

前立腺摘出標本画像に基づく仮想針生検システムの評価

福嶋 慶繁[†] 出口 大輔[†] 目加田慶人^{††} 森 健策[†] 村瀬 洋[†]
鳥脇純一郎^{††} 野口 正典^{†††}

[†] 名古屋大学大学院情報科学研究科 〒464-8603 愛知県名古屋市千種区不老町

^{††} 中京大学生命システム工学部 〒470-0393 愛知県豊田市貝津町床立 101

^{†††} 久留米大学医学部泌尿器科学教室 〒830-0011 福岡県久留米市旭町 67

あらまし 本稿では，前立腺摘出標本画像を用いた前立腺針生検シミュレーション結果と，従来行ってきた X 線 CT 像へ仮想的な病変を埋め込んだ場合の生検結果との比較を行う．前立腺針生検とは，前立腺に生検針を刺し組織を採取する組織診断法である．前立腺針生検では，病変組織を確実に採取しかつ患者への負担の少ない生検手法が求められる．そこで，101 症例の前立腺摘出標本画像から作成した仮想前立腺に対して針生検シミュレーションを行い生検手法の評価を行う．利用した前立腺摘出標本は 3 mm 間隔でスライスされた前立腺の断面画像に対し医師が病変部を示したものであり，その断面画像より前立腺を再構成したものが仮想前立腺である．作成した仮想前立腺に対して仮想針生検を行い，各生検手法の病変検出率と病変採取体積を評価した．実験の結果，病変検出率は，従来の X 線 CT 像を用いた結果との相関値が 0.77 と非常に強い正の相関があり，X 線 CT 像に対して仮想的に病変を発生させた仮想前立腺の有効性を確認した．

キーワード 仮想前立腺，前立腺針生検，前立腺摘出標本画像，バーチャルリアリティ，定量的評価

Evaluation of a virtual needle biopsy system based on resected specimens of prostate

Norishige FUKUSHIMA[†], Daisuke DEGUCHI[†], Yoshito MEKADA^{††}, Kensaku MORI[†], Hiroshi MURASE[†], Jun-ichiro TORIWAKI^{††}, and Masanori NOGUCHI^{†††}

[†] Graduate School of Information Science, Nagoya University

^{††} School of Life Science and Technology, Chukyo University

^{†††} School of Medicine, Department of Urology Kurume University

Abstract We have developed a simulation system for prostate biopsy based on the probabilistic model of prostate which has anatomical classifications of the prostate and their probabilities of the incidence of the prostate cancer. The prostate biopsy is one of diagnosis methods for prostate cancers. It obtains tissue samples by needle biopsy. The efficient and minimally invasive biopsy method is required. In this paper, we made a comparison between above mentioned prostate model and virtual prostates constructed from resected specimen. We made virtual prostates from a hundred of resected specimens, which are slice images of prostate at intervals of 3 mm. The correlation between the virtual biopsy results of our probabilistic model and resected specimen was 0.77. The appropriateness of our probabilistic prostate mode is demonstrated.

Key words Virtual prostate, Prostate needle biopsy, Prostate Specimen, Virtual reality, Quantitive evaluation

1. はじめに

日本における男性がん死亡者の中で主要な要因は胃がん、肺がんや肝臓がんであり、前立腺がんは約 3.5 % と比較的少ないがんである。しかし、多くの欧米諸国では男性がん死亡者の内、約 20 % の死亡要因となっている。前立腺がんは高齢者のがんであり、加齢とともに対数的にその発生頻度は増加する。わが国でも生活様式の急速な欧米化、および高齢化に伴いその発生率は急速な増加傾向をたどり、すでに泌尿器科領域において最も多いがんとなっている [1], [2]。部位的に見ても死亡要因の上昇率は肺がんや大腸がんを抑えて最も大きく、近い将来、前立腺がんによる死亡者が全がん死亡者中上位に来ることは明白なため、早急な治療および検査手法の開発が求められている。前立腺がんの検診方法には、PSA (Prostate Specific Antigen: 前立腺特異抗原) 検査、直腸指診、超音波断層法等がある。PSA 検査は血液検査だけのできるために、比較的容易に検査することができる。特に PSA 値が高い場合、前立肥大症、前立腺炎、前立腺がんが疑われる。しかし、その値はがんである可能性を示すだけであるため、確定診断として前立腺針生検を行う事が一般的である。

