

科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 30 日現在

機関番号： 14101
 研究種目： 若手研究（B）
 研究期間： 2011～2012
 課題番号： 23700578
 研究課題名（和文）
 乳房超音波画像診断におけるコンピュータ支援診断システムの開発と有用性の臨床評価
 研究課題名（英文） Development of Computer-aided Diagnosis Scheme on Breast
 Ultrasonography and Its Application for Clinical Practice
 研究代表者
 中山 良平（NAKAYAMA RYOHEI）
 三重大学・医学部附属病院・助教
 研究者番号： 20402688

研究成果の概要（和文）：本研究では、医師が乳房超音波画像診断で着目している病変形態を形態的特徴量として定量化する手法を確立し、その形態的特徴量に基づいて、病理組織型の可能性を評価するコンピュータ支援診断（CADx）システムを開発した。そして、その CADx システムの解析結果を医師が参考にすることにより、医師の鑑別診断能が大幅に向上することを観察者実験で確認した。

研究成果の概要（英文）： We developed a CADx (Computer-aided Diagnosis) scheme for determining histological classification of breast mass on ultrasonographic images. We then confirmed that the CADx scheme improved the clinicians' performance significantly in an observer study.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,200,000	660,000	2,860,000

研究分野：医用画像処理

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：画像診断システム，病理組織型，乳房超音波検査

1. 研究開始当初の背景

近年、乳房超音波画像は画質が著しく向上し、マンモグラフィでは発見しにくい高濃度乳腺内の小さな病変も発見することが可能となってきた。また、超音波独自の情報も提供できることから、マンモグラフィと超音波検査を併用した乳がん検診も検討されている。したがって、今後、乳房超音波検査数の大幅な増加が見込まれている。一方、乳房超音波検査で発見される小さな病変は、良悪性の判断が非常に難しいことが多く、鑑別診断精度の管理や鑑別診断能力の高い医師の確保が緊急の課題となっている。

このような問題を解決する手段の一つとして、コンピュータ支援診断（CADx: Computer-aided Diagnosis）が世界中で活発に議論されてきた。CADx とは、医用画像を

コンピュータ（CADx システム）で解析し、その解析結果を“第2の意見”として医師が利用する画像診断である。これまで、様々な医用画像における病変を対象に、病変の悪性の可能性をコンピュータで評価し、その解析結果を医師に提示する CADx システムが数多く開発されてきた。しかし、臨床現場では悪性の病理組織型ごとに取り扱い方針が異なるため、コンピュータが評価した悪性の可能性を臨床で医師が積極的に利用するには至っていない。

これまで我々は、マンモグラフィ画像診断の正確度向上と読影医不足の解消を目的とした研究に取り組んできた。具体的には、経験豊富な専門医がマンモグラム上で病変の病理組織型の可能性を考慮しながら、生体検査や経過観察などの取り扱いを決定してい

ることに着目し、病変の病理組織型の可能性を評価する CADx システムを構築した。また、医師が臨床や教科書で多くの症例を経験することにより画像診断能力を身につけることに着目し、マンモグラフィ画像診断において確定診断結果を伴う類似症例画像を提示することの有用性を観察者実験で評価した。その結果、類似症例画像を参考にすることにより医師の鑑別診断成績が大幅に改善される結果を得た。

これらの研究背景、研究経験を踏まえ、乳房超音波画像診断においても病理組織型の可能性や類似症例画像を提示する CADx システムを構築することにより、医師の鑑別診断における正確度の向上が期待され、鑑別診断精度の管理や鑑別診断能力の高い医師の確保の課題を解決できる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

(1)CADx システムの解析結果を医師が信頼できるよう医師が実際の診断で着目している病変形態（形状、境界の明瞭性、ハローなど）をコンピュータにより定量化した形態的特徴量に基づいて解析を実施する。ここでは各病変形態において、医師の主観的な印象と形態的特徴量が最も一致する定量化手法を明らかにする。

