

厚生科学研究研究費補助金

がん克服戦略研究事業

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

平成12年度 総括・分担研究報告書

主任研究者 森山 紀之

平成 13 (2001) 年 3 月

◎総括研究報告書

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

森山 紀之

◎分担研究報告書

1. 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

森山 紀之

2. 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

吉田 茂昭

3. 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医用画像に関する研究

大山 永昭

4. 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

向井 清

5. 臨床画像のデジタル化および医用画像データベースの構築と発信に関する研究

牛尾 恭輔

6. 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

落合 淳志

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う。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では、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。

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

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を用いた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行った。
- 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および読影初心者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の改良、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画像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した。

08)これまで内視鏡的分光測定装置を開発し、胃・大腸を中心とした4902 Spectral Data(735例)の解析を行い、分光特性の違いを捉えることで統計学的に腫瘍と非腫瘍が鑑別可能であることを明らかにしてきた。これらの分光パターンを詳細に検討すると、青色(RGBのB領域)の短波長域に判別特性が存在することが示唆された。そこで、RGBそれぞれの短波長域のみの画像を分離抽出し得る内視鏡装置(Narrow Band Imaging:NBI)を試作し、消化管領域における臨床的有用性の検討を行った。

09)Olympus社製面順次式電子スコープシステム(EVIS)の光源装置CLV-U40Dに内蔵される回転カラーフィ

ルターをRGB別に狭帯域フィルター(R:590-610nm, G:530-550nm, B:400-430nm)に変更した。

これに拡大内視鏡Q240Zを組み合わせ、病変の観察に用いた。まず通常光源を用いて病変部位の観察を行い、引き続き試作した光源装置に切り替えて同一部位の観察を行った。観察は通常倍率下および拡大倍率下で行い、得られた画像はRGB画像のほかにRGBの各成分ごとの画像をモニター上に表示して従来のRGBの各画像と比較し、早期がん症例を含む25例について所見の描出能を検討した。

10)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、住民基本台帳カードとして導入が予想される広域・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検討した。

11)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」を用いてICカードを用いた資格認証を行い、資格等に応じたアクセス制御機能を付加し、診療録や薬歴情報等の電子保存及び情報の共有化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。

12)昨年度よりコンピューターのモニター上で顕微鏡画像の視野を変えたり、倍率を自由に換えられるバーチャル顕微鏡の開発を行っている。画像のフォーマットはフラッシュピククス方式が適当であることが判明した。本年度は顕微鏡の1視野に収まらない標本の画像を分割して取得し再構成する方法の開発を行った。

13)国内外で注目されている遺伝性腫瘍、各種がんの典型例、稀だが重要な例、がんと間違われやすい例などの画像(X線フィルム、スライド、内視鏡像、切除標本、病理組織像など)をスキャナーで取り込み、データベース化した。また、キーワード、部位別、モダリティー別、疾患別などにて検索できるシステムを構築した。倫理面として、画像の表示については、個人の同意ができないように画像処理を行っている。また学会との連携を深め、その許可のもとに行った。

14)放射線治療が行われた早期喉頭扁平上皮がん症例、頭頸部扁平上皮がん切除材料で頸部リンパ節転移の組織像が病理学的に確認された症例、そして Chemoradiotherapy が施行された食道がん症例に対し、

その治療前の生検組織を用いて臨床病理学的な因子、増殖に関わる因子、アポトーシスに関わる分子発現、血管新生数を検索し実際の放射線感受性と比較検討した。増殖に関わる分子としてEGF受容体、Ki67抗体、またアポトーシスに関わる分子としてp53、Bcl-2、Bax抗体を用いて免疫染色し陽性細胞数比を算出した。また、早期喉頭扁平上皮がん症例ならびに血管新生数については、画像解析装置 Carl Zeiss 社KS300システムを用いて腫瘍あたりの血管数、血管面積、そして血管表面積を計算し、放射線感受性と比較検討した。

C. 研究結果

01)ヘリカルCTによる肺がん検診では52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10人(19.2%)であり、残りの42人(80.8%)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行われ、米国の肺がん診断においてもコンピューター支援自動診断は有用であった。

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、胸部画像読影医および画像読影初心者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。画像読影初心者との比較ではコンピューターの方がはるかに診断精度が高い結果が得られた。

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った。

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。G7 グローバルヘルスケアファイナルレポートでは本画像データベースは将来的にも継続して行われるべき研究であるとの高い評価を受けた。

08)通常の RGB 画像と狭帯域画像をそれぞれ対応し比較検討すると、食道、胃、大腸ともに狭帯域フィルターの B 画像において通常フィルターの B 画像の場合とは全く異なる粘膜表層の構築像が明瞭に描出された。また、いずれの臓器においても、通常の内視鏡で観察される血管模様とは異なる血管網が観察され、拡大観察下では毛細血管内を流れる赤血球の動きも観察された。

表在型食道がんや胃がん症例では腫瘍と正常部分の境界がより明瞭となり、ことに前者については通常の内視鏡では観察困難ながんの上皮内進展部分についても明らかにし得た。また、拡大観察下では病変部で不規則に増生する毛細血管網の存在が明らかであった。

大腸腫瘍では腫瘍部と正常部の境界の明瞭化に加え、拡大観察では腫瘍表面の毛細血管構築像に基づく腺口構造様の所見も明らかとなった。

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。医療従事者の本人確認等を行うためには、資格登録に基づく認証を行う必要があり、このために PKI における認証局において公開鍵認証書を発行、登録を行う

