



# 医工連携・産学官連携による コンピュータ支援診断 (CAD) システムの開発

藤田広志 (岐阜大学大学院医学系研究科知能イメージ情報分野)

われわれの研究室では、基礎研究としてあるいは医工連携研究として、さらには産学官連携で実用化をめざした共同研究として、おもにコンピュータ支援検出 (computer-aided detection : CAD) / 診断 (computer-aided diagnosis: CAD) システムの研究開発に長年にわたり従事している。CADとは、コンピュータで医用画像を解析し、病変の位置やその鑑別に関して医師に第2の意見として情報を提示するものであり、画像診断の正確度 (検出率、鑑別率など) の向上や生産性の向上 (読影時間の短縮など) に寄与すると期待されている<sup>1~3)</sup>。世界初の商用化されたコンピュータ支援診断システムは、1998年に米国のベンチャー企業 R2 Technology 社が開発したマンモグラフィ CAD (支援検出) システムであり、その後、胸部単純X線写真のノジュール検出、肺 CT 画像のノジュール検出、大腸 CT 画像 (CT コロノスコーピー) のポリープ検出について米国のFDAの認可を得て実用化され、今日に至っている。本邦では、薬事承認を得て商用化されているのは残念ながらマンモグラフィ CAD システムのみであり、複数の企業から商用化されるにとどまっている現状である。本稿では、われわれの研究室で行っているCAD研究開発でこれまでに商品化に結びついた開発事例、あるいは商用化に結びつきつつある医工連携・産学官連携での共同研究事例をいくつか紹介する。

## マンモグラフィ CAD

マンモグラフィ (乳房 X 線写真) のための CAD システムの開発は (筆者の研究室で最も初期の頃から始めた研究テーマの1つ)、基礎研究の段階から長年にわたり企業と共同で研究開発を行っており、ついに昨年3月に薬事承認を得て、昨年5月に共同研究先企業から商用化に成功している。マンモグラフィ CAD システムでは日本初ではないが、位相イメージングにも対応しているものとしては世界初である。初期の基礎研究段階から数

えると、実用化までに20年近い歳月を要している。

マンモグラフィ CAD 開発に従事するきっかけは、当時、愛知がんセンターと豊田中央研究所が共同開発していたイメージインテンシファイア (II) -TV をベースにしたデジタルマンモグラフィ CAD 装置 (DMR とよばれた)<sup>4)</sup> の画像評価に携わったことにある。このCAD装置はすでに当でも商用化段階に到達しており、検診施設で実際に利用もされていたため、世界初のマンモグラフィ CAD システムと思われる (図1)。残念ながらバブル崩壊時期に重なり商用化に関係した企業が

