

平成24年度戦略的基盤技術高度化支援事業

「新規アルゴリズムによる画像処理技術の高度化による大腸癌画像
診断支援技術の研究開発」

研究開発成果等報告書

平成25年5月

委託者 近畿経済産業局

委託先 国立大学法人大阪大学

[目次]

第1章 研究開発の概要

1-1	研究開発の背景・研究目的及び目標.....	1
1-2	研究体制.....	2
1-3	成果概要.....	5
1-4	当該研究開発の連絡窓口.....	9

第2章 本論

2-1	実施内容項目.....	10
2-2	実施内容について.....	10
2-3	偽陽性の排除.....	11
2-4	処理結果の紹介.....	13

最終章 全体総括.....20

(付録)	特殊用語等の説明.....	21
------	---------------	----

1. 研究開発の概要

本研究は、デジタル化された病理サンプル画像から癌病変部を抽出する組み込みソフトの開発である。癌病変部は形態が多様なため、パターン認識技術を基礎とするこれまでの概念では、非常にコストが必要となるし、結果の信頼性も得られていない。今回、大阪大学大学院医学系研究科らの発案で、癌特有の性質である「接触阻害の喪失」を数理的に表現する手段が開発された。これを高度化するために、研究開発がすすめられた。

1-1 研究開発の背景・研究目的及び目標

病理診断は、癌を発見するだけでなく、以後の治療方針を決定する上で必要不可欠な医療行為である。病理医は、標本内に癌がどこにあるか分からないため、顕微鏡を用い標本にくまなく目を通す。もし、癌を発見した場合には、病変部の大きさ・浸潤の深さなどを観察して診断を下す。見落としはそのまま患者の生命に関わる問題になるため、非常に気を使う作業である。

病理診断を行うことができる病理医数は現在の日本でも十分ではなく（年間 1600 万件の生体組織診断、1400 万件の細胞診断、2 万 2 千件の病理解剖を 2000 人弱の病理医が担当する）、病理医の常駐しない施設が大半である（全国 9000 近くある病院のうち、600 弱の施設にのみに常勤している）。病理医の常駐しない施設では、病理診断が必要な時に迅速に行えない事態が生じ、処置に遅れをきたすなど、深刻な事態が生じる場合がある。また病理医育成には長時間の訓練を必要とするため、早急に病理医の数を増やすことは困難である。このため、高齢化に伴い、今後増え続ける癌患者に対して十分な診断を行っていけるのか懸念されている。また、この様な現状では、少数の病理医に対する作業集中を引き起こし、ヒューマンエラーの誘発を否定できない。このため、癌病理診断を支援する解析プログラムの開発は希求の要請であった。

これまでは「パターン認識技術」を基礎とした解析プログラムの研究が進められてきた。しかし、

- ①判定精度がライブラリー（データベース）量に依存する、
- ②ライブラリーの更新に多大なコストを要する、
- ③ライブラリーに登録されていない形状の病変部を判定できない、
- ④パターンマッチングのために高度な CPU を必要とし判定に時間がかかる（動作が重い）、

などの問題点を抱えており、実用には適さなかった。これは、癌の形態があまりにも多様である事が原因である。すなわちパターンマッチングのアルゴリズムは病理診断支援技術には不向きである。

最近、癌病変に伴う生体組織の数学的（位相幾何学的）性質の変化に着目することで、生体組織標本内に含まれる癌病変部を、画像データから特定するアルゴリズムが提案された。このアルゴリズムによりプログラムが試作され、実際の標本で検証を行ったところ、非常に良好な結果を得た。

本事業はこの技術を高度化して実用可能なレベルまで引き上げることを目標とする。

1-2. 研究体制

(1) 組織

①事業管理機関

国立大学法人大阪大学（最寄り駅：北大阪急行 千里中央駅）
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7

②研究実施場所

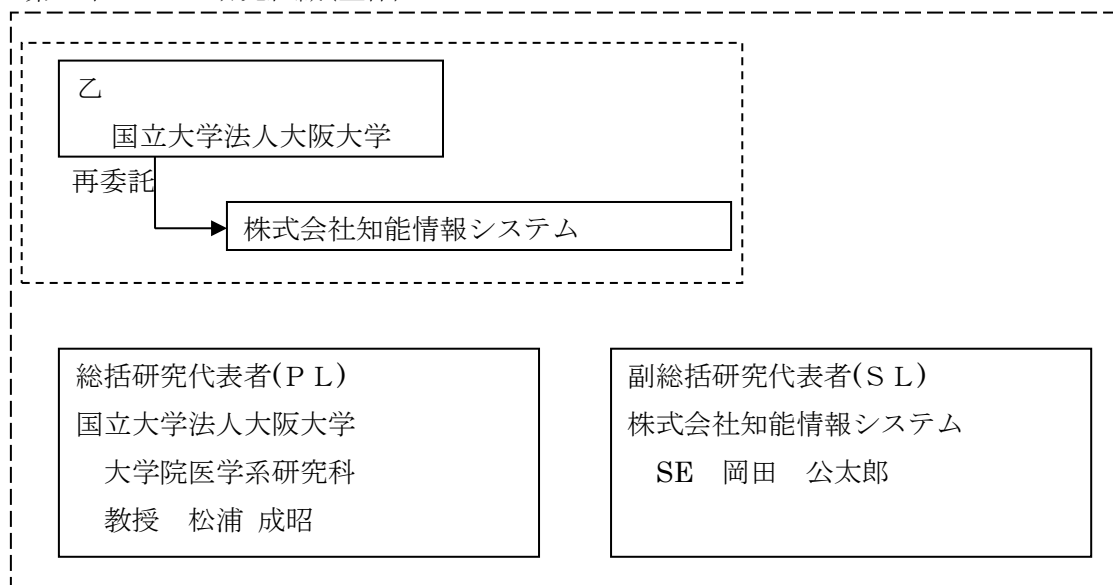
国立大学法人大阪大学（最寄り駅：北大阪急行 千里中央駅）＜再掲＞
〒565-0871 大阪府吹田市山田丘 1-7

株式会社知能情報システム（最寄り駅：JR 嵯峨野線 丹波口駅）
〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134 番地
京都高度技術研究所(ASTEM)503 号室

2. 研究体制

(1) 研究組織及び管理体制

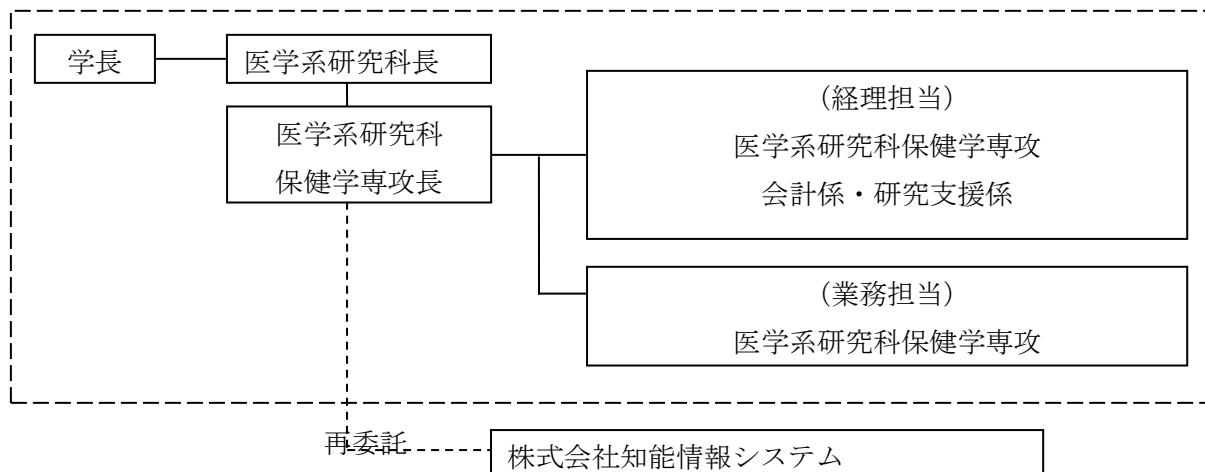
第1章 研究組織(全体)



