

研究報告書

「統計学習と生体シミュレーションを融合した循環型手術支援」

研究タイプ: 通常型

研究期間: 平成26年10月～平成30年3月

研究者: 大竹 義人

1. 研究のねらい

本研究のねらいは、治療後に活用されることのほとんどない、多くの病院に眠っている膨大な量の医用画像を中心とするビッグデータを有効に活用する事である。

臨床的に有用なキラーアプリケーションとして、治療の低侵襲化と高精度化を実現する手術支援システムを開発することで、医用画像ビッグデータの社会的受容性が高まり、より多くの医療施設からの協力を得る事でデータベースを更に拡充し、これにより学習データが増加する事でアプリケーションの性能が向上する、という循環型手術支援フレームワークの構築を目指した。ここでは、提案する循環型フレームワークの一つのコアアプリケーションとして整形外科手術に着目し、診断・手術計画・術後予測を多面的に支援するシステムを構築するとともに、そこで必要となる大規模なデータベースの構築を行った。

整形外科をはじめとする多くの臨床領域では、CT や MRI など詳細な三次元情報を得られる一方で侵襲や計測コストの高いモダリティと共に、二次元X線投影像や超音波、内視鏡などの低侵襲であるが情報量の少ないモダリティが併用される。特に毎年行われるスクリーニング検査や、静止状態だけでなく動的なモニタリングが必要な場合などには後者のモダリティが用いられる。しかし、二次元投影像やノイズの多い超音波画像から患者の三次元的な解剖構造を推定する事は容易ではなく、熟練した専門医の経験と知識に頼っているのが現状である。整形外科では専門医が患者ごとに時間をかけて X 線投影像から骨格の形状や関節角度あるいは筋肉の付き方を計測・推定し、患者が動いた時に力のかかる方向を想像しながら適切な人工関節の種類や位置、骨接合の位置や術式を決定している。

本さがけプロジェクトでは、このような低侵襲モダリティからの三次元解剖構造推定の全自動化により、解析の高精度化および飛躍的な高速化を実現し、これまで現実的な時間では不可能であった1000症例を超える大規模症例での解析を実現した。また、CT画像に含まれる微小な輝度値変化のパターンを解析する事で、従来では不可能であった下肢の大きな筋肉全体の筋線維構造推定を可能とし、患者個別の筋骨格動態シミュレーションに利用可能なモデルの構築を可能とすると共に、医用画像ビッグデータと生体シミュレーションの融合(データ同化)の可能性に迫った。

2. 研究成果

(1) 概要

本プロジェクトの研究成果は、大きく2つに分けられる。大規模な医用画像・手術記録のデータベース構築(研究テーマ A)およびそれを活用したアプリケーション開発(研究テーマ B・C)である。特に、大規模なコホートを対象とした医用画像解析研究では、データ収集の困難さと共に解析の自動化が一つの大きなカギである。これらの制約から、従来の統計的臓器形状モデ

ルや生体シミュレーションモデルの構築に関する研究では、数十例から百症例程度の小さなデータベースが用いられてきた。本研究では、大阪大学病院整形外科をはじめとする先端病院の医師たちのデータベース構築における全面的なバックアップと、工学研究者による解析システムの全自動化の実現、の二つの相乗効果により、1000 症例を超える大規模データベースの収集およびそれを活用した高精度な手術支援システムの構築が可能となった。

本プロジェクトで構築したデータベースの一つは、股関節疾患患者を対象としたもので、CT や MRI、X 線投影像、といった画像データに加えて、手術の計画データ(専門医が患者ごとに作成した人工股関節の種類と設置位置の計画)および実際に行われた手術の操作記録(手術ナビゲーションシステムによって記録された実際の設置位置)が含まれており、全てのデータは患者 ID によって紐づけられている。このため、一人の患者の術前・術中の状態に加え、この手術によって術後どのように変化していったかを知ることができる貴重なデータベースである。

