

ミニレビュー

消化器内科学ハイライト

No. 1

膵臓超音波内視鏡診断における人工知能の可能性  
Artificial Intelligence in Diagnostic Endoscopic Ultra-  
sound for Pancreas

東京医科大学消化器内科学分野  
殿塚亮祐、糸井隆夫

Department of Gastroenterology and Hepatology,  
Tokyo Medical University  
Ryosuke TONOZUKA, Takao ITOI

はじめに

近年、人工知能 (Artificial Intelligence : 以下 AI) が、医療分野において画像認識や診断補助、手術支援ロボット、創薬、ゲノム解析など多岐に渡り研究や活用がなされている。特に画像認識の分野においては、診断を目的に行った医用画像をコンピュータで定量的に解析し、診断支援を行う Computer-Aided Diagnosis : 以下 CAD が、様々な画像検査や疾患で研究され一部は臨床応用されている。例えば、肺結節検出のためレントゲン画像や、COVID-19 診断のための CT 画像、糖尿病網膜症の眼底検査、また大腸内視鏡におけるポリープの検出や、腫瘍・非腫瘍の鑑別などの消化器内視鏡の分野にも拡大してきているが<sup>1-3)</sup>、膵・胆道内視鏡検査における CAD の研究は未だ限られる。一方で、超音波内視鏡検査 (Endo-

scopic ultrasound : 以下 EUS) は、最も近接し胆道や膵臓の観察が可能であり、CT や MRI に比べ診断精度は高く、今日の膵・胆道診療において必須の画像モダリティとなっている<sup>3-5)</sup>。しかし、その高い診断能を得るためには、内視鏡医の操作技術や経験、そして何よりも「目」が求められる。また、エキスパートにおいても不注意や疲労により病変の見逃しや誤診断を起こす事もあるため、特に悪性度の高い膵・胆道癌においては患者の経過に重大な影響を及ぼす可能性を孕んでおり、CAD が役立つ可能性がある。本稿では膵臓 EUS に対する CAD (EUS-CAD) 研究の現状について、最近の文献を踏まえてレビューする。

CAD の概要

CAD の役割としては以下の 3 つがある。① 病変鑑別・クラス分類 (CADx) : 病変の種類を分類する。② 病変検出 (CADe) : 特定の病変位置を検出する。③ セグメンテーション (semantic segmentation) : pixel レベルで臓器や病変の領域を分割する【図 1】。CAD で使用される基本的なコンピューターアルゴリズムの一つに Artificial Neural Network (ANN) がある。この ANN は、入力層 (input layer) から受け取ったデータを、隠れ層 (hidden layer) を経て、出力層 (output layer) で結果を出力する。各層のニューロンは、接続の強さを意味する重み係数とバイアス、

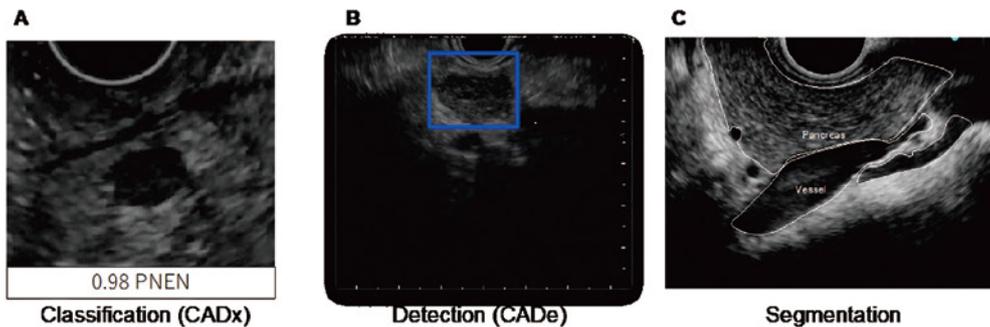


図 1 Computer-aided diagnosis (CAD) の役割  
[A] 病変鑑別・クラス分類 (classification, CADx)、[B] 病変検出 (detection, CADe)、[C] セグメンテーション

