

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 の4つのテーマについて、前班からの引継ぎと新規研究を交え進めた。【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。1) 病理診断標準化では、二次性UIPの診断やetiologyの推定における一致率の低い現状が明らかとなった。HP診断で行う予定としているコンセンサスの得られた見本教材の使用や、あるいは画像解析と組み合わせによる一致率の変化の検討が急がれる。また診断アルゴリズムの検証研究は、著名な呼吸器病理医を含む国内外の多数の病理医の参加が得られ、各病理医による症例の検討に入っている。2) 新たな診断アプローチとしては、RNA sequenceデータを用いたUIP/non-UIPの分類器において、分類正確性100%を達成した。また前班で作成したAI「MIXTURE」のクライオ検体への適応や更なる改善が進行中である。3) 指針の執筆について、序章や最終章を除いた大部分の執筆が完了し、査読委員による査読が進行中である。4) 放射線部会との連携では、特発性肺骨化症における病理・画像の対比により、新しい特徴が複数抽出され、疫学的背景を追加し論文投稿を行っている。【結論】本部会において4つのテーマのもと各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。更なる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)1、2)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)とディープラーニ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) 二次性 UIP の診断標準化研究 (小山): indeterminate/alternative UIP の診断クライテリアを作成するために、delphi 法を用いて secondary UIP を示唆する所見の抽出を検討した。評価は 2 つの Round に分け、設定した項目に基づきそれぞれ 5 人、8 人の評価者が所見を評価、ガイドライン診断をつけ、その所見を解析し基準を設定、シェアする。こののち再度評価、解析を一致率の上昇が十分みられるまで繰り返す。(b) クライオ生検バリデーション研究 (財前): 前班(寺崎グループ)からの引き継ぎ研究(UIP pattern と IPF guideline について、目あわせによる診断一致率の上昇を確認)と並行し、公立陶生病院の 400 例の TBLC 検体を用いた UIP の診断精度評価研究を新たに設定した。(c) クライオ生検の診断アルゴリズムの検証研究 (福岡): 前記寺崎グループの研究結果にて作成した診断アルゴリズムの検証研究を行う。141 例のクライオ生検検体を、国内外から参加を募った病理医がクラウド上のシステムを利用して IPF ガイドライン診断とアルゴリズムを用いた診断法で診断を行い、結果を比較検討する。(d) 過敏性肺炎の標準化研究 (奥寺): 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) (a) TBLB・NGS 研究

(藤田)：前班で作成した、RNA seq データから UIP/non-UIP を識別する分類器の検証を行った。18 症例についての二つのアプローチ (AmpliSeq, HTG) から得た 182 gene を利用し UIP/non-UIP の分類正確性を検討した。(b) 病理 AI 研究 (上紙)：前班で開発した AI (MIXTURE) は VATS 検体での間質性肺炎の診断精度において良好な結果であったが、これをクライオ生検に適応するためのモデルの構築を行う。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：特発性肺骨化症に特徴的な所見を CT 画像及び病理像の双方から抽出を試みた。

C. 結果

1a. 現在 Round 1 の過程である。途中段階として結果の出た 4 人について解析した限りではあるが、IPF ガイドラインに従った IPF/Secondary の診断者一致率や MDD 診断との相関は低く、etiology の推定については更に一致率が低下する ($\kappa=0.00-0.521$)。更に検討や、目あわせが必要であり、画像解析との組み合わせも考慮に入れる。

1b. 引き継ぎ研究についてはデータ収集が完了し現在データ処理を行っている。終了次第解析を行い、論文作成を進めていく。新規研究については病理診断レポートと予後情報を収集し、UIP の診断精度や予後との関連を検討する予定としている。

1c. クラウド上のプラットフォーム作成と並行し参加病理医を募集し、国内外の 47 名の病理医の参加を得た。2024 年 3 月末を目途に病理医ごとの症例評価が完了する見込みであり、終了次第評価検討を行っていく。

