

令和 3 年 6 月 16 日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15769

研究課題名(和文)膵疾患に対する人工知能を用いた自動診断の研究

研究課題名(英文)Automatic-diagnosis of pancreatic diseases using artificial intelligence

研究代表者

桑原 崇通 (Takamichi, Kuwahara)

愛知県がんセンター(研究所)・がん予防研究分野・研究員

研究者番号：10816408

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文):人工知能を用い、他モダリティでは診断困難な膵嚢胞や膵腫瘍の良悪性診断を試みた。膵嚢胞の一種であるIPMN50例を対象とし、ResNet50をベースにAIモデルを作成、tensorflowを用いて学習させ10-fold交差検証を用いて評価した。その結果AIは正診率94%で良悪性診断を行うことが可能であった。膵腫瘍に関しては膵管癌、神経内分泌腫瘍、自己免疫性膵炎、慢性膵炎の4疾患約900例を対象とし、EfficientNet-b4をAIモデルとして使用、pytorchを用い、スーパーコンピュータを用いて学習させ外的検証まで行った。その結果AIは膵管癌か否かを正診率90%で行うことが可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AIによって超音波内視鏡(EUS)画像を解析することで他モダリティでは判定困難な膵疾患を高精度に診断することが可能であることを示した。今後薬事申請を踏まえた研究計画を立て一般的臨床で使用できるようにすることを目指す。それにより膵疾患の治療タイミングを逃さない、または不要な手術を減らすことができるなど膵疾患に対する治療判断の精度を向上することができるようになる。

研究成果の概要(英文):We developed AI system for the diagnosis of pancreatic malignancy which was difficult to be diagnosed by other image analysis. At first, we developed the AI system which diagnosed the IPMN malignancy and used EUS images of 50 IPMN patients. ResNet50 was used for this AI system and was developed by tensorflow and we evaluated this AI system using 10-fold cross validation. Using this AI system, we could diagnose IPMN malignancy (accuracy 94%). Next, we developed the AI system for the diagnose of pancreatic tumor and used pancreatic ductal carcinoma (PDAC), pancreatic neuroendocrine tumor, autoimmune pancreatitis, and chronic pancreatitis patients (900 patients). Efficientnet-b4 was used for this AI system and developed by pytorch. Using super-computing resources, we evaluated this AI system by external validation. Using this AI system, we could diagnose PDAC or not (accuracy 90%)

研究分野：人工知能

キーワード：人工知能 deep learning 膵嚢胞 IPMN 膵腫瘍 膵管癌 膵神経内分泌腫瘍 慢性膵炎

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

## 1. 研究開始当初の背景

膵疾患は膵管癌や膵神経内分泌腫瘍などの腫瘍性病変や、膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) や漿液性嚢胞腫瘍 (SCN) などの嚢胞性病変、自己免疫性膵炎や慢性膵炎など多岐に渡る。しかし、膵疾患は CT や MRI、超音波内視鏡 (EUS) などの画像診断単独では診断が困難であることが多く、組織学的な診断が必要になることが多い。

膵切除術や開腹膵生検以外の方法で膵の組織を得る方法として超音波内視鏡下吸引針生検 (EUS-FNA) があるが、播種の危険性や検体量不足があるため、膵疾患全例に対して行うことは難しい。現時点では手術以外の方法で膵疾患の確定診断することは難しいとされている。

申請者らは、膵嚢胞性疾患の一つである膵管内乳頭粘液性腫瘍 (IPMN) に対して、困難と考えられている術前の良悪性診断の向上を目的に検討を行ってきた。EUS-FNA を用い膵嚢胞液を採取・解析する方法 (Nagashio Y et al. Pancreatology, 2014) EUS 画像を、ノモグラムを用いて解析する方法 (Shimizu Y, et al. Pancreas, 2015) などの開発を行ったが、その診断能は高いとは言えない結果であった。

人工知能 (AI) は脳神経系回路を模した予測モデルの一つで、個々の症例の特徴パターンを学習することによって、高精度の予測を可能とする技術である。今回申請者は、膵疾患の鑑別診断に AI を用い画像解析することで非侵襲的にその診断能の向上が可能となると考え以下の項目について研究を行った。

(1) AI による IPMN の術前良悪性診断の診断能

(2) AI による膵腫瘍の自動鑑別診断の診断能

## 2. 研究の目的

本研究の目的は、膵疾患の画像診断モダリティの中で一番診断精度が高いと考えられている EUS 画像を入力情報として用い AI を学習させることで、膵疾患の診断能を向上すること。それにより膵疾患の治療タイミングを逃さない、または不要な手術を減らすことができるなど膵疾患に対する治療判断の精度を向上することができるようになる。

## 3. 研究の方法

・ AI による IPMN の術前良悪性診断の診断能

当施設にて IPMN に対して手術を行い最終診断がついた 50 例を対象とした。病理診断を元に low/intermediate dysplasia を良性、high grade dysplasia, invasive carcinoma を悪性とラベル付けした。対象症例から EUS 画像 4000 枚を抽出しデータ拡張を用い増幅させた。

AI は ResNet50 をベースにオリジナルモデルを作成し GPU を搭載したワークステーションを用いて学習させた。AI のプログラミングは tensorflow を用い、診断能の判断は 10-fold 交差検証 (全症例を 10 等分し、1 割を検証用データ、9 割を学習データとして使用し結果を算出する。これを 10 回行いその平均値を診断能とする方法) を用いて診断能を判定した。精度比較は IPMN の各 EUS 所見 (嚢胞径、主膵管径、結節高) 医師の術前診断と比較を行った。

