

(19) 日本国特許庁 (JP)

再公表特許(A1)

(11) 国際公開番号

W02020/105699

発行日 令和3年9月30日 (2021.9.30)

(43) 国際公開日 令和2年5月28日 (2020.5.28)

(51) Int.Cl. F I テーマコード (参考)
A 6 1 B 1/045 (2006.01) A 6 1 B 1/045 6 1 4 4 C 1 6 1
A 6 1 B 1/00 (2006.01) A 6 1 B 1/00 C

審査請求 有 予備審査請求 未請求 (全 67 頁)

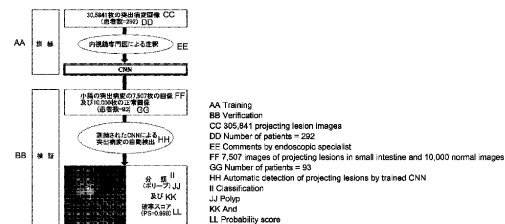
出願番号	特願2020-557614 (P2020-557614)	(71) 出願人	517380422
(21) 国際出願番号	PCT/JP2019/045580		株式会社 A I メディカルサービス
(22) 国際出願日	令和1年11月21日 (2019.11.21)		東京都豊島区東池袋一丁目18番1号
(31) 優先権主張番号	特願2018-218490 (P2018-218490)	(74) 代理人	100207066
(32) 優先日	平成30年11月21日 (2018.11.21)		弁理士 米山 毅
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)	(74) 代理人	110002343
(31) 優先権主張番号	特願2019-148079 (P2019-148079)	(72) 発明者	斎藤 宏章
(32) 優先日	令和1年8月9日 (2019.8.9)		東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		会社 A I メディカルサービス内
(31) 優先権主張番号	特願2019-172355 (P2019-172355)	(72) 発明者	七條 智聖
(32) 優先日	令和1年9月20日 (2019.9.20)		東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式
(33) 優先権主張国・地域又は機関	日本国 (JP)		会社 A I メディカルサービス内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体

(57) 【要約】

本発明の一実施形態の畳み込みニューラルネットワーク (CNN) を用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、前記消化器官の第1の内視鏡画像と、前記第1の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、もしくは、重症度のレベルに対応する情報の少なくとも1つの確定診断結果と、を用いて CNN を訓練し、前記訓練された CNN は、消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、当該消化器官の疾患の陽性及び/又は陰性の確率、疾患の重症度のレベル、又は、疾患の深達度 (浸潤深さ) に対応する確率の少なくとも1つを出力する。本実施形態によれば、短時間で、実質的に内視鏡専門医に匹敵する精度で被験者の消化器官の疾患の陽性及び/又は陰性の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度等を得ることができ、別途確定診断を行わなければならない被験者を短時間で選別することができるようになる。



【特許請求の範囲】**【請求項 1】**

消化器官の第 1 の内視鏡画像と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果と、
を用いて畳み込みニューラルネットワークシステムを訓練し、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークシステムは、前記消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する確率の少なくとも 1 つを出力する、畳み込みニューラルネ

10

ットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法であって、
前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記内視鏡画像入力部から入力されたワイヤレスカプセル内視鏡画像の突出病変の確率スコアを出力することを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 2】

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、検出した前記突出病変の領域を前記第 2 の内視鏡画像内に表示するとともに、前記第 2 の内視鏡画像内に前記確率スコアを表示することを特徴とする、請求項 1 に記載の畳み込みニューラルネ

20

【請求項 3】

前記第 2 の内視鏡画像内には、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果に基いて前記突出病変の領域として表示され、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域との重なりにより、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムの診断結果の正誤を判定することを特徴とする、請求項 1 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

30

【請求項 4】

前記重なりが、

(1) 前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域の 80 % 以上である時、又は、

(2) 前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域が複数存在するとき、いずれか一つの領域が前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と重なっている時、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムの診断は正しいと判定することを特徴とする、請求項 3 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

40

【請求項 5】

前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の診断結果は、前記突出病変がポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍及び静脈構造のいずれかであることを判定することを特徴とする、請求項 1 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 6】

消化器官の第 1 の内視鏡画像と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果と

50

、
を用いて畳み込みニューラルネットワークシステムを訓練し、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークシステムは、前記消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する確率の少なくとも1つを出力する、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法であって、

前記消化器官が小腸であり、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記疾患が出血の有無であることを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

【請求項7】

10

消化器官の第1の内視鏡画像と、

前記第1の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも1つの確定診断結果と、

を用いて畳み込みニューラルネットワークシステムを訓練し、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークシステムは、前記消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する確率の少なくとも1つを出力する、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法であって、

前記消化器官が食道であって、前記内視鏡画像が非拡大内視鏡画像又は拡大内視鏡画像であり、前記疾患が扁平上皮癌の深達度であることを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

20

【請求項8】

前記食道の前記疾患の陽性又は陰性の診断結果は、前記扁平上皮癌の深達度が粘膜上皮-粘膜固有層、粘膜筋板、粘膜下層表面近傍、粘膜下層中間部以深のいずれかであることを判定することを特徴とする、請求項7に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

【請求項9】

消化器官の第1の内視鏡画像と、

前記第1の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも1つの確定診断結果と、

30

を用いて畳み込みニューラルネットワークシステムを訓練し、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークシステムは、前記消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する確率の少なくとも1つを出力する、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法であって、

前記消化器官の部位が咽頭であって、前記内視鏡画像が食道胃十二指腸内視鏡検査画像であり、前記疾患が咽頭癌であることを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

40

【請求項10】

前記内視鏡画像が白色光内視鏡画像であることを特徴とする、請求項9に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

【請求項11】

前記畳み込みニューラルネットワークは、さらにX線コンピュータ断層撮影装置、超音波コンピュータ断層撮影装置又は磁気共鳴画像診断装置からの3次元情報と組み合わせられていることを特徴とする、請求項1-10のいずれかに記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

【請求項12】

50

前記第 2 の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも 1 つであることを特徴とする、請求項 1 - 10 のいずれかに記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法。

【請求項 13】

内視鏡画像入力部と、出力部と、畳み込みニューラルネットワークが組み込まれたコンピュータと、を有する畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムであって、

前記コンピュータは、

消化器官の第 1 の内視鏡画像を記憶する第 1 の記憶領域と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果を記憶する第 2 の記憶領域と、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムを記憶する第 3 の記憶領域と、を備え、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムは、

前記第 1 の記憶部に記憶されている前記第 1 の内視鏡画像と、前記第 2 の記憶領域に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練されており、

前記内視鏡画像入力部から入力された消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、前記第 2 の内視鏡画像に対する前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報に対応する確率の少なくとも 1 つを前記出力部に出力するものとされており、

前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記内視鏡画像入力部から入力されたワイヤレスカプセル内視鏡画像の突出病変の確率スコアを出力することを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 14】

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、検出した前記突出病変の領域を前記第 2 の内視鏡画像内に表示するとともに、前記第 2 の内視鏡画像内に前記確率スコアを表示することを特徴とする、請求項 13 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 15】

前記第 2 の内視鏡画像内には、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果に基いて前記突出病変の領域として表示され、

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域との重なりにより、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムの診断結果の正誤を判定することを特徴とする、請求項 13 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 16】

前記重なりが、

(1) 前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域の 80% 以上である時、又は、

(2) 前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域が複数存在するとき、いずれか一つの領域が前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と重なっている時、

10

20

30

40

50

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムの診断は正しいと判定することを特徴とする、請求項 15 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 17】

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記第 2 の画像内に前記突出病変がポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍及び静脈構造のいずれかであることを表示することを特徴とする、請求項 13 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 18】

内視鏡画像入力部と、出力部と、畳み込みニューラルネットワークが組み込まれたコンピュータと、を有する消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムであって、前記コンピュータは、

消化器官の第 1 の内視鏡画像を記憶する第 1 の記憶領域と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果を記憶する第 2 の記憶領域と、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムを記憶する第 3 の記憶領域と、を備え、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムは、

前記第 1 の記憶部に記憶されている前記第 1 の内視鏡画像と、前記第 2 の記憶領域に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練されており、

前記内視鏡画像入力部から入力された消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、前記第 2 の内視鏡画像に対する前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報に対応する確率の少なくとも 1 つを前記出力部に出力するものとされており、

前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは前記第 2 の画像内に前記疾患としての出血の有無の確率を表示することを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 19】

内視鏡画像入力部と、出力部と、畳み込みニューラルネットワークが組み込まれたコンピュータと、を有する消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムであって、前記コンピュータは、

消化器官の第 1 の内視鏡画像を記憶する第 1 の記憶領域と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果を記憶する第 2 の記憶領域と、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムを記憶する第 3 の記憶領域と、を備え、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムは、

前記第 1 の記憶部に記憶されている前記第 1 の内視鏡画像と、前記第 2 の記憶領域に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練されており、

前記内視鏡画像入力部から入力された消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、前記第 2 の内視鏡画像に対する前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報に対応する確率の少なくとも 1 つを前記出力部に出力するものとされており、

前記消化器官の部位が食道であって、前記内視鏡画像が非拡大内視鏡画像又は拡大内視鏡画像であり、前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは前記第 2 の画像内に前記疾患としての扁平上皮癌の深達度を表示することを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援シ

10

20

30

40

50

テム。

【請求項 20】

前記訓練された畳み込みニューラルネットワークプログラムは、前記第2の画像内に前記扁平上皮癌の深達度が粘膜上皮・粘膜固有層、粘膜筋板、粘膜下層表面近傍、粘膜下層中間部以深のいずれかであることを表示することを特徴とする、請求項19に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 21】

内視鏡画像入力部と、出力部と、畳み込みニューラルネットワークが組み込まれたコンピュータと、を有する畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムであって、

前記コンピュータは、

消化器官の第1の内視鏡画像を記憶する第1の記憶領域と、

前記第1の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報の少なくとも1つの確定診断結果を記憶する第2の記憶領域と、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムを記憶する第3の記憶領域と、を備え、

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムは、

前記第1の記憶部に記憶されている前記第1の内視鏡画像と、前記第2の記憶領域に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練されており、

前記内視鏡画像入力部から入力された消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、前記第2の内視鏡画像に対する前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、前記疾患の深達度に対応する情報に対応する確率の少なくとも1つを前記出力部に出力するものとされており、

前記消化器官の部位が咽頭であって、前記内視鏡画像が食道胃十二指腸内視鏡検査画像であり、前記疾患が咽頭癌であることを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 22】

前記内視鏡画像が白色光視鏡画像であることを特徴とする、請求項21に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 23】

前記畳み込みニューラルネットワークプログラムは、さらにX線コンピュータ断層撮影装置、超音波コンピュータ断層撮影装置又は磁気共鳴画像診断装置からの3次元情報と組み合わせられていることを特徴とする、請求項13-22のいずれかに記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 24】

前記第2の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも1つであることを特徴とする、請求項13-22のいずれかに記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム。

【請求項 25】

請求項13-24のいずれかに記載の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおける各手段としてコンピュータを動作させるためのものであることを特徴とする、畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラム。

【請求項 26】

請求項 25 に記載の畳み込みニューラルネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムを記録したことを特徴とする、コンピュータ読み取り可能な記録媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、ニューラルネットワーク (neural network) を用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体に関する。

【背景技術】

10

【0002】

消化器官、例えば、喉頭、咽頭、食道、胃、十二指腸、胆道、膵管、小腸、大腸などに対し、内視鏡検査が多く行われている。上部消化器官の内視鏡検査は、胃癌、食道癌、消化性潰瘍、逆流性胃炎などのスクリーニングのために、また、大腸の内視鏡検査は大腸癌、大腸ポリープ、潰瘍性大腸炎等のスクリーニングのために、しばしば行われている。特に上部消化器官の内視鏡検査は、様々な上腹部症状の詳細な検査、胃の病気に対するバリウム検査の陽性結果を受けての精密検査、及び、日本の定期健康診断に一般的に組み込まれている異常な血清ペプシノゲンレベルに対する精密検査にも有用である。また、近年では、胃癌検診は従来のバリウム検査から胃内視鏡検査への移行が進んでいる。

【0003】

20

胃癌は、最も一般的な悪性腫瘍の 1 つであり、数年前には世界中で約 100 万件も発症したものと推定されている。胃癌発症の根本原因のうち、ヘリコバクター・ピロリ (*Helicobacter pylori*、以下、「H・ピロリ」ということがある。) 感染は、萎縮性胃炎、腸上皮化生を誘導し、最終的には胃癌発症につながる。世界中で非噴門胃癌のうちの 98% は H・ピロリが寄与していると考えられている。H・ピロリに感染した患者の胃癌の危険性が高まり、H・ピロリ除菌後の胃癌の発生率が低下したことを考慮し、国際癌研究機関 (International Agency for Research on Cancer) は、H・ピロリを明確な発癌物質と分類している。この結果から、胃癌発症のリスクを低減させるためには H・ピロリの除菌が有用であり、抗菌薬による H・ピロリの除菌はわが国の保険診療にもなっており、今後とも保健衛生上強く奨励される治療法である。事実、日本国の厚生労働省は、2013 年 2 月に H・ピロリ感染による胃炎患者の根絶治療のための健康保険適用を承認した。

30

【0004】

H・ピロリ感染の存在についての鑑別診断には、胃内視鏡検査は極めて有用な情報を提供する。毛細血管がきれいに見える場合 (RAC (regular arrangement of collecting venules)) や胃底腺ポリープは H・ピロリ陰性の胃粘膜に特徴的であるが、萎縮、発赤、粘膜腫脹、皺壁肥大は、H・ピロリ感染胃炎の代表的な所見である。また、斑状赤斑は、H・ピロリを除菌した胃粘膜の特性である。H・ピロリ感染の正確な内視鏡診断は、血液又は尿中の抗 H・ピロリ IgG レベル測定、糞便抗原測定、尿素呼気試験、又は迅速ウレアーゼ試験などの様々な検査によって確認され、検査結果が陽性の患者は H・ピロリ除菌に進むことができる。内視鏡検査は広く胃病変の検査に使われるが、臨床検体分析によらずに胃病変の確認時に H・ピロリ感染までも特定できるようになれば、画一的に血液検査や尿検査等を行うことなく、患者の負担は大きく減り、また医療経済上の貢献も期待できる。

40

【0005】

また、食道癌は 8 番目に多い癌で、6 番目に多い癌の死亡原因であり、2012 年には 456,000 件の新たな症例と 40 万人の死亡が推定されている。ヨーロッパや北米では食道腺癌の発生率は急速に高まっているが、扁平上皮癌 (SCC) は全世界の食道癌の 80% を占める最も一般的な腫瘍型である。進行した食道 SCC 患者の全生存率は依然として低いままである。しかし、この癌が粘膜癌又は粘膜下癌として検出されれば、良好な予後が期待できる。

50

【 0 0 0 6 】

また、全大腸内視鏡検査（colonoscopy、C S）は、結腸・直腸癌（colorectal cancer、C R C）、結腸・直腸ポリープ及び炎症性大腸疾患などの結腸・直腸疾患を高感度及び高特異度を持って検出することができる。このような疾患の早期診断により、患者はよりよい予後の早期治療が可能になるため、C Sの十分な品質を提供することが重要である。

【 0 0 0 7 】

このように、上部消化器官及び大腸の内視鏡検査は広く行われるようになっているが、小腸に対する内視鏡検査は、一般的な内視鏡を小腸の内部にまで挿入することが困難なため、あまり行われていない。一般的な内視鏡は長さが約2 m程度であり、小腸まで内視鏡を挿入するには、経口的に胃及び十二指腸を経由して、あるいは経肛門的に大腸を経由して小腸まで挿入する必要があるが、しかも、小腸自体は6 - 7 m程度もある長い器官であるので、一般的な内視鏡では小腸全体に亘る挿入及び観察が困難なためである。そのため、小腸の内視鏡検査には、ダブルバルーン内視鏡（特許文献1参照）又はワイヤレスカプセル内視鏡（Wireless Capsule Endoscopy、以下単に「W C E」ということがある。）（特許文献2参照）が使用されている。

10

【 0 0 0 8 】

ダブルバルーン内視鏡は、内視鏡の先端側に設けられたバルーンと、内視鏡を覆うオーバーチューブの先端側に設けられたバルーンとを、交互にあるいは同時に膨らませたりしぼませたりして、長い小腸をたぐり寄せるようにして短縮化・直線化しながら検査を行う方法であるが、小腸の長さが長いので、一度に小腸の全長に亘って検査を行うことは困難である。そのため、ダブルバルーン内視鏡による小腸の検査は、通常は経口的な内視鏡検査と、経肛門的な内視鏡検査との2回に分けて行われている。

20

【 0 0 0 9 】

また、W C Eによる内視鏡検査は、カメラ、フラッシュ、電池、送信機等が内蔵された経口摂取可能なカプセルを飲み込み、カプセルが消化管内を移動中に撮影した画像を無線で外部に送信し、これを外部で受信及び記録することにより検査が行われるものであり、一度に小腸の全体に亘る撮影が可能である。

【 0 0 1 0 】

また、咽頭癌はしばしば進行した段階で検出され、予後は不良である。さらに、咽頭癌の進行した患者は、外科的切除と化学放射線療法を必要とし、美容上の問題と、嚥下及び会話の機能喪失の両方の問題があり、結果として生活の質を大きく低下させる。従前、食道胃十二指腸内視鏡（E G D）検査では、患者の不快感を軽減するために内視鏡が咽頭を素早く通過することが重要であると考えられ、咽頭の観察も確立されていなかった。内視鏡医は、食道の場合とは異なり、気道への誤嚥のリスクがあるため、咽頭でヨウ素染色を使用できない。したがって、表在性咽頭癌はほとんど検出されなかった。

30

【 0 0 1 1 】

しかし、近年、狭帯域イメージング（N B I）などの画像強調内視鏡検査の開発及び内視鏡医の意識の向上もあり、食道胃十二指腸内視鏡検査中の咽頭癌の検出が増加している。表在性咽頭癌（S P C）の検出の増加に伴い、表在性胃腸癌の局所切除として確立された内視鏡的切除術（E R）、内視鏡的粘膜下層剥離術（E S D）、又は内視鏡的粘膜切除術（E M R）により表在性咽頭癌を治療する機会が得られる。また、表在性咽頭癌の患者の機能と生活の質を維持する理想的な低侵襲治療である表在性咽頭癌の内視鏡的粘膜下層剥離術による短期及び長期の好ましい治療結果も報告されている。

40

【 先行技術文献 】

【 特許文献 】

【 0 0 1 2 】

【 特許文献 1 】 特開 2 0 0 2 - 3 0 1 0 1 9 号 公 報

【 特許文献 2 】 特開 2 0 0 6 - 0 9 5 3 0 4 号 公 報

【 特許文献 3 】 特開 2 0 1 7 - 0 4 5 3 4 1 号 公 報

【 特許文献 4 】 特開 2 0 1 7 - 0 6 7 4 8 9 号 公 報

50

【非特許文献】

【0013】

【非特許文献1】Bibault JE, Giraud P, Burgun A. Big Data and machine learning in radiation oncology: State of the art and future prospects. *Cancer Lett.* 2016;382(1):110-117.

【非特許文献2】Esteve A, Kuprel B, Novoa RA, et al. Dermatologist-level classification of skin cancer with deep neural networks. *Nature.* 2017;542(7639):115-118.

【非特許文献3】Gulshan V, Peng L, Coram M, et al. Development and Validation of a Deep Learning Algorithm for Detection of Diabetic Retinopathy in Retinal Fundus Photographs. *JAMA.* 2016;316(22):2402-2410. 10

【非特許文献4】Byrne MF, Chapados N, Soudan F, et al. Real-time differentiation of adenomatous and hyperplastic diminutive colorectal polyps during analysis of unaltered videos of standard colonoscopy using a deep learning model. *Gut.* 2017.

【非特許文献5】Chen PJ, Lin MC, Lai MJ, Lin JC, Lu HH, Tseng VS. Accurate Classification of Diminutive Colorectal Polyps Using Computer-Aided Analysis. *Gastroenterology.* 2018;154(3):568-575.

【非特許文献6】Misawa M, Kudo SE, Mori Y, et al. Artificial Intelligence-Assisted Polyp Detection for Colonoscopy: Initial Experience. *Gastroenterology.* 2018. 20

【非特許文献7】Takiyama H, Ozawa T, Ishihara S, et al. Automatic anatomical classification of esophagogastroduodenoscopy images using deep convolutional neural networks. *Sci Rep.* 2018;8(1):7497.

【非特許文献8】Hirasawa T, Aoyama K, Tanimoto T, et al. Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images. *Gastric Cancer.* 2018.

【非特許文献9】Shichijo S, Nomura S, Aoyama K, et al. Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images. *EBioMedicine.* 2017;25:106-111.

【非特許文献10】Iakovidis DK, Koulaouzidis A. Automatic lesion detection in capsule endoscopy based on color saliency: closer to an essential adjunct for reviewing software. *Gastrointestinal endoscopy* 2014 Nov;80(5):877-83. 30

【非特許文献11】Boal Carvalho P, Magalhaes J, Dias DE Castro F, et al. Suspected blood indicator in capsule endoscopy: a valuable tool for gastrointestinal bleeding diagnosis. *Arq Gastroenterol.* 2017;54(1):16-20.

【非特許文献12】Muto M, Minashi K, Yano T, et al. Early detection of superficial squamous cell carcinoma in the head and neck region and esophagus by narrow band imaging: a multicenter randomized controlled trial. *J Clin Oncol.* 2010 Mar 20; 28(9): 1566-1572.

