

4次元超曲面に基づくFDG-PETからの異常陰影抽出と解析

戸崎哲也^{*1}, 千田道雄^{*2}, 山根登茂彦^{*2}

Extraction and Analysis of Abnormal Nodules on FDG-PET Images Using Curvature of Four Dimensional Hyper Surface

Tetsuya TOZAKI^{*1}, Michio SENDA^{*2}, Tomohiko YAMANE^{*2}

ABSTRACT

Recently, PET equipment has been used for the cancer diagnosis. In this paper, we propose the extraction method of the abnormal nodule on FDG-PET images and we analyze the characteristics of abnormal nodules for the diagnosis of the malignant cancer or benign. For the abnormal nodule extraction, we use the curvature of four dimensional hyper surface. We treat the three dimensional PET images as a hyper surface in the four dimensional space, and we extract the abnormal nodule by the curvature which estimated by its eigen value. Then we analyze abnormal nodules from three viewpoints such as accumulating pattern, accumulating degree, and segmental degree. We apply these extraction and analysis method to 18 colon/rectum cancer patients, and we show the usefulness of the computer assisted diagnosis for the cancer diagnosis using PET images.

Keywords: abnormal nodule, curvature of four dimensional hyper surface, colon/rectum cancer

1. はじめに

近年、PETを用いたがんの検診や診断を行う医療機関が増加している。このPET検診や診断はトレーサにFDGを用いている。FDGはブドウ糖と同じような性質があるため、糖代謝の活発な心筋や筋肉、脳に多く集積する一方、がん組織にも多く集積するという傾向を持つ。平成14年からこのFDGを用いたPET検診が保険適用され、また最近では、FDGの医薬品販売が開始されたこともあり、今後も多くの医療機関でPETを導入することが予想される。一方、1症例あたり200枚ほどの画像を1日数症例読影する医師の負担は増大しているのが現状である。

PETを導入する医療機関は増加するものの、PETの読影には診断基準が確立されておらず、ある機関ではがんを疑う陰影だと指摘したものが、他の機関では陰性として処理されるケースも多々あるという問題点も指摘されつつある。2005年度に行われた全国50,000件のFDG-PETがん検診を対象とした全国FDG-PETがん検診アンケート調査によると、各施設の要精査率は1.7-24.6%とかなりのばらつきが認められた⁽¹⁾。このことから、各施設ごとに要精査判定の基準がまちまちであると考えられる。

このような医療機関ごとの診断基準のばらつきに対し

て、FDG集積の形態や集積度によってどの程度異常の可能性があるか、さらには併用検査の所見も加味することによって精査を進める必要があるかを検討し、統一した読影基準を作成する動きが見られるようになってきた。文献⁽²⁾では、FDG-PETがん検診で発見されることの多い乳腺、甲状腺、肺、大腸の4種類のがんに関して読影判定試験を行い、診断基準ルールの作成の妥当性について検証を行っている。これによると、4臓器に共通して「集積形態」と「集積度」が読影上重要視すべき点として挙げ、定量的な評価の必要性が述べられている。

我々は、⁽³⁾⁻⁽⁶⁾にあるようにPET像からの異常陰影自動検出に関する研究を行ってきた。これらは、PET像上の3次元曲率に基づいて異常陰影候補の検出を行い、さらに濃度の特徴に基づいて異常陰影を絞り込むというものである。PET像自体の解像度の低さから、疑陽性陰影が多く存在するといった欠点や、医師の診断結果との対応が取れていないといった問題点を残していた。そこで本研究では、4次元超空間での曲率に基づいて異常陰影候補を3次的に抽出し、その候補陰影ごとに「集積度」「集積形態」「陰影の形状」等を定量的に表現し、読影する医師の支援を行うシステムの開発を行うことを目的とする。本論文では、大腸がんを疑う陰影を対象に候補陰影の抽出と解析に関して医師との読影結果との比較を行ったのでその報告をする。2章では今回使用したPET像の概要を、3章では異常陰影候補抽出手法を、4

