

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、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、5) その他の病理学的研究の5つを前年から引き続き進めた。【結果】今年度は、各グループによる研究がより進められ、いくつかは論文報告に至っている。1) 病理診断標準化では、VATS 検体とクライオ生検に分別し、ACF の一致度を検討する研究において、HP 診断と合致する特徴の抽出が示された。また、新 HP ガイドラインによる病理診断への影響を調べる研究においてはガイドラインによって HP の診断が増加し、IPF ガイドラインとの使い分けが課題となることがわかった。クライオ生検と VATS を行った症例における検討では、新たに目合わせ会を行い、UIP の認識において一定の共通認識があるとの結論が得られ、画像情報を加えることでより診断の標準化が可能と考えられた。2) 新たな診断アプローチとしては、再現性をもって予後と関連する病理学的 UIP を診断可能とする説明可能な AI「MIXTURE」の構築に成功し論文を掲載した。現在この MIXTURE を使用して、NGS や放射線画像とあわせたマルチモデル AI の作成に着手している。3) 指針の執筆について、各々の執筆メンバーによる執筆内容を表したプレゼンテーションが提出され、執筆中である。4) 放射線部会との連携では、肺泡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 画像から抽出する検討にて器質性肺炎との関連が明らかとなり、現在論文化を進めている。5) その他の病理学的研究として、PPFE の発生に肺胞上皮の剥離が重要であることを示した検討、IPF 症例において病理学的に膠原病様所見を有する症例の臨床病理学的検討、癒痕化した OP が慢性線維化性間質性肺炎に高頻度に見られ、比較的予後良好を示す因子であることを明らかにし、論文掲載を行った。【結論】本部会におけるプロジェクト下において進行していた5つのプロジェクトにおいて、各々成果がでてきている。最終年度はより多くのプロジェクト結果を学会発表または論文掲載できる予定である。

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)^{3,4)} 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。(c) 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ついてレトロスペクティブに検討した。(d) 神奈川循環器呼吸器病センターの切除肺生検症例のデータベースから典型例をピックアップし典型例の所見をクライオ部会の病理医の間で共有し(見本教材の作成)、見本教材を参照する前と後での過敏性肺臓炎のクライオ部会の病理医間の診断一致率を比較。(見本教材の効果判定)その後、見本教材をクライオ部会外の一般の病理医にも配布し広く診断の標準化を目指す(見本教材の配布・出版)。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相関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によるRNAシーケンスを実施し、UIPとそれ以外のILDを判別できるモデルの形成を目指す。まずは凍結検体のVATSからスタートし、最終的にTBLB検体におけるモレキュラークラシファイヤーの構築を目指す。(c)240症例の慢性間質性肺炎の組織像について、機械の自己学習機能と特徴抽出機能を応用し、病理医の所見認識能力を加味することで、精度の高いUIPの組織像を説明性をもって診断する人工知能の作成を目指した。3)クライオ生検の診断指針の執筆:定期的に会議を開催して各々の執筆工程につき確認し、個々の執筆者による執筆内容を反映したプレゼンを実施、分担者によるチェックを加えて執筆を行う。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)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)慢性の線維化性間質性肺炎における癒痕状OPの存在を検討し、その意義を確認した。

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。今後めあわせを更に加えて当初の44症例における同判定に改善が確認されるか否かを検討することとなった。

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 κ 値は0.28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7名のうち3名において有意なfHP診断との相関が観察された($p < 0.05$)。HPと相関するACFにおける特徴と、相関しないものの特徴性が示された。

1c. 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、218症例のうち、25%の症例において判定がnon-HPからHPに変わることを確認した。

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. 凍結VATS検体とFFPE検体におけるRNAsequenceのデータを取得し、解析を行った結果、安定して観察されるRNAの中から、55個の遺伝子が分類に貢献するマーカーの候補として抽出された。SLB検体のみならず、TBLB検体でも応用が可能であるか否かについて検討中。

2c. 自己学習機能を利用し、機械が病理組織像について類似していると判断したクラスター群についてそれぞれ病理医が「リンパ球浸潤」や「線維化」などのラベル付けを行った。クラスター群のラベルと、UIP/non-UIPの診断ラベルを併せてさらに学習させることで、予後と相関する精度の高いUIPを認識する人工知能の作成に成功した。結果はModern Pathologyに掲載した。

