

平成 30 年 6 月 18 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19775

研究課題名(和文) X線CT画像における骨転移の自動診断システムの開発および初期臨床応用

研究課題名(英文) development of bony lesion detection system for CT images and its clinical application

研究代表者

花岡 昇平 (Hanaoka, Shouhei)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：80631382

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,700,000円

研究成果の概要(和文)：CT画像からの骨転移の検出について、深層学習を用いた前回検査との比較による強調表示アルゴリズムを作成した。前回のCT画像と今回のCT画像を入力すると、骨硬化性転移、溶骨性転移のどちらも検出し、出力することができる。単純な時間差分ではなく、深層学習により骨密度の予想変化と、さらに予想変化のばらつきを計算してからそれにしたがって異常検知を行うので、より偽陽性が少ない。このため、2次元投影像でも簡単に転移の場所が見えるようにすることができ、読影医への負担も最小限にとどめられたところに本手法の意義があるものと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We developed a method to highlight bone metastases from CT datasets by using deep learning. When previous and current CT datasets are inputted, the algorithm can detect both osteolytic and osteoblastic metastases and output them. The algorithm is not a simple temporal subtraction, but it detects abnormalities using the estimated change (and deviation of the change) of the CT value both of which are calculated by a deep learning. Thus, the proposed method produces less false positives. Thanks to this, metastases are clearly shown in the proposed maximum intensity projection image, which helps radiologists to easily detect metastases.

研究分野：医用画像工学

キーワード：医用画像工学 転移性骨腫瘍 X線CT 深層学習 コンピュータ支援検出

1. 研究開始当初の背景

骨転移は悪性腫瘍の重要かつ頻度の高い合併症である。悪性腫瘍の転移先としては肺、肝に次いで多く、進行乳癌・前立腺癌では経過の70%で骨転移が生じる。また、骨への転移は疼痛、高カルシウム血症、病的骨折、神経の圧迫による麻痺などの重篤な合併症を生じる。進行癌患者においては、このような骨の合併症が平均して3-6ヶ月に1回の割合で発生する。一方で、骨転移に対する特異的な治療法が近年複数使用可能になりつつあり、その中には第3世代ビスホスホネート製剤(ゾメタ®)、抗RANKL抗体(ランマーク®)、カテプシンK阻害剤(Odanacatib)などが含まれる。また、乳癌および前立腺癌ではホルモン療法(アロマトラーゼ阻害剤およびアンドロゲン除去療法)による全身治療も広く行われており、骨転移患者に対する治療選択枝は増加しつつある。このような治療手段を有効に活用し、担癌患者の生活の質(quality of life; QOL)を可能な限り保持するためには、骨転移を早期に診断し治療を開始することが必要となる。

従来、癌患者における骨転移のスクリーニング検査としては骨シンチグラフィが多用されてきたが、これをマルチスライスCTで代用できる可能性が示されている。CTはがん患者の治療後経過観察において定期的に撮像されているので、もしCTのみで骨転移が診断できるならば、骨シンチグラフィを省略することができ、がん患者の経過観察における検査負担を減らすことができる。しかし、CTでは膨大な数の画像が作成されることから、読影医の負担も大きく、見落としを生じやすい。したがって、検査感度の向上のため、CT画像における骨転移自動検出システムの開発が有効であると考えられる。

今日において一般に臨床で利用可能な医用CT骨転移自動検出システムは存在しない。学術発表レベルでは、Yaoらは胸腰椎の骨硬化性・溶骨性転移の検出手法を、Hammonらが、溶骨性・骨硬化性を合わせた胸腰椎椎体の骨転移検出手法を報告している。しかしながら、その性能は例えば後者では感度83~88%、症例あたりの偽病変検出数3.7~5.5個と、臨床応用に十分とはいえない。骨転移はその形態、濃度、骨における部位のバリエーションが大きいと、彼らの用いた学習症例は34-114例と比較的少なく、その点が低い性能の原因であった可能性が考えられる。

2. 研究の目的

本研究は、悪性腫瘍(がん)患者のX線CT画像から体幹骨の骨転移病変のコンピュータ自動検出を行うソフトウェアを作成し、臨床現場での実用を開始することを目的とする。そのために、以下の研究を順次行う：

