

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32612

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08993

研究課題名（和文）人工知能による乳房超音波診断支援システムの精度向上と実用化の検討

研究課題名（英文）Improvement of Accuracy and Practical Application of Breast Ultrasound Diagnosis Assistance System Using Artificial Intelligence

研究代表者

林田 哲（Hayashida, Tetsu）

慶應義塾大学・医学部（信濃町）・講師

研究者番号：80327543

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000円

研究成果の概要（和文）：ディープラーニング技術を基にした人工知能（AI）は大きな発展を遂げ、時代の要請や期待に応えるべく、医療への導入が始まりつつある。本研究では乳房超音波検査に対するAI診断技術の確立を多施設共同で行い、要精密検査症例の抽出判定において感度91.2%・特異度90.7%、判定閾値に基づくROC曲線のAUCは0.95と、実用に耐える精度であることを確認した。また、AI診断を参考に医師が診断を行うことが正診率の向上に寄与し、AI診断を参考にしたことでかえって見落としが増えるなど、安全性に問題がないことが確認された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

AIの医療応用への試みは、画像診断・病理診断などを中心に行われているが、関連する学会をはじめとするアカデミアや臨床医が慎重にその適用や安全性を吟味する必要がある。我々はこのように実用に耐える精度のAI診断システムを構築し、これを医師が実際に使用することが、安全にかつ正診率の向上につながることを確認した。そのため、本研究はAI診断の実力と安全性を実際の臨床に即した形式で検証するものであり、そのような報告は世界的に見ても存在しないため、医療への今後のAI導入に対して、大きな貢献を与えると考えられる。

研究成果の概要（英文）：Artificial intelligence (AI) based on deep learning technology has made great progress and has started to be introduced into medicine. In this study, we conducted a multicenter collaborative study to establish AI diagnostic technology for breast ultrasound. We confirmed that the AI diagnosis system is accurate enough for practical use, with a sensitivity of 91.2% and specificity of 90.7%, and an AUC of 0.95 for the ROC curve based on the judgment threshold value. In addition, it was confirmed that the use of AI diagnosis by physicians as a reference for diagnosis contributed to an increase in the accuracy, and that there were no safety issues, such as an increase in missed cases, caused by the use of AI diagnosis as a reference.

研究分野：乳腺外科

キーワード：人工知能 AI 乳房超音波検査

1. 研究開始当初の背景

乳房超音波検査は、被験者の身体を医師や技師が直接調べる生理機能検査に分類され、その精度は機材の良悪や環境、さらに観察者による操作法や経験、および疾患に対する知識や所見の採り方に左右されることが知られている。2003年に米国放射線専門医会により、乳房超音波所見報告における用語の基準化のために BI-RADS が作成され、所見用語の統一化や均質な診断が行われるようになってきた。(Lazarus et al., Radiology 2006) この BI-RADS を用いた超音波のカテゴリ分類は世界的に普及しているが、やはり観察者間でのばらつきの問題も指摘されている。(Abdullah et al., Radiology 2009)

このような精度管理上の問題は認められるが、乳がん診断における超音波検査の役割の比重は増している。本邦で施行された「乳がん検診における超音波検査の有効性を検証するための比較試験 (Japan Strategic Anti-cancer Randomized Trial : J-START)」では、マンモグラフィー単独の検診に対して、マンモグラフィーと超音波の両者を施行した場合、早期乳がんの発見率が約 1.5 倍と有意に良好な結果が得られている。(J-START investigator groups, Lancet 2016) 偽陽性症例の増加についての議論はあるものの、この結果を受けて本邦においても超音波検査の対策型検診への導入の動きが活発化しており、すでに多くの自治体で導入が進んでいるため、これを担う医師や放射線技師の育成や検査精度向上は急務であると考えられているが、人材の確保や教育の推進は容易な課題ではない。

