

研究種目：基盤研究（C）
 研究期間：2006～2008
 課題番号：18590491
 研究課題名（和文） CT像および胸部単純X線像を融合した微小原発性肺癌の
 低被曝診断支援システムの開発
 研究課題名（英文） Development of the low dose system to assist a diagnosis of micro primary lung
 cancers by using CT images and plane chest radiography
 研究代表者
 小縣 裕二（OGATA YUJI）
 大阪大学・大学院医学系研究科・助教
 研究者番号：60281127

研究成果の概要：MDCTで撮影した高精細で等方性を有する3次元ボリュームデータとこれまで培われてきた精密さと利便性を有する胸部単純X像を融合し、さらに投影変換法やCDSR法などの画像処理技術を組み合わせて最大限活用することで、微小な結節状陰影の微細な経時変化を定量的に表示・検出するシステムを構築した。このシステムは微小原発性肺癌の早期診断支援に貢献し、医療被曝低減とコストダウンなど患者の負担を大きく低減できる。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,300,000	0	1,300,000
2007年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	630,000	4,030,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：境界医学・医療社会学

キーワード：医療被曝低減、診断支援システム、微小肺癌、投影変換法、CDSR法

1. 研究開始当初の背景

これまで肺癌の存在診断には、胸部単純X線検査が行われてきた。しかし腫瘍のサイズ・組織の密度・陰影の重なりなどの理由で10mm以下の微小肺癌の検出は非常に困難であった。近年、コンピュータ断層装置(以下CT: computed tomography)の検出器が体軸方向に多列化された多列検出器型CT(以下MDCT: multi detector raw CT)が開発され、高精細で等方性の3次元ボリュームdataが高速に撮像できることから、多くの施設が導入している。このMDCTを胸部検査に用いる

ことにより、これまで発見が困難であった3～10mm程度の微小な結節状陰影が多く検出できるようになった。

すでにMDCTを肺癌検診に取り入れている施設では、早期の肺癌が高率で発見されている。その反面、3～10mm程度の微小な結節状陰影が多く発見され、これらに対して精密検査を要する割合も増加してきている。このように正確な読影が求められる肺癌の早期診断には、MDCTは有効であるが、一方でこれまで発見が困難であった3～10mm程度の微小な結節状陰影も多く検出されるようになった。これら3～10mm程度の微小な結節状陰影に対

する良悪性鑑別の判断基準などの画像診断法はまだ確立しておらず、陰影に対する鑑別診断は放射線科医にとっても容易ではない。そのためこのような微小な結節状陰影に対する良悪性鑑別の判断基準などの画像診断の標準化と指針が必要である。

一方、3~10mm程度の微小な結節状陰影に対して生検による組織診断は、サイズの不可能である。そのためこのような微小な結節状陰影に対する良悪性の鑑別診断には、サイズの増大、および新たな腫瘍の出現など経時的变化をCT検査により定期的に観察し、診断するのが一般的である。しかし、胸部単純CT検査は、コンピューテッドラジオグラフィ(以下CR: computed radiography)や平面検出器(以下FPD: flat panel detector)などで撮影する胸部単純X線検査に比べて、コスト(約10倍)・被曝線量(約100倍)など患者の負担が大きい。そのため確定診断のついていない段階でCT検査を繰り返すことには、社会のコンセンサスが得られていない。これらのことからMDCTで微小な結節状陰影が発見され、組織検査ができる大きさになるまで定期的に続けられる経過観察において、サイズの増大、および新たな腫瘍の出現など微細な経時的变化を定量的に表示・検出でき、さらに低被曝かつ低コストで経過観察を行うためのシステムが求められている。

2. 研究の目的

本研究では、これまで発見が困難であった3~10mm程度の微小原発性肺癌の早期画像診断の標準化と指針を示すことを目的として、①胸部CT像と胸部単純X線像を融合し、微小な結節状陰影の経過観察をおこなうシステムの構築、②多くの症例を集めデータベース化することで微小な結節状陰影の評価基準の確立を目指す。

我々は、近年急速に普及しているMDCTで撮影した高精細かつ等方性を有する3次元ボリュームdataによる高い検出能、およびこれまで長年培われてきた高空間分解能でありながら低被曝線量かつ低コストと非常に利便性が高い胸部単純X線像を融合し、それぞれの特徴を引き出すために、画像処理技術を組み合わせ最大限活用することで、微小な結節状陰影の微細な経時变化を定量的に表示・検出するシステムを構築することを目指す。このシステムは、微小原発性肺癌の早期診断支援に貢献し、医療被曝線量の低減かつコストダウンなど患者の負担を大きく低減できると確信している。

