

# AIを用いた肺の病的老化の定量的評価法の開発

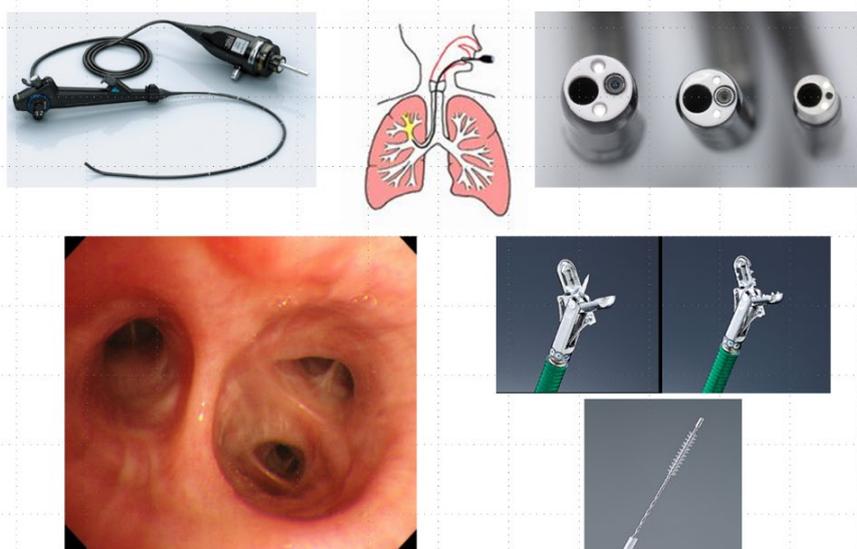
東京大学医学部附属病院 呼吸器内科

助教 生島 弘彬

## はじめに

呼吸器疾患の診断を始めとして、集中治療、術中管理、救急外来など多様な場面で気管支鏡によって中枢気道を観察する機会は多い(図1)。Precision medicineの観点から、気管支鏡を用いた生検によって得られる検体への注目は増している<sup>(1)</sup>が、その一方で、検査の過程で得られる気管支内腔所見や超音波画像所見などの画像解析については未成熟である。その理由の一つとして、大量の画像データを統合的に解析する手法が、気管支鏡の分野で用いられてこなかったという点がある。

図1 気管支鏡検査



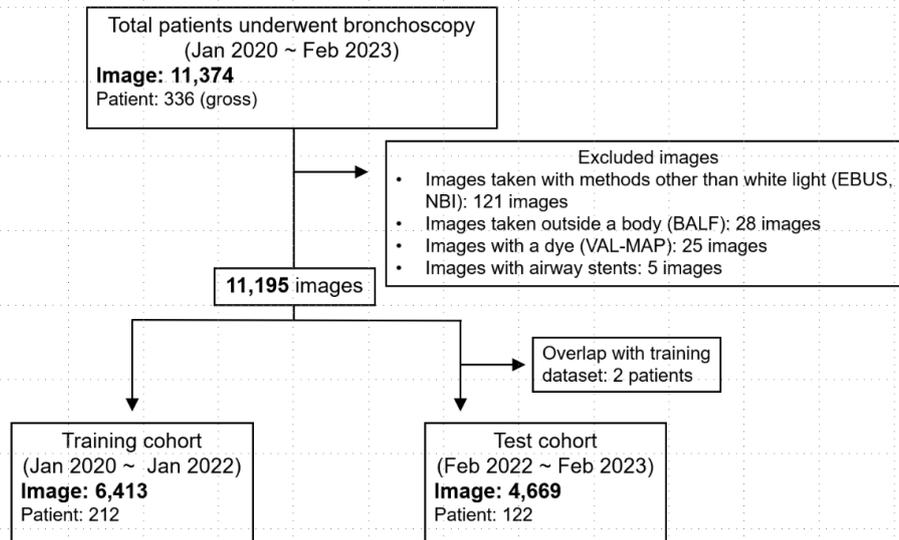
日常の呼吸器疾患の治療方針決定にあたって、我々は患者の年齢が重要な因子となる場面を多く経験する。各種診療ガイドラインでも、患者年齢による治療方針の差異についての記述が散見される。その一方で、暦年齢に現れない「元気さ」を理由に、若年者に対する一般的な治療方針を高齢者に外挿することも実臨床ではしばしば行われる。各種臓器機能の他、performance statusや高齢者機能評価などがその判断根拠となるが、依然として曖昧な部分は大きく、各種侵襲的処置(手術等)や薬物治療にあたっての全身状態としての耐容能の客観的な評価指標がないのが実状である。

