

形態学的パラメーターを用いた 画像解析による悪性リンパ腫の診断

久留米大学医学部病理学講座
研究推進戦略センター URA
永石 美晴

2022年12月8日

悪性リンパ腫

■ 発生率

年間10万人あたり10人

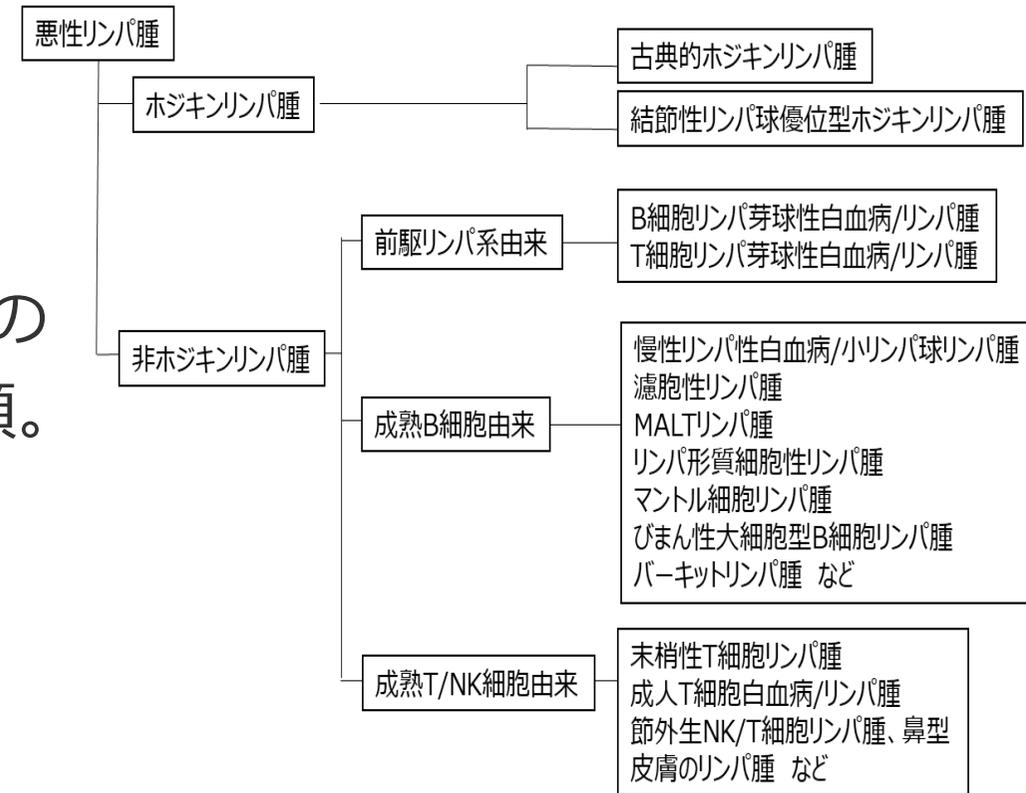
■ 診断

病理学的検査、染色体、遺伝子検査 等の結果を基に、100種類以上の病型に分類。病型により、治療方針が大きく異なる。

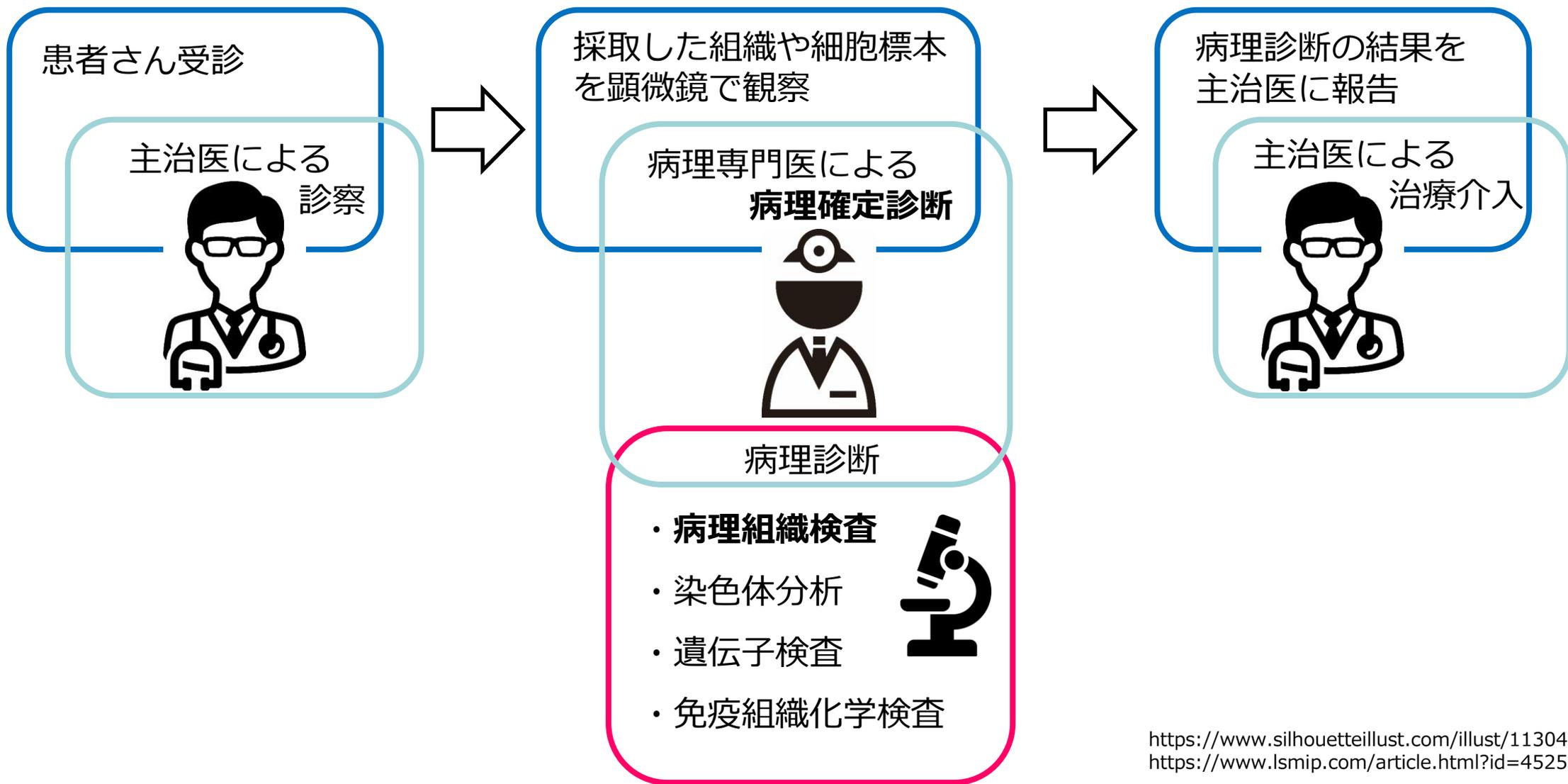
■ 診断体制

当科では、全国の病院から依頼を受け、リンパ節の病理診断を約5,000件/年、骨髄の病理診断を約2,500件/年 行っている。