【非特許文献13】Korman LY, Delvaux M, Hagenmuller F, Keuchel M, Friedman S, Weinstein M, Shetzline M, Cave D, de Franchis R: Capsule endoscopy structured terminology (CEST): proposal of a standardized and structured terminology for reporting capsule endoscopy procedures. *Endoscopy* 2005, 37(10):951-959. 40

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0014】

このような消化器官の内視鏡検査においては、多くの内視鏡画像が収集されるが、精度管理のために内視鏡専門医による内視鏡画像のダブルチェックが義務付けられている。年に数万件もの内視鏡検診に伴い、二次読影において内視鏡専門医が読影する画像枚数は1人あたり1時間で約2800枚と膨大なものとなっており、現場の大きな負担となってい 50

る。

【 0 0 1 5 】

特に小腸のWCEによる検査では、WCEの移動は、WCE自体の動きによるものではなく、腸の蠕動によるものであるため、外部から動きを規制することはできないので、見逃しを防ぐために一度の検査で多数の画像が撮影され、しかも、WCEが小腸を移動している時間は約8時間もあるため、一度の検査で撮影される画像は非常に多くなる。たとえば、WCEは1人あたり約60,000枚の画像を無線で送信するので、内視鏡専門医は早送りしてチェックすることとなるが、異常な所見は1フレームないし2フレームしか現れない可能性があるため、これによる平均的なWCE画像分析には30 - 120分の厳しい注意と集中が必要である。

10

【 0 0 1 6 】

しかも、これらの内視鏡画像に基づく診断は、内視鏡専門医に対する訓練や、保存画像をチェックするのに多くの時間を要するばかりか、主観的であり、様々な偽陽性判断及び偽陰性判断を生じる可能性がある。さらに、内視鏡専門医による診断は、疲労により精度が悪化することがある。このような現場の多大な負担や精度の低下は、受診者数の制限にもつながる可能性があり、ひいては需要に応じた医療サービスが十分に提供されない懸念も想定される。

【 0 0 1 7 】

また、表在性咽頭癌(SPC)の検出と治療に関するほとんど全ての報告は日本国からのものであり、これらの手法で採用されている狭帯域イメージング(NBI)や拡大内視鏡(IEE)検査などの画像強調内視鏡検査は世界中で普及しているわけではない。内視鏡医への十分な教育なしに、狭帯域イメージングや拡大内視鏡を使用せずに表在性咽頭癌を検出することは困難だからある。そのため食道胃十二指腸内視鏡検査画像で表在性咽頭癌を検出する効率的なシステムが強く求められている。

20

【 0 0 1 8 】

上記の内視鏡検査の労務負荷と精度低下の改善のためには、AI(人工知能:artificial intelligence)の活用が期待されている。近年の画像認識能力が人間を上回ったAIを内視鏡専門医のアシストとして使用できれば、二次読影作業の精度とスピードを向上させるものと期待されている。近年、ディープラーニング(深層学習)を用いたAIが様々な医療分野で注目されており、放射線腫瘍学、皮膚癌分類、糖尿病性網膜症(非特許文献1 - 3参照)や消化器内視鏡分野、特に大腸内視鏡を含む分野(非特許文献4 - 6参照)だけでなく、様々な医療分野において、医学画像を専門医に替わってスクリーニングできるとの報告がある。また、各種AIを利用して医用画像診断を行った特許文献(特許文献3、4参照)も存在する。しかし、AIの内視鏡画像診断能力が実際の医療現場において役立つ精度(正確性)と性能(スピード)を満たせるかどうかについては、十分に検証されておらず、AIを利用した内視鏡画像に基づく診断は、未だに実用化されていない。

30

【 0 0 1 9 】

ディープラーニングは、複数に重ねて構成されたニューラルネットワークを用いて、入力データから高次の特徴量を学習できる。また、ディープラーニングは、バックプロパゲーション・アルゴリズムを使用して、各層の表現を前の層の表現から計算するために使用される内部パラメータを、装置がどのように変更すべきかを示すことによって更新することができる。

40

【 0 0 2 0 】

医用画像の関連付けに際しては、ディープラーニングは、過去に蓄積された医用画像を用いて訓練することができ、医学的画像から患者の臨床的特徴を直接得ることができる強力な機械学習技術になり得る。ニューラルネットワークは脳の神経回路の特性を計算機上のシミュレーションによって表現した数理モデルであるところ、ディープラーニングを支えるアルゴリズムのアプローチがニューラルネットワークである。畳み込みニューラルネットワーク(CNN)は、Szegedyらによって開発され、画像の深層学習のための最も一般的なネットワークアーキテクチャである。

50

【 0 0 2 1 】

消化管内視鏡検査における内視鏡画像の判定作業において、高い精度を維持した上での効率化が大きな課題になっている。また、この分野の画像解析に A I を活用しようとしたときには、その A I 技術の向上が大きな課題となっている。発明者等は、解剖学的部位に応じて食道・胃・十二指腸の画像を分類でき、内視鏡画像中の胃癌を確実に見出すことができる C N N システムを構築した(非特許文献 7 , 8 参照)。

【 0 0 2 2 】

さらに、発明者等は、最近、内視鏡画像に基づく H . ピロリ胃炎の診断における C N N の役割を報告し、C N N の能力が経験豊富な内視鏡医に匹敵し、診断時間がかかり短くなることを示した(非特許文献 9 参照)。しかし、この C N N は、訓練 / 検証用データセットとして、H . ピロリ除菌された症例が除外され、H . ピロリ陽性及び陰性の症例のみが用いられており、予め H . ピロリ除菌された症例を除外した訓練 / 検証用データセットの構築に手間が掛かるという課題が存在するほか、H . ピロリ陽性及び陰性の症例のみでなく、H . ピロリ除菌された症例をも正確に同定することができるかどうかは評価できないという課題が存在している。

10

【 0 0 2 3 】

また、C S を実施する場合、開業医は通常、直腸、結腸、及び終末回腸の一部を検査するが、疾患の臨床特性は結腸・直腸の解剖学的部位によって異なる。例えば、いくつかの最近の研究によると、結腸・直腸癌では、化学療法による疫学、予後及び臨床結果に関して、右側結腸及び左側結腸でいくつかの違いが指摘されている。同様に、大腸の解剖学的部位は、潰瘍性大腸炎の治療にとって重要である。潰瘍性大腸炎における経口薬剤ないし座薬の適用性は大腸炎の存在位置に基づくからである。従って、C S 検査に際して結腸・直腸疾患の解剖学的部位を正確に特定することは臨床的に意味がある。

20

【 0 0 2 4 】

C S は糞便潜血陽性の場合や腹部症状のスクリーニングに一般的に使用されるが、施術者が大腸内視鏡を自由に取り扱い、異常領域を認識し、病気を正確に診断するのに十分な特別な訓練が必要である。そのような技能を得るのに時間がかかる理由の 1 つは、内視鏡検査中の解剖学的認識の困難性である。結腸のそれぞれの部位の解剖学的な相違点と、結腸のさまざまな部分の類似性のため、C S の初心者だけでなく C S の専門家も、その内視鏡スコープの先端の正確な位置を認識することができない。

30

【 0 0 2 5 】

したがって、開業医が C S を行い、異常を検出するためには、C S 画像を介して結腸の解剖学的部分を正確に認識することが必要である。最近の証拠によると、十分なスキルを得るには、C S 試験の全部を修了した経験が少なくとも 2 0 0 件必要ある。実際、日本国では、内視鏡専門の認定は 5 年以上の内視鏡訓練の後にのみ行われる。

【 0 0 2 6 】

また、W C E によって発見される小腸における最も一般的な症状は、びらんや潰瘍などの粘膜破壊である。これらは主に非ステロイド性抗炎症薬 (N S A I D) によって引き起こされ、時にはクローン病または小腸悪性腫瘍によって引き起こされるため、早期診断と早期治療が必要である。従前の各種報告では、小腸のびらんないし潰瘍による粘膜が破壊されている部分は、周囲の正常粘膜との間に色の差が小さいため、ソフトウェア的に自動検出するには血管拡張症を検出する場合よりも劣っていた(非特許文献 1 0 参照)。また、小腸の W C E 画像に対して C N N を適用して、小腸の各種疾患や、出血ないし突出病変を診断することについての研究はない。

40

【 0 0 2 7 】

さらに、粘膜又は粘膜下癌と定義される表在食道扁平上皮癌(以下、S C C ということがある。)は、日本で診断されたすべての食道癌の 3 8 % を占めている。表在食道 S C C では、食道切除術及び内視鏡的切除術 (E R) が適用可能であるが、両者は侵襲性の点で大きく異なる。適切な治療法を選択する際には、転移の危険性や E R の治癒の可能性を考慮すると、癌の深達度(浸潤深度)が最も重要な因子である。

50

【 0 0 2 8 】

癌の深達度の内視鏡診断は、食道癌の術後経過、突出、硬さ、及び微小血管の変化等、様々な内視鏡所見を評価するのに十分な専門知識を必要とする。表在食道ＳＣＣの深達度の診断には非拡大内視鏡（非ＭＥ）検査、拡大内視鏡（ＭＥ）検査、超音波内視鏡（ＥＵＳ）検査が用いられている。非拡大内視鏡を用いた診断は、主観的であり、観察者間の変動性の影響を受ける可能性のある癌の突出、陥没、及び硬さに基づく。拡大内視鏡検査は、食道癌の深達度と密接に関連している微小血管構造の明確な観察を可能にする。

【 0 0 2 9 】

超音波内視鏡と拡大内視鏡による診断は、非拡大内視鏡による診断よりも客観的であるが、複雑であり、医師の専門知識に影響される。したがって、超音波内視鏡と拡大内視鏡の報告された癌の深達度の正確な精度は相反しており、満足のいくものではない。そのため、食道癌の癌侵襲深度をより客観的に簡単に診断する方法として、革新的なアプローチが求められている。

10

【 0 0 3 0 】

本発明は、上記のような従来技術の課題を解決すべくなされたものである。すなわち、本発明の第１の目的は、消化器官の内視鏡画像を用い、ＣＮＮシステムを用いることによって、例えばＨ．ピロリ陽性及び陰性の症例のみでなく、Ｈ．ピロリ除菌された症例をも正確に同定することができる消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することにある。

20

【 0 0 3 1 】

また、本発明の第２の目的は、消化器官の内視鏡画像を用い、ＣＮＮシステムを用いることによって、例えば結腸・直腸疾患の解剖学的部位を正確に特定することができる、消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することにある。

【 0 0 3 2 】

また、本発明の第３の目的は、ＷＣＥによる小腸の内視鏡画像に基く、ＣＮＮシステムを用いた小腸のびらん／潰瘍や出血の有無ないし突出病変を正確に同定することができる小腸の疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することを目的とする。

30

【 0 0 3 3 】

さらに、本発明の第４の目的は、非拡大内視鏡及び拡大内視鏡を用いた食道内視鏡画像に基づく、表在食道ＳＣＣの深達度とその分類を行うことができる表在食道ＳＣＣの診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することを目的とする。

【 0 0 3 4 】

さらに、本発明の第５の目的は、食道胃十二指腸内視鏡（ＥＧＤ）検査画像に基づく、ＣＮＮシステムを用いた表在性咽頭癌の有無を正確に特定することができる、消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することにある。

40

【課題を解決するための手段】

【 0 0 3 5 】

本発明の第１の態様の畳み込みニューラルネットワークシステム（以下、「ＣＮＮシステム」ということがある。）を用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、ネットワークシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法であって、

前記消化器官の第１の内視鏡画像と、

前記第１の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、重症度の

50

レベル、もしくは、疾患の深達度の少なくとも1つの確定診断結果と、
を用いて前記CNNシステムを訓練し、

前記訓練されたCNNシステムは、消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、当該消化器官の疾患の陽性及び／又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度、又は、撮像された部位に対応する確率の少なくとも1つを出力することを特徴とする。

【0036】

かかる態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、CNNシステムが複数の被験者のそれぞれについて予め得られている複数の消化器官の内視鏡画像からなる第1の内視鏡画像と、複数の被験者のそれぞれについて予め得られている前記疾患の陽性又は陰性、重症度のレベル、もしくは、疾患の深達度の少なくとも1つの確定診断結果とに基いて訓練されているので、短時間で、実質的に内視鏡専門医に匹敵する精度で被験者の消化器官の疾患の陽性及び／又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度、又は、撮像された部位に対応する確率のいずれか1つ以上を得ることができ、別途確定診断を行わなければならない被験者を短時間で選別することができるようになる。しかも、多数の被験者についての複数の消化器官の内視鏡画像からなるテストデータに対する疾患の陽性及び／又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度、又は、撮像された部位に対応する確率の少なくとも1つを自動診断することができるため、内視鏡専門医によるチェック／修正が容易になるだけでなく、疾患と関連づけられた画像の集合を作成する作業の省略化も図ることができる。

10

20

【0037】

また、本発明の第2の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第1の態様のCNNを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記第2の内視鏡画像は、それぞれが撮像された消化器官の部位に関連付けられていることを特徴とする。

【0038】

訓練されていないCNNシステムでは、具体的な消化器官の内視鏡画像が如何なる部位の画像であるかを識別するのが困難な場合がある。第2の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、それぞれの部位によって分類された内視鏡画像を用いて訓練されたCNNシステムとなっているので、CNNシステムに対し、それぞれの部位に応じたきめ細かい訓練が可能であるため、第2内視鏡画像に対する疾患の陽性及び陰性のそれぞれの陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、撮像された部位に対応する確率等の検出精度が向上する。

30

【0039】

また、本発明の第3の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第2の態様のCNNを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位は、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸及び大腸の少なくとも1つを含むことを特徴とする。

【0040】

第3の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、咽頭、食道、胃、十二指腸及び大腸の部位毎の分類が正確にできるので、それぞれの部位に対する疾患の陽性及び陰性のそれぞれの確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、撮像された部位に対応する確率等の検出精度が向上する。

40

【0041】

また、本発明の第4の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第3の態様のCNNを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位は、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸及び大腸の少なくとも1つにおいて複数箇所に分けられていることを特徴とする。

【0042】

50

消化器官はそれぞれ複雑な形状をしているため、部位の分類数が少ないと具体的な内視鏡画像が当該消化器官の如何なる部位の画像であるかを認識するのが困難な場合がある。第４の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、複数の消化器官のそれぞれにおいて複数箇所に区分されているので、短時間に高精度の診断結果を得ることができるようになる。

【００４３】

また、本発明の第５の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第３又は第４の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が胃であって、前記少なくとも１つの確定診断結果は、Ｈ．ピロリ感染陽性、Ｈ．ピロリ感染陰性及びＨ．ピロリ除菌のいずれかを含み、前記ＣＮＮは、Ｈ．ピロリ感染陽性の確率、Ｈ．ピロリ感染陰性の確率及びＨ．ピロリ除菌の確率の少なくとも一つを出力することを特徴とする。

10

【００４４】

本発明の第５の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、極めて短時間で、かつ、日本消化器内視鏡学会専門医と同等の精度で被験者のＨ．ピロリ感染の陽性又は陰性のそれぞれの確率だけでなく、Ｈ．ピロリ除菌済である確率も出力することができ、別途確定診断を行わなければならない被験者を短時間で正確に選別することができるようになる。なお、確定診断は、選別された被験者に対して血液又は尿の抗Ｈ．ピロリＩｇＧレベル測定、糞便抗原検査、又は尿素呼気検査を行うことにより行うことができる。

20

【００４５】

また、本発明の第６の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第４の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が大腸であり、前記区分が終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、Ｓ字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つであり、前記ＣＮＮシステムは、前記第２の内視鏡画像が撮像された前記区分として、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、Ｓ字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

【００４６】

また、本発明の第７の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第４の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が大腸であって、前記区分が終末回腸、盲腸、上行結腸及び横行結腸、下行結腸及びＳ字結腸、直腸及び肛門であり、前記ＣＮＮは、前記第２の内視鏡画像が撮像された区分として、終末回腸、盲腸、上行結腸及び横行結腸、下行結腸及びＳ字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

30

【００４７】

また、本発明の第８の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第４の態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が大腸であって、前記区分が終末回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - Ｓ字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門であり、前記ＣＮＮシステムは、前記第２の内視鏡画像が撮像された区分として、終末回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - Ｓ字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

40

【００４８】

本発明の第６ - ８のいずれかの態様のＣＮＮシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、大腸の区分毎の分類が正確にできるようになり、精密に検査しなければならない区分が理解しやすくなる。なお、大腸の区分の選択は、大腸疾患の出現傾向や出現頻度等を考慮し、それぞれの区分に対するＣＮＮシステムの感度及び

50

特異性をも考慮し、適宜に選択すればよい。

【 0 0 4 9 】

また、本発明の第 9 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 3 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡 (W C E) 画像であり、前記疾患がびらん及び潰瘍の少なくとも一つ又は突出病変であることを特徴とする。

【 0 0 5 0 】

本発明の第 9 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、多数の被験者についての W C E による小腸の内視鏡画像に対して、短時間で、実質的に内視鏡専門医に匹敵する精度で被験者の小腸のびらん及び潰瘍の少なくとも一つ又は突出病変の陽性及び / 又は陰性の領域及び確率を得ることができ、別途確定診断を行わなければならない被験者を短時間で選別することができるようになり、内視鏡専門医によるチェック / 修正が容易になる。なお、かかる態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、小腸の W C E 内視鏡画像ではびらんと潰瘍との区別が明確ではないが、これらの少なくとも一つを正確に自動的に選別することができるようになる。

10

【 0 0 5 1 】

本発明の第 1 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 9 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果は、前記第 2 の内視鏡画像内に前記疾患の陽性の領域として表示されたものであり、前記 CNN システムは、検出した前記疾患の陽性の領域を前記第 2 の内視鏡画像内に表示するとともに、前記第 2 の画像内に前記確率スコアを表示することを特徴とする。

20

【 0 0 5 2 】

本発明の第 1 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、第 2 の内視鏡画像内に、内視鏡専門医による確定診断結果が得られた領域と、訓練された CNN システムによって検出された疾患の陽性の領域とが正確に対比できるので、CNN の感度及び特異度をより良好なものとすることができるようになる。

30

【 0 0 5 3 】

また、本発明の第 1 1 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 1 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と、前記訓練された CNN システムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域との重なりにより、前記 CNN システムの診断結果の正誤を判定することを特徴とする。

【 0 0 5 4 】

本発明の第 1 1 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、第 2 の内視鏡画像内に、内視鏡専門医による確定診断結果が得られた領域と、訓練された CNN システムによって検出された疾患の陽性の領域とが表示されているので、それらの領域の重なり状態によって、直ちに訓練された CNN の診断結果に対比することができるようになる。

40

【 0 0 5 5 】

また、本発明の第 1 2 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 1 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記重なりが、

(1) 前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域の 8 0 % 以上である時、又は、

(2) 前記 CNN システムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の

50

領域が複数存在するとき、いずれか一つの領域が前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第２の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と重なっている時、前記CNNシステムの診断は正しいと判定することを特徴とする。

【００５６】

本発明の第１２の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、CNNシステムの診断の正誤を容易に判定することができるようになり、訓練されたCNNシステムの診断の精度が向上する。

【００５７】

また、本発明の第１３の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第９－１２のいずれかの態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記訓練されたCNNシステムは、前記第２の画像内に、検出した前記疾患の陽性の領域とともに前記確率スコアを表示することを特徴とする。

10

【００５８】

本発明の第１３の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、内視鏡専門医が、多数の被験者についてのWCEによる小腸の内視鏡画像に対する小腸の疾患の陽性及び／又は陰性の領域及び確率スコアを、短時間で、正確に把握することができるようになり、内視鏡専門医によるチェック／修正が容易になる。

【００５９】

20

本発明の第１４の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第３の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記疾患が出血の有無であることを特徴とする。

【００６０】

第１４の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、小腸の血液成分を含む画像と正常な粘膜画像とを正確にかつ高速に区別できるので、内視鏡専門医によるチェック／修正が容易になる。

【００６１】

また、本発明の第１５の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第３の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記消化器官の部位が食道であって、前記内視鏡画像が非拡大内視鏡画像又は拡大内視鏡画像であり、前記疾患が扁平上皮癌（SCC）の深達度であることを特徴とする。さらに、本発明の第１６の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第１５の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果は、前記扁平上皮癌の深達度が粘膜上皮－粘膜固有層（EP-LPM）、粘膜筋板（MM）、粘膜下層表面近傍（SM1）、粘膜下層中間部以深（SM2-）のいずれかであることを判定することを特徴とする。

30

【００６２】

40

本発明の第１５又は第１６の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、食道の表在食道SCCの深達度を短時間で、正確に把握することができるため、表在食道SCCに対する内視鏡的切除術（ER）の適用性の判断を正確に行うことができるようになる。

【００６３】

また、本発明の第１７の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、前記消化器官の部位が咽頭であって、前記内視鏡画像が食道胃十二指腸内視鏡検査画像であり、前記疾患が咽頭癌であることを特徴とする。

【００６４】

本発明の第１７の態様のCNNシステムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診

50

断支援方法によれば、通常の食道胃十二指腸内視鏡検査の際にも高感度かつ高精度に咽頭癌の存在を検知することができるようになる。

【 0 0 6 5 】

また、本発明の第 1 8 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 1 7 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記内視鏡画像が白色光内視鏡画像であることを特徴とする。

【 0 0 6 6 】

本発明の第 1 8 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、世界中で広く用いられている白色光内視鏡により得られた画像によって咽頭癌の存在を検知することができるため、練度の低い医師でも誤り少なく正確に咽頭癌の存在を検知することができるようになる。

10

【 0 0 6 7 】

また、本発明の第 1 9 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 1 - 1 8 のいずれかの態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記 CNN は、さらに X 線コンピュータ断層撮影装置、超音波コンピュータ断層撮影装置又は磁気共鳴画像診断装置からの 3 次元情報と組み合わせられていることを特徴とする。

【 0 0 6 8 】

X 線コンピュータ断層撮影装置、超音波コンピュータ断層撮影装置又は磁気共鳴画像診断装置は、それぞれの消化器官の構造を立体的に表すことができるから、第 1 - 1 8 のいずれかの態様における CNN システムの出力と組み合わせると、内視鏡画像が撮影された部位をより正確に把握することができるようになる。

20

【 0 0 6 9 】

また、本発明の第 2 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法は、第 1 - 1 9 のいずれかの態様の CNN を用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法において、前記第 2 の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも 1 つであることを特徴とする。

30

【 0 0 7 0 】

第 2 0 の態様の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法によれば、入力された第 2 の内視鏡画像に対する消化器官の疾患陽性及び陰性のそれぞれの確率ないし重症度を短時間で出力することができるので、第 2 の内視鏡画像の入力形式によらず、例えば遠隔地から送信された画像であっても、動画であっても利用可能となる。なお、通信ネットワークとしては、周知のインターネット、イントラネット、エキストラネット、LAN、ISDN、VAN、CATV 通信網、仮想専用網 (virtual private network)、電話回線網、移動体通信網、衛星通信網等を利用可能である。また、通信ネットワークを構成する伝送媒体も周知の IEEE 1394 シリアルバス、USB、電力線搬送、ケーブル TV 回線、電話線回線、ADSL 回線等の有線、赤外線、Bluetooth (登録商標)、IEEE 802.11 等の無線、携帯電話網、衛星回線、地上波デジタル網等の無線等を利用できる。これらによって、いわゆるクラウドサービスや遠隔支援サービスの形態として利用可能である。

40

【 0 0 7 1 】

また、コンピュータ読み取り可能な記録媒体としては、周知の磁気テープやカセットテープ等のテープ系、フロッピー (登録商標) ディスク、ハードディスク等の磁気ディスク、コンパクトディスク-ROM/MO/MD/デジタルビデオディスク/コンパクトディスク-R 等の光ディスクを含むディスク系、IC カード、メモリカード、光カード等のカード系、あるいはマスク ROM/EPROM/EEPROM/フラッシュ ROM 等の半導体メモリ系等を用いることができる。これらによって、いわゆる医療機関や検診機関に簡

50

便にシステムを移植又は設置できる形態を提供することができる。

【 0 0 7 2 】

さらに、本発明の第 2 1 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、

内視鏡画像入力部と、出力部と、CNNプログラムが組み込まれたコンピュータと、を有する消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムであって、

前記コンピュータは、

消化器官の第 1 の内視鏡画像を記憶する第 1 の記憶領域と、

前記第 1 の内視鏡画像に対応する、前記消化器官の前記疾患の陽性又は陰性、過去の疾患、重症度のレベル、もしくは、疾患の深達度の少なくとも 1 つの確定診断結果を記憶する第 2 の記憶領域と、

前記 CNN プログラムを記憶する第 3 の記憶領域と、
を備え、

前記 CNN プログラムは、

前記第 1 の記憶部に記憶されている前記第 1 の内視鏡画像と、前記第 2 の記憶領域に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練されており、

前記内視鏡画像入力部から入力された消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、前記第 2 の内視鏡画像に対する消化器官の疾患の陽性及び / 又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度、又は、撮像された部位に対応する確率の少なくとも 1 つを前記出力部に出力することを特徴とする。

【 0 0 7 3 】

また、本発明の第 2 2 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 2 1 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記第 1 の内視鏡画像は、それぞれが撮像された部位に関連付けられていることを特徴とする。

【 0 0 7 4 】

また、本発明の第 2 3 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 2 2 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位は、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸及び大腸の少なくとも 1 つを含むことを特徴とする。

【 0 0 7 5 】

また、本発明の第 2 4 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 2 3 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位は、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸及び大腸の少なくとも 1 つにおいて複数箇所に区分されていることを特徴とする。

【 0 0 7 6 】

また、本発明の第 2 5 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 2 3 又は 2 4 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が胃であって、前記 CNN プログラムは、H . ピロリ感染陽性の確率、H . ピロリ感染陰性の確率及び H . ピロリ除菌の確率の少なくとも一つを出力する。

【 0 0 7 7 】

また、本発明の第 2 6 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 2 3 又は 2 4 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が大腸であり、前記区分が終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つであり、前記 CNN プログラムは、前記第 2 の内視鏡画像が撮像された前記区分として、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

【 0 0 7 8 】

また、本発明の第 27 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 23 又は 24 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が大腸であって、前記区分が終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つであり、前記 CNN プログラムは、前記第 2 の内視鏡画像が撮像された部位として、終末回腸、盲腸、上行結腸及び横行結腸、下行結腸及び S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

【0079】

また、本発明の第 28 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 23 又は 24 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が大腸であって、前記区分が終末回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - S 字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門であり、前記訓練された CNN プログラムは、前記第 2 の内視鏡画像が撮像された部位として、終末回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - S 字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力することを特徴とする。

【0080】

また、本発明の第 29 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第 23 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記訓練された CNN プログラムは、前記内視鏡画像入力部から入力されたワイヤレスカプセル内視鏡画像のびらん及び潰瘍の少なくとも一つ又は突出病変の確率スコアを出力することを特徴とする。

【0081】

また、本発明の第 30 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第 29 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記訓練された CNN プログラムは、検出した前記びらん及び潰瘍の少なくとも一つ又は突出病変の確率スコアを前記第 2 の内視鏡画像内に表示することを特徴とする。

【0082】

また、本発明の第 31 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第 29 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記第 2 の内視鏡画像内には、前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果に基づいて前記疾患の陽性の領域として表示され、前記訓練された CNN プログラムは、前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と、前記訓練された CNN プログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域との重なりにより、前記訓練された CNN プログラムの診断結果の正誤を判定することを特徴とする。

【0083】

また、本発明の第 32 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第 31 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記重なりが、

(1) 前記小腸の前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域の 80% 以上である時、又は、

(2) 前記訓練された CNN プログラムにより前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域が複数存在するとき、いずれか一つの領域が前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果としての前記第 2 の内視鏡画像内に表示された前記疾患の陽性の領域と重なっている時、

前記訓練された CNN プログラムの診断は正しいと判定することを特徴とする。

【0084】

また、本発明の第 33 の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第 29 - 32 のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記訓練された CNN プログラムは、前記第 2 の画像内に、検出した前記疾患

の陽性の領域とともに前記確率スコアを表示することを特徴とする。

【0085】

また、本発明の第34の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第23の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が小腸であって、前記内視鏡画像がワイヤレスカプセル内視鏡画像であり、前記訓練されたCNNプログラムは前記第2の画像内に前記疾患としての出血の有無の確率を表示することを特徴とする。

【0086】

また、本発明の第35の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第23の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が食道であって、前記内視鏡画像が非拡大内視鏡画像又は拡大内視鏡画像であり、前記訓練されたCNNプログラムは前記第2の画像内に前記疾患としての扁平上皮癌の深達度を表示することを特徴とする。