本研究では、気管支鏡検査画像のartificial intelligence (AI) 解析系の構築を通して、肺の病的「老化」を客観的に評価する指標を確立し、その臨床的有用性を検討する。

## 結果

2020/1から2023/2に気管支鏡検査を行った延べ336人を対象とした。撮影された気管支内腔画像は合計11,374枚であり、そのうち、図2の通り、解析対象外となった画像を除く11,195枚を解析対象とした。

図2 Flow diagram



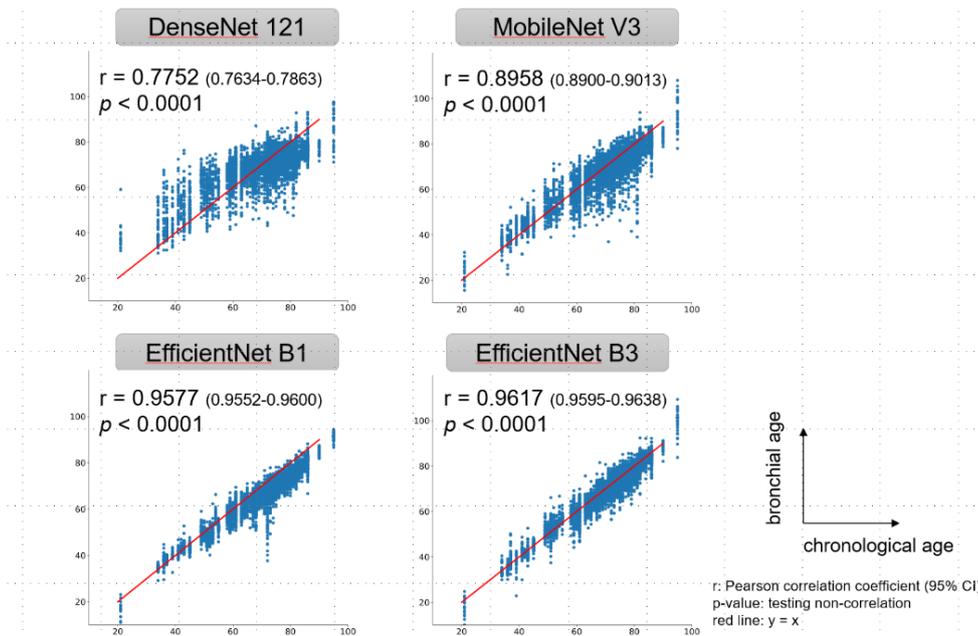
なお、データリークを防ぐ目的で、トレーニングデータセットの期間とテストデータセットの期間に重複して気管支鏡検査を受けていた2名のデータについては、テストデータセットからは除外した。各コホートでの患者背景については、図3の通りであり、両者に大きな差はみられなかった。

図3 Patient characteristics

	Training cohort	Test cohort
Images	6,413	4,669
Patients	212	122
Chronological age (median, range)	69 (23-93)	72 (21-95)
Males	137 (64.6%)	75 (61.5%)
Smoking history		
≤ 1 pack-year	62 (29.2%)	39 (32.0%)
> 1 pack-year	150 (70.8%)	83 (68.0%)
Disease		
Lung cancer	125 (59.0%)	64 (52.5%)
Interstitial pneumonia	15 (7.1%)	25 (20.5%)
Infection	31 (14.6%)	20 (16.4%)
Allergy	2 (0.9%)	2 (1.6%)
Other	39 (18.4%)	11 (9.0%)
Location of disease		
Right	95 (44.8%)	56 (45.9%)
Left	72 (34.0%)	30 (24.6%)
Both	45 (21.2%)	36 (29.5%)

