

令和 4 年 6 月 22 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K11319

研究課題名(和文) PET/CT/MRIによるがん自動診断システムと陽性判定データベースの構築

研究課題名(英文) Research and Development of Computer Aided Diagnosis System for cancers on PET/CT/MRI Images and Construction of Positive Judgment Databases

研究代表者

有澤 博 (ARISAWA, Hiroshi)

横浜市立大学・医学研究科・客員教授

研究者番号：10092636

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：PET,CTおよびMRIから得られる3次元画像を利用して、全身から「がん」(悪性腫瘍)などの異常部位を自動検出するコンピュータ診断支援技術(CAD)を確立し、併せて診断の根拠となる指標や基準をデータベース化する枠組みを作成した。陽性判断に関わる新しいアルゴリズムを開発し、その結果表示に対応するビューワも新たに完成させた。また実症例による検証も行った。また改善の必要性が残されているものの、本研究の最終年に、日本・ドイツ・中国から成る研究チームを結成し、今後も本成果を引き継いでCADの確立と普及に向けた国際的な活動を継続することになった。その意味で本研究の意義役割は十分に果たせたと言える。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高齢者の二人に一人はがん(悪性腫瘍)で死ぬと言われるが、がんは早期発見であれば8割以上の治癒率ともいわれる。全身を対象とし、種類を問わずに早期がんを見つけるために、PET-CTやMRIによる画像診断は非常に有用である。また、再発・転移の発見にも有効である。しかし読影の専門医が必要であるが、その数は十分でなく診断に時間もかかる。コンピュータによる自動診断は、高い精度で異常の可能性のある部位を発見できる点で診断支援に極めて有効な手段である。本研究では、新しいアルゴリズムによるCADを開発し、さらに新しい評価指標を表示するビューワも完成した。専門医の判断のバラツキの修正にも寄与し、その効果は大きい

研究成果の概要(英文)：This Research aims to construct an innovative Computer Aided Diagnosis System (CAD) using PET(Positron Emission Tomography), CT(Computer Tomography) and MRI(Magnetic Resonance Imaging) Devices. In the CAD system, several new algorithms and "indices" are introduced for the purpose of "positive" judgments of ROIs(Region of Interests). Also new viewer which can present the CAD results with the indices are developed. The database which can all images and CAD results are also established. Now we are executing accuracy inspections using real clinical data. Fortunately, at the end period of this research project, a new international collaboration project (team) started including Japan, Germany and China universities and companies. In this sense this R&D could remain hopeful results.

研究分野：マルチメディアデータベース 医療画像診断

キーワード：PET-CT MRI Computer Aided Diagnosis 全身CAD 自動診断 診断データベース

1. 研究開始当初の背景

がん(悪性腫瘍)は成人の3大死因のひとつであり、高齢者の二人に一人はがんで死ぬとさえ言われている。一方がんには多くの治療法が開発され、早い段階で発見されれば85%以上の治癒率とも言われ、何より早期発見、早期治療が重要である。最近、PET(Positron Emission Tomography、陽電子放射断層撮影)が、3次元画像から、がんを数ミリオーダーの早期段階でも発見できることや、CT(Computed Tomography)と併用(PET-CT)することにより、腫瘍の位置の特定、腫瘍の大きさや悪性良性判別も可能なことから、非常に有効な診断法として着目されている。PET診断ではFDG(Fluorodeoxyglucose)という放射性ブドウ糖を体内に注入し、がんが糖を好んで吸収する性質から、FDGの集積具合を3次元画像化して診断する。しかしがん以外にも糖は集積し、また臓器ごとに吸収度合が異なることから、画像から見落とさなく異常箇所を拾うには専門読影医による高度の技術と熟達度が求められる。PET-CTは大規模で高価な装置であり、さらにFDGは半減期が短いため毎日搬入するかFDGを製造するための装置(サイクロトロン)を設置する事が必要であり、維持管理が困難な装置でもある。1回あたり撮像時間に30分程度、読影にも20分程度と装置当たりの診療数もそれほど多くはできない。そのため(最近の一部のがん検診にも用いられるようになったが)大部分は他のがん診断の後の確定診断用とか、治療後の再発確認用など限定された利用となっている。結果、患者が負担する医療費も高価にならざるを得ない。PET-CTの機材数は伸びているもののそれほど急速ではなく、読影医の数も機材の伸びに比べて十分ではない。また都市部への偏在も問題とされている。以上のようにPET-CTはがんを直接画像化できる優れた方法であるが一般の普及には障壁もある。

