

PET画像の機能情報とHRCT画像の形態情報の統合による肺結節の良悪性鑑別

高木 勇一郎¹ 青山 正人¹ 日浦 慎作¹ 浅田 尚紀¹ 古本 大典² 檜垣 徹² 粟井 和夫²

概要: 近年、陽電子放射断層撮影 (PET:Positron Emission Tomography) ががんの早期発見に有効であるといわれ、よく用いられるようになってきている。また、高解像度 CT(HRCT:High Resolution Computed Tomography) 画像では結節の詳細な形態情報を得ることができる。医師はこれらの情報を総合的に使い、結節の良悪性鑑別を行っている。本研究では肺結節を対象に、PET 画像の機能情報と、HRCT 画像の形態情報を統合することによる良悪性鑑別の診断支援を試みた結果を報告する。良悪性鑑別の性能を ROC 解析を用いて評価した結果、鑑別性能を示す指標である AUC 値が向上することが確認できた。

キーワード: PET 画像, HRCT 画像, スパイラルスキャン, 線形判別法, ラウンドロビンテスト, ROC 解析

Computerized determination of the likelihood measure of malignancy for pulmonary nodules on positron emission tomography(PET)and high resolution CT(HRCT) images

TAKAKI YUICHIRO¹ AOYAMA MASAHITO¹ HIURA SHINSAKU¹ ASADA NAOKI¹ KOMOTO DAISUKE²
HIGAKI TORU² AWAI KAZUO²

Abstract: Computerized determination scheme of the likelihood measure of malignancy for pulmonary nodules on PET and HRCT images has been developed to assist radiologists for distinguishing benign from malignant nodules. Positron Emission Tomography(PET) has become to be used in diagnosis. Functional information is obtained from the PET image. On the other hand, shape information is determined from high resolution CT(HRCT) image. The performance of our method was evaluated by area under receiver operating characteristic curve(AUC). The AUC value indicated the potential usefulness of our method.

Keywords: PET image, HRCT image, spiral-scanning technique, linear discriminant analysis, leave-one-out test, ROC analysis

1. はじめに

がん患者の死亡者数は疾患別死亡者数の中で最も多く、約3分の1を占めている。そのうち肺がんは近年急速に増加しているがんである。早期発見することができれば、生存率は比較的に高まるものの、がんは自覚症状が現れた時

には進行がかなり進んでいる場合が多く、早期発見が望まれている。

医師は、がんの診断に CT や MRI などを用いて形態解析を主として行うが、その解析は医師の主観的評価で行われており、客観性に乏しい。病変の良悪性鑑別では、複数の画像などを利用するが、その診断には医師の知識経験による差が大きいと考えられる。

また、現在の医療現場では陽電子放射断層撮影 (PET:Positron Emission Tomography)[1] ががんの早期

¹ 広島市立大学
Hiroshima City University
² 広島大学
Hiroshima University

発見に有効であるといわれ、画像診断の1つの手段としてよく用いられるようになってきている。CT画像やMRIが体内の形態を画像化したものであるのに対して、PET画像は体内の代謝を画像化した機能画像である。がんの診断に関してはFDGと呼ばれるブドウ糖によく似せた薬剤を患者に投与する。FDGは糖代謝が盛んな箇所に集積し、がん細胞は正常な細胞に比べて糖代謝が盛んである。そのため、がん細胞が存在する箇所にはFDGが多く集積し、PETはFDGの集積を画像として可視化することができる[2]。PET画像の画像診断の際、医師はSUV(Standardized Uptake Value)と呼ばれる値を用いた定量的評価により、病変と見られる部分(結節)の良悪性鑑別を行う。中でも結節のSUV最大値(SUVmax)は、高ければ高い程悪性であるとされているため、結節の良悪性鑑別によく用いられる。しかし、実際は良性病変と悪性病変でSUVmaxの値の重なりが大きくSUVmaxのみで病変の良悪性を判断することは難しい。

そこで、本研究ではPET画像のSUVから読み取ることのできる機能情報と、別途撮影した高解像度のHRCT画像による詳細な形態情報をコンピュータ処理により統合し、医師の診断を支援することを目的としている。