(2)医師が経験的に理解している各病理組織型の病変の性状と形態的特徴量の特性が一致するかを確認する。そして、最も高精度な病理組織型の分類を実現できる形態的特徴量と識別器（ベイズ識別関数、人工ニューラルネットワークなど）の組み合わせを明らかにする。

(3)観察者実験により、病変の病理組織型の可能性を医師に提供する CADx システムの有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1)コンピュータの解析結果を医師が信頼できるよう医師が実際の診断で着目している病変形態（形状、境界の明瞭性、境界の性状、ハロー、内部エコーの均質性、縦横比など）をコンピュータにより定量化した形態的特徴量に基づいて解析を実施する。そこで、まず、大きさや形状に基づく層化無作為抽出法により選択された100症例の病変を用いて観察者実験を実施し、複数名の医師に9病変形態に対する主観的な印象を 0.0（絶対に有さない）～1.0（絶対に有する）の連続スケールで数値化（主観的特徴量）を依頼する。そして、各病変形態において、主観的特徴量の平均値と形態的特徴量の相関が最も高くなる定量化の手法を明らかにする。

(2)医師が経験的に理解している各病理組織型の病変の性状と形態的特徴量の特性が一

致するかを確認する。そして、様々な形態的特徴量と識別器（線形判別分析、ベイズ識別関数、ニューラルネットワークやサポートベクターマシンなど）を組み合わせることにより、病理組織型の可能性を評価するアルゴリズムを構築し、どの組み合わせが最も正確に識別できるかを明らかにする。また、医師の診断プロセスと整合性のとれたアルゴリズムであるかを確認し、必要に応じてアルゴリズムを再検討する。

(3)病理組織型の可能性を提示する CADx システムの有用性を評価するための観察者実験を実施する。観察者実験は複数名の乳腺外科医、一般外科医が参加し、以下の流れで実験を進める。

①医師が独立して単独読影を実施し、各病変に対する悪性の確信度を 0.0（絶対に良性）～1.0（絶対に悪性）の連続スケールで数値化した値を登録する。

②医師が CADx システムの解析結果（病理組織型の可能性）を参考に再び単独読影し、必要ならば①の読影結果を修正登録する。

③ CADx システムの解析結果の有無における医師の確信度の変化を確定診断結果に基づく Receiver Operating Characteristic (ROC) 分析により評価する。

得られた成果は国際学会等で発表し、結果を英文論文として投稿する。

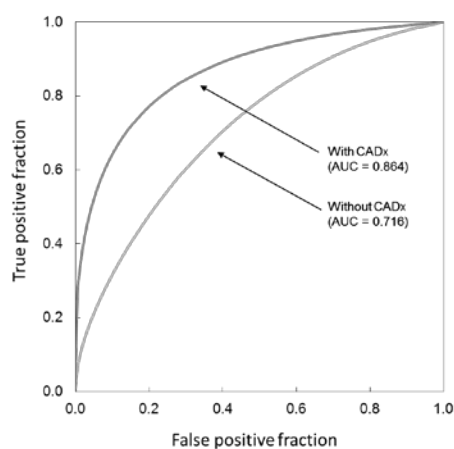
4. 研究成果

(1)病変形態（画像特徴）を定量化する手法の確立において、まず、9 画像特徴に対する医師の主観的印象の基礎データ（0.0～1.0）を得るために、3 名の医師が参加した観察者実験（65 症例）を実施した。これらの画像特徴は、1)縦横比、2)エッジの不明瞭さ、3)内部エコーの均一性、4)内部エコー強度、5)後方エコー強度、6)円形度、7)多角形の度合い、8)分葉形の度合い、9)不整形の度合い、である。各病変形態において、複数の定量化手法を定義し、医師3名の主観的特徴量の平均と定量化された形態的特徴量の相関が最も高くなる定量化手法を選択した。65 病変に対する主観的印象データの平均と形態的特徴量の相関値を求めた結果、0.70～0.88 が得られた。

