

氏名	すずき ののか 鈴木 野の香
学位の種類	博士 (医学)
学位授与年月日	2021年3月25日
学位授与の条件	学位規則第4条第1項
研究科専攻	東北大学大学院医学系研究科 (博士課程) 医科学専攻
学位論文題目	腎生検標本における機械学習を用いた間質の評価方法の確立及び腎予後との関係についての検討
論文審査委員	主査 教授 張替 秀郎 教授 高橋 和広 教授 伊藤 明宏

論文内容要旨

学籍番号：B7MD5076

氏名：鈴木 野の香

本文：

糖尿病合併による腎病理所見の変化や腎予後との関係を調べることを目的に研究を開始したところ、尿細管間質障害の評価においては、その記載方法が多様であり、糸球体腫大の評価においては、腫大の有無の評価と実測の糸球体面積に相関を認めず、診療経験や対象症例の年齢、尿蛋白量などの臨床情報から予測される所見を考慮した上での主観的な評価が含まれている可能性が否めないことが明らかとなった。以上の結果から、腎病理診断を受ける患者に対して、現在の腎臓の状態と今後の腎機能障害の経過予測などを、観察者や医療施設間によらず横断的客観性と経時的客観性に基づいた診断結果が得られる手段が必要であると考えた。

そこで、近年開発が進んでいる深層学習を含めた機械学習を利用し、間質領域の割合を定量的に評価し、腎予後との関係を評価することを目標として研究を行った。スライドガラス上の腎病理検体をスキャナーを用いてデジタル化し、Whole Slide Imaging(WSI)を作成した。WSIを用いて、3人の腎臓専門医が尿細管間質障害の再評価を行った結果、全症例における評価の誤差の平均は10%未満に留まった。一方で、障害の程度が25-75%である症例群に関しては、その他の症例群と比較して誤差に有意差を認め、差が出やすくなる傾向を認めた。また、腎生検時のeGFRと各病理所見はよく相関し、その線形近似式より腎予後予測が可能となった。腎生検時の臨床検査結果としてのeGFRが腎病理所見から予測されるeGFRより高値であるほど年間eGFR低下量が大きくなり、腎機能低下リスクが高くなることが示された。

人工知能(AI)により、WSIをガラス領域、糸球体、尿細管、その他の組織である間質領域に組織セグメンテーションを行うため、独自の描画ソフトウェアツールを用いて教師データを作成し、深層学習モデルのU-netを使用して2段階の分析を行った。さらに、間質領域内の細胞浸潤を評価するため、教師データを作成し、AIによる細胞の核領域の割合の推定を行った。得られたAIの推定結果を腎臓専門医が評価した腎病理所見や腎生検時の腎機能と比較し、腎予後との関係の解析を行った。AIが推定した間質領域の割合と腎臓専門医が評価した尿細管間質障害、間質線維化、間質障害の割合の平均値の比較、及びAIが推定した間質領域内の細胞の核領域の割合と腎臓専門医が評価した炎症細胞浸潤の割合の平均値の比較を行った結果、すべてにおいて相関を認めた($R^2 = 0.7503$ 、 $P < 0.0001$ 、 $R^2 = 0.5805$ 、 $P < 0.0001$ 、 $R^2 = 0.6439$ 、 $P < 0.0001$ 、 $R^2 = 0.1378$ 、 $P = 0.0018$)。さらに、腎生検時eGFRとAIが推定した間質領域の割合、間質領域内の細胞の核領域の割合をそれぞれ評価した結果では、腎臓専門医の評価と同様に相関を認めた($R^2 = 0.3537$ 、 $P < 0.0001$ 、 $R^2 = 0.0391$ 、

(書式12)

$P < 0.0001$)。しかし、腎予後予測に関してはAIが推定した細胞の核領域において、腎臓専門医の評価と異なる結果となった($R^2 = 0.0408$ 、 $P = 0.0976$)。

