

平成 30 年 9 月 5 日現在

機関番号：22701

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H02706

研究課題名(和文) 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

研究課題名(英文) Research and Development of the Quantitative Method of Computer Aided Diagnosis using PET-CT images and the application to Companion Diagnostics

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) 14,000,000円

研究成果の概要(和文)：PET,CT装置から得られる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)を確立する。全身を対象とし、異常の検出感度の高いアルゴリズムを読影医から学ぶことで作成した。さらに、この手法をコンパニオン診断(個別化医療)支援と診断支援データベースの作成に適用した。コンパニオン診断では患者個別に抗がん剤などの治療効果や、放射線治療による腫瘍の縮小、時間変化等を画像診断によって定量的に測定・把握できる。本研究では放射線医療の専門家チームと医学画像処理の専門チームとの緊密に連携によって、実現に必要な主要な技術要素を研究開発した。

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) and CT (Computed Tomography) Images. Key attributes of our CAD are: 1: the CAD turns not a specific organ but whole body into an object of medical analyses, and 2: the CAD can detect “abnormal possible areas (candidates of cancers)” with very high recall rate. Further, we propose a new technology “Quantitative CAD”, which can assign the “risk value” for each abnormal possible area based on characteristics of the region. This scheme will provide a useful tool to the field “Companion Diagnostics, CD”. Because in CD, the curative effect (by medicine, radiation etc.) must be measured patient by patient strictly. And the above innovative CAD has the ability to quantify the risk (increase/decrease) values of each cancer region with firm method (algorithm in computer).

研究分野：マルチメディア・データベース

キーワード：情報工学
データベース マルチメディア・データベース マルチメディア情報処理 医療画像診断医療診断支援デー

1. 研究開始当初の背景

現在の日本でがんは成人の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、がんを数ミリオオーダーの早期段階から発見できることや、CT(Computed Tomography)と併用して腫瘍の位置の特定、腫瘍の大きさや悪性良性判別が可能なこと、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、画像から見落とし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。しかし読影医の数は機材数の伸びに比べて十分でなく、また都市部への偏在も問題とされている。

最近診断で注目されているのは**コンパニオン診断**(個別化医療)と呼ばれる方法であり、患者ごとに異なる治療効果を調べる。コンパニオン診断は抗がん剤等の治療効果を患者個人差を考慮して評価でき、患者に合わせた最適な治療計画が立てられるので、画期的な医療技術と言われている。しかしコンパニオン診断薬はがんの種類や目的臓器ごとに多種開発する必要があり、情報が十分に集積されていない点が問題となっている。

【コンピュータ支援の役割】

医師が行う画像診断を助ける(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(外郭線の自動抽出、面積計測等の機能提供)を行う**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、ビューワの多くは表示性能を競うあまり、診断そのものの技術レベルはあまり高くなく、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**は極めて限定的である。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。)

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11年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と横浜市立大学附属病院放射線科の共同、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)ほかの協力を得て「PET-CT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)」および基盤研究(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))ほかの支援を得て、PETとCTを用いた個別人体内(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FDG集積を99.6%の再現率で指摘するアルゴリズムが完成し、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**診断アルゴリズムの精度向上**とともに、定量的かつ安定した領域抽出技術を確立し、抗がん剤投与前後の定量的な画像比較等により**コンパニオン診断支援システム**構築を行う事を目指した。さらにこの結果をデータベース化することを考慮した。**定量的な画像診断によるCAD**はこれまでなく、医療技術として画期的である。

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。この手法を応用して、最近の医療界で注目されているコンパニオン診断（個別化医療）向けの診断支援データベースを作成する。本研究では放射線医療の専門家チームと医学画像処理の専門家チームが緊密に連携し、研究開発を進める。

研究目標は次の4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、異常部位を判断するロジックの**診断アルゴリズム化**。

上記の診断の主要な要素技術である**安定的・定量的な領域抽出アルゴリズム**の確立。PETの画素値（SUV値）は絶対値ではなく、部分容積効果や撮像条件により変動する。

コンパニオン診断向けの治療効果測定評価システムを開発し、世界で初めての**コンパニオン診断支援用ビューワ**を完成。

上記の3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**医療診断支援データベース**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こと、診断の一部が自動化されること、そしてその結果として診断・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。コンパニオン診断という新しい医療の流れに大きな影響を及ぼすと予想される。

