

癌病理画像診断の自動化について

大阪大学大学院 医学系研究科 保健学専攻

中根 和昭

はじめに

I. 社会的な背景

癌は、日本では2人に1人が罹患し、3人に1人が死亡する深刻な状況となっており、この対策が重要であることは言をまたない。人口の高齢化とともに、日本のがんの罹患者の数、死亡者の数は今後とも増加していくことが見込まれるが、特に以下の二つの問題が大きくとりあげられている。

I-1. 病理医の不足による問題

病理診断は、組織が癌化しているか否かを判定するだけでなく、治療方針を決定する上で必要不可欠な医療行為であるが、

- ① 病理診断を行うことができる病理医数は日本では2,000人弱しかおらず、この人数で、年間2,000万件の病理診断・2万2千件の病理解剖を処理している。病理診断に限ってみても、一人当たり平均1万件の診断をしていることになる。
- ② 日本では、病理医は全国9,000近くある病院のうち、600弱の施設にのみ常勤しているにすぎず、病理医の常駐しない施設が大半である。このような施設では、病理診断が必要な時に迅速に行えず、処置に遅れをきたすなどの深刻な事態が生じるおそれもある。
- ③ 病理診断を専門の検査会社に依頼した場合には、標本移送に時間が取られるため、診断に1-2週間以上時間がかかる。この間の患者や家族の精神的負担は非常に重いものになる。

I-2. 病理診断の手間・不確実性

病理診断は、病理医が顕微鏡を用いて標本にくまなく目を通す事で行われる。ところが、癌化している部分が存在するのか、存在したとしても標本内のどこにあるのかが分からないため、また、見落としはそのまま患者の生命に関わる問題になるため、非常に気を使う作業となっている。

もし、癌らしき部分を発見した場合には、その領域の大きさや浸潤の深さなどを手動で計測したのち、診断を下すのだが、

- ① 手間と時間がかかる、
- ② 見落としの恐れがある、
- ③ 病理医の技量・経験により結果が異なる、

の三点で問題がある。病理医育成には長時間の訓練を必要とされるため、早急に病理医の

数を増やすことは困難である。以上の事から病理診断を支援する電子化システムの開発は緊急の課題である。

Ⅱ．現在までの研究進展状況

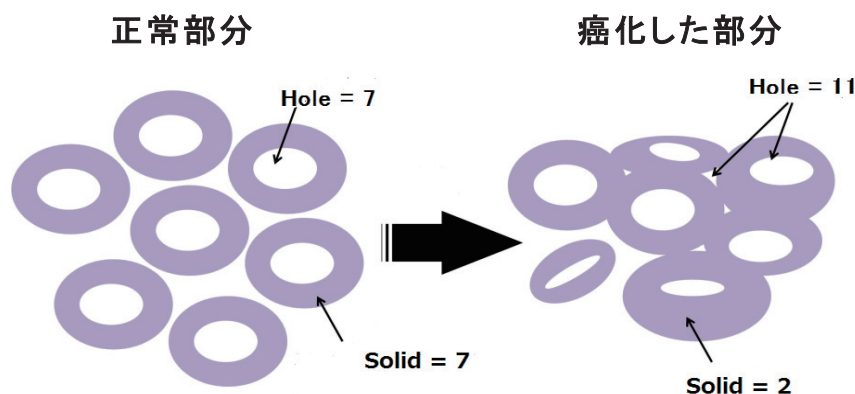
これまでは、パターン認識技術を応用・進化させたもので病理画像診断装置を開発しようとしてきた。しかし、癌の形態があまりにも多様なため、有効なものは開発されていない。

これに対し大阪大学大学院医学系研究科では「組み合わせ不変量アルゴリズム」を用いて癌病変部を抽出するソフトウェアを作成した。これはJSTの支援により、既にPCT出願を行い現在は、英・米・独・仏に各国移行を行っている。また特許の許諾もされて事業化に向けて動き出している（PCT番号 PCT/JP2010/000135）

Ⅲ．現在までに開発された原理について

癌が生体組織内で成長する過程では、まず正常な組織内で癌細胞の分裂が促進され、組織が増殖する（過形成）。次に、正常な組織では見られない異常な形態になる（異形成）。異形成がさらに進行して最終的に癌組織になる。この変化の様子を位相幾何学的な性質の変化として捉える。具体的には、生体組織標本に対して、位相幾何学的な指標（二種類の指標が定義できる）を撮像した画像データから読み取り、この指標の値が正常な場合の値と大きく異なる部分を『病理組織＝がん』と判定を行う。

