

令和 5 年 6 月 16 日現在

機関番号：72602

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K09635

研究課題名(和文) 子宮頸部腺系病変早期発見のための新しいAI細胞診の確立

研究課題名(英文) A novel 3D-AI cytology for the early detection of cervical glandular lesions.

研究代表者

杉山 裕子 (SUGIYAMA, Yuko)

公益財団法人がん研究会・有明病院 細胞診断部・部長

研究者番号：80322634

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)：本研究の目的は子宮頸部腺系病変早期発見のために、細胞診にて異型腺細胞(AGC)と判定された検体を組織診断結果に基づいて正確に層別化する事である。そのために広視野・高解像度のフルフォーカス合成画像を用いてAIによる深層学習を施行し、新しいAI診断システムの開発を目的とした。AIによる深層学習の結果、細胞診作製法別の病変(AGC)と非病変(AGCでない)を区別する正解率は、直接塗抹法(従来法)：88%、液状化検体法：SurePath法89%、ThinPrep法85%であった。以上よりどの作製法でも従来の細胞診の感度80-84%を上回る結果であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の結果、AIによる深層学習を利用した正解率は85-89%であり従来の細胞診の感度80-84%を上回ったが十分有意な結果とは言えなかった。その原因として、今回AI学習に用いたフルフォーカス合成画像はZ軸情報を合成した2D画像であったことが推定された。一般的に腺系病変は組織構築の変化が主体となる病変であるためZ軸情報がそのまま温存された立体的(3D)画像で学習した方がより正解率が上昇すると考えられた。以上より精度の高いAI細胞診システム構築のためには、3D画像取得可能な画像解析システムのイノベーションが必要であることが想定された。

研究成果の概要(英文)：Objective: To establish an AI-aided diagnosis system for cervical cytology especially focus on the cervical glandular lesions. Methods: Cytology specimens classified as atypical glandular cells (AGC) were captured by wide range high resolution images and merged Z-axis image (Z-stack image). Z-stack images used for deep learning. Results: Accuracy of AI-aided diagnosis system according to the sample were as follow, conventional method:88%, SurePath liquid-based cytology method 89%, ThinPrep liquid-based cytology method 85%.

研究分野：婦人科腫瘍学

キーワード：子宮頸部腺系病変 細胞診 AI診断

## 1. 研究開始当初の背景

(1) 子宮頸がんは妊娠可能年齢での罹患率、死亡率が増加しており少子化問題に重要な影響を与えている。子宮頸がん検診は子宮頸部細胞診にて施行されているが、現行では、細胞検査士により陰性と判定された細胞診標本の約90%が再検査されることなく、1回のスクリーニングで陰性と報告されている。欧米では、偽陰性（見落とし）を防ぐ目的で、FDAに承認された自動スクリーニング支援システムをスクリーニングの補助目的に使用している。

我が国でこの自動スクリーニング支援システムを細胞診精度管理目的に使用した多施設共同研究の結果（Sugiyama Y 2016, 杉山2018）、偽陰性（見落とし）が1.19%も検出され、現検診システムの細胞診精度管理上の問題が浮き彫りとなった。

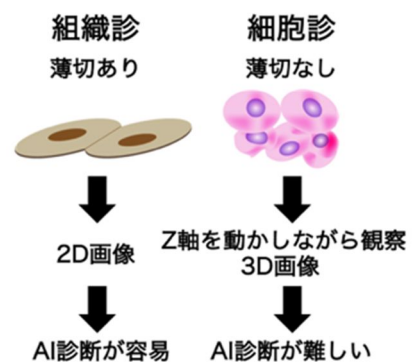
また、がん対策推進基本計画にて5年以内に検診受診率50%以上の目標値が掲げられ、その結果、現在の検診受診率32.7%（2013年）を考慮すると、検診受診率が50%以上となった場合頸部細胞診検体数が増加することは確実で、見落とし例のさらなる増加が懸念され、新しい自動スクリーニング支援システムの開発は急務である。次世代の自動スクリーニング支援システムは、深層学習を利用し、「データを蓄積しながら精度をどんどん良くしていく」といった「AI細胞診」システムの確立が必要である。

