

シンポジウム 1 : 前立腺癌 : Next 10 years ~どうなる, どうする, 前立腺癌~

前立腺がん画像診断の進歩と将来展望 AI の基礎と画像診断へのその応用

香川大学医学部附属病院 泌尿器・副腎・腎移植外科

加藤 琢磨*

(受付日 : 2023 年 1 月 4 日)

抄録 :

高齢化社会の到来と PSA スクリーニングの普及により前立腺癌の患者数は増加している。しかしながら、検診にて見つかる前立腺癌は高分化な限局性癌であることが多く、過剰診断と過剰治療が問題となる。また、前立腺生検による病理診断と全摘標本の比較では 3 割の症例に upgrading を認めるとされ、診断時の過小診断とそれに基づく過小治療も看過できない問題である。近年進歩が著しい人工知能 (artificial intelligence ; AI) の前立腺癌の画像診断への応用による radiomics はこれらの問題を解決する一助となる可能性を秘めている。さらに radiomics に遺伝子検査を組み合わせた radiogenomics は個別化医療の実現には欠かせないツールとなり得る。本稿では AI の基本事項に触れ、AI による MRI 画像診断, radiogenomics について最近の知見について紹介する。

(西日泌尿. 85 : 96-101, 2023)

キーワード : 前立腺癌, 画像診断, 人工知能, 個別化医療

1. 初めに

高齢化社会の到来と PSA スクリーニングの普及により前立腺癌の患者数は増加し、前立腺癌は 2022 年の癌罹患数予測で本邦における男性癌の第一位となった¹⁾。その一方で 2019 年の前立腺癌の診断症例数 94,748 例に対し 2020 年の前立腺癌の死亡者数は 12,759 名であり、前立腺癌は診断者数に比べ、死亡数が低いことが特徴である。また、PSA スクリーニングにて見つかる前立腺癌は若年で高分化な限局癌が多いことが特徴であり²⁾、前立腺癌の過剰診断と過剰治療は解決すべき課題である。手術や放射線治療による過剰治療には監視療法により対応可能であるが、過剰診断に対しては生検前の画像診断の段階で回避可能か、その進歩が近年注目されている。その一方で、術前の前立腺生検診断病理と前立腺全摘の病理診断の不一致は以前から指摘されており³⁾、Abedi ら⁴⁾ は前立腺生検標本と前立腺全摘標本の病理診断の

比較を行い、439 例のうち 144 例 (32.8%) が全摘標本にて upgrading したと報告している。術前診断の understaging とその診断に基づく under treatment も看過できない重要な課題である。Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) による MRI 画像読影方法の均てん化, DWIBS (Diffusion-weighted Whole body Imaging with Background Suppression ; 背景抑制広範囲拡散強調画像), Prostate-specific membrane antigen - positron emission tomography (PSMA-PET) といった新たな画像診断法の発達に加え、近年急速な進歩を遂げている AI による診断補助技術の発展は前立腺癌の診断と治療における問題解決の一助となる可能性を秘めている。本稿では AI の基本事項に触れ、AI による MRI 画像診断, radiogenomics について最近の知見について紹介する。

2. Artificial intelligence (AI) とは

AI という概念は 1956 年にダートマス会議にて AI の父といわれるジョン・マッカーシーが「知的な機械。特に知的なコンピュータープログラムを作る科学技術」として提唱したのが最初とされている。研究者により AI

* 〒761-0793 香川県木田郡三木町池戸 1750-1
TEL 087-891-2202, FAX 087-891-2203
E-mail kato.takuma@kagawa-u.ac.jp

の定義は様々であるが、一般社団法人 人工知能学会 ホームページには「人間と同じ知的作業をする機械を工学的に実現する技術」と記され、「大量の知識データに対して、高度な推論を的確に行うことを目指したもの」（人工知能学会設立趣意書）とされている。

a. 機械学習

AI の概念の中に機械学習があり、機械学習は“教師あり学習”，“教師なし学習”，“強化学習”の3つに大別される。さらに“教師あり学習”の学習手法に「分類」，「回帰」があり，“教師なし学習”には「クラスタリング」と「次元削減」がある。ニューラルネットワークは機械学習の一つの手法であり、近年注目を集めているディープラーニングはニューラルネットワークがさらに進歩したものである。

