

令和 5 年 5 月 17 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08015

研究課題名（和文）半導体PETと深層学習を利用したFDG PETからの腫瘍血流・代謝の同時定量

研究課題名（英文）Use of digital PET and deep learning for simultaneous quantification of tumor blood flow and metabolism from FDG PET

研究代表者

平田 健司（Hirata, Kenji）

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：30431365

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）：半導体PETとdeep neural network (DNN)という2つの革新的技術を導入することで、FDG-PETからの腫瘍の糖代謝・血流の同時定量を目指した基礎的検討を行った。(1) 0-15標識水のPETデータをコンパートメントモデルを用いて解析し、肺血流の定量値を得ることに成功した。(2) FDG PETのSUVmaxを病変の識別子として使用するためのPOCを取得し、過去画像とレポートの組からなる膨大なデータを効率よく教師データ化する手法を開発した。(3) CNNを用いて乳癌の腋窩リンパ節転移を予測するシステムを開発し有用性を示した。(4) 半導体PET画像を用いて超解像CNNを構築した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究ではAIによって核医学検査の有用性を高めうることを示した。レポートに記載されたSUVmaxを識別子として利用する手法は、既存のレポートと画像の組から膨大な教師データを効率よく作成することで、次世代の診断補助AIの開発を促進できる。乳癌の腋窩リンパ節転移をPET画像から予測するAIの研究では、一定レベル以上のAIを使用すれば専門医であってもさらに診断能の向上が得られる（AIから恩恵を得られる）ことを示した。また、AIを用いた超解像モデルの開発では、高解像度のPET画像を一定数集めて教師データとすれば、普及価格帯のPET-CT装置から高解像度のPET画像が得られる可能性があることを示した。

研究成果の概要（英文）：In the current study, by introducing two innovative technologies, semiconductor PET and deep neural network (DNN), we aimed to realize simultaneous quantification of tumor glucose metabolism and blood flow from single FDG-PET study. This study consisted of 4 parts. (1) PET data of 0-15 labeled water were analyzed using a compartment model to obtain quantitative values of pulmonary blood flow. (2) We obtained POC to use SUVmax of FDG PET as an identifier of lesions, and developed a method to efficiently convert a huge amount of data consisting of pairs of existing images and corresponding reports into training dataset of supervised learning. (3) We developed an AI system to predict axillary lymph node metastasis of breast cancer using CNN and showed its clinical usefulness. (4) We constructed a super-resolution CNN using semiconductor PET images.

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 deep learning PET FDG

## 1. 研究開始当初の背景

ポジトロン断層法(PET)は核医学における代表的な検査法であり、体内に投与したポジトロン核種の 3 次元的な分布を画像化する手法である。とくに、ブドウ糖類似体である F-18 fluorodeoxyglucose (FDG)を体内に投与してから PET および CT で撮影することで得られる FDG-PET/CT 画像は、悪性腫瘍や一部の炎症性疾患の重要な検査として、日常診療で広く使用されている。国内では保険診療となっている。

ところで、原理的には FDG を投与した直後から連続 PET 撮影した画像は血流の情報を含む。腫瘍の血流には drug delivery や治療効果判定に関する重要な情報が含まれていると考えられるため、糖代謝だけでなく血流の情報が一度の FDG-PET/CT 検査から得られればその意義は大きい。そこで、時間放射能曲線に対してコンパートメントモデルを適用し、血流成分を抽出する試みが過去にも行われてきた。しかし、現時点で十分なメソッドが確立しているとは言えず、臨床的に使用されるレベルには至っていない。PET の空間分解能の低さによる arterial input function (AIF)取得の困難さが、その一因である。これまでの方法論では限界があった。

そこで本研究では、核医学において最近用いられ始めていた新技術を積極的に使用することで、FDG による腫瘍の糖代謝・血流の同時定量を目指した。今回申請者が用いる新技術は、ハードウェアとしては高い空間分解能を持つ半導体(SiPM)PET/CT 装置であり、ソフトウェアとしては機械学習の一種である deep neural network (DNN)である。高い空間分解能は小さい血管からの AIF 取得に役立ち、DNN はコンパートメントモデル・フリーで直接血流を予測する regressor となりうる。腫瘍血流は O-15 標識水の PET による測定値を gold standard とする。1 回の FDG PET 撮影で患者負担の増加なしに糖代謝と同時に腫瘍血流が定量することを目指している。

