

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、3年の研究期間において、以下の6つのサブテーマにおいてグループを構築し、研究を実施した。1) びまん性肺疾患における病理診断の標準化研究、2) クライオ生検による診断を標準化する為の研究、3) 人工知能を導入した病理検体による新たな診断アプローチ、4) びまん性肺疾患における分子クラシファイヤーの研究、5) びまん性肺疾患におけるクライオ生検を用いた診断の手引きの執筆、6) 放射線部会との連携による放射線・病理の相関研究。【結果】3年間における研究推進の結果、各研究サブテーマにおいて、以下の結果を得た。1) 病理診断標準化研究では、IPFおよびHPガイドラインの一致度を調べる研究、HP診断のコアとなるACFの認識不一致を明らかにし、HPと相関するACFの特徴を抽出した。また、新たにIPFとその他のUIPを病理学的に判定する基準をデルファイ法にて模索する研究がデザインされ、今後の研究課題として加えられた。2) クライオ生検の症例目合わせ会を通して、本邦におけるクライオ生検の病理診断基準をまとめるに至った。3) 予後と相関するUIP判定を可能とするAIの構築に成功した。またCT画像と病理組織画像を解析してUIPの病理診断をより高精度に提示するマルチモダルAIを構築し、その有用性を証明した。4) RNAシーケンスにてTBLBのFFPE検体によるUIP診断を実施する分類機を確立した。5) クライオ生検における診断の手引きの執筆をほぼ終了した。6) 画像部会との連携研究における結果は、画像部会の報告に含むこととした。また、その他として、PPFの病理学的特徴を明らかにし、UIP成分が10%以上含まれる疾患が機序に関わらず予後不良となることを示した。【結論】本部会における3年間の研究プロジェクトにて病理診断の標準化、病理診断の人工知能開発、新たな診断技法の確立、手引きの執筆など多くの業績を得た。

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、ゲノミッククラシファイヤーの出現などイノベーションが臨床応用され始めている。本邦におけるこういったイノベーションを導入した病理診断の向上は、びまん性肺疾患の診療向上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病理診断のイノベーションにある。外科的肺生検に加え、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、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ディープラーニングを中心とする人工知能の応用を取り上げ、予後と相関するUIPの病理診断を可能とするモデルを構築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) 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相関する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) (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、目合わせ会にて一致度を上げる為の病理診断基準を設定し、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。3) 病理人工知能を導入した病理検体による新たな診断アプローチでは、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) また、新たなアルゴリズムMIXTURE技法をオリジナルとして開発し、病理医が理解可能な特徴を抽出し、UIPの診断精度を獲得する説明可能なAIを構築した。4) 凍結VATS検体、FFPEのVATS検体、およびFFPEのTBLB検体においてRNAシーケンスを実施し、本邦におけるUIPのゲノミッククラシファイヤーの

構築を試みた。

5) クライオ生検の診断指針の執筆： 各分野の執筆を概ね終了した。今後査読に入る。

6) 放射線部会との連携： 放射線部会での報告に委ねる。

7) その他として、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。d)cicatricial OP が慢性線維化性間質性肺炎に観察されることを発見し、これらの頻度と臨床的意義を検討した。e) 臨床的にPPFに合致する症例の病理学的特徴、特に UIP の意義を検討した。

C. 結果

1. 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 0.10 と極めて低いものであった(図1)。7名中4名がACFと判定したものをコンセンサス ACF (cACF) と定義し、その数とHP診断が相関することを確認した。cACF は IPF にも存在することが確認されたが、気腫を伴うものは IPF に多く、cACF に加えないことが推奨された。cACF の特徴は、末梢の呼吸細気管支周囲に存在し、高頻度に気道上皮化生(PBM)を伴うことが確認された。膜性細気管支やより中枢側の細気管支周囲の線維化は ACF とすべきではないと結論した。

2. 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。

目合わせ会を複数回実施し、10名を超える病理医が参加して本邦における診断基準案を設定した。また、クライオ生検における病理診断において、ガイドラインを考慮した診断アルゴリズムを構築した(図2)。

3. a) 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($p=0.017$)。b) 弱拡大(2.5倍)、中拡大(5倍)、強拡大(20倍)において病理学的特徴を抽出し、病理医が組み換えと取捨選択を実施する方法 MIXTURE を編み出し、間質性肺炎における特

徴抽出に成功した。テスト症例では、UIP の診断は AUC0.92 を示し、明瞭な予後不良群である病理学的 UIP を認識することを可能とした(図3)。世界初の間質性肺炎診断モデルとして論文報告を行った。

4. 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た。また FFPE 検体において RNA シーケンスを実施し、不安定な RNA を取り除くことで、新たな 120 の候補遺伝子を得ることが出来た。SVM にて分類する分類器を構築し、これを TBLB を 20 例含む FFPE 検体に当てはめたところ、AUC0.825 の結果を得た。更に TBLB のテスト検体を追加し、検証し論文執筆に移る。

