

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B1)

(11) 特許番号

特許第6746160号
(P6746160)

(45) 発行日 令和2年8月26日(2020.8.26)

(24) 登録日 令和2年8月7日(2020.8.7)

(51) Int.Cl.

A61B 5/055 (2006.01)
GO1T 1/161 (2006.01)

F 1

A 61 B 5/055 380
A 61 B 5/055 390
G O 1 T 1/161 D

請求項の数 24 (全 37 頁)

(21) 出願番号 特願2020-532078 (P2020-532078)
 (86) (22) 出願日 令和1年9月12日 (2019.9.12)
 (86) 国際出願番号 PCT/JP2019/035914
 審査請求日 令和2年6月10日 (2020.6.10)
 (31) 優先権主張番号 特願2018-170708 (P2018-170708)
 (32) 優先日 平成30年9月12日 (2018.9.12)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)
 (31) 優先権主張番号 特願2019-67854 (P2019-67854)
 (32) 優先日 平成31年3月29日 (2019.3.29)
 (33) 優先権主張国・地域又は機関
 日本国 (JP)

早期審査対象出願

(73) 特許権者 517168211
 株式会社 S p l i n k
 東京都千代田区霞が関三丁目3-2
 (74) 代理人 100102934
 弁理士 今井 彰
 (72) 発明者 竹本 賢平
 東京都千代田区霞が関三丁目3-2 株式
 会社 S p l i n k 内
 (72) 発明者 笠井 航
 東京都千代田区霞が関三丁目3-2 株式
 会社 S p l i n k 内
 (72) 発明者 青山 裕紀
 東京都千代田区霞が関三丁目3-2 株式
 会社 S p l i n k 内

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】診断支援システムおよび方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得する取得ユニットと、

複数の被験対象の前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように機械学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供する情報提供ユニットとを有し、

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、

前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように学習されたパラメータを含むモデルである、システム。

【請求項 2】

請求項1において、

前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の

10

20

値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含む、システム。

【請求項3】

請求項1または2において、

前記評価対象領域は複数の部位を含み、前記実指標値は、前記複数の部位のそれぞれの分布情報から求められ、前記疑似分布情報は、前記複数の部位のそれぞれの疑似分布情報から求められる、システム。

【請求項4】

請求項1ないし3のいずれかにおいて、

前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データから得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供する、システム。 10

【請求項5】

受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得する取得ユニットと、

複数の被験対象の前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように機械学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供する情報提供ユニットとを有し、 20

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、

前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供する、システム。

【請求項6】

請求項1ないし5のいずれかにおいて、

前記第1のタイプの実画像データは、脳を前記参照領域とするCT画像データまたはMR画像データを含み、前記第2のタイプの実画像データは、PET画像データを含み、 30

前記疑似指標値は、疑似SUVR値を含む、システム。

【請求項7】

請求項1ないし5のいずれかにおいて、

前記第1のタイプの実画像データは、脳を前記参照領域とするCT画像データまたはMR画像データを含み、前記第2のタイプの実画像データは、SPECT画像データを含み、

前記疑似指標値は、疑似BMR値を含む、システム。

【請求項8】

請求項1ないし7のいずれかにおいて、

前記訓練データは、前記複数の被験対象の前記診断対象の異常の診断結果を含み、 40

前記情報提供ユニットは、前記画像処理モデルにより導出された前記受診対象の前記診断対象の異常の疑似診断結果を含む前記診断支援情報を提供する、システム。

【請求項9】

請求項1ないし8のいずれかにおいて、

前記取得ユニットは、さらに前記受診対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を取得するように構成され、

前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を含み、

前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記個別の画像データおよび前記受診対象の 50

前記属性情報に基づき前記画像処理モデルにより生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供する、システム。

【請求項10】

請求項1ないし9のいずれかにおいて、

前記訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスと、

前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための前記画像処理モデルを学習する学習部とを、さらに有する、システム。

【請求項11】

受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得するインターフェイスを備えたコンピュータが実行する方法であつて、

前記コンピュータが、前記第1のタイプの個別の実画像データを取得することと、

複数の被験対象の前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供することとを有し、

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、

前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように学習されたパラメータを含むモデルである、方法。

【請求項12】

請求項1ないし9において、

前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含む、方法。

【請求項13】

請求項1ないし12において、

前記評価対象領域は複数の部位を含み、前記実指標値は、前記複数の部位のそれぞれの分布情報から求められ、前記疑似分布情報は、前記複数の部位のそれぞれの疑似分布情報から求められる、方法。

【請求項14】

請求項1ないし13のいずれかにおいて、

前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データから得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供することを含む、方法。

【請求項15】

受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得するインターフェイスを備えたコンピュータが実行する方法であつて、

前記第1のタイプの個別の実画像データを取得することと、

複数の被験対象の前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプ

10

20

30

40

50

の前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供することとを有し、

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、

前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報をから得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供する、方法。

【請求項16】

請求項11ないし15のいずれかにおいて、

10

前記訓練データは、前記複数の被験対象の前記診断対象の異常の診断結果を含み、

前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記診断対象の異常の疑似診断結果を含む前記診断支援情報を提供することを含む、方法。

【請求項17】

請求項11ないし16のいずれかにおいて、

前記取得することは、前記受診対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を取得することを含み、

前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を含み、

前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記個別の画像データおよび前記受診対象の前記属性情報に基づき生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供することを含む、方法。

20

【請求項18】

請求項1ないし4のいずれかに記載の画像処理モデルを提供する装置であって、

前記訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスと、

前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための前記画像処理モデルを学習する学習部とを有する、装置。

【請求項19】

複数の被験対象の第1のタイプの、評価対象領域を一部に含む参照領域の実画像データと、第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスを有するコンピュータが実行する方法であって、

30

前記コンピュータが、前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための画像処理モデルを学習することを有し、

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、

前記学習することは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報をから得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含む、方法。

40

【請求項20】

請求項19において、

前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含む、方法。

【請求項21】

請求項19または20において、

50

前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を含み、

前記学習することは、前記属性情報を含めて前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含む、方法。

【請求項 2 2】

請求項 2 1 において、

前記バイオマーカーは、前記複数の被験対象のそれぞれの血液を分析して得られる情報および遺伝子の型に基づく情報の少なくともいずれかを含む、方法。

【請求項 2 3】

請求項 2 1 または 2 2 において、

10

前記画像処理モデルは、畳み込みニューラルネットワーク構造を含み、

前記学習することは、前記属性情報を前記畳み込みニューラルネットワーク構造の特徴量に含めて前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含む、方法。

【請求項 2 4】

コンピュータを請求項 1 ないし 1 0 のいずれかに記載のシステムとして機能させる命令を有するプログラム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0 0 0 1】

本発明は、生体などの複雑系の診断を支援するシステムおよび方法に関するものである。

20

【背景技術】

【0 0 0 2】

被験対象（被験者）の形態および機能を診断するための装置として、CT（Computed Tomography）、MRI（Magnetic Resonance Imaging）、PET（Positron Emission Tomography）、SPECT（Single Photon Emission Computed Tomography）、PET-CTなどの様々な断層撮影装置（モダリティ）が知られており、認知症、パーキンソン病などの疾病的診断に活用されている。PETおよびSPECTは、静脈注射等により、放射性薬剤を被験者の体内に投与し、体内において当該薬剤から放出される放射線を撮像することにより、画像が生成される。薬剤を用いた画像によれば、体内の各部位の形態のみならず、体内に投与された薬剤がどのように分布するか、または当該薬剤と反応する体内の物質の集積の様子などを医師に把握させることができるので、疾病的診断精度の向上に寄与しうる。例えば、通称ピツツバーグ化合物 B を PET 用放射性薬剤（トレーサー）として用いて PET 画像を撮像し、撮像された PET 画像を基に脳内のアミロイド蛋白の蓄積度合いを測定することにより、アルツハイマー型認知症の鑑別診断又は早期診断に役に立たせうる。

30

【0 0 0 3】

PET 画像などの薬剤を用いて撮影される画像には種々のメリットがある一方、いくつかのデメリットもある。たとえば、薬剤を用いた画像の撮像は、一般に、薬剤を用いない MRI 等の撮像と比べて高価であるので、被験者、または被験者の検査費用を負担する健康保険組合などの金銭的負担が重くなるおそれがある。また、放射性の薬剤を用いる PET 画像などの撮像においては、少量とはいえ放射性物質を体内に摂取しなければならず、被爆のおそれがある。また、腎臓病などの特定の疾病を患っている人は、悪影響を避けるため、薬剤を用いた画像の撮像が行えないこともある。

40

【0 0 0 4】

Apoorva Sikkala が 2018 年 7 月 30 日に発表した、"MRI から FDG-PET へ：多モードアルツハイマー分類のための 3D U-Net を用いたクロスモーダル合成 (MRI to FDG-PET: Cross-Modal Synthesis Using 3D U-Net For Multi-Modal Alzheimer's Classification)" ([online]、コーネル大学図書館 (Cornell University Library) [2018 年 8 月 31 日検索]、インターネット (URL: <https://arxiv.org>)

50

g/abs/1807.10111v1) (以降においては、S i k k a らとして参照する) には、脳の萎縮を測定する磁気共鳴画像法 (M R I) と代謝低下を定量化するポジトロン放出断層撮影 (P E T) の組み合わせ分析により、アルツハイマー病の診断精度が向上することが示唆され、このような手法は、各モダリティの対応するスキャンの可用性によって制限されることが指摘されている。そのため、3 D · U - N e t アーキテクチャを使用して、特定のM RスキャンからF D G - P E Tスキャンを推定するためのクロスモーダルアプローチに焦点を当てた研究が開示されている。この文献には、ローカルパッチベースのアプローチの代わりに完全なM R画像を使用すると、M R IとP E Tのモダリティ間の非ローカルおよび非線形相関をキャプチャするのに役立つことが開示されている。なお、F D G - P E T画像とは、グルコース (ブドウ糖) に目印となる「ポジトロン核種 (陽電子放出核種)」を合成した薬剤を投与して撮像されたP E T画像である。10

【発明の開示】

【0 0 0 5】

M R I画像などの薬剤を用いない画像から、P E T画像などの薬剤を用いた画像を推定して診断に活用することは受診者などの負担を軽減し、画像に基づく診断精度を向上するために有用である。そのためには、さらに、推定された画像あるいは推定された画像から得られる情報の有用性を向上することが要望されている。

【0 0 0 6】

本発明の一態様は、受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得する取得ユニットを有するシステム、例えば、診断支援システムである。このシステムは、さらに、複数の被験対象の第1のタイプの参照領域の実画像データと第2のタイプの評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、第1のタイプの参照領域の実画像データから第2のタイプの評価対象領域の疑似画像データを生成するように学習をさせた画像処理モデルにより、受診対象の第1のタイプの個別の実画像データから生成された第2のタイプの評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供する情報提供ユニットを有する。20

【0 0 0 7】

画像処理モデルは、評価対象領域を一部に含む参照領域の第1のタイプの実画像データと、評価領域を含む第2のタイプの実画像データとを含む訓練データ (教師データ、学習データ) に基づいて、参照領域の第1のタイプの実画像データから評価領域の第2のタイプの疑似画像データを生成するように機械学習されたモデルである。評価対象領域を一部に含む参照領域の第1のタイプの実画像データから、同じく、評価対象領域を一部に含む参照領域の第2のタイプの疑似画像データを生成するように機械学習されたモデルに対して、評価対象領域に限定した第2のタイプの疑似画像データを生成するように機械学習された、本発明に係る画像処理モデルは、第1のタイプの実画像データの、参照領域の評価対象領域以外の情報を積極的に利用して、第2のタイプの評価対象領域の疑似画像データを生成するように学習されたモデルである。したがって、この画像処理モデルを使用することにより、受信対象の第1のタイプの個別の実画像データから、より精度の高い第2のタイプの評価対象領域の疑似画像データを生成することができ、その疑似画像データに基づく診断支援情報を提供できる。30

【0 0 0 8】

このシステムから提供される診断支援情報には、評価対象領域の第2のタイプの疑似画像データが含まれていてもよく、第1のタイプの個別の実画像データが含まれていてもよく、第2のタイプの疑似画像データおよび / または第2のタイプの実画像データを解析した結果が含まれていてもよい。

【図面の簡単な説明】

【0 0 0 9】

【図1】診断支援システムを含む診断支援ネットワークの一例を示す図。

【図2】訓練データの概要を示す図であり、行 (a) は脳全体のM R画像、行 (b) は脳全体のP E T画像、行 (c) は脳の関心領域 (評価対象領域) のM R画像、行 (d) は脳40

10

20

30

40

50

の関心領域の P E T 画像。

【図 3】訓練データにより学習したモデルが生成（推定）した画像の一例であり、行（a）は脳の関心領域の疑似 P E T 画像、行（b）は脳全体の疑似 P E T 画像。

【図 4】横軸が実指標値で、縦軸が疑似指標値としたグラフで、訓練データセットのそれについての実指標値及び疑似指標値の組を 1 つの点として表示したグラフ。

【図 5】横軸が実指標値で、縦軸が疑似指標値としたグラフで、テストデータセットのそれについての実指標値及び疑似指標値の組を 1 つの点として表示したグラフ。

【図 6】評価対象領域の疑似 P E T を生成するように学習されたモデルによる疑似 P E T 画像から得られた疑似 S U V R (p r e d S U V R) と、実 P E T 画像から得られた S U V R 値との相関を示し、（a）は全ての被験者、（b）は A D と診断された被験者、（c）は M C I と診断された被験者、（d）C N とされた被験者の相関を示す。

【図 7】脳全体の疑似 P E T を生成するように学習されたモデルによる疑似 P E T 画像から得られた疑似 S U V R (p r e d S U V R) と、実 P E T 画像から得られた S U V R 値との相関を示し、（a）は全ての被験者、（b）は A D 、（c）は M C I 、（d）C N の相関を示す。

【図 8】遺伝子と S U V R との相関を示す図。

【図 9】バイオマーカーを含めて疑似 P E T を生成するように学習されたモデルによる疑似 P E T 画像から得られた疑似 S U V R (p r e d S U V R) と、実 P E T 画像から得られた S U V R 値との相関を示し、（a）は全ての被験者、（b）は A D 、（c）は M C I 、（d）C N の相関を示す。

10

20

【図 10】画像処理モデル生成装置の概要を示すブロック図。

【図 11】画像処理モデルの生成過程の概要を示すフローチャート。

【図 12】前処理の概要を示すフローチャート。

【図 13】画像処理モデルの生成処理の概要を示すフローチャート。

【図 14】学習処理の概要を示すフローチャート。

【図 15】U - N E T の概要を示す図。

【図 16】評価処理の概要を示すフローチャート。

【図 17】異なる学習処理の概要を示すフローチャート。

【図 18】診断支援端末の概要を示すブロック図。

【図 19】診断支援情報を提供する処理の概要を示すフローチャート。

30

【発明の実施の形態】

【0010】

図 1 に、診断支援システムを含む診断支援ネットワークの概要を示している。この診断支援ネットワーク 1 は、1 または複数の医療機関 2 0 0 にそれぞれ設置された端末 2 1 0 と、それらの端末 2 1 0 とインターネット（クラウド）9 を介して通信可能に接続された診断支援システム 1 0 0 とを含む。医療機関 2 0 0 は、受診対象（受診者）5 の形態および機能などを診断するための画像を取得する断層撮影装置（モダリティ）2 2 1 ~ 2 2 4 を含む。撮影装置の一例は、受診者 5 の M R 画像（M R I ）1 5 を取得する M R I 装置 2 2 1 であり、他の例は、P E T 画像を取得する P E T 装置 2 2 2 であってもよく、S P E C T 画像を取得する S P E C T 装置 2 2 3 であってもよく、C T 画像を取得する C T 装置 2 2 4 であってもよい。各医療機関 2 0 0 が、これら全ての断層撮影装置 2 2 1 ~ 2 2 4 を備えていなくてもよく、診断支援システム 1 0 0 は、M R I 装置 2 2 1 または C T 装置 2 2 4 により取得された画像に基づいて、P E T 画像または S P E C T 画像を推定して診断支援情報 1 1 0 を提供する。

