

Support Vector Machine を用いた
色素内視鏡の早期胃癌に対する
診断能の客観的評価

氏名 小川 亮

所属 山口大学大学院医学系研究科

応用分子生命科学系専攻 消化器内科学分野

平成 30 年 2 月

目次

1. 要旨	3
2. 研究の背景および目的	4
3. 方法	5
(1) 対象	5
(2) 画像の取得	6
(3) 病変範囲の決定と RGB 値の抽出	6
(4) マハラノビス距離	7
(5) 機械学習及び F1 measure の算出	7
(6) 内視鏡医による主観的評価	8
4. 結果	9
5. 考察	10
6. 結語	11
7. 謝辞	11
8. 参考文献	12

1. 要旨

早期胃癌の診断には癌部・非癌部の色調差が用いられるが、この色調差を客観的に評価した報告は少ない。内視鏡画像の癌部・非癌部、それぞれからランダムに画素を抽出し、画素の色調差を用いた機械学習により、観察方法別の胃癌診断能を検討した。

方法

病理組織学的に診断が確定した早期胃癌 20 病巣を対象とした。白色光観察とインジゴカルミン色素内視鏡観察、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察による画像を用意した。治療後の病理学的所見に基づいて、内視鏡画像上の癌部・非癌部の境界を確定した。3つの観察法による各画像の癌部・非癌部からそれぞれ、輝度値が同等な 2000 画素をランダムに抽出し、各画素の RGB の値を成分とする 3 次元ベクトルをサンプルとした。まず、それぞれの画像診断能につき、マハラノビス距離による検討を行った。

続いて、癌部・非癌部の 100 画素を訓練サンプル、残りの 1900 画素をテストサンプルとし、訓練サンプルを用いてサポートベクターマシン(SVM)を学習し、SVM によりテストサンプルを癌か否か診断した。観察方法別の早期胃癌診断能は、F1 measure で評価した。

結果

全 20 病巣の観察方法別のマハラノビス距離の平均値は白色光、インジゴカルミン、酢酸加インジゴカルミンそれぞれで 1.52、1.32、2.53 であり、有意差はなかった。続いて、SVM による診断の F1measure は、それぞれ平均が 0.636、0.618、0.687 であり、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察による画像は白色光観察やインジゴカルミン色素内視鏡観察の画像より、色調差による胃癌の診断に適していた。(p<0.05)

結論

内視鏡画像からの画素の RGB データを用いて、SVM を学習することで、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡が色調変化に基づく早期胃癌に有用であることが示された。

2. 研究の背景および目的

早期胃癌の内視鏡診断には、高解像度の video endoscope が用いられ、白色光観察や色素内視鏡観察により病変の検出能が向上してきている[1-3]。また、NBI などの画像強調内視鏡を併用した拡大内視鏡観察により、病変の質的診断能も向上してきていると報告されている[4-6]。しかしながら、これまでの早期胃癌の内視鏡診断能の評価は、内視鏡医の主観的判断に基づいたものであり、客観性に問題点があった[7, 8]。したがって、我々は内視鏡画像上の癌部と非癌部それぞれからランダムに抽出された画素の RGB データを用いて Support Vector Machine(SVM) [9]を学習し、その識別器により観察法別の診断能の客観的評価を行った。

早期胃癌の内視鏡診断は、病変表面の色調や性状が周囲と明瞭に異なることで行われる。胃癌のスクリーニングでは白色光観察が基本である。また、インジゴカルミン色素内視鏡は簡便であり、癌の診断に有用とされている[7, 8]。さらに酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡は、酢酸に対する胃粘膜の防御反応によると推測される粘液の増加が、腫瘍部と非腫瘍部で異なることを利用した方法であり、胃癌の高い診断能が報告されている[10, 11]。

近年の人工知能分野の発展は目覚ましく、医療分野への応用も期待されている[12, 13]。しかしながら、内視鏡分野への応用は、Barret esophagus における dysplasia 病変の検出と膨大なデータを有する capsule endoscopy の診断支援についてのみである[14, 15]。今回、我々は、癌部と非癌部を高精度で識別できる機械学習の一つである SVM を用いて、癌部、非癌部の色調差による診断能を観察法別に比較検討をした。

3. 方法

(1)対象

対象は、2014年6月から2016年8月までの間に山口大学医学部附属病院で上部消化管内視鏡検査を施行し、内視鏡的切除もしくは外科的切除が施行され、治療後に得られた標本より病理組織学的に診断が確定した早期胃癌18病巣である。症例の臨床病理学的特徴を表に示す (Table 1)。

Table 1: Clinicopathological features of the early gastric carcinomas.