5. 計 12 回の定例会議を持ち、指針執筆の内容と方針を決定し、臨床、画像、病理の項目において各々の担当による執筆を概ね終了した。今後査読に入る予定である。

6. 放射線部会との連携研究における結果報告は放射線部会に委ねる。

7. a) 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。

b) 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、プレプリントに報告した。

c). 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($P < 0.05$)。

d) 瘢痕状の OP である、cicatricial OP が慢性の線維化性間質性肺炎に高頻度で合併することを発見した(図5)。また、明瞭な予後との関連は無いが、急性増悪の頻度が低いことが示された。

e) PPF に合致する 201 症例を抽出し、その病理学的特徴を検討したところ、UIP もしくは UIP が強く鑑別に含まれる病理判定は全体の 48.3%であった。これらの症例は有意に予後不良を示した。更に、検体内に 10%以上 UIP に合致する破壊性線維化病変(Focal UIP)を含む症例は3名の病理医によって全体の 73-83%に観察されることが分かり、これらの症例は有意に予後不良を示すことが確認された。3名の病理医の判定一致度は κ 値 0.63 と良好であった(図6)。また、Focal UIP を含む症例は、NSIP, fHP, CTD-ILD, UCIP のいずれのカテゴリーにおいても予後不良の傾向を示した。つまり、PPF の進行性性格を決定する病理像は UIP であり、Focal にでも UIP が存在する症例は PPF のなかでも進行性の経過を示すと結論した。

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。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、コンセンサスとしての ACF を認識し、その特徴を示したことは、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、病理医に説明可能な組織学的特徴を示し、予後不良の UIP 診断を提示する人工知能モデル、MIXTURE は、世界初で唯一の UIP 診断可能モデルとなり、多くの反響を得た。これらが、世界のエキスパートの診断と遜色ないことを今後検証し、マルチモダル AI 構築へと移る予定である。

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診断基準を含んだ手引き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。手引きは英語化し、Respiratory Investigation に掲載することを目指す。その他、UIP を判定する AI やモレキュラークラシファイヤーの同定を FFPE の TBLB 検体にて可能とする新たなイノベーションが本邦から実現できたことをとても喜ばしく思っている。