2. データベース

本研究の対象となる肺野のPET画像、HRCT画像のデータベースは医師により良悪性診断がなされた悪性36症例、良性8症例の全44症例で構成されている。

本研究で利用したPET画像はボクセルサイズが等方ではなく、スライス面の解像度が体軸方向の解像度より粗い。そのため、全ての画像において、同一のボクセルサイズで、かつ等方なボクセルにする必要がある。そこで、点と点の間を1次式で近似する線形補間法[3]を用いてボクセルサイズを1.0[mm]×1.0[mm]×1.0[mm]に変換し、統一した。

また、HRCT画像も画像ごとにボクセルサイズが等方ではないため、PET画像同様、全てのHRCT画像において同一のボクセルサイズで、かつ等方なボクセルにする必要がある。線形補間法を用いてボクセルサイズをデータベース中の最小ボクセルサイズである0.49[mm]×0.49[mm]×0.49[mm]に変換し、統一した。図1にPET画像を、図2にHRCT画像を示す。

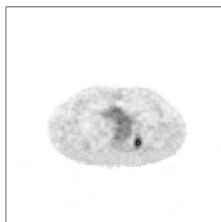


図1 PET画像



図2 HRCT画像

図3に本研究で用いたデータベースのPET画像から測定したSUVmaxの分布を示す。この図から良性症例と悪

性症例のSUVmaxの分布に重なりがあることが分かる。

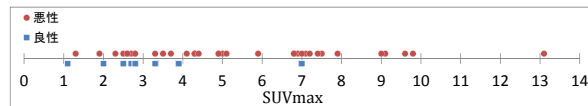


図3 SUVmaxの分布

3. 提案する良悪性鑑別手法

3.1 スパイラルスキャンを用いた肺結節領域の抽出

本章では、3次元上の特徴を維持した領域抽出を行うことのできるスパイラルスキャン[4]を用いた手法について述べる。

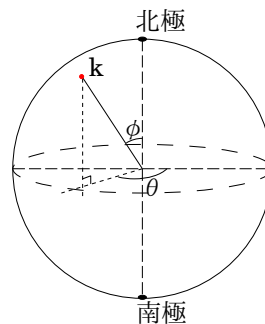


図4 球座標の方位角と仰角

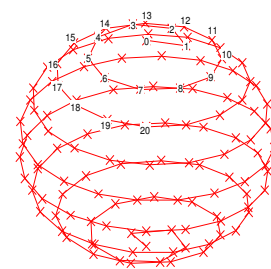


図5 等間隔にサンプリングした点

図4のように、球座標の仰角φが0の時を北極、πの時を南極とし、方位角をθとした時、球の中心からの放射線と単位球面との交点をサンプリング点kとする。スパイラルスキャンとは、この方位角θと仰角φを変化させ、単位球面上で等間隔なサンプリング点kをとるように北極から南極へ螺旋上に走査する方法である。スパイラルスキャンの軌道上のサンプリング点kを得る放射線の方位角α_kと仰角β_kは以下の式で求められる。

$$\alpha_k = k\pi/N \quad (1)$$

$$\beta_k = k\pi/2N^2 \quad (2)$$

$$k = 1, 2, \dots, 2N^2$$

この時Nは角度の分割数で、仰角β_kをN、方位角α_kを2Nで分割する。以上の式を用いて、単位球面上での点間距離を等間隔にサンプリングする。等間隔にサンプリングした点を図5に示す。

スパイラルスキャンの軌道で3次元画像を2次元画像への変換は、結節の中心点を決め、上記の手法を用いて得た単位球面上で等間隔なサンプリング点と中心点を結ぶ線を放射線として、サンプリングの順番に放射線の画素を横に羅列することで行う。

変換した2次元画像上で動的計画法(dynamic programming:DP)を用いて肺結節の境界を探索する。今回の手法では、それぞれの列において、最初の列から現在注目している列までの累計コストから、最適なエッジ候補を決め、肺結節の境界とする。

