

2024 年度 医療技術研究開発助成 成果報告書
[萌芽・探索型]

所属 九州大学大学院医学研究院泌尿器科学分野
氏名 小林 聡

[研究テーマ]

腎癌患者における遠隔支援を目指した包括的な AI 画像支援システム開発に関する研究

[分野]

- ① 日常生活における健康無関心層の疾病予防、重症化予防に資する医療機器
- ② 予後改善につながる診断の一層の早期化に資する医療機器
- ③ 臨床的なアウトカムの最大化に資する個別化医療に向けた診断と治療が一体化した医療機器
- ④ 高齢者等の身体機能の補完・向上に関する医療機器
- ⑤ 医療従事者の業務の効率化・負担軽減に資する医療機器
- ⑥ 次世代の医療機器開発・生産に資する要素技術・部品・部材の開発、製造基盤

1. 背景と目的

【研究背景】

腎癌に対する標準治療であるロボット支援腎部分切除術(RAPN)における 3D 画像を使った画像支援は、術中に腎血管や腫瘍の位置などの解剖構造を直感的に理解するのに役立つが、この画像支援には腎機能を温存する上で解決すべき課題が 3 つある。

➤ **腎腫瘍組織型の情報欠如による腎機能損失**

1 つ目は、術前画像から腫瘍の組織型を予測する手法が確立されていないことである。腎腫瘍の偽被膜を有する比率が腫瘍の組織型により変化するため、偽被膜を有する組織型と有しない組織型では腫瘍の切除方法と合併切除される正常マージン量が異なる。RAPN では、約 25ml の正常腎実質が合併切除され、術後 15% の腎実質体積と 16% の腎機能を損失している [Kobayashi S et al., *J Uro*, 2020]。

➤ **切除ライン上の解剖構造欠如による腎機能損失**

2 つ目は、切除ライン上の末梢腎血管や尿路の詳細な情報が 3D 画像に含まれていないことである。これにより、腫瘍切除時に温存できる腫瘍周囲の血管や尿路が合併切除され、残存腎実質の虚血状態と尿路の通過障害により患側腎機能が低下している。切除ライン上の詳細な腎血管と尿路の 3D 画像に組み込むことで組織損傷を回避できる可能性がある。しかし、末梢腎血管や尿路の構造を 3 次元構築するには CT 画像からマニュアルで各構造を個別でセグメンテーションしなければならないのが課題である。

➤ **自動レジストレーション法の欠如に伴う切除ラインのミスリードによる腎機能喪失**

現在、生成された 3D 画像を RAPN に導入後、術者が見ている視線(=内視鏡画像)と同じように 3D 画像をマニュアルで術者以外の医療者が位置合わせをしている。したがって、このマニュアルレジストレーションでは実際の内視鏡画像とは正確に位置合わせできないため、このレジストレーション方法では術者に腫瘍切除ラインをミスリードさせる可能性がある。このミスリードは、腫瘍への切り込みによる腫瘍残存のリスクと腫瘍周囲の血管や尿路を損傷して合併症を引き起こすリスクがある。現状では、RAPN における 3D 画像と内視鏡画像のレジストレーションを自動化する方法は報告されていない。

したがって、当該研究は上述する背景を踏まえ腎癌患者の腎機能温存を目的とした包括的な AI 画像支援システムの開発を目指し、腎癌診療における付加価値のあるアプリケーションを提案した。

【目的】

小径腎腫瘍を罹患した患者における RAPN で失われている腎機能を取り戻すために、以下の 3 つの工程に沿って、人工知能(AI)を使った包括的な画像支援システムの構築を目的とした。

- Aim 1. 術前CT画像で腎腫瘍の組織型を推定するAI腎腫瘍組織型診断法を開発。
- Aim 2. 腎腫瘍の組織型と詳細な腎血管情報を含んだAI腎腫瘍3D画像生成法を開発。
- Aim 3. AIを活用した2D-3D自動レジストレーション法を開発。

2. 研究方法・計画

【Aim1: AI 腎腫瘍組織型診断法】

画像処理:

