

平成21年 6月26日現在

研究種目：若手研究 (A)
 研究期間：2007～2008
 課題番号：19680028
 研究課題名 (和文) 表在性腫瘍の超早期診断技術の開発とその臨床応用

研究課題名 (英文) A hyperspectral melanoma screening system
 研究代表者
 永岡 隆 (NAGAOKA TAKASHI)
 静岡県立静岡がんセンター (研究所)・診断技術開発研究部・研究員
 研究者番号：00367054

研究成果の概要：我々はハイパースペクトル(HS)・イメージング技術を用いた診断システムの開発研究を行っている。本システムによる計測の同意が得られた被験者を計測した。スペクトルをベクトルとみなし、基準ベクトルとのなす角を計算した。得られた角度分布マップのフラクタル次元を鑑別指標と定義し、この指標の有用性を統計的手法を用い確認した。感度は84%、特異度は90%であった。本鑑別指標は悪性腫瘍の特徴を反映した高性能な指標になり得ると考えられる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	8,400,000	2,520,000	10,920,000
2008年度	4,300,000	1,290,000	5,590,000
年度			
年度			
年度			
総計	12,700,000	3,810,000	16,510,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：検査・診断システム、ハイパースペクトラルイメージング

1. 研究開始当初の背景

進行したメラノーマに対する有効な治療法はいまだ確立されていないため、現在でも最良の治療は早期発見・早期摘出であるとされている。診断は非侵襲・非接触で行うことが望ましく、医師の主観的な評価に頼らざるを得ない。皮膚科の診断に大きな変革をもたらしたものとして、Nachbar らが提唱した ABCD ルールと Soyer らが開発したダーモスコピーが挙げられる。ABCD ルールとダーモスコピーを正しく利用することで、高い精度でメラノーマを診断できると報告されてい

るが、習熟には長い経験が求められ、コンピュータなどを用いメラノーマを自動で鑑別できるようなシステムへの期待は大きい。

先行のメラノーマ自動鑑別システムの中核技術は、カラー画像かマルチスペクトル画像に基づく画像処理技術の範疇にある。メラノーマを鑑別するための一連のパラメータは、“色”すなわち“壊されたスペクトル”に基づく画像から抽出されている。つまり鑑別に利用されるパラメータは、組織病理学的に評価されたパラメータとは本質的に異なるものである。したがって、最近では、非侵

襲メラノーマ自動鑑別システムでは、組織病理学的な診断の再現は困難であると考えられている。そのため、一般的には、これらの装置による診断は「セカンドオピニオン」として扱うような制限が必要との報告や、経験豊富な医師の主観による診断に敵わないとする報告もある。

2. 研究の目的

非侵襲メラノーマ自動鑑別システムは、本来は組織病理学的な視点で客観的に原発巣の悪性度を示すことが理想であり、すくなくともそれに準ずる分子レベルのパラメータに基づく客観的鑑別が可能であるべきである。本研究では、光学的に活性な分子種の変化ならびにそれら分子の濃度変化は光学スペクトルに反映されているという事実に着目し、光学スペクトルに基づいたメラノーマ鑑別システム実現を目指した。

3. 研究の方法

ダーモスコピーを用いる診断では、医師は病変辺縁部における色の変化の“でたらめさ”で患部の悪性度を判断する。“でたらめさ”を定量化できれば、悪性腫瘍をそれ以外と区別できると考えられている。メラノーマの辺縁部の“でたらめさ”を定量する手段の一つとして、フラクタル次元の利用がすでに提案されている。しかし、フラクタル次元を鑑別指標とした、メラノーマ診断の感度と特異度は、それぞれ、高々74%と75%にすぎない。したがって、それ単独で悪性腫瘍を鑑別できる状況にはない。従来手法ではフラクタル次元は抽出された境界線の“でたらめさ”を定量化する手法にすぎず、腫瘍鑑別能は患部の境界線抽出方法に依存してしまう。本研究で提案する悪性腫瘍鑑別指標の導出方法は、分子レベルでの“でたらめさ”の起源を用いた前処理とフラクタル解析の組み合わせであり、これまでに存在しない新しい方法である。

