

令和 5 年 6 月 21 日現在

機関番号：14201

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08131

研究課題名（和文）個別化医療を目指した乳腺画像のラジオミクス解析

研究課題名（英文）Radiomics analysis of breast images for precision medicine

研究代表者

村松 千左子（Muramatsu, Chisako）

滋賀大学・データサイエンス学系・教授

研究者番号：80509422

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 4,800,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は乳がんの画像診断で用いられる画像のラジオミクス解析により、乳がんのサブタイプや病理学的グレードなどを予測し、読影医の診断と治療方針の決定を支援し最適化医療に貢献することである。

予測モデルの構築にはマルチモダリティ、マルチセンターの検査画像と病理診断結果が揃った質の良いデータベースが必要である。本研究では、これらの情報が揃った高品質の症例を600例収集した。解析ではマンモグラフィと超音波画像それぞれ単独で用いた時と、両画像を用いた時でサブタイプや病理学的グレード、浸潤性の分類の精度がどう変化するか検討を行い、マルチモダリティを用いたモデルの方が分類精度が高くなることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では乳がんの診断の初期に用いられる画像によりがんのサブタイプの予測を行い、診断にかかる時間の短縮とよりスムーズな治療計画の決定により患者の経済的かつ心理的負担軽減を試みた。また予測精度は十分ではないが、本研究により診断画像によるサブタイプ分類の可能性が示唆された。本研究により、この分野の研究が更に進み、今後予測精度が向上すれば、乳がんの最適化医療への貢献が期待できる。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to analyze breast cancer diagnostic images for classification of cancer subtypes and histological grades to assist radiologists in diagnosis and treatment planning and to contribute to precision medicine. For developing such systems, high quality database that includes multimodality images and the histologic information from multi-centers is required. In this study, we collected 600 of such cases. For classification of subtypes and histological grades, we compared single modality models and multimodality models and confirmed the higher classification accuracy with the multimodality models.

研究分野：medical image analysis

キーワード：breast cancer precision medicine radiomics subtype classification deep learning

### 1. 研究開始当初の背景

乳がんはアメリカやヨーロッパの先進国、また日本においても女性に起こるがんで最も罹患率が高く、日本人女性の11人に1人が罹患するといわれている。早期の乳がんは比較的治療成績が良いが、患者とその家族にかかる心理的、経済的負担は小さくない。一方、医用画像機器の発展に伴い、撮像時間の短縮などによる検査数の増加、また画像の高解像度化や画像処理などによる1症例あたりのデータ量とそこから得られる情報量の増加のため、読影医は大きな負担を強いられている。病理検査に関しても同様に検査やデータ量が増加する一方、専門とする医師は不足している。

そこで診断精度の向上と読影医の負担軽減のために、これらのビッグデータを利活用したラジオミクス解析や、人工知能（AI）を用いたコンピュータ支援診断（CAD）のための研究が進められている。AIを用いたCADシステムは、臨床利用に向けて製品化が進んでおり、米国食品医薬品局（FDA）は急速にAI医療機器の承認を推進しており、日本でもエルピクセル社のMR画像解析のソフトウェアが初めて薬事承認を受けた。今後もこのようなシステムが増えていくことが予想されるが、病気の種類や画像モダリティによってはまだ研究段階のものも多い。ラジオミクス解析に関してはまだ手法が確立されておらず、更なる研究の発展が望まれている。

乳がんの診断と治療方針の決定には一般的にマンモグラフィ、超音波検査、MRI検査、生検等が行われ、それらが総合的に判断され治療方針や経過観察等が決定される。比較的早い段階で行われるマンモグラフィ検査や超音波検査のラジオミクス解析で、生検等から得られる詳しい診断が予測できれば、より正確な診断が可能で、診断にかかる時間の短縮や患者の心理的負担の軽減が期待できる。一方で、病理画像の解析により正確なintrinsic subtype（以後サブタイプ）分類や悪性度の評価が行えれば、病理医の負担軽減となり、マンモグラフィや超音波画像、MR画像と照らし合わせることで予測精度の向上が期待できる。また治療成績に基づく予後予測から、個別化医療への対応と治療成績の向上に貢献することが可能である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は乳がんの画像診断の精度と効率の向上のために、深層学習技術等を用いたラジオミクス解析により、乳がんのサブタイプ分類や病理学的グレード、浸潤性等を予測し、精密化医療に貢献することである。マンモグラフィや超音波画像、これらの組み合わせによりホルモン受容体やがん細胞の増殖に関わるたんぱく質であるER, PgR, HER2, Ki67の発現の有無を予測できるか調査した。

