

## 多元計算解剖学の応用システム

仁木 登\*<sup>1</sup> 藤田 廣志\*<sup>2</sup> 森 健策\*<sup>3</sup>

## 要 旨

研究課題群 A02 は、多元計算解剖学に基づいた応用システムを研究開発している。これは多元画像情報に高度に知能化された数理的手法を適用して早期発見や治療困難な疾患に対する診断治療法を創成している。

**キーワード**：多元計算解剖学，機能画像

Med Imag Tech 34(3): 144-150, 2016

## 1. はじめに

研究課題群 A02 では、多元計算解剖学に基づいた応用システムを研究開発している<sup>1)</sup>。これは多元画像情報に高度に知能化された数理的手法を適用して早期発見や治療困難な疾患に対する診断治療法を創成する。計画班は A02-1：多元計算解剖モデルを利用した術前術中診断・治療支援システムの開発（計画班代表：森健策），A02-2：多元計算解剖モデルを利用した腫瘍診断支援システム（計画班代表：仁木登），A02-3：多元計算解剖モデルを利用した臓器・組織機能診断支援システム（計画班代表：藤田廣志）からなる。各研究概要と最新の成果について述べる。

## 2. A02-1 班 多元計算解剖モデルを利用した術前術中診断・治療支援システムの開発

## 1) 研究概要

本章では多元計算解剖モデルを利用した術前術中診断・治療支援システムの開発とその実現に必要な要素技術の開発について述べる。

科研費多元計算解剖学における A02-1 班では、その研究計画において研究目的を次のよう

に定めている<sup>1)</sup>。空間軸・時間軸・機能軸・病理軸に加えメタ解剖軸にまたがる多元的な医用画像情報を多元計算解剖モデルによりシームレスに理解する手法を実現する。そして、ここで開発された手法をもとにして、手術前、手術中、あるいは、手術後において真に必要なとされる情報を多元シームレスナビゲーションによって探索可能とする知能化診断治療支援システムを実現する（図 1）。

医用画像情報には多元性が存在する。診断治療の真に融合的な支援を考えた場合、これらの軸で定義される多元空間をシームレスかつ統一的に扱える枠組みが必要である。医用画像の多元性を「多元計算解剖モデル」として記述し、マクロからミクロ、過去から現在、病変の進行過程をシームレスにナビゲーションでき、それに基づいた意思決定支援が可能な「知能化診断治療支援システム」の開発を目指す。メタ解剖軸を含む軸で定義される多元空間をシームレスにナビゲーションできるようにすることが本研究の特色であるといえる。

本研究においては、上述の多元空間におけるシームレスなナビゲーションを可能とすることによって、意思決定支援が可能な「知能化診断治療支援システム」の開発を目指している。そのために、マクロ構造とミクロ構造情報の統合と可視化（スケールシームレスレジストレー

\*1 徳島大学 [〒770-8506 徳島市南常三島町 2-1]

e-mail: niki@tokushima-u.ac.jp

\*2 岐阜大学

\*3 名古屋大学

- ・多元計算解剖モデルによる多元的医用画像のシームレス理解手法の実現
  - ・術前術中に真に必要なとされる情報の多元シームレスナビゲーション技術の実現
- 多元空間をシームレスナビゲーションする知能化診断治療支援システムの開発**