病気というプロセスは、多要素系・複雑系であるため、一見物理法則には従わないように見える。しかし、病気が自然現象の一つである以上、物理法則の支配下であり、かつ数学で割り切ることが出来る部分は必ずあるはずである。今回、接触阻害の喪失をホモロジーの概念でとらえ、数値処理を行ったのだが、単純ではあるが、有効な手段であると考えられる。



Ⅳ．これまでの開発状況について

病理診断の半数を占める細胞診断については、欧米では自動化が進んではいる。しかし、病理診断（組織診断）は癌組織があまりにも多様なため、有効な支援技術は構築されていない。これまでのソフトウェアの開発は「パターン認識」を基礎として研究が進められてきた。しかし

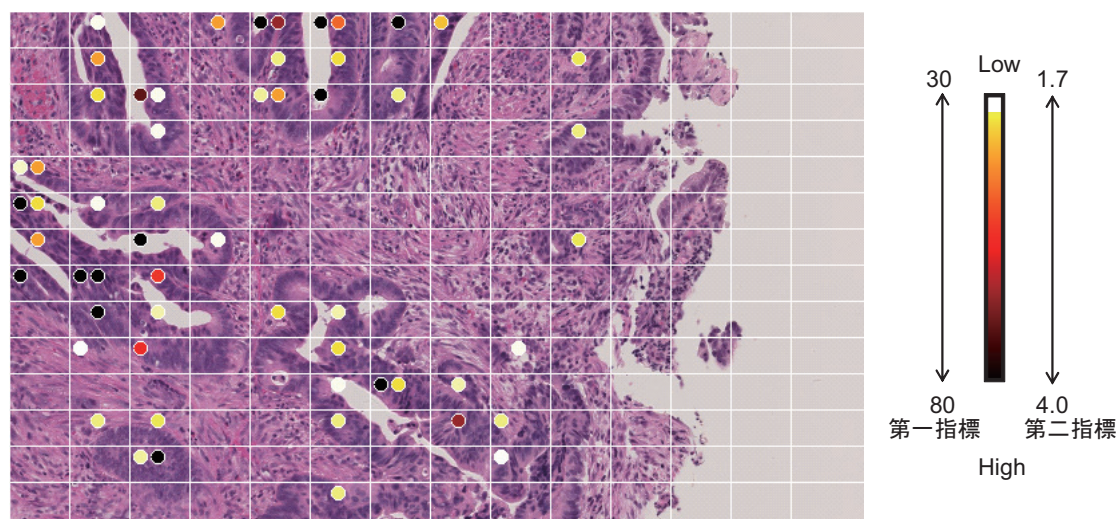
- ① 判定精度がライブラリー（データベース）量に依存する、
- ② ライブラリーの更新に多大なコストを要する、
- ③ ライブラリーに登録されていない形状の病変部を判定できない、
- ④ 高度なCPUを必要とし判定に時間がかかる（動作が重い）。

これらの問題点から実用には適したものは存在しない。そもそも無秩序に増殖を繰り返す癌組織には、決まったパターンは存在しない。

V. 位相幾何学的アルゴリズムの特徴

位相幾何学的アルゴリズムは、癌細胞の無秩序増殖による圧迫・浸潤を位相幾何学的な性質の変化として読み取るため、

- ① 癌の性質を判定条件に用いているため、偽陰性（見逃し）が非常に少ない、
 - ② ライブラリー参照を行わないため、極めて短時間で判定が可能、
 - ③ システムが軽いため一般の計算機で十分に機能する（Intel i7で1視野の処理で3秒程度）、
- となっている。以下が大腸癌組織に対して行った一例である。病変部には何らかの印が置かれていることが分かる。



また大腸癌について実際の病理医の診断と比較したのが以下の表である。

	疾患有り(病理医)	疾患なし(病理医)
本手法陽性	378	82
本手法陰性	0	29
感度 特異度 偽陽性率 偽陰性率	100 (378/378) 26.1 (29/111) 73.9 (82/111) 0 (0/378)	

*ROC評価法だと本結果は（AUC=0.63）、Acceptable（AUC=0.7）に少し足りない

本研究と同じ趣旨で作成されたソフトウェアにe-pathologist（NEC社製）があるが、これも大腸癌を対象としているが、パターン認識技術を基礎としたアルゴリズムを採用している。価格は百億円に近く、一般の医療施設が導入するのは困難であるうえ、判断に時間がかかるため、大量処理には向いていない。NECの技術者らと直接議論（2011年9月22日NEC本社にて）する機会があったが、上記結果と公開された数値を比較すると、多少ではあるが当方が上回っている。

