

平成11年度 総括・分担研究報告書

厚生省科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）

分野5 新しい診断技術の開発に関する研究

研究課題名： ME機器の進歩に基づく新しい診断法の開発に関する研究

主任研究者： 森山紀之（国立がんセンター中央病院・放射線診断部）

分担研究者名（所属）

分担研究項目

森山紀之
（国立がんセンター中央病院・放射線診断部）

診断用ME機器の開発とこれらを用いた新しい診断法に関する研究

吉田茂昭
（国立がんセンター東病院・副院長）

分光内視鏡の開発とこれを用いた新しい診断法に関する研究

大山永昭
（東京工業大学・像情報工学部）

画像伝送・保管技術の開発とセキュアなファイリングシステムに関する研究

向井清
（東京医科大学・第一病理学講座）

コンピューター技術を用いた病理診断法の開発と病理画像情報の有効利用に関する研究

牛尾恭輔
（国立病院九州がんセンター・副院長）

医用画像のデジタル化と画像診断レファレンスセンター構築に関する研究

落合 淳志
（国立がんセンター研究所支所・臨床腫瘍病理部）

治療法選択および治療効果判定に関わる画像解析法の開発

分野5: 新しい診断技術の開発に関する研究
研究テーマ ME 機器の進歩に基づく新しい診断法の開発に関する研究

主任研究者 森山 紀之 国立がんセンター中央病院放射線診断部部长

研究要旨

本研究は、近年著しい進歩をとげたコンピュータ技術の医療分野への導入により、新しい診断機器とこれらを用いた新しいがん診断法の開発を行うことである。これに加えて病院、施設間の画像情報を含む情報交換システムの統一と開発を行い病理画像および臨床画像情報のレファレンスデータベース化を行うことによって、より精度が高く効率の良いがん画像診断を行うことを目指すものである。

分担研究者

- | | | |
|---------|---------------|-----|
| 1. 森山紀之 | 国立がんセンター中央病院 | 部長 |
| 2. 吉田茂昭 | 国立がんセンター東病院 | 副院長 |
| 3. 大山永昭 | 東京工業大学 | 教授 |
| 4. 向井 清 | 東京医科大学 | 教授 |
| 5. 牛尾恭輔 | 国立病院九州がんセンター | 副院長 |
| 6. 落合淳志 | 国立がんセンター研究所支所 | 部長 |

04)ヘリカル CT を肺がん検診に導入した後に発見された肺がん群の 5 年生存率の算出を行い、ヘリカル CT 導入前の 5 年生存率との比較を行った。

05)新しいタイプのマルチスライスヘリカルCTの開発を機器メーカーの協力で進めた。研究方法としては本研究班の臨床画像診断医からの提案打ち合わせを機器メーカー技術者グループと定期的に行い、この結果を基に機器開発を行った。

06)経静脈的な造影剤注入後の腹部大動脈の CT 値の経時的な変化曲線のコンピューター自動認識を行い、腹部領域での造影 CT 検査における最も良好な画像が自動的に得られるソフトウェアの開発を行った。

07)がん領域における画像レファレンスデータベース構築を行うための症例の蓄積を行い、これらの症例を病名別、画像所見別に分類し、病名、画像所見いずれからも検索可能なシステムの構築を行った。さらに G7ヘルスケアプロジェクトにおける我が国が提案したサブプロジェクト 9「がんおよび循環器病が図レファレンスデータベース」グループとの協力により国際的なレビューアーシステムを含めてグローバルな視点から有用な画像レファレンスデータベースの構築を行い、インターネット上に公開することとした。

08)前年度に開発した非接触プローブを用いて分光測定を行った胃病変【早期胃がん: 14 例(IIa 5 例、IIc 9 例)52 データ、びらん 4 例 19 データ、正常粘膜部 53 例 287 データ】、および大腸病変【腺腫: 6 例 24 データ、びらん: 2 例 7 データ、正常粘膜:10 例 131 データ】を対象とした。方法は正常部および病変部を各 2 回ずつ分光測定し、400nm ~ 800nm の波長帯域を 2 nm でサンプリングすることで、測定の際に生ずる鏡面反射および測定時に入射する光量の変化の影響除去のための補正を行った。また、正常粘膜の個人差の影

A. 研究目的

本研究は、医療診断用 ME 機器の開発を行い、これらの開発された機器を用いた新しいがん診断法の確立を行うこと、がん診断画像情報転送についての管理、運営効率の良いシステム化の構築を行うこと、新しく開発された診断方法と総合画像管理システムの体系化によって臨床画像、病理画像のレファレンス化を行い、画像診断における画像診断の精度・効率の向上を目指すものである。

B. 研究方法

01)ヘリカル CT を用いた肺がん検診の継続と検診内容の解析を行った。解析内容は検診結果、胸部 X 線写真とヘリカル CT 画像との対比、ヘリカル CT によってのみ発見可能であった病変の縦隔リンパ節転移を含めた病理学的所見、経過症例についての経時的な画像所見の変化である。

02)本研究で開発されたヘリカル CT による肺がん検診システムによる肺がん検診を米国においてメイヨークリニックとの協力で開始した。

03)ヘリカル CT の肺病変画像データをコンピューター支援自動診断システムを用いて診断を行い、このデータと画像診断専門医による読影データとの比較検討を行った。

響を除去するため 2 回ずつ測定した正常部の分光反射率を波長ごとに平均し、病変部の分光反射率との差を差分スペクトルとした。各疾患毎に求めた差分スペクトルの平均を投影軸として、正常部と病変部のデータを投影させて比較した 2 群間の分布の差を検討した。

09) ネットワーク上で転送・保管されるデータに対する利用者の資格及び本人認証を IC カードにより行う手法に関しては、電子的な本人確認手段として検討されている電子身分証明の構想と、電子身分証明カードに適した仕様を持つ広域・多目的利用 IC カードの開発内容を基に、保健医療分野での利用形態を考慮した実現方策を考察した。また、画像や検診データ等の医療情報の電子保存における原本性確保の方法については、分担研究者らと (財) ニューメディア開発協会の共同研究によって開発された「原本性保証電子保存システム」に利用者の資格等に応じたアクセス制御機能を付加し、検査データや診療録等の電子保存を行うことで実験的に保健医療データの電子保存に対する適用可能性を明らかにした。

10) 病理画像を遠隔診断や病理診断学の教育に応用するためには、現在用いられている静止画を用いたシステムでは、参照できる画像枚数が制限され、また観察者が自ら視野を移動したり、倍率を変えたりすることができない。そこで、観察者自らが画像を自由に扱って、モニター上であたかも顕微鏡を操作しているような環境 (バーチャル顕微鏡) を実現するために、画像のフォーマットや伝送方法を検討するとともに、このような画像にテキスト情報を付随させて、教育などに有効に利用するための方法を開発する。

11) 画像データベースを構築するために、消化管の腫瘍を症例別、疾患別、臓器別に区分した。がんに関する症例とその画像は、主に X 線、内視鏡、超音波、CT、MRI 像、身体の内眼所見などとし、病理組織像との比較が行われた例を選んだ。これらの画像をデジタル情報として入力し、全ての画像に対して説明文を入れ、インターネットに公開し、一部は中国語化する。その評価は、アカウント数で受けるシステムとした。

12) 早期肺がんの Thin slice CT 像と病理組織像を画像解析装置を用いて詳細に対比することにより、CT 画像の微妙な変化による浸潤病変の診断、特に浸潤がんとは非浸潤がんとの差を明らかにすることにより、治療法選択に関わる診断技術の確立を目指した。

13) 早期頭頸部がん治療の第一選択である放射線感

受性を生検組織により予知する事を目的として、放射線効果に関わる因子である、組織酸素化の指標としての血管数、細胞増殖能、増殖因子受容体の発現、ならびに腫瘍抑制遺伝子発現などを治療前に採取された生検組織を用いて検討し、その放射線治療への反応性と比較検討した。

(倫理面への配慮)

直接人体への検査に用いる機器については薬事審査で人体への応用の安全性が認められた時点で使用している。薬事審査を受けていない診断機器では標本、ファントム実験のみとしている。診断画像の表示、伝送に関しては本人を特定できる患者名、ID 番号などを消去して行っている。

