

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 6 日現在

機関番号：13101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460722

研究課題名(和文)CT装置の空間分解能を活用したバーチャル3D肺がん像生成およびCADへの応用

研究課題名(英文)Virtual nodule based on 3D spatial resolution in lung CT and its application to performance evaluation of computer-aided detection (CAD) system

研究代表者

大久保 真樹 (OHKUBO, Masaki)

新潟大学・医歯学系・教授

研究者番号：10203738

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,500,000円

研究成果の概要(和文)：肺がんCT検診用コンピュータ支援診断(CAD)システムの性能評価を目的に仮想結節像“Virtual Nodule”を考案した。CT画像の撮影・再構成条件は検診施設によって異なるので、CADを導入する際は各施設が個別に性能を評価する必要がある。本研究のVirtual Noduleは、各施設で測定されたCT装置の空間分解能に基づいて模擬結節像を算出し、その施設で得られた胸部画像に融合することで生成される。したがって、各施設における画像の空間分解能や雑音の特性を持つ結節像となる。このVirtual Noduleを利用する事で、各検診施設毎に異なってくるCADの性能を適確に評価できると考えられる。

研究成果の概要(英文)：We proposed an application of virtual nodules to evaluate the performance of computer-aided detection (CAD) of lung cancer CT screening. When a CAD system is introduced in an institution providing CT screening, its performance should be evaluated by image data obtained under the same scan and image reconstruction conditions as those used at that site, because CAD performance is affected by CT scanning and image reconstruction conditions. The virtual nodules were generated based on the spatial resolution of a CT system used in an institution providing cancer screening and were fused into lung images obtained at that institution, allowing site specificity. The detection limits of a CAD system were determined in terms of the size and density of lung nodules. This methodology for guiding the detection limit might be a useful evaluation strategy. Virtual nodules can be an effective means of evaluating site-specific CAD performance.

研究分野：医学物理学・放射線技術学

キーワード：エックス線CT 変調伝達関数(MTF) 点広がり関数(PSF) 空間分解能 肺がん コンピュータ支援診断(CAD) 模擬結節

1. 研究開始当初の背景

肺がん死亡は日本におけるがん死亡率の中で最も高く、肺がんの克服は大きな社会問題となっている。米国がん研究所 (National Cancer Institute : NCI) は、胸部レントゲン写真と低線量胸部 CT 検診の無作為化比較試験 (National Lung Screening trial : NLST) を実施し、2011 年に低線量胸部 CT 検診が胸部レントゲン写真と比べ、20%の統計的有意な死亡率低減効果があることを示した。しかし、CT 撮影では画像枚数が数十から数百枚ともなるため、単純 X 線像の 1 枚に比して医師の読影・診断の負担は格段に重くなる。これを軽減するために、コンピュータによる支援診断システム (Computer Aided Diagnosis : CAD) が開発されている。既にいくつか市販されている CAD システムもあり、その主要な研究テーマは CAD の“開発”から、“導入・実用化”への移行段階にある。

しかし、CAD の性能は CT 画像の画質に大きく依存するため、撮影・画像再構成条件によっては性能が大きく低下する場合がある。撮影・再構成条件は検診施設によって異なることから、CAD の導入に際してはそれぞれの施設で個別に CAD の性能を評価する必要がある。CAD の性能評価のためには、十分な症例を集めた多数の画像データ (肺結節症例画像データベース) を予め準備しておくことが必須であるが、それぞれの施設でそのようなデータベースを構築することは現実的にはかなり困難である。この問題が、CAD の導入・普及における大きな障壁の一つとなっている。

2. 研究の目的

我々はこれまでに、CT 装置の空間分解能指標である MTF (Modulation Transfer Function) あるいは PSF (Point Spread Function) や SSP (Slice Sensitivity Profile) に基づいた CT 画像のコンピュータシミュレーション技術の開発を進めてきた。本研究では、この技術を胸部 CT 画像における肺内結節に適用し、シミュレーション画像 (模擬結節像) を臨床における胸部画像に融合させることにより、仮想結節像 “Virtual Nodule” としての利用を考案する。