VI. Fe-C鋼に対する応用

本手法は『組織構成要素の肥大による組織間の接触状況の変化』を読み取っている。Fe-C鋼（一般に使われる鋼）では、加熱・冷却を行うことで内部に炭素結晶が形成されるが、この結晶の性質により鋼全体の物理的な性質が決まる（急冷すれば樹状結晶になり硬度が上がり、緩冷すれば球状結晶となり耐摩耗性が上がる）。組織の状態は熟練工が顕微鏡画像から判断を行うが、ホモロジーにより分類も可能である。このことは、国際学科『The Fifth International Workshop NEW METHODS OF DAMAGE AND FAILURE ANALYSIS OF STRUCTURAL PARTS』で発表されて非常に好評価を得た。

考 察

今後の高度化目標と考察

現在までの研究により、非常に精度のよいアプリケーションが完成して、ほぼ自動的にすべての処理ができるようになった。本補助金による調査研究で、原理的な部分については、この考え方で正しいことに確信が持てた。

さらに、この手法に改良を加えることで、以下の課題について研究を進めたい。

・大腸癌のステージに合わせた分類

本開発期間中にグループ分類する手法を開発し、欧米で癌と判定されるグループ5を特異度30%以上で判定することを目標とする。30%であれば、ROC判定法でAcceptable（実用可能）となる。

・胃癌・肺癌に対する適用

胃・肺ともに、腺管構造を有しているため、大腸と共通する組織が多くある。しかし、これらの臓器は大腸組織ほど単純ではないし、胃癌・肺癌は特殊な形態をもつ癌が多く存在する。大腸癌で用いた手法が使える部分とそうでない部分を見極めると同時に、特殊例にも対応できるシステムを開発する。開発終了時にはこれらの癌で特異度30%を目指す。

・遠隔診断ツールの開発

インターネットを通じた病理診断の可能性を探る研究は長い間行われており、ネットの通信速度や計算機の性能の向上のため、導入のための環境はずいぶん整備されてきた。しかし、病理画像（2ギガ程度）を転送し処理する速度はない。本技術は高速な計算機は必

要ないため、標本のある施設で処理ができる。また、病変部を色彩分けできるため、コミュニケーションの問題を解決できるものと、期待されている。

要 約

自発的な組織形成現象は生命現象をはじめとして自然界に多く認められる。これらの組織形成現象の機構解明は実験・理論の両輪で進められ、様々な現象に対して成功してきている。パターン形成の原理の理解が進む一方で、組織の形成状況をどう評価するかに関しては、未だに統一的な指標は得られていない。結局、形のはっきりした組織に対しては研究が進んでいるが、複雑な組織の場合は観察者の主観に任せられるというのが現実である。数学を用いた客観的な指標での組織状態評価法の開発の意義は大きい。

生体組織が癌というシステムとしての統合的制御から逸脱した状態では、相互に連携を持ちながら機能している組織構成要素間の関係が崩れる。特に癌細胞は「接触阻害」（正常な細胞は近隣の細胞と接触すると成長が止まる）を喪失しているため、周囲の組織を圧迫しながら成長する。これは癌組織の形態の多様性を生み出す主要な原因となっている。周囲への圧迫が起きれば、組織内の要素は互いに接触し、ホモロジーは変化する。これに注目して、生体組織画像から癌組織を抽出する技術を開発した。現在までで大腸がんの組織画像に対して適用したところ、非常に精度のよい結果が得られた。この手法はパターン認識技術とは異なり、ライブラリー参照を行わないため、一般の計算機で極めて短時間での判定が可能であった。

文 献

- 1) 中根 和昭, Marcio Gameiro, 鈴木 貴, 松浦 成昭: 位相幾何学的手法に基づくアルゴリズムによる癌病変組織部抽出法の開発, 日本応用数学会論文誌: 第 22 巻 第 3 号 (2012)
- 2) Kazuaki Nakane, Takashi Honda, Edson Santos and Katsuyuki Kida: Topological Difference of Grain Composition in the WMZ (Weld Metal Zone) in Low Carbon Steel Plates (JIS-SS400), Advanced Materials Research (Trance Tech Publications, ISSN: 1022-6680), Vol. 566, pp. 399-405, (2012)
- 3) K. Nakane, Y. Tsuchihashi: A Simple Mathematical Model Utilizing a Topological Invariant for Automatic Detection of Tumor Areas in Digital Tissue Images: 11th European Congress on Telepathology and 5th International Congress on Virtual Microscopy (abstract)