

(19)日本国特許庁(JP)

(12)公表特許公報(A)

(11)公表番号
特表2025-521206
(P2025-521206A)

(43)公表日 令和7年7月8日(2025.7.8)

(51)国際特許分類		F I		テーマコード (参考)	
A 6 1 B	6/50 (2024.01)	A 6 1 B	6/50	5 0 0 B	4 C 0 1 7
A 6 1 B	6/03 (2006.01)	A 6 1 B	6/03	5 6 0 T	4 C 0 9 3
A 6 1 B	5/0215(2006.01)	A 6 1 B	6/03	5 6 0 G	5 L 0 9 6
G 0 6 T	7/00 (2017.01)	A 6 1 B	5/0215	Z	
G 0 6 V	10/82 (2022.01)	G 0 6 T	7/00	6 1 0 C	
		審査請求	未請求	予備審査請求	未請求 (全83頁) 最終頁に続く

(21)出願番号	特願2024-572064(P2024-572064)	(71)出願人	504048537
(86)(22)出願日	令和5年6月6日(2023.6.6)		パイ メディカル イメージング ビー ヴィ
(85)翻訳文提出日	令和7年1月30日(2025.1.30)		P I E M E D I C A L I M A G I N G
(86)国際出願番号	PCT/EP2023/065118		B . V .
(87)国際公開番号	WO2023/237553		オランダ国 6 2 2 7 アーイー マー
(87)国際公開日	令和5年12月14日(2023.12.14)		ストリヒト フィリップスヴェヘ1
(31)優先権主張番号	63/349,864	(74)代理人	110000062
(32)優先日	令和4年6月7日(2022.6.7)		弁理士法人第一国際特許事務所
(33)優先権主張国・地域又は機関	米国(US)	(72)発明者	ハンベ, ニルス
			オランダ王国 3 5 1 2 テーエム ユト
(81)指定国・地域	AP(BW,CV,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	(72)発明者	レヒト プレディヘレンストラート 2 9
			イシュグム, イヴァナ
			オランダ王国 3 4 3 4 ヘーセー ニウエ
			ヘイン アンケルモンド 2 0
		(72)発明者	ファン フェルツェン, サン ヘーエム
			最終頁に続く

(54)【発明の名称】 マシン学習に基づいて機能的に有意な血管閉塞を評価する方法およびシステム

(57)【要約】

関心血管の閉塞をボリューム画像データセットから評価するための方法およびシステムが提供される。ボリューム画像データセットは、関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するように分析される。多断面再構成（MPR）画像および関心血管の軸方向の軌跡を表すデータが生成される。MPR画像は、関心血管の軸方向の軌跡に沿った関心血管の複数の特徴を特徴付ける特徴データを出力する第1のマシン学習ネットワークへの入力として供給される。関心血管の軸方向の軌跡に沿った関心血管の少なくとも1つの追加の特徴を特徴付ける追加データが生成される。第1のマシン学習ネットワークが出力するデータおよび追加データは、関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付けるデータを出力する第2のマシン学習ネットワークに入力される。

【選択図】 図2

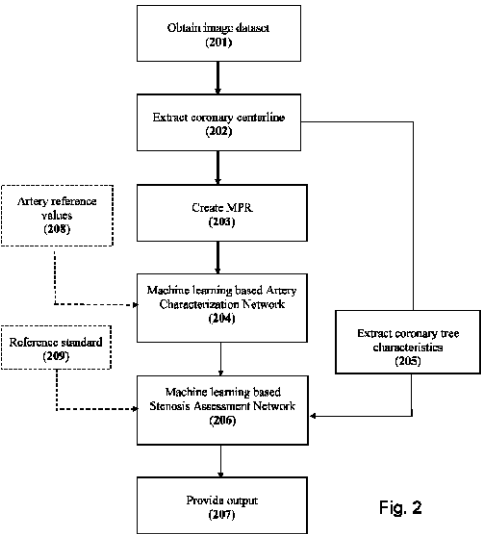


Fig. 2

【特許請求の範囲】

【請求項 1】

患者の関心血管の閉塞を評価する方法であって、

前記関心血管のボリューム画像データセットを得るステップ；

前記関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するために、前記ボリューム画像データセットを分析するステップ；

前記ボリューム画像データセットおよび前記関心血管の軸方向の軌跡を表す前記データに基づいて、多断面再構成（MPR）画像を生成するステップ；

前記MPR画像が与えられると前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の複数の特徴を特徴付ける特徴データを出力する第1のマシン学習ネットワークに、前記MPR画像を入力として供給するステップ；

前記第1のマシン学習ネットワークとは別個の異なる分析によって、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の少なくとも1つの追加の特徴を特徴付ける追加データを生成するステップ；および

前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された前記データおよび前記追加データを入力データとして、前記入力データが与えられると前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付けるデータを出力する第2のマシン学習ネットワークに、供給するステップを備える方法。

【請求項 2】

前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示または出力するステップを更に備える、請求項1に記載の方法。

【請求項 3】

前記追加データが、前記MPR画像の分析から生成される；および／または

前記追加データが、前記ボリューム画像データセットの分析から生成される；および／または

前記追加データが、前記ボリューム画像データセットから得られる冠動脈中心線ツリーから生成される、

請求項1または2に記載の方法。

【請求項 4】

前記追加データが、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った側枝および分岐の少なくとも1つを特徴付ける、請求項1～3の何れか1項に記載の方法。

【請求項 5】

前記追加データが、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った、軟性プラーク面積、混合プラーク面積または他の特有な特徴の少なくとも1つを特徴付ける、請求項1～4の何れか1項に記載の方法。

【請求項 6】

前記追加データが、更に、前記関心血管に関連する前記心筋の局所部分を特徴付ける、請求項1～5の何れか1項に記載の方法。

【請求項 7】

前記第2のマシン学習ネットワークが出力する前記データが、前記関心血管全体の冠血流予備量比（FFR）値を含み、そして

前記第2のマシン学習ネットワークが、複数の患者のFFR値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

請求項1～6の何れか1項に記載の方法。

【請求項 8】

前記第2のマシン学習ネットワークが出力する前記データが、前記関心血管に沿った中心線ポイントの冠血流予備量比（FFR）値を含み、そして

前記第2のマシン学習ネットワークが、複数の患者の血管中心線ポイントに関連付けられたFFR値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、

10

20

30

40

50

教師あり学習によってトレーニングされる、
請求項 1 ～ 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 9】

前記第 2 のマシン学習ネットワークが出力する前記データが、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表し、そして

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、複数の患者の機能的に有意な狭窄の存在を表す参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

請求項 1 ～ 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 10】

前記第 1 のマシン学習ネットワークが出力する前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（内腔面積および／または内腔減衰の様な）内腔特性に関連する少なくとも 1 つの特徴を含む

請求項 1 ～ 9 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 11】

前記第 1 のマシン学習ネットワークが出力する前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の前記特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（カルシウムプラーク面積、軟性プラーク面積、混合プラーク面積の様な）プラーク特性に関連する少なくとも 1 つの特徴を含む。

請求項 1 ～ 10 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 12】

前記第 1 のマシン学習ネットワークが、前記第 1 のマシン学習ネットワークによって出力される前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の前記特徴の参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、トレーニングされる畳み込みニューラルネットワークを備える

請求項 1 ～ 11 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 13】

前記参照アノテーションが、対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって導出される、

請求項 12 に記載の方法。

【請求項 14】

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、ボリューム画像データと、前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記出力データの対応する参照アノテーションとを含むトレーニングデータを使用して、トレーニングされる畳み込みニューラルネットワークを含む、請求項 1 ～ 13 の何れか 1 項に記載の方法。

【請求項 15】

前記参照アノテーションが、前記対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または前記対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって導出される、

請求項 14 に記載の方法。

【請求項 16】

前記第 2 のマシン学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークが、冠血流予備量比（FFR）値を出力する回帰ヘッドを含む、

請求項 14 に記載の方法。

【請求項 17】

前記第 2 のマシン学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークが、更に、前記関心血管に沿った中心線ポイントに対する冠血流予備量比（FFR）値を出力するアキュムレータを含む、

請求項 16 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【請求項 18】

前記第2のマシン学習システムの前記量み込みニューラルネットワークが、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表すデータを出力する分類化ヘッドを含む、

請求項14～17の何れか1項に記載の方法。

【請求項 19】

前記関心血管が、冠動脈または冠動脈ツリーを備える、請求項1～18の何れか1項に記載の方法。

【請求項 20】

前記ボリューム画像データセットが、CCTA画像データを備える、

請求項1～19の何れか1項に記載の方法。

10

【請求項 21】

患者の関心血管の閉塞を評価するシステムであって、メモリに格納されたプログラム命令を実行すると、請求項1～20の何れか1項の一部または全ての操作を実行するように構成されている少なくとも1つのプロセッサ、を備える、システム。

【請求項 22】

更に、前記ボリューム画像データセットを取得するように構成されている画像取得サブシステムを備える、請求項21に記載のシステム。

【請求項 23】

更に、前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示するように構成されているディスプレイサブシステムを備える、請求項22に記載のシステム。

20

【請求項 24】

患者の関心血管の閉塞を評価するために、請求項1～20の何れか1項の一部または全ての操作を実行するためにマシン上で実行可能な命令のプログラムを有形的に具体化した非一時的なプログラム格納デバイス。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本出願は、医療用画像、特にコンピュータ断層撮影血管造影画像の技術分野に関するものであるが、非破壊検査用途の様な、閉塞または部分的に閉塞した導管内の流量を定量化する必要があるあらゆる分野に適用することが出来る。

30

【背景技術】

【0002】

冠動脈疾患（CAD: Coronary Artery Disease）は、世界的に死亡原因の主要な1つである。CADは、一般に、狭窄または閉塞した血管を伴う状態を指し、狭窄部より遠位の部分への血液供給を減少または消失させ、心筋への酸素供給を減少させ、例えば、虚血および胸痛（狭心症）を引き起こす可能性がある。血管が狭くなることを狭窄と言う。これは、動脈硬化によって引き起こされる。動脈硬化とは、脂肪、コレステロールおよび他の物質が血管壁に蓄積したもの（プラーク）である（図1を参照）。アテローム性プラークは、その成分によって、石灰化プラーク、軟性プラーク、混合プラーク（石灰化成分と非石灰化成分を収容するプラーク）の様に分類することが出来る。この様な非石灰化成分には、細胞外マトリックス、平滑筋細胞、マクロファージ、泡沫細胞、脂質、線維組織が含まれる。石灰化プラークは、安定していると考えられていて、そして冠動脈内の石灰化プラークの量は、心血管イベントの強力な予測因子である。石灰化プラークとは異なり、非石灰化プラークおよび混合プラークは、不安定で破裂しやすいと考えられている。プラークの破裂は、冠動脈で発生した場合、脳卒中および心臓発作の様な重篤な急性イベントにつながる可能性がある。心臓発作は、心筋に不可逆的な損傷をもたらす心筋梗塞と言う結果になり得る。プラークの種類および狭窄の程度によって患者の管理戦略が異なるので、冠動脈プラークと狭窄の程度を検出しそして特徴付けることは重要である。

40

【0003】

狭窄（解剖学的狭窄）の程度に加えて、CADの予防と治療におけるもう1つの重要な

50

側面は、そのように狭くなった解剖学的狭窄または閉塞した血管の機能評価である。

【0004】

現在、x線血管造影は、経皮的冠動脈インターベンション（PCI: Percutaneous Coronary Intervention）とも呼ばれる、狭窄した冠動脈の低侵襲手術による治療中にカテーテル検査室で使用される画像診断法である。PCI中、（インターベンション）心臓専門医は、カテーテルに取り付けられた収縮したバルーンまたは他のデバイスを、血管を通して鼠径大腿動脈または橈骨動脈から動脈の閉塞部位まで送り込む。カテーテルの挿入のガイドには、x線画像が使用される。PCIでは、通常、妨げのない血流を回復することを目的として、バルーンを膨張させて動脈を開く。動脈が開いた状態を保つために、閉塞部位にはステントまたはスキャフォールドを配置しても良い。例えば、（30～70%の内腔狭窄と定義される）中程度の冠動脈解剖学的病変の場合、狭窄が患者にとってリスクであるか否か、また処置が必要であるか否かは必ずしも明らかでは無い。狭窄の重症度が過大評価された場合、後から考えれば必要の無い治療が行われ、その結果、患者が不必要なリスクにさらされる可能性がある。一方、狭窄の重症度が過小評価された場合、狭窄が実際には重症で心筋への血流を妨げているにもかかわらず、患者が治療されないまま放置されると言うリスクが生じる可能性がある。特に、これらの状況では、適切な意思決定を支援するために追加の機能評価を行うことが望ましい。

10

【0005】

冠血流予備量比（FFR: Fractional Flow Reserve）は、PCIの効果が期待できる冠動脈病変を特定しそしてそれを効果的に標的とする方法として、過去10～15年に渡ってますます多く使用されて来ている。FFRは、冠動脈狭窄部に渡る圧力差を評価して、狭窄部が心筋への酸素供給を妨げている可能性を決定する。FFRの特徴付けでは、通常、圧力変換ワイヤを冠動脈内に経皮的に挿入し、そして病変の後（遠位）と前（近位）の圧力を測定する。この評価は、カテーテル検査室で行われる。最大充血の場合に、心筋への血流が心筋灌流圧に比例するので、FFRは、充血状態で行うのが最適である。このため、非特許文献1に記載されているように、FFRは、冠動脈病変の機能的重症度の定量的な評価を提供する。非特許文献2および非特許文献3のガイドラインは、中等度（30～70%）の冠動脈狭窄の患者にはFFRの使用を推奨しているが、定量的冠動脈分析（QCA: Quantitative Coronary Analysis）による裏付けの有無にかかわらず、経皮的冠動脈インターベンションの患者を選択する手順の90%以上で、依然として、x線冠動脈造影検査の目視評価しか使用されていない（非特許文献4）。しかしながら、FFRには幾つかの欠点がある。例えば、FFRの特徴付けは、1回しか使用することが出来ない圧力ワイヤの追加コストを要する可能性がある。更に、FFRの特徴付けには、関連するコストおよび手順時間が伴う侵襲的カテーテル法を必要とする可能性がある。また、（最大の）充血を誘発するために、薬剤注入（アデノシンまたはパパベリン）の追加が必要になる場合があり、これは患者にとって余分な負担になる。

20

30

【0006】

冠動脈コンピュータ断層撮影（CT: Computed Tomography）血管造影（CCTA: Coronary Computed Tomography Angiography）は、冠動脈の解剖学的評価のための非侵襲的画像診断法であるが、冠動脈病変の機能的意義は評価しない。CCTAは、その陰性予測値が著しく高くそして非侵襲的であるので、CCTAの主要な強みは、CADを除外する優れた能力にある。CCTAは、有意な冠動脈疾患の存在を確実に除外することが出来るが、CCTAで見られる高度狭窄の多くは血流制限を起こすことはない。この偽陽性結果の可能性は、CCTAの広範な使用により、临床上不要な冠動脈血行再建術が行われる可能性があるという懸念を生じさせて来ている。CCTAのこの特異度の欠如は、CADの血行動態的有意性を判断する際のCCTAの主要な制限の1つである（非特許文献5）。この結果、CCTAは、患者への不必要なインターベンションにつながる可能性があり、患者に更なるリスクをもたらし、そして不必要な医療費を発生させる可能性がある。

40

【0007】

50

非特許文献6および特許文献1には、CCTAからFFRを定量化する非侵襲的方法（FFRCT）が、記載されている。この技術は、左冠動脈と右冠動脈の両方が起始する領域をカバーする上行大動脈の一部を含む冠動脈ツリーの半自動セグメンテーション後に、CCTAに適用される計算流体力学（CFD: Computational Fluid Dynamics）を使用する。血液を、ナビエ・ストークス（Navier-Stokes）方程式を使用して非圧縮ニュートン流体としてモデル化し、そして並列スーパーコンピュータの有限要素法を使用して適切な初期条件と境界条件に従って解いて、冠動脈の3次元（3D）血流と圧力が、シミュレートされる。FFRCTは、アデノシン注入なしのアデノシン誘発性充血の状態に対してモデル化される。このプロセスは、計算が複雑で時間がかかり、そして数時間もかかる場合があり、そしてセグメンテーションの結果である3D解剖学的冠動脈モデルに大きく依存するので、これには上記と同じ制限がある。

10

【0008】

CFDベースのFFR予測方法の開発に加えて、CCTAから得られた定量的指標と測定されたFFR値とを相関させるアプローチが登場した。これらの臨床指標は、例えば、経腔的減衰勾配（非特許文献40；非特許文献41）またはブランクボリューム（非特許文献42；非特許文献43）により冠動脈を評価または狭窄度（非特許文献44；非特許文献43）またはコントラスト密度差（非特許文献45；非特許文献46）を定量化することにより、冠動脈を特徴づける。計算された指標の数学的単純さと直感的な設計が、これらの解釈を可能にするが、CCTA上のFFRと冠動脈特性との複雑な関係をモデル化することは、これらの能力を制限する。このため、臨床指標によるFFR予測を精緻化するために、複数の指標を組み合わせたマシン学習分類器が採用された（非特許文献47；Itu外、2016；非特許文献48；非特許文献43；非特許文献49）。これにより、単一の指標のパフォーマンスと比較して、パフォーマンスが大幅に向上した。しかしながら、これらの指標ベースの作業には、CFDベースの方法と同じ欠点がある。つまり、指標を計算するために、冠動脈内腔の正確なセグメンテーションを必要とし、これが、特に病理が存在する場合、非常に困難になる可能性がある（非特許文献50）。これらの方法は、通常、出発点として自動セグメンテーション方法を使用するので、自動セグメンテーションの誤差に対し、定期的に大幅な手動操作が必要になる。

20

【先行技術文献】

【特許文献】

30

【0009】

【特許文献1】米国特許第8,315,812号

【特許文献2】米国特許出願第15/933,854号

【特許文献3】米国特許出願第16/379,248号

【特許文献4】米国特許第10,699,407号

【特許文献5】米国特許第11,083,377号（定量的血行動態フロー解析の方法および装置）

【特許文献6】米国特許第10,176,575号（マシン学習に基づく血管閉塞を評価する方法およびシステム）

【特許文献7】WO2012/028190A1（再帰的に分割する管状臓器のツリーの定量分析の方法および装置）

40

【非特許文献】

【0010】

【非特許文献1】Pijls外、「冠動脈狭窄の機能的重症度を評価するための冠血流予備量比の測定」、N Engl J Med 1996, 334:1703-1708

【非特許文献2】欧州心臓病学会（ESC: the European Society of Cardiology）のガイドライン

【非特許文献3】米国心臓病学会／米国心臓協会（ACC／AHA: the American College of Cardiology/American Heart Association）のガイドライン

【非特許文献4】Kleiman外、「全てをまとめる:心臓カテーテル法における生理学と

50

解剖学の統合」、J Am Coll Cardiol. 2011;58:1219-1221

【非特許文献5】Meijboer外、「冠動脈狭窄の包括的評価：安定狭心症患者におけるコンピュータ断層撮影冠動脈造影と従来の冠動脈造影との部分的血流予備能との相関」、Journal of the American College of Cardiology 52 (8) (2008) 636-643

【非特許文献6】Taylor外、「心臓コンピュータ断層撮影に応用された計算流体力学による非侵襲的心拍出量予備量定量化」、Journal of the American College of Cardiology, Vol. 61, No. 22, 2013

【非特許文献7】Litjens外、「医療画像分析における深層学習の調査」、Med Image Anal. 2017 Dec;42:60-88

【非特許文献8】Suganyadevi外、「医療画像分析における深層学習のレビュー」、International journal of multimedia information retrieval vol. 11,1 (2022)

【非特許文献9】Varoquaux外、「医療用画像処理におけるマシン学習：方法的失敗と将来に向けた推奨事項」、NPJ digital medicine vol. 5,1 48. 12 Apr. 2022

【非特許文献10】Abbara外、「冠動脈コンピュータ断層撮影血管造影の実施および取得に関するSCCTガイドライン：北米心血管画像化学会(NASCI)が推奨する心血管コンピュータ断層撮影ガイドライン委員会の報告書」、J Cardiovasc Comput Tomogr. 2016 Nov-Dec;10(6):435-449

【非特許文献11】Metz外、「コンピュータ断層撮影血管造影データにおける半自動冠動脈中心線抽出」、proceedings / IEEE International Symposium on Biomedical Imaging: from nano to macro, May 2007

【非特許文献12】Wolterink外、「CNNベースの方向分類器を使用した心臓CT血管造影における冠動脈中心線抽出」、Med Image Anal. 2019 Jan;51:46-60

【非特許文献13】Austen外、「冠動脈疾患の評価を受けた患者の報告システム。冠動脈疾患のグレーディングに関する特別委員会の報告書、心血管外科評議会、米国心臓協会」、Circulation 51, 5-40. 1975

【非特許文献14】Wolterink外、「ペア畳み込みニューラルネットワークを使用した心臓CT血管造影における冠動脈カルシウムスコアリングの自動化」、Medical Image Analysis 34, 123-136 (2016) Medical Image Analysis 34, 123-136 (2016)

【非特許文献15】Wolterink外、「心臓CT血管造影における冠動脈セグメンテーションのためのグラフ畳み込みネットワーク」、In: Zhang D, Zhou L, Jie B, Liu M, editors. Graph Learning in Medical Imaging. Lecture Notes in Computer Science. Cham: Springer International Publishing (2019). p. 62-9

【非特許文献16】Girasis C,外、「分岐病変の高度な3次元定量的冠動脈造影評価：方法論とファントム検証」、EuroIntervention 2013; 8: 1451-1460

【非特許文献17】Baka外、「非剛性2D/3D冠動脈登録用の有向ガウス混合モデル」、IEEE Trans Med Imaging. 2014 May; 33(5):1023-34

【非特許文献18】Javorszky外、「冠動脈CT血管造影における深層学習ベースのアテローム性冠動脈プラークのセグメンテーション」、European radiology vol. 32, 10 (2022)

【非特許文献19】Vaswani外、「必要なのは注目のみ」、Advances in Neural Information Processing Systems. Vol. 30. Curran Associates Inc. 2017

【非特許文献20】Muller外、「深層畳み込みニューラルネットワークによるアンサンブル学習最適化医療画像分類の分析」、IEEE Access, vol. 10, pp. 66467-66480, 2022

【非特許文献21】Lakshminarayanan外、「深層アンサンブルを使用したシンプルでスケラブルな予測不確実性推定」、Advances in Neural Information Processing Systems. Vol. 30. Curran Associates Inc (2017)

【非特許文献22】Loshchilov および Hutter F,「分離重み減衰の正則化」、International Conference on Learning Representations-ICLR 2019

10

20

30

40

50

【非特許文献 23】Sonck 外、「電動式冠血流予備量比プルバック：精度と再現性」、*Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Sep 1;96(3):E230-E237

【非特許文献 24】Masdjedi 外、「冠血流予備量比を計算するための 3 次元定量的冠動脈造影ベースのソフトウェアの検証：FAST 研究」、*EuroIntervention.* 2020 Sep 18;16(7):591-599

【非特許文献 25】Guibas L 外、「一般的な細分化の操作およびボロノイ図の計算のための基礎」、*ACM Trans Graph* 4:74-123 1985

【非特許文献 26】Wolterink 外、「心臓 CT 血管造影における冠動脈セグメンテーションのためのグラフ畳み込みネットワーク」、*International Workshop on Graph Learning in Medical Imaging*. Springer, Cham, 2019

【非特許文献 27】Dey 外、「冠動脈 CT 血管造影からの非石灰化および石灰化冠動脈プラークの自動 3 次元定量化」、*Cardiovasc Comput Tomogr.* 2009, 3(6):372-382

【非特許文献 28】Kingma 外、「自動エンコーディング変分ベイズ」、*Auto-encoding variational bayes arXiv arXiv:1312.6114*, 2013

【非特許文献 29】Kingma 外、「深層生成モデルによる半教師あり学習」、*Advances in neural information processing systems*, 2014, pp. 3581-3589

【非特許文献 30】Gronenschild E 外、「CAAS II: オフラインおよびオンライン定量的冠動脈造影のための第 2 世代システム」、*Cardiovascular Diagnosis* 1994; 33: 61-75

【非特許文献 31】Sonck 外、「電動部分血流予備量プルバック：精度と再現性」、*Catheter Cardiovasc Interv.* 2020 Sep 1;96(3):E230-E237

【非特許文献 32】Parzen 外、「確率密度関数およびモードの推定に対して」、*The Annals of Mathematical Statistics* 33 (3), 1962, pp. 1065-1076

【非特許文献 33】Harle T 外、「生体内狭窄重症度の冠動脈内指標に対する静水圧の影響」、*Clin Res Cardiol* 2018 107:222-232

【非特許文献 34】Kooijman 外、「単一視野のシネアングイオグラムからお冠動脈疾患の重篤度のコンピュータ支援定量化」、*Symposium on Medical Imaging and Image Interpretation*. 1982: 59-64 (IEEE catalog no. 82CH1804-4)

【非特許文献 35】Bruns 外、「デュアルエネルギーおよびシングルエネルギー非造影心臓 CT における心臓全体のセグメンテーションのためのデュアルエネルギー情報からの深層学習」、*Medical Physics* 47, 2020, pp. 5048-5060

【非特許文献 36】Wu 外、「グラフニューラルネットワークに関する包括的な調査」、*IEEE Transactions on Neural Networks and Learning Systems* 32, 2021, pp. 4-24

【非特許文献 37】Hampe 外、「冠動脈ツリー状突起のセグメントラベル付けのためのグラフ注意ネットワーク」、*Medical Imaging 2021: Image Processing*

【非特許文献 38】Austen 外、「冠動脈疾患の評価を受けた患者の報告システム。冠動脈疾患のグレーディングに関する特別委員会の報告書、米国心臓協会、心臓血管外科評議会」、*Circulation* 1975;51, 5-40

【非特許文献 39】Wolterink 外、「CNN ベースの方向分類器を使用した心臓 CT 血管造影における冠動脈中心線の抽出」、*Med Image Anal.* 2019 Jan;51:46-60

【非特許文献 40】Wong DTL, Ko BS, Cameron JD, Nerlekar N, Leung MCH, Malaiapan Y 外、「冠動脈 CT 血管造影における経管的減衰勾配は、機能的に有意な冠動脈狭窄の特定に対する新しい非侵襲的アプローチである：部分血流予備能との比較」、*J Am Coll Cardiol.* (2013) 61:1271-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.029

【非特許文献 41】Ko BS, Wong DTL, Norgaard BL, Leong DP, Cameron JD, Gaur S 外、「血行動態的に有意な冠動脈狭窄の診断における、320 検出器列 CT 血管造影から得られる経管的減衰勾配と非侵襲的部分血流予備能の診断性能：NXT サブスタディ」、*Radiology.* (2016) 279:75-83. doi: 10.1148/radiol.2015150383

10

20

30

40

50

【非特許文献42】Diaz-Zamudio M, Dey D, Schuhbaeck A, Nakazato R, Gransar H, Slomka PJ, 外、「冠動脈CT血管造影からの自動定量プラーク負荷により、中間冠動脈病変における分数血流予備量を使用して、非侵襲的に血行動態の有意性を予測する」、Radiology. (2015) 276:408-15. doi: 10.1148/radiol.2015141648

【非特許文献43】Otaki Y, Han D, Klein E, Gransar H, Park RH, Tamarappoo B, 外、「FFR_{CT}の検査の選択において、狭窄に対する冠動脈CT血管造影での高リスクプラーク特徴の半定量評価の価値」、J Cardiovasc Comput Tomogr. (2021) 16:27-33. doi: 10.1016/j.jcct.2021.06.004

【非特許文献44】Gould KL, Lipscomb K, Calvert C., 「進行性冠動脈狭窄時の遠位冠動脈血管床の代償性変化」、Circulation. (1975) 51:1085-94. doi: 10.1161/01.CIR.51.6.1085 10

【非特許文献45】Dey D, Achenbach S, Schuhbaeck A, Pflederer T, Nakazato R, Slomka PJ, 外、「初回急性冠症候群患者と安定冠動脈疾患患者における冠動脈CT血管造影による定量的アテローム性動脈硬化性プラーク負荷の比較」、J Cardiovasc Comput Tomogr. (2014) 8:368-74. doi: 10.1016/j.jcct.2014.07.007

【非特許文献46】Hell MM, Dey D, Marwan M, Achenbach S, Schmid J, Schuhbaeck A., 「冠動脈CT血管造影における造影濃度差による血行動態上有意な冠動脈狭窄の非侵襲的予測」、Eur J Radiol. (2015) 84:1502-8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.024

【非特許文献47】Ko BS, Wong DTL, Cameron JD, Leong DP, Soh S, Nerlekar N, 外、「ASLスコア：中等度の重症度を持つ病変における機能的に有意な冠動脈狭窄を予測するためのCT血管造影指数－診断正解率」、Radiology. (2015) 276:91-101. doi: 10.1148/radiol.15141231 20

【非特許文献48】Dey D, Gaur S, Ovrehus KA, Slomka PJ, Betancur J, Goeller M, 外、「マシン学習を使用した定量的冠動脈CT血管造影からの病変特異的虚血の統合予測：多施設研究」、Eur Radiol. (2018) 28:2655-64. doi: 10.1007/s00330-017-5223-z

【非特許文献49】Yang S, Koo BK, Hoshino M, Lee JM, Murai T, Park J, 外、「マシン学習を使用した機能的に有意な冠動脈疾患と転帰のCT血管造影とプラーク予測因子」、JACC Cardiovascular imaging. (2021) 14:629-41. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.08.025 30

【非特許文献50】Ghanem AM, Hamimi AH, Matta JR, Carass A, Elgarf RM, Gharib AM, 外、「3D冠動脈CT血管造影からの冠動脈壁および動脈硬化性プラークの自動セグメンテーション」、Sci Rep. (2019) 9:47. doi: 10.1038/s41598-018-37168-4

【非特許文献51】Loshchilov, I., Hutter, F., 2019., 「分離重み減衰の正則化」、International Conference on Learning Representations - ICLR 2019

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0011】

従って、冠動脈系の詳細な形態に依存せずに、（プラークの種類、解剖学的病変の重症度、機能的冠動脈病変の重症度の様な）冠動脈病変パラメータを得ることが必要となる。

【課題を解決しようとする手段】

【0012】

本明細書の態様に従って、ボリューム画像データの深層学習ベースの分析により血管閉塞を評価する方法が、提供される。

【0013】

以前の深層学習研究（特許文献2および特許文献3）では、関心領域に焦点を当てて関心動脈の心筋および／またはMPRを抽出して、血管閉塞の機能的重症度を評価する幾つかの方法が、開示された。

10

20

30

40

50

【0014】

本出願では、畳み込みニューラルネットワーク（CNN: convolutional neural network）または変分オートエンコーダを使用して関心血管に沿った追加の特徴または特性を抽出する新しい深層学習方法およびシステムが提供される。更に、特徴または特性は、冠動脈中心線ツリーから直接抽出することが出来る。このような特徴は、冠動脈中心線ポイントごとに、それが主動脈にあるか側枝にあるかおよびその場所に分岐が存在するか否かを示す。これらの特徴は、血管閉塞を評価するために、他の抽出された特徴と組み合わせて使用することが出来る。この目的のために、第2のネットワークが、FFR値、FFR降下、プルバックFFRの回帰と動脈閉塞の機能的意義の分類化の両方を実行するようにトレーニングされる。

10

【0015】

本明細書の実施形態では、患者の関心血管の閉塞を評価する方法は、

（例えば、冠動脈または冠動脈ツリーの様な）関心血管のボリューム画像データセット（例えば、CCTA画像データ）を得るステップ；

前記関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するために、前記ボリューム画像データセットを分析するステップ；

前記ボリューム画像データセットおよび前記関心血管の前記軸方向の軌跡を表す前記データに基づいて、多断面再構成（MPR: Multi-Planer Reformatted）画像を生成するステップ；

前記MPR画像が与えられると、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の複数の特徴を特徴付ける特徴データを出力する第1のマシン学習ネットワークに、前記MPR画像を入力として供給するステップ；

20

前記第1のマシン学習ネットワークとは別個の異なる分析によって、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の少なくとも1つの追加の特徴を特徴付ける追加データを生成するステップ；および

前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された前記データおよび前記追加データを、前記入力データが与えられると、前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付けるデータを出力する第2のマシン学習ネットワークに、入力データとして供給するステップ

を備える。

30

【0016】

この方法は、前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示または出力するステップを更に備えても良い。

【0017】

この追加データは、前記MPR画像の分析および／または前記ボリューム画像データセットの分析および／または前記ボリューム画像データセットから得られた冠動脈中心線ツリーから生成させても良い。

【0018】

この追加データは、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った側枝および分岐の少なくとも1つおよび／または前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った軟性プラーク面積、混合プラーク面積または他の特有な特徴の少なくとも1つを特徴付けても良い。

