

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 基盤構築研究事業）

**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**

平成 28 年度 総括研究報告書

研究代表者 大江和彦

平成 29 (2017) 年 3 月

目 次

I. 総括研究報告

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

----- 1

研究代表者： 大 江 和 彦

資料1：腎臓糸球体病理画像読影所見作成ソフトウェア（Web版） 仕様
資料2：腎臓糸球体病理画像読影所見作成ソフトウェア（Web版） 概要

II. 研究成果の刊行に関する一覧表

----- 22

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 I C T 基盤構築研究事業))
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

本研究では腎生検(糸球体)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 CNN(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旨とする。平成28年度は1) 早期に入手可能な蛍光抗体画像デジタルデータ約29,000画像について画像と所見のデータベースを構築した。2) Deep Learning による画像処理の試行としてCNNを構築し、IgG 染色(capillary)で accuracy0.65, IgG 染色(mesangium)で accuracy0.7 から 0.8 程度を得るとともに、糸球体切り出しを前処理として行う方針がよいかどうかの分析を行い、切り出し処理しない元画像のままのほうが精度がよいことが示された。しかし切り出し範囲の取り方に影響されている可能性もあり、さらなる検討が必要であった。また精度についてはさらに向上させる余地があるものの、R-CNN手法により画像から糸球体部分を自動的に判別抽出処理できる手法の試験開発を行った。3) 1糸球体ごとに画像を表示して、それに前記の所見値リストにもとづいて所見を入力登録する Web システムを完成した。4) 本研究で使用する統一的な所見分類リストを腎臓病理専門家で協議して最終案に近いたたき台バージョンを策定した。

<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

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>

鈴木 祐介 順天堂大学医学部 腎臓内科
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
山口 亮平 東京大学大学院医学系研究科

A. 研究目的

本研究では、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している腎生検（糸球体）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 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。さらにその臨床現場への応用として腎病理診断支援システムを構築し、遠隔病理診断の補助機能としての活用を目指す。申請者らは、H27-30年度のAMED「医用知能情報システム基盤の研究開発」において、CNNによる胸部X線画像の自動診断開発に先行着手し、重要となる画像所見の注釈付けと大規模ニューラルネットワーク構築に必要な知見を得ている。これらの知見も本研究課題に活かすことで、人工知能技術を用いた高度な医療支援システムへと発展させることを目指す。

す。

B 研究方法

本研究は、人工知能技術による腎病理診断手法の開発と遠隔診断応用システムの開発、腎病理診断の標準化を3年度かけて行う計画である。以下では平成28年度（6ヶ月間）の方法を記す。

1) 腎生検病理画像と病理診断情報との収集体制整備の準備

研究分担者の所属施設・学会等とともに、腎生検病理画像と診断情報の匿名化収集体制を整備するため、画像蓄積状況を分担研究者らからヒアリングして検討した。また早期に入手可能な蛍光抗体画像デジタルデータについて所見情報とともに東大病院病理部からデータ件数の調査と試験的な収集を行った。またIgA腎症にフォーカスをあて画像収集方針の検討を行った。

2) 腎病理画像に対する形態所見情報の注釈付け支援システムの開発

1糸球体ごとに画像を表示して、それ以前記の所見値リストにもとづいて所見を

入力登録する Web システムの仕様を策定し開発を外発発注した。

3) 深層学習による画像識別を活用した腎病理診断手法の開発

3-1) 所見分類の入力データのあり方に関する検討

今回試験的に収集した東大病院での蛍光抗体法画像データの特徴として、

- ① 複数の糸球体が含まれる
- ② 糸球体の拡大具合が異なる
- ③ 映りの暗い写真が含まれる

が挙げられた。このうち、①と②に関しては、糸球体のサイズを揃えた後に機械学習の入力とすることが分類精度の向上につながると考えられたため、オリジナルの画像を入力とした場合と、切り出した1つの糸球体画像を入力とした場合での分類精度を比較することとした。

まず IgG 染色による画像セットを対象とし、対象画像から手作業による「糸球体の切り出しを行った画像セット」と「オリジナルの画像セット」を作成した。画像はいずれも 200×200 にリサイズした。所見はメサンギウム領域を対象とした。

実験は以下の図1のように CNN により行い、具体的にはすでに実績のある AlexNet (ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge 2012 で優勝) を参考に CNN を構築した (図2)。

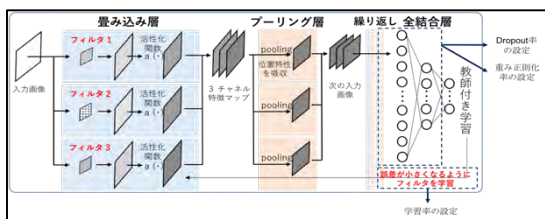


図1 深層畳み込みニューラルネットワーク

(CNN) 概念図。画像の特徴を抽出するフィルタを教師付き学習により自動獲得する。層を繰り返すことで低～高レベルの特徴抽出フィルタを段階的に獲得する。

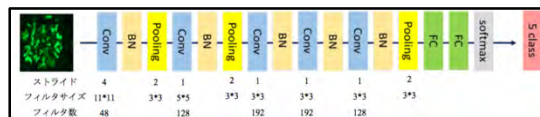


図2 実験のために構築した CNN 詳細

また評価は CNN による 5 クラス分類の識別誤差 (Loss) と正解率 (Accuracy) を指標とし 5 分割交差検定で評価した。

3-2) 糸球体領域抽出手法の検討

光学顕微鏡による腎生検画像は極めて大きなサイズの画像に少数の糸球体が含まれるものであるため、アノテーション用データ作成のために機械的な糸球体領域の抽出が必須と考えられた。バーチャルスライドの病理画像から糸球体部分を自動的に切り出す手法として R-CNN により画像から糸球体部分を自動的に判別抽出処理できる手法の試験開発と評価実験を行った。

4) 統一的な所見分類リストの策定

本研究で使用する統一的な所見分類リストの作成を目的として腎臓病理専門家で協議して案を策定した。

まず糸球体所見として記録すべき所見リストのたたき台を作成した。作成にあたっては前提として oxford IgA classification に準じることとした。また糸球体疾患の診断を行い、さらに治療