前立腺針生検とは、前立腺に対して針を穿刺して組織を採取し、顕微鏡で検査する組織診断法である。しかし出血、感染といった合併症の問題があるために、患者に対して多くの穿刺を行うことは出来ず、可能な限り負担が少なく、かつ確実に病変組織を採取できる手法を開発することが重要な課題となっている。我々は、これまでに前立腺針生検シミュレーションシステムに関する基礎的検討を行ってきた。前立腺摘出標本画像から再構成した仮想前立腺に対して仮想針生検を行った [3]。実標本に基づくデータであるため、実際の病変の分布に基づいた仮想針生検シミュレーションが可能であったものの、症例数が少なく、得られる病変分布パターンが限られていた。そこで、X 線 CT 像を用いて仮想前立腺を作成し、仮想針生検を実行した [4]。文献 [4] では、前立腺内のがんの発生位置の分布に関する解剖学的な知識を利用して、X 線 CT 像中に仮想的に病変を挿入し仮想前立腺を作成した (図 1)。

これらの仮想前立腺は経験に基づいた単純なモデルにより作成されているため、その仮想前立腺の解剖学的分類の妥当性や病変の発生割合などの評価が必要である。本稿では、多数の実

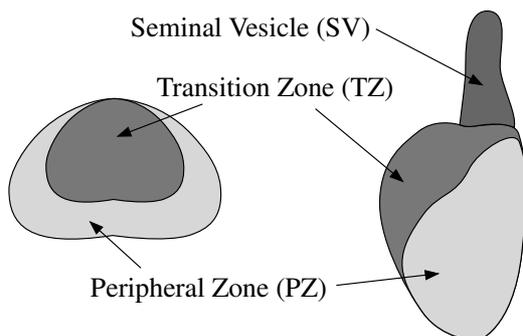


図 1 前立腺内の分類

標本に基づいて仮想前立腺を作成し、仮想針生検を行う。そして、その結果を文献 [4] の結果と比較し、文献 [4] で導入したモデルの妥当性を評価する。

以下、2. で今回の前立腺摘出標本による仮想前立腺の作成と仮想針生検シミュレーションシステムについて述べる。そして作成したモデルに対する実験およびその結果を 3. に示し、4. で考察を加える。

2. 仮想針生検シミュレーションシステム

仮想針生検シミュレーションは、対象となる仮想前立腺の作成、仮想前立腺に対する仮想針生検の実行、その結果の評価の処理から構成される。以下で、具体的な処理について説明する。

2.1 仮想前立腺の作成方法

入力となる仮想前立腺は、前立腺摘出標本画像を基にして作成した 3 次元 3 値画像 (背景、前立腺組織、病変部) であり、次の手順で作成する。

前立腺摘出標本画像 (図 2(a)) とは摘出した前立腺を精嚢部分から約 3 mm 厚で切り出し、その断面を並べた画像である。また、前立腺の各スライスに対し精嚢から順に番号が振られており、医師により各断面に病変領域のマーキングが施されている。この画像より以下の手順で、3 次元の仮想前立腺を作成する。

(1) 入力の前立腺摘出標本画像に対して、手入力で病変部、正常部及び空気領域に分類する (図 2(b))

(2) 各前立腺スライスに外接する長方形を設定し、各切片ごとに切り出す。

(3) 図 2(c) に示すように、各切り出した切片の尿道及び、病変領域の連続性、直腸側の前立腺の直線性を利用して各切片を重ね合わせる (図 2(d))

(4) (3) で重ね合わせた各切片の厚さを 3 mm とし、3 次元仮想前立腺を作成する (図 2(e))

2.2 仮想針生検

仮想針生検シミュレーションは、a) 仮想生検針を配置する基準プレートの設定、b) 基準プレート上での仮想生検針の配置、c) 仮想生検針の穿刺角度の決定、d) 仮想針生検の実行の 4 つの処理から構成される [4]。仮想針生検は以下の手順で実行される。

a) 基準プレートの設定 仮想生検針を配置する基準プレートは有限の大きさを持つ長方形とし、前立腺の直腸側に外接する長方形とする。これは臨床検査での穿刺範囲に相当し、全ての生検針はこの基準プレート内に配置される。

b) 仮想生検針の配置 基準プレート上に格子を設定し、その格子から任意の格子点を選択し、それを基準プレート上での仮想生検針の配置位置とする。

c) 穿刺方向の設定 基準プレートの向きを決定する単位法線ベクトルを仮想生検針の穿刺基準方向とする。2 種類の穿刺角度 θ_1 , θ_2 により、生検針の 3 次元的な穿刺方向を一意に決定する。 θ_1 が基準プレートに対して垂直方向の角度、 θ_2 が水平