10

【0087】

また、本発明の第36の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第35の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記訓練されたCNNプログラムは、前記第2の画像内に前記扁平上皮癌の深達度が粘膜上皮 - 粘膜固有層、粘膜筋板、粘膜下層表面近傍、粘膜下層中間部以深のいずれかであることを表示することを特徴とする。

【0088】

また、本発明の第37の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第23の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記消化器官の部位が咽頭であって、前記内視鏡画像が食道胃十二指腸内視鏡画像であり、前記疾患が咽頭癌であることを特徴とする。

20

【0089】

また、本発明の第38の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、第37の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記内視鏡画像が白色光視鏡画像であることを特徴とする。

【0090】

また、本発明の第39の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第21 - 38のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記CNNプログラムは、さらにX線コンピュータ断層撮影装置、超音波コンピュータ断層撮影装置又は磁気共鳴画像診断装置からの3次元情報と組み合わせられていることを特徴とする。

30

【0091】

また、本発明の第40の態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、本発明の第21 - 39のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおいて、前記第2の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも1つであることを特徴とする。

40

【0092】

本発明の第21 - 40のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムによれば、それぞれ第1 - 20のいずれかの態様のCNNを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法と同様の効果を奏することができる。

【0093】

さらに、本発明の第41の態様の消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムは、第21 - 40のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおける各手段としてコンピュータを動作させるためのものであることを特徴とする。

【0094】

50

本発明の第４１の態様の消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムによれば、第２１－４０のいずれかの態様の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムにおける各手段としてコンピュータを動作させるための、消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムを提供することができる。

【００９５】

また、本発明の第４２の態様のコンピュータ読み取り可能な記録媒体は、第４１の態様の消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムを記録したことを特徴とする。

【００９６】

本発明の第４２の態様の消化器官の内視鏡画像によるコンピュータ読み取り可能な記録媒体によれば、第４１の態様の消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムを記録したコンピュータ読み取り可能な記録媒体を提供することができる。

10

【発明の効果】

【００９７】

以上述べたように、本発明によれば、CNNを組み込んだプログラムが複数の被験者のそれぞれについて予め得られている複数の消化器官の内視鏡画像と、複数の被験者のそれぞれについて予め得られている前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果とに基いて訓練されているので、短時間で、実質的に内視鏡専門医に匹敵する精度で被験者の消化器官の疾患の陽性及び／又は陰性の確率、疾患の重症度のレベル、疾患の深達度等を得ることができ、別途確定診断を行わなければならない被験者を短時間で選別することができるようになる。

20

【図面の簡単な説明】

【００９８】

【図１】図１ＡはＨ．ピロリ感染の陽性の場合の胃内視鏡画像例であり、図１ＢはＨ．ピロリ感染の陰性の場合の胃内視鏡画像例であり、図１ＣはＨ．ピロリ除菌後の胃内視鏡画像例である。

【図２】胃の主要な解剖学的部位を示す図である。

【図３】GoogLeNetの動作を示す模式概念図である。

【図４】実施形態１のCNN構築用の検証用データセット用の患者の選別を示す図である。

【図５】大腸の主要な解剖学的部位を示す図である。

30

【図６】実施形態２のCNNシステム構築用のフローチャートの概略図である。

【図７】実施形態２の代表的な大腸内視鏡画像とCNNにより認識された各部位の確率スコアを示す図である。

【図８】図８Ａ－図８Ｆは、それぞれ順に終末回腸、盲腸、上行結腸、下行結腸、Ｓ字結腸、直腸及び肛門の受信機動作特性（ROC）曲線を示す図である。

【図９】図９Ａは肛門と正しく認識された画像と各部位の確率スコアを示す図であり、図９Ｂは肛門と誤認識された終末回腸の画像と各部位の確率スコアを示す図である。

【図１０】図１０Ａは盲腸と正しく認識された画像と各部位の確率スコアを示す図であり、図１０Ｂは終末回腸と誤認識された盲腸の画像と各部位の確率スコアを示す図である。

【図１１】実施形態３のCNNシステム構築用のフローチャートの概略図である。

40

【図１２】実施形態３のCNNによるROC曲線の一例を示す図である。

【図１３】図１３Ａ－図１３Ｄは、実施形態３のCNNによって正しく診断された代表的な小腸内視鏡画像とCNNにより認識された特定部位の確率スコアを示す図である。

【図１４】図１４Ａ－図１４Ｅは実施形態３のCNNによってそれぞれ順に暗さ、側方性、泡、破片、血管拡張に基いて偽陽性と診断された画像の例であり、図１４Ｆ－図１４Ｈは真のびらんであるが偽陽性と診断された画像の例である。

【図１５】実施形態４のCNNシステム構築用のフローチャートの概略図である。

【図１６】実施形態４のCNNによるROC曲線の一例を示す図である。

【図１７】図１７Ａ－図１７Ｅは、それぞれ実施形態４のCNNによってポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍及び静脈構造の５つのカテゴリーに正しく検出及び分類された代

50

表的な領域を示す図である。

【図 18】図 18A - 図 18C は、全て実施形態 4 の CNN によって正しく検出できなかった一人の患者の画像の例である。

【図 19】偽陽性画像中、内視鏡専門医が真の突出病変であると診断した画像の例である。

【図 20】実施形態 5 の CNN システム構築用のフローチャートの概略図である。

【図 21】実施形態 5 の CNN による ROC 曲線の一例を示す図である。

【図 22】図 22A は実施形態 5 の CNN システムによって正しく分類された代表的な血液を含む画像であり、同じく図 22B は正常粘膜画像を示す画像である。

【図 23】図 23A は SBI によって血液成分を含むものとして正しく分類された画像であり、図 23B は赤色領域推定表示機能 (SBI) によって正常粘膜として誤って分類された画像である。

【図 24】実施形態 6 の CNN を適用する食道の表在性扁平上皮癌 (SCC) の深達度とその分類との関係を説明する概略断面図である。

【図 25】図 25A - 図 25D は、それぞれ実施形態 7 の CNN システムによって正しく咽頭癌と分類された代表的な画像の例である。

【図 26】図 26A - 図 26F は、それぞれ実施形態 7 の CNN システムによって擬陽性と分類された代表的な画像の例である。

【図 27】実施形態 7 の CNN システムによる WLI 及び NBI の感度及び陽性的中率を示すグラフである。

【図 28】図 28A - 図 28D は、それぞれ実施形態 7 の CNN システムによって偽陰性と分類された画像の例である。

【図 29】実施形態 8 のニューラルネットワークを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法のブロック図である。

【図 30】実施形態 9 の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム、消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラム、及び、コンピュータ読み取り可能な記録媒体についてのブロック図である。

【発明を実施するための形態】

【0099】

以下、本発明に係る消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について、H.ピロリ感染胃炎の場合及び大腸の部位別認識の場合を例にとって詳細に説明する。ただし、以下に示す実施形態は、本発明の技術思想を具体化するための例を示すものであって、本発明をこれらの場合に特定することを意図するものではない。すなわち、本発明は特許請求の範囲に含まれるその他の実施形態のものにも等しく適応し得るものである。また、本発明において、画像という用語には、静止画像だけでなく、動画も含まれる。

【0100】

[実施形態 1]

実施形態 1 では、本発明の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について、H.ピロリ感染胃炎の場合に適用した例を説明する。発明者の一人が属する医院において、延べ 33 人の内視鏡検査医が白色光による通常の倍率の内視鏡を用い、食道胃十二指腸内視鏡 (以下、「EGD」ということがある。) 検査を行った。EGD の適応症は、様々な上腹部症状、胃の病気に対するバリウム検査の陽性結果、異常な血清ペプシノゲンのレベル、胃や十二指腸の既往症又はスクリーニングに関するプライマリケア医からの紹介であった。

【0101】

標準的な EGD 用内視鏡 (EVIS GIF-X P290N、GIF-X P260、GIF-X P260NS、GIF-N260; オリンパスメディカルシステムズ社、東京)

で白色光を用いて画像を撮影し、EGDを行った。得られた画像は通常の倍率の画像であり、拡大された画像は使用していない。

【0102】

全ての患者は、H．ピロリ感染の有無の検出のための検査を受けた。その検査は、血液又は尿中の抗H．ピロリIgGレベル測定、糞便抗原測定及び尿素呼気試験の少なくとも一つであった。そして、これらの検査のいずれかにおいて陽性反応を示した患者は、H．ピロリ陽性と分類された。H．ピロリ陽性と診断されなかった患者において、H．ピロリ除菌治療を受けた経験がなかった者はH．ピロリ陰性と分類された。また、過去にH．ピロリ除菌治療を受け、既に除菌に成功した患者はH．ピロリ除菌と分類された。図1に、得られた典型的な胃部内視鏡画像を示す。なお、図1AはH．ピロリ陽性と診断された画像の例であり、図1BはH．ピロリ陰性と診断された画像の例であり、図1CはH．ピロリ除菌後の画像の例である。

10

【0103】

[データセットについて]

2015年12月 - 2017年4月にかけて行われた5,236人のEGDの画像を遡及的にレビューすることにより、CNNベースの診断システムの訓練及び検証に使用するデータセット(それぞれ「訓練用データセット」及び「検証用データセット」といい、両者纏めて「訓練/検証用データセット」という。また、訓練及び検証の両者を纏めて「訓練/検証」ということがある。)を用意した。胃癌、潰瘍、又は粘膜下腫瘍の存在又は病歴を有する患者のデータは、訓練/検証用データセットから除外した。H．ピロリ陽性、H．ピロリ陰性又はH．ピロリ除菌と診断された胃の画像は、胃内の食物残渣、出血及びハレーションによる不明瞭な画像を除外するために、内視鏡専門医によってさらにスクリーニングされた。また、評価対象となる内視鏡画像データセット(「テストデータセット」という。)も用意した。なお、この「訓練/検証用データ」が本発明の「第1の内視鏡画像」に対応し、「テストデータ」が本発明の「第2の内視鏡画像」に対応する。

20

【0104】

表1に示したように、H．ピロリ陽性と判定された742人、H．ピロリ陰性と判定された3,469人及びH．ピロリ除菌と判定された845人の患者から得られた98,564枚の画像を訓練用データセット用に調製した。98,564枚の内視鏡画像を、0-359°の間でランダムに回転させ、周囲の黒い枠部分をトリミングして削除し、適宜に0.9-1.1倍のスケールで縮小ないし拡大し、画像数を増加させた。このような画像数の増加は、回転、拡大、縮小、画素数の変更、明暗部の抽出又は色調変化部位の抽出の少なくとも1つを含み、ツールによって自動的に行うことができる。なお、狭帯域画像などの強調された画像を除外し、通常の倍率を有する通常の白色光画像のみが含まれるようにしてもよい。次いで、胃の7箇所(噴門部、胃底部、胃体部、胃角部、前庭部、幽門洞及び幽門、図2参照)にしたがって分類された画像を用いてCNNシステムを構築した。

30

【0105】

[検証用データセットの準備]

上述した訓練用データセットを用いて構築された実施形態1のCNNシステムと内視鏡検査医との診断精度を評価するために、検証用データセットを準備した。発明者の一人が属する医院において、2017年5月から6月にかけて内視鏡検査を行った871人の患者の画像データのうち、H．ピロリの感染状況が不明である22人及び胃切除術を受けた2人の画像データを除外し、最終的に847人の患者(それぞれ70人のH．ピロリ陽性、493人のH．ピロリ陰性及び284人のH．ピロリ除菌)からの合計23,699枚の画像を含んでいた(図3参照)。

40

【0106】

これらの患者の人口統計学的特徴及び画像の特徴を表1に示した。

【表 1】

特 性		訓練用 データセット	検証用 データセット
画像数		98,564	23,699
内視鏡医師数		33	13
患者数		5236	847
患者年齢(SD(年))		52.7(13.2)	50.4(11.2)
患者性別	男(%)	480(45)	168(43)
	女(%)	598(55)	226(57)
H.ピロリ臨床 診断結果(%)	陽 性	742(14)	70 (8)
	陰 性	3,649(70)	493(58)
	除 菌	845(16)	284(34)

SD：標準偏差 23,699

【 0 1 0 7 】

臨床診断は、糞便抗原検査によるものが264人(31%)、尿中の抗H.ピロリIg Gレベルによるものが126人(15%)であった。63人(7%)の症例で複数の診断検査が行われた。訓練データセットと検証用データセットの間に重複はない。

【 0 1 0 8 】

[訓練 / 検証・アルゴリズム]

CNNベースの診断システムを構築するため、Szegedyらによって開発された最先端のディープラーニングニューラルネットワークの開発基盤として、パークレー・ビジョン・ラーニング・センター(BVLC)で最初に開発されたCaffeフレームワークを利用し、畳み込みニューラルネットワーク(CNN)アーキテクチャとして22層からなるGoogLeNet(<https://arxiv.org/abs/1409.4842>)を使用した。

【 0 1 0 9 】

本実施形態1で用いたCNNシステムは、図4に示したように、バックプロパゲーション(Backpropagation: 誤差逆伝播法)を用いて訓練されている。CNNの各層は、AdaDelta(<https://arxiv.org/abs/1212.5701>)を使用し、グローバル学習率が0.005で確率的最適化が行われている。全ての画像をGoogLeNetと互換性を持たせるために、各画像を244×244ピクセルにリサイズした。また、ImageNetを通して自然画像の特徴量を学んだ訓練済みのモデルを訓練開始時の初期値として使用した。ImageNet(<http://www.image-net.org/>)は、2017年当初で1,400万点以上もの画像が収載されているデータベースである。この訓練手法は転移学習と呼ばれ、教師データが少ない場合でも有効であることが認められている。なお、実施形態1のCNNシステムでは、CPUとしてINTEL社のCore i7-7700Kを使用し、グラフィックス処理装置用GPUとしてNVIDIA社のGeForce GTX 1070を使用した。

【 0 1 1 0 】

[評価アルゴリズム]

訓練 / 検証された実施形態1のCNNシステムは、入力された画像に対してのH.ピロリ陽性、H.ピロリ陰性及びH.ピロリ除菌の診断結果として、0から1の間の確率値(PS)を出力する。H.ピロリ陽性の確率スコアをPp、H.ピロリ陰性の確率スコアをPn、H.ピロリ除菌の確率スコアをPeと表すと、 $Pp + Pn + Pe = 1$ となる。この3つの確率値の最大値をとるものが最も確からしい「CNNの診断」として選択された。

【 0 1 1 1 】

全ての患者情報は、患者の匿名性を維持するためのデータ分析の前に削除された。この

研究は、日本医師会制度審査委員会（ID JMA-IIA00283）の承認を得て、ヘルシンキ宣言の下で実施された。

【 0 1 1 2 】

実施形態 1 で測定された CNN システムによる診断結果と臨床検査による診断結果との関係を表 2 に纏めて示した。

【 表 2 】

		臨床検査で確認された症状			
		陰 性	陽 性	除 菌	合計
C N N 診 断	全画像が陰性	466 (71%)	22 (3%)	167 (25%)	655
	少なくとも 1 画像が 陽性又は除菌	27 (14%)	48 (25%)	117 (61%)	192
	少なくとも 1 画像が 除 菌	16 (13%)	20 (17%)	83 (70%)	119

10

【 0 1 1 3 】

全 2 3 , 6 9 9 枚の画像の中で、CNN システムは 4 1 8 枚の画像を H . ピロリ陽性と診断し、2 3 , 0 3 4 枚の画像を H . ピロリ陰性と診断し、さらに 2 4 7 枚の画像を H . ピロリ除菌と診断した。CNN システムが全画像を H . ピロリ陰性と診断した 6 5 5 人中、臨床検査では 4 6 6 人（7 1 %）が同様に H . ピロリ陰性と診断されたが、2 2 人（3 %）が H . ピロリ陽性と診断され、1 6 7 人（2 5 %）が H . ピロリ除菌と診断された。

20

【 0 1 1 4 】

また、CNN システムが少なくとも 1 画像を「H . ピロリ陽性又は除菌」と診断した 1 9 2 人中、臨床検査では 4 8 人（2 5 %）が H . ピロリ陽性、1 1 7 人（6 1 %）が H . ピロリ除菌、計 1 6 5 人（8 6 %）が同様に「H . ピロリ陽性又は除菌」と診断されたが、2 7 人（1 4 %）は H . ピロリ陰性と診断された。さらに、CNN システムが少なくとも 1 画像について H . ピロリ除菌と診断した 1 1 9 人中、臨床検査では 8 3 人（7 0 %）が同様に H . ピロリ除菌と診断されたが、1 6 人（1 3 %）が H . ピロリ陰性と診断され、2 0 人（1 7 %）が H . ピロリ陽性と診断された。なお、CNN システムが 2 3 , 6 6 9 枚の画像を診断するのに掛かった時間は 2 6 1 秒である。

30

【 0 1 1 5 】

表 2 に示した結果から、以下のことが分かる。すなわち、CNN を用いた胃内視鏡画像による H . ピロリ感染状態の診断に際しては、CNN 構築用の訓練 / 検証用データセットとして、臨床検査により H . ピロリ陽性及び陰性と診断された画像だけでなく、H . ピロリ除菌と診断された画像も含めて構築することにより、短時間で「H . ピロリ陽性又は除菌」の症例を抽出するのに有用であることが分かる。さらに、この CNN に基づくスクリーニングシステムは、臨床実践に導入するのに十分な感度と特異度を有しており、内視鏡検査時に撮影された画像（テストデータ）のスクリーニングに際する内視鏡専門医の作業負担を著しく低減することができることを示している。

40

【 0 1 1 6 】

この実施形態 1 の CNN によれば、疲労なしに H . ピロリ感染のスクリーニング時間をずっと短くすることができ、内視鏡検査後すぐに報告結果が得られるようになる。これにより、世界中で解決すべき大きな課題である内視鏡検査医の H . ピロリ感染診断の負担軽減と医療費の削減に貢献することができる。さらに、この実施形態 1 の CNN による H . ピロリ診断は、内視鏡検査時の画像を入力すれば直ぐに結果が得られるため、完全に「オンライン」で H . ピロリ診断補助を行うことができ、いわゆる「遠隔医療」として地域に

50

よる医師の分布の不均一性の問題を解決することができるようになる。

【 0 1 1 7 】

我が国においては、特に高齢者ではH．ピロリ感染が多く、2013年2月にH．ピロリ感染による胃炎患者に対するH．ピロリ除菌療法に対して健康保険が適用されるようになり、実際にはこのH．ピロリ除菌療法はH．ピロリ感染患者を対象として広く採用されるようになってきている。さらに、2016年に開始された胃癌の内視鏡画像によるマスキングでは、大量の内視鏡画像が処理されており、より効率的な画像スクリーニング法が必要とされている。実施形態1で得られた結果は、大量の保存画像をこのCNNを用いて、内視鏡検査者の評価なしでも、H．ピロリ感染のスクリーニングを大きく助けることができ、さらなる試験によりH．ピロリ感染の確認につながるとともに最終的にはH．ピロリ除菌に至る可能性があることを示唆している。しかも、H．ピロリ感染状況に対するCNNの診断能力は、胃の各部位の分類を加えることにより向上するが、胃癌の診断能力もH．ピロリ感染状況の情報を追加することにより改善される。

10

【 0 1 1 8 】

なお、実施形態1では、CNNのアーキテクチャとしてGoogLeNetを使用した例を示したが、CNNのアーキテクチャは日々進化しており、最新のものを採用するとより良好な結果が得られる場合がある。また、ディープラーニングフレームワークとして同じくオープンソースのCaffeを使用した。他にCNTK、TensorFlow、Theano、Torch、MXNet等を使用し得る。さらに、最適化手法としてAdamを使用した。他に周知のSGD (Stochastic Gradient Descent : 確率的勾配降下法) 法、SGDに慣性項 (Momentum) を付与したMomentumSGV法、AdaGrad法、AdaDelta法、NesterovAG法、RMSpropGraves法等を適宜に選択して使用し得る。

20

【 0 1 1 9 】

以上述べたように、実施形態1のCNNシステムによる胃の内視鏡画像によるH．ピロリ感染の診断精度は、内視鏡検査医に匹敵した。したがって、実施形態1のCNNシステムは、スクリーニング又はその他の理由により、得られた内視鏡画像からH．ピロリ感染患者を選別するのに役立つ。また、H．ピロリ除菌後の画像をCNNシステムに学習させたので、H．ピロリが除菌できたかどうかの判定にも使える。

【 0 1 2 0 】

[診断支援システム]

30

実施形態1の診断支援システムとしてのCNNを組み込んだコンピュータは、基本的に、内視鏡画像入力部と、記憶部 (ハードディスクないし半導体メモリ) と、画像解析装置と、判定表示装置と、判定出力装置とを備えている。他に、直接内視鏡画像撮像装置を備えているものであってもよい。また、このコンピュータシステムは、内視鏡検査施設から離れて設置され、遠隔地から画像情報を得て中央診断支援システムとしたり、インターネット網を介したクラウド型コンピュータシステムとしても稼働させることができる。

【 0 1 2 1 】

このコンピュータは、内部の記憶部に、複数の被験者のそれぞれについて予め得られている複数の消化器官の内視鏡画像を記憶する第1の記憶領域と、複数の被験者のそれぞれについて予め得られている前記疾患の陽性又は陰性の確定診断結果を記憶する第2の記憶領域と、CNNプログラムを記憶する第3の記憶領域と、を備えることになる。この場合、複数の被験者のそれぞれについて予め得られている複数の消化器官の内視鏡画像は数が多くてデータ量が大きくなること、CNNプログラムの作動時に大量のデータ処理が行われることから、並列処理とすることが好ましく、また、大容量の記憶部を有することが好ましい。

40

【 0 1 2 2 】

近年、CPUやGPUの能力の向上が著しく、実施形態1でを使用した診断支援システムとしてのCNNプログラムを組み込んだコンピュータは、ある程度高性能な市販のパーソナルコンピュータを使用した場合であれば、H．ピロリ感染胃炎診断システムとしても、1時間に3000症例以上を処理でき、1枚の画像については約0.2秒で処理すること

50

ができる。そのため、内視鏡で撮影中の画像データを実施形態1で使したCNNプログラムを組み込んだコンピュータに与えることにより、リアルタイムでのH.ピロリ感染判定も可能となり、世界中や僻地から送信された胃内視鏡画像はもちろんのこと、たとえそれが動画であっても、遠隔で診断可能となる。特に、近年のコンピュータのGPUは性能が非常に優れているので、実施形態1のCNNプログラムを組み込むことにより、高速かつ高精度の画像処理が可能となる。

【0123】

また、実施形態1の診断支援システムとしてのCNNプログラムを組み込んだコンピュータの入力部に入力する被験者の消化器官の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像又はコンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像とすることができる。すなわち実施形態1の診断支援システムとしてのCNNプログラムを組み込んだコンピュータは、短時間で入力された被験者の消化器官の内視鏡画像に対して消化器官の疾患陽性及び陰性のそれぞれの確率を出力することができるので、被験者の消化器官の内視鏡画像の入力形式によらず利用可能となる。

【0124】

なお、通信ネットワークとしては、周知のインターネット、イントラネット、エキストラネット、LAN、ISDN、VAN、CATV通信網、仮想専用網(virtual private network)、電話回線網、移動体通信網、衛星通信網等を利用可能である。また、通信ネットワークを構成する伝送媒体も周知のIEEE1394シリアルバス、USB、電力線搬送、ケーブルTV回線、電話線回線、ADSL回線等の有線、赤外線、Bluetooth(登録商標)、IEEE802.11等の無線、携帯電話網、衛星回線、地上波デジタル網等の無線等を利用できる。また、コンピュータ読み取り可能な記録媒体としては、周知の磁気テープやカセットテープ等のテープ系、フロッピー(登録商標)ディスク、ハードディスク等の磁気ディスク、コンパクトディスク-ROM/MO/MD/デジタルビデオディスク/コンパクトディスク-R等の光ディスクを含むディスク系、ICカード、メモリカード、光カード等のカード系、あるいはマスクROM/EPROM/EEPROM/フラッシュROM等の半導体メモリ系等を用いることができる。

【0125】

[実施形態2]

実施形態2では、本発明の内視鏡画像による疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について、大腸の部位別分類に適用した例を説明する。大腸の各部位は、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字結腸、直腸及び肛門からなる。なお、大腸の主要な解剖学的分類を図5に示した。実施形態2では、これらの部位別の画像を自動的に区別できるように、CNNシステムを訓練及び検証した。

【0126】

発明者の一人が属する医院において、2017年1月から2017年11月にかけて、全大腸内視鏡検査(CS)を受けた患者の臨床データを回顧的にレビューした。CSを実施した理由は、腹痛、下痢、陽性糞便免疫化学検査、同一医院における過去のCSのフォローアップ、単なるスクリーニングなどであった。結腸・直腸の解剖学的部位を正確に特定するため、十分に空気が吹き込まれた、結腸・直腸の部位を特定できた正常な結腸・直腸画像のみを用いた。除外された画像は、結腸・直腸ポリープ、癌及び生検跡のようなものが大部分を占めており、重度の炎症又は出血を有するものも除外された。また、通常の倍率の白色光画像又は強調画像のみが含まれていた。

