

令和 5 年 5 月 28 日現在

機関番号：12501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08092

研究課題名（和文）画像と病理の対比に基づいた唾液腺腫瘍の包括的診断フロー構築

研究課題名（英文）Construction of a comprehensive diagnostic workflow for salivary gland tumors based on the comparison of images and pathology

研究代表者

堀越 琢郎（Takuro, Horikoshi）

千葉大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：50456068

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）：唾液腺腫瘍のMRIについて畳み込みニューラルネットワークという深層学習を行い、診断、病理と対比することにより、良悪性鑑別モデルを構築することを目指した。深層学習を行うために、T2強調像、Dynamic MRI、拡散強調像のMRI画像から腫瘍領域を手作業で医師が抽出し、画像前処理を行った。それぞれの撮影単独での学習と、すべてを組み合わせた学習を比較すると、すべてを組み合わせた学習のほうが正診率が高く、頭頸部領域を専門とした放射線科医よりも高い診断能（正診率 87%）を達成することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

唾液腺腫瘍は稀な腫瘍であり、種類や内部構造が多様なこともあり、良性悪性の鑑別をはじめとした画像診断は難しい。頻度が低く、症例数が少ないため、深層学習を使った評価は今までほとんどされていなかった。本研究では、唾液腺腫瘍のMRIに対し、深層学習を使うことによって、頭頸部領域専門の放射線科医よりも高い正診率を持つモデルを作成した。理論上は腫瘍範囲を設定することができれば利用可能であり、このモデルを用いれば非放射線科、頭頸部領域以外を専門とする放射線科医であっても、正確な診断を行うことが可能になると予想された。

研究成果の概要（英文）：We aimed to construct a benign-malignant diagnostic model for salivary gland tumors using deep learning techniques, specifically convolutional neural networks, and comparing the results with pathological findings. To facilitate deep learning, tumor regions were manually extracted by a radiologist from MRI images, including T2-weighted images, dynamic MRI, and diffusion-weighted images, followed by image preprocessing. By comparing the performance of individual modality training and combined training using all modalities, we found that the combined training achieved a higher diagnostic accuracy than training with individual modalities alone. In fact, the combined training outperformed specialized radiologists in the head and neck region, achieving a diagnostic accuracy of 87%.

研究分野：放射線画像診断

キーワード：深層学習 唾液腺腫瘍 画像診断 MRI

様式 C-19、F-19-1、Z-19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

唾液腺腫瘍の病理組織像はきわめて多彩であり、組織型によって生物学的態度が規定され、治療選択、手術方法が異なる。針生検の正診率は高くはなく、生検は侵襲的であることから、画像診断の役割が大きいのだが、その解釈は複雑であり、画像診断の正診率も高いとは言えない。画像診断は複雑な部分が多く、頭頸部外科医が画像診断のプロセスを理解していないだけで無く、専門外の放射線科医と専門の放射線科医の間で、画像診断の質にバラツキが生じることが多い。画像から多数の特徴量を算出し、機械学習アルゴリズムを使用し、予測モデル構築するという Radiomics は近年、他の癌種にて有効性が報告されているが、唾液腺腫瘍についての報告は乏しい。

2. 研究の目的

唾液腺腫瘍の MRI について Radiomics を行い、診断、病理と対比することにより、良悪性鑑別モデル、予後予測モデルを構築する。

3. 研究の方法

当初は機械学習にて radiomics のモデルを作ること想定していたが、機械学習の中でも特に、深層学習でのモデル構築の方が様々な腫瘍で正診率が高いことが判明し、方針転換を行った。千葉大学大学院工学研究院助教の森康久仁先生、融合理工学府 小越彩菜の協力のもと、畳み込みニューラルネットワーク(convolutional neural network: CNN)でのモデル構築を行った。MRI で単一の撮影方法で解析した場合、複数の撮影方法(multi-modality)を組み合わせで解析した場合で検討した。