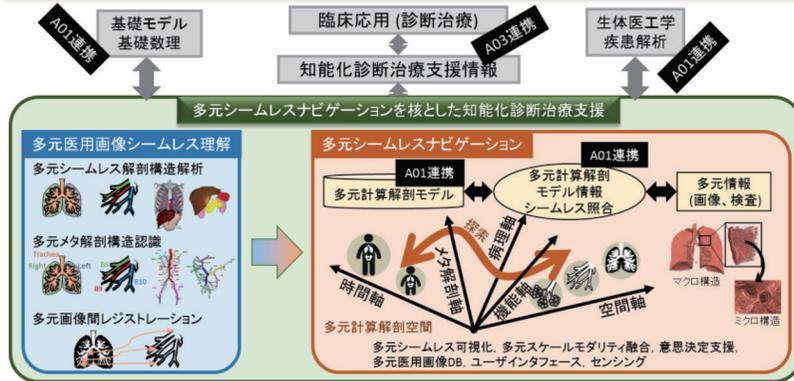


図 1 多元計算解剖モデルを利用した術前術中診断・治療支援システムの開発に関する概念図。

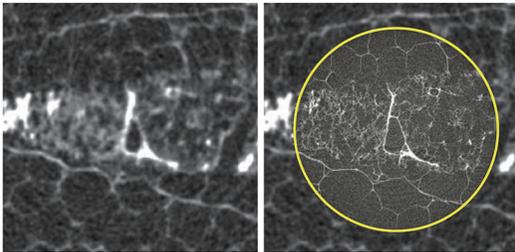


図 2 異なるスケールで撮影された画像のレジストレーション結果。(左) 低解像度で撮影された画像。(右) 低解像度画像に高解像度画像を位置合わせした例。

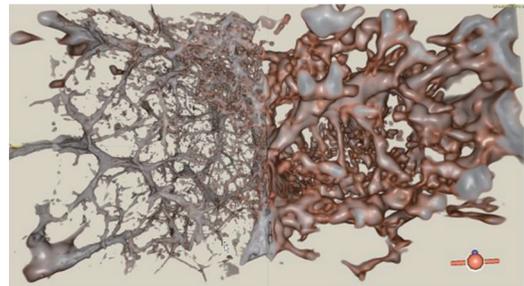


図 3 肺伸展固定肺における異なるスケール画像間のナビゲーション例。

ション・スケールシームレスナビゲーション),  
 メタ解剖情報抽出とナビゲーション (セグメン  
 テーション, 血管名対応付け), 意思決定支援  
 (手術ナビゲーション, 腎機能推定) などといっ  
 た研究が遂行されている. 以下, 2, 3 の項目に  
 ついて簡単に紹介したい.

**2) スケールシームレスレジストレーション  
 とナビゲーション**

空間軸のスケールシームレスなナビゲーション  
 は, 本研究班における一つの特色ある研究で  
 あるといえよう. われわれは, デスクトップ型  
 マイクロ CT スキャナを用いて肺がん症例部分  
 切除標本のマイクロ CT 画像を多スケールで撮  
 影し (協力: 研究課題群 A03 名古屋大学中村  
 彰太), 空間軸のスケールにおけるシームレス  
 レジストレーションならびにナビゲーションの  
 研究に利用している. ここでは, 例えば 50 μm

で撮影された画像と 10 μm で撮影されたマイク  
 ロ CT 画像をレジストレーションする手法が開  
 発され, それを用いたスケールシームレスナビ  
 ゲーションに関する研究が行われている [1] (図  
 2, 図 3). また, 肺がん症例の伸展固定肺標本の  
 マイクロ CT 画像データベースの作成も進めら  
 れている. マイクロ CT 画像からの心筋走行方  
 向推定研究も行われている.

**3) 解剖学的名称自動対応付け**

メタ解剖軸とは, メタ情報として記述された  
 解剖構造によって定義される空間である. メタ  
 解剖構造情報とは, 意味付けされた解剖学的構  
 造情報, 例えば, CT 画像の臓器領域セグメン  
 テーション結果, セグメンテーション結果に対  
 する解剖学的名称付与結果など, 医用画像デー  
 タに対する付随的なデータを指す. このような  
 データが取得されることで, 意思決定の過程に

- (1)4次元CT, 広視野 $\mu$ CT, PET, MRIの最先端イメージングの画像情報を中心にして臨床・病理・遺伝子情報と効果的に統合して悪性腫瘍の本態解明を導く。  
 (2)悪性腫瘍の発症や進化過程に強く相関するイメージングバイオマーカーを発掘して悪性腫瘍罹患ハイリスクグループの層別化, 悪性腫瘍進化の定量化, 鑑別・予後予測技術を創出し, 臨床システムを開発して協力医療機関における臨床研究によって有効性を示す。