方針を立てる上で必要となる所見を考慮することとした。さらに記録すべき所見に対して、それを判断するための染色を1対1で対応付けをした。

C. 研究結果

1) 腎生検病理画像と病理診断情報との収集体制整備の準備

東大病院病理部から蛍光抗体画像デジタルデータについて以下の各染色(括弧内は件数)の画像と所見のデータベースを構築した。蛍光抗体画像デジタルデータはJPEG形式ファイルで900KB~1400KB程度のサイズ、1920*1440程度のピクセルサイズの画像として作成されていたものの提供を受けた。また1検体あたりの所見データは以下のようなテキストデータとして取得され、これを人手でデータ入力した。

IgG ++/++/-

IgA ±/±/-

IgM ++/++/-

C1q ±/±/-

C3 ++/++/-

C4 -/-/-

fibrinogen ±/±/±

1-5 個程の糸球体が観察される

IgG のサブクラスは、

IgG1(++), IgG2(-), IgG3(-), IgG4(+)

得られた免疫蛍光染色ごとの件数(カッコ内)は以下の通りで、末尾の表1にその内訳を示す。

IgG 染色(3903), IgA 染色(3585), IgM

染色(3653), C1q 染色(2544), C3 染色(3468), C3d 染色(2047), C4 染色(2387), C5 染色(1588), C9 染色(2347), fib 染色(2641)

2) 腎病理画像に対する形態所見情報の注釈付け支援システムの開発

Deep Learning の学習に必要な正解データとして糸球体ごとに形態所見データを作成する必要がある。前節で記したように1検体あたりの所見データは通常の臨床データ(病理所見)として得られているが、これは1検体に含まれる複数の糸球体の所見を総合的に病理医が判定してひとつの所見として記録したものであり、個々の糸球体ごとに他の糸球体の所見に影響を受けずに記録した所見データは得られていない。計算機による所見分類では、第一段階として個々の糸球体を単体で画像処理して所見分類を行うため、学習時の正解ラベルとしても個々の糸球体を単体として観察した所見を記録する必要がある。そのためには糸球体1個ごとに所見を登録できるソフトウェアを開発し、そのソフトウェアを用いて腎病理専門家が所見を登録できるようにすることが望ましい。

そこで本研究ではWebベースで糸球体所見を登録できるソフトウェアの仕様を策定し、ソフトウェア開発会社に開発を委託した。資料1がその仕様の概要であり、それにもとづいて開発されたソフトウェアの概要を資料2に示す。また図3に本ソフトウェアの主画面のスナップショットを示す。



図3：腎臓糸球体病理画像読影所見作成画面

本ソフトウェアはインターネットからWebベースでアクセスして所見を記述できるようにセットアップが完了し、H29年度上半期からこのソフトを使用して所見の登録が可能となる。本システムは、東大病院内のDMZ（緩衝ネットワークゾーン）に設置されたUNIXサーバ上に仮想OSとしてWindows2016 Serverを稼働させ、その上にSQL ServerとIIS環境を構築して実装した。

3) 深層学習による画像識別を活用した腎病理診断手法の開発

3-1) 所見分類の入力データのあり方に関する検討

IgG染色による3903枚の画像から1874枚をランダムに選択し対象とした。対象画像から「オリジナルの画像セット」と手作業による「糸球体の切り出しを行った画像セット」とを作成した。サンプルとして図4-1、図4-2にそれぞれオリジナル画像と切り出し画像の例を示す。所見はメサンギウム領域を対象とし、その内訳は表2（下記）の通りであった。所見のクラス割合が不均衡であるが、今

回は補正をせずに実験を行った。

	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	合計
個数	1135	314	313	108	4	1874
割合	60.6%	16.8%	16.8%	5.6%	0.20%	100%

表2 対象データセットの所見割合

5分割交差検定の結果を図5（末尾）に示す。オリジナル画像を入力とした場合（上）のほうが、糸球体切り出し画像を入力（下）とした場合よりも、誤差曲線、Accuracy曲線ともにより傾向を示した。

3-2) 糸球体領域抽出手法の検討

R-CNNは画像中の領域抽出とその物体の識別を同時に行う教師付き機械学習手法で、教師データとして画像に映る物体の領域情報(X,Y,W,H)とその物体のクラスラベルを必要とする。今回は、一般物体で学習済みのR-CNNモデルを転用して、少量の教師データで再学習を行った。図6-1は蛍光抗体画像での糸球体抽出の例、図6-2は光学顕微鏡画像での例である。

4) 統一的な所見分類リストの策定

検討のたたき台として蛍光抗体法画像所見リストを表3、光学顕微鏡画像所見リストを表4のように作成した。

D. 考察

1) 腎生検病理画像と病理診断情報との収集体制整備の準備について

今後分担研究者の所属期間での画像と診断情報を収集拡大していく必要があ

る。蛍光抗体画像では画像撮影時の露光情報が得られる場合には取得しておいたほうがよいという意見があった。また光顕画像において、HE 染色や PAS 染色は 10 年経つとかなり染色が落ちてくるため、どこまで元データとして使えるかは不明であるが、Deep Learning 処理において画像の質がどの程度結果に影響するか未知であるためそういった染色低下にかかわらずスキャンして取り込んでいくことが必要であろう。

2) 腎病理画像に対する形態所見情報の注釈付け支援システムの開発について

Web 上での試用を経て改良すべき箇所が出てくればソフトウェアの修正を行う必要があるが、当面必要な機能はカバーできていると考えられた。

3) 深層学習による画像識別を活用した腎病理診断手法の開発

3-1) 所見分類の入力データのあり方に関する検討

① 汎化性能について

表現力の高い機械学習モデルであれば、例えば、データが 100 個あったとして、この 100 データで学習し、同じ 100 データで評価を行うと、ほぼ 100% の精度で分類できる。しかしながら、私達が知りたいのは未知の画像に対する識別性能であり、これを汎化性能という。限られたデータで汎化性能を推定するために、データセットを学習用とテスト用に分割し、学習用データのみでモデルを学習し、テスト用データで識別精度を評価する。学習用データで精度が高く、テ

スト用データで精度が低い状態を過学習と呼び、望ましくない状態である。

② 交差検定法について

データの分割方法による評価値の偏りを減らすために N 分割交差検定を行う。例えば、3 分割交差検定では、全データをランダムに 3 分割 (D1、D2、D3) し、1 回目の施行では学習用データを (D1、D2) としてモデルを構築し、テスト用データ (D3) での識別精度を評価値とする。同様に 2 回目の施行では、学習用データを (D2、D3)、テスト用データを (D1) とし、3 回目の施行では、学習用データを (D3、D1)、テスト用データを (D2) とする。テスト用データによる評価値の平均を最終精度とする。N の値は計算時間との相談になるため、今回は 5 分割による交差検定とした。