3. 前年度に決定した執筆内容・方針をもとに、担当の執筆者による執筆を開始した。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。現在ほとんどすべての項目で執筆が実施されている。今後は内容のブラッシュアップを予定し、最終年度での発刊を目指す。

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。特に器質化肺炎の関連について新しい知見を得ることができ、現在論文執筆中である。

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。この結果をもってHistopathologyに論文を掲載した。

5b. 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。 κ 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($P < 0.05$)。この結果をもって論文を掲載した。

5c. 癒痕状OPが線維化性間質性肺炎の約1/3に観察されることを明らかにした。また併存する症例が

比較的なだらかな進行性を示すことを示し、急性増悪と無関係であることを示した。結果は Histopathology に掲載した

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 UIP を判定する説明可能な AI モデルの完成は世界初であり、大きな業績と考える。また、ACF の標準化につながる特徴を得ることができたことは今後の HP 診断において重要な研究結果と考える。また、NGS により UIP を判定する 55 因子を候補因子として同定したことで、今後の日本人におけるモレキュラークラシファイヤーの構築に一步近づいたと言えよう。

クライオ生検における検討が日本全国にて始まってきているが、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 に掲載する予定である。

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、今後慎重な対策が望まれよう。

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：

1) Zaizen Y, Tachibana Y, Kashima Y, Bychkov A, Tabata K, Otani K, Kinoshita Y, Yamano Y, Kataoka K, Ichikado K, Okamoto M, Kishaba T, Mito R, Nishimura K, Yamasue M, Nabeshima K, Watanabe K, Kondoh Y, Fukuoka J. Alveolar Epithelial Denudation Is a Major Factor in the Pathogenesis of Pleuroparenchymal Fibroelastosis. *J Clin Med.* 2021 Feb 24;10(5):895.

2) Uegami W, Bychkov A, Ozasa M, Uehara K, Kataoka K, Johkoh T, Kondoh Y, Sakanashi H, Fukuoka J. MIXTURE of human expertise and deep learning-developing an explainable model for predicting pathological diagnosis and survival in patients with interstitial lung disease. *Mod Pathol.* 2022 Feb 23.

3) Ozasa M, Zaizen Y, Tabata K, et al. Recognition of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Pneumonia Based on Histological Score-A Validation Study of an Online Diagnostic Decision Support Tool. *Diagnostics (Basel).* 2021;11(8):1359. Published 2021 Jul 28. doi:10.3390/diagnostics11081359

4) Zaizen Y, Tabata K, Yamano Y, Takei R, Kataoka K, Shiraki A, Nishimura K, Furuyama K, Bychkov A, Hoshino T, Johkoh T, Kondoh Y, Fukuoka J. Cicatricial organising pneumonia associated with fibrosing interstitial pneumonia - a clinicopathological study. *Histopathology.* 2022 Jan;80(2):279-290. doi:10.1111/his.14427. Epub 2021 Nov 4. PMID: 34101227.

2. 学会発表

1)

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	関西医科大学付属病院病理診断科
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