近年注目されている AI 技術に Deep Learning (DL) があり、自動的にデータから特徴量を抽出することが可能である。この一種である Convolutional Neural Network (CNN) は画像の識別に特化した AI であり、事前に用意されたトレーニングデータを学習することで、未知のデータを識別する能力を得ることが可能である。本研究では人工知能を専門的に社会応用している、株式会社 FIXSTARS が提供する CNN をベースとした AI 技術を用いている。すでに慶應義塾大学と株式会社 FIXSTARS は、乳房超音波検査画像に特化した AI 技術の開発を共同で行い、特許出願を申請している。(特願 2019-034978) このシステムは判定時間 0.04 秒で、感度 91.8%・特異度 91.4%の精度で腫瘍性病変の良悪性判定を行い、リアルタイム診断にも対応可能である。この発達が著しい人工知能を用いれば、病変の有無とその良悪性の判定に、人間の能力を超えた客観性を持つことが可能であると考えている。すなわち、人の目では判断しきれない超音波画像検査の特徴を人工知能が読み取り、BI-RADS 判定による要精密検査の判断や、良悪性を瞬時に提示することが可能となる。これにより観察者は大きな安心感を持って検査を施行することが可能となり、読影者にとっても精査が必要な乳房腫瘤を見落とすことなく指摘することができる。本システムの利用により患者が受ける恩恵は多大であり、乳がん検診の診断精度向上に大きく寄与すると考えられる。

2. 研究の目的

これらの背景を踏まえて、本研究の目的はすでに開発された乳房超音波画像診断 AI アルゴリズムの教師データを多施設共同研究へ拡充し、より多く蓄積することで精度向上を図り、実用化への道筋を具現化することである。特に、対策型検診施設におけるダブルチェック用途への適用が可能かどうかを目指して行う。

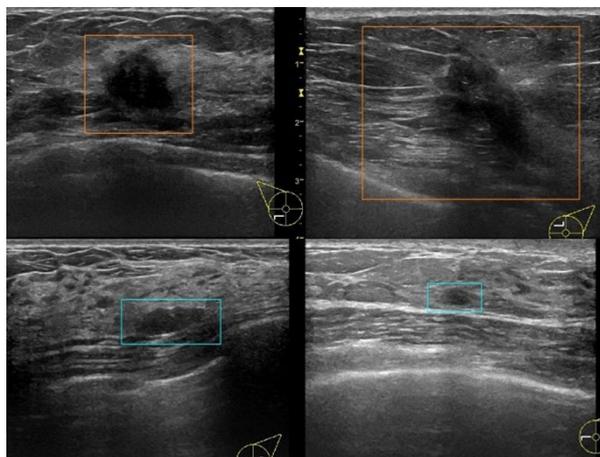


図 1 AI が病変を認識し、BI-RADS4 以上(精密検査が必要)ならばオレンジ枠、BI-RADS3 以下(精密検査は必要なし)ならば青枠で表示

また、慶應義塾大学病院の乳房超音波検査を担当するベテラン技師のインタビューから、長年の検査経験がありながらも、見落としの危険や病変の解釈を巡る判断の誤りなどに対して、常に不安感を持ちながら検査を行っている実態があり、これを改善可能かどうかについても目的とする。

乳房超音波検査において、病変の良悪性を鑑別することは重要な役割の一つであるが、実臨床では検査で乳房に異常を発見した際に、「次にどのような行動を行うか」という判断が最も大切なことである。すなわち、追加で他の画像検査を行うか、生検を行うか、経過観察でよいのかなど、発見した病変に対して適切な診療行為を行うことが必要である。前述の BI-RADS 基準では、病変の特徴をもとに 1 から 5 までのカテゴリに分類し、各カテゴリの病変が乳が

