

令和 4 年 5 月 19 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2021

課題番号：19K17127

研究課題名（和文）テクスチャー解析とディープ・ラーニングのPETへの応用を目指した基礎的研究

研究課題名（英文）A basic investigation of texture analysis and deep learning for positron emission tomography

研究代表者

小林 健太郎（Kobayashi, Kentaro）

北海道大学・医学研究院・客員研究員

研究者番号：70756311

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：体内の糖代謝の分布を画像化するFDG PET-CTは、悪性腫瘍を可視化するツールとして日常診療で用いられている。他の画像診断と同様に、AI技術に対する期待は大きいですが、実臨床に応用するための基礎的データが不十分である。本研究では、病変の形や内部不均一性などをピクセル値の計算式で数量化するradiomicsと、深層のneural networkを用いて特徴量の設計過程を機械学習に含めてしまうdeep learningに注目し、これらの手法をPETの臨床画像に適用し、また3Dプリンターで腫瘍、脳、乳房を模したファントムを作成し、そのPET画像に適用した。今後のAI研究開発に有用なデータが得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

RadiomicsをPETに用いた研究は散見されるものの、実用化には至っていない。これはradiomicsの有用性が確立していないことが原因と考えられた。多数の特徴量の中から、どのような特徴量が有用であるかを明らかにしていく研究が不足していたため、今回はこれに焦点をあてた。臨床画像ではground truthが得られないことが多いため、ファントムを併用した。同時に、急速に進化するdeep learning(DL)技術をPETに応用していくことは急務と考えられたため、これもあわせて今回の研究テーマとし、DLが解決できる課題とそうでない課題とを区別するための知見を得ることができた。

研究成果の概要（英文）：FDG PET-CT, which visualize the distribution of glucose metabolism in the body, is used in routine medical practice as a tool to visualize malignant tumors. As with other diagnostic imaging, there are great expectations for AI technology in PET, but there is insufficient basic data to apply it to real-world clinical practice. In this study, we focus on radiomics and deep learning. Radiomics is a technology or research field that quantifies the shape and internal heterogeneity of a lesion using pixel value formulas for diagnosis. On the other hand, deep learning is a technology that uses a deep neural network to include the feature design process in machine learning. In the present study, we applied these methods to clinical PET images as well as phantom images using 3D printer that simulated tumor, brain, and breast. We obtained meaningful data for future AI developments.

研究分野：放射線科、核医学、画像診断、人工知能

キーワード：核医学 人工知能 radiomics deep learning PET FDG

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属します。

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

FDG PET-CT は、がんの診療に不可欠なものである。現在はトレーニングを受けた画像診断医が視覚的に評価した上で診断作業を行っている。高齢化で増加する患者数、性能の向上した撮影装置により、画像枚数は増加の一途をたどっている(アイソトープ協会全国調査 2018)。人間の仕事量には限界があり、読影数の増加により見落としのリスクも高まる。画像診断医の不足する地域もある。治療効果を判定するときには、画像診断医の主観的判断よりも客観的な判断が求められる。

こうした背景から、AI 診断への期待は大きい。形態画像(CT/MRI)に比べて、機能画像である PET では生命現象の変化が画像の変化に現れやすい。例えば抗がん化学療法の治療効果判定では、腫瘍サイズの変化より先に FDG PET で代謝機能の変化が見られる。したがって、PET は客観的な AI 診断に適していると申請者は考えた。しかし、CT/MRI に比べて、核医学検査に対する AI の導入は遅れている。その原因は基礎的データの蓄積の不足にあると我々は考えた。そこで、今回の研究では核医学に対する AI の臨床応用に向けて基礎的データを集積することを目指し、とくに AI 診断に有望な手法として、申請者はテクスチャー解析とディープ・ラーニングに注目して研究を進めた。

### 2. 研究の目的

PET 画像をコンピューターを用いて解析する手法である radiomics と deep learning を臨床応用していくために必要となる基礎的データを得るために、臨床画像および 3D プリンターで作成したファントムの画像にこれらの手法を適用し評価した。

### 3. 研究の方法

以下では研究を 4 つのパート(1)~(4)に分けて記載する。

#### (1) Radiomics による脳腫瘍の予後予測

脳腫瘍の評価には FDG PET よりもメチオニン(MET) PET が優れていることがすでに示されている。これを踏まえて、本研究では FDG ではなく MET PET を脳腫瘍に対して行った症例を後ろ向きに解析し、腫瘍部分に radiomics 解析、とくにテクスチャー解析を行った。42 症例を解析した。正常脳組織の 1.3 倍を閾値として腫瘍輪郭を決定し、位置情報を保持したまま腫瘍内部のピクセル値を収集した。テクスチャー解析には共同研究者が開発しオープンソースとして github に公開している PTexture (<https://github.com/metavol/ptexture>)を用いた。得られた多数の特徴量から、予後予測能を持つものを選別した。さらに詳細な方法については、Manabe O, Kobayashi H, et al. *Diagnostics (Basel)*. 2021 Jan 28;11(2):189 に記載した。

#### (2) PET 画像を 3 値分類する AI

北海道大学病院で過去に撮影された FDG-PET 3485 例に対して、a)異常なし、b)悪性腫瘍あり、c)どちらともいえない、の 3 値分類する AI を作成を目指して研究を行った。FDG PET 画像から数十種類の角度で回転させた MIP 画像を得て、これを AI モデルに対する入力として用いた。教師ラベルは、トレーニングを受けた画像診断医が、画像および画像診断レポートを参照

して、上記の a)b)c)の 3 値で与えた。AI モデルには ResNet を用いた。詳細な方法は Kawauchi K, Kobayashi K, et al. BMC Cancer. 2020 Mar 17;20(1):227 に記載した。