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. Suzuki, Atsushi; Kondoh, Yasuhiro; Brown, Kevin K; Johkoh, Takeshi; Kataoka, Kensuke; Fukuoka, Junya; Kimura, Tomoki; Matsuda, Toshiaki; Yokoyama, Toshiki; Fukihara, Jun; Acute exacerbations of fibrotic interstitial lung diseases *Respirology* 25 5 525-534 2020
2. Takei, Reoto; Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kimura, Tomoki; Johkoh, Takeshi; Tabata, Kazuhiro; Fukuoka, Junya; Kondoh, Yasuhiro; Usefulness of new diagnostic criteria for chronic hypersensitivity pneumonitis established on the basis of a Delphi survey: a Japanese cohort study *Respiratory Investigation*, 58, 1 52-58, 2020
3. Zaizen, Yoshiaki; Fukuoka, Junya; Pathology of idiopathic interstitial pneumonias *Surgical Pathology Clinics*, 13, 1, 91-118, 2020
4. Fukihara, Jun; Kondoh, Yasuhiro; Brown, Kevin K; Kimura, Tomoki; Kataoka, Kensuke; Matsuda, Toshiaki; Yamano, Yasuhiko; Suzuki, Atsushi; Furukawa, Taiki; Sumikawa, Hiromitsu; Probable usual interstitial pneumonia pattern on chest CT: is it sufficient for a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis? *European Respiratory Journal*, 55, 4, 2020
5. Zaizen, Yoshiaki; Tabata, Kazuhiro; Yamano, Yasuhiko; Hebisawa, Akira; Kataoka, Kensuke; Bychkov, Andrey; Johkoh, Takeshi; Kondoh, Yasuhiro; Fukuoka, Junya; Histology is critical but not always for the diagnosis of chronic hypersensitivity pneumonitis *Respiratory Investigation* 58, 4, 285-290, 2020
6. Tominaga, Junya; Iwasawa, Tae; Murota, Makiko; Arakawa, Hiroaki; Johkoh, Takeshi; Yamano, Yasuhiko; Zaizen, Yoshiaki; Ichikado, Kazuya; Hashisako, Mikiko; Kondoh, Yasuhiro; Computed tomography findings of current nonspecific interstitial pneumonia based on the 2013 updated classification of idiopathic interstitial pneumonias: What is a characteristic of previously diagnosed nonspecific interstitial pneumonia excluded from the updated classification *Japanese Journal of Radiology* 39, 47-55, 2021
7. Ogura, Takashi; Okuda, Ryo; Kondoh, Yasuhiro; Taniguchi, Hiroyuki; Johkoh, Takeshi; Fukuoka, Junya; Miyamoto, Atsushi; Egashira, Ryoko; Hebisawa, Akira; Sakai, Fumikazu; Diagnosis and treatment of new idiopathic interstitial pneumonias cases: Analysis using the Japanese Registry 2020
8. Nemoto, Masahiro; Zaizen, Yoshiaki; Kataoka, Kensuke; Kuroda, Kishio; Tabata, Kazuhiro; Bychkov, Andrey; Sumikawa, Hiromitsu; Johkoh, Takeshi; Aoshima, Masahiro; Kondoh, Yasuhiro; Histologic factors associated with nintedanib efficacy in patients with idiopathic pulmonary fibrosis, *Plos one*, 16, 1, e0245147, 2021
9. Zaizen, Yoshiaki; Tachibana, Yuri; Kashima, Yukio; Bychkov, Andrey; Tabata, Kazuhiro; Otani, Kyoko; Kinoshita, Yoshiaki; Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Ichikado, Kazuya; Alveolar epithelial denudation is a major factor in the pathogenesis of pleuroparenchymal fibroelastosis *Journal of Clinical Medicine*, 10, 5, 895, 2021
10. Ozasa, Mutsumi; Uegami, Wataru; Bychkov, Andrey; Fukuoka, Junya; Diagnosis Migration with the New 2020 Hypersensitivity Pneumonitis Guideline *LABORATORY INVESTIGATION*, 101, 1127-1128, 2021
11. Ito, T; Takei, R; Sasano, H; Yamano, Y; Yokoyama, T; Matsuda, T; Kimura, T; Furukawa, T; Johkoh, T; Fukuoka, J; Prognosis in Non-IPF with Progressive Fibrotic Phenotype Results in Similar Prognosis in IPF TP26. TP026 *DIAGNOSIS, ASSESSMENT, AND PROGNOSIS OF FIBROTIC ILD, A1834-A1834* 2021
12. Takei, Reoto; Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kimura, Tomoki; Ozasa, Mutsumi; Fukuoka, Junya; Johkoh, Takeshi; Kondoh, Yasuhiro; New guideline diagnosis of fibrotic hypersensitivity pneumonitis in idiopathic pulmonary fibrosis *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 204, 5, 603-605, 2021
13. Ozasa, Mutsumi; Bychkov, Andrey; Zaizen, Yoshiaki; Tabata, Kazuhiro; Uegami, Wataru; Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Johkoh, Takeshi; Mukae, Hiroshi; Kondoh, Yasuhiro; The effect of hypersensitivity pneumonitis guideline on the pathologic diagnosis of interstitial pneumonia *medRxiv*, 2021.05. 30.21257203
14. Zaizen, Yoshiaki; Tabata, Kazuhiro; Yamano, Yasuhiko; Takei, Reoto; Kataoka, Kensuke;