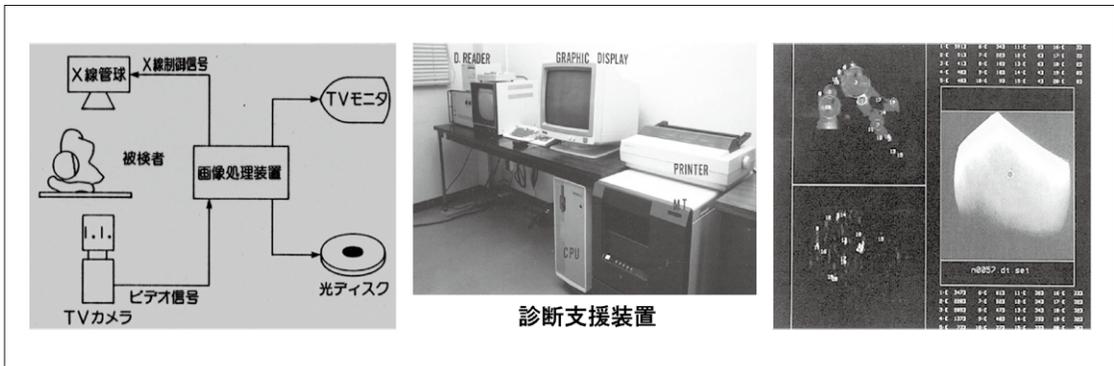


図1 1980年代後半の世界初のデジタルマンモグラフィ (DMR)のためのCADシステム<sup>4)</sup>

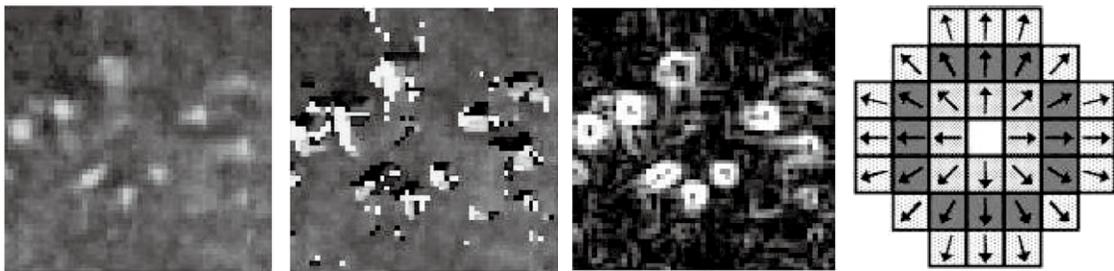


図2 微小石灰化検出のための新しいフィルタ<sup>6)</sup>  
 a: 原画像 (微小石灰化クラスタが存在する小領域)  
 b: aに対するソーベルフィルタ処理によるエッジの大きさ成分画像  
 c: 方向成分画像  
 d: bとcの画像から微小石灰化を検出する3重リングフィルタ

図2a | 図2b | 図2c | 図2d

撤退してしまい、広く世に出ることはなかった。  
 このマンモグラフィCADはIL-TV方式(血管造影のDSA装置と同じ)でマトリクスサイズが小さく、したがって画素寸法が大きいため、微細な石灰化の検出には必然的に限界があった。そこで1991年頃から、夜半にある大学病院でドラムスキャナやデジタイザをお借りし、フィルムをデジタル化して研究するところから始めることになった。1993年のCAR(コンピュータ支援放射線医学: 現CARS、ベルリンで開催)という国際会議で微小石灰化の検出に関して初めて発表し、その内容が1994年に国内誌の研究論文となっている<sup>5)</sup>。この頃から企業との共同研究が始まり、昨年の実用化に至る。非常に優秀な学生により微小石灰化

を検出する新しいフィルタを考案し(図2)、学会発表に限らず論文賞の受賞<sup>6)</sup>、さらに特許出願も行っている。ちなみにこのマンモグラフィCAD開発を取り扱った研究テーマでは10名の工学博士が研究室で誕生しており、学術面のみならず人材育成でも大きな成果を上げている。図3は当時の研究室でマンモグラフィCAD開発に使った装置の概観である。  
 このように、CAD開発に関してまだ初期の段階であったため実用化までに長年の年月を要したが、最近ではCAD開発技術のノウハウの蓄積により、新しい画像診断領域のCADを始めて1~2年で初期システムの完成が十分に可能となっている。

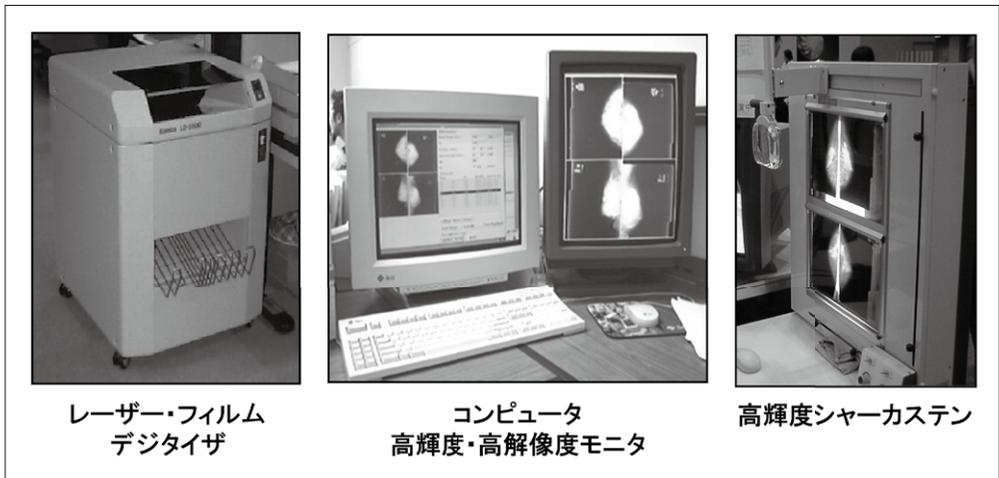


図3 岐阜大学における初期のフィルムマンモグラフィ CADシステムの開発装置

### 知的クラスタープロジェクト研究

知的クラスタープロジェクトは、正確には知的クラスター創成事業とよばれ、「地方自治体の主体性を重視し、知的創造の拠点たる大学、公的研究機関等を核とした関連研究機関、研究開発型企业等による国際的な競争力のある技術革新のための集積の創成をめざす」という主旨の文部科学省の事業である。岐阜県では、岐阜・大垣地域のロボットやIT、医療教育に関する技術や産業力をもとに、高度な医療診断、先進医療機器、質の高い医療の実現や事故防止に効果的な医療教育・訓練システム、健康福祉・介護支援システムの研究開発に取り組むことで、患者本位の安全・安心な社会の実現を目的とした、医学と工学の融合による技術革新型クラスターの形成をめざした。岐阜県研究開発財団が受け入れ団体になり、岐阜大学を中心に産学官・医工連携体制で、平成16年(2004年)度から5年間にわたり研究開発が実施された<sup>7, 8)</sup>。