(2)9 形態的特徴量を用いた重判別分析により、病変を4 病理組織型（浸潤がん、非浸潤がん、線維腺腫、嚢胞）に識別するアルゴリズムを構築した。形態的特徴量の基礎データを得るために使用した65 病変とは異なる298 病変を用いて、Leave-one-out testing method に基づく評価実験を実施した結果、浸潤がん 88.4% (76/86)、非浸潤がん 80.6% (29/36)、線維腺腫 86.0% (92/107)、嚢胞 84.1% (58/69) の正答率が得られた。これらの病理組織型の分類結果に基づいた感度、特

異度は 89.3% (109/122), 96.0% (169/176), 陽性予測度, 陰性予測度は 94.0% (109/116), 92.9% (169/182)であった.

(3)乳房超音波画像診断において, 病理組織型の可能性を提示することの有用性を評価するために, 5年以上の乳房画像診断経験を有する乳腺外科医3名および一般外科医4名が参加した観察者実験を実施した. sequential-test methodによるROC分析(DBM MRM software)により, 観察者実験結果を評価した. その結果, すべての観察者のROC曲線下の面積(AUC)は, CADxを使用することにより向上した. そして, 全観察者のAUCの平均は, CADxを用いない場合の0.716から, CADxを用いることにより0.864に増加した($P = .006$). 一般外科医の平均AUCは, CADxを使用することにより0.701から0.902まで改善した($P = .016$). 一方, 乳腺外科医の平均AUCは, CADxの使用により0.737から0.814まで改善したが, 統計的有意差はなかった($P = .115$). 乳腺外科医より一般外科医の平均AUCの改善の幅が大きかった結果から, 経験の浅い医師に対し, CADxがより有用であることが示唆された. また, CADx無しの場合の観察者間変動は, 0.201であり, CADx有りの場合は0.185であった. これにより, CADxを用いることにより, 観察者間変動も抑制されることが明らかになった.



ROC 曲線の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計8件)

- (1)Hizukuri A, Nakayama R, Kashikura Y, Takase H, Kawanaka H, Ogawa T, Tsuruoka S. Computerized Determination Scheme for Histological Classification of Breast Mass Using Objective Features Corresponding to Clinicians' Subjective Impressions on Ultrasonographic Images. Journal of Digital Imaging (in publish).
- (2)Kashikura Y, Nakayama R, Hizukuri A, Noro A, Nohara Y, Nakamura T, Ito M, Kimura

H, Yamashita M, Hanamura N, Ogawa T. Improved Differential Diagnosis of Breast Masses on Ultrasonographic Images with a Computer-aided Diagnosis Scheme for Determining Histological Classifications. Academic Radiology, 20(4), 471-477, 2013

(3)Hizukuri A, Nakayama R, Kashikura Y, Kawanaka H, Takase H, Ogawa T, Tsuruoka S. Computerized Classification Method for Histological Classifications of Masses using Objective Features Based on Clinicians' Subjective Impressions. Proc. of the 6th International Conference on Soft Computing and Intelligent Systems and The 13th International Symposium on Advanced Intelligent Systems, Kobe, Nov. 2012.

(4)Hizukuri A, Nakayama R, Kashikura Y, Kawanaka H, Takase H, Ogawa T, Tsuruoka S. Computer-aided Diagnosis Scheme for Determining Histological Classification of Breast Masses Using Clinical Features and Texture Features. Proc. of the Fourth International Workshop on Regional Innovation Studies - Biomedical Engineering -, Tsu, pp.83-86 Oct. 2012.

(5)Hizukuri A, Nakayama R, Nakako N, Kawanaka H, Takase H, Yamamoto K, Tsuruoka S. Computerized Segmentation Method for Individual Calcifications within Clustered Microcalcifications while Maintaining Their Shapes on Magnification Mammograms. Journal of Digital Imaging, 25(3), 377-386, 2012.

