

令和 2 年 5 月 27 日現在

機関番号：12601

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K17653

研究課題名（和文）4次元DCNNを用いたEOB-MR画像における肝結節性病変自動検出システムの開発

研究課題名（英文）Development of four-dimensional deep convolutional neural network-based nodular liver lesion detection software in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI.

研究代表者

竹永 智美 (Takenaga, Tomomi)

東京大学・医学部附属病院・特任研究員

研究者番号：80779786

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,900,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、肝転移、肝細胞癌の早期発見のため、EOB・プリモビストによる肝造影MR画像（以下、EOB-MR画像）から肝結節性病変の自動検出を行うソフトウェアを開発し、臨床環境での実用を目指すものである。研究成果は下記3点である：複数メーカー、複数磁場強度の装置より多様性のあるEOB-MR画像データベース構築、EOB-MR画像における自動検出システムの開発、自動検出システムの性能向上を目的とした肝臓領域の自動抽出

研究成果の学術的意義や社会的意義

肝転移、肝細胞癌において早期発見、適切な治療が生命予後の改善に重要である。現在、肝転移、肝細胞癌の検査の主流はEOB-MR画像となってきたが、EOB-MR画像を用いた肝結節性病変を自動検出する手法は申請者の知る限り開発されていない。本システムにより、EOB-MRI検査における結節性病変の診断能力が向上し、より適切な治療法の選択や多発腫瘍の確実かつ完全な切除、HCCや肝転移の適切な治療による担癌患者の生命予後の改善、放射線科医による画像診断の精度向上および負担軽減など、さまざまな立場の人々に利益のある結果が得られると期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study is to develop software for nodular liver lesion (metastatic liver lesion and hepatocellular carcinoma) detection in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI. The results of this study are as follows: (1) database constructed by 1.5 and 3.0 T MRI scanners from multivendor, (2) development of software for nodular liver lesion detection in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI, (3) automated liver segmentation to improve the accuracy of software for nodular liver lesion detection

研究分野：医用画像処理

キーワード：自動検出 FC-ResNet Gd-EOB-DTPA 深層畳み込みニューラルネットワーク segmentation

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

世界的に悪性肝疾患の主因は転移である。肝臓はリンパ節の次に転移性疾患の頻度が高い臓器であり、すべての悪性腫瘍から転移する可能性がある。転移性肝癌は予後不良とされているが、早期に肝切除を行えば長期生存が期待できる。しかし、肝外に悪性疾患を有する患者における肝局在性病変の多くは治療を必要としない良性的病変であるため、正確な早期発見が重要である。一方、原発性肝癌の約95%は肝細胞癌 (hepatocellular carcinoma: HCC) であり[1]、HCCの多くは肝硬変、慢性肝炎に合併して発生するため、根治的に治療が行われた後でも再発率が高い。早期に正確に数と位置を診断し、繰り返し適切な治療を行うことが良好な予後に重要である。

上記のことから、肝転移、HCC どちらにおいても根治的に治療を行うためには早期発見が不可欠である。このため、computed tomography (CT) 画像における肝臓病変の検出や鑑別のためのシステムが数多く存在する[2]。しかしながら近年、肝転移、HCC において、CT 検査を含む他の検査よりも EOB・プリモビストによる造影 MRI 検査 (以下、EOB-MRI 検査) の方が高い診断能を持つという報告がされている。EOB・プリモビストは従来 of Gd 造影剤と同様の病変の血流評価に加え、肝細胞に取り込まれるという特異的な動態による肝細胞機能も同時に評価可能な画期的な造影剤である。Akai らによると HCC において EOB-MRI 検査は 3 時相ダイナミック造影 CT 検査より高い感度、特異度、および再現性を示す傾向にあり[3]、Berger-Kulemann によると肝転移において造影 CT 検査では診断能が低下する高度な脂肪沈着のある肝臓や 10 mm 以下の結節であっても、EOB-MRI 検査では検出率が有意に高い[4]。EOB-MRI 検査は HCC や肝転移の検査で主流になってきており、HCC の超高危険群に対するスクリーニングや治療前のステージング、治療後のフォローアップ、さらに肝転移においても検出、正確なステージングのために行われる。しかし、EOB-MRI 検査は造影前、4 時相 (動脈相、門脈相、静脈相、肝細胞相) の造影検査に加え、鑑別目的で拡散強調画像や T2 強調画像が撮像されるため、画像診断を行う放射線科医の労力は多大である。

これらのことから、EOB-MR 画像における肝結節性病変の自動検出システムは早期発見のために有用であると思われるが、調べる限り報告されていない。

参考文献

- [1] 田中純子. 厚生労働省肝炎等克服緊急対策研究 事業「肝炎ウイルス感染状況・長期経過と予後調査及び治療導入対策に関する研究」平成 22~24 年度総合研究報告書. 日本肝癌研究会; 第 19 回全国原発性肝癌追跡調査報告, 2006-2007
- [2] M. P. Arakeri, "Recent advances and future potential of computer aided diagnosis of liver cancer on CT images." Pro-of ICIP 2011: 246-51.
- [3] Akai H., et al. "Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: comparison with triple phase 64 detector row helical CT." Eur J Radiol 80.2 (2011): 310-5.
- [4] V. Berger-Kulemann, et al. "Gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MR imaging versus multidetector-row CT in the detection of colorectal metastases in fatty liver using intraoperative ultrasound and histopathology as a standard of reference." EJSO 38.8 (2012): 670-6.

