

厚生労働科学研究費補助金
難治性疾患政策研究事業
難治性血管炎の医療水準・患者QOL向上に資する研究班
令和4年度 分担研究報告書

PANの皮膚病変と皮膚動脈炎の病理学的特徴の相違の同定に関する研究

研究分担者：

石津 明洋 北海道大学大学院 保健科学研究院 教授
川上 民裕 東北医科薬科大学 医学部 教授
菅野 祐幸 信州大学 学術研究院医学系 教授
高橋 啓 東邦大学 医学部 教授
宮崎 龍彦 東海国立大学機構 岐阜大学医学部附属病院 教授

研究協力者：

池田 栄二 山口大学大学院 医学系研究科 病理形態学講座 教授
大原関 利章 東邦大学医療センター大橋病院 病理診断科 准教授
小川 弥生 北海道腎病理センター 副理事長
鬼丸 満穂 九州大学 病理病態学 助教
倉田 美恵 愛媛大学 医学部 講師
中沢 大悟 北海道大学病院 リウマチ・腎臓内科 助教
武曾 恵理 財) 田府興風会医学研究所北野病院 腎臓内科 客員研究員

研究要旨 皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎（PAN）と皮膚動脈炎（CA）がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難であるとされてきた。本研究では、人工知能（AI）が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AIが画像のどこに着目したかを知ることが目的とした。臨床的に診断が確定しているCAの生検画像93枚、PANの生検画像19枚を用いた。このうち、CAの画像85枚とPANの画像17枚を正解としてAIに学習させ、学習に用いたものとは別のCAまたはPANの画像を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる15名の病理医が診断した。学習済みAIを用いてGrad-CAM解析を行った。テスト画像に対するAIの正解率は83.5%であった。同じ画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇したものの、AIには及ばなかった。Grad-CAM解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織がヒートマップ表示された。CAとPANを鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる可能性が示唆された。上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みたところ、Grad-CAM解析の結果を参照する前よりも後の方が、正診率が有意に高かった。

A. 研究目的

皮膚筋性動脈に壊死性血管炎をきたす疾患には、結節性多発動脈炎（PAN）と皮膚動脈炎（CA）がある。従来、皮膚生検組織所見のみから両者を鑑別することは困難であるとされてきた。本研究では、人工知能（AI）が両者を鑑別できるか検討し、鑑別できる場合には、AIが画像のどこに着目したかを知ることを目的とした。

B. 研究方法

臨床的に診断が確定しているCAの生検画像93枚、PANの生検画像19枚を用いた。このうち、CAの画像85枚とPANの画像17枚を正解（トレーニング画像）としてAIに学習させ、学習に用いたものとは別のCAまたはPANの画像（テスト画像）を鑑別させた。また、同じテスト画像を経験年数の異なる15名の病理医が診断した。また、上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みた。

（倫理面への配慮）

人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針に則って実施した。

C. 研究結果

トレーニング画像に対するAIの正解率は99.2%、テスト画像に対する正解率は83.5%であった（図1）。同じテスト画像に対する病理医の正診率は、経験年数に応じて上昇したものの、AIには及ばなかった（図2）。Grad-CAM解析では、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織がヒートマップ表示された（図3）。上記病理医15名のうち、11名がGrad-CAM解析の結果を参照した後、新たなテスト画像を用いてPANとCAの鑑別を試みたところ、Grad-CAM解析の結果を参照する前よりも後の方が、正診率が有意に高かった（図4）。

