



岐阜大学機関リポジトリ

Gifu University Institutional Repository

体幹部FDG-PET画像における統計学的画像解析システムの開発とEOB造影MRI画像における肝線維化の自動病期分類に関する研究

メタデータ	言語: Japanese 出版者: 公開日: 2017-11-13 キーワード (Ja): キーワード (En): 作成者: 小林, 龍徳 メールアドレス: 所属:
URL	http://hdl.handle.net/20.500.12099/56169

体幹部 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムの開発と
EOB 造影 MRI 画像における肝線維化の自動病期分類に関する研究

Studies on a development of statistical image analysis methods for
torso FDG-PET images
and automated staging schemes of hepatic fibrosis on EOB enhanced MRI images

岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野

Department of Intelligent Image Information,
Division of Regeneration and Advanced Medical Sciences,
Graduate School of Medicine,
Gifu University

平成 29 年(2017 年) 3 月
March 2017

小林龍徳

Tatsunori Kobayashi

体幹部 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムの開発と EOB 造影 MRI 画像における肝線維化の自動病期分類に関する研究

小林 龍徳

岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野
〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

TEL: 058-230-6515, FAX: 058-230-6514

E-mail: tatsu@fjt.info.gifu-u.ac.jp
tatsunori.kobayashi.gifu@gmail.com

指導教員: 藤田廣志 教授

要旨

本研究の目的は, 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) 画像における統計学的画像解析システムと, gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, 以下, EOB) 造影 magnetic resonance imaging (MRI)画像を用いた肝線維化の自動病期分類法の開発である. 本論文は, 5章から構成される. 第1章では, 本研究の背景と概念について述べる. 第2章では, 体幹部 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムについて述べる. 本システムは, 正常症例 243 例(男性:143, 女性:100)から構築した正常データベースを用いる. 正常データベースは, 体幹部領域の画素ごとの正常な standardized uptake value (SUV)の平均値と標準偏差が保存されている. 第3章では, EOB 造影 MRI 検査の肝細胞相像を用いた肝臓輪郭線の自動抽出法について述べる. 提案手法は, 肝細胞相像に設定した関心領域から肝臓輪郭線を自動抽出する. 肝臓輪郭線の自動抽出法の開発には, 肝細胞相像 64 例を用いた. 放射線科医が作成した手動輪郭線と自動輪郭線の比較によって, 本手法の抽出精度を評価した. 第4章では, われわれが開発した肝臓輪郭線の特徴量に基づいた肝線維化の自動病期分類法の有用性について述べる. EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像 87 例に肝臓の自動輪郭線抽出法を適用し, その有用性について検討する. 最後に, 第5章では本研究のまとめを述べる.

Studies on a development of statistical image analysis methods for
torso FDG-PET images
and automated staging schemes of hepatic fibrosis on EOB enhanced MRI images

Tatsunori Kobayashi

Department of Intelligent Image Information,
Division of Regeneration and Advanced Medical Sciences,
Graduate School of Medicine,
Gifu University
Yanagido 1-1, Gifu-shi, Gifu, 501-1194, Japan

TEL: 058-230-6515, FAX: 058-230-6514

E-mail: tatsu@fjt.info.gifu-u.ac.jp
tatsunori.kobayashi.gifu@gmail.com

Thesis adviser: Professor Hiroshi Fujita

Abstract

The purpose of this thesis is to develop a statistical image analysis method for torso 2-deoxy-2-[18F] fluoro-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET) images and an automated staging scheme of hepatic fibrosis on gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA: EOB) enhanced magnetic resonance imaging (MRI) images. This paper consists of five chapters. Background and concept of this study are introduced in Chapter 1. Chapter 2 describes development of the statistical image analysis method for torso FDG-PET images. The proposed system employs a normal database comprising 243 normal cases (male: 143, female: 100). Chapter 3 describes an automatic extraction method of liver contour using hepatocyte-phase images in EOB MRI study. The proposed method can automatically extract liver contours from regions of interest in right lobes of liver on hepatocyte-phase images. We employed 64 cases for the development of the automatic extraction method of liver contours. We evaluated the accuracy by comparing the results of our method with the manual contours by a radiologist. Chapter 4 describes an automated staging scheme of hepatic fibrosis based on features of the liver contours obtained by our method. We applied the automatic extraction method to 87 hepatocyte-phase images for assessing the usefulness of the proposed method. Chapter 5 summarizes all of these studies.

目次

第1章 緒論.....	1
1.1 はじめに.....	1
1.2 コンピュータ支援診断システム概念.....	1
1.3 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムの開発.....	2
1.4 EOB 造影 MRI 画像における肝線維化の自動病期分類の開発.....	4
1.5 本論文の目的と構成.....	5
参考文献.....	6
第2章 体幹部 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムの開発.....	9
2.1 はじめに.....	9
2.2 方法.....	11
2.2.1 画像データベース.....	11
2.2.2 FDG-PET 画像の解剖学的標準化.....	12
2.2.3 体幹部領域の SUV の Z-score の算出.....	17
2.3 結果.....	17
2.4 考察.....	19
2.5 まとめ.....	20
参考文献.....	20
第3章 EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発.....	23
3.1 はじめに.....	23
3.2 方法.....	24
3.2.1 使用画像.....	24
3.2.2 肝臓輪郭線の自動抽出法の概要.....	25
3.2.3 ROI 画像の作成.....	25
3.2.4 アンシャープマスク処理を用いた肝臓輪郭線の強調.....	26

3.2.5	肝臓領域の自動抽出	27
3.2.6	肝臓輪郭線の自動抽出	27
3.2.7	自動輪郭線の傾きの正規化	28
3.2.8	自動輪郭線からの特徴量の算出	29
3.3	結果と考察	30
3.3.1	自動輪郭線と手動輪郭線の比較	30
3.3.2	差分曲線の標準偏差による F-Grade の分類	32
3.4	まとめ	34
	参考文献	35
第4章	EOB 造影 MRI 画像の肝臓輪郭線に基づく肝線維化の自動病期分類	37
4.1	はじめに	37
4.2	方法	38
4.2.1	使用画像	38
4.2.2	肝臓輪郭線の自動抽出	38
4.2.3	肝臓輪郭線の差分曲線の作成	39
4.3	結果と考察	39
4.3.1	差分曲線の標準偏差による F-Grade の分類	39
4.4	まとめ	40
	参考文献	41
第5章	結論	43
謝 辞	45
本論文で用いた論文および発表リスト	47
研究業績	49

第1章 緒論

1.1 はじめに

医用画像は computed radiography (CR), 平面検出器 (flat panel detector : FPD)の開発により, 従来の増感紙-フィルムシステムを用いたアナログ画像からデジタル画像に移行した. 医用画像には, デジタル X 線画像, X 線コンピュータ断層 (computed tomography : CT)画像, 核磁気共鳴撮像 (magnetic resonance imaging : MRI)画像, 単光子放出核種断層 (single photon emission tomography : SPECT)画像, 陽電子放出核種断層 (positron emission tomography : PET)画像等がある. また, これらの医用画像は, 画像診断機器の進歩により, 短時間で高精細かつ多数枚の撮像が可能となった.

これまでの画像診断は, X 線画像, CT 画像, MRI 画像のように, 臓器の形態を評価する形態画像が主であった. 近年, PET 画像や機能 MRI 画像のように, 人体の機能や代謝を画像化する機能・代謝画像が注目されている[1,2]. 機能・代謝画像は, 放射性薬剤や分子プローブを用いて, 臓器・組織の機能や代謝を画像化できる. 現在, これらの機能・代謝画像を用いた画像診断は, 認知症やアルツハイマー病の画像診断, 脳機能解析で盛んに行われている[3].

1.2 コンピュータ支援診断システムの概念

読影医は, 形態画像や機能・代謝画像から, 臓器・組織の形態や機能・代謝について, 正常・異常を診断する. また, 先に述べたように, 近年の画像検査では, 高精細かつ多数枚の画像が短時間で得られるため, 読影枚数は増加している. 読影医は, 多くの症例を読影するために1症例あたりの読影時間は限られる. 読影医は, 日々の読影と訓練から, 短時間で正確な読影を実現するための経験と知識を得ている. しかし, 経験と知識が豊富な読影医であっても, 長時間の読影による疲労の蓄積は, 見落としの原因となる可能性がある. また, 十分な読影経験の獲得には, 多くの時間を要するため, 読影経験の差によって, 診断結果がばらつく可能性がある.