2) 管理体制

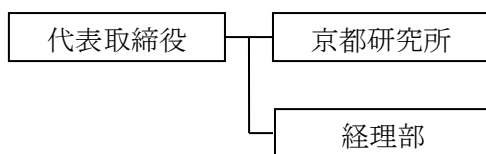
①事業管理機関

【国立大学法人大阪大学】



②（再委託先）

株式会社知能情報システム



(2) 管理員及び研究員

【事業管理機関】国立大学法人大阪大学

1.1.1 管理員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
池本 忠雄	大学院医学系研究科 保健学事務室 研究支援係 係長	⑦
松浦 成昭	大学院医学系研究科保健学専攻 教授	①
中根 和昭	大学院医学系研究科保健学専攻 特任准教授	⑦

1.1.2 研究員

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
松浦 成昭(再)	大学院医学系研究科保健学専攻 教授	① ④、⑥
中根 和昭(再)	大学院医学系研究科保健学専攻 特任准教授	①、②、③、④、⑤、⑥

【再委託先】

株式会社知能情報システム

氏名	所属・役職	実施内容(番号)
岡田 公太郎	SE(総括)	

(3) 経理担当者及び業務管理者の所属、氏名

((事業管理機関)

国立大学法人大阪大学

(経理担当者) 大学院医学系研究科

保健学事務室研究支援係 係長

池本 忠雄

(業務管理者) 大学院医学系研究科保健学専攻 教授

松浦 成昭

(再委託先)

株式会社知能情報システム

(経理担当者) 代表取締役

倉谷 智尋

(業務管理者) SE

岡田公太郎

【アドバイザー】

氏名	所属・役職	協力内容
伏見 博彰	地方独立行政法人大阪府立病院 機構 大阪府急性期総合医療セ ンター・病理科 主任部長	結果の評価と医学的知見の提供
辻本 正彦	大阪警察病院・病理診断科部長	結果の評価と医学的知見の提供

1-3 成果概要

病理診断の一部である細胞診断についての画像診断支援技術は、精練されたパターン認識技術により、実用に近づきつつある（オリンパスとNEC、がん発見に役立つ画像診断システム共同開発 2010年4月27日/日経産業新聞）。これに対して、病理診断の中で半数以上を占める生体組織診断は、細胞診断に比べて形態が多様であるため計算機支援は絶望視されていた。

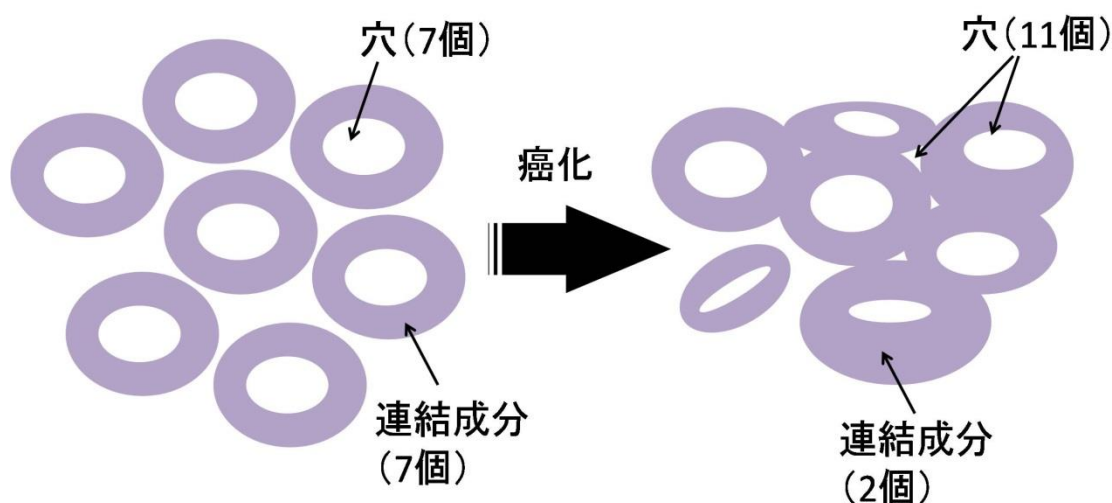
このような状況の中、パターン認識技術によらない癌病変部判定アルゴリズムが大阪大学医学系研究科（松浦研究室）により提案された。この判定アルゴリズムは、癌細胞の制御されない増殖による圧迫・浸潤を位相幾何学的な性質の変化として読み取るため、偽陰性（見逃し）が非常に少なく、ライブラリー参照を行わないため、極めて短時間での判定が可能である。

このアルゴリズムによるプログラムを、病理医による病理診断の前にスクリーニングに用いれば、あらかじめ癌組織が存在する可能性のある箇所を指摘できるため、効率の良い病理診断が可能であると同時にヒューマンエラーを防止できる。

1-3-1 原理と手法

正常な組織内では、細胞の増殖は適正に制御されている。ところが細胞が癌化した場合、制御機能が失われ、増殖が盛んになる。癌は「空間感受性」が低いいため、他の組織構成要素を圧迫しながら増殖する。この圧迫は組織の配置を歪め、異形成を生む原因となっている。この「圧迫」を、組織の位相幾何学的な性質の変化として、画像から読み取れることを試みる。

下の図は圧迫の様子を模式的にあらわしたものであるが、もし癌化に伴う圧迫があれば、組織構成要素が接触し新たな隙間が生まれる。この変化を位相幾何学的な変化として生体組織画像から読み取れることを試みる。



以下が本手法を説明したものである。生体組織標本画像をある閾値で二値化する。その閾値は標本の色彩の分布を用いて算出する。癌病変部分の拡大、正常部分の拡大の画像を添付する。

