

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：32206

研究種目：若手研究

研究期間：2021～2023

課題番号：21K16386

研究課題名（和文）人工知能を用いた乳房構成の自動評価システムの作成

研究課題名（英文）Development of a breast configuration evaluation system using artificial intelligence

研究代表者

関根 速子（Sekine, Chikako）

国際医療福祉大学・国際医療福祉大学成田病院・講師

研究者番号：20893639

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,500,000円

研究成果の概要（和文）：マンモグラフィを用いて画像を網羅的に解析し、乳腺診療において重要となる腫瘍の特徴を画像情報から予測できるかを検討した。まず、複数施設で撮影された早期乳癌症例のマンモグラフィを用いて腫瘍の特徴を人工知能で予測できるかを検討した。次に、乳癌において最も転移が生じやすい、かつ治療方針決定において重要な腋窩リンパ節の転移についての画像解析を超音波画像を用いて行った。マンモグラフィを用いて、腫瘍の特徴を予測するモデルでは、3施設からの画像情報をデータとして統一させることができ、精度の高い予測モデルとなった。また、超音波画像による腋窩リンパ節転移についてはかなり精度の高い予測モデルであった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

マンモグラフィや超音波検査は、乳癌検診をはじめ、乳腺診療において基本となる画像モダリティである。多くの方が対象となるモダリティであることから、これらの画像を用いた人工知能による予測モデルの精度が向上することは、多くの人にとって有益となる。MRIやPET/CTとは異なり、低侵襲な検査であるが、現状では病変の精査において情報が不十分となることもある。しかしながら、低侵襲・低コストの検査において、従来以上の情報が得られるとなれば、これらの画像診断の必要性は増すことになると同時に、侵襲やコストのかかる検査の回避につながる可能性がある。

研究成果の概要（英文）：We comprehensively analyzed mammographic images to examine whether tumor characteristics, which are important in breast medical treatment, can be predicted from image information.

First, we examined whether artificial intelligence could predict tumor characteristics using mammograms of early-stage breast cancer cases taken at multiple facilities. Next, we used ultrasound images to perform image analysis of axillary lymph node metastasis, which is the area most likely to develop metastasis in breast cancer and is important in determining treatment plans. The model that uses mammography to predict tumor characteristics was able to unify image information from three facilities as data, resulting in a highly accurate prediction model. Furthermore, the model accurately predicted axillary lymph node metastasis using ultrasound images.

研究分野：マンモグラフィ

キーワード：人工知能 機械学習

1. 研究開始当初の背景

マンモグラフィは、乳癌死亡率を低減させることが証明された唯一の検診モダリティである。しかし、マンモグラフィによる乳癌検診の感度は 80%前後であり、とくに乳房全体が画像上白く描出される高濃度乳房では感度が低くなることが示されてきた。乳房の構成の評価には、さまざまな判定方法があるが、日本では諸外国で多く用いられている American College of Radiology (ACR) (Breast Imaging Reporting and Data System) BI-RADS の乳房構成の判定ではなく、日本乳がん検診精度管理中央機構の判定が用いられる。また、カテゴリー判定についても、日本独自の判定基準が用いられている。検診事業における乳癌の同定およびカテゴリー判定には高い精度が必要であり、昨今問題となっている過剰診断や追加画像モダリティの有用性など検証すべき課題がある。

一方、マンモグラフィはスクリーニングとしてだけでなく精査においても乳腺診療の根幹をなす重要な画像モダリティである。撮影時間・コスト・画像データ容量・侵襲性のそれぞれの点においても有用なモダリティであるが、通常のカテゴリー判定のような読影方法のみでは、画像に集約されたデータをすべて活用できていないと限らない。

近年、多くの分野で人工知能を用いた画像判定ツールが研究・開発されている。乳癌領域においても多くの報告があるが、日本独自の基準で日本の専門医による判定をもとにした画像判定ツールはまだ少ない。さらに、ほとんどが単施設の研究であり、複数施設の画像を用いて作成されたツールを評価した報告は少ない。複数施設からの異なる撮影機器・撮影条件で収集したマンモグラフィを人工知能を用いて網羅的に解析することで、その画像判定ツールに汎用性を持たせることができる。また、機器や条件に依存しない画像的データの特徴を見出すことにつながることを期待される。