40

【0019】

この追加データは、前記関心血管に関連する前記心筋の局所部分を更に特徴付けても良い。

【0020】

精緻化として、前記第2のマシン学習ネットワークが出力する前記データは、前記関心血管全体の冠血流予備量比（FFR）値を含み、そして前記第2のマシン学習ネットワークは、複数の患者のFFR値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされるのが有利である。

【0021】

50

更なる精緻化では、前記第2のマシン学習ネットワークが出力する前記データが、前記関心血管に沿った中心線ポイントの冠血流予備量比（FFR）値を含み、そして、前記第2のマシン学習ネットワークが、複数の患者の血管中心線ポイントに関連付けられたFFR値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる。

【0022】

更に、更なる精緻化では、前記第2のマシン学習ネットワークが出力する前記データが、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表し、そして前記第2のマシン学習ネットワークが、複数の患者の機能的に有意な狭窄の存在を表す参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる。

10

【0023】

一実施形態では、前記第1のマシン学習ネットワークが出力する前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（内腔面積および／または内腔減衰の様な）内腔特性に関連する少なくとも1つの特徴を含む。

【0024】

精緻化では、前記第1のマシン学習ネットワークが出力する前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の前記特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（カルシウムプラーク面積、軟性プラーク面積、混合プラーク面積の様な）プラーク特性に関連する少なくとも1つの特徴を含む。

20

【0025】

前記第1のマシン学習ネットワークが、前記第1のマシン学習ネットワークが出力する前記特徴データによって特徴付けられる前記複数の前記特徴の参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用してトレーニングされる畳み込みニューラルネットワークを、備えることが有利である。

【0026】

前記参照アノテーションは、対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって導出させても良い。

【0027】

前記第2のマシン学習ネットワークは、前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記出力データに対するボリューム画像データおよび対応する参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用してトレーニングされる畳み込みニューラルネットワークを、備えることが有利である。

30

【0028】

前記参照アノテーションは、前記対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または前記対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって導出させても良い。

【0029】

前記第2のマシン学習システムの畳み込みニューラルネットワークは、冠血流予備量比（FFR）値を出力する回帰ヘッドを含んでも良い。

40

【0030】

精緻化では、前記第2のマシン学習システムの畳み込みニューラルネットワークは、更に、前記関心血管に沿った中心線ポイントの冠血流予備量比（FFR）値を出力するアキュムレータを含む。

【0031】

前記第2のマシン学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークは、機能的に有意な狭窄の前記存在の予測を表すデータを出力する分類化ヘッドを含んでも良い。

【0032】

一側面によると、本明細書の実施形態は、患者の関心血管の閉塞を評価するためのシス

50

テムにも関連していて、前記システムは、メモリに格納されたプログラム命令を実行するときに、本明細書の実施形態による方法の一部または全ての操作を実行するように構成されている少なくとも1つのプロセッサを、備える。

【0033】

前記システムは、前記ボリューム画像データセットを取得するように構成されている画像取得サブシステムおよび／または前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示するように構成されているディスプレイサブシステムを、備えることが有利である。

【0034】

更に別のバリエーションも考えられる。例えば、実施形態は、前記第1のマシン学習ネットワークに供給される、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った0個以上の分岐または側枝の存在を特徴付ける第1の特徴データを生成するステップを含む。

【0035】

別の実施形態では、前記追加特徴データおよび／または前記M R P画像の一部または全部が、前記関心血管のシミュレートされたまたは計画された治療に基づいて調整される。

【0036】

更なる実施形態では、前記第1のマシン学習ネットワークは、前記M P R画像が与えられると、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の特徴を特徴付ける複数の潜在空間エンコーディング、および／または前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の追加の特徴を特徴付ける追加特徴データを、出力するように構成することが有利である。前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された複数の潜在空間エンコーディングおよび／または前記追加特徴データは、入力データが与えられると、前記関心血管の前記シミュレートされたまたは計画された治療を考慮した前記関心血管のF F Rプルバックを特徴付けるデータを出力する前記第2のマシン学習ネットワークに、供給しても良い。

【0037】

実施形態は、患者の関心血管のボリューム画像データから冠動脈ツリーを抽出するための方法およびシステムも提供しても良いし、これには、以下の操作の1つ、一部または全てが含まれる：

前記関心血管のボリューム画像データセットを得る操作；

前記画像データセット内の複数のシードポイントを追跡する操作；

前記画像データセット内の冠動脈ツリーの初期表現を抽出するために、複数のシードポイントを使用する操作；

前記冠動脈ツリーの精緻化された表現を生成するために、前記冠動脈ツリーの初期表現をグラフ畳み込みニューラルネットワークの第1のアンサンブルに入力する操作；

前記冠動脈ツリーの前記精緻化された表現のセグメントのラベルを生成するために、グラフ畳み込みニューラルネットワークの第2のアンサンブルを使用する操作。

【0038】

他の側面が、以下で説明されそして請求される。

【0039】

本開示の特徴およびそこから得られる利点は、以下で説明される添付図面に示される、限定されない実施形態の以下の説明からより明らかになるであろう。

【図面の簡単な説明】

【0040】

【図1】冠動脈アテローム性動脈硬化症の例を示す。

【図2】本出願の実施形態における、1つ以上の冠動脈における機能的に有意な病変の重症度を決定するためのマシン学習ベースの方法のフローチャートを示す。

【図3】例示的なC Tシステムの機能ブロック図を示す。

【図4】C C T Aデータセットから抽出された冠動脈中心線ツリーを示す。

【図5 a】ボリュームM P R画像の作成を示す。

10

20

30

40

50

- 【図 5 b】ボリューム M P R 画像の作成を示す。
- 【図 5 c】ボリューム M P R 画像の作成を示す。
- 【図 5 d】ボリューム M P R 画像の作成を示す。
- 【図 5 e】ボリューム M P R 画像の作成を示す。
- 【図 6】動脈特性を抽出するためのネットワークのアーキテクチャの例を示す。
- 【図 7 a】C C T A 画像データセットとプルバック F F R 参照値の位置合わせ方法の概略図を示す。
- 【図 7 b】C C T A 画像データセットとプルバック F F R 参照値の位置合わせ方法の概略図を示す。
- 【図 7 c】C C T A 画像データセットとプルバック F F R 参照値の位置合わせ方法の概略図を示す。 10
- 【図 8】5つの動脈特性を抽出するためのネットワークのアーキテクチャの例を示す。
- 【図 9】狭窄評価ネットワークの概略図である。
- 【図 10】狭窄評価ネットワーク（図 7）を拡張／調整して、関心血管に沿った中心線ポイントごとの F F R 値を追加出力として含める概略図である。
- 【図 11】関心血管の中心線ポイントの F F R 値を表示するグラフィカルユーザインターフェース（ディスプレイ画面）の例を示す。
- 【図 12】C A A S W o r k s t a t i o n を使用して冠動脈回旋枝の計算された F F R プルバックを得る例を示す。
- 【図 13】狭窄評価ネットワークでの使用のため、特許文献 4 に記載されている軟性ブラーク面積と混合ブラーク面積の抽出を含めるための、狭窄評価ネットワーク（図 9 または図 10）の拡張／調整の概略図である。 20
- 【図 14】深層学習ネットワーク（図 9、図 10、図 13）の拡張／調整の概略図であり、心臓の心筋を特徴付けるデータの抽出を含めたものである。この抽出は、「マシン学習ベースの狭窄評価」ネットワークで使用される。
- 【図 15】心臓の心筋を冠動脈で覆われた領域に細分化した心臓の概略図である。
- 【図 16】深層学習ネットワーク（図 9、図 10、図 13）の拡張／調整の別の概略図であり、心臓の心筋を特徴付けるデータの抽出を「マシン学習ベースの狭窄評価」ネットワークで使用するために含めている。
- 【図 17】本出願の一実施形態による、関心血管（例えば、1つ以上の冠動脈）の軸方向の軌跡に沿った機能的に有意な病変の重症度を決定するマシン学習ベースの方法のフローチャートを示す。 30
- 【図 18】図 17 のフローチャートに記載されているマシン学習ベースの方法の高レベルの概略図を示す。
- 【図 19 a】展開された変分オートエンコーダのアーキテクチャの概略図である。
- 【図 19 b】展開された変分オートエンコーダのアーキテクチャの概略図であり、変分オートエンコーダの教師なし部分と教師あり部分を示す。
- 【図 20】F F R プルバックネットワークのネットワークアーキテクチャの例を示す。
- 【図 21】マシン学習ベースの狭窄評価ネットワーク（206、図 2）とマシン学習ベースの F F R プルバックネットワーク（1706、図 17）を組み合わせたネットワークの概略図である。 40
- 【図 22】図 21 のマシン学習ベースの F F R プルバックネットワークアーキテクチャに関して心筋特性を統合するための図を示す。
- 【図 23】本出願の一実施形態による仮想ステント配置をシミュレートするためのマシン学習ベースの方法のフローチャートを示す。
- 【図 24】成功する P C I 治療のシミュレーションのために動脈特性を変更する図を示す。
- 【図 25】病変セグメントを自動的に定義し、病変セグメント内の健常な参照面積を計算する方法を示す。
- 【図 26】変分オートエンコーダの密な潜在空間を利用して仮想ステント配置をシミュレ 50

ートする自動方法を示す。

【図 2 7】図 2 7 を参照して説明した方法による、誤った仮想ステント配置を示す。

【図 2 8】本出願の一実施形態による、冠動脈ツリーの自動抽出および解剖学的ラベル付けのためのマシン学習ベースの方法のフローチャートを示す。

【図 2 9】図 2 8 で記載されたフローチャートの高レベルの方法論を示す。

【図 3 0】重複している場合のサブグラフのマージを示す。

【図 3 1】グラフ追跡の複数のステップでの冠動脈ツリーの抽出を示す。

【図 3 2】冠動脈の中心線の追跡が冠静脈に漏れていることを示しており、セグメントをより小さなサブセグメントに分割することで、ツリーを精緻化するための明確に定義されたセグメントが得られる。これにより、冠動脈の中心線を保持し、冠静脈の中心線を削除することが出来る。

【図 3 3】図 2 8 のフローチャートに関連するグラフ畳み込みニューラルネットワーク (GCN: Graph Convolutional Neural Networks) に使用されるネットワークアーキテクチャを示す。

【図 3 4】図 2 9 のフローチャートの結果の図解である。この図は、各冠動脈セグメントが解剖学的にラベル付けされた、抽出された冠動脈ツリーを示す。

【図 3 5 a】冠動脈内のシードから開始した場合と冠静脈内のシードから開始した場合の冠動脈ツリー抽出の図解である。

【図 3 5 b】冠動脈内のシードから開始した場合と冠静脈内のシードから開始した場合の冠動脈ツリー抽出の図解である。

【図 3 5 c】冠動脈内のシードから開始した場合と冠静脈内のシードから開始した場合の冠動脈ツリー抽出の図解である。

【図 3 5 d】冠動脈内のシードから開始した場合と冠静脈内のシードから開始した場合の冠動脈ツリー抽出の図解である。

【図 3 6】CT システムの例の高レベルブロック図を示す。

【図 3 7】コンピュータシステムの例を示す。

【発明を実施するための形態】

【0041】

全体を通して使用される「目に見えない」という用語は、トレーニングフェーズ中に使用されなかったアイテムを指す。このコンテキストでのアイテムとは、ボリューム画像、参照値、特徴および／またはマシン学習モデルをトレーニングするためにトレーニングフェーズ中に使用される他のものを意味する。これに代えて、目に見えない、特徴、画像、形状および他の目に見えない項目は、操作の予測フェーズ中に分析されつつある患者または関心オブジェクトの側面を指す。

【0042】

「FFR 値」という用語は、血管内の特定の位置における FFR 値を指す。FFR 値が位置 (中心線位置) を参照せずに使用される場合、それは、関心血管内の最も遠位の位置での FFR 値を参照することが出来る。

【0043】

「FFR プルバック」または「FFR プルバックグラフ」という用語は、例えば、図 1 2 の 1 2 0 3 または図 2 6 の 2 6 1 0 で示されるような、関心血管の軸方向の軌跡に沿った FFR 値を指す。

【0044】

「FFR 降下」という用語は、関心血管の近位端から遠位端までの軸方向の軌跡に沿った FFR 値の減衰を意味する。このような減衰の急峻さは、局所冠動脈疾患とび慢性冠動脈疾患を区別することを可能にする。局所冠動脈疾患は、相対的に短い血管セグメント内での FFR プルバックの急激な圧力降下 (FFR 降下) として定義することが出来る。一方、び慢性冠動脈疾患は、血管に沿った任意の位置で有意な急激な圧力降下が無い、血管の軸方向の軌跡に沿った緩やかな圧力損失 (FFR 降下) として定義される。

【0045】

限局性病変は、狭窄部を膨張させ、この後そこにステントまたはスキャフォールドを配置することも出来るバルーンを使用することにより治療することが出来る局所的な閉塞である。び慢性病変は、異なる治療アプローチを必要とし、そして最適でない治療決定による不要なコスト、患者のリスクおよび患者の快適性を防ぐために、限局性病変とは区別する必要がある。従って、FFRプルバックを使用すると、仮想プルバックの形状に基づいて、血管に限局性病変またはび慢性病変があるか否かを決定することが出来る。

【0046】

本明細書全体を通じて、マシン学習／深層学習の分野で一般的な用語が、使用されている。これらの用語の詳細な説明については、非特許文献7、非特許文献8、非特許文献9が参照され、これら全体が参照により本明細書に組み込まれている。

10

【0047】

本出願は、造影増強ボリューム画像データセットに基づいて、対象臓器の1つ以上の血管の機能的に有意な血管閉塞を評価するマシン学習の方法およびシステムに関するものである。マシン学習は、「明示的にプログラムされなくても学習する能力をコンピュータに与える」と言うコンピュータサイエンスのサブフィールドである。人工知能におけるパターン認識と計算学習理論の研究とから発展したマシン学習は、データから学習して予測することが出来るアルゴリズムの研究と構築を探索する。この様なアルゴリズムは、サンプル入力からモデルを構築して、データ駆動型の予測または決定を行うことにより、静的なプログラム命令に厳密に従うことを不要にした。マシン学習は、明示的なアルゴリズムの設計とプログラミングが実行不可能である様々なコンピューティングタスクで採用されている。既知のクラスラベルを持つ画像のデータセットが与えられれば、マシン学習システムは、新しい画像のクラスラベルを予測することが出来る。更に、マシン学習は、マシン学習アルゴリズムを使用して、ラベルのないデータセットを分析しそしてクラスタ化する教師なし学習で、実行させることも出来る。これらのアルゴリズムは、人間の介入を必要とせずに、隠れたパターンまたはデータグループを検出する。高レベルでは、マシン学習は、2つのフェーズ：1) モデルが、タスク（例えば、FFR予測）の特定の機能を学習するようにトレーニングされるトレーニングフェーズ；および2) タスク（例えば、FFRの予測）を実行するために、このトレーニングされたモデルが目に見えないデータに展開されるテスト／検証フェーズに分けることが出来る。

20

【0048】

実施形態では、対象臓器は、冠動脈または血管、場合によっては心臓またはその一部とすることが出来る。機能的に有意な血管閉塞（狭窄または病変とも呼ばれる）は、血管の血行動態的に有意な閉塞であり、そして冠動脈に関して、冠動脈閉塞が心筋への酸素供給を妨げ、そして狭心症の症状を引き起こす可能性を定義する。冠血流予備量比とは、機能的に有意な冠動脈閉塞を評価するための血行動態指標である。冠血流予備量比に加えて、冠動脈血流予備能、瞬間無波比、充血性心筋灌流、微小循環抵抗指数、冠動脈に沿った圧力降下の様な、機能的に有意な冠動脈閉塞を評価するために、他の血行動態指標を使用することも出来る。

30

【0049】

本出願の実施形態は、マシン学習を使用して、CCTAデータから1つ以上の血管閉塞の様なCADに関する冠動脈パラメータを決定する。マシン学習は、CCTAデータセットから1つ以上の血管閉塞の機能的な有意度の様な、CADに関連する冠動脈パラメータを決定する。マシン学習は、「明示的にプログラムされていなくてもコンピュータに学習する能力を与える」と言うコンピュータサイエンスのサブフィールドである。人工知能におけるパターン認識と計算学習理論の研究から発展したマシン学習は、データから学習しそして予測を行うことができるアルゴリズムの研究と構築を探索する。この様なアルゴリズムは、サンプル入力からモデルを構築して、データ駆動型の予測または決定を行うことにより、厳密に静的なプログラム命令に従うことを不要にした。マシン学習は、明示的なアルゴリズムの設計とプログラミングが実行不可能な様々なコンピューティングタスクで採用されている。

40

50

【0050】

図2、図17、図23および図28は、それぞれ、本出願の実施形態による操作を図示するフローチャートを示す。これらの操作は、臓器（またはその一部）または他の関心オブジェクトのCCTAデータセットを取得しそして処理することが出来る画像化システムを採用する。図2、図17、図23および図28の操作（および、本明細書で説明される他の方法、アルゴリズムおよびプロセスの操作）は、プログラム命令を実行する際に1つ以上のプロセッサによって実装される。1つ以上のプロセッサは、スマートフォン、タブレットデバイス、ラップトップコンピュータ、デスクトップコンピュータ、ワークステーション、リモートサーバ、クラウドサーバ、医療ネットワークの様な様々なコンピューティングデバイスで実装させても良い。これに代えて、操作の一部を1つのコンピューティングデバイスによって実行させ、残りの操作を1つ以上の他のコンピューティングデバイスによって実行させるように、1つ以上のプロセッサを1つ以上の個別のコンピューティングデバイスに分散させても良い。

10

【0051】

図3は、ユーザインターフェースモジュール301からのコマンドに従って動作し、そしてデータ分析モジュール303にデータを提供するCT画像化装置302を含む、CTシステムの一例の機能ブロック図である。臨床医または他のユーザは、患者の少なくとも1枚のCT画像を取得して、関心ボリューム（例、患者の心臓を取り囲む冠動脈）のCCTA画像データを得る。CCTA画像データは、ハードディスク、PACSサーバ、ネットワークサーバまたはクラウドサーバにDICOM (Digital Imaging and Communications in Medicine) 形式で格納することが出来る。データ分析モジュール303は、パーソナルコンピュータ、ワークステーションまたは他のコンピュータ処理システムによって実現させても良い。データ分析モジュール303は、CTシステム302の取得されたCCTA画像データを処理して、例えば、冠動脈分析の定量化を生成する。

20

【0052】

ユーザインターフェースモジュール301は、ユーザと対話しそしてデータ分析モジュール303と通信する。ユーザインターフェースモジュール301は、視覚出力用のディスプレイ画面、タッチ入力用のタッチ画面、入力用のマウスポインタまたは他のポインティングデバイス、音声入力用のマイク、オーディオ出力用のスピーカ、入力用のキーボードおよび／またはキーパッドの様な、様々な種類の入力および出力デバイスを含むことが出来る。モジュール304は、患者の有意な冠動脈狭窄の評価を提供する。患者の関心血管の狭窄の機能的有意性を評価するために、モジュール304は、本出願に記載されている深層学習を、システムが取得した生のCCTA画像データに直接適用するように構成されている。限られたデータで堅牢なトレーニングを可能にするために、このタスクは、動脈特徴付けネットワーク（図2、204または図17、1704）および狭窄評価ネットワーク（図2、206）またはFFRプルバックネットワーク（図17、1706）の2つの連続するネットワークを使用して、分割することが出来る。動脈特徴付けネットワーク（図2、202または図17、1702）の前処理は、関心血管のCCTA画像データから関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出し、そして抽出された軸方向の軌跡と画像データとから関心血管の多断面再構成（MPR）を生成する（図2、203または図17、1703）。MPRは、関心血管のボリューム（3次元または「3D」）MPR画像および／または関心血管の2次元（または「2D」）MPR画像で表すことが出来る。

30

40

【0053】

図2、図17、図23または図28の操作は、コンピュータ製品（例えば、光ディスク、またはUSBドライブ、ネットワークサーバ、クラウドサーバの様な、他の形式の永続メモリ）に組み込まれたソフトウェアコードによって実行することが出来る。ソフトウェアコードは、図2、図17、図23または図28の操作を実行するために、データ処理システムのメモリに直接ロードすることが出来る。

【0054】

この例では、画像化システムが、関心血管の少なくとも1つのCCTAデータセットを

50

取得しそして格納することが想定されている。C T スキャンを提供することが出来る如何なる画像化デバイスも、この目的に使用することが出来る。

【0055】

本出願は、C C T A データセットに基づく冠動脈病変パラメータ分析において特に有利であり、そしてこれは、主にこの分野（特に、患者の分類化）に関して開示されるであろう。

【0056】

本出願の実施形態は、図2を参照して開示される。図2に示されるステップは、当然、任意の論理的順序で実行することが出来、そして部分的に省略することが出来る。

【0057】

図2のステップ201では、C C T A 画像データセットが得られる。この様なC C T A 画像データセットは、単一のコントラスト強調C C T A データセットの様なボリュームC C T A 画像データセットを表すことが出来る。このC C T A データセットは、画像アーカイブおよび通信システム（P A C S）またはV N A（ベンダニュートラルアーカイブ：V endor Neutral Archive）の様なデジタル格納データベース、ローカルデジタル格納データベース、クラウドデータベースの様から得る、またはC T 画像診断装置から直接取得することが出来る。このC C T A データセットは、造影剤を注入して関心血管（例、冠動脈または血管）を強調するC T 画像診断操作によって取得することが出来る。C C T A の少なくとも1つの目的は、画像化中に心臓および／または冠動脈の解剖学的構造を強調するために、通常は肘窩静脈への静脈内注射によって外因性造影剤を注入して、心臓および冠動脈の解剖学的構造を識別することである。非特許文献10に記載されているC C T A の実施および取得に関する心血管コンピュータ断層撮影学会ガイドライン（Society of Cardiovascular Computed Tomography Guidelines）によると、造影剤の注入は、冠動脈系に十分な造影剤が含まれ、冠動脈内腔が周囲の軟部組織から明確に区別できるようになる、タイミングが調整される。これにより、医師は、最適な画質と正解率で、内腔狭窄と冠動脈狭窄を評価することが出来る。このガイドラインでは、冠動脈の適切な不透明化を確実にするために、C C T A 画像の取得は、通常、既定の（ほとんどの場合、下行大動脈に関係する）解剖学的構造で既定の閾値減衰値に達した後、または上行大動脈で強調が最初に表示された後、一定の遅延時間待機することによって、開始されると述べられている。更に、C T 画像化操作は、患者のE C G 信号の分析によってトリガさせることが出来る。

【0058】

ステップ202で、プロセッサは、関心血管に沿って延在する軸方向の軌跡を表すデータを抽出する。例えば、軸方向の軌跡は、関心血管に沿って延在する中心線に対応しているても良い。関心血管が冠動脈を表す場合、軸方向の軌跡は、冠動脈の中心線に対応しているても良く、この場合プロセッサが、そこから冠動脈の中心線を抽出する。冠動脈中心線は、関心冠動脈セクションに沿った冠動脈内腔の中心を表す。これは、単一の冠動脈、冠動脈分岐または完全な冠動脈ツリーとすることが出来る。関心冠動脈セクションが1つ以上の分岐を含む場合、冠動脈中心線は、分岐も含むがその側枝は含まないであろう。

【0059】

分岐および／または冠動脈ツリーが分析される場合、複数の中心線を表すデータは、ステップ202で抽出することが出来る。現在のアプリケーションの目的では、抽出された冠動脈中心線が、冠動脈内腔の中心を正確に表す必要は無い。冠動脈内腔を超えるべきではないが、冠動脈中心線の推定は大まかでも十分である。冠動脈中心線の抽出は、手動または（半）自動で実行することが出来る。半自動アプローチの例は、非特許文献11に記載されている。冠動脈中心線の自動抽出法の例は、マシン学習を利用して冠動脈中心線を自動的に抽出する非特許文献12に記載されている。この方法は、関心動脈に単一のシードポイントを配置した後、C C T A 画像データセットで視覚化された開口部と最遠位ポイントの間の冠動脈中心線を抽出する。好ましい実施形態では、完全な冠動脈中心線ツリーが自動的に抽出され、この際各冠動脈セグメントは、例えば、米国心臓協会（American

10

20

30

40

50

Heart Association) によって導入されたモデルに従って自動的にラベル付けされる (非特許文献 13)。この方法は、図 28 のフローチャートと、図 29 に示されるその高レベルの方法論を参照して更に説明される。関心血管は、ユーザが識別することも、または例えば、左前下行枝 (LAD)、左回旋枝 (LCx)、または右冠動脈 (RCA) として事前に定義しておくことも、または図 28 のフローチャートを参照して記載される方法によって自動的に識別させることも出来る。図 4 は、CCTA データセット (401) から抽出された中心線ツリー (403) の例を示す。CCTA データセットは、複数の 2D 画像 (401) により構成されていて、この結果取得されたボリュームが生成され (これは、この取得されたボリュームのボリュームレンダリング 402 によって表される)。動脈が複数ある場合、図 2 または図 17 または図 23 で説明する方法は、例えば、LAD、LCx、および RCA の様な、複数の関心血管に対して自動的に実行させることが出来る。これらの複数の関心血管は、図 28 で説明する方法によって事前に定義しそして自動的に抽出することが出来る。

10

【0060】

ステップ 203 では、ステップ 202 で抽出された、関心血管に沿って延在する軸方向の軌跡 (または中心線) を表すデータを使用して、関心冠動脈の 3 次元 (3D) 多断面再構成 (MPR) 画像が作成される。図 5a-5d は、ボリューム 3D MPR 画像の作成の図解を提供する。図 5a の画像 501 は、3D MPR 画像を作成するための例として右冠動脈 502 が選択されている、CCTA データセット (図 2、201) のボリュームレンダリングを示す。3D MPR 画像には、直線 MPR と曲面 MPR が存在する。曲面 MPR の場合と同様に直線 MPR の場合、画像データセット 201 から等方性の 3D MPR 画像を作成するために、抽出された軸 (例: 中心線) 方向の軌跡が、使用される。3D MPR 画像の解像度は、事前に定義されていて、そして例えば、三線補間を使用して 0.2 mm である。3D MPR 画像は、例えば、三線補間を使用して、非等方性で (例えば、平面内ピクセルサイズを 0.1 mm、連続する中心線ポイント間の距離を 0.25 mm にして) 作成することも出来る。

20

【0061】

3D MPR 画像の作成には、冠動脈の中心線が直方体画像 504 の中心になるように、直方体画像 503 を定義して、抽出された軸方向の軌跡 502 (例: 冠動脈の中心線) に沿って画像データをサンプリングする (この結果、直線 MPR が作成される) ことを関与させることが出来る。図 5b の画像 503 は、直方体の再サンプリング画像 (直線 MPR) を示していて、そして解釈を容易にするために、1つの「スライス」が、直方体の再サンプリング画像内に視覚化されている。図 5c の画像 505 は、同じ再サンプリング画像の 1つの「スライス」を示しているが、視覚化平面は、中心線 504 を中心に回転させた、抽出された右冠動脈内の冠動脈分岐 (506) の視覚化を示している。

30

【0062】

これに代えて、3D MPR 画像の作成には、軸方向軌跡 502 (例: 冠動脈中心線) の曲線コースに沿って画像をサンプリングする (この結果、曲面 MPR が得られる) ことを関係付けることが出来る。図 5c の画像 508a および 508b は、直方体の再サンプリング画像 (直線 MPR) 内で視覚化平面が回転していることを示す。図 5d と 5e は、曲面 3D MPR 画像でありそして単一の「スライス」として視覚化されている 2つの例を示す。ここで、スライスの向きは、曲面の冠動脈に沿って回転させることが出来る曲面を指す。繰り返すが、これは、視覚化目的のためだけのものであり、このアプリケーションは、完全な 3D 直線 MPR 画像または曲面 MPR 画像を使用するであろう。曲面 MPR 画像の利点は、抽出された中心線の曲率または曲がり具合を、このアプリケーション内に記載されているマシン学習ネットワークアーキテクチャ内で考慮することが出来ることである。

40

【0063】

代替の実施形態では、ステップ 203 で作成される MPR 画像は、関心血管の 2 次元 (または「2D」) MPR 画像で表すことが出来る。

50

【0064】

ステップ204で、ステップ203のMPR画像が、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークに供給される。このネットワークは、MPR画像を入力として、関心血管の中心線に沿う関心血管の特徴を特徴付けるデータ（信号）を抽出する。

【0065】

実施形態では、ステップ204のマシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークは、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）アーキテクチャを採用する。CNNアーキテクチャは、通常、入力層、隠れ層および出力層を含む。隠れ層は、畳み込みを実行する1つ以上の層を含む。通常、これは、畳み込みカーネルと層の入力行列とのドット積を実行する層を含む。この積は、通常、フロベニウス（Frobenius）内積であり、そしてその活性化関数は、一般に、整流化線形ユニット（ReLU: Rectified Linear Unit）である。畳み込みカーネルが、層の入力行列に沿ってスライドすると、畳み込み演算によって特徴マップが生成され、これが次の層の入力に寄与する。これには、プーリング層、完全接続層および正規化層の様な他の層が続く。

【0066】

図6は、動脈特性を抽出するためのCNNアーキテクチャの例を示す。関心血管の中心線に沿った各ポイントに対して、動脈特徴付けネットワークは、MPR画像（601）に基づいて、動脈病変の重症度に関連する幾つかの動脈特性を予測する。図6に示される動脈特徴付けネットワークでは、3つの特性が、CNNアーキテクチャによって抽出される。これらの特性または特徴は、断面の内腔面積、内腔減衰（オプション）およびカルシウム面積を含み、これらは全て関心血管の軸方向の軌跡に沿って指定される。CNNアーキテクチャの例は、図6の602で示されている。これは、MPR画像内の既定量の連続断面（例えば、5つの断面）スライスのスタックを分析し、そして例えば、4つの交互畳み込みブロックとプーリング操作により構成される。畳み込みブロックは、2つの畳み込み層（例えば、カーネルサイズ3、16個のフィルタ）により構成され、各層にはバッチ正規化と整流化線形ユニット（ReLU）活性化関数とが続く。最後に、3つの別々の出力ヘッドが、入力スタックの中央スライスの内腔面積、内腔の平均減衰およびカルシウム面積の値を回帰し、この結果、関心血管の軸方向の軌跡（例、中心線）に沿った動脈特性（この例では、内腔面積、内腔減衰およびカルシウム面積）が出力される（図6、603）。

。

【0067】

動脈特徴付けネットワーク（図2の204または図6のCNN）をトレーニングするには、動脈参照値が使用される（図2、208）。動脈参照値（208）は、複数の患者のデータを収容するデータベースによって提供される。データベース内の各セットには、各患者に対して、a）造影CT画像データセット（201は、トレーニングフェーズ中の基準画像セットを表す）と、これに対応するb）動脈特性参照値とが、収容されている。上述した3つの特性に対して、関心血管の軸方向の軌跡に沿った断面の内腔面積、石灰化面積および内腔減衰が導出される、冠動脈の内腔と冠動脈カルシウムの参照アノテーションが、必要である。これらの参照アノテーションは、トレーニング中に使用されるCCTAデータセットの手動セグメンテーションによって、またはトレーニング中に使用されるCCTAデータセットの内腔とカルシウムの自動セグメンテーション（必要に応じて手動修正が続く）によって作成することが出来る。内腔とカルシウムの自動セグメンテーションは、例えば、非特許文献14および非特許文献15に記載されているアプローチを使用して、元のCT画像ボリュームでのセグメント化によって実行することが出来る。この後、自動セグメンテーションは、動脈のMPRに転送され、目視で検査され、そして必要に応じて修正された。x線血管造影は、CCTAと比較して画像解像度が優れているので、好ましい実施形態では、MPR画像上の内腔セグメンテーションは、問題の患者のCCTAデータの取得から3か月以内に取得された同じ患者のx線血管造影画像データから抽出されたQCA3D分析結果によってガイドされる。このQCA3Dは、非特許文献16に記載されているアプローチを使用して、例えば、CAAS Workstation (Pie

10

20

30

40

50

Medical Imaging BV、オランダ)によって実行することが出来る。

【0068】

動脈参照値(208)が、MPR画像(203)の空間座標に確実に揃うように、動脈参照値は、MPR画像ドメインに変換することが出来る。動脈参照値(例、例えば、FFRの様なブランク型の機能的病変の重症度の手動アノテーション)が、ステップ203の結果としてMPR画像を使用することにより得られる場合、このステップは省略しても良い。動脈参照値が、例えば、造影CTデータセットを使用したアノテーションによって得られる場合(ステップ201)、このステップはアノテーションをMPRビューに変換する。この様な変換は、ステップ202の結果として抽出された中心線を使用して実行される。冠動脈ツリーの特性(205)の変換は、上記の説明に従って実行することが出来る。