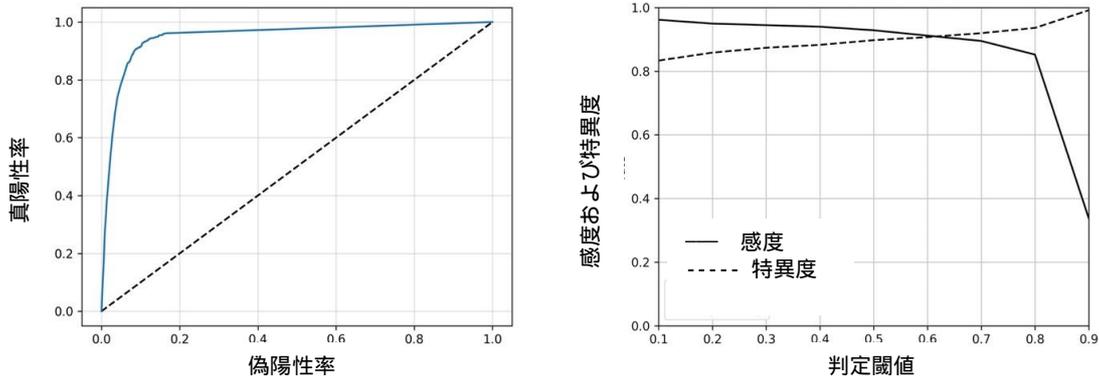


図2 診断の閾値を変化させた際のROCカーブ(左)と感度・特異度の変化(右)

んである頻度と、次に行うべき行動が規定されている。またこのBI-RADS基準を検診や人間ドックなどのスクリーニング検査に適用する場合は、BI-RADS カテゴリー4以上と判定された患者は組織生検を含む精密検査を行うことが強く推奨される。これらの背景からAIの臨床応用を目指すにあたり、良悪性の判断を行うのではなく、乳房超音波検査画像に含まれる病変が、このBI-RADS基準において乳がんの頻度が高まるBI-RADS4以上なのか、乳がんの可能性がほとんどないBI-RADS3以下なのかを判定するAI診断システムの構築(図1)と臨床医が使用した場合の優位性と安全性についての検討も本研究の目的とする。AIの医療応用への試みは、画像診断・病理診断などを中心に行われているが、関連する学会をはじめとするアカデミアや臨床医が慎重にその適用や安全性を吟味する必要がある。我々はこのように実用に耐える精度のAI診断システムを構築したという背景を踏まえ、これらを検討することで、乳腺診療のどの場面であれば安全性を担保しつつ、その有用性を発揮できるかということを検証する。

3. 研究の方法

既に申請者は株式会社FIXSTARSと共同開発したアルゴリズムとアノテーション作業を終えた約1500症例の教師データを保有している。このシステムをベースとして、本研究期間中に明らかにすべき点および達成すべき点は以下の通りである。

- 教師データとなる乳房超音波の回答つき(針生検による良悪性の判定つき)画像データ10,000症例を目指して蓄積する
- の画像データ整理・アノテーション付与・BI-RADS判定付与
- 教師データ全症例を用いた診断アルゴリズムの最適化
- 対策型検診施設において施行された超音波診断画像のAI診断(ダブルチェック)と人間による診断結果との対比、一致率の検証
- 検診にて要精密検査となった症例の最終診断の確認とAI診断との一致率検証
- 検診ダブルチェックに特化したAI診断システムにおける効率のよいユーザーインターフェースの開発

上記において以下の施設に分担研究者として活動を行っていただいた。

国立がんセンター中央病院 国立がんセンター東病院 帝京大学 杏林大学
 国立病院機構東京医療センター 東京歯科大学市川総合病院 北里研究所病院

上記7施設に慶應義塾大学の症例を加えたものを集め、最終的に症例数10,000例を目指す。症例の適格基準は以下の通りである。

針生検等にて組織学的に良悪性の診断がついた症例の超音波画像

初回検査時に経過観察と判断され、半年以上経過した後の再検査にて臨床的に良性と判断された症例

明らかにBI-RADS 1 or 2と判断された症例

現在構築済みの診断アルゴリズムには、1) BI-RADS判定を行うアルゴリズム、2) 腫瘍の有無と良悪性の判定を行うアルゴリズム、の2種類が開発され、それぞれ独立し

