

令和元年6月24日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19883

研究課題名（和文）深層学習を用いたCT肺癌検診のためのソフトウェア開発

研究課題名（英文）Development of computer-aided diagnosis system for lung cancer CT screening using deep learning

研究代表者

西尾 瑞穂 (Nishio, Mizuho)

京都大学・医学研究科・特定助教

研究者番号：50581998

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）： 助成期間では、大きく二つのテーマについて研究を行った。一つはCT肺癌検診で肺癌のベースのリスクを評価するための肺気腫の定量評価であり、もう一つがメインとなるCT肺癌検診で肺結節が見つかった時にその肺結節が肺癌か否かを鑑別するコンピューター支援診断のソフトウェアの開発である。

前者ではホモロジー法を用いた肺気腫の定量評価が肺癌のベースのリスクに有用であることを示すことができた。また、もう一方のメインテーマでは、深層学習をコンピューター支援診断の肺結節の鑑別に用いることで、正診率を向上させることができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

CT肺癌検診は高い偽陽性で知られており、この偽陽性をいかに減らすかがCT肺癌検診の研究の焦点の一つである。この点から、今回の研究成果をCT肺癌検診に応用する際、以下の二点が有用になると考えられる。

一つ目のテーマの研究成果により、肺気腫の定量評価を用いて肺癌のベースのリスクが高い患者を選択することが可能となり、これが偽陽性の低減に間接的に有用と期待される。CT肺癌検診の偽陽性の直接の原因は検診で見つかった肺結節であり、これにどう対応するかで偽陽性が大きく変動する。今回のコンピューター支援診断のソフトウェアは肺結節の肺癌の確率を出力できるため、これは直接に偽陽性の低減に有用と期待される。

研究成果の概要（英文）：Our research was conducted based on two major themes. One is quantitative evaluation of emphysema for predicting lung cancer base risk in CT lung cancer screening, and the other is development of computer-aided diagnosis system for differentiation of lung nodules detected in lung cancer CT screening.

In the former, we show that quantitative evaluation of pulmonary emphysema using homology method was useful for predicting the base risk of lung cancer. Also, in the latter, the accuracy of computer-aided diagnosis of lung nodule could be improved using deep learning.

研究分野：医用画像処理

キーワード：コンピューター支援診断 肺結節 CT 深層学習 機械学習

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

CT 肺癌検診が肺癌の予後を改善させることが明らかになった。しかしながら、CT 肺癌検診は偽陽性が多く、CT 肺癌検診の偽陽性の低減が課題の一つとなっている。また、CT 肺癌検診のコストの高さも問題となっている。これらの CT 肺癌検診の問題点を低減するため、本研究では、近年複数の領域で有用性が示されている機械学習・深層学習を肺結節などの評価に応用した。

2. 研究の目的

上述のように、本研究では、機械学習・深層学習を中心として、コンピューター支援診断などの医用画像処理を用いて CT 肺癌検診の偽陽性やコストなどの問題を改善することを目標とした。前者の偽陽性については、CT で描出される肺結節が偽陽性の原因となるので、これの鑑別をコンピューター支援診断にて医師をサポートすることで偽陽性の低減を目指した。後者のコストについては、肺癌のリスクの高い患者を肺気腫の定量評価をすることで同定し、リスクの低い患者と層別化することで CT 肺癌検診の対象を絞ることができるのではないかという発想で研究を行った。

3. 研究の方法

CT で描出される肺結節について、コンピューター支援診断のソフトウェアを複数開発した。

1) まず一つのソフトウェアとして、LUNGX (<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/Public/LUNGx+SPIE-AAPM-NCI+Lung+Nodule+Classification+Challenge>) と呼ばれる公開データベースを用いて、肺結節の鑑別を行うソフトウェアを開発した。LUNGX には良性肺結節と肺癌の計 73 個の肺結節があり、これらを正しく鑑別するために support vector machine を機械学習アルゴリズムとして採用し、主成分分析と max pooling を用いて特徴抽出を行った。