40

【0011】

医療機関 2 0 0 の端末（診断支援端末、医療支援システム）2 1 0 は、医師 8 または医療関係者に診断支援情報 1 1 0 を提供する画像表示装置 2 5 と、処理端末 2 0 とを含む。処理端末 2 0 は、C P U 2 8 とメモリ（記憶媒体）2 9 とを含むコンピュータ資源を備えたコンピュータ端末であり、受診者 5 の属性情報 1 4 を取得する入力インターフェイス（取得ユニット、取得機能、取得モジュール）2 1 と、M R I 装置 2 2 1 で撮影された M R

50

画像 15 および受診者 5 の属性情報 14 を含む受診者情報 105 を診断支援システム 100 へ送信する送受信インターフェイス（通信機能、通信モジュール）22 と、診断支援システム 100 から提供された診断支援情報 110 を、画像表示装置 25 などを介して表示（出力）する出力インターフェイス（出力ユニット、出力機能、出力モジュール）23 とを含む。処理端末 20 は、CPU 28 がダウンロードして実行することにより、上記の機能を実行するための命令を含むプログラム（プログラム製品）29p を含み、プログラム 29p はメモリ 29 に格納されていてもよく、外部の記録媒体により提供されてもよい。

【 0012 】

医療機関 200 の端末 210 にネットワーク 9 を介して診断支援情報 110 を提供する診断支援システム 100 は、診断支援モジュール（診断支援機能、診断支援ユニット）10 と、モデル提供モジュール（モデル提供機能、モデル提供ユニット）50 とを含む。診断支援システム 100 の一例は、CPU 101 およびメモリ（記憶媒体、第 1 記憶部）102 とを含むコンピュータ資源を備えたサーバーである。診断支援システム 100 は、CPU 101 がダウンロードして実行することにより、上記のモジュール 10 および 50 としての機能を実行するための命令を含むプログラム（プログラム製品）10p および 50p を含み、これらのプログラム 10p および 50p はメモリ 102 に格納されていてもよく、外部の記録媒体により提供されてもよい。

【 0013 】

診断支援モジュール 10 は、受診対象（受診者）5 の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第 1 のタイプの個別の実画像データ 15 を含む受診者情報 105 を取得する取得ユニット（取得モジュール、入力インターフェイス）11 と、学習済みの画像処理モデル 60 により受診者情報 105 から得られた診断支援情報 110 を提供する情報提供ユニット（情報提供モジュール、情報提供機能、情報出力インターフェイス）12 とを含む。画像処理モデル 60 を提供するモデル提供モジュール 50 は、訓練データ（学習データ、教師データ）70 を格納したメモリ（ストレージ、記憶部）102 にアクセス可能なメモリインターフェイス 51 と、訓練データ 70 に基づき画像処理モデル 60 を学習する学習部（学習ユニット、学習モジュール、学習機能）53 と、学習済みのモデル（画像処理モデル）60 を出力するモデル出力ユニット 52 とを含む。

【 0014 】

訓練データ 70 は、複数の被験対象（被験者）の第 1 のタイプの参照領域の実画像データ 71 と、第 2 のタイプの評価対象領域を含む実画像データ 72 とを含む。これらは 3 次元の画像データであり、以下においても同様である。学習部 53 は、訓練データ 70 に基づいて、第 1 のタイプの参照領域の実画像データ 71 から、第 2 のタイプの評価対象領域の疑似画像データ（推定画像データ）75 を生成するように機械学習をさせた画像処理モデル 60 を提供する。診断支援モジュール 10 の情報提供ユニット 12 は、受診者情報 105 に含まれる受診対象（受診者）5 の第 1 のタイプの個別の実画像データ 15 から、画像処理モデル 60 により生成された第 2 のタイプの評価対象領域の疑似画像データ（推定画像データ）115 に基づく診断支援情報 110 を提供する。

【 0015 】

図 2 に、訓練データ 70 に含まれている画像の幾つかの例を示している。最も上の段（行（a））の画像は、第 1 のタイプの参照領域の実画像データ 71 の例である。本例の実画像データ 71 は、生体内部の形態を中心とした情報を精度よく取得できる MR 画像（MRI）であり、参照領域として脳全体の領域 81 を含む実画像データである。行（a）には、3 次元の実画像データ 71 の 3 か所における断面図を代表して示している。以下においても同様である。

【 0016 】

次の段（行（b））の画像は、第 2 のタイプの評価対象領域を含む実画像データ 72 の例である。薬剤を用いて撮像される本例の第 2 のタイプの実画像データ 72 は、PET 画像、さらに詳しくは、脳におけるアミロイド 蛋白の分布を示す PET 画像である。たとえば、ピツツバーグ化合物 B を PET 用放射性薬剤（トレーサー）として用い、このピツ

10

20

30

40

50

ツバーグ化合物 B とアミロイド 蛋白が反応することで、脳におけるアミロイド 蛋白の分布を示す PET 画像 7 2 を取得できる。

【 0 0 1 7 】

したがって、本例の第 2 のタイプの実画像データ 7 2 は、診断対象の異常に関連する第 1 の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データの一例である。本例では、診断対象の異常（疾病）は、アルツハイマー型認知症を含み、疾病を示唆する第 1 の物質は、アミロイド 蛋白を含む。アルツハイマー型認知症を発症するおそれがあるかどうかを判定するための指標値として、脳の一部の大脳灰白質におけるアミロイド 蛋白の集積度（SUV、Standardized Uptake Value）の合算と、小脳におけるアミロイド 蛋白の集積度（SUV）との比を示す SUV R 値（SUV R、Standardized Uptake Value Ratio、小脳比 SUV R）が知られている。SUV R は以下の式（1）で定義できる。

$$\text{SUVR} = \frac{\text{SUV}(\text{frontal}) + \text{SUV}(\text{cingulate}) + \text{SUV}(\text{parietal}) + \text{SUV}(\text{temporal})}{\text{SUV}(\text{cerebellum})}$$

• • • (1)

式（1）の分子は、大脳灰白質 4 部位、すなわち、大脳の皮質領域（前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、および外側側頭葉）の SUV の合算を示し、分母は、小脳の SUV を示す。

【 0 0 1 8 】

このため、参照領域を脳全体 8 1 としたときの、指標値として SUV R を求めるための評価対象領域 8 2 は、前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、外側側頭葉、および小脳の 5 つの領域を含む。なお、SUV は、PET 画像 7 2 に含まれる所定の輝度以上の画素（画像要素、voxel）の集積度で求めることができる。例えば、訓練データ 7 0 として用いた ADNI データベース（Susan Landau & William Jagust「Florbetapir processing methods」ADNI (Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative) June, 25, 2015）では、アミロイド陽性・陰性のカットオフ値は 1.11 とされており、図 2 では、アミロイド陽性の部分を、斜線を付して示している。

【 0 0 1 9 】

図 2 の第 3 行（行（c））に示す画像は、MR 画像 7 1 に基づき設定された評価対象領域 8 2 を示すマスク画像 7 3 であり、第 4 行（行（d））に示す画像は、マスク画像 7 3 に基づいて切り出された、PET 画像の評価対象領域 8 2 の実画像 7 4 である。すなわち、行（d）に示す画像は、第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の実画像データ 7 4 であり、情報としては、実画像 7 2 に含まれる。評価対象領域 8 2 の参照領域（脳全体）8 1 に対する位置関係は、FreeSurfer 法（FreeSurfer Method (Gregory Klein, Mehul Sampaat, Davis Staewen, David Scott, Joyce Suhy「Comparison of SUVR Methods and Reference Regions in Amyloid PET」SNMMI 2015 Annual Meeting, June 6-10, 2015, Baltimore, MD, USA））に記載されている ROI（関心領域、Region Of Interest）テンプレートを用いて設定できるが、この方法に限定されない。

【 0 0 2 0 】

図 3 に、学習済みの画像処理モデル 6 0 により生成された、第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の疑似画像データ 7 5 を示している。図 3 の上段（行（a））は、MR 画像（第 1 のタイプ）の参照領域（脳全体）8 1 の実画像 7 1 から、画像処理モデル 6 0 により生成された、評価対象領域 8 2 である前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、外側側頭葉、および小脳を含む疑似画像データ（疑似 PET 画像、推定 PET 画像）7 5 を示す。図 3 の下段（行（b））は、MR 画像の参照領域（脳全体）8 1 の実画像 7 1 から、PET 画像の参照領域（脳全体）8 1 の疑似 PET を生成するように機械学習されたモデルにより生成された、脳全体 8 1 の疑似 PET 画像 7 6 を、参考に示している。

【 0 0 2 1 】

本例において、学習するモデルである画像処理モデル（画像生成モデル）6 0 は、モデルアルゴリズム 6 1 と、モデルパラメータセット（パラメータ）6 2 とを含む。モデル提

10

20

30

40

50

供モジュール 50 の学習部 53 は、学習対象の PET 画像 74 と、学習結果である疑似 PET 画像 75 とを損失関数 E_i に基づき評価することにより、画像処理モデル 60 のパラメータセット（パラメータ）62 を学習する第 1 のパラメータ学習機能 54 を含む。損失関する E_i の一例は以下の式（2）で表される。

$$E_i = \gamma * MSE_i + (1 - \gamma) * |Vi - predVi| \quad \dots \quad (2)$$

MSE_i は、画像要素の 2 乗誤差であり、画素要素間の差異を測る指標、すなわち、第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データ（疑似 PET 画像）75 の画素要素の値について、第 2 のタイプの評価対象領域 82 の実画像データ（PET 画像）74 の画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度の一例である。評価対象領域 82 の実画像データ（PET 画像）74 の画像要素の値は、参照領域 81 の実画像データ（PET 画像）72 に含まれる評価対象領域 82 の画素要素の値と同じであり、疑似 PET 画像 75 の画素要素をいずれの PET 画像 72 または 74 の画素要素と比較してもよい。最適化のための画素要素間の差異を測る指標（乖離度）としては、MSE に変えて、あるいは MSE とともに、SSIM（Structural Similarity）、PNSR（ピーク信号対雑音比）などの他の指標を用いてもよい。

【0022】

実指標値 V_i は、診断対象の異常に関連する第 1 の物質（例えば、アミロイド）の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データである第 2 のタイプの実画像データ（PET 画像データ、実物質画像データ）72 の評価対象領域 82 の第 1 の物質の分布情報（SUV）から得られる実指標値であり、例えば、SUVR（実 SUVR）である。この実指標値 SUVR は、評価対象領域 82 の PET 画像 74 から取得してもよい。疑似指標値 $predVi$ は、第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データ（疑似 PET 画像）75 に含まれている、第 1 の物質（例えば、アミロイド）の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値、例えば、疑似 SUVR（推定 SUVR）である。すなわち、疑似指標値は、画像処理モデル 60 を用いて、MR 画像 71 から推定された SUVR 値である。疑似 PET 画像 75 には、評価対象領域 82 の疑似分布が画素情報として含まれている。このため、疑似 PET 画像 75 から、疑似 SUVR は、式（1）を用いて、SUVR と同様に求めることができる。

【0023】

式（2）に示した損失関数 E_i は、乖離度（2 乗誤差）MSE_i と、実指標値 V_i （SUVR、実 SUVR）と、疑似指標値 $predVi$ （疑似 SUVR）とを含んでおり、これらの指標値を用いて、画像処理モデル 60 を評価できる。学習部 53 のパラメータ学習機能 54 は、損失関数 E_i に含まれている、これらの指標値 MSE_i が小さくなるように、または、実指標値 V_i と疑似指標値 $predVi$ との差が小さくなるように、パラメータ 62 を設定（補正、変更）し、学習されたパラメータ 62 を含む学習済みの画像処理モデル 60 をメモリ 102 に出力する。

【0024】

損失関数 E_i に含まれている係数 γ は、以下の式（3）の条件を満足する係数である。

$$0 < \gamma < 1 \quad \dots \quad (3)$$

係数 γ が 0 であれば、モデル 60 の学習時に、実指標値 V_i と疑似指標値 $predVi$ との差が主に評価され、係数 γ が 1 であれば、モデル 60 の学習時に、乖離度（2 乗誤差）MSE_i が主に評価される。式（3）は、具体的には、 $0 < \gamma < 1$ であってもよく、さらに、 $0.5 < \gamma < 1.0$ であってもよい。画像処理モデル 60 は、第 1 のタイプの画像から、第 2 のタイプの画像を生成する画像出力モデルとしての機能を含み、画像要素間の相関を優先して評価してもよい。

【0025】

図 4 に、学習済みの画像処理モデル 60 に、訓練データ 70 に含まれている複数の被験者のデータセットを入力し、得られた疑似 PET 75 の疑似指標値 $predVi$ （pre

10

20

30

40

50

d_{SUVR})を、実指標値 V_i ($SUVR$)に対して示している。図中に線形近似した直線で示すように、実指標値 $SUVR$ と疑似指標値 $predSUVR$ とには正の相関があり、十分に高い再現性があることが分かる。したがって、学習済みの画像処理モデル 60 により、MR 画像 71 から PET 画像 75 を推定することが可能であり、学習済みの画像処理モデル 60 により、MR 画像 71 から、 $SUVR$ 値を推定できることがわかる。

【0026】

図 5 に、学習済みの画像処理モデル 60 に、訓練データ 70 に含まれていない、複数の被験者のデータセットをテストデータ 79 として入力し、得られた疑似 PET 75 の疑似指標値 $predVi$ ($predSUVR$) を、実指標値 V_i ($SUVR$) に対して示している。テストデータ 79 から画像処理モデル 60 により生成された疑似 PET 75 から認識される疑似指標値 $predSUVR$ は、テストデータ 79 における実指標値 $SUVR$ より小さくなる傾向があるが、テストデータ 79 に対しても実指標値 $SUVR$ と疑似指標値 $predSUVR$ とには正の相関があることが分かる。したがって、学習済みの画像処理モデル 60 により、学習されていない被験者の MR 画像 71 から PET 画像 75 を精度よく推定することが可能であり、学習済みの画像処理モデル 60 により、学習されていない被験者の MR 画像 71 から、 $SUVR$ 値を推定できることがわかる。

