

総 説

AI 技術を用いた糸状菌菌糸推定の試み

栃木 直文

東邦大学医学部病院病理学講座 (大森)

要約:

背景: 感染症の診断は当該微生物の同定によってなされるが、真菌に対する培養検査の感度は高いとはいえず、病理組織切片での菌種の推定が求められている。

対象および方法: 深在性真菌症の剖検例から *Aspergillus* および *Mucor* と考えられる症例から典型的な部位の画像を撮像し、菌糸を用手的および自動認識させたのちに、菌糸相互の交点角を比較した。

結果: 用手的および自動認識いずれにおいても、*Aspergillus* は *Mucor* と比較して交点角が鋭角で、かつばらつきが小さいことが示された。

結論: 機械による自動認識を用いた数値化を行うことが、病理診断に寄与しうることが示された。

東邦医会誌 68(4): 149-151, 2021

索引用語: 糸状菌, 病理診断

序 文

医療業界と AI 技術の融合ということが近年大きな話題となっている。医工学の端緒としては、内視鏡画像や放射線画像の解析が品質の均一性および画像数の集積が容易であることから、様々な検討がなされている。病理診断としては、乳癌切除例におけるセンチネルリンパ節の解析や、誰もが頭を悩ます胃の印環細胞癌の検出、といった解析がなされている。病理診断においては、細胞増殖能を示す Ki 67 核標識率や、乳癌や胃癌の治療方針策定に大きく関与する HER2 status など数値化される所見はいくつか存在する。しかし、ほとんどの事例においては、純然たる形態学的所見の積み上げのほかに、当該症例の年齢や性別、病変の局在、さらに臨床経過を加味して病理学的診断がなされる。これらの所見を融合する必要があるからこそ、病理「検査」ではなく病理「診断」である、ということを常々意識し、対外的にも広報する毎日である。

よく言われることとして、AI は疲労知らず、というこ

とが挙げられる。実際に診断業務にあたる実務者として、日内変動や日差変動が存在することを自覚することがある。所見は同じでも、最終的な診断名がずれることは珍しいことではない。もちろん、自分が下す病理診断名によりどのような対処がなされるかを考え、どちらの診断名にしても対処がほとんど変わらないことが分かっている上での「ブレ」であるが、客観的に鑑みると明解な申し開きが難しい領域でもある。医学と実臨床に一定の乖離があるのは周知の事実ではあるが、科学者の端くれとして、自分の診断に相当の客観性を担保したい、という潜在意識は間違いなく存在する。

筆者が医師免許を取得した頃、深在性真菌症は致死的であった。駆け出しの自分にとって、肺に病変を作る症例では呼吸器内科医に「どうせ死んでしまう」と言われ、白血病治療後に永眠された症例の病理解剖を持ってきた血液内科医には「白血病細胞が残っていなければ勝利」と言われ、まだ純情であった身には何とも釈然としない想いが残っていた。時は移ろい、支持療法の向上と相俟って、深在性真