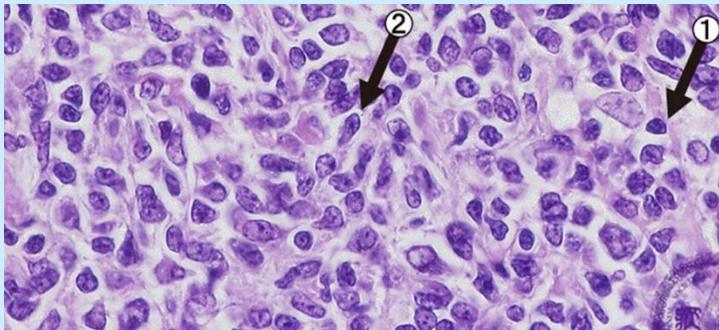
悪性リンパ腫の病型



病理診断とは



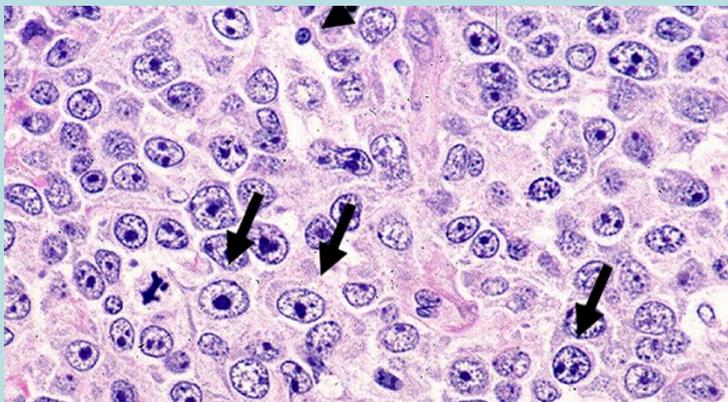
病理診断の現状



疾患A

- ・ 雑巾を絞ったような切れ込みを有する核を持つ (②)。
- ・ 小型から中型のくびれのある胚中心細胞と大型で核小体が中心と辺縁にある胚中心芽細胞がある (③)

形態を言語で正しく表現することが難しい



疾患B

- ・ 正常組織球の核のサイズ以上の大きさ
- ・ 中型ないし大型のリンパ球がびまん性の増殖を示す。
- ・ 類円形の核を有する。
- ・ 複数の核小体を有する。
- ・ 細胞質は比較的乏しい。