(1) 症例

2013~2015 年の間に当院で MRI(脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI, ADC map を含む)を行い、外科的手術にて病理学的診断がついている唾液腺腫瘍 220 症例。再発症例を除外した 208 症例を用いた。良性 173 例、悪性 39 例であった。データセットの表の内訳を表に示す。

表 1 患者内訳

	症例名	学習	検証
良性	多形腺腫	122	8
	ワルチン腫瘍	17	4
	その他	19	23
合計		158	15
悪性	多形腺腫由来癌	10	11
	粘表皮癌	4	2
	その他	10	2
合計		24	15

(2) 画像前処理

リサンプリング

それぞれの撮影方法は、画像の解像度が異なった画像であり、深層学習を行うためにはこれをそろえる(リサンプリング)する必要がある。脂肪抑制 T2 強調像の解像度を基準とし、ダイナミック MRI、ADC map も同じ解像度となるように Affine 変換を用いた拡大、縮小を行った。

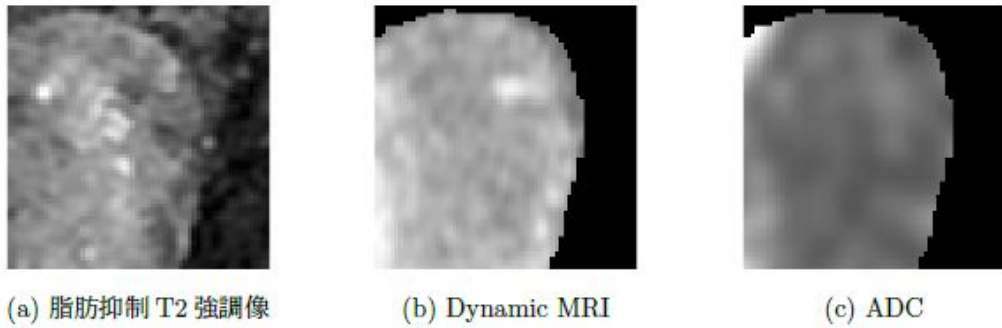
腫瘍領域の設定

脂肪抑制 T2 強調像、ADC map、ダイナミック MRI のそれぞれで、腫瘍の存在する部位に対し経験 18 年目の放射線科専門医が ROI(region of interest)を作成した。撮影方法による画像のゆがみ、体動、手書きで ROI を作成しているために生じる揺らぎのため、それぞれの撮影方法で ROI の位置、部位が異なっていた。深層学習でそれぞれを組み合わせで検討するためには、ピクセル単位で腫瘍位置(ROI)をそろえる必要があるために、脂肪抑制 T2 強調像に対する ROI を他の撮影にも適応させることとした。ダイナミック MRI、ADC に対する ROI にも Affine 変換を施した後に、それぞれの重心を計算する。元の画像に対する ROI と、脂肪抑制 T2 強調像に対する ROI の重心が一致するように平衡移動を行い、脂肪抑制 T2 強調像の ROI に置き換えた。

腫瘍は様々なサイズがあるが、ニューラルネットワークに入力するためにはサイズを統一した画像によるデータセットを作成する必要がある。ROI を同一サイズのさらに小さな画像(32×32pixel, 1024pixel)に切り出して、検討することとした。腫瘍が大きくなると多くの画像が切り出されるが、データ拡張と考え許容した。

図 1 に脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI, ADC map の抽出画像の例を示す。脂肪抑制 T2 強調像については、腫瘍尾外部への浮腫や浸潤も重要所見であるため ROI 外部もそのまま使用することとした。ダイナミック MRI、ADC map については、ROI に含まれない領域を 0 埋めして用いた。

