

令和 6 年 4 月 29 日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K09228

研究課題名（和文）人工知能による物体検出を用いた原発性悪性骨腫瘍X線読影システムの開発と臨床応用

研究課題名（英文）Title: Development and Clinical Application of a Radiographic Interpretation System for Primary Malignant Bone Tumors Utilizing Artificial Intelligence-Based Object Detectio

研究代表者

長谷井 嬢 (Hasei, Joe)

岡山大学・医歯薬学域・准教授

研究者番号：40636213

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）：本研究は、骨肉腫・ユーイング肉腫の膝X線画像読影を行うAIモデルの開発と臨床応用を目的としている。岡山大学病院の画像データを用いて、U-netをベースとしたプロトタイプを開発し、データ提供施設からの外部評価データセットによる性能評価を行ったところ、AUC:0.92と良好な結果を示した。匿名化とアノテーションを実施し、臨床試験プロトコルを作成した。PMDAとのレギュラトリーサイエンス戦略相談事前面談および対面助言を経て、プロトコルの修正を行った。今後は追加学習データによるモデルのアップデートを行い、PMDAとの協議の上、プロトコルを確定し、臨床性能試験を実施する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、希少がんである骨肉腫とユーイング肉腫の初診時の診断を支援するAIモデルの開発にある。これらのがんは、特に小児や若年成人に多く発症し、早期に正確な診断を行うことが患者の予後に大きく影響するが、専門医の不足が深刻な問題となっている。開発されるAIは、非専門医の診断を補助し、地方や医療資源が限られた地域であっても、高品質の医療を提供することが可能となる。また、診断プロセスの迅速化と精度向上は、医師の診療負担の軽減にもつながり、より多くの患者への迅速な対応を可能にする。これにより、患者の生存率の向上だけでなく、医療の質の向上にも大きく貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：This study is focused on developing and clinically applying an AI model for interpreting knee X-ray images of osteosarcoma and Ewing's sarcoma. Using image data from Okayama University Hospital, a prototype based on the U-net architecture was developed, and its performance was evaluated using an external dataset from the data-providing facility, achieving an AUC of 0.92, which indicates excellent results. Anonymization and annotation processes were carried out, and a clinical trial protocol was established. Following preliminary discussions and face-to-face advice on regulatory science strategy with the PMDA, the protocol was revised. Future efforts will involve updating the model with additional learning data, finalizing the protocol after further consultations with the PMDA, and conducting clinical performance trials.

研究分野：骨軟部腫瘍

キーワード：原発性悪性骨腫瘍 人工知能 深層学習

1. 研究開始当初の背景

分子標的治療や、新規バイオマーカーの検出など、骨軟部腫瘍領域での研究進展はみられるが、今尚骨軟部腫瘍の予後を最も規定する因子は「転移の有無」であり、世界中の研究結果を以てしてもその事実は不変である。つまり、いかに早期診断を行い、転移が未発症の状態での治療を開始できるかが最も重要である。しかしながら、骨軟部腫瘍は希少がんであり、臨床で遭遇する頻度も著しく低い事から殆どの医師が診療経験を有しておらず、一般整形外科診療において初診時に診断する事は極めて困難である。特に原発性悪性骨腫瘍は小児や思春期・若年成人(Adolescent and Young Adult, AYA)世代に好発するため、成長期、かつ活動性も高い年齢層である事から、同年代では運動や成長に伴う疼痛を訴えて受診する患者が多く、その中からの確に腫瘍の患者を見つけ出す事は非常に難しい。MRIなどの精査を行えば異常陰影を指摘する事は比較的容易であるが、通常は単純Xp検査にとどまるため、特に「初診時のレントゲン検査でいかに見逃しを減らす」ことが重要である。そこで、人工知能を用いたレントゲン画像の読影ツールを、診断補助ツールとして開発する。

2. 研究の目的

本研究により将来的に一般診療に原発性骨悪性腫瘍診断AI画像支援技術が投入されれば、早期発見・早期治療開始により予後良好に経過する症例が確実に増加する。これまで、ごく少数の骨軟部腫瘍専門の医師だけが読影できず、読影技術の普及も進まず診断に難渋していた診療体制が一変する。現在までに単純Xpを用いた、人工知能による原発性骨腫瘍診断に関する報告はない。的確な診断のためには、まず、撮影した骨が、どの部位の骨であるか認識し、おおよその正常形体を学習できている事が必要である。また、悪性骨腫瘍においては小児発生例が多く、年齢とともに変化する骨端線への対応も必要であり、各部位における正常骨の認識できる壁をクリアしていく必要がある。本研究は腫瘍好発部位である大腿骨遠位や脛骨近位などから開発するため、現在人工知能が未発達なエリアに対するAI構築という点で、独自性・創造性の高い研究であり、更に得られる結果は、現在も診断が遅れた結果失われ続けている小児の命に直結するものであり、高い重要性をも併せ持つ研究となる。

3. 研究の方法

画像データ収集 (令和3, 4年度)