“教師あり学習”は学習データに正解ラベルを組み合わせて学習させる手法で、あらかじめ大量のデータと答えを用意し、それをコンピューターに学習させる。「分類」という機械学習法は、MRI 画像を例にとると学習データである MRI 画像に答えである PI-RADS 所見をセットにしてコンピューターへ大量に学習させ、未知の画像を見せたときにコンピューターが自律的に「この病変は PI-RADS カテゴリー 5 である」と回答できるようにする手法である（図 1）。それに対し、「回帰」という機械学習法は連続値を使い、ある数値から別の数値を予測する手法であり、「過去数年間の外来受診者数のデータから、来週一週間に訪れる外来患者数を予測する」，「身長と体重のデータからある身長における体重を予測する」といったことが例として挙げられる。

教師なし学習は正解ラベルのついていないデータのみを与えて学習させる手法で、データを与えられたときにそのデータに潜む傾向や構造を抽出するときに用いられ

る。「クラスタリング」という機械学習法は、MRI 画像を例にすると、様々な画像が入り混じったデータセットを渡したときに、データそのものがもつ構造、特徴を分析し「T1 強調画像のグループ」，「T2 強調画像のグループ」，「拡散強調画像のグループ」へと自動的に分類して返してくる手法である（図 2）。それに対し、「次元削減」は教師なし学習を通して「変数の数を減らす」という機械学習法で、例として多数の診療内容のデータからコンピューターが自動的に消化器外科、甲状腺外科、呼吸器外科、泌尿器科、呼吸器内科、消化器内科、内分泌内科などの集団にグループ分けし、さらに、「外科」，「内科」に診療科を集約してカテゴリー分けする手法である。

b. 強化学習

強化学習は与えられた課題に対して AI が試行錯誤することにより課題を解決する方法を学習する機械学習法で、AI の行動結果に報酬を設定することによりその報酬が最大化するようにコンピューターはその行動パターンを自律的に学習する。TUR-BT が出来るようになるプロセスを例にすると、①切除してみる、②膀胱を perforation してしまう、③切除の方法を変える（これは強化学習の“戦略”に相当する）、④そうすると少し上手に切除できるようになる（これは強化学習の“報酬”に相当する）、⑤切除の仕方に工夫を加えてさらに上手に切除が出来るようになる、⑥この試行錯誤の繰り返して最後はスムーズに腫瘍の切除が出来るようになる、これが強化学習の基本的な考え方である。例としてアルファ碁は Google DeepMind 社によって開発されたコンピューター囲碁プログラムであるが、囲碁のプロによる“教師あり学習”と自己対戦による“強化学習”を繰り返すことで囲碁の学習を自律的に進め、当時の世界トップクラスの棋士であるイ・セドル九段に勝利し誌面を賑