上記に対し、放射線を使わない撮像装置であるMRI(Magnetic Resonance Imaging、磁気共鳴画像診断装置)によっても状態によりがん診断が可能ながん診断の一部分をMRIで行おうとする臨床研究も進んでいる。

以上の状況を俯瞰し、申請者らの研究グループは15年以上に渡って、少ない撮像資源の合理的・有効な利用、少ない読影医の読影時の作業量の軽減、医師とコンピュータのコラボによる診断精度の向上等を目指して、コンピュータによる画像診断システムの研究開発を進めてきた。研究開始当初に比べてPET-CTやMRIの画質(解像度)は格段に向上し、また画像構築のための膨大な計算を担当するコンピュータ側の性能も著しく向上したため、ようやくコンピュータによる画像診断・診断支援が本領を發揮できる状況になってきていると言える。

【コンピュータ支援の役割】

コンピュータによる診断支援(CAD: Computer Aided Diagnosis)は診断の効率化と正確性を担保するために重要な技術である。実際、PET-CTに限らず様々な医療画像に対して画像処理による支援機能(外郭線の自動抽出、面積/体積の計測等)を提供するビューワと呼ばれる3次元可視化ソフトが各メーカーからこぞって提供されている。しかし、ビューワでの診断支援では、特定臓器を指定して異常領域を際立たせる(例:肺の石灰化領域の表示)程度であり、診断(判断)に相当する行為ではない。アルゴリズムによる異常領域検出、すなわち**自動診断技術**は極めて限定的にしか行われていない。さらにPET画像では機種等による画質の違いが激しく、画素値(SUV値)が定量的な意味を持たない(ある程度持っているが確定的でない)等の理由から異なる時点の画像に対する**診断結果の定量的比較**にはほとんど手が付けられていない。(しかし逆に、自動診断と定量的比較が安定して行えるようになれば、例えば「前回の別の病院でのPET-CT検査と今回の検査を比較して肺上葉にある腫瘍の悪性度は1/2に減っていますね」というような診断ができ、治療効果測定に非常に役立つ。)

このことはMRI画像においてはさらに顕著で、画素値は単なる信号強度であって定量的な意味は全くもっていない。

定量的比較を実現するには臓器や腫瘍領域の正確で安定した抽出と集積量の計測、および背景との比較などから確定的な値を出すことが必要で、その手法が強く求められている。

画像処理を用いた領域抽出に関する研究は毎年北米放射線医学会(RSNA)の特別セッションで発表・討論され、医療機器メーカーもビューワの一機能として展示発表が行われている。日本においても毎年PET診断に関わる読影医が集う『PETサマーセミナー』では画像生成方法や読影基準の共通化について活発に議論が行われている。

【本申請に至った経緯と着想】

申請者のグループは過去 15 年以上にわたり研究代表者が所属していた横浜国立大学環境情報研究院（2014 年以降は横浜市立大学（客員教授））と横浜市立大学医学部放射線医学の共同、および厚地記念クリニック PET 画像診断センター（鹿児島市）と群馬県立がんセンター放射線診断部の臨床研究者の協力を得て「PET-CT 等画像によるがん自動診断システム」の研究開発を進めてきた。この間、科学研究費（基盤研究(A)「全身 PET-CT 画像を用いた詳細人体モデル及びデータベース構築と自動診断への応用（2004～2006 年度）」基盤研究（B）「3 次元医療画像に対する時空間的な操作系の確立とがん自動診断への応用」（2011～2013 年度）」および「PET-CT 等による定量的医学画像診断手法の確立とコンパニオン診断への応用（2015～2017 年度）」の支援を得て、PET-CT および MRI の多種画像を用いた人体内の領域（臓器等）の認識・モデル化の手法と、がん等異常部位の発見のアルゴリズムを研究してきた。その結果、主要臓器の検出と、がんを疑う領域の抽出にはほぼ成功し、PET-CT では再現率では 96%以上を指摘するアルゴリズムが完成している。またその成果は RSNA（北米放射線医学会）、SNM（核医学会）等に発表されて一定の評価を得た。しかし当時の自動診断では過剰指摘も多く（肺で 2 倍、全身で 4 倍程度）、また正確な体積計算や悪性度の定量化には至っていなかった。