C. 研究結果

01) ヘリカル CT による肺がん検診では 38 例の肺がんを発見した。このうち通常の胸部 X 線単純 CT で発見できたものは 8 人 (23.5 %) であり、残りの 30 人 (76.5 %) は従来の肺がん検診である胸部単純 X 線撮影では発見不能であり、早期の肺がんを発見するためにはヘリカル CT による検診が必要であることが確認された。これらの早期肺がんのうち、野口、A 型、B 型に分類される肺がんでは術後再発症例はなく、早期に肺がんを効率よく発見することが重要との結論が得られた。

02) 本研究によりヘリカル CT による肺がん検診の重要性が確認され、米国メイヨークリニックにおいて本研究班と同様に米国においてもヘリカル CT による肺がん検診が実際に開始された。同時に本研究班で得られた早期肺がんのデータと米国で発見されるであろう早期肺がんとの比較検討およびコンピューター支援自動診断によるがん診断のプロジェクトが同時に開始された。

03) 国立がんセンター東病院におけるヘリカル CT による肺病変 100 症例の画像データについて本研究班で開発されたコンピューター支援自動診断システムを用いて、自動診断を行い、胸部画像読影医との読影結果の比較、検討を行った結果についての解析を行った。病変の存在、質的診断についてのある面ではコンピューター診断が診断医を上回る結果が得られた。

04) ヘリカル CT を肺がん検診に導入した後の肺がん群の 5 年生存率は 82 % であり、CT 導入前の 5 年生存率 48 % に対して有意に良好であった。

05) 多検出器を備えた新しいタイプのマルチスライスヘリカル CT の開発に成功した。マルチスライスヘリカル

CTでは従来のヘリカルCTと比較してより広い範囲の撮影が短時間でできる利点がある。

06)経静脈的な造影剤を用いる腹部ヘリカルCT検査において、造影剤投与後の腹部大動脈の経時的なCT値の変化をコンピューター処理することにより、これを基にして最適な条件での撮影が自動的に行えるシステムの開発に成功した。このことにより、どのような施設においても自動的に良好な腹部の造影ヘリカル画像が得られることとなった。

07)画像データベースとしては消化管病変と肝、胆、脾領域病変についての集積は進行中であり、このうちの一部のものについては英文、和文での説明文をつけ、インターネット上に公開した。検索については病名の他に画像所見からも検索が可能となっている。画像データベースについてはG7グローバルヘルスケアアプリケーションプロジェクトにおける我が国のプロジェクトであるサブプロジェクト9のグループの協力のもとに海外との国際登録も実際に行われることとなった。

08)接触法で測定する場合には接触圧の変化によって曲線の形に変動が見られ、このため、接触圧の影響の大きいデータは削除せざるを得なかった。しかし、非接触法では鏡面反射および測定時に入射する光量の変化の補正に特に留意する必要はあったが、得られた成績の再現性は良好であり、接触圧の影響が少ないと判定された既存の測定成績との対応も良好であった。非接触法による胃病変部の検討成績をみると正常粘膜と早期胃がん(IIa型およびIIc型)、良性びらんとIIa型およびIIc型、さらに、早期胃がん同士(IIa型とIIc型)の間には分光特性に推計学的有意差が認められた。また、大腸・胃粘膜の分光反射率を主成分解析を用いて比較検討すると、主成分の2軸以降に違いが見られたが、胃粘膜と大腸粘膜の平均的な色調はほぼ同様であることが判明した。差分スペクトル解析では正常大腸粘膜部と病変部の分布に推計学的有意差が指摘された。

09)医療情報に対するアクセスの権利を制御するためには、医師・看護婦等の公的資格の認証や本人認証が必要である。公的資格の認証は、資格が登録されている機関の責任の下で提供される登録資格情報に基づいて、ICカード及び登録機関の認証を行う第三者認証機関を用いた認証方式により実現できる。また、個別の利用者や所属機関の認証も同様の方式で行うことが可能である。印鑑の電子化については、現状の制度や運用との整合性

を考慮すれば、信頼できる登録機関に本人の申請に基づいて登録し、ICカードを用いた所有物認証によって実現可能である。一方、原本性保証電子保存システムに、利用者の資格等によるアクセス制御機能を付加することで、保健医療分野の情報化を進める際の3条件(安全性、再現性、共通利用性)に加え、医療情報へのアクセスを制御可能となるため、診療録等の電子保存への適用が可能であると言える。

10)バーチャル顕微鏡を実現するためには、一枚の高解像度画像を作成して、これを電子的に拡大したり、縮小したりして用いることが、さも効率がよいと考えられる。しかし、原画像が数十MBと非常に大きい画像となるために、それを格納するサーバーや伝送を行うネットワークに大きな負担をかける可能性がある。そこでいくつかの既存の画像格納方式を検討したが、その結果、フラッシュ方式が、バーチャル顕微鏡に用いるにはさも適当と結論した。この方法では1画像を例えば2000x2000ピクセルで保存し、それを電子的に数段階の異なる倍率で表示できるようにしたものである。さらに、マウスで画像を捕捉しながら、自由に視野を移動できるという優れた点がある。視野を移動する場合に、静止画では新たな画像を伝送する必要があるが、この方式では移動した差分のみを伝送するために、ネットワークにかかる負担が少ないという利点もある。この方式を用いて、顕微鏡画像を取り込み、実際に視野の移動や、倍率の変換が自由に行えることを確認した。現在は生検標本のような小さな標本の画像しか扱えないが、現在は大きな標本の顕微鏡画像をいくつかに細分化して取り込みこれらを再構成して、1枚の画像とする方式を開発している。さらに画像に診断内容や画像の説明などのテキスト情報を付加するために、テキストを入力したり参照できるウィンドウを開発している。

11)九州の地理と特色にあったがんの画像データベースを構築するために、多地点合同テレイメージカンファレンスで提示された症例のみならず、大学病院をはじめ主要な病院、医師会の医院から症例を収集し、消化管腫瘍を中心とした画像データベースを作成し、11月にインターネット上で公開して以来、平成11年度末までの約16ヶ月間に、5,188件のアクセスがあった。画像データベースは大きく症例別(一つの症例ごとにまとめたもの)と、疾患別(特定の疾患ごとにまとめたもの)に分け、今年度は検索機能を追加開発した。世界的に話題となっている遺伝性・家族性腫瘍に関して一部は中国語による公開を行っ

た。

12) 切除された小型肺がんの病理組織標本を用いてがん組織内の気腔の割合を画像解析装置KS・300により測定し、300マイクロメータ範囲の平均気腔率として解析し、画像上組織内にgray scaleとして描出したところ、Thin Slice CT画像とほとんど一致した画像を得ることができた。これらの結果より組織内の変化とThin Slice CT画像の変化を1対1で比較検討することが可能になった。

13) 放射線治療の対象になるT1, T2喉頭がん症例の治療前生検組織を用いて血管数、MIB・1抗体による細胞増殖活性、EGF受容体発現、アポトーシス細胞数、p53蛋白発現、Bcl・2、Bcl・x蛋白の発現を検索し、放射線治療への感受性と比較検討したところ、血管新生数が放射線治療への感受性と強く相関することが明らかになった。

D. 考察

01) 従来の胸部単純 X 線検査では発見不能でヘリカル CT によってのみ検出が可能な早期肺がんが数多く存在することが明らかとなった。これらの肺がんのうちがん細胞が肺胞上皮にそって広がっており、病変内に含気の存在するタイプの早期肺がんでは縦隔リンパ節への転移が見られず、手術治療後の再発も見られないことより、これらの早期肺がんを積極的に発見する努力を行うことは臨床上有用と考えられる。

02) 肺がんは世界において最も普遍的ながんであり、ヘリカル CT による肺がん検診を広く普及させることは重要なことである。このためには我が国における本研究班の結果を交際社会で広めることが重要であり、米国メイヨークリニックとの協同研究を行うことは今後の国際的な肺がん検診を行う上で有意義なことと考える。

03) 今後ヘリカル CT による肺がん検診が普及することとなれば大量の検診画像を読影する必要性が生ずるものと考えられる。このため肺がん検診を効率よく行うためには、精度の高いコンピューターによる自動診断を併用することが必要と考えられていた。本研究班におけるコンピューター支援ヘリカル肺野画像自動診断では画像診断医と同等、または上回る診断能を有するコンピューター支援自動診断システムの開発に成功しており、今後、このシステムを臨床の場において実用できるよう操作性を含めたシステムの向上を計る必要があるものと考えられる。

04) がんに対する検診が行われた場合、検診によって

生存率が改善されるか否かが重要な問題であった。本研究では肺がん検診によってヘリカルCTを導入することによって有意に肺がんの5年生存率を向上させることができた。このことによって肺がん検診にヘリカルCTを導入することが肺がん治療上にも有効であることが証明された。

