

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19H03798

研究課題名(和文) 子宮頸部病変自動診断システムの開発～低医療資源国における子宮頸がん予防に向けて～

研究課題名(英文) Development of New Diagnostic System for Cervical Premalignant and Malignant Diseases

研究代表者

上田 豊 (Ueda, Yutaka)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：10346215

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,400,000円

研究成果の概要(和文)：子宮頸部病変の診断を自動化することを目的とした病理診断に基づき、正常：120症例、CIN1：120症例、CIN2-3：113症例、浸潤癌：110症例のコルポスコープ画像をトレーニングとテストに3：1で割り付けて評価を行った。結果は、CIN1以下とCIN2以上の2つのカテゴリーでは正診率は72.4%であった。さらに、正常、CIN1、CIN2-3、浸潤癌の各20例において、AI支援画像診断は、浸潤癌では婦人科医の診断精度を有意に改善でき($P<0.01$)、CIN2-3ではその精度が向上する傾向にあった($P=0.14$)。

研究成果の学術的意義や社会的意義

子宮頸部細胞診異常の症例に対しては、コルポスコープで観察した画像を医師が診断する。しかし、コルポスコープは大きく高価であり、汎用性が低いと言わざるを得ない。また、医師の診断においても一定の修練が必要である。当研究によって、コルポスコープ画像のAI診断を活用した医師の総合診断で精度が向上することが判明した。これは、今後、AI診断の診断精度をより高めることができれば、十分普及できる技術となり得るものと考えられた。今後はさらに、スマートフォン撮影画像の診断精度を検証する予定である。

研究成果の概要(英文)：Colposcopic images of normal: 120 cases, CIN1: 120 cases, CIN2-3: 113 cases, invasive cancer: 110 cases were assigned 3:1 for training and testing based on pathology. The results showed an accurate diagnosis rate of 72.4% for the two categories of CIN2- and CIN2+. Furthermore, in each of the 20 cases of normal, CIN1, CIN2-3, and invasive cancer, AI-assisted image diagnosis was able to improve gynecologist diagnosis accuracy significantly ($P<0.01$) for invasive cancer and tended to improve their accuracy for CIN2-3 ($P=0.14$).

研究分野：婦人科腫瘍

キーワード：子宮頸癌 画像診断 コルポスコープ AI

1. 研究開始当初の背景

本邦においては、子宮頸がんは患者の若年化が進み、生殖可能年齢女性の健康を脅かす疾患として社会問題化し、HPV ワクチンの普及と早期発見・早期治療がますます重要となっている。世界的には子宮頸がん検診の普及により子宮頸がんの罹患率は減少しているが、今尚女性のがんの罹患率第 4 位を占め、南アフリカ・南米を中心に約 85% が低医療資源国で診断されている状況である。低医療資源国では病理医がほとんどおらず、前がん病変や早期がんの状態での正確な診断もできていない。このため、啓蒙やワクチン普及に加え、高精度・低価格で、導入しやすい診断システムの開発が求められている。

本邦などの高医療資源国での子宮頸がん検診においては、細胞診(あるいは HPV 検査、あるいはそれらの併用検診)での陽性者に対してはコルポスコープ下に生検を行い、その病理診断に応じて、経過観察あるいは治療の方針が決められる。しかし、低医療資源国においては、使用可能な医療資源によって HPV 検査あるいは VIA (visual inspection with acetic acid) 検査あるいはその組み合わせでスクリーニングを行い、陽性者には、コルポスコープ下の生検などは行わないまま、全例に cryotherapy あるいは LEEP による治療を行うのが一般的である (WHO guidelines)。これは、(1) 高価なコルポスコープの購入が難しいこと、(2) コルポスコープでの診断ができる産婦人科医が養成されていないこと、(3) 生検を行っても正確に診断できる病理医がほとんどいないこと、などが原因として考えられる。HPV 検査あるいは VIA 検査の陽性者全員に cryotherapy あるいは LEEP による治療を行うのは、子宮頸がん対策の第一歩として重要であるが、過剰診断・治療が今後の大きな問題として残っている。課題はスクリーニング陽性者から治療対象者を如何に抽出できるかである。