われわれの研究グループでも「画像診断支援システムの開発」をめざしてこの研究プログラムに

参画した。一連の開発に先立ち、①検診などで大量の画像が発生しており、②医師からの開発・商品化の要望が高く、かつ③まだ商品あるいはそれに近いレベルのCADシステムが開発されていない画像診断領域のCADシステムは何かを議論した。その結果、集団検診や人間ドックで大量の画像が発生して問題になっている分野として、1)脳MR画像、2)眼底画像、および3)乳房超音波画像に注目し、県内外の企業計4社と共同で研究・開発を進めた<sup>9, 10)</sup>。

#### 1)脳MR画像のCAD

脳卒中は、癌、心疾患に次いで日本人の死因の第3位である。そのため、本邦では脳の病気を早期に発見し対処することを目的とした脳ドックが行われている。近年、MRIなどの画像検査装置技術が大きく進歩し、さまざまな脳の疾患が発見されるようになってきている。この研究では、脳ドックでしばしば発見される疾患であるラクナ梗塞<sup>11~14)</sup>、未破裂動脈瘤(血管抽出も含む)<sup>14~18)</sup>および脳血管の狭窄・閉塞の検出<sup>19)</sup>を対象にしたCADシステムの研究開発を行い、商用PACSシステムとCADシステムとの連携機能の開発まで行った(図4)。

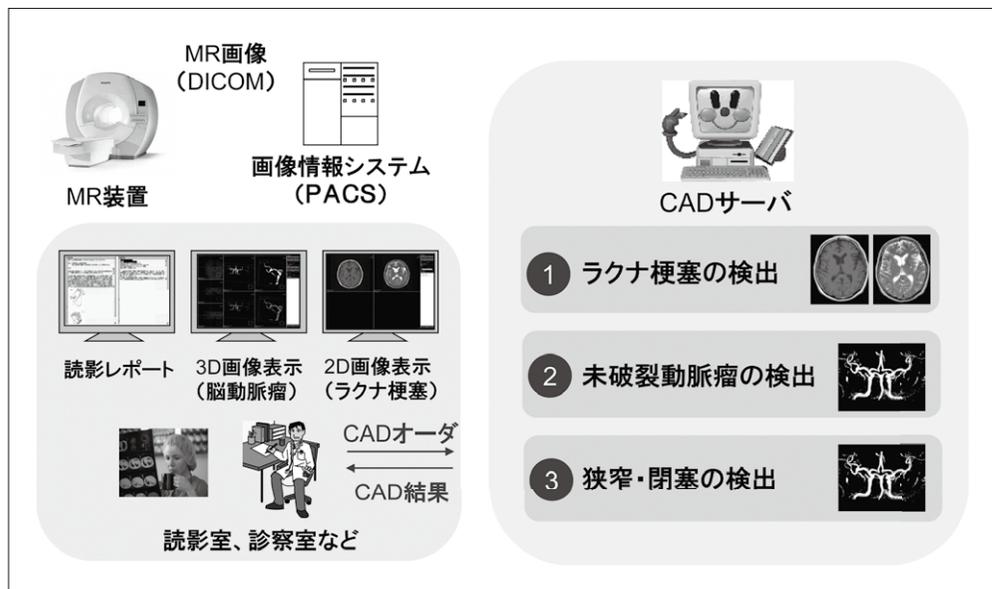


図4 知的クラスタープロジェクト研究における脳ドックMR画像のCADシステムの概要

## 2) 眼底写真のCAD

人間ドックにおいて眼底検査が追加検査から必須検査に移行している。さらに、平成20年4月より施行された特定健康診査・特定保健指導において、医師が必要と判断する場合に眼底検査を実施することにより、眼底検査の件数が飛躍的に増加している。この研究では、日本人の失明要因の第1、2位である緑内障、糖尿病網膜症と、健診で着目する高血圧性網膜症の所見を対象にしたCADシステムの研究開発を行った<sup>20)</sup>。