病理診断の将来に向けた動き

昨今、人工知能に関する技術革新が著しく、医療の分野でも人工知能を用いた様々な研究が行われ始めている。

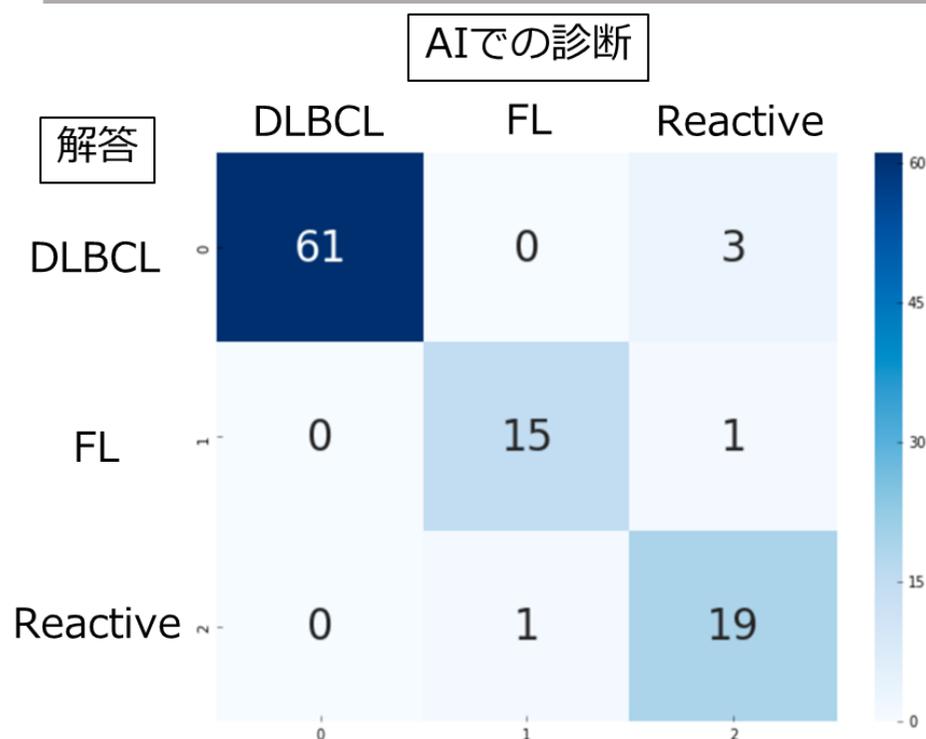
人工知能を活用した病理画像関連の研究

実施施設	分野	概要
Stanford Univ.	皮膚腫瘍の診断	米Googleが開発したアルゴリズムを応用し、インターネットから約13万件的皮膚病変の画像を収集。「メラノーマ（悪性黒色腫）」「良性腫瘍」などを学習させた。 → 皮膚科医と同等の精度で皮膚がんを診断できた。
Google	乳癌の悪性度診断	人工知能は乳癌の悪性度判定を病理医より正確に速く行うことが可能。さらに、病変のどの部分が悪性度の高い成分かを同定し、病変全体の何パーセントを占めるかを決定することが可能であった。

当科での人工知能（深層学習）を活用した研究

疾患分類不明のデジタル化したHE染色画像100枚に対し、人工知能（多数のリンパ腫標本画像で深層学習済み）が診断し、鑑別精度を検証

鑑別結果詳細(100件で評価)



人工知能による悪性リンパ腫
3クラス鑑別を検証した結果、
正診率 **95%** を実現した。

血液病理医でも鑑別が難しい
症例に対しても、
正診率 **94%** と高い識別性能
を実現できた。

Miyoshi H et al. Deep learning shows the capability of high-level computer-aided diagnosis in malignant lymphoma

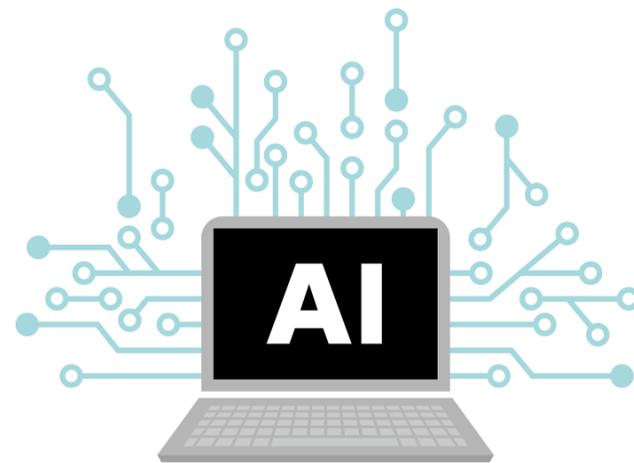
人工知能（深層学習）の特徴

■長所

- ✓ 時に人間を越える精度をたたき出す
⇒ 人知を超えた結果を生み出す可能性がある
- ✓ 解析のスピードが速く、“疲れしない”
⇒ 高速で、さらに昼夜問わず繰り返し検証が可能

