

厚生労働科学研究費補助金  
( 政策科学総合研究事業 ( 臨床研究等 ICT 基盤構築・人工知能実装研究事業 ) )  
総括研究報告書

## Deep Learning 技術を用いた腎生検病理画像の自動分類による 病理診断の効率化と診断補助に関する研究

研究代表者 大江 和彦 東京大学医学部附属病院企画情報運営部 教授

### 研究要旨

本研究は生検腎病理画像のデータベースを構築し、人工知能手法のひとつで深層学習の手法である畳み込みニューラルネットワーク(CNN)による画像識別を活用した腎病理診断手法を開発する。またこのプロセスから得られる知見を腎糸球体病理画像診断プロセスの標準化に役立て腎病理診断の効率化と診断補助に資することを目指す。平成 29 年度は次の 1)~4)を実施した。1) 研究参加施設より 112,210 枚の蛍光抗体画像と 6,491 枚の生検腎光学顕微鏡画像(Whole Slide Image: WSI)の提供を受けデータベースを構築した。2) 物体検出を行う深層学習の技術を活用して、高解像度の WSI から微小な糸球体を検出する手法を開発し、先行研究に比べ高い検出精度を達成した。3) 腎病理のエキスパートによる協議のもと、本研究で用いる糸球体の分類所見項目を定義し、複数の病理医による所見付けの一致度を評価した。4) 本研究で開発した糸球体所見を入力登録する Web システムを用いて、約 4000 枚の糸球体画像に所見付けを行った。また、糸球体の硬化病変を分類する CNN を試作するとともに、CNN の着目点の可視化を試みた。

### < 研究分担者 >

河添 悦昌 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部 講師  
松尾 豊 東京大学大学院工学系研究科 特任准教授  
中山浩太郎 東京大学大学院工学系研究科 特任講師  
宇於崎 宏 帝京大学医学部 病理学講座 教授  
堂本裕加子 東京大学医学部附属病院 病理部 助教  
柏原 直樹 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学 教授  
清水 章 日本医科大学医学部 病理学 教授  
鈴木 祐介 順天堂大学医学部 腎臓内科  
長田 道夫 筑波大学医学医療系 教授  
南学 正臣 東京大学医学部附属病院 腎臓・内分泌内科 教授

## < 研究協力者 >

塚本 達雄 公益財団法人 田附興風会医学研究所 北野病院

長洲 一 川崎医科大学 腎臓・高血圧内科学

嶋本 公德 東京大学医学部附属病院 企画情報運営部

山口 亮平 東京大学大学院医学系研究科 医療情報学分野 大学院生

### A. 研究目的

本研究は、本研究チーム構成メンバーの研究機関、日本腎病理研究会、腎臓病学会所属の関連する研究者の所属機関が分散所有する生検腎組織のデジタル病理画像を収集し、これらのデータベースを構築するとともに、人工知能手法のひとつで深層学習の手法である CNN (Convolutional Neural Network: 畳み込みニューラルネットワーク) による画像識別を活用した腎病理診断手法を開発する。またこのプロセスから得られる知見を腎糸球体病理画像診断プロセスの標準化に役立て、腎病理診断の効率化と診断補助に資することを目指す。

### B 研究方法

平成 29 年度は、主に生検腎組織の光学顕微鏡画像対象として、糸球体所見を分類するための一連の方法に取り組んだ。H28 年度に引き続き、研究参加施設から生検腎病理画像を収集しデータベース (DB) を構築するとともに、光学顕微鏡の Whole Slide Image (WSI) から糸球体を検出する手法の開発に取り組んだ。また、糸球体の画像的な特徴に基づく病理所見を腎病理の専門家の協議のもとに定義するとともに、1 枚の糸球体画像を入力として、糸球体硬化の有無を分類する CNN の試作に取り組んだ。以下、各研究サブセクションの方法について

述べる。

#### 1. 生検腎病理画像の収集と DB の構築

研究分担者が所属する 5 施設において研究倫理申請を完了すると共に、各施設が所有する生検腎組織の蛍光抗体病理画像と光学顕微鏡病理画像を匿名化した上で提供を受けた。

#### 2. 高解像度の WSI から微小な糸球体を検出する手法の開発

本研究は臨床的な腎病理の診断方法とは異なり、個々の糸球体について画像的な特徴に基づく病理所見を抽出し、その結果を元にして臨床診断を導く手法を取るため、その基盤となる糸球体の検出手法の開発が必要となる。一般的な画像からの物体検出タスクと比較して、対物レンズで 40 倍に拡大された光学顕微鏡病理画像からの糸球体検出は、長辺が最大で 20 万ピクセルを越える画像から直径が約 800 ピクセル程度の微小な糸球体を検出する点が大きく異なる。このような糸球体領域の検出に関する先行研究は、従来のハンドクラフトな特徴量 (HOG 特徴量、LBP 特徴量) を用いる手法と、CNN を用いる手法が報告されているが、前者の方法は検出精度が十分でなく、また後者の方法は複数の染色画像に対する精度の頑健さが保証されない点が課題であった。そこで、本サブセクションでは、物体の領域検出に特化した深層学習の手法