緑内障のCADシステム開発に対して、特に重点的に研究を行った。初期の緑内障では視神経乳頭の外観に変化が現れ、緑内障の進行が進むと視神経線維層 (NFLD) が欠損することから、視神経乳頭の検出とその形状解析<sup>21)、22)</sup>およびNFLDの自動検出<sup>23)</sup>によるCADシステムを開発した。

ここで、視神経乳頭はすり鉢状であり、診断時には乳頭の奥行き方向の形状変化を観察することが重要である。しかし一般の眼底画像は2次元であるため、奥行き情報の視認が困難である。その

ため、1枚の眼底画像から擬似的に3次元化する研究開発を行ったが<sup>24)</sup>、臨床的に十分な表現能力には至らなかった。そこで、視神経乳頭領域を立体的に観察できるシステムに着目し、経済産業省・地域新生コンソーシアム研究開発事業「眼底立体画像を用いた眼科健康診断支援システムの開発」プロジェクトにも採択され<sup>25)</sup>、より早期の商用化をめざして開発を行った(平成18年6月～20年3月に実施)。当該事業下で試作した眼底ステレオカメラを図5aに示す。このシステムでは、眼底をほぼ同時にステレオ撮影し、専用のステレオディスプレイによって眼底を立体的に観察することが可能である。ただし、このシステムでは深さの定量的な情報を得ることができないため、ステレオのペア画像に対して相関法と三角測量の原理を用いることによって深さを計測し<sup>26)</sup>、その深さ情報を使って3次元モデリングするシステムを開発した(図5b)。

当該事業で開発したハードウェアについては、平成19年秋に共同研究先の企業が販売を開始し

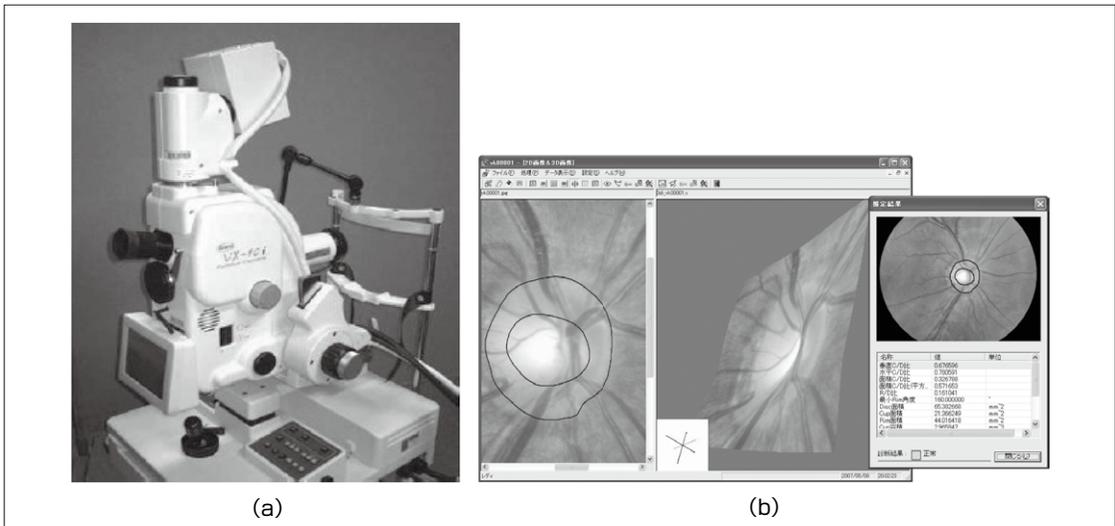


図5 ステレオ眼底カメラシステムの開発  
共同開発したステレオ眼底カメラ(a)と、その解析・表示画像の一部(b)<sup>10)</sup>。

ている。その改良版が昨春に発売されている。現在はCAD機能としての緑内障のリスク評価について、さらなる研究を継続中である。

### 3) 乳房超音波画像のCAD

本邦における乳癌罹患率は女性癌の第1位となり、乳癌の早期発見と早期治療を目的とした集団検診が実施されている。また、近年ではさらなる検診精度の向上を図るため、超音波を用いた検診への期待も高まっている。そこでこの研究では、乳癌超音波集団検診への利用を目的としたCADシステムの研究開発を行い、「ホールブレスト超音波画像を対象としたCADシステム」と「ハンドヘルドプローブを対象としたリアルタイムCADシステム」の2つの開発を行った<sup>27, 28)</sup>。