^{*1}電子工学科 准教授

^{*2}先端医療センター分子イメージング研究部

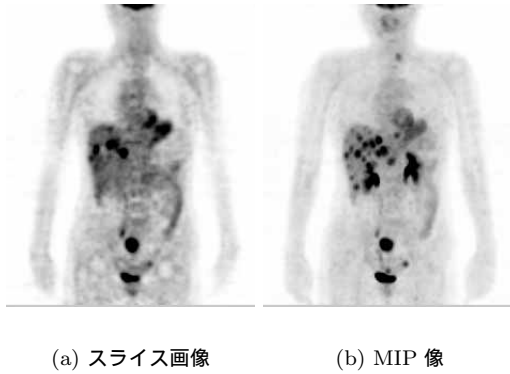


図 1: 回盲部がん症例

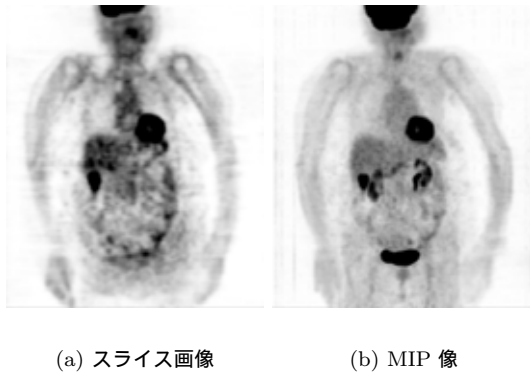


図 2: 上行結腸がん症例

章では異常陰影候補の解析結果を示す．5章では，本報告のまとめを行う．

2. FDG-PET 像

本研究で使用する PET 像は，神戸市にある先端医療センターにおいて GE 社製 Discovery により撮影されたものである．ピクセルサイズは 4.69mm，スライス厚 3.27mm で，体軸方向のスライス枚数は身長に応じて異なるものの，142-187 枚である．大腸がんを疑う患者に対して撮影を行った 18 症例のうち，手術等で 5 症例が大腸がんを確定された．内訳は，1 症例が回盲部がん，2 症例が直腸がん，2 症例が上行結腸がんである．図 1 に回盲部にがんが存在する症例を，図 2 には上行結腸にがんが存在する症例のコロナル像を示す．それぞれ (a) にがんが存在するスライス像を，(b) には，MIP 像を示す．ここで，MIP とは Maximum Intensity Projection を意味し，投影方向の視線上に存在する最大輝度値を投影面に投影するものである．簡単な処理ではあるが表示能力が高い 3 次元表示として医療分野で多く使用されている．

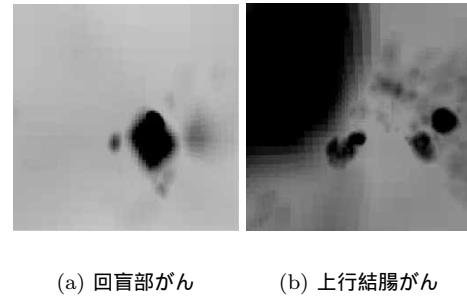


図 3: 人体内部の MIP 像

また，図 3 に，人体内部を MIP 像で表現した様子を示す．これは，投影する空間領域を 30 スライスと定め，この領域を頭部から脚部に移動させることで実現した．投影法に透視投影を採用することで，奥行き情報が付加され，さらにこのような画像を連続的に表示することで，あたかも人体内を通り抜けているような感覚が得られる．(a) は回盲部に存在するがんであり，中央の大きな塊がそれである．また (b) は上行結腸に存在するがんであり，図右にがん陰影が確認される．ちなみに，中央に存在する左右対象な陰影は腎臓の陰影であり，図左に大きく存在する陰影が心筋である．どちらの図も頭方向から腹部方向を覗いた様子である．

3. 候補陰影抽出

FDG は，心筋や脳，膀胱やがん領域に多く集積する．このため，これらの組織の濃度値は周辺のそれよりも高くなる．ここでは，4 次元超曲面の曲率に基づいてこれらの領域を抽出することとする．

4 次元超曲面の曲率は，⁽⁷⁾ によるもので，3 次元濃淡画像の空間方向の三つの軸に加え，第 4 軸目として濃度値をとり，3 次元濃淡画像を 4 次元空間内の 4 次元超曲面と考えたときの法曲率である．4 次元超曲面の曲率は三つ存在し，これらの曲率に基づいて異常を疑う候補陰影として抽出する．