である Faster R-CNN を用いて糸球体領域を検出する手法を開発し、複数種類の染色画像を対象とした検出精度の評価を行った。

### 3. 本研究で用いる糸球体の分類所見項目の定義と妥当性の評価

腎病理の専門家による協議のもと、本研究で対象とする腎病理光学顕微鏡画像の染色種類と、各染色において所見付けすべき項目の定義を行った。また、定義した所見項目の妥当性を検討するために、研究に参加する病理医間における所見付けの一致度を調査した。腎生検病理診断は、病理診断の中でも特殊な分野であるため、専門家とのディスカッションを繰り返しながらこれを行った。

### 4. 光学顕微鏡画像の糸球体所見を分類する CNN の試作

PAS 染色の光学顕微鏡画像において定義した 10 項目の所見付けを行い、このうち、Sclerosis(糸球体硬化)の所見について、硬化のあり・なしを分類する CNN を試作し精度の評価を行った。また、Grad Cam と Smooth と呼ばれる 2 種類の手法を適用し、CNN の着目点を可視化した。

## C. 研究結果

### 1. 生検腎病理画像の収集と DB の構築

#### 蛍光抗体画像

画像フォーマットは JPEG 形式で 900KB～1400KB 程度のファイルサイズ、1920 × 1440 程度のピクセルサイズの画像として提供を受けた。得られた免疫染色ごとの件数は次の通りであった。

IgG(19955), IgA(18065), IgM(15517), C1q(11153), C3(14966), C3c(1395), C3d(2097), C4(9144), C4c(1842), C4d(382), C5(1611), C9(234

7), Fib(4607), 不詳(9129)。末尾の資料(表 1)に提供施設ごとの画像枚数を示す。

### 光学顕微鏡画像 (WSI)

光学顕微鏡スライドをデジタル画像化するための装置が施設によって異なるため、複数の画像フォーマットにより WSI が提供された。ファイルの拡張子はそれぞれ、NDPI(浜松ホトニクス)、VSI(オリンパス)、SCN(ライカ)であり、これらを汎用的なフォーマットに変換した上で、画像データベースを構築した。得られた染色種類ごとの件数(カッコ内)は次の通りであった。PAS(1790), PAM(1527), MT(212), Azan(367), EM(709), HE(408), EMG(228), EVG(2), 不詳(1248)。染色種類が不詳のものは、ファイル名から染色の種類が判別できなかったものであり、提供施設に染色の種類を改めて問い合わせ中である。末尾の資料(表 2)に提供施設ごとの画像枚数を示す。

### 2. 高解像度の WSI から微小な糸球体を検出する手法の開発

#### Faster R-CNN

Faster R-CNN [1] は入力された画像上の物体の領域を矩形領域(バウンディングボックス)によって提示すると共に、物体のクラス識別を行うニューラルネットワークである。ネットワークを学習するためには画像上の物体の領域情報とクラスラベルを必要とする。Faster R-CNN はまず、畳み込み層とプーリング層のみで構成される CNN で入力画像を処理し、特徴マップを得て RPN (Region Proposal Network) への入力とする。次に、RPN は特徴マップ上をスライディングウィンドウで走査し、各ウィンドウが何らかの物体

を含むかどうか、また背景であるかどうかの 2 つのスコアを算出する。ここで、固定サイズのウィンドウで走査するだけでは、様々な形の物体を検出することが難しいため、スライディングウィンドウの各位置を中心として、スケールとアスペクト比の異なる  $k$  個のウィンドウで走査する。この結果、スライディングウィンドウの 1 つの中心地点に対して、位置を符号化した  $4 \times k$  個の領域情報と、 $2 \times k$  個のクラススコアが得られる。例えば、特徴マップのサイズを  $W \times H$  とすると、 $W \times H \times 4k$  個の領域情報と、 $W \times H \times 2k$  個のクラス情報が RPN から出力される。RPN から出力された候補領域は、同じ一つの物体に対して複数の領域を提案する冗長なものであるため、クラススコアに基づく non-maximum suppression によりこの冗長性を排除し、300 個程度の候補領域 (Region of Interests: ROI) に絞り込まれる。また、これら ROI のサイズは様々であるため、ROI プーリングを通して固定サイズのベクトルに変換し全結合層への入力とする。全結合層では、提案領域情報を教師データの領域情報に近づける領域回帰と、物体クラス数  $n$  に背景を加えた  $n+1$  のクラス分類のマルチタスク学習を行う。Faster R-CNN の概念図を (資料、図 1) に示す。

### WSI からの糸球体検出手法

対物レンズで 40 倍に拡大された標本の WSI は長辺が最大で 20 万ピクセルを越えるため、このサイズの画像を直接扱うことは効率的ではない。そのため、目視によって糸球体を十分に検出可能な解像度を検討し、対物レンズ倍率で 5 倍相当にダウンサンプルした画像を用いることとした。ダウンサンプルした WSI をスライディングウィンドウ