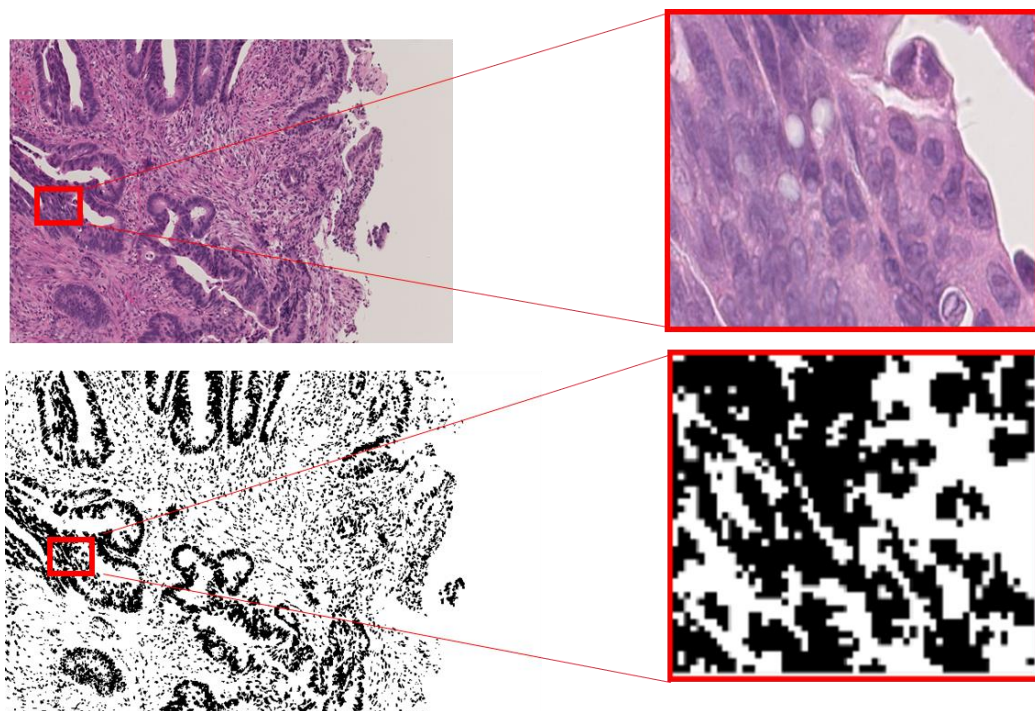


Fig5:大腸がんの画像、赤枠部分の処理、枠内の第一指標は 41 第二指標は 3.75

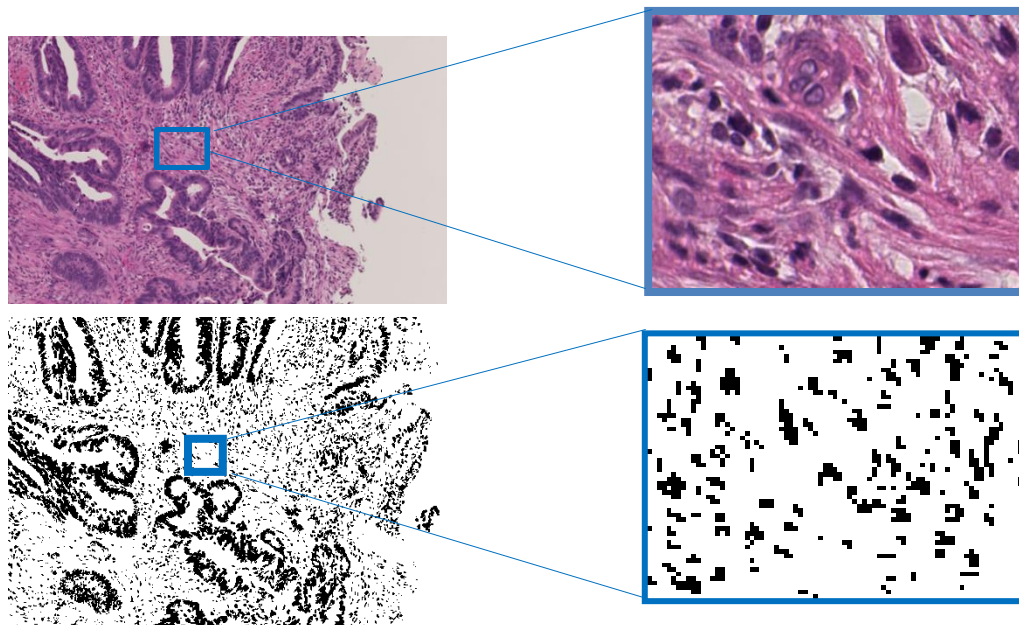


Fig6:大腸がんの画像、青枠部分の処理、枠内の第一指標は 3 第二指標は 0.03

二値化画像の拡大を見れば、二値化された画像は『単体的複体』であることがわかる。この『単体的複体』のベッチ数（隙間の数=1次元ベッチ数、連結成分数=0次元ベッチ数）は計算機を用いて算出可能である。本研究では、このベッチ数の関数として指標を2種類（1次元ベッチ数と1次元ベッチ数と0次元ベッチ数の比）定義する。これらの指標の値が正常な場合の値と大きく異なる部分を『病理組織=がん』と判定を行う。下の図は実際の画像を適当なサイズで分割し、その領域での指標の値によって色つきのドットを配置したものである。