方向の角度に対応する。

d) 仮想穿刺 仮想生検針の穿刺パラメータである配置位置、穿刺方向ベクトル、生検針の長さ、生検針の半径、穿刺する深さを用いて仮想穿刺を行う。

2.3 系統的分割配置法

針の穿刺位置は、超音波で異常があると疑われた部分に穿刺するよりも、系統的に穿刺するほうが2倍以上の高い病変検出率を得ることが知られている[5]。そこで、本システムを用いて臨床で用いられている系統的分割生検の評価を行う。系統的分割生検のうち、針が6, 8, 10本の場合の配置方法を図3に示す。全ての系統的分割生検は6本を基本として配置位置される。系統的分割生検8本では、主に前立腺中央部であるTZへの穿刺を意図した配置となる。また、10本では主に前立腺辺縁部への穿刺を目的としており、PZの組織を採取しやすい配置となる。

2.4 針生検手法の定量評価

それぞれの針生検手法において、穿刺する各仮想生検針ごとに病変を採取したかどうか、およびその採取した組織の体積測定を行う。また、針生検手法を構成する生検針の少なくとも1

本が一定体積以上の病変を採取した場合を針生検手法が病変にヒットしたとする。以上の定義に従い、次で述べるヒット確率および平均がん採取体積を用いて生検手法の定量評価を行う。

2.4.1 ヒット確率

仮想針生検を行った症例のうちヒットした症例の割合を、針生検手法のヒット確率とし、次のようにして計算する。

$$\text{ヒット確率} [\%] = \frac{\text{ヒットした症例数}}{\text{全症例数}} \times 100 \quad (1)$$

2.4.2 平均がん採取体積

針生検手法が採取する病変の1症例あたりの体積を平均がん採取体積とし、次式で計算する。

$$\text{平均がん採取体積} = \frac{\text{採取したがんの総体積}}{\text{全症例数}} \quad (2)$$

また、針生検手法に用いる生検針の数で割ったものが生検針1本あたりで採取可能ながんの平均体積となる。

2.4.3 針生検結果の相関

r_{xy} を Pearson の積分相関係数とすると、変数 X と変数 Y の共分散と X と Y それぞれの標準偏差の積で相関係数が求められる。次式で定義される。

$$r_{xy} = \frac{\frac{1}{n-1} \sum_{n=1}^n (X_i - \bar{X})(Y_i - \bar{Y})}{\sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{n=1}^n (X_i - \bar{X})^2} \sqrt{\frac{1}{n-1} \sum_{n=1}^n (Y_i - \bar{Y})^2}} \quad (3)$$

ここで、 $-1 \leq r_{xy} \leq 1$ であり、 r_{xy} が正であれば正の相関が、負であれば負の相関があることになる。従来行った X 線 CT 像に仮想的に病変を埋め込んだ仮想前立腺と、前立腺摘出標本画像から構築した仮想前立腺のヒット確率、および採取体積の相関係数で両者の類似性を評価する。

3. 実 験

本シミュレーションシステムを用いて、縦振り角度 $-30^\circ \leq \theta_1 \leq 50^\circ$ 、横振り角度 $-40^\circ \leq \theta_2 \leq 40^\circ$ 、針の長さ 15 mm、針の深さ 15 mm、針の半径 0.6 mm として各生検手法で実験を行い、ヒット確率及び平均がん採取体積で仮想針生検手法を評価した。生検針の配置法は系統的配置 6 本、8 本、10 本とした。8 本の中央部 2 本のみ針の深さを 20 mm とした。