法により走査し、各ウィンドウに含まれる画像を Faster R-CNN の入力として糸球体を検出した。糸球体の直径を  $200 \mu\text{m}$  (110 ピクセル) 程度と見積もり、複数の糸球体と十分な背景画像を含めることができるように、 $2,000 \times 2,000 \mu\text{m}$  のウィンドウサイズを設定した。Faster R-CNN モデルの学習時には、アノテーションされた各糸球体を中心として、設定したサイズのウィンドウで切り出した画像と、その画像に含まれる領域情報を Faster-RCNN の入力とした。モデルの評価時には、WSI の全領域をスライディングウィンドウ法で走査し、ウィンドウに含まれる画像を Faster-RCNN の入力とした。ここで、ウィンドウの境界に位置する糸球体であってもより完全な形でウィンドウに含めることができるよう、隣接するウィンドウを上下左右にそれぞれ  $200 \mu\text{m}$  重複して走査した。このことにより、糸球体形状のバリエーションを減らすことができる一方、ウィンドウの重複領域に含まれる糸球体を複数回検出する可能性が生じる。そのため、検出された糸球体領域が他の糸球体領域と重なる場合には、重複する面積が自身の面積の一定割合以上のものを、重複する他方とマージして一つの糸球体領域とする処理を行った (末尾資料、図 2)

### 評価実験

染色の違いによる糸球体の検出精度の違いを評価するために、4 種類の染色画像 (PAS, PAM, MT, Azan) を対象とした。物体検出のための教師データとして、各染色 200 枚、計 800 枚の WSI に対して、本研究費による派遣雇用者と 2 名の医師により合計約 33,000 個の糸球体領域をアノテーションしたものをを用いた。各染色 200 枚の WSI

には平均して約 8,300 個の糸球体が含まれ、1 枚の WSI に含まれる糸球体個数は平均して約 42 個であった。糸球体領域のアノテーション例と検出された糸球体の例を(資料、図 3、図 4)に示す。また、アノテーションした糸球体の内訳を(資料、表 3)に示す。

Faster R-CNN の実装は、深層学習のフレームワークである Tensorflow Object Detection API によって提供される、Faster R-CNN with Inception-ResNet を用いた。ネットワークの学習は Common Objects in Context と呼ばれる一般画像を対象とした物体検出用のデータセットを用いて事前学習したモデルをファインチューニングする方法で行った。

#### 糸球体領域の検出精度

糸球体検出を、教師データとして用意した糸球体領域を、Faster-RCNN が正しく検出できたかどうかを評価する 2 値分類のタスクとして設定し、感度と陽性的中率、ならびにその調和平均である F 値のマイクロ平均を評価指標として用いた。教師領域と提案領域が十分な重なりを持つかどうかの指標は Intersection over Union (IoU) を用い、その閾値を 0.5 とした。モデル学習用、モデル選択用、モデル評価用に用いる WSI をそれぞれ 120 枚、40 枚、40 枚として 5 分割交差検定により評価した結果を(資料、表 4)。PAS、PAM、MT、Azan の各染色画像における検出精度(F 値)はそれぞれ、0.93、0.93、0.90、0.88 であった。

### 3. 本研究で用いる糸球体の分類所見項目の定義と妥当性の評価

#### 所見項目の定義

腎病理における光学顕微鏡画像の診断に

おいて重要な PAS (periodic acid-Schiff), PAM (periodic acid-methenamine silver), MT (Masson trichrome), Azan の 4 種類を対象とすることとした。所見項目とその定義は Oxford Classification of IgA nephropathy に準じ、不足するものは本研究班で新たに定義した。結果、PAS 染色は 10 項目、PAM 染色は 6 項目、MT と Azan 染色は 4 項目の所見から構成された(末尾資料、表 5)。

#### 妥当性の評価

PAS 染色の WSI から切り出した 97 個の糸球体画像を選択し、各画像に対する 10 の所見項目を、5 人の病理医が所見付けを行った。所見付に際しては、H28 年度に開発した Web ベースのソフトウェアを用いた。1 回目の所見付けを行い、各所見項目に対する病理医間の一致率を算出すると共に、各糸球体画像に対して付けられた所見の妥当性を検討する会議(目合わせの会議)を開催し、病理医間での意識合わせを行った。1ヶ月程度のウォッシュアウト期間をおいた後に、2 回目の所見付けを行い、病理医間の一致率を再評価した。一致率の指標は Cohen の  $\kappa$  値を用い、これは 0~1 の値を取るもので、値が高いほど一致率が高いことを意味する。2 人の病理医のすべての組み合わせにおける  $\kappa$  値の平均値を評価に用いた(末尾資料、表 6)。なお、所見項目 Crescent に関しては、1 回目の所見付けの後に定義の改定がなされたことから、1 回目と 2 回目の比較が行えなかった。