■短所

- ✓ 深層学習は教えたパラメータ、ラベルしか検証できない
- ✓ 深層学習は計算内容を知ることができない(ブラックボックス)
⇒ 人が内容を理解できず、臨床活用へのハードルが高い

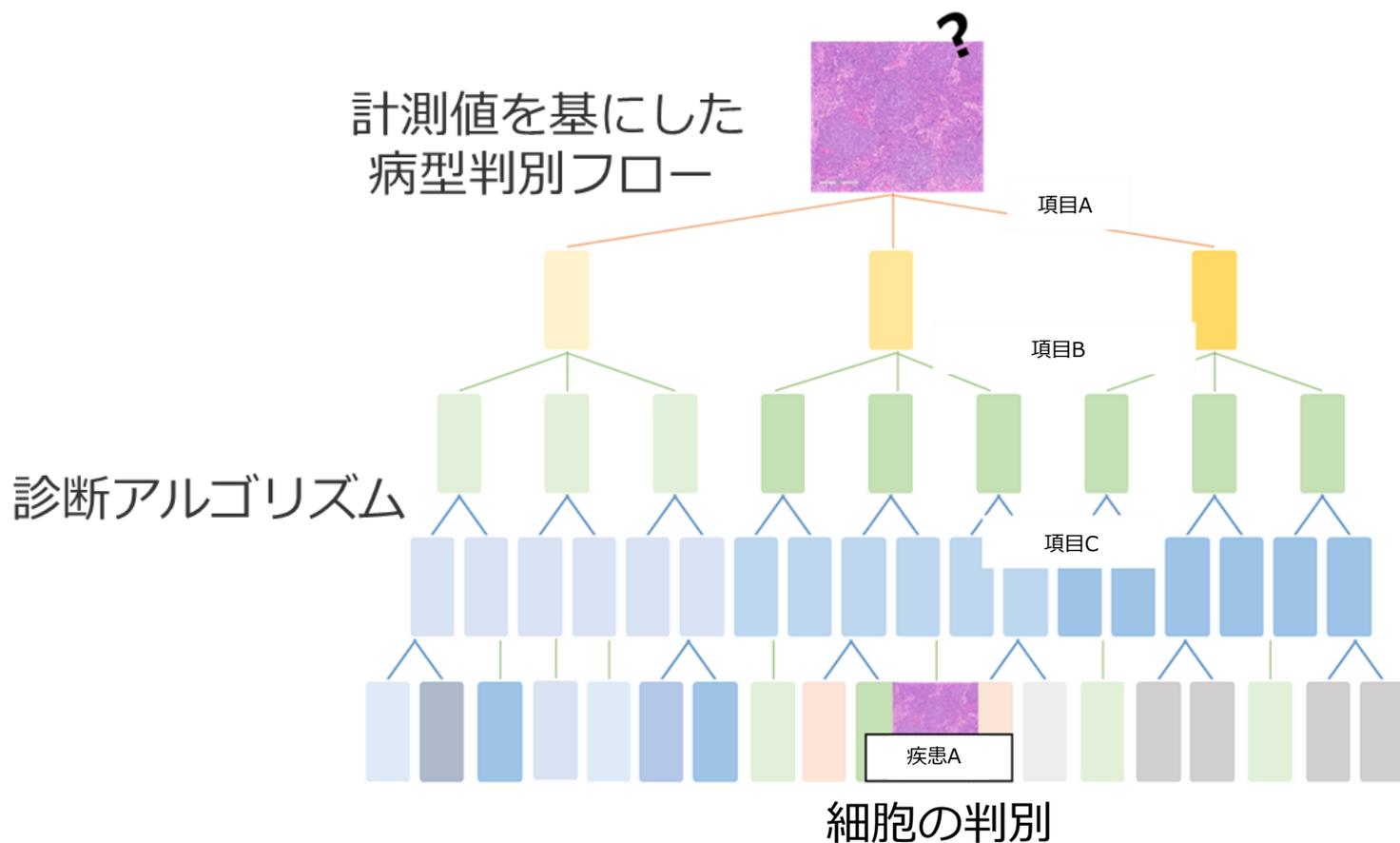


従来の診断法とその問題点

- ✓ 人工知能を活用した診断法は「ブラックボックス問題」を抱えている
- ✓ 専門病理医による現状の診断法は、診断の根拠となる病理形態を説明することが困難である
 - ≡ ブラックボックス問題