そこで, 読影を補助する技術として, コンピュータ支援診断 (computer aided diagnosis : CAD)システムが研究・開発されている[4-7]. CAD システムは, 医用画像をコンピュータで解析し, 病変部の検出や特徴量を医師に提示する. CAD システムの計算結果は, 医師が「第二の意見」として利用する客観的評価値であり, 最終的な確定診断は医師が行う. CAD システムは, 読影医の疲労に起因する見落としの防止や, 読影経験の差に起因

する診断結果のばらつきの低減に貢献できる。現在、胸部 X 線画像、マンモグラフィ画像、MRI 画像、CT 画像、超音波画像など、多くの医用画像を対象とした CAD システムが研究・開発されている[8-12]。

近年、CAD システムは、画像工学、計測工学、データ工学、材料工学、応用数学、物理学、機械工学、生体医工学、医学など広範な学問から構成される「多次元計算解剖学」という学術領域で研究・開発が進められている[13, 14]。この多次元計算解剖学では、人体構造や人体の機能・代謝など、多次元の情報を持った人体の統計モデルを構築し、その統計モデルを利用した、高度な CAD システムの開発を目指している。

1.3 FDG-PET 画像における統計学的画像解析システムの開発

機能・代謝画像は、被検者の機能や代謝を画像化できる。機能・代謝画像の画像診断では、読影医は、それらの画像から被検者の機能・代謝の正常・異常を診断する。機能・代謝画像の正確な診断には、正常な機能・代謝の理解が重要である。読影医は、日々の読影経験と訓練から、機能・代謝画像における正常な機能・代謝を熟知している。

機能・代謝画像が盛んに利用されている脳機能解析では、脳の機能・代謝を評価するために、statistical parametric mapping (SPM)[15]や three-dimensional stereotactic surface projections (3D-SSP)[16, 17]等の統計学的画像解析ソフトウェアが用いられている。これらの統計学的画像解析ソフトウェアでは、被検者の機能・代謝を客観的に評価するために、統計量として Z-score を計算する。Z-score は、被検者の機能や代謝が、健常人の正常値との統計的な違いを表している。読影医は、Z-score に基づいて、被検者の機能・代謝の正常・異常を評価できるため、診断のばらつきを低減できる。Z-score の計算には、多数の正常症例から画素ごとに正常な機能・代謝量の平均値と標準偏差から構築された正常データベースが用いられている。

脳機能解析で用いられている正常データベースは、多数の正常な脳の画像から構築されている。被検者の脳の形状と位置は、被検者ごとに異なるため、正常データベースの構築では、脳の形状と位置の解剖学的標準化(位置合わせ)が行われている。SPM や 3D-SSP では、この解剖学的標準化を行うための基準画像として Talairach の標準脳[18]や、Montreal Neurological Institute (MNI)の標準脳[19]が用いられている。SPM や 3D-SSP では、まず、被検者の脳の形状と位置を、正常データベースの脳の形状と位置に解剖学的標準化を行う。そして解剖学的標準化を行った被検者の画像の画素ごとに、正常データベースに保存されている平均値と標準偏差から、Z-score を計算している。

近年、日本国内では、健常者を対象とした 2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron

emission tomography (FDG-PET)がん検診が実施されている。FDG-PET 画像は、糖代謝を反映した代謝画像である。FDG は、グルコースを ^{18}F で標識した放射性薬剤である。FDG を体内に投与すると、生体内の糖代謝で利用され、生体内の糖代謝を反映した画像が得られる。悪性度の高いがんと未分化のがんは、糖代謝が高い性質があり、糖代謝が高いがん領域は、FDG-PET 画像上で明瞭に描出される。つまり、生体の糖代謝の画像化は、悪性度の高いがんや未分化のがんを早期発見できる可能性がある。

FDG-PET がん検診では、体幹部の糖代謝を評価する。FDG-PET 画像の読影では、読影医は、体幹部に存在する臓器の正常な糖代謝の熟知が必要である。この、正常な糖代謝の熟知には、十分な読影経験と訓練が必要である。FDG-PET 検査では、糖代謝は standardized uptake value (SUV) で表現する。SUV は、被検者の体重、FDG の投与量、撮影時期、撮像条件などにより変動するため判定量的評価値といわれる[20]。正常臓器の SUV は、臓器ごとに一定値ではなく、SUV が変動するため範囲を持つと考えられる。そこで、正常臓器ごとに SUV の信頼区間が推定できれば、読影医が SUV に基づいて、正常・異常を判断するための指標として有益であると考えられる。

正常臓器ごとに SUV の信頼区間を推定するためには、多数の正常症例が必要である。多数の正常症例について、1 症例ずつ臓器ごとの SUV の調査は、膨大な時間を要する。そこで、多数の正常症例から正常データベースが構築できれば、簡便に臓器ごとの SUV の調査ができる。しかし、FDG-PET 画像の体幹部の形状と臓器の位置は、被検者ごとに異なる。正常データベースの構築には、FDG-PET 画像の体幹部の形状と臓器の位置の解剖学的標準化が必要である。正常データベースは、多数の正常症例に対して、解剖学的標準化を行い、画素ごとに平均値と標準偏差の算出することで構築できる。そして、この正常データベースは、体幹部と臓器の解剖学的標準化が行われているため、調査対象の正常臓器の領域を抽出し、その領域の SUV の分布を調べられるため、SUV の信頼区間の推定に利用できる可能性がある。また、正常データベースは、FDG-PET 画像の SUV の統計学的画像解析に応用できる可能性がある。この統計学的画像解析は、対象画像に解剖学的標準化法を適用し、正常データベースに基づいて、被検者の画素ごとに SUV の Z-score を計算し、体幹部の SUV を客観的に評価する。また、FDG-PET 検査は、がん検診だけではなく、化学療法の治療効果判定にも用いられる[21]。Z-score は、化学療法の前後の治療効果を評価するための客観的評価値として利用できる可能性がある。

1.4 EOB 造影 MRI 画像における肝線維化の自動病期分類の開発

肝炎ウイルスに感染すると、肝線維化が起こる。この肝線維化は、正常な肝臓が肝硬変に進行する過程で出現する。肝硬変から肝がんへの発がん率は年 6-9 %であり、肝線維化の早期発見・早期治療は非常に重要である[22]。また、C型肝炎ウイルスによる肝硬変は、早期であればインターフェロンによる治療が可能であり、これは肝線維化の早期発見・早期治療の重要性を示している[23]。

肝線維化の確定診断は、病理診断により行われ、肝線維化の病期は F-Grade で評価される[24–26]。F-Grade は、正常肝(F0)、慢性肝炎(F1, F2, F3)、肝硬変(F4)と評価される。しかし、病理診断では、肝生検で肝臓の一部を採取する必要があるため、患者の身体的負担が大きい。また、肝生検で肝組織を採取する領域や病理医によって、F-Grade の評価は変動する可能性がある。

低侵襲的に肝線維化の病期を評価するために、MRI 検査や超音波検査を用いた画像診断法が報告されている。MRI 画像を用いた画像診断法では、Muthupillai らによる elastography 法[27-29]や、Watanabe らによる cine-tagging 法[30]が報告されている。これらの検査では、特殊な検査プローブが必要である。また、被検者の肝臓に振動を与え、その振動の程度を画像化するため侵襲的である。Colli らは、超音波検査を用いて肝臓表面の形態を評価し、肝線維化によって肝臓表面に現れる結節の評価が、肝線維化の病期の予測に有用であると報告している[31]。また、Goshima らは、肝線維化の病期を低侵襲的に評価するために、gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, 以下、EOB)を用いた MRI 画像が有用であると報告している[32]。