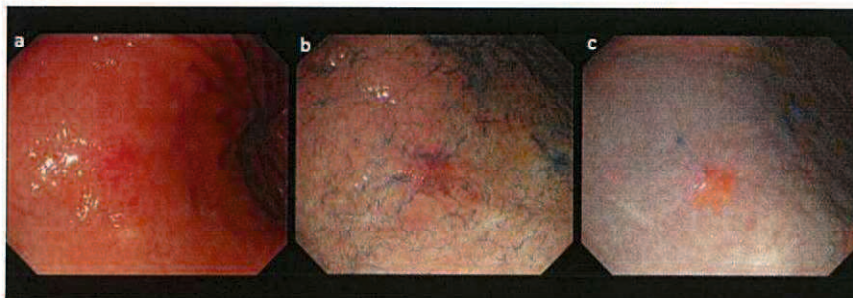
Age	Mean	71.2
Sex	Male	13
	Female	5
Location	Upper	2
	Middle	5
	Lower	10
	Residual stomach	1
Lesion diameter	Mean	25
	<20 mm	6
	≥20 mm	12
Macrosopic type	Elevated type	6
	Depressed type	12
Color	Reddish	11
	normal-colored	2
	Discolored	5
Tumor Differentiation	Differentiated	17
	Undifferentiated	1
Invasion depth	Mucosal layer	13
	Submucosal layer	5
Coexistence of the ulcer	Positive	1
	Negative	17

本研究は、山口大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得て施行した。本検討の18病巣、全てにおいて、切除前に患者の同意を得て画像の取得をしている。

(2)画像の取得

内視鏡は GIF-H260Z (Olympus, Tokyo) を使用し、画像プロセッサは EVIS LUCERA ELITE (Olympus, Tokyo) を用いている。すべての病巣に対して、白色光観察、0.2%インジゴカルミン散布を行い、その後、0.2%インジゴカルミンに 2.1%酢酸を加えた溶液を病変に散布、十数秒経過後に撮影を行った。同一病巣に対して、白色光観察、インジゴカルミン色素内視鏡観察、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察による画像を取得した(Fig. 1)。

Fig. 1



(3)病変範囲の決定と RGB 値の抽出

18 症例より観察法別の内視鏡画像 54 枚を得た。切除標本の実体顕微鏡所見及び病理学的組織学的所見をもとに、切除前の内視鏡画像上に癌部と非癌部の境界を決定した。(Fig. 2)

各画像の癌部と非癌部それぞれからランダムに画素を抽出した。識別対象となる画素の輝度値の違いを除外する目的で、抽出された画素の RGB 値からその画素の輝度値を求め、癌部と非癌部の輝度値が同等である画素を、癌部・非癌部それぞれから 2000 画素をランダムに選択し、その画素の RGB の値を成分とする 3 次元ベクトルをサンプルとして検討に用いた[16]。(Fig. 3)