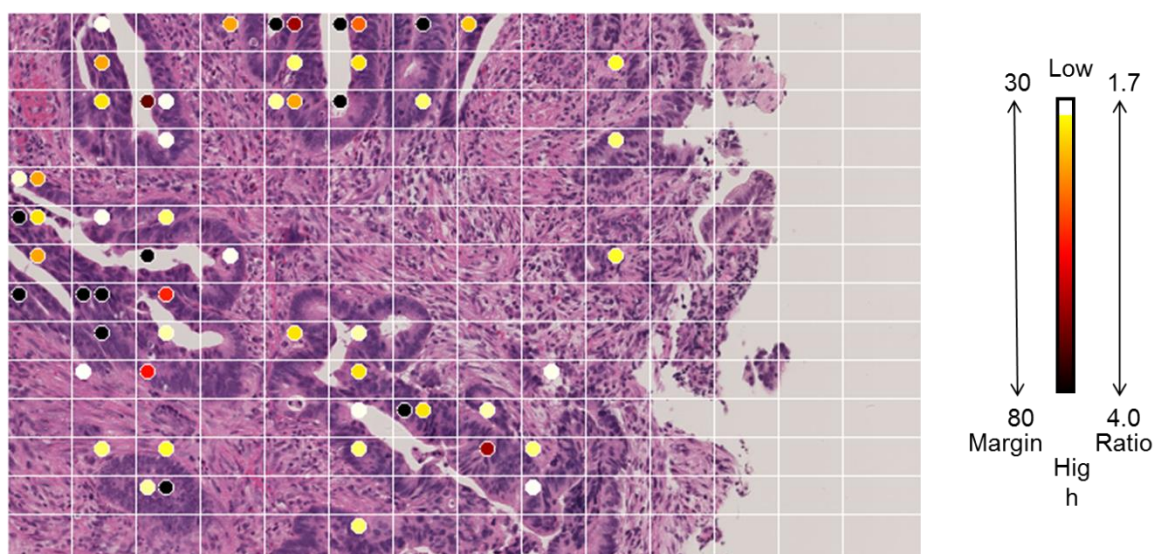


Fig7:大腸がんの画像、14×14に画像を分割して指標の値によって、ドットを配置した。
左隅が第一指標、その隣は第二指標

1-3-2 本研究の特徴

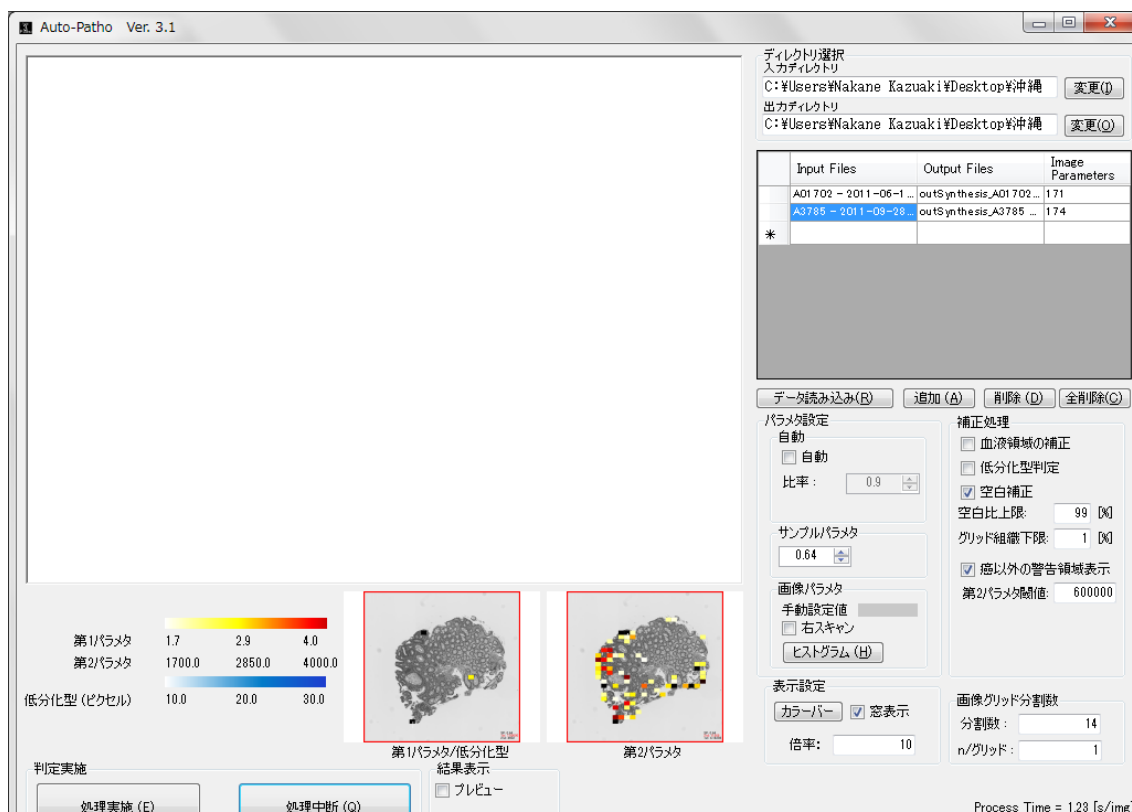
このアルゴリズムの特徴を挙げると以下のようなになる。

- ①形態変化の原因である「癌細胞の制御されない増殖」を位相幾何学的な性質として読み取るため、ライブラリーを用意する必要がない。また癌化の程度を定量的に表現できる。
- ②数学的なアルゴリズムであるため、結果の客観性は高い。
- ③擬陽性は存在するものの、偽陰性（見逃し）はない。
*擬陽性部分は（出血・リンパ球の集積）に現れる。これらは病理診断の重要な要素でもあるため、より詳細な分析をすることにより、診断情報になり得る。
- ④単純化された画像から計算するため、処理が速い。パラメータの設定が単純なため、大量処理が可能である

1-3-3 基本的性能について（計算速度）

現在、このアルゴリズムを実装した GUI を製作した (Auto-Patho)。これを実際に実行した。

CPU : Core i7-2670QM 2.20GHz メモリ : 8GB
OS: Windows7 Professional 64bit
処理速度 : 1.23 秒/画像



最終的にはアルゴリズムの改良のため、1.23 秒/画像であった。

1-3-5 獨創性、新規性（提案課題の比較表①・②を参照）

位相幾何的な手法を用いて癌組織を判定する方法はこれまでもあった。しかし過去の研究は、位相的な情報を得るために人間の判断が必要であった。このため、自動化が難しいものがほとんどであった。

本研究はJSTの支援により、PCT出願がなされた（PCT/JP2010/0001350 出願日：2010年1月13日）。審査を行った国際調査機関の報告で、主要請求項での特許性が確認されている。JSTの知的財産審査委員会（第4）専門委員会の審議でも有用性が認められ、現在「英・米・仏・独」へ各国移行申請中である。

	Time/Checking one sample	Remarks
病理医	1 スライド= 2~3分 (一日100枚)	<ul style="list-style-type: none"> ・病理医により結果が異なる場合がある (均てん化) ・ミスを否定できない
パターン認識	高度なCPU・システムが必要	巨大なライブラリーが必要である
本手法	1分程度 (パソコン)	精度が高い (今のところ見逃しが無い)

表1 他の手法との比較

1-4 当該研究開発の連絡窓口

岡田 公太郎

株式会社知能情報システム (最寄り駅: JR嵯峨野線 丹波口駅)

〒600-8813 京都市下京区中堂寺南町 134 番地 京都高度技術研究所 (ASTEM) 503 号室

代表: 倉谷 智尋

電話番号: 075-321-7300

FAX: 075-321-7305

kuraya@chino-js.com

2. 本論

2 - 1 実施内容項目

1、使いやすい環境（統合環境の作成）

1 - 1 パラメータの自動算出

1 - 2 低分化型癌への対応

1 - 3 外部デバイスとの融合、

2、処理時間の短縮

2 - 1 アルゴリズムの高速化・精密化

2 - 2 処理手順の効率化

3、偽陽性の排除

2 - 2 実施内容について

1、使いやすい環境（統合環境の作成）

統合環境（GUI）の作成（Windows に対応した統合環境の作成）

これは、医療研究者とのコミュニケーションをとるためには必要不可欠なものである。

1 - 1 パラメータの自動算出

開発内容：グレイスケール分布から第一ピークを取り出すプログラムの実装

本アルゴリズムでは、画像ごとにパラメータを設定する必要がある。これは、画像のグレイスケール分布の値から算出できる。それを自動化した。これは、各標本の染色状況に合わせて画像を標準化して、医学的知見を基に設定する。

1 - 2 低分化型癌への対応

開発内容：細胞核の大きさを計測するプログラムの実装

本アルゴリズムは当初高分化型癌の判定を目標に作成された。しかし、このアルゴリズムは低分化型癌に対しても適用が可能であることが、最近の研究でわかった。すなわち低分化型特有の「脱分化」の状態では、他との接触の頻度が極めて低くなり、本プログラムで判別が可能であった。しかし、これでは、間質層との弁別ができないため、低分化型癌を判定するためには、細胞核の大きさを測るという機能を追加する必要がある。このため、二値化された画像から細胞核の面積を算出する機能を有し、その値により、低分化型の存在の有無を判定する機能を構築した。

1 - 3 外部デバイスとの融合

開発内容：外部デバイスの制御機能の実装

このソフトは組織自動撮像装置（バーチャルスライド）との融合で真価を発揮する。この装置を制御するコンピュータにこのソフトウエアをインストールして、簡便に操作

できるようにした。

2、処理時間の短縮

2-1 アルゴリズムの高速化

これまでのアルゴリズムの効率化によりすべての処理時間を含めて以下の様な性能をもつに至った。

CPU : Core i7-2670QM 2.20GHz メモリ : 8GB OS: Windows7 Professional 64bit 処理速度 : 1.23 秒/画像

並列化の処理も研究が進んだため、計算機の性能にもよるが、ほぼストレスなく処理が可能になった。

2-2 処理手順の効率化

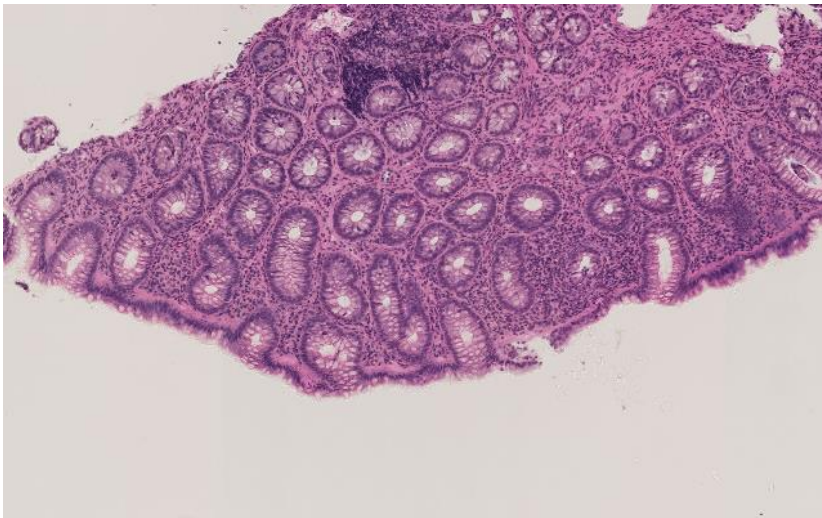
大量の標本を処理するために、処理を行う画像の順番をさだめ、全体の効率を向上させる必要がある。これは、病理医のリクエストにより再計算を行う際に必須となる。GUIの改善により拡大・縮小など非常に簡単にできるようになった。