4 次元超曲面の曲率は，式 (1) で示す第 1 基本式と式 (2) で示す第 2 基本式から式 (3) の行列を求め，この行列 W の固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ として与えられるものである．ここで， $f_x, f_y, f_z, f_{xx}, f_{xy}, f_{xz}, f_{yy}, f_{yx}, f_{yz}, f_{zx}, f_{zy}$ はそれぞれ $f(x, y, z)$ の偏導関数を表し，3 次元 PET 像と 3 次元ガウス関数の偏導関数との畳み込みによって計算する．また，ガウス関数の標準偏差を表すパラメータは対象によって変動させる必要があるが，今回は $\sigma = 3.0$ で固定した．今，行列 W の三つの固有値を $|\lambda_3| \leq |\lambda_2| \leq |\lambda_1|$ とすると，固有値に対応する固有ベクトル e_1, e_2, e_3 は互いに直交し，その方向は各固有値から得られる曲率に

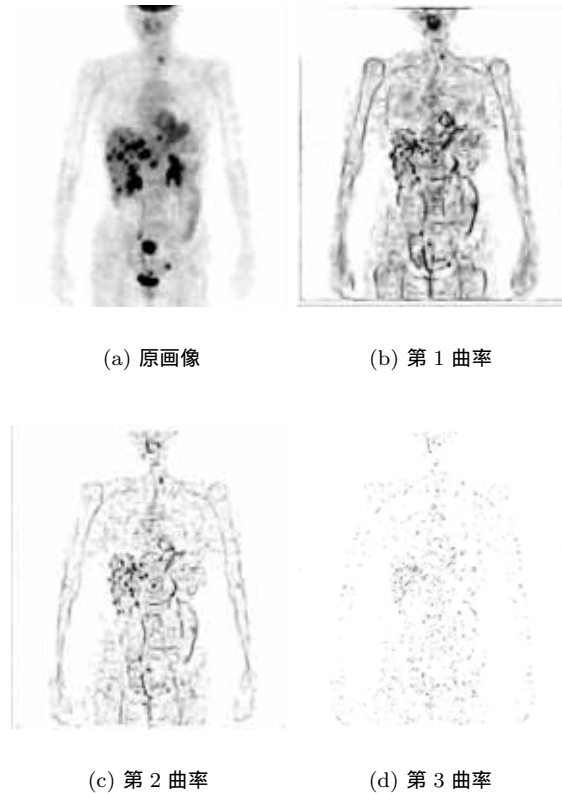


図 4: 曲率の結果

対応する輝度変化の方向と一致する．ここでは，固有値の絶対値の大きい順に第 1 曲率，第 2 曲率，第 3 曲率と定めることとする．

$$F_1 = \begin{pmatrix} 1 + f_x^2 & f_x f_y & f_x f_z \\ f_y f_x & 1 + f_y^2 & f_y f_z \\ f_z f_x & f_z f_y & 1 + f_z^2 \end{pmatrix} \quad (1)$$

$$F_2 = -\frac{1}{D} \begin{pmatrix} f_{xx} & f_{xy} & f_{xz} \\ f_{yx} & f_{yy} & f_{yz} \\ f_{zx} & f_{zy} & f_{zz} \end{pmatrix} \quad (2)$$

$$\text{ただし, } D = \sqrt{1 + f_x^2 + f_y^2 + f_z^2}$$

$$W = F_1^{-1} F_2 \quad (3)$$

曲率計算の処理結果を図 4 に示す．(a) が原画像を，(b) は第 1 曲率，(c) は第 2 曲率，(d) は第 3 曲率を示す．どの図も MIP 表示を施してある．第 1 曲率および第 2 曲率の方向は濃度勾配を表しており，第 3 曲率は空間的な連結方向を表しているものと考えられる．図 4 から，第 1 曲率と第 2 曲率は背景成分に影響されることなく線状陰影や孤立陰影といった陰影の骨格が表現されている