Fig. 2

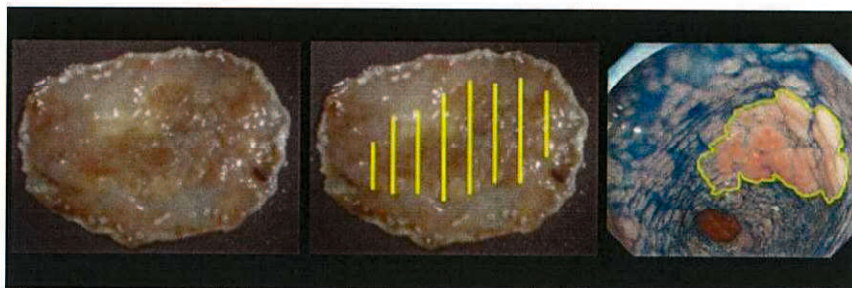
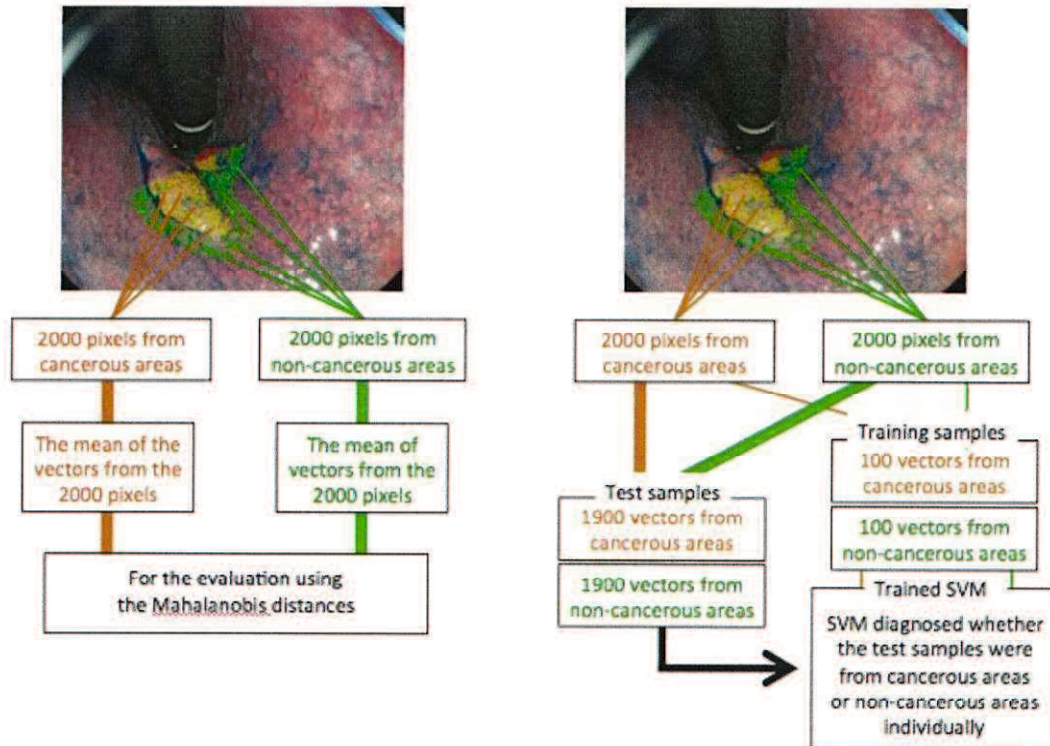


Fig. 3



(4)マハラノビス距離

マハラノビス距離はパターン認識の分野で広く使用される仮想の距離であり、癌・非癌の色調差を距離で表したものである[17]。癌部より得られた 2000 画素より RGB 値のベクトルおよび共分散、同様に非癌部から得られた 2000 画素より RGB ベクトルおよび共分散を推定した(Fig. 3)。18 病巣の白色光、インジゴ散布、酢酸加インジゴ散布の各画像より癌・非癌部間のマハラノビス距離を算出した。

(5)機械学習及び F1 measure の算出

癌部と非癌部からそれぞれ輝度値が同等とみなされる 2000 画素の内、癌部・非癌部の 100 画素を訓練サンプル、残りの 1900 画素をテストサンプルとした(Fig. 3)。訓練サンプルを用い、LIBSVM[18]を学習し、その SVM でテストサンプルを癌か否か診断した。各病巣について観察法ごとに、SVM により得られた診断能を評価した。診断能の指標には、感度（再現率）と陽性的中率（適合率）の調和平均として算出される F1 measure を用いた[19]。観察法別に 18 病巣の F1 measure の平均を求め、統計学的に比較した。