活性化（伝達）関数で接続され、学習過程（トレーニング）を経て、接続部の重み係数などを調整して最適化される【図2A】<sup>6)</sup>。古典的なCADでは、研究者自身が画像データからコンピューターを使用して特徴量を抽出、そして選別を行ってから、コンピューターのアルゴリズムに入力していたため多大な時間と労力がかかっていた。そのため、大量なデータを扱うことは困難であり、多彩な画像パターンを認識しなければならない本来のCADの役割においては不十分であった。近年、ANNを多層化したdeep neural network (deep learning) というアルゴリズムが開発され【図2B】<sup>7)</sup>、大量のデータから得られた特徴を段階的により深く学習することが可能となった。また、Deep learning は特徴量を抽出せず、画像自体を直接解析することが可能であるため、測定誤差や解釈が入りにくいという利点がある。また、Convolution 層（畳み込み層）という特定の特徴に反応するようなフィルターを neural network に組み入れた convolutional neural network (CNN) というアルゴリズムも開発され<sup>8-11)</sup>、多次元配列データである画像の認識に優れた能力を発揮し、最近のCAD研究において多く利用されている<sup>12)</sup>。

### 膵病変の鑑別 (EUS-CADx)

既報の多くは、古典的なCADの手法が用いられていたが<sup>13-17)</sup>、近年になり deep learning を用いたCADが報告されるようになり、その中でも主要なものを本稿では紹介する。2019年にKuwaharaら<sup>18)</sup>は、外科切除が行われた膵管内乳頭状粘液性腫瘍(IPMN)の術前EUS画像を用いて、良悪性鑑別の

ためのCNNによるCADを開発し報告した。IPMNは、膵に発生する嚢胞性腫瘍の一つであり、ほとんどの病変は非がん(腺腫)であり、経過観察可能である。しかし、一部は経年変化で非浸潤がん(non-invasive IPMN)、そして浸潤がん(invasive IPMN)へと悪性転化するため、その良悪性の鑑別が重要である。彼らは、手術検体から病理学的に低あるいは中等度異形成を良性、高異形成と浸潤癌を悪性と定義し、50名の患者(良性27名、悪性23名)から合計3,970枚の静止画を収集し、さらにデータ数の増強および過学習(コンピューターが手元のデータを学習しすぎて、未知のデータに対応できない現象)の予防のために data augmentation、いわゆる画像の水増しを行い、1万枚に増やし入力データとした。そして、それらをCNNのRes-Net50<sup>10)</sup>をベースにオリジナルに作成したモデルに入力し、悪性を疑う0-1の連続変数をAI valueとして出力させ、患者毎の平均AI valueをAI malignant probabilityと定義した。内的検証の10-fold cross validationで性能評価を行ったところ、AI malignant value=0.41をカットオフポイントとした場合の精度(accuracy)はそれぞれ94.0%であり、人間による術前診断(56.0%)や壁に結節高 $\geq 5$  mm (68.0%)に比べ良好な結果が得られた。また多変量解析においては、AI malignant probability  $\geq 0.41$ が悪性IPMNの唯一の独立因子として抽出された。

2021年にMaryaらは、自己免疫性膵炎(autoimmune pancreatitis: 以下AIP)と膵癌を鑑別することを主目的にしたEUS-CADを報告した<sup>19)</sup>。AIPは、IgG4関連疾患の一つであり、時として膵に腫瘤を形成し、