本研究では領域抽出アルゴリズムの精度の向上とともに、抽出された領域に対して、別の視点からの定量的診断を行う事を目指した。そのために、一般的にテキストチャ解析と呼ばれている、特定小領域内の信号値の頻度分布を表示することや、分布の態様の数値化するなど、定量化・可視化できる指標を考案し、かつそれらを表示できるビューワを作成することによって、診断支援の新しい側面を拓くことを目標とした。

2．研究の目的

PET, CT 等の画像診断機器による 3 次元画像（全身）から「がん」（悪性腫瘍）などの異常部位を自動検出する方法、さらに治療前・治療後における腫瘍等の悪性度や容積の変化などを定量的に比較する方法を研究しアルゴリズム化する。またテキストチャ解析などによる新しい指標の呈示とその可視化表示を可能とするビューワを作成し、有効性を検証する。

研究目標は次の3点に集約される。

医療画像（DICOM画像）に対し読影医が行っている3次元領域（臓器、患部）の認識、異常部位の候補をもれなく抽出できる精密な診断アルゴリズムの構築。

テキストチャ解析や画質解析などにより対象領域（臓器）内の異常（候補）部位の定量的な解析評価手法の確立および評価指標を提供できる診断支援用ビューワの完成。

上記の2技術が連携しながら動く診断支援の実行基盤を作り、個別人体毎の、診断結果や治療結果等を共有するための陽性判定支援データベースの構築。

本研究の特色は、従来ほとんど人手（読影医）によって感覚的に行われていた画像解析・診断に対し、情報工学の手法を駆使してアルゴリズムによる安定的・定量的な基準を確立すること、異なる時点の画像の比較が可能になる手法を確立すること、診断の一部が自動化され省力化されること、そして以上の結果として診断・検査における医療の客観性・公開性が高められることである。

3．研究の方法

本研究は情報工学と医学のリエゾン研究であり情報グループと医学グループの 2 つで構成される。

情報グループは横浜市立大学と相模女子大学に跨って構成され、研究テーマは下記 3 項目である。

- PET-CT 画像または MRI 画像から、臓器や異常の疑いのある部分を領域抽出する精密なアルゴリズムの確立。
- 上記結果に基づきテキストチャ解析を含む定量的な評価指標の作成及び可視化手法（同一の患者に対する異なる時点での撮影画像の定量的比較を含む）の確立。
- 上記に基づく異常（悪性腫瘍候補）領域の陽性判定データベースの構築。

以上の自動診断結果は、ビューワ上に元画像と重畳表示し、医師が評価値（悪性度）確認できるようにする。

一方、医学グループは横浜市立大学を中心に構成し、実症例に基づき以下の研究テーマを行う。

- PET-CT 画像の読影（診断）手法のルール化（基準化）と自動診断手法の検証。
- 自動診断に向けた短周期撮影を含む診断プロトコルの確立（被爆も考慮）。

本研究は、情報工学的視点に基づく自動診断と可視化システムの確立、およびデータベース基

盤構築を研究開発する情報グループと、医学的知見に基づき手法やアルゴリズムを研究する医学グループの緊密な連携により実施される。開発した CAD システムとビューワ等は臨床研究機関向けに試用提供し、更なる改良を目指す。