エッジ候補のコストは内部コストと外部コストの合計により定義される。内部コスト $E_s(x, y)$ は、隣合った放射線のエッジ候補間の滑らかさを示すものであり、曲線が滑らかな形であればより低いコストが割り当てられ、式 (3) によって求められる。

$$E_s(x_i, y_i) = |y_i - y_{i-1}| / (y_i + y_{i-1}) \quad (3)$$

y_i は i 番目のエッジ候補の y 座標であり、2次元画像の i 列目の中の1つの画素のことである。

画像上のエッジの強さである外部コスト E_{ext} を求める式を以下に示す。

$$g(x_i, y_i) = \{I(x_i, y_i + 1) - I(x_i, y_i - 1)\} / 2 \quad (4)$$

$$E_{ext}(x_i, y_i) = -g(x_i, y_i) / \max_{x_i, y_i} g(x_i, y_i) \quad (5)$$

$I(x_i, y_i)$ は2次元画像上の (x_i, y_i) の画素の画素値である。

式 (3) と式 (5) の合計を求めることで、それぞれの画素に対するコスト $E(x_i, y_i)$ を求めることができる。これら2種類のコストを式 (6) で合計することでコストを決定する。

$$E(x_i, y_i) = w_s E_s(x_i, y_i) + w_{ext} E_{ext}(x_i, y_i) \quad (6)$$

式 (6) の w_s , w_{ext} はそれぞれのコストの重み付けパラメータである。

肺結節の境界を見つけるためにそれぞれの画素の累積コストを、変換した2次元画像と同じ大きさの行列 $C_{X \times Y}$ に記憶させる。

累積コストは2つのステップを通して計算を行う。まず、2次元画像の最初の列の画素 $(1, y)$ の累積コスト $c(1, y)$ は以下の式 (7) より得る。

$$c(1, y) = E_{ext}(1, y) \quad , \quad y = 1, \dots, n \quad (7)$$

この他の列の画素 (x, y) は以下の式 (8) のように再帰処理を行うことで得る。

$$c(x, y) = \min_{-t \leq l \leq t} c(x-1, y+l) + E(x, y) \quad (8)$$

コスト $c(x, y)$ は最初から $x-1$ 列目までのコストを用いて求める。パラメータ t は垂直方向の探索範囲を指定する。本研究ではコストの重み付けパラメータ w_s と w_{ext} と探索範囲のパラメータ t を経験的に求めた。本研究では w_s を20, w_{ext} を5, さらに探索値のパラメータ t を20とした。累積コストは全ての列を通り2次元画像の最後の列まで計算される。行列の $c(X, y)$ の値が最後の列を示す。次に式 (8) より求めた最後の列のコスト $c(X, y)$ を最初の列のコストとして、式 (8) とは逆向きに累積コストを $c(0, y)$ まで計算する。最終的に行列の各列の最小値をたどっていくことで、結節の境界を見つけることができる。

最後に2次元画像の肺結節の境界を3次元画像上に復元する。2次元画像上のエッジ候補の y 座標は、スパイラル

スキャンを行った際の放射線上の中心からの距離に相当する。よって、それぞれのエッジ候補に、対応した放射線を使うことができる。さらに、復元後、放射線間を補間することで結節領域を決定する。図6に肺結節領域の決定までの流れを示す。