我々はすでに微細な経時变化を効率よく検出するために、投影変換法、デジタルX線像着色加算CDSR(color digital summation

radiography)法などの画像処理・表示技術を開発している。投影変換法は、MDCTで撮影した高精細かつ等方性を有する3次元ボリュームdataを、画像処理により1枚の2次元投影変換像に集約する手法である。また、CDSR法は、色彩学における3原色の加法混色をデジタルX線像に応用した技術で、差分ではなく着色・加算することにより、肋骨などの変化のない背景部も消去されることなく通常のX線像と同じようにグレースケールで表示され、経時变化のある部分のみが着色されカラーで表示できる。さらに経時差分法では、2枚の画像間の変化部しか表示できないが、CDSR法では一度に3枚の画像を加算することができ、それぞれの画像間の経時变化を色の違いとして表示できる。このため、経過観察のような一定間隔で撮影される複数の画像間の変化を表示するには最適である。これらの技術を用いて高精細な3次元CT像および2次元胸部単純X線像を融合し、微細な経時变化を評価する診断支援システムを構築する。さらにCT検査、胸部単純X線検査の診断効率・医療費・被曝などの効果を基に、経過を観察していく間隔・期間・方法などの最適化をおこない、微小肺癌の早期診断支援システムの開発を目指す。

本研究は、胸部CT像と胸部単純X線の違うモダリティーで撮られた2種類の画像を、画像処理・表示技術を駆使して融合する全く新しい技術を、微小肺癌における早期診断支援システムに応用しようとするものである。高精細で大容量の情報を有するMDCTの3次元ボリュームdataを、投影変換法を用いて1枚の2次元投影変換像に集約する。一方、利便性の高い2次元の胸部単純X線画像には結節状陰影を強調する画像処理を施す。これらの画像を、CDSR法および経時差分法を用いて表示することで、通常の胸部単純X線像では発見できなかった微小陰影の微細な経時变化をより定量的にとらえようとするものである。

また、MDCTにより検出が可能になった3~10mm程度の微小な結節状陰影をこのシステムを利用して経過観察を行う際、データベース化し、症例数を増加させていくことで微小な結節状陰影の評価基準の確立につながるものと考えている。

これら投影変換法およびCDSR法は我々が開発した独自の特許技術であり、今回のような微細な経時变化を定量的にとらえ、陰影の評価基準を確立するには最適の方法だと考える。本研究は、我々のこれまでの研究成果を最大限に生かし、MDCT像の高精細で等方性を有する3次元ボリュームdataと、精密さと利便性を有し、低被曝線量、低コストの胸部単純X線像を融合し比較を可能にすることで、微小な結節状陰影の微細な経時变化を定

量的に表示・検出するシステムを構築し、さらに肺癌の早期診断支援に利用しようとするものである。また、コンピュータ支援診断のような知識集約システムへの応用も可能で、X線検査全体にも大きなインパクトを与えると共に、国民全体の医療被曝低減にも大きく貢献するものと考えられる。

3. 研究の方法

本研究は、胸部 CT 像と胸部単純X像のように違うモダリティーで撮られた2種類の画像を、画像処理・表示技術を駆使して融合する全く新しい技術を、微小肺癌における早期診断支援システムに応用しようとするものである。微小な結節状陰影の微細な経時変化を定量的に表示・検出するシステムを構築することにより、医療被曝低減とコストダウンなど患者の負担を大きく低減できると考える。また3~10mm程度の微小原発性肺癌の早期画像診断の標準化と指針を示すことを目的に微小な結節状陰影のデータベース化を目指す。これらの目的を達成するため、(1)画像 data 転送ネットワークの構築、(2)経過観察用プログラムの開発、(3)プログラムの改良および各種パラメータの最適化、(4)データベース化と評価基準の確立の4項目について研究を進める。

(1) 画像 data 転送ネットワークの構築

- ① DICOM(digital image and communication in medicine)規格に統一した胸部 MDCT 像、および胸部単純X線像を、DICOM サーバーを介して画像処理装置に転送するためのネットワークを構築する。
- ② 大容量の臨床画像を用いて、構築したネットワークをテストする。

(2) 経過観察用プログラムの開発

- ① CDSR 法および経時差分法を用いて、変化のある部分が可視化できる参照画像を作製・表示するプログラムを作成する。
- ② 投影変換法を用いて MDCT の高精細3次元ボリューム data から2次元投影変換像を作製するプログラムを作成する。
- ③ 前処理として2次元胸部単純X線像に微小な結節状陰影を強調し、②で作成した2次元投影変換像と比較し、変化部が表示できることを検証する。

