

半減期の異なるトレーサを利用したPET画像と 顕微組織画像の融合手法の検討

A fusion procedure between PET image based on
two different half-life and immunohistochemical image

井上 徹[†] 白井 治彦[‡] 高橋 勇[‡] 黒岩 丈介[‡]
Toru Inoue Haruhiko Shirai Isamu Takahashi Jousuke Kuroiwa
小高 知宏[§] 小倉 久和[‡] 藤林 康久[¶]
Tomohiro Odaka Hisakazu Ogura Yasuhisa Hujibayashi

1. はじめに

近年の医用イメージング技術の発達により、腫瘍の発見や、脳の活動の把握が容易になってきた。なかでもPETは、癌検診などによく用いられ、癌の早期発見に大きく貢献している。PETには様々なトレーサがあり、半減期の異なる2種類のトレーサの同時投与による経時的PET画像を利用したPET差分画像から、癌組織細胞の機能的差異を抽出する研究が行われている。機能的差異の抽出支援を行うためには、顕微組織画像とPET画像間の位置合わせを行い融合し、その結果を定量的に評価する必要がある。本研究では、RATを用いた実験で、RI画像(図1)と同時に作成した顕微組織画像(図2)を対象とし、画像間共通の特徴量を用いた位置合わせ及びその結果の評価を与えることを目的とする。

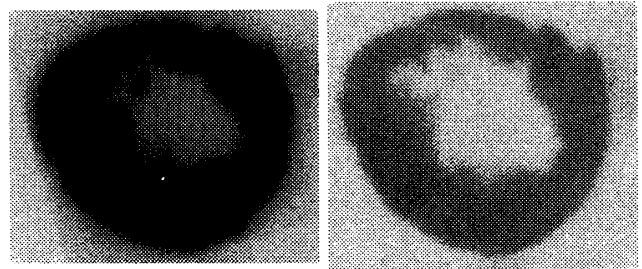


図1: RI画像 (左)FDG, (右)Cu-ATSM

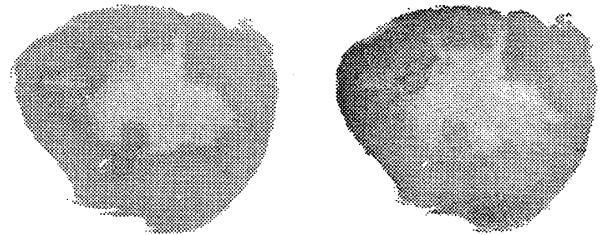


図2: 顕微組織画像 (左)pimonidazole, (右)Ki-67

2. 画像について

2.1 RI

ポジトロン断層撮影法 (Positron Emission Tomography, PET) は核医学検査の一つで、ポジトロン核種で標識した化合物である放射性薬剤 (トレーサ) を体内に投与して、その吸収率を測定し画像化するものである。癌などの活発な増殖や代謝を営む病巣はブドウ糖代謝が活発なため、トレーサがよく集り γ 線が多く放出され、PET画像に強く写し出される。また、腫瘍の悪性度はトレーサの集積程度とある程度相関があるといわれている。PET画像は、トレーサの種類によって写り方が変わってくる。この違いが、癌組織細胞の機能的差異を表わしていると考えられている [1]。図1(左)はトレーサとしてFDGを、図1(右)はCu-ATSMを使用したRI画像である。

2.2 顕微組織画像

本研究で扱う顕微組織画像を図2に示す。図2(左)は、pimonidazoleというマーカーで染色され、図2(右)は、Ki-67というマーカーで染色された顕微組織画像である。pimonidazoleは、酸素欠乏状態にある細胞に反応する、低酸素マーカーである。一方、Ki-67は、増殖中の細胞に反応するマーカーである。この顕微組織画像は、PET画像を撮影した後のウサギの肝臓を摘出し、薄くスライスした後マーカーで染色し、撮影したものである。これ

により、PET画像撮影時の細胞の状態を解剖学的に明らかにすることができる。

3. 表色系変換における画像融合手法

3.1 顕微組織画像における細胞死領域の抽出方法

二つの画像の位置を合わせる為に、本研究ではそれぞれの画像の共通領域を抽出し、その情報を元に位置合わせを行う。顕微組織画像で用いられているマーカーとRI画像に用いられているトレーサは、共に細胞の活動に反応するものである。反応する領域については、マーカー、トレーサの種類によって変わってくる。ここで、それぞれのマーカー、トレーサにおいて共通しているのは、細胞の死んでいる領域では反応が見られないという点である。よって、顕微組織画像とRI画像の双方における細胞死している領域は、ほぼ同じような形で表われていると考えられる。そこで、顕微組織画像及びRI画像の細胞死している領域を用いて位置合わせを行った。

顕微組織画像において、細胞死している領域が他の領域とは異なる色で写し出されている点に注目し、細胞死している領域の色を持つ範囲を抽出する。通常、カラー画像はRGB表色系で表現されているが、RGB空間においては、R、G、Bの相関が強く、各情報を独立に扱う