1d. 現在、見本症例の作成を行っている。見本を配布し、見本教材の有無による過敏性肺炎診断の一致率の比較検討について 2024 年度内の論文化を目指している。

2a. サポートベクターマシーンにて UIP/non-UIP の分類正確性 100%を達成した。probability を出す目的からランダムフォレストモデルも構築し、同様に正確性 100%を到達している。更に症例を増やし、また説明可能 AI を追加した検証研究を実施し、論文執筆に移る。

2b. 課題として、異なる評価軸が混在していること、クライオに適応するにあたり検体サイズや採取部位の解剖学的位置関係の考慮が必要であることが挙げられた。これに対し量的評価の確立の一例として、リンパ球を認識するモデルを追加することで、リンパ球の定量的評価を可能とした。また EVG 染色の color deconvolution した情報を HE と位置合わせすることで、HE slide から fibrosis, elastosis の分布を別々に認識できるモデルを作成している。同様に広義間質の認識モデルについても検討している。

3. 現在、序章、最終章(将来的な展望)、実際の診断例をのぞいたすべての項目が執筆終了し、査読委員による査読が実施されている。発刊については小倉先生から出版社に見積請求中。PDF 形式での刊行を予定している。

4. 特発性肺骨化症における病理・画像の対比により、新しい特徴が複数抽出された。疫学的背景を追加し、European Radiology に投稿している。

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。前班での成果を生かした研究も進行中であり、特に RNA sequence データから UIP/non-UIP を高精度で識別できる分類器の作成に成功したことは大きな業績と考える。また、クライオ生検における診断アルゴリズムの検証研究は、著名な呼吸器病理医を含む国内外の多数の病理医の参加を得ることができ、今後のクライオ生検診断における標準化において重要な研究となりうると考える。

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 に掲載する予定である。

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) Baba T, Takemura T, Okudela K, Hebisawa A, Matsushita S, Iwasawa T, Yamakawa H, Nakagawa H, Ogura T. Concordance between transbronchial lung cryobiopsy and surgical lung biopsy for interstitial lung disease

- in the same patients. BMC Pulmonary Medicine. 2023; 23(1): 279.
- 2) Ohno S, Zaizen Y, Matama G, Chikasue T, Tokisawa S, Okamoto M, Tabata K, Tominaga M, Akiba J, Fujimoto K, Fukuoka J, Hoshino T. The Characteristic of Transbronchial Lung Cryobiopsy in the Pathological Diagnosis of Hypersensitivity Pneumonitis. Journal of Clinical Medicine. 2023; 12: 3663.
 - 3) Sato M, Tabata E, Takemura T, Okuda R, Komatsu S, Okudela K, Iwasawa T, Ogura T. A Retrospective Study of the Clinical, Radiological, and Pathological Characteristics of Patients with Interstitial Pneumonia Preceding Rheumatoid Arthritis. Intern Med. 2023; 15; 62: 1723-1731.
 - 4) Otoshi R, Sekine A, Muraoka T, Iwasawa T, Takemura T, Matsushita S, Okudela K, Kitamura H, Baba T, Ogura T. Radiological and Pathological Features of Cyst Formation in Idiopathic Multicentric Castleman Disease. Adv Respir Med. 2023; 19; 91: 164-173.
 - 5) Iwashita H, Kawabata Y, Hayashi H, Matsushita S, Yamashiro T, Matsumura M, Yoshimura Y, Kataoka T, Mitsui H, Suzuki T, Misumi T, Tanaka T, Ishijima S, Fukuoka J, Iwasawa T, Ogura T, Okudela K. Frequency of subclinical interstitial lung disease in COVID-19 autopsy cases: potential risk factors of severe pneumonia. BMC Pulm Med. 2023; 27: 408.
 - 6) Fukuda T, Egashira R, Ueno M, Hashisako M, Sumikawa H, Tominaga J, Yamada D, Fukuoka J, Misumi S, Ojiri H, Hatabu H, Johkoh T. Stepwise diagnostic algorithm for high-attenuation pulmonary abnormalities on CT. Insights Imaging. 2023; 14: 177.
 - 7) Mutsumi Ozasa, Andrey Bychkov, Yoshiaki Zaizen1, KazuhiroTabatal, Wataru Uegami, YasuhikoYamano, Kensuke Kataoka, Takeshi Johkoh, Hiroshi Mukae, Yasuhiro Kondoh, Junya Fukuoka. Effect of the 2020 hypersensitivity pneumonitis guideline on the pathologic diagnosis of interstitial pneumonia. Scientific Reports. 2023; 13: 9318.