【0027】

図 6 に、MR 画像 71 を入力とし、学習時の損失関数に指標値として $SUVR$ を用い、評価対象領域 82 に限定した疑似 PET 75 を生成するように学習された画像処理モデル 60 により生成された疑似 PET 75 の疑似 $SUVR$ と、実 PET 画像 72 (74) から得られた $SUVR$ 値との相関を示している。上段のグラフ (a) は、AD (アルツハイマー症 Alzheimer's disease) と診断された被験者、MCI (軽度認知障害、Mild Cognitive Impairment) と診断された被験者、それ以外の CN (健常者) とされた被験者のすべてのデータの相関を示している。次のグラフ (b) は、AD の被験者のデータの相関を示し、グラフ (c) は、MCI の被験者のデータの相関を示し、グラフ (d) は CN の被験者のデータの相関を示している。グラフ (a) の相関係数 $r(a)$ は、0.21502、グラフ (b) の相関係数 $r(b)$ は、0.66484、グラフ (c) の相関係数 $r(c)$ は、0.10547、グラフ (d) の相関係数 $r(d)$ は、0.34458 であった。

【0028】

図 7 に、参考として、Sikkala が開示している手法、すなわち、Sikkala の文献内で利用されている、単純な機械学習による画像生成モデルを用いて、脳全体の MR 画像から、脳全体のアミロイド PET 画像を推定し、 $SUVR$ を推定画像から算出した結果を示している。グラフ (a) ~ (d) は上記と同様である。グラフ (a) の相関係数 $r(a)$ は、0.12964、グラフ (b) の相関係数 $r(b)$ は、0.25603、グラフ (c) の相関係数 $r(c)$ は、0.07694、グラフ (d) の相関係数 $r(d)$ は、0.01905 であった。

【0029】

したがって、本例の学習済みの画像処理モデル 60 を用いて疑似 PET 画像を生成することにより、認知症の指標として重要とされている $SUVR$ の推定精度を大幅に向上することが可能であることがわかる。この画像処理モデル 60 においては、着目部位を限定した結果、脳内の白質で、アミロイド以外に反応している非特異的集積の影響をキャンセルすることが 1 つの要因と考えられる。さらに、画像処理モデル 60 により、脳全体を参照領域 81 とする MR 画像 71 に基づいて、部分的な評価対象領域 82 の疑似 PET 画像 75 を生成するため、疑似 PET 画像 75 に対して、参照する MR 画像 71 の情報量が十分に多い。したがって、評価対象領域 82 の疑似 PET 画像 75 を、より多くの情報に基づいて、精度よく生成できる。このため、上記のように学習済みの画像処理モデル 60 を用いることにより、受診者 5 から PET 画像を取得しなくても、MR 画像 (MRI) から、高い精度で、疾患の進行を判断する指標値を含む診断支援情報 110 を提供することができる。

【0030】

10

20

30

40

50

次に、学習部 53 は、複数の被験者の属性情報 90 を含めて画像処理モデル 60 のパラメータ 62 を学習する第 2 のパラメータ学習機能 55 を含む。すなわち、訓練データ 70 は、複数の被験者の第 1 のタイプおよび第 2 のタイプの画像情報 71 ~ 74 に加えて、複数の被験者のバイオマーカーに関連する情報 91 を含む属性情報 90 を含み、画像処理モデル 60 は、画像情報に加えて属性情報 90 を含めて機械学習したモデルとしてモデル提供モジュール 50 から提供される。

【0031】

属性情報 90 には、バイオマーカーに関連する情報 91、すなわち、遺伝子情報 (A p o E 等) 91a および / または血液検査結果 91b に加えて、年齢、性別、教育歴、職歴、認知力テストスコア (M M S E、C D R、A D A S - C o g など)、問診結果 (A D L 問診等) のいずれかを含んでいてもよい。属性情報 90 を含めて機械学習した画像処理モデル 60 を用いることにより、より精度の高い疑似 P E T 画像 75 および疑似 S U V R が得られることが予想され、特に、遺伝子情報 91a および血液検査結果 91b は画像処理モデル 60 の性能を向上するために有用である。

10

【0032】

遺伝子情報 91a においては、アミロイド の集積は A p o E 遺伝子の型によって、その蓄積量や発現時期について相関が高いと考えられる。たとえば、図 8 に、上述した A D N I データベース内のデータに基づいて、A p o E 遺伝子型と、A V 4 5 アミロイド P E T イメージングによる S U V R 値の分布との関係を示している。本図から分かるように、遺伝子型は、アミロイド陽性 / 陰性を判断するのに非常に有効な情報であると考えられる。ただし、発現時期には個体差があり、画像や血液と異なり、現在時点の評価を行うことには適していない可能性がある。

20

【0033】

血液検査結果 91b においても、近年、アミロイド陽性 / 陰性の判断に有効である可能性が指摘されている。例えば、磁気ビーズを使用して吸着されなかった化合物を破棄した上で、残った血液に対する M A L D I (Matrix Assisted Laser Desorption/Ionization、マトリックス支援レーザー脱離イオン化法) で飛沫の飛散時間 (T O F : Time of Flight) を測量する方法によってアミロイド 関連ペプチドのみを取り出す方法が提案され、高精度に脳内アミロイド 蓄積量を推定する方法が提唱されている (『High performance plasma amyloid- biomarkers for Alzheimer's disease』 Nakamura et al. Nature. 2018 Feb 8)。上記参考文献によれば、血液に対して I P - M S (免疫沈降法による質量分析) で計測した (1) A P P 6 9 9 - 7 1 1、(2) A 1 - 4 0、(3) A 1 - 4 2 の各量から「1と2の比」と「2と3の比」を数学的に組み合わせた C o m p o s i t e バイオマーカーを用いることにより、アミロイド陽性 / 陰性を高精度で判別することが可能であることが報告されている。なお、血液検査結果 91b は現時点の評価を行うことができるが、画像と異なり部位毎のアミロイド集積の多寡を比較するのに適していない可能性がある。

30

【0034】

図 9 に、M R 画像 71 と遺伝子情報 (A p o E 遺伝子情報) 91a を入力とし、学習時の損失関数に指標値として S U V R を用い、評価対象領域 82 に限定した疑似 P E T 75 を生成するように学習された画像処理モデル 60 により生成された疑似 P E T 75 の疑似 S U V R と、実 P E T 画像 72 (74) から得られた S U V R 値との相関を示している。グラフ (a) ~ (d) は上記の図 6 と同様である。グラフ (a) の相関係数 r (a) は、0.27995、グラフ (b) の相関係数 r (b) は、0.50173、グラフ (c) の相関係数 r (c) は、0.21462、グラフ (d) の相関係数 r (d) は、0.06563 であった。図 6 と比較すると、被験者全体についての S U V R 値の相関が向上し、特に、M C I の被験者については遺伝子情報を含めて学習した効果が見られる。したがって、遺伝子などのバイオマーカー 91 を含む属性情報 90 を含めて学習したモデル 60 を使用することにより、より高い精度で疾病の進行度などを判断する指標値 (S U V R 値) を推定できることがわかる。特に、疾病の進行度に対するケア が必要とされる、M C I と

40

50

判断される受診者 5 において、指標値の推定精度が向上することは、診断支援情報 110 を提供する上で有用である。なお、上記においては、小脳を基準とした S U V R 値を用いているが、アミロイド以外に反応している非特異的集積の影響を排除できれば、他の評価対象領域 82 に限定した P E T 画像を学習し、他の評価領域を基準とする指標値を用いて学習精度を上げることも可能である。

【 0 0 3 5 】

このように、モデル提供モジュール 50 から提供される学習済みの画像処理モデル 60 は、M R 画像 71 などの薬剤を用い（形態をより明確にするために造影剤などが用いられることがあるが）、生体内部の形態の関する情報を主に取得できる画像データに基づいて、疾病の要因あるいは進行を示すアミロイドなどの分布に関する情報を含む P E T 画像 75 を精度よく推定できる。したがって、診断支援モジュール 10 の情報提供ユニット 12 は、画像処理モデル 60 を用い、取得ユニット 11 を介して受診者 5 から取得された受診者情報 105 に含まれる M R 画像（M R I、個別の実画像データ、実 M R 画像）15 に基づいて、評価対象領域 82 に限定された疑似 P E T 画像（対象領域の疑似画像データ）115 を生成（推定）し、その疑似 P E T 画像 115 および／または疑似 P E T 画像 115 から得られる評価対象領域 82 の S U V R 値（疑似指標値）116 を含む診断支援情報 110 を提供できる。
10

【 0 0 3 6 】

上記において開示した脳の一部を評価対象領域 82 とした例では、評価対象領域 82 として、脳の複数の部位、具体的には、図 2 などに示すように、前頭前野、前後帯状皮質、頭頂葉、外側側頭葉、および小脳の 5 つの領域（部位）を含み、実指標値である S U V R 値は、これら複数の部位のそれぞれの分布情報から、式（1）に示すように、求められる。情報提供ユニット 12 において、受診者 5 の M R 画像 15 に基づき、画像処理モデル 60 により生成された疑似 P E T 画像 115 は、これら 5 つの領域を評価対象領域 82 として含む。したがって、情報提供ユニット 12 は、疑似 P E T 画像 115 の評価対象領域 82 に含まれる 5 つの領域の分布情報から疑似 S U V R 116 を求めて診断支援情報 110 として提供できる。
20

【 0 0 3 7 】

診断支援モジュール 10 の取得ユニット 11 は、バイオマーカーに関連する情報を含む属性情報 14 を含む受診者情報 105 を取得するように構成されていてもよく、情報提供ユニット 12 は、受診者 5 の個別の画像データ（M R イメージ）15 および属性情報 14 に基づき、属性情報 90 を含めて学習された画像処理モデル 60 により評価対象領域 82 の疑似画像データ（疑似 P E T ）115 を推定し、それらに基づく診断支援情報 110 を提供してもよい。受診者情報 105 に含まれる属性情報 14 は、上述した属性情報 90 に含まれる情報が全て含まれていてもよく、一部のみが含まれていてもよい。例えば、属性情報 14 に遺伝情報 91 a および／または血液検査結果 91 b というバイオマーカーに関する情報 91 が含まれてもよい。
30

【 0 0 3 8 】

さらに、画像処理モデル 60 は、M R 画像 71 から、診断対象の異常の診断結果、すなわち、疾病の診断結果を導出するように学習されていてもよく、情報提供ユニット 12 は、推定された診断結果（疑似診断結果）117 を含む診断支援情報 110 を提供してもよい。この場合、訓練データ 70 は、複数の被験者の画像データ 71～74 に加え、被験者の診断対象の異常、例えば認知症の診断結果 94 を含み、学習部 53 は、形態を示す M R 画像データ 71 から、疑似 P E T 画像データ 75 に加えて診断結果（病状）95 を推定するように学習された画像処理モデル 60 を提供する。情報提供ユニット 12 は、学習済みの画像処理モデル 60 により、受診者情報 105 に含まれる情報から導出された受診者 5 の診断対象の異常を含む疑似診断結果 117 を含む診断支援情報 110 を提供する。
40

【 0 0 3 9 】

なお、診断支援モジュール 10 の情報提供機能 12 は、医療機関 200 の端末 20 に含まれていてもよく、学習済みの画像処理モデル 60 を予め実装しておくことにより、診断
50

支援情報 110 をスタンドアロンの状態で提供することも可能である。また、上記では、画像処理モデル 60 を学習済みとして説明しているが、随時、新しい症例に基づいて、画像処理モデル 60 は自己学習してもよく、モデル提供モジュール 50 によりアップデートされた画像処理モデル 60 が自動的に提供されるようにしてもよい。

【0040】

画像処理モデル 60 は、異なる画像種別（モダリティ）を含む訓練データ（学習データ、教師データ）70 に基づいて、上記と同様の学習を行うことで、アミロイドの分布を示すアミロイド PET 画像以外の他のモダリティの画像を同様に高精度で推定することが可能である。例えば、タウタンパク質（タウ）の蓄積は認知症の神経細胞死に直結するものと考えられており、近年、タウタンパクの蓄積を可視化するための PBB3 などの薬剤を用いた PET 画像（タウ PET）が取得できるようになっている。また、現在、タウタンパクの分布の評価には、上記と同様に小脳基準の S U V R 値が多く用いられているが、他の評価対象領域 82 に着目される可能性もある。また、FDG（糖代謝）PET 画像の推定について、同様に、訓練データ 70 に FDG - PET 画像を含めて学習した画像処理モデル 60 により対応することができる。また、MR 画像データに代わり、CT 画像データを、形態情報を主に含む第 1 のタイプの画像データ 71 として用いて画像処理モデル 60 を学習させてもよい。画像処理モデル 60 が対応可能な他のモダリティの 1 つは、SPECT 画像である。SPECT 画像の一例としては、¹²³I-イオフルパン（¹²³I-Ioflupane）という放射性医薬品を投与した SPECT 検査で DatSCAN (Dopamine transporter SCAN) と呼ばれるドーパミントランスポーター（DAT）の分布を可視化する撮像方法がある。この撮像は目的としては、パーキンソン病（以下 PD）のパーキンソン症候群（PS）の早期診断、レビー小体型認知症（DLB、Dementia with Lewy Bodies）の診断補助、線条体のドバミン神経脱落が有る場合のレボドバと呼ばれる種類の投薬治療判断などを挙げることができる。DatSCAN の撮影は、脳に検査薬が届くまで 3 - 6 時間の待ち時間がかかり、副作用は多くはないが侵襲性があること、保険適用でも比較的高価であり、受診要否を MRI 撮像から簡易に推定することは、患者の負担を少なくする目的で有益である。

【0041】

DatSCAN の評価（指標値）は BR (Binding Ratio、または SBR Specific Binding Ratio) が用いられ、以下の式（4）で表される。

$$BR = \frac{C_{\text{specific}} - C_{\text{nonspecific}}}{C_{\text{nonspecific}}} \quad \dots (4)$$

式（4）の C はそれぞれの着目領域内の DAT の平均値であり、C specific は、脳内の被殻と尾状核との平均値を示し、C nonspecific は、脳内の後頭皮質の平均値を示す。したがって、モデル提供モジュール 50 においては、複数の被験者の第 1 のタイプの参照領域 81 の実画像データ 71 として脳全体の MR イメージ、第 2 のタイプの評価対象領域 82 を含む実画像データ 72 (74) として脳内の被殻、尾状核、および後頭皮質を含む SPECT 画像を含む訓練データ 70 に基づいて、MR 画像 71 から評価対象領域 82 である被殻、尾状核、および後頭皮質を含む疑似 SPECT 画像 75 を生成するように画像処理モデル 60 を機械学習させることができる。

【0042】

診断支援モジュール 10 においては、学習済みの画像処理モデル 60 により、受診対象の第 1 のタイプの個別の実画像データである受診者 5 の MR 画像または CT 画像 15 から生成された第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データである疑似 SPECT 画像 115 を生成し、それに基づく疑似指標値として疑似 BR 値（疑似 SBR 値）を含む診断支援情報 110 を提供できる。画像処理モデル 60 の学習時における損失関数（損失）Ei では、画素間の差分と、指標値である BR とを用い、それらを算出するために用いる領域を被殻、尾状核および後頭皮質に絞ることで、パラメータ 62 を最適化できる。