- Shiraki, Akira; Nishimura, Koichi; Furuyama, Kazuto; Bychkov, Andrey; Hoshino, Tomoaki; Cicatricial organising pneumonia associated with fibrosing interstitial pneumonia-a clinicopathological study
Histopathology, 80, 2, 279-290, 2022
15. Uegami, Wataru; Bychkov, Andrey; Ozasa, Mutsumi; Uehara, Kazuki; Kataoka, Kensuke; Johkoh, Takeshi; Kondoh, Yasuhiro; Sakanashi, Hidenori; Fukuoka, Junya; MIXTURE of human expertise and deep learning-Developing an explainable model for predicting pathological diagnosis and survival in patients with interstitial lung disease
Modern Pathology, 35 8, 1083-1091, 2022
 16. Ozasa, Mutsumi; Zaizen, Yoshiaki; Tabata, Kazuhiro; Kataoka, Kensuke; Sato, Shuntaro; Bychkov, Andrey; Sakamoto, Noriho; Mukae, Hiroshi; Kondoh, Yasuhiro; Fukuoka, Junya; Recognition of Connective Tissue Disease-Related Interstitial Pneumonia Based on Histological Score-A Validation Study of an Online Diagnostic Decision Support Tool
Diagnostics, 11, 8, 1359, 2021
 17. Ishihara, Hiroyuki; Kataoka, Kensuke; Takei, Reoto; Yamano, Yasuhiko; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kimura, Tomoki; Fukuoka, Junya; Johkoh, Takeshi; Kondoh, Yasuhiro; Anti - MDA5 antibody - positive clinically amyopathic dermatomyositis with diffuse alveolar damage diagnosed by transbronchial lung cryobiopsy: A case report
Respirology Case Reports, 9, 11, e0865, 2021
 18. Bando, Tomohiro; Takei, Reoto; Yamano, Yasuhiko; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kataoka, Kensuke; Kimura, Tomoki; Johkoh, Takeshi; Fukuoka, Junya; Kondoh, Yasuhiro; Interstitial lung abnormalities with a diagnosis of idiopathic pulmonary fibrosis, 2021
 19. Zaizen, Yoshiaki; Kanahori, Yuki; Ishijima, Sousuke; Kitamura, Yuka; Yoon, Han-Seung; Ozasa, Mutsumi; Mukae, Hiroshi; Bychkov, Andrey; Hoshino, Tomoaki; Fukuoka, Junya; Deep-learning-aided detection of mycobacteria in pathology specimens increases the sensitivity in early diagnosis of pulmonary tuberculosis compared with bacteriology tests
Diagnostics, 12, 3, 709, 2022
 20. Takei, Reoto; Brown, Kevin K; Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kimura, Tomoki; Suzuki, Atsushi; Furukawa, Taiki; Fukuoka, Junya; Prevalence and prognosis of chronic fibrosing interstitial lung diseases with a progressive phenotype
Respirology, 27, 5, 333-340, 2022
 21. Fukushima, Koki; Hara, Atsuko; Kido, Takashi; Ono, Rika; Zaizen, Yoshiaki; Yamane, Yusuke; Ishimoto, Hiroshi; Sakamoto, Noriho; Fukuoka, Junya; Mukae, Hiroshi; Recurrence of idiopathic pulmonary hemosiderosis in adults with childhood onset: A case report and literature review
Respiratory Investigation, 60, 3 438-442, 2022
 22. Furukawa, Taiki; Oyama, Shintaro; Yokota, Hideo; Kondoh, Yasuhiro; Kataoka, Kensuke; Johkoh, Takeshi; Fukuoka, Junya; Hashimoto, Naozumi; Sakamoto, Koji; Shiratori, Yoshimune; A comprehensible machine learning tool to differentially diagnose idiopathic pulmonary fibrosis from other chronic interstitial lung diseases
Respirology, 27, 9, 739-746, 2022
 23. Sasaki, Jun; Tominaga, Masaki; Sudou, Misa; Tokisawa, Saeko; Nishii, Yuuya; Zaizen, Yoshiaki; Matama, Goushi; Chikasue, Tomonori; Fujimoto, Kiminori; Tabata, Kazuhiro; Granulomatous Lymphocytic Interstitial Lung Disease in Multiple Myeloma
Internal Medicine, 62, 3, 439-444, 2023
 24. Uegami, Wataru; Uehara, Kazuki; Bychkov, Andrey; Ozasa, Mutsumi; Okoshi, Ethan N; Johkoh, Takeshi; Kataoka, Kensuke; Kondoh, Yasuhiro; Nosato, Hirokazu; Sakanashi, Hidenori; Developing an explainable AI model for diagnosis and prognosis in interstitial lung disease
Journal of Pathology Informatics, 13, 100070, 2022
 25. Ozasa, Mutsumi; Fukuoka, Junya; Smith, Maxwell L; Chronic Diffuse Lung Diseases Practical Pulmonary Pathology: A Diagnostic Approach, E-Book: A Volume in the Pattern Recognition Series, 231, 2022
 26. Zaizen, Yoshiaki; Tachibana, Yuri; Ozasa, Mutsumi; Yamano, Yasuhiko; Takei, Reoto; Kohashi, Yasuo; Kataoka, Kensuke; Saito, Yuji; Tabata, Kazuhiro; Okamoto, Masaki; Sensitivity of transbronchial lung cryobiopsy in the diagnosis of different interstitial lung diseases
Scientific Reports, 12, 1, 22037 2022
 27. Batah, Sabrina; Benatti, Maira; Siyuan, Li;