2. 学会発表

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

1) びまん性肺疾患における病理診断の標準化

(a) 二次性 UIP の診断標準化研究

小山 涼子 (リーダー)	国立病院機構仙台医療センター病理診断科
田中 伴典	神戸大学医学研究科病理診断学
福岡 順也	長崎大学医歯薬総合研究科情報病理学

(b) クライオ生検バリデーション研究

財前 圭晃 (リーダー)	久留米大学医学部内科学講座/長崎大学医歯薬総合研究科情報病理学
--------------	---------------------------------

(c) クライオ生検の診断アルゴリズムの検証研究

福岡 順也 (リーダー)	長崎大学医歯薬総合研究科情報病理学
--------------	-------------------

(d) 過敏性肺炎の標準化研究

奥寺 康司 (リーダー)	埼玉医科大学 医学部病理学
--------------	---------------

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

(a) TBLB・NGS 研究

藤田 史郎 (リーダー)	立命館大学総合科学技術研究機構/長崎大学医歯薬学総合研究科
--------------	-------------------------------

(b) 病理 AI 研究

上紙 航 (リーダー)	亀田総合病院臨床病理科/長崎大学医歯薬学総合研究科
-------------	---------------------------

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

小倉 高志 (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 (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
財前 圭晃	久留米大学医学部内科学講座/長崎大学医歯薬総合研究科情報病理学
武村 民子	神奈川県立循環器呼吸器病センター病理部
寺崎 泰弘	日本医科大学付属病院病理診断科
田畑 和宏	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	近畿中央病院病理診断科
奥寺 康司	埼玉医科大学 医学部病理学

笠井 孝彦	近畿中央呼吸器センター病理診断科
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
丹羽 崇	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	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	神奈川県立循環器呼吸器病センター呼吸器内科