新技術の概要

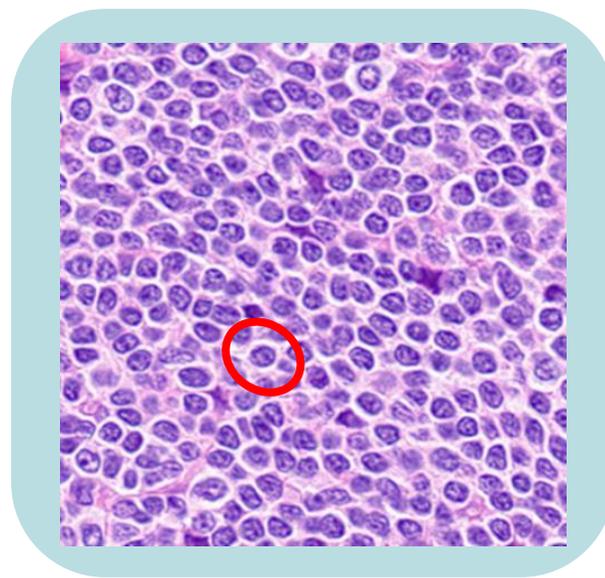
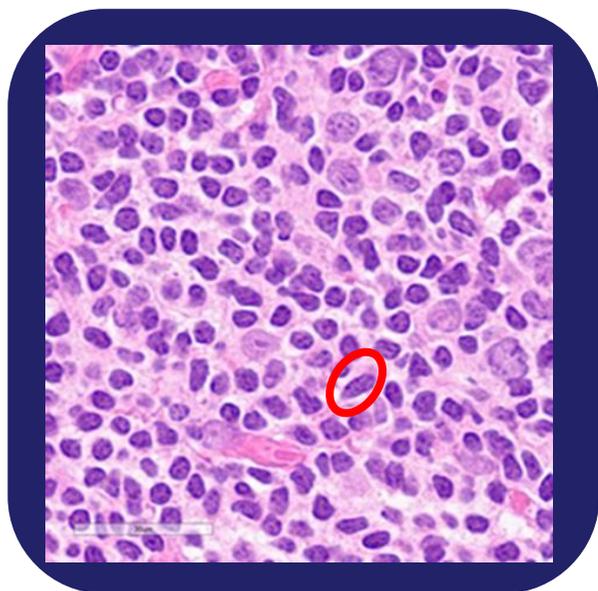
悪性リンパ腫の病理形態を数値情報として定量化し、
これを指標とした診断法を開発



