

令和 3 年 6 月 18 日現在

機関番号：12605

研究種目：基盤研究(B)（一般）

研究期間：2018～2020

課題番号：18H03255

研究課題名（和文）臨床的多様性に対応可能な臓器の統計モデルと認識アルゴリズムの開発

研究課題名（英文）Statistical models of organs with diverse shape and size, and its application to organ recognition

研究代表者

清水 昭伸 (Shimizu, Akinobu)

東京農工大学・工学（系）研究科（研究院）・教授

研究者番号：80262880

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 13,200,000円

研究成果の概要（和文）：病院などの実際の臨床現場で撮影される人体のほとんどは病気、治療、アノマリー（奇形）などによる異常例であり、臓器の形状やサイズは正常例から大きく変化していることが多い。従来の統計モデルは平均付近の表現能力は高いが、分布周辺では大きく低下し、形状やサイズの多様性が高い臓器の表現は不得意であった。本研究では、多様なパターンを表現可能な統計モデルを提案し、臨床的多様性に対応可能な新しい臓器認識アルゴリズムを提案した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、これまで正確に表現できなかった、分布の周辺にある形状やサイズの臓器を正確にモデル化できるようになった点である。また、そのモデルを用いた臓器の認識処理についてもこれまで例がなく、新規性が高い。社会的な意義としては、実際の病院で撮影されている異常な形状やサイズの症例の画像を対象とした、診断支援システムの精度向上が期待される点である。日々撮影されている膨大な数の医用画像の大部分を占める異常例に対する診断精度向上は、大きな社会的な意義がある。

研究成果の概要（英文）：Most of the cases imaged at hospitals are abnormal cases whose organ's shape and size are deviated from the mean organ. Conventional statistical models are not suitable to describe the organs whose shape and size are deviate from the mean organ. This study developed statistical models of organs with diverse shape and size. We also developed organ recognition algorithm by use of the statistical models.

研究分野：計測工学

キーワード：計測工学 解剖学 画像処理 情報工学 統計数理

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

CT 像などに代表される医用画像は、病気の早期診断、進行評価、治療方針の決定、さらには死因の推定など、様々な用途において重要な役割を果たしている。しかし、これらの画像は大量に撮影され、一人の被検者から撮影される枚数が 1,000 枚を超えることも珍しくない。限られた時間内で大量の画像を読み取ることは容易ではないため、コンピュータによる支援が期待されている。例えば、病気の候補領域を検出したり、検出した領域の良悪性鑑別などの機能が期待されている。

これらの支援機能を実現するためには、まず、画像から臓器領域を正確に認識する必要がある。病気の特徴が臓器ごとに異なるためである。臓器領域の見落としは病変の見落としにつながるため、高い認識精度が求められる。現在の最先端の方法は、臓器の位置や形状に関する解剖的知識の計算機内部表現である統計モデルと、機械学習やグラフカットなどの最適化理論を組み合わせる方法である。

統計モデルには、例えば、臓器の位置を示す確率アトラスや、形状を表現する統計的形状モデルがある。これらは、解剖学的に妥当な結果を得るためには欠かせない。しかし、これまでの統計モデルは、平均付近の表現能力は高いが、平均から離れた分布の周辺については十分とは言えない。また、深層学習を含む機械学習によるモデル化の方法も、分布の周辺に強いとは言えない。しかし、実際の臨床の現場で撮影される画像には、病気、治療、アノマリー(奇形)などにより、形状や濃度値が変化した臓器が多数撮影されている。これらの異常例の分布は裾が厚く、平均から離れた周辺に存在する症例の割合が非常に高い。死亡時画像に至っては、さらに多様性が高く、多くのデータは平均から離れている。今後の画像診断支援のアルゴリズムには、このような臨床的多様性の高いデータへの対応が必須となる。これらの問題に対処する一つの方法として、従来の統計モデル設計法をこの異常例の集合に適用して、新しくモデルを作成しなおすアプローチが考えられる。しかし、異常例の持つ高い多様性を表現するためには、従来法では不十分である。また、多様体学習や最近の深層学習における生成モデルを利用した方法では、設計時に大量の教師データ(画像と臓器領域を示すラベル画像)が必要になる。3次元医用画像の場合には、症例あたり数百枚のスライス像ラベルを入力しなければならないケースもあり、大量の3次元ラベル画像を作成することは現実的ではない。また、臓器認識に用いられる機械学習も、多様性の高い異常例に適用するためには非常に大量の学習データが必要となり、現実には極めて困難である。