05) 多検出器を備えたマルチスライスヘリカル CT では広い範囲のヘリカル撮影が短時間で行える。マルチスライスヘリカル CT では肺、肝などの大きな臓器全体を3秒～6秒程度で撮影することが可能となり、得られた画像情報は三次元的な画像情報である。このことによってヘリカル CT による肺がんの検診はより容易となり、臨床においては肺のみならず、肝、胆、膵、腎などに対する診断能も向上するものと考えられる。マルチスライス CT で得られる三次元画像情報は従来のヘリカル CT よりも優れたものであり、今後コンピューター処理による三次元画像表示やコンピューター自動診断はより進歩するものと考えられる。

06) 腹部実質臓器においては、造影剤の経静脈的な投与を行った場合、検査目的とする臓器を安定して適切な動脈相、門脈相、静脈相に撮影することは容易なことではなかった。今回開発されたソフトウェアでは腹部大動脈の CT 値を経時的にモニタリングし、大動脈と各実質臓器の CT 値の上昇を関係づけ、これを基に最適な時相での CT 撮影が可能となった。このことによって腹部実質臓器におけるがん診断能の向上が得られることとなった。このシステムの開発により、どのような医療施設においても安定して良好な造影 CT 検査が可能となり、我が国全体の CT 診断能が向上することが期待できる。

07) 画像データベースを構築し、インターネット上で医療関係者に公開することは臨床上有用なことである。がん診療においては診療の入り口である診断の精度を向上させることが肝要であり、特に、画像診断においては得られた診断画像より正しい診断を行うことは必須のことであり、このために画像レファレンスデータベースによって典型的な症例、稀な症例、がんとの鑑別が難しい症例の画像を学修することと画像所見からの検索を行うことは大切なことである。

08) 非接触法は接触法に比して再現性が良好であり、プローブの細径化(直径 2.2mm)の実現化とも相俟って、今後の標準的な方法論として位置づけられた。今後のデータ集積により、画像モニターの色調の標準化、色調表現の統一化などの応用に大きく貢献するものと

考えられる。また、正常粘膜と病変部分の分光特性の違いには、粘膜血流の変化、組織構造の違いなどが関与している可能性が示唆されるが、分光分析下では粘膜色調の客観的表示が可能であることに加え、びらんと早期胃がんなど通常光の観察下では鑑別が困難な病変の診断精度の向上、さらに、電子スコープ観察下における診断支援システムの構築に寄与するものと期待される。

09) I Cカード及び個人や資格の登録機関による認証サービスとを用いることで、異なる医療機関間における電子印鑑や資格・個人認証を実現でき、さまざまな利用形態に応じた暗号化方式を共存して利用することも可能と考えられる。現在、暗号アルゴリズムに関する技術は急速に進歩していることや権利等の問題を考慮すると、複数の方式が共存できる仕組みを確保することは極めて重要である。また、アクセス制御機能を持つ原本性電子保存システムにおいては、ネットワーク上で転送・保管されるデータの安全性、再現性、共通利用性に加え、医療情報サービスの構築に必要な利用者の資格等に応じた保存データの利用が可能である。しかし、現在一般的に用いられている取外し型媒体を用いたシステムに対しても、データへの不正アクセス制御等を講じる必要があると考えられるので、媒体やドライブに特殊な機構を装備するか、媒体の持ち出しを禁止する等の対策を講じることが必要である。

10)これまでの画像伝送システムは1対1の伝送で、静止画を主に扱ってきた、このような方式だと伝送できる画像の枚数が制限され、また、観察者が自由に視野や倍率を変えることができず、微小病変の見落としなどが起こる可能性がある。今回開発を進めているシステムでは、観察者が自由に画像の倍率や視野を操作することができるので、自ら顕微鏡を扱っているのと同様の環境を実現できる。これにより、遠隔診断の場合は観察者が標本全体を観察することができ、微小病変の見落としなどが減り、診断精度の向上が望める。また、この画像の保存方式を用いると、ウェブブラウザにプラグインソフトを付加するのみで観察できるので、遠隔診断のために特別な機器を導入する必要がなくなり、遠隔診断の普及にも寄与できる。一旦画像をサーバーに格納すれば、多数の観察者が同一画像を同時に観察することが可能となり、多施設間でのカンファレンスにも応用可能と考えられる。同様に、卒前・卒後教

育への応用の可能性も著しく広がることが予想できる。今後、実際に大きな標本の画像を細分化して取り込み、再構築する際に、細分化画像間のずれを最小にする方式の開発や、画像を伝送する際のネットワークへの付加などについての検討を進める。システムが完成した後はその有効性を実際の診断や教育に応用して検討する予定である。

11)本年度は画像データベースを、種々の検索機能を加えてインターネット上で公開することを最大の目的とし、実現した。多くの種類の画像があり、病理組織像に裏付けされた例で、しかも国内外で注目されている疾患として、消化管腫瘍の画像を主体に構築した。X線-436画像、内視鏡-276画像、肉眼所見-322画像、組織-221画像、その他-16画像の合計1,271画像であった。これらは多くの画像をまとめて一覧図(サムネイル)として表示し、おのおの画像を拡大できる構成とした。また、ユーザーが見やすいように、画像の背景色を3つ(白、青、黒)設定し、画像の種類で即座に変更できることとした。画像検索機能は疾患分類、部位、腫瘍の肉眼分類、大きさ、キーワード別とし、データベースの質が一層向上した。

12)近年の画像診断技術の発達によりきわめて小さな病変や微少な変化が治療前に検出可能になってきた。一方、これら画像診断技術の発達により術前に病変の質的診断が可能ならば患者病変に合わせた治療法の選択が可能になる。今年度の検討により小型肺病変のThin section CT像と病理組織像を詳細に対比することにより微小病変の画像診断精度を向上させることが可能になると考えられた。

13)早期喉頭がんの放射線治療への感受性の検索により腫瘍組織内の新生血管密度がもっとも放射線感受性を決定する因子であり、この結果は、放射線治療感受性はがん細胞の増殖性、アポトーシス能などに規定されず、がん細胞の存在する環境が最も重要な役割を果たしていると考えられた。

E. 結論

01)ヘリカルCTによる肺がん検診によって治療後の予後良好な早期肺がんが数多く発見できることが確認された。

02)メイヨークリニックと協同でのヘリカルCTによる肺がん検診が米国で開始された。

03)ヘリカルCTの画像情報データを対象にコンピューター支援自動診断システムの開発を行い、画像診断

医と同等、または同等以上の診断能を有するシステムの開発に成功した。

04)肺がん検診にヘリカル CT を導入し、早期の肺がんを発見することによって、肺がんの 5 年生存率が向上することが実証された。

05)多検出器を備えたヘリカルCTの開発を行い、臨床応用可能なレベルまでの機器開発が終了した。

06)腹部造影 CT を行う場合に最も適切な条件での動脈相、門脈相、静脈相が自動的に行えるシステムの開発に成功した。

07)がん画像データベースの構築を行い、これをインターネット上で国内外に公開した。

08)研究者らの開発した電子内視鏡観察下分光測定装置を用いて分光 data を得るには、接触法よりも非接触法の方が再現性が高く有用である。また、各消化管病変には一定の分光特性が見られることから、分光分析を基盤とする内視鏡診断支援装置の開発は現実的な課題として位置づけられる。

09)医師や薬剤師等の資格や本人認証を行うためには、登録機関の責任下で登録された資格・個人情報との照合を行うことが必要である。このような認証サービスは、ICカード等を用いた第三者認証方式を用いることで実現することが可能と考えられる。また、印鑑の機能は、本人確認を行うと同時に本人の意思を記録することであり、これを所有物認証によって行うものである。したがって、本人が印影に対応するデジタル情報を登録し、ICカードを用いた所有物認証によって実現することは、現状の制度・慣行に適した方式と言える。さらに、診療録等を含む保健医療情報の電子保存には、アクセス制御機能を付加した原本性保証電子保存システムは極めて有効である。また、ICカードに記録された認証鍵の管理等を行うための鍵管理サーバへの応用も考えられる。そのためには、今後の課題として、本システムの機能の強化及び追加が必要とされる。

10)病理画像の有効利用のために通信ネットワークを有効に使い、診断や教育に応用するシステムの開発を行っている。機器やネットワークはここ数年で非常に進歩したので、実際顕微鏡で鏡検しているような環境をコンピューター上で再現するような提示方法の開発のめどが立ち、今後診断や教育の現場で、このシステムの有効性を検討していく予定である。

