

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 6 日現在

機関番号：14301

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2013～2014

課題番号：25670530

研究課題名(和文) 軀幹部CT画像の非線形レジストレーションによる経時変化検出技術の開発

研究課題名(英文) Development of non-linear registration of body CT images for subtraction to detect time-dependent changes.

研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90135484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,400,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では診療に於いて頻回に撮像される軀幹部CT画像を非線形な手法により位置合わせを行うことで、正確な差分画像を作成可能とする手法を研究した。Euler-Lagrange 方程式を応用して求める large deformation diffeomorphic metric mapping (LDDMM)法に基づくアルゴリズムで処理、結果を解析した。肺腫瘍では、サイズ変化や消滅の評価が可能であるとともに新たな転移病巣を自動的な画像処理により検出できることがわかった。さらに腹部・骨盤にも適用・評価したところ、日常診療においてその検出が必ずしも容易ではない骨転移に対して非常に有用なことがわかった。

研究成果の概要(英文)：This study focused on non-linear registration of serial body CT images to attain high accuracy. The algorithm used was large deformation diffeomorphic metric mapping (LDDMM) based on the Euler-Lagrange equation.

In lung tumor cases, changes in the size, disappearance or appearance of the tumors could be evaluated by the automatic processing. In the abdomen and pelvis, the proposed method found bone metastasis, which may not necessarily be detected by conventional evaluation. The proposed method is expected to bring objective and accurate evaluation into clinical practice.

研究分野：画像診断学

キーワード：肺ガン 微分同相写像 LDDMM 経時変化

## 1. 研究開始当初の背景

医用画像機器の進歩により撮像は高速化、高分解能化、高コントラスト化が進んでいる。これにより一検査あたり場合によっては1000スライス以上という、従来からは考えられない非常に大量の画像が放射線科医・主治医に呈示される。一方で医用画像に対する需要は増加の一途であり、担当医が診断すべき画像はその処理能力を超えつつある。例えば、最新の多列検出器 CT (MDCT)では、0.5mmの等方向解像度を持つ躯幹部画像を10秒以下で撮像可能なため、一患者あたりの画像枚数増加のみでなく、検査数自体も増加している。

こうした現状に対して、コンピュータを活用した診断支援システムの研究が進んでいる。実際米国を中心に胸部単純写真やマンモグラフィでの病変検索、MRIによる乳腺ダイナミック造影といった特定の手法・臓器に限定した診断支援システムは臨床導入されつつある。しかし臨床の場では肺や肝臓など体幹部臓器の病変に対する経時変化の評価や、悪性腫瘍の治療効果判定、転移検索といった広範囲にわたる領域での病変検索にも高い需要があるが、そうした躯幹部広領域のCT画像を対象とした開発・実用化は遅々として進んでいないのが現状である。既存の多くの研究では、例えば胸部では気管支や肺血管他の部位でも各臓器を抽出して、次いで各臓器に生じた変化を検出する手順をたどることがほとんどであるが、最初の抽出過程で失敗することが多い。

これに対して研究代表者は、困難である最初の過程を経ず、臓器の抽出を行わずに経時変化のみを検出する手法によるアプローチを行うべきではないかと考えるに至った。

## 2. 研究の目的

経時変化観察を目的に撮像されたCT画像(以下「CTペア画像」と呼ぶ)を対象として、経時変化の特徴を同定することで非線形レジストレーション技術を改良・最適化し、躯幹部領域へ適用を拡大する。本研究は臨床的需要に基づき、CTペア画像における経時変化の検出に焦点を当てている点が、より汎用的な用途を目指す他の多くの研究と異なる特長である。完全に自動的な各臓器のセグメンテーションという難題を回避して、実用性に注力することで、臨床上要望の高い新たな腫瘍出現の検出や、治療効果の定量的判定が可能となり得るため、その意義は非常に大きいと考える。

画像を評価する診断医にとって困難なことは、腫瘍サイズの僅かな増大や濃度・信号値の異なる小病変の出現といった軽微ではあるが、臨床上とても重要な変化を見逃さないことである。実際、画像診断の臨床では前回画像との比較が主たる業務である事が多い。さらに診療各科からは、見た目による漠