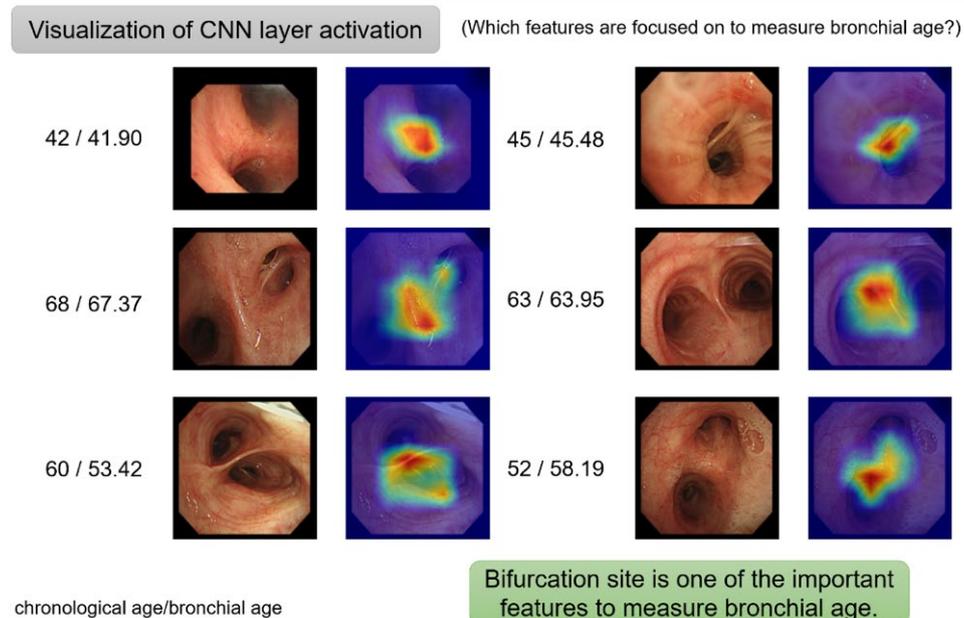
DenseNet, MobileNet, EfficientNetB1, EfficientNetB3それぞれについて、ImageNet画像で学習済みのモデルをもとに転移学習を行った。そのうえで、テストデータセットでのモデル評価を行ったところ、4種類のモデルともに、モデルの出力となる「気管支年齢」は暦年齢と強い正の相関がみられた(図4)。

図4 Model evaluation (test dataset)



この結果は、気管支内腔所見に年齢依存的なパラメーターが映し出されていることを示しており、続いて我々は、XAIの方法を用い、そのパラメーターを同定することとした。Grad-CAMの手法を用い、AIが注視している部分を画像上にマッピングしたところ、気管支内腔画像の中で、特に気管支分岐部にマッピングが集中していることが明らかとなった(図5)。

図5 Age-dependent change of bronchi



## 考 察

本研究では、気管支鏡検査で得られた気管支画像から年齢を推定するディープラーニングモデルを構築し、気管および気管支における年齢依存的特徴量として気管支分岐部位の重要性を明らかにした。小児の成長期における気管分岐角度の変化はこれまで報告されているものの<sup>(2)</sup>、成人における気管支分岐部位と加齢との定量的な関係についてはこれまで報告はない。

気管支鏡検査は、precision medicine (例えば、肺癌や間質性肺炎など) の分野でますます重要になっている。その検査の中で、膨大な気管支鏡検査画像データが生成されてきているものの、現状ではこれらのデータの分析と解釈は未成熟である。この問題に対する一つの解決策として、気管支鏡検査画像データの分析にAIを導入することが考えられる。近年、人工知能による画像解析の研究は、レントゲン写真<sup>(3)</sup>、病理標本<sup>(4)</sup>、眼科画像<sup>(5)</sup>などの分野で進展している。また、気管支鏡の分野でも、人工知能を活用した解剖学的読影モデルや気管支鏡ナビゲーションシステムの開発研究はいくつかある<sup>(6)</sup>が、気管支鏡所見の人工知能による解析はまだ未成熟である。次のステップとして、本研究は、気管支鏡画像から年齢依存的特徴を抽出できるというエビデンスを提供することで、気管支鏡画像解析におけるディープラーニングの可能性を拡大するものである。

