

令和 4 年 6 月 21 日現在

機関番号：12602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2021

課題番号：19K10084

研究課題名(和文) 口腔前癌病変の癌化リスクを浸潤マーカーの免染組織像から定量評価するAIの開発

研究課題名(英文) Pathology diagnosis AI for oral premalignancies

研究代表者

坂本 啓 (Sakamoto, Kei)

東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・講師

研究者番号：00302886

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：口腔がんの多くは前がん病変が進展して発生する。前がん病変の確定診断は病理検査でなされ、癌化のリスクはグレード化して判定される。しかし定量的な基準がないことから、その判断は診断者によるばらつきが大きい。そこで、口腔がんと前がん病変の病理組織像をAIを用いて解析し、口腔病理診断への応用の可能性を検討した。AI予想をもとに作成したヒートマップをみて下した診断と、実際の組織像をみて診断した結果のおよそ9割が一致した。ヒートマップの解釈は病理組織の知識を要せず、口腔前がん病変の病理検査の標準化に有効であると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

口腔がん・前がん病変は顕微鏡観察により、組織学的形態の変化を評価して診断される。しかし、その判定はかなり主観的要素が占める割合が多く、判定者間の不一致もみられる。いくつかの評価項目についての評点を加算してスコア化する、判定量的な判定法も提唱されているが、やはり再現性は十分でなかった。今回の手法ではAIを用いた画像解析により組織の異型性をヒートマップとしてほぼ正確に変換することができた。ヒートマップから診断や治療方針を導き出すことは、組織学的な知識がなくても容易であった。数値として出力される臨床検査結果と同様の簡便さを備えて利用できる有用な技法と考えられた。

研究成果の概要(英文)：Most oral cancers are developed from precancerous lesions. The definitive diagnosis of precancerous lesions is made by pathological examination, and the risk of cancer transformation is assessed by the grade of atypia. However, since there are no quantitative criteria for grading, the judgment can be varied across observers. In this study, we analyzed histopathological images of oral cancer and precancerous lesions using AI to investigate the possibility of applying AI to the diagnosis of oral pathology. 90% of the diagnoses made by evaluating the heat map created based on AI predictions were in agreement with those judged from the actual histological images. The interpretation of the heat map did not require knowledge of histopathology, and was considered to be effective in standardizing the pathological examination of precancerous lesions in the oral cavity.

研究分野：病理学

キーワード：口腔がん AI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

癌と前癌病変の病理組織学的評価は口腔病理診断における最重要課題のひとつである。口腔癌の多くは臨床的に白板症あるいは紅板症と呼ばれる前癌病変が進展して発生する。前癌病変の確定診断は病理検査でなされ、癌化のリスクすなわち悪性度は、異型性と呼ばれる組織学的な形態異常の程度に基づきグレード化して判定される。しかし定量的な基準がないことから、その判断はときに観察者間で不一致が生じる。診断の標準化のため、組織学的所見をスコア化して半定量評価する方法も提唱されたが、再現性には問題があった。

そこで本研究では病理組織の顕微鏡画像を AI を用いて解析し、異型性を評価させることを試みる。人工知能(AI)を用いた病理組織診断は種々の癌で研究開発が進められているが、口腔癌や前癌病変の解析の報告はいまだみられない。

2. 研究の目的

AI を用いた画像解析を、口腔癌および前癌病変の組織学的評価に応用し、病理組織診断の客観化および標準化を支援するシステムを開発し、その有用性を評価する。

3. 研究の方法

舌部分切除術材料 200 症例と、舌生検材料 100 症例を用いた。ヘマトキシリン・エオジン染色した代表的な断面の標本の顕微鏡画像を、バーチャルスライド化した画像データを収集した。手術材料の病変の領域を癌、軽異型度/高異型度異形成、正常の 4 クラスにアノテーションしたのち、小領域の画像に分割し AI の訓練用のパッチ画像を作成した。4 人の口腔病理専門家がそれぞれアノテーションを行い、それぞれのデータから訓練した AI との一致率を調べた。パッチ画像は当初は通常の正方形のものを使ったが、診断を支援するシステムとしては信頼性が低い問題点が認められたため、最終的には上皮に垂直方向の 60x1000 ピクセル大の細い短冊状パッチを用いる方法を採用した。手術材料 200 症例から合計 40 万枚からなるパッチ画像セットを作成し、AI の訓練に用いる教師データとした。ニューラルネットワークは過学習を少なくするために、パラメータ数の少ない軽量モデルを作成した。最適化したハイパーパラメータで訓練した AI を採用し、生検材料を解析し、線状のヒートマップとして出力した。このヒートマップをみて下した病理診断と、顕微鏡像をみて下した病理診断の一致率を調べた。