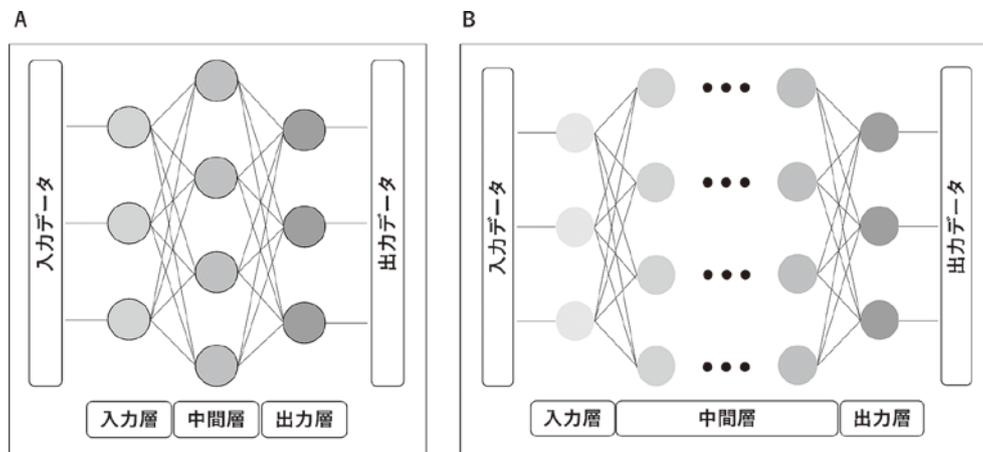


図2 ニューラルネットワークとディープラーニング  
[A] シンプルな Neural Network、[B] 中間層を増やした Deep Neural Network (Deep Learning)

膵癌との鑑別に苦慮する良性疾患である。彼らは、583 人の患者（自己免疫性膵炎 146 人、膵癌 292 人、慢性膵炎 72 人、正常膵 73 人）の EUS 検査の画像を増幅して合計 1,174,461 枚という大量の画像データを取得し、ランダムに 460 人分をトレーニングとバリデーションのサブセットに、123 人分をテストサブセットに使用した。EUS-CAD モデルとして、CNN の ResNet50V2<sup>10)</sup> を使用し、バリデーションにより良いモデルを構築し、最終的に独立したテストサブセットによる外的検証を行なったところ、AIP vs. 正常膵では感度 99%、特異度 98%、Area Under the ROC Curve (AUC) : 0.9925、AIP vs. 膵癌では感度 91%、特異度 90%、AUC : 0.9631、AIP vs. 慢性膵炎では、感度 94%、特異度 71%、AUC : 0.8921 であった。また内視鏡医の診断能との比較では、4 クラス分類 (AIP vs. 慢性膵炎 vs. 膵癌 vs. 正常膵) において、CAD モデルが内視鏡医の診断よりも精度が高かったとし、CAD による AIP と他の膵疾患との鑑別補助としての可能性を示した。

### 膵病変の検出 (EUS-CADe)

EUS-CAD 研究の多くは鑑別などを主眼としたものが多かったが、我々は 2021 年に deep learning を用いた膵癌腫瘍の検出 (CADE) のためのモデルを開発し、初めて報告した<sup>20)</sup>。本研究にはオリジナルの CAD モデルを使用し、7つの convolution layer に加えて、トレーニングの高速化とロバスト性 (頑健性: 多様なデータに対して、特に学習データ内に多く存在しない傾向のデータに対しても、適切に予測を行うことができる能力) 向上のために多層の中間層を設定し合計 23 層とした【図 3】。最終層の出力は画像内の各位置に、病変が含まれているかどうかを表すスコアで表した。また、コンピューターが画像のどのような特徴に焦点を当てて認識したかを示すために、最後の畳み込み層の後に、Gradient-weighted Class Activation Mapping によるヒートマップも作成した【図 4】。膵癌 76 人、慢性膵炎 34 人、正常膵 29 人の合計 139 人の患者を 2 つのデータサブセットに分け、はじめに登録した 92 人(膵癌 51 人、

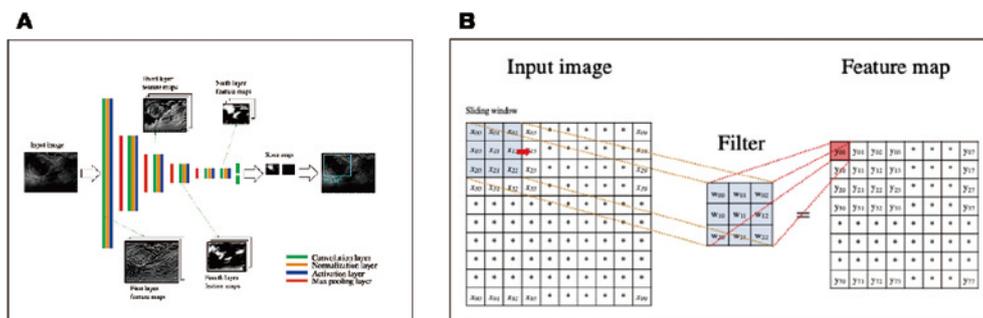


図 3 Convolutional Neural Network (CNN) (文献 20 より引用)  
 [A] 7つの convolution 層を含んだオリジナルな CNN モデルの模式図、[B] convolution 層: 入力された画像に、ある特定の特徴に反応するフィルターを当てて画像全体をスライドして、新たな特徴量マップを作成する。