4) 放射線部会との連携による研究の促進

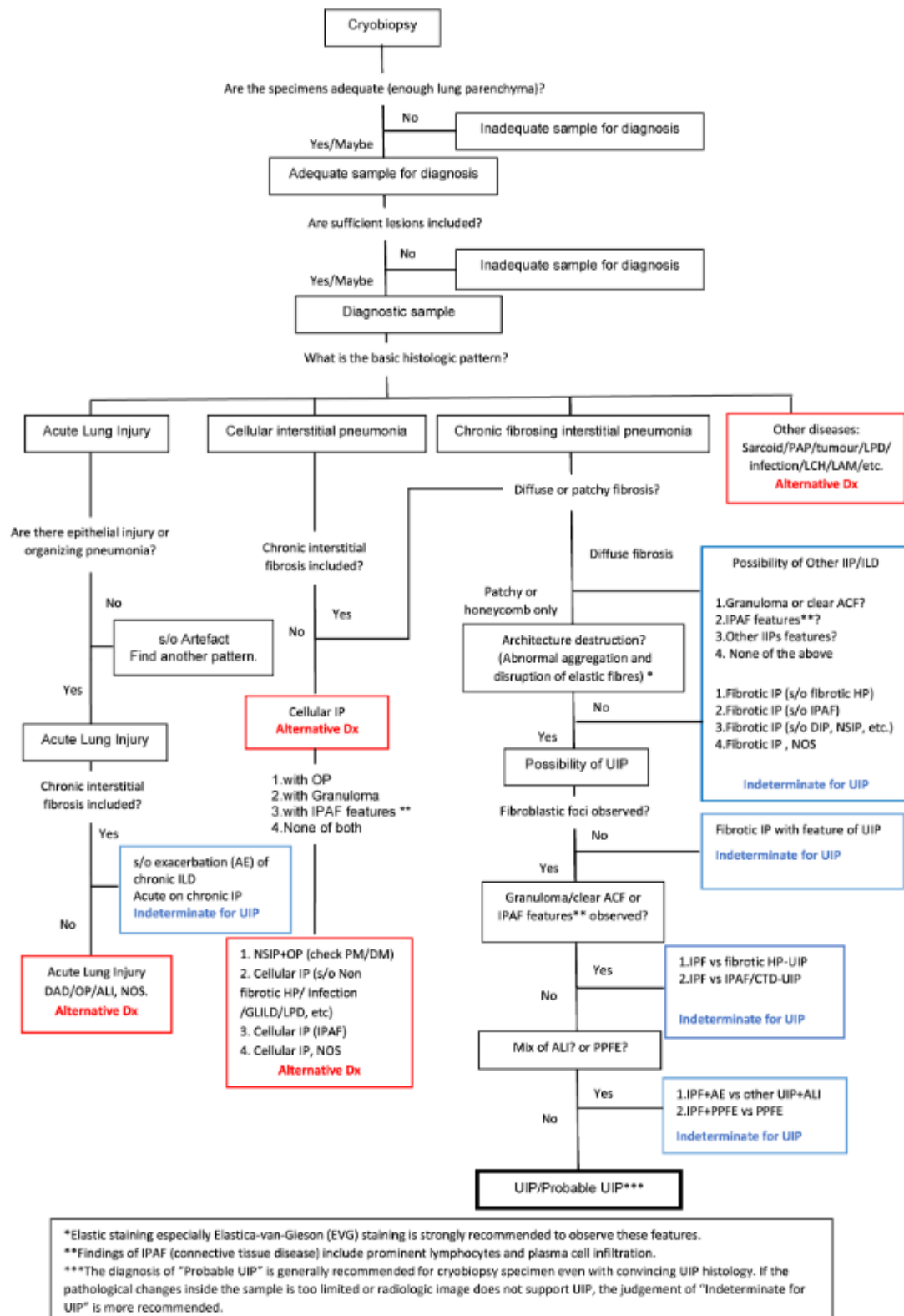
上甲 剛（リーダー）	関西ろうさい病院放射線科
橋迫 美喜子（副リーダー）	九州大学大学院医学研究院形態機能病理学
蛇澤 晶（顧問）	国保旭中央病院臨床病理科
石田 佳央理	関西医科大学附属病院病理診断科
江頭 玲子	佐賀大学医学部放射線医学教室
藤本 公則	久留米大学医学部放射線医学教室
澄川 裕充	堺市立総合医療センター放射線診断科
角 明子	久留米大学医学部放射線医学教室
近末 智雅	久留米大学医学部放射線医学教室
福田 大記	東京慈恵会医科大学放射線医学講座
上野 碧	産業医科大学放射線科学教室
山田 大輔	聖路加国際病院放射線科

図 1 IPF ガイドラインに従った IPF/Secondary の診断者一致率

1 st +2 nd Etiology				
診断者間一致率				
(Etiology-IPF)				(Etiology-CVD)
Pathologist	A	B	C	Pathologist A B C
B		0.167		B 0.321
C		0.074	0.328	C 0.521 0.247
D		0.058	-0.131	0.076
D		0.476	0.214	0.286
Cohen's Kappa value				

図 2 フローチャート(A)およびそれに基づいた IPF ガイドライン診断例(B)

A)



B)

Report
My Cases Request Cases Search Change Profile

Age (Sex) / 67 (F)
Sampling method: Cryobiopsy
Sample ID: JF20_090

Clinical Diagnosis

ILD

Note

Clinical Data: See PDF.