- Telini, Wagner; Barbosa, Jamile; Menezes, Marcelo; Nadai, Tales; Keyla, S; Vaswani, Chirag; Gupta, Sahil; COVID-19 Bimodal Clinical and Pathological Phenotypes (preprint) 2021
28. Yamano, Yasuhiko; Kataoka, Kensuke; Takei, Reoto; Sasano, Hajime; Yokoyama, Toshiki; Matsuda, Toshiaki; Kimura, Tomoki; Mori, Yuta; Furukawa, Taiki; Fukuoka, Junya; Interstitial pneumonia with autoimmune features and histologic usual interstitial pneumonia treated with anti-fibrotic versus immunosuppressive therapy *Respiratory Investigation*, 61, 3, 297-305 2023, 2021
29. Zaizen, Yoshiaki; Okamoto, Masaki; Azuma, Koichi; Fukuoka, Junya; Hozumi, Hironao; Sakamoto, Noriho; Suda, Takafumi; Mukae, Hiroshi; Hoshino, Tomoaki; Enhanced immune complex formation in the lungs of patients with dermatomyositis *Respiratory Research*, 24, 1, 1-13, 2023
30. Yamagata, A., Arita, M., Tachibana, H. et al. Impact of bronchoalveolar lavage lymphocytosis on the effects of anti-inflammatory therapy in idiopathic non-specific interstitial pneumonia, idiopathic pleuroparenchymal fibroelastosis, and unclassifiable idiopathic interstitial pneumonia. *Respir Res* 22, 115 (2021).
2. 学会発表
- 1) Diagnosing UIP from RNA-Seq Data with an SVM-Based Molecular Classifier for FFPE-Processed Transbronchial Lung Biopsies
Ethan Okoshi, Shiro Fujita, Yasuhiro Kondoh, Takeshi Johkoh, Kensuke Kataoka, Yasuhiko Yamano, Andrey Bychkov, Junya Fukuoka, 112th USCAP 2023, New Orleans
- 2) Extracting Features from the Variable Recognition of Airway-Centered Fibrosis Associated With Fibrotic Hypersensitivity Pneumonitis
Kurumi Seki, Tomonori Tanaka, Shinobu Kunugi, Ryoko Saito-Koyama, Yukio Kashima, Yoshiaki Zaizen, Koji Okudela, Kensuke Kataoka, Yasuhiko Yamano, Takeshi Johkoh, Yasuhiro Kondoh, Andrey Bychkov, Junya Fukuoka, 112th USCAP 2023, New Orleans
- 3) Presence of Usual Interstitial Pneumonia-like Fibrosis is a Key Factor of Progressive Pulmonary Fibrosis
Yukio Tsushima, Sosuke Ishijima, Andrey Bychkov, Yasuhiko Yamano, Kensuke Kataoka, Takeshi Johkoh, Yasuhiro Kondoh, Junya Fukuoka, 112th USCAP 2023, New Orleans
- 4) Diagnosis Migration with the New 2020 Hypersensitivity Pneumonitis Guideline
Mutsumi Ozasa, Wataru Uegami, Andrey Bychkov, Junya Fukuoka, 110th USCAP, 2021, Virtual
- 5) Finding “Ground Truth” for the Diagnosis of UIP with Artificial Intelligence - Standardization of Diagnoses by 16 Expert Pathologists from 9 Countries
Junya Fukuoka, Yoshiaki Zaizen, Mutsumi Ozasa, Mano Soshi, Rosane Duarte Achcar, Amna Almutrafi, Jaroslaw Augustyniak, Sabina Berezowska, Luka Brcic, Alberto Cavazza, Alexandre Fabro, Kaori Ishida, Andre Moreira, Alberto Marchevsky, Anja Roden, Frank Schneider, Maxwell Smith, Angela Takano, Tomonori Tanaka, Yasuhiro Kondoh, Andrey Bychkov, 109th USCAP 2020, Los Angeles
- 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/長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学講座

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情報病理学講座
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
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情報病理学講座

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
小山 涼子 先生	国立病院機構 仙台医療センター病理診断科
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総合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	徳島赤十字病院 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情報病理学講座
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・上紙航先生・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情報病理学講座
上紙 航 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/長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学講座
小笹 睦 (事務局)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学講座/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 (福岡順也先生・藤田史郎先生・近藤康博先生・上甲剛先生・藤本淳也先生)

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情報病理学講座
藤田 史郎 先生 (副リーダー)	
藤本 淳也 先生	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
北村 由香 先生	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学講座
小笹 睦 (事務局)	長崎大学大学院医歯薬学総合研究科情報病理学講座/同第二内科

⑦画像病理連携プロジェクト (上甲剛先生・橋迫美喜子先生)