10

【0069】

カテーテル検査室で測定された冠動脈に沿った冠血流予備量比值(例：プルバックFFR参照値)が、MPR画像の空間座標に確実に揃うように、画像データセット201と侵襲的に測定されたプルバックFFRとの間で位置合わせが実行される。プルバックFFR測定とCTデータセットの位置合わせを可能にするために、FFRワイヤ開始位置(例：冠動脈の遠位位置)からFFRワイヤエンド位置(例：冠動脈の近位位置または冠動脈の開口部)までFFRワイヤを引き抜く間のプルバック速度を示すプルバック移動情報が、得られる。プルバック移動情報は、プルバック中のFFRワイヤの縦方向の移動を測定することによって得ることが出来る。測定値は、移動測定システムにより、または例えば、一定のプルバック速度を維持する電動プルバックデバイスを使用すること等により得ても良い。システムの1つ以上のプロセッサは、FFRワイヤのプルバックに必要な時間とプルバック速度を使用して、プルバック距離の長さを計算する。プルバックFFR動脈参照値をMPR画像に合わせるために、1つ以上のプロセッサが、プルバック距離の長さを、使用される画像データセット703に変換する。

20

【0070】

図7a～7cは、プルバックFFR参照値(例：プルバック距離)とCCTA画像データセットの位置合わせ方法の概略図を示す。図7aの画像701は、カテーテル検査室で取得されたx線冠動脈造影画像を示す。図7bの画像702は、同じ患者のボリュームレンダリングされたCCTA画像を示す。図7cの画像706は、造影液が存在しないx線透視画像を示す。

30

【0071】

図7aのx線冠動脈造影画像701は、圧力センサが最初の／遠位の関心圧力測定値を得ても良い所望の遠位位置まで、FFR圧力ワイヤが挿入される、右冠動脈を示す。点703は、プルバックする前の冠動脈内の遠位位置にある、FFR圧力ワイヤ上の圧力センサのx線血管造影画像での位置を示す。点703で示される位置は、遠位圧力センサ位置と呼んでも良い。圧力センサ(およびFFR圧力ワイヤ全体)の遠位位置は、FFRワイヤ707上の(図7cの画像706に示される)放射線不透過性マーカにより、x線透視画像(造影液無し、706)上で容易に識別することができ、これによりFFRワイヤ上の圧力センサの位置の特定が可能になる。

40

【0072】

図7bの画像702は、(プルバックFFR参照値が得られる同じ患者に属する)ボリュームレンダリングされたCCTA画像を示す。画像702では、右冠動脈704は、例えば、図2のステップ202の結果として識別される。プルバックFFR参照値の位置合わせは、CCTAデータセット内でプルバック前のFFR圧力ワイヤの位置(705)を識別し(例えば、分岐位置の様な解剖学的ランドマークによってサポートされているものを手動で識別し)、そして長さ(3D抽出された中心線の長さとはFFRプルバックの長さ)を一致させることによって、実行することが出来る。CCTAデータセット内でプルバック前のFFR圧力ワイヤの位置を識別することは、例えば、非特許文献17の方法を用いて、x線血管造影画像をCCTAデータセットに登録することによっても実行すること

50

が出来る。非特許文献17には、ガウス混合モデル（GMM: Gaussian Mixture Model）ベースのポイントセット登録技術を使用して、2D x 線血管造影画像を3Dボリューム画像データセット（CCTA）に登録する方法が、記載されている。FFRワイヤ上の圧力センサの位置（707）の特定は、画像処理技術によってx線透視画像（706）を使用して容易に実行することが出来るので、この位置をCCTA画像データ（705）に変換することは、非特許文献17に記載されているように、2D / 3D登録から得られる変形フィールドを使用して容易に行うことが出来る。

【0073】

他の実施形態では、ステップ204のマシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークは、関心血管のMPR画像が入力として与えられると、関心血管の特徴または特性を抽出するように構成されている、変分オートエンコーダ（VAE: variational autoencoder）アーキテクチャを採用することが出来る。変分オートエンコーダ（VAE）アーキテクチャの詳細は、図17のステップ1704および図19aと19bに関して以下に記載される。

【0074】

更に他の実施形態では、ステップ204のマシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークは、MPR画像が入力として与えられると、関心血管の特徴を特徴付ける他のデータ（信号）を抽出するように構成することが出来る。これは、動脈特徴付けに複数の動脈特性を含めることによって実現することが出来る。例えば、図8は、MPR画像（801）に基づいて、関心血管の中心線に沿って5つの動脈特性を抽出するためのCNNネットワークアーキテクチャの例を示す。5つの動脈特性には、横断面の内腔面積、内腔減衰、カルシウム面積、軟性プラーク面積および混合プラーク面積が含まれる。図8に示されるように、ネットワークのトレーニング中、図6に示されそして記載されているネットワークと比較して、2つの追加の参照特徴（軟性プラークおよび混合プラーク）が、アノテーションから抽出される必要がある。このアノテーションは、CCTA画像データセットの手動または（半）自動セグメンテーションに基づくことが出来る。自動プラークセグメンテーションは、例えば、非特許文献18に記載されるアプローチに基づくことが出来る。

【0075】

このCNNアーキテクチャの例は、図8の802で示されている。これは、既定量の連続する断面（例えば、5つの断面）スライスのスタックを分析し、そして例えば、4つの交互の畳み込みブロックとプーリング操作により構成される。畳み込みブロックは、2つの畳み込み層（例えば、カーネルサイズ3、16個のフィルタ）により構成され、各層にはバッチ正規化とReLU活性化関数が続く。最後に、内腔面積、内腔内の平均減衰、カルシウム面積、軟性プラーク面積および混合プラーク面積の5つの個別の出力ヘッド回帰値が、提供され、この結果、関心血管の中心線に沿った出力動脈特性（この例では、内腔面積、内腔減衰、カルシウム面積、軟性プラーク面積、混合プラーク面積）が得られる（図8、803）。

【0076】

血管の形状は、血流の特性と血管の局所的な外観に影響を与える。従って、図2のステップ205では、（図2のステップ202から得られた）関心血管の軸方向の軌跡に沿った関心血管の特徴を特徴づける他のデータ（信号）は、図2のステップ201のCCTA画像データから抽出することが出来る。例えば、関心血管の軸（つまり、中心線）方向の軌跡に沿った各ポイントに対して、CCTA画像データから2つの追加特性を抽出することが出来る。第1の特性は、動脈中心線ポイントでの分岐の存在（図9の901）を示す。図2のステップ202に記載したように、関心血管の冠動脈中心線は、手動または（半）自動で実行することが出来る。好ましい実施形態では、図29に示す方法を使用して、完全な冠動脈中心線ツリーが自動的に抽出される。この方法を使用すると、分岐動脈が存在する関心動脈の中心線に沿った中心線ポイントを識別することによって、関心動脈の中心線に沿った分岐の存在と位置は、自動的に決定することが出来る。これに代えて、ユーザは、例えば、CCTAスライス（図4の401）またはボリュームレンダリングされた

10

20

30

40

50

CCTA画像（図4の402）内で、分岐動脈（分岐）を手動で識別することも出来る。更に別の代替方法は、分岐動脈（分岐）を自動的に識別するように、MPR画像の深層学習ネットワークをトレーニングすることである。第2の追加特性は、中心線ポイントが、主枝（つまり、左主枝（LM）、LAD、LCX、RCA）に属するか、または側枝（図9の902）に属するかを示す。これは、例えば、図2のステップ202に記載されているように、図29に示される自動解剖学的ラベリング方法を使用して、自動的に抽出することが出来る。更に、関心血管は、ユーザが識別または選択することが出来る。関心血管に側枝または分岐が含まれている場合、ユーザは、側枝または分岐の位置を識別することが出来る。これらの特性は、トレーニングデータセット全体で、平均0そして分散1に正規化することが出来る。関心血管を特徴付ける追加特性の例は、血管の中心線ポイントでの（以前の冠動脈インターベンション手順からの）ステントの存在および／またはステントの種類とすることも出来るであろう。

10

【0077】

ステップ206で、マシン学習ベースの狭窄評価ネットワークは、第1のネットワーク（図2の204または図6または8のCNN）によって出力された特徴データと、CCTA画像データ（図2の205）から抽出された他の特徴データとを入力として、狭窄の機能的有意性を評価するように構成されている。

【0078】

実施形態では、マシン学習ベースの狭窄評価ネットワークは、本明細書に記載されるCNNネットワークアーキテクチャを利用することが出来る。図9は、狭窄評価用のCNNネットワークアーキテクチャの例を示す。図9のCNNアーキテクチャは、およそ3つのステージから構成されている。第1のステージ（903）では、まず、特徴付けネットワーク（図2の204）によって予測された内腔面積およびその減衰が、事前エンコーディングされ、そしてこの後、カルシウム面積と結合され、そして更に、分岐を示し、かつ分析が、図2のステップ205の結果である動脈の主枝と側枝の何れで実行されるかを示す追加特性と、結合される。第2のステージ（904）では、結合されたエンコーディングがエンコーダに送られる。エンコーダでは、まず特徴が、プールされ、そしてこの後、畳み込みとトランスフォーマ層が適用される。最終分類化では、第3のフェーズ（905）で、2つの別個の出力ヘッド（回帰ヘッドと分類化ヘッド）が適用される。回帰ヘッドでは、第2のステージ（904）の出力が、2つの畳み込み層とReLU活性化関数によって処理される。結果的に得られるシーケンスは、動脈の次元に沿ってプールされ、そして1から減算されて単一のFFR値が生成される。分類化ヘッドでは、第2のステージ（904）の出力が、例えば、2.5mmの固定長にプールされる。この後、2つの全結合層が、シグモイド活性化関数と組み合わせて使用され、動脈に機能的に有意な狭窄が存在する場合の出力確率が生成される。

20

30

【0079】

図9のマシン学習ベースの狭窄評価ネットワークの3つのステージが、以下に詳しく記載される。

【0080】

第1のステージ（903）では、ネットワークは、5つの動脈特性（内腔面積、平均内腔減衰（オブション）、カルシウム面積、分岐、側枝）を入力として受け取る。内腔面積とその減衰にはその絶対値ではなく変化に焦点を当てるために、動脈内の各位置における前の位置に対するパーセンテージ差が計算される。内腔面積およびその減衰の関連特徴が、微妙でそして動脈に沿った様々な場所に現れる可能性がある（つまり、狭窄が原因で、内腔面積での外見から遠位での減衰が、変化すると予想される）ので、これらの2つの特性は、最初、別々にエンコーディングされる。これは、2つの非共有畳み込み層を使用して行われ、層間には漏洩整流化線形ユニット（漏洩ReLU: Leaky Rectified Linear Unit）が適用される。この後、残りの特性は、内腔面積およびその減衰からエンコーディングされた特徴と結合される。

40

【0081】

50

第2のステージ(904)では、抽出された5つの動脈特性の情報の全てが、畳み込み層とトランスフォーマ層により構成される共通エンコーダによって、次のようにマージされる。受容野を拡大しそして次元数を減らすために、例えば、カーネルサイズが4の平均プーリングが適用され、この後、例えば、それぞれ膨張1と2の2つの畳み込み層が適用される。各畳み込み層の後には、漏洩ReLU活性化関数、インスタンス正規化およびドロップアウトが続く。この後、動脈のエンコーディングが、元の内腔面積とその減衰とに結合され、そしてトランスフォーマ層に送られる(非特許文献19)。グローバル受容野により、トランスフォーマ層は、全ての動脈ポイントを互いに接続する。これにより、複数の病変と動脈の近位部と遠位部との間の相互作用をモデル化することが可能になる。

【0082】

第3のステージ(905)では、2つの個別の出力ヘッド(回帰ヘッドと分類化ヘッド)が、個別のタスクを実行するように構成されている。回帰ヘッドは、FFR値の回帰を実行し、そして分類化ヘッドは、動脈の機能的に有意な狭窄の存在の分類化を実行する。連続する流れ抵抗の追加的な性質に着想を得て、回帰ヘッドは、動脈に沿った圧力降下を予測するように設計されている。まず、2つの畳み込み層(各層には、漏洩ReLU活性化関数、インスタンス正規化およびドロップアウトが続く)が適用される。この後、単一の出力フィルタマップを持つ第3の畳み込み層の後には、圧力降下の正值性を強制するために、ReLU活性化関数が続く。最後に、予測された圧力降下が、合計プーリング層を使用して動脈に沿って合計され、そして結果として得られる全体的なFFR降下が、1からそれを減算することにより最終的なFFR値(907)に変換される。分類化ヘッドの出力(906)は、機能的に有意な狭窄($FFR \leq 0.8$)の存在を予測する。近位セクションと遠位セクションを明示的に関連付けるために、まず、例えば、5つの出力機能を持つ適応型合計プーリングが適用され、次で、例えば、漏洩ReLU活性化とドロップアウトを備えた2つの全結合層が続く。最後に、単一の出力フィルタマップとシグモイド活性化を備えた全結合層が、機能的に有意な狭窄に対する出力確率を生成する。

【0083】

実施形態では、図9の狭窄評価ネットワーク全体の全ての畳み込みは、特徴の縮小を防ぐために、ゼロパディングと組み合わせ、例えば、3のカーネルサイズを、採用することが出来る。更に、全ての畳み込みとトランスフォーマに対して、必要な表現力のバランスを取り、そして過学習を防ぐために、相対的に少数の(例えば、16の)フィルタマップが使用される。同じ目的で、全てのドロップアウト確率は、例えば、0.5に設定することが出来る。

【0084】

狭窄評価ネットワーク(図2の206、または図9のCNN)をトレーニングするために、参照標準を使用することが出来る(図2、209)。参照標準は、複数の患者のデータを収容するデータベースである。データベース内の各セットは、各患者に対して、a)造影CT画像データセット(201はトレーニングフェーズ中の参照画像セットを表す)と、b)機能的に有意な冠動脈閉塞を評価するための血行動態指標を表す、対応するCAD関連の参照値を収容する。例えば、CAD関連の参照値は、侵襲的に測定された冠血流予備量比、冠血流予備量、瞬間波の無い比率、安静時全周期比、拡張期比、充血のない比率、拡張期圧比、安静時の P_d/P_a 比、充血した心筋灌流、微小循環抵抗の指標、冠動脈に沿った圧力降下、冠動脈に沿った部分血流予備能、の少なくとも1つを表しても良い。参照標準(209)と動脈参照値(208)には、同じ造影CT画像データセットが必要であることは、注意すべきである。

【0085】

トレーニング中、回帰ヘッドは、例えば、CAD参照値FFRとの平均二乗誤差を使用して監視される。侵襲参照FFRは、最も遠位の位置では測定されないことが多いので、測定位置から遠位の解剖学的位置からの予測圧力降下の寄与は、トレーニングおよびテスト中マスクされる。測定位置は、臨床診療の測定プロトコルに従って、例えば、アノテーション付き病変位置から10mm遠位にあると想定される。分類化タスクは、2値交差エ

10

20

30

40

50

ントロピ損失関数を使用して監視される。回帰ヘッドと分類化ヘッドの損失項は、均等に重み付けされる。

【0086】

最後に、ステップ207で、1つ以上の出力が提供される。実施形態では、出力は、関心血管に機能的に有意な狭窄が存在する確率を表す。更に別の実施形態では、出力は、FFRを0.0から1.0の間の値として表す。分類化ヘッド(906)の結果と回帰ヘッド(907)の結果の強さを組み合わせるために、これらの出力は、関心血管に機能的に有意な狭窄の存在に対し、単一の確率にマージされる。分類化ヘッドは、陽性クラスと陰性クラスの確率を直接予測するが、回帰されたFFR値は、正のFFRのしきい値(≤ 0.8)の周囲と $[0.0, 1.0]$ の範囲に分布する。これらのマージを可能にするために、予測されたFFR値は、式1の式を使用して、正のFFRしきい値0.8の周りの対称ウィンドウを線形にスケーリングすることによって、先ず、擬似確率に変換される。

10

【数1】

$$p_{pseudo} = \begin{cases} 0.5 - \frac{(FFR_{regress} - 0.8)}{0.4} & \text{for } FFR_{regress} \in [0.6, 1.0] \\ 1.0 & \text{for } FFR_{regress} \in [0.0, 0.6) \end{cases} \quad (\text{式1})$$

【0087】

出力の最終的な予測結果を得るために、擬似確率は、分類化ヘッドからの確率で平均化することが出来る。

20

【0088】

オプションとして、予測結果の堅牢性を高め、そして予測結果の不確実性を決定するために、ステップ207の出力は、複数のトレーニング済みネットワーク(204と205の両方)の平均として計算することが出来る。これは、例えば、10個のネットワークが、ランダムな90%のサブセットでトレーニングされ、そして残りの10%でテストされる、ランダム化された10倍の交差検証を実行することにより行われる。テスト中、我々は、例えば、非特許文献20で考えられているように、予測確率とFFR値を平均化してネットワークをアンサンブルする。不確実性の予測に対しては、例えば、非特許文献21で考えられているように、確率とFFR値の標準偏差が計算される。不確実性の尺度は、例えば、ハイブリッドアプローチを導入することにより、半自動設定で使うことが出来る、臨床診療で役立つ可能性がある。特に、この方法で予測不確実性が高いことが示された動脈を持つ患者は、侵襲的測定が参照される可能性がある。

30

【0089】

実験設定

【0090】

実施形態では、動脈特徴付けネットワーク(図2の204または図6のCNN)が、800エポックに対して、損失関数として平均絶対誤差を使用しそして学習率 10^{-5} 、バッチサイズ512でADAMW(非特許文献22)オプティマイザを使用して、トレーニングされた。内腔減衰の損失項は、係数0.1でスケーリングされた。トレーニング後、このネットワークは、内腔面積、その平均減衰および動脈の長さに沿ったカルシウムの面積を得るために、MPRの各断面に適用された。

40

【0091】

実施形態では、狭窄評価ネットワーク(図2の206または図9のCNN)は、150エポックに対して、線形スケジュールの循環学習率でADAMWオプティマイザを使用して、トレーニングされた。周期学習率は、40エポックの周期に渡って $5e^{-4}$ から $1e^{-5}$ の間で変化した。動脈の長さが異なるので、狭窄評価ネットワークは一度に1つの動脈しか処理できないという理由により、損失は、有効バッチサイズ8に対応する誤差逆伝播法の処理前に8回のトレーニング反復に渡って蓄積された。

【0092】

50

図 2 のフローチャートの拡張。

【0093】

このセクションは、図 2 を参照して前述した、1 つ以上の冠動脈の機能的に有意な病変の重症度を決定するマシン学習ベースの方法のフローチャートの幾つかの拡張を説明する。

【0094】

拡張 1: 中心線ポイントごとの F F R 値。

【0095】

図 2 の 206 で記載され、そして図 9 で更に明確にされているマシン学習ベースの狭窄評価ネットワークは、2 つの出力、つまり、関心血管全体の回帰 F F R 値および関心血管の機能的に有意な血流障害の存在、の 2 値分類化を提供するように構成することが出来る。このセクションは、図 3 のモジュール 304 により実装することが出来る狭窄評価ネットワークの拡張を記載する。特に、深層学習ネットワークのアーキテクチャは、関心血管に沿った中心線ポイントの回帰 F F R 値を提供するように適応させることが出来る（この結果、関心血管の中心線ポイントでの F F R 値（F F R プルバックグラフ）が得られる）。図 10 は、図 9 に示されている狭窄評価ネットワークアーキテクチャに基づく、この拡張のアーキテクチャを示す。

【0096】

狭窄評価ネットワークの記載（図 2 の 206、そして図 9 で更に明確にされている）に関して、回帰ヘッドが、中心線ポイントごとの F F R 出力を含むように拡張されている。他の全ての方法論は、図 2 のフローチャートの記載と同じである。この拡張機能は、狭窄評価ネットワークの一部である回帰ヘッドに焦点を当てている（図 9）。回帰ヘッドは、動脈に沿った圧力降下を予測するように設計されている。最初、2 つの畳み込み層（各層の後には、漏洩 R e L U 活性化関数、インスタンス正規化およびドロップアウトが続く）が適用される。この後、圧力降下の正值性を強制するために、R e L U 活性化関数が、単一の出力フィルタマップを持つ第 3 の畳み込み層の後に続く。これは、各位置の F F R 降下または関心血管の中心線に沿ったポイントを予測することに対応し（図 6、601 および図 8、801 に示される多段面再構成（M P R）ビューが与えられる場合）、図 10、1001 に示される「累積（A c c u m u l a t e）」ブロックによって実行される。これにより、関心血管に沿った中心線ポイントごとの F F R 降下が得られ、そしてこれを 1.0 から減算することによりこれを中心線ポイントごとの F F R 値に変換することが出来る（図 10、1002）、この結果 F F R プルバックグラフが生成される。関心血管の中心線ポイントごとの F F R 値は、ユーザが目視出来るように提示することが出来る。例えば、中心線ポイントごとの F F R 値は、関心血管の画像内の関心血管に沿ってプロットする（目視するように描画する）ことが出来る。別の例では、中心線ポイントごとの F F R 値は、関心血管の C C T A ボリュームレンダリングにプロット（目視するように描画）することが出来る。更に別の例では、中心線ポイントごとの F F R 値は、関心血管の 3 D モデルにプロット（目視に描画）することができる。更に別の例では、中心線ごとの F F R 値は、関心血管を表す 3 D 表現を色分けすることによって（C C T A ボリュームレンダリングビューまたは 3 D セグメンテーションの何れかで）プロット（目視にするように描画）することが出来る。

【0097】

図 11 は、この様な情報を目視でユーザに伝える例示的なグラフィカルユーザインターフェース（ディスプレイ画面）を示す。図 11 の 1102 は、右冠動脈（R C A）、左前下行冠動脈（L A D）および左回旋冠動脈（L C X）の 3 つの主要な冠動脈が強調されている、C C T A データのボリュームレンダリング画像を示す。R C A が関心血管であり、そしてこれは、図 11 の 1101 部分 B に示されている多断面再構成（M P R）と言う結果になる。この図では、左側（1103）が R C A の開口部（近位）の位置に対応し、そして右側（1104）が R C A の遠位の位置に対応している。1101 部分 C は、R C A に沿った内腔面積または内腔直径グラフを示す。このグラフの x 軸は、1101 部分 B の

M P Rビューのx軸とR C Aの中心線とに対応している。最後に、1 1 0 1部分Dは、R C Aの中心線ポイントに沿ったF F R値を示す。このグラフのx軸は、M P Rビューおよび直径／面積グラフのx軸と同じである。更に、1 1 0 2では、ボリュームレンダリングされたR C Aの中心線に沿ったF F R値を使用して、ボリュームレンダリングされたR C Aの対応するセグメントが、色分けされている。1 1 0 1部C、Dの垂直マーカは、非特許文献16に記載されているような一般的な定量的冠動脈分析技術から得られる最小面積／直径（太線マーカ）と閉塞範囲（破線マーカ）に対応していることに注意すべきである。

【0098】

図10に示す狭窄評価ネットワークをトレーニングして中心線ポイントごとにF F R値を出力するために、関心冠動脈に沿って参照F F R値（209）を測定することが出来る（これは、結果的に、冠動脈中心線に沿った各位置で侵襲的に測定された冠血流予備量比值となる）。これは、冠血流予備量比の測定中に手動または電動のプルバックを実行することにより得ることが出来る。カテーテル検査室では、インターベンション心臓専門医または医師は、F F Rワイヤを関心冠動脈内の遠位位置に配置する。自動または手動のプルバック中、F F Rワイヤは、冠動脈開口部に到達するまでF F R値が継続的に測定される（非特許文献23）。

【0099】

オプションとして、カテーテル検査室で測定された冠動脈に沿った冠血流予備量比の値（例、プルバックF F R参照値）が、M P R画像の空間座標に揃っていることを確認するために、位置合わせを実行することが出来る。これは、例えば、図2のステップ208で記述した方法によって実行することが出来る。

【0100】

オプションとして、トレーニングにx線血管造影画像データを使用することが可能な場合、中心線ポイントあたりの参照F F Rは、例えば、特許文献5で教示されているように、x線血管造影を使用した3D冠動脈再構成に基づいて計算することが出来る。特許文献5は、3次元冠動脈再構成に基づいて、関心冠動脈に沿ったv F F Rプルバックを計算する方法を記載している。x線血管造影の空間解像度は高いので、C A A S W o r k s t a t i o n 8.0（Pie Medical Imaging、オランダ）が、v F F R値とプルバックv F F R値とを得るために使用された、非特許文献24に記載されているように、v F F Rの正確度はかなり高い。代替実施形態では、F F R参照値としての参照標準（図2の209または図16の1609）が、F F Rプルバックの計算または遠位F F R値の計算によって得られるので、F F Rの様な血行動態パラメータを侵襲的に測定する必要はなくなる。これは、患者のx線血管造影画像データを使用し、そしてC A A S W o r k s t a t i o n内の例えば、v F F R（血管－F F R）ワークフローを使用して（プルバック）F F R値を計算することにより、実行することが出来る。

【0101】

C A A S W o r k s t a t i o nのv F F R法は、少なくとも30度離れた2つの血管造影x線投影を使用して3D冠動脈再構成を生成する。v F F Rは、3D冠動脈再構成の形態と日常的に測定される患者固有の大動脈圧とを組み込んだ独自のアルゴリズムを使用することにより瞬時に計算される。図12は、C A A S W o r k s t a t i o nを使用して、冠動脈回旋枝の計算されたF F Rプルバックを得る例を示す。1201は、各2D x線血管造影画像における冠動脈回旋枝のセグメンテーション（これは結果的に、冠動脈の3D再構成（1202）を生成する）を示す。グラフ1203は、3D再構成されている冠動脈の長さに沿って計算されたv F F R値を示す。同じアプローチをC C T Aデータセットでも実行することが出来るので、各患者に対し、これに対応するx線血管造影画像データは不要になる。

【0102】

拡張2: 中心線ポイントごとのF F R値と追加の動脈特性。

【0103】

このセクションでは、拡張1を、図2に記載されたワークフロー方法の別の拡張によって拡張する。この拡張は、図3のモジュール304で実装することが出来る。特に、狭窄評価ネットワーク（図9の狭窄評価ネットワーク）のアーキテクチャは、入力として5つの異なる動脈特性を採用する。5つの動脈特性の内3つ（内腔面積、内腔減衰、カルシウム面積）は、関心血管のMPR画像から取得され（ステップ203）、そして5つの動脈特性の内2つ（側枝、分岐）は、抽出された冠動脈中心線ツリーから取得される（ステップ205）。図2に記載された方法は、記載された血管特性に限定されない。そしてこれは、MPR画像の分析、関心血管の画像データの分析または冠動脈中心線ツリーの分析の何れかから取得される追加の血管特性のみならず、関心血管を記載する他の特性にも容易に拡張することが出来る。例えば、特許文献6（マシン学習に基づく血管閉塞の評価方法およびシステム）に記載される方法を使用して導出することができる、関心血管の軟性プラーク面積および混合プラーク面積を表すデータは、狭窄評価ネットワークへの入力に対する関心血管の特徴を特徴付けるデータ（信号）として、使用することが出来る。要約すると、特許文献6は、先ず、CCTA画像内で冠動脈の中心線を抽出した。これらは、冠動脈の伸張された多断面再構成画像の再構成に使用された。自動分析を実行するために、マルチタスク再帰型畳み込みニューラルネットワークが冠動脈多断面再構成画像に適用されて、2つの同時マルチクラスの分類化タスクが実行された。第1のタスクでは、ネットワークが、冠動脈プラークの種類（プラークなし、非石灰化、混合、石灰化）を検出しそしてそれを特徴付ける。第2のタスクでは、ネットワークが、冠動脈狭窄の解剖学的意義（狭窄なし、有意でない、つまり50%未満の内腔狭窄、有意である、つまり50%以上の内腔狭窄）および／または機能的冠動脈病変の重症度を、検出しそして決定する。

10

20

【0104】

図13は、図10の深層学習ネットワークのアーキテクチャに、関心血管の軟性プラーク面積と混合プラーク面積を表すデータが統合されている例を示す。図13では、軟性プラーク面積（1301）と混合プラーク面積（1302）が、関心血管の特性として追加されている。オプションとして、関心血管の軟性プラーク面積と混合プラーク面積を表すデータは、エンコーダを通過する前に事前にエンコーディングさせることが出来る。更に、関心血管の1つ以上の特徴を記載するデータは、関心血管のMPR画像に沿った2値信号（軟性プラークまたは混合プラークが存在する場合は1、そして存在しない場合は0）とすることが出来る。

30

【0105】

加えてまたはこれに代えて、関心血管の特性を記載する他のデータ（信号）を、図2の深層学習ネットワークのアーキテクチャに統合することも出来る。例えば、関心血管のMPRビューの画質に関連するデータ（信号）を、深層学習ネットワークのアーキテクチャに統合することが出来る。例えば、このようなデータ（信号）は、階段状のアーチファクトの存在を示し、および／またはMPRビュー内のノイズレベルを表すことが出来る。別の例では、関心血管の相対的な内腔減衰（別の主要な冠状血管と比較した場合）に関連するデータ（信号）を、深層学習ネットワークのアーキテクチャに統合することが出来る。例えば、関心血管がRCAを表す場合、データ（信号）は、LADと比較したRCAの相対減衰および／またはLCXと比較したRCAの相対減衰を表すことが出来る。この信号は、主冠動脈間の血流差（これは、心外膜閉塞および／または（局所的）微小血管疾患による機能的に有意な血流減少がある場合に、存在することが予想される）に関係するのである。

40

【0106】

拡張3: 心筋特性を含める

【0107】

特許文献6は、通常、既定の閾値減衰値が、既定の解剖学的構造（ほとんどの場合、下行大動脈に関係する）に達することによって、または上行大動脈で強調が最初に現れた後一定の遅延時間待つことによって、CCTA画像の取得が、開始することを認識した。これにより、注入された造影剤が、冠動脈内に存在するようになると、これは、冠動脈の

50

より小さな世代にも送達され、そこから冠動脈の微小血管系に流れ込むであろう（これは、心筋の強調につながるであろう）。CCTAの上述の取得手法により、機能的に有意な冠動脈狭窄は、心室心筋の虚血を引き起こすので、CCTA画像取得時に、心筋の正常部分と虚血部分との間で心筋テクスチャ特性に差が生じる。特許文献6には、心筋の特徴のみを用いたマシン学習に基づいて、1つ以上の冠動脈における機能的に有意な狭窄の存在を検出する方法が、記載されている。要約すると、特許文献6では、先ず、CCTA画像の心筋がセグメント化された。次で、セグメント化された心筋から、畳み込みオートエンコーダを使用して教師なし方式でエンコーディングが抽出され、そしてこれが、特徴【数2】

$$([f_1, f_2, f_3, \dots, f_n])$$

10

を計算するために使用される。畳み込みオートエンコーダは、エンコーダとデコーダの2つの部分を収容する。エンコーダは、畳み込み層と最大プーリング層とによってデータを低次元表現に圧縮する。デコーダは、圧縮形式を展開して、逆畳み込み層とアップサンプリング層とによって入力データを再構成する。心筋全体を表現するために、心筋内の全てのボクセルのエンコーディングの統計が、特徴として使用される。最後に、抽出された特徴に基づいて、患者は、サポートベクターマシンを使用して、機能的に有意な冠動脈狭窄がある患者とない患者とに分類される。

20

【0108】

このセクションは、図2または図17のフローチャートに記載されている方法の別の拡張を記載する。これは、図3のモジュール304によって実装することが出来る。特に、図2のブロック206または図17のブロック1706に記載されている狭窄評価ネットワークのアーキテクチャは、心臓の心筋を特徴付けるデータを使用するように適応させることが出来る。

【0109】

図14は、例えば、特許文献6に記載されている方法を用いて、CCTA画像データから得られた心臓の心筋の特性を統合する例を提供する。心筋のこのような特性を表すデータは、狭窄評価ネットワーク（206または1706）のエンコーダへの入力として使用される。例えば、特許文献6に記載されている心筋分析から得られる特徴ベクトル（1401）は、エンコーダ（図9の904または図20の2003）への入力として提供することが出来る。これは、特徴ベクトルをエンコーダへの追加入力として扱う（1402）ことにより、または分類化ヘッドの全結合層の内の1つの直前で特徴ベクトルをエンコーダの結果と結合する（1403）ことにより、または畳み込みエンコーダから得られる心筋特徴ベクトルを他の入力データと結合する（1403）ことによって、実行することが出来る。

30

【0110】

上記の拡張2に記載される動脈特性は、特許文献6に記載されている方法内での「追加情報」（特許文献6の図15のブロック155）としても使用することが出来ることに注意すべきである。

40

【0111】

これに代えて、心筋分析からの特徴ベクトルを統合する代わりに、特許文献6に記載されているFFR分類化結果を、図14の狭窄評価ネットワークに統合することも出来る。この場合、FFR心筋分類化（例えば、特許文献6の図15のブロック158の結果）は、図14の「分類化ヘッド」（1404）に直接結合することが出来る。特許文献6に記載されている心筋特徴ベクトルは、心筋全体に基づいている（例：特許文献6の図15のブロック156）。心筋特性を関心血管で覆われた領域に集中させるために、特許文献6に記載されている方法は調整することが出来る。2つの可能なアプローチを以下に説明する。