10

20

30

40

50

【0043】

さらに、各装置について説明する。図10にモデル提供モジュール（画像出力モデル生成装置）50を示している。生成装置50は、第1制御部101と、第1記憶部102と、第1通信部（通信インターフェイス）52とを備える。第1制御部101は、第1記憶部102および第1通信部52と信号を送受信することにより、データの授受が可能なよう構成されている。第1通信部52は、有線通信又は無線通信によりネットワークを介して、診断支援システム100あるいはインターネット9を介して病院の端末210などの外部の機器のそれぞれと通信可能に構成されている。第1制御部101は、例えば、CPU(Central Processing Unit)のような演算処理装置、キャッシュメモリ及びI/Oデバイスなどにより構成される。第1制御部101は、第1記憶部102に記憶された画像出力モデル生成プログラムMGP(50p)を読み出して実行することにより、前処理部53a及びモデル生成部53bを含む学習部53として機能する。

【0044】

第1記憶部102は、例えば、メモリ等の主記憶装置及びHDD等の補助記憶装置により構成されうる。第1記憶部102は、画像出力モデル生成プログラム10pと、訓練データセットGDS(70)と、テストデータセットTDS(79)と、モデルアルゴリズムMA(61)と、モデルパラメータセットMP(62)とを記憶するように構成されている。

【0045】

訓練データセットGDS(70)は、N個（Nは2以上の自然数）の互いに異なる被験者データSDi（iは、データにかかる被験者を識別する番号で $1 \leq i \leq N$ ）を記憶している。以下、適宜被験者データSDiのデータにかかる被験者を「被験者i」と表す。Nは例えば300である。

【0046】

訓練データセットGDS(70)の被験者データSDiは、形態全体画像データKDi(71)と、実物質全体画像データBDi(72)と、形態部分画像データKPDi(73)と、実物質部分画像データBPDi(74)と、実指標値Vi(SUVR)とを含む。訓練データセット70は、形態部分画像データ73および実物質部分画像データ74を抽出するためのテンプレート（マスク）である部位位置データPDiを含んでいてもよい。被験者データSDiのうち、部位位置データPDiと、形態部分画像データKPDiと、実物質部分画像データBPDiと、実指標値Viは、第1制御部101が画像出力モデル生成プログラムMGPの実行中に認識する値であってもよく、画像出力モデル生成プログラムMGPの実行前には記憶されていなくてもよい。

【0047】

形態全体画像データKDi(71)の一例は、図2に示すように、被験者iの体内の一または複数の部位、具体的には脳内の形態をCTまたはMRI等の所定の方式で撮像したデータである。形態全体画像データKDiは、脳のMRI全体画像である。第1のタイプの前記参照領域の実画像データである形態全体画像データKDi(71)は、所定サイズ（例えば、 $64 \times 64 \times 64$ ）の3Dデータである。形態全体画像データKDiは、所定サイズに応じた個数（例えば $64 \times 64 \times 64$ 個）の輝度を示す値（輝度値）を示す画像要素（本実施形態ではvoxel）の組み合わせにより表現されうる。形態全体画像データKDiは、所定サイズに応じた個数（例えば $64 \times 64 \times 64$ 個）の色（RGB値）を示す画像要素（本実施形態ではvoxel）の組み合わせにより表現されてもよい。これらの画像要素の位置は、例えば3次元座標により表現されうるので、以下、形態全体画像データKDiの各画像要素をKDi(x, y, z)と適宜表す。

【0048】

第2のタイプの評価対象領域を含む実画像データである実物質全体画像データBDi(72)は、図2に示されるように、被験者iの体内の一又は複数の部位、具体的には脳内における対象物質の分布を、PET等の所定の方式で撮像したデータである。実物質全体

画像データ B D i は、形態全体画像データ K D i と同一のサイズの 3 D データである。実物質全体画像データ B D i に示される一又は複数の部位のそれぞれの画像上の位置が、形態全体画像データ K D i における対応する部位の画像上の位置と一致するように、実物質全体画像データ B D i 及び形態全体画像データ K D i の一方又は両方が整形されてもよい。図 2 では、形態全体画像データ K D i (7 1) の断面図それぞれに対応する箇所における実物質全体画像データ B D i (7 2) の断面図を例示している。実物質全体画像データでは、対象物質が存在している画像要素 (v o x e l) の輝度を示す値 (輝度値) が所定の値以上となっている。これらの画像要素の位置は、例えば 3 次元座標により表現されうるので、以下、実物質全体画像データ B D i の各画像要素を B D i (x 、 y 、 z) と適宜表す。なお、P E T 画像により撮像される対象物質は、トレーサーと反応する物質であってもよいし、トレーサーそのものであってもよい。また、アミロイド 蛋白の分布を示す P E T 画像以外にも、タウ蛋白の分布を示す P E T 画像であってもよい。

【 0 0 4 9 】

部位位置データ P D i は、形態全体画像データ K D i に示される被験者 i の一又は複数の部位 (評価対象領域、例えば、大脳灰白質及び小脳) 8 2 のそれぞれの画像上の位置を示すデータである。部位位置データ P D i は、形態全体画像データ K D i を構成する各画像要素 K D i (x 、 y 、 z) が、被験者 i のどの部位であるかを示すパラメータで表されてもよい。これに加えて又は代えて、1 つの部位に関する部位位置データ P D i は、例えば、3 次元座標における領域を示すパラメータで表されてもよいし、3 次元座標の各座標のセットで表されてもよい。

【 0 0 5 0 】

形態部分画像データ K P D i (7 3) は、図 2 に示されるように、参照領域 8 1 の全体を示す形態全体画像データ K D i (7 1) から、所定の部位 (評価対象領域) 8 2 の個所を抽出した部分画像データである。図 2 では、形態全体画像データ K D i (7 1) の断面図それぞれに対応する箇所における形態部分画像データ K P D i (7 3) の断面図を例示している。

【 0 0 5 1 】

実物質部分画像データ B P D i (7 4) は、図 2 に示されるように、実物質全体画像データ B D i (7 2) から、形態部分画像データ K P D i (7 3) に対応する箇所を抽出した部分画像データである。図 2 では、実物質全体画像データ B D i の断面図それぞれに対応する箇所における実物質部分画像データ B P D i の断面図を例示している。実物質部分画像データ B P D i (7 4) では、実物質全体画像データ B D i と同様に、対象物質が存在している画像要素 (v o x e l) の輝度を示す値 (輝度値) が所定の値以上となっている。対象物質が存在している画像要素の色を示す値 (R G B 値) が所定の色 (例えば、黄色) を示す色を示す値 (R G B 値) となっていてもよい。これらの画像要素の位置は、例えば 3 次元座標により表現されうるので、以下、実物質全体画像データ B D i と同様に、物質部分画像データ B P D i の各画像要素を B P D i (x 、 y 、 z) と適宜表す。

【 0 0 5 2 】

実指標値 V i は、被験者 i がある疾病、例えばアルツハイマー型認知症を発症するおそれがあるかどうかを判定するための指標値である。実指標値 V i は、例えば、実物質部分画像データ B P D i に基づいて認識される、大脳灰白質におけるアミロイド 蛋白の集積度合いと小脳におけるアミロイド 蛋白の集積度合いとの比を示す S U V R 値である。なお、 S U V R 値は、大脳灰白質におけるタウ蛋白の集積度合いと小脳におけるタウ蛋白の集積度合いとの比を示すものであってもよい。

【 0 0 5 3 】

血液分析値 B L i (9 1 b) は、例えば、被験者 i の血液検査で測られる H b a 1 c (血糖値) 等の値や、被験者 i の血液を I P - M S (免疫沈降法による質量分析) によって質量分析した結果に基づいて得られる数値等の値である。血液分析値は、 B L i は、質量分析によって計測された 1) APP699-711、2) A 1-40、3) A 1-42 の各量から 1) APP699-711 と 2) A 1-40 の比、及び 2) A 1-40 と 3) A 1-422 の比を数学的に組み合わせた複合

10

20

30

40

50

(Composite) バイオマーカーであってもよい。なお、血液分析値 B L i は、例えば一般的な通常検診の血液検査で測られる HbA1c (血糖値) 等の値又は質量分析法に基づいて定まる値であってもよい。

【 0 0 5 4 】

遺伝子型 G E i (9 1 a) は、被験者 i の対立遺伝子 2 つ一組で構成される遺伝子型に基づく値である。遺伝子型 G E i は、例えば、 2 、 3 、 4 の 3 つの対立遺伝子がある APOE 遺伝子の遺伝子型に基づいた値である。具体的には、例えば、 4 を 2 つ持っている遺伝子型の場合を 2 、 4 を 1 つ持っている場合を 1 、 4 を 1 つも持たない場合を 0 とした 0 ~ 2 の離散値である。また、遺伝子型 G E i は、例えば APOE 遺伝子 4 を 1 つ以上持っている場合を陽性 (=APOE4+=1) 、それ以外を陰性 (=APOE4-=0) とした 0 、 1 の離散値であり得る。 10

【 0 0 5 5 】

テストデータセット T D S (7 9) は、訓練データセット G D S (7 0) と同様に、 M 個 (M は 1 以上の自然数) の互いに異なる被験者データ S D j (j は、データにかかる被験者を識別する番号で $1 \leq j \leq M$) を記憶している。以下、適宜被験者データ S D j のデータにかかる被験者を「被験者 j 」と表す。また、 M は例えば 7 5 である。テストデータセット T D S の被験者データ S D j のデータは、訓練データセット G D S の被験者データ S D i と同様のデータであるから、説明及び図示を省略するが、以下適宜、例えば、「テストデータセット T D S の形態全体画像データ K D j 」というように、テストデータセット T D S の被験者データ S D j に含まれる各データの符号に j をつけて引用する。 20

【 0 0 5 6 】

モデルアルゴリズム M A (6 1) は、画像出力モデルに用いられるアルゴリズムを特定するための情報である。画像出力モデルに用いられるアルゴリズムを特定するための情報は、例えば、 Tensorflow などの機械学習のライブラリに加え、当該ライブラリにより実現される多層疊み込みニューラルネットワークの層の数、入力層、隠れ層及び出力層で用いられる関数並び各層における関数の数などの情報である。モデルパラメータセット M P (6 2) は、画像出力モデルに用いられるアルゴリズムの動作を規定するパラメータのセットである。当該パラメータの例は、例えば、各関数への入力値に乗算される係数である。 30

【 0 0 5 7 】

図 1 1 に、モデル提供モジュール (画像処理モデル生成装置) 5 0 における処理の概要をフローチャートにより示している。ステップ 3 0 0 において、画像処理モデル 6 0 の学習対象となる訓練データ 7 0 の準備を行う (前処理) 。ステップ 5 0 0 において、画像処理モデル 6 0 を生成して出力する。ステップ 5 0 0 は、訓練データ 7 0 に基づいて、第 1 のタイプの参照領域 8 1 の実画像データ (M R 画像の実画像データ) 7 1 から第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の疑似画像データ (疑似 P E T 画像) 7 5 を生成するための画像処理モデル 6 0 を学習するステップ (学習処理) 5 1 0 を含む。

【 0 0 5 8 】

学習処理 5 1 0 は、画像処理モデル 6 0 の最適なパラメータ (モデルパラメータ) 6 2 を学習する処理 (モデルパラメータ最適化処理) 5 2 0 を含む。モデルパラメータ最適化処理 5 2 0 は、第 2 のタイプの実画像データ (P E T 画像) 7 2 の評価対象領域 8 2 の第 1 の物質 (例えば、アミロイド) の分布情報 (S U V) から得られる実指標値 (S U V R) と、第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の疑似画像データ (疑似 P E T 画像) 7 5 に含まれている、第 1 の物質の分布に対応する疑似分布情報 (疑似 S U V) から得られる疑似指標値 (疑似 S U V R) とを含む損失関数 E i を用いて、実指標値 (S U V R) と疑似指標値 (疑似 S U V R) との差が小さくなるように画像処理モデル 6 0 のパラメータ 6 2 を学習するステップ 5 2 2 を含む。このステップ 5 2 2 において、損失関数 E i は、第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の疑似画像データ (疑似 P E T 画像) 7 5 の画素要素の値について第 2 のタイプの評価対象領域 8 2 の実画像データ (P E T 画像) 7 4 の画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度 (例えば、 2 乗誤差 M S E) を含んでもよい。 40 50

【0059】

さらに、学習処理510は、訓練データ70に含まれる複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報91を含む属性情報90を用いて、画像処理モデル60のパラメータ62を学習するステップ524を含んでもよい。バイオマーカー91は、複数の被験対象のそれぞれの血液を分析して得られる情報91bおよび遺伝子の型に基づく情報91aの少なくともいずれかを含んでもよい。さらに、学習処理510で最適化されるモデルアルゴリズム61は、畳み込みニューラルネットワーク構造を含んでもよく、属性情報を用いて最適化するステップ524においては、属性情報90を畳み込みニューラルネットワーク構造の特徴量に含めて画像処理モデル60のパラメータ62を学習することを含んでもよい。

10

【0060】

ステップ530において、学習処理510によりパラメータが最適化された画像処理モデル60がテストデータ79により評価され、ステップ540において、学習済みの画像処理モデル60が出力され、診断支援モジュール10において使用可能となる。

【0061】

図12に前処理300に含まれる処理の概要を示している。前処理部53aは、訓練データセットGDS(70)の被験者データSDiおよびテストデータセットTDSの被験者データSDjのそれぞれごとに、STEP104～STEP118の処理を実行する(STEP102)。以下においては、処理の対象となるデータを被験者データSDkのように符号にkをつけて表す。また、そのデータにかかる被験者を被験者kと表す。

20

【0062】

前処理部53aは、形態全体画像データKDK(71)を解析することにより被験者kの体内の各部位の画像上の位置を認識し、部位位置データPDKを生成し、第1記憶部102に記憶する(STEP104)。

【0063】

たとえば、前処理部53aは、典型的な人の部位の形状、位置、輝度を示すテンプレート形態全体画像データと、形態全体画像データKDKとを比較することにより、形態全体画像データKDKを構成するそれぞれの画像要素KDK(x, y, z)について、被験者kのいずれの部位かのラベルを付けることにより、部位位置データPDKを生成する。たとえば、前処理部53aは、形態全体画像データKDKを構成するそれぞれの画像要素KDK(x, y, z)について、大脳灰白質、小脳、非特異結合が多い白質及び空白領域のいずれかを示すラベルを付けることにより、部位位置データPDKを生成する。

30

【0064】

前処理部53aは、形態全体画像データKDKと部位位置データPDKとに基づいて、形態部分画像データKPDk(73)を認識し、第1記憶部102に記憶する(STEP106)。たとえば、前処理部53aは、形態全体画像データKDK(71)から、部位位置データPDKに示される非特異結合が多い白質を示すラベルが付いた部位の部分画像データを空白にすることにより、形態部分画像データKPDk(73)を認識する。

【0065】

前処理部53aは、実物質全体画像データBDk(72)から形態部分画像データKPDk(73)に示される部位の部分画像データを抽出することにより、実物質部分画像データBPDk(74)を認識し、第1記憶部102に記憶する(STEP108)。前処理部53aは、部位位置データPDKに基づいて、実物質部分画像データBPDk(74)のうち、所定の第1部位(例えば大脳灰白質)を示す第1実物質部分画像データを認識する(STEP110)。

40

【0066】

前処理部53aは、第1実物質部分画像データに基づいて、被験者kの疾病的診断の基礎応報となる第1実指標値を認識する(STEP112)。たとえば、前処理部53aは、第1実物質部分画像データの各画像要素の輝度値が所定の値以上となっている画像要素の数をカウントし、その数を第1実指標値として認識する。前処理部53aは、これに代