また、アプリケーション開発においては、特に筋骨格系の解析に焦点を当てた。整形外科における手術計画は、従来主に CT 画像のみを用いて行われてきた。CT 画像では撮影台に寝た状態での骨格筋の形態は得られるが、立位や座位など日常生活動作を行う際には関節や筋肉の状況が変化する。CT で撮影できない立位や座位、あるいは動作などは、低侵襲かつ撮影姿勢が限られない X 線投影像を用いて計測されるが、二次元画像から三次元的な形態の変化を推定する事は熟練した医師にとっても容易ではない。本プロジェクトでは、人工関節手術計画の高精度化により術後の脱臼やゆるみを防止する事を目的とし、CT と X 線画像から機能時の骨格筋の形態を全自動で、かつ定量的に解析可能なアプリケーションの開発を行った。

(2) 詳細

研究テーマ A 「大規模医用画像データベースの構築」

大規模データベースの構築においては、複数の医療機関と連携し、各機関での倫理審査を経た後、全てのデータに対して連結可能匿名化を行い、複数のモダリティ間での患者 ID での紐づけは保ちつつ、患者の個人情報情報は削除した。画像の匿名化は北米放射線会議(RSNA)推奨の国際標準(DICOM Supplement 142)に準拠したソフトウェアを用いた。患者 ID と個人情報との対応表はパスワードを設定した後、各担当医師が所有する外部と接続できないパソコンで管理している。本研究で構築したデータベースとその内容を表 1 に示す。これらのデータベースは、研究テーマ B・C で述べるアプリケーション開発の基盤となったと同時に、まだ十分に活用できていない部分もあり、今後の本研究分野の発展に資する財産の一つであると考えられる。

表 1 本研究で構築したデータベースの一覧

Target anatomy	Institution	Modality	# of cases
Lower extremity	Osaka University	CT	>3000
	Johns Hopkins University (USA)	X-ray projection	>1000
		Surgical log	>1000
		MRI	> 700
		Micro CT	~40
		Cadaver measurements	~20
Upper abdomen	Osaka University	CT	>3000

		MRI	~40
Chest	Kanazawa University	CT	~40
		X-ray video	~40

研究テーマ B 「低侵襲計測画像(X線投影像)を用いた骨格動態の全自動解析システム」

医用画像ビッグデータに埋もれている人体の筋骨格動態に関する知識を活用する一つのアプリケーションとして、筋骨格治療において術前診断・手術計画・術後の予後評価に広く用いられている X 線投影像の解析システムを構築した。特に、人工股関節手術においては、立位や座位で撮影した個々の患者の X 線画像から、骨盤や大腿骨の位置関係をより高精度に推定する事が手術の成否のカギとなるが、従来の診断・治療においては医師が手作業で二次元投影像上での作図計測を行い、一般的な人体の骨格形態から角度を推定する手法が用いられてきたが、精度や計測に時間がかかるといった問題があった。

そこで、本研究では図 1 に示すように、患者の CT 画像と X 線投影像から、全自動で骨盤・大腿骨の三次元的な位置関係を推定するシステムを構築した。これにより、1 症例につき数分程度で高精度な骨格動態の解析が可能となったため、過去に撮影したたくさんの患者で、立位や座位などの機能時の骨格の状況を統計的に解析し、一人の患者の疾患進行による動きの変化や年齢別の変化、疾患グループによる変化などが解析可能となった。これらの情報は、術前の診断や手術計画に役に立つだけでなく、術後の長期的な予後予測を行うためのシミュレーションシステムの構築にも非常に有用である。

本研究成果の、基盤技術については報告者が主著者の論文発表 1(Physics in Medicine & Biology, 2016 年 IF: 2.742)に、また一つの臨床応用例として骨盤と大腿骨について、大規模データベースでの解析を行った結果を論文発表 3,4(Journal of Arthroplasty, 2016 年 IF: 3.055)にて発表した。本システムは、股関節だけでなく、他の筋骨格動態解析にも応用が可能であり、膝関節(主要な学会発表 6)や肋骨動態(主要な学会発表 4)にも適用し、臨床的に有用な成果を得た。