肝線維化の進行に伴う重要な画像所見として、左葉の腫大による辺縁の鈍化、肝右葉の縮小、肝臓辺縁の凹凸不整などの、肝臓辺縁の形態変化がある[24]。EOB 造影 MRI 検査で撮像される肝細胞相像は、肝臓実質が明瞭に描出されるため、肝臓の形状の把握に適している。本研究では、この肝細胞相像の特徴を活かし、肝臓表面の形態情報として肝臓輪郭線を抽出する。そして、この肝臓輪郭線から肝臓辺縁の凹凸不整を評価し、F-Grade の自動分類を試みる。EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像から得た肝臓輪郭線を用いて、病期を自動分類できれば、低侵襲的に F-Grade を評価できる。また、この EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像は、通常の検査で撮像されるため、特殊な機器や、追加撮像を必要としないため、被検者の身体的な負担も軽減できる。

1.5 本論文の目的と構成

本論文では、機能画像の代表例として、体幹部の FDG-PET 画像と肝臓の EOB 造影 MRI 画像を研究対象とした。本論文は、機能画像のための CAD システムの試作を行い、臨床的に有用な新たな CAD システムの可能性を探ることを目的とする。体幹部 FDG-PET 画像の CAD システムでは、脳機能解析で用いられる統計学的画像解析の概念を拡張した、体幹部の統計学的画像解析法を新たに開発する。EOB 造影 MRI 画像の CAD システムでは、肝線維化進展と肝右葉の表面形状との関連を明らかにし、その特徴量に基づいた病期の自動分類システムを開発する。

本論文の内容は、われわれがすでに発表した 3 本の原著論文の内容をまとめたものである[33-35]。そのため、本論文の図、表に、すでに公表された論文で使用した内容を一部改変して利用した。それらの利用は、該当雑誌の編集委員長の許諾、または各雑誌における著作物の利用方針に従っており、引用元の文献番号を明記した。

第 1 章では、CAD システムの概念、本研究で対象とした体幹部 FDG-PET 画像の統計学的画像解析法の開発と EOB 造影 MRI 画像を用いた肝線維化の自動病期分類法の開発について、その研究意義を述べる。

第 2 章では、体幹部 FDG-PET 画像の統計学的画像解析のための解剖学的標準化法と正常データベースの構築法について述べる。まず、正常データベースを構築するために、被検者の体格の形状、肝臓と膀胱の位置、体表面の形状の解剖学的標準化法について述べる。解剖学的標準化法を正常症例 243 例（男性：143，女性：100）に適用し、性別ごとの正常データベースを構築する。そして、本研究で構築した正常データベースが、体幹部 FDG-PET 画像の SUV の統計学的画像解析への利用の可能性について検討する。

第 3 章では、EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像からの、肝臓輪郭線の自動抽出法について述べる。本手法では、肝細胞相像の肝右葉に関心領域を設定し、その関心領域内から肝臓輪郭線を自動抽出する。本手法の抽出精度は、肝細胞相像 64 例から抽出した肝臓輪郭線と、放射線科医が手動抽出した手動輪郭線との比較から評価する。

第 4 章では、肝臓輪郭線の形状特徴に基づく自動病期分類について述べる。まず、肝臓輪郭線の自動抽出法を肝細胞相像 87 例に適用する。そして、その肝臓輪郭線と近似曲線との差分値の標準偏差を計算し、肝臓輪郭線の不整形度の特徴量とした。そして、その特徴量を用いて肝線維化の自動病期分類を行い、病理医の診断結果との関連について統計的に解析を行う。

最後に、第 5 章では、本論文の結論を述べる。

参考文献

- [1] 西村恒彦: 機能・代謝画像診断法と分子画像, 南山堂, 東京, 2003.
- [2] 高分子学会: イメージング (最先端材料システム One Point 10), 共立出版, 東京, 2012.
- [3] 菊池吉晃, 妹尾淳史, 安保雅博, 他: SPM8 脳画像解析マニュアル fMRI 拡散テンソルへの応用, 医歯薬出版, 東京, 2012.
- [4] 藤田広志: 医用画像のためのコンピュータ支援診断システムの開発の現状と将来 (解説), 日本写真学会雑誌, 66(5), 484-490, 2003.
- [5] Doi K: Diagnostic imaging over the last 50 years: research and development in medical imaging science and technology, *Phys Med Biol*, 7, 51(13), R5-27, 2006.
- [6] 藤田広志: 21 世紀の診断と治療に関わる画像技術, 次の 10 年の進歩は? CAD について, *医用画像情報学会雑誌*, 27(4), 81-84, 2010.
- [7] 桂川茂彦: 医用画像情報学(診療放射線技術選書), 南山堂, 東京, 2014.
- [8] Kano A, Doi K, MacMahon H, et al.: Digital image subtraction of temporally sequential chest images for detection of interval change, *Med Phys*, 21(3), 453-61, 1994.
- [9] Muramatsu C, Hara T, Endo T, et al.: Breast mass classification on mammograms using radial local ternary patterns, *Computers in Biology and Medicine*, 72, 43-53, 2016.
- [10] Zhou X, Ito T, Takayama R, et al.: First trial and evaluation of anatomical structure segmentations in 3D CT images based only on deep learning, *Brief Article, Medical Image and Information Sciences*, 33(3), 69-74, 2016.
- [11] Uchiyama Y, Abe A, Muramatsu C, et al.: Eigenspace template matching for detection of lacunar infarcts on MR images, *Journal of Digital Imaging*, 28(1), 116-122, 2015.
- [12] Muramatsu C, Takahashi T, Morita T, et al.: Similar image retrieval of breast masses on ultrasonography using subjective data and multidimensional scaling, *Breast Imaging (Proc. of 13th International Workshop on Breast Imaging, IWDM 2016)*, A.Tingberg, K.Lång and P.Timberg (Eds.), LNCS 9699, 43-50, Springer, 2016.
- [13] Fujita H, Hara T, Zhou X, et al.: Model Construction for Computational Anatomy: Progress Overview FY2009-FY2013, *Proc. of the Fifth International Symposium on the Project "Computational Anatomy"*, 25-35, 2014.
- [14] Fujita H, Hara T, Zhou X, et al.: A02-3 Function integrated diagnostic assistance based on multidisciplinary computational anatomy models - Progress overview FY2015 -, *Proc. of the 2nd International Symposium on the Project "Multidisciplinary Computational Anatomy"*,

- 91–101, 2016.
- [15] Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, et al.: Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3(3), 165–89, 1995.
- [16] Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, et al.: Stereotactic PET atlas of the human brain: aid for visual interpretation of functional brain images, *J Nucl Med*, 35(6), 949–54, 1994.
- [17] Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al.: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET, *J Nucl Med*, 36(7), 1238–48, 1995.
- [18] Talairach J, Tournoux P: *Co-planar Stereotaxic Atlas of the Human Brain: 3-Dimensional Proportional System - an Approach to Cerebral Imaging*, Thieme Medical Publishers, New York, 1988.
- [19] The MNI brain and the Talairach atlas,
<http://www.nil.wustl.edu/labs/kevin/man/answers/mnispace.html>
- [20] Keyes JW Jr: SUV: standard uptake or silly useless value?, *J Nucl Med*, 36(10), 1836–9, 1995.
- [21] 山根登茂彦, 大圓修身, 伊藤 哲, 他: FDG-PET による悪性リンパ腫化学療法の効果判定-初回薬剤投与後翌日の評価-, *日本医学放射線学会誌*, 62(14), 839–842, 2002.
- [22] 日本肝臓学会: C 型肝炎に起因する 肝がんの撲滅を目指して 19 年度, 日本印刷, 東京, 2007.
- [23] 工藤欣邦, 寺尾英夫, 有田毅, 他: インターフェロン療法により著明な肝線維化の改善を認めた C 型肝硬変の 1 例, *肝臓*, 39(4), 255–260, 1998.
- [24] 日本消化器病変学会: *肝硬変診療ガイドライン*, 南江堂, 東京, 2015.
- [25] Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al., Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately?, *Journal of Hepatology*, 50(1), 17–35, 2009.
- [26] Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al.: New Inuyama classification: New criteria for histological assessment of chronic hepatitis, *International Hepatology Communications*, 6(2), 112–119, 1996.
- [27] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman JP, et al.: Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves, *Science*, 269, 1854–1857, 1995.
- [28] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al.: MR elastography of the liver: Preliminary results, *Radiology*, 240(2), 440–448, 2006.

