



Title	造影超音波検査による早期乳癌の腋窩リンパ節転移診断に関する研究：人工知能併用および非併用での検証
Author(s)	押野, 智博
Description	配架番号：2981
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16888号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16888
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99733
Type	doctoral thesis
File Information	OSHINO_Tomohiro_abstract.pdf, 論文内容の要旨 https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/



学位論文内容の要旨

博士の専攻分野の名称 博士（医 学） 氏 名 押野 智博

学 位 論 文 題 名

造影超音波検査による早期乳癌の腋窩リンパ節転移診断に関する研究：人工知能併用および非併用での検証

(Diagnosis of Axillary Lymph Node Metastasis in Early Breast Cancer Using Contrast-Enhanced Ultrasound: Independent Evaluation of Approaches With and Without Artificial Intelligence Analysis)

【背景と目的】 早期乳癌における腋窩リンパ節転移は乳癌の治療方針や予後に影響する。腋窩リンパ節への手術が施行されれば腋窩リンパ節転移の有無も病理診断により最終診断されるものの、腋窩リンパ節への手術には合併症もあるため、腋窩手術は縮小傾向である。ここで画像診断が重要となり、不適切な画像診断は、不適切な腋窩リンパ節への手術や術後治療につながる。これらから、腋窩手術とその後の病理診断を行わずに腋窩リンパ節転移の状態を予測する正確で非侵襲的な手段、とりわけ画像診断が必要と考えられる。

腋窩リンパ節に対する画像診断法の中で、超音波検査 (US)は安価で簡便であり、放射線被曝や侵襲も伴わないため、世界中で利用されている。しかし非造影 US による腋窩リンパ節転移診断能は十分ではなく、さらに統一されたコンセンサスも得られておらず、診断能の報告もばらつきが大きい。一方で造影超音波検査 (造影 US)は乳癌において保険診療として利用されており、腋窩リンパ節転移の診断能は非造影 US よりも高いとする報告が散見され、非造影 US の利点を保ちながら高い診断能を有することが期待される。しかし、診断基準のコンセンサスは非造影 US 以上に少なく、診断能も向上が求められる。

今回、造影 US による腋窩リンパ節転移診断の向上・診断の統一化のために、2つのアプローチによる検証を行った。第1章は、背景として乳癌原発巣の非造影 US 画像を用いた腋窩リンパ節転移の予測が近年報告されていること、造影 US における非造影 US に比べた病変範囲の拡大 (以下 Discrepancy)は豊富な血管構築を反映し転移能を示す可能性があることに注目し、新たな診断基準の探索として Discrepancy が腋窩リンパ節転移の予測因子になるかを評価することを目的とした研究である。第2章は人工知能の医療への導入に注目した。画像診断では人工知能が広く用いられており、深層学習モデルは画像データを直接入力して高い精度で人工知能の予測を得ることができる。実際に、乳癌原発巣の非造影 US 画像を利用して腋窩リンパ節転移を深層学習により予測する試みなども行われているものの、造影 US 画像を深層学習に用いた研究は報告されていなかった。一方で機械学習モデルは特徴量による最適な予測を提供しながら特徴量の間の複雑な相互関係を明らかにすることができ、医療画像の特徴量を抽出することで医療画像にも活用できる。特に代表的なツリーベースモデルである特徴選択を用いた Light-gradient boosting machine (以下 LightGBM)は表形式の大規模データセットと高次元特徴から学習できる重み付き決定木モデルで、高精度な分類と特徴抽出を行うことができる。しかし、これらの機械学習モデルを用いて造影 US 画像を解析した報告はなかった。これらを背景に、人工知能の導入による造影 US の腋窩リンパ節転移診断能の評価と、診断のための重要な特徴量の抽出を目的とした研究を第2章として行った。

第1章

【対象と方法】 2013年～2021年に当院で早期乳癌 (Stage 0-3)の手術を受けた症例のうち、非浸潤性乳管癌の症例、術前薬物療法を施行した症例、術前の造影 US が未施行な症例、US 画像での腫瘍径評価が困難な症例、非造影 US で腫瘍径が 20 mm 未満または 50 mm を超える症例を除いた 259 例を対象とした。①造影 US と非造影 US の腫瘍径差 (Discrepancy)が 4mm 以上の DISCR 群 94 例と、②それ以外の non-DISCR 群 165 例に分けて腋窩リンパ節転移の有無ならびに予後を評価した。