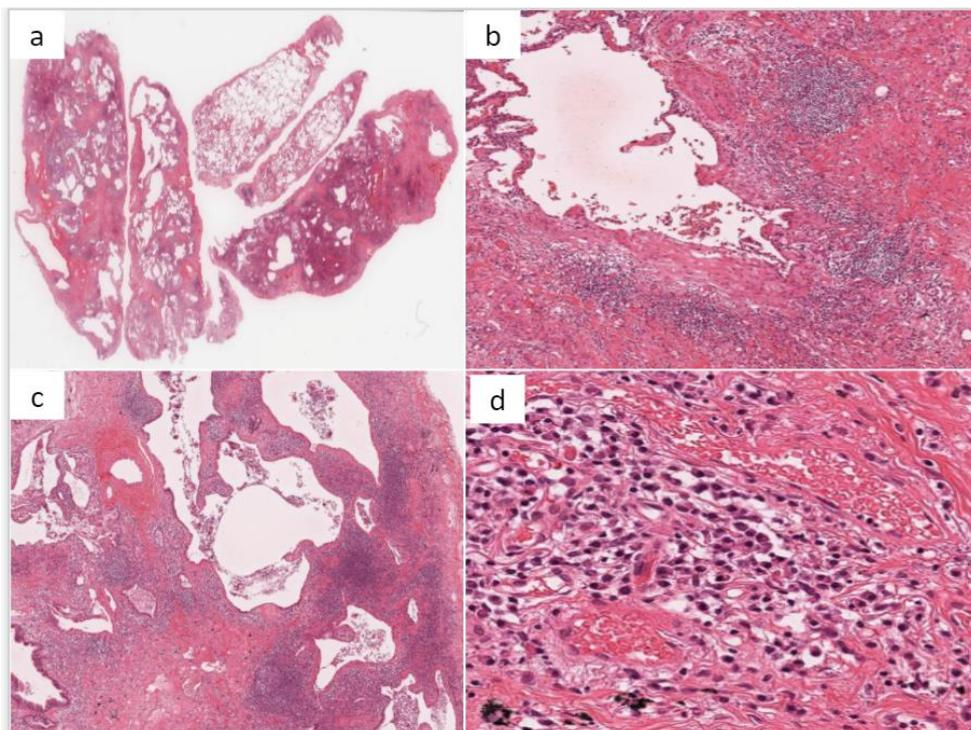


図2

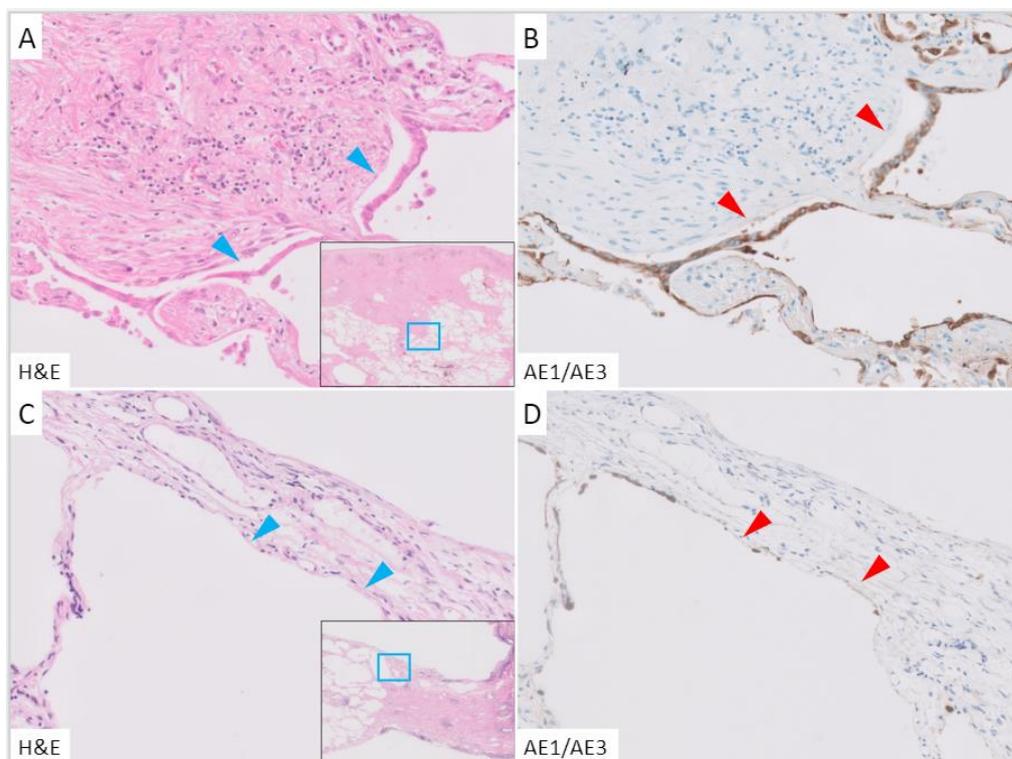


図3 PPFE と IPF および正常肺における上皮剥離の違い

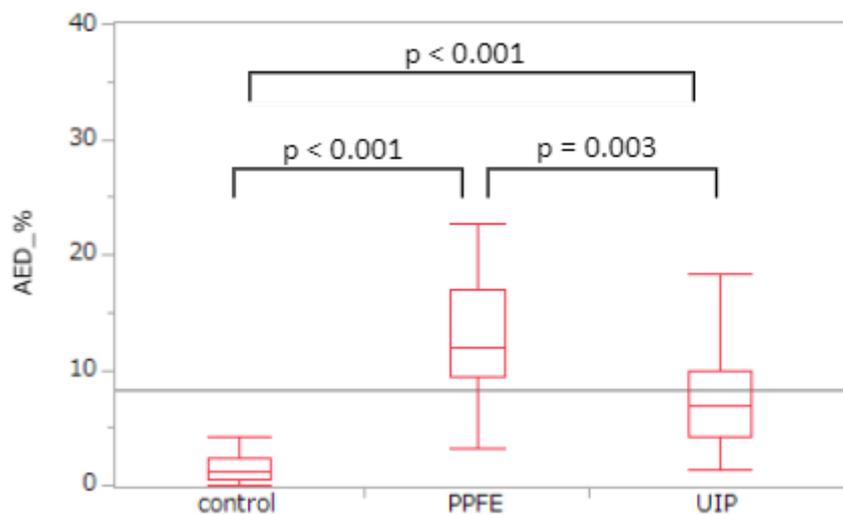