ことが必要である。また多目的 IC カードには、PKI における秘密鍵及び公開鍵証明書を格納し、これを用いて資格登録機関との間で第三者認証方式による認証を行う。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。一方、原本性保証電子保存システムに、上記で記述した IC カードによる利用者の資格認証を組み合わせることで資格によるアクセス制御機能を実装でき、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)大きな標本の病理画像を分割して取得し、再構成してモニター上に表示するためのソフトの開発を行った。分割された画像を再構成する際に重ね合わせの部分が大きいほど再構成の精度は上がるが時間がかかるという問題が生じた。また、再構成を行う際にフルカラー画像が必要か、どのような計算をコンピューターに行わせるかを検討し、その効率を検討した。その結果、グレースケール画像に変換すると、再構成がうまくいかないことが判明し、再構成にはフルカラー画像が必要であることが判明した。

11)九州がんセンターにおいて、国立がんセンター、各地方がんセンター、その他の病院との連携を一層深め、わが国の地理と特色にあったがんの医用画像データベースの充実を進めた。また、今年度は腫瘍と間違われやすい疾患や病変の約 850 画像を登録し、発信した。その結果、これまでの 2 年 4 ヶ月間に、2,135 の画像をインターネット上で公開し、現在まで 11,900 件のアクセスがあった。コンテンツの量の増加とその質の向上により、アクセス数は、急速に増えている。

12)早期喉頭扁平上皮がん症例、頭頸部扁平上皮がんリンパ節転移症例そして食道扁平上皮がんのいずれにおいても、放射線感受性と最も相関した因子は血管新生数であり、血管新生数が多い症例では放射線治療に関し有意に 5 年生存率が高くなることが示された。また、早期喉頭扁平上皮がんを用いた画像解析法による検討では、腫瘍内の酸素化の乏しい腫瘍の割合、血管の面積においても放射線治療法による感受性に相関することが示されたが、特に放射線治療に腫瘍に占める腫瘍内の血管の表面積の値が高い症例ほど有意に放射線治療に感受性を示すことが明らかになった。

D. 考察

01)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国際的に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。

02)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。

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る。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

進歩するものとする。

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から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)狭帯域の内視鏡観察はモノクロ像ではあるが、通常のカラー観察では得られない診断情報を提供し得る。このことは一面で色素内視鏡検査と相通じるが、光源の切り替えによって容易に所見を比較し得る点で更に有利であろうと考えられる。有用性が示された 400-430nm の波長域は理論的には粘膜表面から 800 μ 程度深層の反射光を限定的に捉えているものと考えられ、このため血管網の立体構造や食道がんの上皮内進展部(粘膜上皮の深層方向への肥厚を伴う)の観察が容易になったものと推定される。また、大腸腫瘍では拡大観察を併用することで、腺口形態様の微細構造が明らかにされたが、色素を併用した通常の拡大観察所見とは多少ニュアンスを異にしており、実際に何を見ているのかについては不明な部分も少なくない。この点については更なる検討が必要と考えている。また、狭帯域で観察を行うには大きな光量が求められるが、現行のハロゲンランプで対応する場合は寿命が短く長期の使用に耐えられない。この点の改善も検討課題の一つである。

今後は狭帯域フィルターの周波数域「波長帯域」を変化させること等により、消化管の診断精度の向上、病態の解明などへの更なる応用が期待される。

09)ICカード及び各々の資格登録機関の責任下で運営される第三者認証機関等によって資格認証が可能となること明らかになった。しかし、現状の資格登録制度は、ICカード等の電子認証デバイスを用いた情報社会の枠組みの中での運用を想定していないため、資格認証を行うための準備が整っていない。現状では、医師はいずれかの医療機関等を通じて医療サービスを提供していることから、紙ベースの免許証と同様に医療機関や医師会等の組織が、所属するメンバーの資格を確認し、資格認証を代行する方法が考えられる。組織・施設の認証についても、代表者の認証を行う場合には資格認証と同様の方法を用いれば良い。また、組織の登録に基づく認証機構を構築することも可能である。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)高解像度の顕微鏡画像を用いたバーチャル顕微鏡は診断や教育への応用が広く有用なシステムである。問題は高解像度の画像を用いるために、画像ファイルが大きくなること、顕微鏡画像を分割して取得し、再構成するために時間がかかることなどである。前者に関しては最近のハードウェアの進歩の早さから、サーバーに容量の大きい記憶装置を設置することが簡単になり、解決可能である。また、ブロードバンド通信が可能となれば参照速度も速くなることが予想される。後者の問題はコンピューターのCPUの早さに依存しており、現状では精密なタイリングを行って継ぎ目のない画像を構成するか、ある程度精密さを犠牲にしても迅速に再構成を行うか、検討を続ける必要がある。

11)今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の情報発信を充実化することを、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。また、がんと間違われやすい疾患や病変の画像を追加登録した。現在の登録画像の数はX線－719画像、内視鏡－509画像、肉眼所見－484画像、組織－392画像、その他－31画像の合計2,135