### 4. 光学顕微鏡画像の糸球体所見を分類する CNN の試作と可視化

#### 硬化病変の分類精度

PAS 染色の WSI 100 枚から切り出した 3918

枚の糸球体画像を対象として、1名の腎臓内科専門が、前述した10項目の所見付けを行った。Increased mesangial matrixを除き、いずれの所見項目も陰性例が多数を占めた(資料、表6)。10項目の所見のうちSclerosis(糸球体硬化)を対象として、硬化の有無を2値分類するCNNを構築した。CNNはImageNetで事前学習済みのVGG16モデルを用い、畳み込み14層から16層と全結合層をファインチューニングする設定で学習を行った。糸球体画像3918枚を学習用2938枚と評価用980枚にランダムに分割し、学習用画像を計5倍になるようにオーギュメントしてネットワークを学習した。2値分類の結果は、真陽性86例、偽陽性3例、偽陰性30例、真陰性861例であり、Accuracy 0.97(クラスインバランスのためベースラインが0.85)、F値が0.91と高い分類精度を示した。

### **CNN 着目点の可視化**

Grad-CamとSmooth-Gradと呼ばれる2つの手法でCNNの着目点を可視化した(末尾資料、図5)。図5の2例ともCNNにより糸球体硬化ありと判断されたものであるが、上段は真陽性例、下段は偽陽性例である。上段の糸球体は右半分に硬化病変が存在するが、Grad-Camの結果からCNNが硬化病変を捉えて正しく分類したことがわかる。下段の糸球体には硬化病変は存在しないが、Grad-Camの結果から糸球体の隣にある尿細管内に貯留した液体を誤って硬化病変と判断したことがわかる。Smooth-Gradは糸球体の輪郭を捉えていることがわかるが、このうちどこを見て硬化と判断したかは不明であった。

## **D. 考察**

### **1. 生検腎病理画像の収集とDBの構築**

研究参加施設より6500枚の生検腎光学顕微鏡画像(WSI)と112,000枚の蛍光抗体画像の提供を受けた。WSIは単一の画像ファイルではなく、ファイルのメタ情報として個人情報記録される場合があり、匿名化する上でこの情報を削除する点に注意が必要であった。また、WSIの画像サイズや光学レンズの観察倍率はファイルのメタ情報として記録されるためプログラム処理によって抽出可能であったが、染色の種類は記録されておらず、ファイル名の一部に記載される場合と、画像を目視しなければ判断できない場合とがあった。多数の画像を目視して染色の種類を判断することは現実的ではないため、メタ情報に染色の種類を記録することが望まれる。多施設のWSIを収集して研究に活用するためには、病理画像ファイルのメタ情報として記録すべき情報を整理して統一することが必要であると考えられた。

### **2. 高解像度のWSIから微小な糸球体を検出する手法の開発**

本研究手法によるPAS, PAM, MT, Azanの4種類の染色画像に対する糸球体の検出精度はF値でそれぞれ、0.93、0.93、0.90、0.88であった。PAS、PAMに比べMT、Azanの精度が若干低い理由として、後者の染色は硬化糸球体を特徴付けることで糸球体の外見を大きく変えるため、検出すべき糸球体のバリエーションが増えたことが原因と考えられた。本研究手法は、ハンドクラフトな特徴量を用いた先行研究[2-3]に比べて高い検出精度であることを、より大規模な

データセットを使い示した。また、この結果は同じ CNN ベースの手法を用いた先行研究 [4] と同等の精度を示すものであるが、我々の実験では、単一の染色のみならず、複数の染色に対しても同等に高い精度が得られることを示した。また、本研究では、一般的な物体の画像で学習済みの Faster R-CNN モデルをファインチューニングする方法で行った。ファインチューニングは異なる分野のデータセットで学習したモデルを転用して、目的とする分野のデータセットを再学習する方法であり、教師付きデータを多量に集めることが比較的困難な医療のような分野においてネットワークを効率的に学習させるために重要な技術である。本研究では、生検腎病理画像においても一般物体画像で事前学習したモデルの転用が可能であることを示した数少ない報告である。

### 3. 本研究で用いる糸球体の分類所見項目の定義と妥当性の評価

4 種類の染色について、本研究で使用する糸球体の所見分類項目とその定義を腎臓病理専門家で協議して策定した。また、PAS 染色の糸球体画像 97 枚に 5 人の病理医で所見付けを行い、病理医間での一致度を評価した。1 回目の所見付けにおいて平均値が 0.4 (中等度の一致) を越える所見は、Sclerosis と Crescent の 2 項目のみであった。Sclerosis と Crescent の一致度が高いことは先行研究 [5] でも報告されており、これと矛盾しない結果であった。目合わせの会議後、2 回目の所見付けにおいては、Sclerosis と Crescent に加えて Mesangial hypercellularity と Collapsed / Ischemic glomerulus の 4 項目が平均値 0.4 を越え