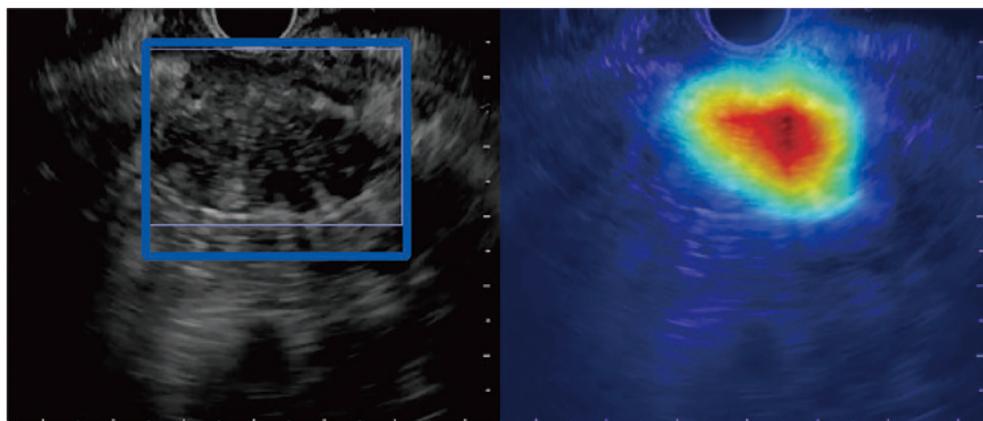


図 4 Gradient-weighted Class Activation Mapping  
 コンピューターが画像のどのような特徴に焦点を当てて認識したかを示すためのヒートマップ。

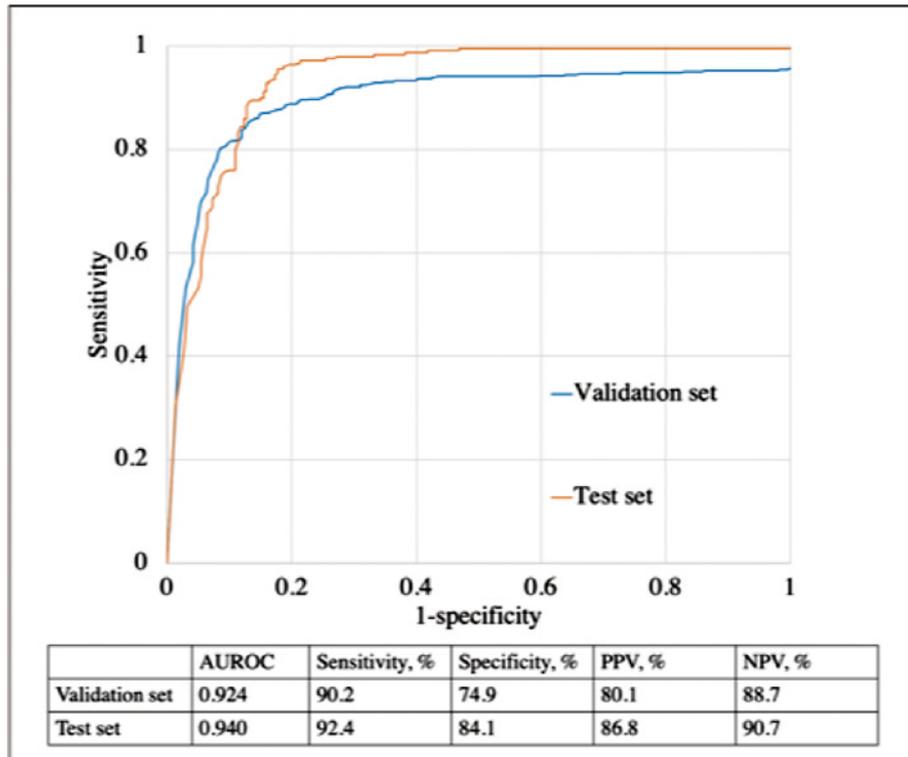


図5 EUSにおける膵癌腫瘍検出のためのCADモデルの性能とROC curve (文献20より引用)