### (3) PET 画像から生理的集積を区別して抽出する AI

FDG-PET の読影（画像診断）において、生理的集積と呼ばれる非病的所見を病的所見と区別して認識することはきわめて重要である。しかし、生理的集積を区別するにはトレーニングを要する上、人間は見落とすこともある。そこで、生理的集積の区別を補助する AI の開発を目指した。教師データとしては、500 症例 3500 枚の FDG-PET MIP 画像に対して、生理的集積を長方形の bounding box で与えた。AI モデルとして YOLOv2 を Matlab 上で使用した。評価には、intersection over union (IoU)を 0.5 としたときの average precision (AP)を用いた。詳細な方法は Kawakami M, Kobayashi K, et al. Front Med (Lausanne). 2020 Dec 23;7:616746 に記載した。

### (4) 3D プリンターで作成したファントムの画像解析

米国 Formlabs 社製の 3D プリンター「Form3」を用いて、不均一腫瘍を模したファントムを 3 個、脳を模したファントムを 3 個、乳房を模したファントムを 2 個、それぞれ作成した。これらのファントムに、F-18 あるいは O-15 を充填したうえで、高い空間分解能を持つ半導体 PET-CT 装置 Vereos で撮影した。

## 4 . 研究成果

以下では研究を 4 つのパート(1)~(4)に分けて記載する。

### (1) Radiomics による脳腫瘍の予後予測

42 症例中、7 人が grade II、17 人が grade III、18 人が grade IV の神経膠腫であった。メジアンフォローアップ 18.8 ヶ月で、16 症例に死亡が認められた。単変量解析では、年齢、腫瘍グレード、遺伝子変異に加えて、テクスチャー特徴量として以下のものが有意な予後予測因子となった。Gray-level run-length matrix から計算される low gray-level run emphasis (LGRE)と、Gray-level co-occurrence matrix から計算される correlation の 2 つである。そして、多変量解析を追加したところ、LGRE と correlation は独立した予後予測因子となった。これらの結果から、脳腫瘍を撮影した MET PET 画像の解析法の 1 つとして、radiomics（テクスチャー解析）は有用な手法であることが明らかとなった。

### (2) PET 画像を 3 値分類する AI

専門家による教師ラベル付けでは、3485 症例のうち、1280 症例(37%)が「異常なし」、1450 症例(42%)が「悪性腫瘍あり」、755 症例(22%)が「どちらともいえない」に分類された。患者ベースの解析では、AI は、異常なしのラベルが付けられた画像を 99.4%の精度で異常なしと判断することができた。また、悪性腫瘍ありのラベルが付けられた画像を 99.4%の精度で悪性腫瘍ありと診断することができた。しかし、「どちらともいえない」のラベルが付けられた画像は 87.5%とやや劣る精度でしか区別することができなかった。しかし、異常を検知する AI としては十分に利用可能な精度が得られたと考えた。

### (3) PET 画像から生理的集積を区別して抽出する AI

AP は生理的集積が見られる臓器ごとにやや異なる結果となった。具体的には、脳は 0.993 と高く、肝臓も 0.913 と高かったが、膀胱は 0.879、腎臓は 0.843 とやや低かった。心臓は 0.527 とかなり低かった。脳や肝臓への生理的集積には個体差が少ない一方で、心臓には生理的集積が強い例から無集積の例まで様々であり、この多様性が AP を低下させた可能性がある。完全ではないが、脳や肝臓の生理的集積そして除去には YOLOv2 は十分使用可能であることと考えられた。

### (4) 3D プリンターで作成したファントムの画像解析

作成した脳ファントムには O-15 水を充填し、撮影した後に画像解析を行い、画質の特性を得て 2020 年 6 月に開催された米国核医学会で発表した。

また、灰白質と白質とを別の空間として設計したファントムについても F-18 を充填して撮影し、現在画像解析を行っているところである。

乳房ファントムは共同研究施設にて撮影を行い、画像解析を行った結果を論文として投稿中である。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Kawauchi Keisuke, Furuya Sho, Hirata Kenji, Katoh Chietsugu, Manabe Osamu, Kobayashi Kentaro, Watanabe Shiro, Shiga Tohru	4. 巻 20
2. 論文標題 A convolutional neural network-based system to classify patients using FDG PET/CT examinations	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 BMC Cancer	6. 最初と最後の頁 227
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1186/s12885-020-6694-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kawakami Masashi, Hirata Kenji, Furuya Sho, Kobayashi Kentaro, Sugimori Hiroyuki, Magota Keiichi, Katoh Chietsugu	4. 巻 7
2. 論文標題 Development of Combination Methods for Detecting Malignant Uptakes Based on Physiological Uptake Detection Using Object Detection With PET-CT MIP Images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 616746
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3389/fmed.2020.616746	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Manabe Osamu, Yamaguchi Shigeru, Hirata Kenji, Kobayashi Kentaro, Kobayashi Hiroyuki, Terasaka Shunsuke, Toyonaga Takuya, Magota Keiichi, Kuge Yuji, Tamaki Nagara, Shiga Tohru, Kudo Kohsuke	4. 巻 11
2. 論文標題 Preoperative Texture Analysis Using 11C-Methionine Positron Emission Tomography Predicts Survival after Surgery for Glioma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Diagnostics	6. 最初と最後の頁 189 ~ 189
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/diagnostics11020189	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Kenji Hirata, Keiichi Magota, Naoto Numata, Michiaki Endo, Mao Kusuzaki, Daiki Shinyama, Ronee Asad, Kentaro Kobayashi, Tohru Shiga, Kohsuke Kudo
2. 発表標題 A simplified brain-shaped phantom to evaluate 0-15 image quality of digital photon counting PET-CT
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging（国際学会）
4. 発表年 2020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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------