たことから、病理医間で目合わせの会議をすることの効果と考えられた。しかしながら、その他の項目は 0.4 を下回り低いままであった。教師付きの機械学習による分類モデルの構築においては、教師データが矛盾なく付与されていることが重要であるため、各所見項目について高い一致率が得られるよう今後の検討が必要である。

### 4. 光学顕微鏡画像の糸球体所見を分類する CNN の試作と可視化

PAS 染色の WSI100 枚から切り出した 3918 枚の糸球体画像に対して、定義した 10 項目の所見付けを行った。このうち、糸球体硬化の有無を分類する CNN を構築し高い精度が得られることを確認した。また、CNN 着目点を可視化する手法を適用し、Grad-Cam による可視化は、CNN の分類結果を解釈するために有用であると考えられた。糸球体硬化以外の所見項目について、Mesangial hypercellularity と Increased mesangial matrix についても CNN の試作を行ったが十分な識別が行えず、所見付けの正確性を再度検討する必要があると考えられた。また、それ以外の項目については陽性例が極端に少なく、不均衡なデータであったためネットワークの学習が困難であった。今後は所見付けする糸球体画像の枚数を増やすことを検討する。

### E. 結論

H29 年度は、研究参加施設から生検腎病理画像を収集するとともに、光学顕微鏡画像から糸球体を検出する一連の手法の開発に取り組んだ。

1) 病理画像の収集に関して、研究参加施

設より 112,210 枚の蛍光抗体画像と 6,491 枚の光学顕微鏡画像の提供を受けデータベースを構築した。

- 2) 糸球体を検出する手法に関して、物体検出を行う深層学習の手法 (Faster R-CNN) を活用して、高解像度の WSI から微小な糸球体を検出する手法を開発した。計 800 枚の WSI に含まれる約 33,000 個の糸球体領域を人手により注釈付けし開発手法の評価を行った。PAS、PAM、MT、Azan の各染色画像における検出精度 (F 値) はそれぞれ、0.93、0.93、0.90、0.88 であり、先行研究より高い精度を達成した。
- 3) 糸球体の分類所見項目の定義に関して、腎病理の専門家の協議のもと、PAS、PAM、MT、Azan の 4 種類の染色に対して、それぞれ 10 項目、6 項目、4 項目、4 項目の病理所見定義を行った。また、PAS 染色の 10 項目に対する 5 人の病理医の所見付けの一致度 (κ 値) は、0.224~0.522 であり、0.4 (中等度の一致度) 越えたものは、Mesangial hypercellularity、Sclerosis、Crescent、Collapsed/Ischemic glomerulus の 4 項目であった。各所見項目について高い一致率が得られるよう今後の検討を必要とする。
- 4) 糸球体所見を分類する CNN に関して、PAS 染色における糸球体硬化の有無を分類する CNN は、Accuracy が 0.96 と高い精度を示した。また、CNN 着目点を Grad-Cam により可視化する手法は、分類結果を解釈するために有用であると考えられた。今後は、糸球体硬化以外の所見項目についても精度良く分類す

るための方法を検討する必要がある。

## 参考文献

1. Ren, S.; He, K.; Girshick, R.; Sun, J. Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. *IEEE Trans. Pattern Anal. Mach. Intell.* 2017, 39, 1137-1149.
2. Simon, O.; Yacoub, R.; Jain, S.; Tomaszewski, J.E.; Sarder, P. Multi-radial LBP Features as a Tool for Rapid Glomerular Detection and Assessment in Whole Slide Histopathology Images. *Sci. Rep.* 2018, 8.
3. Temerinac-Ott, M.; Forestier, G.; Schmitz, J.; Hermsen, M.; Braseni, J.H.; Feuerhake, F.; Wemmert, C.; 2017. Detection of glomeruli in renal pathology by mutual comparison of multiple staining modalities. In *Proceedings of the 10th International Symposium on Image and Signal Processing and Analysis*, Ljubljana, Slovenia, 18-20 Sept. 2017.
4. Gallego, J.; Pedraza, A.; Lopez, S.; Steiner, G.; Gonzalez, L.; Laurinavicius, A.; Bueno, G. Glomerulus Classification and Detection Based on Convolutional Neural Networks. *J. Imaging* 2018, 4, 20.
5. Hisano, S.; Joh, K.; Katafuchi, R.; Shimizu, A.; Hashiguchi, N.; Kawamura, T.; Matsuo, S. Reproducibility for pathological prognostic parameters of the Oxford classification of IgA nephropathy: a Japanese cohort study of the Ministry of Health, Labor and Welfare. *Clin Exp Nephrol* 2017, 21, 92-96.