さらに、従来の読影方法では予測診断が困難であった腫瘍そのもの以外の臨床的特徴、つまりリンパ節転移の有無といった診断を腫瘍画像から行うことができれば、画像診断の意義は飛躍的に増大すると考えられた。通常は、リンパ節転移の診断をマンモグラフィのみで行うことは困難なため、リンパ節そのものの画像を用いた人工知能による転移予測モデルも作成して評価することで、その妥当性が判断できると予測される。

本研究遂行の妥当性は、最先端医療について倫理性の評価も含めた専門性を持つ群馬大学未来先端研究機構において評価した。また、乳癌における医学的研究の経験が豊富な国際医療福祉大学医学部乳腺外科学の指導のもとに研究を遂行した。

2. 研究の目的

本研究の目的は、複数施設のマンモグラフィを用いて人工知能による解析を行い、汎用性のある画像的特徴を予測するモデルを作成して評価することである。

そして、将来的にはこのツールによる判定が実際の乳癌検診・診療に有用であることを示すことである。また、腫瘍そのものの特徴以外の臨床情報を予測するモデルとして、早期乳癌症例における腋窩リンパ節の転移を予測した。

3. 研究の方法

研究の準備として、研究代表者の所属する国際医療福祉大学成田病院のマンモグラフィに加えて、乳癌検診の主要施設として乳癌検診事業に携わっている公津の杜メディカルクリニックおよび東京慈恵会医科大学葛飾医療センターのマンモグラフィも用いて人工知能に学習させることを承諾していただいた。また、群馬大学数理データ科学教育研究センターより必要な GPU および技術者サポートを受けることとなった。

マンモグラフィ研究における対象症例は、国際医療福祉大学成田病院、公津の杜メディカルクリニック、東京慈恵会医科大学葛飾医療センターの 3 施設において、初診時に MG を撮影し病変の輪郭抽出が可能であった乳癌症例。切除可能乳癌症例のみを対象とし、術前治療例は除外した。また非浸潤癌症例は除外して浸潤癌の症例のみを対象とした。

各施設からの画像データに対して、病変部分の輪郭抽出を行い、Radiomics 解析を行った。こうして得られたデータを ComBat 法によって Data Harmonization を行った。この Harmonization には数々の方法が報告されているが、これまで多くの先行研究でその有用性が確認されている ComBat 法を用いた。この Harmonization については、ComBat の前後で各特徴量に対して Kruskal-Wallis 検定を行って Harmonization が妥当であったかを評価した。そして、ComBat 後のデータを用いて、LASSO 回帰およびランダムフォレストの機械学習によってホルモン受容体の有無、HER2 過剰発現の有無、組織型、腋窩リンパ節転移の有無について、予測モデルを作成してそれぞれの評価を行った。評価は、対象画像を Training と Validation に分けて行った。

腋窩リンパ節の画像を用いた解析については、マンモグラフィで腋窩リンパ節が同定されるこ

とは多くはないため、確実に腋窩リンパ節の画像を取得できる超音波画像を用いた。リンパ節の画像を用いることで、腫瘍の画像を対象として解析とは異なり、主病変の segmentation が適応条件から除外された。これにより、対象となる乳房内の病変が segmentation 不可能な非腫瘍性病変に対しても可能となり、従来の方法とは異なる手法で対象画像を多く取得することになった。