最初に、ファントム実験により Virtual Nodule の生成精度を調べる。次に、CAD システムを用いた検出実験により、Virtual Nodule とファントム人工結節に対する CAD の応答を比較する。これらの検討により、Virtual Nodule の CAD 性能評価への適用の妥当性を検証する。最後に、CAD の性能評価の実際を示すために、肺がん CT 検診で得られた胸部画像に模擬結節像を融合させ Virtual Nodule

を生成する。様々な大きさや濃度の Virtual Nodule を生成し、肺結節画像データベースを構築する。これを用いて CAD の性能評価を行う。CAD で検出可能な結節の最小径と最小濃度の関係を定量的に表すことのできる、新たな CAD の性能評価法の考案へとつなげる。性能評価結果の妥当性を考察し、Virtual Nodule の有用性を結論する。

3. 研究の方法

提案する Virtual Nodule の算出理論を述べる。CT スキャン平面を xy 、スライス (体軸) 方向を z とする。CT 画像 $I(x, y, z)$ は、以下の式 (1) で表される。

$$I(x, y, z) = [O(x, y, z) ** PSF(x, y)] * SSP(z) \quad (1)$$

ここで、 $O(x, y, z)$ は撮像対象物の形状と濃度を表す被写体関数、 $PSF(x, y)$ と $SSP(z)$ はそれぞれスキャン平面の 2 次元 PSF と体軸方向の SSP である。また、 $**$ と $*$ は 2 次元と 1 次元の重畳積分を表している。

被写体関数として、孤立性肺結節を想定した一様球体を数値的に生成し (Fig. 1a) 式 (1) から模擬結節像を算出する (Fig. 1b)。模擬結節像のダウンサンプリング処理により、ピクセルサイズとスライス間隔を臨床画像に合わせた (Fig. 1c)。これを胸部画像に融合 (加算処理) し、Virtual Nodule を得た (Fig. 1d)。

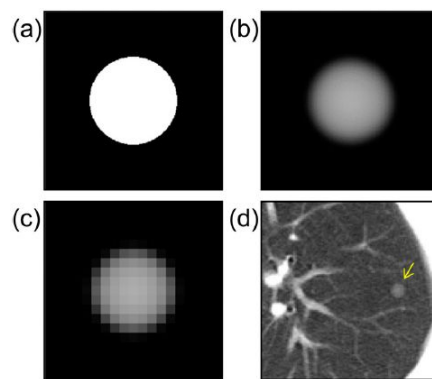


Fig. 1 仮想結節像 Virtual Nodule の生成過程。

Virtual Nodule の生成精度を調べるために、人工結節が封入された人体等価胸部 CT ファントムを用いた。CT 撮像により得られた人工結節像と Virtual Nodule を比較した。さらに、我々の研究グループで開発中の CAD システムを用いて、結節の検出実験を行った。人工結節像と Virtual Nodule のそれぞれに対する CAD の応答を比較した。

次に、肺がん CT 検診で得られたいくつかの症例画像 (結節像) の中から、円形で一様な濃度の結節像 (10 例) を選択した。Virtual Nodule は、選択した結節の大きさ・濃度に類似するような設定 (被写体関数の設定) によ

り生成した。得られた Virtual Nodule と結節像を比較した。

最後に、Virtual Nodule を用いた CAD の性能評価の実際を示す。肺がん CT 検診で得られた 10 例の胸部画像を用いた。被写体関数は一様球体とし、直径は 5~8 mm、コントラスト (球体濃度と背景領域の濃度との差: ΔCT) は 100~800 HU とした。この被写体関数を用いて、Virtual Nodule を算出した。一例を Fig. 2 に示す。片肺野に 5 個の Virtual Nodule を挿入した。5 個の Virtual Nodule のうち 4 個以上が CAD によって検出された場合 (検出率が 80% 以上の場合) その大きさと ΔCT の結節を「検出可能」と判定した。

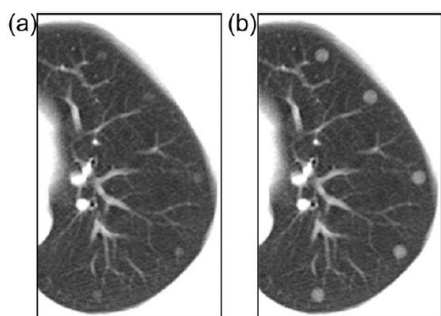


Fig. 2 肺の辺縁 (5 か所) に挿入した Virtual Nodule。(a) 結節径: 5 mm、 ΔCT : 200 HU、(b) 結節径: 7 mm、 ΔCT : 400 HU。