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出来る構成とした。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にしている。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)放射線治療は基本的には局所治療として使われるものであるが、これまで放射線治療感受性について実際のがん組織への感受性について生検組織を用いての十分な検討はない。今年度の検討により放射線治療の感受性について腫瘍の増殖性の増加やアポトーシス耐性遺伝子発現より腫瘍内の血管新生数がより強い放射線感受性と相関していた。また血管新生数、血管面積より血管内皮表面積のほうが放射線感受性に相関することより、放射線感受性は腫瘍内の酸素濃度に比例している可能性が示された。放射線感受性と酸素濃度はこれまで放射線基礎研究において放射線障害に重要な役割をはたしていると考えられるが、今年度の検討結果において実際のがん組織においても重要な役割をは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、臨床使用を行い、良好な結果が得られた。

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。この画像データベースは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の本会議において高い評価が得られた。

08)今回試作した狭帯域フィルターを用いた電子内視鏡診断装置観察では、400-430nmの波長域において通常観察の場合とは異なる粘膜構造の描出に成功した。特定の分光域を選別することでこれまでにない診断情報を得るといった新たな方法論が見いだされたことは、今後の診断支援システムを構築する上で大きな一歩となり得るものである。

09)医療従事者の本人確認等を行うためには、資格登録に基づく認証を行う必要があり、このために認証局において登録鍵認証書を発行、登録を行うことが必要である。患者の本人確認を行う場合においても、何らかの登録情報に基づいて同様な仕組みを提供することができる。鍵が登録された本人は、秘密鍵と登録鍵証明書を自らの責任で管理しなければならない。鍵を安全に管理するための媒体としては、CPU付ICカードが有用である。これには、住民基本台帳法の改正により本人の希望に基づいて配布される予定のICカードを活用することが可能である。さらに、診療録等を含む保健医療情報の電子保存及びその共有化には、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)バーチャル顕微鏡はその応用の広さから病理診断学への大きな貢献が期待できるが、迅速診断へ応用するほど即時性がない。ハードウェアやソフトウェアの進歩を取り入れて、より実用的なシステムの構築を目指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、世界を指導出来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、国立病院や大学病院をはじめ九州での主要な病院、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、画像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12年度末までの約28ヶ月間に、1,900件のアクセスがあった。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一層充実した。また、今年度は、中国遼寧省にて画像データベースのデモンストレーションや外国12ヶ国の研修医へ

の講義を、この九州医用画像データベースを使って行い、国際化を進めた。

12)実際のヒトがん組織における放射線感受性を治療前の生検組織を用いて検討することにより、血管新生数や腫瘍あたりの血管内皮表面積を画像解析により算出することで放射線治療の感受性を示すことが可能になった。画像解析法の改良により全生検組織における腫瘍内血管新生数や血管内皮表面積を客観的に検索することが出来るようになり、今後の臨床への応用の可能性が示された。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01)T.Okusaka, S.Okada, N.Moriyama, et al.:Evaluation of the Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 58:293-299, 2000.
- 02) S.Imoto, H.Fukukita, N. Moriyama, et al.:Pilot Study on Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 73:130-133, 2000.
- 03)M.Kaneko, M.Kusumoto, N. Moriyama, et al.: Computed Tomography Screening for Lung Carcinoma in Japan. *Cancer* 89:2485-2488, 2000.
- 04)H.Onaya, Y.Itai, N.Moriyama, et al.:Highly Enhanced Hepatic Masses Seen on CT During Arterial Portography:Early Hepatocellular Carcinoma and Adenomatous Hyperplasia. *Jpn J Clin Oncol* 30(10):440-445, 2000.
- 05)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*, E84-D,1, 161-170, 2001.
- 06)N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, *SPIE Medical Imaging, San Diego*, 3978, pp. 84-93, 2000.
- 07)A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Quantitative analysis for differential diagnosis of lung cancer on blood vessel connectivity using thoracic 3D CT images, *SPIE Medical Imaging, San Diego*, 3978, pp.

- 94-101, 2000.
- 08) 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, 3979, pp.86-96, 2000.
- 09) 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, 3979, pp.863-871, 2000.
- 10) 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, 3979, pp.1028-1039, 2000.
- 11) Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT image, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, pp.767-772, 2000.
- 12) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis of pulmonary nodules using topological and histogram features, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1045, 2000.
- 13) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1046, 2000.
- 14) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of interval changes of pulmonary nodules using sequential three-dimensional thoracic images, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1047, 2000.
- 15) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Analysis of differential geometry based vector fields for characterizing surrounding tissues of pulmonary nodules, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1048, 2000.
- 16) M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Extraction of pulmonary fissures from HRCT images based on surface curvatures analysis and morphology filters, Int. Conf. on Pattern Recognition, Barcelona, 1, pp.490-493, 2000.
- 17) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized analysis of pulmonary nodules in topological and histogram feature spaces, Int. Conf. on Pattern Recognition, Barcelona, 4, pp.332-335, 2000.
- 18) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Internal structure analysis of pulmonary nodules in topological and histogram feature spaces, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 1, pp.168-171, 2000.
- 19) N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 1, pp.188-191, 2000.
- 20) M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Extraction of pulmonary fissures from thin-section CT images using calculation of surface curvatures analysis and morphology filters, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 2, pp.637-640, 2000.
- 21) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Surrounding structures analysis of pulmonary nodules using differential geometry based vector fields, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 3, pp.424-427, 2000.
- 22) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Hybrid classification approach of malignant and benign pulmonary nodules based on topological and histogram features, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pittsburgh, pp.297-306, 2000.
- 23) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Differential geometry based vector fields for characterizing surrounding structures of pulmonary nodules, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pittsburgh, pp.349-357, 2000.
- 24) N. Niki, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: Image analysis of pulmonary nodules using micro CT, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 25) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer-aided differential diagnosis of pulmonary nodules based on a hybrid classification approach, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 26) Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Evolving process in pulmonary nodules using a sequence of three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.

