

令和元年6月24日現在

機関番号：15501

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16H02875

研究課題名(和文) 動脈硬化診断支援システムの実用化最終段階に向けた実証研究

研究課題名(英文) Diagnosis Support System for Arteriosclerosis toward the Final Stage of Real Application

研究代表者

内野 英治 (Uchino, Eiji)

山口大学・大学院創成科学研究科・教授

研究者番号：30168710

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 12,400,000円

研究成果の概要(和文)：心筋梗塞はプラークと呼ばれる冠動脈内の蓄積物が破綻することにより引き起こされる。プラークの破綻を予測するためには、プラークの組織性状(組織成分)を正確に特定する必要がある。冠動脈内にカテーテルを挿入し、カテーテルの先端に装着された超音波プローブから得られた信号を各種ソフトコンピューティング手法を用いて解析し、プラークの組織性状を判別、その後、その構造を表示する動脈硬化診断支援システムを開発し、その有効性を多くの実データを用いて実証した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究で開発した診断支援システムは医師の経験や診断プロセスをソフトコンピューティング理論を用いて具現化したものであり、従来の古典的な信号処理、画像処理では実現できなかったものである。本システムにより、血管内のプラークが組織ごとに色分けされ、構造も表示されるので、医師も治療方針が立てやすくなった。また、本システムにより質の高い医療が一般に提供できるようになり、さらには、プラークが構造とともに可視化されることにより、不必要なステント治療の抑制により医療コストの低減にもつながる。

研究成果の概要(英文)：Myocardial infarction is caused by a rupture of plaque built up inside an artery. Evaluation of the progression of the atherosclerotic plaque and its rupture-prone risk is a crucial task in order to prevent its fatal consequences. Intravascular ultrasound (IVUS) technique allows us to investigate the inside of the coronary artery using ultrasound. We developed soft computing based medical diagnosis system to characterize plaque tissue, and then to provide medical doctors with the structure of the plaque piled up inside the coronary artery. This leads to the easy understanding of the state of the plaque (stable or unstable), and the medical doctors can make decisions whether a treatment is necessary or not. The validation was carried out on many human data towards the practical application of the proposed system.

研究分野：総合領域

キーワード：心筋梗塞 動脈硬化診断 血管内超音波法 プラーク組織性状判別 ソフトコンピューティング 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

日本人の主な死因の一つは心臓病であり、その多くは動脈硬化に起因する心筋梗塞が原因である。脂質や線維性組織などから構成されるプラークと呼ばれる冠動脈内の蓄積物が破綻することにより、冠動脈が閉塞し心筋梗塞が起こる。プラークはその組織性状(組織成分)と構造により、破綻の心配が少ない安定プラークと早急な治療が必要な不安定プラークに分けられる。プラークの組織性状を知るために、血管内超音波法(IVUS: Intravascular Ultrasound)が一般に用いられている。IVUSでは細い管状のカテーテルを、足の付け根から心臓の冠動脈の患部まで挿入する。カテーテルの先端には超音波探触子の付いたプローブがあり、そこから超音波が発射される。超音波は各組織から反射され、その反射信号が再びプローブにより受波される。この信号をRF信号(Radiofrequency Signal)と呼び、このRF信号から構成した血管断面の画像をBモード画像と呼ぶ。従来から、RF信号の解析による組織性状判別の研究開発は国内外で行われている。例えば、IB法(RF信号のエネルギーで組織を判別)、VH法(RF信号のスペクトルから抽出した8つのパラメータで組織を判別)、その他今までにいくつかの方法が提案され、市販に至っているものもある。しかしながら、いずれも限定的で十分な精度が得られておらず臨床への実用としては今一歩である。

### 2. 研究の目的

本研究の目的は、冠動脈内に挿入したカテーテルから得られる超音波信号を基に、ソフトコンピューティング(人間の情報処理に似た柔軟な知的情報処理)によりプラークの組織性状と構造を、手術室のベッドサイドで瞬時に表示するシステムを実用化し、動脈硬化の早期発見および治療に寄与させることである。報告者らは、血管内超音波信号の知的解析により、プラークの組織性状を判別しその構造を表示する動脈硬化診断支援システム(プロトタイプ・システム)を開発し、従来手法に対する優位性を様々な角度から議論してきた。本研究では、このプロトタイプ・システムの実用化を目指し、本システムの有効性を多くの臨床データで実証する。