4. 研究成果

ファントム人工結節像と Virtual Nodule を Fig. 3 に示す (結節の直径は 4, 6, 8, 10 mm)。

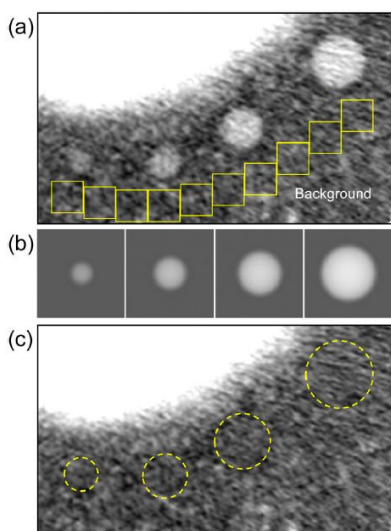


Fig. 3 人工結節像と Virtual Nodule の比較。(a) 人工結節、(b) Virtual Nodule、(c) 差分画像。

差分画像において、人工結節像と Virtual Nodule の差異はほとんどみられない。差分画像に示す各関心領域 (Fig. 3c) における標準偏差の値は、平均で 31.5 HU であった。背景

領域の各関心領域 (Fig. 3a) における標準偏差は平均で 33.7 HU であった。人工結節像と Virtual Nodule の差異は、背景雑音の大きさと同程度であり、Virtual Nodule の高い生成精度が確認された。

人工結節像と Virtual Nodule での CAD の検出結果を Table 1 に示す。CAD により 20 個の Virtual Nodule が検出され、それらに対応する人工結節は 18 個が検出された。一方、28 個の Virtual Nodule は CAD では検出されず、それらに対応する人工結節も同様にすべて検出されなかった。すなわち、人工結節 48 個のうち 46 個の検出結果は Virtual Nodule の結果と一致した (一致率 95.8%)。検出結果の一致度をカッパ係数 (Cohen's Kappa) で調べたところ、0.913 となり、非常に高い一致度を示すことがわかった。Virtual Nodule を用いることによって、人工結節と同等の精度で CAD の性能評価が可能であることが示された。

Table 1 人工結節像と Virtual Nodule に対する CAD の検出結果の比較。

Virtual nodule	Artificial nodule		
	TP	FN	Total
TP	18	2	20
FN	0	28	28
Total	18	30	48

肺がん CT 検診で得られた症例画像 (結節像) と、大きさ・濃度が対応する Virtual Nodule とを比較した結果を Fig. 4 に示す。

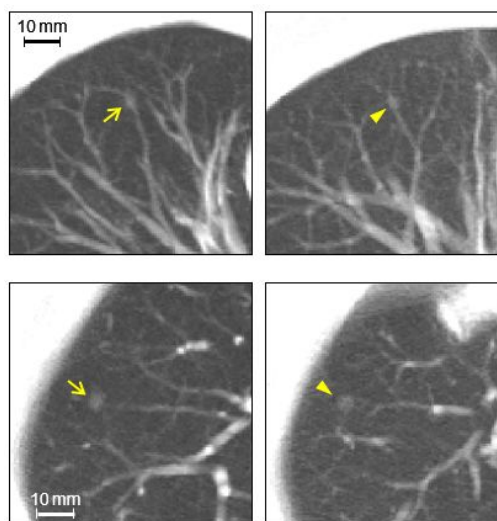


Fig. 4 結節像と Virtual Nodule の比較。左段: 結節像 (arrows)、右段: 大きさ・濃度が対応する Virtual Nodule (arrowheads)。

Virtual Nodule は結節像に類似していることがわかる。Virtual Nodule は、模擬結節像を加算処理により臨床画像へ融合することにより得られる。臨床画像における雑音成分が模擬結

