

主 論 文 要 旨

報 告 番 号	① 乙 第	号	氏 名	三 浦 瑛 祐
主 論 文 題 名				
Establishment of artificial intelligence model for precise histological subtyping of lung adenocarcinoma and its application to quantitative and spatial analysis (高精度の肺腺癌亜型診断人工知能モデルの確立と定量的・空間的解析への応用)				
(内 容 の 要 旨)				
肺腺癌の組織学的サブタイプ分類は予後予測に重要であることが知られている。本研究では、小タイル化した肺腺癌画像に対し7つの組織学的亜型（置換型、腺房型、乳頭型、微小乳頭型、充実型、篩状型、粘液型）に分類可能な人工知能（Artificial intelligence: AI）モデルを開発し、肺腺癌結節全体に適用させることで、各亜型の量的解析に加え、結節内における組織学的サブタイプの分布から臨床病理学的因子との関連を検討した。 2009年から2016年に慶應義塾大学病院で葉切除あるいは区域切除手術を受けた肺腺癌患者165例（240枚）の組織標本スライドを対象とし、病理医が典型的とする肺癌亜型画像を収集した。136例（191枚）を訓練用、29例（49枚）を検証用とした。また2009年から2012年の147例を用いて臨床病理学的・予後解析を行った。AIモデルの開発にあたり、Inception v3アーキテクチャを使用し、アーキテクチャの入力画像サイズ制限から299ピクセル四方画像での検討とした。AIでの検討に先駆けて適切な拡大倍率の検討を行ったところ、3名の病理医が組織構築と核所見の両方が評価可能な400μm四方の視野を選択したため、400μm四方視野での検討とした。25エポック学習させたモデルでは典型的画像での検討では学習セットで99.7% ($\kappa=0.9970$)、検証セットにおいて90.4% ($\kappa=0.8841$) の一致率で病理医と亜型診断が一致した。 次に、肺腺癌結節全体での検討を行ったところ、最優勢亜型における病理医との一致率は75.5% ($\kappa=0.6011$) であった。特に置換型、腺房型、充実型での一致度が高く、乳頭型と微小乳頭型での一致度は低かった。これは病理医間での診断一致度の傾向とも類似していた。典型タイルでの検討に比較すると一致率の低下がみられたが、結節全体での検討では典型的でないタイルが含まれていることが影響していることが考えられた。無再発生存率による予後解析では、最優勢亜型による分類、最優勢亜型に基づいた悪性度分類（WHO第4版による組織学的Grade分類）、最優勢亜型に加えて高悪性度成分（充実性、微小乳頭状、篩状）割合を考慮した悪性度分類（WHO第5版での分類）ではいずれもAIによる分類は病理医による分類と同等の結果を示した。 さらに、高悪性度成分の空間的分布に基づいて無再発生存曲線を層別化した結果、5%以上20%未満の割合で高悪性度成分を有する症例において、高悪性度成分の局在が腫瘍結節の中心領域に多い症例は辺縁部に多い症例と比較して有意に予後不良であることを新たに見出した ($p<0.001$)。 本研究は、本研究で開発されたAIモデルは、肺腺癌の組織学的亜型分類において高い精度を達成し、各亜型の定量化と分布分析を可能にした。このAIモデルは、肺腺癌亜型の定量化と空間的分布分析の両面で臨床応用の可能性を持つことが示された。				