- [29] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al.: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index, *Radiology*, 245(2), 458–466, 2007.
- [30] Watanabe H, Kanematsu M, Kitagawa T, et al.: MR elastography of the liver at 3 T with cine-tagging and bending energy analysis: Preliminary results, *European Radiology*, 20(10), 2381–2389, 2010.
- [31] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al.: Severe liver fibrosis or cirrhosis: Accuracy of US for detection-analysis of 300 Cases, *Radiology*, 227(1), 89–94, 2003.
- [32] Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, et al.: Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: prediction of hepatic fibrosis stages using liver contrast enhancement index and liver-to-spleen volumetric ratio, *J Magn Reson Imaging*, 36(5), 1148–53, 2012.
- [33] Hara T, Kobayashi T, Ito S, et al.: Quantitative analysis of torso FDG-PET scans by using anatomical standardization of normal cases from thorough physical examinations, *PLOS ONE*, 10(5), e0125713, 2015.
- [34] 小林龍徳, 古川貴裕, 五島 聡, 他: EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発, *医用画像情報学会雑誌*, 30(3), 57–62, 2013.
- [35] Goshima S, Kanematsu M, Kobayashi T, et al.: Staging hepatic fibrosis: Computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging, *Hepatology*, 55(1), 328–329, 2012.

第2章 体幹部 FDG-PET 画像における 統計学的画像解析システムの開発

2.1 はじめに

がん細胞は、正常細胞よりも糖代謝が高い性質がある。2-deoxy-2-[18F]fluoro-d-glucose positron emission tomography (FDG-PET)検査は、がんの検出に優れている。FDG-PET 検査では、糖代謝を standardized uptake value (SUV)を用いて表現する。SUV は、組織領域の放射能濃度を、FDG の投与量と体表面積の値に基づく正規化により定義される[1, 2]。しかし、SUV は、FDG の投与量、被検者の血糖値、画像再構成法などの多くの変動要因に影響されるため、半定量的評価値といわれる[3, 4]。

体幹部 FDG-PET 画像では、全身の糖代謝を画像化する。一般に、正常臓器・組織の SUV は、2.0 よりも低いといわれる。糖代謝は、正常な臓器・組織においても行われている。例えば、脳、肝臓、褐色脂肪細胞は、正常であっても、糖代謝が盛んであり、SUV は比較的高い値を示す。一方、肺は糖代謝が低いため、SUV は低い値を示す。つまり、臓器・組織ごとに、正常な SUV は異なると考えられる。また、SUV は半定量的評価値であるため、臓器ごとに SUV は一定ではなく、範囲を持つと考えられる。読影医は、日々の読影経験と訓練から、臓器ごとの正常な SUV の範囲を熟知し、FDG-PET 画像を読影している。この正常な SUV の範囲を熟知するためには、多くの症例の読影が必要であり、時間を要する。つまり、FDG-PET 画像の読影の正確さには、読影経験が影響する可能性がある。

そこで、臓器ごとに正常な SUV の信頼区間を推定できれば、読影経験の差を補え、FDG-PET 画像の読影の精度向上と、臓器ごとの正常な SUV の熟知に有用であると考えられる。正常臓器の SUV について、その信頼区間の定義の重要性については、多くの研究者が報告している。Engel らは、全身 FDG-PET 画像の正常集積について報告している[5]。彼らは、読影医が FDG の正常集積について理解している必要があると結論付けている。Wang らは、正常臓器・組織の SUV の平均値について詳細に調査し、いくつかの臓器は SUV が 2.5 よりも高かったと報告している[6]。これらの結果は、臓器ごとに正常な SUV の信頼区間の提示が、診断精度の向上に有益である可能性を示している。また、Wang らは、被検者の SUV を、SUV の正常データベースと自動的比較ができれば有用であると結論付けている。

この正常群と異常群を比較する考え方は、すでに統計学的画像解析法として提案されている。多くの研究者が、認知症や脳機能解析[7-11]、全身の骨シンチグラフィ検査[12, 13]における統計学的解析法について提案している。しかしながら、体幹部 FDG-PET 画像の統計学的解析については報告されていない。統計的画像解析では、正常群となる正常データベースが必要である。脳機能解析における統計学的画像解析では、MRI 検査や PET 検査受け、健常であると確認された健常ボランティアの脳の画像から構築した正常データベースが用いられている。

FDG-PET 画像の体幹部の正常データベースを構築には、多数の正常症例が必要である。そこで、われわれは、日本国内で実施されている、がんの早期発見を目的として実施されている FDG-PET がん検診に注目した[14-19]。この FDG-PET がん検診を受診する被検者の多くは、健常者であり、多くの正常症例が得られる。ここで、これらの正常症例を用いた正常データベースを構築での問題点は、被検者ごとに、体格の形状、臓器の位置、体表面の形状が異なる点である。つまり、正常データベースの構築には、FDG-PET 画像における体格の形状、臓器の位置、体表面の形状を基準画像に位置と形状を位置合わせするための解剖学的標準化法が必要である。

本研究の目的は、FDG-PET 画像における SUV の統計的画像解析法の開発である。本手法は、体幹部 FDG-PET 画像の正常データベースに保存されている平均値と標準偏差に基づいて、被検者の SUV の Z-score を計算する。そして、Z-score から SUV の悪性度を定量評価する。

本論文では、まず、多数の正常症例に体格の形状、臓器の位置、体表面の形状の解剖学的標準化を行い、画素ごとに正常な SUV の平均値と標準偏差が保存された正常データベースを構築する。われわれは、これまでに FDG-PET 画像を用いた体幹部領域の画像変形手法とその技術について、いくつか報告しているが、異常症例を用いた本手法の評価は行っていない。そこで、本研究では、正常データベースに基づいて異常集積の Z-score を計算し、本研究で構築した正常データベースの統計学的画像解析法への利用の可能性について検討する。

本章は、われわれの FDG-PET 画像の統計学的画像解析法に関する先行研究の内容をまとめたものである[20]。そのため、本論文の図、表に、すでに公表された論文で利用した内容を一部改変して利用した。それらの利用は、当該雑誌における著作物の利用方針に従っており、引用元の文献番号を明記した。

2.2 方法

2.2.1 画像データベース

本研究は、岐阜大学の倫理委員会の承認を受けている(承認番号 23-131). 本研究では、大雄会病院で撮像された FDG-PET 画像の正常症例 243 例(男性:143, 女性:100)と、異常症例 63 例を用いた. すべての症例は、核医学専門医から確定診断を得ている. 正常症例の詳細を Table 2.1 に示す.

Table 2.1 Characteristics of the normal patients.

	Height[cm]	Weight[kg]	Age
Male (n = 143)	169 [153, 184]	70 [47, 110]	55 [34, 84]
Female (n = 100)	154 [142, 163]	51 [33, 80]	55 [39, 69]
Mean [min, max]			

本研究で使用した FDG-PET 画像の正常症例は、日本国内で実施されている健常人を対象とした FDG-PET がん検診の画像データである. われわれは、核医学専門医の読影記録に基づいて、FDG-PET 画像の正常症例と異常症例を収集した. 本研究で用いた正常症例は、Table 2.2 に示した 5 つの基準を満たした画像データである.

Table 2.2 Five criteria for the normal cases in this study.

1. FDG-PET 検査後 1 年以内に治療を受けていない.
2. 核医学専門医による読影において、異常所見を認めない.
3. 2 名の診療放射線技師によって異常所見が認められない.
4. 腎不全ではない.
5. Body Mass Index (BMI)が 36 以下である.

異常症例は、ひとつの臓器に対して複数の異常集積が認められる場合がある. 本研究では、1 名の診療放射線技師が、異常症例 63 症例から 432 個の異常集積を手動抽出した. 核医学専門医と、もう 1 人の診療放射線技師は、FDG-PET 画像上で 432 個の異常集積の位置を確認した. すべての異常集積は、生検によって、がんの確定診断がついている.