50

えて又は加えて、第1実物質部分画像データの各画像要素の輝度が所定以上の画像要素の数をカウントして、その数を第1実指標値として認識してもよい。輝度値が所定の値以上の画像要素は、対象物質（例えばアルツハイマー認知症に関連性の高いアミロイド蛋白又はタウ蛋白）が被験者kの対応する部位に存在していることを示している。このような画像要素の数を示す第1実指標値は、所定の第1部位における対象の物質の集積の度合いを示している。

【0067】

前処理部53aは、部位位置データPDKに基づいて、実物質部分画像データBPDk(74)のうち、所定の第2部位（例えば小脳）を示す第2実物質部分画像データを認識する(STEP114)。前処理部53aは、第2実物質部分画像データに基づいて、被験者kの疾病の診断の基礎応報となる疾病の指標となる第2実指標値を認識する(STEP116)。たとえば、前処理部53aは、第2実物質部分画像データのうち、画像要素の輝度を示す値が所定の輝度を示す値となっている画像要素の数をカウントし、その数を第2実指標値として認識する。前処理部53aは、これに代えて又は加えて、第2実物質部分画像データの各画像要素の輝度が所定以上の画像要素の数をカウントして、その数を第2実指標値として認識してもよい。第2実指標値は、第1実指標値と同様に、所定の第2部位における対象の物質の集積の度合いを示している。

【0068】

前処理部53aは、第1実指標値と、第2実指標値とに基づいて、実指標値V_kを認識し、第1記憶部102に記憶する(STEP118)。たとえば、前処理部53aは、第1実指標値と第2実指標値との比を、実指標値V_kとして認識する。

【0069】

訓練データセットGDSの被験者データSDi及びテストデータセットTDSの被験者データSDjのすべてについてSTEP104～STEP118の処理が実行されると、本処理が終了する。

【0070】

図13に、画像処理モデル生成処理500の概要について示している。モデル生成部53bは、モデルアルゴリズムMA(61)を設定する(STEP202)。たとえば、モデル生成部53bは、画像処理モデル生成プログラムMGP(50p)にしたがって、機械学習に用いられるライブラリを読み込み、モデルアルゴリズム61として当該ライブラリにより実現される多層畳み込みニューラルネットワークの層の数、入力層、隠れ層及び出力層で用いられる関数並び各層における関数の数などを設定する。

【0071】

モデル生成部53bは、モデルパラメータセットMP(62)を初期化する(STEP204)。たとえば、モデル生成部53bは、ランダムな値をそれぞれのパラメータとして設定する。モデル生成部53bは、所定の回数（例えば2万回）だけループしてSTEP300の学習処理510を実行する(STEP206)。モデル生成部53bは、評価処理530を実行する(STEP400)。モデル生成部53bは、モデルアルゴリズムMA(61)と、モデルパラメータセットMP(62)とを第1記憶部102に記憶する(STEP208)。以上により、画像出力モデル生成処理が終了する。

【0072】

図14に、学習処理510の概要を示している。図14に示した処理は、形状全体画像データKDi(71)、血液分析値BLi(91b)、遺伝子型GEi(91a)を入力として、実物質全体画像データBDi(72)に対応する疑似物質全体画像データpredBDiを出力するように、モデルアルゴリズムMAが定義されたモデルの学習処理である。疑似物質全体画像データpredBDiは、脳内の特定の疾患に関連する物質、例えばアミロイド蛋白又はタウ蛋白の分布を模した画像データといえる。

【0073】

モデル生成部53bは、訓練データセット70の被験者データSDiごとにループして、STEP302～STEP320の処理を実行する(STEP302)。モデル生成部

10

20

30

40

50

53bは、モデルに形態全体画像データKDiを入力し、出力された疑似物質全体画像データpredBDiを認識する(STEP304)。

【0074】

図15に、疑似物質全体画像データpredBDiの認識の具体例について説明する。本実施例においては、疑似物質全体画像データpredBDiの認識において、畳み込みニューラルネットワーク構造の一例であるU-net構造の認識モデルMOD700を用いる。U-Net構造(もしくはU-Net構造におけるSkip Connectionを廃したAuto Encoder構造)を有する畳み込みニューラルネットワーク構造は、学習処理510においては入力となるMR画像と、そのペアとなる実際に撮影されたPET画像とを複数用いて内部パラメータの最適化を行う。このU-net構造のモデル700は、形状全体画像データKDi(71)から疑似物質部分画像データpredBPDi(75)を生成する画像処理モデル60のモデルアルゴリズム61として有効である。

【0075】

U-Net構造の認識モデル700による演算においては、形態全体画像データKDiである3次元形態MR画像データを入力画像データIPIとする。入力画像データIPIは、隠れ層710に入力され、隠れ層710において特徴層720に至るまで各層でブーリングされて畳み込まれる。すなわち、認識モデル700においては、下向きパスにおいて畳み込み及びブーリングがなされる。認識モデル700においては、特徴層720から隠れ層710の結果である出力画像OPIを得るまで、各層で畳み込みされてアップサンプリングされる。すなわち、認識モデル700においては、上向きパスにおいて畳み込み及びアップサンプリングがなされ、本例においては、出力画像OPIとして疑似物質全体画像データpredBDiが復元(推定)されて認識される。なお、入力画像IPIが入力された隠れ層710の特徴層720までの下向きパスの各層における出力は、上向きパスの同一の深さの層にも入力される。すなわち、認識モデル700においては、下向きパスの各層の出力が上向きパスの同一の深さの層への入力にマージされる。

【0076】

認識モデル700においては、特徴層720からの出力データに、バイオマーカーを含む属性情報90を足し合わせることが可能である。具体的には、下向きパスにおける特徴層720の1つ前の層の出力である画像特徴データ(3次元形式: $L \times M \times N \times 1$)731とバイオマーカー情報を含む属性情報90の内、例えば、血液分析値BLi(91b)、遺伝子型GEi(80a)によって決まる値を含むデータ(r 個の特徴を持つデータ: $L \times M \times r \times 1$)732を結合した特徴データ($L \times M \times (N + r) \times 1$)730が特徴層720において入力される。

【0077】

このように、認識モデル700においては、特徴層720からの出力のデータ730に、特定の疾患としてのアルツハイマー型認知症に関連性が高い、具体的には脳内のアミロイド蛋白又はタウ蛋白の集積傾向に関連の深いバイオマーカーのデータを結合することによって、認識モデル700により推定される画像データの再現性を高めることが可能である。

【0078】

なお、バイオマーカーとして、被験者の学歴等のアルツハイマー型認知症に関連性の高い他のバイオマーカーを用いてもよい。また、上記説明においては、特徴層720からの出力データ731にバイオマーカーに基づく値であり血液分析値BLi及び遺伝子型GEiによって決まる値を含むバイオマーカーに基づくデータ732を結合するましたが、他の位置、具体的には隠れ層710の各層への入力のいずれかにバイオマーカーに基づくデータ732を結合してもよい。また、同一のバイオマーカーに基づくデータ732を複数回結合してもよい。また、複数のバイオマーカーに基づくデータ732を用いる場合、複数のバイオマーカー732に基づくデータを各々別の層への入力に結合してもよい。

【0079】

10

20

30

40

50

モデル生成部 53b は、疑似物質全体画像データ predBDi から、形態部分画像データ KBDi に対応する部分画像データを抽出することで、疑似物質部分画像データ predBDi を認識する (STEP 306)。モデル生成部 53b は、疑似物質部分画像データ predBDi の画像要素 $\text{predBDi}(x, y, z)$ の値それぞれについて、座標 (x, y, z) が同一の実物質部分画像データ BDi の画像要素 $\text{BDi}(x, y, z)$ の値との 2 乗誤差を計算し、疑似物質部分画像データ predBDi における 2 乗誤差の平均値 MSEi を求める (STEP 308)。モデル生成部 53b は、部位位置データ PDi に基づいて、疑似物質部分画像データ predBDi (75) のうち、所定の第 1 部位 (例えば大脳灰白質) を示す第 1 疑似物質部分画像データを認識する (STEP 310)。

10

【0080】

モデル生成部 53b は、第 1 疑似物質部分画像データに基づいて、被験者 i の疾病の診断の基礎情報となる第 1 疑似指標値を認識する (STEP 312)。たとえば、モデル生成部 53b は、第 1 疑似物質部分画像データの各画像要素の輝度を示す値が所定の輝度を示す値となっている画像要素の数をカウントし、その数を第 1 疑似指標値として認識する。前処理部 53a は、これに代えて又は加えて、第 1 疑似物質部分画像データの各画像要素の輝度が所定以上の画像要素の数をカウントして、その数を第 1 疑似指標値として認識してもよい。

【0081】

モデル生成部 53b は、部位位置データ PDi に基づいて、疑似物質部分画像データ predBDi のうち、所定の第 2 部位 (例えば小脳) を示す第 2 疑似物質部分画像データを認識する (STEP 314)。モデル生成部 53b は、第 2 疑似物質部分画像データに基づいて、被験者 i の疾病の診断の基礎情報となる疾病の指標となる第 2 疑似指標値を認識する (STEP 316)。たとえば、モデル生成部 53b は、第 2 疑似物質部分画像データのうち、画像要素の輝度値が所定値以上となっている画像要素の数をカウントし、その数を第 2 疑似指標値として認識する。モデル生成部 53b は、第 1 疑似指標値と、第 2 疑似指標値とにに基づいて、疑似指標値 predVi を認識し、第 1 記憶部 120 に記憶する (STEP 318)。たとえば、モデル生成部 112 は、第 1 疑似指標値と第 2 疑似指標値との比を、疑似指標値 predVi として認識する。疑似指標値 predVi は、特定の疾患に関する実指標値 Vi に相当するものである。なお、上述のように、実指標値 Vi は、被験者がある疾病を発生するおそれがあるかどうかを判定するための指標値である。本実施例では、疑似指標値 predVi は、被験者 i がある疾病、例えばアルツハイマー型認知症を発症するおそれがあるかどうかを判定するための指標値である。例えば、実指標値 Vi が実際の SUVR である場合、疑似指標値 predVi は疑似的な SUVR であるといえる。

20

【0082】

モデル生成部 53b は、画素要素間の差異を測る指標、例えば画像要素の 2 乗誤差 MSEi と、実指標値 Vi と疑似指標値 predVi とにに基づいて現在のモデルの被験者データ SDi に対する損失 Ei を評価する (STEP 320)。モデル生成部 53b は、上述した式 (2) を用いて現在のモデルの被験者データ SDi に対する損失 Ei を評価する。

30

【0083】

STEP 302 のループ処理の終了後、モデル生成部 53b は、誤差逆伝播法などにより、各損失 Ei が最小となるように、モデルパラメータセット MP を修正する (STEP 322)。以上により、本処理が終了する。

40

【0084】

図 16 に評価処理 530 の概要を示しているモデル生成部 53b は、訓練データセット GDS (70) の各被験者データ SDi を学習済みのモデル 60 に入力し、出力された各疑似物質全体画像データ predBDi を認識する (STEP 402)。モデル生成部 53b は、各疑似物質全体画像データ predBDi に対し、学習処理 510 の STEP 306、STEP 310 ~ STEP 318 と同様の処理により、各疑似指標値 predVi

50

を認識する（STEP 404）。モデル生成部 53b は、実指標値 V_i を横軸とし、疑似指標値 $predVi$ を縦軸とした2次元座標のグラフ、例えば、図4に示したグラフを作成する（STEP 406）。

【0085】

モデル生成部 53b は、テストデータセット TDS （79）の各被験者データ SDj を学習済みのモデル 60 に入力し、出力された各疑似物質全体画像データ $predBDj$ を認識する（STEP 408）。モデル生成部 53b は、各疑似物質全体画像データ $predBDj$ に対し、学習処理 510 の STEP 306、STEP 310～STEP 318 と同様の処理により、各疑似指標値 $predVj$ を認識する（STEP 410）。モデル生成部 53b は、実指標値 Vj を横軸とし、疑似指標値 $predVj$ を縦軸とした2次元座標のグラフ、例えば図5を作成する（STEP 412）。テストデータセット TDS の各疑似物質全体画像データ $predBDj$ から認識される各疑似指標値 $predVj$ の相関と、訓練データセット GDS の各疑似物質全体画像データ $predBDj$ から認識される各疑似指標値 $predVi$ の相関とを比較し、モデル 60 の性能を確認する。10

【0086】

図17に学習処理 510 の異なる例を示している。図14の学習処理 510 は、形状全体画像データ KDi （71）を入力として、実物質全体画像データ BDi に対応する疑似物質全体画像データ $predBDi$ を出力するように、モデルアルゴリズム MA が定義されたモデルの学習処理であった。図17に示す学習処理 510 は、形状全体画像データ KDi （71）を入力として、図2に示す実物質部分画像データ $BPDi$ （74）に対応する疑似物質部分画像データ $predBPDi$ （75）を出力するように、モデルアルゴリズム MA （61）が定義されたモデル 60 の学習を行う。20

【0087】

本処理では、モデル生成部 53b が、STEP 304～STEP 306 に代えて、STEP 350 を実行する点で図14に示した学習処理と異なり、他は一致する。STEP 350 では、モデル生成部 53b は、モデルに形状全体画像データ KDi を入力し、出力された疑似物質部分画像データ $predBPDi+$ を認識する。STEP 308 以降では、モデル生成部 53b は、STEP 350 で認識された疑似物質部分画像データ $predBPDi+$ を用いて処理を行う。

【0088】

図18に、医療機関 200 の端末（診断支援端末、画像表示装置）210 の構成をさらに示している。支援端末 210 は、デスクトップコンピュータ、ラップトップコンピュータ、タブレット端末又はスマートフォン等により構成されうる。支援端末 210 は、第2制御部 20 と、第2記憶部 29 と、第2通信部 22 と、表示部 25 とを備える。第2制御部 20 は、例えば、CPU（Central Processing Unit）のような演算処理装置、キャッシュメモリ及びI/Oデバイスなどにより構成される。第2制御部 20 は、第2記憶部 29 に記憶された画像出力プログラム 29p を読み出して実行することにより、診断支援情報提供部（情報提供モジュール、表示データ認識部）12、表示制御部（出力部）23 および受診者情報取得部（入力部）21 として機能し、スタンドアロンで診断支援モジュール 10 として機能する例を示している。30

【0089】

第2記憶部 29 は、例えば、メモリ等の主記憶装置及びHDD等の補助記憶装置により構成されうる。第2記憶部 29 は、画像出力プログラム 29p と、モデルアルゴリズム 61 およびモデルパラメータセット 62 を含む学習済みの画像処理モデル 60 とを記憶するように構成されている。学習済みの画像処理モデル 60 は、モデル提供モジュール 50 から通信を介してダウンロードしてもよい。画像処理モデル 60 は、CD、DVD又はUSBメモリのように可搬性のある記憶媒体から読み込まれてもよい。

【0090】

第2通信部 22 は、有線通信又は無線通信によりネットワークを介して、モデル提供モジュール 50、形態画像撮像装置 221 およびその他の外部の機器のそれぞれと通信可能40

に構成されている。表示部 25 は、例えば、液晶パネルにより構成される。表示部 25 は、表示制御部 23 からの信号に応じて画像を表示するように構成されている。