節像に加わることによって、画像の特性（空間分解能および雑音）を反映した、より真の結節像に近い Virtual Nodule が得られるものと考えられた。

Virtual Nodule を用いた CAD の性能評価の一例を Fig. 5 に示す。Fig. 5a と 5b は、いずれも直径が 5 mm の結節に対する検出結果である。結節のコントラスト ΔCT が 200 HU の場合（Fig. 5a）検出は 2 個であることから検出不可（検出率 80%未満）と判定される。一方、 ΔCT が 300 HU の場合（Fig. 5b）全 5 個が検出され検出可能と判定される。このような判定を、様々な大きさや濃度の Virtual Nodule について行い、まとめた結果を Fig. 5c に示す。図中に示す線よりも上に位置する大きさ・ ΔCT の結節は検出可能、下に位置する結節は検出不可である。この線は CAD により検出される結節の最小径と最小濃度（検出限界能）を表すものと考えられる。

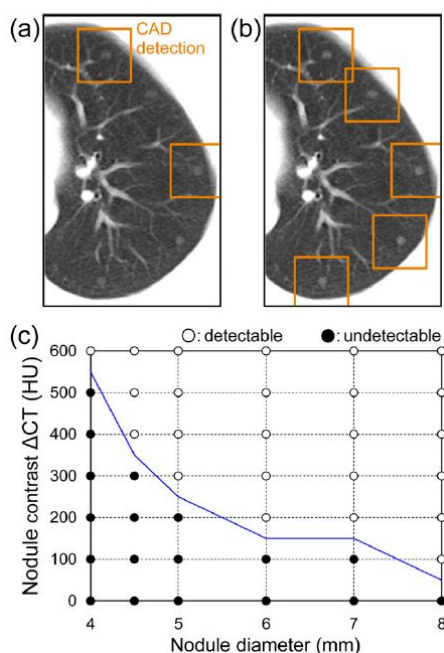


Fig. 5 CAD による結節検出の一例。(a) 結節径：5 mm、 ΔCT ：200 HU、(b) 結節径：5 mm、 ΔCT ：300 HU、(c) 各結節径と ΔCT における結節の検出 (○)、非検出 (●)。図中の線は、検出・非検出の境界線（検出限界能）を示す。

Fig. 5 に示す検出限界能を 10 例についてそれぞれ求め、それらを平均した結果を Fig. 6 に示す。 ΔCT が高く大きい結節の検出率は高く、 ΔCT が低く小さい結節の検出率は低くなった。これは、一般的な CAD システムにおける結節検出特性と同様であり、CAD 検出実験における Virtual Nodule の妥当性が示唆されるものと考えられた。

Fig. 6 から、CAD で検出可能な結節の大きさと濃度の関係を定量的にとらえることができる。例えば、直径が 5 mm 以上の結節の場

合、 ΔCT が約 220 HU の結節は CAD によって検出される。結節径が 8 mm 以上になると、 ΔCT が約 130 HU の淡い結節も検出される。逆に、直径 4 mm の小さな結節の場合、 ΔCT が約 590 HU 以上の高いコントラストの結節でなければ検出されない。このような、CAD により検出される結節の最小径と最小濃度（検出限界能）を表す評価法は、これまでにない独創的なものであり、新たな CAD の性能評価法として有用であると考えられる。

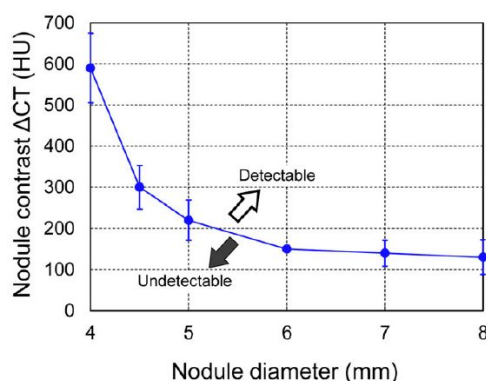


Fig. 6 各結節径と濃度（ ΔCT ）に対する CAD の応答（CAD の結節検出限界能）。

CAD の性能は CT 画像の画質に大きく依存する。そのため、それぞれの検診施設の画像を用いて個別に CAD の性能を評価する必要があり、十分な症例を集めた多数の肺結節症例画像データが必要となる。しかし、各検診施設でそのような画像データを収集・蓄積することは現実的には非常に困難である。

Virtual Nodule は、各検診施設で測定された CT 装置の空間分解能に基づいて模擬結節像を算出し、その施設で得られた胸部画像に融合することによって生成される。したがって、各施設における画像の空間分解能や雑音の特性を持つ（施設に固有な）結節像となる。このような Virtual Nodule の生成法は、従来の模擬結節像の算出・シミュレーション技術とは異なる独創的な手法である。