3、偽陽性の排除

ここでは、偽陽性の排除について説明する。本手法は集積の状況を解析しているので、線維化などの部分はその値は高くなる。そこで線維化の部分の排除について検討を行った。

(1) 手法1：色彩による線維化部分の排除

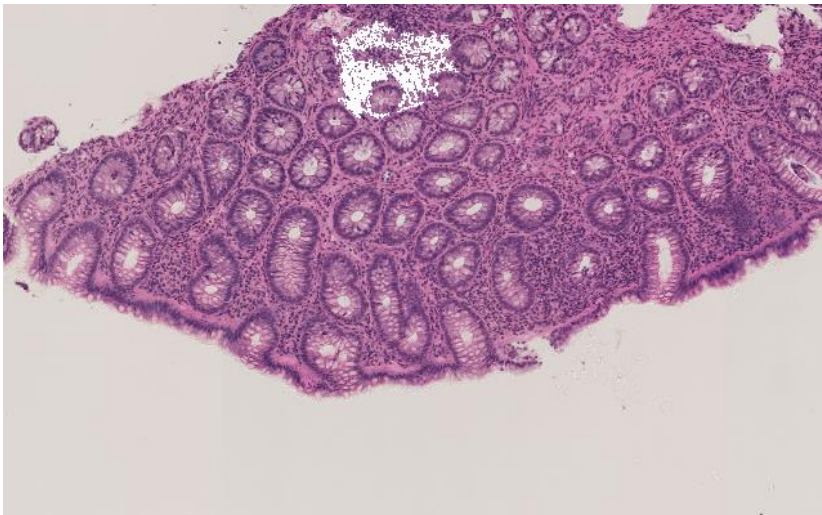
下の図は正常組織である。しかし、中央上の部分が線維化されたため指標の値が高くなっている。これは偽陽性であるのでこれを排除する方法を考える。



(2) 処理手順の概略

- (ア) 画像の2値化(核抽出)
- (イ) 全ての核の大きさを測定
- (ウ) 核の大きさの平均値より300倍程度大きい領域を抽出
- (エ) 上(3)の中で画像の色で、青の輝度が低い(より青の強い)ところを抽出