50

【0112】

アプローチ1:

【0113】

関心血管が覆う心筋領域は、例えば、図28のフローチャートの方法を使用して、関心血管の抽出された軸方向の軌跡にボロノイ (Voronoi) アルゴリズム (非特許文献25) を適用することにより定義することが出来る。図15は、心臓の心筋を、冠動脈が覆う領域に細分化する例を示す。この例では、関心血管は、黒色の動脈 (1501、黒矢印で識別される第2のLAD斜め線) で識別され、そしてこの動脈を覆う心筋領域は、ピンク色の領域 (灰色矢印で識別される1502) で識別される。関心血管が、ボロノイアルゴリズムで識別された複数の心筋領域を覆っている場合、これらの複数の領域は1つの領域にマージすることが出来る。

10

【0114】

このアプローチでは、特許文献6に記載されている特徴ベクトルの計算は、定義された領域に限定され、そして結果として得られる心筋特徴ベクトルは、例えば、図16に示されるように、狭窄評価ネットワーク (206) に統合される。図16では、心筋特徴ベクトルは、追加の入力信号と見なされ、そして畳み込みネットワーク (1606) を使用して事前エンコーディングされた後、この追加のエンコーディングはエンコーダに送られる。心筋特徴を計算するために、関心血管に沿った各中心線ポイント (1605または図22の2201) に対して、特徴が、対応する心筋区域 (1602または図22の2202) から集計される。これは、例えば、対応する心筋区域を単一のクラスタとして解釈し、そして全てのボクセルからの特徴にわたる標準偏差を使用することにより、行われる。これに代えて、これは、対応する心筋区域を複数のクラスタとして解釈し、そして標準偏差を使用してクラスタごとに特徴ベクトルを生成し、そして続いてクラスタ全体の最大値を使用して、対応する心筋区域の特徴ベクトルを1つ作成することにより、行われる。別の方法は、全ての下流セグメントが特定の中心線ポイントに灌流される心筋の部分によって、対応する心筋区域を定義し、そして関心血管内の全ての中心線ポイントに対してこれを繰り返すことである。

20

【0115】

アプローチ2:

【0116】

この第2のアプローチの場合、特許文献6に記載されている特徴ベクトルの計算は、関心血管に沿った各中心線位置またはその周囲の小さな領域内で実行することが出来、そして結果として得られる特徴ベクトルは、狭窄評価ネットワークのエンコーダに入力される追加の動脈特性として使用することが出来る。これに代えて、特許文献4の図15を参照して記載されている特徴ベクトル計算を実行し、その結果得られた特徴ベクトルを、図16に示すように狭窄評価ネットワークのエンコーダに入力される追加の動脈特性 (1605または図22の2201) として使用することも出来る。オプションとして、この様な新しい動脈特性をプレエンコーダ (1606または図22の2202) に適用することも出来る。

30

【0117】

心筋虚血は、プラークの蓄積 (アテローム性動脈硬化症) による冠動脈の部分的または完全な閉塞によって心臓の筋肉 (心筋) への血流が妨げられる際に発生する。これにより、通常、患者は胸痛 (狭心症) を経験する。胸痛の調査のために選択的冠動脈造影検査を受ける患者の最大半数は、閉塞性冠動脈疾患の証拠を示さない。これらの患者は、多くの場合、非心臓性胸痛の診断で退院するが、患者の症状の原因が虚血性である可能性は少なくない。閉塞性冠動脈疾患がない状態でのこのタイプの虚血性胸痛は、非閉塞性冠動脈虚血 (INOCA: Ischemia with Non-obstructive Coronary Arteries) と呼ばれる。INOCAは、微小血管機能不全によって引き起こされる心筋酸素の需給不均衡に関係している。微小血管機能不全は、心筋に血液を供給する小血管の機能不全に関係している、そして特に中年期の女性に多く見られる。INOCAは、冠動脈のけいれんによっ

40

50

て引き起こされる血管けいれん性疾患によっても引き起こされる可能性がある。

【0118】

特許文献6に記載されている方法の長所は、閉塞性冠動脈虚血と非閉塞性冠動脈虚血の両方を識別することが出来ることである。しかしながら、患者の治療の観点からは、閉塞性冠動脈虚血と非閉塞性冠動脈虚血では治療戦略が異なるので、相違を識別する必要がある。

【0119】

特許文献6に記載されている方法を統合することにより、微小血管機能障害の識別を狭窄評価ネットワークに統合することが可能になる。

【0120】

INOCAは、心外膜冠動脈閉塞のない微小血管機能障害であるので、これは、深層学習ネットワーク（例：図9、10、13、14、16、20、21または22で提供されるネットワーク）の出力が、機能的に有意な血流の閉塞を識別する場合、関心血管を検査することにより、識別することが出来る。これは、次の方法で実行することが出来る。

●「動脈特徴付け」ネットワーク（図6または図8または図19aおよび19b）から得られる動脈特性の検査。例えば、QCA分析の内腔面積グラフへの実行。例えば、閉塞の重症度が50%を超える場合、これは、閉塞性冠動脈疾患に分類される。

●冠動脈ツリーのセグメンテーションに対して、例えば、非特許文献26に記載される方法によるQCA分析の実行。ここで、QCA分析は、例えば、特許文献7に記載される方法によって実行される。例えば、冠動脈ツリーの閉塞の重症度が、50%を超えると識別された場合、これは閉塞性冠動脈疾患に分類される。

●上記のQCA分析と、拡張2によってまたは特許文献4または非特許文献14または非特許文献27に記載される方法の何れかによって得られる冠動脈プラークの量との組み合わせ。

●図9、10、13、14、16、20、21または22のネットワークアーキテクチャへの分類器の追加。これには、「分類化ヘッド」に類似した別の「分類INOCAヘッド」を追加することを含むことが出来る。このヘッドは、例えば、微小循環抵抗の指標（IMR: Index of Microcirculatory Resistance）および／または冠血流予備能の様な、微小血管機能障害を特徴付ける値を出力するようにトレーニングされる。

【0121】

オプションとして、特許文献6に記載されている方法（および本明細書に記載されている深層学習ネットワークに統合されている方法）は、CTカルシウムスキャンを含めることにより精緻化することが出来る。CCTAスキャンとは対照的に、CTカルシウムスキャンは、造影剤を注入せずに取得される。CTカルシウムスキャンを組み込むと、造影液が存在しない心筋の情報（結果的に「ベースライン心筋」）が得られる。CTカルシウムスキャンを組み込むことにより、マシン学習ネットワークは、コントラスト強調なしで心筋の強度を統合することが可能になり、これによって健常な心筋領域と虚血性心筋領域との間の微妙なコントラスト変化の検出が精緻化される。CTカルシウムスキャンがCCTAスキャンに登録された後、両方の画像データセットは、特許文献6に記載されている方法に使用することが出来る。

【0122】

図17は、本出願の別の実施形態を示している。ここに示されているステップは、明らかに、任意の論理的順序で実行することが出来、そして一部を省略することが出来る。図17は、関心血管の軸方向の軌跡に沿った機能的に有意な病変の重症度を決定するマシン学習ベースの方法のフローチャートを示している。マシン学習ベースの方法は、図2および拡張2「中心線ポイントごとのFFR値と追加の動脈特性」を参照して説明した方法と似ているが、幾つかの基本的な差がある。CADの分布の高速で定量的な評価を可能とするために、深層学習ベースの方法が、関心血管のMPR画像が入力される場合の、FFRブルバックの予測に対して使用される。この方法は2つのステージから成り、そして図18に概要が図示されている。まず、入力CCTA画像から関心血管の軸方向の軌跡（例：

10

20

30

40

50

中心線)が、抽出され(1801)、そして関心血管の軸方向の軌跡と関心血管のCCTA画像データとからMPR画像が、生成される。深層学習ベースの方法の第1のステージでは、関心血管が、MPR画像の長さに沿って特徴付けられる(1802)。実施形態では、この第1のステージは、教師なし学習と教師あり学習を組み合わせることが出来る。教師なし学習は、MPR画像から、手動で作成されていない特徴の抽出を提供する。教師あり学習は、臨床知識をマシン学習モデルに明示的に組み込む。続いて、教師あり学習法と教師なし学習法の両方から導出された関心血管を特徴付ける特徴が、深層学習ネットワーク(1803)に送られて、第2のステージ(1804)で動脈に沿ったFFR降下が予測される。限局性CADとび慢性CADを区別することが出来るためには、関心血管の軸方向の軌跡に沿ったFFR降下の予測が正確であることが重要である。これは、FFRプルバック参照(1709、図17)を使用して、FFRプルバック予測を教師あり学習することにより実現される。このために、地球移動距離(EMD: Earth Mover's Distance)がヒントになる新しい損失関数が使用される。参照FFR信号をMPR画像に登録するのは難しいので、不一致を排除することは出来ない。従って、全ての血管ポイントを個別に評価する平均絶対誤差(MAE: Mean Absolute Error)の様な損失関数をそのまま使用することは、参照FFR降下と入力動脈の実際のFFR降下の重なりが少ない場合、不明確な損失信号を発生させる可能性がある。これに代えて、提案された損失関数は、予測されるFFR降下と参照FFR降下との間の距離と共に、連続的に増加する。EMD損失は、想定される病変位置の周囲のFFR降下に集中するが、正しい病変位置の不確実性により、FFR降下の急峻さが過小評価される傾向がある。限局性CADとび慢性CADを区別するには、FFRプルバックの急峻さを正しく予測する必要があるので、FFR降下のヒストグラムにペナルティを課す追加の損失関数が設計されている。FFRプルバックを予測するための深層学習ベースの方法は、図17を参照して詳しく説明されるであろう。

【0123】

第1のステップ1701で、関心血管のCCTA画像データセットが得られる。この様なCCTA画像データセットは、ボリュームCCTA画像データセット(例えば、単一のコントラスト強化CCTAデータセット)を表し、そして図2のステップ201の記載と同一である。

【0124】

ステップ1702で、関心血管に沿って延在する軸方向の軌跡が、抽出される。このステップは、図2のステップ202の記載と同一である。

【0125】

ステップ1703で、関心血管の3次元(3D)多断面再構成(MPR)画像が、作成される。このステップは、図2のステップ203の記載と同一である。

【0126】

ステップ1704および1705で、深層学習ベースの方法の第1のステージが、採用される。この第1のステージでは、関心血管の特徴は、教師なし学習と教師あり学習の組み合わせによって抽出することが出来る。

【0127】

実施形態では、この第1のステージは、ステップ1703のMPR画像を入力として、教師なしマシン学習を使用して関心血管の特徴を特徴付ける動脈特徴付けネットワーク(例:図17の1704、および図18の1802)を採用する。

【0128】

実施形態で、動脈特徴付けネットワーク(例:図17の1704、および図18の1802)には、MPR画像から手動で作成されていない特徴を抽出するように構成することが出来る変分オートエンコーダ(VAE: Variational autoencoder)を採用することが出来る。変分オートエンコーダ(VAE)は、非特許文献28に記載されているように、データ生成分布を近似する生成モデルである。近似と圧縮により、結果として得られるモデルは、基礎となるデータマニホールド(データが分散されている、制約された、滑

らから連続した、低次元の潜在（特徴）空間）をキャプチャする（非特許文献29）。VAEは、独立した正規分布で潜在特徴を強化するので、従来の畳み込みオートエンコーダと比較して、潜在空間の解釈可能性と密度を高める。潜在空間のこれらの有利な手法が、このステップで記載されているマシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（Artery Characterization Network）内で使用される。

【0129】

典型的なVAEは、エンコーダとデコーダという2つの主要な部分を含む。エンコーダは、畳み込み演算とダウンサンプリング（最大プーリング）によってデータを低次元の潜在空間に圧縮（エンコーディング）し、そしてこの後、圧縮形式を解凍して（デコードして）、逆畳み込み演算とアップサンプリング（アンプーリング）によって入力データを再構成する。VAEをトレーニングし、エンコーダ入力とデコーダ出力の間の距離損失を最小限に抑えると、入力から生成される抽象エンコーディングは、低誤差で再構成するのに十分な情報を確実に含むようになる。VAEがトレーニングされると、デコーダは破棄され、そしてエンコーダは、未知のデータのエンコーディングを生成するために使用される。

10

【0130】

図19aおよび19bは、（ステップ1703からの）MPR画像が入力として与えられると、関心血管の特徴を特徴付ける、VAEネットワークのアーキテクチャの例を示す。VAEネットワークは、畳み込みエンコーダ（1902）を含む。このエンコーダは、入力MPR画像（1901）の連続する断面スライスの規定量のスタック（例えば、13の断面スライス）から、幾つかの特徴

20

【数3】

(z)

を計算するように構成されている。畳み込みエンコーダ（1902）は、例えば、2つの畳み込み層、バッチ正規化およびReLU活性化を含む、畳み込みブロックを収容することが出来る。各ブロックの第2の畳み込み層は、解像度のダウンサンプリングを可能にする、例えば、2のストライドを持つことが出来る。コンテキスト情報の量を増やすために、第2と第4の畳み込みブロック後のネットワークの出力は、それぞれ、例えば、第6と第3の隣接するMPRスライスに適用される、同じネットワークの出力に結合（「融合」）することが出来る（これによりz方向の受容野が拡大する）。更に、例えば、第1の畳み込みブロックの前、第3の畳み込みブロックの後および最後の畳み込みブロックの後で、関心血管の分岐情報（1903）を畳み込みエンコーダに挿入することが出来る。実施形態では、分岐情報は、MPRスライスが分岐に位置しているか否かを示す分岐特徴マップとすることが出来、そして分岐特徴マップは、結合によってそれぞれの畳み込みブロックに注入することが出来る。分岐情報は、図2のステップ204に関して説明した方法を使用して、図17のブロック1705によって生成させまたは導出させそして提供させることが出来る。

30

40

【0131】

任意の入力MPR画像（1901）から関連情報を抽出して、入力MPR画像内の潜在特徴の分布を表すエンコーディングを得るようにエンコーダ（1902）を構成するために、エンコーダ（1902）と主デコーダ（1904）は、エンコーダ（1902）によって出力されたエンコーディング

【数4】

(z)

50

から、入力スタックの中央入力スライスを再構成するようにトレーニングされる。エンコーダ（１９０２）と同様に、主デコーダ（１９０４）も、交互の畳み込みブロックとプーリング操作から構成されている。しかしながら、主デコーダ（１９０４）の場合、各ブロックの最後の畳み込み層は、アップサンプリングを可能にするために転置されている。更に、入力スタック全体ではなく、単一のスライスのみが再構成される。

【０１３２】

マシン学習ネットワークを強化して動脈とプラークの形状を特徴付ける特徴を抽出するために、補助デコーダ（１９０５ a、１９０５ b）は、エンコーダ（１９０２）によって出力されたエンコーディング（またはその一部）を処理して、内腔特性と石灰化プラークおよび非石灰化プラーク特性のセグメンテーションマスクを予測するように、構成されている。補助デコーダ１９０５ aは、エンコーダ（１９０２）によって出力されたエンコー

10

【数５】

(z)

を回帰によって処理して、関心血管の内腔面積を特徴付ける特徴データを、関心血管の軸方向の軌跡（１９０６）に渡って出力する線形層によって、具体化させることが出来る。補助デコーダ１９０５ bは、最後の層が異なる、主デコーダ（１９０４）と同様のアーキテクチャを持つことが出来る。最後の層は、４つのチャンネルを持ち、そして関心血管の軸方向の軌跡に渡って関心血管の内腔減衰、石灰化プラークおよび非石灰化プラークを特徴付ける特徴データを出力するソフトマックス活性化を使用する。オプションとして、補助デコーダ（１９０５ a、１９０５ b）には、エンコーダ（１９０２）によって出力されるエンコーディング

20

【数６】

(z)

30

から動脈およびプラークの形状を特徴付ける特徴データを抽出するように構成されている複数の線形層を、組み込むことが出来る。

【０１３３】

更に、エンコーダ（１９０２）は、エンコーダ（１９０２）が出力するエンコーディング

【数７】

(z)

40

を生成する、例えば、３２個の既定量の予測平均および標準偏差（１９０７）により構成することが出来る。予測平均および標準偏差（１９０７）によって出力されるエンコーディング

【数８】

(z)

またはその特定のサブセットは、補助デコーダ（１９０５ a、１９０５ b）への入力として供給されて、補助デコーダ（１９０５ a、１９０５ b）が関連する特徴データをエンコ

50

ーディング

【数 9】

(z)

から抽出することを可能にする。予測平均および標準偏差（1907）によって出力されるエンコーディング

【数 10】

(z)

10

および補助デコーダ（1905a）によって出力される特徴データから回帰された内腔面積（1906）は、マシン学習ベースのFFRプルバックネットワーク（図17の1706、図20の2008）に供給することが出来る。オプションとして、補助デコーダ（1905b）によって出力される特徴データも、マシン学習ベースのFFRプルバックネットワーク（図17の1706、図20の2008）に供給することが出来る。

【0134】

図19aと19bのVAEは、MPR画像と冠動脈ツリーから抽出された教師あり特性と教師なし特性とを組み合わせ、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（図17の1704）を提供する。図19bは、VAEの教師なし部分と教師あり部分を詳細に図示している。図19aと19bは、何れも、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークのVAEアーキテクチャを示す。関心血管の中心線に沿った特定の位置にある中央MPRスライスの周囲の既定数のスライスのスタックが、畳み込みエンコーダ（1902）を使用してエンコーディングされる。エンコーダ（1902）は、各ブロックが2つの畳み込みにより構成されている、例えば、5つの畳み込みブロックにより構成されている。分岐情報（1903）は、前述のようにエンコーダ（1902）の畳み込みブロックに挿入することが出来る。エンコーダ（1902）の出力で、潜在ベクトルエンコーディング

【数 11】

(z)

20

30

が、予測された特徴ベクトル μ （平均）および σ （標準偏差）からサンプリングされる。補助デコーダ1905aは、入力として潜在ベクトルエンコーディング

【数 12】

(z)

40

を受け取り、そして関心血管の軸方向の軌跡に渡って関心血管の内腔面積を直接回帰する。補助デコーダ1905bは、潜在ベクトルエンコーディング

【数 13】

(z)

のサブセットのみを入力として受け取り、そして関心血管の軸方向の軌跡に渡って関心血管の内腔減衰、石灰化プラーク、非石灰化プラーク特性のセグメンテーションを再構成す

50

る。主デコーダ（１９０４）と補助デコーダ（１９０５ｂ）は、目に見えないデータの処理中は切断される。

【０１３５】

V A E の監視部分（図１９ｂの１９５１）をトレーニングするには、参照値（図１７の１７０８）を使用することが出来る。参照値は、複数の患者のデータを収容するデータベースから得ることが出来る。データベース内の各セットは、各患者に対して、a）造影ＣＴ画像データセット（１７０１はトレーニングフェーズ中の参照画像セットを表す）と、これに対応するb）動脈特性参照値とを収容する。動脈特性には、冠動脈の内腔とプラーク（石灰化、非石灰化）の参照アノテーションがある。これらの参照アノテーションは、トレーニング中に使用されるＣＣＴＡデータセットの手動セグメンテーションによって、またはトレーニング中に使用されるＣＣＴＡデータセットの内腔とプラークのコンポーネントの自動セグメンテーションによって、作成することが出来、必要に応じて手動で修正される。内腔とプラーク成分の自動セグメンテーションは、例えば、非特許文献１４および非特許文献１５に記載されているアプローチを使用して、元のＣＴ画像ボリューム内のセグメント化によって実行することが出来る。この後、自動セグメンテーションは、動脈のＭＰＲ画像に転送され、目視で検査され、そして必要に応じて修正される。ｘ線血管造影法は、ＣＣＴＡに比べて画像解像度が優れているので、好ましい実施形態では、ＭＰＲ画像上の内腔セグメンテーションは、問題の患者のＣＣＴＡデータの取得から３か月以内に取得された同じ患者のｘ線血管造影画像データから抽出されたＱＣＡ３Ｄ分析結果によってガイドされる。ＱＣＡ３Ｄは、例えば、ＣＡＡＳ Ｗｏｒｋｓｔａｔｉｏｎ（Pie Medical Imaging BV、オランダ）によって、非特許文献１６に記載されているアプローチを使用して実行することが出来る。

10

20

【０１３６】

参照値１７０８がＭＰＲ画像（１７０３）の空間座標に確実に揃うよう、参照値は、ＭＰＲ画像ドメインに変換することが出来る。参照値（例：内腔およびプラークタイプのアノテーション）が、ステップ１７０３の結果として得られるＭＰＲ画像を使用することにより得られる場合、このステップはスキップしても良い。参照値が、例えば、造影ＣＴデータセットを使用してアノテーションによって得られると（ステップ１７０１）、このステップは、アノテーションをＭＰＲビューに変換する。このような変換は、ステップ１７０２の結果として抽出された血管軌跡を使用して実行される。

30

【０１３７】

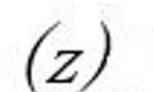
実施形態では、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（図１７の１７０４および図１８の１８０２）のトレーニング中、３つの個別の損失関数を使用することが出来る。平均絶対誤差（ＭＡＥ）損失関数を使用して、ＭＰＲ再構成損失（１９０４）の損失を最小限に抑えることが出来る。同様に、内腔特徴（１９０６）の回帰を監視するためには、ＭＡＥ損失関数を使用することが出来る。セグメンテーション損失（１９０５）には、２値交差エントロピー損失関数を使用することが出来る。

【０１３８】

実施形態では、V A E の潜在空間エンコーディング

【数１４】

40



は、密な潜在空間および解きほぐされた潜在特徴を容易にするために、カルバック・ライブラ（Kullback-Leibler）情報量を使用して正則化することが出来る。カルバック・ライブラ情報量メトリックは、一般的に１つの確率分布と参照確率分布の差を定量化するために使用される、情報理論からの統計的測定である。これは、２つの分布によって表される情報の相対エントロピーまたは差を測定する非対称メトリックである。これは、２つのデータ分布間の距離を測定し、２つの分布が互いにどれだけ異なるかを示す

50

ものと考えることが出来る。カルバック・ライブラ情報量は、予測された平均と標準偏差とによってパラメータ化された正規分布と標準正規分布との差にペナルティを課す。

【0139】

V A Eでは、エンコーダの出力（1907）は、各特徴の平均と標準偏差を予測し、そしてこの後、この平均と標準偏差によってパラメータ化された正規分布からランダムサンプルを抽出することにより、潜在空間エンコーディング

【数15】

(z)

10

を生成することが出来る。追加の損失がなければ、この再サンプリングを行うネットワークは、常に標準偏差0を予測するであろう。これにより、予測のランダム性が最小化され、そして送信される情報が最大化される。しかしながら、通常の畳み込みオートエンコーダと同様に、これは、ギャップを持つ潜在空間（出力が実際の冠動脈のようには見えない領域）と絡み合った（相関がありかつ意味のない）潜在特徴を生じるであろう。これに代えて、密な潜在空間と解きほぐされた潜在特徴を容易にするために、V A Eの潜在空間は、予測された平均と標準偏差とによってパラメータ化された正規分布と標準正規分布との間のカルバック・ライブラ情報量（K L D、分布間の差の尺度）を使用して、正則化することが出来る。従って、ネットワークは、再構成損失と正則化のバランスを取りながら、各潜在空間に必要な適合率を決定しなければならない。これには、通常のオートエンコーダに比べて次の利点がある：

20

●直感的に、K L Dと組み合わせたサンプリングのプロセスによって、予測された平均に近い全てのポイントが、ほぼ正しい出力を生成するように強制することにより、潜在空間の密度が促進される。

●潜在空間を個別にサンプリングすることによって、特徴の相関がなくなり、より意味のある特徴が得られる傾向があるので、狭窄評価に、より適する可能性が高くなる。

【0140】

オプションとして、V A Eの補助出力デコーダ（1905b）は、目に見えないデータの処理中、接続したままにしておくことができ、そして予測された内腔、石灰化プラークおよび非石灰化の場所は、定量的冠動脈分析（Q C A）を使用して関心血管から幾何学的パラメータを計算するために、使用することが出来る。先ず、血管内腔、血管プラーク（石灰化および非石灰化）の様なセグメンテーション領域（V A Eの補助出力デコーダ（1905）の結果）から、M P R画像の空間座標系（1703）またはC T画像の空間座標系（1701）の何れかで、3 Dモデルが作成される。次で、この3 Dモデルから、例えば、非特許文献16に記載された手法を使用して、解剖学的結果が計算される。この様な定量的解剖学的結果の例は、長さ、関心血管の軸方向の軌跡に沿った等価直径、関心血管の軸方向の軌跡に沿った断面積、閉塞長、最小等価直径、最小内腔面積、直径狭窄率、面積狭窄率、基準直径／面積、血管ボリューム、プラーク（石灰化、非石灰化）ボリューム、プラーク負荷（プラークボリューム／血管ボリューム）である。血管が健常な場合の直径／面積を表す健常な基準直径または面積グラフは、非特許文献30に記載されているように、例えば、関心血管の軸方向の軌跡に沿った直径または面積の値を通る線をフィットグさせる（病変範囲内の直径または面積の値は、フィッティング中に除外される）ことによって、計算される。

30

40

【0141】

これに代えて、関心血管の軸方向の軌道に沿った内腔減衰、内腔面積、カルシウム面積、軟性プラーク面積および混合プラーク面積の様な血管特性は、図2のステップ204の方法により記載されそして更に図8を参照して記載されているように、抽出することが出来る。

【0142】

50

実施形態では、深層学習ベースの方法のこの第1のステージ（1704）は、ステップ1703のMPR画像を入力として、関心血管の特徴を特徴付けるために、教師ありマシン学習を使用することも出来る。動脈の形状と局所的な外観が血流に与える影響を考慮するために、追加の特性を定義しても良い。具体的には、図17のステップ1705で、（図17のステップ1702から得られる）関心血管の軸方向軌跡（例：中心線）に沿った関心血管の特徴を特徴付ける他のデータ（信号）を、ステップ1701のCCTA画像データセットから抽出することが出来る。例えば、関心血管の軸方向軌跡に沿った各点に対して、2つ以上の追加特性を抽出することが出来る。追加特性の1つは、動脈中心線ポイントにおける分岐の存在を示すことが出来る。別の追加特性は、中心線ポイントが、主枝（すなわち、左主幹（LM）、LAD、LCX、RCA）に属するかまたは側枝に属するかを示すことが出来る。関心血管を特徴付ける追加特性の他の例は、血管中心線ポイントにおけるステントの存在および／または（以前の冠動脈インターベンション処置からの）ステントの種類とすることが出来るであろう。

10

【0143】

深層学習ベースの方法の第2のステージ（図17のステップ1706および図18の1803）は、動脈特徴付けネットワーク（1704）から出力された関心血管の特徴および冠動脈ツリーの特性（1705）に基づいて、関心血管の軸方向の軌跡に沿ったFFRプルバックを特徴付けるように構成されているマシン学習ベースのFFRプルバックネットワークを採用する。

【0144】

実施形態では、マシン学習ベースのFFRプルバックネットワークは、本明細書で説明するCNNネットワークアーキテクチャを利用することが出来る。図20は、関心血管の軸方向の軌跡に沿ったFFRプルバックを特徴付けるためのCNNネットワークアーキテクチャの例を示している。入力信号は2001で表されている。内腔面積信号の傾向を除去するために、パーセンテージの差が、関心血管の軸方向の軌跡に沿った各位置で、前の位置の値に対して計算される。計算された内腔面積のパーセンテージ差信号とVAEエンコーディングは、ローカル環境から独立した特徴を抽出するために、個別に、事前エンコーディングされる（2002）。内腔面積信号に対して、受容野を拡大するために徐々に膨張する複数（例えば、4つ）の畳み込み層が、適用されて、関心血管全体が囲まれる。VAEエンコーディングは、過学習を防ぐために、少数（例えば、2つ）の畳み込み層で事前エンコーディングされることが好ましい。この後、我々は、結果として得られた特徴を、残りの特性と結合し（2003）、そして結果として得られたエンコーディングを、畳み込み層、平均プーリングおよびReLU活性化関数を備えるFFRプルバックの回帰のために、共通畳み込み経路に入力する（2004）。FFR降下回帰ネットワーク（2004）は、連続する血流抵抗の追加的な性質にヒントを得ている。FFR降下回帰ネットワークは、まず、関心動脈のポイントごとのFFR降下を予測することにより、FFRプルバックを予測する（2005）。このように、各ポイントでの予測対象は、以前の出力とは独立している。この後、予測されたFFR降下の累積を合計することによって、FFRプルバック（2006）が計算される。予測されたFFR降下から動脈レベルのFFR予測（2007）を得るために、最も遠位の値と同じFFRプルバックの最小値が、採用される。FFRプルバック予測ネットワークは、特徴サイズを維持するために、ゼロパディングを含む全ての畳み込みに対して、例えば、3のカーネルサイズを使用する。更に、我々は、表現力と過学習とのバランスをとるために、例えば、16のフィルタマップを使用する。我々は、ポイントごとの参照FFR降下との潜在的な位置ずれを考慮するために、平均プーリングを使用する。更に、過学習を防ぐために、ドロップアウト確率が、例えば、0.5に設定され、そしてインスタンス正規化が、FFR降下回帰ネットワーク全体で使用される。

20

30

40

【0145】

マシン学習ベースのFFRプルバックネットワーク（図17の1706および図18の1803）をトレーニングするために、参照標準が使用される（図17の1709）。参

50

照標準は、複数の患者のデータを収容するデータベースから提供することが出来る。データベース内の各セットは、各患者に対して、a) 造影CT画像データセット(1701はトレーニングフェーズ中の参照画像セットを表す)、およびこれに対応するb) 機能的に有意な冠動脈閉塞を評価するための血行動態指標を表すCAD関連参照値を収容する。例えば、CAD関連参照値は、侵襲的に測定された冠血流予備量比、冠血流予備量、瞬間無波比、安静時全周期比、拡張期充血無比、拡張期圧比、安静時Pd/Pa比、充血心筋灌流、微小循環抵抗の指標、冠動脈に沿った圧力降下、および冠動脈に沿った冠血流予備量比、の内の少なくとも1つを表すことができる。参照標準(1709)と動脈参照値(1708)には、同じ(参照)造影CT画像データセットが必要であることは注意すべきである。

10

【0146】

関心血管の軸方向の軌跡に沿ったFFRの予測に焦点が当てられているので、参照標準は、関心血管の軸方向の軌跡に沿ったFFRを表す必要がある。これは、手動または電動の侵襲的FFRプルバックから得ることが出来る。カテーテル検査室では、インターベンション心臓専門医または医師が、FFRワイヤを、関心冠動脈内の遠位位置に配置する。自動または手動のプルバック中、FFR値は、FFRワイヤが冠動脈開口部に到達するまで継続的に測定される(非特許文献31)。オプションとして、トレーニングに対しx線血管造影画像データを使用することが出来る場合、例えば、特許文献5で教示されそして本明細書の拡張1の説明で詳細に記載されているように、中心線ポイント値あたりの参照FFRは、x線血管造影を使用した3D冠動脈再構成に基づいて計算することが出来る。特許文献5は、3次元冠動脈再構成に基づいて、関心冠動脈に沿ったvFFRプルバックを計算する方法を記載している。CAD関連の参照値が、非充血指数(例:瞬間無波比、安静時全周期比、拡張期無充血比、拡張期圧比、安静時Pd/Pa比)を表す場合、FFR降下回帰の出力もその様な非充血指数を表す。

20

【0147】

実施形態では、マシン学習ベースのFFRプルバックネットワーク(図17の1706および図18の1803)のトレーニング中、関心血管の軸方向の軌跡に沿った参照FFR降下を使用して、FFR降下の予測を監視することが出来る。このために、地球移動距離(EMD: Earth Mover's Distance)にヒントを得てそしていわゆるEMD損失が導入された新しい損失関数を、使用することが出来る。EMDは、2つの確率分布を局所的に比較するのではなく、分布間の全体的な類似性を測定する方法である。直感的に言えば、EMDは、ある分布を別の分布に変換するために必要な最小量の「作業」である。従って、「作業」は、移動する必要がある確率質量の量に、移動する必要がある距離を掛けたものとして定義される。従って、平均絶対誤差(MAE)の様なポイントごとの比較とは異なり、この損失関数は、予測されたFFR降下と参照FFR降下との間の距離と共に、連続的に増加する。これにより、予測されたプルバック曲線と参照プルバック曲線との間に位置ずれがある場合、勾配の更新が、精緻化される可能性がある。単次元では、2つの確率分布

30

【数16】

p_1

40

と

【数17】

p_2

の間のEMDは、

【数18】

50

$$i \in [0, I]$$

の

【数 1 9】

$$X_j$$

によって離散化され、次のように計算される：

【数 2 0】

10

$$\text{EMD} = \sum_{j=0}^l \left| \sum_{i=0}^j (p_1(x_i) - p_2(x_i)) \right| \quad (\text{式 2})$$