- 27) M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.: CAD System for the assistance of comparative reading for lung cancer using retrospective helical CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 28) K. Kubota, M. Kubo, N. Moriyama, et al.: The clinical test results of computer aided detection system for lung cancer using helical CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 29) K. Minami, N. Takagi, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules based on dynamic CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 30) H. Furukawa, R. Iwata and N. Moriyama: Is CT During Arterial Portography Useful for the Preoperative Evaluation of Liver Metastases from Pancreatic Carcinoma?. *Pancreas* 22(2):200-202, 2001
- 31) 井本滋、海老原敏、森山紀之: センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の予知—国立がんセンター東病院での経験. *Jan J Breast Cancer* 15(1): 16-20, 2000.
- 32) 井本滋、池田恢、森山紀之、他: 乳癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery の現状と未来. *臨床外科* 55(3):301-305, 2000.
- 33) 村上康二、森山紀之、内山勝弘: 嚢胞性脾腫瘍の MRI. *臨床消化器内科* 15(8):1149-1154, 2000.
- 34) 村上康二、黒木嘉典、森山紀之、他: IPMT の画像診断の特徴—CT、MRI. *胆と脾* 21(7):545-551, 2000.
- 35) 楠本昌彦、大城康二、森山紀之、他: 転移性腫瘍の画像診断. *臨床画像* 16(11):1296-1304, 2000
- 36) 近藤哲郎、山田耕三、森山紀之、他: CT 検査を契機に見られた同時性多発肺癌の CT 画像所見と病理所見との比較検討—肺野型多発肺腺癌の症例を中心に. *臨床放射線* 45(1):59-68, 2000.
- 37) 新海哲、若尾文彦、森山紀之、他: 癌治療と情報処理. *癌と化学療法* 27(4):505-515, 2000.
- 38) 森山紀之: 消化管領域—CT を中心に. *臨床画像* 17(1):70-76, 2001.
- 39) 森山紀之: 急性腹症、腹部炎症性疾患の画像診断—序説. *臨床画像* 17(1):17p, 2001
- 40) 森山紀之: 4. 肺癌のヘリカル CT & MDCT 診断 (3 次元診断). 先端医療シリーズ 10・呼吸器疾患—最新医療と 21 世紀への展望: 52-56, 2001
- 41) 石和直樹、山田耕三、中山治彦、他: 造影剤を使用した薄層スライス CT による肺癌の縦隔リンパ節の質的診断. *肺癌* 40(6):593-599, 2000
- 42) 石和直樹、山田耕三、中山治彦、他: 非喫煙女性の放射線治療後に発生した気管扁平上皮癌の 1 例. *肺癌* 40(2):133-137, 2000
- 43) M. Ebara, H. Fukuda, R. Hatano, et al.: Relationship between copper, zinc and metallothionein in hepatocellular carcinoma and its surrounding liver parenchyma. *Journal of Hepatology* 33:415-422, 2000
- 44) Rembacken B.J., Yoshida S., et al.: Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in UK. *Lancet*. 2000; 355(9211): 1211-14.
- 45) Kato S., Yoshida S., et al.: Blind assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy*. 2001; (in press)
- 46) Ohkuwa M., Yoshida S., et al.: New endoscopic treatment technique for intramural gastric tumor using an insulating-tipped diathermic knife. *Endoscopy*. 2001; (in press)
- 47) Y. UGURLU, T. Obi, M. Yamaguchi, N. Ohyama: Long-Term Interval Change Detection from a Sequence of Personal Images; *OPTICAL REVIEW*, 7,[1], 44-53, 2000
- 48) K. Ohkura, H. Nishizawa T. Obi, M. Yamaguchi, N. Ohyama: Unsupervised Image Segmentation Using Hierarchical Clustering; *Optical Review*, 7,[3], 193-198, 2000
- 49) 大山永昭: 保健・医療分野の情報化の課題と展望; *電子情報通信学会論文誌*, J83,[1], 34-41, 2000
- 50) 大山永昭: デジタルアーカイビングで使用される画像入力・再現システム; *映像情報インダストリアル*, 2000, [9], 37-41, 2000
- 51) 大山永昭: 次世代 IC カードシステムと暗号技術; *電子情報通信学会誌*, 83,[2], 91-95, 2000
- 52) 大山永昭: 個人認証の考え方と制度的な対応; *映像情報メディア学会誌*, 55,[2], 168-171, 2001
- 53) Takenaka T, Mikuni C, Miura A, Sasaki T, Suzuki H, Hotta T, Hirano M, Fukuhara S, Sugiyama H, Nasu K, Kozuru M, Tomonaga M, Tajima K, Niimi M, Fukuda H, Mukai K, Shimoyama M and the Lymphoma Study Group of Japan Clinical Oncology