【0127】

このCS法で撮影された画像は、標準的な大腸内視鏡(EVIS LUCERA ELITE, CF TYPE H260AL/I, PCF TYPE Q260AI, Q260AZI, H290I, 及びH290ZI, オリンパスメディカルシステムズ、東京、日本)を用いて撮影された。回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、直腸及び肛門の画像をCS中に撮影し、それぞれのCS中に平均24枚の画像を得た。

【 0 1 2 8 】

なお、CNNシステムを訓練／検証するために、アルゴリズムの開発に先立って画像に付随する全患者情報を匿名化した。実施形態2のCNNに關与した内視鏡医のいずれも、識別可能な患者情報にアクセスすることができないようにした。このCNNシステムの訓練／検証は、匿名化されたデータを使用した後ろ向き調査であったため、患者の同意書についてはオプトアウトアプローチを採用した。この研究は、日本医師会倫理審査委員会（ID：JMA-11A00283）の承認を得た。

【 0 1 2 9 】

実施形態2のCNNシステムのフローチャートの概要を図6に示す。ここではCNNシステムを終末回腸、盲腸、上行及び横行結腸、下行及びS字結腸、直腸、肛門及び分類不能の7つのカテゴリーに訓練／検証するために、内視鏡専門医によって画像を分類した。訓練／検証のための全ての画像は、CNNシステムを訓練／検証する前に少なくとも2人の内視鏡専門医によって分類をチェックされた。訓練／検証用データセットは、終末回腸、盲腸、上行及び横行結腸、下行及びS字結腸、直腸及び肛門の6つのカテゴリーに分類された。訓練／検証用データセットには分類不能な画像は含まれていなかった。

【 0 1 3 0 】

従来、結腸・直腸ポリープに対するAIシステムを構築するために必要な画像データは5,000枚以下の画像で訓練することにより行われていた。そこで、十分なデータ量を確保するため、約10,000枚の画像を基に実施形態2のCNNシステムを構築することを目指した。2017年1月から2017年3月までに収集された409人の画像9995枚を訓練用画像として用意し、2017年11月に取得した118人の画像5121枚を検証用画像セットに用いた（表3参照）。両方の画像セットの各解剖学的部位の画像数を表4に示した。

【 0 1 3 1 】

【表3】

	訓練用データセット	検証用データセット
年齢	49.7±10.8	51.0±11.0
男性数(%)	180 (44.0)	39 (33.0)
人数(画像数)	409 (9,995)	118 (5,121)

【 0 1 3 2 】

【表4】

分類	副分類	訓練／検証用データ セット画像数 (%)	テスト用データセット 画像数 (%)
終末回腸		652 (6.5)	209 (4.1)
盲腸	右側結腸	1,048 (10.5)	423 (8.3)
上行－横行結腸		2,376 (23.8)	1,742 (34.0)
下行－S字結腸	左側結腸	3,535 (35.4)	2,081 (40.6)
直腸		1,037 (10.4)	467 (9.1)
肛門		970 (9.7)	199 (3.9)
不明		377 (3.8)	0 (0)
合計		9,995 (100)	5,121 (100)

10

20

30

40

50

【 0 1 3 3 】

このようにして得られた実施形態 2 の訓練 / 検証用データセットは、GoogLeNetと互換性を持たせるために、全ての画像のサイズが 244×244 ピクセルにリサイズされている。そして、実施形態 2 で用いた CNN システムは、実施形態 1 の CNN システムと同様のものを用いて訓練した。

【 0 1 3 4 】

実施形態 2 の CNN システムは、訓練 / 検証用の画像について、各画像の部位毎の確率スコア (PS) を出力する。確率スコアは $0 - 1$ ($0 - 100\%$) の範囲であり、画像が属する大腸の部位の確率を表している。CNN システムは、各画像を 7 つの部位毎 (終末回腸、盲腸、上行及び横行結腸、下行及び S 字結腸、直腸、肛門及び分類不能) の確率スコアを算出する。確率スコアの最高値を得た解剖学的部位が画像の部位として割り当てられる。なお、大腸の部位は、それぞれの組織の類似性から、盲腸、上行結腸及び横行結腸を纏めて右側結腸と、下行結腸、S 字結腸及び直腸を左側結腸とし、終末回腸、右側結腸、左側結腸及び肛門の 4 部位に分類することもある。

【 0 1 3 5 】

例えば、図 7 の左側の大腸内視鏡画像は上行 - 横行結腸画像の例であるが、CNN システムは、上行 - 横行結腸の確率スコアが 95% と判断したが、下行 - S 字結腸の確率スコアが 5% であるとも判断した例を示している。結果として、CNN システムは図 7 の左側の大腸内視鏡画像を上行 - 横行結腸であると割り当てている。

【 0 1 3 6 】

実施形態 2 の CNN システムによる主要な目的は、大腸内視鏡画像の CNN システムによる解剖学的分類の感度及び特異度を求めることである。受信機動作特性 (ROC) 曲線を各部位について描き、GraphPad Prism 7 (GraphPad software、Inc、California、U.S.A) により ROC 曲線の下側部分の面積 (AUC) を算出した。実施形態 2 の CNN システムによって作成された大腸の部位別の ROC 曲線を図 8 に示した。なお、図 8 A - 図 8 F は、それぞれ順に終末回腸、盲腸、上行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門の ROC 曲線を示す図である。

【 0 1 3 7 】

実施形態 2 で構築された CNN システムは、検証用データセットの画像の 66.6% ($3,410$ 枚 / $5,121$ 枚) を正しく認識した。表 5 は、CNN システムが画像に提割り当てた確率スコアによる正しい認識率を示す。

【表 5】

確率スコア	正常判定数	全画像数	正確度
> 99%	465(14)	507(10)	91.7%
> 90%	1,039(30)	1,296(25)	80.2%
> 70%	1,009(30)	1,549(30)	65.1%
> 50%	761(22)	1,397(27)	54.5%
≤ 50%	136(4)	372(7)	36.6%
合 計	3,410(100)	5,121(100)	66.6%*

*：平均値

【 0 1 3 8 】

CNN システムは、確率スコアが 99% を超える画像については、全画像 ($5,121$ 枚) 中 10% (507 枚) を割り当てたが、そのうち 465 枚 (正しく分類されたものの 14%) が臨床診断により正しく分類されたものであり、精度は 91.7% であった。

【 0 1 3 9 】

同じく、CNNシステムは、確率スコアが90%を越え、99%以下の画像については、全画像中25%(1,296枚)を割り当てたが、そのうち1,039枚(正しく分類されたものの30%)が臨床診断により正しく分類されたものであり、精度は80.2%であった。同じく、CNNシステムは、確率スコアが70%を超え、90%以下の画像については、全画像中30%(1,549枚)を割り当てたが、そのうち1,009枚(正しく分類されたものの30%)が臨床診断により正しく分類されたものであり、精度は65.1%であった。

【 0 1 4 0 】

同じく、CNNシステムは、確率スコアが50%を超え、70%以下の画像については、全画像中27%(1,397枚)を割り当てたが、そのうち761枚(正しく分類されたものの22%)が臨床診断により正しく分類されたものであり、精度は54.5%であった。さらに、CNNシステムは、確率スコアが50%以下の画像については、全画像中7%(372枚)を割り当てたが、そのうち136枚(正しく分類されたものの4%)が臨床診断により正しく分類されたものであり、精度は36.6%であった。

【 0 1 4 1 】

表6は、臨床診断により分類された解剖学的部位毎のCNNシステムの出力の分布を示す。ここでは、「分類不能」に分類された画像はなかった。

【表6】

CNN出力	終末回腸 n=209(%)	盲 腸 (n=423)(%)	上行－横行結腸 (n=1,742)(%)	下行－S字結腸 (n=2,081)(%)	直 腸 (n=467)(%)	肛 門 (n=199)(%)
終末回腸	145(69)	13(3)	4(0)	11(1)	6(1)	0(0)
盲 腸	9(4)	211(50)	64(4)	7(0)	4(1)	0(0)
上行－横行結腸	6(3)	89(21)	891(51)	108(5)	6(1)	1(1)
下行－S字結腸	40(19)	97(23)	775(44)	1,872(90)	265(57)	13(7)
直 腸	1(0)	4(1)	1(0)	78(4)	109(23)	3(2)
肛 門	8(4)	9(2)	7(0)	5(0)	77(16)	182(91)
不 明	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)	0(0)
感 度	69.4	49.8	51.1	90.0	23.3	91.4
特異度	99.3	98.2	93.8	69.9	98.1	97.8

【 0 1 4 2 】

実施形態2で構築されたCNNシステムは、肛門の画像91.4%の最も高い感度で認識し、次いで、下行結腸及びS字結腸を90.0%の次に高い感度で、終末回腸を69.4%の感度で、上行結腸及び横行結腸を51.1%の感度で、さらに盲腸を49.8%の感度で認識したが、直腸は23.3%の最も低い感度でしか認識できなかった。また、それぞれの解剖学的部位に対する特異度は、下行結腸及びS状結腸の部位(60.9%)を除いて90%以上であった。なお、実施形態2で構築したCNNシステムは、各解剖学的部位について0.8を超えるAUC値を有する画像を認識した。

【 0 1 4 3 】

表7は、盲腸、上行結腸及び横行結腸を「右側結腸」と表し、下行結腸、S字結腸及び直腸を「左側結腸」と表した場合の、実施形態2で構築したCNNシステムの終末回腸、右側結腸、左側結腸及び肛門の出力分布を示す。左側結腸は、91.2%の高い感度及び63.%の比較的低い特異性を示したが、回腸末端、右側結腸及び肛門は逆の結果を示した。

【表 7】

CNN出力	終末回腸 n=209(%)	右側結腸 (n=2,165)(%)	左側結腸 (n=2,548)(%)	肛 門 (n=199)(%)
終末回腸	145(69)	17(1)	17(1)	0 (0)
右側結腸	15(7)	1,255(58)	125(5)	1(1)
左側結腸	41(20)	877(41)	2,324(91)	16(8)
肛 門	8(4)	16(1)	82(3)	182(91)
感 度	69.4	58.0	91.2	91.5
特異度	99.3	95.2	63.7	97.8

10

【 0 1 4 4 】

次に、各解剖学的部位について、特定の確率スコア毎、すなわち、70% PS>60%、80% PS>70%、90% PS>80%及びPS>90%の4区分に従って、感度及び特異度を計算した。計算結果を表8に示した。

【表 8】

確率スコア(PS)		終末回腸	盲 腸	上行－横行 結腸	下行－S字 結腸	直 腸	肛 門
PS>60	感 度	80.1	62.7	52.5	94.7	18.1	94.1
	特異性	99.6	98.9	97.0	61.6	89.9	98.0
PS>70	感 度	81.8	67.6	53.6	96.2	15.1	95.1
	特異性	99.7	99.0	98.0	63.0	99.1	97.9
PS>80	感 度	88.2	77.0	55.6	97.6	12.4	96.6
	特異性	99.8	99.2	99.0	66.8	99.5	97.9
PS>90	感 度	92.2	82.7	56.5	99.1	8.2	97.0
	特異性	99.8	99.3	99.5	72.9	99.9	97.5

20

30

【 0 1 4 5 】

表8に示した結果によると、直腸を除くすべての部位に関し、全ての確率スコアにおいて、確率スコアが高いほど感度及び特異度が高くなっていた。しかし、直腸では、確率スコアが高い程特異度は高くなっていたが、感度は確率スコアの傾向とは一致していなかった。

【 0 1 4 6 】

実施形態2のCNNシステムによって誤って認識された1,711枚(全画像数-正常判定数=5,121-3,410=1,711、表5参照)の画像をレビューした。実施形態2のCNNシステムは、全画像の17.5%(299枚/1,711枚)を間違って認識し、確率スコアは0.9以上であった。図9及び図10に、実施形態2のCNNシステムによって間違って認識された画像の典型的な例を示す。図9Aは肛門と正しく認識された内視鏡画像の例であり、図9Bは肛門として間違って認識された終末回腸の画像を示す。図9Bの内腔の輪郭は肛門の輪郭に類似していた。図10Aは盲腸と正しく認識された内視鏡画像の例であり、図10Bは終末回腸と誤って認識された盲腸の画像の例である。図10Aには盲腸の特徴の1つとして虫垂の穴が見えるが、図10Bでは終末回腸として間違って認識された。

40

【 0 1 4 7 】

以上述べたように、実施形態2では409人の9995枚の大腸内視鏡画像に基づいて

50

CNNシステムを構築した。このCNNシステムは、大規模な独立した検証用データセットを用いて解剖学的部位を識別したところ、臨床的に有用な性能を示した。このCNNシステムは、60%以上の精度で結腸の画像を認識することができた。したがって、このCNNシステムは、近い将来の大腸内視鏡検査用のAIシステムの開発の基礎となるであろう。

【0148】

結腸疾患のためのAIシステムを開発するためには、画像の効率的な解剖学的部位の認識能力が第一の重要なステップである。従来、結腸ポリープの認識のためのAIシステムが知られていたが、感度は79% - 98.7%の範囲であり、特異度は74.1% - 98.5%の範囲であった。しかし、従来のシステムは、ポリープの解剖学的部位を認識する能力を有さなかった。ポリープ又は大腸癌の出現頻度は、結腸の解剖学的部位によって異なることはよく知られている。実施形態2のCNNシステムがその解剖学的部位に基づいて結腸の病変を検出する感度を変えることができれば、より効果的なAIシステムを開発することができる。

10

【0149】

実施形態2で構築されたCNNシステムでは、精度は確率スコアの値によって異なった。一般に、高い確率スコアを有する画像が高い精度で認識されるので、CNNシステムは、高い確率スコアを有する画像のみに限定することにより、より良好に機能することができる。臨床的に有用な応用のためには、認識結果を確実にする確率スコアの適切な値が必要である。

20

【0150】

実施形態2で構築されたCNNシステムの結果は、胃腸画像を分類できるCNNシステムを構築した発明者等の以前の報告と比較すると、良好ではなかった。従来の胃腸の解剖学的部位を認識するための感度及び特異度は、喉頭で93.9%及び100%、食道で95.8%及び99.7%、胃で98.9%及び93.0%、十二指腸で87.0%及び99.2%であった。

【0151】

しかし、臨床医にとってさえ、大腸内視鏡画像の解剖学的部位を、胃腸内視鏡画像の解剖学的部位と同様に正確に認識することは、より困難である。例えば、臨床医は上行 - 横行結腸の画像と下行 - S字結腸の画像とを区別できないことがある。特に、各部位間にマージンにある画像は認識しにくい。さらに、臨床医は、通常、画像の連続的な順序又は臨床現場での以前の画像又は後の画像との関係を考慮することによって、大腸内視鏡の画像がどの部分であるかを認識することができる。したがって、CNNシステムの単一画像に基づく66%の精度は、前画像と後画像との関係を統合するとより良い性能が達成できるので、過小評価することはできない。

30

【0152】

実施形態2で構築したCNNシステムの感度及び特異性は、解剖学的部位によって異なる。下行結腸 - S字結腸の部位は、90%以上の高い感度を有したが、特異性は69.9%と最も低かった。対照的に、回腸末端、盲腸、上行結腸 - 横行結腸及び直腸では高い特異性を有していたが、感度は23.3 - 69.4%と低感度であった。また、実施形態2のCNNシステムは、90%以上の高い感度と特異度で肛門を認識した。興味深いことに、高い確率スコアを有する画像の中から算出した場合、直腸の認識感度は低下した。

40

【0153】

実施形態2のCNNシステムでは、直腸画像に対しては確実に正しく出力されず、直腸画像が下行 - S状結腸として認識された。直腸が低感度で認識された理由は、特徴的な部分がないためであろう。しかし、実施形態2のCNNシステムは、終末回腸及び盲腸では、回盲弁、虫垂口などの特徴的な部分を有していたが、認識感度は比較的低かった。このような結果が得られた理由は、実施形態2のCNNシステムが各部位に属するそのような特徴的な部分を認識できなかったことによって説明することができる。その理由は、実施形態2のCNNシステムは、画像全体の構造のみに基づいて画像を認識することができ、

50

CNNシステムに画像内の各部位に基づく特徴部分をそれぞれ教示することなく、全画像を各部位に分類するだけであるからである。画像の典型的な部分を実施形態2のCNNシステムに教えることができれば、それらの部位の認識精度は高くなる。

【0154】

すなわち、内視鏡を部位の表面に近づけたり、内腔が空気に不十分に吹き込まれたりすると、内腔の形状を捕捉することが困難になる。食道・胃・十二指腸の画像では、食道、胃、及び十二指腸の上皮が互いに異なるため、表面の微細構造に基づいて画像を認識する必要がある。例えば、胃の中では、上皮は解剖学的部位によって異なる。例えば、幽門腺は胃幽門に分布し、胃底腺は他の領域に存在している。

【0155】

一方、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S状結腸、及び直腸の微細構造パターンはほぼ同じである。したがって、表面微細構造をCNNシステムに教えて結腸・直腸の画像を区別するようにすることは非効率的である。ただ、実施形態2のCNNシステムにおいて、終末回腸又は肛門を認識するためには、表面微細構造を教えることは有用である。

【0156】

さらに、実施形態2のCNNシステムにおいて、画像の正確な位置決め能力を高めるために、大腸内視鏡検査とコンピュータ断層撮影や透視画像などの3次元情報を表示できる他のX線CT(Computed Tomography: コンピュータ断層撮影装置)、USCT(Ultrasonic Computer Tomography: 超音波コンピュータ断層撮影装置)、MRI(Magnetic Resonance Imaging: 磁気共鳴画像診断装置)など、医療用画像における撮像手段(modality: モダリティ)とを組み合わせることができる。訓練用データセットにこれらのモダリティがある画像を使用できる場合、CNNシステムは大腸内視鏡画像の位置をより正確に認識することができる。

【0157】

結腸の解剖学的部位を自動的に認識する能力は、診断と治療の両方に大きな影響を与える。第1に、結腸疾患がどこにあるかを認識する。例えば、潰瘍性大腸炎の治療のため、大腸炎の存在部位に基づいて治療又は適切な種類の薬剤を投与することができる。また、結腸・直腸癌に関しては、癌が存在する解剖学的部位は手術のための重要な情報となる。

【0158】

第2に、結腸の解剖学的部位に関する情報は、大腸内視鏡の挿入と排出の両方の間の正確な検査に有用である。特に訓練中の研修医ないし初診医にとって内視鏡スコープの挿入を完了させるための最も困難な要因の1つは、内視鏡スコープがどこに挿入されているかを認識することである。CNNシステムによって内視鏡スコープが客観的にどこにあるかを認識することができるようにすると、訓練中の研修医ないし初診医が大腸内視鏡を挿入するのに役立つ。解剖学的部位を認識する機能がビデオ画像に採用された場合、大腸内視鏡の挿入を完了するための時間及び困難性が低減される。

【0159】

[実施形態3]

実施形態3では、ワイヤレスカプセル内視鏡(WCE)画像による小腸のびらん/潰瘍に関する疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について説明する。なお、実施形態3では、びらんと潰瘍との区別が困難であったので、両者合わせて「びらん/潰瘍」と表してある。すなわち、この明細書における「びらん/潰瘍」という用語は、「びらん」、「潰瘍」、「びらん及び潰瘍」の意味だけでなく、「びらん及び潰瘍のどちらかは明確でないが、少なくとも正常粘膜ではない」ものも含む意味で用いられている。

【0160】

[データセットについて]

発明者の一人が属する医院において、2009年10月から2014年12月までの間にWCEを受けた115人の患者から、訓練用データセットとして小腸のびらん/潰瘍の画像を5360枚収集した。また、実施形態3のCNNシステムの検証のために、201

10

20

30

40

50

5年1月から2018年1月までに65人の患者からの10,440枚の独立した画像を準備し、検証用データセットとして用いた。これらの検証用データセットのうち、45人の患者の440画像は小腸のびらん/潰瘍を有しており、20人の患者の10,000画像は小腸の正常粘膜であると3人の内視鏡専門医により診断されている。WCEとしては、Pillcam（登録商標）SB2又はSB3WCE装置（Given Imaging, Yoqneam, Israel）を用いて実施した。

【0161】

なお、実施形態3のCNNシステムを訓練/検証するために、アルゴリズムの開発に先立って画像に付随する全患者情報を匿名化した。実施形態3のCNNシステムに関与した内視鏡医のいずれも、識別可能な患者情報にアクセスすることができないようにした。このCNNシステムの訓練/検証は、匿名化されたデータを使用した後ろ向き調査であったため、患者の同意書についてはオプトアウトアプローチを採用した。この研究は、東京大学倫理委員会（No. 11931）及び日本医師会（ID: JMA-IEA00283）の承認を得た。実施形態3のCNNシステムのフローチャートの概要を図10に示す。

【0162】

WCEの適応症は、原因不明の消化管出血（OGIB: Obscure Gastrointestinal Bleeding）が主であり、他に他の医療機器を用いて異常小腸画像が観察された例、腹痛、過去の小腸症例のフォローアップ、下痢スクリーニングに関するプライマリケア医からの紹介等であった。病因としては、非ステロイド性抗炎症が多く、それに次いで炎症性腸疾患、小腸悪性腫瘍、吻合部潰瘍が主であったが、病因を確定できなかったものも多かった。CNNシステムの訓練用及び検証用に用いられたデータセットの患者特性を表9に示した。

【0163】

【表9】

特性、数 (%)	訓練用データセット (n=115)	検証用データセット	
		びらん、潰瘍 (n=45)	正常(n=20)
画像数	5360	440	10,000
平均年齢 (± SD)	63 ± 16	59 ± 21	52 ± 12
性別 (男)	62 (54)	28 (62)	12 (60)
WCEを受けた原因			
原因不明消化管出血	78 (69)	29 (64)	12 (60)
他の機器による 異常小腸画像	12 (10)	2 (4)	2 (10)
腹痛	8 (7)	1 (2)	3 (15)
フォローアップ	6 (5)	3 (7)	0 (0)
下痢	4 (3)	4 (9)	1 (5)
スクリーニング	3 (3)	1 (2)	1 (5)
クローン病	2 (2)	3 (7)	0 (0)
リンパ腫	2 (2)	2 (4)	1 (5)
病変の数			
単一	40 (35)	12 (27)	—
複数	75 (65)	33 (73)	—
病変の部位			
空腸	32 (28)	13 (29)	—
回腸	47 (41)	13 (29)	—
びまん性	36 (31)	19 (42)	—
病 因			
非ステロイド性抗炎症	30 (26)	—	—
炎症性腸疾患	10 (9)	5 (11)	—
小腸悪性腫瘍*	8 (7)	2 (4)	—
吻合部潰瘍	7 (6)	2 (4)	—
虚血性腸炎	2 (2)	2 (4)	—
メッケル憩室	2 (2)	0 (0)	—
放射線腸炎	1 (1)	0 (0)	—
感染性腸炎	0 (0)	1 (2)	—
その他の症例	3 (3)**	3 (7)***	—
未 知	52 (45)	14 (31)	—

* : 小腸癌及び悪性リンパ腫を含む

** : 瘻孔 (n = 1) 及びダブルバルーン内視鏡 (n = 2) による傷害

*** : 移植片対宿主病 (GVHD) (n = 3)

【0164】

[訓練 / 検証・アルゴリズム]

実施形態 3 の CNN システムを構築するために、アルゴリズムを変更することなく、Single Shot MultiBox Detector (SSD、<https://arxiv.org/abs/1512.02325>) と呼ばれるディープニューラルネットワークアーキテクチャを利用した。まず、2 人の内視鏡専門医によって、訓練データセットの画像内のびらん / 潰瘍のすべての領域に、手動で長方形の境界ボックスを有する注釈が付けられた。これらの画像は、バークレー・ビジョン・ラーニング・センター (Berkeley Vision and Learning Center) で最初に開発されたCaffeフレームワークを通じて SSD アーキテクチャに組み込まれた。Caffeフレームワークは、最初に開発された、最も一般的で広く使用されているフレームワークの 1 つである。

【 0 1 6 5 】

10

実施形態 3 の CNN システムは、境界ボックスの内側の領域がびらん / 潰瘍領域であり、他の領域が背景であると訓練された。そして、実施形態 3 の CNN システムは、それ自体で境界ボックス領域の特定の特徴を抽出し、訓練データセットを介してびらん / 潰瘍の特徴を「学習」した。CNN のすべての層は、グローバル学習率 0.0001 で確率的最適化が行われている。各画像は 300 × 300 ピクセルにリサイズした。それに応じて境界ボックスのサイズも変更された。これらの値は、すべてのデータが SSD と互換性があることを保証するために、試行錯誤によって設定された。CPU として INTEL 社の Core i7-7700K を使用し、グラフィックス処理装置用 GPU として NVIDIA 社の GeForce GTX 1070 を使用した。

【 0 1 6 6 】

20

[結果の測定及び統計]

まず、検証用データセットの画像内のびらん / 潰瘍の全てに、手作業で長方形の境界ボックス (以下、「真のボックス」という。) を太線で付与した。また、実施形態 3 の訓練された CNN システムは、検証用データセットの画像内の検出したびらん / 潰瘍の領域に長方形の境界ボックス (以下、「CNN ボックス」という。) を細線で付与するとともに、びらん / 潰瘍の確率スコア (範囲は 0 - 1) を出力した。確率スコアが高いほど、実施形態 3 の訓練された CNN システムはその領域にびらん / 潰瘍が含まれている確率が高いと判断していることを示している。