たる治療効果判定ではない、より定量的な判定が求められている。それには、病変の経時変化とともに撮像毎に異なる体位や臓器の変位・変形を信号値のみから非線形的にレジストレーションする技術が必要となる。

本研究は微細な差異を含む経時変化の検出をコンピュータにより自動的かつ詳細に同定するものであり、ヒトにとって困難なことをコンピュータに支援させることで診断能力を補強したいという診断医のニーズの基づき、かつより正確かつ客観的な評価を求める臨床医の要望に答えるものである。さらにその成果は広く患者全般に還元され、非常に有用たりうるものと期待される。

## 3. 研究の方法

躯幹部に比較して、脳画像研究の領域でレジストレーションや標準化技術はより進んでいる。そうした脳で活用されている画像処理技術をもとに改良を行い、躯幹部のCTペア画像に適用する。基本となる原理は微分同相写像間の変形を示すベクトル場をEuler-Lagrange方程式を応用して求めるlarge deformation diffeomorphic metric mapping (LDDMM)法(引用文献)であり、中枢神経画像で応用が進んでいる。本研究ではこの手法を基に、躯幹部に適用可能な様に改良されたアルゴリズムを中心に検討を進め、従来法(Affine法)と比較検討した。

初年度は上記技術を胸部中心に適用して評価するとともに、アルゴリズムの改善を実施した。次年度はこれを腹部・骨盤領域へと対象領域を拡張して評価を行った。

## 4. 研究成果

### (1)胸部CT画像における成果

肺ガン症例に上記アルゴリズムを適用してその性能を検証した。結果、気管支分岐部などランドマークを指標として位置合わせの誤差を評価したところ、従来法とLDDMM法とを比較して近位部では $3.11 \pm 2.47\text{mm}$ に対して $0.02 \pm 0.16\text{mm}$ 、遠位部では $3.99 \pm 3.05\text{mm}$ に対して $0.12 \pm 0.60\text{mm}$ と、いずれも有意に改善されていることが示された。さらに腫瘍のサイズ変化や出現・消失を的確に捉えられていることが確認された。

肺ガンをスクリーニングする目的で行われるCT検査では、5mm以下の小結節を有する 경우가多く、そのほとんどが良性である。一方でvideo-assisted thoracic surgery対象症例の38%では肺ガンの大きさは1cm以下との報告がある。腫瘍が倍増するのは平均で181日とする報告はあるが個人差が大きく、CT検査が頻回となる場合も多い。本手法は小病変も含めてその変化を客観的に捉えることを可能とするものであり、肺ガン診療に大きく貢献すると考えられる(図1参照)。

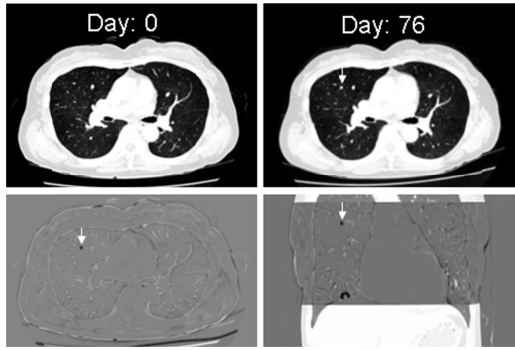


図1．転移性肺腫瘍における経時変化。  
上段左：初回 CT 画像。胸部には転移は検出されなかった。上段右：76 日後の CT 画像。矢印先端部に微小結節が同定される。下段左：非線形レジストレーション後の差分画像。新たに出現した非常に小さな結節がコントラスト良く同定可能である。下段右：3D-CT データ差分画像の冠状断再構成。結節の描出は明瞭である。

肺ガン症例で認められた経時変化をまとめて、下記の表のように定式化した (Sakamoto R, et al. PLoS One. 9:e85580, 2014 : 図 2 )

Presentation of the temporal change of nodule 1 <sup>st</sup> time → 2 <sup>nd</sup> time		Subtraction image 1 <sup>st</sup> - 2 <sup>nd</sup> time	Jacobian map
Emerged			
Vanished			
Enlarging		Complete registration	
		Incomplete registration	
Shrinking		Complete registration	
		Incomplete registration	
Stable			