- Group(JCOG): Alternating Combination Chemotherapy CMOPP (Cyclophosphamide, Vincristine, Procarbazine, Prednisone) and ABVD (Adriamycin, Bleomycin, Vinblastine, Dacarbazine) in clinical stage II-IV Hodgkin's disease: A multicenter phase II study (JCOG 8905): *Jpn J Clin Oncol* 30:146-152, 2000.
- 54) Ozaki H, Kinoshita T, Kosuge T, Shimada K, Yamamoto J, Tokue K, Fukushima N, Mukai K, et al.: Long-term survival after multimodality treatment for resectable pancreatic cancer. *Int J Pancreatol* 27: 217-224, 2000.
- 55) Miyazawa K, Iwaya K, Kuroda M, Harada M, Serizawa H, Koyanagi Y, Sato Y, Mizokami Y, Matsuoka T, Mukai K: Nuclear accumulation of betacatenin in intestinal-type gastric carcinoma: correlation with early tumor invasion. *Virchows Archiv* 437:508-513, 2000.
- 56) Hasebe T, Mukai K, Tsuda H, Ochiai A: New prognostic histological parameter of invasive ductal carcinoma of the breast: Clinicopathological significance of fibrotic focus. *Pathol Int* 50:263-272, 2000
- 57) 牛尾恭輔: 消化管ポリポーシスの X 線診断. *胃と腸* 35(3):267-283, 2000
- 58) 牛尾恭輔: 家族性大腸腺腫症. *日本臨牀* 58(7): 1385-1395, 2000
- 59) 牛尾恭輔: 早期大腸癌の肉眼的分類-早期胃癌肉眼型分類との整合性を求めて. *胃と腸* 35(12):1465-1476, 2000
- 60) 牛尾恭輔, 石川勉, 飯沼元, 宮川国久, 森山紀之: 消化管の比較的診断学. *胃と腸* 35(13), 2000
- 61) T. Yokose, K. Suzuki, A. Ochiai, et al.: Favorable and unfavorable morphological prognostic factors in peripheral adenocarcinoma of the lung 3 cm or less in diameter. *Lung Cancer* 29:179-188, 2000
- 62) T. Yokose, Y. Ito, A. Ochiai: High prevalence of atypical adenomatous hyperplasia of the lung in autopsy specimens from elderly patients with malignant neoplasms. *Lung Cancer* 29:125-130, 2000
- 63) Y. Hosomi, T. Yokose, A. Ochiai, et al.: Increased cyclooxygenase 2(COX-2) expression occurs frequently in precursor lesions of human adenocarcinoma of the lung. *Lung Cancer* 30:73-81, 2000
- 64) J. Furuse, Y. Maru, A. Ochiai, et al.: Assessment of arterial tumor vascularity in small hepatocellular carcinoma. Comparison between color Dopple ultrasonography and radiographic imagings with contrast medium: dynamic CT, angiograph, and CT hepatic arteriography. *European Journal of Radiology* 36: 20-27, 2000
- 65) S. Miyamoto, N. Boku, A. Ochiai, et al.: Clinical implications of immunoreactivity of thymidylate synthase and dihydropyrimidine dehydrogenase in gastric cancer treated with oral fluoropyrimidine(S-1). *International Journal of Oncology* 17:653-658, 2000
- 66) T. Kamijo, T. Yokose, A. Ochiai, et al.: Potential Role of Microvessel Density in Predicting Radiosensitivity of T1 and T2 Stage Laryngeal Squamous Cell Carcinoma Treated with Radiotherapy. *Clinical Cancer Reserch* 6:3159-3165, 2000
- 67) Y. Tajima, Y. Nakanishi, A. Ochiai, et al.: Histopathologic Findings Predicting Lymph Node Metastasis and Prognosis of Patients with Superficial Esophageal Carcinoma. *Cancer* 88(6):1285-1293, 2000
- 68) S. Miyamoto, N. Boku, A. Ochiai, et al.: Macroscopic Typing with Wall Stricture Sign May Reflect Tumor Behaviors of Advanced Colorectal Cancers. *J Gastroenterol* 36, 2001, in press
- 69) R. Nakahara, T. Yokose, A. Ochiai, et al.: Atypical adenomatous hyperplasia of the lung: a clinicopathological study of 118 cases, containing the cases with multiple atypical adenomatous hyperplasia. *Thorax* 2001, in press
- 70) H. Yonou, T. Yokose, A. Ochiai, et al.: Establishment of a novel species- and tissue-specific metastasis model of human prostate cancer in the humanized NOD/SCID mice engrafted with human adult lung and bone. *Cancer Res.* 2001, in press
- 71) S. Takahashi, T. Hasebe, A. Ochiai, et al.: Extra-tumor perineural invasion predicts postoperative development of peritoneal dissemination in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Anti-Cancer Res.* 2001, in press
- 72) S. Miyamoto, A. Ochiai, N. Boku, et al.: Discrepancies among gene expression, protein expression and enzymatic activity of thymidylate synthase and dihydropyrimidine in human gastrointestinal cancers and corresponding normal mucosa. *Int J Oncol* 18, 2001, in press

2. 学会発表

- 01) 大山永昭: 電子政府の実現に向けた課題とアプローチ; 日本社会情報学会 第15回全国大会研究発表論文集, 15,[1],375-376, 2000
- 02) 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)
- 03) 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)
- 04) Sano Y, Yoshida S, et al: New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal Tract. DDW 2001 (Atlanta)
- 05) 佐野 寧、吉田茂昭、他: 狭帯域 filter 内蔵電子内視鏡システム(Narrow Band Imaging : NBI)の開発・臨床応用に関する試み.DDW-Japan 2000(神戸市)
- 06) 浜本康夫、吉田茂昭、他: 狭域帯フィルターを用いた面順次式スコープ(Narrow Band Imaging:NBI)の開発 -下部消化管への応用-. DDW-Japan 2000 (神戸市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
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う。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では、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。