11)がんの画像診断のうちで消化管がんに関しては、わが

国が最も進んでおり、世界を指導できるような質の高い症例と画像が蓄積されている。その中で九州の地理、特色にあったがんの画像データベースを構築するため、九州がんセンターの例のみならず、大学病院をはじめ主要な病院、医師会の参加病院より症例を集めた。これまで症例別(一つの症例毎にまとめたもの)と疾患別(一つの疾患毎にまとめたもの)に分け、1,271 画像をデータベース化した。これらの画像は説明文付きで平成 10 年 11 月にインターネット上で公開し、平成 11 年度末までの約 16 ヶ月間に 5,188 件のアクセスがあった。今年度は、種々検索機能を追加開発したので、医療関係者とくに医学生や研修医への教育用、医師の生涯教育用、医療関係者以外への啓蒙用などに活用できる体制が充実した。

12)病理組織を用いた画像解析法開発により臨床的に治療法選択に関わる臨床情報を病理組織像と比較検討する事が可能になった。また、早期喉頭がん放射線治療への感受性予知について、治療前の生検組織を用いた検討により腫瘍血管新生密度が効率に放射線治療への反応性を予知できることが明らかになったことより、今後、実際の治療法選択への可能性について症例を重ね検討することが必要と考えられた。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 01)S.Imoto, K.Murakami, H.Ikeda,H.Fukukita and N.Moriyama : Mammary Lymphoscintigraphy with various radiopharmaceuticals in breast cancer. Reprint from Annals of Nuclear Medicine 13(5):325-329, Oct. 1999
- 02)K. Takayasu, K.Yoshie, N. Moriyama, et al:Haemodynamic changes in non-alcoholic(viral)liver cirrhosis is studied by computed tomography(CT) arterial portography and CT arteriography. J of Gastroenterology and Hepatology 14:908-914, 1999
- 03)S. Nawano, K. Murakami, N. Moriyama, et al: Computer-Aided Diagnosis in Full Digital Mammography. Investigative Radiology 34(4):310-316, 1999
- 04)R. Kakinuma, O. hmatsu, M. Kaneko, K. Eguchi, T. Naruke, Y. Nishiwaki, A. Suzuki,N. Moriyama: Detection Failures in Spiral CT Screening for Lung Cancer:Analysis of CT Findings¹Radiology 212(1): 61-66, 1999
- 05)A.Tanaka, N. Niki, N. Moriyama,et al.; Pulmonary organs analysis method and its application based on

- thoracic thin-section CT images, SPIE Medical Imaging:pp.1299-1306, 1999.
- 06) H. Taguchi, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Lung Cancer Detection Based on Helical CT Images Using Curved Surface Morphology, SPIE Medical Imaging, pp.1307-1314, 1999.
- 07) Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.; A CAD-system for coronary calcifications based on helical CT images, SPIE Medical Imaging, pp.1315-1323, 1999.
- 08) H. Satou, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT images, SPIE Medical Imaging, pp.1324-1335, 1999.
- 09) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Curvature based characterization of shape and internal intensity structure for classification of pulmonary nodules using thin-section CT images, SPIE Medical Imaging, pp.541-552, 1999.
- 10) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Potential usefulness of curvature based description for differential diagnosis of pulmonary nodules, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Lecture Notes in Computer Science, Springer, 1679, pp.386-393, 1999.
- 11) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, Lecture Notes in Computer Science, Springer, 1679, pp.394-401, 1999.
- 12) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided differential diagnosis of pulmonary nodules using curvature based analysis, International Conference on Image Analysis and Processing, Venice, pp.470-475, 1999.
- 13) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Classification of pulmonary nodules in thin-section CT images by using multi-scale curvature indexes, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 2, pp.197-201, 1999.
- 14) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 3, pp.421-425, 1999.
- 15) N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: 3D Analysis of Solitary Pulmonary Nodules Based on Contrast Enhanced Dynamic CT, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 3, pp.416-420, 1999.
- 16) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Tracking interval changes of pulmonary nodules using a sequence of three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
- 17) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Quantitative analysis of internal texture for classification of pulmonary nodules in three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
- 18) N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: 3D Analysis of Solitary Pulmonary Nodules Based on Contrast Enhanced Dynamic CT, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
- 19) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
- 20) Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT image, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
- 21) H. Satoh, Y. Ukai, N. Moriyama, et al.: Computer Aided Diagnosis System for Comparative reading of Helical CT image for the Detection of Lung Cancer, IEICE Trans. on Information and Systems, in press, 2000.
- 22) 村上康二、縄野繁、黒木嘉典、池田恢、森山紀之 藤の新しい画像診断－MRP-最良の撮像法。胆と脾 20(11):931-937, 1999
- 23) 関口隆三、高田敦子、中屋良宏、佐竹光夫、縄野繁、森山紀之、田尻久雄:消化管疾患の三次元 CT 臨床画像 12(4):32-41, 1999
- 24) 金子昌弘、小林寿光、楠本昌彦、森山紀之 特集・肺癌の研究の動向－新しい診断法と検診・早期診断への応用。 Pharma Medica 17(8):37-41, 1999
- 25) 金子昌弘、森山紀之:特集:ヘリカル CT による肺

- 病変の発見と診断・治療/ヘリカル CT による肺癌 1
次検診 Jpn J Cancer Clin 45(10):1069(7)-1074(12),
1999
- 26) 森山紀之: 肝細胞癌の画像診断 — CT による肝細胞癌の診断. 肝癌(現代医療社) 77-86, 1999
- 27) 関口隆三、佐竹光夫、若尾文彦、森山紀之
特集 癌診療への情報の活用/臨床画像データベース. 癌治療と宿主 11(4):28-35, 1999-10 メディカルレビュー社
- 28) 関口隆三、森山紀之、他: 画像診断ライブラリー
— 膵管内乳頭腫瘍. 日本医事新報 No.3879, 1999
- 29) 若尾文彦、森山紀之、関口隆三、他: がん画像リファレンスデータベース構築の現状. 新医療 130-133, 1999
- 30) 森山紀之: 特集 新しい CT 診断アトラス/総説—
CT 診断の最近の進歩. 消化器外科 22(6):
911-912, 1999
- 31) 田尻久雄、吉田茂昭: 画像処理、画像解析.
Gastroenterol Endosc 41:915-922, 1999
- 32) 吉田茂昭、他: 内視鏡診断学. 臨床腫瘍学(日本
臨床腫瘍研究会編:284-302. 癌と化学療法社、
東京. 1999
- 33) 大山永昭: “医療映像情報メディアシステムの
課題とアプローチ”、映像情報メディア学会誌、
Vol.53 No1 (1999) pp.12-17
- 34) 大山永昭: “工学系研究者から見た保健・医療
の情報化—新たな課題と解決策—”、機械振興、
1999年6月号 (1999) pp.30-36
- 35) 大山永昭: “保健・医療・福祉分野の情報化—
課題と新たな情報技術—”、計測と制御, 37 卷
1号 (1998) pp9-15
- 36) 大山永昭: “社会の情報化と新たな技術課題”、
応用物理, 67 卷 1号 (1998) pp20-26
- 37) 大山永昭: “情報化社会における国民生活の変
化と電子行政のあり方”、行政&ADP, 34 卷
2月号 (1998) pp2-11
- 38) Niho S, Yokose T, Suzuki K, Kodama T,
Nishiwaki Y and Mukai K: Monoclonality of a
typical adenomatous hyperplasia of the lung.
Am J Pathol 154:249-254, 1999
- 39) Koyama T, Hasebe T, Tsuda H, Hirohashi S,
Sasaki S, Fukutomi T, Imoto S, Umeda T and
Mukai K: Histological factors associated with
initial bone metastasis of invasive ductal
carcinoma of the breast.
Jpn J Cancer Res 90:294-300, 1999
- 40) Niho S, Yokose T, Nishiwaki Y and Mukai K:
Immunohistochemical and clonal analysis of
minute pulmonary meningotheelial-like
nodules. Hum Pathol 30:425-429, 1999
- 41) Jitsuiki Y, Hasabe T, Tsuda H, Imoto S,
Tsubono Y, Sasaki Y and Mukai K: Optimizing
microvessel counts according to tumor zone in
invasive ductal carcinoma of the breast.
Mod Pathol 12:492-498, 1999
- 42) Kamiya N, Yokose T, Kiyomatsu Y, Fahey
MT, Kodama T and Mukai K: Assessment of
DNA content in formalin-fixed, paraffinembed
ded tissue of lung cancer by laser scanning
cytometer. Pathol Int 49:695-701, 1999
- 43) Niho S, Yokose T, Kodama T, Nishiwaki Y
and Mukai K: Clonal analysis of adenosqua
mous carcinoma of the lung.
Jpn J Cancer Res 90:1244-1247, 1999
- 44) 牛尾恭輔、奥村幸哉、他: 腹部単純 X 線検査.
胃と腸 Vol. 34 No. 3, 1999.
- 45) Konishi K., Ochiai A., et al.: Clinicopathological
differences between colonic and rectal carcino
mas are they based on the same mechanism of
carcinogenesis? Gut. 45 818-821 1999.
- 46) Emura M, Ochiai A.: et al. Development of
myofibroblasts from human bone marrow mesen
chymal stem cells co-cultured with human colon
carcinoma cells and TGF beta1. In vitro cell
Dev. Biol.
- 47) Hasebe T, Ochiai A., et al. Proliferative
activity of intratumoral fibroblast is closely
correlated with lymph node and distant organ
metastases of invasive ductal carcinoma of the
breast. Am. J. Pathol. 2000 in press.
- 48) Yokose, T., Ochiai A., et al. Favarable and
unfavorable morphological prognostic factors in
peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or
less in diameter. Lung Cancer, 2000 in press.
- 49) Yokose, T., Ochiai A., et al. High prevalence
of atypical adenomatous hyperplasia of the lung
in autopsy specimens from elderly patients with
malignant neoplasms. Lung cancer, 2000 in press.