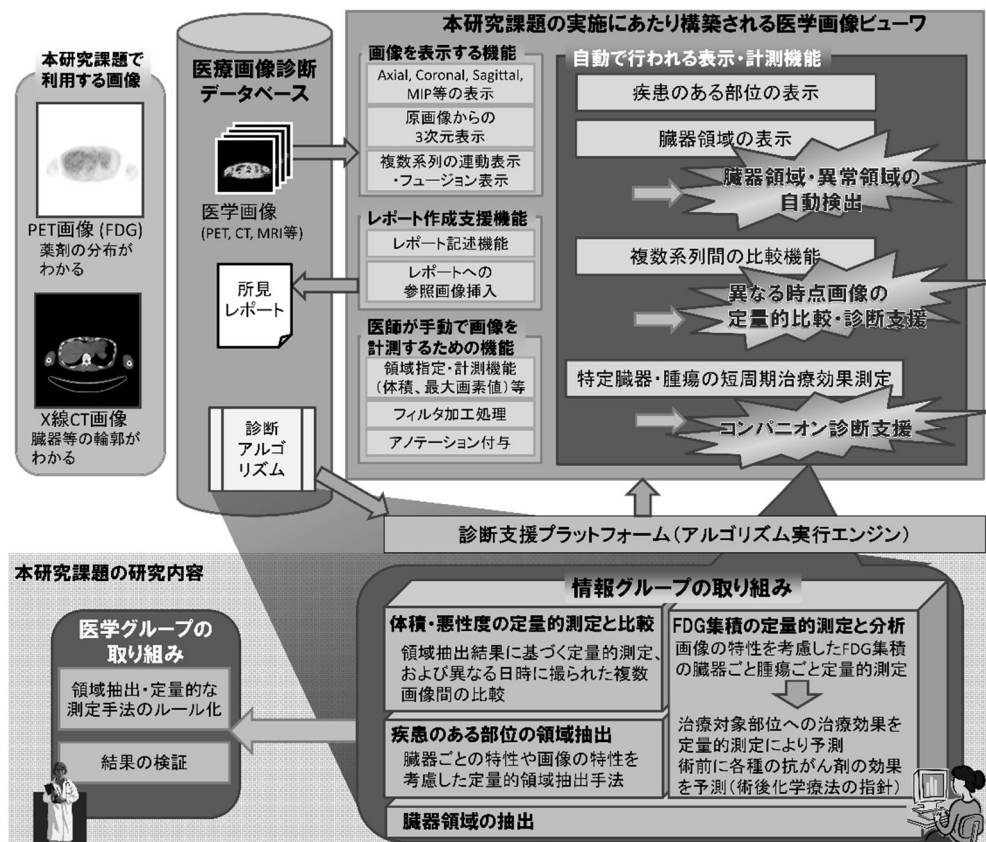
3. 研究の方法

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 画像から、臓器や異常の疑いのある部分を領域抽出するアルゴリズムの確立。
- 上記領域に基づき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手法の確立。
- 上記に基づきコンパニオン診断に必要な腫瘍の大きさや悪性度の判定とデータベース構築。

上記の医学画像処理結果は、ビューワ上に重



量表示し、医師が結果を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）と自動診断手法の確立・検証。
- コンパニオン診断に向け短周期撮影と画像診断のためのプロトコルの確立（被爆も考慮）。

本研究は、情報工学的視点に基づき情報システム基盤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。研究全体の構成は前ページ図の通りである。開発したビューワ等は医療研究機関向けに試用提供する。

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 30 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遠隔会議方式で、実症例を直接示しながら討論を行った。また異常判断基準についても、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た。以上の結果、従来アルゴリズムに比べて、再現率（感度）に於いては 99.5% であり変わらないが、適合率（精度）については、2 倍程度の向上がみられ、特に頸部～横隔膜領域に於いては 40% 程度まで向上した。感度についても、一部では「初期画像では医師も見落としていた異常を診断アルゴリズムでは指摘できた」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。

また定量的画像診断に向けて、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、既発表) 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、成果発表には至っていない。

さらに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を行う機能を作成し、定量的診断を支援できることを確かめた。

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施策を行った。

上記の研究成果は一部をアジア・オセアニア核医学会学術会議 (AOCNMB2017) など、国内外の会議で発表したが、全体未完のために発表できないテーマが多々残り、本研究機関の後も引き続き研究を継続する予定である。

成果の一部を参考図表に掲載した。

なお本研究における症例を厚地記念クリニック PET 画像センター（鹿児島）様及び群馬県立ガンセンター様から（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。

5. 主な発表論文等

〔学会発表〕(計 6 件)