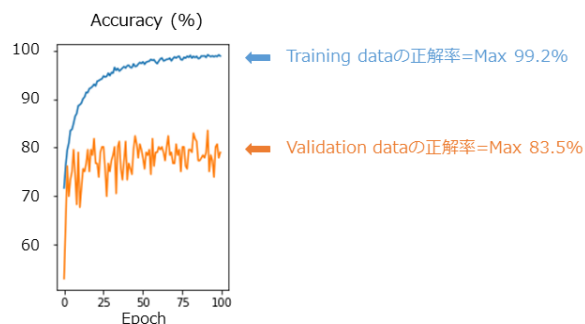


図1. AIによるPANとCAの鑑別

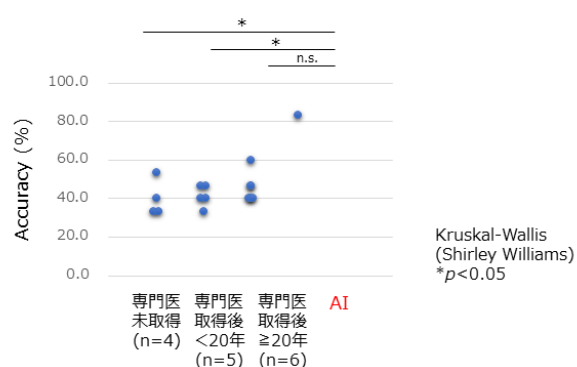


図2. 病理医によるPANとCAの鑑別

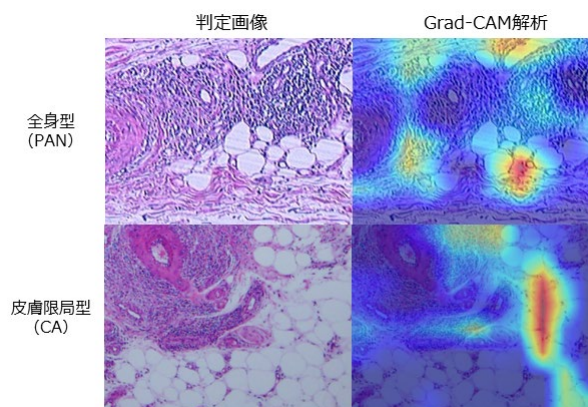


図3. Grad-CAM解析結果

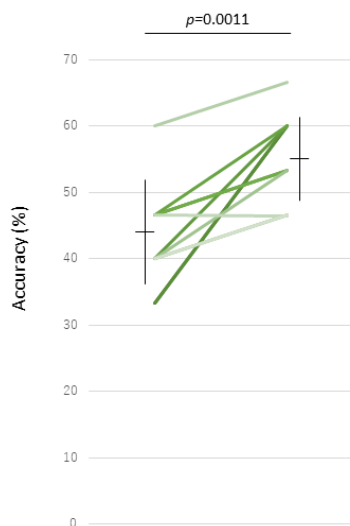


図 4. Grad-CAM 解析結果参照後の病理医の正診率上昇

D. 考察

CA と PAN を鑑別するために、罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が両者の鑑別根拠になる可能性が示唆された。AI の鑑別手法を学ぶことにより、病理医の診断精度が向上する余地があることが実証された。

E. 結論

AI は 83.5% の確度で PAN と CA の皮膚生検画像を鑑別した。罹患血管そのものよりも、罹患血管周囲の脂肪組織が鑑別根拠になる。AI の鑑別手法を学ぶことにより、病理医の診断精度が向上する余地がある。

F. 健康危険情報

なし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1) Nishibata Y, Nonokawa M, Tamura Y, Higashi R, Suzuki K, Hayashi H, Masuda S, Nakazawa D, Tanaka S, Tomaru U, Ishizu A. Possible implication of intermolecular epitope spreading in the production of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-

neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Clin Exp Rheumatol* 40(4): 691-704, 2022.

- 2) Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behcet's disease. *J Dermatol* 49: 741-745, 2022.
- 3) Kurahashi S, Toda N, Fujita M, Tanigaki K, Takeoka J, Hirashima H, Muso E, Io K, Sakurai T, Komiya T. Acute Tubulointerstitial Nephritis in Rosai-Dorfman Disease Mimicking IgG4-related Disease. *Intern Med* 61(7): 1027-1032, 2022.
- 4) Senda A, Sasai R, Kato K, Nishibata Y, Masuda S, Ishizu A, Takahara N. Involvement of Neutrophil Extracellular Traps in the Pathogenesis of Glomerulonephritis in a Case of Systemic Lupus Erythematosus and Antineutrophil Cytoplasmic Antibody-Associated Vasculitis Overlap Syndrome. *Clin Exp Nephrol Case Rep* 11(3): 339-346, 2022.
- 5) Satomi H, Katano H, Kanno H, Kobayashi M, Ohkuma Y, Hashidume N, Usui T, Tsukada S, Ito I. An autopsy case of fulminant myocarditis after severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 vaccine inoculation. *Pathol Int* 72(10): 519-524, 2022.
- 6) Yoshinari M, Hattanda F, Nishibata Y, Masuda S, Nakazawa D, Tomaru U, Ishizu A. A novel anti-neutrophil extracellular trap antibody targeting myosin light chain 6 in microscopic polyangiitis. *J Rheumatol* 49(11): 1286-1288, 2022.
- 7) Mase K, Saito C, Usui J, Arimura Y, Nitta K, Wada T, Makino H, Muso E, Hirawa N, Kobayashi M, Yumura W, Fujimoto S, Nakagawa N, Ito T, Yuzawa Y, Matsuo S, Yamagata K. The efficacy and safety of mizoribine for maintenance therapy in patients with myeloperoxidase anti-neutrophil cytoplasmic antibody (MPO-ANCA)-associated vasculitis: the usefulness of serum mizoribine monitoring *Clin Exp Nephrol* 26(11): 1092-1099, 2022.