### 3. 研究の方法

本研究の遂行にあたり、以下のことを行った。

#### (1) 新たな見地からの新規組織性状判別アルゴリズムの開発

プラークの組織性状を判別する方法として、以前、サポート・ベクトル・マシン(SVM: Support Vector Machine)を用いた方法を提案した。しかしながら、SVMをそのまま用いるだけでは、プラークの破綻の予測に十分な判別精度を達成できなかった。そこで、ここでは、プラークの組織性状判別に特化したSVMの構造と判別アルゴリズムの開発を行い組織性状判別の精度の向上を図る。

#### (2) 各組織性状判別精度の均整化アルゴリズムの開発

組織性状ごとに判別精度が大きく異なると、全体としての精度が確保されている場合でも、冠動脈プラーク全体の構造を捉えることができない。プラークの破綻を予測するためには、プラーク全体の構造の把握は必須である。冠動脈プラークにおいては、各性状の組織数の違いから判別精度の不均衡が起きやすい。さらに、組織性状判別の精度に性状ごとに偏りがあることが分かっている。判別器の学習に使用するデータ数を性状間で合わせるといった一般的な処理だけでなく、各組織性状間の判別精度の均整化を行うアルゴリズムを開発する。

#### (3) 各種手法の精緻化と統合化

今までに開発した様々な手法(HKNN法、スパース・コーディング法、カオス・フラクタル法、SVM、Deep Learningなど)を完成の域まで精緻化し、それらの統合化を図り更に判別精度の向上を目指す。

### 4. 研究成果

研究成果の一部についてその概要を述べる。詳細は、「5. 主な発表論文等」に挙げている文献を参照されたし。

#### (1) 新たな見地からの新規組織性状判別アルゴリズムの開発

多段SVMを用いた組織性状判別の精度向上

3つのSVMを組み合わせ、多段SVMを構築することで、段階的な判別を行い、精度の向上を図った。1段目では誤判別しやすい組織を事前に分離する。2段目では誤判別しにくい組織と誤判

別しやすい組織にそれぞれ専用の学習を行った SVM で分類する．本研究において提案した多段 SVM の構造を図 1 に示す．誤判別しやすい組織を別に分類することで，精度の向上を実現した．

図 2 は，従来の SVM と提案した多段 SVM のそれぞれを用いて組織性状判別を行った結果である．組織性状の一つである Fat（脂質性組織）の誤判別が大幅に減少しており，提案手法である多段 SVM により精度が向上していることが分かる．Fib は繊維性組織，FF は繊維脂質性組織の略である．

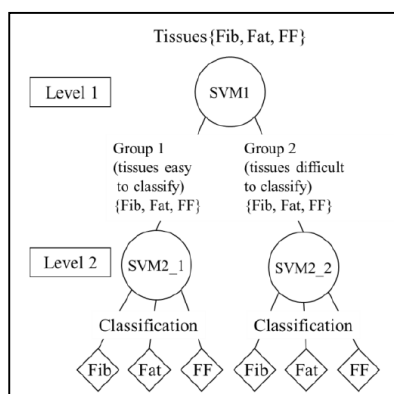


図 1 多段 SVM の構造

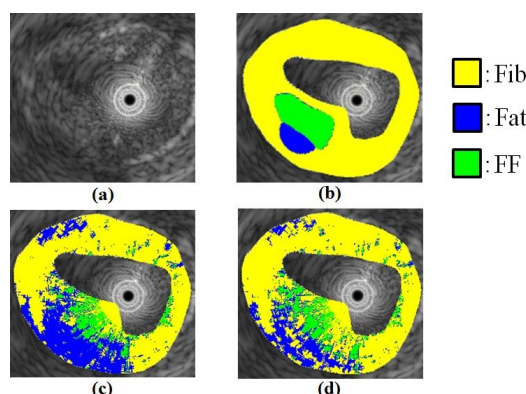


図 2 判別器の改良による組織性状判別精度の改善．(a)血管断面画像．(b)医師の所見．(c)従来の SVM による判別結果．(d)提案手法である多段 SVM による結果．

冠動脈プラークの特性を反映した再分類による組織性状判別の精度向上

生理学的に同一性状の組織は塊として存在する．また，血管断面における各性状の組織の数は大きく偏りがある．それらの特性を反映するために，前述の多段 SVM により得られた結果に，分類組織のクラス不均衡性と組織間の実距離を考慮することにより，注目点の組織を再分類する新たな手法を提案した．