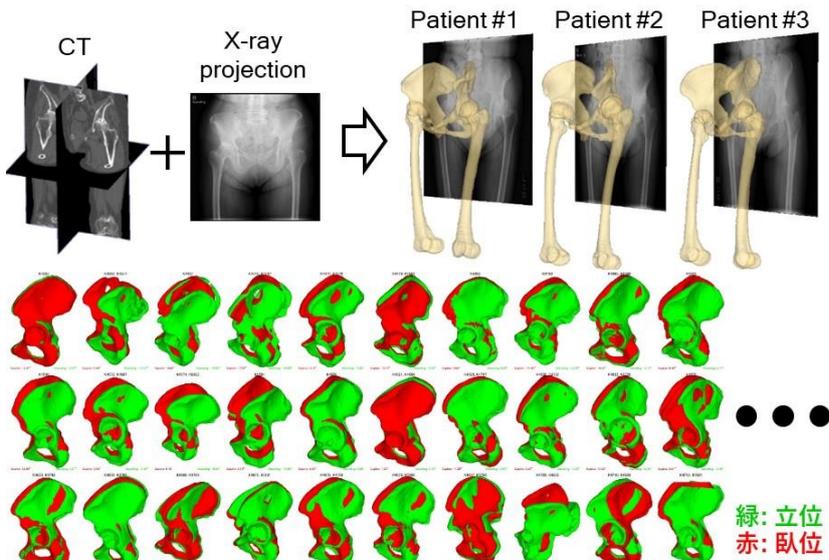


図 1 X 線投影像から全自動で立位時の骨盤・大腿骨の三次元位置を推定するシステム

研究テーマ C: 「被験者個別の筋骨格機能シミュレーションのための筋骨格モデリング」

診断および治療計画において、治療後の患者の予後を予測するシミュレーション技術は近年ますます重要性が増している。計算機の小型高速化により、近い将来臨床現場でも精密な筋骨格動態シミュレーションが利用可能なレベルになると考えられる。しかし、現状では、シミュレーションに用いるモデルの構築に問題がある。患者自身の解剖構造を精密に再現する事が困難であるため、患者個別の治療計画などに直接応用する事はできない。

本研究では、下肢の筋骨格シミュレーションに対象を絞り、患者個別の精密な予測シミュレーションを可能とするための筋骨格モデルを患者自身の CT 画像から全自動で構築するシステムを構築した。図 2 に、構築したシステムにより作成した筋骨格モデルの例を示す。本システムでは CT 画像(図 2a)から、深層学習によるセマンティックセグメンテーションを用いて下肢の 19 の筋肉それぞれの三次元形状をモデル化する(図 2b)。さらに、各筋肉の内部の筋肉組織と周辺の結合組織のわずかな密度の違い(CT 画像における輝度値の違い)から、筋線維走行を推定するアルゴリズムを構築する事で、図 2c のような患者個別の筋形状および筋線維走行モデルを作成した。本システムは CT 画像から全自動で、1 症例につき数分で解析が実行可能であるため、図 2d に示すような大規模データベースを用いた解析も可能となった。患者個別の筋肉の付き方や、疾患状況の変化に伴う筋肉の状態の変化が解析可能となる事で、本システムは生体シミュレーションのためのモデル構築だけでなく、筋委縮の定量評価や患者個別のリハビリテーションメニューの作成などにも応用可能である。

患者個別の筋線維モデル構築に関しては主要な学会発表 1,2(本研究分野のトップカンファレンスである MICCAI, 2 は Best Paper Award 受賞)、本モデル構築のための要素技術となる筋附着部位の推定アルゴリズムに関して論文発表 2(International Journal of Computer Assisted Radiology, 2016 年 IF: 1.863)、予備実験としてデータ収集のために行った遺体実験の成果を論文発表 5(Journal of Arthroplasty, 2016 年 IF: 3.055)にそれぞれ発表した。