被検者の FDG-PET 画像は、PET 装置(Discovery LS, GE Medical Systems)を用いて撮像した. FDG の投与量は 140–200 MBq であり、上腕から静脈注射で投与した. FDG-PET

画像の撮像は、FDG の投与 1 時間後に実施された。PET の撮像中は、呼吸による画像のボケを最小限にするために、呼吸は浅くしてもらおうように指示した。筋肉への集積を抑えるために、FDG-PET 検査の撮像プロトコルは、ガイドラインに基づいて行われた[21]。

2.2.2 FDG-PET 画像の解剖学的標準化

われわれが開発した解剖学的標準化法は、体格の形状、肝臓と膀胱の位置、体表面の形状の解剖学的標準化のために FDG-PET 画像を変形する。本手法では、自動的に被検者の体幹部領域の認識と体幹部内にある複数の臓器を抽出する[20]。すべての正常症例は、事前に決定した標準体格の基準画像に合わせて、体格の形状、肝臓と膀胱の位置、体表面の形状の解剖学的標準化を行う。

はじめに、FDG-PET 画像内から、人体領域の抽出する。この人体領域の抽出では、SUV の閾値を 0.5 とした二値化処理とラベリング処理を行った。そして、ラベル画像内の最大体積を持つラベル番号を調べ、その領域を人体領域として抽出した。この処理は、FDG-PET 画像内に存在するノイズと体外領域に存在する高集積を除外するためである。FDG-PET 画像内に存在するノイズの SUV は低く、閾値処理で除外できる。また、体外領域にある高集積部分の体積は、人体領域に比べて小さいため、最大体積領域の調査により、体外にある高集積部分は除外できる。

人体領域の抽出後、体幹部領域を解剖学的な情報に基づいて基準画像の体幹部の形状、肝臓と膀胱の位置、体表面の形状に合わせて、解剖学的標準化を行った。この解剖学的標準化は、Fig.2.1 に示す 3 つの変形を自動処理できる。

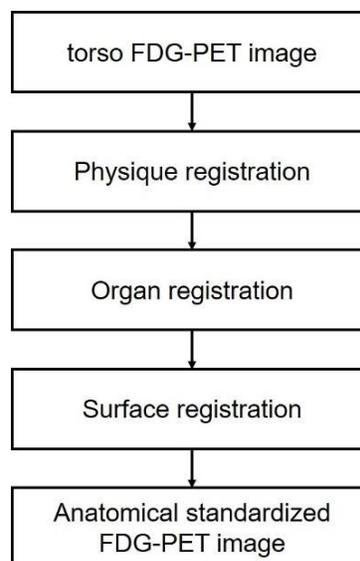


Fig.2.1 Flowchart of image registration of FDG-PET images.

体格の形状の解剖学的標準化のために、FDG-PET 画像から 3 次元的に人体領域を抽出後、Fig.2.2 に示す 6 つの面を決定した。それらの面で作られる直方体に対して、アフィン変換を行った。

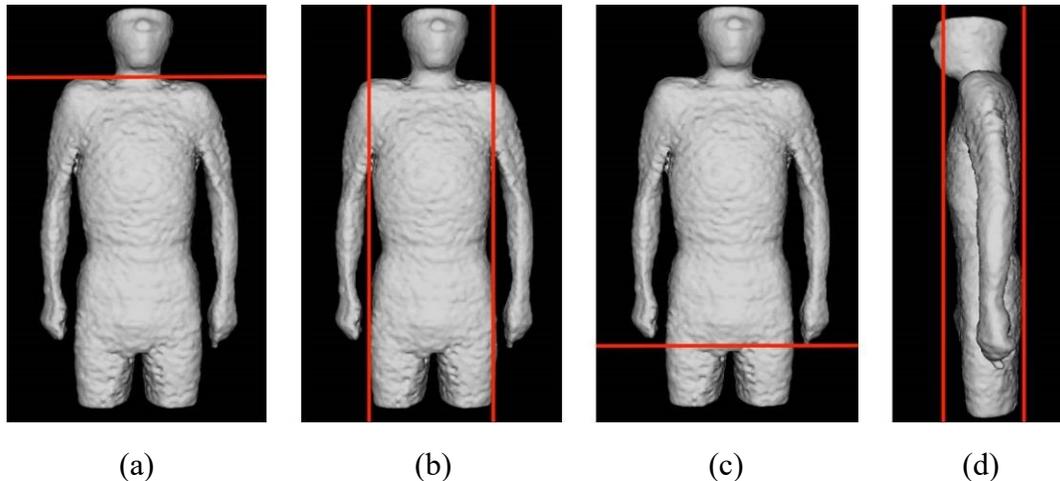


Fig.2.2 Determined planes (red lines) to extract torso region. (a) Neck-Shoulder (NS) plane. (b) Arms-Chest (AC) planes (left/right). (c) Thigh-Hips (TH) plane. (d) Anterior and Posterior (A, P) planes [20].

首と肩 (neck-shoulder : NS)は、FDG-PET 画像の横断面ごとに人体領域の面積を頭側から足側に調べ決定した。この面は、Fig.2.2(a)に示すように、人体領域の面積が最小領域を選択した。腕と肩 (arms-chest : AC)の面は、Fig.2.2(b)に示すように腋窩を通る面である。腋窩の位置は、FDG-PET 画像の体軸方向に画素値の総数を調べ、その画素値の総数が最小値の位置とした。Fig.2.3 は、NS 面と AC 面を決定するために矢状面と横断面の各スライスにおける画素値の総数の分布を示した 1 例である。

Fig.2.2(c)に示した大腿部と臀部 (thigh-hips : TH)の面は、人体領域の面積の数を体軸方向に調べ、決定した。Fig.2.4 は、臀部/腰と大腿部の領域のラベル画像である。Fig.2.4(a)に示すように、臀部/腰の領域では、Fig.2.4(b)に示した大腿部の領域に存在する 2 つの大きな円形が連結する。TH 面は、足側から頭側に人体領域の面の数を調べ、円の数が 1 つに連結した最初の平面として定義した。

Fig.2.2(d)に示す、体幹部領域の前 (anterior : A)と後 (posterior : P)の面は、体表面の位置から決定した。まず、人体領域の画素値の総数を人体の前面から後面の方向に調べた。そして、Fig.2.5 に示すように、A 面と P 面は、人体領域の分布の開始点と終点を最小値の位置を A 面と P 面の位置として決定した。頭部は、NS 領域から頭側の領域として人体領域から除外した。Fig.2.6 に示すように、6 つの面から体幹部領域に直方体を設定し、

体格の形状の解剖学的標準化を行った。Fig.2.6 に示すように、NS 面と TH 面の 4 つの角、A 面、P 面、左の AC 面、右の AC 面に、それぞれ {S1, S2, S3, S4}, {T1, T2, T3, T4}, {S1, S2, T2, T1}, {S4, S3, T3, T4}, {S1, T1, T4, S4}, {S2, T2, T3, S3} とした。

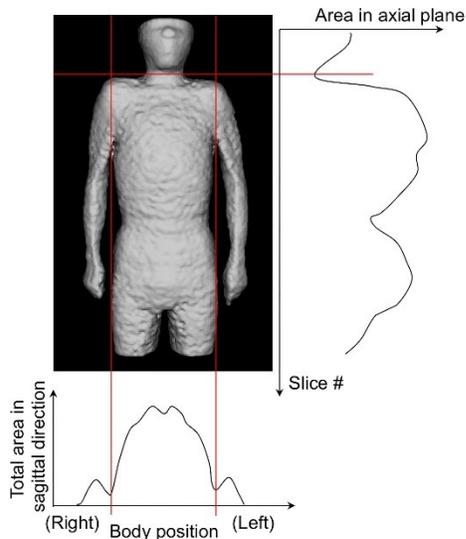


Fig.2.3 Area distributions in sagittal and axial directions to determine NS and AC planes [20].

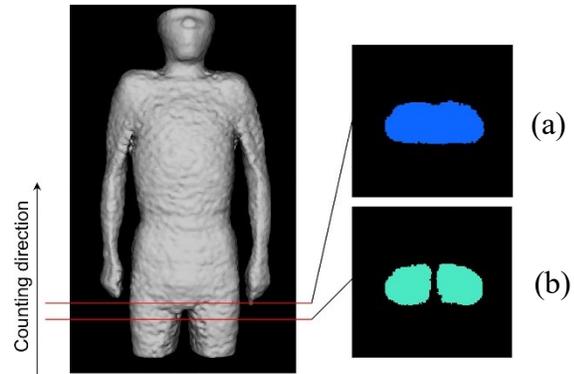


Fig.2.4 An example of labeled images in waist (a) and thigh (b) regions to be used for determining the TH plane [20].