4. 研究成果

マンモグラフィの解析について、3施設からそれぞれの画像を用いた。国際医療福祉大学成田病院では、GE社のSenographe Pristina、装置はFPDでピクセルサイズは $100 \times 100 \mu\text{m}$ 。公津の杜メディカルクリニックでは、SIEMENS社のmammomat 3000 Nova、装置はCRでピクセルサイズは $25 \times 25 \mu\text{m}$ 。東京慈恵会医科大学葛飾医療センターでは、GE社のSenographe 2000D、装置はFPDでピクセルサイズは $100 \times 100 \mu\text{m}$ 。各施設でそれぞれ85例、40例、82例、合計207例(403画像)が対象となり、60のRadiomics特徴量を抽出した。2施設でピクセルサイズが同一であったことからComBat法によるData Harmonizationは、SIEMENSのRadiomics特徴量をGEに合わせる形となった。ComBatの前後で各特徴量に対してKruskal-Wallis検定を行ってHarmonizationを評価したところ、3施設間で特徴量のばらつきに差がみられたのは、全60のうち60全てであった。一方、Harmonization後には8にまで減少し、87%の特徴量が補正された。つまり、3施設間のデータのData Harmonizationが予定通りに行えたと評価した。また、Radiomics特徴量以外の臨床組織学的データについて、3施設間でその分布に差があるかをFisher's exact test, Mann-Whitney's U testを用いて検証したところ、年齢においてp値が0.01と有意差を認められた。年齢以外の項目については、ホルモン受容体の有無がp値0.53、HER2過剰発現の有無がp値0.13、組織型がp値0.02、リンパ節転移の有無がp値0.02と有意差は認めなかった。(p<0.01を統計学的有意差ありと定義した。) Data Harmonization後のTraining setとValidation setのデータについて、統計学的有意差があるかについてもFisher's exact test, Mann-Whitney's U testを用いて検証した。年齢、施設ごとの画像数、ホルモン受容体の有無、HER2過剰発現の有無、組織型、リンパ節転移の有無について、それぞれp値0.45、0.68、0.84、0.86、1.00、1.00と有意差を認めなかった。(p<0.01を統計学的有意差ありと定義した。)

各モデルの予測結果については、以下の通りとなる。ホルモン受容体の有無は、Training setでのAUC (Area Under the Curve) はLasso回帰で0.847、ランダムフォレストで0.999。Validation setでのAUCはLasso回帰で0.739、ランダムフォレストで0.866。HER2過剰発現の有無は、Training setでのAUC (Area Under the Curve) はLasso回帰で0.798、ランダムフォレストで0.999。Validation setでのAUCはLasso回帰で0.625、ランダムフォレストで0.619。組織型については、乳管癌かそれ以外かの分類においてTraining setでのAUC (Area Under the Curve) はLasso回帰で0.857、ランダムフォレストで0.999。Validation setでのAUCはLasso回帰で0.768、ランダムフォレストで0.746。腋窩リンパ節転移の有無については、Training setでのAUC (Area Under the Curve) はLasso回帰で0.764、ランダムフォレストで0.996。Validation setでのAUCはLasso回帰で0.625、ランダムフォレストで0.633。

いずれの予測モデルにおいても、Training set、Validation setともに比較的良好な精度が得られた。機器や条件依存性の低い予測モデルにおいて、Lasso係数が大きい特徴量は、機器や撮影条件に依存しない腫瘍の真の性質を反映している可能性があると考えられた。今回の予測モデルにおいて、腋窩リンパ節転移の有無の予測モデルは、Lasso係数の偏りが大きい傾向にあったことから、リンパ節転移に関する画像の特徴がRadiomics特徴量として反映しきれなかったことが考察された。一般的にも、画像の特徴はその変化が生じている対象に最も反映されていると考えられるため、この結果は妥当であると判断した。

腋窩リンパ節画像の解析については、国際医療福祉大学成田病院での早期乳癌症例が対象となった。早期浸潤癌症例のうち、センチネルリンパ節生検または腋窩リンパ節郭清により病理学的にリンパ節転移の評価を行った症例に対して、術前1か月以内に超音波検査を施行して腋窩リンパ節を描出し、病理学的評価と対比した超音波画像を用いた。術前薬物療法施行例は除外した。Radiomicsにより124の特徴量を抽出し、LASSO回帰を用いて機械学習による腋窩リンパ節転移の有無の予測モデルを作成し、10-fold cross validationでその精度を評価した。対象画像は572画像で、このうち腋窩リンパ節転移陽性は116画像(20.3%)であった。予測モデルの評価は、それぞれAUC、Precision、Recall、MCCの順で、Training cohort: 0.962 / 0.924 / 0.926 / 0.764、Validation cohort: 0.983 / 0.966 / 0.966 / 0.879であった。通常、早期乳癌症例に対して臨床的転移陰性例ではセンチネルリンパ節生検が施行されるが、本研究の予測モデルの精度は全体としてセンチネルリンパ節生検に匹敵する精度であった。腋窩リンパ節に生じる事象については、リンパ節の画像そのものを解析することで画像的にもその特徴を捉えやすいことが示唆された。超音波検査は簡便で侵襲がなく、繰り返しの施行が可能であるため、治療経過中のリアルタイムな評価も可能になると推測する。本研究のように非侵襲的画像診断の精度が増すことで、超音波検査の有用性は飛躍的に増加すると推測する。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----

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