【 0 1 6 7 】

発明者等は、各画像がびらん / 潰瘍を含むか否かについて、実施形態 3 の CNN システムが判別する能力を評価した。この評価を実行するために、以下の定義を使用した。

30

1) CNN ボックスが真のボックスに 80 % 以上重なったときは正解とした。

2) 複数の CNN ボックスが 1 つの画像内に存在し、それらのボックスの 1 つでもびらん / 潰瘍を正しく検出した場合、画像が正しく識別されたと結論付けた。

なお、このようにして正解と判断された WCE 内視鏡画像は、その情報を画像に付与して撮影された画像のダブルチェックの現場で診断補助として活用したり、WCE 内視鏡検査時に動画でリアルタイムで情報を表示して診断補助として活用される。

【 0 1 6 8 】

また、確率スコアのカットオフ値を変えることによって、受信機動作特性 (ROC) 曲線をプロットし、実施形態 3 の訓練された CNN システムによるびらん / 潰瘍識別の評価のために曲線下面積 (AUC) を計算した。Youden インデックスに従ったスコアを含む確率スコアに対する様々なカットオフ値を用いて、実施形態 3 の CNN システムのびらん / 潰瘍を検出する能力である、感度、特異度及び精度を計算した。なお、Youden インデックスは、感度と特異度で計算された最適なカットオフ値を決定するための標準的な方法の 1 つであり、「感度 + 特異度 - 1」の数値が最大となるようなカットオフ値を求めるものである。ここでは STATA ソフトウェア (バージョン 13 ; Stata Corp, College Station, TX, USA) を用いてデータを統計的に分析した。

40

【 0 1 6 9 】

検証用データセットは、65 人の患者 (男性 = 62 %、平均年齢 = 57 歳、標準偏差 (SD) = 19 歳) からの 10,440 画像からなっていた。実施形態 3 の訓練された CN

50

Nシステムは、これらの画像を評価するのに233秒を要した。これは、毎秒44.8画像の速度に等しい。びらん／潰瘍を検出した実施形態3の訓練されたCNNシステムのAUCは0.960(95%信頼区間[CI]、0.950 - 0.969；図11参照)であった。

【0170】

Youdenインデックスによれば、確率スコアの最適カットオフ値は0.481であり、確率スコアが0.481の領域がCNNによってびらん／潰瘍として認識された。そのカットオフ値では、CNNの感度、特異度及び精度は、88.2%(95%CI(信頼区間)、84.8 - 91.0%)、90.9%(95%CI、90.3 - 91.4%)及び90.8%(95%CI、90.2 - 91.3%)であった(表10参照)。なお、表10は

10

【0171】

【表10】

カットオフ値 (確率スコア)	感度(%)	特異度(%)	精度(%)
0.2	98.9	56.0	57.8
0.3	95.9	76.7	77.5
0.4	91.6	86.0	86.3
0.481*	88.2	90.9	90.8
0.5	86.8	91.7	91.5
0.6	81.4	94.9	94.4
0.7	74.6	97.2	96.2
0.8	63.6	98.6	97.1
0.9	45.2	99.3	97.1

20

*: Youdenインデックスによる計算値

【0172】

このようにして、確率スコアのカットオフ値 = 0.481として実施形態3の訓練されたCNNシステムにより分類されたびらん／潰瘍の分類結果と内視鏡専門医によるびらん／潰瘍の分類結果との関係を表11に纏めて示した。

30

【表11】

		専門医による分類		合 計
		びらん／潰瘍	正常	
CNNによる 分類	びらん／潰瘍	388	913	1,301
	正 常	52	9,087	9,139
	合 計	440	10,000	10,440

40

感度=88.2% 特異度=90.9%

【0173】

また、図12A - (図12DはそれぞれCNNシステムによって正しく検出された代表的な領域を示し、図13A - 図13HはそれぞれCNNシステムによって誤分類された典型的な領域を示している。偽陰性画像は、表12に示されるように、境界不明瞭(図13A参照)、周囲の正常粘膜と類似の色、小さすぎ、全体の観察不可(側方性(患部が側面にあるので見え難い)ないし部分性(部分的にしか見えない)) (図13B参照)の4つの原因に分類された。

【0174】

50

【表 1 2】

偽陰性の原因 (n = 5 2)	n (%)
境界不明瞭*	3 3 (6 4)
周囲の正常粘膜と同色	1 1 (2 1)
小さすぎ	6 (1 2)
全体の観察不可	2 (4)

* : 暗さ、デブリ又は脱焦点による

10

【0 1 7 5】

一方、偽陽性画像は、表 1 3 に示したように、正常粘膜、泡 (図 1 3 C)、破片 (図 1 3 D)、血管拡張 (図 1 3 E)、真のびらん (図 1 3 F - 図 1 3 H) の 5 つの原因に分類された。

【表 1 3】

偽陽性の原因 (n = 9 1 3)	n (%)
正常粘膜	3 4 7 (3 8)
泡	2 2 8 (2 5)
デブリ	2 1 6 (2 4)
血管拡張	1 1 9 (1 3)
真のびらん**	3 (0. 3)

** : CNN が病変を指摘した後に内視鏡専門医が真のびらんと認識したもの

20

【0 1 7 6】

以上述べたように、実施形態 3 の訓練された CNN システムによれば、WCE の小腸像におけるびらん及び潰瘍の自動検出のための CNN ベースのプログラムが構築され、90 . 8 % の高い精度 (AUC、0 . 9 6 0) の独立した試験画像におけるびらん / 潰瘍を検出できることが明らかにされた。

30

【0 1 7 7】

[実施形態 4]

実施形態 4 では、ワイヤレスカプセル内視鏡 (WCE) 画像による小腸の突出病変に関する疾患の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について説明する。なお、突出病変との形態学的特徴は、ポリープ、結節、腫瘍 / 腫瘍から静脈構造までさまざまであり、これらの病変の病因には、神経内分泌腫瘍、腺癌、家族性腺腫性ポリポーシス、プーツ - ジェガーズ (Peutz-Jeghers) 症候群、濾胞性リンパ腫及び胃腸間質腫瘍が含まれる。これらの病変には早期診断と治療が必要であるため、WCE 検査の見落としを避ける必要がある。

40

【0 1 7 8】

[データセットについて]

発明者が属する複数の医院において、2009 年 10 月から 2018 年 5 月まで、WCE を受けた 292 人の患者から、訓練用データセットとして突出病変の画像を 30, 584 枚収集した。また、CNN のトレーニングに使用される画像とは無関係に、突出病変のない 10, 000 枚の画像と、突出病変のある 7, 507 枚の画像を含む、93 人の患者からの合計 17, 507 枚の画像を検証に使用した。突出病変は、CEST 分類の定義 (

50

非特許文献 13 参照)に基づいて、ポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍、及び静脈構造の 5 つのカテゴリーに形態学的に分類した。ただし、C E S T 分類の定義における腫瘤 / 腫瘍病変は、上皮腫瘍と粘膜下腫瘍とに分けて分類した。

【0179】

[訓練 / 検証・アルゴリズム]

実施形態 4 の C N N システムのフローチャートの概要を図 15 に示した。実施形態 4 の C N N システムでは、実施形態 3 の場合と同様の S S D ディープニューラルネットワークアーキテクチャ及びCaffeフレームワークを利用した。まず、6 人の内視鏡専門医によって、訓練データセットの画像内の突出病変の全ての領域に、手動で長方形の境界ボックスを有する注釈が付けられた。注釈はそれぞれの内視鏡専門医により個別に実行され、コンセンサスは後で決定された。これらの画像はCaffeフレームワークを通じて S S D アーキテクチャに組み込まれた。

10

【0180】

実施形態 4 の C N N システムは、境界ボックスの内側の突出病変であり、他の領域が背景であると訓練された。そして、実施形態 4 の C N N システムは、それ自体で境界ボックス領域の特定の特徴を抽出し、訓練データセットを介して突出病変の特徴を「学習」した。C N N の全ての層は、グローバル学習率 0 . 0 0 0 1 で確率的最適化が行われている。各画像は 3 0 0 × 3 0 0 ピクセルにリサイズした。それに応じて境界ボックスのサイズも変更された。これらの値は、全てのデータが S S D と互換性があることを保証するために、試行錯誤によって設定された。C P U として INTEL 社の Core i7-7700K を使用し、グラフィックス処理装置用 G P U として NVIDIA 社の GeForce GTX 1070 を使用した。なお、W C E としては、実施形態 3 の場合と同様の Pillcam S B 2 又は S B 3 W C E 装を用いて実施した。データは、S T A T A ソフトウェア (バージョン 13 ; Stata Corp, College Station, TX, USA) を使用して分析された。

20

【0181】

なお、実施形態 4 の C N N システムを訓練 / 検証するために、アルゴリズムの開発に先立って画像に付随する全患者情報を匿名化した。実施形態 4 の C N N システムに関与した内視鏡医のいずれも、識別可能な患者情報にアクセスすることができないようにした。この C N N システムの訓練 / 検証は、匿名化されたデータを使用した後ろ向き調査であったため、患者の同意書についてはオプトアウトアプローチを採用した。この研究は、日本医師会倫理委員会 (ID:JMA-11A00283)、仙台厚生病院 (No.30-5)、東京大学病院 (No.11931)、広島大学病院 (No.E-1246) の承認を得た。

30

【0182】

[結果の測定及び統計]

まず、検証用データセットの画像内の突出病変の領域の全てに、手作業で長方形の境界ボックス (以下、「真のボックス」という。)を太線で付与した。また、実施形態 4 の訓練された C N N システムは、検証用データセットの画像内の検出した突出病変の領域に長方形の境界ボックス (以下、「C N N ボックス」という。)を細線で付与するとともに、突出病変の領域の確率スコア (P S ; 範囲は 0 - 1) を出力した。確率スコアが高いほど、実施形態 4 の訓練された C N N システムはその領域に突出病変が含まれている確率が高いと判断していることを示している。

40

【0183】

発明者等は、実施形態 4 の C N N システムが各画像が突出病変を含むか否かについて判別する能力を、各画像の確率スコアの降順で C N N ボックスを評価した。C N N ボックス、突出病変の確率スコア、及び突出病変のカテゴリーは、C N N ボックスが突出病変を明確に囲んでいたときは C N N の結果として決定された。

【0184】

C N N ボックスが多数描かれているために視覚的に判断することが困難であった場合、C N N ボックスと真のボックスのオーバーラップが 0 . 0 5 Intersection over Unions (I o U) と等しいかそれよりも大きい場合は、C N N の結論として決定された。なお、I

50

IoUは、オブジェクト検出器の精度を測定する評価方法であり、2つのボックスの重複領域を2つのボックスの結合領域で割ることによって計算される。

$$IoU = (\text{オーバーラップ領域}) / (\text{両者合わせた領域})$$

CNNボックスが上記のルールに適用されなかった場合、確率スコアが次に低いCNNボックスが順番に評価された。

【0185】

複数の真のボックスが1つの画像に表示されたときに、CNNボックスの1つが真のボックスと重なる場合、そのCNNボックスはCNNの結果であると決定された。突出病変のない画像の場合、確率スコアが最大のCNNボックスがCNNの結果として決定された。3人の内視鏡専門医が全ての画像に対してこれらのタスクを実行した。

10

【0186】

確率スコアのカットオフ値を変化させることで受信機動作特性(ROC)曲線をプロットし、実施形態4の訓練されたCNNシステムによる突出病変識別の程度を評価するために曲線下面積(AUC)を計算した(図16参照)。そして、実施形態3の場合と同様に、Youdenインデックスに従ったスコアを含む確率スコアに対する様々なカットオフ値を用いて、実施形態4のCNNシステムの突出病変を検出する能力である、感度、特異度及び精度を計算した。

【0187】

実施形態4における二次的な結果は、CNNによる突出病変の5つのカテゴリーへの分類、及び個々の患者分析における突出病変の検出である。分類の精度については、CNNと内視鏡専門医との分類の一致率を調べた。突出病変の検出率に関する個々の患者分析では、CNNが同じ患者の複数の画像で少なくとも1つの突出病変画像を検出した場合、CNNによる検出は正しいと定義された。

20

【0188】

さらに、CNNプロセスを行った後、検証データセット内の10,000枚の臨床的に正常とされた画像を再評価した。正常画像とされた画像中、幾つかの真の突出病変であると思われるCNNボックスが抽出された。この病変は医師によって見落とされている可能性がある。これは、3人の内視鏡専門医のコンセンサスに基づいている。

【0189】

また、実施形態4のCNNシステムの訓練用及び検証用に用いられたデータセットの患者特性及び訓練用データセットと検証用データセットの詳細を表14に示した。検証用データセットは、73人の患者(男性、65.8%、平均年齢、60.1歳、標準偏差、18.7歳)からの突出病変を含む7,507枚の画像と、20人の患者(男性、60.0%、平均年齢、51.9歳、標準偏差、11.4歳)からの病変のない10,000枚の画像で構成されていた。

30

【0190】

【表 1 4】

特性,数(%)	訓練用データセット	テスト用データセット	
		突出病変	正 常
画像数	30,584	7,507	10,000
ポリープ	10,704 (35.0)	3,522 (46.9)	—
結節	11,907 (38.9)	1,932 (25.7)	—
上皮腫瘍	6,514 (21.3)	1,462 (19.5)	—
粘膜下腫瘍	1,875 (6.1)	339 (4.5)	—
静脈構造	393 (1.3)	252 (3.4)	—
患 者 数	292	73	20
平均年齢±SD	61.1 ± 17.0	60.1 ± 18.7	51.9 ± 11.4
性別(男性)	184 (63.0)	48 (65.8)	12 (60.0)
突出病変			
ポリープ	78 (26.7)	30 (41.1)	—
結節	78 (26.7)	14 (19.2)	—
上皮腫瘍	36 (12.3)	14 (19.2)	—
粘膜下腫瘍	66 (22.6)	11 (15.1)	—
静脈構造	34 (11.6)	4 (5.5)	—
患者あたりの病変数			
単 一	133 (45.6)	37 (50.7)	—
複 数	159 (54.4)	36 (49.3)	—
診 断			
過誤腫性ポリープ	31 (10.6)	11 (15.1)	—
腺腫性ポリープ	23 (7.9)	5 (6.8)	—
炎症性ポリープ	3 (1.0)	4 (5.5)	—
悪性リンパ腫	95 (32.5)	18 (24.7)	—
癌	12 (4.1)	6 (8.2)	—
脂 肪 腫	15 (5.1)	3 (4.1)	—
消化管間質腫瘍	9 (3.1)	0 (0)	—
カルチノイド (神経内分泌腫瘍)	3 (1.0)	1 (1.4)	—
血 管 腫	15 (5.1)	2 (2.7)	—
静 脈 瘤	8 (2.7)	1 (1.4)	—
そ の 他	33 (11.3)	10 (13.7)	—
不 明	45 (15.4)	12 (16.4)	—

【0 1 9 1】

実施形態 4 で構築された CNN は、530.462 秒で全画像の分析を終え、1 画像あたりの平均速度は 0.0303 秒であった。突出病変の検出に使用された実施形態 4 の CNN の AUC は 0.911 (95% 信頼区間 (C1)、0.9069 - 0.9155) で

10

20

30

40

50

あった（図 16 参照）。

【 0 1 9 2 】

Youdenインデックスによると、確率スコアの最適なカットオフ値は 0.317 であった。したがって、確率スコアが 0.317 以上の領域が CNN によって検出された突出病変として認識された。そのカットオフ値を使用すると、CNN の感度と特異度はそれぞれ 90.7%（95%CI、90.0% - 91.4%）と 79.8%（95%CI、79.0% - 80.6%）であった（表 15）。

【 0 1 9 3 】

【表 15】

		専門医の診断		合 計
		突出病変	正常粘膜	
CNNの 診断	突出病変	6,810 (90.7)	2,019 (20.2)	8,678
	正常粘膜	697 (9.3)	7,981 (79.8)	8,829
	合 計	7,507	10,000	17,507
		感度 90.7%	特異度 79.8%	

10

【 0 1 9 4 】

突出病変のカテゴリのサブグループ分析では、CNN の感度は、ポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍、及び静脈構造の検出について 86.5%、92.0%、95.8%、77.0%、及び 94.4% であった。図 17A - 図 17E は、それぞれ実施形態 4 の CNN によってポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍及び静脈構造の 5 つのカテゴリに正しく検出及び分類された代表的な領域を示す。

20

【 0 1 9 5 】

個々の患者の分析では、突出病変の検出率は 98.6%（72 / 73）であった。突出病変のカテゴリ別に、ポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍、及び静脈構造の患者あたりの検出率は、96.7%（29 / 30）、100%（14 / 14）、100%（14 / 14）、100%（11 / 11）、及び 100%（4 / 4）であった。ただし、図 18A - ズ 18C に示した 1 人の患者のポリープの 3 つの画像は、全て実施形態 4 によって CNN によって検出できなかった。この画像では、CNN ボックスの全ての確率スコアは 0.317 未満であったため、CNN によって突出病変としては検出されなかった。また、突出病変を持たないように見えるが、CNN が確率スコア 0.317 以上の CNN ボックスを提供した偽陽性画像（n = 2, 019）中、2 つが内視鏡専門医によって真の突出病変であることが示唆された（図 19）。

30

【 0 1 9 6 】

CNN 及び専門の内視鏡医による突出病変のラベル付けを表 16 に示した。ポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍、及び静脈構造に対する CNN 及び内視鏡医のラベル付けの一致率は 42.0%、83.0%、82.2%、44.5% 及び 48.0% であった。

【 0 1 9 7 】

【表 16】

		専門医の分類(n=7,507)					合 計
		ポリープ	結 節	上皮腫瘍	粘膜下腫瘍	静脈構造	
CNNの 分類	ポリープ	1,478 (42.0)	52 (2.7)	121 (8.3)	48 (14.2)	2 (0.8)	1,701
	結 節	432 (12.3)	1,604 (83.0)	39 (2.7)	2 (0.6)	0 (0)	2,077
	上皮腫瘍	1,298 (36.9)	15 (0.8)	1,202 (82.2)	53 (15.6)	86 (34.1)	2,654
	粘膜下腫瘍	31 (0.9)	0 (0)	39 (2.7)	151 (44.5)	29 (11.5)	250
	静脈構造	0 (0)	0 (0)	0 (0)	7 (2.1)	121 (48.0)	128
	病変なし	283 (8.0)	261 (13.5)	61 (4.2)	78 (23.0)	14 (5.6)	697
合 計		3,522	1,932	1,462	339	252	7,507

40

50

【 0 1 9 8 】

以上述べたように、実施形態 4 における CNN では、C E S T に基づくカテゴリーを適用し、ポリープ、結節、上皮腫瘍、粘膜下腫瘍、静脈構造などのカテゴリー間の感度の違いもあるが、高感度で、良好な検出率で検出及び分類できることが明らかにされた。

【 0 1 9 9 】

[実施形態 5]

ワイヤレスカプセル内視鏡（以下、単に「W C E」という。）は、小腸疾患を調査するための不可欠なツールとなっており、主要な適応症は明らかな出血源が見当たらない原因不明の消化管出血（O G I B）が主である。W C E 画像のスクリーニングに際し、医師は患者一人あたり 10,000 枚の画像を 30 - 120 分もかけて読影している。そのため、W C E の画像解析には血液成分を自動的に検出できるかどうかが重要である。このような W C E 画像における血液成分を自動的に検出する手段として、例えば「赤色領域推定表示機能」（Suspected Blood Indicator。以下単に「S B I」という。）が知られている（非特許文献 11 参照）。S B I は、R A P I D C E 読影ソフトウェア（Med t r o n i c、ミネソタ州、ミネアポリス、米国）に搭載されている画像選択ツールであり、出血の可能性がある領域を赤色のピクセルでタグ付けする。

10

【 0 2 0 0 】

実施形態 5 では、上述した S B I と対比して、CNN システムを用いた W C E 画像による小腸の出血の診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について説明する。なお、小腸の血液成分の検出に際しては、血液の量的な推測が可能であり、この場合、血液の分布範囲等から血液量を推測することも可能である。ただし、以下では血液成分の有無、すなわち出血の有無について検出する場合を例示する。

20

【 0 2 0 1 】

[データセットについて]

発明者の一部が属する単一の機関（東京大学病院、日本）において、2009 年 11 月から 2015 年 8 月までの W C E 画像を遡及的に取得した。その期間中、W C E は実施形態 3 の場合と同様の、Pillcam S B 2 又は S B 3 W C E 装置を使用して実施した。2 人の内視鏡専門医が、S B I の結果を考慮せずに、内腔に血液成分を含む画像及び正常な小腸粘膜の画像を分類した。内腔の血液成分は、活動性出血又は凝血塊と定義されている。

30

【 0 2 0 2 】

実施形態 5 の CNN システムの訓練用データセットとして、27,847 枚の画像（29 人の患者の血液成分を含む 6,503 枚の画像及び 12 人の患者の正常小腸粘膜の 21,344 枚の画像）を収集した。同じく CNN システムの検証用データセットとして、訓練用データセットとは別に、25 人の患者から 10,208 枚の画像を用意した。これらの画像のうち、5 人の患者からの 208 枚の画像は小腸に出血があることを示しており、20 人の患者からの 10,000 枚の画像は正常な小腸粘膜のものであった。実施形態 5 の CNN システムのフローチャートの概要を図 20 に示した。

【 0 2 0 3 】

なお、実施形態 5 の CNN システムを訓練 / 検証するために、アルゴリズムの開発に先立って画像に付随する全患者情報を匿名化した。実施形態 5 の CNN に関与した内視鏡医のいずれも識別可能な患者情報にアクセスすることができないようにした。この実施形態 5 の CNN システムの訓練 / 検証は、匿名化されたデータを使用した後ろ向き調査であったため、患者の同意書についてはオプトアウトアプローチを採用した。この研究は、東京大学倫理委員会（No.11931）及び日本医師会（ID JMA-11A00283）の承認を得た。

40

【 0 2 0 4 】

[訓練 / 検証・アルゴリズム]

実施形態 5 で用いた CNN システムのアルゴリズムは、50 層のディープニューラルネットワークアーキテクチャである ResNet50(<https://arxiv.org/abs/1512.03385>)を使用して開発された。その後、新しく開発された CNN システムを訓練して検証するために、バ

50

ークレー・ビジョン・ラーニング・センターで最初に開発されたC a f f eフレームワークを使用して訓練された。そして、S G D (Stochastic Gradient Descent) を使用し、ネットワークのすべての層をグローバル学習率0.0001で確率的最適化を行った。全ての画像は、ResNet50との互換性を付与するために、224×224ピクセルにリサイズした。

【0205】

[結果の測定及び統計]

実施形態5のCNNシステムにおける主要な結果には、受信機動作特性(R O C) 曲線の曲線下面積(A U C)、感度、特異度、及び血液成分の画像と正常粘膜の画像との間のCNNシステムの識別能力の精度が含まれている。訓練された実施形態5のCNNシステムは、画像当たりの血液成分についての確率スコアとして、0から1の間の連続した数値を出力した。確率スコアが高いほど、CNNシステムは画像に血液成分が含まれている確率が高いと判断していることを示している。実施形態5におけるCNNシステムの検証テストは、単一の静止画像を使用して実行され、確率スコアの閾値を変化させることによってR O C 曲線をプロットし、識別の程度を評価するためにA U C を計算した。

【0206】

実施形態5では、CNNシステムによる最終的な分類のために、確率スコアのしきい値を単純に0.5に設定し、血液成分を含む画像と正常粘膜の画像との間のCNNシステムの識別能力の感度、特異性及び精度を計算した。さらに、検証セットでは、10,208枚の画像を検討することにより、血液成分を含む画像と正常粘膜の画像との間のS B I による識別能力の感度、特異性及び精度を評価した。実施形態5のCNNシステムとS B I との能力の差異は、マクネマーの検定を使用して比較された。得られたデータは、S T A T A ソフトウェア(バージョン13; Stata Corp, College Station, TX, USA)を用いて統計的に分析された。

【0207】

検証用データセットは、25人の患者からの10,208枚の画像から構成されていた(男性、56%、平均年齢、53.4歳、標準偏差、12.4歳)。実施形態5の訓練されたCNNシステムは、これらの画像を評価するのに250秒要した。これは毎秒40.8枚の画像の速度に等しい。血液成分を含む画像を識別する実施形態5のCNNシステムのA U C は0.9998であった(95% C I (信頼区間)、0.9996 - 1.0000; 図21参照)。また、表15は、確率スコアのカットオフ値を0.1から0.9まで0.1ずつ増加させることによって計算されたそれぞれの感度、特異度及び精度を示す。

【0208】

【表17】

		専門医の診断		合 計
		突出病変	正常粘膜	
CNNの 診断	突出病変	6,810 (90.7)	2,019 (20.2)	8,678
	正常粘膜	697 (9.3)	7,981 (79.8)	8,829
合 計		7,507	10,000	17,507
		感度 90.7%	特異度 79.8%	