表 1 に 101 症例の標本から作成した仮想前立腺の体積及び、病変領域の体積を示す。またその体積分布を示したヒストグラムを図 4 に示す。

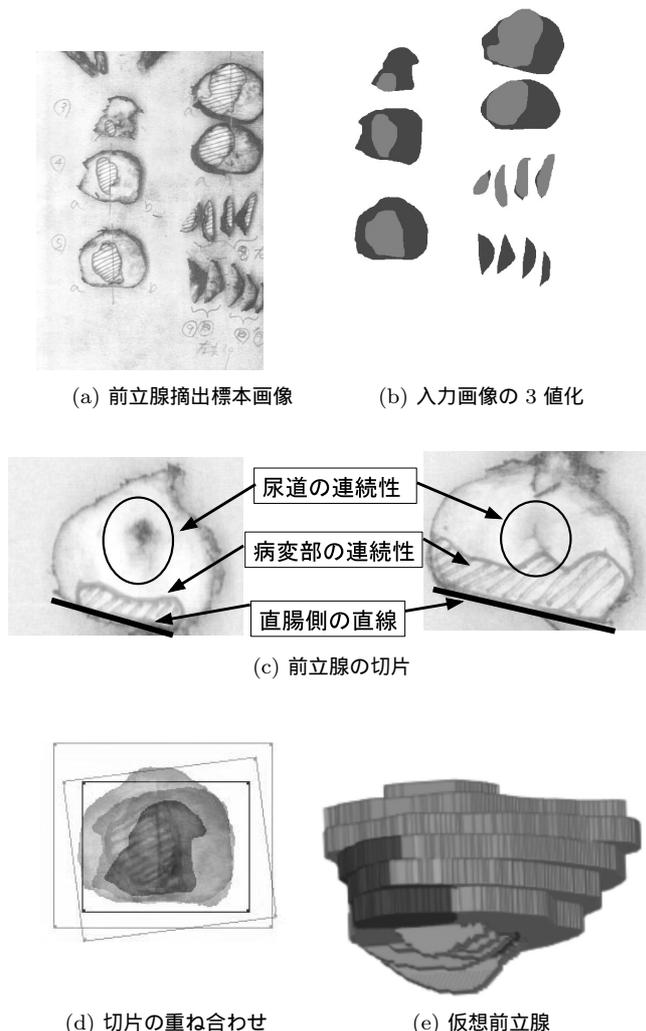


図 2 仮想前立腺の作成

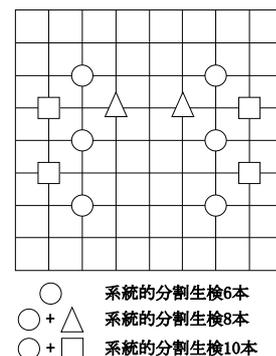


図 3 系統的分割生検における針の配置

使用した計算機は Pentium4 3.20GHz であり, 101 症例に対する仮想針生検にかかった時間は 6 本で 130 分, 8 本で 150 分, 10 本で 180 分であった. また, 仮想生検針 1 本あたりの計算時間は約 20 分であった.

4. 結果および考察

4.1 病変体積

文献 [4] では, 仮想前立腺内に含まれる病変の平均体積が平均 2 cc, 標準偏差 1 の正規分布なるようにし, 4000 症例の仮想前立腺を作成した. ただし, 病変体積が 5 cc 以上, または 0.5 cc 以下となった場合は上記の 4000 例の中には含めないこととした. また, PZ と TZ の発生確率を考慮しない場合, PZ 70 % で TZ 30 %, PZ 75 % で TZ 25 %, PZ 80 % で TZ 20 % の 4 種類の発生確率を用いて仮想前立腺を作成した. ここで, 文献 [4] では PZ 75 % で TZ 25 % の発生確率を用いている.

一方, 表 1 から分かるように実症例から作成した仮想前立腺中の病変は平均 3.2 cc と約 1.5 倍であることがわかる. これは, 前立腺肥大症の症例などに体積が 6.5 cc を超える病変が多くあったことと, 前立腺がんの治療過程において前立腺を全摘出するほど病変が大きくなった例の標本画像であったためと考えられる (図 4).