前者では、全乳房スキャナ『ASU-1004』(アロカ社製)を用いて(同社の最新型のスキャナが最近、薬事承認を得ている)、専用画像ホールブレストビューワ(以下ビューワ)と腫瘍検出機能の開発を行った(図6)。検出システムの性能は、検出率81%(偽陽性数は1乳房あたり3.8個)であった<sup>29, 30)</sup>。また、これらの画像から腫瘍像の形状特

徴およびエコー情報による良悪性鑑別を行った<sup>31)</sup>。さらに応用研究として、ホールブレスト超音波画像から乳腺組織の自動分類する技術開発を行った<sup>32)</sup>。

後者では、ハンドヘルドプローブによる検査中の画像をリアルタイムで解析し、病変の存在をリアルタイムに通報するシステムの開発を行ったものである。これは世界初の「リアルタイムCAD」という位置づけで、早期の商用化をめざして現在も研究開発を継続中である<sup>27, 28, 33)</sup>。

全体的な成果の概要を図7に示すが、特許申請件数は本クラスタープロジェクトの中では最高出願数を記録し、論文掲載数や学会における受賞数も多い実績を残しており、外部評価委員会からは常に最高の評価を受けた<sup>10)</sup>。

## 都市エリアプロジェクト研究

都市エリアプロジェクトは知的クラスター創成

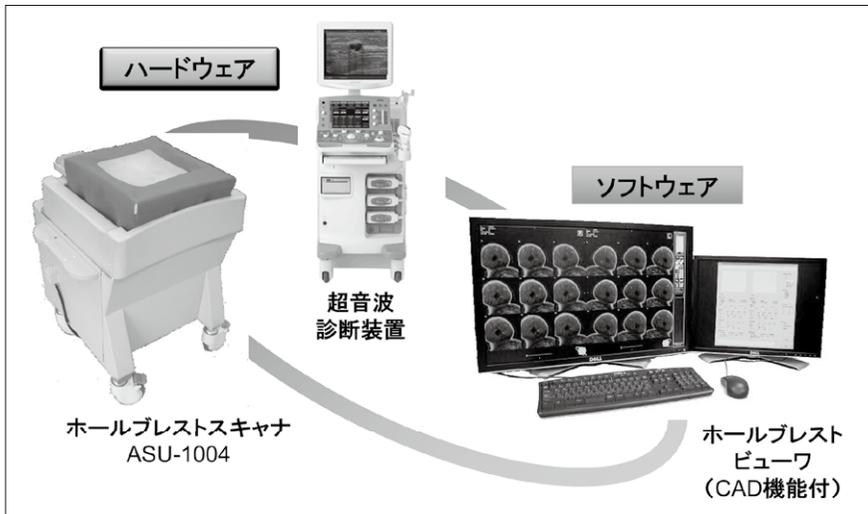


図6 ホールプレストスキャナのための乳房超音波CADシステム<sup>10)</sup>

## テーマⅡ 医療診断支援システムの開発

# 画像診断支援システムの開発

5年間の成果

特許 71件	論文 128件
受賞 16件	報道 4件

<b>脳MR画像 CAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ラクナ梗塞の検出支援システムを開発</li> <li>・観察者実験を行いCADの効果を検証</li> <li>・未破裂動脈瘤検出支援システムを開発</li> <li>・選択的血管表示機能を開発</li> <li>・閉塞の検出支援システムを開発</li> <li>・企業PACS機との連携機能を開発</li> </ul>	
<b>眼底画像 CAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ステレオ眼底カメラシステムの事業化</li> <li>・眼底3Dビューを開発</li> <li>・緑内障CADシステムを開発</li> <li>・高血圧性網膜症CADシステムを開発</li> <li>・糖尿病網膜症CADシステムを開発</li> <li>・3疾患用の統合CADビューを開発</li> </ul>	
<b>乳腺超音波 CAD</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>・ホールプレストスキャナを開発・薬事申請</li> <li>・ホールプレストビューを事業化</li> <li>・ホールプレスト病変検出システムを開発</li> <li>・ハンドヘルドプローブ用CADシステムを開発</li> </ul>	

図7 知的クラスタープロジェクトにおける3つのCADシステム開発の成果<sup>10)</sup>

事業に似ており、やはり文部科学省の地域活性化のための産学官連携促進事業である。岐阜県では、2009年6月に都市エリア(発展型)として新規採択された。なお2010年度からは、地域産学官連携科学技術振興事業：地域イノベーションクラスタープログラムと名称変更された。岐阜県南部エリア「モノづくりとITを活用した高度医療機器の開発：医療・福祉機器分野への発展を目指して」とのプロジェクトテーマで、この中には6つのサブテーマがある。われわれは地元の企業および朝日大学歯学部と共同研究体制で、新しい分野のCADとして、歯科領域のCAD開発を取り上げ、今ようやくデジタル化が進行し始めたパノラマエックス線画像(以下、パノラマ画像)に注目して、研究開発に取り組んでいる<sup>34)</sup>。