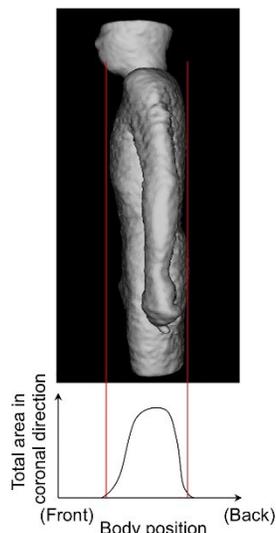


Fig.2.5 Area distributions in coronal direction to determine Anterior (A) and posterior (P) planes. Head region was excluded to count [20].

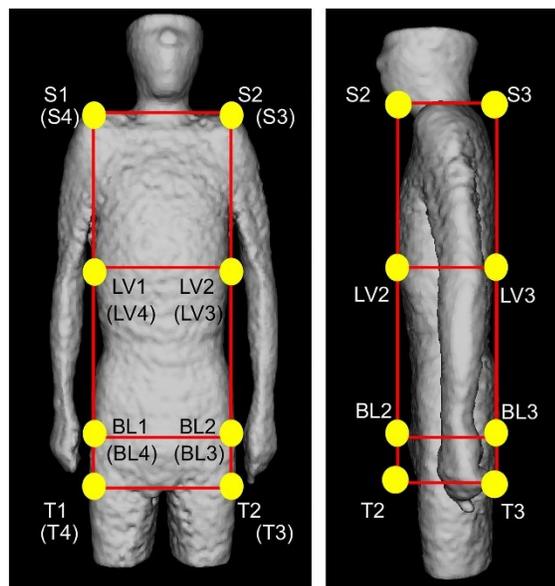


Fig.2.6 Automated configured points to represent NS, TH, A, P, BL and LV planes [20].

臓器の解剖学的標準化は、膀胱の解剖学的標準化、肝臓と肺の境界面に基づいた解剖学的標準化の2つの手順で行った。FDGは尿として体外に排出されるため、膀胱のSUVは高くなる。膀胱領域は人体領域から閾値処理により容易に抽出できる。膀胱のスライス位置は、人体領域の冠状面に対する閾値処理とラベリング処理により抽出した。そして、そのラベル画像から、膀胱の重心を計算した。膀胱 (bladder: BL)の面は、ラベル画像の横断面像を体軸方向に調べ、膀胱が存在する上端の面で定義した。Fig.2.6に示すように、先に決定した6つの面からなる直方体に、BL面の4点{BL1, BL2, BL3, BL4}を設定した。

6つの面とBL面を決定したあと、肝臓の解剖学的標準化をするために、人体領域の冠状面に閾値処理とラベリング処理を行い、肝臓を抽出した。頭側の肝臓の頂点は、肝臓と肺の境界面から定義し、その横断面の座標を肝臓 (liver: LV)の面として選択した。Fig.2.6に示したように、LV面で直方体に分割し、4点{LV1, LV2, LV3, LV4}を設定した。

これらの16点の制御点と8つの面から体幹部領域は表現できる。体幹部の解剖学的標準化は、これらの自動的に抽出された16点の制御点と、基準画像に手動で設定された16点の制御点を用いて行った。体幹部の形状の変形には、アフィン変換を用いた。ボクセル間のギャップの補間には、最近傍補間法を用いた。

体表面の形状の解剖学的標準化は、非剛体変形手法である **thin-plate spline (TPS)**法を用いた[22]。TPS法は、原画像と変形後の形状に平滑化処理を伴う空間写像により変形するために、原画像と変形後の形状に制御点の設定が必要である。はじめに、被検者の体幹部を変形するために制御点を基準画像に設定する。Fig.2.7に示したように、被検者の体格を変形するために、基準画像に設定した制御点と同数の制御点を設定した。制御点は、体表面に15度間隔で5スライス(約20mm)ごとに設定した。制御点の数は、男性で768点、女性は672点である。

解剖学的標準化を適用したすべての正常症例から計算した体幹部の正常なSUVの平均値と標準偏差の分布をFig.2.8に示す。これらの分布には、体幹部の正常なSUVの平均値と標準偏差が3次的に保存されている。そして、この分布を体幹部FDG-PET画像における正常データベースとした。この正常データベースは、体幹部における正常臓器の正常な糖代謝の表現とSUVの信頼区間の推定に利用する。

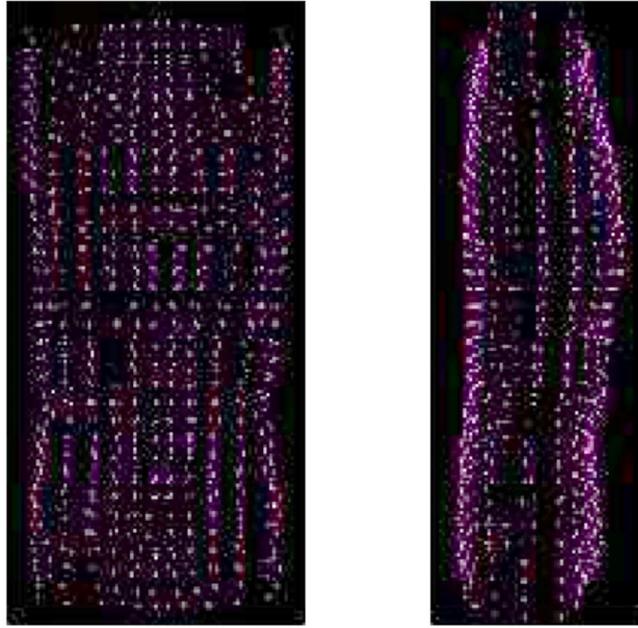


Fig.2.7 Given control points to register body surface [20].

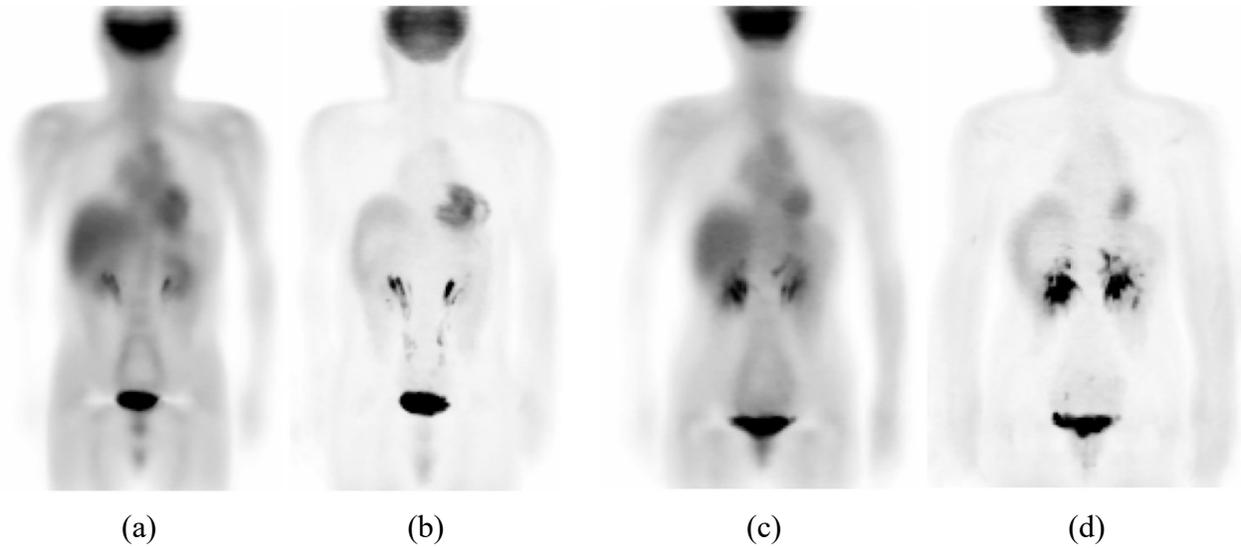


Fig.2.8 Calculated distributions of mean and SD in SUV for male and female in a coronal plane. Actual distributions are in 3D. (a) Mean distribution for male. (b) SD distribution for male. (c) Mean distribution for female. (d) SD distribution for female [20].