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情報病理学講座/同第二内科

図：

図1：ACFの診断不一致を示す図

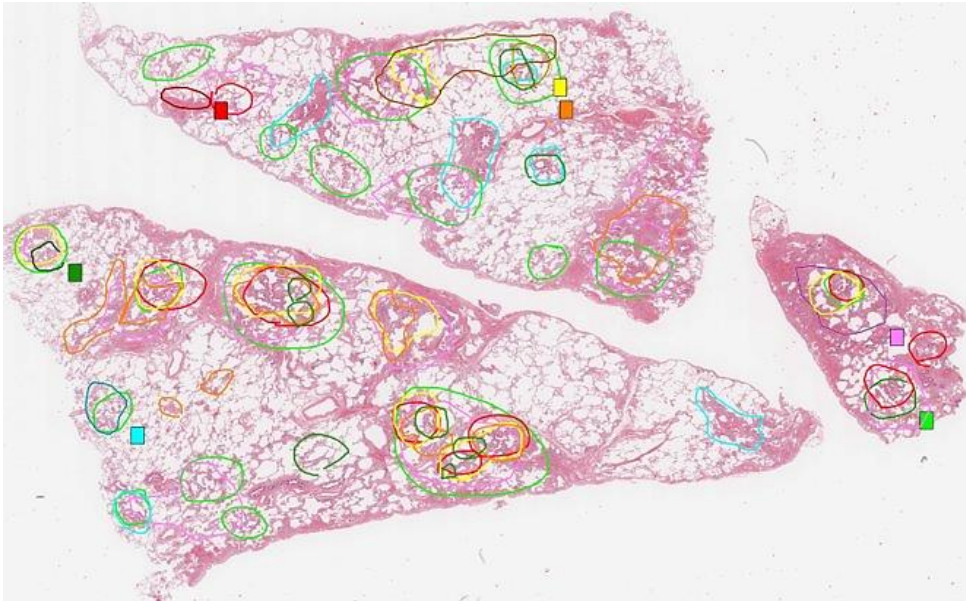
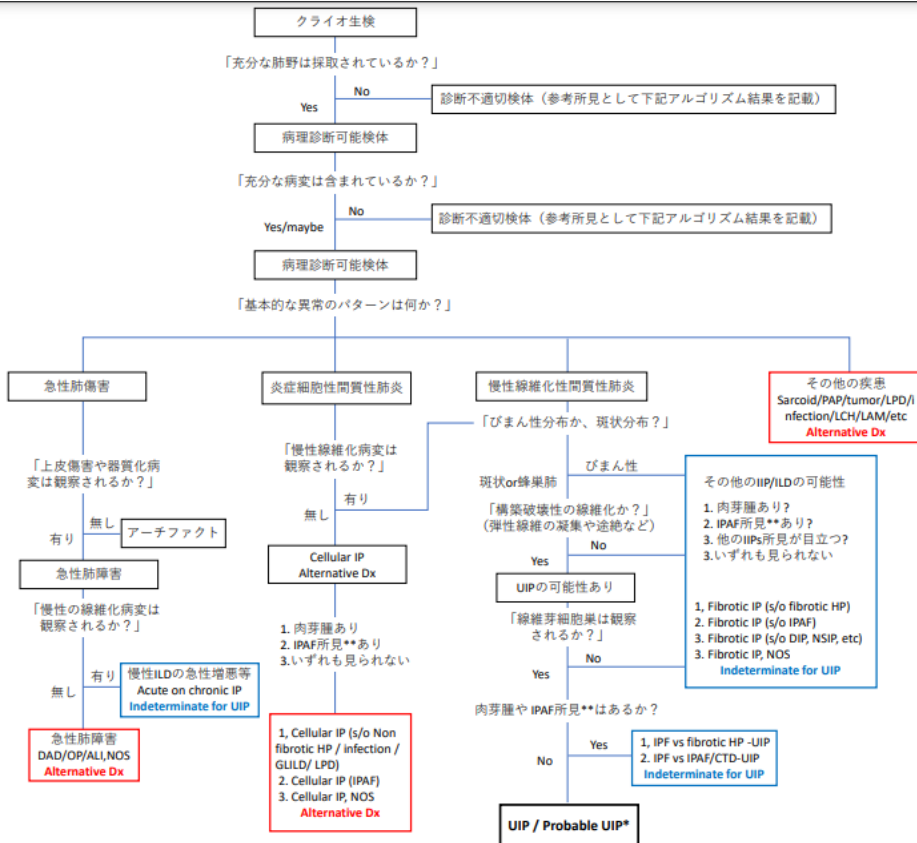


図2：クライオ生検における病理診断のアルゴリズム案



*クライオ生検では、probable UIPに判定を留めることを推奨する。また、病変部が極少の場合、画像診断と乖離する場合はindeterminate for UIPと判定することを推奨する
**クライオ生検におけるIPAF所見（膠原病様所見）には、リンパ濾胞と目立つ形質細胞浸潤が含まれる

