

令和 5 年 5 月 30 日現在

機関番号：32643

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2019～2022

課題番号：19K09500

研究課題名(和文) スモールデータ駆動型機械学習による仮想頭蓋底手術シミュレーションシステムの開発

研究課題名(英文) Virtual reality simulation system for skull base surgery with machine learning argolism

研究代表者

辛 正廣 (Shin, Masahiro)

帝京大学・医学部・教授

研究者番号：70302726

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)： 頭蓋底病変に対する術前画像の機械学習については、手術前に、画像上での鑑別が重要である。希少な頭蓋底腫瘍の脊索腫と軟骨肉腫の鑑別が行ったところ、我々が開発したスモールデータを元にした学習法を応用し、90%以上の正確さをもってこれらの鑑別が行えることを証明した。CTやMRIなどのDICOM画像を速やかに自動で融合できるような、システムの利用により、より短時間でのシミュレーションモデルの作成が可能となっており、症例検討や手術中の3Dアトラスに耐えうるモデル作成技術が完成した。これにより術前画像の立体的把握と術中の解剖構造の把握が可能となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

脳神経外科手術では、MRIやCTなどの画像を検討しながら、術野の状態や、腫瘍の種類を予測し、治療方針を立てて、手術を行っている。また、術野の把握についても、こうした二次元の画像を元に、自らの経験から、術野の状態を想像し、手術戦略を検討している。本研究では、こうした術前の病態把握から、術野の状態把握と立体的予測を可能し、病態の正確な予測と、手術における安全性の向上に貢献するものと思われる。

研究成果の概要(英文)： Our study demonstrated that our machine learning method based on the small number of data was quite successful for the preoperative evaluation of skull base tumors. Especially, we tried to distinguish the rare skull base tumors, chordomas and chondrosarcomas, which are radiographic twins but their clinical behavior was totally different, and distinguish them with more than 90% accuracy.

Using the 3D model creating system, we could swiftly construct the 3D virtual reality models, which facilitated the preoperative discussion of the surgical strategy and enabled the intraoperative 3D atlas of the surgical field.

研究分野：脳神経外科学

キーワード：頭蓋底手術 機械学習 仮想現実 拡張現実 シミュレーション

1. 研究開始当初の背景

学術的背景：頭蓋底に発生する腫瘍は、髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫に代表され、全脳腫瘍の約4割を占めている（Report of brain tumor registry of Japan, 2005-2008, 14th editionより）。こうした疾患では、腫瘍が脳の深部に存在しているため、限られた術野で手術を行うこととなり、治療成績は、病変の病理診断や、腫瘍の存在部位、大きさ、性状（硬さや周囲との癒着の程度、易出血性など）により大きく左右される。医療画像技術が進歩した現代でも、これらを術前に正確に予測することは非常に困難である。現在までに、臨床情報や画像情報の一部に注目して、腫瘍の性状を客観的に予測する試みが、個別の疾患レベルでは行われているが、一定の見解は得られていない。しかも、術前に得られる膨大な量の画像データ（様々様式S - 1 4 研究計画調書（添付ファイル項目）なsequenceのMRIや、CTなどから得られる情報）や臨床情報（患者の症状やその経過など）を網羅的に解析し、鑑別診断や術中の病態予測に利用するような試みは、未だなされていない。また、外科的治療についても、顕微鏡下での開頭アプローチにならび、近年では神経内視鏡による経鼻的頭蓋底アプローチ等、次々と新たな手術アプローチの開発が行われている。

こうした術前診断と手術アプローチ選択の複雑化にも関わらず、それぞれの疾患の特性や治療方針について、限られた2次元の画像データ、もしくは比較的シンプルな3次元画像を基に検討がなされているのが現状で、治療介入前に見通しの立たない部分については、多くの経験を有する医師の“臨床的な勘”で補うことで、治療方針の決定がなされている。このため、最適な治療法の選択に、客観的かつ科学的な根拠に基づいた判断の入り込む余地は限られており、施設間や、同一施設でも手術を担当する医師間で、大きな偏りがある。本研究は、既に人間の頭脳では解析しきれなくなってしまった膨大な量のデータを機械学習によって網羅的に解析し、頭蓋底腫瘍の病態予測に使用する。さらにこれらを近年我々が開発した、医用画像から作成するvirtual reality 3D model（VR model）と組み合わせて、術前に正確なsimulationを行うことを目的としている。

研究課題の核心をなす学術的「問い」：1) 機械学習技術を駆使して、希少疾患のあらゆるデータを網羅的に解析することで、頭蓋底病変の病理組織診断や術中の腫瘍の性状、術中に起こりえるcritical eventなどを、どの程度、正確に予測できるか 2) 機械学習により打ち出されたこれら術前予測データを、研修医、標準的な脳神経外科医、さらに頭蓋底手術に精通する医師の術前予測の見解と比較し、こうした診断レベルが、データの蓄積に応じてどのレベルまで向上するものなのか 3) 新たなVR modelが、術野の術前把握にどの程度、実用的な貢献をし、また、術前検討の効率化や教育にどの程度、寄与できるものか。