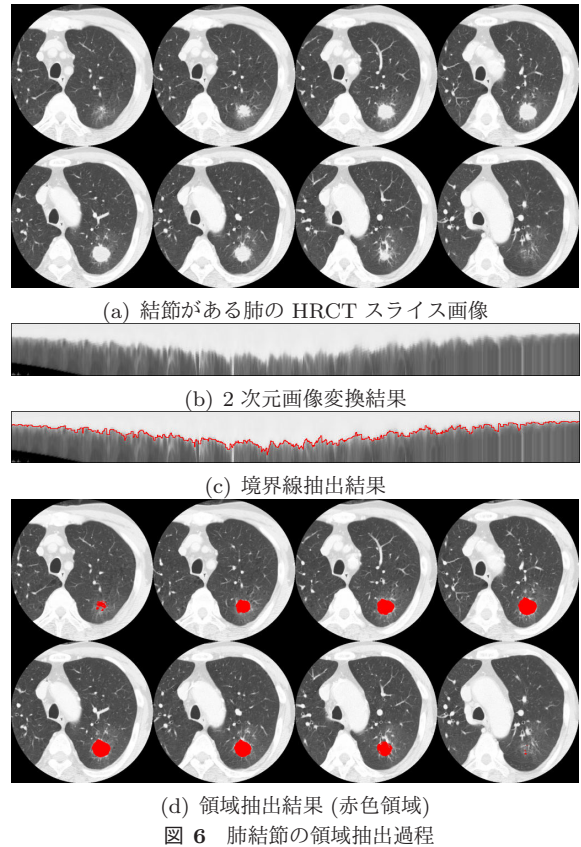


図6 肺結節の領域抽出過程

3.2 特徴量抽出

HRCT 画像からの特徴量抽出

HRCT 画像に対して、スパイラルスキャンを用いた領域抽出によって、肺結節領域を得る。得られた肺結節領域の (a) 体積, (b) 球形度, (c) 不規則度, (d) 表面積, (e) 実効直径, (f) 実効直径を求める際に用いる球の表面積の6特徴を形態情報として扱った。体積 V は肺結節領域の画素数である。球形度 K は肺結節の体積 V と等しい体積を持つ球をスパイラルスキャンの中心点を中心として置いた時の肺結節領域との重複率によって求めた。よって、重複画素数 M を用いて $K = M/V$ となる。

また、球形度 K を求める時に得た球の直径が実効直径となり実効直径を D とすると、球の体積の公式 $V = \frac{4}{3}\pi r^3$ より求めた。

また、 $S = 2 \int_0^r 2\pi \sqrt{(r^2 - x^2)} dx = 4\pi r^2$ を用いて、結節領域と同じ体積を持つ球の表面積 S を求めた。不規則度は $1 - (\text{肺結節の表面積}) / (\text{上記の球の表面積 } S)$ より求めた。そして、肺結節の表面積は3次元上で18近傍の境界面抽出をし、境界画素数によって求めた。

PET 画像からの特徴量抽出

PET 画像に対して、HRCT 画像と同様にスパイラルスキャンを用いた肺結節領域の抽出の手法で肺結節領域を得る。そして、肺結節領域の各画素の SUV を算出し、0~15 の範囲を階級幅 0.05 で 300 に分割したヒストグラムを作成する。このヒストグラムの最大値が医師が良悪性鑑別によく用いるとされる SUVmax である考えられる。あらかじめ医師により測定されていた SUVmax とこのヒストグラムの最大値の相関係数は 0.99 となり強い相関があることが確認できた。さらに肺結節領域の SUV のヒストグラムから抽出した 8 個の特徴を機能情報として扱った。

本研究では機能情報として SUV のヒストグラムから特徴量を抽出するが、肺結節領域の SUV から作成したヒストグラムのままでは、一部の特徴量を安定して得ることができない。そのため、移動平均法を用いてヒストグラムの平滑化を行った。本研究では、平均する幅を経験的に 33 とした時、最も安定した特徴量を抽出することができた。本研究では、全てのヒストグラムの曲線下面積が 1 となるよう正規化した。

上記のように作成したヒストグラムから、図 7 の通り SUV の (1) 最大値、(2) 最小値、(3) 平均値、ヒストグラムの (4) 最頻値、(5) 標準偏差、(6) 最頻値の SUV、(7) 半値幅、(8)10 分の 1 値幅を求めた。平均値は (度数) × (SUV の累計) をヒストグラムの面積で除算したものである。半値幅は図 7 のように (最頻値)/2 の時のヒストグラムの幅であり、10 分の 1 値幅は (最頻値) / 10 の時のヒストグラムの幅である。標準偏差 σ は n 個の各 SUV に対する度数 $f_1, f_2, f_3, \dots, f_n$ と度数平均 m を用いて $\sigma = \sqrt{\frac{(f_1-m)^2+(f_2-m)^2+\dots+(f_n-m)^2}{n}}$ より求めた。

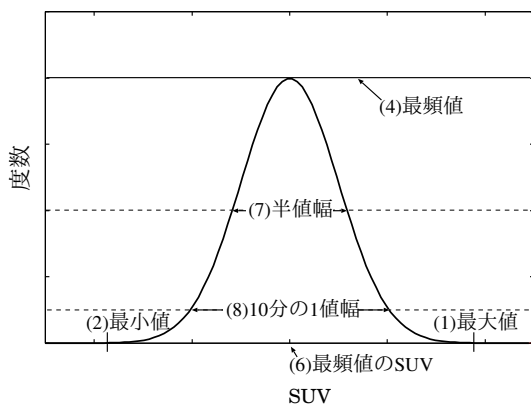


図 7 ヒストグラムの特徴量

3.3 線形判別法と ROC 解析

本研究では肺結節の良悪性鑑別に線形判別法 [5] を用いた。線形判別法は、特徴空間上で、超平面を用いて、悪性の結節と良性の結節を分類する手法であり、その出力は、超平面から各結節データへの距離とした。この出力結果は