ここで、

【数 2 1】

$$l$$

20

は関心血管の長さを表し、そして

【数 2 2】

$$i$$

は実行インデックスである。

【0 1 4 8】

式 2 は、予測された FFR 降下と参照 FFR 降下の間の損失を計算するために使用される。直感的に、この計算は FFR 曲線：

30

【数 2 3】

$$L_{\text{FFR}} = \sum_{j=0}^l \left| \sum_{i=0}^j \Delta \text{FFR}_{\text{pred}}(x_i) - \Delta \text{FFR}_{\text{ref}}(x_i) \right| \quad (\text{式 3})$$

【数 2 4】

$$= \sum_{j=0}^l \left| \text{FFR}_{\text{pred}}(x_j) - \text{FFR}_{\text{ref}}(x_j) \right| \quad (\text{式 4})$$

40

間の累積差に対応する。

【0 1 4 9】

しかしながら、FFR 降下からの FFR の計算は非対称であるので、

【数 2 5】

50

L_{FFR}

は、遠位の F F R 降下差よりも近位の F F R 降下差にペナルティを課す。これに代えて、F F R 降下の差を場所に関係なく均等に扱うために、我々は、

【数 2 6】

 L_{FFR}

10

の対称バージョンを設計する。このために、我々は、遠位から近位までの F F R 降下を加算することにより、計算された仮想 F F R 曲線から計算される第 2 の項

【数 2 7】

 $\bar{L}_{FFR}$

を追加する：

【数 2 8】

20

$$L_{FFR}^s = L_{FFR} + \bar{L}_{FFR} \quad (\text{式 5})$$

【数 2 9】

$$\bar{L}_{FFR} = \sum_{j=0}^l \left| \sum_{i=0}^j \Delta FFR_{pred}(x_{l-i}) - \Delta FFR_{ref}(x_{l-i}) \right| \quad (\text{式 6})$$

30

【0 1 5 0】

オプションとして、限局性 F F R 降下とび慢性 F F R 降下を区別できるようにするには、予測されるプルバック曲線の降下が、参照プルバック曲線と同様の鋭さで降下することが重要である。これは、予測される F F R 降下のヒストグラムと参照との差にペナルティを課すことによって強制される（いわゆるヒストグラム損失が導入された）。しかしながら、出力値を直接的にビンに分けると微分化ができないので、ニューラルネットワークのトレーニングは不可能になる。この問題を解決するために、平均がそれぞれのビンの中心に位置する正規分布を使用してビンを近似する、Parzen-Rosenblatt ウィンドウアプローチが使用される。Parzen-Rosenblatt ウィンドウ法は、非特許文献 3 2 に記載されているように、基礎となる分布に関する知識および仮定を必要とせずに、サンプル

40

【数 3 0】

 $p(x_n)$

から特定のポイント

【数 3 1】

 $p(x)$

50

の確率密度関数

【数 3 2】

$$p(x)$$

を推定する、広く使用されているノンパラメトリックアプローチである。具体的には、我々は、例えば、シグマが -0.1 から 0.5 まで 0.1 で等間隔に分布する 32 の正規分布（つまり、FFR 降下の予測範囲）を採用する。これにより、予測される FFR 曲線と参照 FFR 曲線の両方で、特定の大きさの FFR 降下の発生回数を表す一連の値（つまり、ヒストグラム）が得られる。この後、重み付けされた絶対誤差を使用して、これらのヒストグラム間の差にペナルティが課される。各ピンは、対応する FFR 降下の大きさに応じて重み付けされ、あまり一般的ではないが、臨床的にはより重要である大きな FFR 降下により、大きな重み付けが与えられる。

10

【0151】

実施形態では、負の FFR 降下が、参照標準（1709）内に存在する可能性がある。例えば、このような負の FFR 降下は、侵襲的なプルバック圧力測定から生じる可能性がある。非特許文献 33 に記載されているように、近位から遠位への FFR の増加を意味するこのような負の FFR 降下は、主に静水圧効果に関連している。オプションとして、静水圧を除外するために、Monotony 損失と呼ばれる別の損失関数を含めることが出来る。最後の層として ReLU 活性化関数を無効にすることにより（図 17 のステップ 1706 の記載を参照）、負の FFR 降下が許容される。これらは、負の FFR 降下の合計にペナルティを課すことにより、抑制される。最後に、図 17 のステップ 1707 で、出力（図 20 の 2006、および図 20 の 2007）が提供される。この出力は、関心血管の軸方向の軌跡に沿った FFR プルバックを表すデータである。

20

【0152】

図 11 は、ステップ 1507 の結果を目視でユーザに伝えるグラフィカルユーザインターフェース（ディスプレイ画面）の例を示す。図 11 の 1102 は、右冠動脈（RCA）、左前下行冠動脈（LAD）および左回旋冠動脈（LCX）の 3 つの主要な冠動脈が強調されている CCTA データのボリュームレンダリング画像を示す。RCA が、関心血管であり、そしてこれが、図 11 の 1101 の部分 B に図示されている多断面再構成（MPR）と言う結果になる。この図では、左側（1103）が RCA の開口部（近位）の位置に対応し、そして右側（1104）が RCA の遠位の位置に対応している。1101 の部分 C は、RCA に沿った内腔面積または内腔直径グラフを示す。このグラフの x 軸は、1101 の部分 B の MPR ビューの x 軸と RCA の中心線とに対応している。最後に、1101 の部分 D は、RCA の中心線ポイントに沿った FFR 値を示す。このグラフの x 軸は、MPR ビューおよび直径／面積グラフの x 軸と同じである。更に、1102 では、ボリュームレンダリングされた RCA の中心線に沿った FFR 値を使用して、ボリュームレンダリングされた RCA の対応するセグメントが、色分けされている。1101 部分 C、D の垂直マーカは、一般的な定量的冠動脈解析技術から得られる最小面積／直径（太線マーカ）と閉塞範囲（破線マーカ）に対応していることに留意すべきである。

30

40

【0153】

オプションとして、図 17 のステップ 1710 において、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（1704）とマシン学習ベースの FFR プルバックネットワーク（1706）とをトレーニングするために、異なるアプローチが利用される。この「エンドツーエンドのトレーニング」は、参照標準（1709）が、参照プルバック値と単一ポイント（遠位）参照値（例えば、遠位 FFR とプルバック FFR）を収容する場合に、特に価値がある。まず、両方のネットワークが、プルバック参照値を使用して同時にトレーニングされる。この後、ネットワークが、（単一ポイント参照値を使用して）個別にトレーニングされる、またはそれらの 1 つがフリーズされる。例えば、マシン学習ベースの FFR プルバックネットワークをフリーズし、そしてマシン学習ベースの動脈特徴付けネットワ

50

ークの重みのみを更新する。この例では、損失を計算するために、マシン学習ベースの FFR プルバックネットワークの損失のみが使用される。この結果、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークは、最終のマシン学習ベースの FFR プルバックネットワークに対して最適化される。このアプローチの利点は、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワークが、狭窄を評価するという実際の目的に対して最適化されることである。これにより、自動的に、関連するセグメント（つまり、病変が存在するセグメント）に焦点が当てられると言う結果になる。ここでの「焦点を当てる」とは、具体的には、損失関数への寄与、つまり重み更新への寄与が、病変に対してより大きくなることを意味する。これは、内腔面積で監視する場合には当てはまらない。この場合、内腔面積が大きいセグメント（内腔面積が小さいセグメント（つまり、病変）よりも狭窄評価に対する関連性が低いセグメント）が、最大の損失寄与をもたらす可能性がある。

10

【0154】

これに代えて、マシン学習ベースの FFR プルバックネットワークは、マシン学習ベースの狭窄評価ネットワーク（206、図2）とマシン学習ベースの FFR プルバックネットワーク（1706、図17）の組み合わせとして定義される。このような組み合わせネットワークの例が、図21に図示されている。図2を参照して以前に開示したマシン学習ベースの狭窄評価ネットワークと同様に、図9、10、13または14のネットワークは、3つのステージによって構成されている。第1のステージ（2101）では、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（1704）と冠動脈ツリー特性（1705）との結果としての入力が、事前エンコーディングされているか否かに関係なく、第2のステージのエンコーダ（2102）に送られる。主要な相違は、（1704からの）VAEエンコーディングが、追加入力（2104）として使用されることである。第3のフェーズ（2103）には、2つの出力ヘッドが存在する。これらは、図20を参照して記載されている FFR 降下回帰ヘッド（2105）と、図9、10、13または14を参照して記載されている分類化ヘッド（2106）である。図21に図示されるネットワークの出力は、1）予測される FFR プルバック値（2106）、2）動脈ごとの単一の FFR 値（2107）、および3）分類化ヘッド（2109）の出力と単一の FFR 予測（2107）の出力を組み合わせた機能的に有意な狭窄の存在の予測（2108）、の3つである。

20

【0155】

更に、図2のフローチャートへの拡張3によって記載されているように、図17のフローチャートでは心筋特性を含めることができ、拡張3の「心筋特性を含める」という記載は、図17のフローチャートを参照して記載されている方法にも適用することが出来る。図22は、図21のマシン学習ベースの FFR プルバックネットワークアーキテクチャに心筋特性を統合するための図示である。

30

【0156】

実験設定

【0157】

動脈特徴付けネットワーク（1704）は、MAEを再構成損失として、2値交差エントロピをセグメンテーション損失として、そしてカルバック・ライブラ情報量を潜在空間の正則化（それぞれが係数1で重み付けされている）に使用して、1200エポックのトレーニングを受けた。特に動脈の表現を精緻化するために、参照セグメンテーション（内腔とプラーク）内の再構成損失は、係数5で重み付けされる。トレーニング中の内腔面積回帰を監督するために、重み付け10のMAEが使用された。ネットワークは、学習率 10^{-5} およびバッチサイズ512のADAMW（非特許文献22）オプティマイザを使用して最適化された。トレーニングが完了すると、我々は、ネットワークをMPRの各断面に適用して、中心線に沿って内腔面積とVAEエンコーディングを抽出した。

40

【0158】

FFR プルバックネットワーク（1706）は、線形スケジュールの循環学習率を持つADAMWオプティマイザを使用して150エポックに渡ってトレーニングされた。循環学習率は、40エポックの期間に渡って $5e-4$ から $1e-5$ の間で変化した。動脈の長

50

さが異なることによる制限のため、ネットワークは、一度に1つの動脈しか処理出来ないであろう。従って、損失は、誤差逆伝播法の処理前に8回のトレーニング反復（8の有効バッチサイズに相当する）に渡って蓄積された。FFRプルバックを監視するために、我々は、カーネルサイズ4の平均プーリングを使用してネットワークの出力を2mmのステップサイズにプーリングすることにより、プルバック参照の忠実度とノイズに対する感度を相殺する。位置ずれを最小限に抑えるために、侵襲性プルバック測定は、FFR降下が内腔の狭窄と最適に重なるようにプルバック信号の開始をシフトすることにより、手動で入力に登録された。プルバック参照は、動脈の一部しかカバーしていないので、プルバック監視は、遠位の重なりをマスクすることにより、その部分にのみ適用された。EMD損失とヒストグラム損失は、例えば、係数0.1と5でそれぞれ重み付けされた。オプションとして、単調性損失は、例えば、20で重み付けされる。これらの係数は、損失項に対して同様の大きさを達成するように予備実験に基づいて選択された。

10

【0159】

ここで、図23を参照して、本出願の別の実施形態が開示される。ここに示されるステップは、当然のことながら、任意の論理的順序で実行することが出来、そして部分的に省略することが出来る。図2および図17のフローチャートに記載されている方法は、先ず、内腔面積および教師なしの特徴により動脈を特徴付け、そしてこの後これらの特性を使用してFFRプルバックを予測する。この2段階のアプローチにより、中間出力、つまりこれらの特性を手動で変更することが可能になる。これは、潜在的な誤りを修正するのに役立つのみならず、経皮的冠動脈インターベンション（PCI）が成功した後のFFRプルバックを予測するのにも役立たせることが出来る。PCIは、詰まった冠動脈（心臓に血液を送る動脈）を開くために使用される低侵襲性処置のファミリーを指す。血流を回復させることにより、治療は、胸痛や息切れの様な閉塞動脈の症状を精緻化することが出来る。PCIは、冠動脈形成術と、（薬剤溶出型またはベアメタルステントでできた永久的な金網チューブが挿入される）ステント留置術とを組み合わせたものである。ステントデリバリバルーンを血管形成術用カテーテルからの媒体により膨張させることは、ステントの支柱と血管壁を強制的に接触させて（ステントの付着）、血管の直径を広げる。この手順は、大腿動脈または橈骨動脈から血流にアクセスした後、冠動脈カテーテルを使用してx線画像により血管を視覚化する。この後、インターベンション心臓専門医は、バルーンカテーテルを使用して冠動脈形成術を実行することが出来る。このバルーンカテーテルでは、収縮したバルーンを、閉塞した動脈まで進めそして膨張させて、狭窄を緩和する。ステントの様な特定のデバイスは、展開して、血管を開いたままにすることが出来る。他の様々な手順も実行することが出来る。図23は、治療前に取得されたCCTA画像を使用してPCI治療が成功した後の、FFRプルバックを計算するためのフローチャートを図示する。上述したように、このワークフローは、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（図2の204または図17の1704）から得られる血管特性の手動調整を組み込むために使用することも出来る。

20

30

【0160】

図23のステップ2301で、図2のフローチャートに記載した方法または図17のフローチャートに記載した方法が、実行される。

40

【0161】

図23のステップ2302で、導出された動脈特性（図2の204または図17の1704）が調整される。前述したように、動脈特性は、手動で、半自動でまたは自動的に変更することが出来る。PCIの成功をシミュレートするために、内腔面積は、配置されるステントを模倣するように病変周囲の環境で拡大することが出来、そして治療範囲からプラーク成分（石灰化、非石灰化、混合）を除去することが出来る。図24は、PCI治療の成功をシミュレートするために動脈特性を変更する方法を示した図である。関心血管のMRI画像は2401で示されている。ここで仮想ステント配置は、病変範囲も示す2402で図示されている。病変範囲の近位側の断面画像は2403で図示され、そして病変範囲の遠位側の断面画像は2404で図示されている。断面スライスは、両方とも、閉塞

50

範囲のすぐ外側の健常な断面面積を表すであろう。図 2 4 には、2 つの導出された動脈特性（図 2 の 2 0 4 または図 1 7 の 1 7 0 4）：関心血管の軸方向の軌道に沿った断面面積（2 4 0 5）と関心血管の軸方向の軌道に沿った石灰化プラーク面積（2 4 0 6）とが、図示されている。病変範囲（2 4 0 2）内の断面面積グラフ（2 4 0 5）を変更する（この結果、2 4 0 7 で示されるように健常な断面面積が得られる）ことにより、P C I の成功がシミュレートされる。2 4 0 2 で示される仮想ステント配置内の全てのプラーク成分は、ステント配置後には血流を妨げることが無いので除去される。例えば、関心血管の軸方向の軌道に沿った石灰化プラーク面積（2 4 0 6）、仮想ステント（2 4 0 2）内の部分は、ゼロに設定することが出来る。

【0 1 6 2】

次に、病変セグメントを自動的に定義し、そして病変セグメント内の健常な参照面積を計算する方法が、記載される。これは、P C I 手順の成功シミュレーションと、この様にシミュレートされた P C I インターベンション後の F F R プルバックの計算を可能にするであろう。図 2 5 では、図 2 のステップ 2 0 4 または図 1 7 のステップ 1 7 0 4 の結果としての、関心血管の軸方向の軌跡に沿って導出された断面面積（2 5 0 1）が、視覚化されている。障害範囲または仮想ステント範囲とも呼ばれる病変範囲（2 5 0 2）は、例えば、非特許文献 3 4 に記載されているように、最小面積（2 5 0 3）をカバーする面積グラフ（2 5 0 1）の曲率の有意な変化の位置から計算される。次に、非特許文献 3 0 に記載されているように、フィッティング中、病変範囲（2 4 0 2）内の面積値は除外されて、直線が、関心血管の軸方向軌跡に沿った面積値を通るように、フィットされる（2 4 0 4）。線（2 5 0 4）は、血管が健常な場合の関心血管の軸方向軌跡に沿った断面面積を表し、そして関心血管に沿った参照面積とも呼ばれる。病変範囲内に分岐動脈（分岐）が存在する場合（図 2 のステップ 2 0 5 または図 1 7 のステップ 1 7 0 5 で定義）、分岐後の健常な冠動脈のステップダウン効果をシミュレートして、関心血管に沿った参照面積を計算するために、別の方法を使用することもできる。図 2 5 で、2 5 0 5 は、断面面積グラフ（2 5 0 6 で示される分岐が存在する）の例を示す。近位参照面積（2 5 0 8）は、近位病変範囲（2 5 0 2）から分岐位置（2 5 0 6）にフィットする線（近位病変範囲からの全ての値を除いて、関心血管の軸方向の軌跡に沿った面積値を通る線）を外挿することによって計算される。同様に、遠位参照面積（2 5 0 7）は、フィットする線（遠位病変範囲からの全ての値を除いて、関心血管の軸方向の軌跡に沿った面積値を通る線）を遠位病変範囲（2 4 0 2）から分岐位置（2 5 0 6）に外挿することによって計算される。更に、近位参照面積（2 5 0 8）と遠位参照面積（2 5 0 7）の計算にマレー（Murray）の法則を組み込むことも出来る。マレーの法則は、流体を運ぶ管状パイプのネットワークの接合部における半径の関係を記載する。半径

【数 3 3】

r

の枝が、半径

【数 3 4】

r_1

と

【数 3 5】

r_2

の 2 つの枝に分岐するときは、3 つの半径全てが方程式

【数 3 6】

$$r^3 = r_1^3 + r_2^3$$

に従う必要がある。

【0 1 6 3】

次に、図 2 6 を参照して、変分オートエンコーダの密な潜在空間を利用して仮想ステント配置をシミュレートする別の自動方法が、記載される。図 2 6 では、仮想ステント配置が 2 6 0 2 で示されている、関心血管の M R I 画像が、2 6 0 1 で図示されている。病変範囲の近位側の断面画像が、2 6 0 3 で図示され、そして病変範囲の遠位側の断面画像が、2 6 0 4 で図示されている。断面スライスは、両方とも、閉塞範囲のすぐ外側の健常な断面積を表す。図 2 6 のグラフ 2 6 0 5 には、動脈特徴付けネットワーク（図 1 7 の 1 7 0 4）の結果としての断面積（2 6 0 9）が、図示されている。更に、図 1 7 の 1 7 0 6 の結果としての F F R プルバック（2 6 1 0）が、示されている。

10

【0 1 6 4】

図 1 9 a および 1 9 b を参照して上述したように、変分オートエンコーダは、特徴ベクトル

【数 3 7】

20

(z)

から関連情報を抽出するためにトレーニングすることが出来る。この V A E 特徴ベクトルから、特徴

【数 3 8】

(z)

30

は、内腔面積を直接回帰する線形層への入力として、使用される（図 1 9 a の 1 9 0 6 を参照して本文を参照）。治療後の病変を表す教師なしエンコーディングを得るために、病変の前（近位）と病変の後（遠位）にある健常なセグメントのエンコーディング（図 1 9 a の 1 9 0 7）の間が、線形補間される。V A E のエンコーディング空間は密なので、補間されたエンコーディングは実際の冠動脈セグメントに対応する。更に、エンコーディングの解きほぐされた性質により、遷移が滑らかになる。補間されたエンコーディングは、内腔面積回帰ネットワーク（1 9 0 6）に送られて、仮想治療を組み込んだ断面積グラフ（2 6 1 3）が得られる。これは、図 2 6 で更に説明されている。写真 2 6 0 6 b は、病変範囲（2 6 0 2）の近位位置での M P R 画像（2 6 0 1）からの断面スライスを図示していて、同様に、画像 2 6 0 8 b は、病変範囲（2 6 0 2）の遠位位置での M P R 画像（2 6 0 1）からの断面スライスを図示する。写真 2 6 0 7 b は、病変セグメント（2 6 0 1）内の M P R 画像（2 6 0 1）からの断面スライスを示す。このスライス内で、内腔は 2 6 1 1 で表され、そしてプラークは 2 6 1 2 で表される。潜在空間での補間の動作を説明するために、写真 2 6 0 6 a、2 6 0 7 a および 2 6 0 8 a は、エンコーディングの補間の結果を示す。画像自体は、特徴ベクトル

40

【数 3 9】

(z)

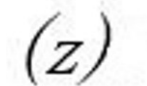
50

から入力スタックの中央入力スライスを再構成するようにトレーニングされたデコーダ（１９０４）の結果であり、そしてこれらの写真内のオーバーレイは、セグメンテーションデコーダ（１９０５）の結果である。仮想ステントが疾患の全範囲をカバーしない場合、この「誤った」治療は、特徴空間で記載された補間を使用して、シミュレートすることが出来る。

これは、図２７を参照して図示されている。関心血管のＭＰＲは、仮想ステント配置が２７０２で示されている、２７０１で示されている。この例では、近位（２７０３）スライスには疾患が見られないが、仮想ステントの遠位側（２７０４）には依然としてプラーク疾患が見られる。遠位断面スライスには、石灰化したプラークが存在する（２７０７）。列（２７０５）で表される断面スライスには、仮想ステント配置の長さに沿ったオーバーレイを含む断面スライスが示されている。列（２７０６）で表される断面スライスには、エンコーディングの補間の結果が示されている。画像自体は、特徴ベクトル

10

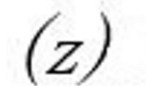
【数４０】



から入力スタックの中央入力スライスを再構成するようにトレーニングされたデコーダ（１９０４）の結果であり、そしてこれらの写真内のオーバーレイは、セグメンテーションデコーダ（１９０５）の結果である。この例では、仮想ステントが疾患範囲全体をカバーしていないので、遠位の石灰化プラーク成分が、仮想ステントの遠位部にあるシミュレートされた健常な断面スライスにまだ存在している。これに代えて、病変の前（近位）と病変の後（遠位）にある健常なセグメントのエンコーディング（図１９ａの１９０７）間の線形補間の代わりに、線形補間が、病変の前（近位）と病変の後（遠位）にある健常なセグメントの特徴ベクトル

20

【数４１】



30

間に実行される。

【０１６５】

最後に、図２３のステップ２３０３で、仮想ステント配置後のＦＦＲプルバックが計算される。ステップ２３０２では、仮想ステント配置をシミュレートする血管特性が計算されて来ている。調整された血管特性は、図２のステップ２０６のマシン学習ベースの狭窄評価ネットワークに送られる、または調整された血管特性は、図１７のステップ１７０６のマシン学習ベースのＦＦＲプルバックネットワークに送られて、仮想ステント配置をシミュレートするＦＦＲおよび／またはＦＦＲプルバックが、計算される。調整された血管特性（２３０２）を、図１７のステップ１７０６のマシン学習ベースのＦＦＲプルバックネットワークに入力する例が、図２６の写真２６０６に図示されている。仮想ステント配置後のＦＦＲプルバックグラフは、２６１１で示されている。この例では、治療前のＦＦＲプルバックグラフ（２６１０）と比較して、病変セグメント（２６０２）内のＦＦＲ降下が消滅されていることが分かる。

40

【０１６６】

これに代えて、血管特性（２３０２）を調整せずに仮想ステント配置をシミュレートし、図２または図１７のワークフロー内で関心血管のＭＰＲを直接調整することも出来る。まず、図２５を参照して前述したように、内腔面積グラフから病変の範囲が決定される。次に、関心血管のＭＰＲ内の病変の範囲をカバーするＭＰＲスライスが、決定される。例えば、図２６を参照すると、写真２６０１は、健常な断面ＭＲＩスライス２６０３と２６０４の間を補間することにより、関心血管の軸方向の軌跡に沿って、健常なＭＰＲ画像が

50

作成されることを示す。この様な補間は、MPR画像から健常な近位断面スライスと健常な遠位断面スライスの間に新しい断面スライスを生成／補間するようにトレーニングされた深層学習ネットワークによって実行することも出来る。最後に、関心血管のこの新しいMPRは、マシン学習ベースの動脈特徴付けネットワーク（図2の204または図17の1704）に送られ、そして図2または図17の残りのステップが実行される。

【0167】

本出願の別の実施形態が、図28を参照して開示される。ここに示されたステップは、明らかに、任意の論理的順序で実行することが出来、そして部分的に省略することが出来る。図28は、冠動脈ツリーの自動抽出と冠動脈ツリーの解剖学的ラベル付けを行うマシン学習ベースの方法のフローチャートを示す。

【0168】

図29は、配置されたシードポイントを自動的に繰り返し追跡することにより、CCTA画像内の冠動脈ツリーを自動的に抽出するマシン学習ベースの方法の概要を示す。この後、グラフ畳み込みニューラルネットワーク（GCN: Graph Convolutional Neural Networks）のアンサンブルを使用して、抽出されたツリーを精緻化し、そのセグメントにラベルを付ける。図29を参照すると、シード（2905）と入口部（2906）による初期化（2901）の後、冠動脈ツリーは、1）繰り返し追跡（2902）によって抽出され、この後、2）GCNのアンサンブルが適用されて、最初に抽出されたツリーが精緻化される（2903）。最後に、別のGCNが、解剖学的セグメントにラベル付けをするように構成される（2904）。

【0169】

図28のステップ2801では、CCTA画像データセットが得られる。この様な画像データセットは、ボリュームCCTA画像データセット（例えば、単一のコントラスト強化CCTAデータセット）を表す。このCCTAデータセットは、画像アーカイブおよび通信システム（PACS）またはVNA（ベンダ ニュートラル アーカイブ）の様な、デジタル格納データベース、ローカルデジタル格納データベース、クラウドデータベースから得る、またはCT画像化モダリティから直接得ることが出来る。CCTA画像化中、造影剤が患者に投与される。更に、CCTA画像化は、ECGでトリガすることが出来る。

【0170】

冠動脈ツリーは、無向ツリーグラフとして表される。中心線の各ポイントは、グラフのノードに対応し、そして中心線ポイント間の接続は、無向エッジで表される。図28のステップ2802では、プロセッサがツリーグラフを初期化する。ツリーグラフは、シードポイントを冠動脈（2905）と左右の冠動脈入口部（2906）に自動的に配置することによって初期化される（2901）。この後、特定されたシードポイントから冠動脈の中心線（2907）を同時に追跡することにより、ツリーグラフが、冠動脈抽出中に直接構築される。このプロセスでは、冠動脈の新しいポイントが、ツリーグラフに反復的に追加される。このようにして、セクションを複数回追跡することが回避され、そして計算の冗長性が削減される。

【0171】

初期化では、シードポイントと冠動脈入口部の位置が、2つの完全畳み込みニューラルネットワーク（シードCNNと入口部CNN）によって予測される。両方のネットワークで同一であるアーキテクチャは、カーネル幅が3の7つの3D畳み込み層を備える。層1～4では、チャンネル数が32に設定され、そして層5と6では64に設定される。最後の層では、単一の出力チャンネルが生成される。受容野を拡大するために、層3と4では、それぞれ2と4の膨張係数が使用され、残りの層では膨張が1に設定される。シードCNNと入口部CNNは、各ボクセルに対して、それぞれ冠動脈の最も近い中心線または入口部までの距離が負の指数であると予測するようにトレーニングされる。これにより、冠動脈と入口部の位置を示すヒートマップの様な予測マップが、レンダリングされる。この後、シードポイントは、予測されたヒートマップから局所的な最大値として識別される。

【0172】

図 28 のステップ 2803 では、プロセッサが、冠動脈ツリーの追跡を実行する。新しいノードをツリーに追加するために、CNN（追跡 CNN）を使用して、グラフの各エンドポイントからの方向とステップサイズとが予測される。追跡 CNN は、シードポイントの位置で 3D 画像パッチを受け取り、そして単位球上の等間隔に置かれた離散的位置に対し、2 値出力の形式で方向および冠動脈の半径を予測する。新しいポイントを得るために、ステップが、血管半径予測に対応するステップサイズで予測方向に進む。後方方向の予測を防止するために、追跡方向に近い予測方向クラスはマスクされる。追跡 CNN のアーキテクチャは、第 7 層の出力ノードの数を除いて、シード CNN および入口部 CNN のアーキテクチャと同じである（ステップ 2802 で説明）。追跡 CNN は、501 の出力チャンネル（500 の方向クラスと半径回帰用の 1 つの追加チャンネル）を使用する。方向クラスの出力は、この後、ソフトマックス活性化層を使用して結合される。

10

【0173】

エンドポイントのみ、つまり、2 未満のエッジを持つノードのみが、追跡される。これらのノードの内、方向予測の不確実性が特定のしきい値を下回るノードのみが、追跡される。入口部に接続されていないノードは、冠動脈に存在する可能性が低いので、入口部に接続されているノードには、他の全てのノードとは異なる不確実性しきい値が適用される。不確実性は、方向出力クラスのエントロピーによって与えられる。

【0174】

全てのシードポイントを同時に追跡すると、複数のサブグラフが生成される。従って、これらの追跡されたサブグラフは、重なり合うと、マージされる。同時追跡の例が、青いノード（3001）と赤いノード（3002）の 2 つのシードポイントの追跡が図示されている図 30 に提供されている。追跡された 2 つのサブグラフ（青と赤のノード）は、3 つのステップの後に重なり合うので、これらは、ステップ 4 で 1 つの接続されたグラフ（緑のノード、3003）にマージされる。このマージにより、分岐（3004）上にある近位ノードの重複する追跡は、回避されることに注意すべきである。従って、新しいノードは、その場所が別のノードによって占有されていない場合のみ、つまりノードが別のサブグラフの一部ではない場合のみ、作成される。ノードの重なりは、追跡器によって予測された各既存ノードの動脈半径を使用して評価される。図 31、3101 は、シード抽出とそれに続く動脈追跡を含むツリーグラフの構築を示す。

20

【0175】

図 28 のステップ 2804 で、冠動脈ツリーが精緻化される。ステップ 2803 により記載されたツリー追跡中に、完全な冠動脈ツリー（2902）を得るために、高感度がアーカイブされる。しかしながら、これは、適合率が制限されるという代償（つまり、静脈または他の管状構造を表す偽陽性の抽出）を伴うかもしれない。従って、抽出されたツリーから偽陽性を除去するために、GCN のアンサンブル（2908）が使用される。GCN は、任意のグラフ入力に対する CNN の一般化である。従って、GCN を使用すると、ノード機能と接続性の組み合わせ表現をグラフから直接学習することを可能にする。従って、後に GCN が使用することが出来る機能は、定義しておく必要がある。

30

【0176】

最初に抽出されたツリーを精緻化することが出来るように、動脈セグメントは、ツリーグラフの隣接する中心線ポイントをグループ化することにより作成される。これらのセグメントは、セグメントの位置、方向、形状および画像の外観を記載する一連の機能を使用して、特徴付けられる。

40

【0177】

セグメントの位置は、例えば、非特許文献 35 に記載されているように、左心室心筋の中心を基準として、セグメントの長さの始まり、エンドおよび四分位におけるセグメントの中心線ポイントの直交座標によって、記載される。セグメントの方向を記載する 2 つの特徴が、抽出される。第 1 の特徴は、セグメントのエンドポイント間の正規化された方向ベクトルの直交座標に対応する。第 2 の特徴は、セグメントの最初の 2 つの中心線ポイント間の正規化された方向ベクトルの直交座標により構成される。血管の形状を記載するた

50

めに、血管のサイズに対応する、セグメント内の中心線ポイントの血管半径の平均と標準偏差が、使用される。

【0178】

セグメントの外観は、追跡CNN（2907、そしてステップ2803により記載されている）とシードCNN（2905、そしてステップ2802により記載されている）の出力を使用して導出されたテクスチャによって、特徴付けられる。この特徴付けは、セグメントの中心線ポイントのエントロピー値の平均と標準偏差とによって記載される。エントロピー値は、その場所の追跡器の不確実性に対応する。直感的に、これは、セグメントが血管に似ている程度を示す。同様に、シードCNNの出力値の平均と標準偏差が、計算され、セグメント内の中心線ポイント位置での出力マップから抽出される。

10

【0179】

実際の冠動脈セグメント（正のクラス）を他の血管の様な構造（負のクラス）と区別するために、2値分類化が、GCNを使用して実行される。GCNは、分類化の入力として最初に抽出されたツリーグラフを直接使用して、ノードの特徴と接続との組み合わせ表現の学習を可能にする。欠落している可能性のあるセグメントに対する堅牢性を高めるために、GCNのアンサンブルが、使用され、そして複数の異なる解像度のグラフに適用される。

【0180】

グラフアテンションネットワーク（GAT: Graph Attention Network）では、隣接するノードからの特徴の集計の重みが、アテンションサブネットワークを使用して、エンドツーエンドで学習される。GATの集計関数は、

20

【数42】

$$\vec{h}'_i = \sigma\left(\sum_{j \in \mathcal{N}_i} \alpha_{ij} W \vec{h}_j\right)$$