### Radiogenomicsの新たな展開を導き、高度知能化した腫瘍診断支援システムを創出

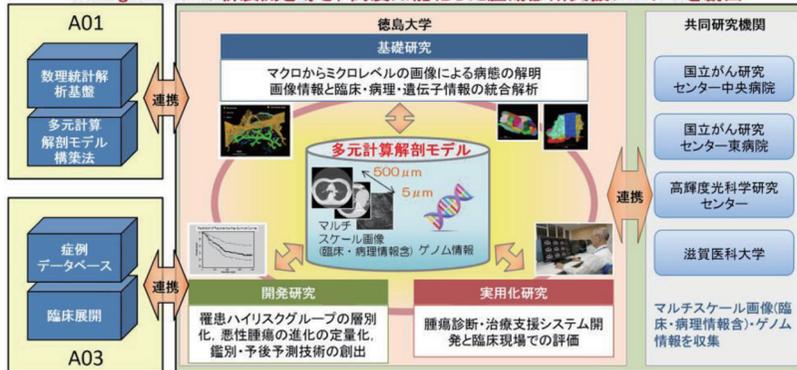


図4 多元計算解剖モデルを利用した腫瘍診断支援システムの開発に関する概念図。

において、高次のレベルで記述された情報を医師に提示する、あるいは、高次のレベルでの情報を検索するといったことが可能となる。ここで一番重要となるのが、医用画像へのメタ解剖情報の付与方法である。多元計算解剖学の研究において、われわれは条件付き確率場を用いた解剖学的名称自動付与方法を提案している。ここではグラフィカルネットワークに対する機械学習を用いることで血管名自動付与を可能としている [2]。また、条件付き確率場を用いた医用画像セグメンテーション手法も実現している。このような手法は、学習サンプルデータを与えるのみで認識可能なシステムを構築でき、また、逐次学習も可能であることから今後の発展が期待されている。

#### 4) 解剖構造情報と機能情報

解剖構造情報から機能情報を推定することは、多元計算解剖学の中での興味深い研究テーマの一つである。本研究において、われわれは腎臓領域から血管領域を自動セグメンテーションし、その結果から腎臓領域をボロノイ分割する手法を開発している [3]。さらに、ボロノイ分割の結果から、部分腎切除における血管クリップ時の機能損失を予測するモデルの研究にも取り組んでいる。

### 3. A02-2 班 多元計算解剖モデルを利用した腫瘍診断支援システム

#### 1) 研究概要

健康寿命を短縮する危険度の高い悪性腫瘍（肺、大腸、肝臓）の早期発見と、ライフステージに応じた適切な治療管理による重症化予防を実現するために、多元計算解剖モデルによる肺・大腸・肝臓に発生する悪性腫瘍の本態解明に挑み、これに基づいて高度知能化した腫瘍診断支援システムを研究開発する。四次元CT, 広視野 $\mu$ CT, PET, MRIの最先端イメージングの画像情報を中心に、臨床・病理・遺伝子情報と効果的に融合して、悪性腫瘍の本態解明を導く。特に、肺・大腸・肝臓の三次元マイクロからマクロの病態を明らかにし、これらの悪性腫瘍発病・進化過程をマルチスケール・マルチモダリティ画像と臨床・病理・遺伝子情報を用いて研究課題群 A01 で実現される多元計算解剖モデルの基礎数理に基づいて数理統計的に統合解析する (図4)。この中で悪性腫瘍発病や進化過程に強く相関するイメージングバイオマーカーを発掘して、悪性腫瘍罹患ハイリスクグループの層別化, 悪性腫瘍進化の定量化, 鑑別・予後予測技術を創出し, 早期発見と治療管理に導入する。この臨床システムを開発し, 多元計算解剖モデルの臨床展開を担う研究課題群 A03 と協力医療機関における臨床研究によって有効性を示す。

以下に最新の成果について述べる。

## 2) 胸部 CT 検診の CADe / CADx

2011年に、NLST (The National Lung Screening Trial) は肺がんの低線量 CT 検診の有効性・安全性・経済性を示した。2014年に USPSTF (US Preventive Services Task Force) は Grade B として肺がん CT 検診を推奨し、2015年に CMS (Centers for Medicare and Medicaid Services) は保険適用を発表した。CT 検診の受診者数はますます増加し、臨床現場において大容量三次元 CT 画像を読影する専門医の負担増加が問題となっている。われわれは肺がん、肺気腫、骨粗鬆症、肺血栓塞栓症、じん肺、冠動脈石灰化を診断支援する CADe (computer aided detection) / CADx (computer aided diagnosis) の開発によって CT 検診の高効率化・高度化を進めている。ここでは骨粗鬆症の CAD とじん肺の CAD について述べる。