4.2 針生検結果の従来モデルとの比較

表 2, 3 は穿刺角度を $-30^\circ \leq \theta_1 \leq 50^\circ$, $-40^\circ \leq \theta_2 \leq 40^\circ$ の範囲で変化させた時の, 全体のヒット確率および平均がん採取体積の平均, 標準偏差, 最大値を示している. 表 2 を見ると, X 線 CT 像に仮想的に病変を発生させた場合と比較して, すべての系統的分割生検手法においてヒット確率が非常に高いことがわかる. これは, 病変体積のところで考察したように, 病変部が大きかったため針が病変部にヒットしやすくなったものと

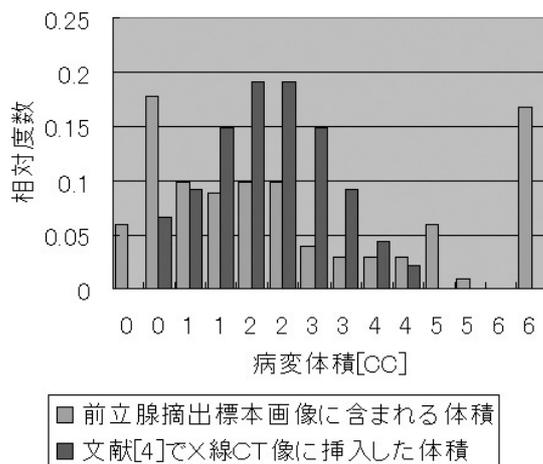


図 4 前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺と文献 [4] の仮想前立腺モデルに含まれる病変体積の分布

表 1 前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺の仕様

| 症例 | 平均 [cc] | 標準偏差 | 最小値 [cc] | 最大値 [cc] |
|---------|---------|-------|----------|----------|
| 前立総腺体積 | 16.18 | 10.36 | 4.47 | 63.0 |
| 前立腺がん体積 | 3.27 | 3.66 | 0.23 | 22.16 |

考えられる. また, 表 2 より前立腺摘出標本と文献 [4] のどちらにおいても, 針の本数を増やすことでヒット確率の平均と最大値は大きくなるのが確認できる. 同様に, 針 1 本あたりの平均がん採取体積の最大値は前立腺摘出標本と文献 [4] のどちらにおいても同じ傾向を示した. このことより, 文献 [4] と今回利用した前立腺摘出標本で, 含まれる病変の体積はことなるものの, 生検結果は同じ傾向を示しており, 病変位置に関しては従来のモデルと同様な病変の分布をしているのではないかと考えられる.

図 5 は前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺に対し, 穿刺角度 θ_1, θ_2 を変化させた時のヒット確率の変化を示している. 同様に図 6 は, 文献 [4] で作成した仮想前立腺モデルに対するヒット確率の変化を示している. 図 5 と図 6 を比較すると, どちらのモデルに対しても θ_1 をマイナス方向へ振るほうがヒット確率が高くなる傾向が見られた. しかし, θ_2 を変化させたとしても, 本稿で前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺に対するヒット確率は, 文献 [4] と比較してあまり変化しない傾向が見られた. これは, 従来モデルに比べると PZ や前立腺の先端

表 2 前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺と文献 [4] の仮想前立腺モデルに対するヒット確率の比較

| | 平均 [%] | 標準偏差 | 最大値 (θ_1, θ_2) |
|---------------|--------|------|------------------------------|
| 系統的分割生検 6 箇所 | 72.4 | 9.45 | 88.1 (2,49) |
| 系統的分割生検 8 箇所 | 72.6 | 9.55 | 89.1 (2,49) |
| 系統的分割生検 10 箇所 | 76.9 | 8.29 | 90.1 (6,29) |

(a) 前立腺摘出標本画像

| | 平均 [%] | 標準偏差 | 最大値 (θ_1, θ_2) |
|---------------|--------|------|------------------------------|
| 系統的分割生検 6 箇所 | 51.4 | 8.45 | 66.9 (-2,7) |
| 系統的分割生検 8 箇所 | 52.2 | 8.62 | 67.1 (2,11) |
| 系統的分割生検 10 箇所 | 62.9 | 9.92 | 82.0 (4,-3) |

(b) 文献 [4]

表 3 前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺と文献 [4] の仮想前立腺モデルに対する生検針 1 本あたりの平均がん採取体積の比較

| | 平均 [mm ³] | 標準偏差 | 最大値 (θ_1, θ_2) |
|---------------|-----------------------|------|------------------------------|
| 系統的分割生検 6 箇所 | 3.06 | 0.57 | 3.87 (19,36) |
| 系統的分割生検 8 箇所 | 2.89 | 0.59 | 3.69 (15,34) |
| 系統的分割生検 10 箇所 | 2.81 | 0.62 | 3.73 (15,34) |