【 0 0 9 1 】

図 19 に、診断支援モジュール 10 における処理の概要を示している。ステップ 601 において、診断支援モジュール 10 の受診者情報取得ユニット 11 または取得ユニットとして機能する入力インターフェイス 21 が、受診者 5 の脳の MR イメージ 15 を含む受診者情報 105 を取得する。MR 画像 15 は、評価対象領域 82 を含む脳を参照領域 81 として取得される、形態に関する情報を中心として含む第 1 のタイプの実画像データの一例であり、受診者情報 105 に含まれる MR 画像 15 は、参照領域 81 を少なくとも含む受診対象の個別の実画像データの一例である。なお、以降においても、受診者 5 のアルツハイマー症を対象として、MR 画像から生成される疑似 PET 画像を用いた診断支援を行う例を説明するが、上述したように、他の症状および他のタイプの画像についても同様に画像処理モデル 60 を用いた診断支援サービスを提供できる。

【 0 0 9 2 】

ステップ 602 で、情報提供ユニット 12 は、訓練データ 70 に基づいて、第 1 のタイプの参照領域 81 の実画像データである MR イメージ 71 から第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データである疑似 PET 画像 75 を生成するように学習をさせた画像処理モデル 60 により、受診者情報 105 に含まれる脳全体（参照領域）81 の MR 画像 15 から、評価対象領域 82 の 5 つの部位を含む疑似 PET 画像 115 を生成する。

【 0 0 9 3 】

画像処理モデル 600 の学習に用いられる訓練データ 70 に含まれる第 2 のタイプの実画像データは、診断対象の異常、この例ではアルツハイマー症に関連する第 1 の物質であるアミロイド の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データの PET 画像 72 である。画像処理モデル 600 は、第 2 のタイプの実画像データの評価対象領域 82 の第 1 の物質の分布情報から得られる実指標値 V_i (SUVR) と、第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データに含まれている、第 1 の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値 $predV_i$ (predSUVR) とを含む損失関数 E_i を用いて、実指標値と疑似指標値との差が小さくなるように学習されたパラメータ 62 を含むモデル 600 である。また、損失関数 E_i は、第 2 のタイプの評価対象領域 82 の疑似画像データ（疑似 PET 画像）75 の画素要素の値について第 2 のタイプの評価対象領域 82 の実画像データ（PET 画像）74 の画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度、例えば ME_i を含む。

【 0 0 9 4 】

ステップ 603 において、ステップ 601 で取得した受診者情報 105 に受診者 5 のバイオマーカー 91 を含む属性情報 14 が含まれている場合は、ステップ 604 において、複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報 91 を含む属性情報 90 を含む訓練データ 70 により学習済みのパラメータセット 62 を含む画像処理モデル 60 を採用して、疑似 PET 画像 115 を生成する。

【 0 0 9 5 】

ステップ 605 において、診断結果（疑似診断結果、推定された診断結果）117 を含めた診断支援情報 110 が要求されている場合は、ステップ 606 において、複数の被験対象の診断対象の異常の診断結果 94 を含む訓練データ 70 で学習済みのパラメータセット 62 を含む画像処理モデル 60 を採用する。ステップ 607 において、受診者情報 105 に含まれるデータに基づき、画像処理モデル 60 により生成された評価対象領域 82 の疑似 PET 画像 115 に基づく診断支援情報 110 が提供される。診断支援情報 110 には、疑似 PET 画像 115 に加えて、疑似指標値 116 および疑似診断結果 117 が含まれていてもよい。また、疑似 PET 画像 115 の代わりに、疑似指標値 116 および／または疑似診断結果 117 が診断支援情報 110 に含まれていてもよい。

【 0 0 9 6 】

医療機関 200 の端末 210 においては、診断支援モジュール 10 または診断支援情報

10

20

30

40

50

提供ユニット12から提供された診断支援情報110を画像表示端末25に出力することにより医師8などの医療関係者の診断を支援する。診断支援情報110に含まれる疑似PET画像115は独立して表示されてもよく、受診者5のMR画像15と並列に、あるいは重ねて表示されてもよく、診断支援情報110の出力方法はさまざまに設定できる。

【0097】

例えば、形態全体画像データに基づいたMR画像15のみならず、疑似物質部分画像データに基づいた疑似PET画像115または受診者5の疾病的指標値を示す疑似指標値116、または双方が表示されることで、医師8に、受診者5の疾病的有無またはリスクを診断するための有用な情報が提供されうる。特に、疑似物質部分画像データに基づいた疑似PET画像115および受診者5の疾病的指標値を示す疑似指標値116の両方が表示されることで、医師8に受診者5の状態をより深く認識させうる。10

【0098】

以上に説明したように、画像処理モデル（画像出力モデル）60を用いた診断支援システムおよび方法においては、比較的受診者または患者の負荷が小さいMR画像あるいはCT画像といった、形態に関する情報を主に取得する3次元画像を用いて、様々な関心領域（評価対象領域）82に限定されるが、様々な異常（疾病）に関連する物質に関する3次元画像を精度よく生成することができ、それに基づく診断支援情報110を提供できる。したがって、受診者または患者に負荷をかけずに、PET画像などに匹敵する情報を高い頻度で取得でき、異常（疾病）の予防、進行あるいは診断に関する情報をタイムリーに提供できる。このため、診断支援システムは、疾病的診断のみならず、創薬における治験者の選択、臨床のモニタリングなどのアプリケーションにおいても適用でき、さらに、人体、家畜などを含めた生体の診断のみならず、画像診断が有効な構造物の内部状態を非破壊で診断するようなアプリケーションにおいても有用である。20

【0099】

上述した実施形態では、形状全体画像データをモデルに入力していたが、これに代えて又は加えて、形状部分画像データをモデルに入力するように構成してもよい。上記実施例においては、学習処理において、画像データとして形態部分画像データKPD_i及び実物質部分画像データBPD_iを用いる例について説明した。しかし、学習処理において、画像データとして形態全体画像データKDi及び実物質全体画像データBD_iのみを用いることとしても良い。また、上記実施例においては、画像表示処理において、画像データとして、形態部分画像データ及び疑似物質部分画像データを出力するとしたが、疑似物質部分画像データに代えて疑似物質全体画像データを出力することとしてもよい。また、上記実施例においては、認識モデル700にU-net構造を有するモデルを用いる場合について説明した。しかし、認識モデル700には、Auto Encoder等、他のニューラルネットワーク構造を有するモデルを用いてもよい。30

【0100】

上記に含まれる形態の1つは、表示部を備えるコンピュータが実行する表示方法である。表示方法は、受診者の体内の形態を撮像した形態全体画像データを認識する受診者形態画像認識ステップと、画像出力モデルの生成方法により生成された画像出力モデルに前記受診者の形態全体画像データの画像部分を含む形態画像データを入力することにより、前記画像出力モデルから出力された前記受診者の体内の一部の部位における対象物質の分布を疑似的に示す疑似物質画像データを認識する受診者疑似物質画像部分認識ステップと、受診者疑似物質画像部分認識ステップで認識された前記疑似物質画像データを前記表示部に出力する表示ステップとを含む。40

【0101】

表示方法は、前記疑似物質画像データに基づいて、前記受診者の疾病に関する疑似指標値を認識する疑似指標値認識ステップを含んでいてもよく、表示ステップは、受診者疑似物質画像部分認識ステップで認識された前記疑似物質画像データ及び前記疑似指標値認識ステップで認識された前記疑似指標値を前記表示部に出力することを含んでいてもよい。なお、本明細書において、一の装置が情報を「認識する」とは、一の装置が他の装置から50

当該情報を受信すること、一の装置が当該一の装置に接続された記憶媒体に記憶された情報を読み取ること、一の装置が当該一の装置に接続されたセンサから出力された信号に基づいて情報を取得すること、一の装置が、受信した情報又は記憶媒体に記憶された情報又はセンサから取得した情報に基づいて、所定の演算処理（計算処理又は検索処理など）を実行することにより当該情報を導出すること、一の装置が他の装置による演算処理結果としての当該情報を当該他の装置から受信すること、一の装置が当該受信信号にしたがって内部記憶装置又は外部記憶装置から当該情報を読み取ること等、当該情報を取得するためのあらゆる演算処理が実行されることを意味してもよい。

【0102】

他の態様の1つは、表示部を備えるコンピュータが実行する画像表示方法である。この画像表示方法は、受診者の脳の形態を撮像した形態画像データを認識する受診者形態画像認識ステップと、前記受診者の特定の疾患に関連するバイオマーカーを認識する受診者バイオマーカー認識ステップと、画像出力モデルに前記受診者の形態画像データ及び前記バイオマーカーに基づく値を入力することにより、前記画像出力モデルから出力された前記受診者の脳内における前記特定の疾患に関連する対象物質の分布を模した疑似物質画像データを認識する疑似物質画像認識ステップと、疑似物質画像認識ステップで認識された前記疑似物質画像データ、または当該疑似物質画像データに基づいて認識され、前記受診者の前記特定の疾患の発生に関する値である疑似指標値を前記表示部に出力する表示ステップとを含む。

【0103】

当該構成の画像表示方法によれば、特定の疾患の診断に用いる疑似物質画像データを取得する疑似物質画像認識ステップにおいて、受診者の脳の形態画像データに加えて受診者の当該特定の疾患に関連するバイオマーカーに基づく値を入力することにより、受診者の脳内における対象物質の分布を模した疑似物質画像データを認識する。このように、疑似物質画像データの認識時に受診者の特定の疾患に関連するバイオマーカーに基づく値を加味して疑似物質画像データを生成することにより、形態画像データのみに基づいて脳内の当該特定の疾患に関連する対象物質の分布を推定するよりも当該対象物質の分布の推定精度が向上し得、ひいては疑似物質画像データ及びその疑似指標値の再現精度が向上し得る。

【0104】

脳内における特定の疾患に関連する対象物質の分布の推定精度が向上することで、脳疾患等の診断にあたって提供される情報の有用性の向上を図ることができる。また、脳内における特定の疾患に関連する対象物質の情報を持つ画像を大量に用いて疾患の鑑別を行うニューラルネットワーク等のモデルを構築することが可能であるが、この際に、一般に高価な物質画像を大量に用意することに変えて、再現精度の高い疑似物質画像をその代替に用いる事ができる。

【0105】

前記画像出力モデルは、U-net構造を有していてもよい。前記疑似物質画像認識ステップは、前記バイオマーカーに基づく値を前記U-net構造の入力層において追加することを含んでいてもよい。前記疑似物質画像認識ステップは、前記バイオマーカーに基づく値を前記U-net構造の特徴層において追加することを含んでいてもよい。前記バイオマーカーに基づく値は、前記受診者の血液を分析して得られる値を含んでいてもよく、前記受診者の遺伝子の型に基づく値を含んでいてもよい。前記形態画像データは、撮像された受診者の脳の断面の全体の形態を示すCT画像データまたはMR画像データであつてもよい。

【0106】

当該画像表示方法によれば、U-net構造の入力層にて脳の形態画像データを入力し、入力層または特徴層において特定の疾患に関連するバイオマーカーに基づく値を入力することにより、脳内の当該特定の疾患に関連する対象物質の分布の推定精度がさらに向上し得、ひいては疑似物質画像データおよびその疑似指標値の再現精度がさらに向上し得る

10

20

30

40

50

。当該画像表示方法に依れば、例えば、アルツハイマー型認知症を発症するおそれがあるかどうかを判定するにあたって、関連性の高い脳内のアミロイド 蛋白またはタウ蛋白の分布に関連するバイオマーカーである血液を分析して得られる値及び遺伝子の型を用いることによって、特定の疾患としてのアルツハイマー認知症の診断を高精度に行うことが可能となる。

【0107】

上記に含まれる他の形態の1つは、表示部と、受診者の体内の形態を撮像した形態全体画像データを認識し、画像出力モデルの生成方法により生成された画像出力モデルに前記受診者の形態全体画像データの画像部分を含む形態画像データを入力することにより、前記画像出力モデルから出力された前記受診者の体内の一部の部位における対象物質の分布を疑似的に示す疑似物質画像データを認識する表示データ認識部と、前記表示データ認識部により認識された前記疑似物質画像データを前記表示部に出力する表示制御部とを備えた画像表示装置である。表示データ認識部は、疑似物質画像データおよび前記受診者の疾病に関する疑似指標値を認識してもよい。表示制御部は、前記疑似物質画像データおよび前記疑似指標値を前記表示部に出力してもよい。

10

【0108】

上記に含まれる他の形態の1つは、画像表示装置である。画像表示装置は、表示部と、受診者の脳の形態を撮像した形態画像データを認識し、前記受診者の特定の疾患に関するバイオマーカーに基づく値を認識し、画像出力モデルに前記受診者の形態画像データおよび前記バイオマーカーに基づく値を入力することにより、前記画像出力モデルから出力された前記受診者の脳内における前記特定の疾患に関する対象物質の分布を模した疑似物質画像データ、および当該疑似物質画像データに基づいて認識され、前記受診者の前記特定の疾患の発生に関する値である疑似指標値を認識する表示データ認識部と、前記表示データ認識部により認識された前記疑似物質画像データ若しくは前記疑似物質画像データまたはその双方を前記表示部に出力する表示制御部とを含む。

20

【0109】

上記に含まれる他の形態の1つは、画像出力モデルの生成方法である。生成方法は、被験者の脳の形態の撮像画像である形態画像データと、前記被験者の特定の疾患に関する対象物質の前記被験者の脳内における分布を示す実物質画像データと、前記被験者の前記特定の疾患に関するバイオマーカーに基づく値とを記憶する記憶部を備えるコンピュータが実行する方法であって、前記形態画像データ及び前記バイオマーカーに基づく値を入力し、前記被験者の脳内における前記対象物質の分布に関する画像である疑似物質画像データを出力するモデルを前記実物質画像データに基づいて修正するステップを含む。

30

【0110】

当該構成の画像出力モデルの生成方法によれば、モデル生成ステップにおいて、前記記憶部に記憶された被験者の脳の形態画像データ及び当該被験者の特定の疾患に関するバイオマーカーに基づく値を入力し、当該被験者の前記一部の部位の当該特定の疾患に関する対象物質の分布に関する疑似物質画像データを出力するモデルが、前記被験者の脳内の当該対象物質の分布に関する実物質部分画像データに基づいて修正される。これにより、画像出力モデルが生成される。被験者の脳の形態画像データに加えて受診者の当該特定の疾患に関するバイオマーカーに基づく値を入力することにより、被験者の脳の形態データのみを入力する場合と比較して、画像出力モデルによる被験者の脳内の当該特定の疾患に関する対象物質の分布の推定精度が向上し得る。脳内における対象物質の分布の推定精度が向上することで、ひいては、疾病等の診断にあたって提供される情報の有用性の向上を図ることができる。

40

【0111】

前記記憶部は、前記被験者の形態画像の一部の部位の画像部分を含む形態部分画像データと、前記被験者の実物質画像における前記一部の部位における対象物質の分布に関する画像部分を抽出した実物質部分画像データとを記憶してもよい。前記モデル生成ステップは、前記形態部分画像データおよび前記バイオマーカーに基づく値を入力し、前記被験者

50

の脳内における前記一部の部位における前記対象物質の分布に関する画像部分を含む疑似物質画像データを出力するモデルを前記実物質部分画像データに基づいて修正するステップを含んでもよい。