新技術の概要

■ 解析の着眼点

HE染色標本中の「核」の形や色合いに注目する



新技術の概要

■ 解析方法（画像処理）

1. 解析部位の選定



2. 核のセグメンテーション
と画像処理

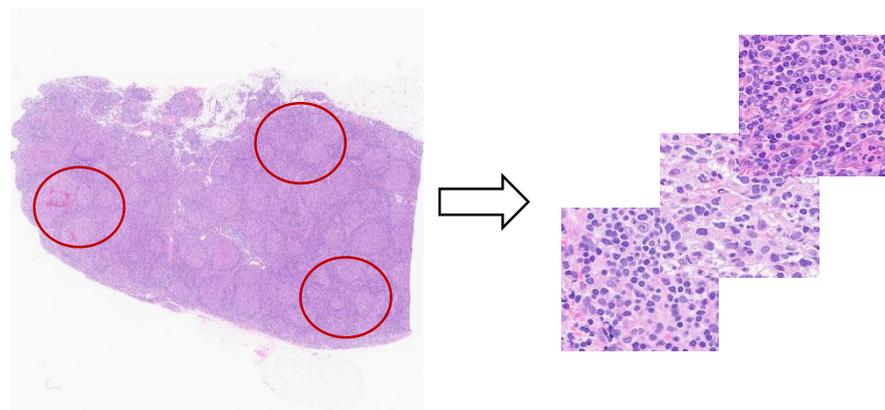


3. 核の計測

「形」

「色合い」

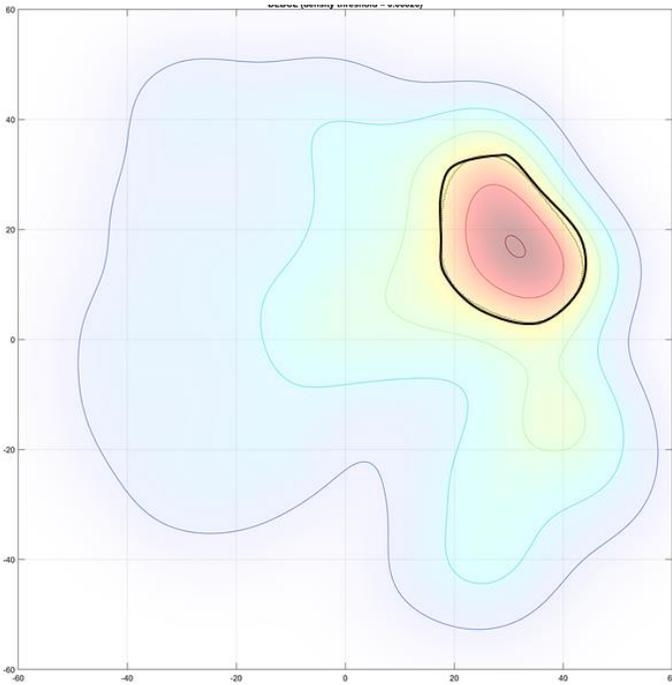
に関する17項目の定量値を計測



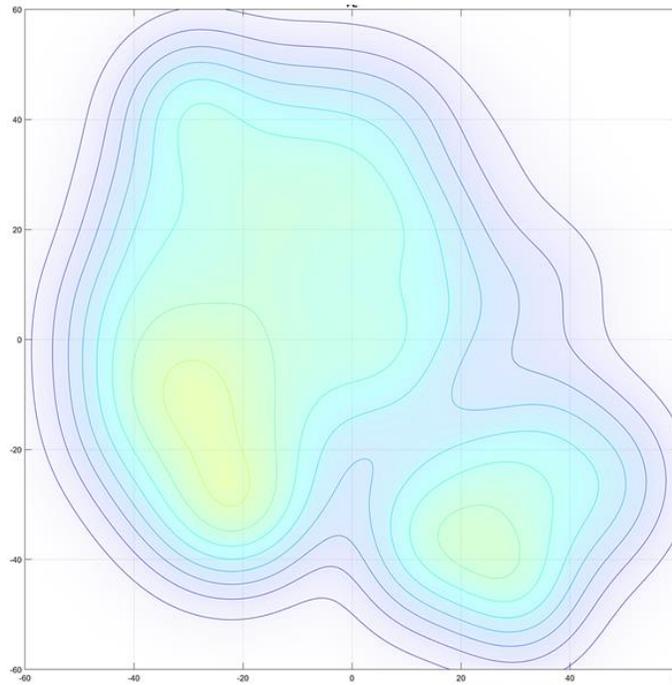
新技術の概要

■ 解析結果

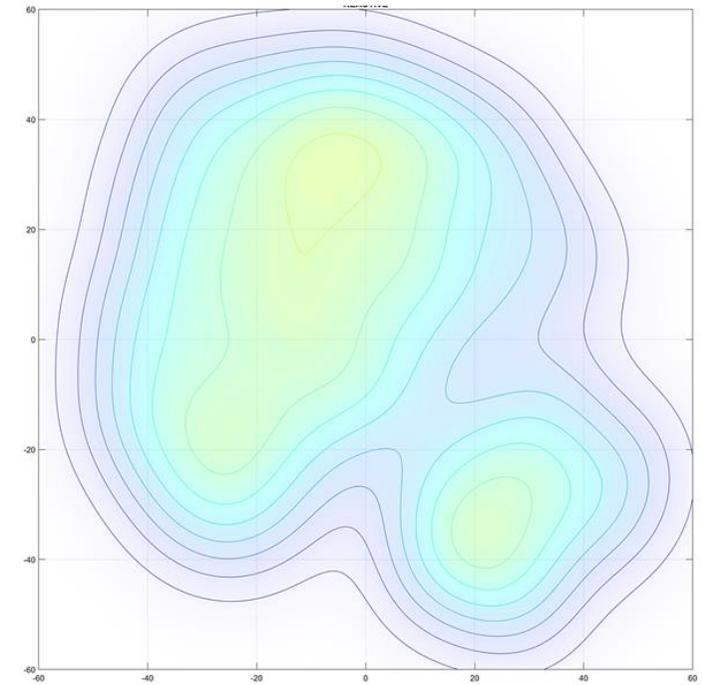
疾患A



疾患B



疾患C

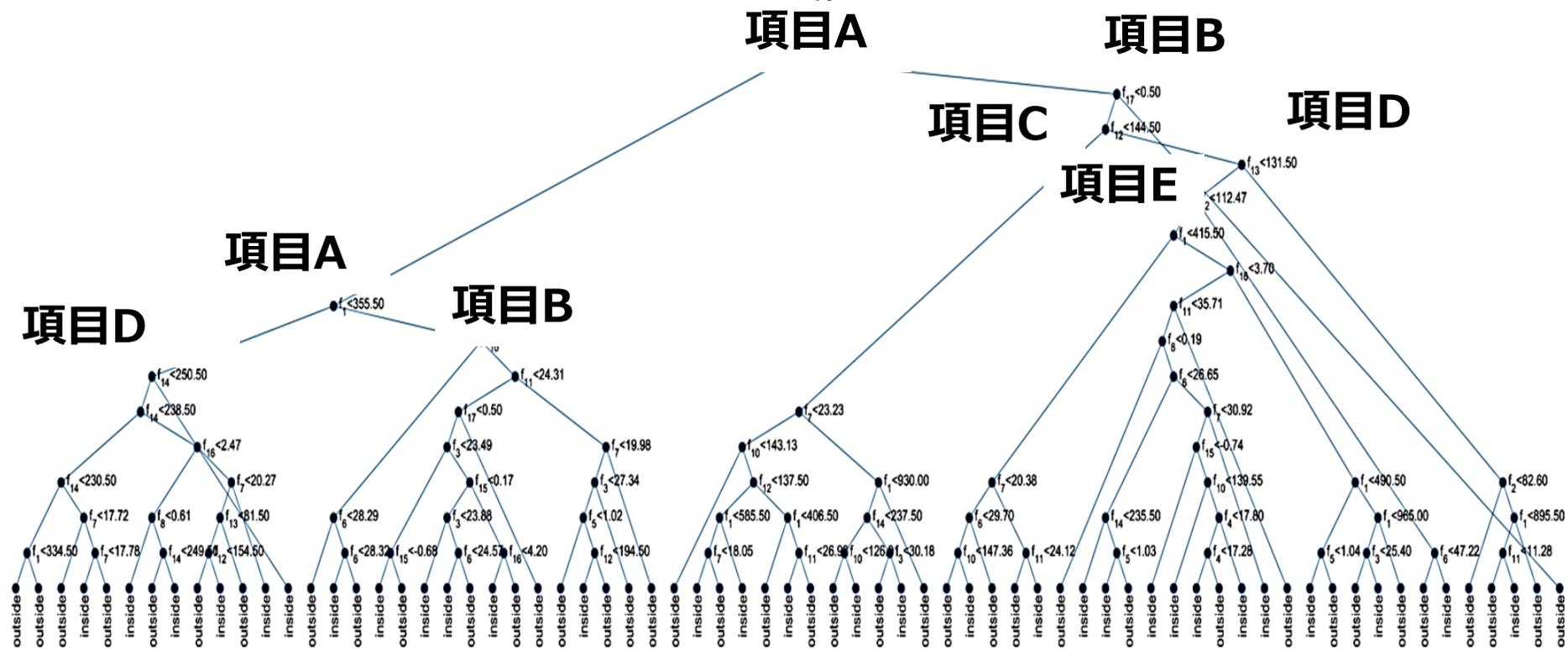


機械学習を用いて、分布を疾患ごとに表示

⇒ **病型毎に特徴的な集団**が確認された

新技術の概要

■ 解析結果



Nagaishi M and Miyoshi H et al. in preparation

特徴的な集団を分離する決定木

新技術の概要

■ 解析結果

決定木の予測

		inside	outside	
実際の結果	inside	119 5.9%	13 0.6%	90.2% 9.8%
	outside	24 1.2%	1863 92.3%	98.7% 1.3%
		83.2% 16.8%	99.3% 0.7%	98.2% 1.8%

Confusion Matrix

決定木の精度検証

感度 sensitivity 90.2%

(検出率 recall)