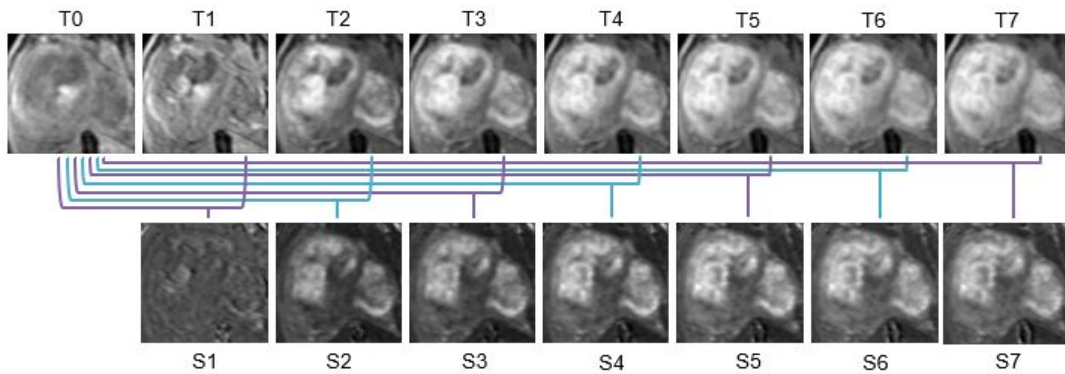
図 1



Dynamic MRI 差分画像

ダイナミック MRI は臨床では、造影効果のグラフを作って評価することが一般的であることを踏まえ、造影前とそれぞれのタイミングの差分画像を使い、これを 1 セットとして用いた。

図 2 差分画像の作成方法の概要



正規化

それぞれの画像に対して正規化を行った。この際、差分画像や ADC にはマイナスの値が含まれることがあるが、画像の定義、性質上ありえないため、エラーによるものと考え、0 に置き換えた後に正規化を行っている。正規化は min-max 法を用いた。

(3)モデル学習

本研究では脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI からの作成した差分画像、ADC map を入力としたマルチモーダル CNN を検討した。比較として脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI、ADC map のそれぞれの単体での学習も行って比較した。脂肪抑制 T2 強調像と ADC map には 2D-CNN を使用し、Dynamic MRI は時間軸の次元を持つことから 3D-CNN を用いた。2D-CNN、3D-CNN のネットワーク構造を以下に図 3 に示す。

マルチモーダル CNN では図 3.6 の Global Average Pooling により圧縮した後に連結し、全欠豪壮へつなくことで複数のネットワークから得た特徴量を利用するネットワーク構造を用いた。図 4 に用いたマルチモーダル CNN を示す。

本研究で用いるネットワークはどれも畳み込み 2 層からなるシンプルで浅いモデルとした。唾液腺腫瘍は症例により大きさにばらつきがあるため、腫瘍領域を小さく抽出することで学習に使用している。唾液腺腫瘍の病理は複雑であり、画像を小さく切り出しても内部情報は複雑と考えられるが、ネットワークの層を深くすることで特徴量が損失してしまうおそれがあることから、今回は浅いモデルを採用した。