(1)装置

我々が開発した装置の概観を Fig.1 に示す。本装置は画像解像度 $12.31 \mu\text{m}$ で最大 11mm 四方の拡散反射スペクトルを 322.77nm から 939.48nm まで 2.418nm 間隔で計測することができる。しかしながら、分光器や CCD の特性により、 450nm 以下と 750nm 以上の範囲は SN 比が悪い。そこで本研究では 450nm から 750nm の間の計測値のみを採用する。照明光が皮膚に照射される直前と、直後に、一枚ずつ偏光板が挿入されている。両者は光路上で互いに垂直となるように設置されている。偏光板によって、振動方向が一直線上に整えられた光は、皮膚に含まれる散乱体に衝突する度に、わずかに振動方向を変化する。一方、皮膚表面の角質で反射された

光はほとんど振動方向が変化しない。2枚の偏光板を互いに垂直になるように設置して計測することで、角質での乱反射による影響を抑え、皮膚内部の散乱体に十分に衝突し、皮膚の分子レベルの情報を得た光のみを計測することが期待される。本来であれば、皮膚に入射する光子の数と、皮膚に反射された光子の数の比で絶対反射率を定義すべきであるが、装置の構成上絶対反射率を測定することが困難であったため、標準白色板(硫酸バリウム)に対する皮膚の反射率の比 R_x を用いる。

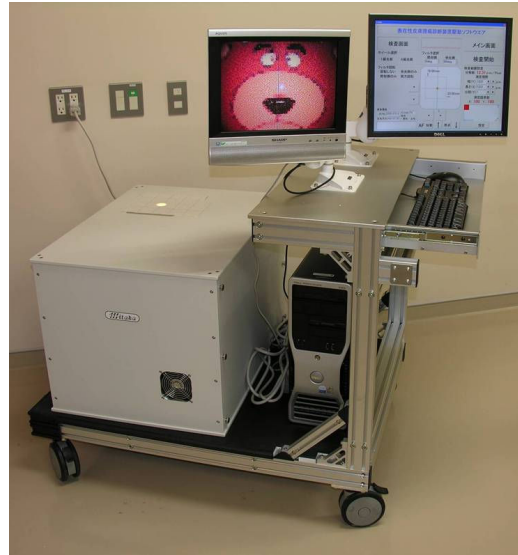


Fig.1 装置の概観

(2)スペクトルの解析

本解析アルゴリズムは2つのフェーズでメラノーマ特有の“でたらめさ”を定量化する。

①ピクセルフェーズ：各ピクセルにおける基準スペクトルとの差異を数値化するフェーズである。事前に基準となるスペクトルを用意する。基準スペクトルは同一ハイパースペクトル画像内の非腫瘍部の平均スペクトルでも、他の健常者の皮膚の平均スペクトルでも構わない。ハイパースペクトル画像の各画素に含まれるスペクトルと、用意した基準スペクトルを多次元のベクトルとみなし、両者がなす角 $\alpha_{x,y}$ を式(1)により求め、両者の類似度の指標とする。

$$\alpha_{x,y} = \arccos\left(\frac{\vec{t} \cdot \vec{r}}{\|\vec{t}\| \cdot \|\vec{r}\|}\right) = \arccos\left(\frac{\sum_{i=1}^n t_i r_i}{\sqrt{\sum_{i=1}^n t_i^2 \sum_{i=1}^n r_i^2}}\right) \quad (1)$$

ただし、 x,y はハイパースペクトル画像上での位置座標を示し、 \vec{t} は教師ベクトル、 \vec{r} は対象ベクトルを示し、 n はスペクトルのバンド数を示す。教師ベクトル・対象ベクトルともに、式(1)によって求められる反射率を各要素に持つ。 $\alpha_{x,y}$ は基準スペクトルと各画素

のスペクトルとの質的な違い、例えば、構成成分比の違いという分子レベルの差異を表している。以降、このマップのことを Spectral Angle Map と呼称する。

②画像フェーズ：前項の処理によって得られた Spectral Angle Map の“でたらめさ”を定量化するフェーズである。本システムでは前述したとおり、“でたらめさ”の定量化にフラクタル次元を用いる。Spectral Angle Map のフラクタル次元はボックス・カウンティング法を採用した。