2. 研究の目的

現在、正常解剖と病変部との解剖学的な位置情報を立体的に示すことで高い評価を得ている、当科で開発した医用VR 3D modelを、さらに臨床に即した判断に使用できるものにupgradeすることにある。学術的独自性としては、国内でも有数の頭蓋底病変の経験を持つ当院ならではの着想であり、また、以前から、当院の研究室で取り組んでいるVR modeling技術に、近年進歩が目覚ましい機械学習技術による網羅的解析から得られる情報を搭載することで、今までにない新たな術前simulation modelを創造するところにある。

機械学習領域に関しては、一般に数百万から数千万のビッグデータが必要とされているが、少疾患や高難度手術症例は、極めて少数の学習データしか準備できないため、機械学習には不向きとされ、ほとんど研究されていない。本研究では数十から数百といった極めて少数の学習データ（ス

モデルデータ)に対して、付加価値を高める画像処理を施すことによって、学習データ数の少ない領域でも機械学習解析精度が飛躍的に向上させることを目指す。具体的には標的臓器のアノテーション付けを工夫し、予備実験では疾患付きの脳抽出に関して、学習データ30例でテストデータのDice係数が93%以上と極めて良好な結果となっている。

3. 研究の方法

過去に蓄積された症例データを用いて、後方視的解析による、機械学習：現在まで当院にて治療を行っている頭蓋底腫瘍の内、当院で初回の切除術が施行され病理診断が確定している300例の頭蓋底腫瘍のデータを抽出する。認識システムへのインプットは、(1)画像検査(MRI:T1, T2, FLAIRE, 造影T1,DWI, CT:単純/造影など)より抽出したデジタルデータ(セグメンテーション画像から、腫瘍の形状や体積などの形態的特徴量、画素値ヒストグラムの特徴量、画素値の空間的分布の均質・不均質性を定量化したテクスチャ特徴量を専用のソフトウェアを用いて抽出)、(2)臨床的に通用している解剖学的部位(Brain tumor registry of Japanを参照)(3)患者の臨床情報(年齢、性別、様々症状の有無、その他)とする。AIによる機械学習後の答えとなるアウトプットとしては、(1)病理組織学的診断(項目A: 髄膜腫、下垂体腺腫、神経鞘腫、etc...などの腫瘍の種類に関する診断、項目B: 腫瘍の活動性に関する評価、MIB-1 indexを用いて分類)、(2)手術の難易度に関与すると思われる術中にみられる病変の特徴(硬さ、癒着の程度、出血性を各々4段階)として、術後のビデオデータや手術記載、病理組織学的診断の結果から評価を行い、機械学習する際の正解データ(教師データ)として設定する。まず、初年度ではこうしたデータの蓄積と、セグメンテーション法などの条件設定に関する条件の調整を行う。正解データのアノテーション法に関する新規性は、画素値の正規化に加えて、全ての学習データおよびテストデータをアノスケールレジストレーションし、正解ラベルをバイナリボリュームデータとして準備することである。こうすることで画素値に大きく依存しない出力結果が期待される。また、学習データの条件として、予備実験からは、標的臓器のアノテーション法に加えて、最適解像度と最適シーケンスの選択が学習データ数よりも重要であることが示唆されている。アウトカムの評価方法についても、データの蓄積後に機械学習の結果を見て再検討を行い、次年度以降に行われる前向き評価に耐えうるデータ解析システムと解析法を確立する。さらに同年度にreal timeに経験している頭蓋底腫瘍の症例についても、データの収集を行い、システムの開発が終了したところで、前向き検証へと移行する。

VR 3D modelの臨床的評価：近年、我々は個々の患者のCTやMRIなどの2次元の医療画像を、コンピュータグラフィック技術を駆使して三次元化し、解剖学的な構造や病態の理解に役立てる、高精細医用コンピュータグラフィック画像の開発に成功している。具体的な画像処理として、位置合わせ(レジストレーション)、臓器抽出(組織セグメンテーション)、レンダリングを行う。こうして策定したVR 3D modelを用いて、術前検討を後期研修医、研修指導医(卒後5年目前後の脳神経外科医)、頭蓋底手術の習熟した医師との間で、その有用性を5段階評価と、有効点と具体的ななし、主にセグメンテーションに関する条件設定と検証を行う。

機械学習技術による病態予測分析結果とVR-3D modelの融合による頭蓋底手術用simulation systemの完成。スモールデータを用いた機械学習による術前予測データを、研修医、標準的な脳神経外科医、さらに頭蓋底手術に精通する医師の術前予測の見解と比較し、診断レベルが、データの蓄積に応じてどのレベルまで向上するものかなどの評価を行う。こうして、臨床応用の可能性や、同じシステムが他院でも共用できるかなどの可能性についての検討を行う。

4. 研究成果

頭蓋底病 に する術前画像の機械学習については、機械学習による病理診 において、国際的にも機械学習による鑑別がトピックとなっている脊索腫と軟骨肉 腫の鑑別(CTやMRI上、肉眼的鑑別が困難であるが、前者は再発率の高い 性腫瘍、後者は良性腫瘍)が行えるかどうかについて 証を行い、スモールデータを元にした学習でも、90%以上の正確さをもってこれらの鑑別が行えるレベルに達した。良好な成果が達成されるに至ったため、国際誌投稿し、出版するに至っている (Yamazawa E, Takahashi S, Shin M, Tanaka S, Takahashi W, Nakamoto T, Suzuki Y, Takami H, Saito N. MRI-Based Radiomics Differentiates Skull Base Chordoma and Chondrosarcoma: A Preliminary Study. *Cancers* (Basel). 2022 Jul 3;14(13):3264. doi: 10.3390/cancers14133264. PMID: 35805036 Free PMC article.)