(a) 骨粗鬆症の CAD: CT 検診において胸椎の各椎体を高精度に分割し、椎体別の海面骨の CT 値を評価する手法を開発した [4]。417 例の通常線量 CT 画像セット (SIEMENS SOMATOM Volume Zoom, 150 mA) を用いて学習し、1000 例の CT 画像セット (Toshiba Aquilion, 通常線量 [AEC, 50~500 mA]: 500 例, 低線量 [30 mA]: 500 例) を用いて評価した。胸椎の分割精度は通常線量で  $99.45 \pm 1.07\%$ 、低線量で  $99.72 \pm 0.36\%$  であり、その有効性を示した。CT 検診において経年撮影された画像に本手法を適用し、椎体別に CT 値の経年減少を定量化した。

(b) じん肺の CAD: じん肺健康診断として、胸部単純 X 線や肺機能検査が実施されている。胸部単純 X 線の検査結果によって第 0 型, 第 1 型, 第 2 型, 第 3 型, 第 4 型に分類され, 第 1 型以上の患者は労災認定となる。CT 画像は胸部単純 X 線に比べて第 1 型の微小 (1~3 mm) な病変を検出することができるため, 胸部 CT 検査による診断法が検討されている。CT 画像から珪肺・石綿肺・溶接工肺の病変を高精度に検出し, じん肺の診断を支援するシステムを開発している [5]。直径 1.5 mm 以上の微小結節を検出する手法を開発し, 結節の直径と累積頻度によって病型の進展を定量化する手法を開発した。

## 3) 放射光 CT を用いた肺マイクロ構造解析

慢性閉塞性肺疾患, 間質性肺炎, 肺がんの疾

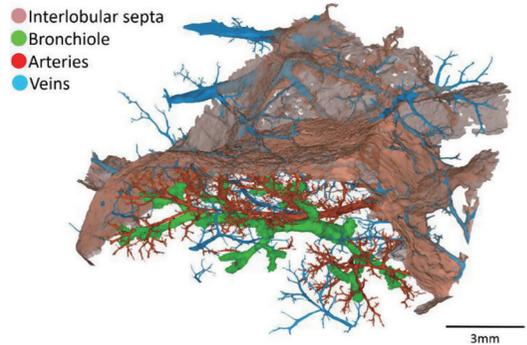


図 5 肺二次小葉の構造解析結果。

患の三次元マイクロ病態は未知の分野である。これまでに、われわれは高輝度かつ断面積が大きなビーム利用が可能な放射光 CT (SPring-8) に拡大視野撮影法を導入して、FOV 30 mm の放射光 CT 画像の計測を可能にした [6]。ヒト正常肺標本の放射光 CT 画像 ( $13375 \times 13375$  画素・画素サイズ  $3.0 \mu\text{m}$ ) から肺二次小葉を構成する細葉, 亜細葉, 肺胞房 (呼吸細気管支の各枝に形成される肺胞管・肺胞囊からなる領域), 肺細動静脈を抽出して解析した [7]。図 5 は肺二次小葉内の動静脈と気管支の構造を示す。動静脈ネットワークの解析を進めている。

## 4. A02-3 班 多元計算解剖モデルを利用した臓器・組織機能診断支援システム

### 1) 研究概要

多元計算解剖学研究における機能情報の診断支援法の具現化を目指し, 基礎数理と基盤技術班 (研究課題群 A01) が構築する機能・病理モデルなどを利用した高次診断支援システム (CAD) を開発する。そのために, (1) 糖代謝機能による画像診断支援, (2) 水分子拡散 (diffusion) 機能による画像診断支援, (3) 身体機能 (骨関節 / 筋肉) の画像診断支援の 3 つの要素研究によって, 「基礎システム開発」に関する技術構築を目的とする。そして, 複数の要素研究を結合した「臨床システム開発」の構築と領域内および国際的な連携により, 領域全体の開発目標である実臨床システムのプロトタイプ構築とその評価を行う (図 6)。以下では, 最新の取り組みとその成果の一部を紹介する。