画像認識の為に必要な画像を選別し抽出する。画像は骨軟部腫瘍専門の医師らにより各症例毎に複数人で確認され、典型的な所見を示す症例を選抜する。岡山大学病院では、骨肉腫だけをとっても2003年以降PACS(Picture Archiving and Communication System)に切り替わってから76症例もの画像データを蓄積している。骨肉腫は希少がんであり、主要施設であっても年間0~2例であり事が多く、当院の症例数は全国でも有数である。また全症例でXpだけでなく、CT, MRIなどの画像データも全て揃っており、将来的なAIの学習範囲の拡大用データベースとしても有用である。岡山大学病院は現在JCOG骨軟部腫瘍グループの代表施設であり、必要性に応じて全国の骨軟部診療施設を含めた共同研究へと拡大する事も可能な状態であり、当院での骨腫瘍に対するAI開発は日本において最良・最速の選択肢といえる。

学習用画像データへの処理とプログラム選択 (令和3, 4年度)

AI開発には非常に多くの画像が必要であり、希少がんにおける絶対的な症例数不足に対する戦略が鍵になる。1枚のレントゲン像から効率良く病変を学習する為に、骨内病変、骨皮質変化、骨外病変にわけてsegmentationを行い、教師データとする。その他、疾患データ量の不足は根本的には改善できない問題であるため、正常レントゲンを多量に学習する事で、相対的な病変検知能力の改善を図る予定である。原発性悪性骨腫瘍は骨端線閉鎖前の子供にも多く発生し、骨形状が成長とともに変化する為、骨端線を異常所見と人工知能が認識してしまう問題があり、これを解決する為に、骨端線を有する正常画像を多く用い、骨端線部のsegmentationも行う。個人情報としての匿名性確保のため、学習用データは医師が院内でPNGファイルへと変換しDICOMデータに付随する情報は全て消去したデータとする。GPUを用いてdeep learningを行い、計算結果をエルピクセルに提供する。エルピクセルで計算結果評価と、プログラム選択やパラメーター調節の提案、実行を行い、より高性能を発揮できるよう共同で開発を行う。異常所見の見逃ごしを避けるためには高い感度が求められるが、それに伴い擬陽性も増加する為、バランスのとれたプログラムになるよう調整する作業が、以降の過程で重要となる。我々は、クラス分類、物体探索、セグメンテーションの3種類のプログラムのうち、クラス分類代表としてResNet、セグメンテーション代表としてU-netを用いて検索を試みたが、感度は50%前後までで頭打ちとなった。そのため、物体探索のプログラムを用いて開発を進めており、最新の結果では、感度0.853、特異度0.879までの結果が出せている。

臨床応用を想定した AI による診断能力の評価とプログラムの改善（令和 4-5 年度）

AI による学習後、実際の症例画像を用いて診断能力の評価を行う。診断率評価や、見逃しやすいパターンの検出などを行い、誤審時における特徴を特定する。医師が腫瘍範囲として設定した範囲と、人工知能が病変として挙げた範囲の比較検討する。

4．研究成果

岡山大学病院、大阪国際がんセンター、金沢大学附属病院、近畿大学病院、弘前大学医学部附属病院から提供された骨肉腫・ユーイング肉腫の X 線画像を用い、U-net を基にプロトタイプを開発した。性能評価試験では、大阪国際がんセンターの腫瘍画像と水島中央病院の正常膝 X 線画像を用い、AUC0.92 の高い性能を示した。薬事申請のための臨床性能試験に向けては更に腫瘍画像データが必要になるために、名古屋大学医学部附属病院と国立がん研究センター中央病院もデータ提供施設に加えることができた。PMDA とのレギュラトリーサイエンス戦略相談を経て、臨床性能試験の準備を進める所まで研究を進展させた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 3件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Joe Hasei
2. 発表標題 Development of a detection system for osteosarcoma radiographs using deep learning
3. 学会等名 13Th APMSTS (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 人工知能を用いた骨肉腫X線像読影ツールの開発
3. 学会等名 第36回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 人工知能による骨肉腫X線像読影システム
3. 学会等名 第54回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 AIの変遷と、腫瘍を含めた股関節周囲疾患における開発動向
3. 学会等名 第48回日本股関節学会学術集会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 AIによる骨肉腫X線読影システムの偽陽性対策
3. 学会等名 第37回 日本整形外科学会基礎学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 人工知能による骨肉腫X線読影システムの開発と骨端線認識への挑戦
3. 学会等名 第55回 日本整形外科学会 骨・軟部腫瘍学術集会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 骨軟部腫瘍診療における骨・軟部腫瘍診療におけるAI診断の現状と未来
3. 学会等名 第95回 日本整形外科学会学術総会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 希少疾患を対象としたAI開発における転移学習の有効性
3. 学会等名 第17回 日本CAOS研究会（招待講演）
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 希少疾患に対するAI開発戦略
3. 学会等名 第38回 日本整形外科学会基礎学術総会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 長谷井 嬢
2. 発表標題 AIを用いた骨肉腫X線読影における転移学習の効果
3. 学会等名 第96回 日本整形外科学会学術総会
4. 発表年 2023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	中原 龍一 (Nakahara Ryuichi) (30509477)	岡山大学・大学院・助教 (15301)	
研究 分担者	尾崎 敏文 (Ozaki Toshifumi) (40294459)	岡山大学・医歯薬学域・教授 (15301)	

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