- (1) 200例以上の骨転移症例のCT画像データベース構築、骨転移領域入力
- (2) マルチスライスCT画像における脊柱、骨盤の骨転移自動検出システムの開発

(3) 骨転移自動検出システムの臨床環境への実装、可用性の確認

これにより、CT画像における骨転移の診断をより正確にし、放射線科診断医、臨床主治医および患者への利益のフィードバックを目指す。

3. 研究の方法

- (1) 骨転移症例のCT画像のデータベース構築
骨転移症例のCT画像の収集を行う。また、各CT画像に対して、骨転移病変の領域を用的に入力し、データベース化を行う。計200例程度のデータベースの構築を目標とする。
- (2) マルチスライスCT画像における骨転移自動検出システムの開発

脊柱および骨盤骨の骨転移の自動検出システムの開発を行う。本システムは、CT画像からの骨領域の自動抽出、骨領域からの骨転移候補領域の検出、検出された候補領域の機械学習的手法による識別(識別器による偽陽性削減)、の3つからなる。このうち、一つ目は、申請者がすでに開発した抽出手法があり、これを利用する。二つ目の候補領域検出については、前回画像との差分を用いた病変強調アプリケーションは既に作成済みであり、これを基にした検出アルゴリズムを開発する。また、前回画像が不要なアルゴリズムの開発も並行して行う。三つ目の識別については、十分な大きさのデータベースが得られれば、申請者のグループが肺結節や脳動脈瘤の自動検出で用いているのと同様の手法により技術的には実装可能と考える。ただし、骨転移の画像的特徴を反映するようなくつかの新しい特徴量(テクスチャ特徴量など)を追加する必要があると思われ、これの実装も並行して行う。

(3) 骨転移自動検出システムの臨床環境への実装、可用性の確認

本システムのような医用画像処理システムの開発は一度で終了するものではなく、実際に医療機関における臨床現場で使用し、現場からのフィードバックを得て改良を行い、実用可能なアプリケーションとして完成させる必要がある。ここで、申請者はすでにCIRCUS-CSと呼ばれる統合的CAD開発環境を作成し、複数の医療機関で臨床に実用してきた実績があり、本システムもCIRCUS-CS上のプラグインとして実装する。時間的に可能であれば、実装したプラグインを申請者の所属する東京大学医学部付属病院、もしくはCIRCUS-CSを利用している複数の外部医療機関にて実用してもらい、その臨床現場における可用性を確認する。

4. 研究成果

- (1) 骨転移症例のCT画像データベース構築
筑波大学附属病院放射線科と連携し、計188症例の骨転移症例のCT画像データベースを作成した。うち44例は骨転移出現前後の経時変化CT画像ペアを取得している。またこれら44例においてほぼ骨転移領域の用的入力を完遂している。

(2) マルチスライス CT 画像における脊柱、骨盤の骨転移自動検出システムの開発

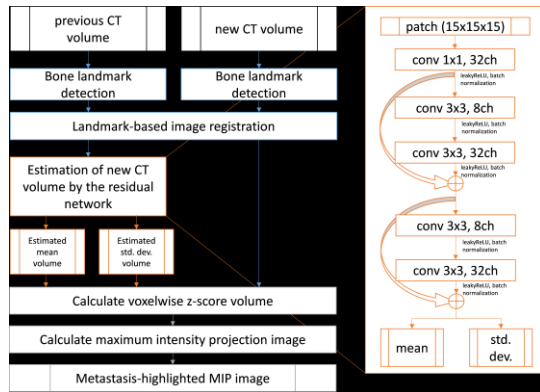


図 1. 提案手法のフローチャート.

