

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：33916

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08216

研究課題名（和文）深層学習を用いたプローブ型顕微内視鏡画像解析による新たな間質性肺炎診断

研究課題名（英文）Deep learning-based analysis of probe-based confocal laser microscopic findings to develop a new diagnostic methods of diffuse lung diseases

研究代表者

今泉 和良（Imaizumi, Kazuyoshi）

藤田医科大学・医学部・教授

研究者番号：50362257

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）：プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（probe based confocal laser endomicroscopy；以下pCLE）によるびまん性肺疾患の末梢肺自家蛍光顕微鏡画像（動画）を用いてAIによる病型分類診断の可能性を検討した。間質性肺炎UIPとfibrotic NSIPのpCLE動画をテキスト解析と機械学習法を用いて解析した。74種類の画像特徴量が抽出され、機械学習法としてNaive Bayes法を用いた場合、個々の画像ベースの鑑別については64.7%、症例ベースでは67%の識別正解率であった。AIによるpCLE画像からの間質性肺炎病型鑑別は検討可能な技術である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡（pCLE）による末梢肺自家蛍光顕微鏡画像は、気管支鏡生検鉗子口を通して肺の末梢に挿入し直接肺の微細構造を観察できる簡便な方法である。肺内には肺胞壁 気管支壁の弾性線維や肺胞マクロファージに自家蛍光があり、これらを直接観察することで肺胞壁肥厚や弾性線維の破壊程度、あるいは肺胞内の炎症状況の微細像がリアルタイムで観察できる。得られる画像は動画データであり、症例毎・疾患毎の画像特徴を肉眼的に抽出するのは困難であるが、本研究でAIを用いた解析が可能であることが示唆されたことは、今後、新しい非侵襲的なびまん性肺疾患の病理診断の確立につながる。

研究成果の概要（英文）：We investigated the possibility of classifying and diagnosing diffuse lung diseases using AI analyses of peripheral lung autofluorescence microscopic video images obtained using probe-based confocal laser endomicroscopy (pCLE). pCLE images of interstitial pneumonia (UIP and fibrotic NSIP) were analyzed using texture analysis and machine learning methods. When 74 types of image features were extracted, and the Naive Bayes method was used as a machine learning method, the classification accuracy rate was 64.7% on an individual image basis and 67% on a case basis. AI-based differentiation of interstitial pneumonia disease types from pCLE images could be a promising technology that can be a novel and non-invasive diagnostic tool for differential diagnosis of diffuse lung diseases.

研究分野：呼吸器内科学

キーワード：びまん性肺疾患 共焦点レーザー顕微鏡 深層学習 気管支鏡

1. 研究開始当初の背景

間質性肺炎の治療方針決定や予後の推定には病理所見による病型分類が必須である。しかし病理診断には十分な組織採取を必要とするため、一般的には外科的肺生検など侵襲的な検査が必要であり、全ての症例に施行することは不可能である。また外科的侵襲のあとに間質性肺炎の急性増悪が招来されることも知られている。プローブ型共焦点レーザー顕微鏡 (probe-based confocal laser endomicroscopy: pCLE) は内視鏡の鉗子口から挿入可能で、生体局所の微細構造を蛍光にてリアルタイムに観察するシステムであり消化管粘膜を中心に応用が進んでいる。肺では肺胞壁、気管支壁のエラスチンと肺胞マクロファージの自家蛍光を中心に観察でき、肺の任意の場所を、極めて低侵襲に何度でも観察することができる (optical biopsy)。肺胞領域のエラスチン蛍光は肺胞壁と血管壁の弾性線維を映し出すので、optical biopsy によって肺胞の形状、圧縮、破壊の程度を直接観察できる。慢性間質性肺炎病理像で観察される dense fibrosis 部では様々な程度で弾性線維が圧縮あるいは断裂していることが知られており、特に UIP では肺胞壁の破壊、リモデリングが強く進んでいるとされている。そこで CT で線維化の進行した部位をあらかじめ同定しておき、optical biopsy にてエラスチンの量や発現パターンを評価することで UIP 特異的な所見を同定できる可能性が考えられる。また肺胞マクロファージをはじめとする肺胞内の炎症細胞のリアルタイムの観察により他のびまん性肺疾患の病理診断にも本法は応用出来る可能性がある。