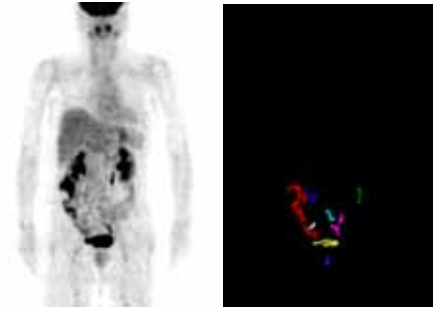


図 5: 候補陰影抽出結果

ことが確認できる．このため，候補陰影の抽出には第 1 曲率を用いることとする．

候補陰影の抽出手順は以下のとおりである．

Step1) 第 1 曲率が th_1 以上かつ SUV が th_2 以上の陰影を抽出する．

Step2) Step1) で抽出された陰影の要素数を調べ，その要素数が 100 以下のものはノイズとして除去し，それ以外は候補陰影として抽出する．

ここで，SUV とは Standardized uptake value を意味し，FDG の取り込みを投与量と被験者の体重で規格化したものである⁽⁸⁾．この SUV と第 1 曲率により候補陰影を 3 次元的に取得する．ここで， th_1 と th_2 は経験的に定め，それぞれ 1.0, 2.0 とした．ちなみに，大腸領域においては，SUV が 2.5 を超えると低度の集積が確認されるとされており⁽²⁾， $th_2 = 2.0$ はこのような低度集積様陰影をカバー出来るものである．図 5 に候補陰影を抽出した結果の 1 例を示す．(a) が抽出する前の MIP 像を，(b) が 3 次元的に抽出した候補陰影を示す．抽出された候補陰影にはラベルが与えられており，異なった色で表現している．腸管といった線状の陰影も抽出されていることが確認できる．

4. 定量解析と結果

2002 年から 2005 年にかけて，神戸市にある先端医療センターで大腸がんの疑いのため PET 撮影された患者 18 症例を対象に解析を行った．そのうち，5 症例が手術等でがんを確定された．その内訳は，回盲部がん 1 例，直腸がん 2 例，上行結腸がん 2 例である．この全 18 症例から異常を疑う候補陰影 111 個，1 症例あたり平均約 6 個を抽出し，それらについて解析を行った．尚，各症例において SUV が最大となる領域は膀胱の領域であるとしてあらかじめ除外してある．これは，最終的に FDG は尿として排泄されるため，膀胱は FDG の集積が非常

表 1: 最大 SUV による評価

順位	最大 SUV	M/B	分散	画素数	SPR
1	12.11	M	2.62	698	0.48
2	9.81	M	1.44	485	0.66
3	9.43	B	1.19	1302	0.38
4	9.40	B	1.52	3904	0.18
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
13	4.46	B	0.55	1196	0.37
14	4.31	M	0.52	320	0.75
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
17	3.95	M	0.45	224	0.82
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
28	3.35	B	0.28	416	0.50
29	3.26	M	0.25	316	0.58
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

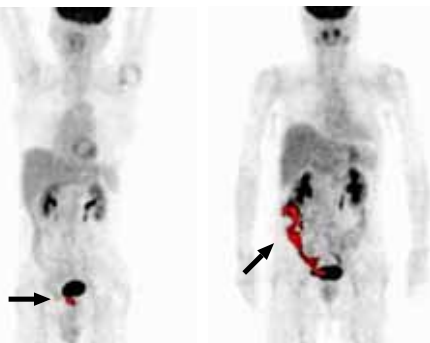
M は悪性 (malignant), B は良性 (benign) を表す.

表 2: 分散による評価

順位	分散	M/B	最大値	画素数	SPR
1	2.63	M	12.11	698	0.48
2	1.52	B	9.40	3904	0.18
3	1.44	M	9.81	485	0.66
4	1.18	B	9.43	1302	0.38
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
11	0.55	B	4.46	1196	0.37
12	0.52	M	4.31	320	0.75
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
32	0.25	M	3.26	316	0.58
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

M は悪性 (malignant), B は良性 (benign) を表す.

に強いという生理的特徴に基づくものである.



(a) 低度集積・悪性例 (b) 高度集積・良性例

図 6: SUV 最大による評価

評価する項目は、先に挙げた文献⁽²⁾に基づくものとす。すなわち、1.集積形態、2.集積度、3.連続型を評価した。集積形態は、限局性集積かびまん性集積かを評価するものであり、限局性が強ければ悪性を強く疑うものである。しかしながら、びまん性であっても悪性のケースである可能性も少なからず存在するものである。このような集積形態に関しては、候補陰影内の分散を用いて評価する。すなわち、分散が小さいほど限局性を強く表現し、また逆に分散が大きければびまん性であると判断する。集積度は、FDG 集積の強さを表すものであり、高集積から低集積までの判断を行う。これは、候補陰影中の最大 SUV を用いて評価することとする。また、大腸では集積部位が縦方向に連続する形状も比較的多く見られるため、単連続型集積と長連続型集積に評価する