2. 学会発表

- 01) 小林正彦、吉田茂昭、他：経内視鏡的分光装置を用いた胃粘膜色調の客観化に関する検討－非接触法の開発－. 第 58 回日本消化器内視鏡学会総会、1999 (広島市)
- 02) 三本木将夫、吉田茂昭、他：個人差を考慮した胃粘膜分光反射率からの病変部の特徴抽出. 日本医用画像工学会大会、1999 (東京)
- 03) Sano Y, Yoshida S, et al: New diagnostic method based on color imaging using Endoscopic Spectroscopy System (ESS) for Colorectal Neoplasms. DDW 2000, 2000, 5. (San Diego)
- 04) Sambongi M, Yoshida S, et al: Analysis of spectral reflectance of mucous membrane for endoscopic diagnosis. WC200-World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000. 7. (Chicago)
- 05) M. Yachida, N. Ohyama et al.: Development of a Secure Archiving Device for Medical Record Archiving”, SPIE-The International Society for Optical Engineering, Vol. 3662 (1999) p. 386-393

G. 知的所有権の取得状況

1. 特許取得

あり

厚生省科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

研究テーマ 診断用 ME 機器の開発とこれらを用いた新しい診断法に関する研究

分担研究者 森山 紀之 国立がんセンター中央病院放射線診断部部長

研究要旨

本研究は、近年著しい進歩をとげたコンピュータ技術の医療分野への導入により、新しい診断機器とこれらを用いた新しいがん診断法の開発を行うことである。これに加えて病院、施設間の画像情報を含む情報交換システムの統一と開発を行い病理画像および臨床画像情報のレファレンススペース化を行うことによって、より精度が高く効率の良い画像診断を行うことを目指すものである。

A. 研究目的

本研究は、医療診断用 ME 機器の開発を行い、これらの開発された機器を用いた新しいがん診断法の確立を行うことを目的とした。

B. 研究方法

01)ヘリカル CT を用いた肺がん検診の継続と検診内容の解析を行った。解析内容は検診結果、胸部 X 線写真とヘリカル CT 画像との対比、ヘリカル CT によってのみ発見可能であった病変の縦隔リンパ節転移を含めた病理学的所見、経過症例についての経時的な画像所見の変化である。

02)本研究で開発されたヘリカル CT による肺がん検診システムによる肺がん検診を米国においてメイヨークリニックとの協同で開始した。

03)ヘリカル CT の肺病変画像データをコンピューター支援自動診断システムを用いて診断を行い、このデータと画像診断専門医による読影データとの比較検討を行った。

04)ヘリカル CT を肺がん検診に導入した後に発見された肺がん群の 5 年生存率の算出を行い、ヘリカル CT 導入前の 5 年生存率との比較を行った。

05)新しいタイプのマルチスライスヘリカルCTの開発を機器メーカーの協力で進めた。研究方法としては本研究班の臨床画像診断医からの提案打ち合わせを機器メーカー技術者グループと定期的に行い、この結果を基に機器開発を行った。

06)経静脈的な造影剤注入後の腹部大動脈の CT 値の経時的な変化曲線のコンピューター自動認識を行い、腹部領域での造影 CT 検査における最も良好な画像が自動的に得られるソフトウェアの開発を行った。

07)がん領域における画像レファレンスデータベース構築を行うための症例の蓄積を行い、これらの症例を病名別、画像所見別に分類し、病名、画像所見いずれからも検索可能なシステムの構築を行った。さらに G7 ヘルスケアプロジェクトにおける我が国が提案したサブプロジェクト 9「がんおよび循環器病が図レファレンスデータベース」グループとの協力により国際的なレビューアーシステムを含めてグローバルな視点から有用な画像レファレンスデータベースの構築を行い、インターネット上に公開することとした。

(倫理面への配慮)

直接人体への検査に用いる機器については薬事審査で人体への応用の安全性が認められた時点で使用している。薬事審査を受けていない診断機器では標本、ファントム実験のみとしている。診断画像の表示、伝送に関しては本人を特定できる患者名、ID 番号などを消去して行っている。

C. 研究結果

01)ヘリカル CT による肺がん検診では 38 例の肺がんを発見した。このうち通常の胸部 X 線単純 CT で発見できたものは 8 人(23.5 %)であり、残りの 30 人(76.5 %)は従来の肺がん検診である胸部単純 X 線撮影では発見不能であり、早期の肺がんを発見するためにはヘリカル CT による検診が必要であることが確認された。これらの早期肺がんのうち、野口、A 型、B 型に分類される肺がんでは術後再発症例はなく、早期に肺がんを効率よく発見することが重要との結論が得られた。

02)本研究によりヘリカル CT による肺がん検診の重要性が確認され、米国メイヨークリニックにおいて本研究班と同様に米国においてもヘリカル CT による肺がん

検診が実際に開始された。同時に本研究班で得られた早期肺がんのデータと米国で発見されるであろう早期肺がんとの比較検討およびコンピューター支援自動診断によるがん診断のプロジェクトが同時に開始された。

03)国立がんセンター東病院におけるヘリカル CT による肺病変 100 症例の画像データについて本研究班で開発されたコンピューター支援自動診断システムを用いて、自動診断を行い、胸部画像読影医との読影結果の比較、検討を行った結果についての解析を行った。病変の存在、質的診断についてのある面ではコンピューター診断が診断医を上回る結果が得られた。

04)ヘリカル CT を肺がん検診に導入した後の肺がん群の 5 年生存率は 82 % であり、CT 導入前の 5 年生存率 48 % に対して有意に良好であった。

05)多検出器を備えた新しいタイプのマルチスライスヘリカル CT の開発に成功した。マルチスライスヘリカル CT では従来のヘリカル CT と比較してより広い範囲の撮影が短時間でできる利点がある。

06)経静脈的な造影剤を用いる腹部ヘリカル CT 検査において、造影剤投与後の腹部大動脈の経時的な CT 値の変化をコンピューター処理することにより、これを基にして最適な条件での撮影が自動的にできるシステムの開発に成功した。このことにより、どのような施設においても自動的に良好な腹部の造影ヘリカル画像が得られることとなった。

07)画像データベースとしては消化管病変と肝、胆、膵領域病変についての集積は進行中であり、このうちの一部のものについては英文、和文での説明文をつけ、インターネット上に公開した。検索については病名の他に画像所見からも検索が可能となっている。画像データベースについては G7 グローバルヘルスケアアプリケーションプロジェクトにおける我が国のプロジェクトであるサブプロジェクト 9 のグループの協力のもとに海外との国際登録も実際に行われることとなった。