術後病理所見を有する RAPN 症例から以下の通りに右腎/左腎の症例を抽出した。淡明細胞型腎細胞癌 5 例/5 例、嫌色素性腎細胞癌 5 例/5 例、乳頭型腎細胞癌 4 例/4 例、オンコサイトーマ 1 例/1 例、腎血管脂肪筋腫(AML) 4 例/4 例の CT 画像を抽出した。ワークステーションで Terminal で LabelMe (Semantic segmentation 用)を実装し、1枚の CT 画像から左右腎臓、淡明細胞型腎細胞癌、嫌色素性腎細胞癌、乳頭型腎細胞癌、オンコサイトーマ、腎血管脂肪筋腫のラベルデータを含む json ファイルと CT 画像を jpn ファイルに変換してデータセットを作成した。

機械学習:

作成した 38 症例、1442 枚データセットを 1332 枚を機械学習用のトレーニングデータ、55 枚を検証用データセット、55 枚をテスト用データセットに分配し、以下のコードを Xcode (version 16.1 (16B40), Apple Inc., ワークステーション: Apple Mac Mini 14 コア CPU/20 コア GPU M4PRO/64GB/1TB SSD)を活用し、YOLO v7 を使用して CT 画像から腎臓、各組織型の腫瘍について機械学習を実施した (図 1)。

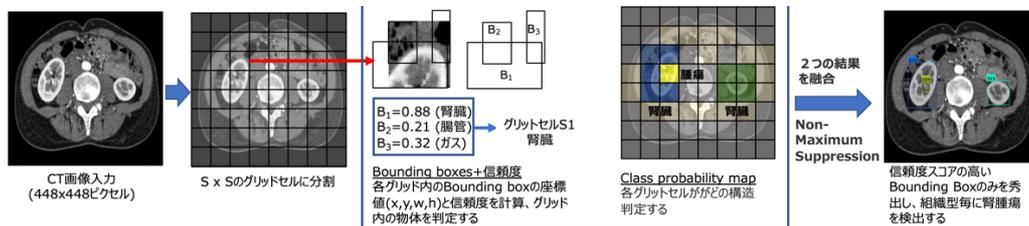


図1. 腎腫瘍組織型推定モデル(YOLO v7).

【Aim2: AI 腎腫瘍 3D 画像生成法】

画像処理:

腎癌疑い受診した 40 名の患者の術前 CT 画像(DICOM データ)をディプラーニングのトレーニング用に 40 名の腎癌患者の術前 CT 画像を 512 x 512 ピクセルに調整し、かつフォーマットを Nift フォーマットに変換して画像処理を実施した。変換した画像データを用いて、腎臓、動脈、静脈、腫瘍、尿路のラベルデータをマニュアルで作成した。畳み込みニューラルネットワークモデルに機械学習のトレーニング用、バリデーション用、テスト用として造影 CT 画像と左記構造のデータセットを 7:2:1 の割合で作成した。

マニュアルセグメンテーション作成:

セグメンテーションラベルデータと画像データのデータセットを以下のように 40 件作成した。20 件のデータセットを 14 個のトレーニングデータセット、6 個の検証データセット、2 個のテストデータセットに分割した。MONAI フレームワーク (3D UNet) を活用して機械学習モデルを開発しました(図 2)。ハイパーパラメータとして Adam Optimizer、エポック 2000、バッチサイズ 4 で設定した。各構造 (腎臓、動脈、静脈、腫瘍、尿路) のトレーニングデータセット、バリデーションデータセットを使用して上記パラメータで機械学習を実行した。