（ここで、

【数43】

30

$$\vec{h}_j$$

は、重み行列Wによって最初に変換される局所近傍

【数44】

$$\mathcal{N}_i$$

40

内のノードの入力である)と定義される。 σ は、漏洩ReLU関数が使用される非線形性を示す。重み係数

【数45】

$$\alpha_{ij}$$

を決定するためには、減衰サブネットワーク（ヘッド）が、使用される。これは、重みベ

50

クトル

【数 4 6】

$\vec{a}$

によって、

【数 4 7】

$$\alpha_{ij} = \frac{\exp(\sigma(\vec{a}^T [W\vec{h}_i \| W\vec{h}_j]))}{\sum_{k \in \mathbb{N}_i} \exp(\sigma(\vec{a}^T [W\vec{h}_i \| W\vec{h}_k]))} \quad (\text{式 7})$$

(ここで、

【数 4 8】

||

は結合を表す)のように、パラメータ化される。アテンションメカニズムは、GATが、隣接するセグメントの重要性を相互に表現することを可能にするので、これらは、抽出された冠動脈ツリーを精緻化するためにローカルセグメント近傍をエンコーディングする適切な選択肢であると考えられる。

【0181】

冠動脈ツリーの幾何学的構造に関する情報を活用するには、十分に大きな受容野が必要である。しかしながら、非特許文献36に記載されているように、GCNの受容野は、通常限られている。従って、有効な受容野は、解像度の低い粗いグラフを入力として使用することにより、増加する。粗いグラフを作成するために、最初に抽出されたツリー(細かいグラフ)の隣接ノードが、セグメントにグループ化される。

【0182】

ノードをグループ化すると受容野は拡大するが、真と偽のノードが同じセグメントにグループ化される(例、動脈が静脈に漏れてラベルのあいまいさが生じる)ことも起こり得る(図32、3201を参照)。従って、複数の粗いグラフ(3202)が、中心線ノードを2つの異なる方法でセグメントにグループ化することにより作成される。第1の粗いグラフに対しては、我々は、セグメントが分岐によって分離されている、非特許文献37が教示する従来の定義を適用する。これらのセグメントの細分化を可能にするために、追加のグラフが、上記の分割されていないグラフのセグメントを解像度の低い小さなセグメントに分割することにより、作成される。分岐に隣接する全てのセグメント間の情報フローを可能にするために、関係するセグメントの全ての可能なペアを組み合わせることにより、グラフのエッジが、確立される。更に、各ノードからそれ自体への情報フローは、各ノードからそれ自体へのエッジを挿入することによって有効になる。

【0183】

ラベルのあいまいさの低減(小さなセグメントのグラフ)と大きな受容野(大きなセグメントのグラフ)の利点を組み合わせるために、マルチ解像度のグラフアンサンブル戦略が採用される。このために、解像度の異なる全てのグラフの予測が、細かいグラフに逆投影される。アンサンブルは、細かいグラフ上の全てのGCNの出力確率の平均を取ることで実行された。

【0184】

アンサンブル内のGCNは、異なる解像度のグラフに適用されるが、図33に模式的に示されているネットワークアーキテクチャは、全てのGCNに対して同一である。これは

、入力特徴から、連続する全てのGAT層への密な接続を有する3つのGAT層を備える。各GAT層では、ヘッドごとに8つのエンコーディングを持つ4つのヘッドが、残差接続およびドロップアウトと組み合わせて使用される。加えて、入力特徴は、連続する各GAT層の入力に結合される。最後に、冠動脈ツリーおよび他の血管の様な構造の実際のセグメントに対応する2値出力確率が、線形層とそれに続くソフトマックス活性化関数を使用して、予測される。図31の図3102は、ツリー精緻化ステップの結果を示す。

【0185】

最後に、図28のステップ2805で、解剖学的冠動脈のラベル付けが実行される。解剖学的ラベルは、抽出された冠動脈ツリー(2904)のセグメントに割り当てられる。ツリー抽出と同様に、解剖学的ラベル付けのために、異なる解像度のグラフでトレーニングされたGCN(2909)のアンサンブルが、採用される。セグメントのラベル付けは、マルチクラス分類化タスクとして提示される。GCNを使用することにより、このモデルは、個々のセグメントに関する情報およびこれらのセグメント間の関係を学習することが出来る。更に、マルチ解像度アンサンブルアプローチは、分岐の欠落によるラベルの曖昧さに関連する問題を軽減する。この方法による受容野の保証は、セグメント間の関係をモデル化するには十分な大きさである。異なる解像度のグラフは、ステップ2804に記載される方法と同様に、中心線ポイントをセグメントにグループ化することによって得られる。解剖学的ラベル付けのネットワークアーキテクチャは、ツリー精緻化(ステップ2804)のネットワークアーキテクチャと同じであるが、解剖学的ラベル付けで、(参照標準2806からの)冠動脈セグメントラベルごとに1つずつ、合計10の出力クラスが使用される点は、異なる。更に、同じ入力機能が採用されている。図34は、ステップ2805の結果を図示する。この図は、各冠動脈セグメントが解剖学的にラベル付けされた、抽出された冠動脈ツリーを示す。

【0186】

参照標準(2806)は、複数の患者のデータを収容するデータベースである。データベース内の各セットは、患者ごとに、a)造影CT画像データセット(2801はトレーニングフェーズ中の参照画像セットを表す)と、例えば、非特許文献38により導入されたモデルに従って、内腔半径と解剖学的ラベルが、ツリー内の各中心線ポイントに割り当てられている、対応する冠動脈中心線ツリーとを、収容する。

【0187】

実験設定

【0188】

全てのGCNは、Adamオプティマイザを使用することにより、500エポックに渡って参照標準(2806)を使用してトレーニングされた。特に指定がない限り、学習率は、最初の300エポックでは0.001に設定され、そして残りの200エポックでは0.0001に設定される。ドロップアウトに対しては、確率0.2が使用される。

【0189】

ツリーの初期化とツリーの追跡(2802、2803):3つのCNN(2905、2906、2907)は全て、非特許文献39に記載されている参照標準(2806)を使用してトレーニングされる。追跡の初期化には、400のシードポイントが使用される。我々は、高い感度を確保するために、この様な多数のシードポイントを選択した。更に、我々は、冗長性を減らし、そしてシードポイント間の最小距離を3mmに設定することにより、シードポイントをそれらが互いに近づきすぎないように生成した。動脈追跡の場合、追跡CNNの入力は19x19x19の画像パッチで、そして出力方向の数は500であった。我々は、出力方向のエントロピ(つまり、不確実性)が、0.9未満の場合には、入口部に接続されたノードを、そしてエントロピが0.7未満の場合には、入口部から切断されたノードを、追跡した。後方追跡を回避するために、我々は、以前に追跡した方向から60度未満の方向をマスクした。追跡するノードが残っていない場合または予備実験で決定された最大数40のステップに達した場合には、追跡を終了させる(これにより、広範な誤検出の抽出が防止される)。近位セクションを冗長に追跡する場合と比較して

、提案されたグラフ追跡では、追跡されたノードの数が平均 7,667 から 4,476 に削減される (42%)。追跡が終了した後、我々は、全ての単一ノードを (それらが、追跡されて来なかったシードポイントを提示したので) 削除した。抽出されたシードポイントが、ツリーの構築の開始点となる場合、不正確なシードポイントおよび中心線方向の予測が不正確であることによる漏れは、偽陽性 (典型的には、静脈の様な動脈似の構造) を引き起こす可能性がある。図 35 の写真 3501 と 3502 は、シード CNN が、冠動脈に対して高い値を出力し、そして冠静脈に対して低い値を出力していることを図示する。写真 3501 は、冠動脈 (3503) と静脈 (3504) が並べて表示されている、CCTA 画像データセットの軸方向スライスを示す。写真 3502 は、冠動脈に対して高い確率値を、そして冠静脈に対して低い確率値を、示すシード CNN の出力マップを示す。追跡器は、中心線ボクセルの周囲の相対的に小さな画像パッチでトレーニングされたので、これは、冠動脈 (3505) を追跡するが、冠静脈 (3506) の様な他の血管似の構造も追跡する。写真 3505 は、冠動脈のシードポイント (CCTA 内の位置は円 3503 でマークされている) の周囲のパッチに対する追跡 CNN の出力を示す。確率出力は、単位球上の活性化として視覚化される (活性化のサイズは確率の大きさに対応している)。写真 3506 は、冠静脈のシードポイント (CCTA 内の位置は破線の円 3504 でマークされている) の周囲のパッチに対する追跡 CNN の出力を示す。従って、ツリー追跡の後、我々は、偽陽性を削除することによりツリーを精緻化した (2804)。

10

【0190】

ツリーの精緻化 (2804) : ラベルのあいまいさ (図 32) を減らしながらも、大きな受容野から学習するために、我々は、解像度の異なる粗いグラフに基づくグラフアンサンブル戦略を使用した。具体的には、分割されていないグラフに加えて、我々は、セグメントごとに既定の中心線ポイント (例えば、10) を持つグラフを作成した。

20

【0191】

解剖学的ラベル付け (2805) : ツリー抽出からの潜在的な誤差に対する解剖学的ラベル付けの堅牢性を学習するために、我々は、トレーニングのための GCN への入力として、参照標準 (2806) からの参照ツリーの代わりに、(ステップ 2804 の結果である) 自動的に抽出されるツリーを使用した。解剖学的ラベル付けのためにアンサンブルをトレーニングするために、自動的に抽出されたツリーは、ツリー抽出の場合と同じ粗いグラフで表された。複数のグラフは、セグメントごとに、例えば、5、10、20、30 の様な既定の中心線ポイントを使用して、作成するのが好ましい。従って、GCN をトレーニングするための参照を設定するために、我々は、参照ツリーからの解剖学的ラベルを、自動的に抽出された粗いグラフに投影した。解剖学的ラベル付けのトレーニング中、自動的に抽出されたツリーには存在するが参照ツリーには存在しないノード (偽陽性ノード) には、誤差逆伝播法の処理はなされなかった。

30

【0192】

本開示では、主に、関心臓器は心筋、そして血管は冠動脈として記載されている。当業者は、この教示が他の臓器にも同様に拡張させることが出来ることを理解するであろう。例えば、関心臓器は、腎動脈によって灌流される腎臓、または頭蓋内動脈によって灌流される脳 (の一部) とすることが出来る。更に、本開示は、(幾つかの形式の) CCTA データセットを参照する。当業者は、この教示が、他の画像診断法 (例えば、回転血管造影、MRI、SPECT、PET、超音波、x 線等) にも同様に拡張することが出来ることを理解するであろう。

40

【0193】

本開示の実施形態は、スタンドアロンシステムで使用する、または例えば、コンピュータ断層撮影 (CT) システムに直接組み込むことも出来る。図 36 は、コンピュータ断層撮影 (CT) システムの高レベルブロック図の例を図示している。このブロック図は、実施形態が、本実施形態がこの様なシステムにどの様に統合されるかを示す例を含む。

【0194】

(様々な機能ブロックによって定義される) システムの一部は、専用のハードウェア、

50

アナログおよび／またはデジタル回路および／またはメモリに格納されたプログラム命令を実行する1つ以上のプロセッサで、実装させても良い。

【0195】

最も一般的なコンピュータ断層撮影法は、x線CTであるが、デュアルエネルギー、スペクトルマルチエネルギー、光子計数CTの様な、他の多くの種類のCTも存在する。また、これは、陽電子放出断層撮影法（PET）および単一光子放出コンピュータ断層撮影法（SPECT）、または以前の形式のCTと組み合わせることも出来る。

【0196】

図36のCTシステムには、x線CTシステムが記載されている。x線CTシステムでは、x線システムが、ガントリ内の患者の周りを移動しそして画像を得る。デジタル処理を使用することで、3次元画像が、単一の回転軸の周りで撮影された一連の2次元血管造影画像から構築される。

【0197】

一般的なx線CTシステム120では、操作者が、患者1200を患者テーブル1201に配置し、そして操作コンソール1202を使用してスキャンの入力が提供される。操作コンソール1202は、通常、コンピュータ、キーボード／フットパドル／タッチ画面および1つまたは複数のモニタにより構成される。

【0198】

操作制御コンピュータ1203は、操作コンソールの入力を使用してガントリ1204に回転を命令するのみならず、患者テーブル1201およびx線システム1205にスキャンを実行する命令を送信する。

【0199】

操作制御コンピュータ1203は、操作コンソール1202で選択されたスキャンプロトコルを使用して、一連のコマンドをガントリ1204、患者テーブル1201およびx線システム1205に送信する。この後、ガントリ1204は、一定の回転速度に達し、そしてスキャン全体を通じてその速度を維持する。患者テーブル1201は、目的の開始位置に到達し、そしてスキャンプロセス全体を通じて一定の速度を維持する。

【0200】

x線システム1205は、x線ビーム1208を生成する高電圧発生器1207を備えたx線管1206を含む。

【0201】

高電圧発生器1207は、x線管1206を制御し、そして電力を供給する。高電圧発生器1207は、x線管1206のカソードと回転陽極の間の真空ギャップに高電圧を印加する。

【0202】

x線管1206に印加された電圧により、x線管1206のカソードから陽極への電子移動が発生し、この結果、制動放射とも呼ばれるx線光子生成効果が発生する。生成された光子は、画像検出器1209に向けられるx線ビーム1208を形成する。

【0203】

x線ビーム1208は、x線管1206に供給される電圧と電流等によって決まる最大値までの範囲のエネルギースペクトルを持つ光子を備える。

【0204】

x線ビーム1208は、次に、移動テーブル1201に横たわっている患者1200を通過する。x線ビーム1208のx線光子は、患者の組織を様々な程度で貫通する。患者1200の様々な構造が、様々な割合で放射線を吸収し、ビームの強度を変調する。

【0205】

患者1200から出射する変調されたx線ビーム1208は、x線管の反対側にある画像検出器1209によって検出される。

【0206】

この画像検出器1209は、間接検出システムまたは直接検出システムの何れかとする

10

20

30

40

50

ことが出来る。

【0207】

間接検出システムの場合、画像検出器1209は、x線出射ビーム1208`を増幅された可視光画像に変換する真空管(x線画像増幅器)を備える。

【0208】

この増幅された可視光画像は、画像の表示と記録のためにデジタルビデオカメラの様な可視光画像受容体に送信される。これにより、デジタル画像信号が生成される。

【0209】

直接検出システムの場合、画像検出器1209はフラットパネル検出器を備える。フラットパネル検出器は、x線出口ビーム1208`を直接デジタル画像信号に変換する。

10

【0210】

画像検出器1209から生成されたデジタル画像信号は、処理のために画像生成器1210に渡される。通常、画像生成システムは、高速コンピュータとデジタル信号処理チップを収容する。取得されたデータは、操作者が確認できるようにディスプレイデバイス1202に送信され、そしてアーカイブ用にデータ格納デバイス1211に送信される前に、前処理されそして強化される。

【0211】

ガントリには、患者1200と移動テーブル1201が、x線管1206と画像検出器1209の間に位置するようにx線システムが配置される。

【0212】

造影CTスキャンでは、造影剤の注入は、スキャンと同期させる必要がある。造影剤注入器1212は、操作制御コンピュータ1203によって制御される。

20

【0213】

FFR測定にはFFRガイドワイヤ1213が存在し、また、最大充血状態を誘発するために、アデノシンが、注入器1214によって患者に注入される。

【0214】

本出願の実施形態は、図18のx線CTシステム120によって次のように実装される。臨床医または他のユーザは、操作コンソール1202を使用してスキャンプロトコルを選択して、患者1200のCTスキャンを取得する。患者1200は、操作制御コンピュータ1203によって制御される、スキャン全体に渡って連続速度で移動する調整可能なテーブル1201に横たわる。ガントリ1204は、スキャン全体に渡って一定の回転速度を維持する。

30

【0215】

次に、上述した、高電圧発生器1207、x線管1206、画像検出器1209およびデジタル画像発生器1210を使用して、複数の2次元x線画像が生成される。この画像は、ハードドライブ1211に格納される。これらのx線画像を使用して、3次元画像が、画像発生器1210によって構築される。

【0216】

汎用処理ユニット1215は、3次元画像を使用して、前述したように分類化を実行する。

40

【0217】

本明細書では、単一のCCTA画像のみから抽出された情報に基づいて、機能的に有意な狭窄を有する患者を自動的に識別する方法および装置の幾つかの実施形態が、記載および図示されて来た。

【0218】

本出願の特定の実施形態が記載されて来たが、本出願がそれらに限定されることは意図されていない。本出願は、技術が許す限り広い範囲を対象とし、そして本明細書もその様に解釈されることが意図されている。

【0219】

例えば、多相CCTAデータセットを使用することが出来、灌流腎臓に対する腎動脈の

50

機能評価は、開示された方法論に基づいて評価することが出来、データ処理操作は、医療用画像技術で一般的に使用されるD I C O M (Digital Imaging and Communications in Medicine) 形式のP A C SまたはV N Aの様な、デジタル格納に格納された画像に対してオフラインで実行しても良い。従って、当業者は、請求された精神および範囲から逸脱することなく、提供されたアプリケーションに更に他の変更を加えることが出来ることを理解するであろう。

【0220】

本明細書で記載された実施形態は、前述のように、様々なデータストアおよび他のメモリおよび格納媒体を含んでも良い。これらは、1台以上のコンピュータのローカルな（および／または常駐する）格納媒体上、またはネットワーク全体にわたるコンピュータの何れかまたは全てからリモートの場所の様な、様々な場所に存在することが出来る。特定の一連の実施形態では、情報は、当業者に周知の格納エリアネットワーク（「S A N: Storage-Area Network」）に存在しても良い。

10

【0221】

同様に、コンピュータ、サーバまたは他のネットワークデバイスに帰属する機能を実行するために必要なファイルは、必要に応じてローカルおよび／またはリモートに格納しても良い。

【0222】

システムが、コンピュータ化されたデバイスを含む場合、この様な各デバイスは、バスを介して電氣的に結合させても良いハードウェア要素を含むことが出来る。これらの要素は、例えば、少なくとも1つの中央処理装置（「C P U」または「プロセッサ」）、少なくとも1つの入力デバイス（例：マウス、キーボード、コントローラー、タッチ画面、キーパッド）および少なくとも1つの出力デバイス（例：ディスプレイデバイス、プリンタ、スピーカ）を含む。この様なシステムは、ディスクドライブ、光学式格納デバイス、ランダムアクセスメモリ（「R A M」）および読み取り専用メモリ（「R O M」）の様なソリッドステート格納デバイス、リムーバブル媒体デバイス、メモリカード、フラッシュカードの様な、1つ以上の格納デバイスを含んでも良い。

20

【0223】

この様なデバイスは、上述したように、コンピュータ読み取り可能な格納媒体リーダ、通信デバイス（モデム、ネットワークカード（ワイヤレスまたは有線）、赤外線通信デバイス等）および作業メモリも含んでも良い。

30

【0224】

コンピュータ読み取り可能な格納媒体リーダは、リモート、ローカル、固定および／またはリムーバブル格納デバイス、並びにコンピュータ読み取り可能な情報を、一時的および／またはより永続的に収容、格納、送信および取得するための格納媒体を表す、コンピュータ読み取り可能な格納媒体に接続する、またはコンピュータ読み取り可能な格納媒体を受け取るように構成することが出来る。システムおよび様々なデバイスは、通常、クライアントアプリケーションまたはW e bブラウザの様なオペレーティングシステムおよびアプリケーションプログラムを含む、少なくとも1つの作業メモリデバイス内に配置された、多数のソフトウェアアプリケーション、モジュール、サービスまたは他の要素を含むであろう。

40

【0225】

代替の実施形態が、上記の記載から様々なバリエーションを持つことができることは理解されるべきである。例えば、カスタマイズされたハードウェアも使用される可能性があり、および／または特定の要素が、ハードウェア、ソフトウェア（アプレットの様なポータブルソフトウェアを含む）またはその両方で実装される可能性がある。

【0226】

更に、ネットワーク入出力デバイスの様な他のコンピューティングデバイスへの接続を採用しても良い。

【0227】

50

様々な実施形態は、更に、前述の記載に従って実装された命令および／またはデータを、コンピュータ読み取り可能な媒体上で受信、送信または格納することを含んでいても良い。コードまたはコードの一部を収容するための格納媒体およびコンピュータ読み取り可能な媒体は、（これらに限定されないが）コンピュータ読み取り可能な命令、データ構造、プログラムモジュールまたは他のデータの様な、情報の格納および／または送信のために任意の方法または技術で実装された、揮発性および不揮発性で、取り外し可能および取り外し不可能な媒体の様な、格納媒体および通信媒体を含む、当該技術分野で既知または使用されている任意の適切な媒体を含むことが出来る。この媒体には、RAM、ROM、電氣的に消去可能なプログラム可能な読み取り専用メモリ（「EEPROM」）、フラッシュメモリまたは他のメモリ技術、コンパクトディスク読み取り専用メモリ（「CD-ROM」）、デジタル多用途ディスク（DVD）または他の光学式格納、磁気カセット、磁気テープ、磁気ディスク格納または他の磁気格納デバイスまたは必要な情報を格納するのに使用でき、システムデバイスによってアクセスできる他の媒体が、含まれる。本明細書で提供される開示および教示に基づいて、当業者は、様々な実施形態を実装するための他の手段および／または方法を理解するであろう。

10

20

30

40

50

【0228】

図37は、本明細書で説明した方法、プロセス、操作または方法論の何れか1つ以上をマシンに実行させるための一連の命令を実行することが出来るコンピュータシステム18000の例の形式でのマシンの図式表現を示す。代替の実施形態では、マシンは、スタンドアロンデバイスとして動作するまたは他のマシンに接続（例：ネットワーク化）させても良い。ネットワーク化された展開では、マシンは、サーバクライアントネットワーク環境ではサーバまたはクライアントマシンとして動作し、ピアツーピア（または分散）ネットワーク環境でピアマシンとして動作しても良い。マシンは、パーソナルコンピュータ（PC）、タブレットPC、パーソナルデジタル アシスタント（PDA）、携帯電話またはスマートフォン、Webアプライアンスまたはそのマシンによって実行されるアクションを指定する一連の命令（シーケンシャルまたはそれ以外）を実行することが出来る任意のマシンとしても良い。更に、単一のマシンしか図示されていないが、「マシン」という用語は、ここに記載されている方法論の1つ以上を実行するために、命令セット（または複数のセット）を個別にまたは共同で実行するマシンの集合も含むものとすべきである。また、例示的な実施形態は、ネットワークを介して（例：有線、無線または有線と無線の接続の組み合わせの何れかによって）リンクされたローカルおよびリモートのコンピュータシステムの両方が、タスクを実行する分散システム環境で実施しても良い。分散システム環境では、プログラムモジュールは、ローカルおよびリモートのメモリ格納デバイスの両方に配置しても良い（以下を参照）。

【0229】

例示のコンピュータシステム18000は、プロセッサ18002（例：中央処理装置（CPU）、グラフィックス処理装置（GPU）またはその両方）、メインメモリ18001および静的メモリ18006を含み、これらはバス18008を介して相互に通信する。コンピュータシステム18000は、更に、ビデオディスプレイユニット18010（例：液晶ディスプレイ（LCD）またはブラウン管（CRT））を含んでいても良い。コンピュータシステム18000は、英数字入力デバイス18012（例：キーボード）、ユーザインターフェース（UI）カーソルコントローラ18014（例：マウス）、ディスクドライブユニット18016、信号生成デバイス18018（例：スピーカ）およびネットワークインターフェースデバイス18020（例：送信機）も含む。

【0230】

ディスクドライブユニット18016は、本明細書に記載されている方法論または機能の1つ以上を具体化または使用する1つ以上の命令セット18024およびデータ構造（ソフトウェア）が格納されているマシン可読媒体18022を含む。ソフトウェアは、コンピュータシステム18000によって実行されている間、メインメモリ18001内および／またはプロセッサ18002内に完全にまたは少なくとも部分的に常駐しても良い

(メインメモリ 18001 および プロセッサ 18002 もマシン可読媒体を構成する)。

【0231】

アクション 18024 は、更に、ネットワークインターフェースデバイス 18020 を介して、多数の良く知られた転送プロトコル (例: HTTP、セッション開始プロトコル (SIP)) の何れかを使用して、ネットワーク 18026 経由で送信または受信させても良い。

【0232】

「マシン可読媒体」という用語は、1つ以上の命令セットを格納する単一の媒体または複数の媒体 (例: 集中型または分散型データベースおよび/または関連するキャッシュとサーバ) を含むものと解釈すべきである。また、「マシン可読媒体」という用語は、マシンによる実行のために命令セットを格納、エンコーディングまたは搬送することができ、そしてマシンにここに記載されている1つ以上の方法の何れかを実行させる任意の媒体を含むものと解釈すべきである。従って、「マシン可読媒体」という用語は、ソリッドステートメモリ、光学媒体、磁気媒体を含むものと解釈されるが、これらに限定されることは無い。

【0233】

ここに記載されている方法の実施形態は、コンピュータで実装しても良い。幾つかの実施形態は、コンピュータプログラム (例: ソフトウェア) でエンコーディングされたコンピュータ読み取り可能な媒体 (この媒体は、電子デバイスに様々な実施形態の方法を実行させる動作可能な命令を含む) を含んでいても良い。ソフトウェア実装 (またはコンピュータ実装方法) は、マイクロコード、アセンブリ言語コードまたは高水準言語コード (更に、様々な方法を実行するためのコンピュータ読み取り可能な命令を含んでいても良い) を含んでいても良い。コードは、コンピュータプログラム製品の一部を形成していても良い。更に、コードは、実行中または他のときに、1つ以上の揮発性または不揮発性のコンピュータ読み取り可能な媒体に実体的に格納させても良い。これらのコンピュータ読み取り可能な媒体は、ハードディスク、取り外し可能な磁気ディスク、取り外し可能な光ディスク (例: コンパクトディスクおよびデジタルビデオディスク)、磁気カセット、メモリカードまたはスティック、ランダムアクセスメモリ (RAM)、読み取り専用メモリ (ROM) 等を含んでいても良いが、これらに限定されることは無い。

【0234】

従って、明細書および図面は、限定的な意味ではなく、例示的な意味としてみなされるべきである。しかしながら、様々な修正および変更が、請求項に記載された本出願のより広い精神および範囲から逸脱することなく、これらに対してなされ手も良いことは明らかであろう。

【0235】

他のバリエーションは、本開示の精神の範囲内にある。従って、開示された技術は、様々な修正および代替構成の影響を受けやすいが、図示されたその特定の実施形態は、図面に示されていて、そして上記で詳細に記載されて来た。しかしながら、本出願を開示された特定の形態に限定する意図はなく、逆に、添付の請求項で定義される本出願の精神および範囲に含まれる全ての修正、代替構成および同等物をカバーすることが意図されていることは、理解されるべきである。

【0236】

開示された実施形態を説明する文脈 (特に以下の請求項の文脈) での用語「a」および「an」並びに「the」および同様の参照の使用は、本明細書で別途示されない限りまたは文脈によって明らかに矛盾しない限り、単数形と複数形の両方をカバーするように解釈すべきである。「備える (comprising)」、「有する (having)」、「含む (including)」および「収容する (containing)」という用語は、特に明記されていない限り、オープンエンド用語 (つまり、「含むが、これらに限定されない」という意味) として解釈される。「接続」という用語は、変更されておらず、物理的な接続を指す場合、介在するものがあっても、一部または全体が収容され、取り付けられまたは結合されていると解釈さ

10

20

30

40

50

れる。

【0237】

本明細書での値の範囲の記載は、本明細書で特に明記されていない限り、そして個別の各値が、本明細書で個別に記載されているかのように明細書に組み込まれていない限り、範囲内にある個別の各値を個別に参照するための簡略な方法としてのみ意図されている。特に明記されていない、または文脈によって矛盾しない限り、「セット」（例：「アイテムのセット」）または「サブセット」という用語の使用は、1つ以上のメンバを含む空でないコレクションとして解釈される。

【0238】

更に、特に断りがない限りまたは文脈と矛盾しない限り、対応するセットの「サブセット」という用語は、必ずしも対応するセットの適切なサブセットを示すわけではなく、サブセットと対応するセットは等しくても良い。

【0239】

ここに記載されているプロセスの動作は、ここで特に断りがない限りまたは文脈と明らかに矛盾しない限り、任意の適切な順序で実行させることが出来る。ここに記載されているプロセス（またはそのバリエーションおよび／または組み合わせ）は、実行可能な命令により構成されている1つ以上のコンピュータシステムの制御下で実行させても良く、そして1つ以上のプロセッサ、ハードウェアまたはこれらの組み合わせで集合的に実行されるコード（例：実行可能な命令、1つ以上のコンピュータプログラムまたは1つ以上のアプリケーション）として実装させても良い。コードは、例えば、1つ以上のプロセッサによって実行可能な複数の命令を含むコンピュータプログラムの形式で、コンピュータ読み取り可能な格納媒体に格納させても良い。コンピュータ読み取り可能な格納媒体は、非一時的としても良い。

【0240】

本開示の好ましい実施形態は、本出願を実施するために発明者が知っている最良のモードを含めて、本明細書に記載されている。これらの好ましい実施形態のバリエーションは、前述の説明を読めば当業者には明らかであろう。発明者は、当業者がこの様なバリエーションを適宜採用することを期待し、そして発明者は、本開示の実施形態が本明細書で具体的に記載されている以外の方法で実施されることを意図している。

【0241】

従って、本開示の範囲には、適用法で許可されている限り、本明細書に添付の請求項に記載された主題の全ての修正および同等物が含まれる。更に、本明細書で特に示されていないまたは文脈によって明らかに矛盾していない限り、上記の要素のあらゆる可能なバリエーションの任意の組み合わせが、本開示の範囲に含まれる。

【0242】

追加の参考文献を以下に示す：

・Wong DTL, Ko BS, Cameron JD, Nerlekar N, Leung MCH, Malaiapan Y, 外、「冠動脈CT血管造影における経管的減衰勾配は、機能的に有意な冠動脈狭窄の特定に対する新しい非侵襲的アプローチである：部分血流予備能との比較」、J Am Coll Cardiol. (2013) 61:1271-9. doi: 10.1016/j.jacc.2012.12.029

・Ko BS, Wong DTL, Norgaard BL, Leong DP, Cameron JD, Gaur S, 外、「血行動態的に有意な冠動脈狭窄の診断における、320検出器列CT血管造影から得られる経管的減衰勾配と非侵襲的部分血流予備能の診断性能：NXTサブスタディ」、Radiology. (2016) 279:75-83. doi: 10.1148/radiol.2015150383

・Diaz-Zamudio M, Dey D, Schuhbaeck A, Nakazato R, Gransar H, Slomka PJ, 外、「冠動脈CT血管造影からの自動定量プラーク負荷により、中間冠動脈病変における分数血流予備量を使用して、非侵襲的に血行動態の有意性を予測する」、Radiology. (2015) 276:408-15. doi: 10.1148/radiol.2015141648

・Otaki Y, Han D, Klein E, Gransar H, Park RH, Tamarappoo B, 外、「FFR_{ct}の検査の選択において、狭窄に対する冠動脈CT血管造影での高リスクプラーク

特徴の半定量評価の価値」、J Cardiovasc Comput Tomogr. (2021) 16:27–33. doi: 10.1016/j.jcct.2021.06.004

・Gould KL, Lipscomb K, Calvert C., 「進行性冠動脈狭窄時の遠位冠動脈血管床の代償性変化」、Circulation. (1975) 51:1085–94. doi: 10.1161/01.CIR.51.6.1085

・Dey D, Achenbach S, Schuhbaeck A, Pflederer T, Nakazato R, Slomka PJ, 外, 「初回急性冠症候群患者と安定冠動脈疾患患者における冠動脈 C T 血管造影による定量的アテローム性動脈硬化性プラーク負荷の比較」、J Cardiovasc Comput Tomogr. (2014) 8:368–74. doi: 10.1016/j.jcct.2014.07.007

・Hell MM, Dey D, Marwan M, Achenbach S, Schmid J, Schuhbaeck A., 「冠動脈 C T 血管造影における造影濃度差による血行動態上有意な冠動脈狭窄の非侵襲的予測」、Eur J Radiol. (2015) 84:1502–8. doi: 10.1016/j.ejrad.2015.04.024

・Ko BS, Wong DTL, Cameron JD, Leong DP, Soh S, Nerlekar N, 外, 「A S L A スコア：中等度の重症度を持つ病変における機能的に有意な冠動脈狭窄を予測するための C T 血管造影指数－診断正解率」、Radiology. (2015) 276:91–101. doi: 10.1148/radiol.15141231

・Dey D, Gaur S, Ovrehus KA, Slomka PJ, Betancur J, Goeller M, 外, 「マシン学習を使用した定量的冠動脈 C T 血管造影からの病変特異的虚血の統合予測：多施設研究」、Eur Radiol. (2018) 28:2655–64. doi: 10.1007/s00330-017-5223-z

・Yang S, Koo BK, Hoshino M, Lee JM, Murai T, Park J, 外, 「マシン学習を使用した機能的に有意な冠動脈疾患と転帰の C T 血管造影とプラーク予測因子」、JACC Cardiovascular imaging. (2021) 14:629–41. doi: 10.1016/j.jcmg.2020.08.025

・Ghanem AM, Hamimi AH, Matta JR, Carass A, Elgarf RM, Gharib AM, 外, 「3 D 冠動脈 C T 血管造影からの冠動脈壁および動脈硬化性プラークの自動セグメンテーション」、Sci Rep. (2019) 9:47. doi: 10.1038/s41598-018-37168-4

・Loshchilov, I., Hutter, F., 2019., 「分離重み減衰の正則化」、International Conference on Learning Representations – ICLR 2019

【0243】

ここで引用されている全ての参考文献（出版物、特許出願、特許を含む）は、各参考文献が、個別にそして具体的に参照により組み込まれることが示され、そしてその全体がここに記載されている場合と同じ範囲で、参照によりここに組み込まれている。

【0244】

列挙された条項：

【0245】

列挙される条項は、開示に従って提供される可能性のある幾つかの実施形態を例示する目的で提供されている。以下に示される条項セットは、例示目的であり、限定的、排他的または網羅的であると解釈されるべきでは無い。1つの条項セットで言及されている特徴は、他の1つ以上の条項セットで利用されおよび組み込まれても良い。以下の条項セットの1つ以上の何れかにおいて、実施形態が、コンピュータで実装される方法を提供しても良い。

【0246】

条項セット A 1：

【0247】

本明細書で開示される実施形態は、患者の関心血管の閉塞を評価するための方法およびシステムを提供することができ、これには以下の操作の1つ、一部または全てが含まれる：

前記関心血管のボリューム画像データセットを得るステップ；

前記関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するために、前記ボリューム画像データセットを分析するステップ；

10

20

30

40

50

前記ボリューム画像データセットおよび前記関心血管の前記軸方向の軌跡を表す前記データに基づいて、多断面再構成（MPR）画像を生成するステップ；

前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿ったゼロ以上の分岐または側枝の存在を特徴付ける第1の特徴データを生成するステップ；

i) 前記MPR画像および第1の特徴データが与えられると前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の特徴を特徴付ける複数の潜在空間エンコーディングおよび

ii) 前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の追加の特徴を特徴付ける追加データを、出力する第1のマシン学習ネットワークに、前記MPR画像および第1の特徴データを供給するステップ；および

前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された前記複数の潜在空間エンコーディングおよび前記追加の特徴を、前記入力データが与えられると、前記関心血管のFFRのプルバックを特徴付けるデータを出力する第2のマシン学習ネットワークに供給するステップ。

【0248】

A2.