D. 考察

01)従来の胸部単純 X 線検査では発見不能でヘリカル CT によってのみ検出が可能で早期肺がんが数多く存在することが明らかとなった。これらの肺がんのうちがん細胞が肺胞上皮にそって広がっており、病変内に含気の内容存在するタイプの早期肺がんでは縦隔リンパ節への転移が見られず、手術治療後の再発も見られないことより、これらの早期肺がんを積極的に発見する努

力を行うことは臨床上有用と考えられる。

02)肺がんは世界において最も普遍的ながんであり、ヘリカル CT による肺がん検診を広く普及させることは重要なことである。このためには我が国における本研究班の結果を交際社会で広めることが重要であり、米国メイヨークリニックとの協同研究を行うことは今後の国際的な肺がん検診を行う上で有意義なことと考える。

03)今後ヘリカル CT による肺がん検診が普及することになれば大量の検診画像を読影する必要性が生ずるものと考えられる。このため肺がん検診を効率よく行うためには、精度の高いコンピューターによる自動診断を併用することが必要と考えられていた。本研究班におけるコンピューター支援ヘリカル肺野画像自動診断では画像診断医と同等、または上回る診断能を有するコンピューター支援自動診断システムの開発に成功しており、今後、このシステムを臨床の場において実用できるよう操作性を含めたシステムの向上を計る必要があるものと考えられる。

04)がんに対する検診が行われた場合、検診によって生存率が改善されるか否かが重要な問題であった。本研究では肺がん検診によってヘリカル CT を導入することによって有意に肺がんの 5 年生存率を向上させることができた。このことによって肺がん検診にヘリカル CT を導入することが肺がん治療上にも有効であることが証明された。

05)多検出器を備えたマルチスライスヘリカル CT では広い範囲のヘリカル撮影が短時間でできる。マルチスライスヘリカル CT では肺、肝などの大きな臓器全体を 3 秒～6 秒程度で撮影することが可能となり、得られた画像情報は三次元的な画像情報である。このことによりヘリカル CT による肺がんの検診はより容易となり、臨床においては肺のみならず、肝、胆、膵、腎などに対する診断能も向上するものと考えられる。マルチスライス CT で得られる三次元画像情報は従来のヘリカル CT よりも優れたものであり、今後コンピューター処理による三次元画像表示やコンピューター自動診断はより進歩するものと考えられる。

06)腹部実質臓器においては、造影剤の経静脈的な投与を行った場合、検査目的とする臓器を安定して適切な動脈相、門脈相、静脈相に撮影することは容易なことではなかった。今回開発されたソフトウェアでは腹部大動脈の CT 値を経時的にモニタリングし、大動脈と各実質臓器の CT 値の上昇を関係づけ、これを基に最適な時相での CT 撮影が可能となった。このこと

によって腹部実質臓器におけるがん診断能の向上が得られることとなった。このシステムの開発により、どのような医療施設においても安定して良好な造影 CT 検査が可能となり、我が国全体の CT 診断能が向上することが期待できる。

07)画像データベースを構築し、インターネット上で医療関係者に公開することは臨床上有用なことである。がん診療においては診療の入り口である診断の精度を向上させることが肝要であり、特に、画像診断においては得られた診断画像より正しい診断を行うことは必須のことであり、このために画像レファレンスデータベースによって典型的な症例、稀な症例、がんとの鑑別が難しい症例の画像を学修することと画像所見からの検索を行うことは大切なことである。

E. 結論

01)ヘリカル CT による肺がん検診によって治療後の予後良好な早期肺がんが数多く発見できることが確認された。

02)メイヨークリニックと協同でのヘリカル CT による肺がん検診が米国で開始された。

03)ヘリカル CT の画像情報データを対象にコンピューター支援自動診断システムの開発を行い、画像診断医と同等、または同等以上の診断能を有するシステムの開発に成功した。

04)肺がん検診にヘリカル CT を導入し、早期の肺がんを発見することによって、肺がんの 5 年生存率が向上することが実証された。

05)多検出器を備えたヘリカルCTの開発を行い、臨床応用可能なレベルまでの機器開発が終了した。

06)腹部造影 CT を行う場合に最も適切な条件での動脈相、門脈相、静脈相が自動的に行えるシステムの開発に成功した。

07)がん画像データベースの構築を行い、これをインターネット上で国内外に公開した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 01)S.Imoto, K.Murakami, H.Ikeda,H.Fukukita and N.Moriyama : Mammary Lymphoscintigraphy with various radiopharmaceuticals in breast cancer. Reprint from Annals of Nuclear Medicine 13(5):325-329, Oct. 1999
- 02)K. Takayasu, K.Yoshie, N. Moriyama, et al:Haemo

dynamic changes in non-adcoholic(viral)liver cirrhosis is studied by computed tomography(CT) arterial port ography and CT arteriography. J of Gastroenterology and Hepatology 14:908-914, 1999

- 03)S. Nawano, K. Murakami, N. Moriyama, et al: Computer-Aided Diagnosis in Full Digital Mammography. Investigative Radiology 34(4):310-316, 1999
- 04)R. Kakinuma, O. hmatsu, M. Kaneko, K. Eguchi, T. Naruke, Y. Nishiwaki, A. Suzuki,N. Moriyama: Detection Failures in Spiral CT Screening for Lung Cancer:Analysis of CT Findings¹Radiology 212(1): 61-66, 1999
- 05)村上康二、縄野繁、黒木嘉典、池田恢、森山紀之の新しい画像診断-MRP-最良の撮像法.胆と膵 20(11):931-937, 1999
- 06)関口隆三、高田敦子、中屋良宏、佐竹光夫、縄野繁、森山紀之、田尻久雄:消化管疾患の三次元 CT 臨床画像 12(4):32-41, 1999
- 07)金子昌弘、小林寿光、楠本昌彦、森山紀之特集・肺癌の研究の動向—新しい診断法と検診・早期診断への応用. Pharma Medica 17(8):37-41, 1999
- 08)金子昌弘、森山紀之:特集:ヘリカル CT による肺病変の発見と診断・治療/ヘリカル CT による肺癌 1 次検診.Jpn J Cancer Clin 45(10):1069(7)-1074(12), 1999
- 09)森山紀之:肝細胞癌の画像診断 — CT による肝細胞癌の診断. 肝癌(現代医療社) 77-86, 1999
- 10)関口隆三、佐竹光夫、若尾文彦、森山紀之特集 癌診療への情報の活用/臨床画像データベース. 癌治療と宿主 11(4):28-35, 1999-10 メディカルレビュー社
- 11)関口隆三、森山紀之、他:画像診断ライブラリー—膵管内乳頭腫瘍. 日本医事新報 No.3879,1999
- 12)若尾文彦、森山紀之、関口隆三、他:がん画像リファレンスデータベース構築の現状. 新医療 130-133, 1999
- 13)森山紀之:特集 新しい CT 診断アトラス/総説—CT 診断の最近の進歩. 消化器外科 22(6): 911-912, 1999
- 14)R. Kakinuma, O. hmatsu, M. Kaneko, K. Eguchi, T. Naruke, Y. Nishiwaki, A. Suzuki,N. Moriyama: Detection Failures in Spiral CT Screening for Lung Cancer:Analysis of CT Findings¹Radiology 212(1):

- 61-66, 1999
- 15) A. Tanaka, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Pulmonary organs analysis method and its application based on thoracic thin-section CT images, SPIE Medical Imaging; pp.1299-1306, 1999.
 - 16) H. Taguchi, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Lung Cancer Detection Based on Helical CT Images Using Curved Surface Morphology, SPIE Medical Imaging, pp.1307-1314, 1999.
 - 17) Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.; A CAD-system for coronary calcifications based on helical CT images, SPIE Medical Imaging, pp.1315-1323, 1999.
 - 18) H. Satou, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT images, SPIE Medical Imaging, pp.1324-1335, 1999.
 - 19) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.; Curvature based characterization of shape and internal intensity structure for classification of pulmonary nodules using thin-section CT images, SPIE Medical Imaging, pp.541-552, 1999.
 - 20) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Potential usefulness of curvature based description for differential diagnosis of pulmonary nodules, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Lecture Notes in Computer Science, Springer, 1679, pp.386-393, 1999.
 - 21) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention, Lecture Notes in Computer Science, Springer, 1679, pp.394-401, 1999.
 - 22) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided differential diagnosis of pulmonary nodules using curvature based analysis, International Conference on Image Analysis and Processing, Venice, pp.470-475, 1999.
 - 23) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Classification of pulmonary nodules in thin-section CT images by using multi-scale curvature indexes, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 2, pp.197-201, 1999.
 - 24) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 3, pp.421-425, 1999.
 - 25) N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: 3D Analysis of Solitary Pulmonary Nodules Based on Contrast Enhanced Dynamic CT, IEEE International Conference on Image Processing, Kobe, 3, pp.416-420, 1999.
 - 26) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Tracking interval changes of pulmonary nodules using a sequence of three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
 - 27) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Quantitative analysis of internal texture for classification of pulmonary nodules in three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
 - 28) N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: 3D Analysis of Solitary Pulmonary Nodules Based on Contrast Enhanced Dynamic CT, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
 - 29) A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Pulmonary Organs Analysis Method and Its Evaluation Based on Thoracic Thin-section CT Images, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
 - 30) Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT image, SPIE Medical Imaging, San Diego, to appear, 2000.
 - 31) H. Satoh, Y. Ukai, N. Moriyama, et al.: Computer Aided Diagnosis System for Comparative reading of Helical CT image for the Detection of Lung Cancer, IEICE Trans. on Information and Systems, in press, 2000.