2) 次に、LUNGX のデータベースと NSCLC radiogenomics (<https://wiki.cancerimagingarchive.net/display/DOI/NSCLC+Radiogenomics%3A+Initial+Stanford+Study+of+26+Cases>) の公開データベースの一部を用いて、良性肺結節と肺癌の計 99 個の肺結節の鑑別を行うコンピューター支援診断のソフトウェアを開発した。こちらは xgboost と呼ばれる機械学習アルゴリズムを用いて、上述の support vector machine との性能比較を行った。また、このコンピューター支援診断のソフトウェアと放射線科医との性能の比較も行った。

3) 三つ目に深層学習を用いた肺結節の鑑別を行うソフトウェアを開発した。これについては京都大学にある 1000 症例を超える肺結節データベースを用いて開発を行った。深層学習については、既存の機械学習のアルゴリズムを超える性能を有するとされているため、上述の support vector machine との性能比較を行った。

4) 四つ目に、近年、機械学習・深層学習の出力の根拠が人間には不明瞭で、人間が機械学習・深層学習の出力を信頼できないという問題が注目されており、これについて検討を行った。ベイジアンネットワークと放射線科医が記録した診断根拠を用いることで、コンピューター支援診断のソフトウェアが出力した肺結節鑑別の結果について根拠を提示することが可能かどうかを検討した。

次に、肺気腫の定量評価により肺癌のリスクの高い患者を同定することが可能かどうかを試みた。過去の研究から、CT 画像を視覚評価することで、肺気腫の有無が肺癌のリスク評価に有用であることは知られていたが、これまでの肺気腫の定量評価の方法では視覚評価と同様の結果は得られなかった。

5) そこで、まずは肺気腫の定量評価から視覚評価の結果を予測できるかどうかを検討することとした。この研究では従来法の LAA% と新しい定量評価法であるホモロジー法の二つを検討し、どちらがより視覚評価の結果を予測するのに有用であるかを評価した。

6) 二つ目として、gaussian mixture model を用いた新しい肺気腫の定量評価を検討した。この研究では肺全体の CT 値の分布を 4 つの正規分布で近似した時に、4 つの正規分布の母数 (平均・分散) が肺気腫の定量評価として有用かどうかを検討した。

7) 三つ目として、上述のホモロジー法と京都大学の 576 症例の CT 画像を用いて、ホモロジー法による肺気腫の定量評価が肺癌のリスク評価に有用かどうかの検討を行った。既存の定量評価法の LAA% ではリスク評価ができないことは知られているが、比較のために LAA% とホモロジー法との対比を行った。

4. 研究成果

1) のソフトウェアでは、LUNGX のデータベースにおいて、receiver operating characteristic 解析の area under the curve (AUC) が 0.8 を超えた。このデータベースを放射線科医が評価した時の AUC が 0.7 ~ 0.85 と言われており、データベースが LUNGX に限定されているとはい

え本ソフトウェアが放射線科医と同様の診断能を有することが示された。

2)のソフトウェアでは、xgboostを使ったソフトウェアの肺結節の鑑別能について AUC が約 0.9 となり、support vector machine よりも高い性能を示した。同じデータベースを放射線科医が評価した時の AUC も約 0.9 であり、こちらでもソフトウェアが放射線科医と同様の診断能を有することが示された。1)と異なり 2)では二つのデータベースを混在させたときの結果であり、1)よりも 2)のソフトウェアの方が高い頑健性を有すると期待された。

3) のソフトウェアでは、深層学習を使うことで肺結節の 3 クラスの正診率が 68%となり、これまでの support vector machine を使ったものよりも 10%以上の改善が得られた。規模の大きなデータベースと深層学習を使うことが性能向上に寄与したと考えられた。

4)ではベイジアンネットワークを用いて肺結節のコンピューター支援診断のソフトウェアの出力の根拠を導出させた。このソフトウェアでは放射線科医の肺結節の所見や血液検査の結果などをソフトウェアに与えた時、ソフトウェアの診断結果の事前確率と事後確率の差を使って根拠の強さとした。これを使うことでソフトウェアが何を根拠にして肺結節の診断を下しているか数値化をすることができた。ソフトウェアの出力する根拠を放射線科医が評価したが、放射線科医の主観評価でも妥当な結果が得られた。