0 から 1.0 に正規化した。さらに線形判別法で得られた識別平面が、計算に用いられていない未知のデータに対しても有効かどうかを確かめる際、本研究ではラウンドロビンテスト [6] を用いた。このテストは、 n 個のデータに対して、 $(n-1)$ 個のデータで識別平面を計算し、計算に使わなかった残り 1 個のデータでテストを行う。この操作をデータベース中の全画像データで順次データを変えて n 回繰り返して、最終的な性能を判断する。得られた結果は”悪性らしさ”であり、良性の結節に対して 0、悪性の結節に対して 1.0 に近い値となる。

また、得られた結果を ROC 解析 [6] を用いて評価した。本研究の評価尺度として、ROC 曲線の曲線下面積である AUC 値を用いた。

3.4 特徴量選択

複数の特徴量から成る組み合わせから、識別性能の最も高い組み合わせを見つけるために以下の手順で探索を行う。

step1 全ての特徴量を単独で、ラウンドロビンテストで判別を行い、ROC 解析により AUC 値を求め、AUC 値が最大となる 1 特徴量を決定する。

step2 step1 で決定した特徴量に、残っている特徴量から順番に 1 つを追加して判別を繰り返し、AUC 値が最大となる 2 特徴量の組み合わせを決定する。

step3 同様に step2 で決定した特徴量に対して順番に 1 特徴量を追加しながら全特徴量を使いきるまで決定する。

step4 各特徴量数ごとで求めた AUC 値から最大値を求め、その時の特徴量の組み合わせを本実験では識別性能の最も高い組み合わせとする。

4. 実験と考察

4.1 良悪性鑑別

医師は PET 画像による肺結節の良悪性鑑別に SUV の最大値である SUVmax を用いることが知られている。このことからまず、SUVmax のみを使用して、良悪性鑑別の実験を行った。本実験で用いた PET 画像の肺結節の SUVmax は、あらかじめ医師により測定されたものである。この時の性能は AUC 値 0.70 であった。

次に PET 画像の画像から読み取ることでできる機能情報の 8 特徴量のみを使い実験を行った。この結果、(5) 標準偏差、(6) 最頻値 SUV、(3) 平均値、(2) 最小値、(1) 最大値、(7) 半値幅、(8)10 分の 1 値幅の順番で選択された 7 特徴量を使うことで、AUC 値 0.81 を得ることができた。

さらに、PET 画像の機能情報の 8 特徴に HRCT 画像から読み取った形態情報の 6 特徴を加えた計 14 特徴で特徴量選択を行った。その結果、(5) 標準偏差、(c) 不規則度、(3) 平均値、(6) 最頻値 SUV、(2) 最小値、(1) 最大値の順番で選択された 6 特徴を使うことで、AUC 値 0.85 を得る

ことができた。

表 1 と、それぞれの結果の ROC 曲線を示している図 8 からも SUVmax のみ、機能情報のみの組み合わせ、機能情報と形態情報の組み合わせの順で AUC 値が 0.70, 0.81, 0.85 と高くなっていることが分かる。