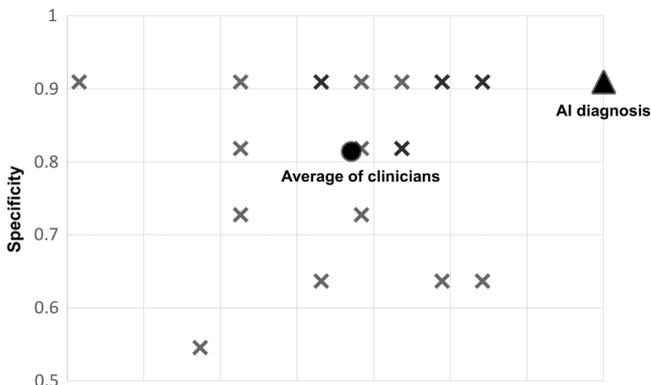


図3 AIと臨床医20人における30症例に対する判定感度・特異度

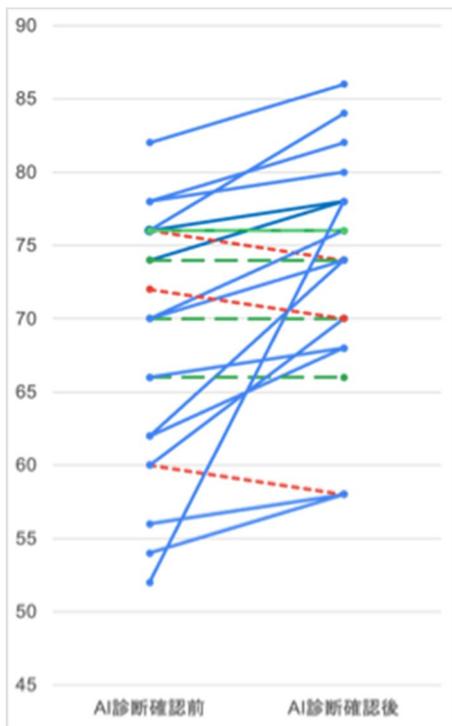


図4 AI診断確認前後の正診率(全体)

た診断が可能である。研究期間中盤以降では、教師データとアルゴリズムを固定化し、対策型検診において行われた乳房超音波検査の画像に対してAI診断を適用し、人間による診断との対比・検証を行う。またこれを組み込むためのユーザーインターフェースも開発していく。

4. 研究成果

教師データ収集は前述の共同研究機関と協力し、データを収集した。症例の適格基準は、針生検等にて組織学的に良悪性の診断がついた症例の超音波画像、初回検査時に経過観察と判断され、半年以上経過した後の再検査にて臨床的に良性と判断された症例とした。

収集データは、4028画像、5014領域のデータを学習データとし、3166画像、3656領域をテストデータとして使用した。また使用画像のエコー機器メーカーは、GEヘルスケアシステムズ、FUJIFILMヘルスケア、Canonメディカルシステムであった。

本研究では、臨床的介入が推奨されているBI-RADS4a以上の判定を陽性とした。AIの判定についてのROC曲線では、area under the curve (AUC)が0.95と信頼性の高い判別能を有することが示された。また感度は91.2%、特異度は90.7%であった。(図2)日本乳癌検診精度管理中央機構が定める超音波施行認定医では腫瘍の認識においての感度、特異度共に80%以上が合格ラインの一つとなっており、感度・特異度の目標としてはクリアできている水準と考える。また、30例の画像について、

当院の5-8年目の外科医20名にBI-RADS判定のテストを行ったところ、感度の中央値は67.1%、特異度の中央値が81.4%であり、最も高い人でも感度84.2%、特異度90.9%であった。これに対しAIでは、感度100%、特異度90.9%であり、AIが臨床医よりも感度、特異度の両方において優れているという結果となった($p < 0.001$)。(図3)

続いて、臨床での使用を想定した導入試験を実施した。医師が乳房超音波検査画像を確認し、BI-RADS3以下か、BI-RADS4a以上かを判定した後に、同じ画像に対するAIによる診断を確認後に再度分類を行いました。この際は、最初に自分自身で下した判定を覆すことが許容された。この作