パノラマエックス線撮影は歯科領域で日常的に行われている検査である。パノラマ画像には、上下顎の歯のほかに顔面から頸にかけての広い領域が描出される。このため、虫歯や歯周病などの一般的な歯科疾患に対する診断情報に加えて、骨粗鬆症、動脈硬化、あるいは上顎洞炎(蓄膿)などを早期発見する情報が内包されている。また、メタボリックシンドローム(内臓脂肪症候群)に対する「特定健診・保健指導」では、動脈硬化を診断するために頸動脈部位の超音波検査が行われるが、超音波検査とほぼ同じ部位が撮影されるパノラマ画像にて、動脈硬化の危険性を示す指標となる頸動脈石灰化領域を検出することも注目集めている。上顎洞炎には、あらたな国民病ともよばれる花粉症に関連する例もあり、上顎の歯に起因する歯性上顎洞炎との鑑別を必要とすることも多い。しかし、限られた時間内に診療を行う歯科医師がすべてのパノラマ画像を綿密に観察することは困難であり、もっぱら治療予定の歯の疾患を診断するために利用されているのが現状である。この状況は一般の医療診断の分野と同様であり、疾病に関連する情報が見過されなためにもコンピュータによる画像診断支援(CAD)システムの導入が期待される。

現在、①下顎皮質骨の自動検出・解析<sup>35)</sup>、②頸動脈石灰化の自動検出・解析<sup>36)</sup>、および③上顎洞異常の自動検出・解析<sup>37)</sup>に関するアルゴリズムの

開発が進行中である(図8)。そして、臨床試験機の開発まで現在、終了している。平成23年度は最終年度にあたり、臨床試験機を用いて複数の施設での臨床評価や歯科クリニックでのフィールド評価を行い、年度末の実用試験機の完成とその実用化をめざしている。

## おわりに

本稿では、われわれの研究室におけるコンピュータ支援診断(CAD)システムの開発に関する医工連携、産学官連携研究の最近の研究プロジェクトとその成果の一部を紹介した。医工連携では、多くの医師の先生方のご協力のお陰でCADに関して多大な成果を出してこられた。基礎開発から応用研究までは大学では比較的容易であるが、それを医療の世界で実用化し、世の中で役立つことを実現させるとなるといろいろな障害があり、そう簡単ではない、というのが大きく実感するところである。

医療機器の薬事承認審査の厳しさ、審査時間の長さが問題視されているが、CADの薬事承認も同様な問題をかかえている。現在、CAD薬事審査のためのガイドライン作成が検討されており、今後の改善に期待したい<sup>38)</sup>。本邦はCADの基礎研究の歴史は古く、世界をリードしていた。しかし実用化という面では米国や諸外国に大きな遅れをとっている現状である。本邦で唯一薬事承認を得ているマンモグラフィCADシステムの販売台数はいまだに100台以下である。社会背景の諸事情の相違もあるが、米国ではマンモグラフィCADシステムの販売はすでに1万台に達しているといわれている。

CADはこれからの画像診断には必須のツールであり、医療現場からは早期の導入が望まれている<sup>39)</sup>。このような大きなニーズがある限り、また世界をリードする技術があることから、本邦のCADの未来は明るい并希望をもちたい。