図 3 : 説明可能な病理 UIP を判定する AI : MIXTURE モデル

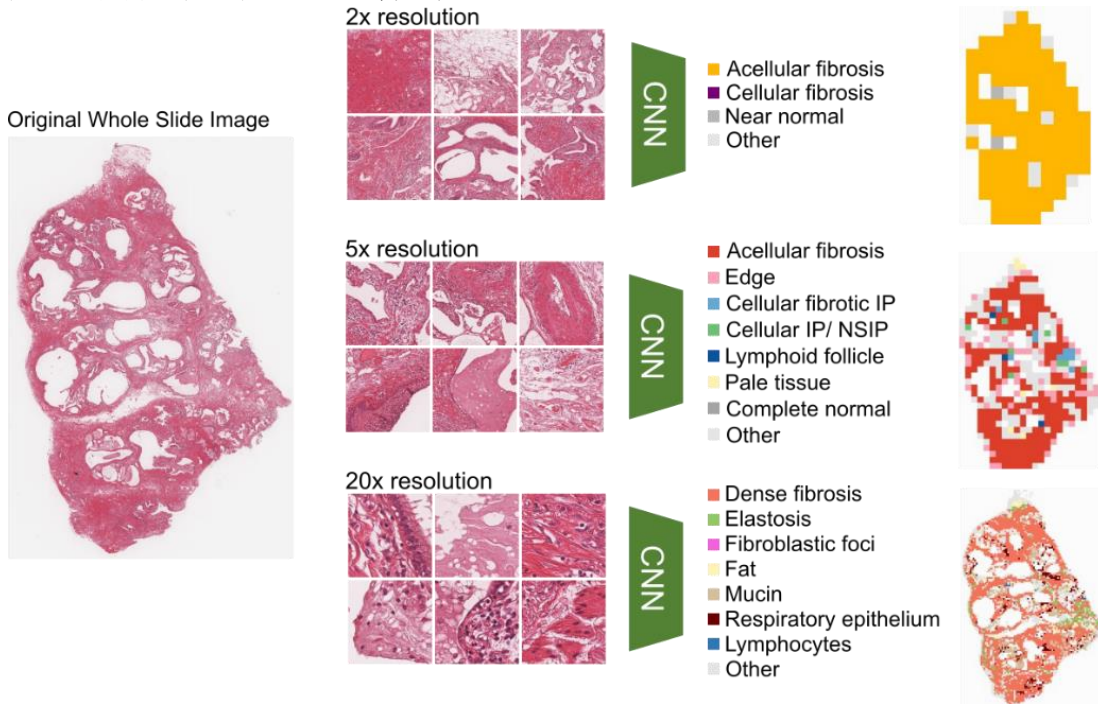


図 4 : FFPE の TBLB におけるモレキュラークラシファイヤーの診断 ROC 曲線

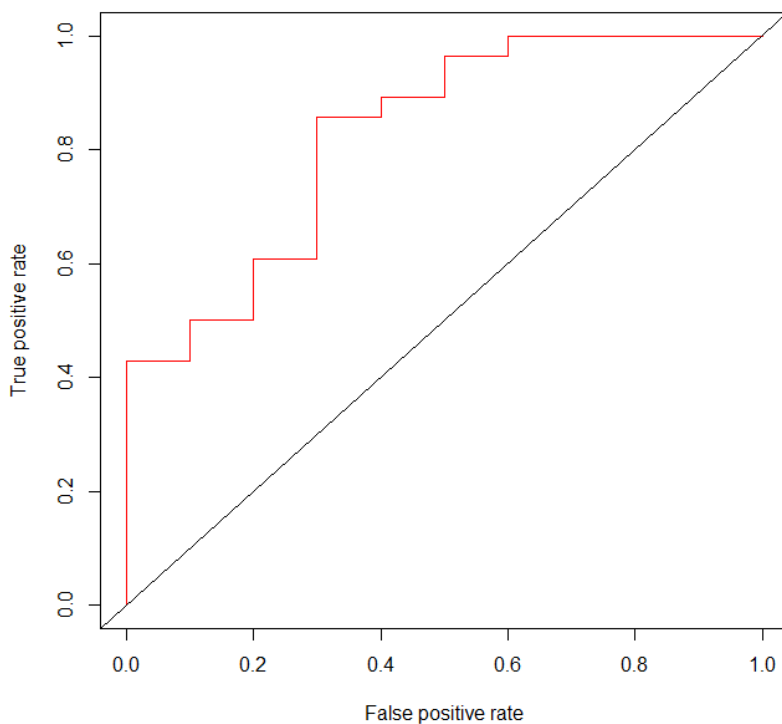


図 5 : PPFE における上皮剥離とその影響