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、胸部単純 X 線、CT 各々の肺がん発見率、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を用いて米国での肺がん検診をメイヨークリニックとの共同で行い、検診データの解析を行った。

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、および初心者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、改良を行った。

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タイミングの撮影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画像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 52 例の肺がんを発見した。このうち通常胸部 X 線単純写真で発見できたものは 10 人(19.2%)であり、残りの 42 人(80.8%)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肺がん症例の予後、生存の観点からも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のデータとの比較検討お

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。症例の解析が行われた結果、米国の症例についても、コンピューター支援自動診断は有用であることが確認された。

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と、胸部画像読影医、および読影初心者の医師の読影結果の比較、検討を行った。結果は病変の存在、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。

初心者の読影医との比較ではコンピューター自動診断の方がはるかに正確な読影結果が得られた。

04)ヘリカル CT を肺がん検診に導入した後発見された肺がん群の 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った。

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、このシステムを用いて実際の臨床での CT 検査を行った。このシステムを用いると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。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のファイナルレポートにおいて本画像データベースは今後さらに推進すべき研究として指定され、高い評価を受けた。

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。これらの肺がんは、がん細胞が肺胞上皮にそって広がっており、病変内に含気が存在するタイプの早期肺がんであり、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国際的に広めることが重要であり、米国メイヨークリニックをはじめ、諸外国との協同研究を行うことは今後の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なシステムの操作性を向上させ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。このことによってマルチスライスヘリカル 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、および教育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から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. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 01)T.Okusaka, S.Okada, N.Moriyama, et al.:Evaluation of the Therapeutic Effect of Transcatheter Arterial Embolization for Hepatocellular Carcinoma. *Oncology* 58:293-299, 2000.
- 02) S.Imoto, H.Fukukita, N. Moriyama, et al.:Pilot Study on Sentinel Node Biopsy in Breast Cancer. *Journal of Surgical Oncology* 73:130-133, 2000.
- 02)M.Kaneko, M.Kusumoto, N. Moriyama, et al.: Computed Tomography Screening for Lung Carcinoma in Japan. *Cancer* 89:2485-2488, 2000.
- 03)H.Onaya, Y.Itai, N.Moriyama, et al.:Highly Enhanced Hepatic Masses Seen on CT During Arterial Portography:Early Hepatocellular Carcinoma and Adenomatous Hyperplasia. *Jpn J Clin Oncol* 30(10):440-445, 2000.
- 04)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*, E84-D,1, 161-170, 2001.
- 05)N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, *SPIE Medical Imaging*, San Diego, 3978, pp. 84-93, 2000.
- 06)A. Tanaka, T. Tozaki, N. Moriyama, et al.: Quantitative analysis for differential diagnosis of lung cancer on blood vessel connectivity using thoracic 3D CT images, *SPIE Medical Imaging*, San Diego, 3978, pp. 94-101, 2000.
- 07)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, 3979, pp.86-96, 2000.
- 08)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, 3979, pp.863-871, 2000.

- 09)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, 3979, pp.1028-1039, 2000.
- 10)Y. Ukai, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis system for lung cancer based on retrospective helical CT image, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, pp.767-772, 2000.
- 11)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer aided diagnosis of pulmonary nodules using topological and histogram features, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1045, 2000.
- 12)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1046, 2000.
- 13)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of interval changes of pulmonary nodules using sequential three-dimensional thoracic images, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1047, 2000.
- 14)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Analysis of differential geometry based vector fields for characterizing surrounding tissues of pulmonary nodules, Computer Assisted Radiology and Surgery, San Francisco, p.1048, 2000.
- 15)M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.:Extraction of pulmonary fissures from HRCT images based on surface curvatures analysis and morphology filters, Int. Conf. on Pattern Recognition, Barcelona, 1, pp.490-493, 2000.
- 16)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computerized analysis of pulmonary nodules in topological and histogram feature spaces, Int. Conf. on Pattern Recognition, Barcelona, 4, pp.332-335, 2000.
- 17)Y. Kawata, N. Niki,N. Moriyama, et al.: Internal structure analysis of pulmonary nodules in topological and histogram feature spaces, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 1, pp.168-171, 2000.
- 18)N. Takagi, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 1, pp.188-191, 2000.
- 19)M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Extraction of pulmonary fissures from thin-section CT images using calculation of surface curvatures analysis and morphology filters, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 2, pp.637-640, 2000.
- 20)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Surrounding structures analysis of pulmonary nodules using differential geometry based vector fields, Int. Conf. Image Processing, Vancouver, 3, pp.424-427, 2000.
- 21)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Hybrid classification approach of malignant and benign pulmonary nodules based on topological and histogram features, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pittsburgh, pp.297-306, 2000.
- 22)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Differential geometry based vector fields for characterizing surrounding structures of pulmonary nodules, Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention, Pittsburgh, pp.349-357, 2000.
- 23)N. Niki, Y. Kawata, N. Moriyama, et al.:Image analysis of pulmonary nodules using micro CT, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 24)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Computer-aided differential diagnosis of pulmonary nodules based on a hybrid classification approach, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 25)Y. Kawata, N. Niki, N. Moriyama, et al.: Evolving process in pulmonary nodules using a sequence of three-dimensional thoracic images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 26)M. Kubo, N. Niki, N. Moriyama, et al.:CAD System for the assistance of comparative reading for lung cancer using retrospective helical CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 27)K. Kubota, M. Kubo, N. Moriyama, et al.: The clinical test results of computer aided detection system for lung cancer using helical CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 28)K. Minami, N. Takagi, N. Moriyama, et al.: Computerized characterization of contrast enhancement patterns for classifying pulmonary nodules based on