③ ハイパーパラメータについて

・機械学習一般として、画像と正解所見から自動で学習できるものをパラメータ、人手であらかじめ決める必要があるものをハイパーパラメータと呼ぶ。

CNN のハイパーパラメータは 1) ネットワークの構造そのもの、2) 活性化関数の種類、3) フィルタの枚数・サイズ・移動幅、4) 全結合層のニューロン数、5) 一度に学習させるデータの量、6) Dropout 率、7) 学習率、8) 重みの正則化率、などなど多岐に渡る。これらは識別精度に影響を与えるため、丁寧なチューニングが必要だが、非常に時間を要する。そこで今回は、1) ~ 5) をすでに実績のある AlexNet に準じることで固定し、6) 7) 8) をベイズ最

適化（20回施行）により自動的に決定した。計算量は、画像 1800 枚×2000 エポック×5 交差×20 回 = CNN に 3.6 億枚の画像を入力とするものであった。

結果については、前述のようにオリジナル画像を入力とした場合のほうが、糸球体切り出し画像を入力とした場合よりも、誤差曲線、Accuracy 曲線ともによい傾向を示した。本来、顔認識などの画像認識では、領域を抽出してから画像解析をかけたほうが良いとされるが、この直感に反し、今回の実験においては領域抽出（糸球体の切り出し）をした画像での精度が低い傾向にあった。その理由として、領域抽出画像では、糸球体内部と糸球体周囲とのコントラスト情報が抜け落ち、精度が低下した可能性が考えられた。また、一枚の画像に蛍光程度の異なる複数の糸球体を含む場合には、複数を総合した蛍光程度が所見付けられていると思われるが、糸球体切り出しを行った画像においては、糸球体の蛍光程度とつけられた所見が合致しないものがあり、これが精度を低下させた可能性は否定できないと思われた。

対象とした画像枚数が少ない（約 1800 枚）ため、十分な学習が行なえていない。また、所見のクラスバランスが悪い（不均衡データ）であるため、偏りの強いネットワークとなってしまう可能性が高い。そもそも、(+++)のクラス数は極端に少ないので、議論の結果、これを削除もしくは(++)にカウントしても、その差異は重要かつ確実なものではないので構わないだろうと判断された。また(±)は陰性(マイナス)をみなし

て併合することも合意された。その上で所見クラスの数を揃えて（アンダーサンプリングして）学習させるが、この場合、学習対象の画像数が減るためより多くの画像が必要となるため、複数施設からの画像が集まるまでの間は、IgG, IgM など全部の染色画像をひとまとまりに扱い、画像数を増やした上での中間評価を行うことを検討している。これについては同一施設内では Fib 画像以外の画像は区別せずにひとまとめにして処理してもよいだろうとの意見が多かった。

3-2) 糸球体領域抽出手法の検討について

現時点では一部破壊されたようなイレギュラーな糸球体部分の認識に失敗しているが、これについてはさまざまな形態の画像を学習することで精度をかなり上げられるだろうと考えられた。

4) 統一的な所見分類リストの策定について

さまざまな検討がなされまだ最終案には至っていないが、(±) 所見については所見をつける段階では認めておき、データ処理時には陰性(マイナス)とみなすことがよいと考えられた。また、検討に際しては、例えば管内増殖といっても、疾患によって指すものが違うので、診断標準化に際しては各所見の定義を疾患別に明確にすべきで、例えば管内増殖でも、「TMA 様管内増殖」と名前をつけてその定義を記載するなどするほうがよいと考えられた。

E. 結論

1) 蛍光抗体画像データ収集：早期に入手可能な蛍光抗体画像デジタルデータについて以下の各染色(括弧内は件数)の画像と所見のデータベースを構築した。

IgG(3903), IgA(3585), IgM(3653), C1q(2544), C3(3468), C3d(2047), C4(2387), C5(1588), C9(2347), fib(2641)

2) Deep Learning による画像処理の試行としてCNNを構築し、IgG 染色 (capillary)で accuracy0.65, IgG 染色 (mesangium)で accuracy0.7 から 0.8 程度を得るとともに、糸球体切り出しを前処理として行う方針がよいどうかの分析を行い、切り出し処理しない元画像のままのほうが精度がよいことが示された。しかし切り出し範囲の取り方に影響されている可能性もあり、さらなる検討が必要であった。また、精度についてはさらに向上させる余地があるものの、R-CNN手法により画像から糸球体部分を自動的に判別抽出処理できる手法の試験開発を行った。

3) 正解所見入力ソフトの開発：1糸球体ごとに画像を表示して、それに前記の所見値リストにもとづいて所見を入力登録する Web システムを完成した。

4) 本研究で使用する統一的な所見分類リストを腎臓病理専門家で協議して最終案に近いたたき台バージョンを策定した。

以上のように蛍光抗体画像を対象とした Deep Learning による画像分類の基

本的な方針、チューニング手法、糸球体部分の自動画像抽出手法の確立について必要な知見が得られたことに加え、次年度に向けて必要な光顕画像データ収集体制構築の準備ができた。また所見分類リストを国際分類 (O x f o r d 分類) に従って統一基準のたたき台が作成できた。さらに糸球体毎に所見を登録でき光抗体と光顕の両方に適応できる Web ソフトが完成し、これを用いた正解ラベル (所見) の登録環境が整った。

F. 健康危険情報

特になし。

G. 研究発表

1. 論文発表

1] 山口 亮平, 今井 健, 大江 和彦, ディープラーニング-人工知能は脳を超えるか—医療への応用 ディープラーニングの画像診断への応用, *Clinical Neuroscience* (0289-0585)34 巻 8 号, 925-927(2016)

2. 学会発表

1] 山口亮平, 嶋本公徳, 河添悦昌, 堂本裕加子, 宇於崎宏, 大江和彦: 腎臓糸球体病理画像の Deep Learning による所見分類手法の検討. 第3回日本医療情報学会医用知能情報学研究会・人工知能学会医用人工知能研究会(SIG-AIMED)合同研究会抄録 SIG-AIMED-003-04, 神奈川県三浦市, 2017.3.9.