図 3 各撮像単体での学習に用いるネットワーク構造

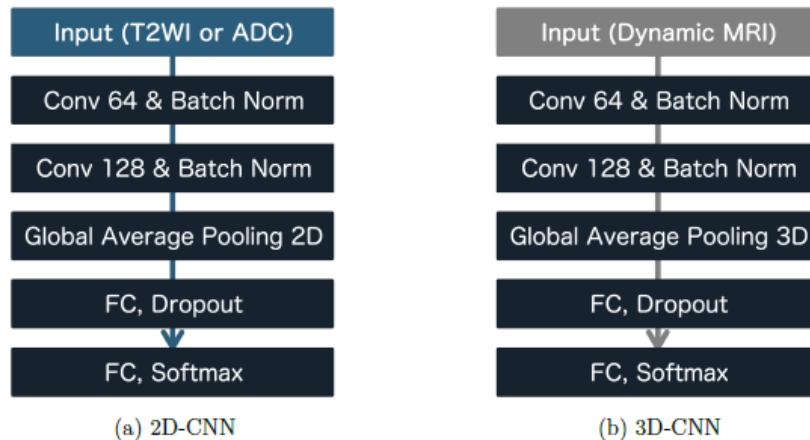
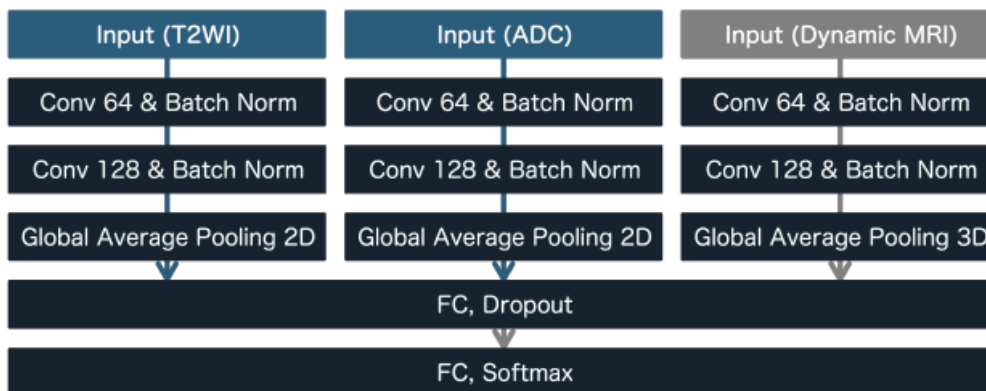


図 4 マルチモーダル CNN のネットワーク構造



(4) 予測

良悪性判別は、モデルによる学習を行った後、予測は症例単位で行う。スライス毎に予測結果を出し、それを集計する。このとき、全ての予測が同一判定であればそのまま予測結果を出力した。そうでない場合は最も ROI が大きいスライスに注目し、そこでの多数決にて、より多く判定した方を予測結果として出力した。

(5) 実験条件

実験環境を表 2 に示す。

表 2 実行環境

OS	Ubuntu 20.04.2 LTS
メモリ	32 GiB
プロセッサ	Intel (R) Core (TM) i3-8350K CPU @ 4.00GHz
GPU プロセッサ	NVIDIA GeForce RTX 3090

学習時のハイパーパラメータなどの条件を表 3 に記す。学習回数は最大数を表しており、検証で最も loss が低い時点のモデルを保存し血管の出力に利用している。

表 3 学習条件

学習回数	100
バッチサイズ	32
Optimizer	Adam
学習率	10^{-5}

(6) 放射線科診断専門医による評価

検証データの 40 症例を 18 年の経験を有する頭頸部を専門とした放射線診断専門医が、良悪性について評価した。良性、悪性の 2 値判定とした。検証データの内訳を表 4 に示す。

表 4 検証データの症例内訳

	症例名	症例数
良性	多形腺腫	8
	ワルチン腫瘍	4
	その他	3
合計		15
悪性	多形腺腫由来癌	11
	粘表皮癌	2
	その他	2
合計		15

4. 研究成果

脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI、ADC map のそれぞれの単体学習とマルチモーダル学習を行った。ニューラルネットワークによる診断精度と放射線診断専門医による診断精度を表 5 に記す。

表 5 ニューラルネットワークと放射線診断専門医による診断精度(悪性を陽性とする)

	Accuracy	Sensitivity	Specificity	PPV	NPV
Multimodal (提案手法)	0.87	0.93	0.87	0.88	0.93
脂肪抑制 T2WI	0.70	0.87	0.53	0.68	0.80
Dynamic MRI	0.50	1	0	0.50	0
ADC	0.83	0.87	0.80	0.81	0.86
専門医	0.77	0.80	0.73	0.75	0.79