(2) 子宮頸がんは組織型として扁平上皮癌と腺癌の2種類に大別されるが、腺癌の占める割合は1981年の8.2%から2015年には24.2%に増加しており、いずれの進行期でも腺癌は扁平上皮癌に比べ予後不良である。欧米では扁平上皮癌、腺癌ともにHPV関連がんとされているが、我が国では、腺癌の約30%がHPV感染に関係なく発症するHPV非関連がんでそのほとんどが、細胞質に胃型粘液を持つ胃型粘液性癌である（Kojima A et al. Am J Surg Pathol. 2007）。この胃型粘液性癌はHPV関連がんである通常型腺癌と比較して治療抵抗性で、PFS、OS共に極端に悪いことが明らかになった（Nishio S et al. Gynecologic Oncology, 2019）。また、腺癌はHPV感染の有無に関わらず、その前癌病変が不明であるため細胞診による早期発見が困難である。現状では細胞診上腺癌またはその前癌病変を疑った場合は、異型腺細胞（Atypical Glandular Cells: AGC）と報告されていることが多い。しかし、細胞診でAGCと判定されても、組織診結果では、胃型粘液性癌を含む腺癌、扁平上皮癌、前癌病変、良性病変等が広範囲に含まれており、精度の高い検査にはなっていない。また腺癌の中でも予後の悪い胃型粘液性癌に限定すると、細胞診の特異度は12.5%と低いのが現状である（杉山ら、日本臨床細胞学会2018, 2017, 2014年報告）。このため胃型粘液性癌などのHPV非関連がんを含む子宮頸部腺系病変の早期発見のためには、組織診及びHPV検査結果に基づいたAGCの正確な層別化が必要である。

## 2. 研究の目的

本研究の目的は子宮頸部腺系病変早期発見のために、細胞診にて異型腺細胞(AGC)と判定された検体を組織診断結果に基づいて正確に層別化する事である。既に組織診ではAI診断を実現する作業が着々と進んでいるが、細胞診ではAI診断が進んでいないのが現状である。その原因は、組織診では、検体を厚さ3-4 $\mu\text{m}$ に薄切し、2D画像として観察するが、細胞診では薄切は行わず、細胞集塊をそのまま顕微鏡のZ軸を動かしながら、頭の中で3D画像を合成して診断業務をおこなっている(図1)。このため従来の2D画像に対応したAI診断では細胞診の3D情報を失ってしまうため、アノテーションが難しかった。本研究ではこの問題を解決するためZ軸情報を含む広視野・高解像度のフルフォーカス合成画像を用いた新しいAI診断システムの開発を目的とした。これまでにフルフォーカス合成画像を用いて異型腺細胞(AGC)を層別化した研究報告はなく、組織診とは異なる新たなAI細胞診の可能性を生む先進的な研究になると考える。

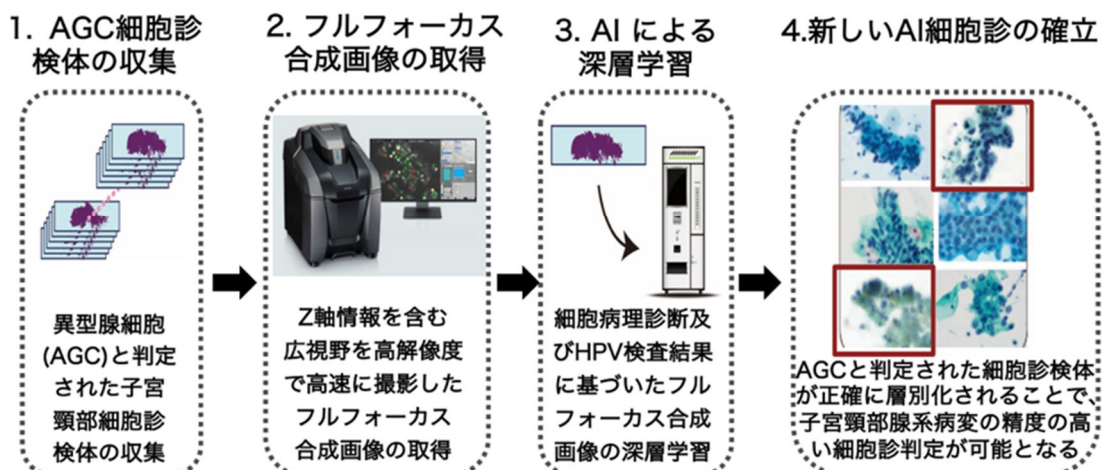
図1 組織診と細胞診の違い



### 3. 研究の方法

本研究内容の概要を図2に示す。

図2 研究内容の概要



#### (1) 異型腺細胞(AGC)と判定された子宮頸部細胞診検体収集

2020年度：研究代表者が所属するがん研有明病院細胞診断部において、異型腺細胞(AGC)と判定された245例419検体が組織診断結果とペアになった状態で既に集積されている。

2020年度はさらに検体を収集し合計500検体の集積を目指す。

2021年度：2020年度に引き続き検体を収集する。

#### (2) フルフォーカス合成画像の取得

Z軸情報を含む広視野を高解像度で高速に撮影可能な顕微鏡(オールインワン蛍光顕微鏡BZ-9000)を用いて細胞診検体が本来持つ、細胞集塊の3D情報を盛り込んだフルフォーカス合成画像を取得する。

a. 細胞診検体からのイメージ  
ジョイント画像合成 (図 3-a)