H. 知的財産権の出願・登録状況

なし

表 1 : 蛍光抗体画像内訳

染色	画像枚数	所見項目	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	所見数合計	備考
IgG	3903	mesangium	2419	678	586	213	4	3900	3 broken
		capillary	1717	983	550	546	107	3903	
		others	2645	876	382	0	0	3903	
		小計	6781	2537	1518	759	111	11706	
IgA	3585	mesangium	1596	365	514	1052	58	3585	
		capillary	2266	530	639	150	0	3585	
		others	3023	409	153	0	0	3585	
		小計	6885	1304	1306	1202	58	10755	
IgM	3653	mesangium	1246	720	1445	242	0	3653	
		capillary	1949	656	938	110	0	3653	
		others	3300	276	77	0	0	3653	
		小計	6495	1652	2460	352	0	10959	
C1q	3653	mesangium	1549	538	345	112	0	2544	所見不足
		capillary	1842	320	253	129	0	2544	所見不足
		others	2455	56	33	0	0	2544	所見不足
		小計	5846	914	631	241	0	7632	
C3	3468	mesangium	1437	600	945	468	18	3468	
		capillary	2120	434	693	215	6	3468	
		others	2087	969	395	17	0	3468	
		小計	5644	2003	2033	700	24	10404	
C3d	2047	mesangium	1495	358	190	4	0	2047	
		capillary	1437	399	182	29	0	2047	
		others	1392	547	108	0	0	2047	
		小計	4324	1304	480	33	0	6141	
C4	2387	mesangium	2045	230	103	9	0	2387	
		capillary	1878	337	159	13	0	2387	
		others	2096	191	100	0	0	2387	
		小計	6019	758	362	22	0	7161	
C5	1588	mesangium	1283	223	82	0	0	1588	
		capillary	1397	158	33	0	0	1588	
		others	1242	279	67	0	0	1588	
		小計	3922	660	182	0	0	4764	
C9	2347	mesangium	983	502	713	149	0	2347	
		capillary	1447	386	356	137	21	2347	
		others	598	686	1023	40	0	2347	
		小計	3028	1574	2092	326	21	7041	
fib	2641	mesangium	1192	1312	133	4	0	2641	
		capillary	770	1705	151	15	0	2641	
		others	426	1809	406	0	0	2641	
		小計	2388	4826	690	19	0	7923	
合計	29272	mesangium	15245	5526	5056	2253	80	28160	
		capillary	16823	5908	3954	1344	134	28163	
		others	19264	6098	2744	57	0	28163	
		合計	51332	17532	11754	3654	214	84486	
		割合 (%)	60.8%	20.8%	13.9%	4.3%	0.3%	100	

表3 蛍光抗体法画像所見リストのたたき台

蛍光抗体法画像所見							
染色名	項目名	選択可能な値					
IgG	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary 下のcapillary patternとの違いを要検討	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
IgA	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
IgM	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C1q	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C3	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C3c	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C3d	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C4	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C5	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
C9	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
Fibrinogen	mesangium	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能
	capillary-pattern	linear	granular				判別不能
	others	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能

普通はC5, C9, C3dはやらない施設が多い。

表4 光学顕微鏡画像所見リストのたたき台

光学顕微鏡画像所見							
染色名	項目名	選択可能な値					Oxford classification準拠
PAS	Mesangial hypercellularity	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能 ★
	Increased mesangial matrix	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	判別不能 ★
	Sclerosis	None	Segmental	Global			判別不能 ★
	Crescent	None	Fibrous	Fibrocellula	Cellular		判別不能 ★
	Adhesion	(-)	(±)	(+)			判別不能 ★
	Collapsed/ischemic glomerulus	(-)	(+)				判別不能 ★
	Glomerular swelling	(-)	(±)	(+)			判別不能
	Endocapillary Proliferation	(-)	(+)				判別不能 ★
	Thrombi (血栓はPASでは難しい、MTがbetter)	(←)	(→)				判別不能
	Capsular Drop	(-)	(+)				判別不能
	Mesangiolytic(PAMの方が分かり易いことが多い)	(←)	(→)				判別不能
	Hyalinosis	(-)	(+)				判別不能
	Necrosis (MTの方がbetter)	(←)	(→)				判別不能
	PAM	Capillary wall thickening	(-)	(+)			
GBM duplication		(-)	(+)				判別不能 ★
Fibrosis(PAMでわかりやすい。AIが線維化を構造で認識するの か色で認識するのによってMTとどちらがいいのか考えるべきかと。)		0~25	25~50	50~75	75~100		判別不能
Spike Formation		(-)	(+)				判別不能
EVG	fibrinosis(EVGはあまり有効ではない、線維化は弾性線維ではないから)	0~25	25~50	50~75	75~100		判別不能
MassonTrichrome	fibrosis	0~25	25~50	50~75	75~100		判別不能
	Necrosis (MTの方がbetter)	(-)	(+)				判別不能 ☆ (定義変更)
	Thrombi (血栓はPASでは難しい、MTがbetter)	(-)	(+)				判別不能
Azan	fibrosis	0~25	25~50	50~75	75~100		判別不能

