

博士論文の要旨及び審査結果の要旨

氏名 伊藤 陽祐
学位 博士 (医学)
学位記番号 新大院博 (医) 第 1037 号
学位授与の日付 令和4年3月23日
学位授与の要件 学位規則第4条第1項該当
博士論文名 Deep learning-based diagnosis of temporal lobe epilepsy associated with hippocampal sclerosis: an MRI study.
(深層学習を用いた海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかんの診断 : MRI 研究)

論文審査委員 主査 教授 五十嵐 博中
副査 教授 石川 浩志
副査 准教授 大石 誠

博士論文の要旨

目的 : 内側側頭葉てんかん (Mesial Temporal Lobe Epilepsy : MTLE) は抗てんかん薬による薬物治療では発作のコントロールは困難である。ただ、MTLE は、外科切除により発作消失が期待でき、特に摘出標本の病理所見で海馬硬化が認められた場合 (MTLE with Hippocampal Sclerosis: MTLE-HS)、術後の発作転帰が良いことが知られている。海馬硬化の診断には頭部 MRI が最も有用であり、特に MRI で片側のみに海馬硬化を認める例では切除後の発作転帰が良いことが報告されている。ただ、てんかんの診断に不慣れな放射線科医が MRI を読影すると海馬硬化が見逃されることも多い。

近年、人工知能のひとつである深層学習は、臨床応用が試みられつつある。なかでも Convolutional Neural Network (CNN) は、画像に対して高い識別性能を持つことが知られている。本研究では、この CNN を用いて術前 MRI から MTLE-HS の診断を行い性能の評価を行なった。一方で、てんかん専門医にも同じ術前 MRI を読影させ MTLE-HS の診断を行い、それぞれの診断性能の比較検討を行なった。

対象と方法 : 臨床的に MTLE と診断され、当院で前側頭葉海馬扁桃体切除術を施行された 114 例のうち、摘出標本の海馬の組織分類で HS ILAE (International League Against Epilepsy) type1 の診断を受けた 85 例を MTLE-HS 群とした。てんかん専門外来で非てんかんと診断された 56 例を Control 群とした。すべての術前 MRI は、1.5T 装置を用いて撮像された。海馬の長軸方向に平行に撮像された FLAIR 像 16 枚のうち海馬が最大に描出されているスライスとその上下 1 枚のスライスの合計 3 枚の画像をトレーニングデータセットに使用した。テストデータセットは、海馬が最大に描出されているスライス 1 枚の画像を使用した。MTLE-HS 群では手術側の側頭葉、Control 群では両側の側頭葉を画像サイズ 160×120 pixel、スライス厚 (3.5~4.0mm) で切り出した。深層学習には、ImageNet により事前学習した VGG16 モデルの全結合層を MTLE-H 群と Control 群の 2 群に識別できるように改変した CNN を用いた。この改変したモデルを mCNN (modified CNN) とした。この mCNN をトレーニングデータセットにより fine tuning (学習済みネットワークの重みを初期値として、モデル全体の重みを再学習) を行なった。Fine tuning 後の mCNN は、トレーニングに使用していないテストデータセットの MRI 画像を使用して診断性能の検証を行なった。一方で、同じテストデータセットをてんかん専門

医にも読影させ、診断性能を評価した。mCNN とてんかん専門医の診断性能は、5 分割交差検証を用いて評価し比較検討を行なった。

結果：fine tuning 後の mCNN は MTLE-HS の診断において非常に良好な結果であり、平均精度 87.8%[83%-93%]、平均感度 91.1%[85%, 96%]、平均特異度 83.5%[75%, 91%]を達成した。5 名のてんかん専門医は、平均感度 73.1%[65%, 82%]、平均特異度 66.3%[50%, 82%]で MTLE-HS を診断した。Fine tuning 後の mCNN の受信者動作特性曲線 (ROC curve) の AUC (Area Under the Curve) の平均値は、0.94 (95%CI, 0.90-0.98: DeLong 法) だった。5 名のてんかん専門医による読影の平均感度, 平均特異度の 95%CI は、fine tuning 後の mCNN の ROC curve の下方に位置した。

考察：本研究では、海馬硬化を伴う内側側頭葉てんかん患者 (MTLE-HS 群) の術前の MRI とてんかん専門外来で非てんかんと診断された Control 群の MRI を用いて mCNN の Fine tuning を行なった。Fine tuning 後の mCNN は、高い sensitivity と specificity で MTLE-HS を診断することができた。さらに fine tuning 後の mCNN は、てんかん専門医の読影よりも優れた診断性能を有していた。我々の知る限りでは、FLAIR 画像から MTLE-HS を診断するために CNN を使用した報告はなく我々の研究が最初の報告であると信じている。

CNN は入力データから診断に至る過程において、その判断根拠がわからないという大きな問題がある。判断根拠の可視化手法のひとつである Grad-CAM を用いることにより、CNN が識別する際に注目した画像の領域を可視化することができる。本研究では、この Grad-CAM++を用いて CNN の判断根拠の可視化を行なった。てんかん専門医と mCNN が共に MTLE-HS と正しく診断できた 3 例の画像は、海馬の信号値異常、海馬の萎縮、側脳室下角の開大が明らかであり、Grad-CAM++による heatmap でも海馬および側脳室下角に fine tuning 後の mCNN の判断根拠を示していると考えられた。このことから fine tuning 後の mCNN は、MTLE-HS の診断のために有用な画像所見と同じ領域に判断根拠を示しており、診断に対して信頼できるモデルであると考えられた。

審査結果の要旨

申請者は深層学習の一つであり、画像に対して高い識別性能を持つことが知られている Convolutional Neural Network (CNN) を用いて術前 MRI から内側側頭葉てんかん (MTLE-HS) の診断を行い性能の評価を行なった。一方で、てんかん専門医にも同じ術前 MRI を読影させ MTLE-HS の診断を行い、それぞれの診断性能の比較検討を行なった。前側頭葉海馬扁桃切除術を施行された 114 例のうち、摘出標本の海馬の組織分類で HS ILAE (International League Against Epilepsy) type1 の診断を受けた 85 例を MTLE-HS 群とし 1.5T MRI 似て撮像された FLAIR 画像をデータセットとして学習を行い、同じデータセットをてんかん専門医にも読影させ、診断性能を評価した。CNN は MTLE-HS の診断において非常に良好な結果であり、平均精度 87.8%[83%-93%]、平均感度 91.1%[85%, 96%]、平均特異度 83.5%[75%, 91%]を達成した。5 名のてんかん専門医は、平均感度 73.1%[65%, 82%]、平均特異度 66.3%[50%, 82%]で MTLE-HS を診断した。ROC curve では CNN は 0.94 であり、5 名のてんかん専門医による読影の平均感度, 平均特異度の 95%CI は、fine tuning 後の mCNN の ROC curve の下方に位置した。このことから CNN は、MTLE-HS の診断のために有用な画像所見と同じ領域に判断根拠を示しており、診断に対して信頼できるモデルであると考えられた。本研究は現在臨床応用が始まっている、深層学習を画像診断に応用したモデルを開発し、今後の臨床への寄与が大であると考えられ、よって博士論文として価値あるものと判断する。