必要がある。そこで、線状陰影か否かの判断は球形度という指標を設け、また連続の強さは候補陰影を構成する画素数で判断することとした。球形度の求め方として、まず注目する候補領域の重心を求め、候補領域の画素数からその重心を中心とする球を考慮する。次に、この球と候補陰影のアンド領域に存在する画素を計数する。最後に、計測された画素数と球の体積の比を球形度とする。すなわち、候補領域が球に近い程 1 の値に近くなり、逆に球形から離れるほど 0 に近くなるというものである。

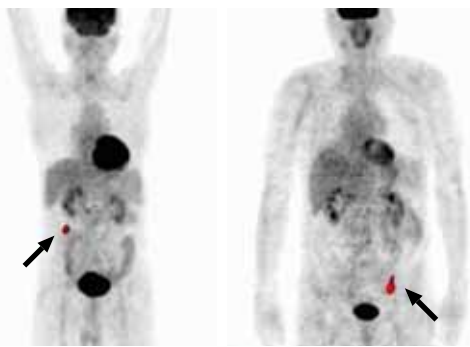
4.1 最大 SUV による評価 表 1 に全 111 候補領域に対して、各領域中の最大 SUV を調べ、それらを値の大きい順にソートした結果を示す。参考として、SUV の分散、構成画素数、球形度 (SPR) を併記する。がん陰影 5 陰影とも上位に位置し、SUV の最大値を診断の基準にすることの妥当性が確認できる。最上位に存在する陰影は、先の図 2 に示した症例であり、上行結腸にがんが存在し、典型的な高集積を示している。しかし、悪性 5 領域中最下位の領域は、直腸に存在するがんであり、低度の集積を示していた。この症例を図 6(a) に示す。このようながんに関しては、集積度とは別の指標を用いる必要があることが確認できた。また、上位から 4 番目の集積を持つ陰影は、高度の集積を有しているが、構成する画素数が非常に大きくかつ球形度が 0 に近いことから腸管状陰影であると判断できる。この症例を図 6(b) に示す。

4.2 分散による評価 表 2 に分散の大きい順にソートした結果を示す。参考のため、SUV 最大、構成画素数、球形度 (SPR) を併記する。がん候補 5 領域は、全体として上位に存在し、候補陰影の分散も悪性の診断基準として使用することの妥当性が確認された。特に、上位から 3 番目に位置する陰影は、典型的なびまん性集積を示していた。しかし、候補陰影を抽出する段階でガウス関

表 3: 球形度による評価

順位	SPR	M/B	最大値	画素数	分散
1	0.85	B	2.98	171	0.23
2	0.83	B	2.52	159	0.12
3	0.82	B	3.61	146	0.39
4	0.82	M	3.95	224	0.45
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
10	0.73	M	4.31	320	0.52
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
18	0.56	M	9.81	485	1.44
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
35	0.58	M	3.26	316	2.32
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮
52	0.48	M	12.11	698	2.62
⋮	⋮	⋮	⋮	⋮	⋮

M は悪性 (malignant), B は良性 (benign) を表す.



(a) 高球形度・良性例 (b) 高球形度・悪性例

図 7: 球形度による評価

数を用いた曲面当てはめを施しているため、本来なら限局性あるいはびまん性の判断は平滑化の度合いを決定する σ の値に影響される。今回は、この σ を固定して行っているため、集積の形態の具体的な様子を得られるものではなかった。

4.3 球形度による評価 表 3 に球形度の大きい順にソートした結果を示す。参考のため、SUV 最大、分散、構成画素数を併記する。SUV 最大、分散による評価と比べ、悪性を顕著に示す指標とはならなかった。すなわち、球形を示していても悪性ではない陰影は数多く存在するということである。例えば、3 番目に位置する良性の陰影は、図 7(a) に示すような陰影であり、4 番目に位置する悪性の陰影は、図 7(b) に示すようなものである。どちらも似たような陰影を呈しているが、前後スライスとの関係や位置関係で悪性が良性かの判断が分かれ