分担研究報告書

オプトエレクトロニクスの進歩に基づいた診断法の開発に関する研究

分担研究者 吉田茂昭
国立がんセンター東病院 副院長

研究要旨

がんの分光スペクトル特性を得るため、電子内視鏡観察下で用い得る分光測定装置を開発し、これまで胃疾患を中心に臨床応用を重ねてきた。本年度は非接触プローブによる data 採取により、正常粘膜と早期胃がん、びらんと早期胃がん、早期がん同士 (IIa と IIc) の間の分光特性に統計学的有意差が存在することを明らかにした。また、新規開発した大腸用プローブを用いて大腸・胃粘膜の分光反射率について主成分解析したところ、胃粘膜と大腸粘膜の平均的な色調はほぼ同様であることが判明した。また、差分スペクトルの解析で正常大腸粘膜と病変部の分布に統計学的に有意な差異があることが明らかとなった。

A. 研究目的

早期診断は最近著しい進歩を遂げており、消化管の領域では色調や顆粒状の凹凸など僅かな粘膜面の変化を示す早期がんの存在が明らかにされている。しかし、これらの病変を的確に診断するには個人的な経験や勘に頼らざるを得ず、客観的な診断法が望まれている。本研究では面順次式電子内視鏡観察下のルチン検査において直接的に消化管粘膜の分光測定を行えるシステムを開発し、得られた種々の病変の分光反射率曲線から診断情報を抽出し、その情報に基づいて客観的な病変分類や生体構造に関する解析を行うとともに、がん病変の分光特性を最大限に把握して、これを迅速かつ再現性をもって検出し得る内視鏡システムを開発することを目的としている。また、将来的には、このシステムで測定された分光データにより、新たな診断支援システムを構築すること、あるいは内視鏡装置の観察能力向上を実現することを目的としている。

B. 研究方法

前年度に開発した非接触プローブを用いて分光測定を行った胃病変【早期胃がん 14例 (IIa 5例、IIc 9例) 52 データ、びらん 4例 19 データ、正常粘膜部 53例 287 データ】、および大腸病変【腺腫: 6例 24 データ、びらん: 2例 7 データ、正常粘膜: 10例 131 データ】を対象とした。方法は正常部および病変部を各 2 回ずつ分光測定し、400nm~800nm の波長帯域を 2nm でサンプリングすることで、測定の際に生ずる鏡面反射および測定時に入射する光量の変化の影響除去のための補正を行なった。また、正常粘膜の個人差の影響を除去するため 2 回ずつ測定した正常部の分光反射率を波長ごとに平均し、病変部の分光反射率との差を差分スペクトルとした。各疾患毎に求めた差分スペクトルの平均を投影軸として、正常部と病変部のデータを投影させて比較した 2 群間の分布の差を検討した。

なお、これらの検討にあたっては患者名を秘匿した打ち込み data のみを対象とした。

C. 研究成果

接触法で測定する場合には接触圧の変化によって曲線の形に変動が見られ、このため、接触圧の影響の大きいデータは削除せざるを得なかった。しかし、非接触法では鏡面反射および測定時に入射する光量の変化の補正に特に留意する必要はあったが、得られた成績の再現性は良好であり、接触圧の影響が少な

いと判定された既存の測定成績との対応も良好であった。非接触法による胃病変の検討成績をみると正常粘膜と早期胃がん(IIa型およびIIc型)、良性びらんとIIa型およびIIc型、更に早期胃がん同志(IIa型とIIc型)の間には分光特性に推計学的有意差が認められた。また、大腸・胃粘膜の分光反射率を主成分解析を用いて比較検討すると、主成分の2軸以降に違いが見られたが、胃粘膜と大腸粘膜の平均的な色調はほぼ同様であることが判明した。差分スペクトル解析では正常大腸粘膜部と病変部の分布に推計学的有意差が指摘された。

D. 考察

非接触法は接触法に比して再現性が良好であり、プローブの細径化(直径2.2mm)の実現化とも相俟って、今後の標準的な方法論として位置づけられた。今後のデータ集積により、画像モニターの色調の標準化、色調表現の統一化などの応用に大きく貢献するものと考えられる。また、正常粘膜と病変部分の分光特性の違いには、粘膜血流の変化、組織構造の違いなどが関与している可能性が示唆されるが、分光分析下では粘膜色調の客観的表示が可能であることに加え、びらんと早期胃がんなど通常光の観察下では鑑別が困難な病変の診断精度の向上、更には電子スコープ観察下における診断支援システムの構築に寄与するものと期待される。

E. 結論

研究者らの開発した電子内視鏡観察下分光測定装置を用いて分光 data を得るには、接触法よりも非接触法の方が再現性が高く有用である。また、各消化管病変には一定の分光特性が見られることから、分光分析を基盤とする内視鏡診断支援装置の開発は現実的な課題として位置づけられる。

F. 研究発表

1. 論文発表

- 1) 田尻久雄、吉田茂昭：画像処理、画像解析。Gastroenterol Endosc 1999; 41: 915-922
- 2) 吉田茂昭、他：内視鏡診断学。臨床腫瘍学

(日本臨床腫瘍研究会編) 1999,3; pp284-302. 癌と化学療法社、東京

2. 学会発表

- 1) 小林正彦、吉田茂昭、他：経内視鏡的分光装置を用いた胃粘膜色調の客観化に関する検討-非接触法の開発-。第58回日本消化器内視鏡学会総会、1999(広島市)
- 2) 三本木将夫、吉田茂昭、他：個人差を考慮した胃粘膜分光反射率からの病変部の特徴抽出、日本医用画像工学会大会、1999(東京)
- 3) Sano Y, Yoshida S, et al: New diagnostic method based on color imaging using Endoscopic Spectroscopy System (ESS) for Colorectal Neoplasms. DDW 2000, 2000, 5. (San Diego)
- 4) Sambongi M, Yoshida S, et al: Analysis of spectral reflectance of mucous membrane for endoscopic diagnosis. WC200-World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000, 7. (Chicago)

厚生科学研究費補助金（がん克服戦略研究事業）
分担研究報告書

画像転送・保管システムにおける基盤技術の研究開発

分担研究者 大山永昭 東京工業大学 工学部 教授

研究要旨 本研究では、ネットワーク等を用いた保健医療情報システムにおいて、画像情報等の伝送・蓄積に関する基盤技術の研究を行った。まず、ICカードを用いた相互認証機構を汎用的・広域的に利用する際に必要となる、資格及び本人認証システムについて検討を行い、ICカードと認証サーバを用いてこれを実現できることを明らかにした。そして、この認証システムを用いて利用者の資格及び本人認証や電子的な署名・押印等を行う方法を示した。さらに、電子的に保存された文書等の真正性、保存性、見読性を確保することを目的として開発された原本性保証電子保存システムに対して、アクセス制御機能を付加し、保管された医療情報を利用する際の資格の正当性を確認する方式を開発した。

A. 研究目的

近年著しく進歩している情報技術に基づいて診断精度の向上を図るためには、ネットワーク等を経由して利用されるデータベースの構築と利用を可能にすること、通信回線等を用いた遠隔医療を推進すること、さらに検査結果等を電子保存媒体を用いて劣化無く保管し、簡便に再現すること等が必要とされている。これまでにICカードを用いて通信データの秘匿及び改ざん防止、利用者の認証等を行うことで、保健医療情報通信システムにおけるセキュリティを確保する方法を開発した。しかし、保健医療情報を安全に管理するためには、利用者の資格等に応じたアクセス制御を行うことや、画像等の検査データや診療録等の電子保存における原本性を確保することが極めて重要である。そこで本研究では、利用者の資格及び本人認証、電子署名・電子印鑑等を行うための認証システムの実現手法を示すとともに、アクセス制御機能を付加した原本性保証電子保存システムを開発し、保健医療データの電子保存に対する適用可能性を明らかにすることを目的とする。