(a) 前立腺摘出標本画像

| | 平均 [mm ³] | 標準偏差 | 最大値 (θ_1, θ_2) |
|---------------|-----------------------|------|------------------------------|
| 系統的分割生検 6 箇所 | 0.90 | 0.11 | 1.06 (-8,-39) |
| 系統的分割生検 8 箇所 | 0.69 | 0.07 | 0.79 (50,-40) |
| 系統的分割生検 10 箇所 | 0.79 | 0.19 | 1.02 (50,-40) |

(b) 文献 [4]

表 4 定義したモデルの特徴

| | PZ(辺縁領域) | TZ(移行領域) | PZ + TZ |
|-------------|----------|----------|---------|
| 画素数 [voxel] | 574631 | 392211 | 966842 |
| 体積 [cc] | 14.5 | 9.9 | 24.4 |
| 体積比 | 0.59 | 0.41 | 1.0 |

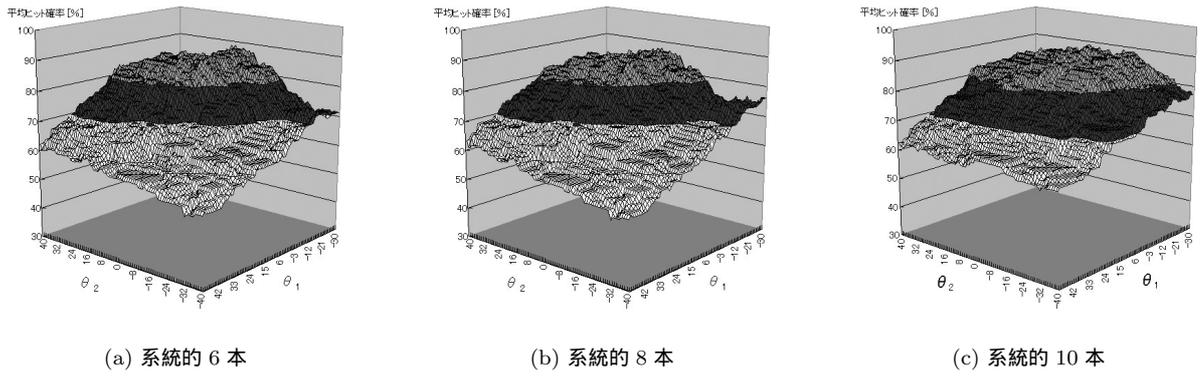


図 5 前立腺摘出標本から作成した仮想前立腺に対する平均ヒット確率

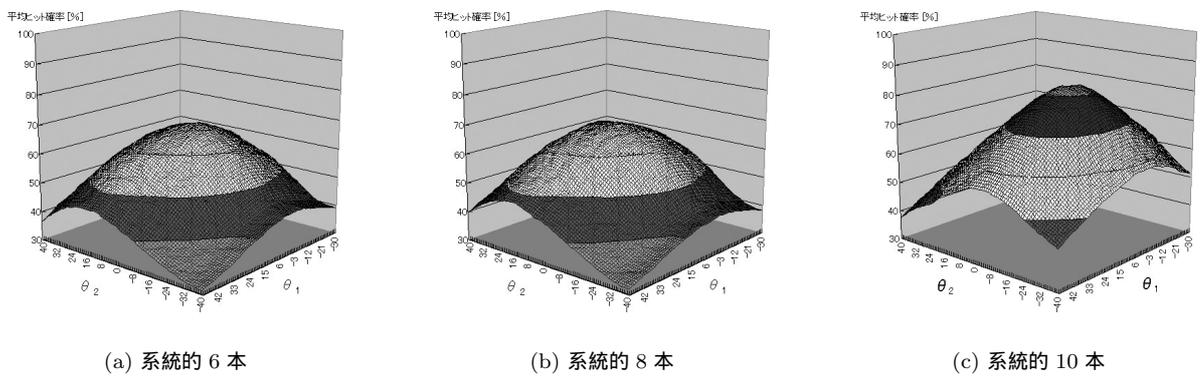


図 6 文献 [4] の仮想前立腺モデルに対する平均ヒット確率

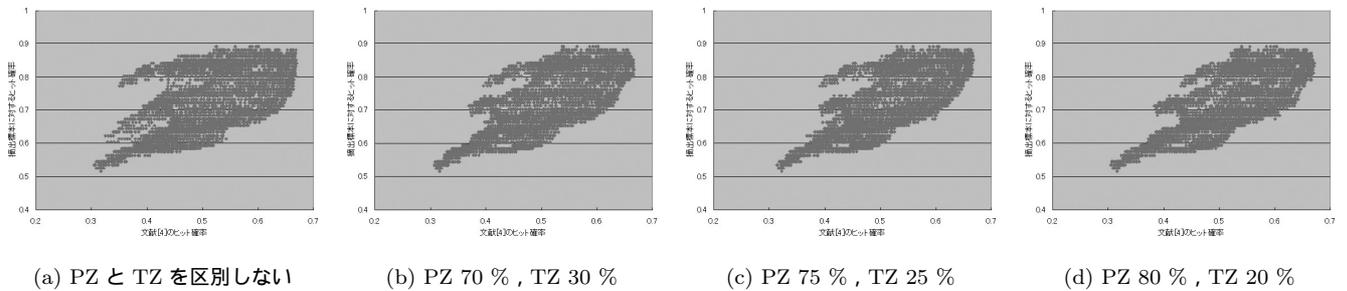


図 7 系統的分割生検 6 本で同じ穿刺角度における前立腺摘出標本と文献 [4] の仮想前立腺モデルに対するヒット確率の分布

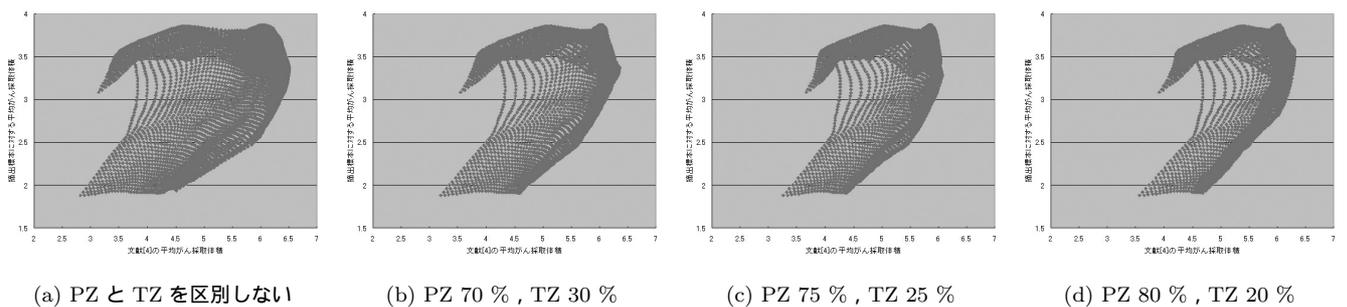