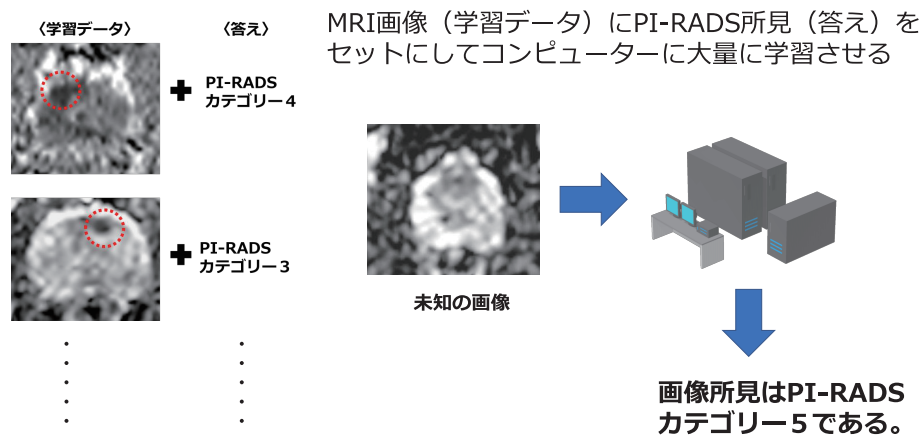


図 1 機械学習；教師あり学習（分類）

わせた。

c. ニューラルネットワーク

人間の脳内では千数百億個の神経細胞（ニューロン）がそれぞれ無数の神経細胞に信号を伝達し、様々な情報処理を行っている。脳の情報伝達機構をコンピューターで模倣したものがニューラルネットワークと呼ばれる。ニューラルネットワークは基本的に入力層（input layer）、隠れ層（hidden layer）、出力層（output layer）からなり、各層に配置されたニューロンに相当するノード（点）が、シナプスに相当するエッジ（辺）により構成されている。入力層にデータが入ると、エッジを通じて隠れ層のノードにデータが運ばれ、そこで重み付けを受けてエッジを通じて出力層のノードに伝達、データは外部に出力される。ニューラルネットワーク内の隠れ層を多層化（ディープ化）し、情報の処理能力を向上させたものをディープニューラルネットワークという（図3）^{5,6)}。ディープラーニングは機械学習のなかでニューラルネットワークを使った学習手法で、人間のサポートな

くコンピューターが自律的に大量のデータから注目するデータの特徴を発見する技術である。ディープラーニングには、畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network；CNN）、再帰型ニューラルネットワーク（Recurrent Neural Network；RNN）、長・短期記憶（Long short-term memory；LSTM）、敵対的生成ネットワーク（Generative Adversarial Network；GAN）などがあり、そのうちCNNが画像認識に優れ、病理診断や画像診断に応用されている^{7,8)}。

3. AI による MRI 画像診断の研究

AI による MRI 画像診断の研究は lesion classification と lesion detection の二つに大別される。Lesion classification では関心領域（region of interest；ROI）を良性と悪性あるいは significant cancer と insignificant cancer といった二群に分ける two-class lesion classification と International Society of Urological Pathology（ISUP）などの病理学的悪性度や PI-RADS