核医学と AI の相性は良く、上記の目的以外にも様々な応用が考えられた。そういった派生的な課題についても本研究で取り組んだ。

## 2. 研究の目的

ハードウェアとして高分解能 PET/CT 装置、ソフトウェアとして deep neural network を用い、FDG-PET/CT 画像から血流を推定するための基礎的検討を行うこと。また、これらハードウェアとソフトウェアを用いて、核医学に新たな価値を創出すること。

## 3. 研究の方法

以下では本研究を 4 つのパートに分けて記載する。

### (1)O-15 水からの肺血流定量解析の確立

FDG から血流定量するために、まず gold standard となる O-15 水からの血流定量法の確立を目指した。すでに収集されていた肺血流測定目的の dynamic O-15 PET 画像をコンパートメント解析して肺血流の定量値を得るプログラムを作成した。この際に、米国 UCLA の Dr. Huang の協力を得た。Dr. Huang が Matlab で作成したプログラムを改良し、pixel-by-pixel で肺血流を計算して肺血流画像を得た。CT 画像から得られる CT 値(HU)を利用して tissue fraction を計算し、これを用いて補正することで空気の部分を差し引いた真の単位組織あたりの肺血流の算出を試みた。同一被検者の運動負荷時と安静時の血流を比較し、臨床的妥当性を判断した。

### (2)SUVmax を識別子として使用する手法の確立

日常診療で作成される FDG-PET/CT の読影レポートには、病変部への FDG の集積の強さを表現するために、しばしば SUVmax が記載される。SUVmax は関心領域内の最大画素値である。SUVmax が小数点以下 2 桁あるいは 3 桁で記載されると、確率的に、その条件を満たす画素値は画像内に限られた個数しか存在しないため、文章中の数値から画素の位置を特定するための情報として使用可能であろうと考えた。実際の臨床症例画像を用いて、この仮説を証明するための実験を行った。

### (3)乳癌の腋窩リンパ節転移の診断支援 AI の開発

乳癌の症例に対して行われた FDG-PET/CT 画像を後ろ向きに解析し、2 人の画像診断医が腋窩リンパ節転移の有無を別々に判定した。また、病理検査所見を gold standard として PET から腋窩リンパ節転移有無を推定する CNN モデルを作成した。画像診断医が単独で診断する場合と、AI の結果とアンサンブルする場合とで、診断能に変化があるかどうかを検討した。

#### (4)超解像 AI の開発と性能評価

Philips 社の SiPM-PET は高い空間分解能を持つ。これを用いて収集されたデータから、2mm 画素の画像と 4mm 画素の画像の 2 種類を作成した。そして、4mm の画像から 2mm の画像を作成する super resolution CNN を作成し、性能を評価した。この際に、入力画像として上下スライス合わせて 9 スライスを与え、前処理として対数変換を行って、精度の改善を図った。

## 4 . 研究成果

以下では本研究を 4 つのパートに分けて記載する。

### (1)0-15 定量解析の確立

肺血流の定量値自体は臨床的に説明可能な範囲内の数値が得られたが、安静時に比べて運動負荷時に血流が低下する現象が認められた。この現象は通常の生理学の知識では説明しにくいため、定量法に問題がないかどうか十分に検討した上で次のステップに進むことにした。

### (2)SUVmax を識別子として使用する手法の確立

小数点以下 3 桁の SUVmax が記載されていれば、約 8 割のケースで数値の文字列から画素の位置を一意に決定できた。一方で、ボクセル位置を一意に決定できないケースに対応する新たなアルゴリズムが必要であることも明らかになり、今後の課題と考えられた。例えば、文章中に登場する解剖学用語によって画像内の位置を限定していく方法が考えられる。