AGC 判定細胞診検体を広視野に高解像度・高速に撮影し、画像を連結する。

b. 細胞集塊のフルフォーカス合成画像  
(図 3-b)

a. で作成した画像中の細胞集塊の Z 軸を  $1\mu\text{m}$  ごとに移動させながら撮影した画像を合成し、3D 情報を盛り込んだフルフォーカス合成画像を取得する。

2020 年度：既に集積されている 419 検体のフルフォーカス合成画像取得。

2021 年度：2020 年度に引き続き合計 500 検体のフルフォーカス合成画像取得。

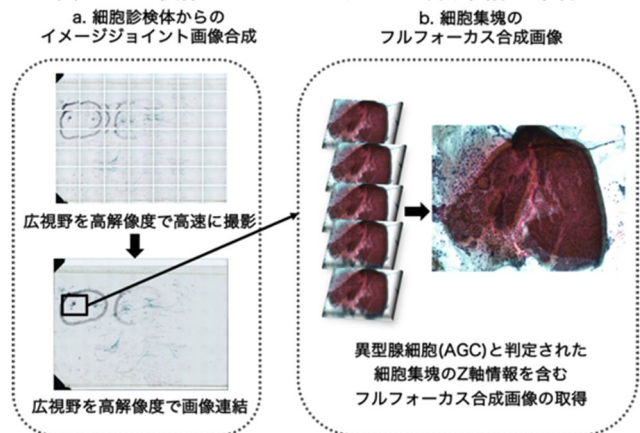
( 3 ) AI による深層学習

2020 年度：2) でデジタル化されたフルフォーカス合成画像を Image Management System (PHILIPS 社) で保管管理し、細胞診専門医、病理医の判断を学習材料として取り入れながら、AGC 判定 500 検体の約 350 検体を教師データとして HALO (Indica Labs) を用いて学習させる。学習内容は、細胞診、組織診、HPV 型検査、胃型形質免疫組織検査 (HIK1083、MUC6、AB/PAS 等) 結果等である。

2021 年度：2020 年と同様にアノテーションを行う。AGC の層別化の検証として、残りの AGC 判定約 150 検体を用いたバリデーション作業をおこなう。

2022 年度：バリデーション作業の結果から、従来の細胞診精度である、感度 80-84%、特異度 70-75% を越える、感度 85%、特異度 80% を実現させる。

図3: AGC検体からのフルフォーカス合成画像の取得



4. 研究成果

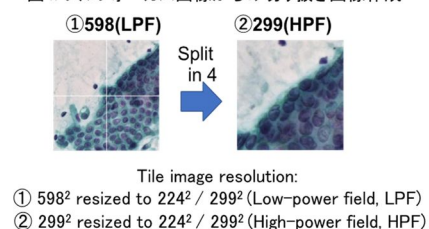
( 1 )2020(R2)-2021(R3)年度は、異型腺細胞(AGC)と判定された子宮頸部細胞診検体収集、フルフォーカス合成画像の取得、AI による深層学習を計画し実施した。

異型腺細胞(AGC)と判定された子宮頸部細胞診検体収集：対象となる異型腺細胞(AGC)と診断された 245 例 419 検体を説明同意の元に収集した。また、組織診結果、HPV 検査結果を含めた臨床情報も調査終了した。対象 245 例中 HPV 陰性の胃型粘液性癌は 35 例 112 検体集積された。

フルフォーカス合成画像の取得：細胞診で AGC と判定された 47 例 133 検体 (従来法：47 検体、ThinPrep LBC：43 検体、BD シュアパス LBC: 43 検体) のフルフォーカス画像を取得した。

AI による深層学習： で作成したフルフォーカス画像を 598pixel で切り抜き 5490 枚の切り抜き画像を作成した(図4)。

図4: フルフォーカス画像からの切り抜き画像作成



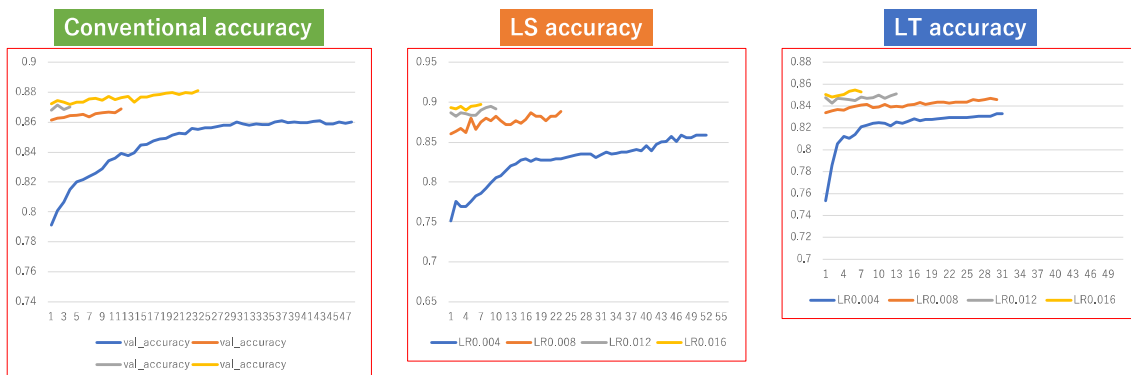
この切り抜き画像を病変 (AGC) と非病変 (AGCでない) に分類し、最終的に病変画像 (AGC) 3058枚、非病変画像 (AGCでない) 1925枚に分類し各々教師データとして用いた。