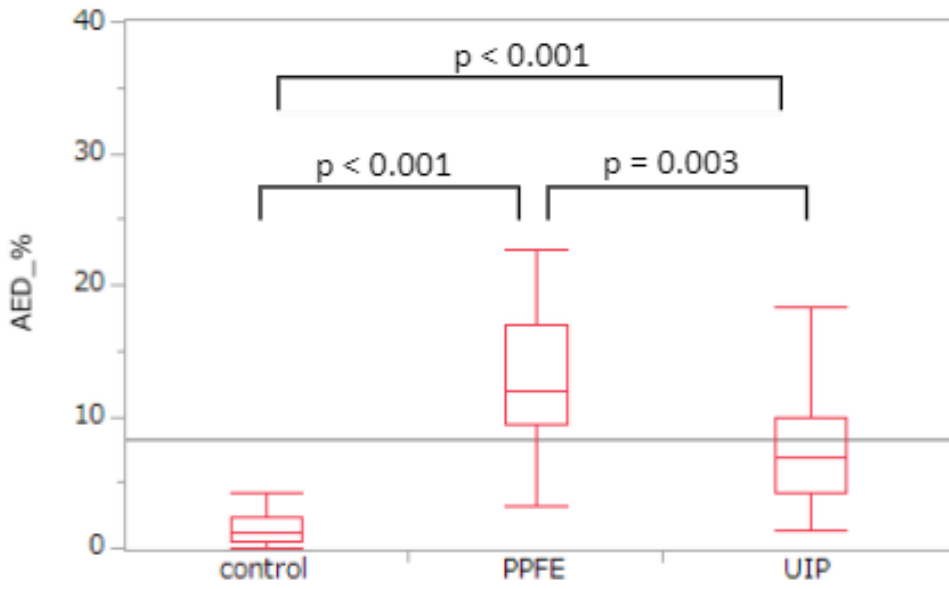
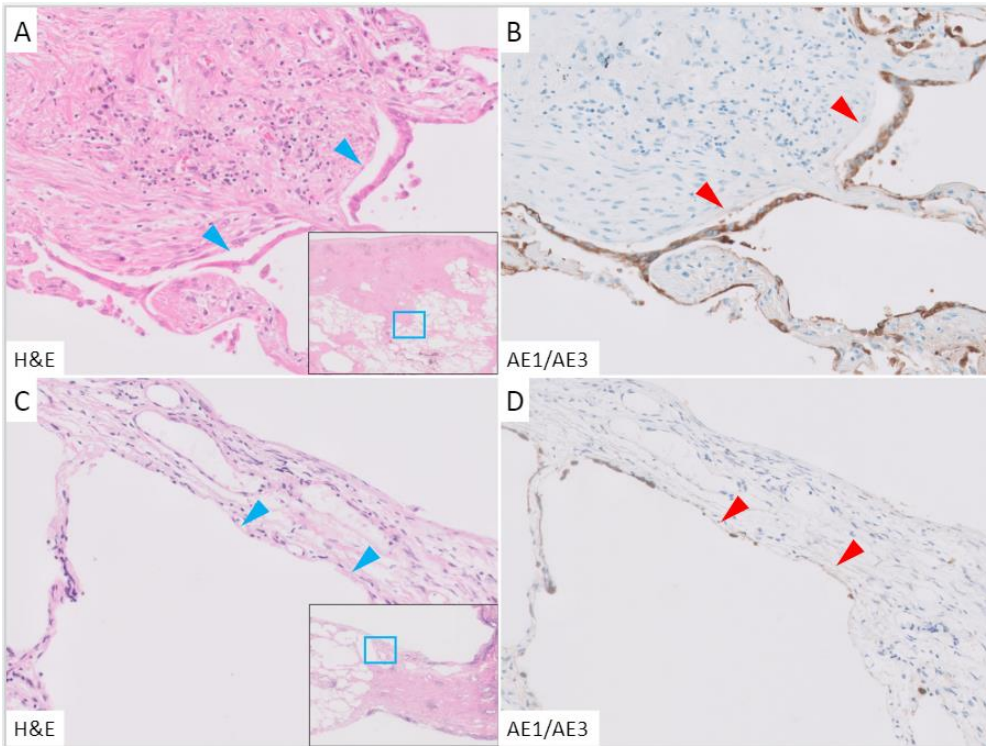


図 6 : 慢性線維性間質性の約 30%に共存する Cicatricial OP

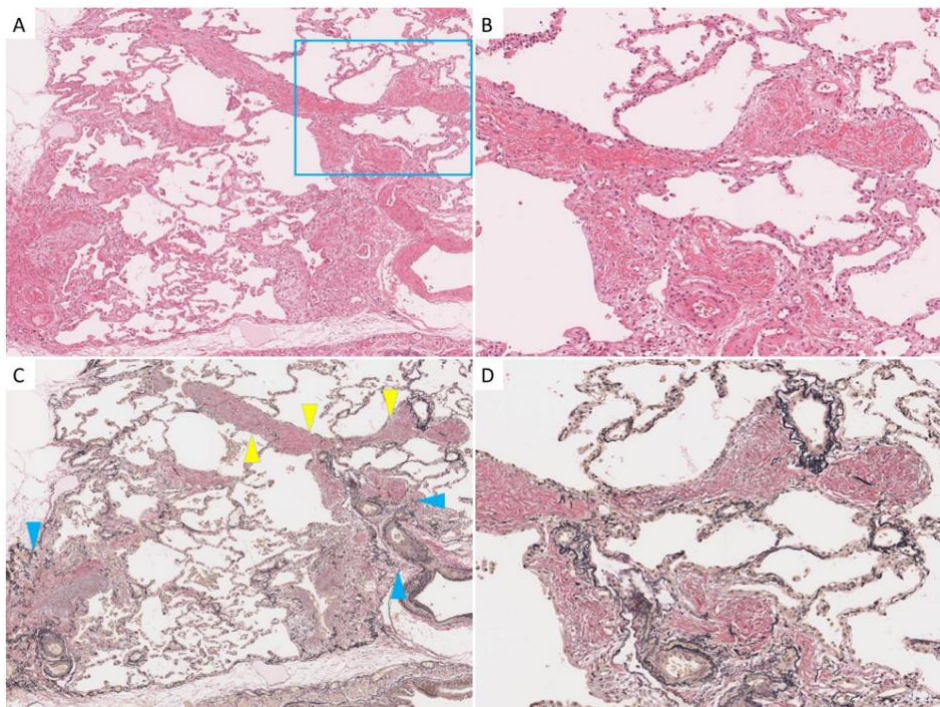


図 7 : PPF における FocalUIP が与える予後への影響