ところで、現代は AI (artificial intelligence: 人工知能) の時代である。言語の理解や推論、問題解決などの知的活動をコンピューターが行えるようになってきている。医学・医療の領域も例外ではなく、膨大な画像検査情報や病理画像を機械に学習させることで AI 診断を行おうとする研究は世界中で行われている。また、画像自体の質も近年目覚ましく向上し、市販のデジタルカメラやスマートフォンで高画素数の画像を撮影することが容易となっている。そこで、子宮頸がん検診のスクリーニング(1次検査)陽性者に対する精検(2次検査)として、コルポスコープの代わりにデジタルカメラやスマートフォンを使用し、その画像を AI で自動診断するシステムを構築したいと考えた

2. 研究の目的

当研究は、子宮頸がん検診の精検としてのコルポスコープ下生検に代わり得るものとして、デジタルカメラやスマートフォンによる子宮頸部病変自動診断システム(以下、スマートスコープと記載)の開発を最終的な目標としている。上述のごとく、低医療資源国で課題となっている子宮頸がん対策の一助とすべく、まずはスクリーニング陽性者に対する精検として活用できるシステムの開発を目指している。スクリーニング陽性者に対するデジタルカメラやスマートフォンによる観察で子宮頸部病変の自動診断まで行うことができれば、必ずしも生検を要さないことになる。これは低医療資源国共通の問題である病理医の不足への対応策ともなり得るものである。また、各国・地域の実情によっては、HPV 検査もできないところも多く存在すると考えられる。そのような地域では、保健師が VIA のみでスクリーニングを行っているが、VIA によるスクリーニングの感度・特異度はそれぞれ高々 67-79%・49-86% 程度であり、充分とはいえない。当研究で精度の高い自動診断機能が開発できた場合には、コルポスコープによる精検に代わるものとしてばかりか、保健師が VIA のみでスクリーニングを行っている地域におけるスクリーニング(兼精検)としても活用できる。

医療体制の整った本邦においても、細胞診異常者に対するコルポスコープでの診断の精度向上は重要な課題であり、正確な診断を行うには十分な研修が必要である。実際、産婦人科専門医や婦人科腫瘍専門医の研修プログラムにおいてもコルポスコープの研修が掲げられており、当研究で精度の高いスマートスコープが開発できた場合にはその教育補助ともなり得るものと考ええる。

また、従来のコルポスコープは装置が大きく、高価格であり、汎用性においては優れているとは言いが、デジタルカメラやスマートフォンはこの問題を解決できるものであり、日常診療における有用な診断補助ツールとなり得るものと考ええる。すなわち、低医療資源国でも高医療資源国でも活用可能であり、開発意義は大きいと考える。また、これまでに子宮頸部の観察をスマートフォンで実施できたとの報告は見られるが(Catarino R et al. PLoS One. 2015;10:e0134309、等) 当研究のような自動診断までを行った報告は確認できず、独自性も高いと考える。

スマートスコープの開発には、デジタルカメラやスマートフォンでの撮影画像の評価(従来のコルポスコープでの撮影画像に比して劣らないかどうかの検証)と画像の自動診断機能(AI)

の開発が必要である。前者については、すでに当科での臨床研究において、スマートフォンでの観察と従来のコルポスコープでの観察を比較し、コルポスコープの画像で指摘されて生検で病理診断が確定した CIN 2 以上の病変を、スマートフォンでの観察によって 100% (10/10) 指摘できることを証明している (Tanaka Y, Ueda Y et al. BMJ Innov. 2017;3:123-126)。これを受け、当研究ではデジタルカメラやスマートフォンによる子宮頸部画像の自動診断機能 (識別器) を開発する。