慢性膵炎22人、正常膵19人)をトレーニングおよびバリデーションサブセットとし、残りの47人の患者(膵癌25人、慢性膵炎12人、正常10人)を独立したテストサブセットとした。画像のaugmentationを行い合計88,320枚の画像を用いてモデルのトレーニングを行った後、10-fold cross validation法によるバリデーション(内的検証)を行った。バリデーションでは、感度、特異度、AUCはそれぞれ90.2%、74.9%、0.924であった。テスト(外的検証)では、90.2%、74.9%、0.940であった【図5】。臨床診断とAI診断の一致率が90%以下の症例を誤検出症例(1症例あたり10枚の判定を行い、うち1枚でもCADモデルが見逃しや過剰診断をしてしまった症例)と定義したところ、膵癌の見落としが13例、非膵癌における過剰診断が21例に見られた。誤検出に関わる因子に関して多変量解析を行ったところ、「腫瘍形成」の因子のみが、腫瘍の誤検出(過剰診断)と関連していた( $P=0.022$ ; OR: 9.08; 95%CI: 1.37-60.00)。本研究は、膵癌検出のためのCADeの可能性を示す一方で、今後の腫瘍形成膵炎と膵癌との鑑別のためのCADxの開発が望まれる結果となった。

## おわりに

膵臓に対するEUS-CADの現況について概説した。今後EUS-CADの更なる研究が進み臨床応用が可能となれば、人間との二重読影による診断精度の向上や、EUS教育への補助的な役割などが期待される。一方で、その他の分野のCAD研究に比べて、膵疾患自体およびEUS検査数の少なさや、希少な膵疾患や非定型所見への対応にも課題もあり、より大規模なデータの集積が必要である。

## 文献

- 1) Aisu N, Miyake M, Takeshita K, Akiyama M, Kawasaki R, Kashiwagi K, Sakamoto T, Oshika T, Tsujikawa A: Regulatory-approved deep learning/machine learning-based medical devices in Japan as of 2020: A systematic review. *PLOS Digit Health* **18**: e0000001, 2022
- 2) Mori Y, Kudo SE, Chiu PW, Singh R, Misawa M, Wakamura K, Kudo T, Hayashi T, Katagiri A, Miyachi H, Ishida F, Maeda Y, Inoue H, Nimura Y, Oda M, Mori K: Impact of an automated system for endocytoscopic diagnosis of small colorectal lesions: an international web-based study. *Endoscopy* **48**: 1110-1118, 2016
- 3) Kudo SE, Mori Y, Misawa M, Takeda K, Kudo T,