図 8 系統的分割生検 6 本で同じ穿刺角度における前立腺摘出標本と文献 [4] の仮想前立腺モデルに対する病変採取体積の分布

部に病変が多くあったからである。

生検針 6 本と 8 本ではヒット確率だけ見れば結果が非常に似ている。さらに 1 本あたりの平均がん採取体積を見てみると、8 本の採取体積は 6 本の採取体積よりも少なくなっており、このことから前立腺の中心領域に対応する 2 本の針はあまりがんを採取しないことがわかる。生検針 10 本の時は、ヒット確率が 6 本の時に比べて高くなっている。これは今回用いた 101 例においても文献 [4] で高い割合で発生させた前立腺の辺縁部 (PZ) に多く病変が発生しており、両側に配置される計 4 本の生検針が辺縁部の病変を採取したからである。

4.2.1 平均ヒット確率

図 7 の散布図は従来行った確率的にがんを埋め込んだモデルと今回行った標本によるモデルにおいて、同じ穿刺角度でのヒット確率の値でプロットした散布図である。(a)~(d) にかけて X 線 CT 像によるモデルの PZ のがんの割合を高くして比較を行った。なお、TZ と PZ の体積比を表 4 に示す。表 5 は X 線 CT 像による仮想前立腺と前立腺摘出標本画像による仮想前立腺へ針生検し、ヒット確率と病変採取体積に対してそれぞれの相関をとったものである。これを見ると、発生確率を考慮しない場合に比べて、他の確率的にがんを埋め込んだモデルの結果のほうが正に強く相関し、さらには PZ 領域により高い確率でがんを発生させたケースが最も今回の標本による結果に近く相関が高いことを確認した。このことは前立腺摘出標本画像より構築した仮想前立腺の病変が PZ に多くあったことを示しており、文献 [4] で導入した病変発生方法が妥当であったことを示している。