### 2. 研究の目的

本研究では、臨床的多様性の高いデータを表現可能な統計モデルと、それをを用いた臓器認識法を提案する。特に、これまでの多様体上の分布の理論的なモデル化の方法と、深層学習などの機械学習に基づくモデル化の方法について検討を進める。将来的には、両者を融合することを見据えて研究を進めるが、本研究では、それぞれのアプローチの中で、高い表現能力を備えた統計モデルを提案することを目的とする。

### 3. 研究の方法

統計的形状モデルについては、Level Set と呼ばれる形状表現法に注目し、Admissible Signed Distance Function (SDF) に基づいて理論的に正しい方法で統計的変動をモデル化するアプローチについて研究を進めた。ただし、この方法は、膨大な計算コストを必要とするため、同時に、近似のために、深層学習に基づく方法についても並行して検討した。特に、AutoEncoder や Flow

ベースに基づく深層モデルに注目して研究を進めた。

#### 4. 研究成果

初年度は、臓器の形状や濃度値の多様なパターンに対応するための統計モデルについて検討した。具体的には、まず、Level Set に基づく統計的形状モデルの改良を目指し、Admissible SDF を利用したモデルの改善を行った。その結果、平行移動を含む臓器の統計的ばらつきの表現力が改善されることを確認した[1]。また、構築したモデルから、高速に被検者固有の確率アトラスを生成する方法を提案した。続いて、深層学習を用いた統計モデルの構築を進めた。具体的には、Variational AutoEncoder (VAE) を用いたモデル化について検討した。モデル化の対象としては、3次元の肝臓表面と、3次元胸部 CT 像上の血管の濃淡分布に注目した。前者については、肝臓表面のランドマークの位置を人工的に変化させることで多様なデータを人工的に大量に生成し、学習データを強化した。また、VAE の層数や特徴チャンネル数を、あらかじめ設定した範囲内で網羅的に変化させることで、モデルの性能の改良を試みた。その結果、従来よりも統計的に有意に性能が向上することを確認した。また、後者の血管の濃淡分布のモデル化では、人工画像と実画像を用いてモデル化を行った、人工画像の実験では回転の表現に注目し、人工的に作成した血管を3次元的に回転させることで多様なモデルを構築し、それを用いた学習を行った。実画像を用いた実験では、ヘシアンベースの方法で血管の中心付近を特定して学習用データを収集し、学習を行った。その結果、従来の方法と比べて、精度が大きく改善することが分かった。

二年目は、新しい統計モデルについての検討については、昨年度までの検討を踏まえ、多様体上に分布する形状をより正確に表現する方法について検討を進めた。まず、Admissible SDF については、少数のサンプルしか得られない場合に有効であり、従来よりも正確な表現が可能な統計モデルの構築についての見通しが得られた。続いて、深層ネットワークを用いた新しい統計モデルに注目した。具体的には、Variational AutoEncoder や GLOW: Generative Flow などを用いてモデルの構築を進めた。これらの深層ネットワークは、特に大量の画像を必要とすることが知られているため、学習を効率的に進めるための正規化の方法について提案をした。具体的には、VAE についてはトポロジー損失、GLOW については、少数の潜在空間に効率的に情報を集めるための方法について提案をした。二年目には、上記の検討に加えて、統計モデルを用いた臓器認識アルゴリズムについての検討を開始した。具体的には、小児の CT 像を対象に、統計モデルを拘束条件とする損失関数を提案した。その結果、従来と比べて、臓器の位置や形状に関して、解剖学的に妥当性のある結果を得ることができた[2]。

三年目は、多様なパターンを表現可能な新しい統計モデルの改良と、統計モデルを用いた臓器認識アルゴリズムの改良を進めた。まず、新しい統計モデルに関する検討については、前年度までの検討結果を踏まえ、多様体上に分布する形状をより正確に表現する方法について検討を進めた。特に、Flow ベースの GLOW: Generative Flow に AutoEncoder を組み合わせる方法において、変数変換時の密度関数の制約を与える方法を導入し、精度向上に成功した[3]。また、Admissible SDF の制約を用いることで、形状が分布する多様体上の任意の二つの形状間の距離を求めたり、複数の形状分布の平均を求める方法を提案した。さらに、トポロジーを考慮した統計モデルの構築も進め、肺の血管などのような線状の構造において、特定のトポロジー保存が可能な統計モデルの開発に成功した。その他、COVID-19 による肺炎を含む CT 像を生成する統計モデルの構築についても進めた。COVID-19 による多様な肺炎のパターンを生成することにより、今後の深層生成モデルを用いた COVID-19 の診断支援システムの開発の加速化が期待される。続いて、統計モデルを用いた医用画像解析についての検討では、上で開発した新しい統計モデルを