- ・ 多元計算解剖モデルの構築法の具現化と診断支援システムの実現
- ・ 臓器／組織機能画像読影において要求される定量化情報の提示技術の開発

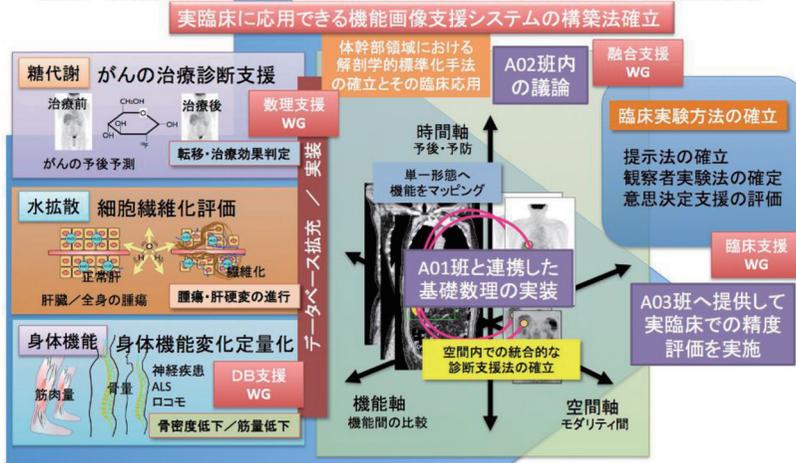


図 6 多元計算解剖モデルを利用した臓器・組織機能診断支援システムの開発に関する概念図。

### 2) 体幹部 PET / CT 画像における統計学的画像解析法の確立

FDG-PET/CT による画像診断はがん検診や診断において広く使用されている。FDG-PET 画像では体内の糖代謝を表すために SUV (standardized uptake value) を用いる。しかし、SUV は生理的に糖代謝が高い臓器にも高い値を示すことがあり、必ずしも SUV のみでは異常と判断できない。統計学的画像解析法は、正常な代謝の範囲を正常群から画素ごとに統計的に推定し、被験者の代謝状態を可視化する手法である。この考え方は、脳科学分野では広く受け入れられており、特に認知症診断において臨床的に利用されている。われわれは、この考え方を体幹部に適用した統計学的画像解析法を開発し、その有用性を明らかにした。

この方法は、正常な集積の平均値からの偏差を統計値として画素ごとに算出する。この方法の原理的な有用性は、手で抽出した異常集積を用いて示した。ここでは、432 領域の異常集積のうち 417 領域において統計値は異常を示した。特に、SUV が 2.0～5.0 の範囲にある異常の判断に迷う 250 領域において、その統計値が 2.0 を下回った領域数はわずか 6 領域であった [8]。SUV とこの統計値をあわせて解析すれば、精度の高い自動検出法を実現できると予想している。

### 3) PET/CT 画像を対象とした胸部 CAD

PET/CT 画像を用いた肺結節の自動検出手法 [9] では、CT 画像内の塊状構造を動的輪郭処理により検出し、PET 画像で観察される高集積な領域は閾値処理により自動検出する。臨床画像 104 症例を用いた検証の結果、症例あたりの偽陽性 (FP) 数が 6 個の条件にて検出感度が 89% となり、良好な検出能力を得た。また、深層学習 (deep learning; DL) を応用することにより、さらに性能が改善されることを確認した [9]。

スクリーニングなどで結節が発見された場合、その良悪性を鑑別するために、気管支鏡による生体検査がしばしば行われる。しかし気管支鏡検査は患者の身体的負担がきわめて高いため、良性結節の患者への適用は極力減らす必要がある。そこで、PET/CT 画像の形態・機能情報を利用した肺結節の悪性度解析手法を開発した。本手法では対象となる結節について 12 種類の形状および機能特徴量を算出し、ランダムフォレストを用いて良悪性を識別した。20 症例の PET/CT 画像を用いた検証の結果、すべての悪性腫瘍を正しく識別した上で、良性腫瘍の半数を良性と識別した。

肺以外の臓器については、乳腺腫瘍および腋下転移を自動検出するアルゴリズムを開発した。10 症例の臨床画像に適用したところ、検出感度 83%、1 症例あたりの FP 数は 1 個となり、