4.2.2 平均がん採取体積

がん採取体積に関しては、表 5 よりヒット確率よりも相関が低いことがわかる。図 8(a)~(d) から点分散しており相関が低くなっていることがわかる。採取体積は、生検対象となる前立腺内の病変体積に大きく左右されるため、今回のように含まれている病変の体積分布が異なるような場合には相関では比較ができない。今後、前立腺摘出標本から構築した仮想前立腺内の病変体積を参考にして、文献 [4] のモデルのパラメータを調整する必要がある。

5. む す び

本研究では、実際の前立腺摘出標本画像 101 症例を用いて仮想前立腺モデルを作成し、そのモデルに対して前立腺針生検シミュレーションを行った。臨床で用いられている系統的分割生検を、ヒット確率と平均がん採取体積により定量的に評価し、

表 5 標本と X 線 CT 像からの実験による平均ヒット確率及び、病変採取体積の相関値 (文献 [4] では PZ 75 % で TZ 25 % の発生確率を利用)

| | ヒット確率 | 病変採取体積 |
|----------------------|-------|--------|
| PZ と TZ の発生確率を考慮しない | 0.58 | 0.30 |
| 発生確率 PZ 70 % TZ 30 % | 0.71 | 0.41 |
| 発生確率 PZ 75 % TZ 25 % | 0.73 | 0.44 |
| 発生確率 PZ 80 % TZ 20 % | 0.77 | 0.49 |

従来行ってきた X 線 CT 像に確率的に病変を埋め込んだ仮想前立腺モデルに対する結果との相関を調べた。

作成した仮想前立腺の相違については、病変体積を見ると、摘出標本による病変体積が確率的に発生させたものに比べて大きいことを確認した。しかし、その発生分布自体は従来と比較的似たものとなっていた。これらの相違点としては、実症例においては辺縁部、特にその領域の先端部での病変の発生確率が従来法よりも高かったことを確認した。

仮想針生検の結果から、前立腺摘出標本による仮想前立腺のヒット確率が、従来の X 線 CT 像に仮想的に病変を挿入した仮想前立腺に穿刺した結果よりも高く、系統的 6 本の配置位置において最大 72.6 % となっていることを確認した。これは、前立腺摘出標本による仮想前立腺に含まれる病変体積が、従来よりも大きかったことによる。両結果の相関を取ると病変ヒット確率の相関が 0.77 と非常に高く、確率的に病変を埋め込んだ仮想前立腺における病変発生方法が妥当であることが示された。このことは、多量の摘出標本がなくても既知の病変発生分布に対して仮想針生検により適切な針生検手技を選択できることを示している。年齢、食習慣等と病変発生分布の関係解明により、より最適な穿刺方法を選択することが期待される。

今後の課題として、実人体への穿刺が可能な範囲のみによる再評価、経会陰からの穿刺などのその他の穿刺方法への適用などが考えられる。

謝辞 日頃よりご討論頂く名古屋大学村瀬研究室、末永研究室の諸氏に感謝する。なお、本研究の一部は、日本学術振興会科学研究費補助金、名古屋大学 21 世紀 COE プログラム、および厚生労働省がん研究助成金によった。

文 献

- [1] がんの統計編集委員会, “がんの統計 < 2001 年版 >,” がん研究振興財団, 2001 年 9 月 20 日
- [2] 国立がんセンター: <http://www.ncc.go.jp/jp/>.
- [3] 山口晃弘, 出口大輔, 森健策, 目加田慶人, 鳥脇純一郎, 野口正典, “前立腺摘出標本画像に基づく針生検シミュレーションシステムに関する基礎的検討,” 信学技報, MI2002-4, pp.19-24, 2002 年
- [4] 出口大輔, 森健策, 目加田慶人, 長谷川純一, 鳥脇純一郎, 野口正典, “仮想前立腺に対する針生検シミュレーションシステムの開発,” 電子情報通信学会論文誌 D- , VOL.J87-D- , NO.1, pp.281-289, 2004 年
- [5] 野口正典, 野田進士, “超音波断層法と針生検,” カレントレジャー, Vol.15, No.9, pp36-41, 1997 年