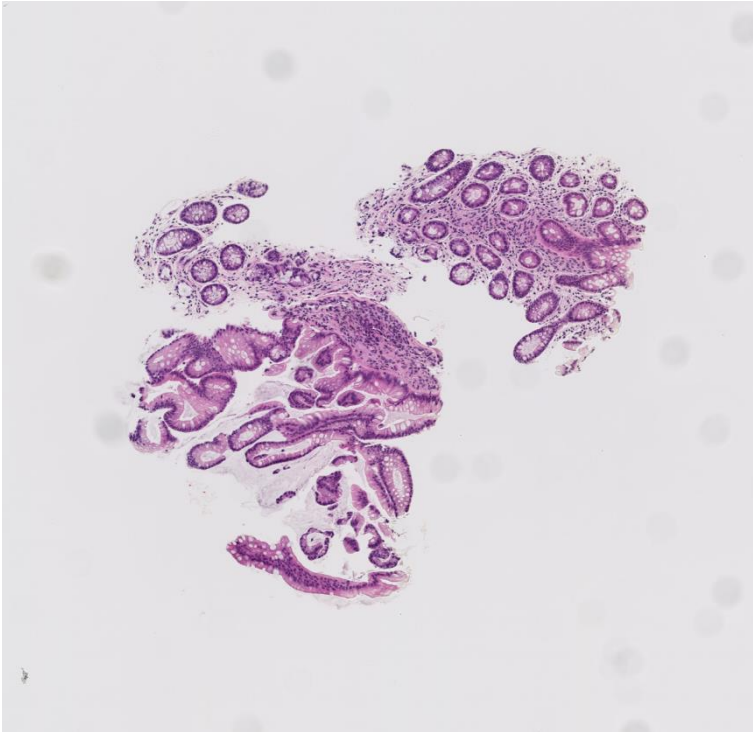
この手順に従い処理を行ったのが次の画像である。



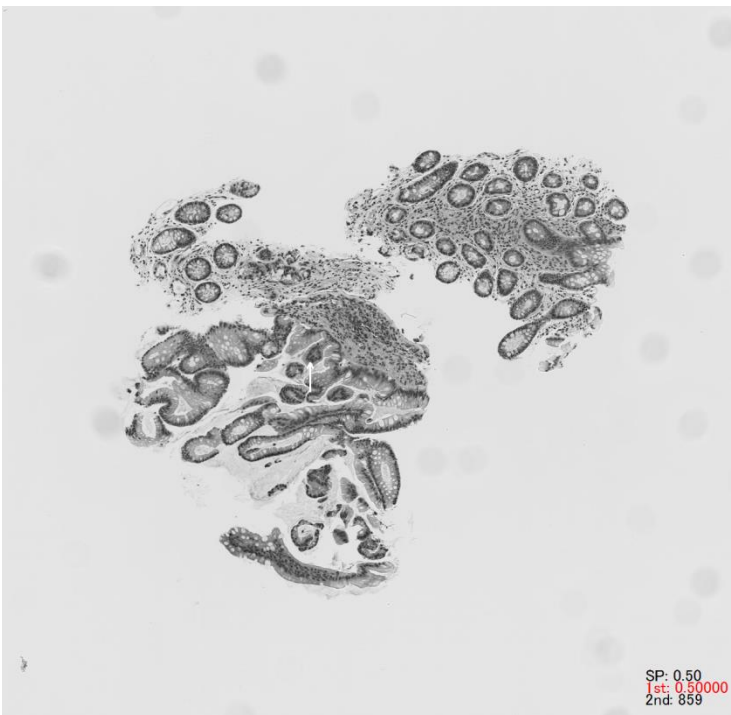
結果を見て頂ければわかると思うが、線維化の部分が排除されていることがわかる。

2 - 3 処理結果の紹介

・グループ1の症例

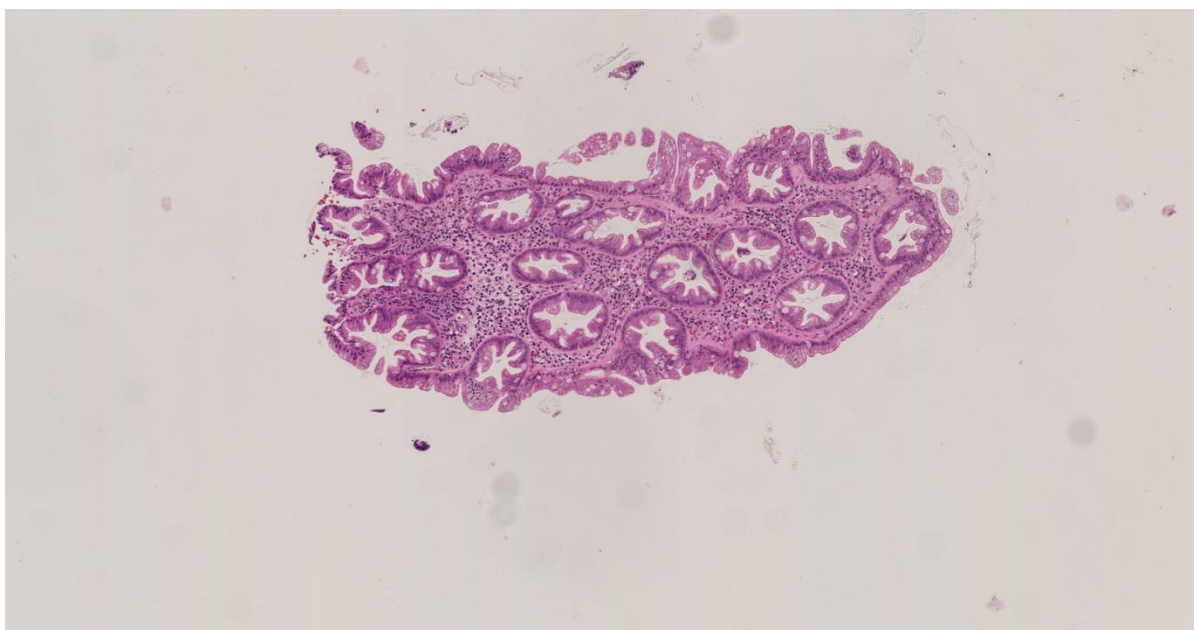


病理診断：Colitis, Group 1 軽度の炎症性変化を認める。



処理結果：第一パラメータ 0.5 第二パラメータ 859

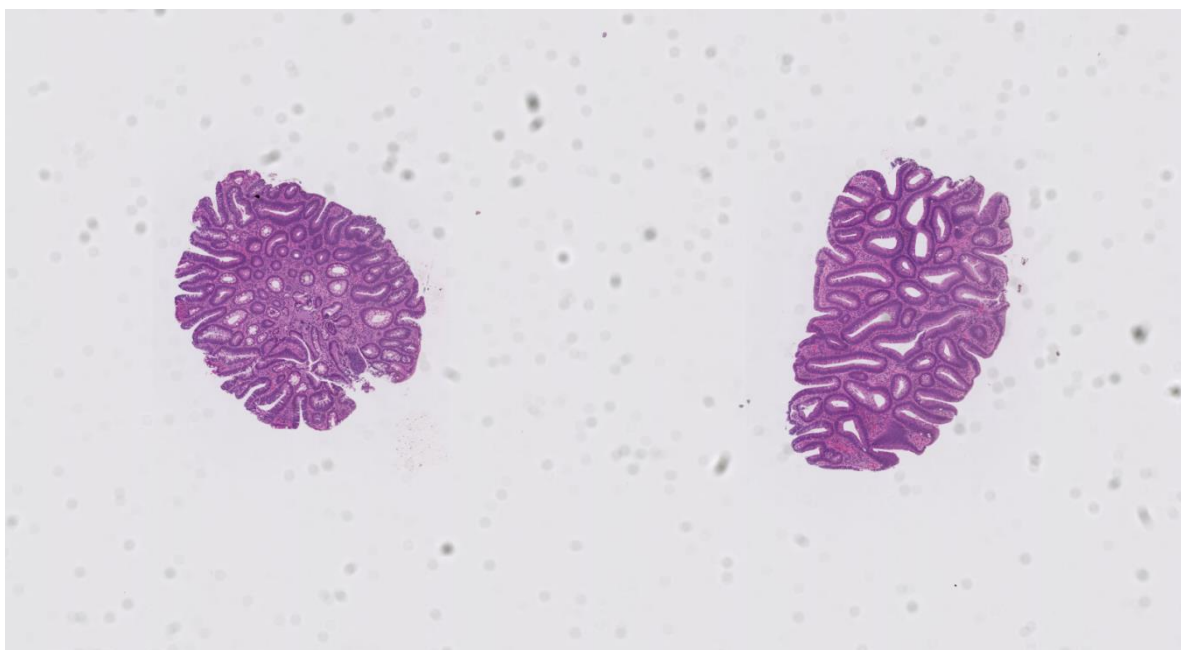
・グループ1の症例



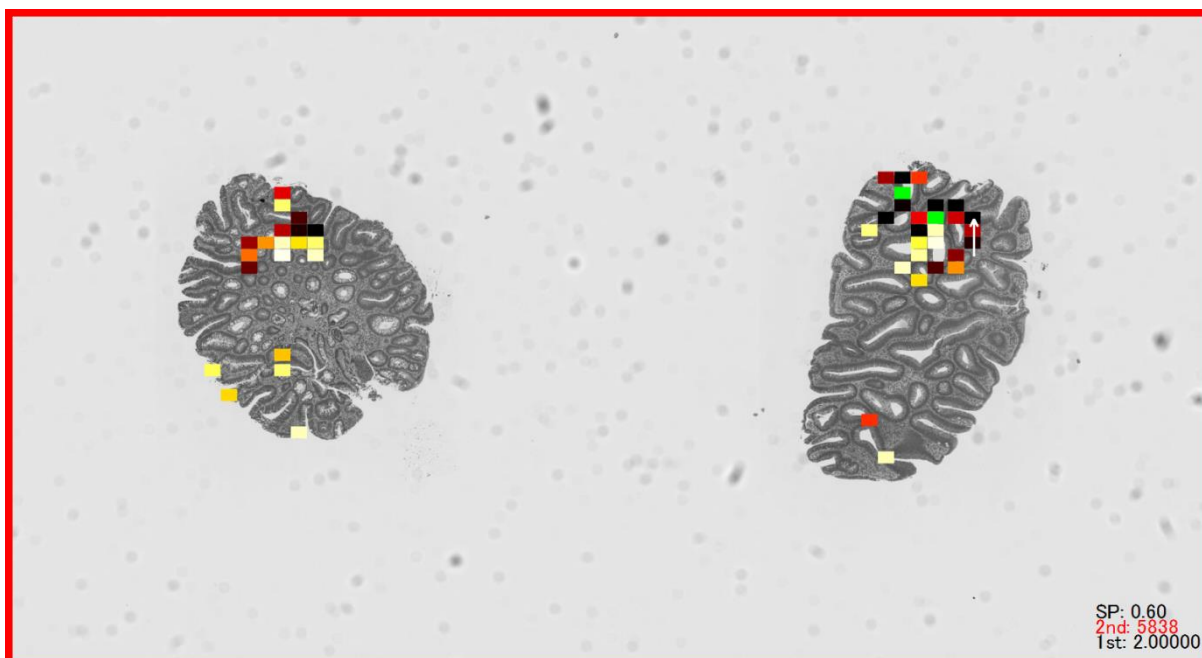