- 8) Yokouchi Y, [Oharaseki T](#), Asakawa N, Makino H, [Takahashi K](#). Histological studies shed new light on the initiation and characteristics of calcification of coronary artery aneurysms in Kawasaki disease. *Cardiovasc Pathol* 61: 107456, 2022.
- 9) [Kawakami T](#), Nakade I, Tamura Y, Ito F, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Ishizu A](#). Typical cutaneous small-vessel vasculitis induced by combined injection of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibody and anti-LAMP-2 antibody in normal rats. *J Dermatol* 49(12): 1233-1237, 2022.
- 10) Ito F, [Oharaseki T](#), Tsukui D, Kimura Y, Yanagida T, Kishi F, Yamakawa Y, Kameoka Y, Suzuki S, Uno K, Suzuki O, Miura N, Ohno N, [Takahashi K](#), Kono H, Suzuki K. Beneficial effects of anti-apolipoprotein A-2 on an animal model for coronary arteritis in Kawasaki disease. *Pediatr Rheumatol Online J*. 20(1): 119, 2022.
- 11) Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, [Nakazawa D](#), Tomaru U, Arimura Y, Amano K, Yuzawa Y, Sada KE, Atsumi T, Dobashi H, Hasegawa H, Harigai M, Matsuo S, Makino H, [Ishizu A](#). Low disease activity of microscopic polyangiitis in patients with anti-myosin light chain 6 antibody that disrupts actin rearrangement necessary for neutrophil extracellular trap formation. *Arthritis Res Ther* 24(1): 274, 2023.
- 12) Kudo T, [Nakazawa D](#), Watanabe-Kusunoki K, Kanda M, Shiratori-Aso S, Abe N, Nishio S, Koga J, Iwasaki S, Tsuji T, Fukasawa Y, Yamasaki M, Watanabe M, Masuda S, Tomaru U, Murakami M, Aratani Y, [Ishizu A](#), Atsumi T. Cyclophilin D regulates NETosis and inflammation in myeloperoxidase-antineutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *Arthritis Rheumatol* 75(1): 71-83, 2023.
- 13) [Nakazawa D](#), Takeda Y, Kanda M, Tomaru U, Ogawa H, Kudo T, Shiratori-Aso S, Watanabe-Kusunoki K, Ueda Y, Miyoshi A, Hattanda F, Nishio S, Uozumi R, [Ishizu A](#), Atsumi T. Transcriptional dynamics of granulocytes in direct-response to SARS-CoV-2. *FEBS Open Bio* 13(1): 60-71, 2023.
- 14) [Ishizu A](#), [Kawakami T](#), [Kanno H](#), [Takahashi K](#), [Miyazaki T](#), [Ikeda E](#), [Oharaseki T](#), [Ogawa Y](#), [Onimaru M](#), [Kurata M](#), [Nakazawa D](#), [Muso E](#), Harigai M. [Expert Perspectives on Pathological Findings in Vasculitis](#). *Mod Rheumatol* 33(1): 1-11, 2023.
- 15) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Nishibata Y, Sakiko M, Tomaru U, [Ishizu A](#). Similar deposition of neutrophil extracellular traps in the dermis among COVID-19-associated IgA vasculitis, post-COVID-19 vaccination IgA vasculitis, and COVID-19-unrelated IgA vasculitis. *J Dermatol* (in press)
- 16) [Kawakami T](#), Yokoyama K, Ikeda T, Tomizawa H, Ueki S. The presence of eosinophil extracellular trap cell death in the affected skin of eosinophilic granulomatosis with polyangiitis. *J Dermatol* (in press)
- 17) Ikeda T, Komatsu T, Yokoyama K, [Kawakami T](#). Earlier continuous administration of mepolizumab for EGPA based on cutaneous findings. *J Cutan Immunol Allergy* (in press)
2. 学会発表
- 1) [Ishizu A](#), Taniguchi M, Arai S, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Shimizu T, Sinko W, Nagakura T, Terada Y. Preclinical studies of a novel cathepsin C inhibitor in MPO-ANCA-associated vasculitis model. *EULAR 2022, Copenhagen*
- 2) [Ishizu A](#). Recent basic studies in ANCA-associated vasculitis. *KCR 2022, online*
- 3) Nishibata Y, Masuda S, [Nakazawa D](#), Tanaka S, Tomaru U, [Ishizu A](#). Production mechanism of anti-glomerular basement membrane antibody in anti-neutrophil cytoplasmic antibody-associated vasculitis. *International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online*
- 4) [Kawakami T](#), Tamura Y, Dong Y, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, [Ishizu A](#). The