図 3 は，多段 SVM による結果と，その結果に対して冠動脈プラークの特性を反映した再分類を行った結果である．再分類を行った結果においては，組織の塊が認識でき，プラークの破綻を予測する上で必要となるプラークの構造が分かる結果が得られた．また，本来の冠動脈プラークにおいては見られない小さく散らばった組織が，再分類後では消失し，より正確な判別が出来ている．

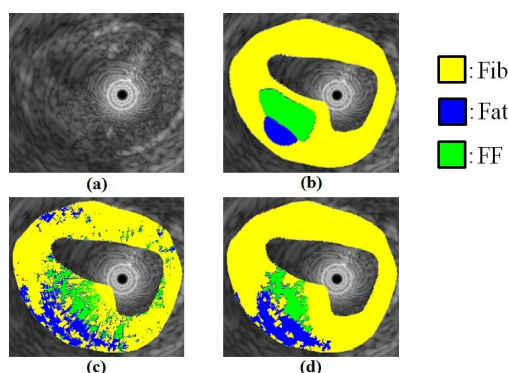


図 3 冠動脈プラークの特性の反映による組織性状判別の精度向上．(a)血管断面画像．(b)医師の所見．(c)多段 SVM による判別結果．(d)上記の(c)に対してプラークの特性を反映した再分類を行った判別結果．

## (2) 各組織性状判別精度の均整化アルゴリズムの開発

機械学習においては，データ数が多数派であるクラスの判別率が高くなる傾向がある．本研究においては，学習の過程において，各組織性状間の誤判別率を比較し，誤識別率が高い組織のデータの数を増加させ，さらに学習を進めるという新たな手法を開発した．これにより，他に比べ判別率の低い組織の判別率の上昇を図ることができた．また十分なデータ数の調整を行うと，各組織の判別精度の差が減少する結果が得られた．

図 4 は，学習回数に応じた各組織性状の判別率の変化をデータ数の調整の有無で比較したものである．提案手法によりデータ数を調整した場合は，トレーニング・データにおいては判別精度の差がほとんどなくなっており，また，テスト・データにおいても判別精度の差が減少している．図 5 は，本手法を用いた判別結果を示している．判別精度が均整化したことで，プラークの構造が把握しやすくなっていることが分かる．

## (3) 各種手法の精緻化と統合化

いくつかの観点に基づく判別結果をセカンド・オピニオン，サード・オピニオンとして同時に提示し，医師がプラークを多面的に診断できるようにすることは非常に重要である．報告者らの

開発した種々の観点に基づく判別アルゴリズム (HKNN法 (信号の特徴および組織の周辺情報を組織判別に取り入れた手法), スパース・コーディング法 (特徴量のスパース性を組織判別に取り入れた手法), カオス・フラクタル法 (反射された超音波信号 (RF信号: Radiofrequency Signal) の複雑さを組織判別に取り入れた手法) などの精緻化, およびこれらの手法が最も良く機能を発揮する場合などの整理を行うと共に, これらの判別結果をAda Boost理論を用いて統合化し, 更に精度の高いスーパー判別法の開発を行った。

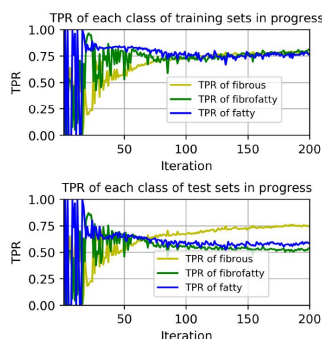


図4 学習データの自動調整による判別精度の均整化

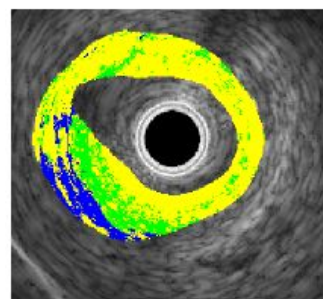


図5 判別精度の均整化後の判別結果

## 5. 主な発表論文等

[雑誌論文] (計 11 件)