【0209】

確率スコア0.5のカットオフ値で、実施形態5のCNNシステムの感度、特異度及び精度はそれぞれ96.63%(95% C I、93.19 - 98.64%)、99.96%(95% C I、99.90 - 99.99%)及び99.89%(95% C I、99.81 - 99.95%)であった。なお、表15の確率スコアのカットオフ値0.21は、Youdenの指数に従って計算された最適カットオフ値であるが、この検証用データセットでは、Youdenインデックスのカットオフ値における精度は、0.5の単純カットオフ値における

精度よりも低かった。また、図 2 2 は、実施形態 5 の CNN システムによって正しく分類された代表的な血液を含む画像(図 2 2 A)と正常粘膜画像(図 2 2 B)を示している。なお、図 2 2 A 及び図 2 2 B のそれぞれの実施形態 5 の CNN システムによって得られた確率値を下記表 1 8 に示した。

【 0 2 1 0 】

【表 1 8】

CNNの確率値

A: 血液を含む小腸の画像

B: 正常な小腸粘膜の画像

1.00	0.99	0.84	0.46
0.99	1.00	0.67	0.00

10

【 0 2 1 1 】

一方、SBIの感度、特異度及び精度は、それぞれ76.92% (95%CI、70.59 - 82.47%)、99.82% (95%CI、99.72 - 99.89%) 及び99.35% (95%CI、99.18 - 99.50%) であった。これらはいずれも、CNNシステムよりも有意に低かった ($p < 0.01$)。表 1 9 に実施形態 5 の CNN システムと SBI の分類の相違を示した。

20

【 0 2 1 2 】

【表 1 9】

CNNの確率値

A: SBIにより血液成分を含むと
正しく分類された画像 (n=4)

B: SBIにより正常粘膜と
誤って分類された画像 (n=3)

0.43	0.35	0.40	0.23
0.06	0.21	0.09	

30

【 0 2 1 3 】

図 2 3 は、実施形態 5 の CNN によって正常粘膜として分類された 7 つの偽陰性画像を示している。これらのうち、図 2 3 A に示した 4 つの画像は SBI によって血液成分を含むものとして正しく分類されたものであり、図 2 3 B の 3 つの画像は SBI によって正常粘膜として誤って分類されたものである。なお、図 2 3 A 及び図 2 3 B のそれぞれの実施形態 5 の CNN システム及び SBI によって得られた分類を下記表 2 0 に、同じく CNN システムと SBI との分類の関係を表 2 1 にそれぞれ示した。

40

【 0 2 1 4 】

【表 2 0】

		専門医による分類		
		血液成分を含む	正常粘膜	合 計
CNNによる分類	血液成分を含む	2 0 1	4	2 0 5
	正常粘膜	7	9, 9 9 6	1 0, 0 0 3
	合 計	2 0 8	1 0, 0 0 0	1 0, 2 0 8

感度：96.6 特異度：99.96%

		専門医による分類		
		血液成分を含む	正常粘膜	合 計
SBIによる分類	陽性(赤色タグ)	1 6 0	1 8	1 7 8
	陰 性	4 8	9, 9 8 2	1 0, 0 3 0
	合 計	2 0 8	1 0, 0 0 0	1 0, 2 0 8

感度：76.9 特異度：99.82%

【0 2 1 5】

【表 2 1】

		SBIによる分類		
		陽性(赤色タグ)	陰 性	合 計
CNNによる分類	血液成分を含む	1 6 0	4 5	2 0 5
	正常粘膜	1 8	9, 9 8 5	1 0, 0 0 3
	合 計	1 7 8	1 0, 0 3 0	1 0, 2 0 8

【0 2 1 6】

以上述べたように、実施形態5の訓練されたCNNシステムによれば、99.9%の高精度で血液成分を含む画像と正常な粘膜画像を区別できた(AUC、0.9998)。また、SBIとの直接比較では、実施形態5の訓練されたCNNシステムがSBIよりも正確に分類できることが示された。単純カットオフポイント0.5でも、実施形態5の訓練されたCNNシステムは、感度及び特異性の両方でSBIより優れていた。この結果は、実施形態5の訓練されたCNNシステムがWCEの非常に正確なスクリーニングツールとして使用できることを示している。

【0 2 1 7】

[実施形態 6]

実施形態6では、通常の内視鏡(非拡大内視鏡, 非ME)、超音波内視鏡(EUS)及び拡大内視鏡(ME)による扁平上皮癌(SCC)の深達度を診断する診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について説明する。

【0 2 1 8】

まず、食道のSCCの深達度とその分類との関係を図24を用いて説明する。食道は、食道の内面側から、粘膜上皮(EP)、粘膜固有層(LPM)、粘膜筋板(MM)、粘膜下層(SM)、固有筋層及び外膜からなっている。SCCが粘膜上皮(EP)内に止まっている場合は「EP」と表示し、「Tis」に分類される。SCCが粘膜上皮の下部の粘膜固有層(LPM)まで達している場合は「LPM」と表示し、同じく粘膜筋板(MM)まで達している場合は「MM」と表示し、両者ともに「T1a」に分類される。

【0 2 1 9】

これらの粘膜上皮、粘膜固有層及び粘膜筋板が一般的に「粘膜」と称される箇所である。日本のガイドライン及び欧州のガイドラインによれば、ERは、上皮(EP)/粘膜固有層(LPM)、粘膜筋(MM)/200µm程度まで達しているものに適用することが望ましいとされている。

【0220】

S C Cが粘膜固有層の下部の粘膜下層まで達しているものは、その深さに応じて順に「S M 1」、「S M 2」及び「S M 3」と表示し、全て「T 1 b」に分類される。なお、「S M 1」、「S M 2」及び「S M 3」の区分の境界は明確なものではないが、一応、感覚的に粘膜下層表面近傍、粘膜下層中間部及び粘膜下深部の3区分に分けることができる。

【0221】

上記のガイドラインでは、T 1 aよりも深く達したT 1 bに分類されるS C Cに対してE Rの適用性については示されていない。しかしながら、S C Cの深達度がT 1 a(M M及びS M 1)である場合には、癌の転移確率は10%未満であると報告されているので、食道切除術の高い死亡率及び実質的な罹患率に基づき、特に患者が老人であるか虚弱である場合には、E RはT 1 a(M M及びS M 1)のための最も適切な初期治療と見なされている。食道切除術は、転移リスクが25%を超えているため、通常T 1 b(粘膜下層中間部(S M 2)又は粘膜下深部(S M 3))の場合に適応される。したがって、S C Cの深達度の術前診断のための最も重要な仕事は、T 1 a(E P及びS M 1)をT 1 b(S M 2又はS M 3)と区別することである。

10

【0222】

[データセットについて]

発明者の一人が属する医院において日常撮影された内視鏡画像を用いてC N Nシステムの訓練を行った。使用した内視鏡システムは、高解像度ないし高精細上部胃腸内視鏡(G I F - X P 2 9 0 N, G I F - Q 2 6 0 J, G I F - R Q 2 6 0 Z, G I F - F Q 2 6 0 Z, G I F - Q 2 4 0 Z, G I F - H 2 9 0 Z, G I F - H 2 9 0, G I F - H Q 2 9 0及びG I F - H 2 6 0 Z; オリンパス製, 東京, 日本)及びビデオプロセッサ(C V 2 6 0; オリンパス製)、高精細拡大胃腸内視鏡(G I F - H 2 9 0 Z, G I F - H 2 9 0, G I F - H Q 2 9 0, G I F - H 2 6 0 Z: オリンパス製)及びビデオプロセッサ(E V I S L U C E R A C V - 2 6 0 / C L V - 2 6 0及びE V I S L U C E R A E L I T E C V - 2 9 0 / C L V - 2 9 0 S L; オリンパスメディカルシステム製)、高解像度内視鏡(E G - L 5 9 0 Z W, E G - L 6 0 0 Z W及びE G - L 6 0 0 Z W 7; 富士フイルム製, 東京, 日本)及びビデオ内視鏡システム(L A S E R E O: 富士フイルム製)であった。

20

【0223】

訓練画像は、標準白色光画像、狭帯域光(N B I)画像及び青色レーザ光(B L I)を用いた画像であるが、以下の除外基準に属する患者の画像は除外された。この除された画像には、重度の食道炎を有する患者、化学療法の病歴を有する患者、食道への放射線照射、潰瘍又は潰瘍の瘢痕に隣接する病変、少なすぎる空気吹き込みによる低品質の画像、出血、ハレーション、ぼけ、焦点外れ、又は粘液が含まれる。

30

【0224】

選択後、804名の患者の病理学的に証明された表在食道S C Cからの8,660枚の非拡大内視鏡画像及び5,678の拡大内視鏡画像を訓練画像データセットとして収集した。これらの画像は、J P E G (Joint Photographic Experts Group)形式で保存され、切除標本の病理診断に基づいて、病理学的p E P及びp L P M、p M M、p S M 1、及び、p S M 2及びp S M 3癌に分類された。その後、日本消化器内視鏡学会の指導医によって手作業で四角枠の標識を付与した。癌の全領域は、p E P - p S M 1癌のために標識され、p S M 2及びp S M 3のもののみがS M 2及びS M 3癌のために特別に標識された。

40

【0225】

内視鏡ビデオプロセッサの構造強化は、狭帯域イメージング(N B I)はBモードレベル8に設定され、青色レーザイメージング(B L I)のレベルレベルは5 - 6に設定された。拡大観察時に内視鏡ズームレンズの先端と粘膜面との間の距離を適切に保つため、内視鏡の先端に黒い軟質フードを取り付けた。非拡大白色光画像、N B I又はB L Iによる初期ルーチン検査を行って、癌の突出の程度、陥没の程度及び硬さを評価した。

50

【0226】

続いて、NBIを拡大して、表面血管構造の外観、特に毛細血管の毛細血管ループの変化を評価した。最後に、癌の広がりを書写するためにヨウ素染色を行った。

【0227】

[訓練 / 検証・アルゴリズム]

実験形態6のCNNシステムは、アルゴリズムを変更することなく、実質的に実施形態3の場合と同様のシングルショットマルチボックス検出器 (SSD) と呼ばれるCNNアーキテクチャと、Caffeフレームワークとを用いた。

【0228】

訓練は、グローバル学習率0.0001の確率勾配降下で行った。各画像は300×300ピクセルにリサイズされ、四角枠も最適なCNN分析を行うようにサイズを変更した。これらの値は、すべてのデータがSSDと互換性があることを保証するために、試行錯誤によって設定された。

10

【0229】

[結果の測定及び統計]

実験形態6の訓練されたCNNシステムに基づく評価は、表在食道SCCの独立した検証試験データによって行われた。2017年1月から2018年4月まで、発明者の一人が属する病院で内視鏡的粘膜下層剥離術又は食道切除術を受けた患者から画像を収集した。訓練データセットと同じ除外基準を満たす患者を除外した後、155人の患者を選択した。一人の患者から3-6枚の代表的な画像 (非拡大内視鏡及び拡大内視鏡) を選択し、CNNシステムによって診断した。

20

【0230】

実験形態6の訓練されたCNNシステムは、その診断の確率に対応する、0と1との間の連続数を有するEP-SM1又はSM2/SM3癌の診断を生成する。病変の全領域がEP-SM1に限定されていると診断された場合、病変はEP-SM1癌と診断された。病変の一部がSM2又はSM3に侵入したと診断された場合、病変はSM2/3癌と診断された。非拡大内視鏡、拡大内視鏡及び最終診断 (非拡大内視鏡 + 拡大内視鏡) の結果を分析した。

【0231】

実験形態6の訓練されたCNNシステムと医師の判断の正確性を比較するために、内視鏡専門家として日本消化器内視鏡学会の16名の認定内視鏡専門医が招待された。内視鏡専門医は医師として9-23年の専門知識を有し、3000-20000回の内視鏡検査を経験している。彼らはまた、術前診断及び胃腸癌の内視鏡的切除を日常的に行っている。彼らに対し、CNNシステムと同じ検証テストデータが提供され、EP-SM1又はSM2/SM3癌の診断を行なった。

30

【0232】

主な出力指標は、診断精度、感度、特異性、陽性予測値 (PPV)、陰性予測値 (NPV)、及び診断時間であった。これらの値を実験形態6の訓練されたCNNシステムと内視鏡専門医との間で比較した。癌の深達度の診断における観察者間の変動を評価するために、κ統計が用いられた。κ値>0.8は、ほぼ完全な一致を示し、κ値=0.8-0.6は実質的な一致、κ値=0.6-0.4は中程度の一致、κ値=0.4-0.2は低度の一致、κ値<0.2はわずかな一致、κ値=0は偶然の一致を示し、κ値<0は不一致を示唆している。全ての計算は統計ソフトEZRを用いて行った。

40

【0233】

この調査は、大阪国際癌研究所 (No.2017-1710059178) 及び日本医師会 (ID JMA-IIA00283) の承認を受けて行われた。

【0234】

実験形態6の訓練されたCNNシステムの診断の妥当性を調べるため、155人の患者からの合計で405枚の非拡大内視鏡画像と、509枚の拡大内視鏡画像を選択した。選択された患者の人口統計を表22に要約した。

【表 2 2】

患者特性 (n = 155)	
性別 (男性/女性)	128 / 27
平均中央値 (歳 (範囲))	69 (44 - 90)
病変の特徴 (n = 155)	
腫瘍サイズ中央値 (mm (範囲))	18 (4 - 95)
腫瘍の位置 (Ce/Ut/Mt/Lt/Ae)	4 / 25 / 64 / 57 / 5
巨視的高さ (0-I, 0-IIa) / 扁平 (IIb) / 陥没 (0-IIc)	32 / 25 / 98
腫瘍の深さ (EP-LPM/MM/SM1/SM2-)	117 / 10 / 4 / 24

Ce: 頸部食道, Ut: 上部食道, Mt: 中部食道, Lt: 下部食道
EP: 上皮, LPM: 粘膜固有層, MM: 粘膜筋板, SM: 粘膜下層

10

【0 2 3 5】

全ての画像を診断するための所要時間は29秒であった。表23に示したように、pEP-SM1癌 (非拡大内視鏡 + 拡大内視鏡) の最終診断では、感度90.1%、特異度95.8%、陽性予測値99.2%、陰性予測値63.9%、精度91.0%が得られた。

【0 2 3 6】

【表 2 3】

CNNシステムによる診断					
	感 度	特異性	PPV	NPV	正確性
最終診断	90.1% (95%CI 83.6-94.6)	95.8% (95%CI 78.9-99.9)	99.2% (95%CI 95.4-100)	63.9% (95%CI 46.2-79.2)	91.0% (95%CI 85.3-95.0)
非MEの診断	95.4% (95%CI 90.3-98.3)	79.2% (95%CI 57.8-92.9)	96.2% (95%CI 91.3-98.7)	76.0% (95%CI 54.9-90.6)	92.9% (95%CI 87.7-96.4)
MEの診断	91.6% (95%CI 85.5-95.7)	79.2% (95%CI 57.8-92.9)	96.0% (95%CI 90.9-98.7)	63.3% (95%CI 43.9-80.1)	89.7% (95%CI 83.8-94.0)
内視鏡専門医による診断					
	感 度	特異性	PPV	NPV	正確性
包括的な診断	89.8% (95%CI 86.2-93.4)	88.3% (95%CI 80.6-95.9)	97.9% (95%CI 96.5-99.1)	65.5% (95%CI 58.1-72.8)	89.6% (95%CI 87.2-91.9)
非MEの診断	90.6% (95%CI 87.1-94.1)	87.2% (95%CI 81.4-93.1)	97.6% (95%CI 96.6-98.6)	67.2% (95%CI 59.2-75.3)	90.1% (95%CI 87.7-92.5)
MEの診断	91.5% (95%CI 88.4-94.6)	77.3% (95%CI 68.4-86.3)	95.8% (95%CI 94.4-97.3)	66.5% (95%CI 59.3-73.7)	89.3% (95%CI 87.3-91.2)

PPV: 陽性予測値、NPV: 陰性予測値、ME: 拡大内視鏡検査

20

30

【0 2 3 7】

pEP-SM1癌の非拡大内視鏡診断では、感度95.4%、特異度79.2%、陽性予測値96.2%、陰性予測値76.0%、及び精度92.9%が得られた。pSM1癌の拡大内視鏡診断では、感度91.6%、特異度79.2%、陽性予測値96.0%、陰性予測値63.3%、精度89.7%が得られた。

【0 2 3 8】

実験形態6の訓練されたCNNシステムのM癌とSM癌とを区別する性能を調べるため、155人の患者から同一の妥当性検査試験データ、すなわち、405枚の非拡大内視鏡画像及び509枚の拡大内視鏡画像を選択した。すべての画像を診断するのに必要な時間は29秒であった。pM癌の最終診断では、特異性89.0% (95%CI、82.2% - 93.8%)、92.9% (95%CI、76.5% - 99.1%)、陽性予測値98.3% (95%CI、48.3% - 79.4%)、精度89.7% (95%CI、83.8% - 94.0%) が得られた。

40

【0 2 3 9】

pM癌の非拡大内視鏡診断では、感度93.7% (95%CI、88.0% - 97.2%)、特異度75.0% (95%CI、55.1% - 89.3%)、陽性予測値94.4% (95%CI、88.9% - 97.7%)、陰性予測値72.4% (95%CI、52.8% - 87.3%)、精度90.3% (95%CI、84.5% - 94.5%) が得られた。拡大内視鏡のpM癌診断では、感度93.7% (95%CI、88.0% - 97.2%)、特異度85.7% (95%CI、67.3% - 96.0%)、陽性予測値96.0% (95%CI、88.9% - 99.1%)、陰性予測値72.4% (95%CI、52.8% - 87.3%)、精度90.3% (95%CI、84.5% - 94.5%) が得られた。

50

7 % (9 5 % C I、5 6 . 6 % - 8 8 . 5 %)、精度 9 2 . 3 % (9 5 % C I、8 6 . 9 % - 9 5 . 9 %) が得られた。

【 0 2 4 0 】

同じ有効性試験データの S C C の深達度は、1 6 人の内視鏡専門医によって診断された (表 2 3)。全体として、感度 8 9 . 8 %、特異性 8 8 . 3 %、9 7 . 9 % の陽性予測値、6 5 . 5 % の陰性予測値、及び 8 9 . 6 % の精度が得られた。長期 (1 6 年以上) 及び短期 (1 6 年未満) の専門知識を持つ内視鏡専門家のサブグループ分析では、診断精度はそれぞれ 9 1 . 0 % 及び 8 7 . 7 % であった。診断のための観察者間の一致度は 0 . 3 0 3 (Fleiss の κ 係数、 $z = 4 1 . 1$ 、 p 値 = 0 . 0 0 0) であった。全ての検証試験データを評価するのに要した時間は 1 1 5 分 (範囲 7 0 - 1 8 0 分) であった。

10

【 0 2 4 1 】

病変の特徴に応じた実験形態 5 の訓練された C N N システムの診断精度を表 2 4 及び表 2 5 に示した。実験形態 6 の訓練された C N N システム及び内視鏡専門医の正確さは、病変の性質、例えば、癌浸潤深さ、形態及び病変の大きさが含まれる。

【 0 2 4 2 】

【 表 2 4 】

癌侵襲深さ	CNNシステムによる診断		内視鏡専門医による診断	
	EP-SM1	SM2-	EP-SM1	SM2-
p EP / LPM	94.00%	6.00%	93.40%	6.60%
p MM / SM1	57.10%	42.90%	60.30%	39.70%
p SM2	4.20%	95.80%	11.70%	88.30%

p: 病理学, EP: 上皮, LPM: 粘膜固有層, MM: 粘膜筋層, SM: 粘膜下層

20

【 0 2 4 3 】

【 表 2 5 】

癌の特徴	CNNシステムの診断精度	内視鏡専門医の診断精度
突出	81.30%	77.30%
扁平	100.00%	97.50%
陥没	91.80%	91.60%
-10mm	83.30%	89.20%
11-30mm	93.30%	91.10%
31-50mm	92.60%	88.40%
50mm-	87.50%	78.10%

30

【 0 2 4 4 】

実験形態 6 の訓練された C N N システムの非拡大内視鏡診断は高い性能を示した。非拡大内視鏡画像の大部分は白色光画像であった。白色光イメージングを使用した非拡大内視鏡は、世界中で利用可能な従来の最も一般的な内視鏡イメージング方式である。従来の非拡大内視鏡を用いた癌深達度の診断は、主観的であり、観察者間変動の影響を受ける可能性のある癌の突出、陥没、及び硬さに基づいている。

【 0 2 4 5 】

40

このような従来の非拡大内視鏡を用いた癌深達度の診断のばらつきは、低い客観性に由来し、その信頼性を損ない、癌深達度を診断するためのツールとしての非拡大内視鏡の適用を妨げた。しかしながら、実験形態 6 の訓練された C N N システムによる診断は、明確な診断を示すことができるため、客観的な診断を提供し、変動性を解決することができる。一方、拡大内視鏡の診断能は実験形態 6 の訓練された C N N システムでは不利であった。この好ましくない性能は、拡大内視鏡画像の訓練画像の量が少ないことから得られたものである。拡大内視鏡のためのより多くの訓練データセットを蓄積することにより、さらなる改善が期待される。

【 0 2 4 6 】

上述したように、実験形態 6 の訓練された C N N システムは、表在食道 S C C の深達度

50

を診断するための良好な性能を示し、最終診断の精度は91.0%であり、長期の専門知識を持つ内視鏡専門家の精度に匹敵している。

【0247】

[実施形態7]

実施形態7では、通常の食道胃十二指腸内視鏡(EGD)を使用し、白色光イメージング(WLI)及び狭帯域イメージング(MBI)による表在性咽頭癌(SPC)を診断する診断支援方法、診断支援システム、診断支援プログラム及びこの診断支援プログラムを記憶したコンピュータ読み取り可能な記録媒体について説明する。

【0248】

[データセットについて]

発明者の一人が属する医院において日常のスクリーニング又は術前検査のために実行されたEGDにより撮影された内視鏡画像を用いてCNNシステムの訓練を行った。使用した内視鏡システムは、高解像度の内視鏡(GIF-H290Z、GIF-H290、GIF-XP290N、GIF-H260Z、GIF-H260;オリンパス医療システム、東京、日本国)及び標準の内視鏡ビデオシステム(EVIS LUCERA CV-260/CLV-260、EVIS LUCERA ELITE CV-290/CLV-290 SL、オリンパス医療システム)であった。

【0249】

訓練データセットとして、咽頭癌の5,109枚の画像を遡及的に収集した。これには、標準WLIの2,109枚の画像と、咽頭癌病変部247例を含むNBIの3,294枚の画像が含まれている。これらの画像の症例は、202例の表在性咽頭癌と45例の進行癌を含む扁平上皮癌(SCC)であることが組織学的に証明されている。訓練画像からは、ハレーション、焦点ぼけ、粘液、唾液等に起因する低品質の画像は除かれ、拡大内視鏡検査による拡大画像も除外された。また、同じ画像に2つ以上の病変がある画像も除外された。表在性咽頭癌の全ての症例は、内視鏡的切除術(ER)適用の時点でのヨウ素染色及び治療後のフォローアップ内視鏡検査を使用して、他の癌がないことが確認されている。咽頭癌病変の全ての画像は、6年以上の経験があり、大規模な癌センターで6,000件の検査を行った経験豊富な内視鏡医によって手動でマーク付けされた。

【0250】

[訓練/検証・アルゴリズム]

実験形態6のCNNシステムは、アルゴリズムを変更することなく、実質的に実施形態3の場合と同様のシングルショットマルチボックス検出器(SSD)と呼ばれるCNNアーキテクチャを用いるとともに、Caffeフレームワークを用いた。Caffeフレームワークは、元々Berkeley Vision and Learning Centerで開発された最も広く使用されているフレームワークの1つである。

【0251】

訓練は、グローバル学習率0.0001の確率勾配降下で行った。各画像は300×300ピクセルにリサイズされ、境界ボックスも最適なCNN分析を行うようにサイズを変更した。これらの値は、すべてのデータがSSDと互換性があることを保証するために、試行錯誤によって設定された。

【0252】

[結果の測定及び統計]

実験形態7の訓練されたCNNシステムの評価のため、咽頭癌と非癌の患者の独立した検証データセットを準備した。これらの画像には、35例の表在性咽頭癌及び5例の進行性咽頭癌を含む、35人の患者からの40例の咽頭癌病変部の画像(928枚の咽頭癌部分の画像及び732枚の癌ではない部分の画像)と、癌が存在していない40人の患者の画像(252枚の癌のない画像)が含まれていた。咽頭癌の患者35人のうち、30人の患者はそれぞれ1つの病変を有し、5人の患者は同時に2つの病変を有していた。これら全ての咽頭癌患者は、2015年から2018年にかけて発明者の一人が属する病院で内視鏡的粘膜下層剥離術又は咽頭切除により治療されていた。さらに、スクリーニング検査

10

20

30

40

50

の検証目的で、全ての症例でW L I及びN B Iによる一連の咽頭のスクリーニング画像を選択した。

【0253】

この研究は、公益財団法人癌研究会有明病院の治験審査委員会（No.2016-1171）及び日本医師会制度審査委員会（ID JMA-II A00283）によって承認されている。