図4-1：オリジナル画像（200×200にリサイズ）

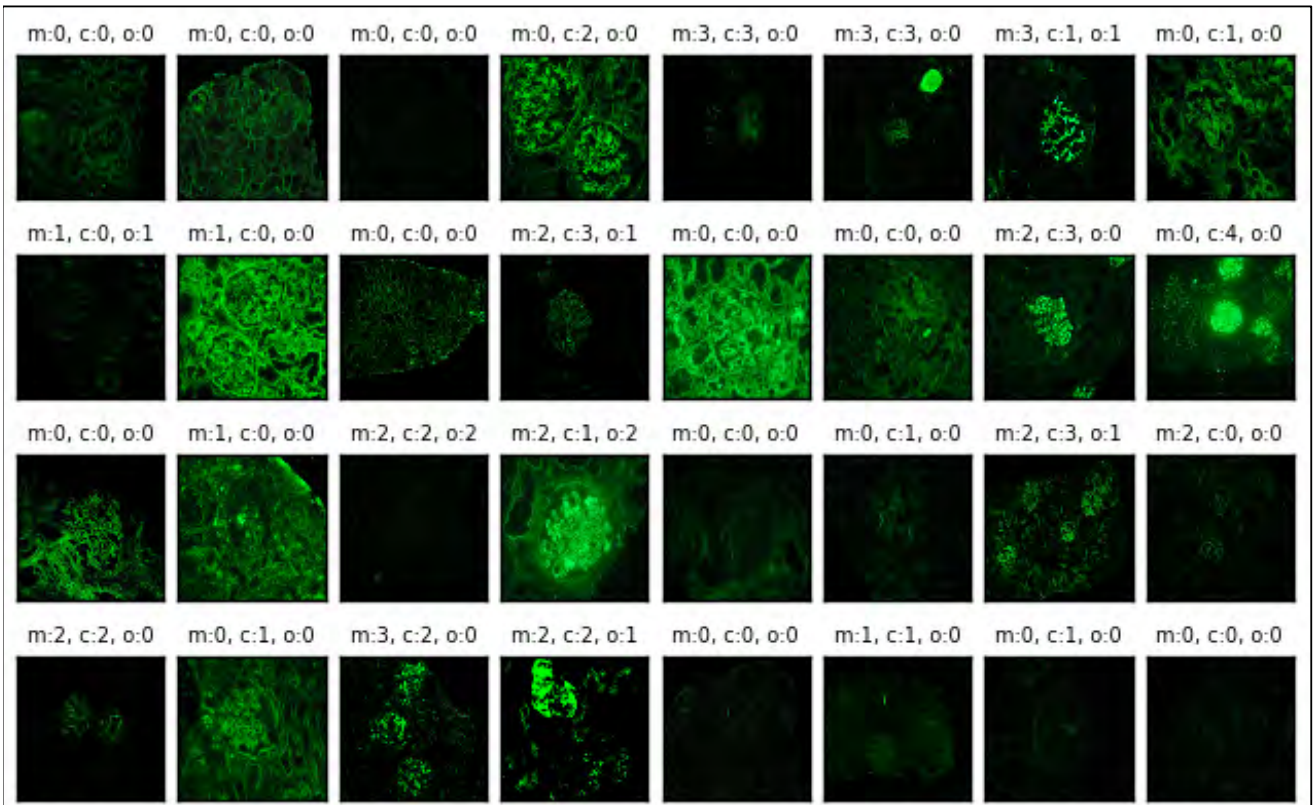


図4-2：糸球体領域抽出画像（手作業で抽出後200×200にリサイズ）

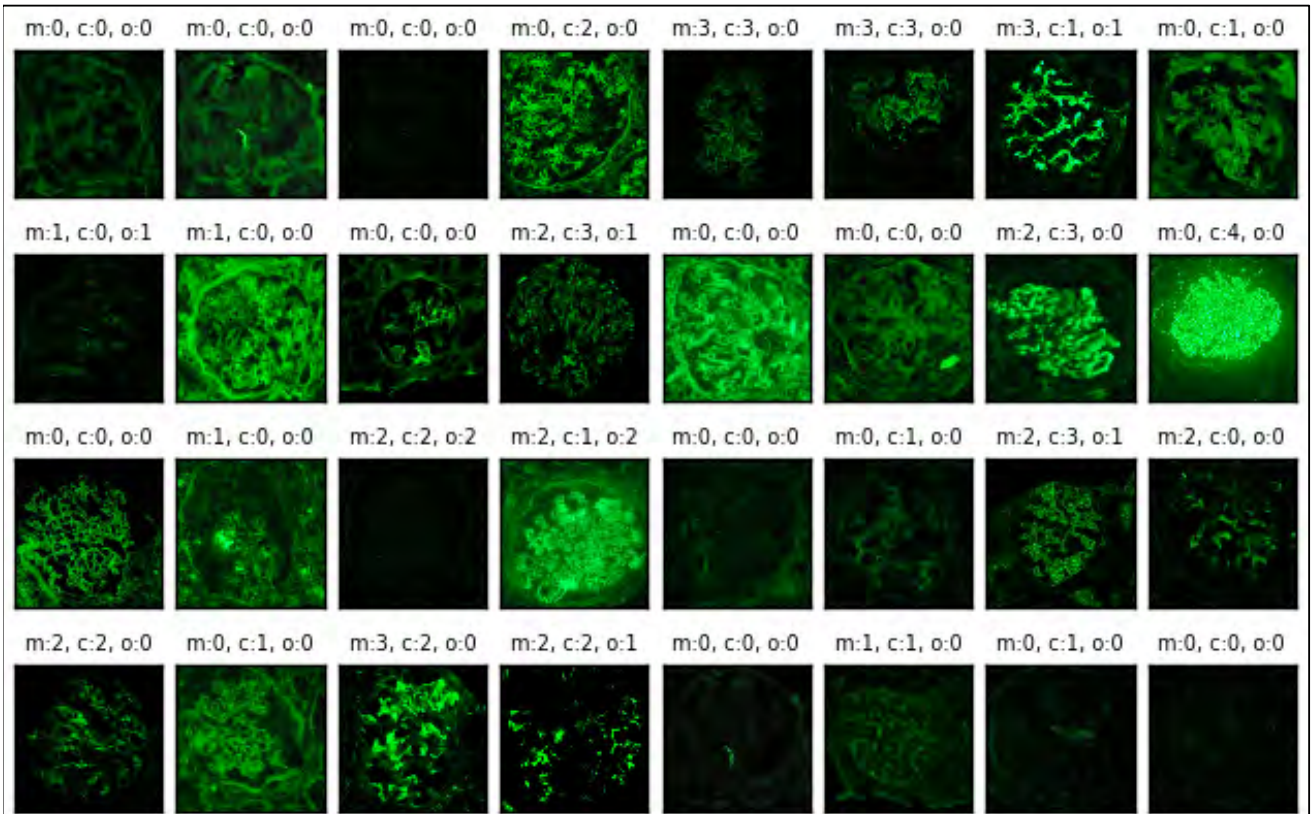


図5 「糸球体の切り出しを行った画像セット」と「オリジナルの画像セット」
比較評価結果

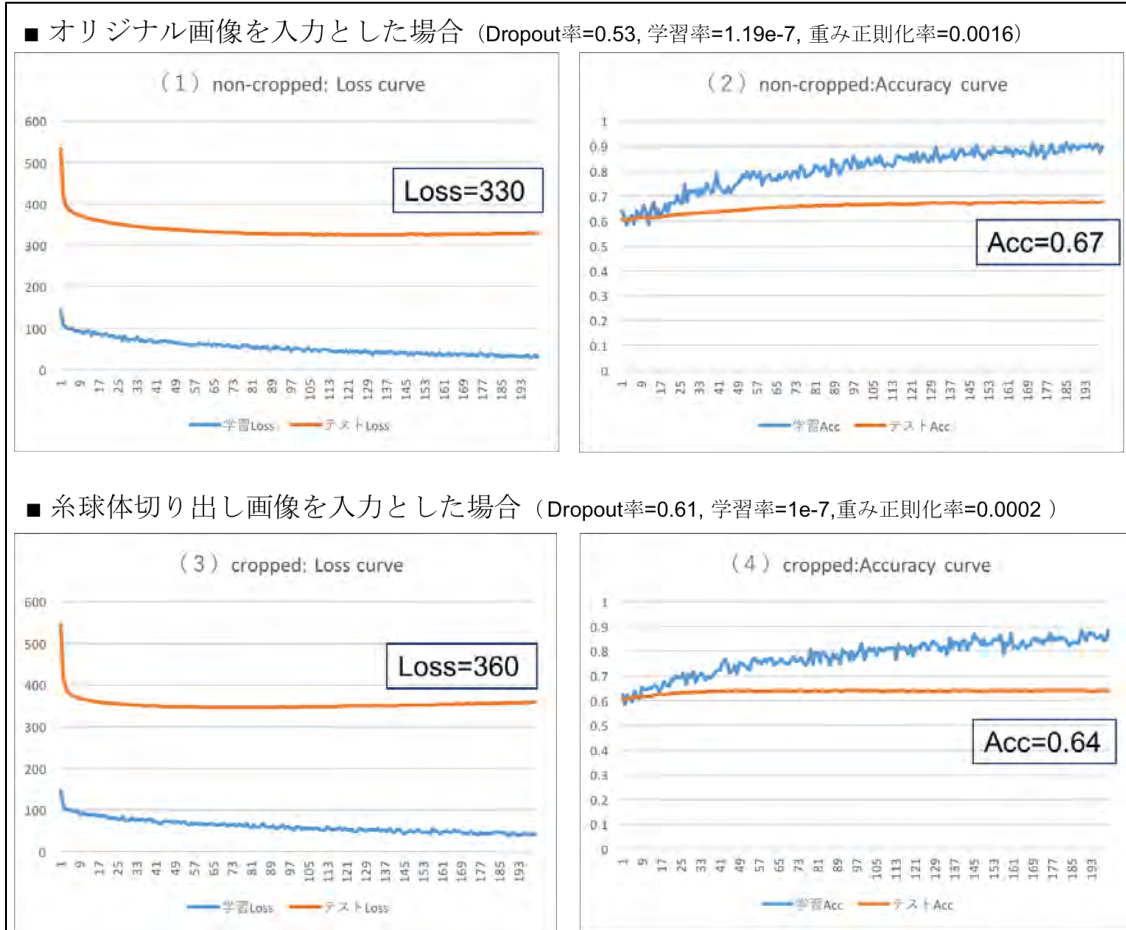


図6-1 R-CNNによる糸球体領域抽出手法

■ 蛍光抗体法画像

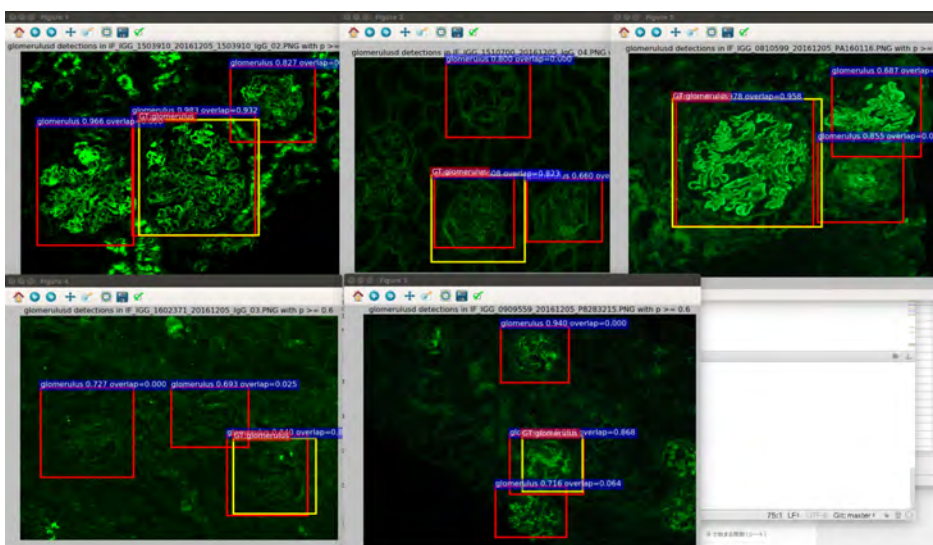