加齢と臓器の機能や構造との関係については、多くの研究で報告されている<sup>(7)</sup>。さらに、これらの研究を通して、各臓器の機能や構造の老化依存的な変化を捉えるための特徴抽出が行われてきた。例えば、老化に伴い骨吸収と骨形成のバランスが変化し、その結果、骨の機能や構造が老化に伴い変化することが報告されている。骨密度は、これらの変化を捉えるための加齢依存特徴として利用されてきた<sup>(8)</sup>。機械学習の発展に伴い、いくつかの研究では機械学習を用いて年齢依存特徴を抽出するようになっている。胸部X線画像から成人の年齢を推定できるディープラーニングモデルが報告されている<sup>(9)</sup>。この研究では、モデルは胸部X線画像に存在する病変に関係なく、主に縦隔上部に焦点を当てており、大動脈の曲がりや石灰化が胸部X線写真における重要な年齢依存特徴であることを示唆している。同様の研究が脳の磁気共鳴画像法や12誘導心電図でも行われている<sup>(10, 11)</sup>。本研究は気管支年齢を推定する最初のディープラーニングモデルであり、このモデルにXAIの手法を適用することで、気管支分岐部位が気管と気管支の年齢依存特徴量として特定された。気管支分岐部位の重要性は、位置や撮影方向に関わらず実証された。したがって、我々のモデルは気管支分岐部位の構造的特徴(例えば、分岐部位の角度)ではなく、粘膜表面の特徴を捉えていると考えられる。気管支分岐部位の粘膜萎縮は気管支および気管支の加齢変化を反映しているというのが、一つの生物学的解釈として考えられる。

## 要 約

本研究では、気管支鏡検査画像から暦年齢を推定できるディープラーニングモデルを構築し、このモデルにXAI法を適用した結果、成人の気管および気管支における分岐部位が年齢

依存的特徴として重要であることが明らかとなった。

## 謝 辞

本研究実施にあたり助成を頂きました公益財団法人大和証券財団に感謝申し上げます。

## 文 献

1. Li BT, Smit EF, Goto Y, et al. DESTINY-Lung01 Trial Investigators. Trastuzumab Deruxtecan in HER2-Mutant Non-Small-Cell Lung Cancer. *N Engl J Med*. 2022 Jan 20;386(3):241-251.
2. Herek D, Herek O, Ufuk F. Tracheobronchial Angle Measurements in Children: An Anthropometric Retrospective Study With Multislice Computed Tomography. *Clin Exp Otorhinolaryngol*. 2017 Jun;10(2):188-192.
3. Nam JG, Hwang EJ, Kim J, et al. AI Improves Nodule Detection on Chest Radiographs in a Health Screening Population: A Randomized Controlled Trial. *Radiology*. 2023 Apr;307(2):e221894.
4. Lu MY, Chen TY, Williamson DFK, et al. AI-based pathology predicts origins for cancers of unknown primary. *Nature*. 2021 Jun;594(7861):106-110.
5. Abramoff MD, Cunningham B, Patel B, et al. Collaborative Community on Ophthalmic Imaging Executive Committee and Foundational Principles of Ophthalmic Imaging and Algorithmic Interpretation Working Group. Foundational Considerations for Artificial Intelligence Using Ophthalmic Images. *Ophthalmology*. 2022 Feb;129(2):e14-e32.
6. Yoo JY, Kang SY, Park JS, et al. Deep learning for anatomical interpretation of video bronchoscopy images. *Sci Rep*. 2021 Dec 9;11(1):23765.
7. Kennedy BK, Berger SL, Brunet A, et al. Geroscience: linking aging to chronic disease. *Cell*. 2014 Nov 6;159(4):709-13.
8. Lane NE. Epidemiology, etiology, and diagnosis of osteoporosis. *Am J Obstet Gynecol*. 2006 Feb;194(2 Suppl):S3-11.
9. Ieki H, Ito K, Saji M, et al. Deep learning-based age estimation from chest X-rays indicates cardiovascular prognosis. *Commun Med (Lond)*. 2022 Dec 9;2(1):159.
10. Wang J, Knol MJ, Tiulpin A, et al. Gray Matter Age Prediction as a Biomarker for Risk of Dementia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2019 Oct 15;116(42):21213-21218.
11. Attia ZI, Friedman PA, Noseworthy PA, et al. Age and Sex Estimation Using Artificial Intelligence From Standard 12-Lead ECGs. *Circ Arrhythm Electrophysiol*. 2019 Sep;12(9):e007284.