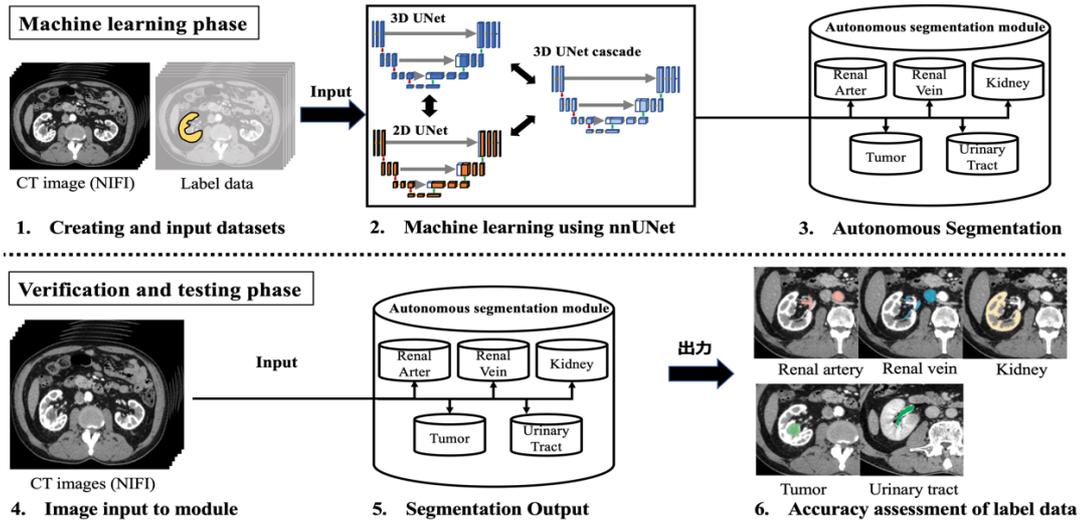


図2. AI腎腫瘍3D画像生成法

【Aim3: 2D-3D 自動レジストレーション法】

機械学習:

トレーニングデータセットとして内視鏡画像及び3D画像を収集する。術中内視鏡画像とそのシーンをナビゲーションする3D画像のデータセットを作成し、UNet (ワークステーション: Apple MacBook Air 131VJ M4/32GB/1TB SSD)を活用して機械学習を実施した。続いて、入力された内視鏡画像から、3D画像を出力する画像変換のネットワークを構築し、学習データ: 検証データ: テストデータで交差検証を実施した。機械学習モデルより出力された3D画像の対象部位の重心位置を算出し、精度評価に用いる。機械学習モデルより出力された3D画像と、対象患者の全方位3D画像(自動作成可能)とのマッチングを行い、その精度を評価した(図3)。

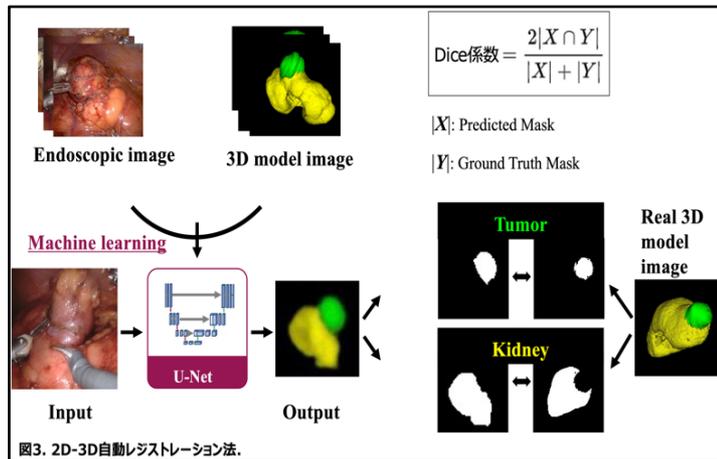
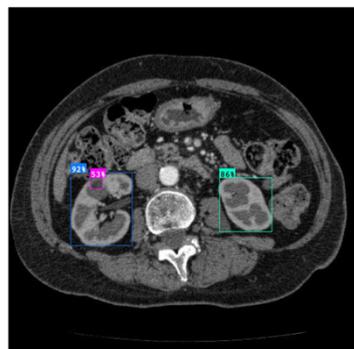


図3. 2D-3D自動レジストレーション法。

3. 研究成果及び考察

【Aim1: AI 腎腫瘍組織型診断法】

機械学習により Box Loss Class Loss、Object Loss ともに 60 epochs で学習が進むに連れて低下し、精度が向上したことがわかった。テストデータを使用して、CT画像を入力すると86%-92%の確率で左右の腎臓を識別し、さらには53%の確率で嫌色素性腎細胞癌を画像から検出することが可能であった(図4)。



```
{
  "predictions": [
    {
      "x": 134,
      "y": 277,
      "width": 88,
      "height": 100,
      "confidence": 0.92,
      "class": "RightKidney",
      "class_id": 8,
      "detection_id": "30a74e1a-91a5-43e0-8b44-a11de55c877c"
    },
    {
      "x": 341.5,
      "y": 271,
      "width": 75,
      "height": 74,
      "confidence": 0.856,
      "class": "LeftKidney",
      "class_id": 4,
      "detection_id": "8c909bfb-b81a-40eb-98e7-972be822b44f"
    },
    {
      "x": 126.5,
      "y": 241.5,
      "width": 17,
      "height": 15,
      "confidence": 0.526,
      "class": "ChromophobeRCC",
      "class_id": 1,
      "detection_id": "b6d8a724-91de-4392-b403-d63f08d36c9f"
    }
  ]
}
```