230981-000

◀ Prev Next ▶

Question	Answer
1. Are the specimens adequate(enough lung parenchyma)?	Yes/Maybe
2. Are sufficient lesions included?	Yes/Maybe
3. What is the basic histologic pattern ?	Chronic fibrosing interstitial pneumonia
4. Diffuse or patchy fibrosis?	Patchy or honeycomb only
5. Architecture destruction ? (Abnormal aggregation and disruption of elastic fibres)	Yes
6. Fibroblastic foci observed ?	Yes
7. Granuloma/clear ACF or IPAF features observed?	Yes

Flowchart Diagnosis

- 1. IPF vs fibrotic HP-UIP
- 2. IPF vs IPAF/CTD-UIP

Indeterminate for UIP

Save
Finalize

Flowchart (Click on the image to enlarge.)

図 3 過敏性肺炎の標準化のための協議用バーチャルスライドの案

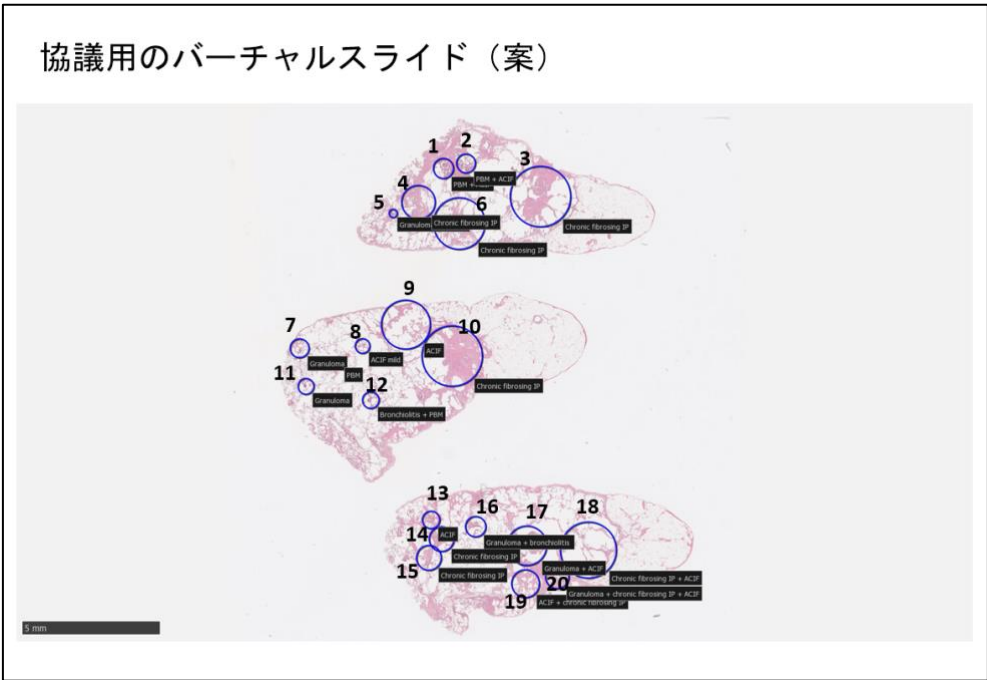


図 4 RNA seq を用いた UIP/non-UIP を識別する分類器の検証

ランダムフォレストでの分類器作成
182遺伝子により分類。
正確性は100%

- mtry = 3 (ranger package)
- number of trees = 1000

		Labelled	
		Non-UIP	UIP
classified	Non-UIP	3	0
	UIP	0	15

図 5 AI「MIXTURE」のクライオ検体への適応や改善点