5)では、random forest を使って LAA%から放射線科医の肺気腫の視覚評価を予想した場合と、ホモロジー法を使う場合とで予測精度を評価した。6 クラスの視覚評価の結果を予測する際には LAA%の予測は正診率 55.7%で、ホモロジー法の正診率 66.1%となり、ホモロジー法が視覚評価の予測に有効であることが分かった。

6) では、gaussian mixture model で肺の CT 値の分布を正規分布で近似すると、もっとも平均の低い正規分布が肺気腫との関連が高いことが分かった。また、この正規分布の分散が新しい肺気腫の定量評価法として利用できる可能性が示唆された。

7)では、5)の結果を受けてホモロジー法による肺気腫の定量評価が肺癌のリスク評価に有効かどうかを検討した。576 症例の良性肺結節と肺癌との鑑別について、肺結節の評価をせずに肺気腫の定量評価と年齢・性別・喫煙歴をのみを使って肺癌の予測をした場合、LAA%には予測精度に有意な効果はなかったが、ホモロジー法による定量評価では有意に予測精度が改善した。これにより、肺結節がない患者においても、ホモロジー法による肺気腫の定量評価が肺癌のリスク評価に利用できる可能性が示唆された。

最終年度には、本研究のまとめとして深層学習のレビュー論文の執筆や肺結節のコンピューター支援診断のソフトウェアの英文教科書の分担も行った。これらのレビュー論文や教科書が深層学習を用いた肺結節鑑別のコンピューター支援診断の進展に有用になることが期待される。

5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 12 件)

1 Estimation of lung cancer risk using homology-based emphysema quantification in patients with lung nodules.

Nishio M, Kubo T, Togashi K.

PLoS One. 2019 Jan 22;14(1):e0210720. doi: 10.1371/journal.pone.0210720.

2 Automatic inference model construction for computer-aided diagnosis of lung nodule: Explanation adequacy, inference accuracy, and experts' knowledge.

Kawagishi M, Kubo T, Sakamoto R, Yakami M, Fujimoto K, Aoyama G, Emoto Y, Sekiguchi H, Sakai K, Iizuka Y, Nishio M, Yamamoto H, Togashi K.

PLoS One. 2018 Nov 16;13(11):e0207661. doi: 10.1371/journal.pone.0207661.

3 Computer-aided diagnosis of lung nodule classification between benign nodule, primary lung cancer, and metastatic lung cancer at different image size using deep convolutional neural network with transfer learning.

Nishio M, Sugiyama O, Yakami M, Ueno S, Kubo T, Kuroda T, Togashi K.

PLoS One. 2018 Jul 27;13(7):e0200721. doi: 10.1371/journal.pone.0200721.

4 Convolutional neural networks: an overview and application in radiology.

Yamashita R, Nishio M, Do RKG, Togashi K.

Insights Imaging. 2018 Aug;9(4):611-629. doi: 10.1007/s13244-018-0639-9.

5 Computer-aided diagnosis of lung nodule using gradient tree boosting and Bayesian optimization.

Nishio M, Nishizawa M, Sugiyama O, Kojima R, Yakami M, Kuroda T, Togashi K.

PLoS One. 2018 Apr 19;13(4):e0195875. doi: 10.1371/journal.pone.0195875.

6 Heterogeneity in pulmonary emphysema: Analysis of CT attenuation using Gaussian mixture model.

Nishio M, Tanaka Y.

PLoS One. 2018 Feb 14;13(2):e0192892. doi: 10.1371/journal.pone.0192892.

7 Convolutional auto-encoder for image denoising of ultra-low-dose CT.

Nishio M, Nagashima C, Hirabayashi S, Ohnishi A, Sasaki K, Sagawa T, Hamada M, Yamashita T.

Helvion. 2017 Aug 30;3(8):e00393. doi: 10.1016/j.helivon.2017.e00393.

8 Automated prediction of emphysema visual score using homology-based quantification of low-attenuation lung region.

Nishio M, Nakane K, Kubo T, Yakami M, Emoto Y, Nishio M, Togashi K.