図4 ACF の認識の異なり。7名の病理医のアノテーション

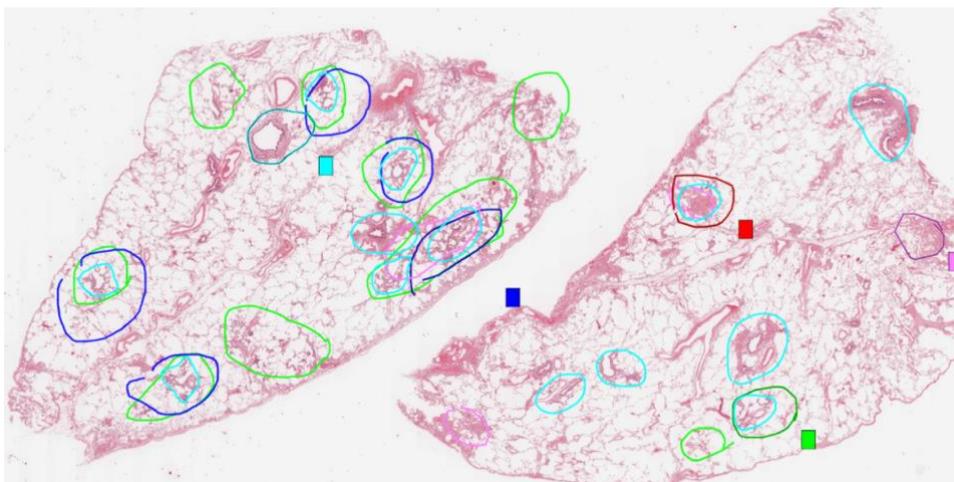


図 6 病理学的 UIP を判定する人工知能による生存解析

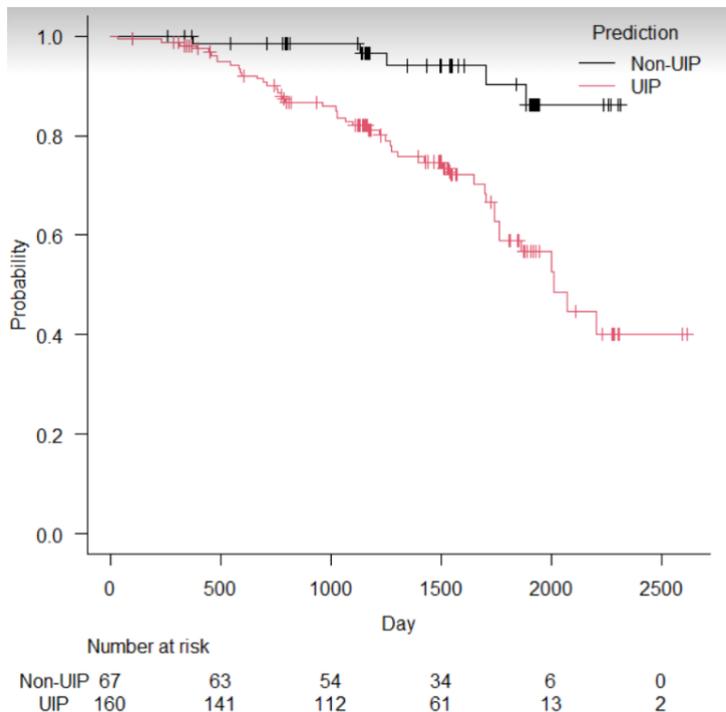


図 7 病理学的 UIP を診断する説明可能な AI