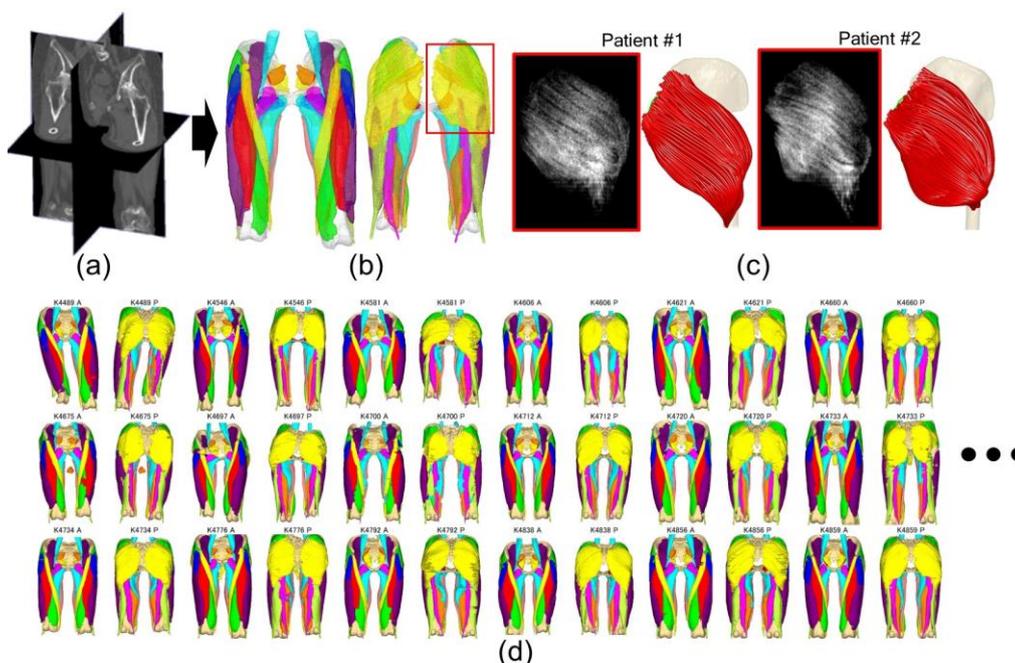


図 2 被験者個別の三次元的な骨格・筋肉形状・筋線維走行を CT 画像からモデル化した結果

3. 今後の展開

本プロジェクトで構築した大規模医用画像・手術記録データベースのデータ公開に関しては、研究開始当初より検討を続けていた。研究期間中に個人情報保護に関してより厳しい方向の法改正もあり、まだ実現できていないが、オプトアウトなどの適切なメカニズムを整備する事で社会的受容性をさらに高め、個人の利益目的でなく、適正な利用を目的とした研究者たちとは広く共有できるシステムを作りたいと考えている。また、研究テーマ C で開発した、深層学習による CT 画像からの筋肉の三次元モデリングシステムに関しては、学習済みのモデルのみからは患者データ(学習データ)を復元する事はできないので、これに関しては一般公開する予定である。

本研究では、整形外科医の中でも特に股関節手術における高い専門性を有する専門医が過去に作成した手術計画、および実際に行った手術操作の記録(手術ナビゲーションシステムのログ)も、それぞれの手術に関連する医用画像と共に収集し、データベース化した。本研究期間では、これらの情報の全てを十分に活用する事ができなかったが、今後、このデータベースから expert knowledge を抽出し、専門医でない医師でも自動的に患者個別に最適化された計画を作成できるようにするシステムが構築可能と考える。また、本データベースに含まれる過去の患者データと少量の(低侵襲な)計測データと、研究テーマ C で構築した患者個別のバイオメカニクスシミュレーションとのデータ同化を行う事で、術後の予後予測の精度を飛躍的に向上させることも可能となると考える。