Kuong Trong Nguyen, Eiji Uchino and Noriaki Suetake: "Coronary Plaque Classification with Accumulative Training of Deep Boltzmann Machines," International Journal of Innovative Computing, Information and Control Express Letters, Vol.12, No.9, pp.881-886, 2018, 査読有

doi: 10.24507/icicel.12.09.881

Kuong Trong Nguyen, Eiji Uchino and Noriaki Suetake: "Recognition of Coronary Atherosclerotic Plaque Tissue on Intravascular Ultrasound Images by Using Misclassification Sensitive Training of Discriminative Restricted Boltzmann Machine," Journal of Biomimetics, Biomaterials and Biomedical Engineering, Vol.37, pp.85-93, 2018, 査読有

<http://dx.doi.org/10.4028/www.scientific.net/JBBBE.37.85>

Kuong Trong Nguyen, Eiji Uchino and Noriaki Suetake: "IVUS Tissue Characterization of Coronary Plaque by Classification Restricted Boltzmann Machine," Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, Vol.21, No.1, pp.67-73, 2017, 査読有

doi: 10.20965/jaciii.2017.p0067

Mitsumasa Sudo, Yuxin Li, Takafumi Hiro, Tadateru Takayama, Masako Mitsumata, Masashi Shiomi, Masahiko Sugitani, Taro Matsumoto, Hiroyuki Hao, and Atsushi Hirayama: "Inhibition of Plaque Progression and Promotion of Plaque Stability by Glucagon-Like Peptide-1 Receptor Agonist: Serial in vivo Findings from iMap-IVUS in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits," Atherosclerosis, Vol.265, pp.283-291, 2017, 査読有

Daisuke Kitano, Tadateru Takayama, Mitsumasa Sudo, Takafumi Hiro, and Atsushi Hirayama: "Difference of Plaque Morphology on Coronary Spasm Type Evaluated by Coronary Angioscopy Compared with OCT," Circulation, Vol.136, No.suppl1, A19360, 2017, 査読有

Eiji Uchino, Ryosuke Kubota, Takanori Koga, Hideaki Misawa, Noriaki Suetake: "Multiple k-Nearest Neighbor Classifier and Its Application to Tissue Characterization of Coronary Plaque," IEICE Transactions on Information and Systems, Vol.E99-D, No.7, pp.1920-1927, 2016, 査読有

Y. Li, D. Fuchimoto, M. Sudo, H. Haruta, Q.F. Lin, T. Takayama, S. Morita, T. Nochi, S. Suzuki, S. Sembon, M. Nakai, M. Kojima, M. Iwamoto, M. Hashimoto, S. Yoda, S. Kunimoto, T. Hiro, T. Matsumoto, M. Mitsumata, M. Sugitani, S. Saito, A. Hirayama, and A. Onishi: "Development of Human-Like Advanced Coronary Plaques in Low-Density Lipoprotein Receptor Knockout Pigs and Justification for Statin Treatment before

Formation of Atherosclerotic Plaques," J Am Heart Assoc., Vol.5, No.4, e002779, 2016, 査読有

doi: 10.1161/JAHA.115.002779

Hironori Haruta, Takafumi Hiro, Masako Mitsumata, Tadateru Takayama, Mitsumasa Sudo, Yuxin Li, Rie Takahashi, Yoshiki Taniguchi, Masashi Shiomi, and Atsushi Hirayama: "Stabilization of Atherosclerotic Plaque by Pitavastatin in Watanabe Heritable Hyperlipidemic Rabbits: A Serial Tissue-Characterizing Intravascular Ultrasound Study," Journal of Cardiology, Vol.67, No.2, pp.205-211, 2016, 査読有

Shota Furukawa, Eiji Uchino, Tadahiro Azetsu, and Noriaki Suetake: "Coronary Plaque Characterization Considering Continuity of Tissue by Sparse Modeling of 2D IVUS Signal," International Journal of Biomedical Soft Computing and Human Sciences, The Best Paper Award, Vol.20, No.2, pp.23-29, 2016, 査読有

Kazuhiro Tokunaga, Eiji Uchino, Hiroki Tanaka, and Noriaki Suetake: "Intravascular Ultrasound-Based Tissue Characterization Using Modular Network Self-Organizing Map," Applied Soft Computing, Vol.44, pp.89-100, 2016, 査読有

doi 10.1016/j.asoc.2016.03.017, <http://dx.doi.org/10.1016/j.asoc.2016.03.017>

(他1件)

[学会発表](計15件)