(6)内視鏡医による主観的評価

18 病巣より得た白色光、インジゴ散布、酢酸加インジゴ散布の 54 画像をランダムに並べ替え、病理学的評価や事前の内視鏡画像の情報を完全に遮断した上で 5 人の内視鏡医が癌と診断しうるか評価した。また、画像は 1 度のみ閲覧できるようにし、再評価は禁止した。観察法別の胃癌診断能を統計学的に評価した。

4. 結果

観察法別のマハラノビス距離の平均値は、白色光観察が 1.52、インジゴカルミン色素内視鏡観察が 1.32、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察が 2.53 であり、酢酸加インジゴカルミン 散布で高い傾向にあったが、有意差はなかった(Fig. 4)。

F1 measure の平均値は、白色光が 0.636、インジゴカルミンが 0.618、酢酸加インジゴカルミンが 0.687 となった。酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察による画像は白色光観察やインジゴカルミン色素内視鏡観察の画像より、色調差による胃癌の診断に適していた(Fig. 5)。

5 人の内視鏡医による胃癌診断能は白色光が 52.2%、インジゴカルミンが 50%、酢酸加インジゴカルミンが 83.3% であり、酢酸加インジゴカルミン 散布で有意に診断能が高く、SVM による検討と同様の結果であった(Fig. 6)。

Fig. 4

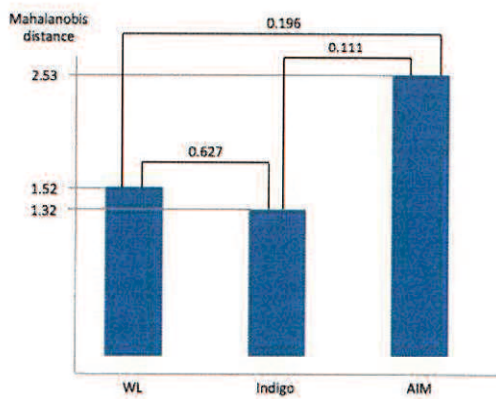


Fig. 5

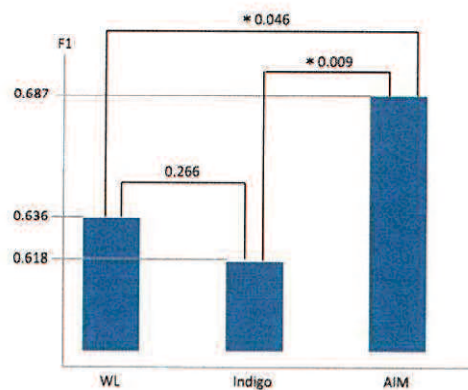
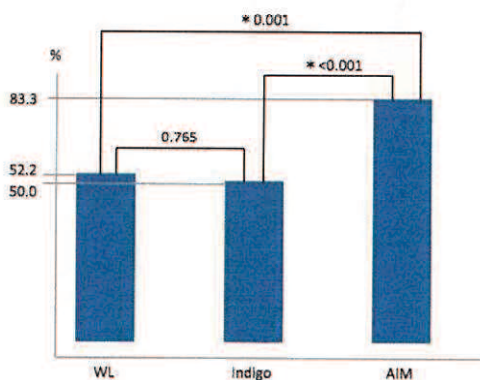


Fig. 6



5. 考察

現在までの内視鏡分野における観察法の有用性評価は、内視鏡医の画像に対する主観的な評価をもとに成り立っており、客観的な検討はほとんど行われていない。また、インジゴカルミン色素内視鏡観察や酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察の有用性は、内視鏡医の主観的な評価に基づいて評価されている[7, 8]。本検討では、内視鏡画像から画素をランダムに抽出し、画素の RGB データを用いたマハラノビス距離や SVM を用いて評価することで、客観的に色調差による内視鏡画像診断法の評価を行った。