図4. テスト結果: AI腎腫瘍組織型診断法
我々の予測モデルはCT画像から左右腎臓と小径の腎腫瘍、そしてその組織型を推論することが可能であった。

【Aim2: AI 腎腫瘍 3D 画像生成法】

機械学習:

40 症例のデータセットを用いて各構造(腎臓、動脈、静脈、腫瘍、尿路)の機械学習をハイパーパラメータとして Adam Optimizer、エポック 2000、バッチサイズ 4 で機械学習を実施した。機械学習モデルの精度について、腎臓や動脈のモデルは Dice score>0.9 以上の非常に高い精度を得られ、静脈と尿路のモデルも比較的良好の精度を得られた。一方で腫瘍のモデルについて、精度が低かった。この要因として、腫瘍は左右の局在、埋没型、外方突出、大きさなど症例によって個体差があるため、学習するためのデータセットの量が不十分であったことが考えられた。

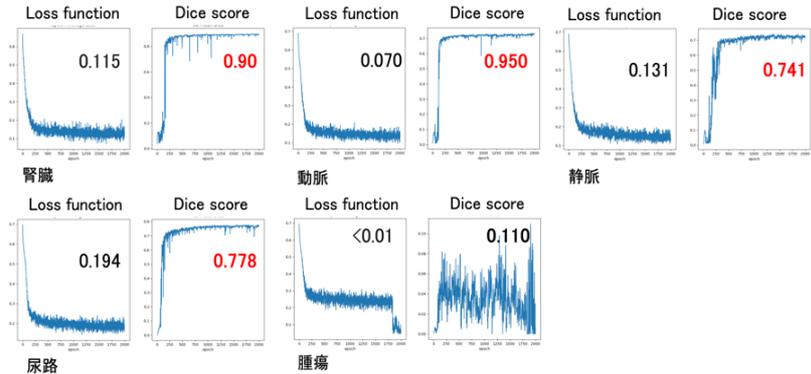


図5. AI腎腫瘍3D画像生成モデル精度。
40例のデータセットを28例のトレーニングデータセット、8例のバリデーションデータセット、4例のテストデータを使用し、機械学習を実施した。腫瘍を除く全てのモデルでDice score>0.7まで向上した。

自動ラベル出力:

上述した機械学習モデルに CT 画像(テストデータ)を入力して自動生成された腎臓、動脈、静脈、尿路と腫瘍のラベルデータを図 6 に示す。腫瘍を除く各構造のラベルデータは、CT 画像の中で正確に構造を識別してセグメンテーションが実施可能であった。また、先に述べた通り、腫瘍モデルの精度は改善したが、十分なラベルデータを自動生成するにはその精度は不十分であった。

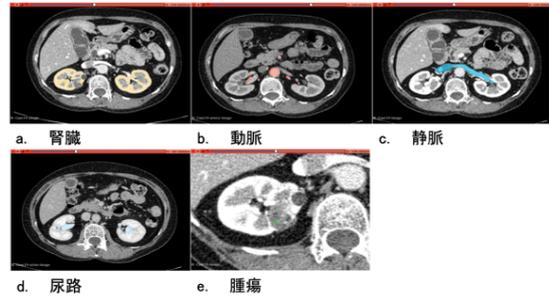


図6. AI腎腫瘍3D画像生成法によるラベル出力結果。
自動セグメンテーションによって習得された腎臓、動脈、静脈、腫瘍、尿路のラベルデータはa-eの通りです。

【Aim3: 2D-3D 自動レジストレーション法】

上述した機械学習後のモデルに内視鏡画像を入力し、3D 画像の自動レジストレーションを実施し出力された 3D 画像の結果を図 7 に示す。Dice 係数は腎臓 3D モデルでは学習症例数が増加に伴って 0.5 から約 0.7 まで改善を認めましたが、腫瘍モデルでは 0.15 前後で課題が残った。