Eiji Uchino: "Soft Computing-Based Intelligent Diagnosis of Arteriosclerosis - Coronary Arteries and Retinal Vessels -," KES International Conference on Innovation in Medicine and Healthcare (KES-InMed-2019), Keynote Speech, 2019

Kota Hirano, Hiroaki Koga, Noriaki Suetake and Eiji Uchino: "Tissue Characterization of Coronary Plaque by Using Multiple SVMs with Tree Structure Branched by the Degree of Difficulty of Classification," Proceedings of 2019 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (NCSP 2019), pp.398-401, 2019

平野貢大, 古賀裕章, 末竹規哲, 内野英治: "分類組織のクラス不均衡性と組織間の実距離を考慮した冠動脈プラークの組織分類法," バイオメディカル・ファジィ・システム学会第31回年次大会講演論文集, Proceedings of the 31st Annual Conference of Biomedical Fuzzy Systems Association (BMFSA 2018), pp.21-24, 2018

平野貢大, 古賀裕章, 末竹規哲, 内野英治: "多段 SVM による冠動脈プラークの組織性状判別," 2017年電子情報通信学会通信ソサイエティ大会講演論文集, Proceedings of the 2017 IEICE Society Conference, S-35, 2017

廣高史: "血管内イメージングの将来像を探る," 日本心臓財団: 日本循環器学会, 心臓, Vol.49, No.5, pp.524-528, 2017

Takafumi Hiro: "2017 ACC REPORT: Report of the Annual Scientific Sessions of the American College of Cardiology (ACC), Washington DC," Circulation Journal, Vol.81, No.6, pp.777-782, 2017

Kuong Trong Nguyen, Eiji Uchino, and Noriaki Suetake: "IVUS Tissue Characterization in Time-Frequency Domain Using Discriminative Restricted Boltzmann Machines," Proceedings of the 2017 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (NCSP 2017), pp.405-408, 2017

Shota Furukawa, Eiji Uchino, Tadahiro Azetsu, and Noriaki Suetake: "Multiple Tissue Characterization of Coronary Plaque Based on One-Versus-the-Rest Classifier Using Sparse Features," Proceedings of 2017 RISP International Workshop on Nonlinear Circuits, Communications and Signal Processing (NCSP 2017), pp.409-412, 2017

Kuong Trong Nguyen, Eiji Uchino, and Noriaki Suetake: "Coronary Plaque Classification with Discriminative Restricted Boltzmann Machine and Adaptive Synthetic Sampling," Proceedings of the 19th IEEE Hiroshima Section Student Symposium, pp.260-263, 2017

Takafumi Hiro: "Should the Strategy for Secondary Prevention of Coronary Artery Disease be Different in Diabetic Patients?: Lessons from Studies with Intravascular Imaging Modalities," 66th Annual Scientific Session and Expo of the American College of Cardiology (ACC 2017), Symposium: Diabetes, Hyperlipidemia, and Coronary Artery Disease, Prevention and Treatment: International Perspectives from the Japanese College of Cardiology, Saudi Heart Association, and American College of Cardiology, Invited Talk, 2017

Takafumi Hiro: "Future Technology of Intravascular Ultrasound and Optical Imaging," 66th Annual Scientific Session and Expo of the American College of Cardiology (ACC 2017), Symposium: Joint Symposium of the Japanese Circulation Society and American College of Cardiology, Invited Talk, 2017

古川翔大, 内野英治, 末竹規哲: "複数組織から構成される冠動脈プラークのスパースコーディングによる組織性状判別," 第 32 回ファジィシステムシンポジウム講演論文集, pp.571-572, 2016

(他 3 件)

[その他]

ホームページ等

<http://www.ic.sci.yamaguchi-u.ac.jp/>

## 6. 研究組織

### (1)研究分担者

研究分担者氏名: 末竹 規哲

ローマ字氏名: SUETAKE NORIAKI

所属研究機関名: 山口大学

部局名: 大学院創成科学研究科

職名: 教授

研究者番号(8桁): 80334051

研究分担者氏名: 廣 高史

ローマ字氏名: HIRO TAKAFUMI

所属研究機関名: 日本大学

部局名: 医学部

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 10294638

研究分担者氏名: 江口 正徳

ローマ字氏名: EGUCHI MASANORI

所属研究機関名: 一般財団法人ファジィシステム研究所

部局名: 研究部

職名: 主任研究員

研究者番号(8桁): 60613594

### (2)研究協力者

研究協力者氏名:

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。