近年、機械学習は医療分野において、診断の支援として注目されている[12, 13]。今回、我々が用いた SVM は、データ・知識型人工知能の一手法に分類され、優秀なパターン識別能力を持ち、種々の分類や回帰分析、分布の推定等に利用されている。SVM は、学習に用いた訓練サンプルを最大識別できる位置に識別境界線を設けることで、2 クラスを高精度で識別する[20, 21]。また、診断能の指標としては、F1 measure を用いた。F1 measure は、感度のみではなく、陽性的中率にも着目した指標であるため、検査の正確な評価指標であるとされている[19]。SVM および F1 measure を応用した検討として、Van der Sommen らは Barrett's neoplasia における画像支援の有用性を示している[14]。

早期胃癌の内視鏡診断は、病変表面の色調や性状が周囲と明瞭に異なることで行われる。酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察は、通常光観察およびインジゴカルミン色素内視鏡観察と比較し、色調差による胃癌診断に適した観察法といえた。Kawahara らは、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察で胃癌の境界診断を行った病巣では、内視鏡的切除の成績が良好であったことを報告している[10, 11]。今回の検討から、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡観察の有用性は色調差の強調に基づくものと考えられた。

胃癌の内視鏡診断に機械学習による識別器を用いる場合、汎用性のある様々な病巣に対応可能なシステムが望ましい。しかしながら、我々はこれまでの検討で、内視鏡画像においては、個々の病巣で癌部の色調や非癌部の胃炎粘膜の色調が異なるため、ある個人のデータを他人に応用すると診断能が低下してしまうことを報告している[22]。従って今回の検討のように、個々の画像において、リファレンスとなる非癌部の色調と癌部の色調差を検討することが必要である。

今回の検討は、単施設の少数例を対象とした検討である。また内視鏡的治療の適応となる分化型の胃癌が大部分を占めている。今後、他施設も含めた多数例を対象に様々な組織型の胃癌の診断に検討を広げていきたいと考えている。

6. 結語

SVM を用いることで、酢酸加インジゴカルミン色素内視鏡が色調変化に基づいた早期胃癌の診断に有用であることが客観的に示された。

7. 謝辞

本稿を作成するにあたり指導頂いた坂井田 功教授、西川 潤教授、浜本 義彦教授、および共著者の先生方。そして学位審査を引き受けて頂いた先生方に厚く御礼申し上げます。

9. 参考文献

1. Kaise M, Kato M, Tajiri H (2010) High-definition endoscopy and magnifying endoscopy combined with narrow band imaging in gastric cancer. *Gastroenterology Clinics of North America* 39 : 771-84. <https://doi.org/10.1016/j.gtc.2010.08.028>
2. Sugano K (2015) Detection and Management of Early Gastric Cancer. *Curr Treat Options Gastroenterol* 13 : 398-408. <https://doi.org/10.1007/s11938-015-0070-y>
3. Lambert R, Saito H, Saito Y (2007) High-resolution endoscopy and early gastrointestinal cancer...dawn in the East. *Endoscopy* 39 : 232-7
4. Ezoe Y, Muto M, Uedo N, Doyama H, Yao K, Oda I, Kaneko K, Kawahara Y, Yokoi C, Sugiura Y, Ishikawa H, Takeuchi Y, Kaneko Y, Saito Y (2011) Magnifying narrowband imaging is more accurate than conventional white-light imaging in diagnosis of gastric mucosal cancer. *Gastroenterology* 141 : 2017-2025. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2011.08.007>
5. Yao K, Anagnostopoulos GK, Ragnath K (2009) Magnifying endoscopy for diagnosing and delineating early gastric cancer. *Endoscopy* 41: 462-7. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1214594>
6. Sumie H, Sumie S, Nakahara K, Watanabe Y, Matsuo K, Mukasa M, Sakai T, Yoshida H, Sata M (2014) Usefulness of magnifying endoscopy with narrow-band imaging for diagnosis of depressed gastric lesions. *Mol Clin Oncol* 2 : 129-133. <https://doi.org/10.3892/mco.2013.213>
7. Szalóki T (2002) Indigo carmine contrast staining in combination with high resolution electronic endoscopy. *Orv Hetil* 143 : 25-9
8. Dinis-Ribeiro M (2006) Chromoendoscopy for early diagnosis of gastric cancer. *Eur J Gastroenterol Hepatol* 18 : 831-8
9. Vladimir NV (1995) *The Nature of Statistical Learning Theory*. Springer-Verlag, New York