(3)メラノーマ鑑別能の評価

前節で得られたフラクタル次元の値をメラノーマ鑑別指標とし、設定した閾値以上であればメラノーマと判定する。病理診断の結果を真値とし、メラノーマ鑑別指標による判定の感度と特異度を算出し、本システムの評価を行う。また異なる閾値における本鑑別指標のパフォーマンスを確認するために、receiver operating characteristic (ROC) curve を描く。従来のメラノーマ自動鑑別システムとの比較には、ROC カーブの面積 (AUC) を評価の指標として採用する。

4. 研究成果

2008/7/31～2009/3/25 の間に県立静岡がんセンター皮膚科を受診し、計測の同意が得られた患者の患部を、我々が開発したハイパー・スペクトル・イメージング装置を用い撮影した。実験参加者数は 15 病変・106 画像 (ALM 2 病変 22 画像・LMM 3 病変 24 画像・SMM1 病変 14 画像・脂漏性角化症 5 病変 39 画像・母斑細胞母斑 4 病変 7 画像)であった。悪性黒色腫と脂漏性角化症の患者は、事前に経験のある医師によって目視で診断され、計測が行われているが、分類は摘出手術後の通常の病理診断によって確定した病名を使用している。母斑細胞母斑の患者は、経験のある医師による目視のみで診断され、計測を行っている。母斑細胞母斑の摘出と病理診断は倫理的問題から行っていない。

得られた 15 病変・106 個の皮膚拡散反射スペクトル画像全てについて 2 章で述べた方法を施し、得られた結果に対して統計処理を行った結果を Fig. 2 に示す。メラノーマ患者の Spectral Angle Map のフラクタル次元は脂漏性角化症患者や健常者に比べ有意に高かった。また、脂漏性角化症と健常者の Spectral Angle Map のフラクタル次元には有意な差を認めることはできなかった。同様に ALM、LMM、SMM といったメラノーマの病態によるフラクタル次元の変化に有意な差を認めることもできなかった。得られた 119 個の Spectral Angle Map のフラクタル次元値に対して、ROC カーブを描いた結果を Fig. 3 に示す。AUC はおよそ 0.96 であっ

た。メラノーマとそれ以外を最も効率的に分類できる閾値となる Spectral Angle Map のフラクタル次元はおよそ 2.75 であり、そのときの感度はおよそ 85%、特異度はおよそ 91% である。

本研究結果は擬フラクタル次元を評価する前段階の処理が重要であることを明らかにしている。医用画像処理において、フラクタル次元と言うときは、2 次元の境界線画像に対して算出されることが多い。本手法においても、例えばメラニン濃度が濃い領域とヘモグロビン濃度が濃い領域の境界線を何らかの手法で抽出し、その境界線のフラクタル次元を算出することが可能である。しかし、メラノーマ患部においては、メラニンが“でたらめ”に分布していることが多く、通常の母斑などに比べ、その境界があいまいである。したがって、従来の手法で無理やりに境界線を引くと、その手法の出来不出来によって、フラクタル次元が変動してしまう。そればかりか、そのようなことをするとスペクトルがもっている情報を正しく利用できるという保証は何もない。

スペクトルの持つ、分子種やそれらの濃度の変化という情報、を損なうことなく、分子レベルでの“でたらめさ”を表現する指標の探索が不可欠である。そのため場所から場所へと変動するスペクトルを特徴付けるスカラパラメータ (spectral angle) と、立体的な角度地図と、ボクセルカウンティング法を本研究では用いた。その結果得られるフラクタル次元を鑑別指標とすることで、単一指標にもかかわらず高い鑑別性能を得ることができたと考えている。

従来のメラノーマ自動鑑別システムにおいては、高い水準での診断性能を実現するために、多数のパラメータを用いている。一方、提案している方法は、未だ症例数は少ないものの、たった一つの指標で高水準の鑑別性能を実現できている。このことから、ここで提案する鑑別パラメータは、スペクトルに立脚していることから、組織病理学的なパラメータに近い特徴を有していると考えられる。