2. 研究の目的

本研究の目的は、EOB-MR 画像における肝結節性病変の自動検出システムの開発である。

3. 研究の方法

目的達成のため行った具体的な内容は下記のとおりである。

- (1) 肝臓に結節性病変を有する症例の EOB-MR 画像のデータベース構築
- (2) 肝結節性病変の検出アルゴリズムの構築
- (3) 検出精度向上のための肝臓領域抽出アルゴリズムの構築

-
- (1) 肝臓に結節性病変を有する症例の EOB-MR 画像のデータベース構築

MR 画像は装置，撮像方法，被写体により画質が変動する．本研究では画像データの多様性に対応したシステム開発のため，自施設で収集が可能な 3 メーカー，磁場強度 1.5 T，3.0 T の 5 装置より撮像された EOB-MR 画像を収集した．さらに収集した画像のうち肝細胞相の画像に対して放射線技師が病変，肝臓，体幹の位置のラベル画像を作成し，放射線科医が確認した．

(2) 肝結節性病変の検出アルゴリズムの構築[5]

造影前，動脈相，門脈相，静脈相，肝細胞相の 5 時相 3 次元画像を用いて肝結節性病変の検出を試みた．まず，これらの 5 時相の画像は撮像時間が異なるため既存のソフトウェア DROP[6]を用いて非剛体位置合わせを行った．次に肝細胞相と造影前の経時差分画像，肝細胞相と動脈相の経時差分画像を用いた肝臓抽出を行った[7]．その後，5 時相 $\times 15 \times 15 \times 15$ voxel³ の voxel-of-interest (VOI) を入力とし，VOI 中心が結節性病変かどうかを出力とする 4D-CNN を用いて病変の検出を行った．モデルの学習に 84 症例，ハイパーパラメータの決定に 36 症例，モデルの評価に 45 症例を用いた．

(3) 検出精度向上のための肝臓領域抽出アルゴリズムの再構築[8]

肝結節性病変の検出精度を向上させるため 4D fully convolutional residual network (4D FC-ResNet) を用いて肝臓領域抽出アルゴリズムの再構築を行った．入力画像として $2 \times 2 \times 2$ mm³ で等方ボクセル化した 5 時相 3 次元の EOB-MR 画像を使用し，出力を入力と同じマトリクスサイズの肝臓と体幹のラベル画像とした．モデルの学習に 30 症例，ハイパーパラメータの決定に 10 症例，モデルの評価に 20 症例を用いた．

4. 研究成果

(1) 肝臓に結節性病変を有する症例の EOB-MR 画像のデータベース構築

188 症例の画像を収集し，病変のラベル画像を作成した．また肝臓・体幹のラベル画像は 60 症例分作成した．

(2) 肝結節性病変の検出アルゴリズムの構築

1 症例当たりの偽陽性数が 13.1 個のとき感度 50.0%であった．感度が低い原因として，肝臓領域抽出の精度低いことが挙げられる．経時差分画像を利用した肝臓抽出の精度は Dice 係数で 0.76 ± 0.26 と低く，これにより検出失敗した病変は全病変の 20% を占めていた．肝臓領域の検出精度を向上させることで病変の検出精度が大幅に向上することが期待できる．

(3) 検出精度向上のための肝臓領域抽出アルゴリズムの再構築

肝臓の抽出精度は Dice 係数で 0.95 ± 0.02 であり，経時差分画像を利用した肝臓抽出 (Dice 係数 0.76 ± 0.26) と比べ大幅に改善した．4D FC-ResNet を用いた肝臓抽出後に前述の肝結節性病変の検出アルゴリズムを適用させることで検出率が改善することが期待できる．

参考文献

- [5] T. Takenaga, et al. "A preliminary study of the computerized detection of nodular liver lesion in Gd-EOB- DTPA-enhanced magnetic resonance images with 4D CNN." Int J Comput Assist Radio Surg
- [6] B. Glocker, et al. "Deformable medical image registration: Setting the state of the art with discrete methods" Annu. Rev. Biomed. Eng. 13 (2011): 219-44.
- [7] T. Takenaga, et al. "Segmentation of liver region in Gd-EOB enhanced magnetic resonance images" Proc. of IFMIA 2017, pp 19-20

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tomomi Takenaga, Shouhei Hanaoka, Yukihiro Nomura, Mitsutaka Nemoto, Masaki Murata, Takahiro Nakao, Soichiro Miki, Takeharu Yoshikawa, Naoto Hayashi & Osamu Abe	4. 巻 14
2. 論文標題 Four-dimensional fully convolutional residual network-based liver segmentation in Gd-EOB-DTPA-enhanced MRI	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery	6. 最初と最後の頁 1259-1266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） https://doi.org/10.1007/s11548-019-01935-z	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Tomomi Takenaga
2. 発表標題 A preliminary study of the computerized detection of nodular liver lesion in Gd-EOB-DTPA-enhanced magnetic resonance images with 4D CNN
3. 学会等名 Computer Assisted Radiology and Surgery (CARS) 2018 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹永智美
2. 発表標題 FC-ResNetを用いたGd-EOB-DTPA造影MR画像における肝臓セグメンテーション
3. 学会等名 第2回人工知能応用医用画像研究会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 竹永智美
2. 発表標題 3D-DCNNを用いたEOB-MR画像における肝結節病変自動検出法の開発
3. 学会等名 第36回日本医用画像工学会
4. 発表年 2017年～2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----