2.2.3 体幹部領域の SUV の Z-score の算出

正常症例と同様に、異常症例に対して解剖学的標準化を行った。そして、式(2.1)から被検者の SUV の Z-score を計算した。

$$Z - score(x, y, z) = \frac{P(x, y, z) - M(x, y, z)}{SD(x, y, z)} \quad (2.1)$$

ここで、 $M(x, y, z)$ と $SD(x, y, z)$ は、正常データベースの平均値と標準偏差である。 $P(x, y, z)$ は、画像変形後の被検者の SUV である。

2.3 結果

Fig.2.9 に示すように、432 個の異常集積の内、417 個の Z-score が 2.0 より大きくなった。そして、これは異常集積の SUV が統計的に異常であることを示している。異常が疑われる 250 個の異常集積のうち、6 個の集積は Z-score が 2.0 よりも低く、 SUV_{max} が 2.0 から 5.0 の間であった。Z-score が高い集積は、悪性度が高く、糖代謝が高い集積である可能性があるが、 SUV_{max} が 2.0 と 5.0 の間の異常集積であっても、Z-score は高い傾向にあった。

Fig.2.10 に大腸がんの症例を示す。異常集積領域の SUV は 2.1 であった。その SUV の平均値と標準偏差は、0.61 と 0.26 であった。その Z-score は 5.73 であった。膀胱には、SUV が高い領域が存在した。Fig.2.11 に示すように、膀胱への正常な集積は、Z-score においても正常な値であった。膀胱の SUV は 65.4 であったが、その Z-score は 1.84 であった。

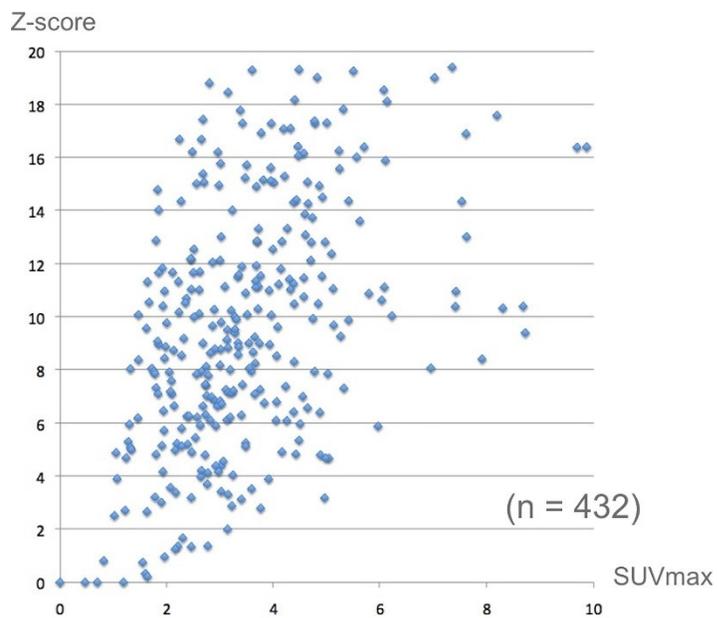


Fig.2.9 Distribution of SUV_{max} vs Z-score. It is apparent that the Z-scores of the most abnormal cases are greater than 2.0 [20].



Fig.2.10 Example of abnormal accumulation (colon cancer). The SUV of 2.1 was converted into Z-score of 5.73, because the mean and SD at the location (an arrow) were 0.61 and 0.26, respectively [20].



Fig.2.11 Example of normal accumulation (bladder). The SUV of 65.4 was converted into Z-score of 1.84, because the mean and SD at the location (an arrow) were 19.6 and 24.9, respectively [20].

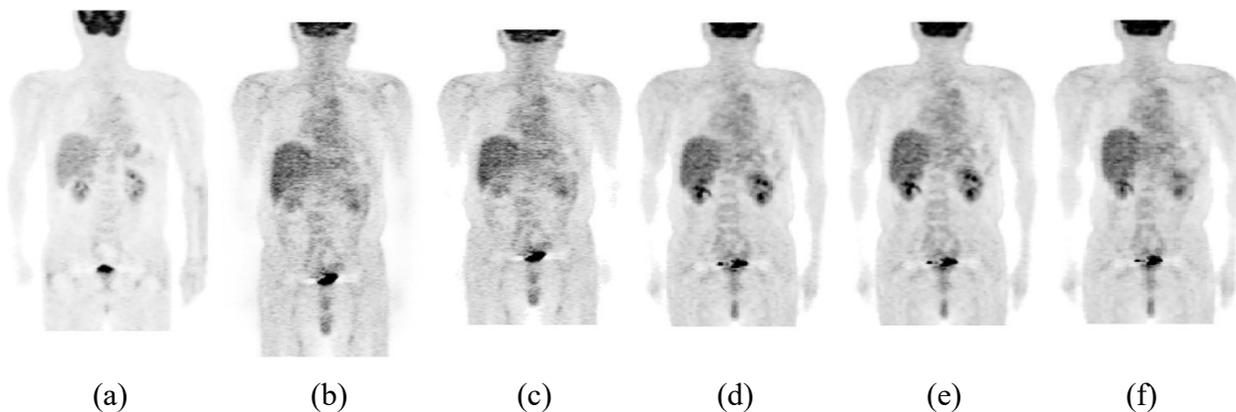


Fig.2.12 Standard body and registration example in a coronal plane. (a) A male standard body selected from normal database. (b) An another normal body to be deformed to the standard body shown in (a). (c) A result of physique registration. (d) A result of physique and bladder registration. (e) A result of physique, bladder, and liver registration. (f) A result of physique, organ, and surface registration [20].

2.4 考察

われわれは、FDG-PET 画像の統計学的画像解析に用いる正常データベースを構築した。この正常データベースの構築のために、半自動3次元画像変形による解剖学的標準化法を開発した。本手法は、煩雑な処理を除いており簡便な手法であるが、変形の結果は、正常データベースの平均値と標準偏差に影響するため、変形精度は重要である。Fig.2.12は、被検者の体格の形状、肝臓と膀胱の位置、体表面の形状の解剖学的標準化における各変形段階の画像の変化である。Fig.2.12(a)と Fig.2.12(b)を比較すると、肝臓の位置、膀胱の位置、体格は明らかに異なっている。Fig.2.12(c)は、体格を変形させた画像である。被検者の体格は、おおよそ基準画像と一致しているが、膀胱の位置が基準画像と一致していない。体格と膀胱の解剖学的標準化の結果を Fig.2.12(d)に示す。膀胱の位置、NS面、TH面は、よく一致しているが、肝右葉位置は、わずかに異なっている。Fig.2.12(e)に示すように、体格、肝臓、膀胱の解剖学的標準化により、基準画像への解剖学的標準化の結果は改善された。体格の変形に起因する誤差は、体表面付近で起こりやすいため、Fig.2.12(f)に示すように体表面の形状の解剖学的標準化が必要である。これらの結果は、解剖学的標準化における各変形の有効性を示している。

本手法を用いて構築した正常データベースから正常臓器の SUV を調べた。女性の肺と男性の肝臓の正常な SUV は、それぞれ 0.52 と 1.73 であった。この結果は、正常臓器の SUV は、その臓器・組織の糖代謝を反映するため、信頼区間が異なる可能性を示している。本研究で得られた SUV の平均値と、正常臓器の SUV の平均値と標準偏差について詳細に報告している Wang らの研究結果と比較を行った[6]。Wang らの研究では、肝臓の SUV についてグループ A は 2.06 ± 0.45 (年齢：30–55 才)、グループ B は 2.18 ± 0.44 (年齢：56–80 才)と報告している。彼らの結果と、われわれの結果について t 検定を行った結果、統計的な有意差が認められた。これは、FDG の投与量による違いによるものと考えられ、彼らの研究では、FDG の投与量は 540 ± 66 MBq であり、われわれの研究では、140–200 MBq である。

FDG-PET 画像の読影において、正常臓器・組織の SUV の範囲の理解は、診断精度の向上だけではなく、がん治療における化学療法の治療効果の評価に有用と考える。われわれが開発した統計学的画像解析システムは、SPM と 3D-SSP のように煩雑な手動処理が除外されており、コンピュータソフトウェア内に保存された平均値と標準偏差から、正常臓器の SUV の範囲を知ることができる。