肺がんの早期発見に向けた CT 検診の普及のために、CAD システムの導入およびその性能評価が必須となる。Virtual Nodule を利用することによって、それぞれの検診施設毎に異なる CAD の性能を適確に評価できると考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3 件)

Kobayashi H, Ohkubo M, Narita A, Marasinghe JC, Murao K, Matsumoto T, Sone S, Wada S, A method for evaluating the performance of computeraided

detection of pulmonary nodules in lung cancer CT screening: detection limit for nodule size and density, Br J Radiol, 査読有, Vol.90, Issue1070, 2017, DOI: 10.1259/bjr.20160313

Ohkubo M, Narita A, Wada S, Murao K, Matsumoto T, Image filtering to make computer-aided detection robust to image reconstruction kernel choice in lung cancer CT screening, Med Phys, 査読有, Vol.43, No.7, 2016, pp.4098-4105, DOI: 10.1118/1.4953247

Marasinghe JC, Ohkubo M, Kobayashi H, Murao K, Matsumoto T, Sone S, Wada S, Feasible method to assess the performance of a lung cancer CT screening CAD system in clinical practice: dependence on nodule size and density, International Journal of Medical Physics, Clinical Engineering and Radiation Oncology, 査読有, Vol.3, 2014, pp. 107-116, DOI: 10.4236/ijmpcero.2014.32016

〔学会発表〕(計 21 件)

郷戸允、大久保真樹、成田啓廣、菅原秀賢、村松禎久、村尾晃平、松本徹、和田真一、3D-PSF 模擬結節を用いた胸部 CT-CAD の性能特性評価の研究 : 結節性状と画像再構成条件の変化に対する CAD の応答、第 24 回日本 CT 検診学会、2017.02.03-04、あわぎんホール(徳島県徳島市)

Narita A, Ohkubo M, Wada S, Generating nodule-like object functions for evaluating CAD performance in lung cancer CT screening, 第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016.04.14-17, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Sugawara H, Narita A, Ohkubo M, Wada S, Accurate volume measurement for lung nodule in CT image by deconvolution method, 第 111 回日本医学物理学会学術大会, 2016.04.14-17, パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)

Narita A, Ohkubo M, Wada S, Generating nodule-like object functions for CAD performance evaluation in lung cancer screening: feasibility study, 2016 AAPM Spring Clinical Meeting, 2016.03.05-06, Salt Lake (USA)

郷戸允、大久保真樹、成田啓廣、菅原秀賢、村尾晃平、松本徹、和田真一、3D-PSF 模擬結節を用いた胸部 CT-CAD の性能評価の研究、第 23 回日本 CT 検診学会、

2016.02.12-13、柏の葉カンファレンスセンター(千葉県柏市)

菅原秀賢、大久保真樹、成田啓廣、和田真二、Feasibility study for application of nodule-like object function to accurate volume measurement of nodule in lung cancer CT screening, 平成 27 年度第 5 回がんプロセミナー、2016.01.30、新潟医療人育成センター(新潟県新潟市)

成田啓廣、大久保真樹、和田真一、肺がん CT 検診における CAD 性能評価を目的とした nodule-like object function の生成、平成 27 年度第 5 回がんプロセミナー、2016.01.30、新潟医療人育成センター(新潟県新潟市)

Munaweera CM, Wada S, Ohkubo M, Jayasinghe RD, Effect of reconstruction kernel and slice thickness on performance of CAD software used in the screening of lung cancer, Peradeniya University International Research Sessions (iPURSE) 2015, 2015.11.05-06, Kandy (Sri Lanka)

Nuwan DML, Wada S, Ohkubo M, Yoshida A, Kobayashi H, Influence of nodule offset in CAD performance evaluation of lung cancer CT screening: A virtual nodule study, Peradeniya University International Research Sessions (iPURSE) 2015, 2015.11.05-06, Kandy (Sri Lanka)

重田尚吾、宇都宮悟、棚邊哲史、早川岳英、沼田彩美、大久保真樹、和田真一、青山英史、笹本龍太、放射線治療計画 CT 三次元空間分解能が治療計画精度に及ぼす影響の研究、第 5 回東北放射線医療技術学術大会、2015.10.31-11.01、山形テルサ(山形県山形市)