【0112】

生成方法は、被験者の体内の一又は複数の部位の形態の撮像画像である形態全体画像データにおける一部の部位に関する画像部分を含む形態画像データと、前記被験者の体内における対象物質の分布を示す実物質全体画像データにおける前記被験者の一又は複数の部位のうちの前記一部の部位における対象物質の分布に関する画像部分を抽出した実物質部分画像データとを記憶する記憶部を備えるコンピュータが実行する方法であって、前記形態画像データを入力し、前記被験者の体内における前記一部の部位における対象物質の分布に関する画像部分を含む疑似物質画像データを出力するモデルを前記実物質部分画像データに基づいて修正することにより、画像出力モデルを生成するモデル生成ステップを含んでもよい。

10

【0113】

当該構成の画像出力モデルの生成方法によれば、モデル生成ステップにおいて、前記記憶部に記憶された前記形態画像データを入力し、前記被験者の一部の部位、例えば、脳の一部の部位の特定の疾患に関する対象物質の分布に関する疑似物質画像データを出力するモデルが、前記被験者の一部の部位（脳の一部の部位）の当該対象物質の分布に関する実物質部分画像データに基づいて修正される。これにより、画像出力モデルが生成される。疾病の診断等、例えば、脳の疾病等の診断に当たっては、体内、例えば、脳内全体における当該疾患に関する対象物質の分布が重要なのではなく、その一部領域における分布が重要であるので、実物質全体画像データのみに基づいてモデルを修正する場合と比較して、画像出力モデルによる前記被験者の当該一部の部位の対象物質の分布の推定精度が向上し得る。一部の部位（当該脳の一部の部位）における対象物質の分布の推定精度が向上すること、ひいては、疾病等の診断にあたって提供される情報の有用性の向上を図ることができる。

20

【0114】

この画像出力モデルの生成方法は、前記実物質部分画像データに基づいて、前記被験者の前記特定の疾患に関する実指標値を認識する実指標値認識ステップを含み、前記モデル生成ステップは、前記疑似物質画像データの画像要素の値について前記実物質部分画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を評価する乖離度評価ステップと、前記疑似物質画像データに基づいて、前記被験者の疾患に関する疑似指標値を認識する疑似指標値認識ステップと、前記乖離度と前記実指標値と前記疑似指標値とにに基づいて前記モデルを修正する修正ステップとを含んでもよい。

30

【0115】

当該画像出力モデルの生成方法によれば、前記モデル生成ステップにおいて、前記疑似物質画像データの画像要素について前記実物質部分画像データの画像要素から乖離の度合いを示す乖離度が評価される。そして、前記疑似物質画像データに基づいて、前記被験者の疾患に関する疑似指標値が認識される。そして、前記乖離度と前記実指標値と前記疑似指標値とにに基づいて、前記モデルが修正される。これにより、画像要素および疾病に関する指標値の両面が加味されてモデルが修正される。この結果、画像出力モデルから出力されるデータにおける画像要素および疾病に関する指標値が実際のデータに近くなり、ひいては、疾病等の診断にあたって提供される情報の有用性の向上を図ることができる。

40

【0116】

前記実指標値認識ステップは、前記実物質部分画像データに含まれる前記被験者の第1部位における前記対象物質の分布に基づいて第1実指標値を認識し、前記実物質部分画像データに含まれる前記被験者の第2部位における前記対象物質の分布に基づいて第2実指標値を認識するステップを含んでもよい。前記疑似指標値認識ステップは、前記疑似物質画像データに含まれる前記被験者の第1部位における前記対象物質の分布に基づいて第1疑似指標値を認識し、前記疑似物質画像データに含まれる前記被験者の第2部位における

50

前記対象物質の分布に基づいて第2疑似指標値を認識するステップを含んでもよい。前記修正ステップは、前記乖離度と前記第1実指標値と前記第2実指標値と前記第1疑似指標値と前記第2疑似指標値とに基づいて前記モデルを修正するステップを含んでもよい。

【0117】

一部の脳の疾患については、脳内の対象物質の全体の量のみならず、特定の疾患に関連する対象物質が脳内のどの部位にどのように分布しているかによっても、その診断が変わり得る。当該構成の画像出力モデルの生成方法によれば、前記被験者の脳の複数の部位のそれぞれについての指標値が加味されてモデルが修正される。これにより、疾病等の診断にあたって提供される情報の有用性の向上を図ることができる。

【0118】

画像出力モデルの生成方法は、前記形態全体画像データまたは前記実物質全体画像データにおける前記第1部位の位置および前記第2部位の位置を認識する位置認識ステップを含んでもよい。前記疑似指標値認識ステップは、前記形態全体画像データまたは前記実物質全体画像データにおける前記第1部位の位置および前記第2部位の位置に基づいて、前記疑似物質画像データにおける前記第1部位の位置および前記第2部位の位置を認識し、前記疑似物質画像データにおける前記第1部位の位置における対象物質の分布に基づいて前記第1疑似指標値を認識し、前記疑似物質画像データにおける前記第2部位の位置における前記対象物質の分布に基づいて第2疑似指標値を認識するステップを含んでいてもよい。

【0119】

人の脳内の部位の位置または大きさは人によって異なるため、生成された画像からどの部位が画像上のどこに位置するかは画像が生成された時点では不明である。この点に鑑みた上記画像出力モデルの生成方法によれば、形態画像データ又は前記実物質画像データにおける前記第1部位の位置および前記第2部位の位置に基づいて前記疑似物質画像データにおける前記第1部位の位置および前記第2部位の位置が認識される。これにより、疑似物質画像データに含まれる部位がどんなデータであるか等の解析が不要になるので、画像出力モデルの生成に当たっての計算コストを削減しうる。

【0120】

画像出力モデルの生成方法において、前記形態画像データは、撮像された被験者の脳の断面の全体の形態を示すCT画像データまたはMR画像データであってもよく、前記実物質部分画像データは、前記被験者の脳における大脳灰白質及び小脳に関する前記PET画像の画像データであってもよい。前記モデル生成ステップは、前記記憶部に記憶されたCT画像データまたはMR画像データにおける大脳灰白質および小脳に関する画像部分を含むCT部分画像データまたはMRI部分画像データを入力し、前記被験者の前記大脳灰白質および前記小脳におけるアミロイド蛋白またはタウ蛋白の分布に関する画像部分を含む疑似PET画像データを出力するモデルを前記PET画像の画像データに基づいて修正することにより、画像出力モデルを生成するステップを含んでいてもよい。

【0121】

当該構成の画像出力モデルの生成方法によれば、前記記憶部に記憶されたCT画像データ又はMR画像データにおける大脳灰白質及び小脳に関する画像部分を含むCT部分画像データ又はMRI部分画像データを入力し、前記被験者の前記大脳灰白質及び前記小脳におけるアミロイド蛋白又はタウ蛋白の分布に関する画像部分を含む疑似PET画像データを出力するモデルが前記PET画像の部分画像データに基づいて修正されることにより、画像出力モデルが生成される。大脳灰白質及び小脳におけるアミロイド蛋白又はタウ蛋白の分布は、特に認知症のリスク判定の基礎情報としうるところ、このような大脳灰白質及び小脳におけるアミロイド蛋白又はタウ蛋白の分布を推定する画像出力モデルが生成される。このような画像出力モデルから出力された全体画像データが医師等に提供されることで、認知症のリスク判定における基礎情報の有用性の向上を図ることができる。

上記には、受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得する取得ユニットと、複数の被験対象の前記第1のタイ

10

20

30

40

50

の前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように機械学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供する情報提供ユニットとを有するシステムが開示されている。前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含む損失関数を用いて学習されたパラメータを含むモデルであってもよい。

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように学習されたパラメータを含むモデルであってもよい。前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含んでもよい。前記評価対象領域は複数の部位を含み、前記実指標値は、前記複数の部位のそれぞれの分布情報から求められ、前記疑似分布情報は、前記複数の部位のそれぞれの疑似分布情報から求められてもよい。前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データから得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供してもよい。

このシステムにおいて、前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供してもよい。前記第1のタイプの実画像データは、脳を前記参照領域とするCT画像データまたはMR画像データを含み、前記第2のタイプの実画像データは、PET画像データを含み、前記疑似指標値は、疑似SUVR値を含んでもよい。前記第1のタイプの実画像データは、脳を前記参照領域とするCT画像データまたはMR画像データを含み、前記第2のタイプの実画像データは、SPECT画像データを含み、前記疑似指標値は、疑似BR値を含んでもよい。前記訓練データは、前記複数の被験対象の前記診断対象の異常の診断結果を含み、前記情報提供ユニットは、前記画像処理モデルにより導出された前記受診対象の前記診断対象の異常の疑似診断結果を含む前記診断支援情報を提供してもよい。

前記取得ユニットは、さらに前記受診対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を取得するように構成され、前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を含み、前記情報提供ユニットは、前記受診対象の前記個別の画像データおよび前記受診対象の前記属性情報を基づき前記画像処理モデルにより生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供してもよい。システムは、前記訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスと、前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための前記画像処理モデルを学習する学習部とを、さらに有してもよい。

また、上記には、受診対象の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含む第1のタイプの個別の実画像データを取得するインターフェイスを備えたコンピュータが実行する方法が開示されている。この方法は、前記第1のタイプの個別の実画像データを取得することと、複数の被験対象の前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データと第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データに基づいて、前記第

10

20

30

40

50

1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するように学習をさせた画像処理モデルにより、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供することとを有する。前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含む損失関数を用いて学習されたパラメータを含むモデルであってもよい。

前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、前記画像処理モデルは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように学習されたパラメータを含むモデルであってもよい。前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含んでもよい。前記評価対象領域は複数の部位を含み、前記実指標値は、前記複数の部位のそれぞれの分布情報から求められ、前記疑似分布情報は、前記複数の部位のそれぞれの疑似分布情報から求められてもよい。前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データから得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供することを含んでもよい。

この方法において、前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記第1のタイプの前記個別の実画像データから生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値を含む前記診断支援情報を提供してもよい。前記訓練データは、前記複数の被験対象の前記診断対象の異常の診断結果を含み、前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記診断対象の異常の疑似診断結果を含む前記診断支援情報を提供することを含んでもよい。

この方法において、前記取得することは、前記受診対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を取得することを含み、前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関連する情報を含む属性情報を含み、前記診断支援情報を提供することは、前記受診対象の前記個別の画像データおよび前記受診対象の前記属性情報に基づき生成された前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データに基づく診断支援情報を提供することを含んでもよい。

上記には、上記に記載の画像処理モデルを提供する装置が開示されている。この装置は、前記訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスと、前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための前記画像処理モデルを学習する学習部とを有する。

上記には、また、複数の被験対象の第1のタイプの、評価対象領域を一部に含む参照領域の実画像データと、第2のタイプの前記評価対象領域を含む実画像データとを含む訓練データを格納したストレージにアクセス可能なインターフェイスを有するコンピュータが実行する方法が開示されている。この方法は、前記訓練データに基づいて、前記第1のタイプの前記参照領域の実画像データから前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データを生成するための画像処理モデルを学習することを有する。前記第2のタイプの実画像データは、診断対象の異常に関連する第1の物質の分布を可視化した分布情報を含む実物質画像データであり、前記学習することは、前記第2のタイプの実画像データの前記評価対象領域の前記第1の物質の分布情報から得られる実指標値と、前記第2のタイプの

10

20

30

40

50

前記評価対象領域の疑似画像データに含まれている、前記第1の物質の分布に対応する疑似分布情報から得られる疑似指標値とを含む損失関数を用いて、前記実指標値と前記疑似指標値との差が小さくなるように前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含んでもよい。前記損失関数は、前記第2のタイプの前記評価対象領域の疑似画像データの画素要素の値について前記第2のタイプの前記評価対象領域の実画像データの画像要素の値から乖離の度合いを示す乖離度を含んでもよい。

この方法において、前記訓練データは、前記複数の被験対象のバイオマーカーに関する情報を含む属性情報を含み、前記学習することは、前記属性情報を含めて前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含んでもよい。前記バイオマーカーは、前記複数の被験対象のそれぞれの血液を分析して得られる情報および遺伝子の型に基づく情報の少なくともいずれかを含んでもよい。前記画像処理モデルは、畳み込みニューラルネットワーク構造を含み、前記学習することは、前記属性情報を前記畳み込みニューラルネットワーク構造の特徴量に含めて前記画像処理モデルのパラメータを学習することを含んでもよい。

10

さらに、上記には、コンピュータを上記に記載のシステムとして機能させる命令を有するプログラムが開示されている。

【0122】

なお、上記において開示した画像、症例、指標値などの情報は一例であり、本発明はこれらの記載および表示に限定されるものではない。また、上記において、図面を参照して本発明の特定の実施形態を説明したが、様々な他の実施形態および変形例は本発明の範囲および精神から逸脱することなく当業者が想到し得ることであり、そのような他の実施形態および変形は以下の請求の範囲の対象となり、本発明は以下の請求の範囲により規定されるものである。

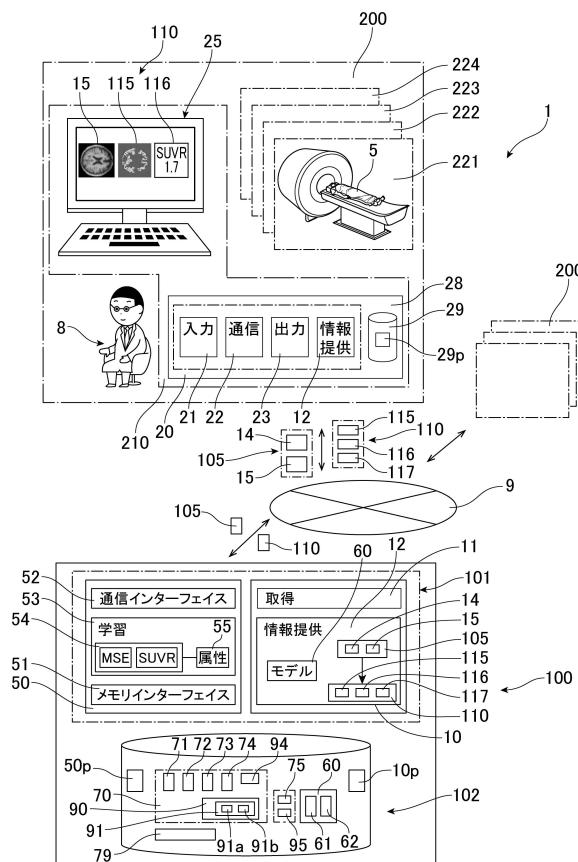
20

【要約】

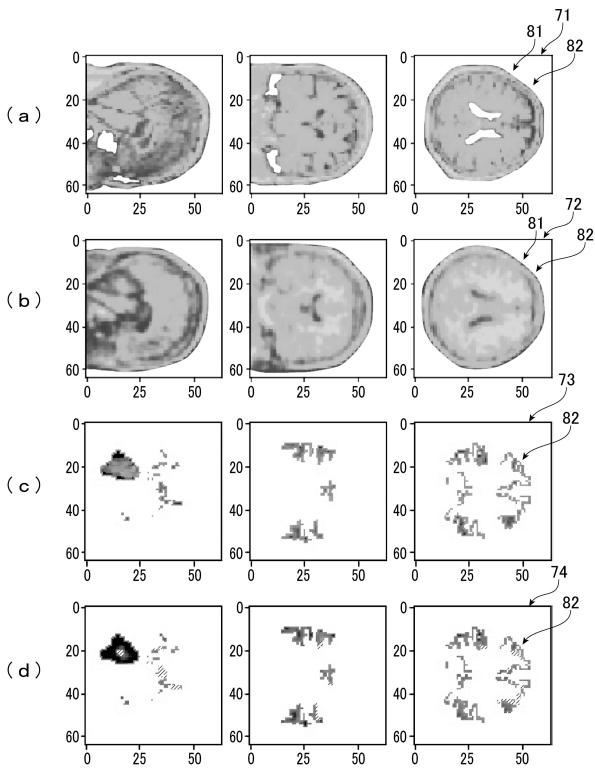
受診者(5)の疾病に対する診断支援情報(110)を提供するシステム(10)は、受診者の、評価対象領域を一部に含む参照領域を少なくとも含むMR画像の実画像データ(15)を含む受診者情報(105)を取得する取得ユニット(11)と、複数の被験対象の参照領域のMR画像の実画像データ(71)と評価対象領域を含むPET画像の実画像データ(72)とを含む訓練データ(70)に基づいて、参照領域のMR画像の実画像データ(71)から評価対象領域の疑似PET画像データ(75)を生成するように機械学習をさせた画像処理モデル(60)により、受診者の個別のMR画像の実画像データ(15)から生成された評価対象領域の疑似PET画像データ(115)に基づく診断支援情報(110)を提供する情報提供ユニット(12)とを有する。