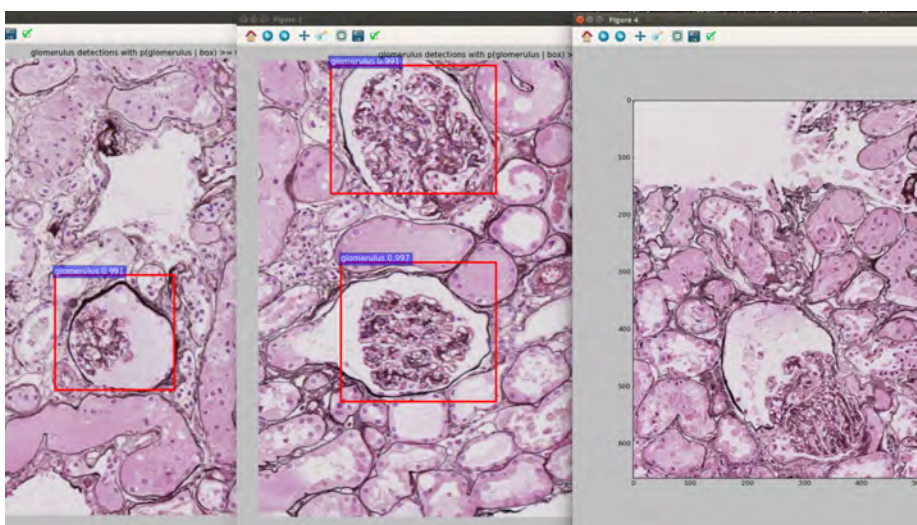


図6-2 同

■ 光学顕微鏡画像



資料 1

腎臓系球体病理画像読影所見作成ソフトウェア (Web 版)

主要仕様要件

1. 1. ログイン機能、利用者権限機能

1. 1. 1. 利用者認証システムと通信を行い、ログイン機能を持つこと。
1. 1. 2. 操作者毎に所見作成の対象となる画像データのルートディレクトリを設定でき、それがログイン時に画像データ参照のためのルートディレクトリとしてデフォルトで利用できること。このルートディレクトリより親ディレクトリ方向にはそのユーザは画像データを辿ることができないようにすること。