【0254】

[結果の測定及び統計]

訓練データセットを使用して実験形態7の訓練されたCNNシステムを構築した後、独立した検証画像を使用してパフォーマンスを評価した。CNNシステムが検証画像の入力データから咽頭癌を検出すると、CNNシステムの診断信頼スコア基準値60に基づいて、咽頭癌の疾患名が割り当てられ、関連する病変を囲むように長方形の点線の枠が内視鏡画像に表示された。ここでは、咽頭癌の検出のためのCNNシステムの診断性能を評価するためにいくつかの基準が選択された。

10

【0255】

実験形態6のCNNシステムが癌の一部でも認識できる場合、CNNシステムは正しく診断したと見なされた。これは、1つの画像で癌の境界全体を特定することが困難な場合があり、癌の検出が本実施形態の主な目的であったためである。ただし、実験形態6の訓練されたCNNシステムによって判断された画像に癌があった場合でも、画像の80%以上を占める広い非癌性部位が含まれている場合は正しく診断されていないと見なされた。癌のある画像では、CNNシステムが非癌性の部位を癌性であると認識したとき、それは偽陽性の認識と判断された。

20

【0256】

病変の肉眼検査による分類は、日本頭頸部癌学会編集の頭頸部癌に関する臨床研究の一般規則の日本分類に従って決定された。また、検証データセットとして使用される症例をよりよく理解するために、国際対癌連合（UICC）による悪性腫瘍のTNM分類からのT因子を使用した。

T因子を簡単に述べると、下咽頭では、以下のとおりとなる。

T1：下咽頭の1部位に限定され、最大径は2cm以下、

T2：下咽頭の隣接部位に拡大、又は、最大径が2cm以上で4cm以下であり、片側咽頭の固定なし、

30

T3：最大径が4cmを超える腫瘍、又は、片側咽頭の固定ないし食道への拡大を伴う、

T4a / T4b：腫瘍が隣接臓器のいずれかに浸潤している。

中咽頭では、以下のとおりとなる。

T1：腫瘍が2cm以下、

T2：腫瘍が2cm以上で4cm以下。

【0257】

全ての連続変数は、範囲の中央値(median値)として表されている。医用統計解析ソフトGraphPad Prism (GraphPad Software、Inc、La Jolla、CA) を利用したフィッシャーの正確度検定を使用して、統計分析を実施した。P < 0.05の場合は統計的に有意とみなされた。

40

【0258】

腫瘍サイズの中央値は22.5mmであり、病変の72.5%が梨状洞にあり、病変の17.5%が下咽頭の後壁にあった。肉眼による分類では、47.5%が0-IIaであり、40%が0-IIbであった。全ての病変は組織病理学で扁平上皮癌(SCC)であることが確認された(表26参照)。

【0259】

【表 2 6】

患者の特徴 (n=35)	
性別 (男性/女性)	32/3
年齢、中央値、(範囲)、年	67 (45-85)
病変の特徴 (n=40)	
サイズ、中央値、(範囲)、mm	22.5 (8-55)
位 置	
咽頭梨状洞/下咽頭後壁/ 輪状後領域/中咽頭後壁/外側壁	29 / 7 / 2 / 1 / 1
巨視的種別	
表在性がん (0-I/0-IIa/0-IIb/0-IIc)	1 / 19 / 16 / 0
進行性がん (I/2/3/4)	2 / 2 / 0 / 0
Tファクター (T1/T2/T3/T4a/T4b)	17 / 19 / 3 / 1 / 0
組織病理学的分類 (扁平上皮がん / その他)	40 / 0

10

【0 2 6 0】

検証画像の一例を図 2 5 に示した。なお、図 2 5 A - 図 2 5 D は、実施形態 7 の CNN システムが正しく咽頭癌を検出した画像を示している。実施形態 7 の CNN システムは、咽頭癌として認識した領域を破線で方形の枠として表示している。なお、実線の方形の枠は、内視鏡専門医が癌の領域として表示したものである。

20

【0 2 6 1】

図 2 5 A では、梨状洞に白っぽい表面隆起病変が見られる。実施形態 7 の CNN システムは、病変を正しく認識し、内視鏡専門医によって描かれた実線正方形の枠と実質的に一致する破線の方形の枠で囲んでいる。また、実施形態 7 の CNN システムは、茶色がかった領域として示される狭帯域イメージング (NBI) による咽頭癌 (図 2 5 B)、白色光イメージング (WLI) によるかすかに赤みがかった不明瞭な病変 (図 2 5 C) 及び狭帯域イメージング NBI の接線方向の病変 (図 2 5 D) など、一般に検出が困難なとされている病変も認識できていた。

【0 2 6 2】

実施形態 7 の CNN システムは、WLI と NBI の包括的な診断により、咽頭癌 (40 / 40) の全ての病変を正しく検出した。その検出率は、WLI で 92.5% (37 / 40)、NBI で 100% (38 / 38) であった。実施形態 7 の CNN システムは、サイズが 10 mm 未満の 3 つの咽頭癌を全て検出できた。さらに、実施形態 7 の CNN は 2.8 秒で 1912 枚の画像を分析できた。

30

【0 2 6 3】

また、実施形態 7 の CNN システムは、NBI による各画像では 85.6% の感度で咽頭癌を正しく検出できたが、WLI による各画像では 70.1% の感度で検出された。これは NBI の場合よりも有意に低い感度であった (表 2 7、図 2 7 A 参照)。WLI と NBI の PPV (陽性的中率) は実質的に異なっていない (表 2 7、図 2 7 B 参照)。また、実施形態 7 の CNN システムの特異度、PPV 及び NPV (陰性的中率) は、それぞれ 57.1%、60.7% 及び 77.2% であった (表 2 4 参照)。

40

【0 2 6 4】

【表 2 7】

	精度 (95% CI)	感度 (95% CI)	特異度 (95% CI)	PPV (95% CI)	NPV (95% CI)
全 画 像	67.40% (65.2-69.5)	79.70% (76.9-82.4)	57.10% (54.0-60.1)	60.70% (57.8-63.6)	77.20% (74.1-80.1)
白色光イメージング画像	61.80% (57.8-65.7)	70.10% (64.8-75.0)	52.00% (45.9-58.0)	63.40% (58.2-68.3)	59.50% (53.0-65.7)
狭帯域イメージング画像	69.90% (67.4-72.4)	85.60% (82.3-88.4)	58.90% (55.4-62.4)	59.50% (55.9-62.9)	85.30% (82.0-88.2)

95% CI: 95%信頼区間 PPV: 正の予測値 NPV: 負の予測値

【0 2 6 5】

実施形態7のCNNシステムでの偽陽性と偽陰性の原因は、頻度の降順で表28及び表29に纏められている。偽陽性の最も多い原因は、正常な構造を癌と誤診でしものが51%を占めていた(表28参照)。実施形態7のCNNシステムは、咽頭の正常な舌、披裂、喉頭蓋、及び正常な粘膜の凹凸を誤診することがある。実施形態7のCNNシステムが擬陽性と誤診した画像の例を図26に示した。たとえば、小さなう胞による凹凸がある場合(図26C)、舌根の画像(図26B)及び披裂の画像(図26C)の例であるが、いずれも癌と誤診した。また、炎症を伴う正常な粘膜を癌と誤診でしものが23%を占め(表3)、正常な粘膜のWLIの局所的な赤みがかった領域やNBIの茶色がかった領域なども癌とも誤診された(図26D)。泡と血液は、咽頭内では水で洗うことができないため、検証画像に残っており、癌と誤診されることもあった(図26E)。良性病変に関しては、リンパ濾胞が最も頻繁に見られた(図26F)。

【0 2 6 6】

【表 2 8】

誤検知の原因	画像数
正常な組織、n (%)	227 (51)
粘膜の凹凸/舌/披裂/硬口蓋/ 血管/ひだ/喉頭蓋/喉頭	100/65/20/18/8/7/7/2
炎症、n (%)	104 (23)
不適切な条件、n (%)	55 (12)
泡又は血液/レンズの曇り	53/2
良性病変、n (%)	34 (7.7)
リンパ濾胞/異形成/黒色症	32/1/1
光の影響、n (%)	25 (5.7)
影/ハレーション	15/10
その他 (%)	2 (0.6)

【0 2 6 7】

【表 2 9】

偽陰性の原因	画像数
悪条件、n	93 (54)
離間/病変の一部のみ/ 接線ビュー/不明	44/38/10/1
WLIの不明瞭な病変	53 (31)
影の病変、n (%)	10 (5.6)
角質化病変、n (%)	9 (5.2)
レンズの曇り (%)	2 (0.6)
バックグラウンド炎症の病変、n (%)	1 (0.6)
不明 (%)	5 (3)

【0 2 6 8】

実施形態 7 の CNN システムで偽陰性と認定された画像の例を図 28 に示した。実施形態 7 の CNN システムでの偽陰性と認定された画像の半分は、病変が遠すぎる場合 (図 28 A)、病変の一部のみが存在する場合 (図 28 B)、又は接線ビューの病変の場合 (図 28 C) などの困難な条件 (表 29 参照) によるものであった。実施形態 7 の CNN システムは、WLI のいくつかの不明瞭な病変も見逃していた (図 28 D)。これは、内視鏡専門医でも診断することが困難な例であった。

【0269】

以上述べたように、実施形態 7 の CNN システムは、咽頭癌を検出するために良好なパフォーマンスを示し、各ケースで咽頭癌の全ての病変を検出できた。全画像の感度は 79.7% であり、特に NBI 画像の感度は 85.7% であった。すなわち、実施形態 7 の CNN システムでは、NBI は WLI よりも咽頭癌を検出するのに優れていた。このことは目視による内視鏡専門医の検出結果と一致しており、従来は WLI で 8%、NBI で 100% であり、両者は非常に検出率が異なっていると報告されてる (非特許文献 12 参照)。これは、WLI の画像では、表在癌と正常粘膜のコントラストが弱いためある。しかし実施形態 7 の CNN システムは、WLI の画像でも 69.8% の検出率であった。これは、以前の報告による内視鏡専門医の検出率よりもはるかに高い。したがって実施形態 7 の CNN システムは、NBI のない施設でも咽頭癌の検出に役立つことがわかる。

【0270】

[実施形態 8]

実施形態 8 の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法について、図 20 を用いて説明する。実施形態 8 では、実施形態 1 - 6 の CNN システムを用いた消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法を使用することができる。S1 では、消化器官の第 1 の内視鏡画像と、第 1 の内視鏡画像に対応する、消化器官の前記疾患の陽性若しくは陰性、過去の疾患、重症度のレベル、疾患の深達度、又は、撮像された部位に対応する情報の少なくとも 1 つの確定診断結果と、を用いて CNN システムを訓練 / 検証する。この CNN システムが胃内視鏡画像における H. ピロリ関連疾患の診断用の場合であれば、H. ピロリ陽性及び H. ピロリ陽性の場合だけでなく、H. ピロリ除菌後の画像データをも含める。

【0271】

S2 では、S1 において訓練 / 検証された CNN システムは、消化器官の第 2 の内視鏡画像に基いて、当該消化器官の疾患の陽性及び / 又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、又は、撮像された部位に対応する確率の少なくとも 1 つを出力する。この第 2 の内視鏡画像は、新たに観察された内視鏡画像を示す。

【0272】

S1 では、第 1 の内視鏡画像はそれぞれが撮像された部位に関連付けられていてもよい。部位としては、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸及び大腸の少なくとも 1 つを含むことができ、この部位は、複数の消化器官の少なくとも 1 つにおいて複数箇所に区分されていてもよい。

【0273】

第 1 の内視鏡画像が胃内視鏡画像を含む場合には、S1 では疾患として H. ピロリ感染陽性又は陰性だけでなく、H. ピロリ除菌の有無を含めてもよく、S2 では H. ピロリ感染陽性の確率、H. ピロリ感染陰性の確率及び H. ピロリ除菌の確率の少なくとも一つを出力するようにしてもよい。

【0274】

第 1 の内視鏡画像が大腸内視鏡画像を含む場合には、S1 では、区分として、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門を含めてもよく、S2 では、第 2 の内視鏡画像の大腸の区分として、例えば、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力するようにしてもよく、終末回腸、盲腸、上行結腸及び横行結腸、下行結腸及び S 字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力するようにしてもよく、さらには、終末

回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - S字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力するようにしてもよい。

【0275】

また、S2では、第2の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも一つであってもよい。

【0276】

[実施形態9]

実施形態9の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム、消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラム、及び、コンピュータ読み取り可能な記録媒体について図21を参照して、説明する。実施形態9では、実施形態8で説明した消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援方法を利用することができる。

【0277】

この消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システム1は、内視鏡画像入力部10と、出力部30と、CNNプログラムが組み込まれたコンピュータ20と、出力部30と、を有する。コンピュータ20は、消化器官の第1の内視鏡画像を記憶する第1の記憶領域21と、第1の内視鏡画像に対応する、消化器官の疾患の陽性若しくは陰性、過去の疾患、重症度のレベル、又は、撮像された部位に対応する情報の少なくとも1つの確定診断結果を記憶する第2の記憶領域22と、CNNプログラムを記憶する第3の記憶領域23と、を備える。第3の記憶領域23に記憶されたCNNプログラムは、第1の記憶領域21に記憶されている第1の内視鏡画像と、第2の記憶領域22に記憶されている確定診断結果とに基いて訓練/検証されており、内視鏡画像入力部10から入力された消化器官の第2の内視鏡画像に基いて、第2の内視鏡画像に対する消化器官の疾患の陽性及び/又は陰性の確率、過去の疾患の確率、疾患の重症度のレベル、又は、撮像された部位に対応する確率の少なくとも1つを出力部30に出力する。

【0278】

第1の記憶領域21に記憶する第1の内視鏡画像は、それぞれが撮像された部位に関連付けられていてもよい。部位としては、咽頭、食道、胃、十二指腸、小腸又は大腸の少なくとも1つを含むことができ、この部位は、複数の消化器官の少なくとも1つにおいて複数箇所に区分されていてもよい。

【0279】

第1の記憶領域21に記憶する第1の内視鏡画像が胃内視鏡画像を含む場合には、第2の記憶領域22に記憶する確定診断結果としては、H.ピロリ感染陽性又は陰性だけでなく、H.ピロリ除菌の有無を含めてもよく、第3の記憶領域に記憶させた第2の内視鏡画像について、H.ピロリ感染陽性の確率、H.ピロリ感染陰性の確率及びH.ピロリ除菌の確率の少なくとも一つを出力部30から出力するようにしてもよい。

【0280】

第1の記憶領域21に記憶する第1の内視鏡画像が大腸内視鏡画像を含む場合には、第2の記憶領域22に記憶する確定診断結果としての区分として、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字結腸、直腸及び肛門を含めてもよく、第3の記憶領域に記憶させた第2の内視鏡画像の大腸の区分として、例えば、終末回腸、盲腸、上行結腸、横行結腸、下行結腸、S字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力部30から出力するようにしてもよく、終末回腸、盲腸、上行結腸及び横行結腸、下行結腸及びS字結腸、直腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力部30から出力するようにしてもよく、さらには、終末回腸、盲腸 - 上行結腸 - 横行結腸からなる右側結腸、下行結腸 - S字結腸 - 直腸からなる左側結腸及び肛門の少なくとも一つに対応する確率を出力部30から出力するようにしてもよい。

【0281】

また、第3の記憶領域に記憶させる第2の内視鏡画像は、内視鏡で撮影中の画像、通信

10

20

30

40

50

ネットワークを経由して送信されてきた画像、遠隔操作システム又はクラウド型システムによって提供される画像、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記録された画像、又は、動画の少なくとも1つであってもよい。

【0282】

実施形態9の消化器官の内視鏡画像による疾患の診断支援システムは、各手段としてコンピュータを動作させるためのもの消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムを備えている。また、消化器官の内視鏡画像による診断支援プログラムは、コンピュータ読み取り可能な記録媒体に記憶しておくことができる。

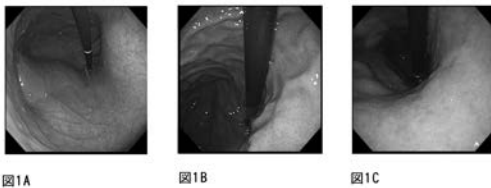
【符号の説明】

【0283】

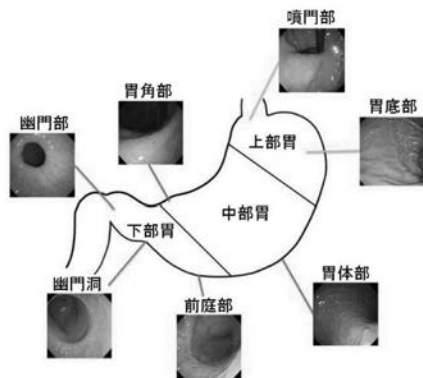
- 10 ... 内視鏡画像入力部
- 20 ... コンピュータ
- 21 ... 第1の記憶領域
- 22 ... 第2の記憶領域
- 23 ... 第3の記憶領域
- 30 ... 出力部