## F. 健康危険情報

特になし。

## G. 研究発表

### 1. 論文発表

- 1] 河添悦昌,大江和彦,AI と ICT が変える医療,腎臓内科・泌尿器,7 巻 2 号 Page183-187,2018
- 2] 河添悦昌,医療における人工知能技術の応用,医学のあゆみ 264 巻 3 号 p260,2017
- 3] 大江和彦,医療における人工知能の活用と将来展望,日本腎臓学会誌,59 巻 7 号 Page1060-1063,2017

### 2. 学会発表

- 1] ICT と AI がもたらす医療,口頭,大江和

彦, ICT と腎臓病学: past,present and future(日本医療情報学会合同企画)シンポジウム 6 第 60 回日本腎臓学会学術総会, 2017/5/26

2] ビッグデータと AI がもたらすこれからの医療,口頭,大江和彦,エジソンの会 第 18 回会合, 2018/2/20

3] ビッグデータと AI で医療は変わるだろうか,口頭,大江和彦,次世代産業ナビゲーターズフォーラム, 2018/3/13

4] IoT・ビッグデータ・AI がもたらすこれからの医療,口頭,大江和彦,Medical Information Conference in Kawasaki, 2018/3/14

## H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1. 蛍光抗体画像の内訳

	IgG	IgA	IgM	C1q	C3	C3c	C3d
施設 A	3791	3218	3198	2544	3468	-	2047
施設 B	1476	1537	1679	1830	-	1378	-
施設 C	908	784	731	744	776	-	-
施設 D	13780	12526	9909	6035	10722	17	50
施設 E	-	-	-	-	-	-	-
計	19955	18065	15517	11153	14966	1395	2097

	C4	C4c	C4d	C5	C9	Fib	不明	計
施設 A	2387	-	-	1588	2347	2641	-	27229
施設 B	-	1842	128	-	-	1257	-	11127
施設 C	748	-	-	-	-	709	5315	10715
施設 D	6009	-	254	23	-	-	3814	63139
施設 E	-	-	-	-	-	-	-	0
計	9144	1842	382	1611	2347	4607	9129	112210

表 2. 光学顕微鏡画像の内訳

	PAS	PAM	MT	Azan	EM	HE	EMG	EVG	不明	計
施設 A	372	390	212	367	-	-	-	-	-	1341
施設 B	583	585	-	-	578	-	-	-	-	1746
施設 C	678	227	-	-	-	227	227	-	-	1359
施設 D	5	10	-	-	-	8	1	-	1186	1210
施設 E	152	315	-	-	131	173	-	2	62	835
計	1790	1527	212	367	709	408	228	2	1248	6491

表 3. アノテーションした糸球体領域の内訳

染色	WSI の枚数	糸球体の個数	
		各染色合計	WSI あたり
PAS	200	8,058	40.3 (2-166)
PAM	200	8,459	42.3 (4-173)
MT	200	8,569	42.8 (3-187)
Azan	200	8,204	41.0 (2-195)
		平均: 8,322 / 染色	平均: 41.6 / WSI

表 4. 各染色における糸球体の検出精度

	感度	陽性的中率	F 値
PAS	0.92	0.93	0.93
PAM	0.92	0.94	0.93
MT	0.88	0.92	0.90
Azan	0.85	0.90	0.88

表 5. 光学顕微鏡画像の所見付け定義

染色名	項目名	選択可能な値				
PAS	Mesangial hypercellularity	Normal	Mild	Moderate	Severe	判別不能
	Increased mesangial matrix	(-)	(+)			判別不能
	Sclerosis	None	Segmental	Global		判別不能
	Crescent	None	Fibrous	Fibrocellular	Cellular	判別不能
	Adhesion	(-)	(+)			判別不能
	Collapsed/Ischemic glomerulus	(-)	(+)			判別不能
	Polar Vasculosis	(-)	(+)			判別不能
	Endocapillary Proliferation	(-)	Segmental	Global		判別不能
	Afferent/Efferent Arteriolar Hyalinosis	(-)	(+)			判別不能
	Mesangiolytic	(-)	(+)			判別不能
PAM	Capillary wall thickening	(-)	(+)			判別不能
	Nodular lesion	(-)	(+)			判別不能
	Insudative lesion	(-)	(+)			判別不能
	GBM duplication	(-)	Segmental	Global		判別不能
	Bubbly appearance	(-)	(+)			判別不能
	Spike Formation	(-)	(+)			判別不能
MT	Necrosis	(-)	(+)			判別不能
	Wire loop	(-)	(+)			判別不能
	Subendothelial deposits	(-)	(+)			判別不能
	Thrombi	(-)	(+)			判別不能
Azan	Necrosis	(-)	(+)			判別不能
	Wire loop	(-)	(+)			判別不能
	Subendothelial deposits	(-)	(+)			判別不能
	Thrombi	(-)	(+)			判別不能
EM	Necrosis	(-)	(+)			判別不能
	Wire loop	(-)	(+)			判別不能
	Subendothelial deposits	(-)	(+)			判別不能
	Thrombi	(-)	(+)			判別不能