- dynamic CT images, SPIE Medical Imaging, to appear, 2001.
- 29) N. Uchiyama, K. Miyakawa, N. Moriyama and T. Kumazaki: Radiographic Features of Invasive Lobular Carcinoma of the Breast. Reprinted from Radiation Medicine 19(1):19-25, 2001
- 30) M. Ebara, H. Fukuda, R. Hatano, et al.: Relationship between copper, zinc and metallothionein in hepatocellular carcinoma and its surrounding liver parenchyma. Journal of Hepatology 33:415-422, 2000
- 31) H. Furukawa, R. Iwata and N. Moriyama: Is CT During Arterial Portography Useful for the Preoperative Evaluation of Liver Metastases from Pancreatic Carcinoma?. Pancreas 22(2):200-202, 2001
- 32) 井本滋、海老原敏、森山紀之: センチネルリンパ節生検による腋窩リンパ節転移の予知－国立がんセンター東病院での経験. Jan J Breast Cancer 15(1): 16-20, 2000.
- 33) 井本滋、池田仮、森山紀之、他: 乳癌に対する Sentinel Node Navigation Surgery の現状と未来. 臨床外科 55(3):301-305, 2000.
- 34) 村上康二、森山紀之、内山勝弘: 嚢胞性膵腫瘍の MRI. 臨床消化器内科 15(8):1149-1154, 2000.
- 35) 村上康二、黒木嘉典、森山紀之、他: IPMT の画像診断の特徴－CT、MRI. 胆と膵 21(7):545-551, 2000.
- 36) 楠本昌彦、大城康二、森山紀之、他: 転移性腫瘍の画像診断. 臨床画像 16(11):1296-1304, 2000
- 37) 近藤哲郎、山田耕三、森山紀之、他: CT 検査を契機に発見された同時性多発肺癌の CT 画像所見と病理所見との比較検討－肺野型多発肺腺癌の症例を中心に. 臨床放射線 45(1):59-68, 2000.
- 38) 新海哲、若尾文彦、森山紀之、他: 癌治療と情報処理. 癌と化学療法 27(4):505-515, 2000.
- 39) 森山紀之: 消化管領域－CTを中心に. 臨床画像 17(1):70-76, 2001.
- 40) 森山紀之: 急性腹症、腹部炎症性疾患の画像診断－序説. 臨床画像 17(1):17p, 2001
- 41) 森山紀之: 4. 肺癌のヘリカル CT & MDCT 診断 (3次元診断). 先端医療シリーズ 10・呼吸器疾患－最新医療と 21 世紀への展望: 52-56, 2001
- H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)
1. 特許取得
なし
 2. 実用新案登録
なし
 3. その他
なし

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
研究テーマ：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

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

電子内視鏡観察下で用い得る分光測定装置を開発し、これまで消化管の4902 Spectral Data(735例)について解析を行い、分光特性の違いを捉えることで統計学的に腫瘍・非腫瘍が鑑別可能であることを明らかにした。両者の分光パターンを対比したところ青色の短波長領域に差異が見られたことから、本年度はこの短波長領域のみを分離可能な内視鏡装置を開発し、臨床的有用性を評価した。その結果、未だ少数例の検討ではあるが、通常の内視鏡では観察困難な食道がんの上皮内進展、胃小区像、大腸の腺口形態様の所見が明瞭に描出されるなど、今後の様々な診断学的応用が期待された。

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。本研究では分光特性に基づいた内視鏡診断装置を開発し、より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、これらの情報を迅速かつ再現性をもった診断情報として出力し得る内視鏡診断支援システムを開発することを目的としている。また、将来的には分光診断情報に基づいた内視鏡装置の観察能力向上を実現することも目的としている。

B. 研究方法

〔背景〕これまで内視鏡的分光測定装置を開発し、胃・大腸を中心とした4902 Spectral Data(735例)の解析を行い、分光特性の違いを捉えることで統計学的に腫瘍と非腫瘍が鑑別可能であることを明らかにしてきた。これらの分光パターンを詳細に検討すると、青色(RGBのB領域)の短波長域に判別特性が存在することが示唆された。そこで、RGBそれぞれの短波長域のみの画像を分離描出し得る内視鏡装置(Narrow Band Imaging:NBI)を試作し、消化管領域における臨床的有用性の検討を行った。

〔機器・方法〕Olympus社製面順次式電子スコープシステム(EVIS)の光源装置CLV-U40Dに内蔵される回転カラーフィルターをRGB別に狭帯域フィルター(R:590-610nm, G:530-550nm, B:400-430nm)に変更した。

これに拡大内視鏡Q240Zを組み合わせ、病変の観察に用いた。まず通常光源を用いて病変部位の観察を行い、引き続き試作した光源装置に切り替えて同一部位の観察を行った。観察は通常倍率下および拡大倍率下で行い、得られた画像はRGB画像のほかにRGBの各成分ごとの画像をモニター上に表示して従来のRGBの各画像と比較し、早期がん症例を含む25例について所見の描出能を検討した。