(3) プログラムの改良および各種パラメータの最適化

- ① 経時的に得られた画像データから CDSR 法および経時差分法で作成した参照画像を画像出力装置で出力し比較・検討することで、臨床に必要な解像度や表示方法について検討する。また、システム全体を再検

討し、アルゴリズム・プログラム・処理方法・各種パラメータに改良を加え、本システムをさらに進化させる。

- ② 本経過観察システムにおける MDCT 像および胸部単純X線像の最適の撮影条件(線量と画質の関係)について、画質評価用ファントムを用いて検討し、線量と画質の関係を評価する。

(4) データベース化と評価基準の確立

- ① 結節状陰影の評価基準について、特徴量の解析方法や分類法について検討する。
- ② CT 像および胸部単純X線像を融合し経時変化を評価した結果を基に、陰影の評価基準の確立を目指し、症例データベースを構築する。
- ③ 現在 CT による肺癌検診が行われている施設における調査経過観察方法を調査し、経過を観察していく間隔・期間・方法などを検討する。

4. 研究成果

これまでCT検査でも発見が困難であった3~10mm程度の微小原発性肺癌の早期画像診断の標準化と指針を示すことを目的として、検出能が高い胸部 MDCT 像と低被曝線量・低コストなど利便性に優れた胸部単純X線像を融合し、微小な結節状陰影の経過観察システムを構築した。さらに多くの症例を集めデータベース化し解析することで微小な結節状陰影の評価基準について検討した。以下に、この研究の成果を列挙する。

(1) 画像 data 転送ネットワークの構築について

MDCTおよびCRを用いて、撮影した画像を、DICOM 画像サーバーを介して、画像処理装置に転送するためのネットワークを構築した。さらに大量の画像データを用いてネットワークの問題点を洗い出し、対策を詳細に検討し改良を加え、大容量の臨床データが転送できるネットワークであることを検証し、実用例を報告した。(発表論文1~6)

(2) 経過観察用プログラムの開発について

DICOM 規格で統一した、MDCT で撮影した胸部 CT 像および CR で撮影した胸部単純X線像の2つの異なるモダリティーで撮影した画像を(1)で構築した DICOM サーバーを介してネットワークで画像処理装置に転送し、融合することで、微小な結節状陰影の微細な変化について経過観察をおこなうシステムを構築する。そのため、次の2つの処理を行うプログラムを開発し、動作検証をおこなった。

- ① 胸部X線像の経時変化をすでに商品化

されている経時差分法および我々の開発した CDSR 法を用いて、2 種類の参照画像を作成し表示できる経過観察システムを構築した。また、このシステムが経時変化を可視化するのに優れていることを観察者実験により検証し報告した。(発表論文 5, 6)

- ② MDCT のボリューム data は撮影した装置により解剖学的スライス位置と各画像ファイル名の順番が異なるため、ヘッダーを読み込み各スライスの解剖学的位置情報を取得して、並び替えをおこなった。その後、MDCT の 3 次元ボリューム data から胸部単純 X 線像と同じ 2 次元の投影変換像を作製するために、ray-sum 法を含む画像処理ができる一連のプログラムを開発し、その臨床応用例を報告した。(発表論文 1)
- ③ 結節状陰影を強調する前処置を施した胸部単純 X 線像と、②で作成した投影変換像が本システムで比較できることを検証した。今後も継続して、観察者実験をおこない、本システム有用性を検証して行く予定である。

(3) プログラムの改良および各種パラメータの最適化について

大容量の臨床画像を用いて、システム全体をチェックし、アルゴリズムおよびプログラムの改良、さらに撮影条件および各種パラメータの最適化をおこなった。

- ① 経時的に得られる画像データを出力・表示する環境を比較・検討し、臨床に必要な解像度や表示方法について検討した。また、構築したシステムを複数の評価者により評価した結果、経験が豊富な胸部放射線科医において、すでに商品化されている経時差分像と CDSR 像では診断能には差はないが、CDSR 生産性が向上することを報告した。(発表論文 5, 6)
- ② 本システムにおける CT 像および胸部単純 X 線像の最適な撮影条件(線量と画質の関係)について画質評価用ファントムを用いて検討し、線量と画質の関係を評価した。その結果、MDCT の場合、被曝線量を最小に抑えて安定した画質を得るためにスキャンランシミュレータの導入と、Z 方向に鮮鋭化画像フィルタ処理を行うことで患者毎に最適な線量で最良の画質を提供できることを報告した。(発表論文 3)