### 3. 研究の方法

乳がんのラジオミクス研究は主にMR画像を対象として、乳がんのサブタイプを予測するものや予後や再発率を予測するものなどがある。ラジオミクス研究の問題点の一つは整ったデータベースが少ないことである。ラジオミクス・ラジオゲノミクス研究に利用できるオープンデータがThe Cancer Imaging Archive (TCIA)より公開されているが、大半は少数データベースであり、画像モダリティも限られている。また、日本人は高濃度乳腺（dense breast）の患者が多く、乳がんの罹患率のピーク年齢も欧米人と比較して低い傾向にあるため、画像の性質や予後に關する推定も異なることが考えられる。そこで、本研究では初めにマンモグラフィ、超音波画像、MRI画像などのマルチモダリティ画像とホルモン受容体などの検査情報の揃ったデータベースの構築を行った。収集した画像に対して、放射線科医のアノテーションをもとにがんの周辺の画像の切り出しを行った。

乳がんのサブタイプはホルモン受容体の発現の有無などにより、ルミナルA、ルミナルB、HER2、トリプルネガティブの大きく4タイプに分かれる（表1）。各タイプのサンプル画像を図1に示す。マンモグラフィと超音波画像では得られる情報が異なるため、本研究ではそれぞれの画像

表1 乳がんのサブタイプ

	ER	PgR	HER2	Ki67	治療方針
ルミナルA	+	+	-	low	ホルモン療法
ルミナルB (HER2-)	+	+/-	-	high	ホルモン療法+化学療法
ルミナルB (HER2+)	+	+/-	+	low-high	ホルモン療法+化学療法 +分子標的薬
HER2	-	-	+		化学療法+分子標的薬
トリプルネガティブ	-	-	-		化学療法

を用いてサブタイプ分類を行うモデルと、両画像を用いたモデルを構築し、分類精度について医比較した。また、サブタイプのみを予測したときと、浸潤性や病理学的グレードを同時に予測したときとで分類精度に影響があるか調査した。モデルの概要を図2に示す。