presence of anti-phosphatidylserine/prothrombin complex antibodies in cutaneous vasculitis: possible involvement in the pathogenesis. International Vasculitis and ANCA Workshop 2022, online

- 5) Kawakami T, Yokoyama K, Ikeda T, Yoshinari M, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Ishizu A. The presence of neutrophil extracellular traps in superficial venous thrombosis of Behçet's disease. The 19th International Conference on Behçet's Disease 2022. Athens, Greece.
- 6) Ishizu A, Nakazawa D, Nishibata Y, Masuda S, Tomaru U, Kawakami T. SARS-CoV-2-associated vasculopathy and vasculitis – an enigmatic disease. 第66回日本リウマチ学会シンポジウム
- 7) 石津明洋. 病理学的視点の血管炎診断の進歩. 第52回日本皮膚免疫アレルギー学会シンポジウム
- 8) 石津明洋. ANCA 関連血管炎の病態における補体の役割. 第32回日本リウマチ学会関東支部学術集会教育講演
- 9) 高橋啓, 横内幸, 大原関利章, 浅川奈々絵, 佐藤若菜, 朝倉久美子, 林紀乃, 屋代真弓, 中村好一. 成人期川崎病冠後遺症の最新情報. 第24回日本成人先天性心疾患学会総会・学術集会
- 10) 高橋啓. 系統的血管炎の病理—大型・中型血管炎の鑑別のポイント—. 第26回日本病理学会中部支部スライドセミナー
- 11) 第27回日本血管病理研究会ワークショップ：血管炎コンサルテーションシステムの運用とそこで見いだされた稀少症例・コンサルタントの意見が分かれた症例
症例1. 血管壁に好酸球浸潤を認める大腸生検組織—血管炎？腸炎？
症例提示と解説 小川弥生
指定発言 上杉憲子
症例2. 組織構築の異常があるが炎症細胞浸潤がない側頭動脈生検組織—GCA or not?
症例提示と解説 大原関利章

指定発言 池田栄二

- 12) 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. MPO-ANCA 関連血管炎モデルにおける新規好中球機能制御化合物薬の抑制効果. 第66回日本リウマチ学会
- 13) 中出一生, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第66回日本リウマチ学会
- 14) 小川帆貴, 横田隼一, 清水智弘, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 岩崎倫政, 石津明洋. 全身性エリテマトーデスへのステロイドパルスが好中球細胞外トラップ形成に及ぼす影響. 第66回日本リウマチ学会
- 15) 益田紗季子, 北野翔大, 西端友香, 外丸詩野, 石津明洋. 好中球細胞外トラップに DNase I 抵抗性を付与するタンパクの探索. 第111回日本病理学会
- 16) 浅川奈々絵, 大原関利章, 牧野治樹, 横内幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋啓. 川崎病血管炎類似マウスモデルにおける Syk 阻害薬 2 剤の血管炎抑制効果の比較検討. 第58回日本小児循環器学会総会・学術集会
- 17) 横内幸, 高橋啓. 川崎病既往を有する成人突然死例の冠動脈病理. 第30回日本心血管インターベンション治療学会
- 18) 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. COVID-19 関連を含む IgA 血管炎皮膚生検標本を使用した Neutrophil Extracellular Traps (NETs) の検証. 第86回日本皮膚科学会東部支部学術大会
- 19) 川上民裕, 横山華英, 池田高治, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. ベーチェット病皮下の血栓性静脈炎における Neutrophil Extracellular Traps の発現. 第71回日本アレルギー学会学術大会
- 20) 黒坂祐太, 中下珠緒, 長塚大毅, 片山郁雄, 石川典

