

論文審査の結果の要旨

博士の専攻分野の名称	博士（医学）	氏名	隅岡 昭彦
学位授与の条件	学位規則第 4 条第 1、2 項該当		
論文題目 Predictive factors for the progression of primary small-bowel follicular lymphoma and disease surveillance evaluation using capsule endoscopy images based on AI system（原発性小腸濾胞性リンパ腫の進行予測因子と AI システムに基づくカプセル内視鏡画像を用いた病勢評価）			
1) Predictive factors for the progression of primary localized stage small-bowel follicular lymphoma （原発性限局期小腸濾胞性リンパ腫の進行予測因子）			
2) Disease surveillance evaluation of primary small-bowel follicular lymphoma using capsule endoscopy images based on a deep convolutional neural network （深層畳み込みニューラルネットワークに基づくカプセル内視鏡画像を用いた原発性小腸濾胞性リンパ腫の病勢評価）			
論文審査担当者			
主 査	教授	一戸 辰夫	印
審査委員	教授	大毛 宏喜	
審査委員	講師	山内 理海	
〔論文審査の結果の要旨〕			
<p><b>【背景】</b>            原発性小腸濾胞性リンパ腫（follicular lymphoma：FL）は十二指腸病変として診断されることが多いが，小腸内視鏡の普及により空腸や回腸に広範囲に多発することが分かってきた。多くの原発性小腸 FL は限局期で診断され，watch and wait が行われているが，その進行予測因子は明らかとなっていない。また，カプセル内視鏡（capsule endoscopy：CE）は原発性小腸 FL の病勢評価に有用であるが，病変が多発するため客観的評価が困難な症例もある。これまで CE 画像を用いた病変検出における人工知能（artificial intelligence：AI）システムを用いて病勢を客観的に定量化して評価した報告はない。</p>			
<p><b>【目的】</b>            Study 1： 原発性限局期小腸 FL の臨床病理学的特徴および内視鏡的特徴からみた進行予測因子について検討した。            Study 2： 原発性小腸 FL の病勢評価における AI システムによる CE 画像診断の有用性を検討した。</p>			
<p><b>【対象と方法】</b>            Study 1： 2005 年 1 月から 2020 年 12 月に，広島大学病院および広島赤十字原爆病院で診断し，限局期（Lugano 国際会議分類 I or II 1），組織学的 Grade（WHO 分類）low grade，GELF 基準低腫瘍量を満たし watch and wait が行われた原発性限局期小腸 FL 60 例（男性 27 例，平均年齢 64 歳）を対象とした。これらについて臨床病</p>			

理学的特徴および内視鏡的特徴からみた進行予測因子を検討した。今回、内視鏡所見として、色調（白色調/正色調），病変の周在性（ $\geq 1/2$  周性 /  $< 1/2$  周性），follicle の融合 (+/-)，隆起性病変（ $\geq 6$  mm /  $< 6$  mm）を検討項目とし、増悪の定義は、臨床病期の進行，消化管病変の範囲拡大，びまん性大細胞型 B 細胞リンパ腫（DLBCL）への形質転化のいずれかを認めたものとした。

Study 2: 2011 年 1 月から 2021 年 1 月に広島大学病院にて watch and wait または化学療法前後で CE を施行し、全小腸観察した原発性小腸 FL 26 例（男性 13 例，平均年齢 61 歳，初回 CE で全例十二指腸から深部小腸に多発する白色調顆粒状隆起）を対象とした。CE 読影は、日本カプセル内視鏡学会認定医 2 名と新規に作成した AI システムの各々で行った。AI システムの構築には、CE (Pillcam SB2 または SB3) 静止画 55072 枚を用いて deep learning を行い convolutional neural network (CNN) システムに学習させ、CNN にて算出される confidence score を ROC 曲線で解析しカットオフ値は 0.18 とした。今回、AI システムを用いた判定は、十二指腸から回腸末端までの全 CE 画像における FL 検出画像の割合とした。

#### 【結果】

Study 1: 増悪を 12 例 (20%) に認め、その内訳は、臨床病期の進行 6 例 (10%)，消化管病変の範囲拡大 5 例 (9%)，DLBCL への形質転化 1 例 (1%) であった。検討項目のうち、多変量解析にて内視鏡所見の「 $\geq 1/2$  周性」(OR 8.12, 95% CI 1.34-49.0,  $P=0.022$ )，「follicle の融合 (+)」(OR 12.46, 95% CI 1.51-102.7,  $P=0.019$ ) が独立した有意な進行予測因子であった。Kaplan-Meier 解析では、無増悪生存期間は、「 $\geq 1/2$  周性」および/または「follicle の融合 (+)」群で、「 $< 1/2$  周性」および「follicle の融合 (-)」群より有意に短かった。

Study 2: 18 例 (69%) に watch and wait, 8 例 (31%) に化学療法が施行された。読影医 2 名の watch and wait 前後の判定は、著変なし 14 例 (78%)，増悪 4 例 (22%) であった。AI システムによる watch and wait 前後の検出画像割合 (FL 検出画像数 / 全 CE 画像数) は、著変なし 13 例 (72%)，増悪 4 例 (22%)，改善 1 例 (4%) であった。読影医 2 名の化学療法前後の判定は、改善 7 例 (88%)，著変なし 1 例 (12%) であった。AI システムによる化学療法前後の検出画像割合は、改善 5 例 (63%)，著変なし 2 例 (25%)，増悪 1 例 (12%) であった。23 例 (88%) では読影医と AI システムの評価は類似した結果であった。3 例 (12%) は小腸洗浄度が悪く、AI システムによる偽陽性が増加したため、読影医の評価と乖離した。

#### 【結論】

原発性限局期小腸 FL の watch and wait 例において、内視鏡所見の「 $\geq 1/2$  周性」および「follicle の融合 (+)」は進行の有意な予測因子であった。また、我々の開発した AI システムによる CE 画像を用いた原発性小腸 FL の病勢評価は小腸洗浄度が良好な条件下で有用であった。

以上の結果から、本論文は原発性小腸 FL の進行予測因子および AI システムによる CE 画像を用いた原発性小腸 FL の病勢評価の有用性を明らかにした新規性が高く評価される。よって審査委員会委員全員は、本論文が隅岡 昭彦に博士 (医学) の学位を授与するに十分な価値あるものと認めた。