図2．経時変化の類型分類  
左端の1列目に経時変化を、2列目に位置合わせの精度をまとめた。それにより観察される結果を3列目：差分画像と4列目：非線形変形の大きさを示す Jacobian map とにより表記できることがわかった。

## (2)腹部・骨盤 CT 画像における成果

腹部・骨盤画像でも従来法に比較して、より正確なレジストレーションが可能となった。図3を参照すると、従来法では位置ずれに伴う組織の境界部分が差分誤差として数多く認められる。しかし新たに提唱している non-linear の LDDMM 法では左坐骨・恥骨とその周囲組織に大きな信号差が同定されている事がわかる。5ヶ月程の間に認められるようになった骨転移と周囲への浸潤が捉えられていた。

骨は他の組織に比して濃度が非常に高く、区別が容易な骨は、躯幹部 CT において精度の高いレジストレーションを達成する上で必須であり、最も成功度の高い組織である。

しかし診療の視点からは、骨の評価には、通常の軟部組織濃度とは異なる専用の表示条件を使って、再度全身骨を観察する必要がある。それには多くの時間と労力を要するため、本手法の効果は非常に大きいと考えられる。現在、提唱手法による骨の経時変化検出に関する評価を進めており、成果を整理してまとめている。

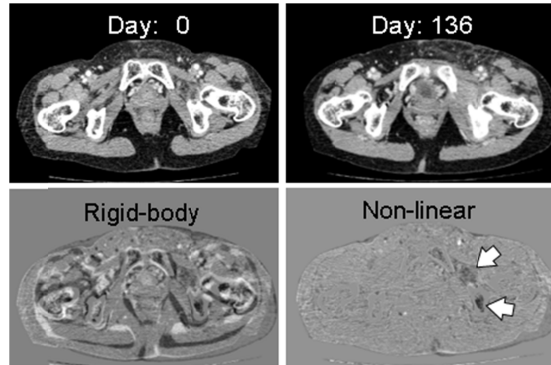


図3．骨盤部での画像処理・骨転移検出例。  
上段左：初回 CT 画像。明らかな異常は検出されていない。上段右：136 日後の CT 画像。左恥骨と坐骨濃度上昇と周囲組織の腫脹が認められる。下段左：線形レジストレーション後の差分画像。変化は同定しにくい。下段右：非線形レジストレーション後の差分画像。骨と軟部組織に生じた変化が容易に同定できる (矢印)。

## < 引用文献 >

Beg, M.F., Miller, M.I., Trounev, A. & Younes, L. Int. J. Comput. Vis., 2004.  
Miller MI, et al. Proc Natl Acad Sci USA, 2005.

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計 2 件)

Sakamoto R, Mori S, Miller MI, Okada T, Togashi K. Detection of time-varying structures by large deformation diffeomorphic metric mapping to aid reading of high-resolution CT images of the lung. PLoS One. 2014 Jan 13;9(1):e85580. DOI:10.1371/journal.pone.0085580. 査読有

Kakigi T, Okada T, Kanagaki M, Yamamoto A, Fushimi Y, Sakamoto R, Arakawa Y, Mikami Y, Shimono T, Takahashi JC, Togashi K. Quantitative imaging values of CT, MR, and FDG-PET to differentiate pineal parenchymal tumors and germinomas: are they useful? Neuroradiology. 2014 Apr;56(4):297-303. DOI:10.1007/s00234-014-1334-2. 査読有

### 〔学会発表〕(計 3 件)

富樫かおり、婦人科疾患の MR 診断最先

端、第 56 回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2014 年 7 月 17 日、栃木県総合文化センター（栃木県宇都宮市）

富樫かおり、医療における画像診断，放射線科分科会 自治体病院における放射線治療の在り方、第 52 回全国自治体病院学会、2013 年 10 月 17 日、国立京都国際会館（京都府京都市）

Kaori Togashi, Woman in MRI-Networking & Panel Discussion, The 21th International Society for Magnetic Resonance in Medicine(ISMRM2013) 2013 年 4 月 24 日, ソルトレイクシティ(米国)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
国内外の別：

取得状況(計 0 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年月日：  
取得年月日：  
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：9 0 1 3 5 4 8 4