- Itoh H, Oda M, Mori K : Artificial intelligence and colonoscopy : Current status and future perspectives. *Dig Endosc* **31** : 363-371, 2019
- 4) Kitano M, Yoshida T, Itonaga M, Tamura T, Hatamaru K, Yamashita Y : Impact of endoscopic ultrasonography on diagnosis of pancreatic cancer. *J Gastroenterol* **54** : 19-32, 2019
  - 5) Mel Wilcox C, Gress T, Boermeester M, Masamune A, Lévy P, Itoi T, Varadarajulu S, Irisawa A, Levy M, Kitano M, Garg P, Isaji S, Shimosegawa T, Sheel ARG, Whitcomb DC, Neoptolemos JP ; International (IAP-APA-JPS-EPC) Consensus Guidelines for Chronic Pancreatitis : International consensus guidelines on the role of diagnostic endoscopic ultrasound in the management of chronic pancreatitis. Recommendations from the working group for the international consensus guidelines for chronic pancreatitis in collaboration with the International Association of Pancreatology, the American Pancreatic Association, the Japan Pancreas Society, and European Pancreatic Club. *Pancreatology* **20** : 822-827, 2020
  - 6) Nagino M, Hirano S, Yoshitomi H, Aoki T, Uesaka K, Unno M, Ebata T, Konishi M, Sano K, Shimada K, Shimizu H, Higuchi R, Wakai T, Isayama H, Okusaka T, Tsuyuguchi T, Hirooka Y, Furuse J, Maguchi H, Suzuki K, Yamazaki H, Kijima H, Yanagisawa A, Yoshida M, Yokoyama Y, Mizuno T, Endo I : Clinical practice guidelines for the management of biliary tract cancers 2019 : The 3rd English edition. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **28** : 26-54, 2021. doi : 10.1002/jhbp.870. Epub 2020 Dec 23. PMID : 33259690.
  - 7) Rosenblatt F : The perceptron : A probabilistic model for information storage and organization in the brain. *Psychol Rev* **65** : 386, 2006
  - 8) LeCun Y, Bengio Y, Hinton, G : Deep learning. *Nature* **521**, 436-444, 2015
  - 9) Krizhevsky A, Sutskever I, Hinton GE : Imagenet classification with deep convolutional neural networks. *Communications of the ACM* **60** : 84-90, 2017
  - 10) Simonyan K, Zisserman A : Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv preprint arXiv* **1409** : 1556, 2014
  - 11) He K, Zhang X, Ren S, Sun J : Deep residual learning for image recognition. *Proceedings of the IEEE conference on computer vision and pattern recognition* : 770-778, 2016
  - 12) Ren S, He K, Girshick R, Sun J : Faster r-cnn : Towards real-time object detection with region proposal networks. *Advances in neural information processing systems* **28** : 1-9, 2015
  - 13) Tonozuka R, Mukai S, Itoi T : The Role of Artificial Intelligence in Endoscopic Ultrasound for Pancreatic Disorders. *Diagnostics (Basel)* **11** : 18, 2020
  - 14) Norton ID, Zheng Y, Wiersema MS, Greenleaf J, Clain JE, Dimagno EP : Neural network analysis of EUS images to differentiate between pancreatic malignancy and pancreatitis. *Gastrointest Endosc* **54** : 625-629, 2001
  - 15) Das A, Nguyen CC, Li F, Li B : Digital image analysis of EUS images accurately differentiates pancreatic cancer from chronic pancreatitis and normal tissue. *Gastrointest Endosc* **67** : 861-867, 2008
  - 16) Zhang MM, Yang H, Jin ZD, Yu JG, Cai ZY, Li ZS : Differential diagnosis of pancreatic cancer from normal tissue with digital imaging processing and pattern recognition based on a support vector machine of EUS images. *Gastrointest Endosc* **72** : 978-985, 2010
  - 17) Zhu M, Xu C, Yu J, Wu Y, Li C, Zhang M, Jin Z, Li Z : Differentiation of pancreatic cancer and chronic pancreatitis using computer-aided diagnosis of endoscopic ultrasound (EUS) images : a diagnostic test. *PLoS One* **8** : e63820, 2013
  - 18) Ozkan M, Cakiroglu M, Kocaman O, Kurt M, Yilmaz B, Can G, Korkmaz U, Dandil E, Eksi Z : Age-based computer-aided diagnosis approach for pancreatic cancer on endoscopic ultrasound images. *Endosc Ultrasound* **5** : 101-107, 2016
  - 19) Kuwahara T, Hara K, Mizuno N, Okuno N, Matsu-moto S, Obata M, Kurita Y, Koda H, Toriyama K, Onishi S, Ishihara M, Tanaka T, Tajika M, Niwa Y : Usefulness of Deep Learning Analysis for the Diagnosis of Malignancy in Intraductal Papillary Mucinous Neoplasms of the Pancreas. *Clin Transl Gastroenterol* **10** : 1-8, 2019
  - 20) Marya NB, Powers PD, Chari ST, Gleeson FC, Leggett CL, Abu Dayyeh BK, Chandrasekhara V, Iyer PG, Majumder S, Pearson RK, Petersen BT, Rajan E, Sawas T, Storm AC, Vege SS, Chen S, Long Z, Hough DM, Mara K, Levy MJ : Utilisation of artificial intelligence for the development of an EUS-convolutional neural network model trained to enhance the diagnosis of autoimmune pancreatitis. *Gut* **70** : 1335-1344, 2021
  - 21) Tonozuka R, Itoi T, Nagata N, Kojima H, Sofuni A, Tsuchiya T, Ishii K, Tanaka R, Nagakawa Y, Mukai S : Deep learning analysis for the detection of pancreatic cancer on endosonographic images : a pilot study. *J Hepatobiliary Pancreat Sci* **28** : 95-104, 2021