4. 研究成果

本研究では、既開発の PET-CT 画像からの異常（可能性）領域の抽出アルゴリズムを精査し直し、実症例と医師のアドバイスを基に検定と大規模な改良を行った。そのため新たに 20 症例ほどをご提供頂いた。アルゴリズム改良にあたってはオンライン会議方式で、実症例を直接示しながら討論を行った。また指標の候補と選択、陽性判定基準について議論し、他の要素（既往歴、罹患中など）も加味する方法を検討した。これらの結果、従来のアルゴリズムでは偽陽性となったものを減少することができ、結果として従来アルゴリズムに比べて、再現率（感度）に於いてはあまり変わらないが、適合率（精度）については、1.5 倍程度の向上がみられた。感度についても、一部では「初期画像では読影医でも見落としていた異常を診断アルゴリズムでは拾うことができた」例も見られた。

また最近の PET 装置及びワークステーションには著しい画質の向上が見られ（以前は 128x128 ドット、新機材では 256x256 ドット）、それによって以前では見えないもの（細い血管など）も見えるようになったため、判定アルゴリズムには修正が必要となったが、新たに得られた高画質のサンプル数が十分でなく、これを踏まえたアルゴリズムの改良は今後の課題として残された。

また、本研究期間中に特に MRI による自動診断に向けて今後有効であると思われるコンピュータ支援技術の手法及び要素を検討し、一部検証した。MRI では PET-CT における CT（形態画像）と PET（特徴量画像）の役割分担を T1 画像と STIR 画像によりほぼ代替できることが示された（参考図参照）。しかし、MRI では撮像方法が病院により微妙に異なるなど、標準プロトコルの作成など今後の検討が必要である。

また定量的画像診断に向けて、本研究グループでは従来から腫瘍領域のサイズや体積を安定して求める動的閾値決定法 (DTA 法) を発表してきたが、そのアルゴリズムについても研究・改良を進め、良好な結果を得た。特に全身に散らばる小さな集積の検出には改良版 DTA 法が有効であるとの感触を得たが、定量的な成果が出るには至っていない。

本研究では臨床研究者に提供する機能として指定領域を自動抽出したうえで SUV 値のヒストグラム表示や画質の変動表示を行う機能を作成し、定量的診断を支援できるのではないかと議論したが、結論には至っていない。

データベース機能については、基本設計を行い、必要な情報の蓄積と、管理者及び利用者向けのクエリー試作を行った。

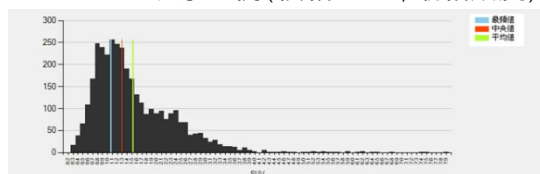
いろいろな試作を行った結果、多くの改善の余地は残されているものの、本研究の最終年に、日本・ドイツ・中国の大学研究者及び企業の研究開発者から成る研究チームを結成することができ、今後も CAD の確立と普及に向けた国際的な研究活動を継続して行けることになった。その意味で本研究の意義役割は十分に果たせたと思われる。

なお成果の一部を参考図表として掲載した。

本研究における症例を厚地記念クリニック PET 画像診断センター（鹿児島）様及び群馬県立がんセンター様から（匿名化、倫理審査等を経た上で）ご提供を頂いたことに感謝したい。