10

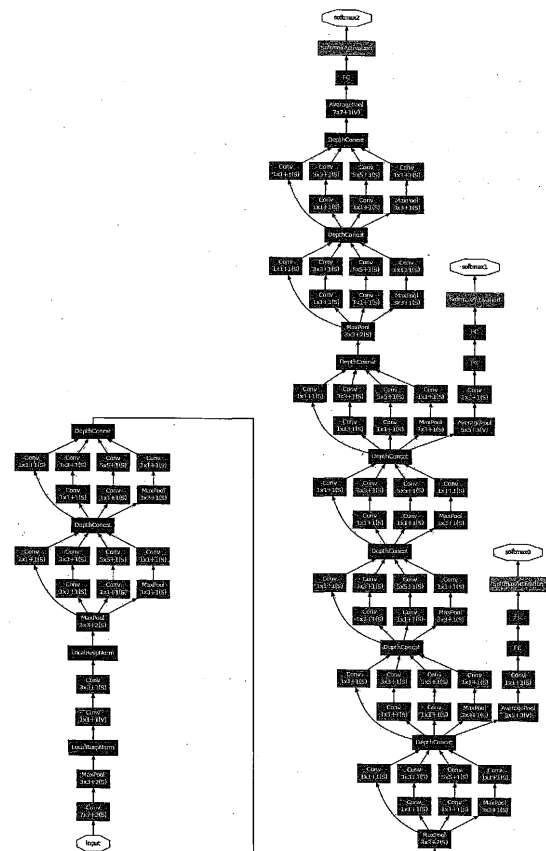
【図1】



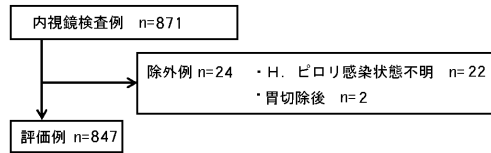
【図2】



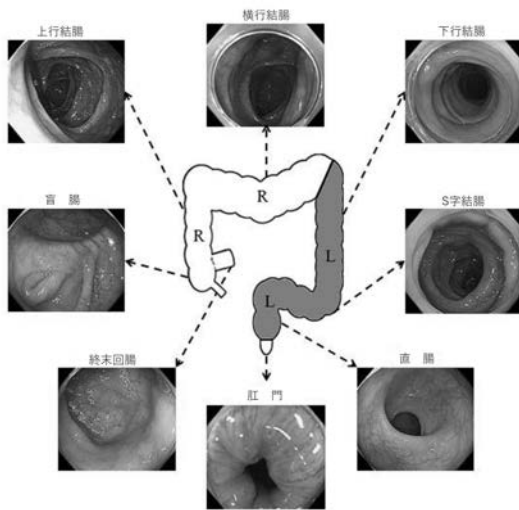
【図3】



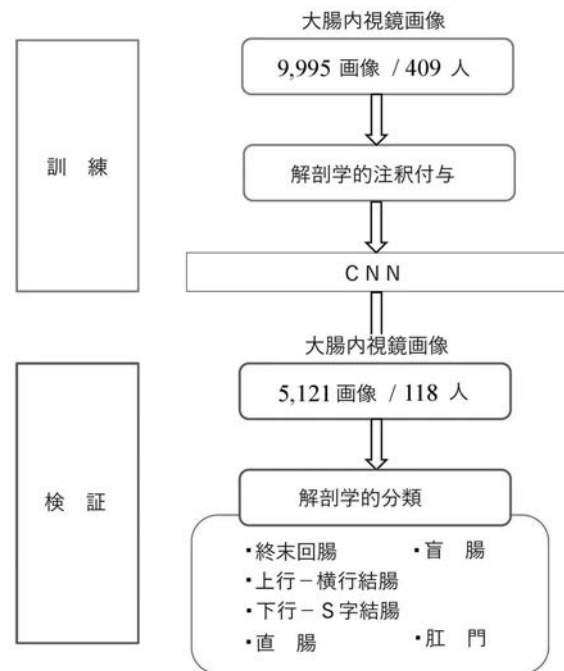
【図4】



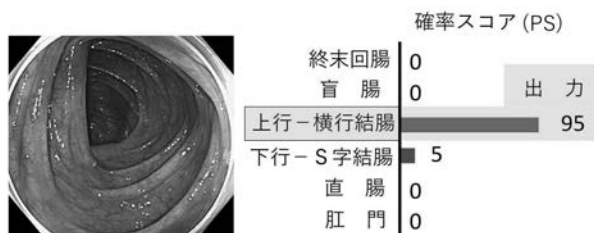
【図5】



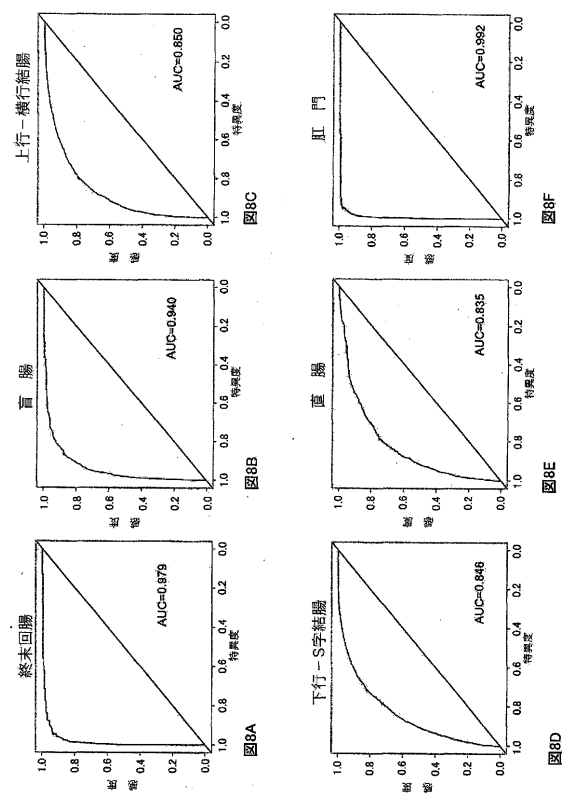
【図6】



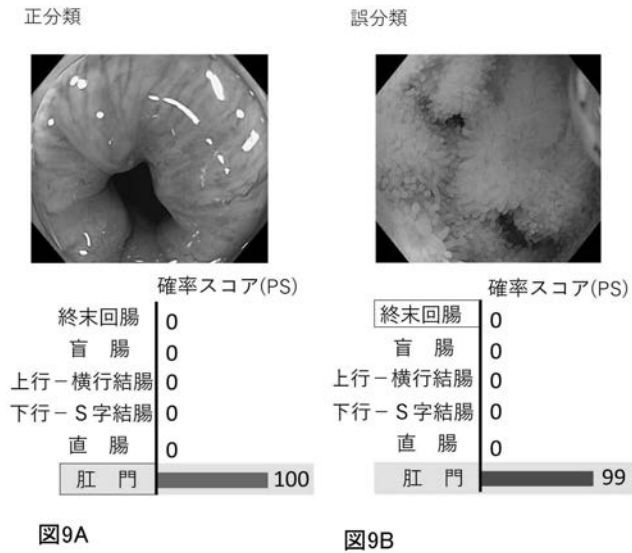
【図7】



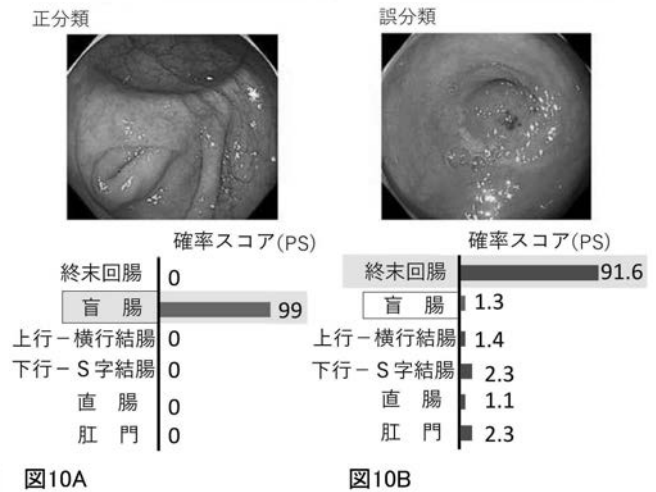
【図8】



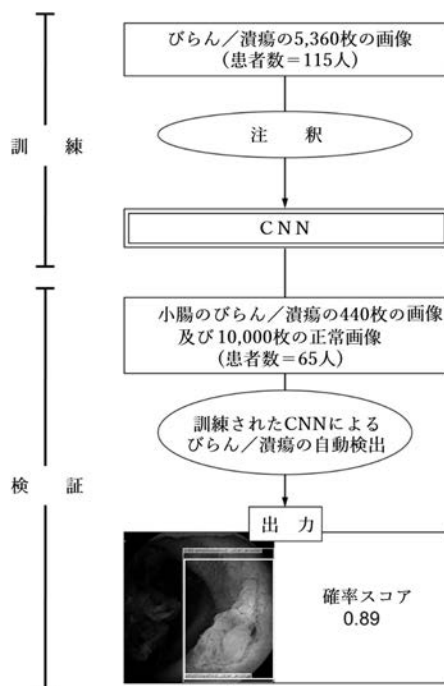
【図 9】



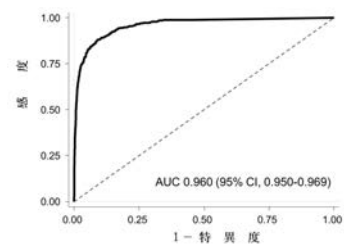
【図 10】



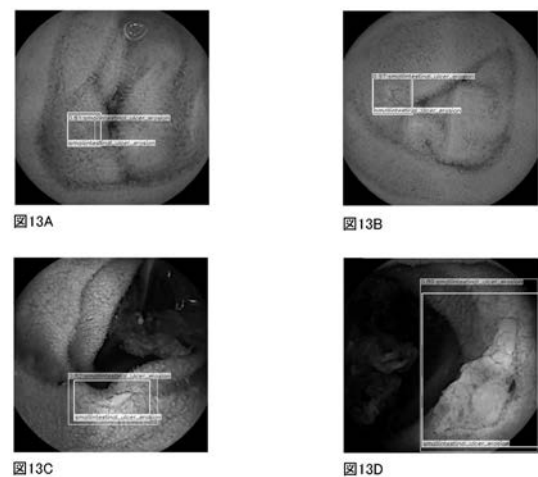
【図 11】



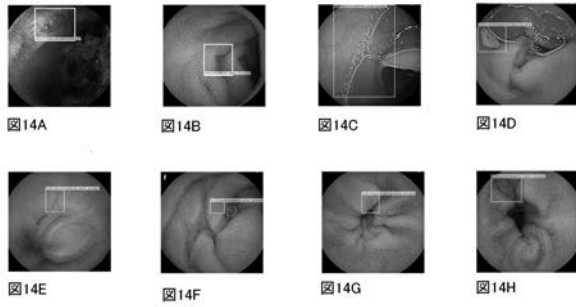
【図 12】



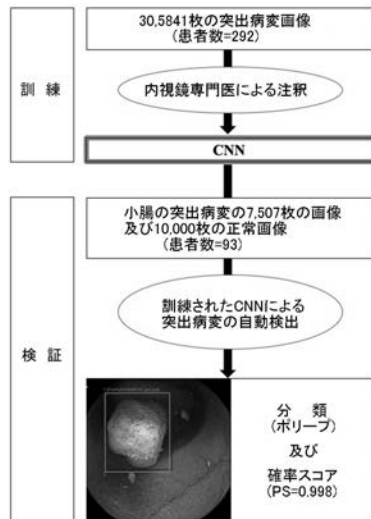
【図 13】



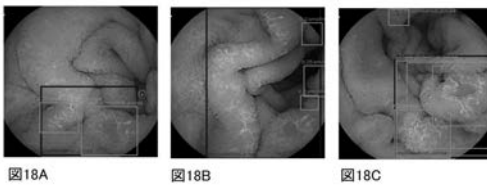
【図14】



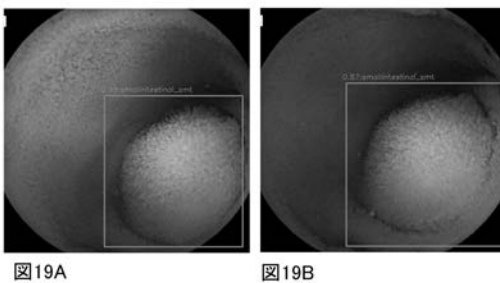
【図15】



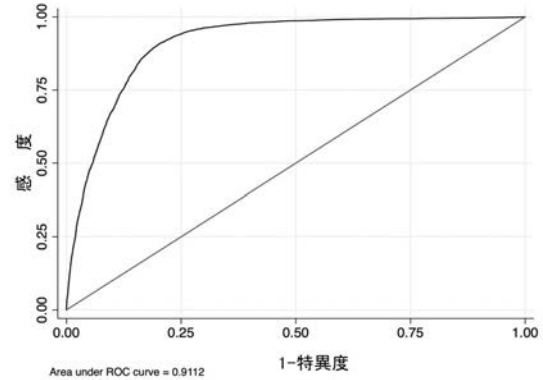
【図18】



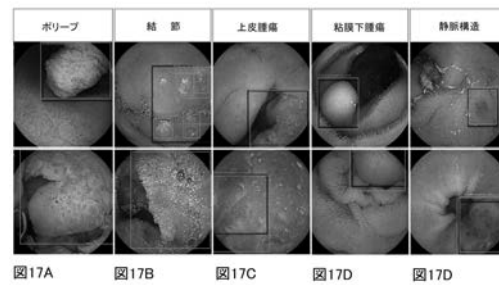
【図19】



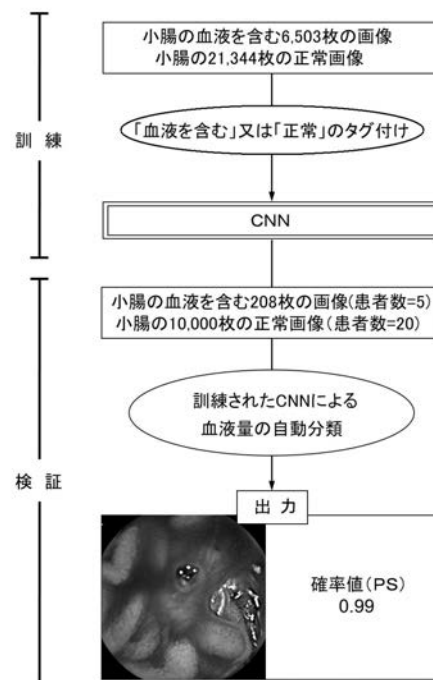
【図16】



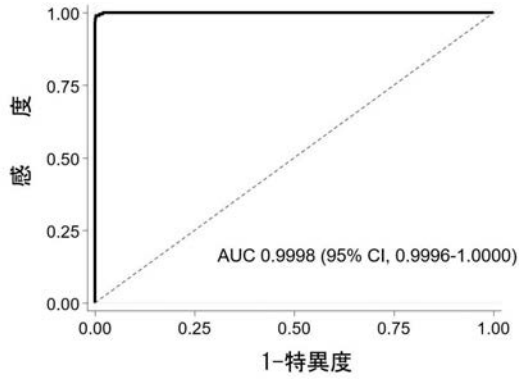
【図17】



【図20】



【図 2 1】



【図 2 2】

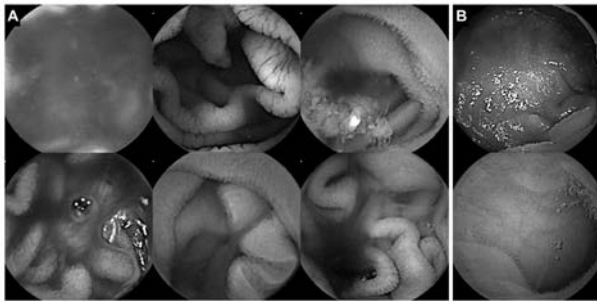


図22A

図22B

【図 2 6】

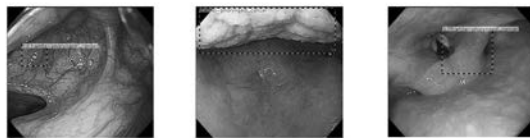


図26A

図26B

図26C



図26D

図26F

図26E

【図 2 7】

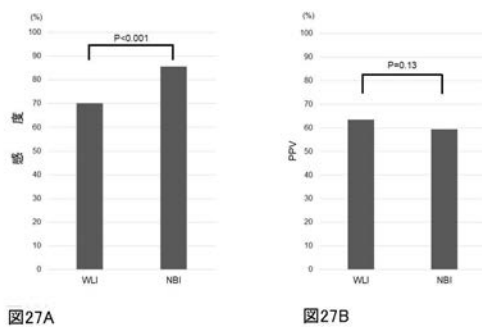


図27A

図27B

【図 2 3】

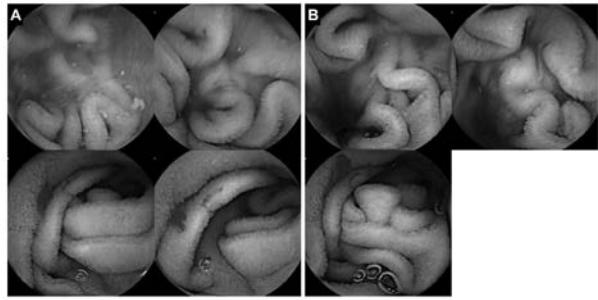
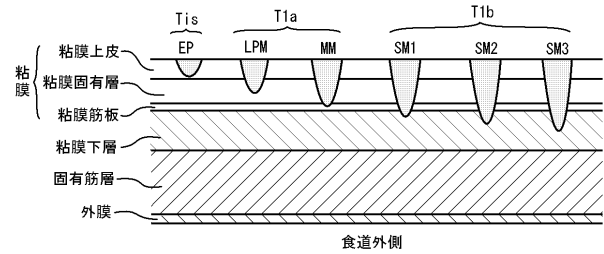


図23A

図23B

【図 2 4】



【図 2 5】

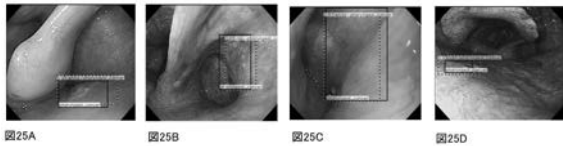


図25A

図25B

図25C

図25D

【図 2 8】

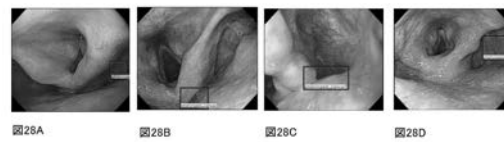


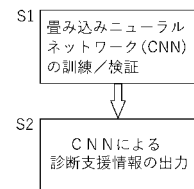
図28A

図28B

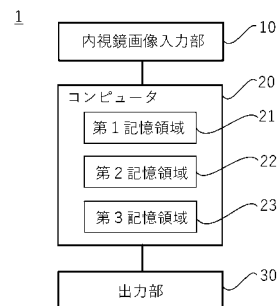
図28C

図28D

【図 2 9】



【図 3 0】



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		International application No. PCT/JP2019/045580									
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER A61B 1/00(2006.01)i; A61B 1/045(2006.01)i; A61B 1/267(2006.01)i; A61B 1/273(2006.01)i; G06T7/00(2017.01)i FI: A61B1/045 614; A61B1/00 C; A61B1/045 622; A61B1/045 620; G06T7/00 350C; G06T7/00 612; A61B1/267; A61B1/273 According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC											
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) A61B1/00-1/32 Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched Published examined utility model applications of Japan 1922-1996 Published unexamined utility model applications of Japan 1971-2020 Registered utility model specifications of Japan 1996-2020 Published registered utility model applications of Japan 1994-2020 Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)											
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT <table border="1"> <thead> <tr> <th>Category*</th> <th>Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages</th> <th>Relevant to claim No.</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>SHICHIJO, Satoki et al., "Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images", EBioMedicine, 2017, vol. 25, pp. 106-111, ISSN 2352-3964, pp. 106-111</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>宮崎 祐太, 量み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM)[online], 2016, 2016-CVIM-202, vol. 23, pp. 1-8, ISSN 2188-8701, pp. 1-8, non-official translation (MIYAZAKI, Yuta, "Detection of location of small intestine lesion in capsule endoscopy image using convolutional neural network", IPSJ SIG Technical Reports, Computer</td> <td>1-6, 11-18, 23-26</td> </tr> </tbody> </table>			Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.	Y	SHICHIJO, Satoki et al., "Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images", EBioMedicine, 2017, vol. 25, pp. 106-111, ISSN 2352-3964, pp. 106-111	1-26	Y	宮崎 祐太, 量み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM)[online], 2016, 2016-CVIM-202, vol. 23, pp. 1-8, ISSN 2188-8701, pp. 1-8, non-official translation (MIYAZAKI, Yuta, "Detection of location of small intestine lesion in capsule endoscopy image using convolutional neural network", IPSJ SIG Technical Reports, Computer	1-6, 11-18, 23-26
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.									
Y	SHICHIJO, Satoki et al., "Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images", EBioMedicine, 2017, vol. 25, pp. 106-111, ISSN 2352-3964, pp. 106-111	1-26									
Y	宮崎 祐太, 量み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM)[online], 2016, 2016-CVIM-202, vol. 23, pp. 1-8, ISSN 2188-8701, pp. 1-8, non-official translation (MIYAZAKI, Yuta, "Detection of location of small intestine lesion in capsule endoscopy image using convolutional neural network", IPSJ SIG Technical Reports, Computer	1-6, 11-18, 23-26									
☒ Further documents are listed in the continuation of Box C. ☒ See patent family annex.											
* Special categories of cited documents: "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier application or patent but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "I" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "&" document member of the same patent family											
Date of the actual completion of the international search 06 February 2020 (06.02.2020)		Date of mailing of the international search report 18 February 2020 (18.02.2020)									
Name and mailing address of the ISA/ Japan Patent Office 3-4-3, Kasumigaseki, Chiyoda-ku, Tokyo 100-8915, Japan		Authorized officer Telephone No.									

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/JP2019/045580

C (Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	JIA, Xiao et al., "A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images", 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2016, pp. 639-642, ISSN 1558-4615, pp. 639-642	1-6, 11-18, 23-26
Y	HIRASAWA, Toshiaki et al., "Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images", Gastric Cancer, 15 January 2018, vol. 21, issue 4, pp. 653-660, ISSN 1436-3291, pp. 653-660	1-26
Y	工藤進英, 森悠一, Endocytoscopy は virtual biopsy となりうるか, 消化器内視鏡 6 月号, 第 27 巻第 6 号, 株式会社東京医学社, 25 June 2015, pp. 996-998, ISSN 0915-3217, pp. 996-998, non-official translation (KUDO, Shin-ei, MORI, Yuichi, "Can Endocytoscopy be a virtual biopsy?", ENDOSCOPIA DIGESTIVA June issue, vol. 27, no. 6, TOKYO-IGAKUSHA KK)	1-26
Y	CN 107705852 A (BEIJING HOTWIRE MEDICAL TECH DEV CO., LTD.) 16.02.2018 (2018-02-16) paragraphs [0009]-[0015]	7-12, 19-26
Y	US 2017/0084036 A1 (SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT) 23.03.2017 (2017-03-23) paragraphs [0018], [0021], [0027]	11, 23, 25-26
A	山田真善, 上條憲一, 斎藤豊, 形態情報定量化を基盤とする人工知能システムを活用した大腸がんおよび前がん病変発見のためのリアルタイム内視鏡画像自動解析システムの開発, 日本消化器病学会雑誌 第 114 巻臨時増刊号 (大会), 15 September 2017, A498, ISSN 0446-6586, A489, non-official translation (YAMADA, Masayoshi, KAMIJO, Kenichi, SAITO, Yutaka, "Development of real-time endoscopic image automatic analysis system for finding colorectal cancer and pre-cancerous lesions using an artificial intelligence system based on quantification of shape information", Nippon Shokakibyo Gakkai Zasshi, vol. 114 special extra edition (conference))	1-26

INTERNATIONAL SEARCH REPORT
Information on patent family members

International application No.

PCT/JP2019/045580

Patent referred in the Report	Documents in the Report	Publication Date	Patent Family	Publication Date
-------------------------------	-------------------------	------------------	---------------	------------------

CN 107705852 A		16 Feb. 2018		
US 2017/0084036 A1		23 Mar. 2017		

(Family: none)
WO 2017/053056 A1
paragraphs [0018],
[0021], [0027]
CN 108140242 A
paragraphs [0018],
[0021], [0027]

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/045580

A. 発明の属する分野の分類（国際特許分類（IPC）） A61B 1/00(2006.01)i; A61B 1/045(2006.01)i; A61B 1/267(2006.01)i; A61B 1/273(2006.01)i; G06T 7/00(2017.01)i FI: A61B1/045 614; A61B1/00 C; A61B1/045 622; A61B1/045 620; G06T7/00 350C; G06T7/00 612; A61B1/267; A61B1/273														
B. 調査を行った分野 調査を行った最小限資料（国際特許分類（IPC）） A61B1/00 - 1/32 最小限資料以外の資料で調査を行った分野に含まれるもの <table border="0"> <tr> <td>日本国実用新案公報</td> <td>1922 - 1996年</td> </tr> <tr> <td>日本国公開実用新案公報</td> <td>1971 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国実用新案登録公報</td> <td>1996 - 2020年</td> </tr> <tr> <td>日本国登録実用新案公報</td> <td>1994 - 2020年</td> </tr> </table> 国際調査で使用した電子データベース（データベースの名称、調査に使用した用語）			日本国実用新案公報	1922 - 1996年	日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年	日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年	日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年				
日本国実用新案公報	1922 - 1996年													
日本国公開実用新案公報	1971 - 2020年													
日本国実用新案登録公報	1996 - 2020年													
日本国登録実用新案公報	1994 - 2020年													
C. 関連すると認められる文献 <table border="1"> <thead> <tr> <th>引用文献の カテゴリー*</th> <th>引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示</th> <th>関連する 請求項の番号</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Y</td> <td>SHICHIJO, Satoki, et al., Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images, EBioMedicine, 2017, Volume 25, pp.106-111, ISSN 2352-3964 pp.106-111</td> <td>1-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>宮崎 祐太, 畳み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM) [online], 2016, 2016-CVIM-202, 第23号, pp. 1-8, ISSN 2188-8701 pp. 1-8</td> <td>1-6, 11-18, 23-26</td> </tr> <tr> <td>Y</td> <td>JIA, Xiao, et al., A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2016, pp. 639-642, ISSN 1558-4615 pp. 639-642</td> <td>1-6, 11-18, 23-26</td> </tr> </tbody> </table>			引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号	Y	SHICHIJO, Satoki, et al., Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images, EBioMedicine, 2017, Volume 25, pp.106-111, ISSN 2352-3964 pp.106-111	1-26	Y	宮崎 祐太, 畳み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM) [online], 2016, 2016-CVIM-202, 第23号, pp. 1-8, ISSN 2188-8701 pp. 1-8	1-6, 11-18, 23-26	Y	JIA, Xiao, et al., A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2016, pp. 639-642, ISSN 1558-4615 pp. 639-642	1-6, 11-18, 23-26
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号												
Y	SHICHIJO, Satoki, et al., Application of Convolutional Neural Networks in the Diagnosis of Helicobacter pylori Infection Based on Endoscopic Images, EBioMedicine, 2017, Volume 25, pp.106-111, ISSN 2352-3964 pp.106-111	1-26												
Y	宮崎 祐太, 畳み込みニューラルネットワークを用いたカプセル内視鏡画像における小腸病変の位置検出, 情報処理学会 研究報告 コンピュータビジョンとイメージメディア(CVIM) [online], 2016, 2016-CVIM-202, 第23号, pp. 1-8, ISSN 2188-8701 pp. 1-8	1-6, 11-18, 23-26												
Y	JIA, Xiao, et al., A Deep Convolutional Neural Network for Bleeding Detection in Wireless Capsule Endoscopy Images, 38th Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, 2016, pp. 639-642, ISSN 1558-4615 pp. 639-642	1-6, 11-18, 23-26												
☒ C欄の続きにも文献が列挙されている。 ☒ パテントファミリーに関する別紙を参照。														
* 引用文献のカテゴリー "A" 特に関連のある文献ではなく、一般的技術水準を示すもの "B" 国際出願日前の出願または特許であるが、国際出願日後に公表されたもの "I" 優先権主張に疑義を提起する文献又は他の文献の発行日若しくは他の特別な理由を確立するために引用する文献（理由を付す） "O" 口頭による開示、使用、展示等に言及する文献 "P" 国際出願日前で、かつ優先権の主張の基礎となる出願の日の後に公表された文献 "T" 国際出願日又は優先日後に公表された文献であって出願と抵触するものではなく、発明の原理又は理論の理解のために引用するもの "X" 特に関連のある文献であって、当該文献のみで発明の新規性又は進歩性がないと考えられるもの "Y" 特に関連のある文献であって、当該文献と他の1以上の文献との、当業者にとって自明である組合せによって進歩性がないと考えられるもの "&" 同一パテントファミリー文献														
国際調査を完了した日 06.02.2020		国際調査報告の発送日 18.02.2020												
名称及びあて先 日本国特許庁(ISA/JP) 〒100-8915 日本国 東京都千代田区霞が関三丁目4番3号		権限のある職員（特許庁審査官） 北島 拓馬 2Q 4845 電話番号 03-3581-1101 内線 3292												

国際調査報告

国際出願番号

PCT/JP2019/045580

C. 関連すると認められる文献		
引用文献の カテゴリー*	引用文献名 及び一部の箇所が関連するときは、その関連する箇所の表示	関連する 請求項の番号
Y	HIRASAWA, Toshiaki, et al., Application of artificial intelligence using a convolutional neural network for detecting gastric cancer in endoscopic images, Gastric Cancer, 2018.01.15, Volume 21, Issue 4, pp. 653-660, ISSN 1436-3291 pp. 653-660	1-26
Y	工藤進英, 森悠一, Endocytoscopyはvirtual biopsyとなりうるか, 消化器内視鏡 6月号, 第27巻第6号, 株式会社東京医学社, 2015.06.25, pp. 996-998, ISSN 0915-3217 pp. 996-998	1-26
Y	CN 107705852 A (BEIJING HOTWIRE MEDICAL TECH DEV CO LTD) 16.02.2018 (2018 - 02 - 16) [0009]-[0015]	7-12, 19-26
Y	US 2017/0084036 A1 (SIEMENS AKTIENGESELLSCHAFT) 23.03.2017 (2017 - 03 - 23) [0018], [0021], [0027]	11, 23, 25-26
A	山田真善, 上條憲一, 斎藤豊, 形態情報定量化を基盤とする人工知能システムを活用した大腸がんおよび前がん病変発見のためのリアルタイム内視鏡画像自動解析システムの開発, 日本消化器病学会雑誌 第114巻臨時増刊号(大会), 2017.09.15, A498, ISSN 0446-6586 A498	1-26

国際調査報告
 パテントファミリーに関する情報

国際出願番号

PCT/JP2019/045580

引用文献			公表日	パテントファミリー文献	公表日
CN	107705852	A	16.02.2018	(ファミリーなし)	
US	2017/0084036	A1	23.03.2017	WO 2017/053056	A1
				[0018], [0021], [0027]	
				CN 108140242	A
				[0018], [0021], [0027]	

フロントページの続き

(31)優先権主張番号 特願2019-197174(P2019-197174)

(32)優先日 令和1年10月30日(2019.10.30)

(33)優先権主張国・地域又は機関
日本国(JP)

(81)指定国・地域 AP(BW, GH, GM, KE, LR, LS, MW, MZ, NA, RW, SD, SL, ST, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), EA(AM, AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), EP(AL, AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, MK, MT, NL, NO, PL, PT, RO, RS, SE, SI, SK, SM, TR), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, KM, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AE, AG, AL, AM, AO, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BH, BN, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CL, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DJ, DK, DM, DO, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IR, IS, JO, JP, KE, KG, KH, KN, KP, KR, KW, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LU, LY, MA, MD, ME, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PA, PE, PG, PH, PL, PT, QA, RO, RS, RU, RW, SA, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, ST, SV, SY, TH, TJ, TM, TN, TR, TT

(特許庁注：以下のものは登録商標)

1. TENSORFLOW

(72)発明者 遠藤 有真
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 青山 和玄
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 多田 智裕
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 山田 篤生
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 中川 健太郎
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 石原 立
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 青木 智則
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内(72)発明者 玉城 温子
東京都豊島区東池袋1丁目18-1 株式会社A I メディカルサービス内

Fターム(参考) 4C161 AA03 AA04 CC06 DD07 JJ09 TT15 UU07 WW02 WW13 WW19

(注) この公表は、国際事務局(WIPO)により国際公開された公報を基に作成したものである。なおこの公表に係る日本語特許出願(日本語実用新案登録出願)の国際公開の効果は、特許法第184条の10第1項(実用新案法第48条の13第2項)により生ずるものであり、本掲載とは関係ありません。