実用化へ向けての課題は、症例数を増やし、提案している鑑別指標のロバストネスを検証することである。そのなかで、現状では単一としている基準スペクトルを、身体の部位ごとに分けていくことも検討すべきと考えられる。

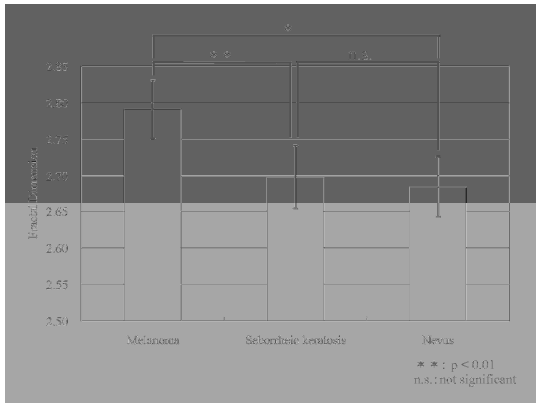


Fig. 2 病態によるメラノーマ鑑別指標の変化

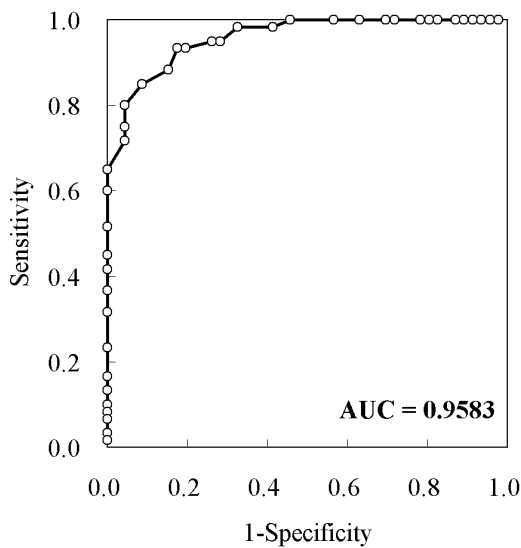


Fig. 3 本システムのROCカーブ

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計0件)

[学会発表] (計11件)

- ① 永岡 隆, 中村 厚, 會沢勝夫, 大坪真也, 清原祥夫, 宗田孝之, "ハイパースペクトル医用画像を用いた erythema indices の観察", 第46回日本生体医工学学会大会, PS1-16-4, 2007/4/25, 仙台
- ② T. Nagaoka, A. Nakamura, K. Aizawa, M. Kanazawa, T. Kezuka, M. Miura, M. Usui, S. Ohtsubo, T. Sota, "Near-infrared hyperspectral images of human ocular fundus and their processing with decorrelation stretch", Progress in 2007 ARVO Annual Meeting "The Aging Eye", 2752/B935, 2007/05/08, Fort Lauderdale