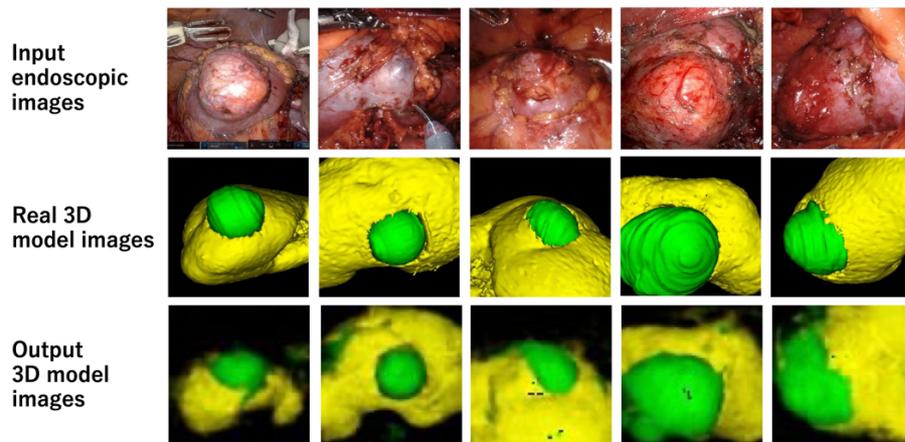


図7. 2D-3D自動レジストレーション法。
テスト用内視鏡画像を機械学習モデルに入力して出力された腎臓3Dモデルを示す。概ね真値画像に類似した3Dモデル画像が出力された。
黄色：腎臓、緑：腎腫瘍

4. まとめ

【本研究進捗状況】

AI 腎腫瘍組織型診断法は上述の通り、ソフトウェアを開発できているが、オンコサイトーマや AML といった良性腫瘍の症例数が少ないため、組織型を推論精度が低い傾向である。そのため、継続して症例を蓄積していき、腎腫瘍の 8 割以上の組織型をカバーした AI 腎腫瘍組織型診断法を開発継続していく。また、AI 腎腫瘍 3D 画像生成法は上述する通りに確立し、本研究の Aim1 は達成できている。今後は、腫瘍モデルの精度改善を行っていく。2D-3D 自動レジストレーション法において、学習データ数の増加が画像変換の精度を向上させる可能性が示唆されたが、元来腎腫瘍のバリエーションの多さに対応するため、様々なパターンを含む学習データを整備していく。

5. 倫理面への配慮

臨床研究(泌尿器悪性疾患における AI を使った画像診断支援技術開発と実現可能性に関する観察研究 承認番号:241321)として九州大学医学系地区部局観察研究倫理審査委員会より承認を得た。本研究で実施されたすべての処置は、1964 年のヘルシンキ宣言に従って実施され、同意については、患者への口頭と書面を持って署名を習得し、後ろ向きの資料使用については所属ホームページ上で公開しオプトアウトを実施した(https://www.uro.med.kyushu-u.ac.jp/wp-content/uploads/2024/11/research_56.pdf)。

6. 研究業績

学会報告

1. **Kobayashi S**, Tsukino K, Mutaguchi J, Tanegashima T, Tsukahara S, Goto S, Matsumoto T, Shiota M, Inokuchi J, Eto M. Development of autonomous segmentation system for 3D image generation in kidney cancer. 111th Japanese Urological Association Annual Meeting, Award session. April 26, 2024 (Location: Tokyo).
2. **Kobayashi S**, Tsukino K, Mutaguchi J, Tanegashima T, Tsukahara S, Goto S, Matsumoto T, Shiota M, Inokuchi J, Eto M. Development of autonomous segmentation system for 3D image generation in kidney cancer. 第 33 回日本コンピュータ外科学会大会、一般演題、2024 年 11 月 10 日 (開催地: 東京)
3. 月野 圭治、**小林 聡**, 小栗 晋, 牟田口 淳, 塚原 茂大, 種子島 時祥, 後藤 駿介, 松元 崇, 塩田 真己, 江藤 正俊. 鉗子情報を取り入れた手術ナビゲーションシステムの開発. 理想のロボット支援下腎部分切除(RAPN)を目指して第 38 回日本泌尿器内視鏡口ポティクス学会総会、シンポジウム、2024 年 11 月 28 日 (開催地: 千葉)