これまでの解析 (2015 年科研費基盤研究 C 課題番号 15K09198) の成果として UIP では末梢肺の自家蛍光が減弱しており肺胞壁が断片化、圧縮している所見が多く、これに対して NSIP、OP では肺胞内のマクロファージの自家蛍光が強く細胞数も増加していることが示唆され、肺胞壁は NSIP では圧縮所見があるものの UIP に比較してエラスチン蛍光像でみる弾性線維の断裂、断片化の所見が少ない可能性があった。しかしこれらの所見は pCLE で捉えた動画の肉眼的解析であり定量的な画像解析は不可能であり、人工知能 (AI) を用いた画像 (連続静止画) の学習および解析が有用な可能性が考えられた。

2. 研究の目的

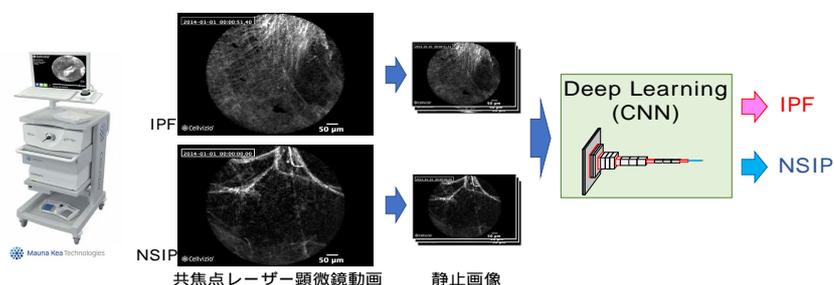
本研究ではびまん性肺疾患の末梢肺の pCLE 画像 (動画) から、AI (機械学習) を用いることで疾患の識別に応用できるかどうかを検証することを目的とした。代表的な間質性肺炎である IPF/UIP と fibrotic NSIP の症例で行った pCLE 動画を使用し機械学習による識別を試みた。

3. 研究の方法

上述のように、これまでの研究において間質性肺炎の各病型には異なる画像パターンがあることが判明しており病理学的所見ともある程度一致する所見が得られている。しかし得られる画像は動画データであり、症例毎・疾患毎の画像特徴を肉眼的に抽出するのは困難であり、AI (人工知能) を用いた解析が有用であることが期待される。pCLE プローブを気管支鏡 (オリンパス BF260 または BFp290F) の鉗子チャネルから挿入し胸膜直下から数 cm の範囲で 30 秒から 2 分程度少なくとも 3 か所で撮像した。UIP 症例と fNSIP 症例の動画データをテクスチャ解析と機械学習法を用いて解析し、抽出した画像特徴量を識別器に入力して、鑑別の正解率について検討した。(図 1)

共焦点レーザー顕微鏡を用いた IPF と NSIP の自動鑑別

- 共焦点レーザー顕微鏡動画を用いて、IPF と NSIP を分類する
- 共焦点レーザー顕微鏡の動画を多数の静止画に変換し、それらを Deep Learning 手法のひとつである畳み込みニューラルネットワーク (CNN) に入力することにより、IPF と NSIP を分類する。



機械学習としては Naïve Bayes, Support vector machine, Random forest, Artificial neural network を利用した。

4. 研究成果

複数の研究者の肉眼的に動画を解析した結果では肺泡壁の不規則変化、構造改変所見、不規則な肺泡圧縮がUIPに特徴的な所見として抽出された。

これに対してAIを用いた場合には74種類の画像特徴量が抽出され、機械学習法としてNaive Bayes法を用いた場合、個々の画像ベースの鑑別については64.7%の識別正解率であり、症例ベースでは67%の識別正解率であった。UIP、NSIPそれぞれ3症例を用いた画像ベースおよび症例ベースの分類結果(図2)を示す。

図2

結果

画像ベースの分類結果

a. 性能評価指標(3分割交差検証法)