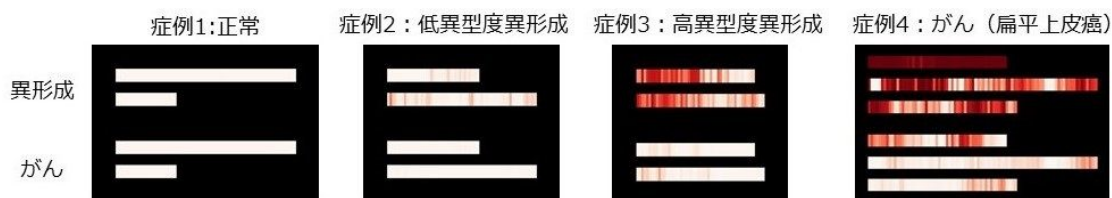
4. 研究成果

正方形の小画像領域の癌、軽異型度/高異型度異形成、正常上皮の 4 クラス分類では人-人の不一致率は 1-2 割、人-AI の不一致率は 2-3 割であった。この結果は AI が病理組織像の客観的な評価に有用であることを示すが、その正確性は病理の専門家にやや劣り、実用に供するにはやや不十分と判断した。病変を認識できる病変部の厚みが症例によって大いに異なり、正方形のパッチ画像の最適な厚みの設定が困難であることが主な原因である。パッチが小さすぎると、分類のための特徴量が不足する。大きいパッチを使えば特徴量は十分

に含まれるのだが、全体画像に占める割合が増し、パッチの枚数が減るので、少数のパッチに全体の診断が依存するので、ノイズに対して脆弱となる。

そこで、上皮の頂側 基底側方向に細長い長方形のパッチを用い、解像度を向上させた。この場合、各パッチは上皮の全層を含み、分類に必要な特徴量は十分含むとともに、上皮に平行な方向に多数のパッチが 1 次元的に並ぶ形となるので、ノイズに対して頑強となる。大きな正方形のパッチに比べて分類精度は下がるが、パッチの数が増すことで補償されることを期待する。この方法で訓練した AI と人の完全一致率は 7 割程度だった。

この AI の予想を線状のヒートマップ上に表したところ、その全体像は人がみた異型性の印象とほぼ同様の像となった。正常/軽度異形成/高度異形成/癌の分類の境界は本来的にあいまいで、解析結果を 1 枚のヒートマップで表すことは実用的ではないことが分かったので、2 枚のヒートマップを並列して出力することにした。上側は異形成（あるいは癌）のヒートマップで、色が濃く広い領域が現れるほど異形成が現れていることを示す。下側は癌に特化したヒートマップで、癌の部が濃い色で表現される（下図）。正常では両方のヒートマップとも着色領域が現れない。低異型度異形成では異形成のヒートマップに薄い領域が現れる。高異型度異形成では異形成のヒートマップに濃く広い着色領域が現れるが、癌のヒートマップには現れない。癌のヒートマップには有意な着色領域が現れば癌である。