(4) 腫瘍陰影の評価基準について

原発性肺癌の早期画像診断の標準化を目指し、結節状陰影の特徴量解析、症例データベースの構築、経過観察方法の標準化と指針の検討をおこなった。

- ① 確定診断の着いている原発性肺癌の MDCT 画像データについてボリュームヒス

トグラム解析などを用いた特徴量の解析、および野口などの肺癌分類法と特徴量を組み合わせて定量的に腫瘍陰影を評価する基準について検討した。これまでの我々の研究では、結節状陰影を定量的に分類する有用な方法を見いだせていない。しかし、間質性肺疾患の鑑別診断にはヒストグラム解析が有用である知見を得たので報告した。(発表論文 2)

- ② 2000 年～2005 年に、手術による切除標本で肺癌が確認された 46 症例について、経時的に撮影された胸部単純 X 線写真および CT 画像を収集し、症例データベースを構築した。
- ③ 現在 CT による肺癌検診が行われている施設における経過観察方法の調査を継続しておこなってきたが、期限までに十分な回答を得ることができず、経過を観察していく間隔・期間・方法などの指針を示すまでには至らなかった。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

1. Y Nakae, K Sakamoto, T Minamoto, T Kamakura, Y Ogata, M Matsumoto, T Johkoh.: Clinical evaluation of a newly developed method for avoiding artifacts caused by dental fillings on X-ray CT. *Radiol Phys Technol.* 2008; 1(1) 115-122 査読有り
2. Sumikawa H, Johkoh T, Yamamoto S, Oota M, Ueguchi T, Ogata Y, Matsumoto M, Fujita Y, Natsag J, Inoue A, Mihara N, Honda O, Tomiya N, Nakamura H.: Volume Histogram Analysis for Lung Thin-Section Computed Tomography: Differentiation Between Usual Interstitial Pneumonia and Nonspecific Interstitial Pneumonia. *J Comput Assist Tomogr.* 2007; 31(6) 936-42 査読有り
3. Tsukagoshi S, Ota T, Fujii M, Kazama M, Okumura M, Johkoh T.: Improvement of spatial resolution in the longitudinal direction for isotropic imaging in helical CT. *Physics in Medicine and Biology* 2007; 52(3) 791-801 査読有り
4. Ueguchi T, Tanaka Y, Hamada S, Kawamoto R, Ogata Y, Matsumoto M, Nakamura H, Johkoh T.: Air Microbubbles as MR Susceptibility

Contrast Agent at 1.5 Tesla. *Magn Reson Med Sci.* 2006; 5(3) 147-150 査読有り

5. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Tsubamoto M, Inoue A, Murai S, Sumikawa H, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nishinosono H, Nakamura H, Johkoh T. : Evaluation of Usefulness of Color Digital Summation Radiography for Solitary Pulmonary Nodules on Chest Radiographs. *Radiat Med.* 2006; 24(5) 378-384 査読有り

6. Ogata Y, Naito H, Tomiyama N, Hamada S, Kozuka T, Koyama M, Tsubamoto M, Murai S, Ueguchi T, Matsumoto M, Tamura S, Nakamura H, Johkoh T. : Evaluation of Usefulness of Color Digital Summation Radiography in Temporally Sequential Digital Radiographs - A Phantom Study- *Radiat Med.* 2006; 24(3) 182-186 査読有り

[学会発表] (計 2 件)

1. Ogata Y., Yamaguchi K., Sakurai K., Sasagaki M., Matsumoto M.: How do you think Three-dimensional angiography with flat panel detector? The Radiological Society of North America 94th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA' 08) 2008 Nov. 30-Dec. 05 Chicago, USA
2. Ogata Y., Naito H., Sasagaki M., Ueguchi T., Matsumoto M., Nakamura H., Johkoh T.: How do you think colored images on radiology? - Colored images are really useful for radiology - The Radiological Society of North America 93th Scientific Assembly and Annual Meeting (RSNA' 07) 2007 Nov. 25-30 Chicago, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小縣 裕二 (OGATA YUJI)
大阪大学・大学院医学系研究科・助教
研究者番号：60281127

(2) 研究分担者

松本 光弘 (MATSUMOTO MITSUHIRO)
大阪大学・大学院医学系研究科・准教授
研究者番号：10362691
上甲 剛 (JOHKOH TAKESHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：20263270

富山 憲幸 (TOMIYAMA NORIYUKI)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：50294070