[†]福井大学大学院工学研究科知能システム工学専攻

[‡]福井大学工学部知能システム工学科

[§]福井大学大学院原子力エネルギー安全工学

[¶]福井大学医学部高エネルギー医学研究センター

ことや、原色の濃度の組み合わせから合成色の色調をコントロールするのは難しい。感覚的には、色を色相(H: hue), 彩度(S: saturation), 輝度(I: intensity)の三つの属性で表す, マンセル表色系のほうがわかりやすい。そこで, 本研究ではRGB表色系で表現されているカラー画像の情報を, マンセル表色系に変換し画像処理を行う[2]。色相は色を区別するパラメータであるため, 細胞死している領域を表す色相範囲を探し出し, その範囲にあるピクセルを抽出すると, 画像の細胞死している領域を抽出できると考えられる。また, 細胞死している領域は周囲より明るく表われている為, 輝度情報も同時に使用し, 抽出範囲を決定する。抽出時に使用する色相と輝度の具体的な範囲の値は, 予備的実験から目視により決定する。

3.2 RI画像における細胞死領域の抽出方法

RI画像については, 細胞死している領域では反応が見られず, 画像では白く表われている。よって, 位置合わせに用いる画像としては, RI画像の白い領域を抽出してやればよい。しかし, RI画像はトレーサにより写り方や反応強度が違う為, 抽出する際, どの値をもってそのピクセルが細胞死している領域かが前もって分からない。そこで, 領域を分ける為の閾値を変動させ複数画像抽出し, それぞれの画像で顕微組織画像との位置合わせを行う。

3.3 評価関数

画像一致度の評価方法として, 相関と自乗誤差による位置合わせの予備的実験を行い, それぞれの評価方法の妥当性を検証した。その結果, 相関による評価は, 本研究においては妥当性を欠く結果となった。これは, 異なる性質を持つ画像間における一致度の評価においては, エッジ等画像の形態を使用することが有効であるからと考えられる。そこで, 本研究では評価方法に自乗誤差を用いる。

二枚の原画像の各ピクセルにおける濃度値を $(x_1, x_2, \dots, x_i, \dots, x_N)$ 及び, $(y_1, y_2, \dots, y_i, \dots, y_N)$ として, 評価関数は,

$$SE = \frac{1}{N} \sum (x_i - y_i)^2 \quad (1)$$

である。ここで, N は自乗誤差をとる範囲内のピクセル数である。また, 自乗誤差が小さいほど評価が良い。

4. 実験

4.1 実験方法

実験は, 顕微組織画像二種類 (pimonidazole, Ki-67) と RI画像二種類 (FDG, Cu-ATSM) に対し, 計四通りの場合について融合を行う。位置合わせを行う顕微組織画像は, 色相の範囲が $0 \sim \frac{2}{20} \times 2\pi$ または $\frac{15}{20} \times 2\pi \sim 2\pi$ であり, 且つ輝度の範囲が $0.8 \sim 1.0$ であるピクセルを抜き出した画像を使用する。RI画像は, 二値化を行い, その後背景を白くする処理を行う。画像抽出の際に使用する二値化の閾値は, ピクセル値の範囲 $0 \sim 255$ に対し, 20刻みで使用。抽出後の画像は, 顕微組織画像, RI画像共にノイズが多く, 位置合わせの際に影響が出てしまう。そこで, 画像に平滑化処理を行う。この二種類の

画像について位置合わせを行い, 評価をする。画像の拡大・縮小率は, 顕微組織画像を固定で, RI画像を1.8倍から2.8倍まで, 0.04倍刻みで変化させる。

4.2 実験結果

まず, 位置合わせの成功した例から示す。Ki-67で染色された顕微組織画像とCu-ATSMを用いたRI画像とで評価を行った結果を以下に示す。最も評価が良かったのは, RI画像の閾値80, 倍率2.4, x 方向移動量-1, y 方向移動量-8であった。最も評価が良かった点での融合画像を図3に示す。この場合, 図からもある程度の位置合わせに成功していることが分かる。

次に, 位置合わせの失敗した例を示す。pimonidazoleで染色された顕微組織画像とFDGを用いたRI画像とで評価を行った結果を以下に示す。最も評価が良かったのは, PET画像の閾値80, 倍率2.76, x 方向移動量69, y 方向移動量25で, 顕微組織画像とRI画像が大きくずれた。

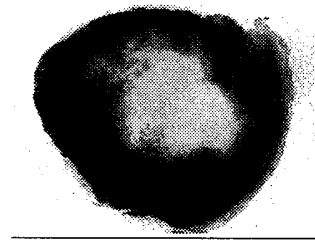


図3: 融合画像

5. 考察

今回の実験で失敗したのは, FDGを用いたRI画像との位置合わせであった。よって, RI画像の画像抽出方法に問題の原因があると思われる。RI画像における細胞死している領域を抽出する際の閾値により, 顕微組織画像の抽出画像のある一部分と形状が似てしまうことにより, その位置での評価が良くなっていると考えられる。よって, 濃度ヒストグラムを用いるなどし, 適切な閾値の範囲を適切に変更することにより, 改善出来ると考えられる。

6. まとめ

今回, 顕微組織画像とRI画像との融合手法について検討した。その結果, 本研究で提案した表色系変換を用いた画像抽出と, 自乗誤差を用いる位置合わせの手法が有用であることが分かった。しかし, 画像抽出の際の閾値やノイズの状態等に結果が大きく作用されてしまうため, 最適な値を捜し出せるよう工夫しなければならないことが分かった。

参考文献

- [1] 遠藤真広 医用イメージング技術の最近の発展, 電子情報通信学会論文誌 2004/1 Vol.J87-D-II No.1 (2004).
- [2] 高木幹雄, 下田陽久 画像解析ハンドブック, 東京大学出版会 (1991).