989



・グループ3の症例（大腸の病理診断の場合、一般にグループ2はない）

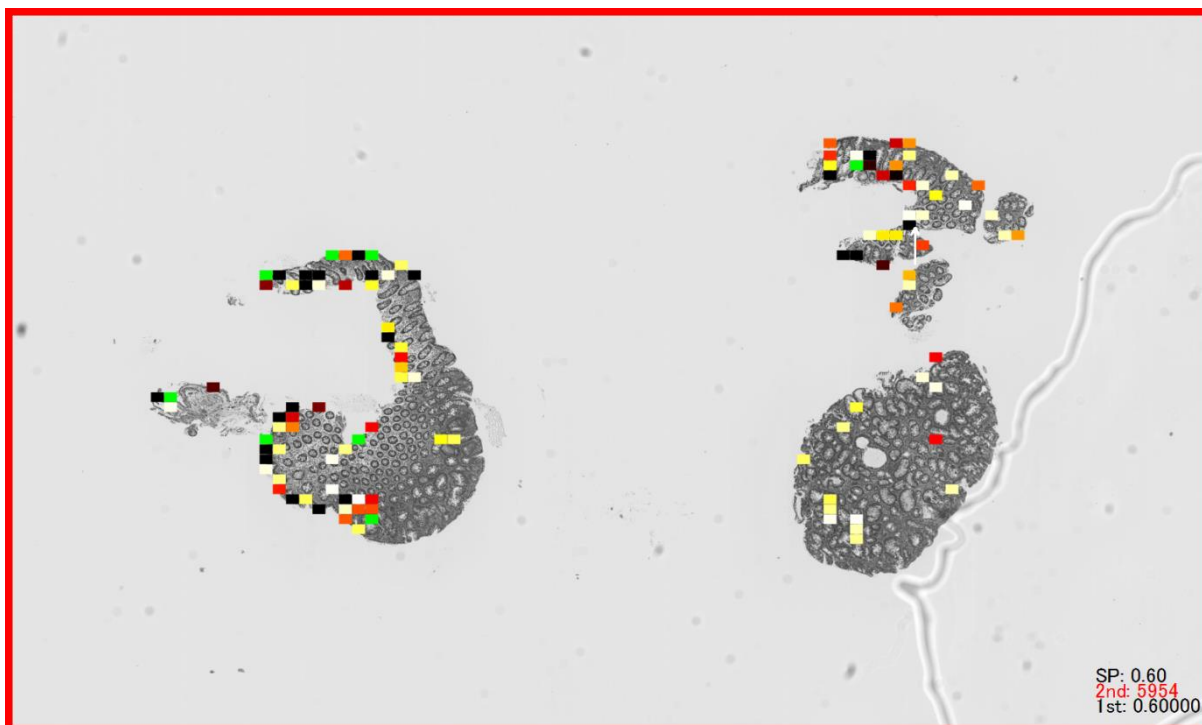
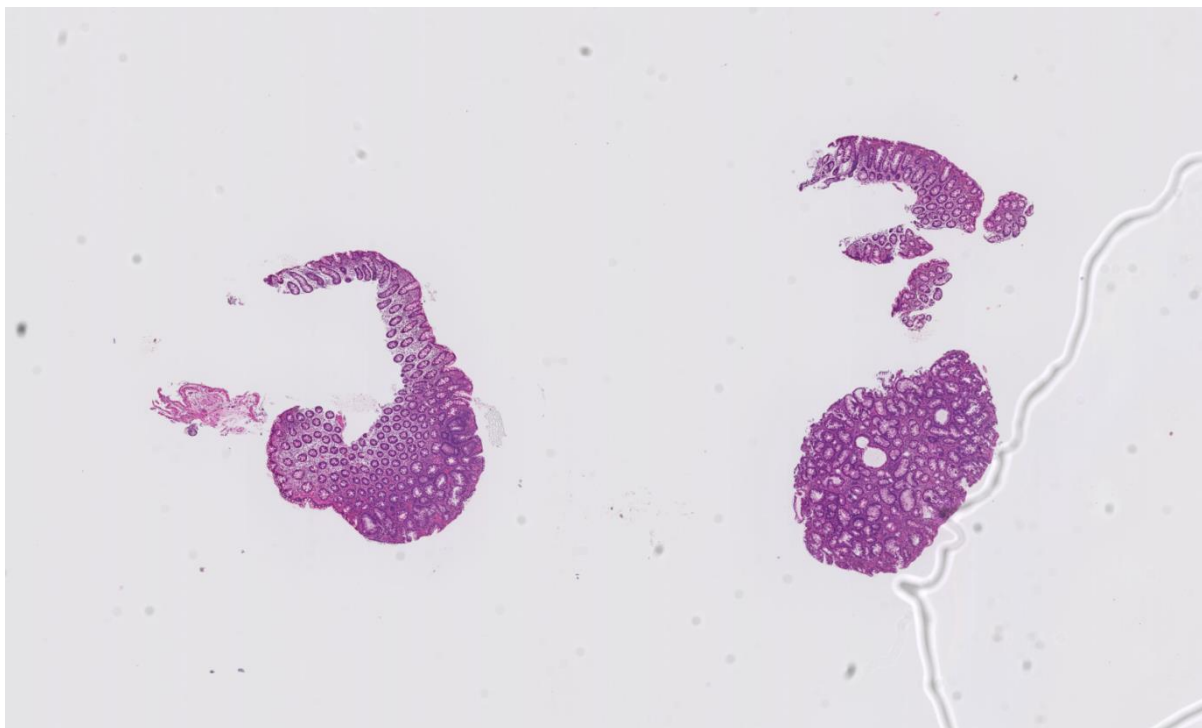


病理診断：①②Tubular adenoma with moderate atypia, Group 3 ①②ともに中等度異型を伴う腺腫を認める。



処理結果：双方ともに価の高い部分がある。しかし、値の高いところの面積などはさほど広くはない。

・グループ 3 の症例 2135



・グループ4の症例

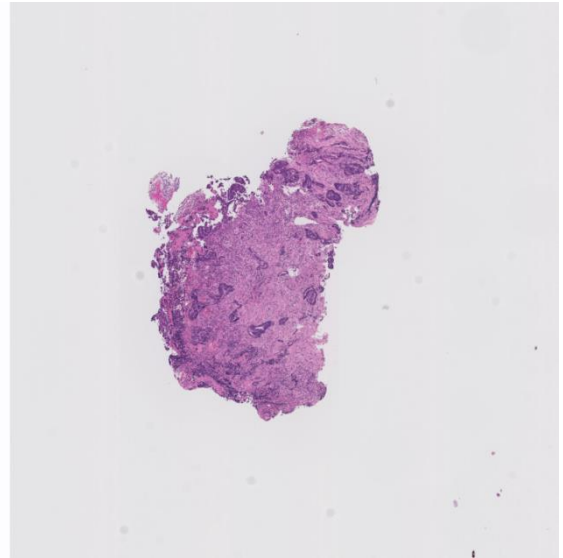
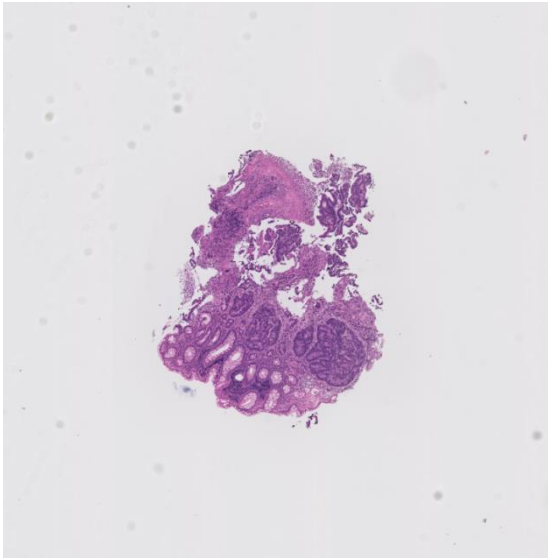