・ AI による膵腫瘍の良悪性診断の診断能

当施設にて膵腫瘍 (膵管癌、膵神経内分泌腫瘍、自己免疫性膵炎、慢性膵炎) が疑われ EUS-FNA を行った約 900 例を対象とした。腫瘍性病変は EUS-FNA または手術検体を用いた病理診断、自己免疫性膵炎は診断基準を用い慢性膵炎は病理診断で悪性所見を認めないかつ経過観察で病変変化を認めないものと定義し膵管癌、その他の 2 群でラベル付け

を行った。このうち、膵神経内分泌腫瘍、自己免疫性膵炎、慢性膵炎は症例数が少なく、学習に必要な画像を収集することができなかつたため、deep convolutional generative adversarial networks (DCGAN) を用いフェイク画像を生成し学習データとした。対象症例を学習・検証・テスト画像の3群に分け、約3万枚の画像を抽出した。AIのプログラミングはpytorchを用いてEfficientNet-b4というAIモデルを作成、DCGANの学習、画像生成はkerasを用い、AIの学習は東京大学医科学研究所のスーパーコンピュータ shirokane を用いて学習させた。

#### 4. 研究成果

##### ・AIによるIPMNの術前良悪性診断の診断能

対象は50例、悪性23例、良性27例であった。AIはIPMNの良悪性診断を感度95.7%、特異度92.6%、正診率94%で行うことが可能であった。これはEUS各所見(嚢胞径52%、主膵管径58%、結節高68%)、医師の術前診断(56%)と比して有意に高い結果であった。この結果をClin. Trans. Gastroenterolにて報告した。

この結果を元に多施設共同研究を計画した。日本膵臓学会嚢胞性腫瘍委員会主体の臨床研究にて約1000例の最終診断がされているIPMNコホートを利用し、AIによるIPMN良悪性診断の検証を行うことを目的に、同コホートからデジタル保存されているEUS画像を収集中である。

##### ・AIによる膵腫瘍の良悪性診断の診断能

対象は892例でtrain 663例、検証74例、テスト155例に分割した。DCGANを用いフェイク画像を膵神経内分泌腫瘍、自己免疫性膵炎、慢性膵炎の症例で各疾患2000枚作製した。学習データはフェイク画像を含め約20,000枚を使用しスーパーコンピュータを用いて学習した

作成AIは膵管癌か否かを感度92.6%、特異度84.1%、正診率90.3%で行うことが可能であった。現在この結果を日本膵臓学会にて発表した。現在はこのAIをベースに全膵腫瘍を対象としてAIを拡張しその結果を論文投稿中である。現在この結果を元に多施設共同研究を計画中である。

以上のAI作成過程やこの成果をJDDW2020、第3回AIビックデータ研究会にて招待講演を行った。またAIについての総説論文(英語)の執筆を日本消化器内視鏡学会から依頼され作成した。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al.	4. 巻 33 (2)
2. 論文標題 Current status of artificial intelligence analysis for endoscopic ultrasonography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Digestive Endoscopy	6. 最初と最後の頁 298-305
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/den.13880.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, et al.	4. 巻 10(5)
2. 論文標題 Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Clinical and Translational Gastroenterology	6. 最初と最後の頁 1-8
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.14309/ctg.0000000000000045	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

1. 著者名 Kurita Y, Kuwahara T, Hara K, et al.	4. 巻 9
2. 論文標題 Diagnostic ability of artificial intelligence using deep learning analysis of cyst fluid in differentiating malignant from benign pancreatic cystic lesions	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Scientific reports	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-019-43314-3	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 桑原 崇通
2. 発表標題 超音波内視鏡画像を用いた膵疾患に対するAI診断の取り組み
3. 学会等名 日本消化器病学会 第3回ビッグデータ・AI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kawahara T, Hara K, Shimizu Y.
2. 発表標題 Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in IPMN.
3. 学会等名 Japanese Digestive Disease Week (JDDW)2020 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原崇通、清水泰博、水野伸匡
2. 発表標題 膵疾患診断AIの有効性と学習効率化への取り組み
3. 学会等名 Japanese Digestive Disease Week (JDDW)2020
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原崇通, 原和生, 清水泰博
2. 発表標題 人工知能を用いた膵疾患診断の有用性
3. 学会等名 第99回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 桑原崇通, 原和生, 清水泰博
2. 発表標題 Deep learningを用いた膵腫瘍良悪性診断
3. 学会等名 第51回日本膵臓学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 桑原崇通、原和生、丹羽康正
2. 発表標題 AIを用いたIPMN良悪性診断
3. 学会等名 第97回日本消化器内視鏡学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原崇通、原和生、丹羽康正
2. 発表標題 人工知能を用いたIPMN良悪性診断の試み
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原崇通 奥野のぞみ 原和生
2. 発表標題 Deep learningを用いたIPMN良悪性診断
3. 学会等名 JDDW2019
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 桑原崇通 水野伸匡 原和生
2. 発表標題 AIを用いたIPMN良悪性診断の試み
3. 学会等名 第105回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 栗田裕介 桑原崇通 原和生
2. 発表標題 嚢胞液解析を用いた膵嚢胞診断の現状とニューラルネットワークを用いた診断能向上の試み
3. 学会等名 第104回日本消化器病学会総会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関