(2) 2021(R03)-2022(R04)年度は(1)で作成したフルフォーカス合成画像を用いて、AIによる深層学習をおこなった。図5に病変 (AGC) と非病変 (AGCでない) を区別するベストスコアの正解率 (Validation accuracy:A) と損失関数 (Validation loss:L) を採取法別に記載する。

Conventional : A 0.88, L 0.47, LBC SurePath 法 (LS) : A 0.89, L 0.48, LBC ThinPrep 法 (LT) : A 0.85, L 0.49 であった。正解率 (A) は LS, Conventional, LT の順に高く、損失関数 (L) は Conventional, LS, LT の順に良い結果であった。(LBC: liquid-based cytology)

図5: 細胞診採取法別の正解率

Positive vs Negative	Conventional	LS	LT
Validation accuracy	0.881048	0.897321	0.852582
Validation loss	0.470813	0.481633	0.490319



以上よりどの採取法でも従来の細胞診精度である、感度80-84%を上回る結果であったが、実用化を考えた場合、今回の結果は十分有意な結果とは言えなかった。

その原因として、今回AI学習に用いたフルフォーカス合成画像はZ軸情報を合成した2D画像であったことが推定された。一般的に腺系病変は組織構築の変化が主体となる病変であるためZ軸情報がそのまま温存された立体的 (3D) 画像で学習した方が、精度上昇が期待される。また、通常、顕微鏡にて細胞診所見を観察する場合は組織診と違ってZ軸を動かしながら立体的 (3D) 画像で観察している。同様に、AIがAGCと推定した画像を確認する場合も3D画像が保存されていることが実務上必須と考えられた。

本研究の結果から、より精度の高いAI細胞診システム構築のためには、3D画像取得可能な画像解析システムのイノベーションが必要であることが想定された。

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 1件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Ishii, S., Ito, T., Yamada, M., Yamazaki, N., Ikebata, K., Fujiyama, J., Furuta, N., Komatsu, K., Takeuchi, K., Sugiyama, Y., Takazawa, Y.	4. 巻 64
2. 論文標題 Characteristic Cytological Findings of Lobular Endocervical Glandular Hyperplasia Associated with Adenocarcinoma of the Uterine Cervix.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Acta Cytol.	6. 最初と最後の頁 556-562
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1159/000509667	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

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 伊藤崇彦, 石井脩平, 外岡暁子, 千葉知宏, 菅原江美子, 山田麻里沙, 山崎奈緒子, 池畑浩一, 古田則行, 藤山淳三, 阿部仁, 杉山裕子.
2. 発表標題 子宮頸部胃型粘液性癌の細胞診所見.
3. 学会等名 第59回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 杉山裕子, 藤山淳三, 池畑浩一, 伊藤崇彦, 新田 尚, 杉村 武昭, 山崎奈緒子, 山田麻里沙, 石井脩平, 高松学, 佐藤由紀子, 千葉知宏, 阿部仁, 河内洋, 金尾祐之.
2. 発表標題 子宮頸部細胞診の精度向上を目的とした3D画像を基盤としたAI支援システムの開発
3. 学会等名 第61回日本臨床細胞学会秋期大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山裕子, 藤山淳三, 池畑浩一, 伊藤崇彦, 新田 尚, 杉村 武昭, 山崎奈緒子, 山田麻里沙, 石井脩平, 阿部仁.
2. 発表標題 子宮頸部細胞診の精度向上を目的とした3D画像を基盤としたAI支援システムの開発
3. 学会等名 第36回関東臨床細胞学会学術集会・第39回神奈川臨床細胞学会学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 杉山裕子
2. 発表標題 子宮頸部初期病変の診断と治療における注意点
3. 学会等名 第31回日本婦人科がん検診学会
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
研究分担者	佐藤 由紀子  (SATOU Yukiko)  (30365712)	公益財団法人がん研究会・有明病院 病理部・副医長   (72602)	
研究分担者	芝 清隆  (SHIBA Kiyotaka)  (40196415)	公益財団法人がん研究会・がん研究所 蛋白創製研究部・部長   (72602)	

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