C. 研究成果

通常RGB画像と狭帯域画像をそれぞれ対応し比較検討すると、食道、胃、大腸ともに狭帯域フィルターのB画像において通常フィルターのB画像の場合とは全く異なる粘膜表層の構築像が明瞭に描出された。また、いずれの臓器においても、通常の内視鏡で観察される血管模様とは異なる血管網が観察され、拡大観察下では毛細血管内を流れる赤血球の動きも観察された。

表在型食道がんや胃がん症例では腫瘍と正常部分の境界がより明瞭となり、ことに前者については通常の内視鏡では観察困難ながんの上皮内進展部分についても明らかにし得た。また、拡大観察下では病変部で不規則に増生する毛細血管網の存在が明らかであった。

大腸腫瘍では腫瘍部と正常部の境界の明瞭化に加え、拡大観察では腫瘍表面の毛細血管構築像に基づく腺口構造様の所見も明らかとなった。

D. 考察

狭帯域の内視鏡観察はモノクロ像ではあるが、通

常のカラー観察では得られない診断情報を提供し得る。このことは一面で色素内視鏡検査と相通じるが、光源の切り替えによって容易に所見を比較し得る点で更に有利であろうと考えられる。有用性が示された400-430nmの波長域は理論的には粘膜表面から800 μ 程度深層の反射光を限定的に捉えているものと考えられ、このため血管網の立体構造や食道がんの上皮内進展部(粘膜上皮の深層方向への肥厚を伴う)の観察が容易になったものと推定される。また、大腸腫瘍では拡大観察を併用することで、腺口形態様の微細構造が明らかにされたが、色素を併用した通常の拡大観察所見とは多少ニュアンスを異にしており、実際に何を見ているのかについては不明な部分も少なくない。この点については更なる検討が必要と考えている。また、狭帯域で観察を行うには大きな光量が求められるが、現行のハロゲンランプで対応する場合は寿命が短く長期の使用に耐えられない。この点の改善も検討課題の一つである。

今後は狭帯域フィルターの周波数域「波長帯域」を変化させること等により、消化管の診断精度の向上、病態の解明などへの更なる応用が期待される。

E. 結論

今回試作した狭帯域フィルターを用いた電子内視鏡診断装置観察では、400-430nmの波長域において通常観察の場合とは異なる粘膜構造の描出に成功した。特定の分光域を選別することでこれまででない診断情報を得るといった新たな方法論が見いだされたことは、今後の診断支援システムを構築する上で大きな一歩となり得るものである。

F. 健康危険情報

健康危険情報として報告すべきものはなし

G. 研究発表

1. 論文発表

- 1) Rembacken B. J., Yoshida S., et al. Flat and depressed colonic neoplasms: a prospective study of 1000 colonoscopies in UK. *Lancet*. 2000; 355(9211): 1211-14.
- 2) Kato S., Yoshida S., et al. Blind assessment of colorectal lesions using magnifying colonoscopy and mucosal dye spraying: can significant lesions be distinguished? *Endoscopy*. 2001; (in

press)

- 3) Ohkuwa M., Yoshida S., et al. New endoscopic treatment technique for intramural gastric tumor using an insulating-tipped diathermic knife. *Endoscopy*. 2001; (in press)

2. 学会発表

- 1) 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)
- 2) Sambongi M., Yoshida S., et al: Analysis of J spectral reflectance of mucous membrane for endoscopic diagnosis. WC200-World Congress on Medical Physics and Biomedical Engineering. 2000, 7. (Chicago)
- 3) Sano Y., Yoshida S., et al: New diagnostic method based on color imaging using narrow band imaging (NBI) system for gastrointestinal Tract. DDW 2001 (Atlanta)
- 4) 佐野 寧, 吉田茂昭, 他: 狭帯域filter内蔵電子内視鏡システム(Narrow Band Imaging:NBI)の開発・臨床応用に関する試み. DDW-Japan 2000 (神戸市)
- 5) 浜本康夫, 吉田茂昭, 他: 狭帯域フィルターを用いた面順次式スコープ(Narrow Band Imaging:NBI)の開発-下部消化管への応用-, DDW-Japan 2000 (神戸市)

H. 知的財産権の出願・登録状況(予定を含む)

1. 特許取得
なし
2. 実用新案登録
なし
3. その他
なし

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
研究テーマ: 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

分担研究者 大山永昭 東京工業大学 像情報工学研究施設教授

研究要旨

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等が必要とされている。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、公開鍵インフラ(PKI)とCPU付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、本人認証及び資格認証システムについて検討を行い、ICカードと資格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等を行う方法を示した。さらに、ICカードの持つ認証機能を用いて、医療情報を安全に保管・共有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、医療機関や認証機関等の各主体の役割や運営方法を整理するとともに、公開鍵インフラ(PKI)を利用して利用者の資格認証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用いて、保健医療データの電子保存を行う手法を明らかにする。

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、住民基本台帳カードとして導入が予想される広域・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検討

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」を用いてICカードを用いた資格認証を行い、資格等に応じたアクセス制御機能を付加し、診療録や薬歴情報等の電子保存及び情報の共有化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。医療従事者の本人確認等を行うためには、資格登録に基づく認証を行う必要があり、このためにPKIにおける認証局において公開鍵認証書を発行、登録を行うことが必要である。また多目的ICカードには、PKIにおける秘密鍵及び公開鍵証明書を格納し、これを用いて資格登録機関との間で第三者認証方式による認証を行う。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。一方、原本性保証電子保存システムに、上記で記述したICカードによる利用者の資格認証を組み合わせることで資格によるアクセス制御機能を実装でき、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