高い検出性能を得た。

#### 4) 複数臓器・組織の一括抽出と臓器模型

多元計算解剖学の応用において、複数の医用画像上に描画されている解剖学的構造とさまざまな人体機能を自動的に抽出し、わかりやすく医師に提供することが重要である。これまでの本研究では、CT 画像からの解剖学的構造の自動認識・抽出を重点的に行ってきたが、今回は最新の DL のアプローチを利用して、複数の臓器と組織を一括で抽出することに成功した。従来の抽出手法よりもはるかに簡単かつ高速で行えるため、多元計算解剖学の基礎技術として期待できると考える。

また、抽出された解剖学的構造の提示法に注目し、子宮筋腫の摘出手術の計画支援システムを開発した [10]。3D プリンタによる直接的な造形と人肌ゲルを用いた鋳型注入を併用し、子宮組織と同じぐらいに柔軟（手で変形できる）かつ透明（子宮内部の立体構造を目で確認できる）模型の作成法を提案した。本システムを 10 例の子宮筋腫の摘出手術および 2 例の子宮摘出手術に適用して効果を検証した結果、三次元模型の提示は手術計画を立てることに有効であることを確認した。また、人体臓器模型は直感的かつ感触がよく、手術計画と患者説明に有用であることも示唆された。今後の課題として、画像から人体の機能を測定し、模型により表現することを実現したい。

#### 5) 骨格筋の部位別数理モデルの全身展開

骨格筋解析として、3つのプロジェクトを有する。まず、従来の体幹部 CT 画像を用いた骨格筋認識に関する研究を高度化する。これは、従来単体で実現していた数理モデルに基づく骨格筋認識法を融合する。そして、解剖学的に関連する筋同士の複合認識を実現する。ここでは、深部筋である大腰筋 [11] と腸骨筋を対象に、腸腰筋領域の数理モデルに基づく自動認識を実現する。次に、筋萎縮性側索硬化症 (ALS) の定量的な画像解析のための骨格筋の自動認識法を開発する。これは、全身 CT 画像を対象とし、これまでに開発した体幹部の骨格筋の部位別認識手法を全身展開する。そのために、全身の骨格筋の自動認識手法を開発する。さらに、ALS は発症部位が予測できないため、全身の筋領域を区分化し、萎縮領域の特定を行い、部位別モデル

による程度判定を行う。最後に、筋の部位別数理モデルを全身に展開するため、骨の精密特徴認識による筋の解剖学的付着部位（起始・停止）の自動認識を行う。ここでは、肩甲部において、複数の筋が 1 つの骨に付着する肩甲骨を対象とし、肩甲骨上から複数の骨特徴を自動認識する。

このように、従来の体幹部 CT で構築した筋の部位別モデリング技術を全身に展開し、ALS という具体的な疾患を対象に診断支援への応用を目指している。

上述した 5 つのトピックに加え、多元計算解剖学モデルの今後の応用分野も含め、関連研究として現在さらに [12] に示すような研究にも取り組んでいる。

#### 謝 辞

本稿の作成にご協力いただきました徳島大学・河田佳樹先生、鈴木秀宣先生、岐阜大学・原武史先生、周向栄先生、村松千左子先生、藤田保健衛生大学・寺本篤司先生、愛知県立大学・神谷直希先生、名古屋大学・小田昌宏先生に感謝いたします。なお、本研究で紹介した研究内容は、おもに文部科学省科学研究費補助金新学術領域研究「多元計算解剖学 (略称)」(平成 26～30 年度)<sup>1)</sup> によります (26108005, 20108006, 26108007)。

#### 文 献

- [1] 長柄 快, 中村彰太, 小田昌宏, 他: スケールシームレスナビゲーションのためのマルチスケールレジストレーション法の開発: マイクロ CT 像を用いた基礎的検討. 電子情報通信学会技術研究報告 **115**: 351-356, 2016
- [2] 加賀城充, 二村幸孝, 林雄一郎, 他: 条件付き確率場を利用した腹部動脈および肝門脈系の血管名自動対応付け. 電子情報通信学会技術研究報告 **115**: 19-24, 2016
- [3] 王 成龍, 加賀城充, 中村嘉彦, 他: Graph-cut と血管追跡法を併用した腎動脈精密抽出手法における血管抽出性能評価. 日本コンピュータ外科学会誌 **17**: 208-209, 2015
- [4] Yoneda K, Matsuhiro M, Suzuki H, et al.: Computer-aided diagnosis for osteoporosis using chest 3D CT images. Proc SPIE Med Imag **9785**: 97853A
- [5] Suzuki H, Matsuhiro M, Kawata Y, et al.: Computer-aided diagnosis for severity assessment of pneumoconiosis using CT images. Proc SPIE Med Imag **9785**: 978531
- [6] Umetani K, Kawata Y, Niki N, et al.: Development of 36M-pixel micro-CT using digital single-lens reflex camera. In proceedings of 2005 IEEE International Con-