様々な画像が入り混じったデータセットを渡したときに、
データそのものがもつ構造、特徴を分析

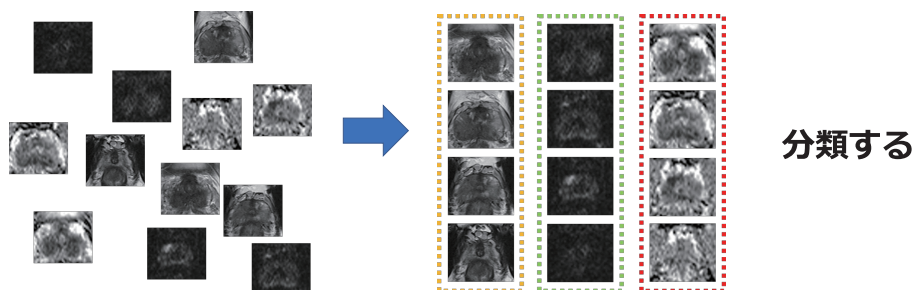


図2 機械学習；教師なし学習（クラスタリング）

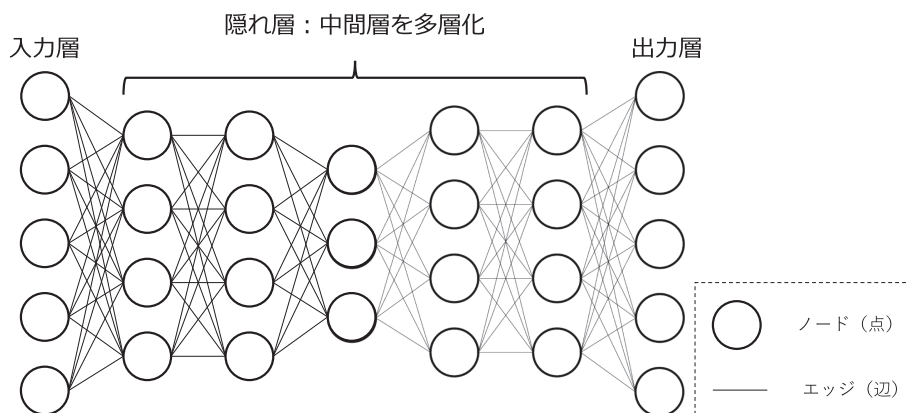


図3 ディープニューラルネットワーク

カテゴリーといった多段階に分類する multi-class lesion classification について AI 研究が行われている。Lesion classification ではまず ROI を指定する必要があるが、lesion detection の場合には大きさ、形、血管増生といった semantic feature のほかに histogram analysis や texture といった agnostic feature を用いて AI が自動的に ROI の指定を行う。Twilt ら⁹⁾ は 2018 年から 2021 年に発表された AI による MRI 画像診断の 59 の研究報告について検討を行い、機械学習による two-class lesion classification が 25 研究と最多である一方、最も高度と考えられるディープラーニングを用いた multi-class lesion detection は 3 研究¹⁰⁻¹²⁾ に留まると報告している（表 1）。Cao ら¹⁰⁾ は CNN を用いて病変の同定、グリソンスコアの予測能の獲得を検討した。彼らは術前 MRI と前立腺全摘を受けた 417 名の前立腺癌患者の画像データ及び病理データを用いて、前立腺全摘病理標本上の癌病巣に相当する MRI 画像上の ROI を指定し、Multiclass CNN である Focal Net にて機械学習を行った。Validation cohort において、index lesion を 89.7 % の正しさで、clinically significant lesion は 87.9 % の正しさで抽出可能であり、Gleason score (GS) ≥ 7 の予測能は AUC 0.81, GS $\geq 4+3$ の予測能は AUC 0.79 であったと報告している。Winkel ら¹²⁾ は AI software である “prostate AI” を用いて、ディープラーニングによる機械学習を行い、病変の同定である Lesion detection と、PI-RADS カテゴリーによる grading 機能を実装させた。次に、スクリーニングプログラムに参加

した PSA 高値の患者 48 名に対し、MRI で PI-RADS カテゴリー 3 以上の病変のみに標的生検を実施。人間と AI software の PI-RADS カテゴリースコアの一致率、病理所見所見との関連を検討した。8 個の index lesion に対する放射線診断医と AI の診断の一致率は PI-RADS category 3 で 78 %, カテゴリー 4 で 93 %, カテゴリー 5 で 100 % であった。さらに、癌が検出された 6 カ所の index lesion は放射線診断医、AI software 共に指摘していた。

AI による MRI 画像診断は近年注目され盛んに研究がおこなわれているものの、これらの研究は単施設による症例数が限定的な後ろ向き研究がほとんどであり、AI 診断が一般に普及するためには外部の validation dataset を用いた大規模な前向き研究による検証が必要である。

4. Radiomics と Radiogenomics

Radiomics とは、CT や MRI から得られる大きさ、形状、histogram of volume intensity, texture analysis, transform analysis, fractal analysis といった多系統の情報を統合的に解析して医用画像診断の効率と精度を高め、癌の局在や悪性度、予後予測との関連を検討する学問分野を指す¹³⁾。前述した AI による MRI 画像診断の研究もこの学問分野に含まれる。それに対し、Radiogenomics は Radiomics で扱う情報に、さらに遺伝子情報を加えることで個別化医療 (Precision Medicine) を目指す新しい学問分野である¹³⁾。この Radiogenomics

表 1 ディープラーニングを用いた MRI 画像の multi-class lesion detection 研究

発表者 (年)	症例数	Input	MR sequences	アルゴリズム	解析能
Cao ¹⁰⁾ (2019)	417	MR images	T2W, ADC	CNN: FocalNet (multi-class)	AUC ISUP2 $\geq 0.81 \pm 0.01$ ISUP3 $\geq 0.79 \pm 0.01$ ISUP4 $\geq 0.67 \pm 0.04$ ISUP5 $\geq 0.57 \pm 0.02$
Vente ¹¹⁾ (2021)	162	MR images Zonal masks	T2W, ADC	CNN: 2D U-Net	Quadratic weighted kappa 0.81 ± 0.01 Weighted kappa (CA De with PR-RADS classification) 0.42
Winkel ¹²⁾ (2020)	48	MR image	T2W, ADC DWI	Deep CNN: Multi network	Lesion level sensitivity PI-RADS 3 = 43% PI-RADS 4 = 73% PI-RADS 5 = 100%

文献 9 より引用改変

CNN = Convolutional neural network. DWI = Diffusion weighted imaging. ADC = Apparent diffusion coefficient
CA De = Computer-aided detection.