3. 研究の方法

(1) 対象

子宮頸部細胞診を施行され正常 (NILM) と診断された者、および、子宮頸部細胞診にて異常 (ASC-US 以上) と診断され組織診を必要とする者 (20 歳以上)。

(2) 研究のアウトライン

画像収集

コルポスコープを用いて酢酸加工前および酢酸加工開始から約 1 分後・2 分後・3 分後に全体像をコルポスコープとスマートフォン・デジタルカメラで撮像する。酢酸加工による所見は時間と共に消退するため、必要に応じて酢酸加工は繰り返し行う。

生検・病理診断

コルポスコープとスマートフォン・デジタルカメラの撮影画像をもとに、生検は通常の診療の範囲内で行う。医学的な判断で生検の必要がないと判断した場合 (細胞診正常者を含む) は生検を行わない。事前の細胞診結果および生検の病理診断 (続いて円錐切除になった症例においては円錐切除標本の病理診断も含む) を登録する。CIN においては CIN 1・2・3 に分類して登録する。

画像データ処理

病理診断に基づき、画像上の正常部位・病変部位 (診断別: CIN 1・2・3、浸潤癌) を標識処理 (アノテーション) する。コルポスコープでの診断が困難な AIS については当自動診断の解析からは除外するが、別途解析し、AIS を自動診断機能 (識別器) で認識し得るかどうかは評価する予定である

識別器へのディープラーニング (深層学習) と評価 (交差検定)

診断情報のアノテーション付きの画像を用い識別器をディープラーニングさせる。これにあたり、画像のディープラーニングでしばしば利用されるクロッピングを行う。すなわち、画像を中心からわずかず上下左右にずらし、それぞれを 5 度ずつ回転・左右反転をさせて新たな画像を増産し、収集画像を最大限活用する (1 枚の画像から 3000 枚 ~ 20000 枚程度の画像を生産)。

<最適化>

ディープラーニングの「隠れ層」は 22 層のモデル構造 Inception-v3 を用い、これを基本に最適化を図る

- ニューラルネットワークの構造決定
- フィルター (特徴量) の最適化 (個数及び係数の決定)
- データ集約の最適化 (サイズの決定)

<検証>

CIN 1・2・3、浸潤癌の全症例を用いて、診断精度を交差検定法 (cross-validation method) を用いて検証する。この交差検定法により最適なアルゴリズムを設定し、学習・テストの全分割パターンの平均を精度として算出する。自動診断は病変と識別器が認識したすべての領域の総合診断 (最悪病変) として行われ、それについて精度の評価を行う。

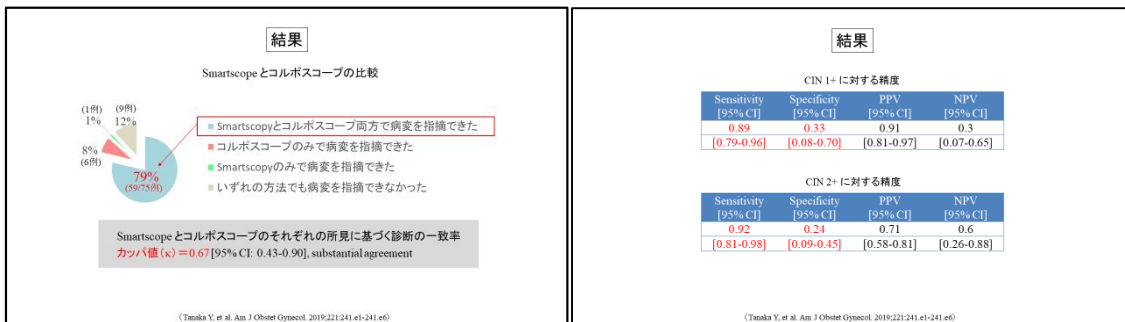
4. 研究成果

<スマートフォンによる撮影 (スマートスコープ) 画像の診断精度検証>

対象は、2015 年 8 月 ~ 2017 年 3 月に子宮頸部細胞診異常で当院外来を受診した 75 例で、1 名の医師がスマートフォンを用いて子宮頸部を観察し、その後、別の医師がコルポスコープで子宮頸部を観察した。スマートフォンの所見に基づいて生検を実施し、スマートフォンとコルポスコープの所見が異なる場合は、コルポスコープのみで確認された異常所見も生検した。SCJ が確認できない場合は、子宮頸管内搔爬 (ECC) を施行した。