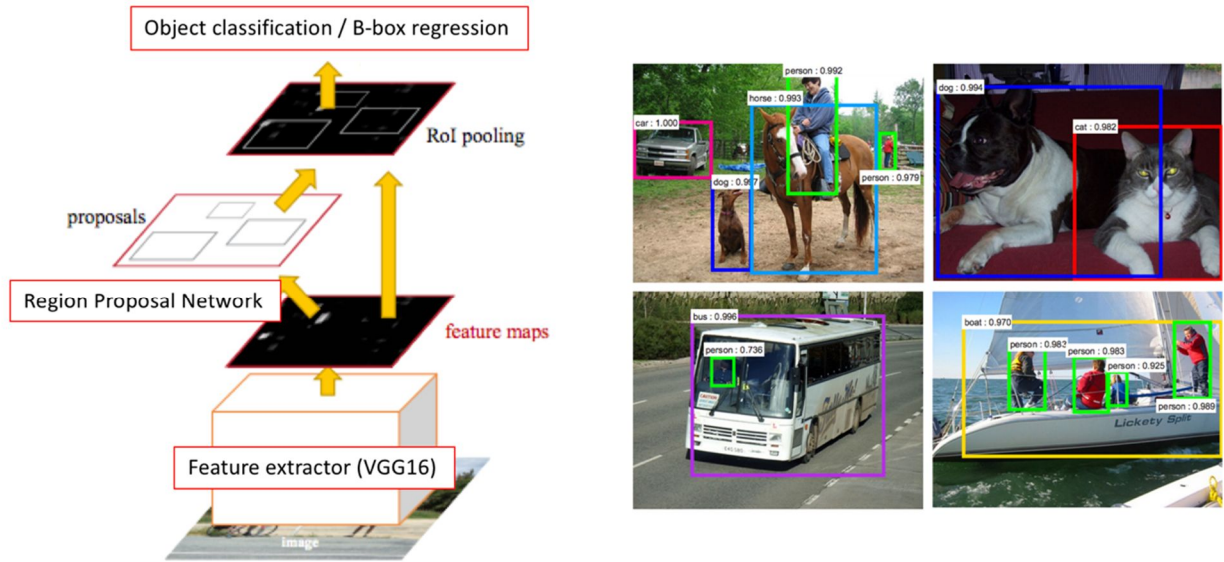
表 6. PAS 染色の各所見項目における病理医間の所見付けの一致度( 値)の平均

	所見項目	1回目平均 値	2回目平均 値
1	Mesangial hypercellularity	0.219	<u>0.436</u>
2	Increased mesangial matrix	0.310	0.386
3	Sclerosis	<u>0.543</u>	<u>0.522</u>
4-1	Crescent (定義改定前)	<u>0.442</u>	-
4-2	Crescent (定義改定後:Fibros)	-	0.266
4-3	Crescent (定義改定後:Fibrocellular)	-	0.288
4-4	Crescent (定義改定後:Cellular)	-	<u>0.442</u>
5	Adhesion	0.160	0.224
6	Collapsed/Ischemic glomerulus	0.260	<u>0.418</u>
7	Polar Vasculosis	0.285	0.387
8	Endocapillary Proliferation	0.202	0.253
9	Afferent/Efferent Arteriolar Hyalinosis	0.316	0.347
10	Mesangiolytic	0.186	0.293

表 7. 糸球体画像 3918 枚に対する所見付けの結果内訳

所見 コード	I1901	I1902	I1903	I1904	I1905	I1906	I1907	I1908	I1909	I1910
所見 名	Mesangial hypercellularity	Increased mesangial matrix	Sclerosis	Crescent	Adhesion	Collapsed/Ischemic glomerulus	Polar Vasculosis	Endocapillary Proliferation	Afferent/Efferent Arterio- lar Hyalinosis	Mesangiolysis
所見 なし	3392	1987	3478	3758	3870	3823	3912	3755	3901	3909
クラス 1	526	1931	440	30	42	89	0	97	11	3
クラス 2	-	-	-	69	6	6	6	60	6	6
クラス 3	-	-	-	61	-	-	-	6	-	-

図 1. Faster R-CNN の概要 (手法の説明のため Shaoging らの論文より引用)



Shaoging Ren, et.al., Faster R-CNN: Towards Real-Time Object Detection with Region Proposal Networks. (NIPS 2015)