前記関心血管のFFRプルバックを特徴付けるデータを表示または出力することを、更に、含む、条項A1に記載の方法。

【0249】

A3.

前記第1の特徴データが、前記MPR画像の分析から生成され；および／または

前記第1の特徴データが、前記ボリューム画像データセットの分析から生成される；および／または

前記第1の特徴データが、前記ボリューム画像データセットから得られた冠動脈中心線ツリーから生成される、

条項A1またはA2に記載の方法。

【0250】

A4.

第1のマシン学習ネットワークが出力する追加の特徴データによって特徴付けられる前記追加の特徴が、前記関心血管の軸方向の軌跡に沿った（内腔面積および／または内腔減衰の様な）前記関心血管の内腔特性に関連する少なくとも1つの特徴を含む、条項A1、A2またはA3に記載の方法。

【0251】

A5.

前記第1のマシン学習ネットワークが出力する前記追加の特徴データによって特徴付けられる前記追加の特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（カルシウムプラーク面積、軟性プラーク面積、混合プラーク面積の様な）プラーク特性に関連する少なくとも1つの特徴を含む、条項A1、A2またはA3に記載の方法。

【0252】

A6.

更に、前記関心血管に関連する前記心筋の局所部分の特徴付ける心筋特徴データを生成し、そして前記心筋特徴データを、前記関心血管のFFRプルバックを特徴付ける前記データの生成に使用する前記第2のマシン学習ネットワークへの入力として供給することを含む、条項A1～A5の何れか1項に記載の方法。

【0253】

A7.

前記第1のマシン学習ネットワークが、前記複数の潜在空間エンコーディングを生成するエンコーダ部分を有する変分オートエンコーダを備え、前記エンコーダ部分が、教師なし学習を使用してトレーニングされる、項A1～A6の何れか1項に記載の方法。

【0254】

A8.

前記第 1 の特徴データが、前記エンコーダ部分の畳み込みブロックに入力される、条項 A 7 に記載の方法。

【 0 2 5 5 】

A 9 .

前記第 1 のマシン学習ネットワークが、前記エンコーダ部によって生成された前記潜在空間エンコーディングのサブセットが供給され、そして前記潜在空間エンコーディングのサブセットが入力として与えられると前記追加の特徴データを生成するように構成されている、少なくとも 1 つの補助デコーダ部を含む、条項 A 7 に記載の方法。

【 0 2 5 6 】

A 1 0 .

前記少なくとも 1 つの補助デコーダ部が、複数の患者の対応する特徴の測定または抽出に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、条項 A 7 に記載の方法。

【 0 2 5 7 】

A 1 1 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、複数の患者の血管中心線ポイントに関連付けられた F F R プルバック値または F F R 降下値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、条項 A 1 ~ A 1 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 5 8 】

A 1 2 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、更に、血管の F F R 値を出力するように構成されていて、そして前記第 2 のマシンが、複数の患者の血管に関連する F F R 値の測定値に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、条項 A 1 ~ A 1 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 5 9 】

A 1 3 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、更に、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表すデータを出力するように構成されていて、そして

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、複数の患者に対して機能的に有意な狭窄の存在を表す参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

条項 A 1 ~ A 1 2 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 6 0 】

A 1 4 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、畳み込みニューラルネットワークを備え、前記畳み込みニューラルネットワークが、前記第 2 のマシン学習ネットワークの出力データに対する参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、条項 A 1 ~ A 1 3 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 6 1 】

A 1 5 .

前記参照アノテーションが、前記対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または前記対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって、導出される、条項 A 1 4 に記載の方法。

【 0 2 6 2 】

A 1 6 .

前記第 2 のマシン学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークが、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った F F R 降下を生成する回帰ヘッドと、前記第 2 のマシン学習システムによって前記 F F R プルバック出力を生成する出力ステージとを含む、条項 A 1 4 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0263】

A 17.

前記第2のマシン学習システムの前記量み込みニューラルネットワークが、更に、血管のFFR値を表すデータを出力する第1の分類化ヘッドを含む、条項A14に記載の方法。

【0264】

A 18.

前記第2のマシン学習システムの前記量み込みニューラルネットワークが、更に、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表すデータを出力する第2の分類化ヘッドを含む、条項A14に記載の方法。

【0265】

A 19.

前記関心血管が、冠動脈または冠動脈ツリーを含む、条項A1～A18の何れか1項に記載の方法。

【0266】

A 20.

前記ボリューム画像データセットが、CCTA画像データを備える、条項A1～A19の何れか1項に記載の方法。

【0267】

A 21.

患者の関心血管の閉塞を評価するシステムであって、メモリに格納されたプログラム命令を実行するときに、条項A1～A20の操作の一部または全てを実行するように構成されている少なくとも1つのプロセッサを備えるシステム。

【0268】

A 22.

前記ボリューム画像データセットを取得するように構成されている画像取得サブシステムを、更に、備える、条項A21に記載のシステム。

【0269】

A 23.

前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示するように構成されているディスプレイサブシステムを、更に、備える、条項A22に記載のシステム。

【0270】

A 24.

患者の関心血管の閉塞を評価するために、条項A1～A20の何れかまたは一部の操作を実行するためにマシン上で実行可能な命令のプログラムを有形的に具体化している非一時的なプログラム格納デバイス。

【0271】

条項セット B 1:

【0272】

本明細書に開示される実施形態は、患者の関心血管の閉塞のインターベンション治療をシミュレートまたは計画することを伴う方法およびシステムを提供することができ、これには以下の操作の1つ、一部または全てが含まれる:

前記関心血管のボリューム画像データセットを得る操作;

前記関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するために前記ボリューム画像データセットを分析する操作;

前記ボリューム画像データセットと前記関心血管の軸方向の軌跡を表す前記データに基づいて、多断面再構成(MPR)画像を生成する操作;

前記MPR画像を第1のマシン学習ネットワークに供給して、i) 前記MPR画像が与えられると前記関心血管の前記軸方向軌跡に沿った前記関心血管の特徴を特徴付ける複数の潜在空間エンコーディングと、ii) 関心血管の軸方向軌跡に沿った前記関心血管の追加

10

20

30

40

50

の特徴を特徴付ける追加の特徴データとを出力する操作；

前記関心血管のシミュレートされたまたは計画された治療に基づいて、前記追加の特徴データの全部または全てを調整する操作；

前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された前記複数の潜在空間エンコーディングと前記調整された追加の特徴データを第2のマシン学習ネットワークに供給して、前記入力データが与えられると前記関心血管の前記シミュレートされたまたは計画された治療を考慮した前記関心血管のFFRプルバックを特徴付けるデータを出力する操作。

【0273】

条項B1の操作は、上記の条項A1～A20の操作の何れかまたは一部に従うことが出来る。

【0274】

条項セット B2：

【0275】

本明細書に開示される実施形態は、患者の関心血管の閉塞に対するインターベンション治療をシミュレートまたは計画することを含む方法およびシステムを提供することができ、これには以下の操作の1つ、一部または全てが含まれる：

前記関心血管のボリューム画像データセットを得る操作；

前記関心血管の軸方向の軌跡を表すデータを抽出するために前記ボリューム画像データセットを分析する操作；

前記ボリューム画像データセットと前記関心血管の軸方向の軌跡を表す前記データに基づいて、多断面再構成（MPR）画像を生成する操作；

前記関心血管のシミュレートされたまたは計画された治療に基づいて前記MRP画像を調整する操作；

前記調整されたMPRG画像を、第1のマシン学習ネットワークに供給して、i) MPR画像が与えられると、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の特徴を特徴付ける複数の潜在空間エンコーディングと、ii) 前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の追加の特徴を特徴付ける追加の特徴データとを、出力する操作；そして

前記複数の潜在空間エンコーディングと前記第1のマシン学習ネットワークによって出力された前記追加の特徴とを、前記入力データが与えられると前記関心血管の前記シミュレートされたまたは計画された治療を考慮した、前記関心血管のFFRプルバックを特徴付けるデータを出力する第2のマシン学習ネットワークに、供給する操作。

【0276】

条項B2の操作は、上記の条項A1～A20および／または条項B1の何れかまたは一部の操作に従うことが出来る。

【0277】

B3.

前記関心血管の前記シミュレートされたまたは計画された治療を考慮した、前記関心血管のFFRプルバックを特徴付ける前記データを表示または出力することを、更に、含む、

条項B1またはB2に記載の方法。

【0278】

B4.

前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った0個以上の分岐または側枝の存在を特徴付ける第1の特徴データを生成すること、および前記複数の潜在空間エンコーディングおよび前記追加の特徴データを生成するために使用するために、前記第1のマシン学習システムに、前記第1の特徴データを供給することを、更に、含む、

条項B1またはB2またはB3に記載の方法。

【0279】

B5.

前記第 1 の特徴データが、前記 M P R 画像の分析から生成される；および／または
前記第 1 の特徴データが、前記ボリューム画像データセットの分析から生成される；お
よび／または

前記第 1 の特徴データが、前記ボリューム画像データセットから導出された冠動脈中心
線ツリーから生成される、

条項 B 4 に記載の方法。

【 0 2 8 0 】

B 6 .

前記第 1 のマシン学習ネットワークによって出力された前記追加の特徴データによって
特徴付けられる（そして、B 1 の前記方法によって調整される可能性がある）前記追加の
特徴が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（内腔面積および／ま
たは内腔減衰の様な）内腔特性に関連する少なくとも 1 つの特徴を含む、

条項 B 1 ～ B 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 8 1 】

B 7 .

前記第 1 のマシン学習ネットワークによって出力された前記追加の特徴データによって
特徴付けられる（そして、B 1 の方法によって調整される可能性がある）前記追加の特徴
が、前記関心血管の前記軸方向の軌跡に沿った前記関心血管の（カルシウムプラーク面積
、軟性プラーク面積、混合プラーク面積の様な）プラーク特性に関連する、少なくとも 1
つの特徴を含む、

条項 B 1 ～ B 6 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 8 2 】

B 8 .

前記関心血管に関連する前記心筋の局所部分を特徴付ける心筋特徴データを生成し、そ
して前記関心血管の F F R プルバックを特徴付ける前記データの生成に使用するために、
前記心筋特徴データを前記第 2 のマシン学習ネットワークへの入力として供給すること
を、更に、含む、

項 B 1 ～ B 7 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 8 3 】

B 9 .

前記第 1 のマシン学習ネットワークが、前記複数の潜在空間エンコーディングを生成す
るエンコーダ部分を有する変分オートエンコーダを備え、前記エンコーダ部分が、教師
なし学習を使用してトレーニングされる、

項 B 1 ～ B 8 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 8 4 】

B 1 0 .

項 B 3 の前記第 1 の特徴データが、前記エンコーダ部分の畳み込みブロックに入力され
る、

項 B 1 ～ B 9 に記載の方法。

【 0 2 8 5 】

B 1 1 .

前記第 1 のマシン学習ネットワークが、前記エンコーダ部によって生成された前記潜在
空間エンコーディングのサブセットが供給され、そして前記潜在空間エンコーディングの
サブセットが入力として与えられると前記追加の特徴データを生成するように構成されて
いる、少なくとも 1 つの補助デコーダ部を含む、

条項 B 1 ～ B 9 の何れかに記載の方法。

【 0 2 8 6 】

B 1 2 .

前記少なくとも 1 つの補助デコーダ部が、複数の患者の対応する特徴の測定または抽出
に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によ

10

20

30

40

50

てトレーニングされる、

条項 B 1 ～ B 9 の何れかに記載の方法。

【 0 2 8 7 】

B 1 3 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、複数の患者の血管中心線ポイントに関連付けられた F F R プルバック値または F F R 降下値の測定に基づく参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

条項 B 1 ～ B 1 2 の何れかに記載の方法。

【 0 2 8 8 】

B 1 4 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、更に、血管の F F R 値を出力するように構成されていて、そして前記第 2 のマシンが、複数の患者の血管に関連する F F R 値の測定値に基づいて参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

条項 B 1 ～ B 1 3 の何れかに記載の方法。

【 0 2 8 9 】

B 1 5 .

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、更に、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表すデータを出力するように構成されていて、そして

前記第 2 のマシン学習ネットワークが、複数の患者の機能的に有意な狭窄の存在を表すトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

条項 B 1 ～ B 1 4 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 0 】

B 1 6 .

前記第 2 の機械学習ネットワークが、畳み込みニューラルネットワークを備え、この畳み込みニューラルネットワークが、前記第 2 の機械学習ネットワークの前記出力データに対する参照アノテーションを含むトレーニングデータを使用して、教師あり学習によってトレーニングされる、

条項 B 1 ～ B 1 5 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 1 】

B 1 7 .

前記参照アノテーションが、前記対応するボリューム画像データの手動セグメンテーションおよび／または前記対応するボリューム画像データの自動セグメンテーションによって導出される、

条項 B 1 6 に記載の方法。

【 0 2 9 2 】

B 1 8 .

前記第 2 の機械学習システムの畳み込みニューラルネットワークが、前記対象血管の前記軸方向の軌跡に沿った F F R 低下を生成する回帰ヘッドと、前記第 2 の機械学習システムによって前記 F F R プルバック出力を生成する出力ステージとを、含む、

条項 B 1 6 または B 1 7 に記載の方法。

【 0 2 9 3 】

B 1 9 .

前記第 2 の機械学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークが、更に、血管の F F R 値を表すデータを出力する第 1 の分類化ヘッドを含む、

条項 B 1 6 ～ B 1 8 に記載の方法。

【 0 2 9 4 】

B 2 0 .

前記第 2 の機械学習システムの前記畳み込みニューラルネットワークが、機能的に有意な狭窄の存在の予測を表すデータを出力する第 2 の分類化ヘッドを更に含む、

10

20

30

40

50

条項 B 1 6 ~ B 1 9 に記載の方法。

【 0 2 9 5 】

B 2 1 .

前記関心血管が、冠動脈または冠動脈ツリーを含む、
条項 B 1 ~ B 2 0 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 6 】

B 2 2 .

前記ボリューム画像データセットが、C C T A 画像データを備える、
条項 B 1 ~ B 2 1 の何れか 1 項に記載の方法。

【 0 2 9 7 】

B 2 3 .

患者の関心血管の閉塞を評価するためのシステムであって、メモリに格納されたプログラム命令を実行する際に、条項 B 1 ~ B 2 2 の前記操作の何れかまたは一部を実行するように構成されている少なくとも 1 つのプロセッサを備える、システム。

【 0 2 9 8 】

B 2 4 .

前記ボリューム画像データセットを取得するように構成されている画像取得サブシステムを、更に、備える、
条項 B 2 3 に記載のシステム。

【 0 2 9 9 】

B 2 5 .

前記関心血管の解剖学的病変の重症度を特徴付ける前記データを表示するように構成されている表示サブシステムを、更に、備える、

条項 B 2 3 に記載のシステム。

【 0 3 0 0 】

B 2 6 .

患者の関心血管の閉塞のシミュレーションまたは治療計画を含む条項 B 1 ~ B 2 2 の何れかまたは一部の前記操作を実行するために、マシン上で実行可能な命令のプログラムを有形的に具体化している非一時的なプログラム格納デバイス。

【 0 3 0 1 】

条項セット C 1 :

【 0 3 0 2 】

本明細書で開示される実施形態は、患者の関心血管のボリューム画像データから冠動脈ツリーを抽出するための方法およびシステムを提供することができ、これには以下の操作の 1 つ、一部、または全てが含まれる:

前記関心血管のボリューム画像データセットを取得する操作;

前記画像データセット内の複数のシードポイントを追跡する操作;

前記複数のシードポイントを使用して、前記画像データセット内の冠動脈ツリーの初期表現を抽出する操作;

前記冠動脈ツリーの初期表現をグラフ畳み込みニューラルネットワークの第 1 のアンサンブルに入力して、前記冠動脈ツリーの精緻化された表現を生成する操作;そして

グラフ畳み込みニューラルネットワークの第 2 のアンサンブルを使用して、前記冠動脈ツリーの前記精緻化された表現のセグメントのラベルを生成する操作。

【 0 3 0 3 】

C 2 .

前記冠動脈ツリーの前記初期表現および精緻化された表現が、前記冠動脈ツリーを無向ツリーグラフとして表し、前記冠動脈セグメントの中心線の各点が、前記ツリーグラフのノードに対応し、そして中心線ポイント間の前記接続が、前記ツリーグラフの無向エッジによって表される、

条項 C 1 に記載の方法。

10

20

30

40

50

【0304】

C3.

前記冠動脈ツリーの前記初期表現が、前記シードポイントから冠動脈の中心線を追跡することによって構築される、

条項C1またはC2に記載の方法。

【0305】

C4.

前記冠動脈ツリーの前記初期表現が、2つの畳み込みニューラルネットワークを使用して、シードポイントと前記冠動脈入口部の位置を予測することによって導出される、

条項C1またはC2またはC3に記載の方法。

10

【0306】

C5.

前記冠動脈ツリーの前記初期表現が、前記グラフの1つ以上のエンドノード（2つ未満のエッジを持つノード）から方向とステップ サイズを予測するように構成されている畳み込みニューラルネットワークを使用して、前記ツリーに新しいノードを追加して、結果として生じるサブグラフを生成すること、および重複が存在する場合は前記サブグラフをマージすることによって、導出される、

条項C1～C4の何れかに記載の方法。

【0307】

C6.

前記冠動脈ツリーの前記初期表現が、前記ツリーグラフの隣接する中心線ポイントをグループ化してセグメントを作成することによって、導出される、

条項C1～C5の何れかに記載の方法。

20

【0308】

C7.

前記セグメントが、前記セグメントの位置、向き、形状、または画像の外観を含む前記グループから選択された特徴のセットを使用して、特徴付けられる、

条項C6に記載の方法。

【0309】

C8.

グラフ畳み込みニューラルネットワークの前記第1のアンサンブルが、実際の冠動脈セグメント（正クラス）を他の血管の様な構造（負クラス）と区別する2値分類化を実行するように構成されている、

条項C1～C7の何れかに記載の方法。

30

【0310】

C9.

グラフ畳み込みニューラルネットワークの前記第1のアンサンブルが、異なる解像度の複数のグラフの予測が細かいグラフに逆投影されているマルチ解像度グラフアンサンブル戦略を採用するように構成されている、

条項C1～C8の何れかに記載の方法。

40

【0311】

C10.

グラフ畳み込みニューラルネットワークの前記第2のアンサンブルが、解剖学的ラベル付けのために異なる解像度のグラフでトレーニングされる、

条項C1～C9の何れかに記載の方法。

【0312】

C11.

前記冠動脈ツリーの前記精緻化された表現および／または前記冠動脈ツリーの前記セグメントの前記ラベルを表示または出力する操作を、更に、含む、

条項C1～C10の何れかに記載の方法。

50

【 0 3 1 3 】

C 1 2 .

患者の関心血管のボリューム画像データから冠動脈ツリーを抽出するためのシステムであって、メモリに格納されたプログラム命令を実行するときに、条項 C 1 ～ C 1 2 の何れかまたは一部の操作を実行するように構成されている少なくとも 1 つのプロセッサを、備えるシステム。

【 0 3 1 4 】

C 1 3 .

前記ボリューム画像データセットを取得するように構成されている画像取得サブシステムを、更に、備える、

条項 C 1 3 に記載のシステム。

【 0 3 1 5 】

C 1 4 .

条項 C 1 ～ C 1 0 の何れか 1 項を表示するように構成されているディスプレイサブシステムであって、冠動脈ツリーの精緻化された表現および／または冠動脈ツリーのセグメントのラベルを表示または出力する操作を、更に、含むディスプレイサブシステムを、更に、備える、

条項 C 1 3 に記載のシステム。

【 0 3 1 6 】

C 1 5 .

ボリューム画像データから冠動脈ツリーを抽出するために条項 C 1 ～ C 1 1 の何れかまたは一部の前記操作を実行するためにマシン上で実行可能な命令のプログラムを有形的に具体化する非一時的なプログラム格納デバイス。