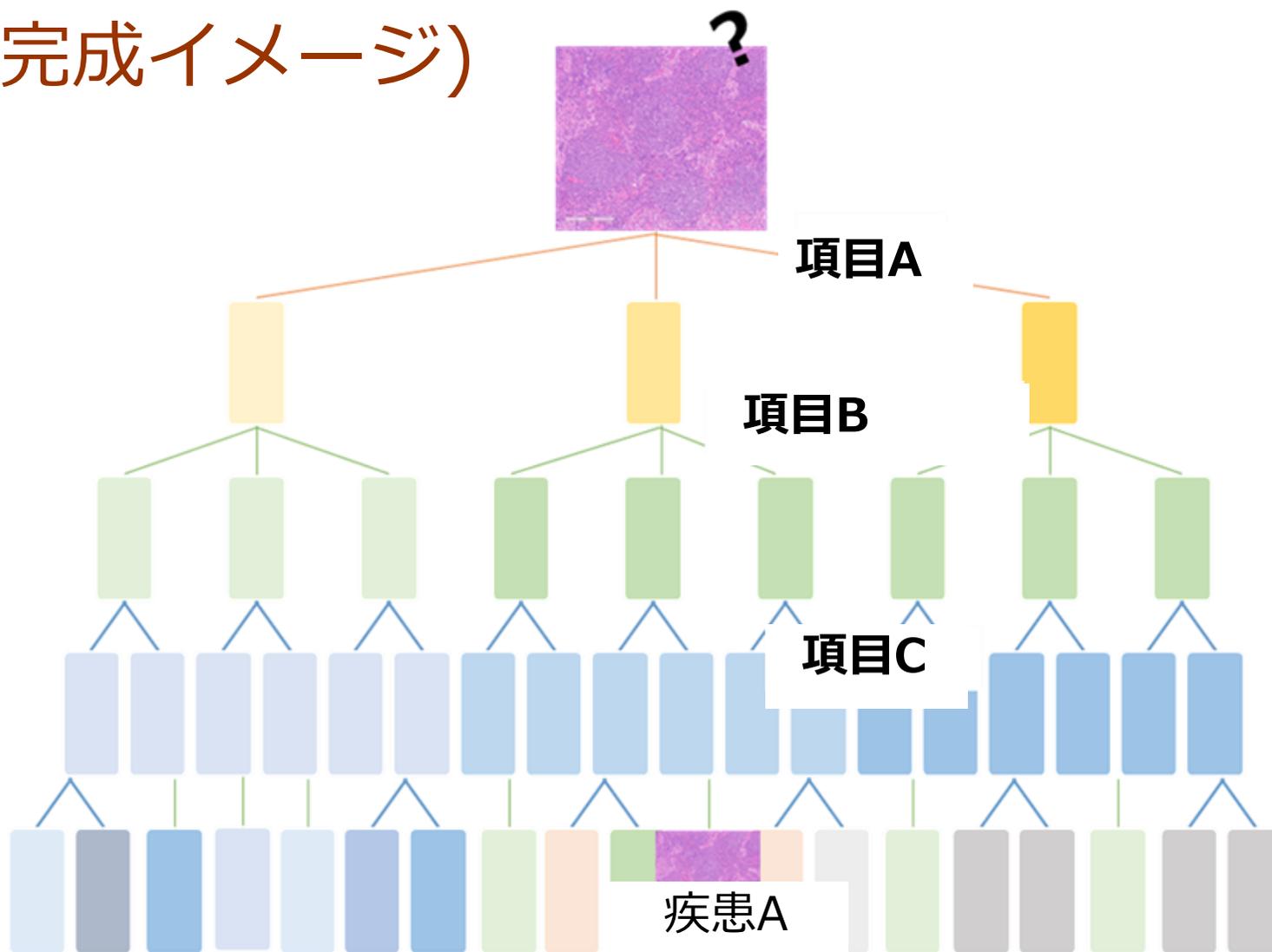
特異度 specificity 98.7%

精度 accuracy 98.2%

⇒ 病型を分離するための精度の高い決定木が作成された

新技術の概要

■ 決定木(完成イメージ)



新技術の特徴・従来技術との比較

- ✓ 従来の問題点「病理形態を言語で伝えることが困難」を、客観的な定量値で病態を判別することに成功した
- ✓ 定量値を使用した判別フローであるため「ブラックボックス問題」を解消し、判別結果に対する説明が可能となった。

想定される用途

- ✓ 客観的指標を用いた病理診断のための中核となるツール
- ✓ 専門病理医がいない医療現場でも病理診断を適切に行うことが可能な補助ツール
- ✓ 医療環境の整っていない発展途上国において、病理形態を鑑別し、適切な治療につなげるツール

実用化に向けた課題

- ✓ 現在、悪性リンパ腫の一部の病型について判別が可能
なところまで開発済み。悪性リンパ腫のそのほか多数
の病型判別および、他の癌腫については現在開発中
である
- ✓ 今後、他の病型、癌腫について実験データを取得し、
本技術に適用していく場合の条件設定を行う
- ✓ 実用化に向けて、本発明診断システムを組み込んだソ
フトウェアの開発が必要となる

企業への期待

- ✓ 病理画像解析および機械学習については、共同研究機関との連携により克服できると考えているため、ソフトウェア開発技術を持つ企業との共同研究を希望
- ✓ 上記ソフトウェアシステムを組み込んだ診断機器開発の技術を持つ企業との共同研究を希望
- ✓ 画像データを用いた診断機器開発中の企業、医用画像解析分野への展開を考えている企業には、本技術が有効と思われる

本技術に関する知的財産権

■ 発明の名称 : 診断装置、情報取得方法及びプログラム

■ 出願番号 : 特願2021-131711

PCT/JP2022/030614

■ 出願人 : 学校法人 久留米大学

■ 発明者 : 大島 孝一、三好 寛明、佐藤 健作、
永石 美晴、竹内 一郎、本谷 秀堅

お問い合わせ先

■ 久留米大学

研究推進戦略センター 松尾 綾

■ T E L : 0942 - 31 - 7916

■ F A X : 0942 - 31 - 7918

■ e-mail senryaku@Kurume-u.ac.jp