Model	AUC	CA	F1	Precision	Recall
Naive Bayes	0.629	0.647	0.648	0.658	0.647
Artificial neural network	0.401	0.387	0.388	0.391	0.387
Random Forest	0.329	0.358	0.357	0.366	0.358
Support vector machine	0.349	0.494	0.482	0.482	0.494

b. 混同行列

		Predicted	
		NSIP	IPF
Actual	NSIP	1407	928
	IPF	570	1343

症例ベースの分類結果

		Predicted	
		NSIP	IPF
Actual	NSIP	2	1
	IPF	1	2

AIによる機械学習を用いたpCLE画像からの間質性肺炎病型鑑別は今後、検討可能な技術であると思われた。今後の検討課題として画像取得の部位、撮影時間あるいは撮影対象(末梢肺のどの組織を撮像するのか)の標準化が必須であり、さらに対象疾患の病期(進行度)によっても結果が異なることが考えられ、総合的なデータ採取の標準化が重要であることも考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Teramoto Atsushi, Tsukamoto Tetsuya, Michiba Ayano, Kiriya Yuka, Sakurai Eiko, Imaizumi Kazuyoshi, Saito Kuniaki, Fujita Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Automated Classification of Idiopathic Pulmonary Fibrosis in Pathological Images Using Convolutional Neural Network and Generative Adversarial Networks	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 3195 ~ 3195
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/diagnostics12123195	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 -
1. 著者名 Nishibe-Toyosato Seira, Ando Yosuke, Nakasuji Nayu, Hayashi Takahiro, Ito Kaori, Matsuda Hidezo, Tsujii Naho, Tsuge Masahiro, Imaizumi Kazuyoshi, Kawada Kenji, Yamada Shigeki	4. 巻 46
2. 論文標題 Factors Affecting the Comprehension of Outpatients Receiving Cancer Chemotherapy	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Biological and Pharmaceutical Bulletin	6. 最初と最後の頁 505 ~ 510
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1248/bpb.b22-00374	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 Yonezawa Toshiyuki, Suzuki Atsushi, Fukumitsu Kensuke, Katano Takuma, Kako Hisashi, Ishii Makoto, Niimi Akio, Imaizumi Kazuyoshi, Sakamoto Koji, Omote Norihito, Yamaguchi Etsuro	4. 巻 43
2. 論文標題 Acute exacerbation of rheumatoid arthritis-associated interstitial lung disease triggered by COVID-19: What is the best practice for treatment?	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Respiratory Medicine Case Reports	6. 最初と最後の頁 101857 ~ 101857
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.rmcr.2023.101857	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 Toda Ryo, Teramoto Atsushi, Kondo Masashi, Imaizumi Kazuyoshi, Saito Kuniaki, Fujita Hiroshi	4. 巻 12
2. 論文標題 Lung cancer CT image generation from a free-form sketch using style-based pix2pix for data augmentation	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 12867-12867
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-16861-5	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 Tsukamoto Tetsuya, Teramoto Atsushi, Yamada Ayumi, Kiriyama Yuka, Sakurai Eiko, Michiba Ayano, Imaizumi Kazuyoshi, Fujita Hiroshi	4. 巻 23
2. 論文標題 Comparison of Fine-Tuned Deep Convolutional Neural Networks for the Automated Classification of Lung Cancer Cytology Images with Integration of Additional Classifiers	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Asian Pacific Journal of Cancer Prevention	6. 最初と最後の頁 1315 ~ 1324
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.31557/APJCP.2022.23.4.1315	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 Okamura Takuya, Morikawa Sayako, Horiguchi Tomoya, Yamatsuta Kumiko, Watanabe Toshikazu, Ikeda Aki, Maeda Yuri, Ina Takuma, Takahashi Hideaki, Moriya Ryoma, Goto Yasuhiro, Isogai Sumito, Yamamoto Naoki, Okachi Shotaro, Hashimoto Naozumi, Imaizumi Kazuyoshi	4. 巻 103
2. 論文標題 Optical Biopsies Using Probe-Based Confocal Laser Endomicroscopy for Autoimmune Pulmonary Alveolar Proteinosis	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Respiration	6. 最初と最後の頁 171 ~ 176
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1159/000535992	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1件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 相馬智英
2. 発表標題 プローブ型共焦点レーザー顕微内視鏡画像の AI 解析を用いた間質性肺炎の病型分類の試み
3. 学会等名 第14回呼吸機能イメージング学会
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	寺本 篤司 (Teramoto atsushi) (00513780)	名城大学・情報工学部・教授 (33916)	

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