スマートフォンコルポスコープ (Smartscope) の精度の評価		患者背景		病理診断																																																			
<p><対象></p> <p>2015年8月～2017年3月に子宮頸部細胞診異常で当院外来を受診した75例</p> <p><方法></p> <p>Smartscope及びコルポスコープで酢酸加工後の子宮頸部を観察し病変を評価</p> <ul style="list-style-type: none"> 1名の医師がスマートフォン (iPhone 5S) を用いて子宮頸部を観察し、静止画および動画を撮影 その後、別の医師がコルポスコープで子宮頸部を観察 スマートフォンの所見に基づいて生検を実施 スマートフォンとコルポスコープの所見が異なる場合は、コルポスコープのみで確認された異常所見も生検 SCJ が確認できない場合は、子宮頸管内掻爬 (ECC) を施行 		<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Median age (range)</td> <td>38 (20-57)</td> </tr> <tr> <td>Parity</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Yes</td> <td>42</td> </tr> <tr> <td>No</td> <td>33</td> </tr> <tr> <td>Smoking status</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Never smoked</td> <td>50</td> </tr> <tr> <td>Currently or previously smoked</td> <td>25</td> </tr> <tr> <td>Cervical cytology</td> <td></td> </tr> <tr> <td>ASC-US</td> <td>8</td> </tr> <tr> <td>ASC-H</td> <td>13</td> </tr> <tr> <td>L SIL</td> <td>17</td> </tr> <tr> <td>H SIL</td> <td>35</td> </tr> <tr> <td>AGC</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>AIS</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>SCJ visibility</td> <td></td> </tr> <tr> <td>Visible</td> <td>57</td> </tr> <tr> <td>Partially visible</td> <td>11</td> </tr> <tr> <td>Not visible</td> <td>7</td> </tr> </tbody> </table>	N	N	Median age (range)	38 (20-57)	Parity		Yes	42	No	33	Smoking status		Never smoked	50	Currently or previously smoked	25	Cervical cytology		ASC-US	8	ASC-H	13	L SIL	17	H SIL	35	AGC	1	AIS	1	SCJ visibility		Visible	57	Partially visible	11	Not visible	7	<table border="1"> <thead> <tr> <th>N</th> <th>N</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>No lesion</td> <td>9</td> </tr> <tr> <td>CIN1</td> <td>16</td> </tr> <tr> <td>CIN2</td> <td>23</td> </tr> <tr> <td>CIN3</td> <td>24</td> </tr> <tr> <td>AIS</td> <td>1</td> </tr> <tr> <td>SCC</td> <td>2</td> </tr> </tbody> </table>	N	N	No lesion	9	CIN1	16	CIN2	23	CIN3	24	AIS	1	SCC	2
N	N																																																						
Median age (range)	38 (20-57)																																																						
Parity																																																							
Yes	42																																																						
No	33																																																						
Smoking status																																																							
Never smoked	50																																																						
Currently or previously smoked	25																																																						
Cervical cytology																																																							
ASC-US	8																																																						
ASC-H	13																																																						
L SIL	17																																																						
H SIL	35																																																						
AGC	1																																																						
AIS	1																																																						
SCJ visibility																																																							
Visible	57																																																						
Partially visible	11																																																						
Not visible	7																																																						
N	N																																																						
No lesion	9																																																						
CIN1	16																																																						
CIN2	23																																																						
CIN3	24																																																						
AIS	1																																																						
SCC	2																																																						