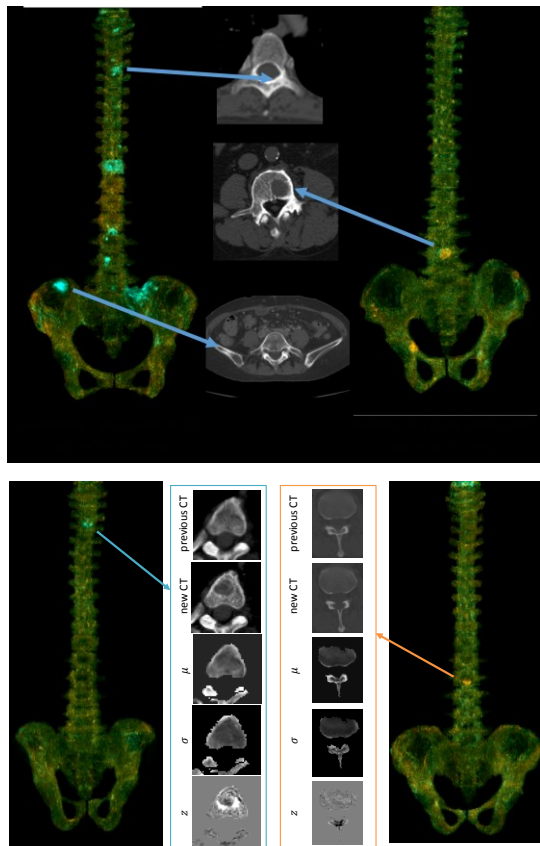


図 2. 提案手法の出力結果例.

図 1 に作成した時間差分による骨転移検出アルゴリズムのフローチャートを示す。図 2 に提案手法の出力結果例を示す。

本手法では、まず脊柱・骨盤領域をすでに開発・報告した手法で自動抽出する。これを前回画像、今回画像にそれぞれ適用する。第二に、やはり既存の landmark-guided demons algorithm を用いて 2 つの画像をボクセル単位で位置あわせ(レジストレーション)する。第三に、前回 CT の骨領域内の注目ボクセル周囲の近傍領域 (15x15x15 ボクセル) の画素値情報をもとに、今回 CT の注目ボクセルの画素値の期待値 μ および期待標準偏差 σ を推定する。この推定は、深層学習により学習症例を用いて学習した推定器を用いて行う。第四に、各ボクセルで推定され

た μ および σ を用いて、各ボクセルでの画素値の z スコアを求める。この z スコアを可視化して、その値が大きな正もしくは負の値になった部分をそれぞれ骨硬化性、および溶骨性転移として検出する。第五に、全体が一目で見渡せるように正の値、負の値それぞれで maximal intensity projection の手法を用いて 2 次元投影画像を作成して、骨転移検出結果として提示する。

本手法は単純な時間差分ではなく、深層学習により骨密度の予想変化 μ 、予想のばらつき σ を計算してからそれにしたがって異常検出を行うので、より偽陽性が少ない。このため、2 次元投影像でも簡単に転移の場所が見えるようにすることができ、読影医への負担も最小限にとどめられたところに本手法の意義があるものとする。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

Hanaoka S, Shimizu A, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Masutani Y. Automatic detection of over 100 anatomical landmarks in medical CT images: a framework with independent detectors and combinatorial optimization. Medical Image Analysis 2017 35:192-214.

Hanaoka S, Masutani Y, Nemoto M, Nomura Y, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Ohtomo K, Shimizu A. Landmark-guided diffeomorphic demons algorithm and its application to automatic segmentation of the whole spine and pelvis in CT images. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2017 Mar;12(3):413-430

Hanaoka S, Nakano Y, Nemoto M, Nomura Y, Takenaga T, Miki S, Yoshikawa T, Hayashi N, Masutani Y, Shimizu A. Automatic detection of vertebral number abnormalities in body CT images. Int J Comput Assist Radiol Surg. 2017 May;12(5):719-732.

[学会発表] (計 2 件)

S. Hoshiai, T. Masumoto, S. Hanaoka, Y. Nomura, Y. Okamoto, T. Hara, S. Kikuchi, T. Saida, T. Konishi, K. Mori, M. Minami. Evaluation of temporal subtraction CT for detection of vertebral bone metastases (脊椎骨転移の検出における経時差分 CT の有用性の検討) 日本医学放射線学会総会 2018

S. Hanaoka, T. Masumoto, S.Hoshiai, Y. Nomura, T. Takenaga, M. Murata, S. Miki, T. Yoshikawa, N. Hayashi, O. Abe. Residual network-based unsupervised temporal image subtraction for highlighting bone metastases.

Computer-Assisted Radiology and Surgery
(CARS) 2018

6. 研究組織

(1) 研究代表者

花岡 昇平 (HANAOKA, Shouhei)

東京大学・医学部附属病院・特任講師

研究者番号：80631382

(2) 研究分担者 なし

(3) 連携研究者 なし

(4) 研究協力者 なし