

アジア人に多い皮膚悪性腫瘍、乳房外パジェット病の AI 技術による予後予測

名古屋大学医学部附属病院

皮膚科 助教 滝 奉樹

名古屋大学医学系研究科 皮膚科学分野

大学院 2 年 江畑 葵

1. 研究の背景・目的

乳房外パジェット病は、欧米人では希で、アジア圏、特に本邦からの報告が多い皮膚悪性腫瘍である。アポクリン汗腺に由来する皮膚の腺癌の一種で、外陰部や肛門周囲、腋窩が好発部位として知られており、紅斑や脱色素斑などの臨床所見を呈する。病理組織学的には胞体の明るい大型の異型細胞（パジェット細胞）が表皮内で増殖する。一般的には進展が遅く、早期に発見されれば予後は良好で、外科的手術のみで完全寛解する症例が多い。しかし、初期病変は湿疹と見間違われやすく、長年放置される例も少なくない。早期例とは逆に、進行例では、一転してリンパ節転移や遠隔転移を高頻度に来たし、予後が悪い。このように、乳房外パジェット病では、早期例と進行例とでは、予後が全く異なり、それに伴い治療方針も異なってくる。つまり、乳房外パジェット病では、早期例に過剰医療を行わないためおよび、進行例に適切な医療を行うために、両者を正確に見極めることが重要である。しかし、乳房外パジェット病は病巣が大きく、術前に生検した部位では表皮内の病変であったが、全摘術をしたところ、真皮内浸潤を認める場合があり、術前に正確に浸潤度、進行レベルを評価するには限界がある。また、センチネルリンパ節生検を行う際にも、真皮内浸潤が生じている部位に正確にトレーサーを投与しなければならず、偽陰性などの問題もあり、センチネルリンパ節生検を行うことで予後が改善するかについては明確なエビデンスがない状態である。本研究では、乳房外パジェット病の臨床データ、病理組織画像、臨床写真などから、プログラミング言語 Python を用いて機械学習法の一つであるディープラーニングの予測モデルを作成し、乳房外パジェット病の予後予測を行う。

2. 研究の対象ならびに方法

<対象>2003年3月から2020年3月までに、名古屋大学医学部附属病院で手術を行った乳房外パジェット病の患者で、センチネルリンパ節生検を行った症例をみたく137症例を対象とした。

<方法>

① 乳房外パジェット病患者の臨床データ収集

患者背景（年齢、性別、腫瘍の部位）、手術前の血液検査結果（白血球数、好中球／リンパ球比、LDH、フィブリノーゲン、CEA）やセンチネルリンパ節生検の結果などのデータを収集および解析する。その過程で、どのデータがより予後と関連するのかを抽出し、どのデータに重みをつけるのか、病理画像にしても単に病理スライドを単純に読み込ませるのではなく、何に着目して病理画像をAIに読み込ませるのかを検討する。

② 乳房外パジェット病の病理写真データの収集および解析

プログラミング言語PythonおよびMATLABを用いて機械学習法の一つであるディープラーニングの予測モデルを作成する。①で解析したデータから予後予測に関連するデータを抽出し、そのデータに重みを付けて、AIに学習させる。また、逆に病理画像データから予後予測に有用であったデータを予測できるのかを検討する。それらの過程で、臨床データと、病理データのどの部分がより予後予測に重要かをAIに学習させ、最終的に乳房外パジェット病の予後予測モデルを作製する。

3. 研究結果

137症例の背景因子は、乳房外パジェット病と診断された平均年齢72歳（49-89歳）、性別（男性：102人・女性：35人）、原発部位（腋窩：0人・陰部：126人・肛門周囲：10人・下腹部：1人）、センチネルリンパ節転移（あり：121人・なし：16人）であった。

全生存期間を予後の指標に設定しようとしたが、すでに連絡がとれないなどで、死亡時までのデータが確認できる症例となると欠損データが多くデータ解析をするのに十分な奨励数が確保できなかったため、センチネルリンパ節生検の有無を予測するモデルを作製する方針とした。上記137症例のデータ解析からは、センチネルリンパ節転移の陽性の有意差のあるデータは、腫瘍の深達度であった（表1）。

表1 腫瘍の深達度とセンチネルリンパ節転移との関係

センチネルリンパ節転移	陽性	陰性	
Invasive level (%)			p-value
表皮内	0 (0)	44 (36.4)	0.000000185*
乳頭状真皮浸潤	4 (25)	61 (50.4)	
深部浸潤	12 (75)	16 (13.2)	