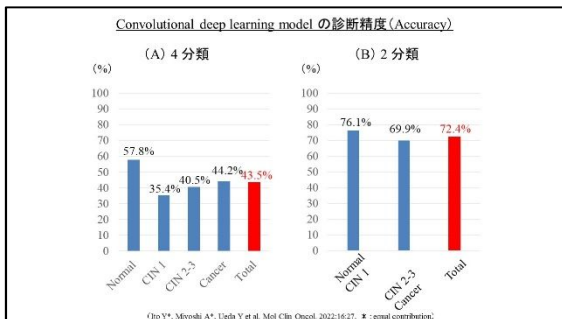
全体の 79% の病変は、スマホでもコルポでも検出できた。スマートスコープとコルポスコープのそれぞれの所見に基づく診断の一致率、カッパ係数は 0.67 で、相当程度の一致率であった。また、スマートスコープの、CIN1 以上および CIN2 以上の検出感度は 90% 程度、特異度は 30% 程度であった。



<コルポスコープ画像の AI 診断システムの開発>

スマートスコープ画像が少なかったことから、まずはコルポスコープ画像での AI 診断システムの開発とその精度確認を行うこととし、対象は当院外来で 2010 年 1 月～2019 年 9 月にコルポスコープ下生検を施行した症例とした。酢酸加工後、生検前に撮影したコルポスコープ画像で、生検部位の病理組織診断が確定している症例を用いた。画像の中の病変部分には、Normal, CIN1, CIN2-3, 浸潤癌のアノテーションをつけた。この 4 分類を、Normal と CIN1, および CIN2-3 と浸潤癌、の 2 分類にした場合でも検討した。解析に用いたのは、正常：120 症例、CIN1：120 症例、CIN2-3：113 症例、浸潤癌：110 症例で、これをトレーニングとテストに 3：1 に振り分けた。