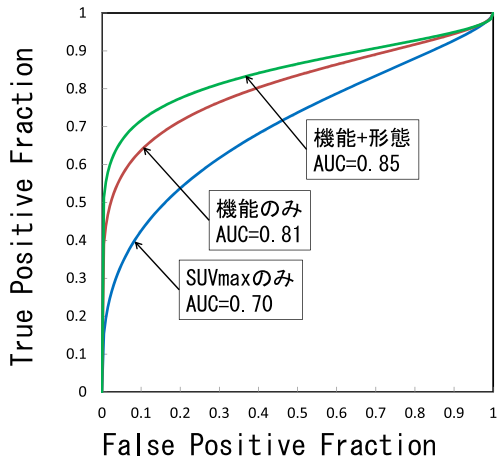


図 8 ROC 曲線

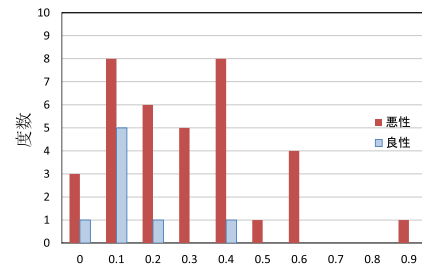
表 1 良悪性鑑別結果

鑑別に用いた画像	特徴量の組み合わせ	AUC 値
PET 画像	SUVmax(医師により測定)	0.70
PET 画像	(5),(6),(3),(2),(1),(7),(8)	0.81
PET 画像+HRCT 画像	(5),(c),(3),(6),(2),(1)	0.85

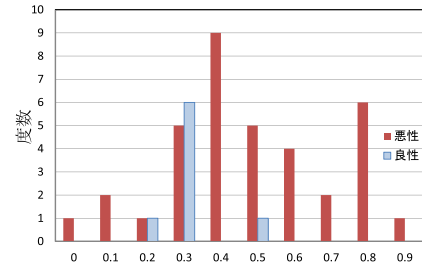
4.2 考察

本研究では、SUVmax のみ、機能情報のみの特徴量の組み合わせ、機能情報と形態情報の特徴量の組み合わせの 3 つの場合で、良悪性鑑別の性能をテストした。まず、SUVmax のみの良悪性鑑別の AUC 値 0.70 より機能情報の特徴量を組み合わせて行った良悪性鑑別の AUC 値 0.81 の方が高くなることが分かった。この 2 つの場合の間の統計的有意差を wilcoxon 検定を用いて求めた所、 p 値が $p < 0.001$ となり、統計的に有意な差があることが分かった。このことより、SUVmax のみより機能情報の特徴量を用いた良悪性鑑別の方が性能が良いと考えられる。また 2 つの場合の ROC 曲線を比較すると、真陽性率が 0.80 の時、SUVmax のみでは 0.63 の偽陽性率であるのに対して、機能情報のみでは 0.40 と低くなることが分かる。このことより、機能情報の特徴量を用いた方が、SUVmax のみで良悪性鑑別を行うより、高性能になるのではないかと考えられる。

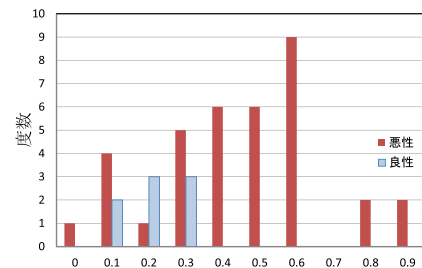
また、機能情報に HRCT 画像の形態情報を組み合わせ



(a) SUVmax のみ



(b) 機能情報のみ



(c) 機能情報+形態情報

図 9 悪性らしさの分布

で行った良悪性鑑別の AUC 値は 0.85 と、機能情報のみの良悪性鑑別の AUC 値 0.81 を上回った。この 2 つの場合の間の統計的有意差を wilcoxon 検定で求めた所、 $p = 0.175$ となり、統計的に有意な差があるとは言えない結果となった。また、この 2 つの場合の ROC 曲線を比較すると、真陽性率が 0.80 の時、機能情報のみでは 0.40 の偽陽性率をとるのに対して、形態情報を組み合わせると、0.27 とさらに低くなることが分かる。このことから、機能情報と形態情報を組み合わせることで、機能情報のみで良悪性鑑別を行うより高性能になる可能性があるのではないかと考えられる。

図 8 に示す ROC 曲線の形状にフック現象が見られる。フックは陽性像に対する判断基準のバラツキが大きく、陰性像と陽性像それぞれの平均の差が小さい時に発生する。これは図 9 に示すヒストグラムから、悪性症例の悪性らしさの値の最小値が良性症例の悪性らしさの値の最小値より低いということが原因である。これは、用いたデータペー