## 謝辞

ここで紹介した諸研究は、医工両面ならびに産学官の多方面からの多くの共同研究者や関係者の多大なる

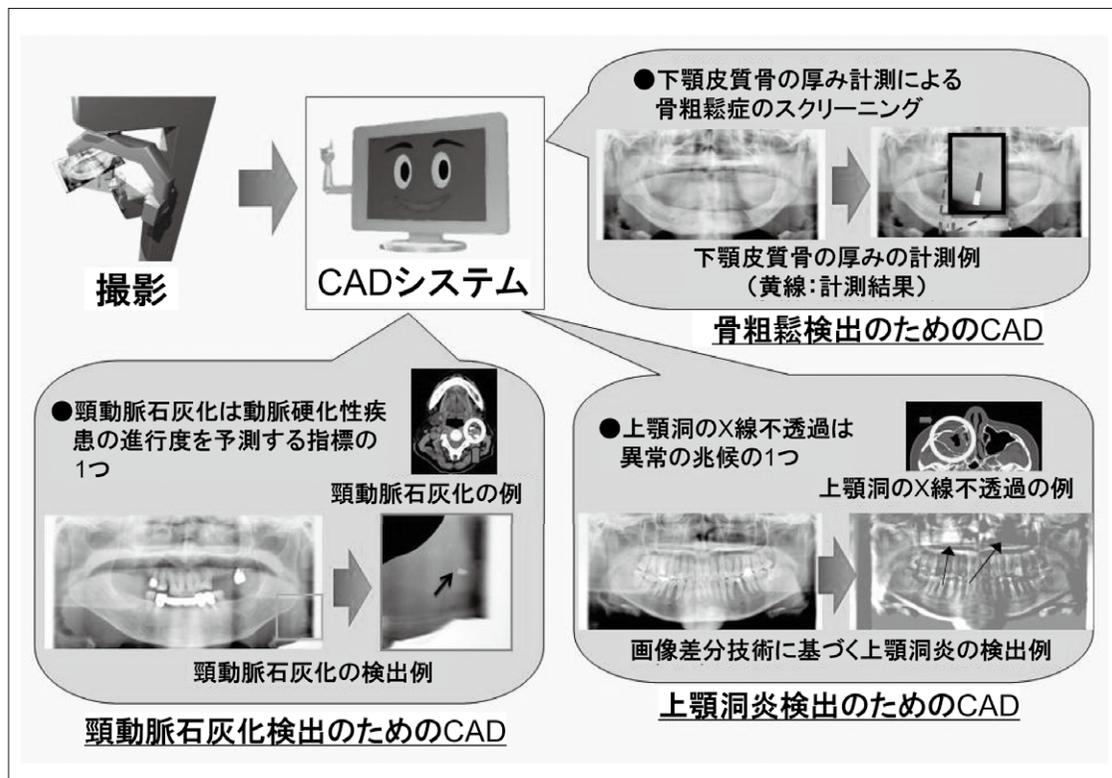


図8 パノラマエックス線画像のための歯科CADシステムの開発

ご協力により達成できたものであり、ここに深甚なる感謝を表します。また、産学官の多方面からの長年にわたる研究費の支援にも、心より感謝申し上げます。

#### 参考文献

- 1) 石田隆行ほか(監): 医用画像ハンドブック, オーム社, 東京, 2010
- 2) 岡部哲夫ほか(編): 医用画像工学, 新医用放射線科学講座 第4編第3章 コンピュータ支援診断, 医歯薬出版, 東京, 2010, p273-304
- 3) 藤田広志: CAD実用化10周年—臨床現場への導入の現状と課題—, 新医療 35 (10): 102-105, 2008
- 4) 木戸長一郎ほか: 乳癌検診に対するDMR (Digital Mammo-Radiography) の意義, 癌と化学療法 15: 1665-1670, 1988
- 5) 桐戸 徹ほか: 乳房 X線写真における微小石灰化クラスターの自動検出アルゴリズムの開発, 医用画像情報学会雑誌 11(1): 7-12, 1994
- 6) 平子賢一ほか: コントラスト補正処理と可変リングフィルタ解析を導入した微小石灰化クラスタ検出法, Medical Imaging Technology 14(6): 665-679, 1996
- 7) 財団法人 岐阜県研究開発財団 知的クラスター本部: 知的クラスター創成事業 岐阜・大垣地域 ロボティック先端医療クラスター事業報告書 (平成16~20年度), 2009
- 8) <http://www.gikenzai.or.jp/cluster/index.html>
- 9) Fujita H et al: Computer-aided diagnosis: The emerging of three CAD systems induced by Japanese health care needs, Computer Methods and Programs in Biomedicine, Review 92 (3): 238-248, 2008
- 10) 藤田広志ほか: 知的クラスター創成事業 (岐阜・大垣地域)「ロボティック先端医療クラスター」における画像診断支援システムの開発, 医用画像情報学会雑誌 27 (2): 42-49, 2010
- 11) Yokoyama R et al: Development of an automated