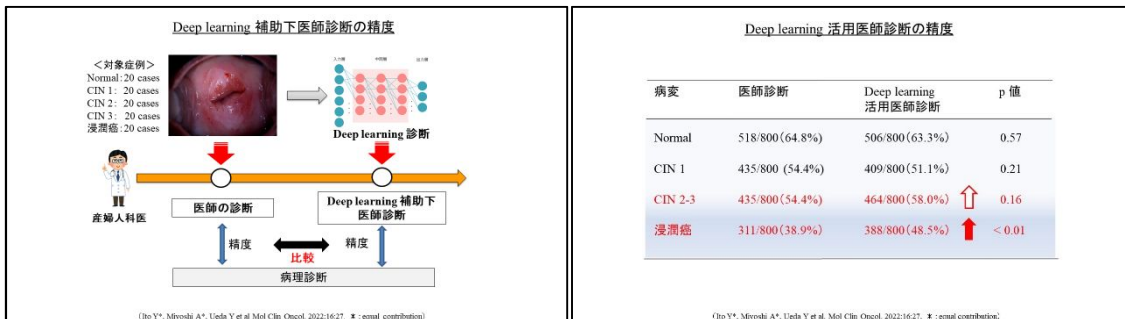
対象		解析症例																																																																																																											
<p>2010年1月～2019年9月に当院外来でコルポスコープ下生検を施行した症例</p> <p>酢酸加工後、生検前にコルポスコープ画像を撮影</p> <p>生検部位の病理組織診断</p> <p>(A) 4分類: ① Normal, ② CIN1, ③ CIN2-3, ④ 浸潤癌</p> <p>(B) 2分類: ① Normal + CIN1, ② CIN2-3 + 浸潤癌</p>		<p>Convolutional deep learning model</p> <p>トレーニング: テスト = 3: 1</p>																																																																																																											
		<p>(A) 4分類</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="2">Normal</th> <th colspan="2">CIN 1</th> <th colspan="2">CIN 2-3</th> <th colspan="2">Cancer</th> <th colspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>181</td> <td>90</td> <td>30</td> <td>90</td> <td>30</td> <td>85</td> <td>28</td> <td>83</td> <td>27</td> <td>348</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Dataset 1</td> <td>138</td> <td>43</td> <td>177</td> <td>46</td> <td>197</td> <td>65</td> <td>129</td> <td>57</td> <td>641</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Dataset 2</td> <td>144</td> <td>37</td> <td>165</td> <td>58</td> <td>194</td> <td>68</td> <td>141</td> <td>45</td> <td>644</td> <td>208</td> </tr> <tr> <td>Dataset 3</td> <td>122</td> <td>59</td> <td>165</td> <td>58</td> <td>198</td> <td>64</td> <td>146</td> <td>40</td> <td>631</td> <td>221</td> </tr> </tbody> </table> <p>(B) 2分類</p> <table border="1"> <thead> <tr> <th rowspan="2">症例数</th> <th colspan="2">CIN 1 以下</th> <th colspan="2">CIN 2 以上</th> <th colspan="2">Total</th> </tr> <tr> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> <th>Training</th> <th>Test</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>404</td> <td>180</td> <td>60</td> <td>168</td> <td>55</td> <td>348</td> <td>115</td> </tr> <tr> <td>Dataset 1</td> <td>315</td> <td>89</td> <td>326</td> <td>122</td> <td>641</td> <td>211</td> </tr> <tr> <td>Dataset 2</td> <td>309</td> <td>95</td> <td>335</td> <td>113</td> <td>644</td> <td>208</td> </tr> <tr> <td>Dataset 3</td> <td>287</td> <td>117</td> <td>344</td> <td>104</td> <td>631</td> <td>221</td> </tr> </tbody> </table>		症例数	Normal		CIN 1		CIN 2-3		Cancer		Total		Training	Test	Training	Test	Training	Test	Training	Test	Training	Test	181	90	30	90	30	85	28	83	27	348	115	Dataset 1	138	43	177	46	197	65	129	57	641	211	Dataset 2	144	37	165	58	194	68	141	45	644	208	Dataset 3	122	59	165	58	198	64	146	40	631	221	症例数	CIN 1 以下		CIN 2 以上		Total		Training	Test	Training	Test	Training	Test	404	180	60	168	55	348	115	Dataset 1	315	89	326	122	641	211	Dataset 2	309	95	335	113	644	208	Dataset 3	287	117	344	104	631	221
症例数	Normal		CIN 1		CIN 2-3		Cancer		Total																																																																																																				
	Training	Test	Training	Test	Training	Test	Training	Test	Training	Test																																																																																																			
181	90	30	90	30	85	28	83	27	348	115																																																																																																			
Dataset 1	138	43	177	46	197	65	129	57	641	211																																																																																																			
Dataset 2	144	37	165	58	194	68	141	45	644	208																																																																																																			
Dataset 3	122	59	165	58	198	64	146	40	631	221																																																																																																			
症例数	CIN 1 以下		CIN 2 以上		Total																																																																																																								
	Training	Test	Training	Test	Training	Test																																																																																																							
404	180	60	168	55	348	115																																																																																																							
Dataset 1	315	89	326	122	641	211																																																																																																							
Dataset 2	309	95	335	113	644	208																																																																																																							
Dataset 3	287	117	344	104	631	221																																																																																																							



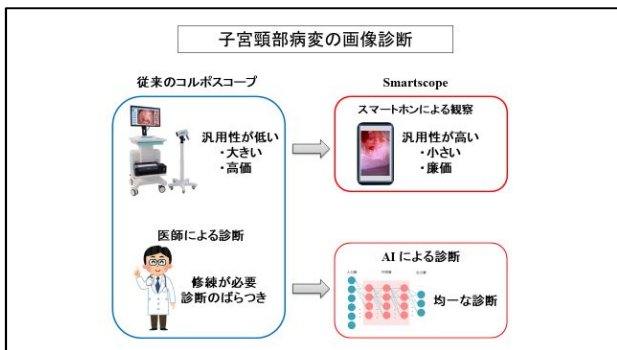
4分類での精度は、全体としての正診率は43.5%、2分類では72.4%であった。2分類でのAI診断の感度・特異度は、既報と比較し同程度であった。4分類でのAI診断の精度については本研究が最初の報告となった。