また、研究テーマ B で構築したシステムは筋骨格や X 線投影像に限らず他の臨床領域・モダリティにも応用可能である。具体的には小児患者など被曝量の問題からこれまで三次元診断が行えなかった症例での高精度な術前計画や、拍動する心臓内部の微細組織への高精度なカテーテル焼灼術(生体組織を小さく焼き切る手術)など従来の二次元モニタリングでは技術的に不可能であった術式など、新しい概念の治療プロセスを開拓する可能性を持っている。さらに、数万、数十万というオーダーの症例数の医療ビッグデータ構築が実現すれば、3000 件に 1 件の脊椎手術で起きていると言われる部位取り違い手術など、非常に稀にしか起こらない医療事故や症例のロングテールの解析も可能になると考える。

4. 評価

(1) 自己評価

医師・臨床検査技師・歯科医師をはじめとする医療分野の専門家との密接な連携を積極的に行うことで、整形外科、腹部外科、呼吸器外科、歯科、などのいくつかの臨床領域で、大規模な医用画像および手術記録のデータベースを構築する事ができた。特定の疾患を対象とした画像解析研究は、これまでデータ収集・解析にかかる時間と労力の限界から、数十症例程度を対象とした研究にとどまっていたが、本研究では特に大阪大学医学部整形外科の医師たちの全面的なバックアップと、報告者を中心としたグループで開発した画像の自動解析アルゴリズムにより、1000 症例を超える股関節疾患患者を対象とした大規模なデータ収集および解析を可能とした。股関節疾患に特化したデータベースとしては、世界的にも最大規模のサイズと言える。

3 件の臨床論文(Journal of Arthroplasty, 2016 年 IF: 3.055)を含む外部発表を通じて、大規模データベースが医療の現場で、手術計画の作成および高精度化に寄与する具体例を示すことができ、他の臨床領域への今後の波及効果も大きいと考える。また、報告者自身にとって

は、本さがけ事業のおかげで多くの特に同世代の医療分野の専門家たちと新しい研究プロジェクトを立ち上げることができ、密接な共同研究体制を確立する事ができた。これにより、今後の後輩研究者たちの人材交流をはじめ、大学規模での共同研究プロジェクトなど今後の医工連携を加速する、という波及効果も考えられる。

CT 画像からの患者個別の筋線維構造解析については、医用画像解析分野のトップカンファレンスである MICCAI の本会議に 1 本、ワークショップに 1 本採択され、ワークショップの論文については Best Paper Award を受賞した。本研究結果が国際的にも高く評価された結果であるとする。

研究費執行については、初年度に大規模計算サーバを購入して運用を開始し、予備的な比較的小規模データベースを用いたアルゴリズム開発を開始し、二年度目にデータベースの大規模化に伴い、大容量データ管理用ファイルサーバを購入した。また、初年度から一貫して、単発的に必要となる大規模演算に関してはパブリッククラウドを活用するように努める事で、効率的な予算執行ができたとする。

(2) 研究総括評価(本研究課題について、研究期間中に実施された、年2回の領域会議での評価フィードバックを踏まえつつ、以下の通り、事後評価を行った)。

ビッグデータ解析の重要な応用分野の1つに医療がある。CT、MRI などの医用画像を含む医療ビッグデータを統合解析することで、個々の患者のデータをその担当医が利用するレベルを超えた展開が期待できる。

本研究では、まず、医療機関と連携して 1000 症例を超える医用画像と手術の計画データや操作記録を含むデータベースの構築を行った。股関節疾患に関しては世界最大規模のものである。そして、このデータベースを活用し、統計解析や機械学習の手法を用いることで、患者が撮影台に寝た状態で撮影した CT 画像と立位や座位で撮影した 2 次元 X 線画像からの高精度な骨格動態の自動解析、さらに CT 画像からの筋骨格モデルの自動構築の方式を開発した。前者は手術計画の策定や術後の長期的予後予測、後者は筋萎縮の評価やリハビリメニューの作成への応用が期待できる。論文は、医用画像解析分野のトップカンファレンス、臨床分野の学術雑誌などで多数発表されており、学術的にも優れた成果をあげている。