の活用例として、画像の数値データや画像所見から gene signature (遺伝的特性) や遺伝子検査結果の予測をするといったことが挙げられる。

McCann ら¹⁴⁾ は 30 名の前立腺癌患者の辺縁領域 (peripheral zone) の癌病変 45 カ所を対象に画像の数値データと P-TEN の発現状況を検討した。ADC, ADC 10 % タイル, T2 信号強度の歪度, 前方体積移動係数, 血管外液量率, 逆流速度定数などの定量的な画像数値データのうち, 逆流速度定数と P-TEN の発現は有意な逆相関を示すことが確認された。これは, 画像の中に潜む思わぬ数値データが遺伝特性との関連を示した最初の報告である。我々の目に見えないデータが遺伝特性と関連があることを示したことから非常に興味深い結果であると言える。答えのない教師学習をディープラーニングにて実行すれば, 意外な数値データが遺伝情報を示す指標になる可能性がある。

Hectors ら¹⁵⁾ は前立腺全摘と Decipher genome test[®] を受けた 64 名の前立腺癌患者の画像データとゲノムデータを用いて, 画像の数値データと GS8 以上の病理所見, Decipher score, gene signature, Gene expression level との関連を検討した。14 個の radiomics feature (画像パラメーター) が $GS \geq 8$ の病理所見と相関し, GLCM texture feature sum average score が Decipher score > 0.6 と相関することが示された。さらに 19 個の gene signature が 31 個の mpMRI radiomics feature と相関し, 311 個の gene expression が 40 個の DWI の radiomics feature と相関したことから, これらのパラメーターを用いて機械学習を行い, MRI 画像上のパラメーターから GS と Decipher score の予測モデルを構築した。GS だけでなく遺伝子検査である Decipher genome test[®] の結果まで予測できるようになってきていることがこの研究では示された。Radiomics や radiogenomics の発展は, 「画像上 GS 3 + 4 であるものの insignificant Ca が予想されるため, AS が提案されるケース」や「画像上 GS 3 + 3 であるが BRCA 変異に予後不良が予想されるため, AS ではなく根治療法が提案されるケース」など, 従来の臨床病理学的診断よりさらに進歩した個別化医療が実践される将来を期待させる。

AI による画像診断の特徴的な課題として Domain shift とブラックボックス化が挙げられる。Domain shift は MRI の撮影機器, 撮影条件, 造影剤の種類, ゲノム解析方法が研究毎に異なるためにアルゴリズムの標準化が出来ず, ある施設の結果が他の施設で再現出来ない問題であり¹⁶⁾, ブラックボックス化は AI が何かを判断し

た際にその根拠を人間が理解出来る形式で提示できないという問題である¹⁷⁾。これらの問題の解決のためには臨床情報, 遺伝情報とリンクした Image and genome data bank を設立と, AI の解釈の根拠を提示する技術の開発が必要である。

5. 終わりに

人工知能の発達と遺伝子解析技術の融合により画像診断は著しい進歩を遂げている。画像所見の自動解析だけでなく, 病理診断予測や遺伝子診断予測も可能になりつつある。画像診断はバイオマーカーに次いで, “imaging marker” として日常診療で活用される時代の到来が予想される。