また、ROC 曲線 (図 1) を用いて、好中球/リンパ球比のカットオフ値を 3 と設定すると、感度 82.6%特異度 43.8%の精度でセンチネルリンパ節転移の陽性を示唆する指標となった。

以上の結果から、病理画像からは腫瘍の深達度を正確に測定するモデルを作製することに着手した。そのためには腫瘍細胞である、パジェット細胞を正確に認識するモデルを作製する必要がある。そのために、乳房外パジェット病の典型的な病理初見を呈する症例のスライド 30 枚を準備し、教師用データとして目

視でパジェット細胞をラベリングしたスライドを 20 枚準備し、AI に学習させ、残り 10 枚でテストを行った。同一症例のスライドで機械学習をさせると、ある程度の精度でパジェット細胞を標識するモデルの作製は可能であったが、別の症例のスライドでテストを行うと途端に精度が落ちるといったことが生じ、実用に耐えるものではなかった。

4. 考察

今回の臨床データからは、腫瘍の深達度および好中球/リンパ球比が乳房外パジェット病のセンチネルリンパ節転移の有無に重要な要素であることが確認できた。そこで、まず腫瘍

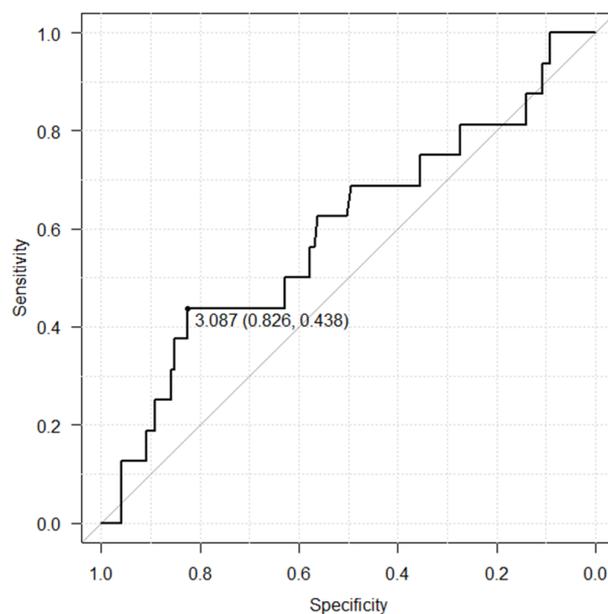


図1 好中球/リンパ球比による ROC 曲線

細胞であるパジェット細胞を正確に認識する AI モデルの作製に着手したが、同一症例内であればある程度の精度のモデルを作製できたが、それを他の症例に適応すると精度が落ちる現象に悩まされた。この原因として、HE 標本でのパジェット細胞は、他の細胞より明るい細胞質を持つ細胞であり、AI がパジェット細胞を認識する際に、細胞質の濃淡を主に認識して判定している可能性が考えられる。同一症例では、染色条件がほぼ一定なので、濃淡が均一のスライドになるが、他の症例のスライドを混ぜると、染色条件、染色してからの期間などの影響で全体の染まり方や、濃淡が異なってしまうのが、精度が落ちた原因なのではないかと考えた。問題点としては、現在当施設のスライドスキャナーでは、高解像度のスライドをスキャンするのに 1 枚 1 時間以上かかってしまい、腫瘍の大きなパジェット病のすべての病変のスライドをスキャンするのはあまり現実的ではない。一方、コストをかけて数百枚のスライドを外注ですべてスキャンするには予算が不足した。今後は、時間をかけて、すべてのスライドをスキャンして、学習データを多くすることによってより精度を高めて行きたい。

5. 文献

- 1) Aoi Ebata, Tomoki Taki, Shoichiro Mori, Yoshie Murakami, Toru Urata, Mao Okumura, Honami Akanabe, Satoko Imai, Kenji Yokota, Masashi Akiyama
Neutrophil-to-lymphocyte ratio as a predictor of lymph node metastasis in extramammary Paget's disease: A retrospective study J Am Acad Dermatol. 2021 Oct;85(4):1023-1025
- 2) Hao Wu, Huyan Chen, Xuchao Wang, Liheng Yu, Zekuan Yu, Zhijie Shi, Jinhua Xu, Biqin Dong, Shujin Zhu Development and Validation of an Artificial Intelligence-Based Image Classification Method for Pathological Diagnosis in Patients With Extramammary Paget's Disease