患者のデータは簡単に公開できるものではないため、制度的にも壁がある感は否めないが、今後も医療関係者との連携を通して、より多くのデータの収集・整備とより多くの関係者間でのデータ共有の可能性を探るとともに、本研究結果の実用化を進めることを期待したい。

5. 主な研究成果リスト

(1) 論文(原著論文)発表

1. **Yoshito Otake**, A.S.Wang, A.Uneri, G.Kleinszig, S.Vogt, N.Aygun, S.-f. L. Lo, J.-P. Wolinsky, Z.L.Gokaslan, J.H.Siewerdsen, 3D–2D registration in mobile radiographs: algorithm development and preliminary clinical evaluation., *Physics in Medicine and Biology*, 60(5), 2075-2090, 2015.

2. Norio Fukuda, **Yoshito Otake**, Masaki Takao, Futoshi Yokota, Takeshi Ogawa, Keisuke Uemura, Ryosuke Nakaya, Tamura K, Robert Grupp, Farvardin A, Mehran Armand, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Estimation of attachment regions of hip muscles in CT image using muscle attachment probabilistic atlas constructed from measurements in eight cadavers., Int J Comput Assist Radiol Surg., 12(5), 733-742, 2017.
3. Keisuke Uemura, Masaki Takao, **Yoshito Otake**, Koki Koyama, Futoshi Yokota, Hidetoshi Hamada, Takashi Sakai, Yoshinobu Sato, Nobuhiko Sugano, Change in pelvic sagittal inclination from supine to standing position before hip arthroplasty. , J Arthroplasty, 32(8), 2568-2573, 2017.
4. Keisuke Uemura, Masaki Takao, **Yoshito Otake**, Koki Koyama, Futoshi Yokota, Hidetoshi Hamada, Takashi Sakai, Yoshinobu Sato, Nobuhiko Sugano, Can Anatomical Measurements of Stem Anteversion Angle be considered as the Functional Anteversion Angle?, J Arthroplasty, in press.
5. Masaki Takao, **Yoshito Otake**, Norio Fukuda, Yoshinobu Sato, Mehran Armand, Nobuhiko Sugano, The Posterior Capsular Ligamentous Complex Contributes to Hip Joint Stability in Distraction. J Arthroplasty, in press.

(2)特許出願

なし

(3)その他の成果(主要な学会発表、受賞、著作物、プレスリリース等)

【主要な学会発表】

1. **Yoshito Otake**, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Masaki Takao, Shu Takagi, Naoto Yamamura, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredrik Westin, Nobuhiko Sugano, Sato Yoshinobu, Patient-specific skeletal muscle fiber modeling from structure tensor field of clinical CT images, 20th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), 2017年9月.
2. **Yoshito Otake**, Kohei Miyamoto, Axel Olliver, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredric Westin, Masaki Takao, Nobuhiko Sugano, Beom Sun Chung, Jin Seo Park, Reconstruction of 3D muscle fiber structure using high resolution cryosectioned volume, 20th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), MSKI workshop (Computational Methods and Clinical Applications in Musculoskeletal Imaging), 2017年9月. [Best Paper Award]
3. **Yoshito Otake**, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Masaki Takao, Shu Takagi, Naoto Yamamura, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredrik Westin, Min Suk Chung, Nobuhiko Sugano, Sato Yoshinobu, Reconstruction of patient-specific fiber arrangement of skeletal muscles from clinical CT, CARS 2017 – Computer Assisted Radiology and Surgery, 2017年6月.

【受賞】

International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), MSKI workshop (Computational Methods and Clinical Applications in Musculoskeletal Imaging), Best Paper Award. (2017)

【著作物】

(総説) 大竹 義人, 医用画像解析・手術支援システムにおけるレジストレーション, Medical Imaging Technology, 35(1), 11-17, 2017.