< AI 診断補助下の医師診断精度の検証 >

医師がAI診断を参考に総合診断を行うと正診率の向上を図れるか検証した。正常・CIN1・CIN2-3・浸潤癌の病理診断のついた症例、各20症例ずつを対象とした。最初に医師が通常のコルポスコブで診断をし、ついで、AI診断の結果を医師に見た上で最終総合診断を下し、最初の医師診断とAI・医師総合診断を比較した。

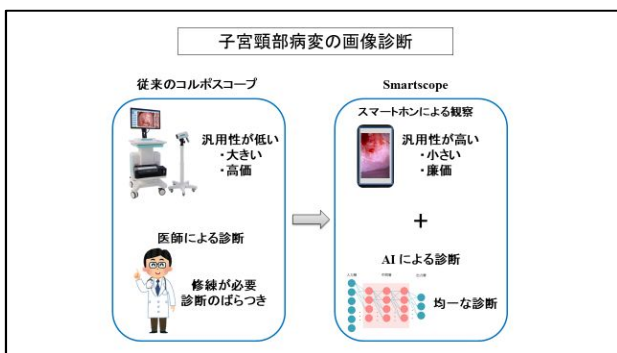


正常やCIN1では、医師の最初の診断にくらべ、AI・医師総合診断による精度の上昇は認められなかったが、浸潤癌においては、総合診断することで有意な正診率の向上を図ることができ、CIN2 - 3においても、正診率は上昇傾向であった。現状のAIの診断は高度前がん病変以上において優れていると言える。



考察 (結論と今後の展望)

従来のコルポスコブに代わってスマートフォンを用いることは十分可能と考えられる。また、コルポスコブ画像のAI診断も、高度前がん病変以上においては活用できるものと考えられる。今後は、トレーニング症例数を増やし、その精度向上を図るとともに、コルポ画像ではなく、スマホ画像でもAI診断が同等にできるかどうかの検証も実施する予定である。これにより、スマートフォンで撮影して、そのまま自動診断することが可能となる。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ito Y, Miyoshi A, Ueda Y, Tanaka Y, Nakae R, Morimoto A, Shiomi M, Enomoto T, Sekine M, Sasagawa T, Yoshino K, Harada H, Nakamura T, Murata T, Hiramatsu K, Saito J, Yagi J, Tanaka Y, Kimura T.	4. 巻 16
2. 論文標題 An artificial intelligence-assisted diagnostic system improves the accuracy of image diagnosis of uterine cervical lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Mol Clin Oncol	6. 最初と最後の頁 27
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3892/mco.2021.2460	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 Tanaka Y, Ueda Y, Kakubari R, Kakuda M, Kubota S, Matsuzaki S, Okazawa A, Egawa-Takata T, Matsuzaki S, Kobayashi E, Kimura T.	4. 巻 221
2. 論文標題 Histologic correlation between smartphone and coloscopic findings in patients with abnormal cervical cytology: experiences in a tertiary referral hospital.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Am J Obstet Gynecol	6. 最初と最後の頁 .e1-241.e6
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ajog.2019.04.039	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計0件

〔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
研究分担者	中村 隆文 (NAKAMURA Takafumi) (20303969)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	
研究分担者	笹川 寿之 (SASAGAWA Toshiyuki) (30272975)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

6. 研究組織（つづき）

	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
研究分担者	中川 慧 (NAKAGAWA Satoshi) (30650593)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	小林 栄仁 (KOBAYASHI Eiji) (50614773)	大阪大学・医学系研究科・助教 (14401)	
研究分担者	榎本 隆之 (ENOMOTO Takayuki) (90283754)	新潟大学・医歯学系・教授 (13101)	
研究分担者	吉野 潔 (YOSHINO Kiyoshi) (90362730)	産業医科大学・医学部・教授 (37116)	

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
---------	---------