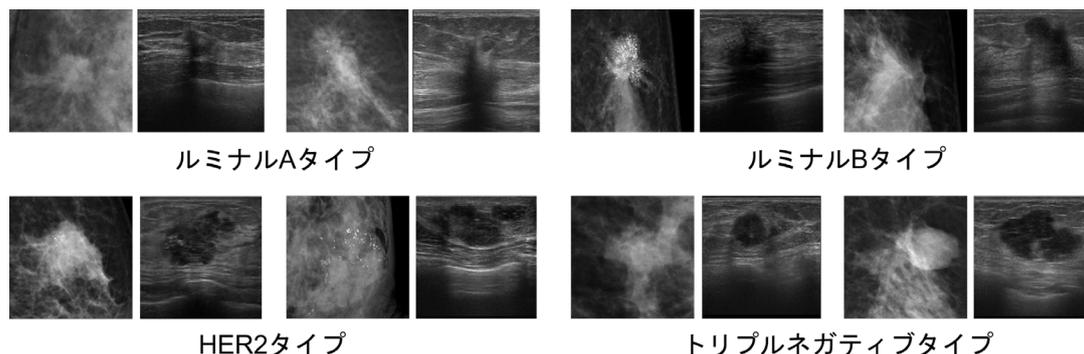


図1 各サブタイプに属するマンモグラフィ、超音波画像のサンプル

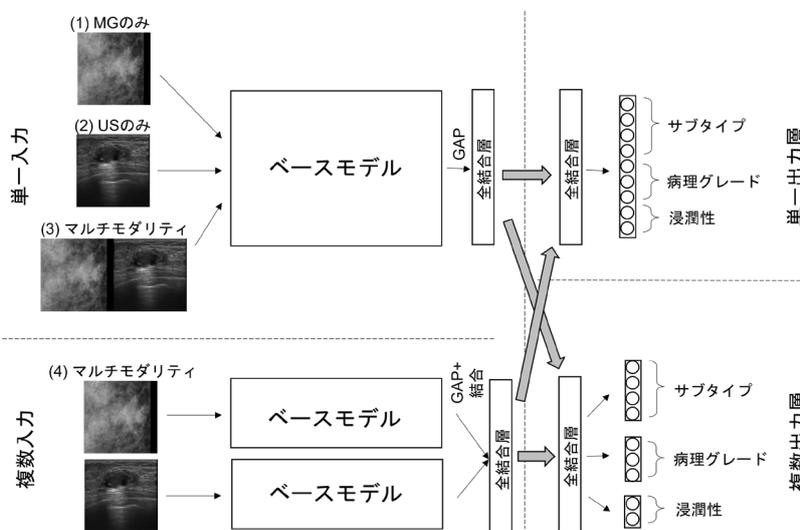


図2 入力と出力を変化させたモデル構造. MG : マンモグラフィ, US : 超音波画像, GAP : Global Average Pooling

#### 4. 研究成果

提案モデルによりサブタイプを予測した結果、4分類は非常に難しくあまり高い分類結果が得られなかった。しかし、マンモグラフィと超音波画像のみを用いた時より、両画像を入力として用いた時の方が高い精度が得られ、マルチモダリティの有用性が示唆された。また、両画像を繋げて1枚にして1つのモデルを用いた時より、それぞれをベースモデルに入力し特徴量獲得を行った後に結合させたモデルの方が高い精度が得られることが分かった。また、サブタイプのみを予測するモデルより、病理グレードや浸潤性を同時に学習させるモデルの方がサブタイプの予測精度が高くなった。この研究成果をもとに、今後更にデータを増やして分析を行い、データの不均衡への対応、画像の解像度の違いによる分析、モデルの改善等を検討していく予定である。

#### 参考文献

- ・ C Muramatsu, M Oiwa, T Kawasaki, H Fujita, Intrinsic subtype classification of breast lesion on mammograms by contrastive learning, Proc SPIE Medical Imaging, 12033, 2022.
- ・ C Muramatsu, T Iwasaki, M Oiwa, T Kawasaki, H Fujita, Classification of intrinsic subtypes and histological grade for breast cancers by multimodality images, Proc SPIE International Workshop on Breast Imaging, 12286, 2022.
- ・ 村松千左子, マンモグラフィと乳腺超音波画像を用いたサブタイプ分類. 超音波 TECHNO, 35, 37-41, 2023.

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Muramatsu C, Nishio M, Oiwa M, Yakami M, Kubo T, Fujita H	4. 巻 2022
2. 論文標題 Investigation on continual training of computer-aided diagnosis systems by semi-supervised learning.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proceedings of International Conference on Intelligent Medicine and Image Processing	6. 最初と最後の頁 58-62
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1145/3524086.3524095	査読の有無 有
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 Muramatsu C, Oiwa M, Kawasaki T, Fujita H	4. 巻 12033
2. 論文標題 Intrinsic subtype classification of breast lesion on mammograms by contrastive learning	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc SPIE Medical Imaging	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） 10.1117/12.2613173	査読の有無 有
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 Sajeev S, Bajger M, Lee G, Muramatsu C, Fujita H	4. 巻 11513
2. 論文標題 Mammographic mass identification in dense breasts using multi-scale analysis of structured micro-patterns	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Proceedings of SPIE Medical Imaging	6. 最初と最後の頁 1151323_1-7
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1117/12.2564272	査読の有無 有
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 該当する
1. 著者名 Muramatsu C, Iwasaki T, Oiwa M, Kawasaki T, Fujita H	4. 巻 12286
2. 論文標題 Classification of intrinsic subtypes and histological grade for breast cancers by multimodality images	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Proc SPIE	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） 10.1117/12.2625871	査読の有無 有
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 村松千左子	4. 巻 35
2. 論文標題 マンモグラフィと乳腺超音波画像を用いたサブタイプ分類	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 超音波TECHNO	6. 最初と最後の頁 37-41
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 -

〔学会発表〕 計5件 (うち招待講演 1件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Muramatsu C, Oiwa M, Kawasaki T, Fujita H
2. 発表標題 Intrinsic subtype classification of breast lesions on mammograms by contrastive learning
3. 学会等名 SPIE Medical Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Muramatsu C, Nishio M, Oiwa M, Yakami M, Kubo T, Fujita H
2. 発表標題 Investigation on continual training of computer-aided diagnosis systems by semi-supervised learning
3. 学会等名 International Conference on Intelligent Medicine and Image Processing (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Muramatsu C, Oiwa M, Kawasaki T, Fujita H
2. 発表標題 Classification of intrinsic subtypes and histological grade for breast cancers by multimodality images
3. 学会等名 International Workshop on Breast Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Muramatsu C, Iwasaki T, Oiwa M, Kawasaki T, Fujita H
2. 発表標題 Classification of intrinsic subtypes and histological grade for breast cancers by multimodality images
3. 学会等名 International Workshop on Breast Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 村松千左子
2. 発表標題 マンモグラフィと超音波画像を用いたサブタイプ分類
3. 学会等名 日本超音波医学会 (招待講演)
4. 発表年 2022年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 村松千左子, 他 (分担執筆)	4. 発行年 2021年
2. 出版社 オーム社	5. 総ページ数 198
3. 書名 医療AIとディープラーニングシリーズ: 超音波画像AI診断	

〔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	大岩 幹直  (Oiwa Mikinao)  (50649697)	独立行政法人国立病院機構 (名古屋医療センター臨床研究センター)・その他部局等・医長   (83904)	

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	川崎 朋範  (Kawasaki Tomonori)  (90456484)	埼玉医科大学・医学部・教授     (32409)	

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