【結果】 DISCR 群は non-DISCR 群に比べて腋窩リンパ節転移陽性の割合が有意に高く($P<0.001$)、多変量解析でも関連した予測因子であった (オッズ比 5.838, 95% 信頼区間 2.408-14.155)。一方造影 US の腫瘍径は有意な関連因子とならなかった (オッズ比, 0.984; 95% 信頼区間, 0.939-1.030)。また、Discrepancy は定量的にも腋窩リンパ節転移の独立した関連因子であった (オッズ比: 1.106, 95% 信頼区間, 1.022-1.197)。更に 5 年無再発生存期間は、DISCR 群 0.750 (95% 信頼区間 0.632-0.868)、non-DISCR 群 0.924 (95% 信頼区間 0.870-0.978)と、DISCR 群で有意に予後が悪かった。

【考察】 造影 US による Discrepancy が腋窩リンパ節転移を予測し得るのであれば、様々な臨床活用が想定される。特に、腋窩リンパ節の画像所見や他のモダリティとも組み合わせて、センチネルリンパ節省略の症例を適切に評価することに活用が期待される。一方、造影 US の主観性・専門性・時間的コストなどの課題も残り、これらの解決方法も同時に検討していく必要がある。

第 2 章

【対象と方法】 2013 年～2021 年に当院で早期乳癌 (Stage 0-3) の手術を受けた患者のうち、造影 US で腋窩リンパ節を評価しなかった症例、腋窩手術が行われなかった症例を除いた 788 例を解析対象とした。本研究は 2 つのステップによる人工知能解析である。①深層学習モデルを用いて非造影 US と造影 US 画像を重ね合わせた画像を入力し、画像による腋窩リンパ節転移の予測共変量 (iP:0-1) を出力した。②機械学習モデルを用いて、画像の所見を医師が読影し表形式データ化した表形式データと深層学習の予測値 (iP) を組み合わせて LightGBM に学習させ、最終的な予測値を出力した。さらに、それぞれの特徴量の重要度も評価した。

【結果】

①深層学習モデルでは、EfficientNet B8 が Area under the receiver operating characteristic curve (AUC) 0.687 であり他のモデルと比べて最も高く、機械学習への入力データにも利用した。

②機械学習モデルでは、AUC は造影 US を追加した場合に 0.93 (0.88-0.98) と、非造影 US 単独の 0.76(0.68-0.85) よりも高かった ($p<0.001$, DeLong test)。また、重要度が高い特徴は (1)不均一な造影; 3.24×10^2 、(2)びまん性の皮質肥厚 $>3\text{mm}$; 3.16×10^2 、(3)偏心性の皮質肥厚 $>3\text{mm}$; 2.58×10^2 であった。また、深層学習の予測 iP は 5.14×10^1 と 6 番目の高い重要度であり、機械学習の診断に寄与し得た。診断を簡略化するためにこの 3 つの特徴のみを用いた腋窩リンパ節転移の診断能は、陽性所見が 1 個の場合に精度 0.90、感度 0.68、特異度 0.95、2 個の場合に精度 0.86、感度 0.43、特異度 0.98 となった。

【考察】

①深層学習モデルによる診断は診断能向上の余地がある。診断能向上のために造影 US の動画を利用する、症例数を増やすなど、様々な要因から改善が期待できる。

②機械学習モデルは高い診断能を得られたものの、医師の所見評価が加わっておりエンドツーエンド (end-to-end) の研究では無く、主観性の改善が今後求められる。

【全体の結論】 非造影 US と造影 US との乳癌原発巣の大きさの相違 (Discrepancy) は、腋窩リンパ節転移の独立した関連因子であり、無再発生存期間などの予後とも関連していた。深層学習モデルを用いた造影 US 画像による早期乳癌の腋窩リンパ節転移予測は、機械学習診断の補助になり得るものの、改善の余地がある。機械学習を用いた解析は、造影 US の追加により高い診断能を得ることができた。さらに”不均一な造影効果”や”びまん性の皮質肥厚”、“求心性の皮質肥厚”などの重要な特徴量を抽出することができた。

乳癌腋窩リンパ節転移診断の画像診断向上のために、今後も造影 US の追加の可能性を、人工知能併用の可能性と併せて模索していきたい。