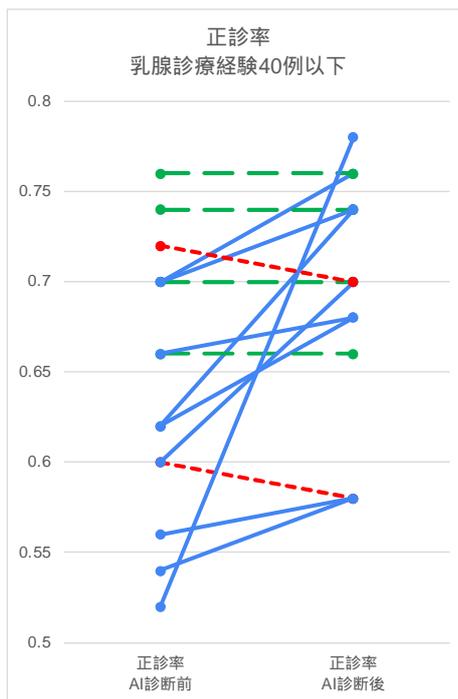
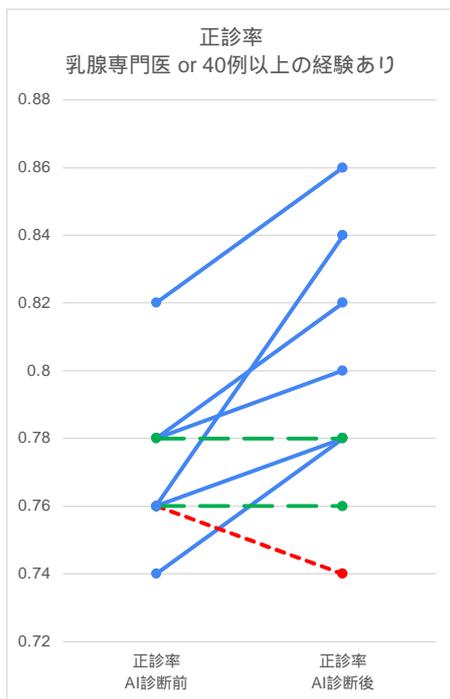


図5 AI診断確認前後の正診率乳腺診療経験40例以上(左) 乳腺診療経験40例以下(右)

業を50枚の超音波画像に対して行い、AI診断確認の前と後で、正診率・感度・特異度に差があるかどうかを確認した。

この試験では、24名の医師による検討が行われたが、そのうち日本乳癌学会の乳腺専門医4名、乳癌40例以上の診療経験を持つ非専門医5名、乳癌40例以上の治療経験を持たない非専門医15名が含まれていた。AI診断確定前の正診率は69.3%であったのに対し、AI診断確定後は73.1% %

($p=0.00548$)と有意に上昇した。(図4)診療経験別では、乳腺専門医または乳がんを40例以上診療した医師9名では、正診率は77.1%から79.6%に上昇した。一方で、乳がん症例が40例未満の医師15名では、正診率は64.7%から69.2%に精度が向上した。(図5)さらに、感度はAI診断の見直し前の平均88.8%から見直し後の平均99.7%に大きく上昇した($p<0.01$)。特異度は、AI診断の見直し後の平均62.4%から63.8%($p=0.433$)に軽度上昇したが、有意差はなかった。この結果から、AI診断を参考に医師が診断を行うことが正診率の向上に寄与し、AI診断を参考にしたことで見落としが増えるなど、安全性に問題がないことが確認された。本研究の結果、このように実用に耐える精度のAI診断システムを構築し、これを医師が実際に使用することが、安全にかつ正診率の向上につながることを確認した。そのため、本研究はAI診断の実力と安全性を実際の臨床に即した形式で検証するものであり、そのような報告は世界的に見ても存在しないため、医療への今後のAI導入に対して、大きな貢献を与えられらる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5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 林田 哲, 北川 雄光 | 4. 巻 36 |
| 2. 論文標題 【乳癌診療におけるAIの応用:画像診断、病理診断、データ解析の分野など】乳房超音波AIの実用化に向けた研究開発 | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 乳癌の臨床 | 6. 最初と最後の頁 31-37 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 林田 哲 | 4. 巻 35巻7号 |
| 2. 論文標題 社会実装に向かう日本発AI医療機器の動向 AIの乳房超音波検査への応用に向けて解決すべき諸問題 | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 インナービジョン | 6. 最初と最後の頁 41-43 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|--|------------------|
| 1. 著者名 石川結美子, 林田 哲, 北川 雄光 | 4. 巻 35 |
| 2. 論文標題 乳房超音波検査におけるAI診断システムの開発 | 5. 発行年 2023年 |
| 3. 雑誌名 超音波TECHNO | 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) なし | 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 - |