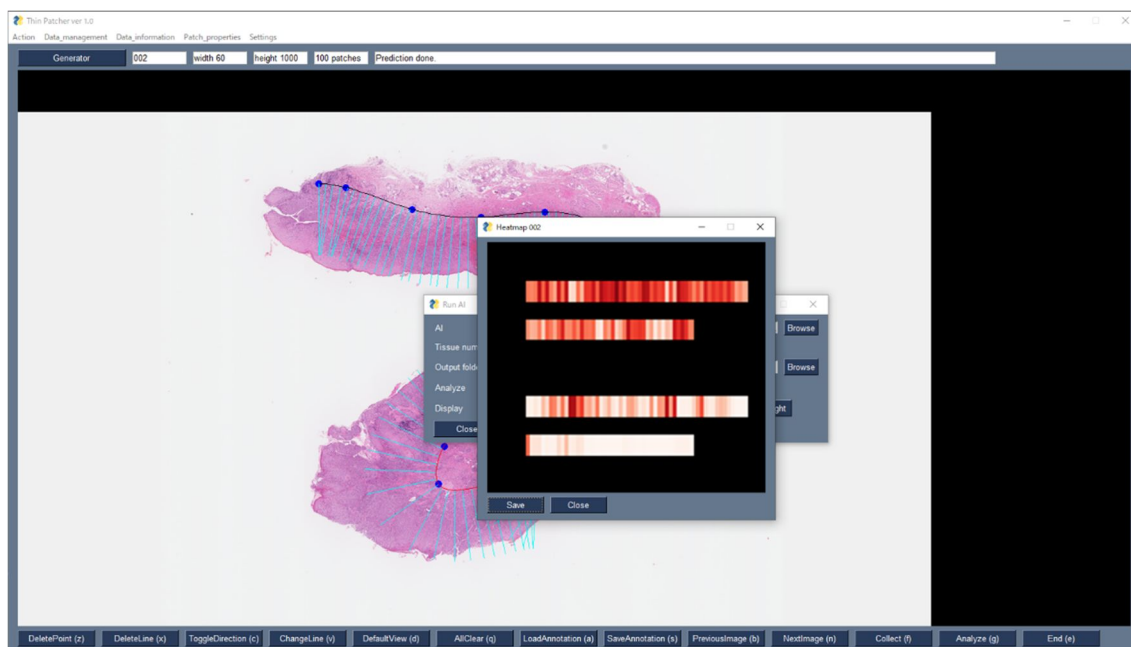


この基準に沿って、ヒートマップから診断を試みた。ヒートマップ表示の有用性を検証するため、100 症例の生検を AI で解析して出力したヒートマップだけを見て下した診断と、実際の診断すなわち顕微鏡像を見て下した診断の一致を比較した。その結果、9 割以上の完全一致となるとともに、2 クラス以上の乖離を示した症例はほとんどみられなかった。

AI	normal	3	0	0	0
	LGD	0	25	2	0
	HGD	1	4	27	3
	Cancer	0	0	1	34
		normal	LGD	HGD	Cancer
		Human			

ヒートマップからの診断は病理学の専門家でなくても容易であり、組織像を AI により変換すれば、通常の臨床検査データと同様に簡便に利用できる出力となることが示された。ヒートマップの解釈は病理組織の知識を要せず、観察者によるばらつきも少ないと考えられ、口腔癌、前癌病変の病理検査の標準化に有効であると考えられた。問題点として、教師データ自体が主観にもとづく診断に依っていることや、AI の運用に特殊なソフトウェアと知識

が必要なことがあげられる。解決策として、誰でも使用できるアプリケーションの開発が必要であると考えられた。そこで、今回と同様の解析を簡便に行うためのアプリケーションのプロトタイプを作成した。以下にこのアプリケーションを使って作業中の画面を示す。



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1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 Nguyen Phan-The-Huy, Sakamoto Kei, Ikeda Tohru	4. 巻 -
2. 論文標題 Deep-learning application for identifying histological features of epithelial dysplasia of tongue	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Journal of Oral and Maxillofacial Surgery, Medicine, and Pathology	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） 10.1016/j.ajoms.2021.12.008	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3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 坂本 啓
2. 発表標題 口腔扁平上皮癌と前癌病変のAI病理診断
3. 学会等名 第110回日本病理学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 啓
2. 発表標題 口腔病理診断への人工知能の応用
3. 学会等名 第65回日本口腔外科学会総会・学術大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 坂本 啓
2. 発表標題 口腔病理診断への人工知能の応用
3. 学会等名 第24回日本歯科医学会学術大会
4. 発表年 2021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
---------	---------