30

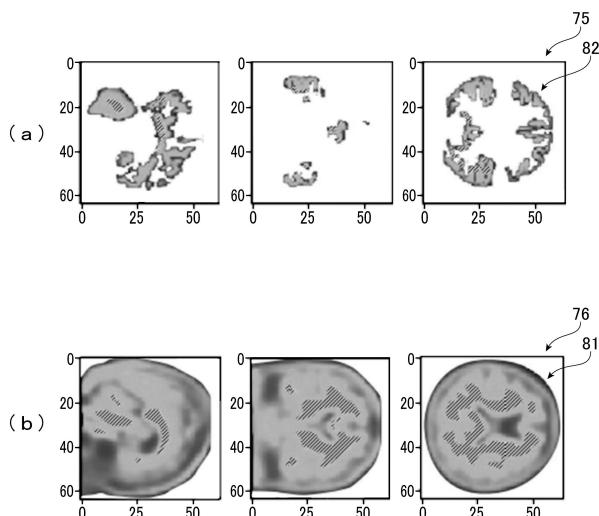
【 図 1 】



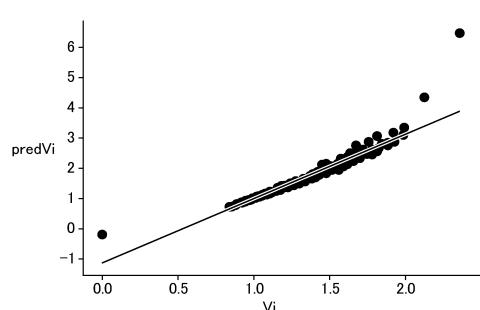
【 四 2 】



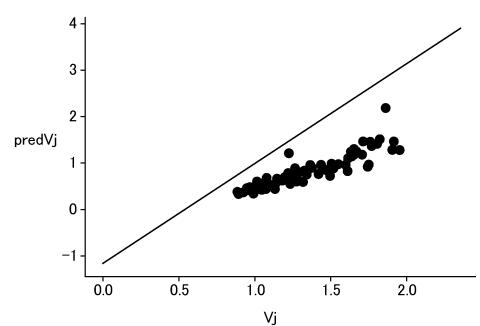
【図3】



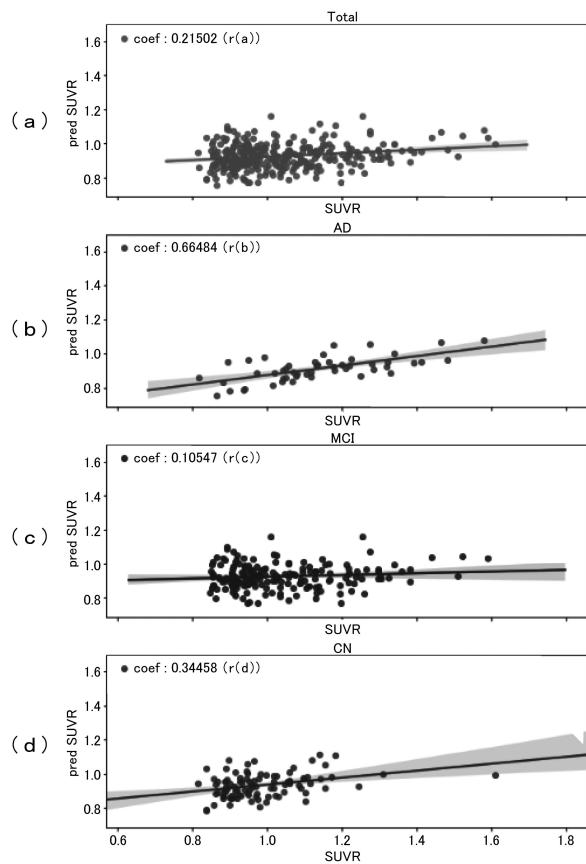
【 四 4 】



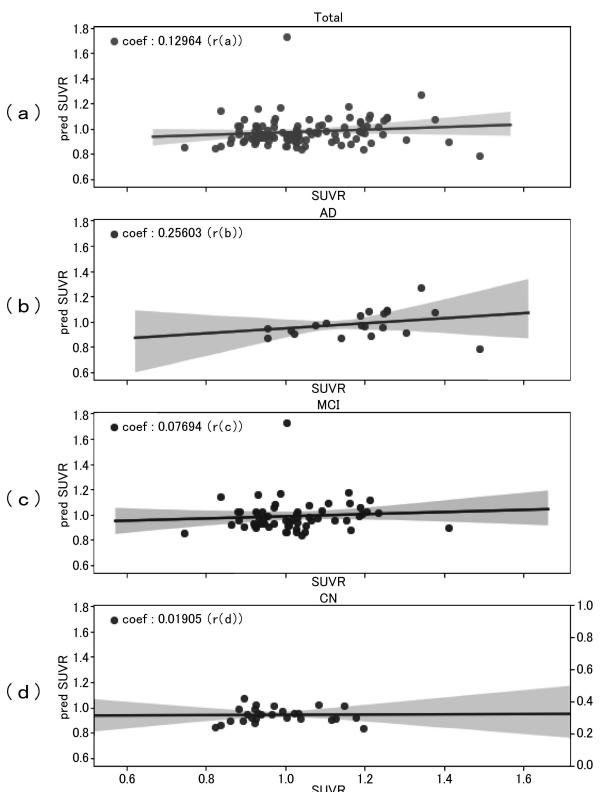
【図5】



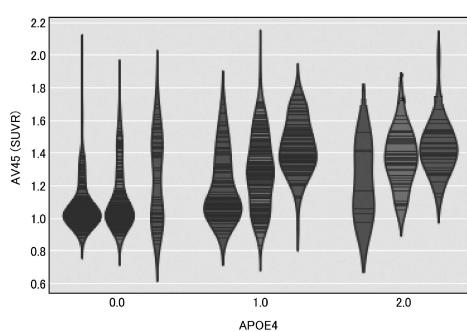
【図6】



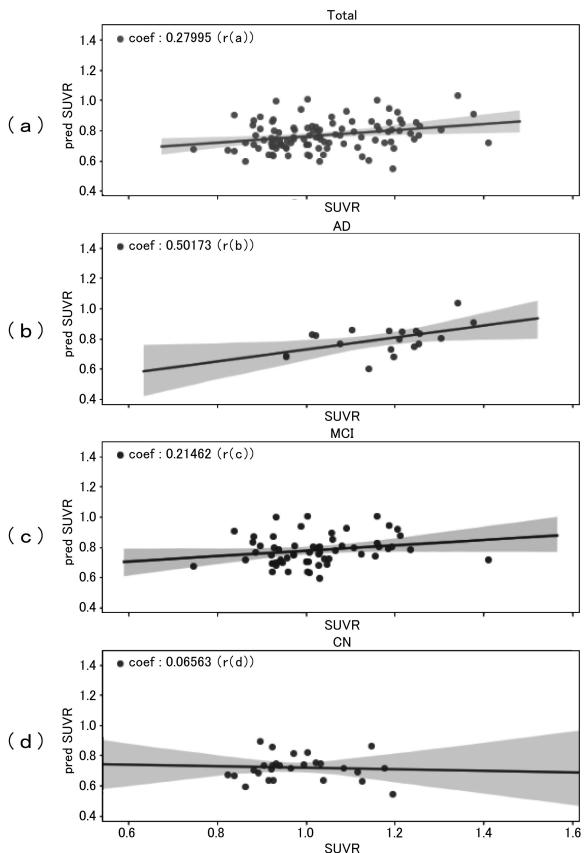
【図7】



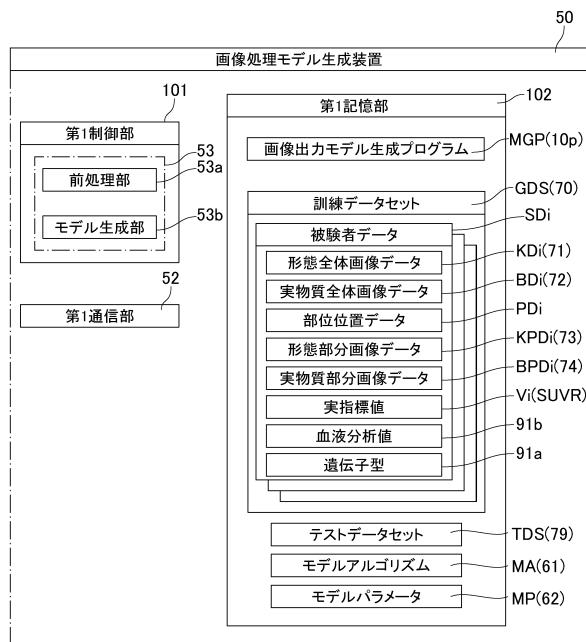
【図8】



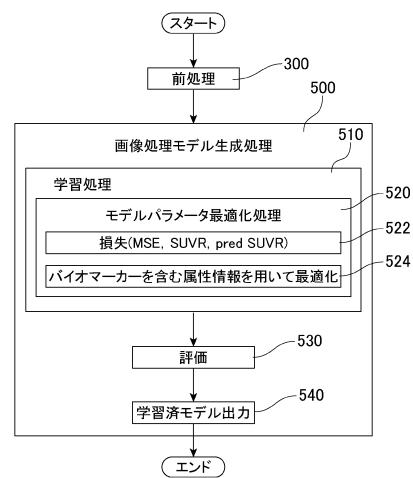
【図9】



【図10】



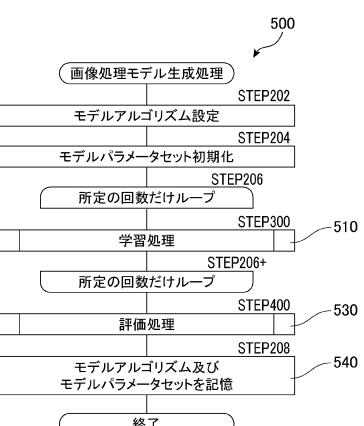
【図11】



【図12】



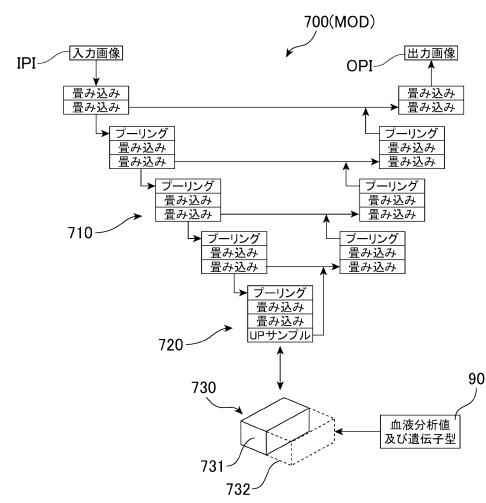
【図13】



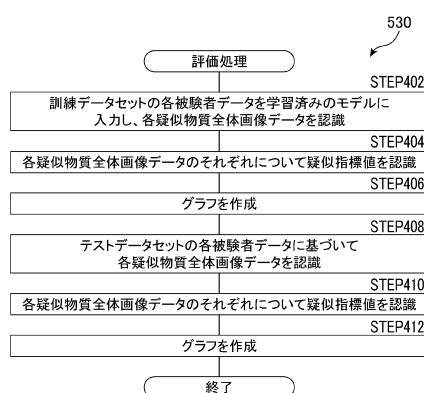
【図14】



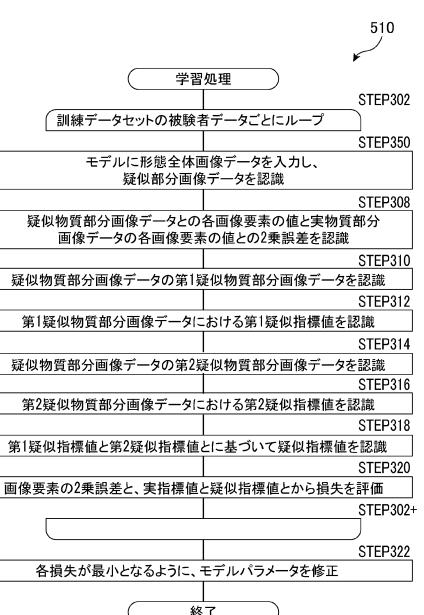
【図15】



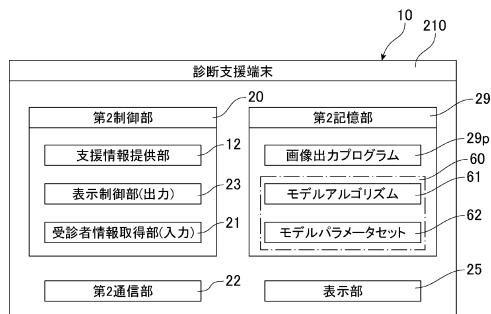
【図16】



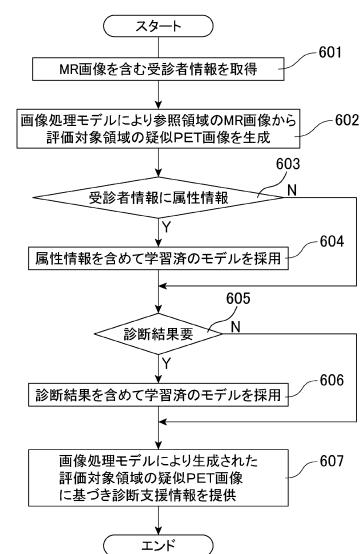
【図17】



【図18】



【図19】



フロントページの続き

審査官 相川 俊

(56)参考文献 特表2018-505705 (JP, A)
特開2006-320387 (JP, A)
韓国公開特許第10-2018-0097214 (KR, A)
国際公開第2018/048507 (WO, A1)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B 5 / 055
G 01 T 1 / 161