

# 上紙航 論文内容の要旨

## 主 論 文

MIXTURE of human expertise and deep learning—developing an explainable model for predicting pathological diagnosis and survival in patients with interstitial lung disease

ヒトの専門知とディープラーニングを融合した新手法 MIXTURE による、間質性肺炎の病理診断および予後予測の試み

上紙航、Andrey Bychkov、小笹睦、上原和樹、片岡健介、上甲剛、近藤康博、坂無英徳、福岡順也

(Modern Pathology, in press)

長崎大学大学院医歯薬学総合研究科医療科学専攻  
(主任指導教員：福岡順也教授)

## 緒 言

間質性肺炎は一群の肺の良性疾患である。特に通常型間質性肺炎 (UIP) は、進行性で予後不良とされており、抗線維化薬の適応があるなどの特徴から、その正確な分類が重要である。病理組織診断は、間質性肺炎の診断において非常に大きな役割を果たすが、その診断技術は病理医の経験に高度に依存しており、病理医間の診断一致率が低い点が課題とされている。

一方、ディープラーニングの技術の進歩を背景として、悪性腫瘍を中心に人工知能 (AI) を病理組織画像の分析に利用しようとする試みが多数報告されている。このような AI の開発には一般に大規模な教師データが必要とされており、症例数が少なく、かつ客観的な所見の分類が困難な良性疾患における報告例は数少ない。

本報告では、新規手法 MIXTURE により間質性肺炎の病理組織を、病理学的に説明可能な方法で定量的・客観的に分析する。さらに、この手法が実際に UIP の診断予測に有用であることを示す。

## 対象と方法

本研究は、長崎大学に単施設よりコンサルテーションされた間質性肺炎症例を用いた後方視的研究である。標本のバーチャルスライドは、パッチに切り分けられ、これを独自手法 MIXTURE (huMan-In-the-loop eXplainable artificial intelligence Through the Use of REcurrent training) により、パッチを組織学的な所見に分類する AI を構築した。

MIXTURE は以下のような工程により構成される。(1)パッチ画像の自己教師あり学習により、画像を低次元な特徴ベクトルに変換する特徴抽出器を作成する。(2)特徴抽出器を利用して画像を特徴ベクトルに変換し、これをクラスタリングする。これにより、類似する病理組織画像を少数のクラスターに分類できる。(3)前述の方法で得られた画像のクラスターを、専門の病理医が病理組織学的な観点で統合・除外し、画像群に病理組織学的な意義を与える。(4)パッチ画像を病理学的な所見に分類するモデルを作成するため、(3)で得られた画像群を教師データとし、(1)で得られた特徴抽出器を転移学習させる。

こうして3つの異なる倍率で、パッチ画像を所見に分類する分類器を作成した。これを126例からなる別の症例群に適用し、各病理組織標本中の所見の構成比から病理組織学的なUIPの存在を予測するモデルをRandom forest法により作成した。UIP予測モデルの性能は独立した54例の検証セット、および51例のテストセットでそれぞれ検証した。モデルがUIPと予測した群とそうでない群の全生存期間をlog-rank法により比較し、予測されたUIPが実際に生命予後不良に関連するかどうかを検討した。

病理医によるクラスターの統合はMIXTUREの最大の特徴であるが、この工程の意義を検討するため、機械学習により出力された特徴をそのまま分類するモデルも作成し、同様にUIPの予測性能を検討した。

最後に各症例の全生存期間とMIXTUREにより抽出された病理学的所見の構成比の関係を、Cox比例ハザード解析により分析した。

## 結 果

パッチの分類モデルを新規症例に適用することで、間質性肺炎の病型ごとに、特徴的な所見の局在を明瞭に描出することができた。UIPモデルの予測精度は検証セット、テストセットにおいてそれぞれAUC 0.90, 0.86と良好であった。また、検証セットにおいてUIPと予測した症例群は、そうでない群と比較して、有意に生命予後が不良であった。一方、病理医による所見の統合を行わなかった場合は、UIPの予測は困難であった(AUC 0.65)。Cox比例ハザードモデルによる解析では、線維化細胞巣、弾性線維の凝集、リンパ球集簇が生命予後不良と関連する因子として同定された。

## 考 察

今回我々は新規手法MIXTUREを開発した。本手法はAIモデルが抽出した所見を病理医が再統合する点に最大の特徴があり、これにより効率的で客観的な画像分類と、病理組織画像に対する説明可能性を両立させることが可能となった。同様の方法はUIPの解析のみならず、他臓器や放射線画像分析などの他分野においても応用できる可能性がある。また、病理学的な所見を出力する点や、複数の倍率の特徴を統合する点など、従来の病理学的な診断手順や考え方に沿ったものであることから、病理医にとっても受容しやすいと考えられる。

本報告は間質性肺炎の診断を予測するAIとしては初めてのものである。予後不良因子として同定された所見のうち、リンパ球の凝集は従来の報告にはみられず、今後の追加検証が必要である。

本研究の限界として、単施設で採取された後方視的研究である点があげられる。今後、多施設より採取された標本で前向きにモデルを適用し、外的妥当性についての検討を進める予定である。