1. 2. 画像ファイルリスト表示機能

1. 2. 1. 画像ファイルが配置されているディレクトリ構造をそのままリストで表現できること
1. 2. 2. アクセスできるルートディレクトリは、利用者毎に定義された権限によるものであること
1. 2. 3. フォルダに存在する画像ファイル情報を表示して画像を表現できる機能を有すること
1. 2. 4. 画像ファイル毎にログイン者が未作成、作成済かを判断が出来る表現を持つこと
1. 2. 5. ログイン者が画像所見未作成の画像ファイルをリストの上に表現する機能を有すること
1. 2. 6. 他者が画像所見を作成済みかどうかの判断を他者作成画像所見数で表現できること
1. 2. 7. 画像ファイル単位でコメントを入力できること。コメント内容をリスト上に（一部でよい）表現すること
1. 2. 8. コメント内容の部分一致でリストの検索が出来ること
1. 2. 9. DICOM 形式と JPG 形式の区別を各画像ファイル名の色または記号かアイコン等のいずれかによりひと目でわかるようにすること。

1. 3. 画像表示機能

1. 3. 1. 画像ファイル毎に入力したコメントを画像表示エリアの上部に表示すること
1. 3. 2. 画像表示機能については下の機能を有すること
1. 3. 2. 1. 拡大縮小が出来ること
1. 3. 2. 2. 拡大縮小に伴い、移動処理ができること

1. 4. 画像所見作成機能

1. 4. 1. 腎臓系球体の病理所見情報を当院が指定する複数の所見テンプレートにもとづいて登録する機能を有すること
1. 4. 2. テンプレートの所見はコード管理されマスタ登録ができること
1. 4. 3. テンプレートの所見はマスタメンテナンスをユーザで出来ること

1.5. その他

1.5.1. 画像所見、画像ファイルコメントは履歴でデータベースにより管理すること

1.5.2. 画像所見の主キーは、以下であること

1.5.2.1. 画像ディレクトリ情報

1. 画像ファイル情報
2. 画像所見作成者 ID
3. 画像所見種別（肺野、胸郭）
4. 履歴番号

② 画層ファイルコメントの主キーは以下であること

1. 画層ディレクトリ情報
2. 画層ファイル情報
3. 画層ファイルの形式（当面 JPG のみ）
4. 履歴番号

③ 使用する Web ブラウザとして以下が可能であるよう、動作確認を行うこと。

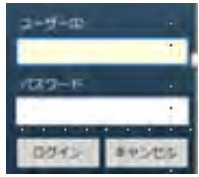
1. IE 12 以上
2. Safari 9 以上

資料 2

腎臓系球体病理画像読影所見作成ソフトウェア(Web版)

概要

1. 画面イメージ



ログイン画面



作成画面

ファイル名: 検索

コメント:

検索者プロパティ 性別: 検査時年齢: ログイン者 テスト 医師
ログイン時間: 2016年12月10日 10:09

コメント: **糖尿病性腎症**

画像 2048 x 1670 40% 拡大 移動 Info

更新者 テスト 医師

ディレクトリ名: ¥¥BYOURI01 ¥PAS¥0001
画像ファイル名: PAS20191229-0000000023
糖尿病性腎症

履歴表示
更新日時 更新者

2016年12月8日10:25:32	テスト 一郎
2016年12月8日10:25:32	テスト 二郎
2016年12月8日10:25:32	テスト 三郎

コメント編集

レポート作成: PAS染色

項目名	値 (単一選択)					判別不能
	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	
Mesangial hypercellularity	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	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
Swelling	(-)	(±)	(+)			判別不能
Endocapillary Proliferation	(-)	(+)				判別不能
Thrombi	(-)	(+)				判別不能
Capsular Drop	(-)	(+)				判別不能
Mesangiolysis	(-)	(+)				判別不能
Hyalinosis	(-)	(+)				判別不能
Necrosis	(-)	(+)				判別不能

更新日時 更新者

2016年12月8日 10:25:32	テスト 一郎
2016年12月8日 10:25:32	テスト 二郎
2016年12月8日 10:25:32	テスト 三郎

登録

2. 詳細機能 画像の登録とリスト表示

ファイル名: 検索

コメント:

¥¥ BYOURI01 > PAS > 0001

名前	更新日時
201609_U_TOKYO	2016/12/30 12:57
201610_U_TOKYO	2016/12/30 12:57
201611_U_TOKYO	2016/12/30 12:57

ファイル名	済数	コメント
J PAS20191229-00000000001	未	0
J PAS20191229-00000000002		更新者 テスト 医師
J PAS20191229-00000000003		ディレクトリ名: ¥¥BYOURI01 ¥PAS ¥0001 画像ファイル名: PAS20191229-000000000023 糖尿病性腎症
J PAS20191229-00000000004		
J PAS20191229-00000000005		
J PAS20191229-00000000006		
J PAS20191229-00000000007		
J PAS20191229-00000000008		
J PAS20191229-00000000009		
J PAS20191229-00000000010		
J PAS20191229-00000000011		
J PAS20191229-00000000012		
J PAS20191229-00000000013		
J PAS20191229-00000000014		
J PAS20191229-00000000015		
J PAS20191229-00000000016		
J PAS20191229-00000000017		
J PAS20191229-00000000018		
J PAS20191229-00000000019		
J PAS20191229-00000000020		
J PAS20191229-00000000021	済	1 微小糸...
J PAS20191229-00000000022	済	1 微小糸...
J PAS20191229-00000000023	済	2 糖尿..
J PAS20191229-00000000024	済	2
J PAS20191229-00000000025	済	2
J PAS20191229-00000000026	済	2
J PAS20191229-00000000027	済	2
J PAS20191229-00000000028	済	2
J PAS20191229-00000000029	済	3
J PAS20191229-00000000030	済	3

履歴表示

更新日時	更新者
2016年12月8日10:25:32	テスト 一郎
2016年12月8日10:25:32	テスト 二郎
2016年12月8日10:25:32	テスト 三郎