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 林田 哲, 北川 雄光 | 4. 巻 20 |
| 2. 論文標題 乳房超音波検査におけるAI診断システムの開発 | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Rad Fan | 6. 最初と最後の頁 81-82 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし | 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 - |

| | |
|---|-------------------------|
| 1. 著者名 4.Hayashida T, Odani E, Kikuchi M, Nagayama A, Seki T, Takahashi M, Futatsugi N, Matsumoto A, Murata T, Watanuki R, Yokoe T, Nakashoji A, Maeda H, Onishi T, Asaga S, Hojo T, Jinno H, Sotome K, Matsui A, Suto A, Imoto S, Kitagawa Y. | 4. 巻 113(10) |
| 2. 論文標題 Establishment of a deep-learning system to diagnose BI-RADS4a or higher using breast ultrasound for clinical application | 5. 発行年 2022年 |
| 3. 雑誌名 Cancer Science | 6. 最初と最後の頁 3528-3534 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/cas.15511 | 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7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 0件)

| |
|--|
| 1. 発表者名 小谷 依里奈, 林田 哲, 高橋 麻衣子, 関 朋子, 永山 愛子, 河合 佑子, 石川 結美子, 柵木 晴妃, 柳下 陽香, 北川 雄光 |
| 2. 発表標題 AIを用いた乳房超音波検査支援システムの実用化 |
| 3. 学会等名 日本癌治療学会学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林田 哲, 小谷 依里奈, 永山 愛子, 関 朋子, 高橋 麻衣子, 北川 雄光 |
| 2. 発表標題 人工知能METIS-EYEを用いた超音波画像診断の判定 |
| 3. 学会等名 乳腺甲状腺超音波医学会(招待講演) |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 永山 愛子, 林田 哲, 小谷 依里奈, 関 朋子, 高橋 麻衣子, 北川 雄光 |
| 2. 発表標題 AI診断の新たな展望 人工知能METIS-EYEを用いた超音波画像診断のBI-RADS判定精度 |
| 3. 学会等名 日本乳癌学会学術総会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 林田 哲, 菊池 雅之, 小谷 依里奈, 高橋 麻衣子, 関 朋子, 永山 愛子, 北川 雄光 |
| 2. 発表標題 AIの乳房超音波検査への応用と社会実装に向けて解決すべき諸問題 |
| 3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 小谷 依里奈, 林田 哲, 高橋 麻衣子, 関 朋子, 永山 愛子, 綿貫 瑠璃奈, 山脇 幸子, 石川 結美子, 北川 雄光 |
| 2. 発表標題 AIを用いた乳房超音波検査支援システムの有用性 |
| 3. 学会等名 日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|-----------------------------------|
| 1. 発表者名 林田 哲 |
| 2. 発表標題 乳房超音波検査におけるAI診断システムの開発 |
| 3. 学会等名 第120回日本外科学会定期学術集会 |
| 4. 発表年 2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 林田 哲 |
| 2. 発表標題 人工知能METIS-EYE・BI-RADS判定エンジンの臨床適用 |
| 3. 学会等名 第30回日本乳癌学会学術集会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計0件

〔出願〕 計0件

〔取得〕 計1件

| | | |
|-------------------------------|-----------------|---------------|
| 産業財産権の名称 診断支援プログラム、装置、及び方法 | 発明者 林田哲 二木紀行 | 権利者 同左 |
| 産業財産権の種類、番号 特許、6815711 | 取得年 2020年 | 国内・外国の別 国内 |

〔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 | 永山 愛子 (Nagayama Aiko) (00573396) | 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612) | |
| 研究分担者 | 高橋 麻衣子 (Takahashi Maiko) (50348661) | 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612) | |
| 研究分担者 | 関 朋子 (Sekii Tomoko) (70528900) | 慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教 (32612) | |

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 |
|---------|---------|