(6)Nakayama R, Hizukuri A, Yamamoto K, Nakako N, Nagasawa N, Takeda K. Computer-aided Detection Scheme for Sentinel Lymph Nodes in Lymphoscintigrams Using Symmetrical Property around Mapped Injection Point. Journal of Digital Imaging, 25(1), 148-154, 2012.

(7)Hizukuri A, Nakayama R, Kashikura Y, Ogawa T, Tsuruoka S. Computerized Quantification Method for Objective Features based on Clinicians' Subjective Ratings of Breast Masses on Ultrasonographic Images. Proc. the Third International Workshop on Regional Innovation Studies - Biomedical Engineering -, Tsu, 33-36, 2011.

(8)Nakayama R, Abe H, Shiraishi J, Doi K. Evaluation of Objective Similarity Measures for Selecting Similar Images of Mammographic Lesions. Journal of Digital Imaging, 24(1), 75-85, 2011.

〔学会発表〕(計9件)

(1) Nakayama R, Kashikura Y, Honda E, Hizukuri A, Nakako N, Namba K, Sakuma H. Usefulness of Computer-aided Diagnosis Scheme for Determining Histological Classifications of Breast Masses on Ultrasonographic Images. RSNA2012, Chicago, Dec. 2012.

(2) Kashikura Y, Nakayama R, Hizukuri A, Nohara Y, Yamashita M, Ogawa T. Improved Differential Diagnosis of Breast Masses on Ultrasonographic Images with CAD Scheme for Determining Histological Classifications. RSNA2012, Chicago, Dec. 2012.

(3) 檜作彰良, 中山良平, 柏倉由実, 小川朋子, 鶴岡信治. 乳房超音波画像上の腫瘍病変に対する医師の主観的印象に基づいた画像特徴の定量化法. 平成 24 年度日本生体医工学会東海支部大会, 名古屋, Oct. 2012.

(4) Nakayama R, Nakako N, Hizukuri A, Nagasawa N, Kobayashi S, Takeda K, Namba K. Computer-aided Detection Scheme for Clustered Microcalcifications in Telediagnostic System via Telemedicine Network. CARS2012, Pisa, June 2012.

(5) Hizukuri A, Nakayama R, Kashikura Y, Ogawa T, Tsuruoka S. Improvement of CAD scheme for histological classification of masses on ultrasonographic images by using objective features based on clinicians' subjective impressions. CARS 2012, Pisa, June 2012.

(6) Nakayama R, Namba K, Hizukuri A, Nakako N, Takeda K. Construction of Telediagnostic System via Telemedicine Network with Computer-aided Diagnosis (CAD) Scheme for Determining Histological Classification of Clustered Microcalcifications in Mammograms. RSNA2011, Chicago, Dec. 2011.

(7) Nakayama R, Namba K, Nagasawa N, Nakako N, Hizukuri A, Kobayashi S, Sakuma H, Takeda K. Introduction of Computer-aided Detection (CAD) Scheme for Clustered Microcalcifications in Mammograms to Telediagnostic System via Telemedicine Network. RSNA2011, Chicago, Dec. 2011.

(8) Hizukuri A, Nakayama R, Namba K, Nakako N, Sakuma H, Takeda K, Tsuruoka S. Computer-aided Diagnosis Scheme for Determining Histological Classifications of Breast Masses Using Objective Features Based on Clinicians' Subjective Impressions on Ultrasonographic Images. RSNA2011, Chicago, Dec. 2011.

(9) 檜作彰良, 中山良平, 柏倉由実, 中子敦雄, 川中普晴, 高瀬治彦, 小川朋子, 鶴岡

信治. 乳房超音波画像における腫瘍像の病理組織型の分類法. 電子情報通信学会技術報告, vol.111, no.47, IE2011-9-IE2011-39, pp.153-158, 名古屋, May 2011.

〔図書〕(計1件)

(1) 中山良平, 他, オーム社, 実践医用画像解析ハンドブック, 2013, 156-165.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 良平 (NAKAYAMA RYOHEI)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 20402688