B. 研究方法

ネットワーク上で転送・保管されるデータに対する利用者の資格及び本人認証をICカードにより行う手法に関しては、電子的な本人確認手段として検討されている電子身分証明の構想と、電子身分証明カードに適した仕様を持つ広域・多目的利用ICカードの開発内容を基に、保健医療分野での利用形態を考慮した実現方策を考察した。また、画像や検診データ等の医療情報の電子保存における原本性確

保の方法については、分担研究者らと（財）ニューメディア開発協会の共同研究によって開発された「原本性保証電子保存システム」に利用者の資格等に応じたアクセス制御機能を付加し、検査データや診療録等の電子保存を行うことで実験的に保健医療データの電子保存に対する適用可能性を明らかにした。

C. 研究結果

医療情報に対するアクセスの権利を制御するためには、医師・看護婦等の公的資格の認証や本人認証が必要である。公的資格の認証は、資格が登録されている機関の責任の下で提供される登録資格情報に基づいて、ICカード及び登録機関の認証を行う第三者認証機関を用いた認証方式により実現できる。また、個別の利用者や所属機関の認証も同様の方式で行うことが可能である。印鑑の電子化については、現状の制度や運用との整合性を考慮すれば、信頼できる登録機関に本人の申請に基づいて登録し、ICカードを用いた所有物認証によって実現可能である。一方、原本性保証電子保存システムに、利用者の資格等によるアクセス制御機能を付加することで、保健医療分野の情報化を進める際の3条件（安全性、再現性、共通利用性）に加え、医療情報へのアクセスを制御可能となるため、診療録等の電子保存への適用が可能であると言える。

D. 考察

ICカード及び個人や資格の登録機関による認証サービスとを用いることで、異なる医療機関間における電子印鑑や資格・個人認証を実現でき、さまざま

まな利用形態に応じた暗号化方式を共存して利用することも可能と考えられる。現在、暗号アルゴリズムに関する技術は急速に進歩していることや権利等の問題を考慮すると、複数の方式が共存できる仕組みを確保することは極めて重要である。また、アクセス制御機能を持つ原本性電子保存システムにおいては、ネットワーク上で転送・保管されるデータの安全性、再現性、共通利用性に加え、医療情報サービスの構築に必要な利用者の資格等に応じた保存データの利用が可能である。しかし、現在一般的に用いられている取外し型媒体を用いたシステムに対しても、データへの不正アクセス制御等を講じる必要があると考えられるので、媒体やドライブに特殊な機構を装備するか、媒体の持ち出しを禁止する等の対策を講じる必要がある。

E. 結論

医師や薬剤師等の資格や本人認証を行うためには、登録機関の責任下で登録された資格・個人情報との照合を行うことが必要である。このような認証サービスは、ICカード等を用いた第三者認証方式を用いることで実現することが可能と考えられる。また、印鑑の機能は、本人確認を行うと同時に本人の意思を記録することであり、これを所有物認証によって行うものである。したがって、本人が印影に対応するデジタル情報を登録し、ICカードを用いた所有物認証によって実現することは、現状の制度・慣行に適した方式と言える。さらに、診療録等を含む保健医療情報の電子保存には、アクセス制御機能を付加した原本性保証電子保存システムは極めて有効である。また、ICカードに記録された認証鍵の管理等を行うための鍵管理サーバへの応用も考えられる。そのためには、今後の課題として、本システムの機能の強化及び追加が必要とされる。

F. 研究発表

1. 論文発表

1. 大山永昭：“医療映像情報メディアシステムの課題とアプローチ”、映像情報メディア学会誌、Vol.53 No1 (1999) pp.12-17
2. 大山永昭：“工学系研究者から見た保健・医療の情報化—新たな課題と解決策—”、機械振興、1999年6月号 (1999) pp.30-36
3. 大山永昭：“保健・医療・福祉分野の情報化—課題と新たな情報技術—”、計測と制御、37巻1号 (1998) pp9-15

4. 大山永昭：“社会の情報化と新たな技術課題”、応用物理、67巻1号 (1998) pp20-26

5. 大山永昭：“情報化社会における国民生活の変化と電子行政のあり方”、行政&ADP、34巻2月号 (1998) pp2-11

2. 学会発表

1. M.YACHIDA, N.OHYAMA et.al. : “Development of a Secure Archiving Device for Medical Record Archiving”、SPIE-The International Society for Optical Engineering、Vol.3662 (1999) p.386-393

G.知的所有権の取得情報

なし

厚生省科学研究費補助金(がん克服戦略研究事業)
分担研究報告書

コンピュータ技術を用いた病理診断法の開発と病理画像情報の有効利用に関する研究

分担研究者 向井 清 東京医科大学病理学第一講座主任教授

研究要旨

がんの病理診断を標準化するために診断の客観化を計るとともに各種がんの病理画像を有効に利用して診断基準の統一と普及を計り、がんの病理診断の精度向上を計ることを目的のために、コンピューターや通信ネットワークを有効に利用するための研究を行っている。本年度は、コンピューターのモニター上で顕微鏡を自ら操作している様な環境(バーチャル顕微鏡)の開発を始めた。このシステムでは、モニター上の顕微鏡画像の倍率や視野を自由に変えることが、可能なことを確認した。このシステムが完成すると遠隔病理診断や病理学の教育などへ広く応用が可能なため、今後テキスト情報の付加など、より病理診断に特化した環境の完成を目指していく予定である。

A. 研究目的

主観的となりやすい病理診断を標準化するために診断の客観化を計るとともに、各種がんの病理画像を有効利用することにより、診断基準の統一と普及を計り、病理診断の精度の向上を目指す。この目的のためにコンピューターや通信ネットワークを有用に活用するためのシステムを構築する。

B. 研究方法

病理画像を遠隔診断や病理診断学の教育に応用するためには、現在用いられている静止画を用いたシステムでは、参照できる画像枚数が制限され、また観察者が自ら視野を移動したり、倍率を変えたりすることができない。そこで、観察者自らが画像を自由に扱って、モニター上であたかも顕微鏡を操作しているような環境(バーチャル顕微鏡)を実現するために、画像のフォーマットや伝送方法を検討するとともに、このような画像にテキスト情報を付随させて、教育などに有効に利用するための方法を開発する。

C. 研究結果

バーチャル顕微鏡を実現するためには、一枚の高解像度画像を作成して、これを電子的に拡大したり、縮小したりして用いることが、さも効率がよいと考えられる。しかし、原画像が数十 MB と非常に大きい画像となるために、それを格納するサーバーや伝送を行うネットワークに大きな負担をかける可能性がある。そこでいくつかの既存の画像格納方式を検討したが、その結

果、フラッシュピククス方式が、バーチャル顕微鏡に用いるにはさも適当と結論した。この方法では1画像を例えば 2000x2000 ピクセルで保存し、それを電子的に数段階の異なる倍率で表示できるようにしたものである。さらに、マウスで画像を捕捉しながら、自由に視野を移動できるという優れた点がある。視野を移動する場合に、静止画では新たな画像を伝送する必要があるが、この方式では移動した差分のみを伝送するために、ネットワークにかかる負担が少ないという利点もある。この方式を用いて、顕微鏡画像を取り込み、実際に視野の移動や、倍率の変換が自由に行えることを確認した。現在は生検標本のような小さな標本の画像しか扱えないが、現在は大きな標本の顕微鏡画像をいくつかに細分化して取り込みこれらを再構成して、1枚の画像とする方式を開発している。さらに画像に診断内容や画像の説明などのテキスト情報を付加するために、テキストを入力したり参照できるウィンドウを開発している。

D. 考察

これまでの画像伝送システムは1対1の伝送で、静止画を主に扱ってきた、このような方式だと伝送できる画像の枚数が制限され、また、観察者が自由に視野や倍率を変えることができず、微小病変の見落としなどが起こる可能性がある。今回開発を進めているシステムでは、観察者が自由に画像の倍率や視野を操作することができるので、自ら顕微鏡を扱っているのと同様の環境を実現できる。これにより、遠隔診断の場合は観察者が標本全体を観察することができ、微小病変