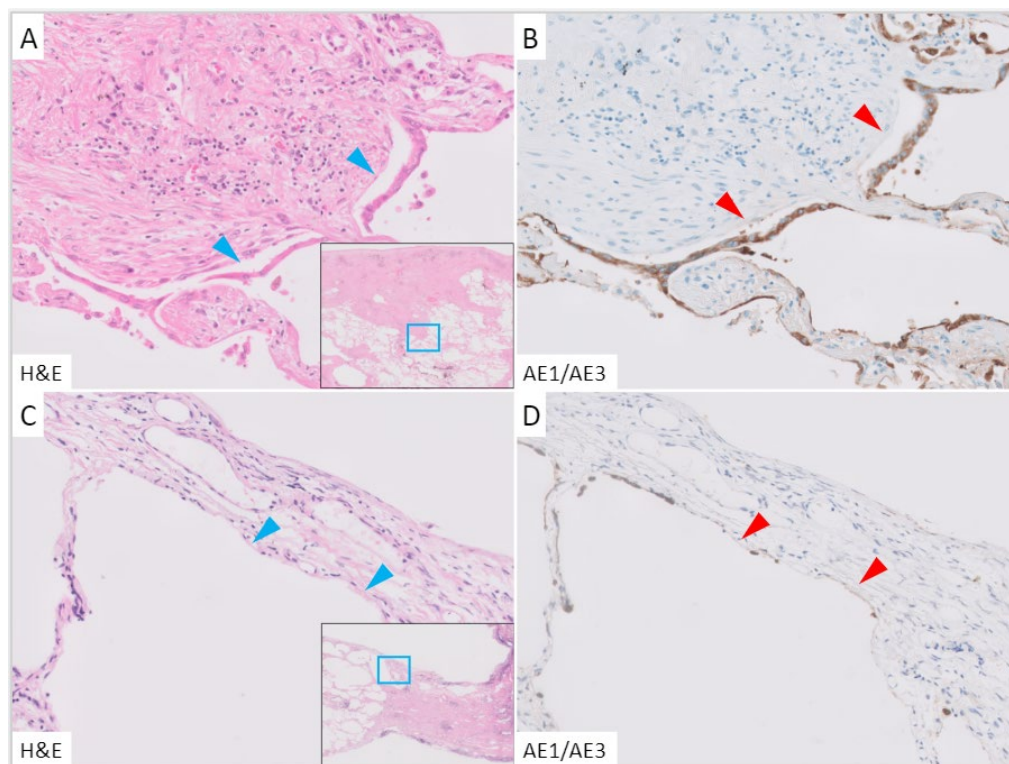


図3 PPFE と IPF および正常肺における上皮剥離の違い

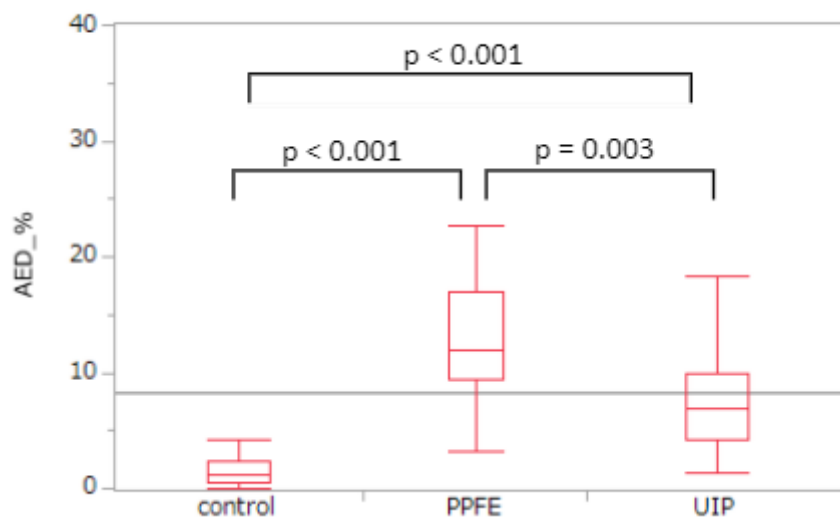


図4 ACF の認識の異なり。5名の病理医のアノテーション

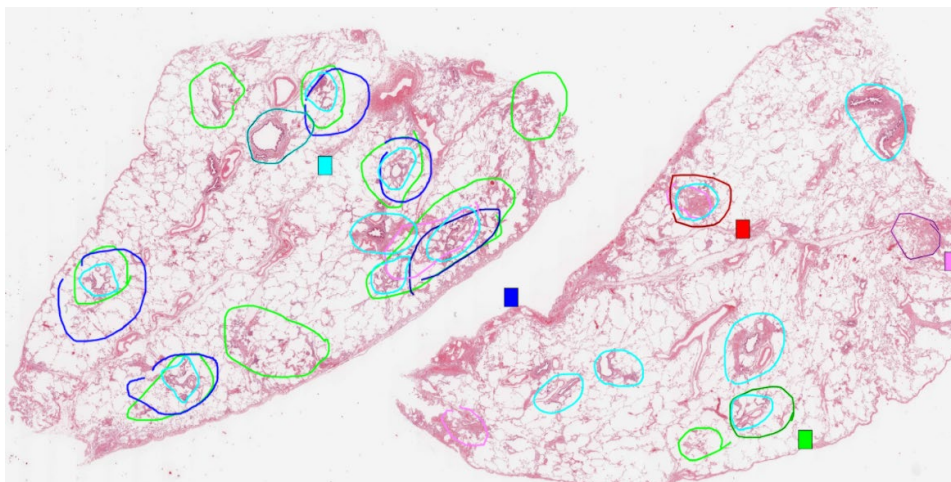




図 6 病理学的 UIP を判定する人工知能による生存解析