マルチモーダル学習では、単体学習、放射線診断専門医よりも良好な成績を得られた。単体での評価では脂肪抑制 T2 強調像での診断は、特異度が低くなりがちであった。また Dynamic MRI 単体では、学習をうまく行うことができず、Dynamic MRI 単体での評価は難しいという結果であった。これは臨床の画像診断におけるそれぞれの撮影方法の役割と相違はないものだった。ADC map については専門医よりも良好な結果を示した。ADC は脂肪抑制 T2 強調像、Dynamic MRI の信号は相対値であるのとは異なり、絶対値の数字であるため、機械学習による判別と相性が良かったという可能性を考えている。

CNN を使った鑑別システムは頭頸部を専門とした放射線診断専門医よりも良好な結果を示していた。腫瘍領域を指定することには、それなりの経験が必要なものの、頭頸部専門の医師でなくても可能であり、多くの医師が利用できるモデルを構築できたと考える。

ただこのような鑑別システムを一般に広く使っていくことには、障害をまだまだ残っていることは事実である。まず、今回の検討は単一施設での検討であり、概ね単一の MRI 機器による撮影であったことである。そのため、違う MRI 機種や違う施設での検討を行った場合の正診率はもっと低い可能性があり、システムの構築のために、多施設の違う種類の MRI を含める必要がある。第 2 には、腫瘍の ROI についてである。頭頸部を専門とした放射線診断専門医でなくても、ROI の作成は十分に行うことができる。このシステムであれば、多くの医師が高い診断能力を手にすることができると思われた。しかし ROI の作成は多くの医師で可能とはいっても、それなりに時間がかかる作業であり、これが自動もしくは半自動で ROI 作成ができるようにしないと、多くの人がつかうというレベルまでは到達しないと考える。

様々な困難があるとしても、Radiomics での評価があまり行われてこなかったこの領域で、高い診断能を示したことは意味があると考えている。

予後予測については、治療法(術式や手術後に放射線治療を行うかどうか)が異なる症例が混在していることから、検討を行わなかった。症例の集積を待って、検討をしていく予定である。

<引用文献>

- (1) Chang, Y. J., Huang, T. Y., Liu, Y. J., Chung, H. W. & Juan, C. J. Classification of parotid gland tumors by using multimodal MRI and deep learning. NMR Biomed. 34, (2021).

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Akutsu A., Horikoshi T., Yokota H., Wada T., Motoori K., Nasu K., Yamasaki K., Hanazawa T., Ikeda J.-I., Uno T.	4. 巻 43
2. 論文標題 MR Imaging Findings of Carcinoma Ex Pleomorphic Adenoma Related to Extracapsular Invasion and Prognosis	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 American Journal of Neuroradiology	6. 最初と最後の頁 1639-45
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3174/ajnr.A7656	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3件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Akira Akutsu, Takuro Horikoshi, Hajime Yokota, Takeshi Wada, Ken Motoori, Katsuhiko Nasu, Kazuki Yamasaki, Toyoyuki Hanazawa, Jun-ichiro Ikeda, Takashi Uno
2. 発表標題 浸潤・非浸潤Carcinoma ex pleomorphic adenomaの鑑別所見
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 堀越 琢郎, 小越 彩菜, 横田 元, 太田 丞二, 須鎗 弘樹, 森 康久仁
2. 発表標題 深層学習を用いた唾液腺腫瘍MRIの良悪性診断
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 小越 彩菜, 堀越 琢郎, 横田 元, 太田 丞二, 宇野 隆, 須鎗 弘樹, 森 康久仁
2. 発表標題 マルチパラメトリックMRIを用いた畳み込みニューラルネットワークによる唾液腺腫瘍の良悪性判別
3. 学会等名 医用画像情報学会 MII 令和4年度秋季（194回）大会
4. 発表年 2022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
研究協力者	森 康久仁 (Mori Yasukuni) (40361414)	千葉大学・大学院工学研究院・助教 (12501)	
研究協力者	小越 彩菜 (Okoshi Ayana)	千葉大学・大学院 融合理工学府 (12501)	

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