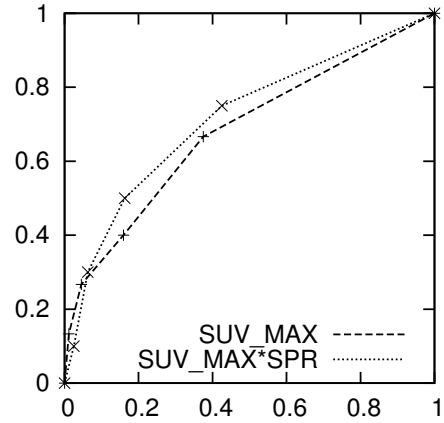


図 8: ROC 曲線による評価

る。この球形度に関しては、他の特徴と組み合わせることで、診断に応用することが必要であると考えられる。

4.4 ROC 曲線による評価 解析結果と診断結果の比較を ROC (Receiver Operating Characteristic) 曲線 (9), (10) を用いて評価する。悪性症例を正しく判断した場合を真陽性、良性症例を悪性と判断した場合を疑陽性とする。ROC 曲線は判別のための閾値を変化させたときの真陽性と疑陽性の変化を表すものであり、曲線の左上隅に近づくほどその判別能力は高いとされる。ここでは、SUV 最大による判別と、SUV 最大に球形度を掛け合わせた値による判別の ROC 解析を行った。それぞれ閾値を定め、これらの閾値より高い陰影を陽性、それ以外を陰性とした。閾値の決定は、判別分析法に基づく 2 群分割を 5 回繰り返すことで行った。得られた判定結果と読影医による診断結果から、真陽性率および疑陽性率を計算しグラフ化した結果を図 8 に示す。この図において、横軸が疑陽性率、縦軸が真陽性率を示している。疑陽性率および真陽性率とは、全候補領域数に対する疑陽性あるいは真陽性の割合を示しており、どちらも最大値が 1、最小値が 0 になる。この図より、SUV と球形度を組み合わせると診断を行ったほうが、SUV 単独で診断を行うよりも、診断精度が良いという結果が得られた。これにより、いろいろな指標を組み合わせると計算機で診断を支援することの有効性が確認できた。

5. まとめ

本報告では、PET により撮影された 18 症例の大腸がんを疑う陰影に対し、その異常陰影の抽出および異常陰影の特徴の解析を評価して読影を行う医師を支援する手法を検討した。異常陰影抽出に関しては、FDG-PET 像を 4 次元超空間の曲率で表現し、濃度の勾配に基づく画像へと変換することにより、背景要素によるバイアス成

分に影響されることなく、3次元的に抽出することが可能となった。これらの領域を、集積度、集積形態、連続性に基づいて定量解析を行った。集積度、集積形態単独でも診断の基準として有効であるが、計算機により例えば球形度と集積度を組み合わせることで診断精度が向上することが確認できた。

今後は、診断に有効な新しい指標を追加して診断精度をさらに向上させる必要がある。さらには、症例数を増やして信頼性を向上させる必要がある。また、CTなどの他のモダリティーの情報も考慮するような柔軟性のある診断支援システムへと発展させる予定である。

参考文献

- (1) Minamimoto R., Senda M., Uno K., Junnouchi S., Iinuma T., Ito K.: "Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey" *Ann Nucl Med* 21:481-498, 2007.
- (2) 南本亮吾, 千田道雄, 陣之内正史, 吉田毅 et al: "集積パターンと併用検査に基づく FDG-PET がん検診の要精査判定方法" *核医学*, 第 46 巻, 2 号, pp.73-93, 2009.
- (3) Tozaki T., Senda M., Sakamoto S., et al: "Computer Assisted Diagnosis Method of Whole Body Cancer Using FDG-PET Images", *IEEE ICIP 2003, CD-Proc.*, 2003.
- (4) Tozaki T., Senda M., Sakamoto S., et al: "True Positive Reduction Method for Cancer Diagnosis on FDG-PET Images using Image Registration", *6th IASTED SIP*, pp.390-394, 2004.
- (5) Tozaki T., Senda M., Sakamoto S., et al: "True Positive Reduction Method for Cancer Diagnosis Based on FDG-PET images" *IEEE MIC, M5-186*, 2004.
- (6) Tozaki T., Senda M., Sakamoto S., et al: "Analysis of FDG-PET Images for Cancer Diagnosis based on Anatomical Information of Human Body" *8th IASTED SIP*, pp.297-300, 2006.
- (7) O.Monga and S.Benayoun: "Using partial derivatives on 3D images to extract typical surface features", *Computer Vision and Image Understanding*, vol.61, no.2, pp.172-189, 1995.
- (8) 日本核医学技術学会編: "PET ポジトロン断層撮影 技術マニュアル", pp.82-89, 2006.
- (9) C.E.Metz: "ROC methodology in radiologic imaging", *Investigative Radiology*, vol.21, pp.720-733, 1986.
- (10) 日本放射線技術学会専門委員会: "ROC 解析の基礎と応用", 日本放射線技術学会, 1994.