CT やMRI などの DICOM 画像を速やかに自動で融合できるような、システムの利用により、より短時間でシミュレーションモデルの作成が可能となっており、症例 討や手術中の3D アトラスに耐えうるモデル作成技術が完成し、証を行っている。これらを頭蓋底腫瘍を有する患者の手術所見と、実際の手術で比較討 することで、術前画像の立体的把握と術中の解剖構造の把握にが可能となり、現在有用性についての結果が出つつある。これらについては、一定の成果を、論文として作成し、国際誌に accept されている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Ai Kawaguchi, Masahiro Shin, Hirotaka Hasegawa, Yuki Shinya, Masaaki Shojima, Kenji Kondo	4. 巻 May 2;S1878-8750(22)
2. 論文標題 Endoscopic extended transclival approach for lower clival meningioma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 World Neurosurg	6. 最初と最後の頁 568
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.wneu.2022.04.115.	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 Yuki Shinya, Hirotaka Hasegawa, Masahiro Shin, Mariko Kawashima, Tomoyuki Koga, Shunya Hanakita, Atsuto Katano, Takehiro Sugiyama, Yuki Nozawa, Nobuhito Saito	4. 巻 Feb 26;S0360-3016(22)
2. 論文標題 High Dose Radiosurgery Targeting the Primary Tumor Sites Contributes to Survival in Patients With Skull Base Chordoma	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Int J Radiat Oncol Biol Phys.	6. 最初と最後の頁 172-179
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ijrobp.2022.02.024.	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 Erika Yamazawa, Satoshi Takahashi, Masahiro Shin, Shota Tanaka, Wataru Takahashi, Takahiro Nakamoto, Yuichi Suzuki, Hirokazu Takami, Nobuhito Saito.	4. 巻 Jul 3;14(13)
2. 論文標題 MRI-based radiomics differentiates skull base chordoma and chondrosarcoma: a preliminary study.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Cancers (Basel)	6. 最初と最後の頁 3264
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers14133264.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 9件/うち国際学会 5件）

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 錐体斜台部病変に対する神経内視鏡下経鼻頭蓋底手術における止血のテクニック
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会（招待講演）
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 海綿静脈洞浸潤性頭蓋底腫瘍に対する神経内視鏡下外側拡大蝶形骨洞手術
3. 学会等名 第80回日本脳神経外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 Endoscopic transsphenoidal anterior petrosal and transmastoid posterior petrosal approach
3. 学会等名 Interactive Training for Endoscopic Skull Base Surgery 2021 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 経鼻内視鏡頭蓋底手術「内視鏡ならではのポイント」 後頭蓋窩病変に対する内視鏡下頭蓋底手術
3. 学会等名 第28回日本神経内視鏡学会 (招待講演)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 Educational Session How to manage the complication of endoscopic skull base surgery: Preservation of the vasucular structure
3. 学会等名 World Federation of Neuro-Oncology Society 2022 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Masahiro SHIN
2. 発表標題 Endoscopic Approaches for Locally Aggressive Tumors in Carious Skull Base Regions.
3. 学会等名 Online practical Course on “Open Approach to the Skull Base” 2020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro SHIN
2. 発表標題 Endoscopic Transnasal Transpharyngeal Surgery for Skull Base Tumors in Cranovertebral Junction.
3. 学会等名 15th Asian-Oceanian International Congress on Skull Base Surgery. (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Masahiro SHIN
2. 発表標題 Endoscopic Extended Transsphenoidal Approach for Tuberculum Sellae Meningiomas: How to achieve safe maximum resection
3. 学会等名 2020 Interactive Training for Endoscopic Skullbase Surgery Course (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 錐体斜台部の頭蓋底腫瘍に対する神経内視鏡手術
3. 学会等名 第7回手技にこだわる脳神経外科ビデオカンファランス (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 辛 正廣
2. 発表標題 Endoscopic Transnasal Surgery for Pediatric Skull Base Tumors: Surgical Techniques Based on our Recent Experience
3. 学会等名 第46回 小児脳神経外科学会 (招待講演)
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	金 太一 (Kin Taichi) (90447392)	東京大学・医学部附属病院・特任准教授 (12601)	
研究分担者	河島 真理子 (Kawashima Mariko) (40803664)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	
研究分担者	新谷 祐貴 (Shinya Yuki) (20844616)	東京大学・医学部附属病院・助教 (12601)	

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
---------	---------