吉田皓文、成田啓廣、長谷川晃、田崎かおり、大久保真樹、和田真一、能登義幸、CT 画像における総合的画質評価法に関する検討 - 体軸方向空間分解能を用いた新たな被写体の設定 -、第 43 回日本放射線技術学会秋季学術大会、2015.10.08-10、金沢市文化ホール(石川県金沢市)

Ehalagasthanna NT, Marasinghe JC, Kobayashi H, Ohkubo M, Wada S, Validation of virtual nodules for evaluating the performance of computer aided detection (CAD) system in lung cancer CT screening, Third Conference on Sri Lanka - Japan Collaborative Research 2015 (SLJCR-2015), 2015.09.18-20, Kandy (Sri Lanka)

成田啓廣、和田真一、大久保真樹、CT 検診肺内結節画像の空間分解能変換を用い

たデータベース化、第1回がん治療・医学物理合同研究セミナー、2015.08.22、新潟大学医学部（新潟県新潟市）

重田尚吾、笹本龍太、宇都宮悟、棚邊哲史、早川岳英、沼田彩美、大久保真樹、青山英史、和田真一、放射線治療計画CT3次元空間分解能が治療計画精度に及ぼす影響の研究、第1回がん治療・医学物理合同研究セミナー、2015.08.22、新潟大学医学部（新潟県新潟市）

Shigeta S, Sasamoto R, Utsunomiya S, Ohkubo M, Tanabe S, Aoyama H, Wada S, Influence of spatial resolution of computed tomography on radiation treatment planning: a feasibility study with pulmonary nodule image simulation, 第109回日本医学物理学会学術大会, 2015.04.16-19, パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

Marasinghe JC, Ohkubo M, Kobayashi H, Yoshida A, Murao K, Matsumoto T, Sone S, Wada S, Quality assurance of lung cancer CT screening CAD system by applying PSF-based reference virtual nodule set, European Congress of Radiology 2015, 2015.03.04-08, Vienna (Austria)

吉田皓文、大久保真樹、Marasinghe Janaka C、村尾晃平、松本徹、和田真一、胸部CT検診CADのQAに関する研究：ファントム模擬結節による virtual nodule offset の検証、第22回日本CT検診学会、2015.02.13-14 大阪国際会議場（大阪府大阪市）

重田尚吾、笹本龍太、大久保真樹、和田真一、宇都宮悟、棚邊哲史、青山英史、放射線治療計画用CTの空間分解能が線量計算に及ぼす影響、第115回新潟臨床放射線学会、2014.12.20、新潟大学医学部（新潟県新潟市）

吉田皓文、大久保真樹、Marasinghe JC、村尾晃平、松本徹、和田真一、Virtual nodule を用いた胸部CT検診CAD-QAにおける nodule offset の影響：ファントム模擬結節による検証、第4回東北放射線医療技術学術大会、2014.10.25-26、朱鷺メッセ（新潟県新潟市）

Marasinghe JC, Ohkubo M, Wada S, Kobayashi H, Yoshida A, Murao K, Matsumoto T, Sone S, Validation of using PSF-based virtual nodules to assess the basic performances of lung cancer CT screening CAD system, CARS 2014, 2014.06.25-28, Fukuoka Convention Center（福岡県福岡市）

⑳ Yoshida A, Ohkubo M, Kobayashi H,

Marasinghe JC, Nuwan DMJ, Murao K, Matsumoto T, Sone S, Wada S, Influence of nodule offset in CAD performance evaluation of lung cancer CT screening, 第107回日本医学物理学会学術大会, 2014.04.10-13, パシフィコ横浜（神奈川県横浜市）

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕
出願状況(計 0件)
取得状況(計 0件)

〔その他〕
研究紹介ホームページ
<http://www.clg.niigata-u.ac.jp/kenkyuka/kenkyu-shokai/#2>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

大久保 真樹 (OHKUBO, Masaki)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：10203738

(2) 研究分担者

和田 真一 (WADA, Shinichi)
新潟大学・医歯学系・教授
研究者番号：80105519

(3) 研究協力者

松本 徹 (MATSUMOTO, Toru)
健生クリニック

村尾 晃平 (MURAO, Kohei)
富士通(株)