10. Numata N, Oka S, Tanaka S, Yoshifuku Y, Miwata T, Sanomura Y, Arihiro K, Shimamoto F, Chayama K (2016) Useful condition of chromoendoscopy with indigo carmine and acetic acid for identifying a demarcation line prior to endoscopic submucosal dissection for early gastric cancer. *BMC Gastroenterol.* <https://doi.org/10.1186/s12876-016-0483-7>
11. Kawahara Y, Takenaka R, Okada H, Kawano S, Inoue M, Tsuzuki T, Tanioka D, Hori K, Yamamoto K (2009) Novel chromoendoscopic method using an acetic acid-indigocarmine mixture for diagnostic accuracy in delineating the margin of early gastric cancers. *Digestive Endoscopy* 21 : 14-9. <https://doi.org/10.1111/j.1443-1661.2008.00824.x>
12. Nishio M, Nagashima C (2017) Computer-aided diagnosis for lung cancer: usefulness of nodule heterogeneity. *Academic Radiology* 24 : 328-336. <https://doi.org/10.1016/j.acra.2016.11.007>
13. Chang CC, Chen HH, Chang YC, Yang MY, Lo CM, Ko WC, Lee YF, Liu KL, Chang RF (2017) Computer-aided diagnosis of liver tumors on computed tomography images. *Comput Methods Programs Biomed* 145 : 45-51. <https://doi.org/10.1016/j.cmpb.2017.04.008>
14. Van der Sommen F, Zinger S, Curvers WL, Bisschops R, Pech O, Weusten BL, Bergman JJ, De with PH, Schoon EJ (2016) Computer-aided detection of early neoplastic lesions in Barrett's esophagus. *Endoscopy* 48 : 617-24. <https://doi.org/10.1055/s-0042-105284>
15. Kodogiannis VS, Boulougoura M, Lygouras JN, Petrounias I (2005) A neuro-fuzzy-based system for detecting abnormal patterns in wireless-capsule endoscopic images. *Neurocomputing* 70 : 704-717. <https://doi.org/10.1016/j.neucom.2006.10.024>
16. Nagao M, Nishikawa J, Ogawa R, Sasaki S, Nakamura M, Nishimura J, Goto A, Hashimoto S, Okamoto T, Suenaga M, Hamamoto Y, Sakaida I (2016) Evaluation of the Diagnostic Ability of Optical Enhancement System in Early Gastric Cancer Demarcation. *Gastroenterol Res Pract.*

<http://dx.doi.org/10.1155/2016/2439621>

17. Mahalanobis PC (1936) On the generalized distance in statistics. In: Proc Nat Inst Sciences, India, pp 49-55
18. Chang CC, Lin CJ (2011) LIBSVM: a library for support vector machines. *ACM Transact Intell Systems Technol* 2 : 27.1–27.27
19. Powers DMW (2011) Evaluation: From precision, recall and f-measure to ROC, informedness, markedness & correlation. *Journal of Machine Learning Technology* 2 : 37-63
20. Hassanpour S, Langlotz CP, Amrhein TJ, Befera NT, Lungren MP (2017) Performance of a machine learning classifier of knee MRI reports in two large academic radiology practices: a tool to estimate diagnostic yield. *AJR American Journal of Roentgenology* 208 : 750-753
21. Li Y, Zhang T (2017) Deep neural mapping support vector machines. *Neural Netw* 93 : 185-194.
<https://doi.org/10.1016/j.neunet.2017.05.010>
22. Kiyotoki S, Nishikawa J, Okamoto T, Hamabe K, Saito M, Goto A, Fujita Y, Hamamoto Y, Takeuchi Y, Satori S, Sakaida I (2013) New method for detection of gastric cancer by hyperspectral imaging: a pilot study. *Journal of Biomedical Optics*.
<https://doi.org/10.1117/1.JBO.18.2.026010>