病理診断：Group 4 tubular adenoma with severe atypia.腺管状腺腫で高度異型を伴う。



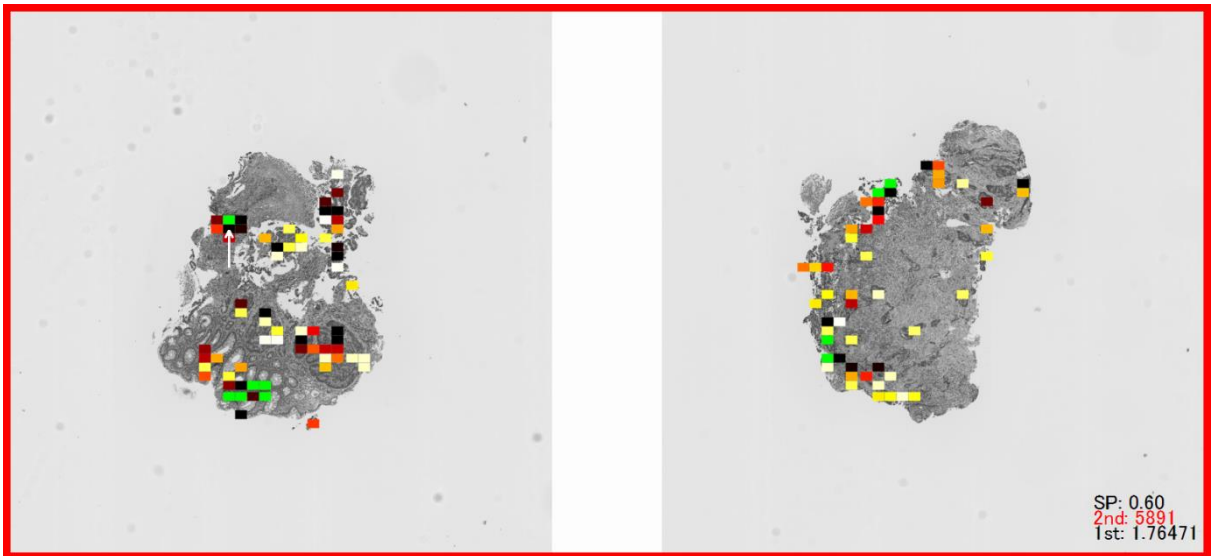
処理結果：病変部分にマークがなされている。

・グループ5の症例



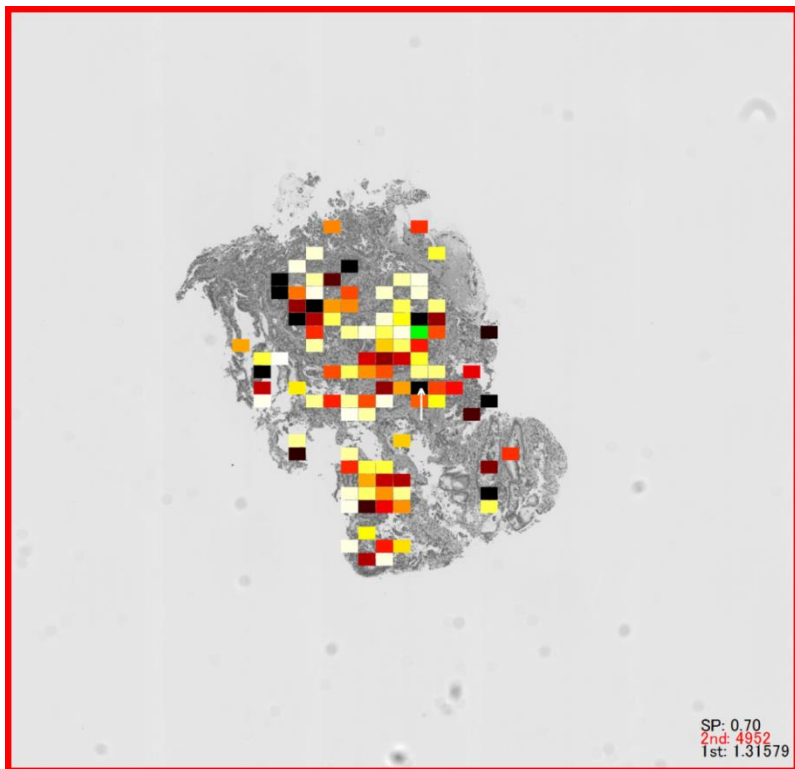
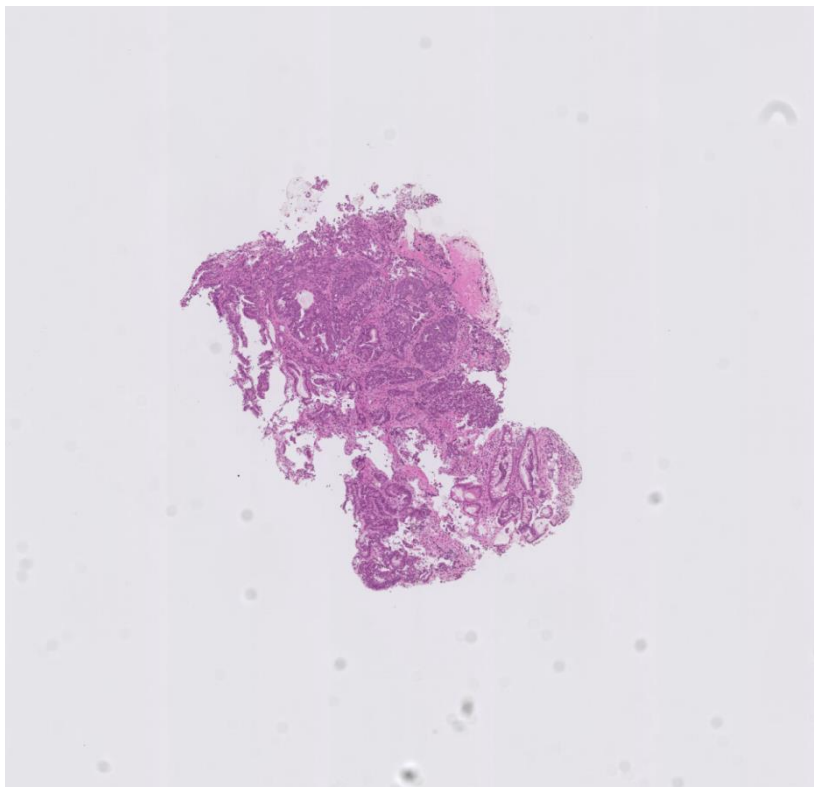
病理診断：Group 5. Moderately differentiated adenocarcinoma.①、②

① ②何れも、腺管状の増殖をしめす異型細胞を認める、構造異型が強い



処理結果：双方ともに異常部分にマークが置かれている。

2375



3. 全体総括

本研究では、癌画像診断支援技術実用化に向けて、実際の病理標本に対して病理医の診断結果と本アプリケーションの処理結果との比較を行った。アルゴリズムの改良などを行った結果、非常に精度のよい判定が可能となった。

3 - 1 複数年の研究開発成果

研究期間中に2000例近いサンプルを収集し処理結果との比較を行った。自動化・高速化が進みほとんどストレスなく処理が可能となった。また、病理医の使いやすいGUIの作成にも成功した。

3 - 2 研究開発後の課題

本システムでは標本が薄い場合に、相関曲線によるパラメータ自動算出システムが成立しないため、1割程度自動処理ができない例がある。この改善について取り組むことが課題である。これまでの研究により必要なデータがあるため、早急に改良を進めた。また、偽陽性の排除を高精度で行う事、実際の病理診断に応用するためには更なる深い情報の提供（核の大きさ・扁平度）を考えている。

擬陽性の原因

状況	原因	解決案
リンパ濾胞	リンパが集積するため指標の値は高くなる。	指標の値は極端に高いため判別は現在のアルゴリズムで可能。しかし、境界の判定が難しい。
線維化の部分	線維化の色彩むらのため指標の値は高い。	新たなアルゴリズムを試験してよい結果を得ている。
好中球の集積	病理的な情報の一つであるが、偽陽性と判断しがちである。	核の大きさ・円形度を判定することで弁別が可能であろう

3 - 3 事業化展開について

本研究では、特許はすでに許諾されており、許諾先（(株)スペシャリスト・サポート・システム）が主導的に事業化を進めている。

1、結果の評価について

客観性を持たせるために外部の評価を導入しつつある。検査会社に対して、評価システムの構築を依頼。予算の裏付けができ次第、評価の作業にはいる。

2、大学等研究機関の協力

現在大学病院などに導入をはかっている。大阪大学附属病院・琉球大学附属病院などと連携を取りながら、改良などを行っている。

語等の説明

用語	説明
均てん化	均霑化（生物がひとしく雨露の恵みにうるおうように、の意）。全国どこでもがんの標準的な専門医療を受けられるよう、医療技術等の格差の是正を図ること。がん医療の均てん化は、厚生労働省の『第3次対がん10か年総合戦略の戦略目標』（平成16年度）の一つ
パターンマッチング	データの検索で、あるパターンが出現するかどうか、を特定する手法のことである。通常、パターンの標準的なものがライブラリーとして格納され、それらと比較する事により判定を行なう。
擬（偽）陽性	本当は陽性でないはずなのにテスト結果が陽性となることを意味する。例えば、実際にインフルエンザに罹患していないのに検査結果で罹患していると判定される場合などを指す。
偽陰性	擬陽性の逆で、陽性であるにもかかわらず、陰性と出てしまう事を意味する。上の例では、インフルエンザに罹患しているにもかかわらず、罹患していないと判定される場合などを指す。現実在即して考えれば、この場合がもっとも患者に対して負担が大きい。
位相幾何学	連続的な変形を施しても変化しない図形の性質（接触・穴の数）を研究する学問。例えば、特異点を避けて目的地まで到達するための道筋の分類などに応用される。数学においては非常に基礎的かつ重要な研究部門である。