参考図表

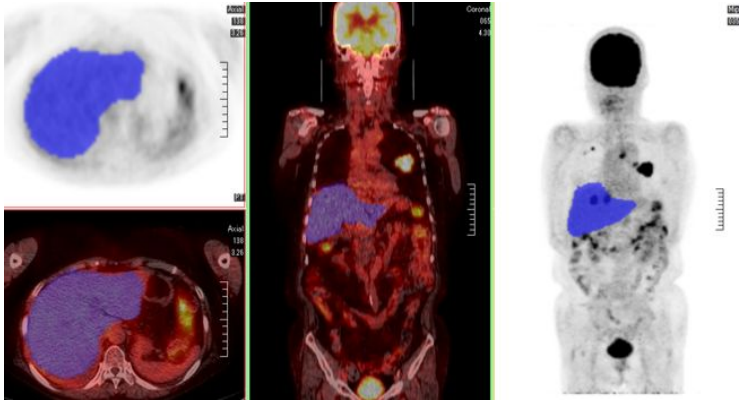
ヒストグラム表示の例（横軸 SUV，縦軸頻度）



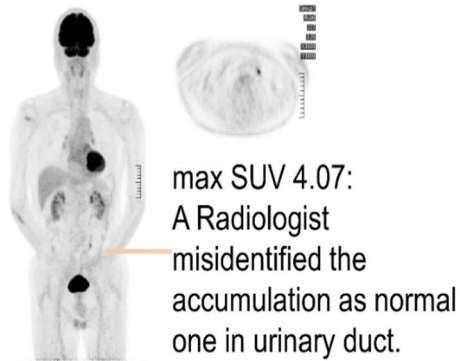
（臓器や領域に対して作成、医師への情報提供）

項目	値
最大値	2.15
平均値	1.26
中央値	1.2
最頻値	1.2
体積[mm ³]	4842.01
医師所見	
リスク値	5
色	設定なし

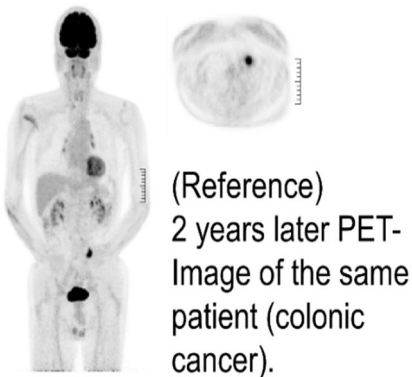
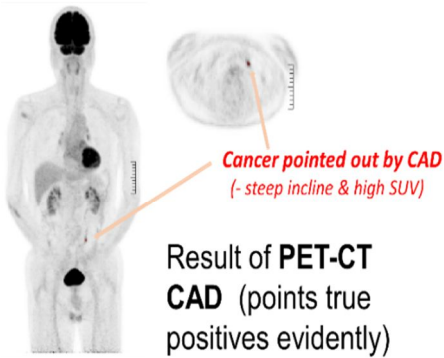
診断アルゴリズムによる特定臓器領域の
3次元抽出の例（異常領域の判定に必要）



読影医によって見落とされた異常領域を診断アルゴリズムが指摘した例

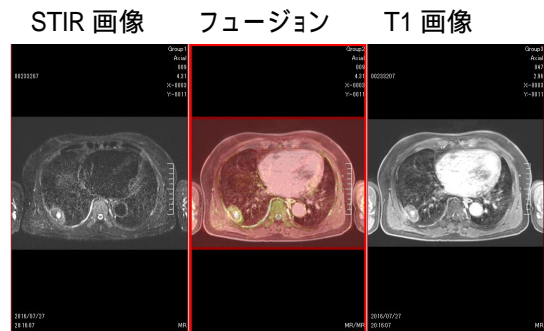


上: 読影医が尿管の生理的集積と思った見落
中: 診断アルゴリズムが指摘した異常(がん)
下: 同患者の2年後の画像。がんが拡大してい
る。(実際には2年前には、診断アルゴリ
ズムが適用されていなかったため、結腸がん
が見落とされた。)



MRI 画像の表示例

2 系統の画像重ね合わせ(フュージョン)表示



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 有澤 博
2. 発表標題 MRI, PET, CT等によるがん診断支援システムの研究
3. 学会等名 第40回工業技術見本市特別セミナー（パシフィコ横浜）（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 有澤 博
2. 発表標題 CT, MR等の全身画像を用いたがん等重要疾病の診断支援システムの構築
3. 学会等名 横浜市LIP横浜（招待講演）
4. 発表年 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
研究分担者	船越 健悟 (FUNAKOSHI Kengo) (60291572)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

	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
連携研究者	井上 登美夫 (INOUE Tomio) (80134295)	横浜市立大学・医学研究科・教授 (22701)	

6. 研究組織（つづき）

	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
連携研究者	根本 明宜 (NEMOTO Akinobu) (20264666)	横浜市立大学・医学部・准教授 (22701)	
連携研究者	佐藤 貴子 (SATO Takako) (10401697)	相模女子大学・学芸学部・准教授 (32707)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関