助成期間終了後の開発構想

当該研究終了後、AIを活用したCT画像から腎癌の診断(組織診断含む)、3D画像生成の自動化、そして術中画像支援の自動化についてクラウドマイグレーションを実施して腎癌診療における遠隔医療のアプリケーションとして実現可能性を検証していく。そのため、当該案件を遠隔利用のSaMDとして事業を展開していくため、産業技術総合研究所が主催する研究開発型スタートアップの起業・経営人材確保等支援事業(ディープテック分野での人材発掘・起業家育成事業・開拓コース)に応募し、技術シーズのビジネス化に向けた支援を模索する。同時に、開発成果の事業化に向けた準備として、公益財団法人九州大学・学術研究・産学連携本部(AiTIMaQ)の九大ギャップファンドに応募し、事業化検証資金獲得を目指す。当該事業における知的財産についてはAiRIMaQに発明届出書を提出し特許出願の是非を協議した上で、マーケティング、ライセンス交渉を行っていく。その間で得られた学術的成果については、国際学会(American Urological Association(AUA))で発表するとともに、別途AUA Innovation Nexus(ベンチャーのためのコンペティション)に参加し、資金調達に向けた国際に活動を行っていく。同時にAME事業(総合知を新医療へ、九州・沖縄・西日本を挙げてアジアへ繋がる医療系スタートアップエコシステムの構築)の九州大学大学発医療系スタートアップ支援プログラム シーズ S0 スタートアップを介して医薬品・医療機器等の実用化を目指す若手研究者を対象に担当PMと共に起業を目指す課題への応募を目指していく。

本プロジェクトの最終的なゴールは、研究成果であるAI画像支援システムをクラウドマイグレーションによって、遠隔医療のためのアプリケーションを実現させることである。具体的に、泌尿器科専門医にかかわらず「だれでも」「いつでも」クラウド上のアプリケーションにアクセスでき、そしてRAPNの画像支援を遠隔支援で受けられる腎癌診療を目指していく。これにより、遠隔医療の新たな未来を切り開くことで、IoT(Internet of Things)とAIで全ての患者と医療者が繋がり、Society5.0における泌尿器科診療の新たな価値を創造するの貢献できるものとする(図8)。

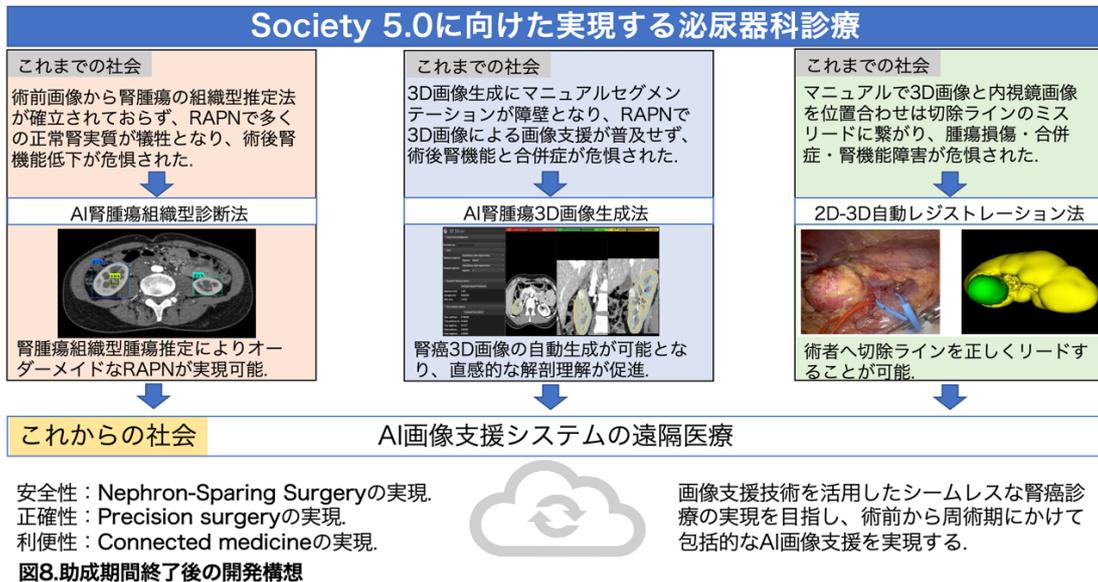


図8.助成期間終了後の開発構想