コメント編集

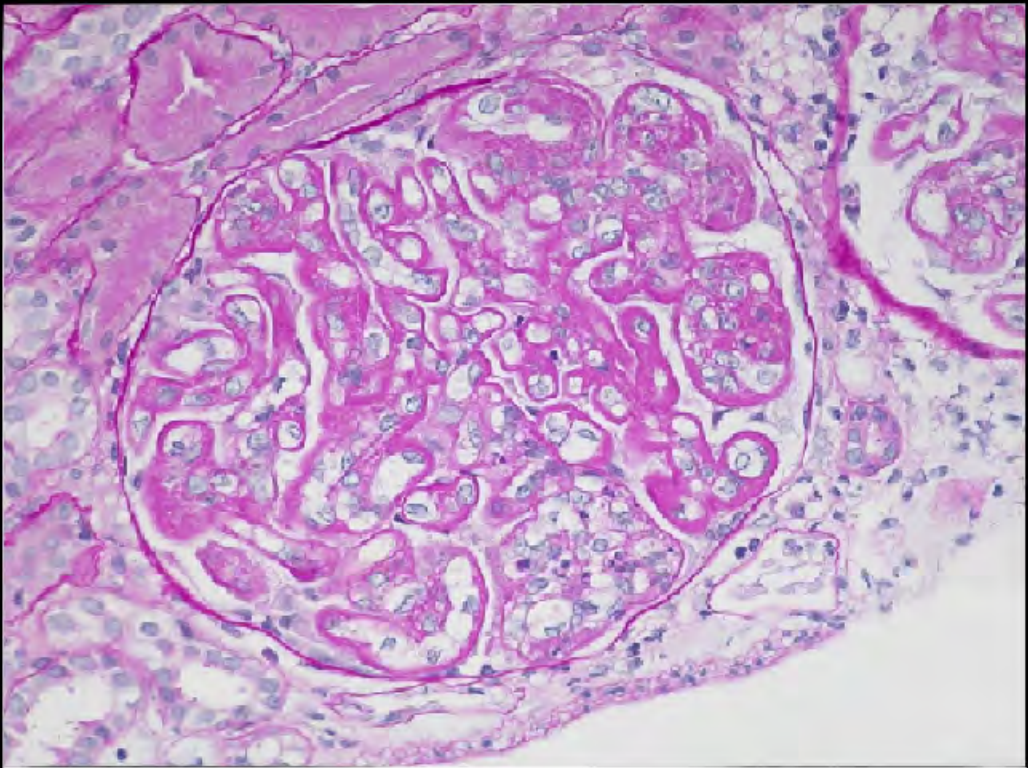
- ① 利用者毎に定義されたルートフォルダが表示されます。その下の階層には移動できませんが、利用者毎のルートフォルダより上には移動できません。ディレクトリは下の階層には移動できます。
- ② 当該ディレクトリに存在するファイル名をリストに出します。全ファイルJPEGの想定です。
- ③ 当該ファイルにログイン者がレポートを記載したかどうかをリストに表示します。初期値が未を上に表示させます。済を下に表示させます。グリッドの先頭をクリックすることでソート順は切り替わります。
- ④ 他者作成のレポート数を表示します。
- ⑤ それぞれの画像にコメントを入力できます。コメントは画像ファイル単位で登録され、履歴管理されます。
- ⑥ リストでは、入力されたコメントを表示します。3文字以上は・・・の表記になります。
- ⑦ コメントや、ファイル名で部分一致検索ができます。

3. 詳細機能 画像表示と画像操作

検査者プロパティ 性別: 検査時年齢: ログイン者 テスト 医師
ログイン時間: 2016年12月10日 10:09

コメント:

画像 2048 x 1670 40% 拡大 移動 Info



The image displays a histological section of a kidney biopsy, stained with hematoxylin and eosin (H&E). The central focus is a glomerulus, which appears significantly enlarged and hypercellular, with a dense proliferation of cells within its capillary loops. This is characteristic of glomerulonephritis. The surrounding interstitium shows some inflammatory cell infiltration. The overall appearance is consistent with diabetic nephropathy or another form of glomerular disease.

- ① 入力されたコメントを表示します。
- ② 画像に対して、拡大、移動ができます。
- ③ 画像のピクセルサイズを表示します。
- ④ 縮尺 (25%~300%等の拡大率を表示します)

4. 詳細機能 レポート作成機能

レポート作成：PAS染色

光学顕微鏡画像所見

項目名	値 (単一選択)					
Mesangial hypercellularity	(-)	(±)	(+)	(++)	(+++)	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
Swelling	(-)	(±)	(+)			判別不能
Endocapillary Proliferation	(-)	(+)				判別不能
Thrombi	(-)	(+)				判別不能
Capsular Drop	(-)	(+)				判別不能
Mesangiolytic	(-)	(+)				判別不能
Hyalinosis	(-)	(+)				判別不能
Necrosis	(-)	(+)				判別不能

更新日時	更新者	△
2019年12月8日 10:23:32	テスト 一郎	
2019年12月8日 10:23:32	テスト 二郎	
2019年12月8日 10:23:32	テスト 三郎	

登録

- ① 染色方法に依存した点プレートが表示されます。
- ② JPEGファイルのファイル名のルールにより展開するテンプレートが異なります。対応表により対応するレポートのテンプレートが展開されます。左はPAS染色のテンプレート例
- ③ 項目名に対して、値がユニークに定まる単一選択です。選択された値は反転され、選択されたことが明示されます。
- ④ 全ての項目に対して選択が完了すると登録ボタンが押せます。>ボタンで次のファイルに移動します。<ボタンで前のファイルに移動します。
- ⑤ 修正は、再度目的の画像を選択して項目の選択状況を表示したうえで選択内容を変更し、再度登録ボタンを押すことで修正履歴が残った形で修正が完了します。
- ⑥ 登録されたデータは、最新のものが表示されます。履歴は履歴Windowから選択して過去の修正履歴を参照できます。
- ⑦ 履歴Windowsは初期表示で隠すことができます。

研究成果の刊行に関する一覧表

書籍

著者氏名	論文タイトル名	書籍全体の編集者名	書 籍 名	出版社名	出版地	出版年	ページ
なし							

雑誌

発表者氏名	論文タイトル名	発表誌名	巻号	ページ	出版年
山口 亮平, 今井健, 大江 和彦	ディープラーニング-人工知能は脳を超えるか-医療への応用 ディープラーニングの画像診断への応用	Clinical Neuroscience	34巻8号	925-927	2016
山口亮平, 嶋本公德, 河添悦昌, 堂本裕加子, 宇於崎宏, 大江和彦	腎臓糸球体病理画像のDeep Learningによる所見分類手法の検討	第3回日本医療情報学会医用知能情報学研究会・人工知能学会医用人工知能研究会(SIG-AIMED)合同研究会抄録	SIG-AIMED-003-04		2017