PLoS One. 2017 May 25;12(5):e0178217. doi: 10.1371/journal.pone.0178217.

9 Computer-aided Diagnosis for Lung Cancer: Usefulness of Nodule Heterogeneity.

Nishio M, Nagashima C.

Acad Radiol. 2017 Mar;24(3):328-336. doi: 10.1016/j.acra.2016.11.007.

10 ディープラーニングとCT画像データベースによるCADシステムの開発。

西尾瑞穂。

月刊インナービジョン 2017年7月号。32(7):46-48

11 COPD・非COPD患者のCT画像における低濃度域の評価 - LAA%、D、ホモロジー法の3手法の対比 -。

西尾瑞穂、中根和昭、田中豊。

臨床放射線。2017。62巻01号:179-187

12 ディープラーニングの最新動向。

西尾瑞穂。

月刊インナービジョン 33巻2号:31 2018

〔学会発表〕(計 9 件)

1 FDG-PET/CT と機械学習による肺癌サブタイプの分類

西尾瑞穂、子安翔、八上全弘、富樫かおり

第31回電子情報研究会学術集会、福岡、2018年10月

2 Automatic segmentation of uterus with malignant tumor on MRI using U-net.

Yasuhisa Kurata, Mizuho Nishio, Koji Fujimoto, Masahiro Yakami, Aki Kido, Hiroyoshi Isoda, Kaori Togashi

Computer Assisted Radiology and Surgery. 32th International Congress and Exhibition, Berlin, Germany, June, 2018

3 Double U-Net for CT image reconstruction from subsampled sinogram

西尾瑞穂、子安翔、八上全弘、富樫かおり

第20回医用画像認知研究会、京都、2018年8月

4 Computer-aided diagnosis of lung nodule using deep convolutional neural network: usefulness of transfer learning

Mizuho Nishio, Masahiro Yakami, Osamu Sugiyama, Syoko Ueno, Takeshi Kubo, Tomohiro Kuroda, Kaori Togashi

第77回日本医学放射線学会総会、横浜、2018年4月

5 患者情報を考慮した胸部CT画像の診断支援の試み

上野翔子、杉山治、西尾瑞穂、八上全弘、山本豪志朗、岡本和也、南部雅幸、黒田知宏

第4回「JAMI 医用知能情報学研究会-JSAI 医用人工知能研究会」合同研究会。慶応義塾大学 矢上キャンパス、横浜市、神奈川県、2017年11月24日

6 Relationship between lung cancer and homology-based CT quantification in CT database of lung nodules

Mizuho Nishio, Kazuaki Nakane, Takeshi Kubo, Masahiro Yakami, Yutaka

Emoto, Thai Aakasaka, Koji Onoue, Kaori Togashi

Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2017. Barcelona, Spain. 2017 Jun. 20

7 3次元特徴を捉えた深層学習による肺結節のコンピュータ診断支援システムの設計
上野翔子, 杉山治, 西尾瑞穂, 八上全弘, 山本豪志朗, 岡本和也, 南部雅幸, 黒田知宏
第61回システム制御情報学会研究発表講演会 (SCI'17)。京都テルサ、京都市、京都府、2017年5月23日~25日

8 深層学習とCT画像データベースを用いたコンピューター支援診断システムの開発

西尾 瑞穂

日本医療情報学会 関西支部 2016年度 第2回講演会

9 ホモロジーによる肺気腫の定量評価と視覚評価の関係および機械学習による視覚評価の予測について

西尾瑞穂、中根和昭、久保武、八上全弘、江本豊、西尾真理、富樫かおり

第9回呼吸機能イメージング研究会学術集会。京都大学、京都市、京都府。2017年01月27~28日

〔図書〕(計 1 件)

1 Computer-aided diagnosis of lung nodules: systems for estimation of lung cancer probability and false positive reduction of lung nodule detection.

Nishio M.

El-Baz A, Suri J. Lung Imaging and CADx. Taylor & Francis. (in press. book chapter)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

取得状況(計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等 なし。

6 . 研究組織

(1)研究分担者

研究分担者氏名：なし

ローマ字氏名：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：なし

ローマ字氏名：

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。