本研究により、腎生検病理組織においてAIを用いて尿細管間質領域を認識するアルゴリズムの骨組みを作成することができ、そこから導かれた定量的病理評価結果は腎臓専門医の評価とよく相関した。したがって、腎病理診断において、生体標本に含まれる情報の定量化や診断ルールの定式化においてAIの認識技術を活用することが可能であることが示された。AIによる推定結果の精度を向上するための課題や定量的な評価としての有用性を確認するための課題は残るが、今後、AIの認識技術を応用して腎予後を予測する参照データを作成できた場合、施設間や医師間のバイアスを最小限にとどめたうえで、個人及び患者集団としてみた場合の戦略的な腎臓病対策に有用であると考える。

審査結果の要旨

博士論文題目 腎生検標本における機械学習を用いた間質の評価方法の確立及び腎予後との関係についての検討

所属専攻・分野名 医科学専攻・腎高血圧内分泌学分野

学籍番号 B7MD5076 氏名 鈴木野の香

慢性腎臓病（Chronic Kidney Disease:CKD）において、糸球体硬化や尿細管萎縮および間質線維化の組織学的所見は腎予後の重要な指標となっているが、その組織学的評価においては観察者や医療施設間によらない客観性を担保することが重要である。そこで、今回、深層学習を含めた機械学習を利用し、間質領域の割合を定量的に評価し、腎予後との関係を評価することを目的として研究を行った。

まず、スライドガラス上の腎病理検体をスキャナーを用いてデジタル化し、Whole Slide Imaging(WSI)を作成した。WSIを用いて、3人の腎臓専門医が尿細管間質障害の再評価を行った結果、全症例における評価の誤差の平均は10%未満に留まった。一方で、障害の程度が25-75%である症例に関しては、誤差が大きくなる傾向を認めた。また、腎生検時のeGFRと各病理所見はよく相関し、その線形近似式より腎予後予測が可能となった。腎生検時の臨床検査結果としてのeGFRが腎病理所見から予測されるeGFRより高値であるほど年間eGFR低下量が大きくなり、腎機能低下リスクが高くなることが示された。

次に、人工知能(AI)により、WSIをガラス領域、糸球体、尿細管、その他の組織である間質領域に組織セグメンテーションを行うため、独自の描画ソフトウェアツールを用いて教師データを作成し、深層学習モデルのU-netを使用して2段階の分析を行った。さらに、間質領域内の細胞浸潤を評価するため、教師データを作成し、AIによる細胞の核領域の割合の推定を行った。得られたAIの推定結果を腎臓専門医が評価した腎病理所見や腎生検時の腎機能と比較し、腎予後との関係の解析を行った。AIが推定した間質領域の割合と腎臓専門医が評価した尿細管間質障害、間質線維化、間質障害の割合の平均値の比較、及びAIが推定した間質領域内の細胞の核領域の割合と腎臓専門医が評価した炎症細胞浸潤の割合の平均値の比較を行った結果、すべてにおいて相関を認めた($R^2=0.7503$, $P<0.0001$, $R^2=0.5805$, $P<0.0001$, $R^2=0.6439$, $P<0.0001$, $R^2=0.1378$, $P=0.0018$)。さらに、腎生検時eGFRとAIが推定した間質領域の割合、間質領域内の細胞の核領域の割合をそれぞれ評価した結果では、腎臓専門医の評価と同様に相関を認めた ($R^2=0.3537$, $P<0.0001$, $R^2=0.0391$, $P<0.0001$)。しかしながら、腎予後予測に関してはAIが推定した細胞の核領域において、腎臓専門医の評価と異なる結果となった($R^2=0.0408$, $P=0.0976$)。

本研究の結果から、腎病理診断において生体標本に含まれる情報の定量化や診断ルールの定式化においてAIの認識技術を活用することが可能であることが示された。本研究の結果は、今後の戦略的な腎臓病対策に有用であると考えられる。

よって、本論文は博士（医学）の学位論文として合格と認める。