有澤博, "Development of a new PET-CT CAD System aiming for Detection of small but abnormal FDG accumulations, 第 12 回アジア・オセアニア核医学会学術会議 (AOCNMB2017), 2017 年 10 月 5 日 ~ 7 日

有澤博, "Development of a new PET-CT CAD System aiming for small-accumulation detection", 第 3 回アジア核医学学術フォーラム (2017ANMAF), 2017 年 5 月 11 日 ~ 14 日

有澤博, 後藤田結, 金子つばさ, 中原理紀, 陣崎雅弘, 「PET-CT 画像を用いたがん自動診断システム—特徴量の計測・表示による定量的画像診断」, 第 79 回情報処理学会全国大会, 2017 年 3 月 17 日

有澤博, 金子つばさ, 後藤田結, 中原理紀, 陣崎雅弘, 「PET-CT 画像を用いたがん自動診断システム-小さな異常集積の検出アルゴリズム」, 第 79 回情報処理学会全国大会, 2017 年 3 月 17 日

有澤博, 井上登美夫, 佐藤貴子, 金子つばさ, 後藤田結, 田村直良, 「PET-CT による医療画像自動診断システムの構築 アルゴリズムの構築手法と検証評価」, 情報処理学会 第 78 回全国大会, 2016 年 3 月 11 日

有澤博, 井上登美夫, 佐藤貴子, 後藤田結, 金子つばさ, 田村直良, 「PET-CT による医療画像自動診断システムの構築 並列実行が可能なアルゴリズム記述と実行基盤」, 情報処理学会 第 78 回全国大会, 2016 年 3 月 11 日

6. 研究組織

(1) 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

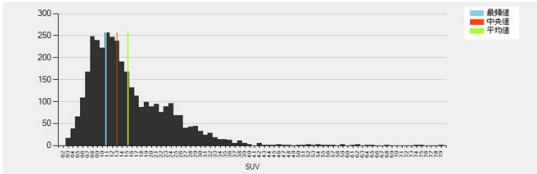
(2)研究分担者
井上登美夫 (TOMIO Inoue)
横浜市立大学・医学研究科・教授
研究者番号：80134295

(3)連携研究者
根本明宜 (AKINOBU Nemoto)
横浜市立大学・医学部・准教授
研究者番号：20264666

(4)連携研究者
佐藤貴子 (SATO Takako)
相模女子大学・学芸学部・准教授
研究者番号：10401697

参考図表

ヒストグラム表示の例 (横軸 SUV, 縦軸 頻度)



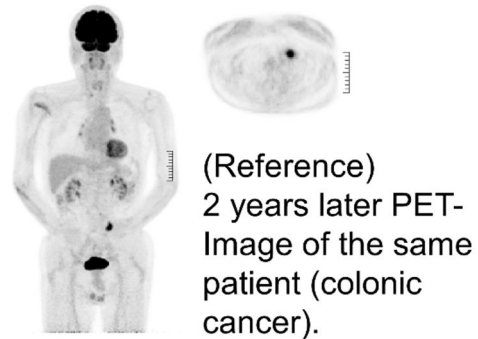
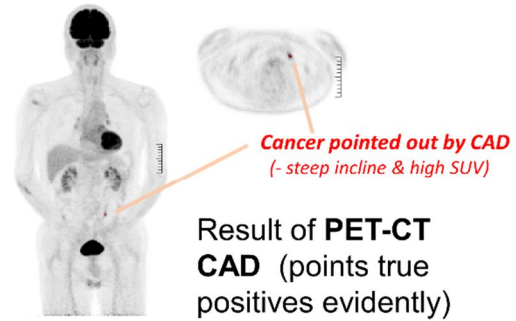
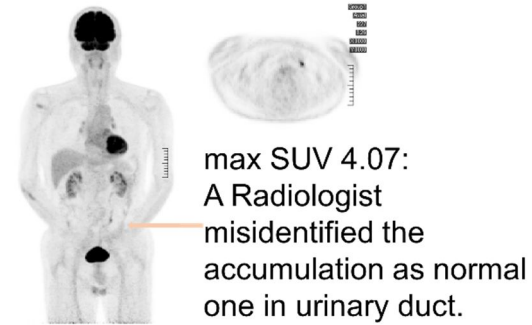
項目	値
最大値	2.15
平均値	1.26
中央値	1.2
最頻値	1.2
体積[mm ³]	4842.01
医師所見	
リスク値	5
色	設定なし

ヒストグラム
特性値の表示

(臓器や領域に
対して作成、医
師への情報提供)

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。)



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)