【 0 3 1 7 】

上記の条項セットに現れる全ての特徴は、それらの間でおよび添付の請求項に現れる任意の特徴と組み合わせることが出来る。

10

20

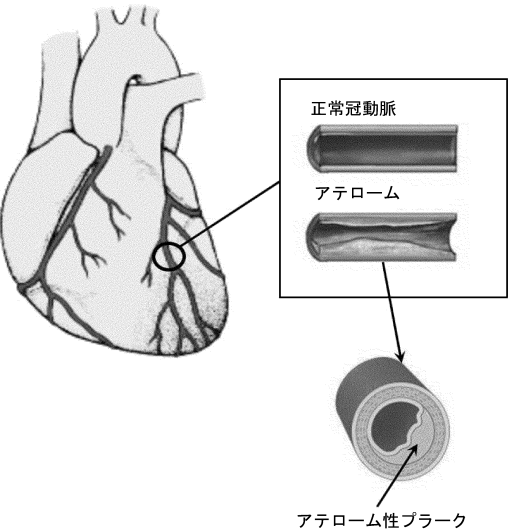
30

40

50

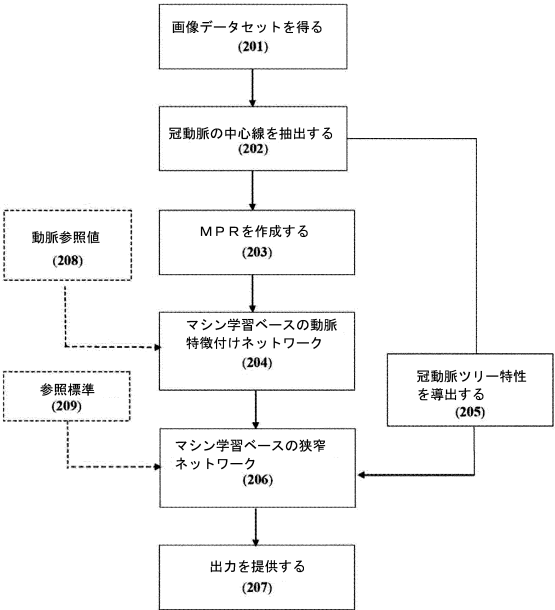
【図面】
【図 1】

図1



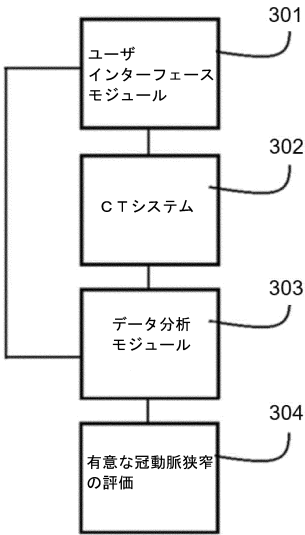
【図 2】

図2



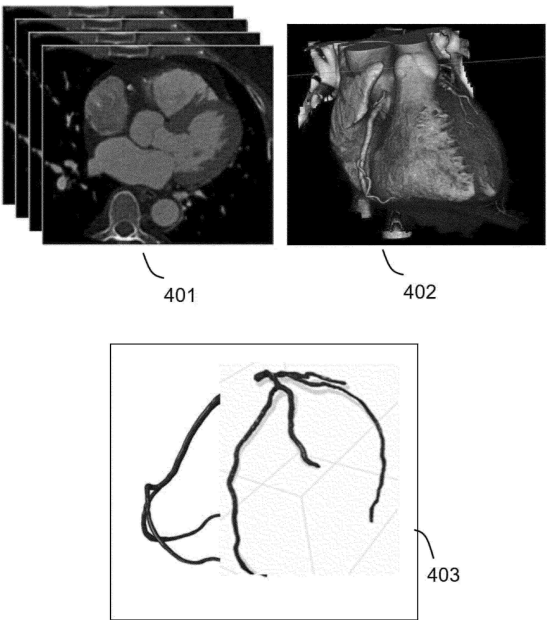
【図 3】

図3



【図 4】

図4



10

20

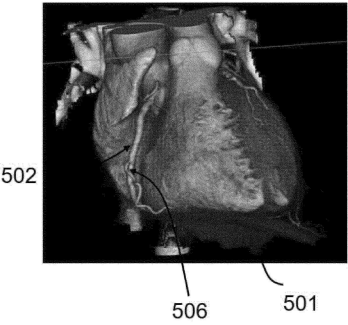
30

40

50

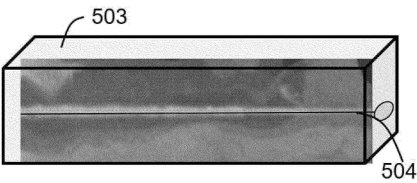
【図 5 a】

図5a



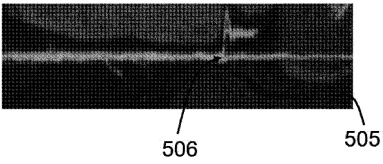
【図 5 b】

図5b



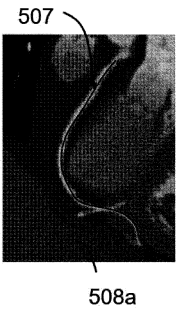
【図 5 c】

図5c



【図 5 d】

図5d



10

20

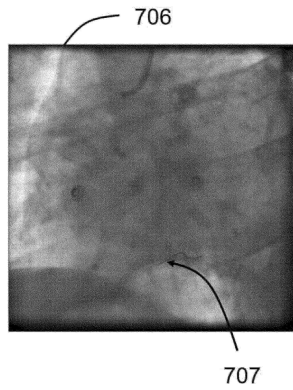
30

40

50

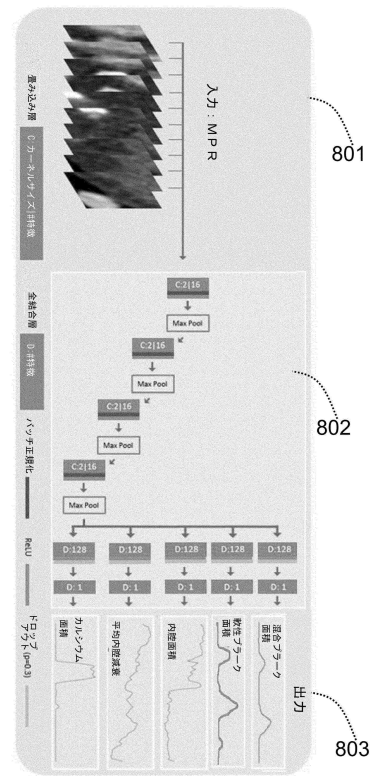
【図 7 c】

図7c



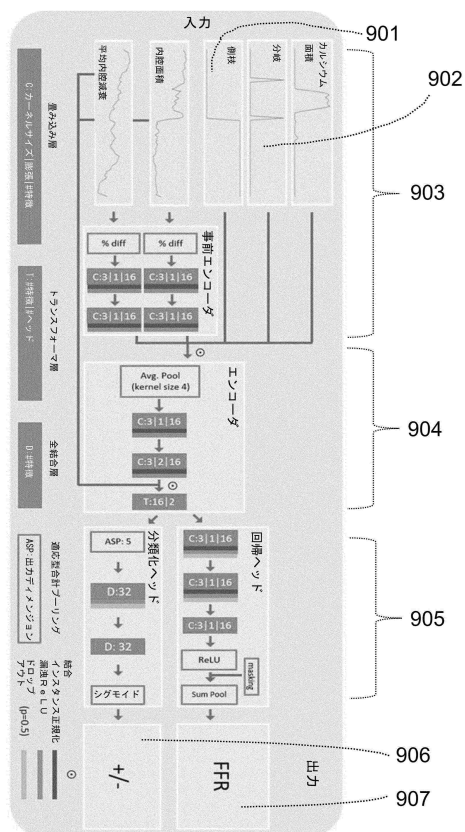
【図 8】

図8



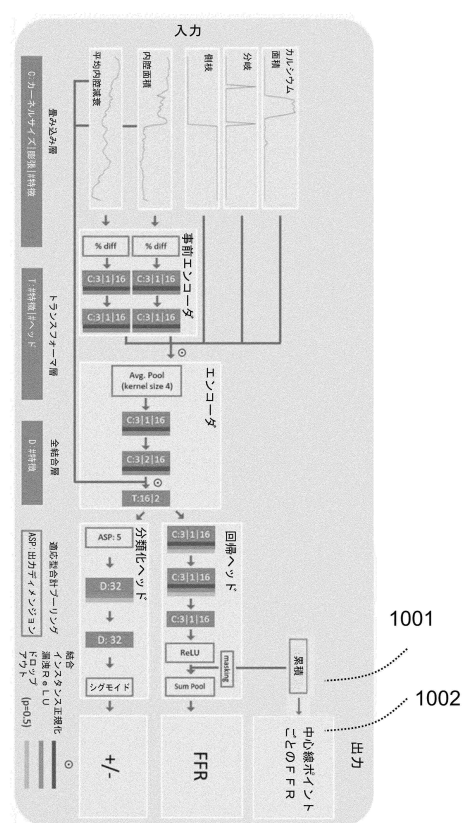
【圖 9】

图9



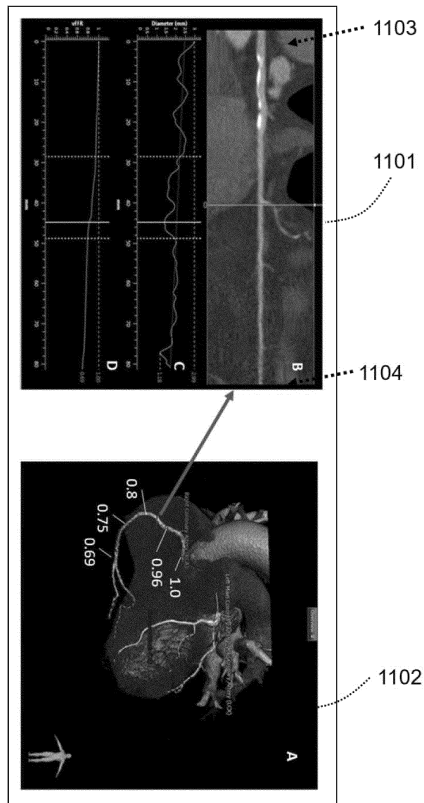
【図 10】

图10



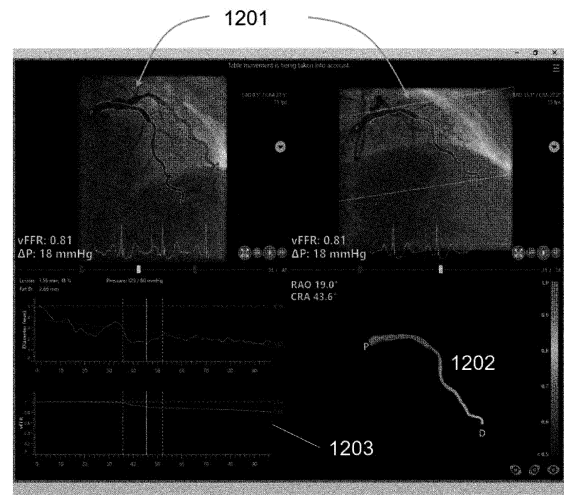
【図 1 1】

図11



【図 1 2】

図12

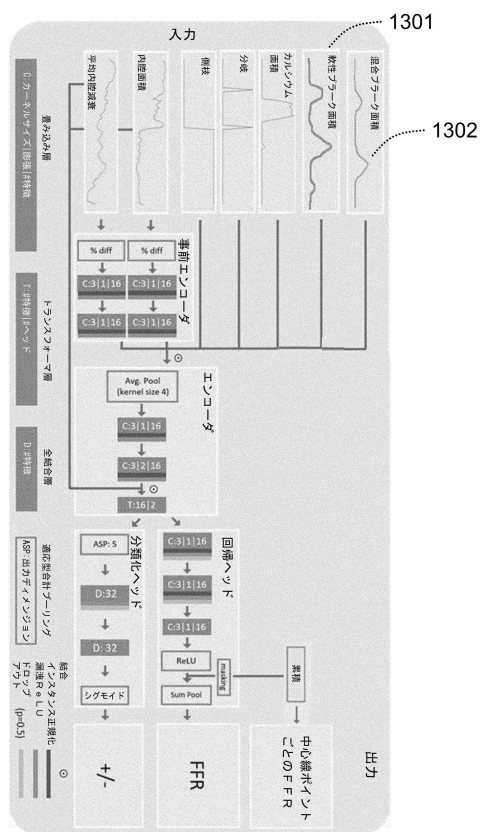


10

20

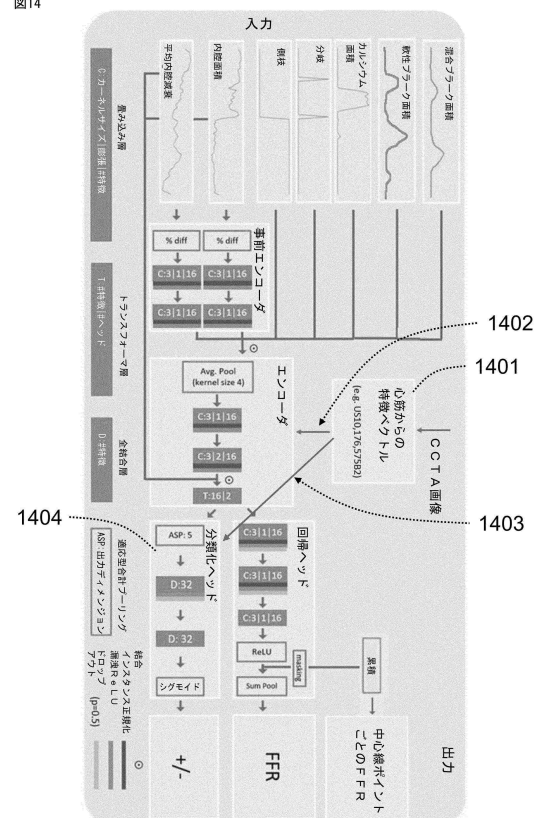
【図 1 3】

図13



【図 1 4】

図14



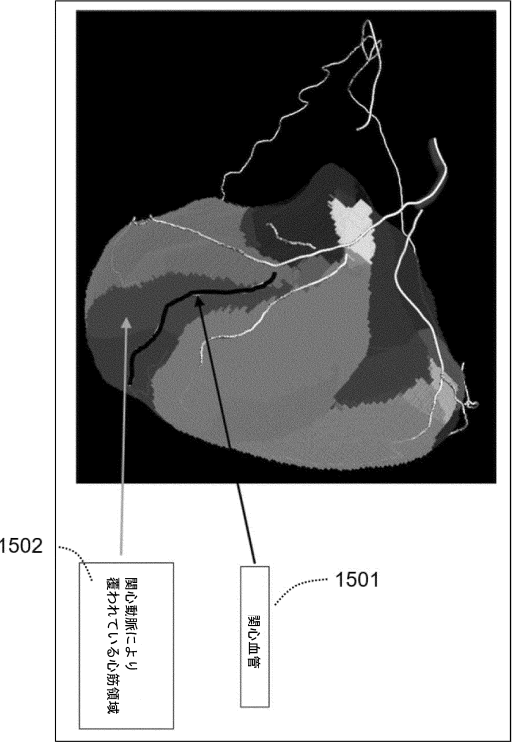
30

40

50

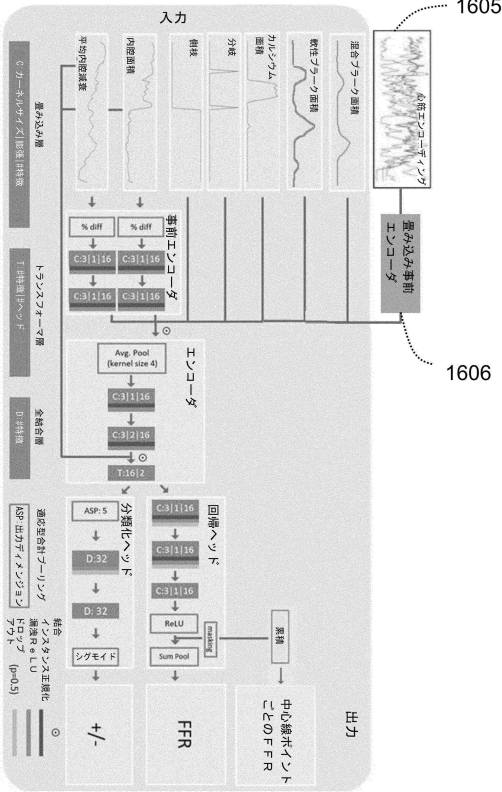
【図 15】

図15



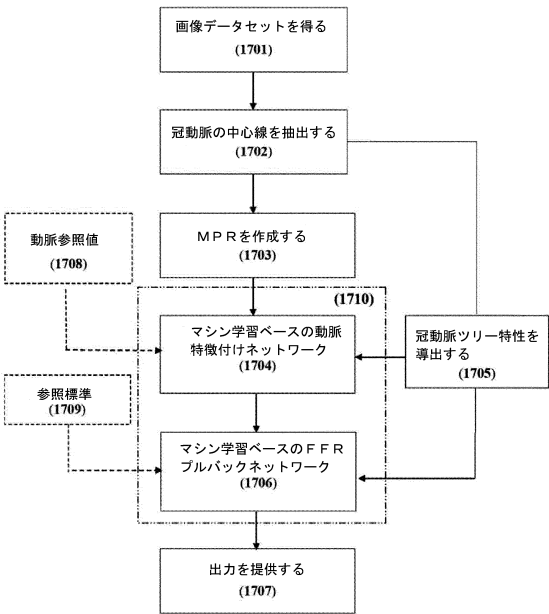
【図 16】

図16



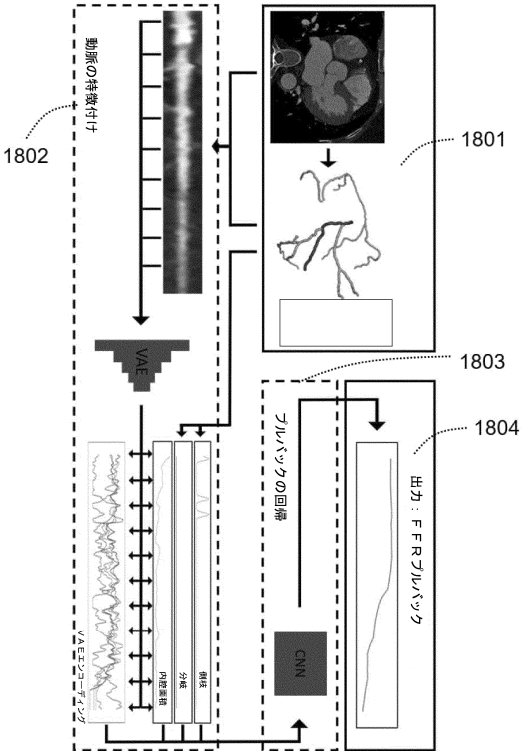
【図 17】

図17



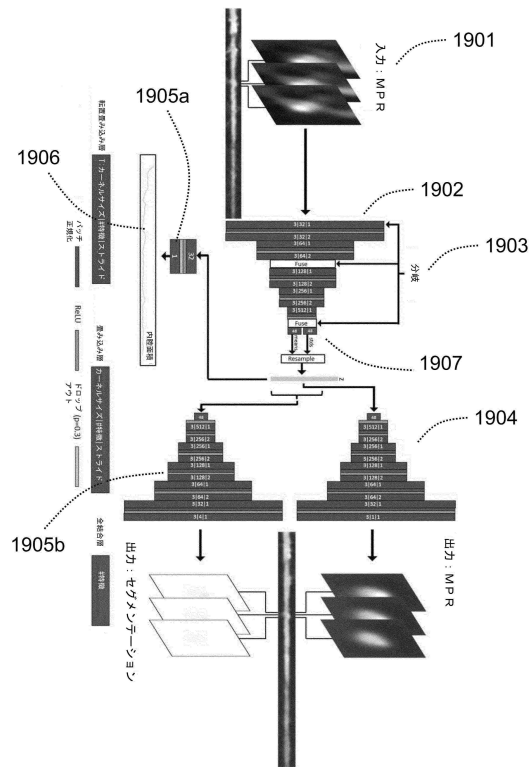
【図 18】

図18



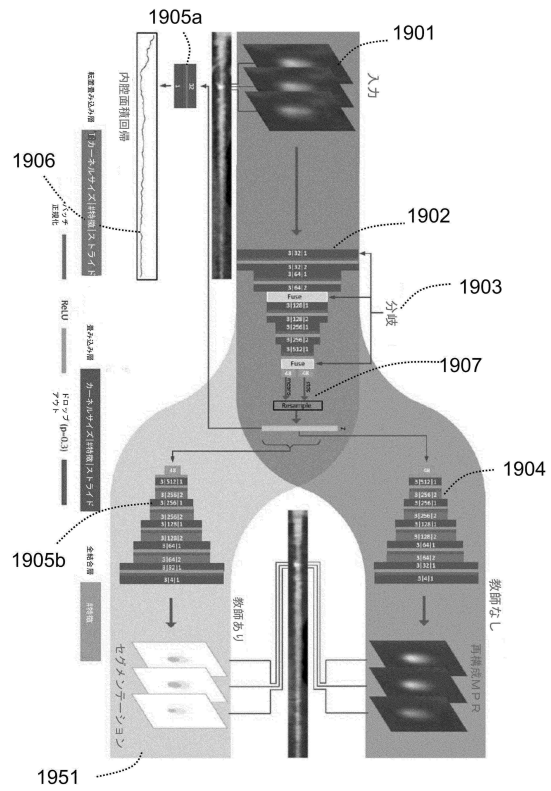
【図 19 a】

図19a



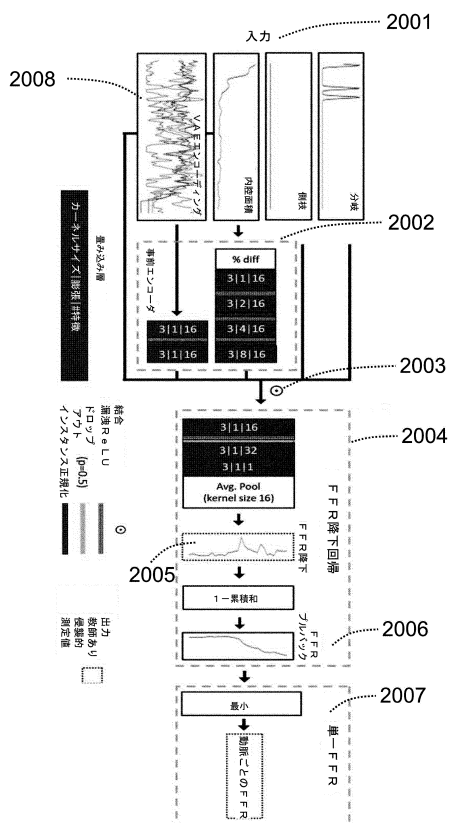
【図 19 b】

図19b



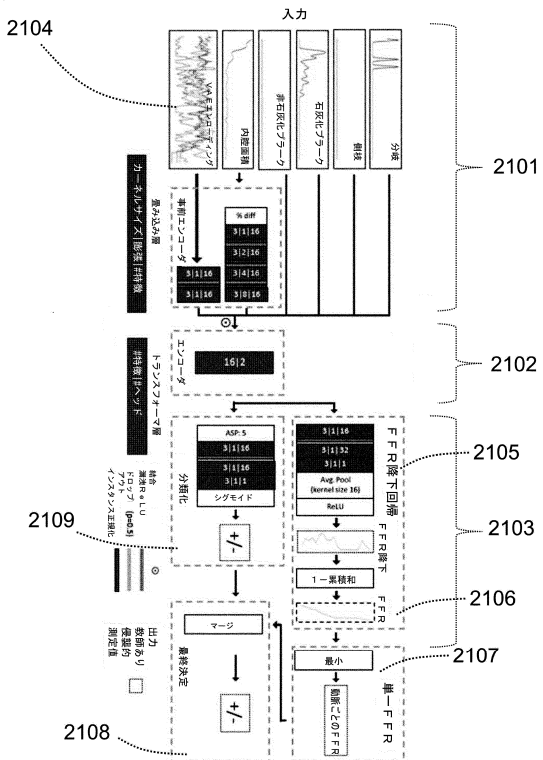
【図 20】

図20



【図 21】

図21



10

20

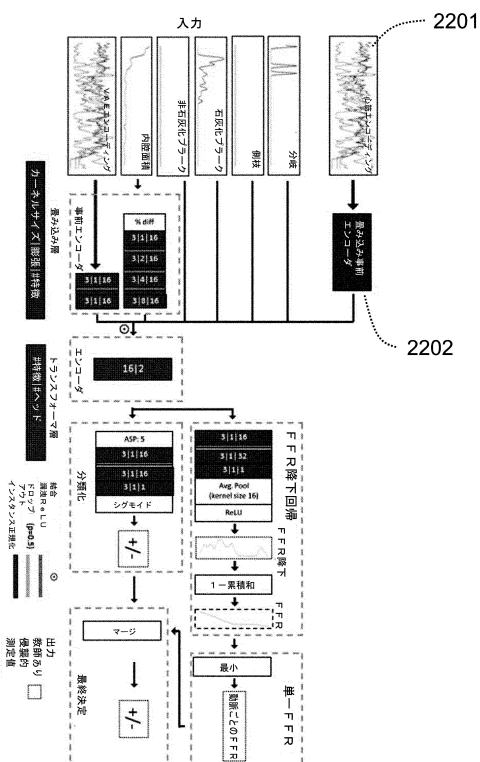
30

40

50

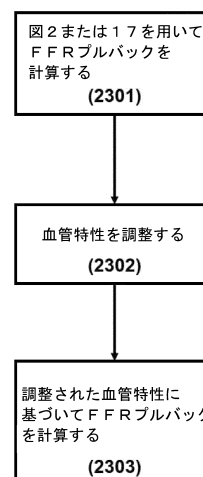
【圖 22】

图22



【圖 23】

図23

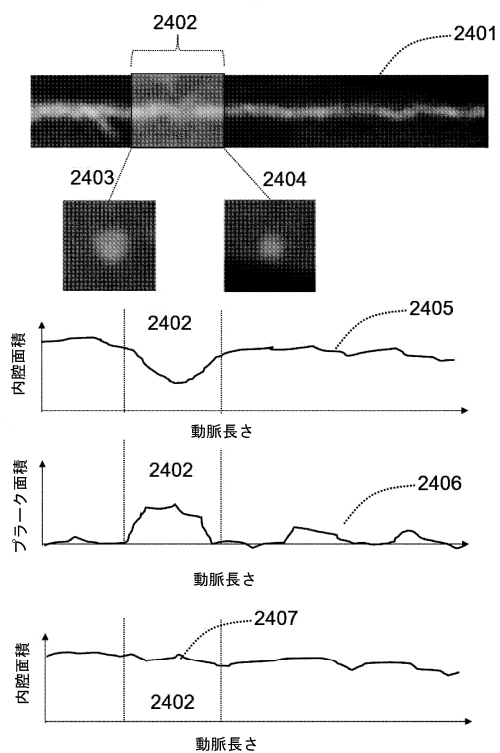


10

20

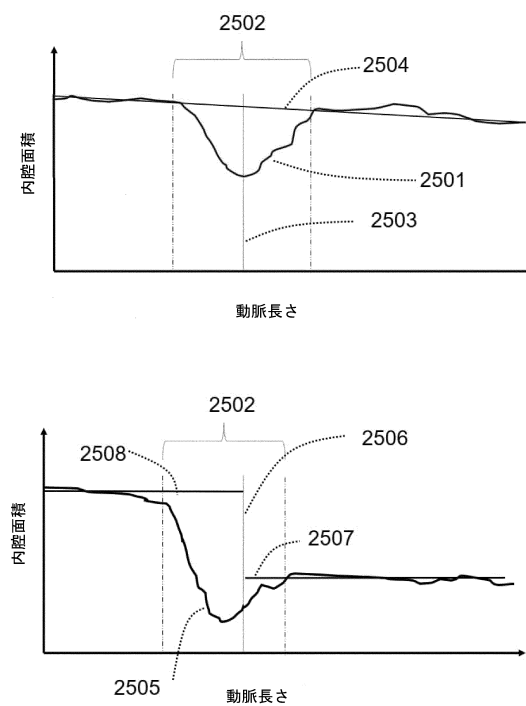
【圖 24】

图24



【圖 25】

图25



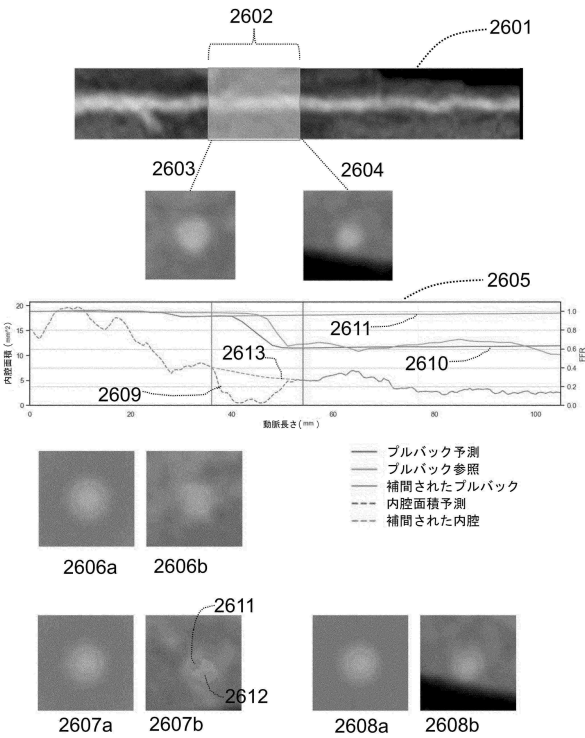
30

40

50

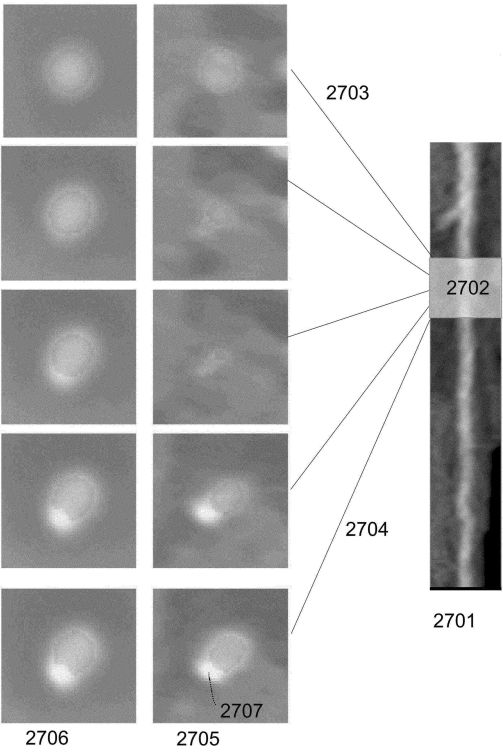
【図 2 6】

図26



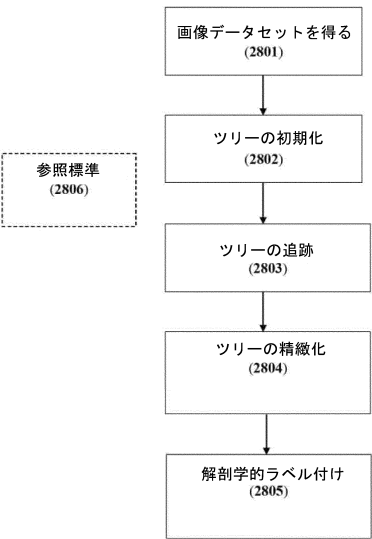
【図 2 7】

図27



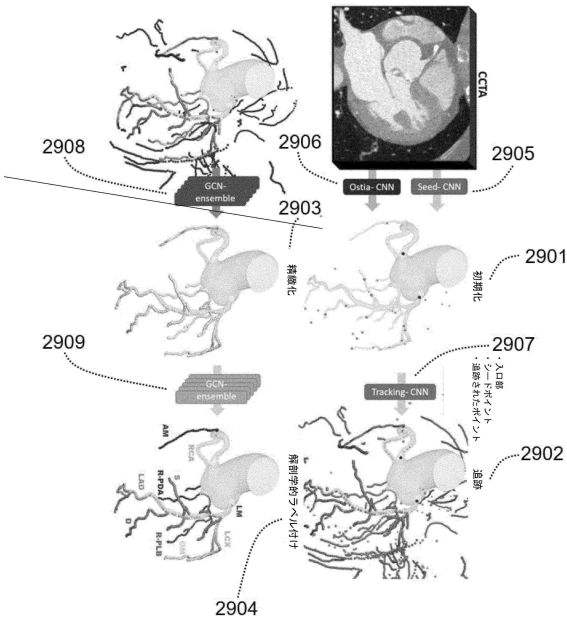
【図 2 8】

図28



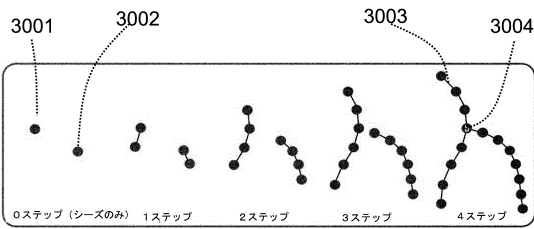
【図 2 9】

図29



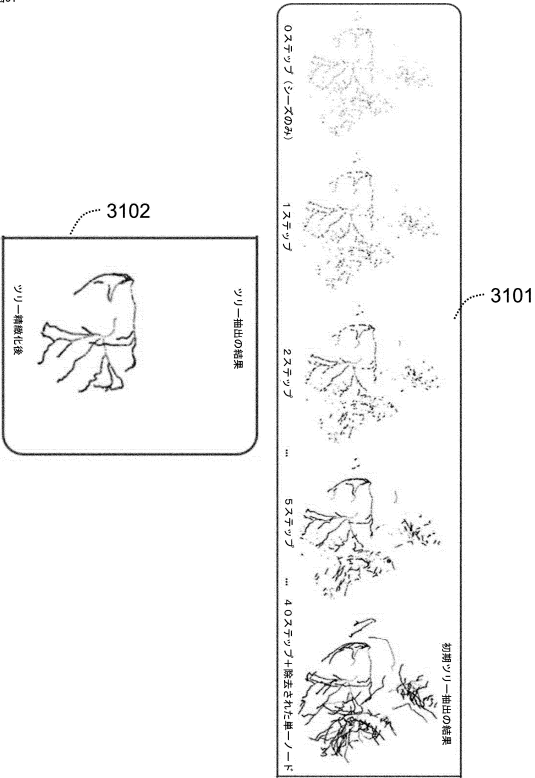
【図 3 0】

図30



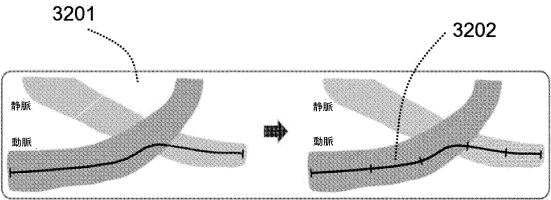
【図 3 1】

図31



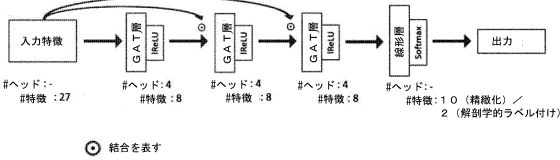
【図 3 2】

図32



【図 3 3】

図33



10

20

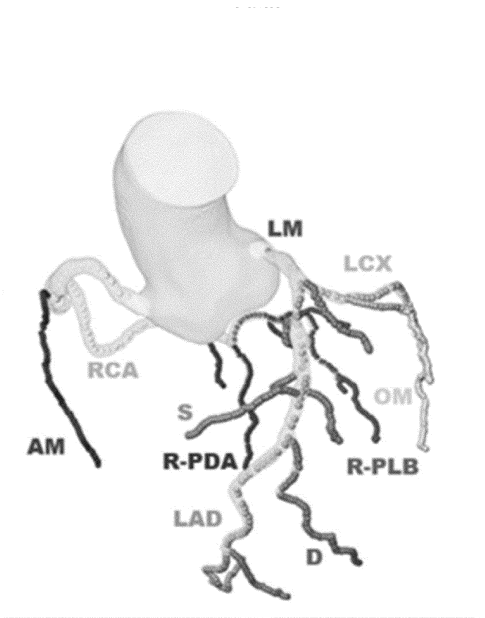
30

40

50

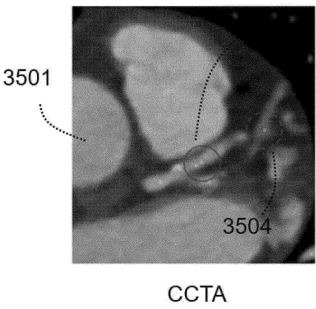
【図 3 4】

図34



【図 3 5 a】

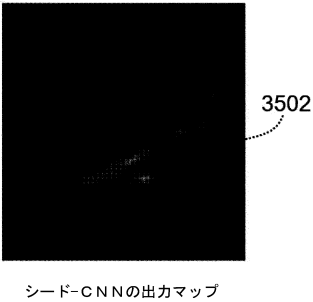
図35a



10

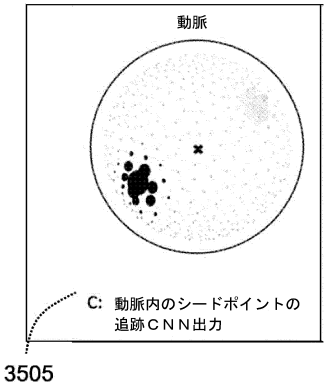
【図 3 5 b】

図35b



【図 3 5 c】

図35c



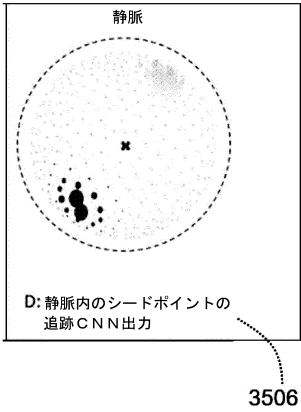
30

40

50

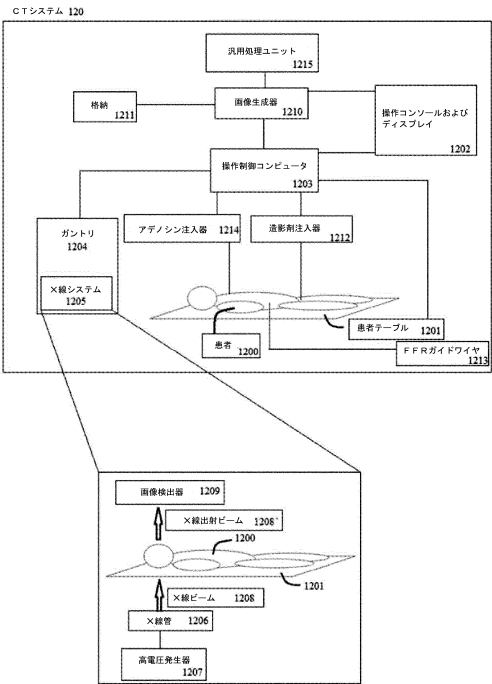
【図 3 5 d】

図35d



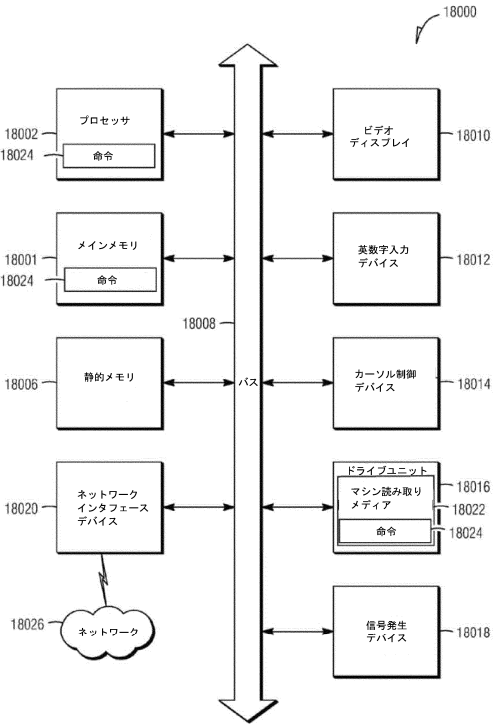
【図 3 6】

図36



【図 3 7】

図37



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/EP2023/065118

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. G06T7/00
ADD.

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)
G06T

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practicable, search terms used)

EPO-Internal

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	WO 2021/257893 A1 (CLEERLY INC [US]) 23 December 2021 (2021-12-23)	1-6, 9-15, 18-24
Y	paragraph [0243] - paragraph [0985]	7, 8, 16, 17
Y	----- WO 2019/197450 A1 (PIE MEDICAL IMAGING BV [NL]) 17 October 2019 (2019-10-17) paragraph [0078] - paragraph [0089] -----	7, 8, 16, 17
A	WO 2021/249439 A1 (SHANGHAI UNITED IMAGING HEALTHCARE CO LTD [CN]) 16 December 2021 (2021-12-16) the whole document -----	1-24

☐ 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

"T" 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

26 September 2023

Date of mailing of the international search report

05/10/2023

Name and mailing address of the ISA/
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040,
Fax: (+31-70) 340-3016

Authorized officer

Celik, Hasan

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No

PCT/EP2023/065118

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
WO 2021257893 A1	23-12-2021	AU 2021292557 A1	09-02-2023
		CA 3182660 A1	23-12-2021
		EP 4168981 A1	26-04-2023
		JP 2023530453 A	18-07-2023
		KR 20230066277 A	15-05-2023
		WO 2021257893 A1	23-12-2021

WO 2019197450 A1	17-10-2019	CN 112368781 A	12-02-2021
		EP 3776588 A1	17-02-2021
		JP 7346442 B2	19-09-2023
		JP 2021520896 A	26-08-2021
		US 2019318476 A1	17-10-2019
		US 2020394795 A1	17-12-2020
		US 2023230235 A1	20-07-2023
		WO 2019197450 A1	17-10-2019

WO 2021249439 A1	16-12-2021	US 2023104945 A1	06-04-2023
		WO 2021249439 A1	16-12-2021

(51) 国際特許分類

FI

テーマコード（参考）

G 0 6 T	7/00	3 5 0 C
G 0 6 V	10/82	
A 6 1 B	10/00	K

,MC,ME,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,CV,CZ,DE,DJ,DK,DM,DO,DZ,EC,EE,EG,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,GT,HN,HR,HU,ID,IL,IN,IQ,IR,IS,IT,JM,JO,JP,KE,KG,KH,KN,KP,KR,KW,KZ,LA,LC,LK,LR,LS,LU,LY,MA,MD,MG,MK,MN,MU,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,ST,SV,SY,TH,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,WS,ZA,ZM,ZW

オランダ王国 1902デーヴェー カストリクム ダグ ハマースジョルダーン 117

(72)発明者 アーベン、ジャンーポール

オランダ王国 6141アーバー リンブリヒト プロフィンシアルヴェヘ 22

Fターム（参考）	4C017	AA08 AC40 BC11 BD06 FF05
	4C093	AA22 AA26 CA18 DA02 FD03 FF21 FF23 FF28 FF42 FG18
	5L096	AA06 BA06 BA13 DA01 DA02 EA14 FA32 FA33 FA59 FA62
		FA64 FA69 GA30 GA34 GA55 HA11 JA01 KA04