スの中で、最も良性とみられる特徴を持つ症例が、悪性症例の中にあるということになる。形態情報と機能情報を組み合わせた良悪性鑑別の結果の中で、悪性らしさの値が最小値になる症例と良性症例で最小値となる症例の PET 画像のヒストグラムを図 10 に、HRCT 画像の領域抽出結果の VR 画像を図 11、図 12 に示す。今回の実験で特徴量選択をした結果での形態情報は不規則度のみで、それぞれの不規則度は悪性の方が 0.61、良性の方が 0.67 と比較的近い値となった。これは、図 10 に示すヒストグラムの形から分かるように特徴量が近い値になったからではないかと考えられる。

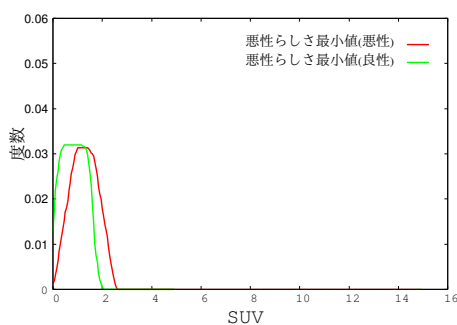


図 10 SUV のヒストグラム

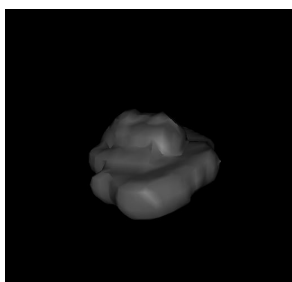


図 11 悪性らしさが最小の
良性領域 (HRCT 画像)

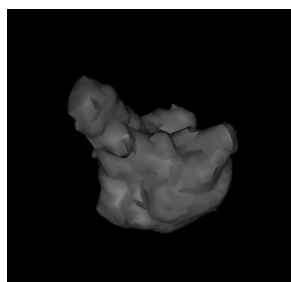


図 12 悪性らしさが最小の
悪性領域 (HRCT 画像)

今回用いた特徴量選択の方法で確認することのできた組み合わせは、機能情報のみでは 36 通り、機能情報と形態情報の組み合わせでは 105 通りであるが、実際の組み合わせの数は両者とも膨大にある。そのため今回の実験で確認することの出来なかった組み合わせの中に、さらに良い組み合わせがあることも考えられる。

また、機能情報のみでの実験結果では、悪性らしさ 0.49 を境界にして悪性症例の中で 18 症例を良性と誤判別した。さらに機能情報と形態情報を組み合わせた実験結果での悪性症例の誤判別は、悪性らしさ 0.46 を境界にして、13 症例になり、機能情報に形態情報を組み合わせることで 5 症例を正しく判別できるようになった。これは、今回確認することの出来なかった組み合わせによる AUC 値が向上する可能性を示すと同時に、機能情報、形態情報の両方に新たな特徴量を加えることで、さらに AUC 値が向上し、良悪性鑑別性能が上がる可能性を示唆している。

5. まとめ

PET 画像の機能情報と HRCT 画像の形態情報を統合することで鑑別性能が向上することが確認できた。本研究の手法を使用することで、従来医師が HRCT 画像に加えて参考に用いる PET 画像の SUV_{max} のみの良悪性鑑別の AUC 値より、高い値を得ることが出来た。この結果を医師が観察し、医師の診断の支援になるかどうかを調査することや特徴量のさらなる分析などが今後の課題である。

参考文献

- [1] 楠岡英雄, 西村恒彦, 藤林靖久, 田口正俊, 天野昌治: 核医学イメージング, 社団法人 日本エム・イー学会, pp118-159(2002)
- [2] 筒井三紀子, 青木裕紀, 富井尚志: "PET 画像 DB の読影情報の確定診断の集約利用による読影医支援手法", DEWS2008(2008)
- [3] TM.Lehmann, C.Gonner and K.Spitzer: "Survey: Interpolation Methods in Medical Image Processing", *IEEE Trans. on Medical Imaging*, Vol.18, No.11, pp1049-1075(1999)
- [4] J.Wang, R.Engelmann, Q.Li: "Segmentation of pulmonary nodules in three-dimensional CT images by use of a spiral-scanning technique", *Med.Phys.*, 34[2], pp4678-4689(2007)
- [5] 石井健一郎, 上田修功, 前田英作, 村瀬洋: "わかりやすいパターン認識", オーム社, pp114-118(2006)
- [6] 桂川茂彦編集: "医用画像情報学 改訂 2 版", 南山堂, pp204-pp208(2006)