- method for detection of chronic lacunar infarct regions on brain MR images, IEICE Trans. Inf & Syst, E90-D(6): 943-954, 2007
- 12) Uchiyama Y et al: Computer-aided diagnosis scheme for detection of lacunar infarcts on MR image, Academic Radiology 14(12): 1554-1561, 2007
  - 13) 國枝琢也ほか: 脳 MR 画像におけるラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別法, 医用画像情報学会雑誌 26(3): 59-63, 2009
  - 14) 内山良一ほか: 形態情報における画像診断—脳と肝臓のMRIによる診断支援技術, 映像情報メディア学会誌 65(4), 2011(in press)
  - 15) 小椋 潤ほか: 脳 MRA 画像における脳動脈瘤検出のためのコンピュータ支援診断システムの開発, 医用画像情報学会雑誌24(2): 84-89, 2007
  - 16) 山内将史ほか: MRA 画像における脳血管名の自動対応付け手法の開発, 生体医工学45(1): 27-35, 2007
  - 17) 浅野龍紀ほか: MRA 画像における脳動脈領域の抽出法—大規模データベースを用いた評価—, 医用画像情報学会雑誌 27(3): 55-60, 2010
  - 18) Gao X et al: A fast and fully automatic method for cerebrovascular segmentation on time-of-flight (TOF) MRA image, Journal of Digital Imaging (in press), 2010
  - 19) 山内将史ほか: 脳 MRA 画像における閉塞の検出, Medical Imaging Technology 26(4): 251-260, 2008
  - 20) 中川俊明ほか: 眼底画像のコンピュータ支援診断の現状と課題, 医用画像情報学会雑誌25(4): 70-77, 2008
  - 21) 中川俊明ほか: 眼底画像診断支援システムのための血管消去画像を用いた視神経乳頭の自動認識及び疑似立体視画像生成への応用, 電子情報通信学会論文誌 J89-D(11): 2491-2501, 2006
  - 22) Muramatsu C et al: Automated segmentation of optic disc region on retinal fundus photographs: Comparison of contour modeling and pixel classification methods, Computer Methods and Programs in Biomedicine 101: 23-32, 2011
  - 23) Muramatsu C et al: Detection of retinal nerve fiber layer defects on retinal fundus images for early diagnosis of glaucoma, Journal of Biomedical Optics 15(1): 016021-1-7, 2010
  - 24) 中川俊明ほか: 1枚の2次元眼底画像を用いた3次元眼底画像の構築, 医用画像情報学会雑誌 23(3): 85-90, 2006
  - 25) 地域新生コンソーシアム研究開発事業: <http://www.gikenzai.or.jp/consortium/>
  - 26) Nakagawa T et al: Quantitative depth analysis of optic nerve head using stereo retinal fundus image pair, Journal of Biomedical Optics 13(6): 064026-1-10, 2008
  - 27) 福岡大輔ほか: 乳腺超音波コンピュータ支援診断 (CAD) システム開発が目指すもの, 新医療 36(10): 112-115, 2009
  - 28) 福岡大輔ほか: 乳腺超音波画像のためのコンピュータ支援診断システム, 超音波 TECHNO 22(3): 31-34, 2010
  - 29) Ikedo Y et al: Development of a fully automatic scheme for detection of masses in whole breast ultrasound images, Medical Physics 34(11): 4378-4388, 2007
  - 30) 池戸祐司ほか: 全乳房超音波画像における腫瘍像自動検出システムのための左右乳房画像の比較による偽陽性削除法, 電子情報通信学会論文誌 J91-D(7): 1923-1926, 2008
  - 31) Lee GN et al: Classification of benign and malignant masses in ultrasound breast image based on geometric and echo features, 9th International Workshop on Digital Mammography, Digital Mammography, E.A.Krupinski (Ed), Springer Lectures Notes in Computer Science (LNCS) series: LNCS5116, 433-439, 2008
  - 32) Ikedo Y et al: Automated analysis of breast parenchymal patterns in whole breast ultrasound images: Preliminary experience, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery 4(3): 299-306, 2009
  - 33) Fukuoka D et al: Real-time mass detection system in breast ultrasonography, RSNA2010 Scientific Assembly and Annual Meeting Program, p938, 2009
  - 34) <http://www.gikenzai.or.jp/ikou/>
  - 35) 松本拓也ほか: 歯科パノラマエックス線画像における下顎骨の皮質骨の厚みの自動計測手法の開発, 電子情報通信学会技術報告 109(407): 333-336, 2010
  - 36) 澤頭 毅ほか: トップハットフィルタを用いた歯科パノラマエックス線写真上の頸動脈石灰化の自動検出法, 電子情報通信学会技術報告 110(364): 93-96, 2011
  - 37) Hara T et al: Automated contralateral subtraction of dental panoramic radiographs for detecting abnormalities in paranasal sinus, Proc of SPIE Medical Imaging 2011: Computer-Aided Diagnosis (in press), 2011
  - 38) [http://www.aist.go.jp/aist\\_j/aistinfo/report/entrust/iryokiki/2009/index.html](http://www.aist.go.jp/aist_j/aistinfo/report/entrust/iryokiki/2009/index.html)
  - 39) 藤田広志: より輝ける画像情報の高度利用へ, 映像情報 Medical 42(4): 364-365, 2010