- ③ T. Nagaoka, N. S. Eikje, A. Nakamura, K. Aizawa, Y. Kiyohara, F. Ichikawa, T. Yamazaki, M. Doi, K. Nakamura, S. Ohtsubo, T. Sota, "Inspection of skin hemodynamics with hyperspectral camera", Proceedings of the 29th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp.3357-3361, 2007/8/24, Lyon
- ④ 永岡 隆, N. S. Eikje, 中村 厚, 會沢勝夫, 清原祥夫, 市川文彦, 山崎登志夫, 土居正雄, 中村勝重, 大坪真也, 宗田孝之, "ハイパースペクトルカメラを用いた皮膚血行動態の観察", 第8回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2007), pp. 339-340, 2007/12/20, 広島
- ⑤ 中村 厚, 永岡 隆, 野村将大, 大坪真也, 會沢勝夫, 宗田孝之, "近赤外眼底分光画像に関するリング状照明モデルによる輝度値補正", 第47回生体医工学学会大会, pp. 569, 2008/5/9, 神戸
- ⑥ T. Nagaoka, A. Nakamura, K. Aizawa, S. Ohtsubo, T. Mochizuki, Y. Kiyohara, T. Sota, "Development of blood vessel viewer using multi spectral imaging technology", Proceedings of the 30th Annual International Conference of the IEEE EMBS, pp.1234-1237, 2008/8/21, Vancouver
- ⑦ 中村 厚, 永岡 隆, 古川雅代, 野村将大, 鈴木麻悌, 大里奈央, 松村あずさ, 大坪真也, 會沢勝夫, 清原祥夫, 伊藤祥輔, 若松一雅, 宗田孝之, "3次元皮膚モデルを用いたメラニン濃度分布の画像化", 第69回応用物理学会学術講演会, pp.888, 2008/9/2, 名古屋
- ⑧ 永岡 隆, 清原祥夫, 中村 厚, 古川雅代, 野村将大, 鈴木麻悌, 大里奈央, 松村あずさ, 大坪真也, 會沢勝夫, 伊藤祥輔, 若松一雅, 宗田孝之, "3次元皮膚モデルの光学的特性", 第69回応用物理学会学術講演会, pp.888, 2008/9/2, 名古屋
- ⑨ 中村 厚, 永岡 隆, 古川雅代, 野村将大, 鈴木麻悌, 大里奈央, 松村あずさ, 大坪真也, 會沢勝夫, 清原祥夫, 伊藤祥輔, 若松一雅, 宗田孝之, "色素性病変診断のためのメラニン量分布画像", 第59回日本皮膚科学会中部支部学術大会, p.144, 2008/10/13, 名古屋
- ⑩ 永岡 隆, 清原祥夫, 中村 厚, 野村将大, 鈴木麻悌, 大里奈央, 松村あずさ, 大坪真也, 會沢勝夫, 宗田孝之, 古川雅代, 伊藤祥輔, 若松一雅, "多層モデルによる皮膚の分光特性推定", 第9回計測自動制御学会システムインテグレーション部門講演会 (SI2009), pp. 1271-1272,

2008/12/7, 岐阜

- ⑪ T. Nagaoka, "Automated Melanoma Recognition using Hyperspectral Image Analysis", International Workshop HITS 2009, pp.22-23, 2009/02/05, Tokyo

[図書] (計0件)

[産業財産権]

○出願状況 (計3件)

名称:メラノーマ診断用画像の作成方法
発明者:宗田 孝之、中村 厚、大坪 真也、
會沢 勝夫、永岡 隆、古川 雅代
権利者:学校法人 早稲田大学、静岡県、一
丸ファルコス株式会社
種類:特許
番号:特願 2008-220313
出願年月日:平成 20 年 8 月 28 日
国内外の別:国内

名称:メラノーマ診断用画像の作成方法
発明者:宗田 孝之、中村 厚、大坪 真也、
會沢 勝夫、永岡 隆、清原 祥夫
権利者:学校法人 早稲田大学、静岡県
種類:特許
番号:特願 2008-306809
出願年月日:平成 20 年 12 月 1 日
国内外の別:国内

名称:メラノーマ鑑別指標の導出方法
発明者:宗田 孝之、會沢 勝夫、大坪 真
也、永岡 隆、清原 祥夫
権利者:学校法人 早稲田大学、静岡県
種類:特許
番号:特願 2009-103999
出願年月日:平成 21 年 4 月 22 日
国内外の別:国内

[その他]

受賞

- ① 永岡 隆, N. S. Eikje, 中村 厚, 會沢
勝夫, 清原祥夫, 市川文彦, 山寄登志夫,
土居正雄, 中村勝重, 大坪真也, 宗田孝
之, "ハイパースペクトルカメラを用いた
皮膚血行動態の観察", SI2007 優秀講演賞,
2007/12/12
② 永岡 隆, "ハイパースペクトルカメラを
用いた皮膚血行動態の観察", 2008年度計
測自動制御学会学術奨励賞研究奨励賞,
2009/2/27

新聞報道等

2008年9月12日、日経産業新聞、「どんどこ
い未来技術」、第二部 A7 面

6. 研究組織

(1)研究代表者

永岡 隆 (NAGAOKA TAKASHI)

静岡県立静岡がんセンター (研究所)・診
断技術開発研究部・研究員

研究者番号:00367054