### (3)乳癌の腋窩リンパ節転移の診断支援 AI の開発

AI 単独では、画像診断医の診断能に及ばなかった。また、読影医単独では、経験豊富な画像診断医 1 は、経験の短い画像診断医 2 を上回る診断能を示したが、AI の結果とアンサンブルすることで画像診断医 1 も画像診断医 2 も自身の診断能をやや向上させることができた。つまり、AI 単独で用いても人間に及ばないようなケースであっても、人間の診断とアンサンブルすることで AI の有用性を見出すことができることが示された。

### (4)超解像 AI の開発と性能評価

SRCNN によって、2mm 画素の画像が高い精度で再現された。9 スライスを入力させる方法、前処理として対数変換する方法は、いずれも精度を向上させるために有効であった。この方法をさらに改善することで、普及価格帯の PET/CT の画像から高性能の PET/CT の画像を得ることができると考えられ、日常診療には大いに貢献できる。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計4件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 1件/うちオープンアクセス 3件）

1. 著者名 Hirata Kenji, Sugimori Hiroyuki, Fujima Noriyuki, Toyonaga Takuya, Kudo Kohsuke	4. 巻 36
2. 論文標題 Artificial intelligence for nuclear medicine in oncology	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 123 ~ 132
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01693-6	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 該当する
1. 著者名 Uchiyama Yuko, Hirata Kenji, Watanabe Shiro, Okamoto Shozo, Shiga Tohru, Okada Kazufumi, Ito Yoichi M., Kudo Kohsuke	4. 巻 35
2. 論文標題 Development and validation of a prediction model based on the organ-based metabolic tumor volume on FDG-PET in patients with differentiated thyroid carcinoma	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Annals of Nuclear Medicine	6. 最初と最後の頁 1223 ~ 1231
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1007/s12149-021-01664-x	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -
1. 著者名 Li Zongyao, Kitajima Kazuhiro, Hirata Kenji, Togo Ren, Takenaka Junki, Miyoshi Yasuo, Kudo Kohsuke, Ogawa Takahiro, Haseyama Miki	4. 巻 11
2. 論文標題 Preliminary study of AI-assisted diagnosis using FDG-PET/CT for axillary lymph node metastasis in patients with breast cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 EJNMMI Research	6. 最初と最後の頁 10
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1186/s13550-021-00751-4	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 Kenji Hirata, Osamu Manabe, Keiichi Magota, Sho Furuya, Tohru Shiga, Kohsuke Kudo	4. 巻 8
2. 論文標題 A preliminary study to use SUVmax of FDG PET-CT as an identifier of lesion for artificial intelligence	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Frontiers in Medicine	6. 最初と最後の頁 647562
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3389/fmed.2021.647562	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4件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 3件）

1. 発表者名 Kenji Hirata, Shiro Watanabe, Junki Takenaka, Rina Kimura, Yuko Uchiyama, Keiichi Magota, Kohsuke Kudo
2. 発表標題 Combination of image and its report of FDG-PET/CT to generate probability map of anatomical terms using SUVmax as a bridge between text and image
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 平田健司、渡邊史郎、内山裕子、竹中淳規、木村理奈、眞島隆成、孫田恵一、工藤與亮
2. 発表標題 FDG-PET/CTのレポート上のSUVmaxを利用して解剖学用語を機械学習させる検討
3. 学会等名 第61回日本核医学会学術総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Kenji Hirata, Osamu Manabe, Keiichi Magota, Sho Furuya, Tohru Shiga, Kohsuke Kudo
2. 発表標題 A new role of SUVmax on FDG PET-CT as an identifier of the tumor in the era of AI
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Kenji Hirata, Yuko Uchiyama, Shiro Watanabe, Sho Furuya, Kohsuke Kudo
2. 発表標題 SUVmax described in FDG PET-CT reports can provide information of tumor location: an investigation of real-world data
3. 学会等名 Society of Nuclear Medicine and Molecular Imaging (国際学会)
4. 発表年 2021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	竹内 啓 (Takeuchi Satoshi)  (30374515)	北海道大学・医学研究院・助教  (10101)	
研究分担者	真鍋 治 (Manabe Osamu)  (40443957)	東京医科歯科大学・医学部附属病院・特任助教  (12602)	
研究分担者	久下 裕司 (Kuge Yuji)  (70321958)	北海道大学・アイソトープ総合センター・教授  (10101)	

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