- ference on Imaging Systems and Techniques, Macau, 2015, pp11-15
- [7] Minami K, Maeda K, Kawata Y, et al.: Microstructure analysis of the pulmonary acinus by a synchrotron radiation CT. Proc SPIE Med Imag **9783**: 978355
- [8] Hara T, Kobayashi T, Ito S, et al.: Quantitative analysis of torso FDG-PET scans by using anatomical standardization of normal cases from thorough physical examinations. Plos One **10**: e0125713, 2015
- [9] Teramoto A, Fujita H, Yamamoto O, et al.: Automated detection of pulmonary nodules in PET/CT images: Ensemble false-positive reduction using a convolutional neural network technique. Med Phys **43**: 2821-2827, 2016
- [10] Aluwee SAZBS, Kato H, Zhou X, et al.: Magnetic resonance imaging of uterine fibroids: A preliminary investigation into the usefulness of 3D-rendered images for surgical planning. Springerplus **4**: 384, 2015
- [11] Kamiya N, Zhou X, Chen H, et al.: Automated segmentation of psoas major muscle in X-ray CT images by use of a shape model: Preliminary study. Radiol Phys Tech **5**: 5-14, 2012
- [12] Fujita H, Hara T, Zhou X, et al.: A02-3 Function integrated diagnostic assistance based on multidisciplinary computational anatomy models: Progress overview FY2015. In proceedings of the 2nd International Symposium on Multidisciplinary Computational Anatomy, Nagoya, 2016, pp91-100

### Computer-Aided Diagnosis and Computer-Aided Surgery Systems Based on Multidisciplinary Computational Anatomy

Noboru NIKI <sup>\*1</sup>, Hiroshi FUJITA <sup>\*2</sup>, Kensaku MORI <sup>\*3</sup>

<sup>\*1</sup> Tokushima University

<sup>\*2</sup> Gifu University

<sup>\*3</sup> Nagoya University

A02 group has been developing highly-intelligent diagnostic treatment and surgery systems based on multidisciplinary computational anatomy. The system leads to solutions of many diagnostic and treatment problems using basic mathematical technologies of multidisciplinary images.

**Key words:** Multidisciplinary computational anatomy, Functional imaging  
Med Imag Tech **34**(3): 144-150, 2016



仁木 登 (にき のぼる)

1977年徳島大学大学院工学研究科了。同年徳島大・工・情報工学科助手。1996年同大・工・光応用工学科教授。X線CTイメージング、コンピュータ支援診断に関する研究に従事。工博(京大)、電子情報通信学会、日本医用画像工学会、日本生体医工学会、IEEE、RSNA各会員。



森 健策 (もり けんさく)

1992年名大・工・電子卒。1996年名大博士課程修了。1997年より名大助手、2001年名大助教授。2001~2002年米国スタンフォード大学客員助教授。2009年名大教授。2016年名大情報基盤センター長。現在に至る。MICCAI Fellow。文部科学大臣表彰若手科学者賞、RSNA Magna Cum Laude、丹羽記念賞等受賞。工博、信学会、JSCAS、IEEE、SPIE等会員。



藤田廣志 (ふじた ひろし)

1978年岐阜大学大学院工学研究科修士課程修了。同年岐阜高専助手、1986年同助教授。この間、1983~1986年シカゴ大学ロスマン放射線像研究所客員研究員。1991年岐阜大学工学部助教授、1995年同教授、2002年同医学系研究科教授。工博(名古屋大)。CADや画像評価の研究に従事。医用画像情報学会(学会長)、電子情報通信学会(フェロー)、IEEE、SPIEなどの会員。

\*

\*

\*