文 献

- 1) がん情報サービス. がん統計予測. 2022.
- 2) Vis, A. N. et al.: Overall survival in the intervention arm of a randomized controlled screening trial for prostate cancer compared with a clinically diagnosed cohort. *Eur. Urol.* **53**: 91-98, 2008.
- 3) Koksai, I. T. et al.: Discrepancy between Gleason scores of biopsy and radical prostatectomy specimens. *Eur. Urol.* **37**: 670-674, 2000.
- 4) Abedi, A. R. et al.: The discrepancy between needle biopsy and radical prostatectomy Gleason score in patients with prostate cancer. *Urol. J.* **18**: 395-399, 2020.
- 5) 小松 大: 深層学習の基礎と腹部画像診断への応用. *信州医学雑誌* **69**: 27-36, 2021.
- 6) 小貫 真・瀬々 潤: 【今から始めるディープラーニング-基礎から実践まで, 押さえておきたいポイント】AI の基礎知識 ディープラーニングの基礎知識 押さえておくべき用語と手法. *INNERVISION* **34**: 35-38, 2019.
- 7) 山本 陽: 【AI が切り拓く未来の医療】AI 技術を用いた医用画像解析 病理画像に秘められた可能性の探求 AI による知識の拡張. *医学のあゆみ* **274**: 759-764, 2020.
- 8) 石岡 淳: 【泌尿器疾患を取り巻く人工知能 (Artificial intelligence : AI)】泌尿器科画像診断に用いられる AI 技術とその応用. *泌尿器外科* **33**: 562-569, 2020.
- 9) Twilt, J. J. et al.: Artificial intelligence based algorithms for prostate cancer classification and detection on magnetic resonance imaging: a narra-

- tive review. *Diagnostics (Basel)*. **11**, 2021.
- 10) Cao, R. et al.: Joint prostate cancer detection and Gleason score prediction in mp-MRI via FocalNet. *IEEE Trans. Med. Imaging*. **38**: 2496-2506, 2019.
 - 11) Vente, C. et al.: Deep learning regression for prostate cancer detection and grading in bi-parametric MRI. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* **68**: 374-383, 2021.
 - 12) Winkel, D. J. et al.: Autonomous detection and classification of PI-RADS lesions in an MRI screening population incorporating multicenter-labeled deep learning and biparametric imaging: proof of concept. *Diagnostics (Basel)*. **10**, 2020.
 - 13) Ferro, M. et al.: Prostate cancer radiogenomics-from imaging to molecular characterization. *Int. J. Mol. Sci.* **22**, 2021.
 - 14) McCann, S. M. et al.: Quantitative multiparametric MRI features and PTEN expression of peripheral zone prostate cancer: a pilot study. *AJR Am. J. Roentgenol.* **206**: 559-565, 2016.
 - 15) Hectors, S. J. et al.: Radiomics features measured with multiparametric magnetic resonance imaging predict prostate cancer aggressiveness. *J. Urol.* **202**: 498-505, 2019.
 - 16) 高橋 慧・高橋 雅:【AIが切り拓く未来の医療】AI技術を用いた医用画像解析 多施設データを用いた radiomics 解析. *医学のあゆみ* **274**: 770-774, 2020.
 - 17) 渡谷 岳: AI 画像診断は、いま (第6回) 放射線科医が知っておきたい AI の基礎. *画像診断* **41**: 894-898, 2021.

RECENT PROGRESS AND FUTURE PROSPECTS OF PROSTATE CANCER IMAGING DIAGNOSTICS: FUNDAMENTALS OF AI AND ITS APPLICATION TO DIAGNOSTIC IMAGING

TAKUMA KATO

Department of Urology, Faculty of medicine, Kagawa University, Kagawa, Japan

Abstract :

The number of prostate cancer patients is increasing due to the aging of the population and the prevalence of PSA screening. However, prostate cancer detected by screening is often highly differentiated and localized, resulting in overdiagnosis and overtreatment. On the other hand, a comparison of pathological diagnosis by prostate biopsy and total prostatectomy specimen shows that upgrading is observed in about 30 % of cases. The application of artificial intelligence (AI) to prostate cancer diagnostic imaging, which has been making remarkable progress in recent years, has the potential to help solve these problems. Furthermore, radiogenomics, which combines radiomics and genetic testing, may become an essential tool for the realization of personalized medicine. In this article, we will describe the basic issue of AI and introduce recent findings on MRI diagnosis and radiogenomics using AI.

(Nishinohon J. Urol. **85**: 96-101, 2023)

key words: prostate cancer, artificial intelligence, radiomics, radiogenomics