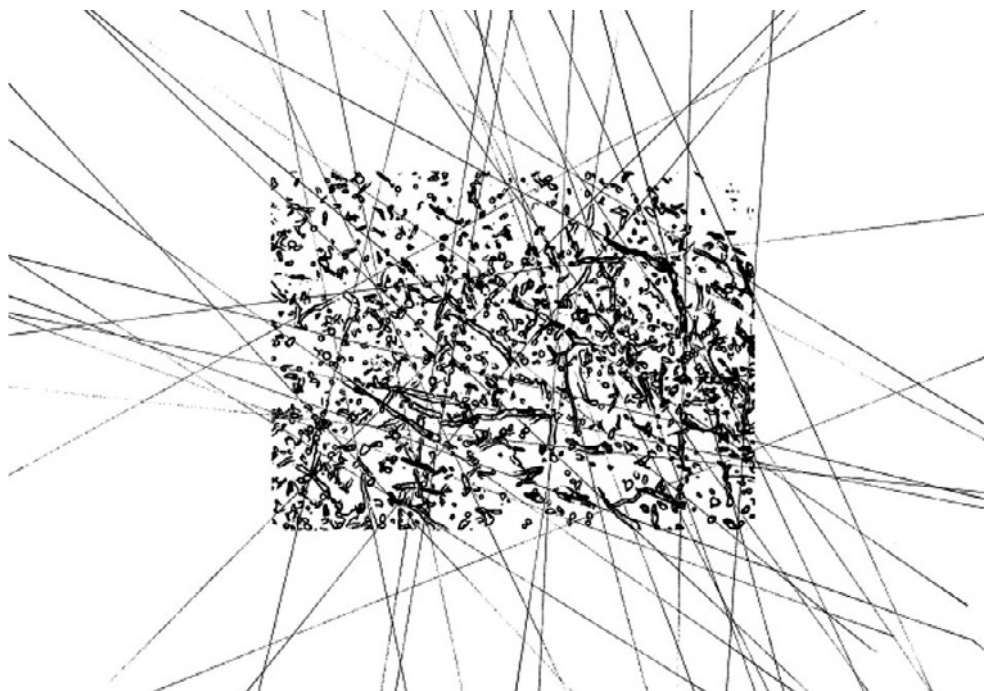


図 1

菌症から社会復帰をした一例，が症例報告とならない時代となってきた。この事実は称賛されるべきであるが，一方で諸々の要求水準が上がってくることも意味する。切片上で「真菌が存在する」では，もはや要求水準を満たさない。どんな真菌なのか，最低でも類円形の酵母なのか，細長い菌糸なのか，どちらも観察されるのか，を報告する必要がある。さらに菌糸においては薬剤感受性の観点から，菌種の推定がのぞまれている。一般的な考えとして，微生物培養検査により同定されていないのであれば，病理検体で菌種の推定や同定はすべきでない，と教えられてきた。しかし，真菌においては微生物学的解析の感度が十分ではないことから，病理検体から得られる情報が実臨床として大きな比重を占めている。本稿では AI 技術を用いて，病理診断とは相性があまり良くないと考えられていた病原微生物を同定する試みを紹介する。

材料と方法

東邦大学医療センター大森病院において行われた病理解剖において，深在性真菌感染症と診断された症例を用いた。当院では病理解剖の承諾を遺族に頂く際に，個人が特定されないよう配慮することを前提として，研究に用いることに対する同意を取得している。現在では，従前の包括同意では不十分な対応であることから，この解析は東邦大学医学部倫理委員会により承認を受け（申請番号：A20040_A17123），ホームページ上で情報公開を行っている。

結 果

最初に行ったのは，用手的解析である。すなわち，剖検例において深在性真菌症と診断された症例につき，典型的な部位を撮像して A3 サイズに拡大印刷し，定規と分度器を用いて菌糸ごとの交点角を計測しようと試みた（図 1）。半日格闘したところで，十分な客観性が得られず徒労であることが実感された。このため，撮像した画像そのものを PC 上で検討することとした。大きな菌塊が存在し，解析不能となることが多かったが，重なりや分岐のない解析可能な菌糸を抽出して検討した。その結果，*Aspergillus* と比較して *Mucor* では，菌糸相互における交点角が鈍角であり，かつばらつきが大きいことが明らかとなった。このことから，薬剤感受性の異なる *Aspergillus* と *Mucor* の鑑別が可能となることが示唆された¹⁾。今回の検討では，用手的に菌糸を同定して解析を行っており，観察者の恣意が介在する。このため，客観性の担保を行うために解析すべき画像から，菌糸を細長い長方形として認識させて，解析に用いた。その結果，先行研究と同様に両者間には差異があることが示された。

考 察

Aspergillus と *Mucor* はいずれも細長い菌糸を形成する。真菌の染色として知られている PAS 染色や Grocott 染色に対する染色性，菌糸相互の分岐の性状，隔壁の形成，菌糸の太さ，などを総合的に勘案すると鑑別がほぼ可能であ

る、という認識がある。しかしながら、現在我々病理診断医が目にするのは、生体反応や抗真菌薬による修飾を受けた菌体である。また、「専門家」が A と言ったから A、という理屈は診断根拠としては薄弱と言わざるを得ない。さらに、どこかのだれかが作った「診断ツール」に丸投げして、その結果を転記しているようでは、診断系医師としての存在価値を自ら放棄しているようなものである。

画像には多大な情報が詰まっていることは、画像ファイルの重さからも明らかである。この大きな情報量の中から、診断に必要な所見を拾い上げることと、診断には否定的な所見がないことを確認して、当該診断に辿り着く。「ある」ものを「ある」と断定することは容易であり、AI 技術にとっても得意分野であろう。では「ない」ものを「ない」と断定することはどうであろうか。この命題が難しいということ、経験を積みれば積むほど実感することになる。

ま と め

多数の解析を通じて機械学習が行われ、精度が向上していくことは明白である。診断ツールにおいても、様々な領域で開発がなされている。このこと自体を否定することは

できないが、診断根拠が明文化できなくなるのは避ける必要があると考える。我々は明確に数値化できる「所見」に的を絞って解析を続け、先駆者たちが確立してきた経験的診断をより明瞭に行うことができる道筋を付けていきたい。

本研究は、AMED の課題番号【JP21fk0108135h0302】および【JP21fk0108094h0003】の支援を受けた。また、この解析は、具体的な方策の発想者である本講座の澁谷和俊教授と、実際のプログラム作成者である株式会社デジタルの小浦真嗣氏なくしては不可能であった。深甚なる謝意を奉ずる。

Conflicts of interest : 本稿作成に当たり、開示すべき conflict of interest (COI) は存在しない。

文 献

- 1) Tochigi N, Sadamoto S, Shinozaki M, Wakayama M, Shibuya K. Comparison in Quantities from Including Angles Comprising Lines of Hypha Themselves in Histological Images between *Mucorales* and *Aspergillus*. *Med Mycol J.* 2019; 60: 85-9.