用いた医用画像解析の検討を進めた。具体的には、小児の CT 像における臓器の認識を深層学習を用いて行う処理において、統計モデルを用いることで適切な形状制約を与える方法の開発にも取り組んだ、特に、平均から離れた形状を持つ場合についても精度が向上するなど、一定の成果を上げた。

将来は、本研究で開発した様々な技術を融合することで、さらなる精度向上を目指す予定である。

#### 参考文献

[1]田邊宥大, 斉藤 篤, 高桑徹也, 山田重人, 清水昭伸: Admissible SDF variation を用いたヒト胚子の脳の平均形状の推定. 第 39 回日本医用画像工学会大会. 2020

[2]Y. Tanaka, A. Saito, M. G. Linguraru, A. Shimizu: Liver segmentation from pediatric CT volumes using fully convolutional network with shape regularization by conditional statistical shape model, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 15(Suppl 1), S19-20, 2020

[3]Ohzora Masuko, Atsushi Saito, Junji Ueno, Masafumi Harada, Akinobu Shimizu: A statistical intensity model of blood vessels in a CT volume using a flow based auto-encoder, IFMIA, 2021

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 1件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Atsushi Saito, Masaki Tsujikawa, Tetsuya Takakuwa, Shigehito Yamada, Akinobu Shimizu	4. 巻 56
2. 論文標題 Level set distribution model of nested structures using logarithmic transformation	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Medical Image Analysis	6. 最初と最後の頁 1-10
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.media.2019.05.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Koyo Nakayama, Atsushi Saito, Elijah Biggs, Marius George Linguraru, Akinobu Shimizu	4. 巻 14
2. 論文標題 Liver segmentation from low-radiation-dose pediatric computed tomography using patient-specific, statistical modeling	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	6. 最初と最後の頁 2057-2068
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s11548-019-01929-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Y. Saeki, A. Saito, J. Ueno, M. Harada, A. Shimizu
2. 発表標題 Statistical intensity model of lung vessels in a CT volume using beta-VAE
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Zhihui Lu, Atsushi Saito, Shigeru Nawano, Akinobu Shimizu
2. 発表標題 Construction and Evaluation of a Statistical Shape Model of Liver Using Variational Autoencoder
3. 学会等名 The IEEE International Symposium on Biomedical Imaging (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Y. Saeki, A. Saito, J. Ueno, M. Harada, A. Shimizu
2. 発表標題 Statistical intensity model of lung vessels in a CT volume using beta-VAE
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 田邊宥大, 斉藤 篤, 高桑徹也, 山田重人, 清水 昭伸
2. 発表標題 Admissible SDF variation を用いたヒト胚子の脳の平均形状の推定
3. 学会等名 第39回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Y. Tanaka, A. Saito, M. G. Linguraru, A. Shimizu
2. 発表標題 Liver segmentation from pediatric CT volumes using fully convolutional network with shape regularization by conditional statistical shape model
3. 学会等名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 15(Suppl 1), S19-20 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ohzora Masuko, Atsushi Saito, Junji Ueno, Masafumi Harada, Akinobu Shimizu
2. 発表標題 A statistical intensity model of blood vessels in a CT volume using a flow based auto-encoder
3. 学会等名 IFMIA (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 M. Hara, A. Saito, H. Daisaki, S. Higashiyama, J. Kawabe, A. Shimizu
2. 発表標題 Simultaneous process of skeleton segmentation and hot-spot extraction in a bone scintigram
3. 学会等名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 15(Suppl 1), S23-24 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ryo Kimizuka, Atsushi Saito, Takayuki Michikawa, Atsushi Miyawaki, Hideo Yokota, and Akinobu Shimizu
2. 発表標題 Purkinje cell somas segmentation in a two-photon microscopic volume of a mouse brain
3. 学会等名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 15(Suppl 1), S170-171, (国際学会)
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	斉藤 篤 (Saito Atsushi)  (10781445)	東京農工大学・工学(系)研究科(研究院)・助教  (12605)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関		
フランス	ESIEE Paris		
米国	Children's National Health System		