図 2. WSI からの糸球体検出手法の概要図

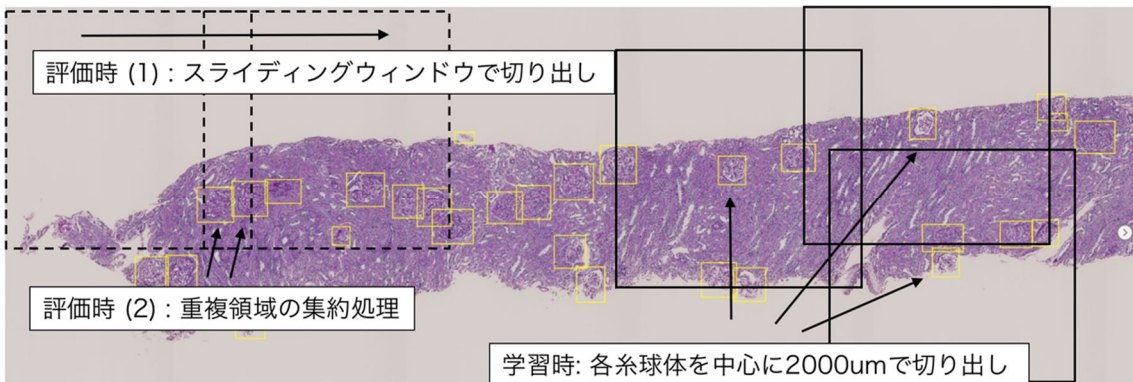


図 3. 糸球体領域のアノテーション例

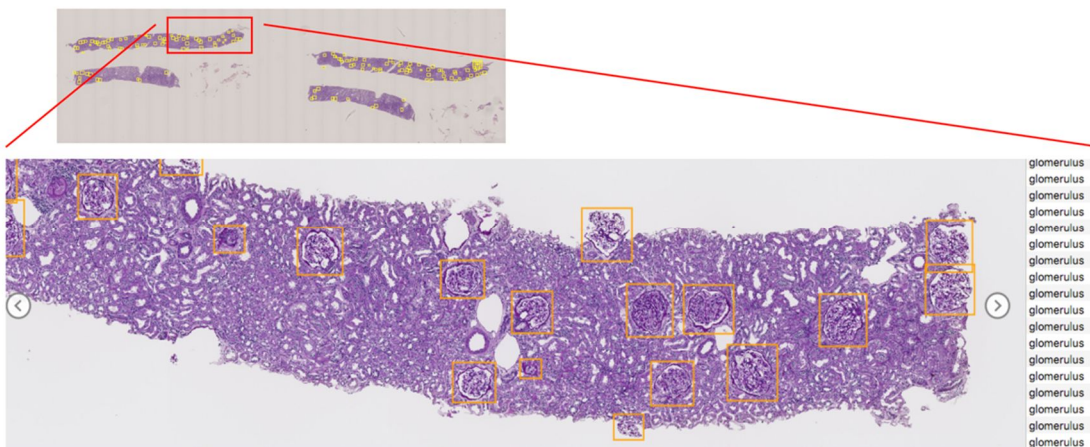




図 4. 検出された糸球体の例

図中の黄枠は人手でアノテーションした領域、赤枠は AI が検出した領域。学習に使うデータと評価に使うデータを分けているため、AI にとっては未知の画像に対する糸球体を検出していることになる。黄枠と赤枠が重なっているものが真陽性、赤枠のみで囲まれたものが偽陽性、黄枠のみで囲まれているものが偽陰性を意味する。

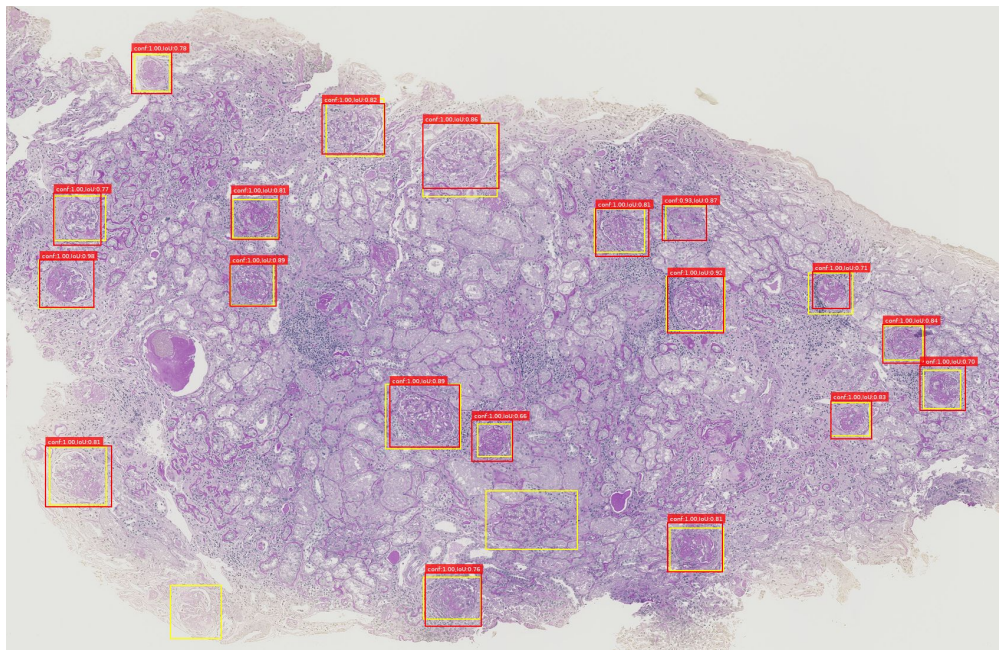


図 5. 真陽性例と偽陽性例の各1例について、CNNの着目点を可視化した結果