- 由, 本島新司, 川上民裕. 多発動脈瘤を合併した好酸球性多発血管炎性肉芽腫症の一例. 第71回日本アレルギー学会学術大会
- 21) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットに抗 PSPT 抗体と抗 LAMP2 抗体の静脈注射により皮膚血管炎の発症に成功した. 第 73 回日本皮膚科学会中部支部学術大会
- 22) 川上民裕, 董 宇鵬, 横山華英, 池田高治. ベーチェット病における抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体の関与. 第 5 回日本ベーチェット病学会
- 23) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 正常ラットにヒストン皮下注射後, 抗ホスファチジルセリン・プロトロンビン複合体抗体と抗リソソーム膜タンパク質 2 抗体の静脈注射により, 皮膚血管炎の発症に成功した. 第 52 回日本皮膚免疫アレルギー学会学術大会
- 24) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 三浦典子, 大野尚仁, 高橋 啓. *Candida albicans* 細胞壁多糖で誘導される川崎病血管炎マウスモデルの病理学的特徴と血管炎発症機序. 第 27 回日本血管病理研究会
- 25) 益田紗季子, 西端友香, 外丸詩野, 横山華英, 池田高治, 川上民裕, 石津明洋. COVID-19 発症後および COVID-19 ワクチン接種後 IgA 血管炎の皮膚生検組織における好中球細胞外トラップの沈着—COVID-19 非関連 IgA 血管炎との比較. 第 27 回日本血管病理研究会
- 26) 倉田美恵, 三好 徹, 東 晴彦, 坂上倫久, 井上勝次, 西村 隆, 池田俊太郎, 泉谷裕則, 山口修, 増本純也. 循環補助用心内留置型ポンプカテーテル *Impella* 挿入後の大動脈弁尖の病理学的検討. 第 27 回日本血管病理研究会
- 27) 小川弥生, 長南新太, 藤田裕美, 山下智久. 尿閉で発症し, 腎生検では壊死性動脈炎を認めたサルコイドーシスの 1 例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 28) 西端友香, 佐藤雅之, 長森恒久, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 無症候性血尿を呈した抗糸球体基底膜 (GBM) 抗体陽性症例の血清を用いた抗体解析. 第 27 回日本血管病理研究会
- 29) 川上民裕, 中出一生, 田村宥人, 伊藤吹夕, 西端友香, 益田紗季子, 外丸詩野, 石津明洋. 皮膚血管炎動物モデルの完成. 第 27 回日本血管病理研究会
- 30) 工藤悠輔, 原 花梨, 村山迪史, 加賀早苗, 表原里実, 岩井孝仁, 進藤由衣香, 菊池桃佳, 加藤 将, 外丸詩野, 松野吉宏, 石津明洋. 巨細胞性動脈炎の診断に寄与する新たな超音波所見: 生検所見との比較に基づく検討. 第 27 回日本血管病理研究会
- 31) 小林一博, 酒々井夏子, 岩田浩明, 宮崎龍彦. VEXAS 症候群の一例. 第 27 回日本血管病理研究会
- 32) 大原関利章, 浅川奈々絵, 横内 幸, 高橋 啓. 川崎病血管炎モデルにおけるマクロファージ枯渇剤を用いた血管炎誘発活性の検討. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 33) 宮崎龍彦, 小林一博, 酒々井夏子, 松本宗和, 黒田隆弘. 組換え近交系膠原病モデルに見いだされた皮膚炎・皮膚血管炎ブローンマウスの解析. 第 4 回血管炎病因病態研究会
- 34) 中出一生, 田村宥人, 橋本芙由, 荒井粹心, 谷口 舞, 小川帆貴, 西端友香, 益田紗季子, 中沢大悟, 外丸詩野, 有座夕子, 石津明洋. ブルトン型チロシンキナーゼ阻害剤チラブルチニブによる MPO-ANCA 関連血管炎誘導モデルの発症抑制. 第 4 回血管炎病因病態研究会

H. 知的財産権の出願・登録
なし