FDG-PET 画像における体幹部領域の変形手法は、化学療法前後のまたは、過去と現在の連続した2回の検査間の経時的な変化を調べるための差分処理に応用できる。この差

分処理により，化学療法による SUV の経時変化を強調できる．Shiraishi らは，2 次元画像の骨シンチグラフィ画像の差分技術について提案している[23]．そして，この差分技術は骨転移を見つけるための観察者実験において良好な結果を示した．加野らは，2 次元の胸部 X 線画像における差分処理のための，画像変形手法を提案している[24]．われわれの手法では，体幹部を同じ形状に変形できるため，過去画像と現在画像の差分処理は簡便にできる．よって Z-score の経時変化に基づく読影は，われわれの開発した統計学的画像解析法を用いて実現できる．

今後の課題は，PET/CT 画像を用いた CT 画像の臓器分割と完全な解剖学的標準化である．われわれは，これまでに CT 画像を用いた自動臓器認識手法を開発している[25,26]．われわれの先行研究では，PET/CT 装置の CT 画像は解像度が低いにもかかわらず，解像度が約 5–10 mm の PET 画像で，臓器の位置を認識できた．先行研究で開発した臓器認識技術と，本研究で提案した変形技術の組み合わせは，高精度な臓器認識と，全自動解剖学的標準化が実現できる可能性がある．

2.5 まとめ

われわれは，FDG-PET 画像の統計学的画像解析を実現するための解剖学的標準化法を開発した．この解剖学的標準化法は，体幹部の SUV の正常データベースを構築するための簡便な画像変形手法である．本手法を用いて構築した正常データベースは，FDG-PET 画像における異常集積の検出に有用であった．また，正常データベースに基づいた Z-score から，SUV が明らかに異常を示さない異常集積であっても検出できる可能性を示した．本研究の結果は，FDG-PET 検査画像を対象としたコンピュータ支援診断・検出の統計学的画像解析法として応用できる可能性がある．

参考文献

- [1] Kim CK, Gupta NC, Chandramouli B, et al.: Standardized uptake values of FDG: body surface area correction is preferable to body weight correction, J Nucl Med, 35(1), 164–7, 1994.
- [2] Huang SC: Anatomy of SUV. Standardized uptake value, Nucl Med Biol, 27(7), 643–6, 2000.
- [3] Keyes JW Jr: SUV: standard uptake or silly useless value?, J Nucl Med, 36(10), 1836–9, 1995.

- [4] Visser EP, Boerman OC, Oyen WJ: SUV: from silly useless value to smart uptake value, *J Nucl Med*, 51(2), 173–5, 2010.
- [5] Engel H, Steinert H, Buck A, et al.: Whole-body PET: physiological and artifactual fluorodeoxyglucose accumulations, *J Nucl Med*, 37(3), 441–6, 1996.
- [6] Wang Y, Chiu E, Rosenberg J, et al.: Standardized uptake value atlas: characterization of physiological 2-deoxy-2-[18F]fluoro-D-glucose uptake in normal tissues, *Mol Imaging Biol*, 9(2), 83–90, 2007.
- [7] Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, et al.: Spatial registration and normalization of images. *Human Brain Mapping*, 3(3), 165–89, 1995.
- [8] Minoshima S, Koeppe RA, Frey KA, et al.: Stereotactic PET atlas of the human brain: aid for visual interpretation of functional brain images, *J Nucl Med*, 35(6), 949–54, 1994.
- [9] Minoshima S, Frey KA, Koeppe RA, et al.: A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET, *J Nucl Med*, 36(7), 1238–48, 1995.
- [10] Tang BN, Minoshima S, George J, et al.: Diagnosis of suspected Alzheimer's disease is improved by automated analysis of regional cerebral blood flow, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 31(11), 1487–94, 2004.
- [11] Ishii K, Kanda T, Uemura T, et al.: Computer-assisted diagnostic system for neurodegenerative dementia using brain SPECT and 3D-SSP, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 36(5), 831–40, 2009.
- [12] Sadik M, Hamadeh I, Nordblom P, et al.: Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans, *J Nucl Med*, 49(12), 1958–65, 2008.
- [13] Sadik M, Suurkula M, Hoglund P, et al.: Quality of planar whole-body bone scan interpretations—a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 35(8), 1464–72, 2008.
- [14] Ide M, Suzuki Y: Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? For, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32(3), 339–41, 2005.
- [15] Weckesser M, Schober O: Is whole-body FDG-PET valuable for health screening? Against, *Eur J Nucl Med Mol Imaging*, 32(3), 342–3, 2005.
- [16] Minamimoto R, Senda M, Uno K, et al.: Performance profile of FDG-PET and PET/CT for cancer screening on the basis of a Japanese Nationwide Survey, *Ann Nucl Med*, 21(9), 481–98, 2007.

- [17] Minamimoto R, Senda M, Terauchi T, et al.: Analysis of various malignant neoplasms detected by FDG-PET cancer screening program: based on a Japanese Nationwide Survey, *Ann Nucl Med*, 25(1), 45–54, 2011.
- [18] Yasuda S, Shohtsu A: Cancer screening with whole-body 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography, *Lancet*, 350(9094), 1819, 1997.
- [19] Yasuda S, Ide M, Fujii H, et al: Application of positron emission tomography imaging to cancer screening, *Br J Cancer*, 83(12), 1607–11, 2000.
- [20] Hara T, Kobayashi T, Ito S, et al.: Quantitative analysis of torso FDG-PET scans by using anatomical standardization of normal cases from thorough physical examinations, *PLOS ONE*, 10(5), e0125713, 2015.
- [21] Delbeke D, Coleman RE, Guiberteau MJ, et al.: Procedure guideline for tumor imaging with 18F-FDG PET/CT 1.0, *J Nucl Med*, 47(5), 885–95, 2006.
- [22] Bookstein FL: Principal Warps—Thin-Plate Splines and the Decomposition of Deformations, *Ieee Transactions on Pattern Analysis and Machine Intelligence*, 11(6), 567–85, 1989.
- [23] Shiraishi J, Li Q, Appelbaum D, et al.: Development of a computer-aided diagnostic scheme for detection of interval changes in successive whole-body bone scans, *Med Phys*, 34(1), 25–36, 2007.
- [24] Kano A, Doi K, MacMahon H, et al.: Digital image subtraction of temporally sequential chest images for detection of interval change, *Med Phys*, 21(3), 453–61, 1994.
- [25] Kamiya N, Zhou X, Chen H, et al: Model-Based Approach to Recognize the Rectus Abdominis Muscle in CT Images, *Ieice T Inf Syst*, E96d(4), 869–71, 2013.
- [26] Zhou X, Xu R, Hara T, et al.: Development and evaluation of statistical shape modeling for principal inner organs on torso CT images, *Radiol Phys Technol*, 7(2), 277–83, 2014.

第3章 EOB 造影 MRI 画像における

肝臓輪郭線の自動抽出法の開発

3.1 はじめに

わが国において、がんの死亡者数は増加傾向にある[1]。肝細胞がんは、正常肝細胞が種々のウイルスによって引き起こされるウイルス性肝炎が原因であり、肝炎が持続すると慢性肝炎、肝線維化、肝硬変を経て発症する。肝細胞がんの治療では、早期の肝線維化の段階であればインターフェロン治療によって症状の進行を抑えられるため、早期発見・早期治療が重要である。

近年、肝細胞がんの画像診断において gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, 以下, EOB) を用いた核磁気共鳴撮影 (magnetic resonance imaging: MRI) 検査が注目されている[2]。MRI 検査を用いた肝細胞がんの画像診断では、造影 MRI 検査が行われ、正常肝組織と病変組織の血流の違いにより、病変領域を評価する。EOB は、正常肝組織に特異的に取り込まれる性質があり、正常肝組織が強く造影されるため、正常肝組織と病変組織のコントラストが明瞭に描出される。また、MR 画像では、肝臓と周辺に存在する脂肪との境界がコンピュータ断層 (computed tomography: CT) 画像よりも鮮明であり、特に、肝細胞相像では、肝実質が最も明瞭に観察できる。

肝線維化の確定診断は、病理診断により行われ、肝線維化の病期は F0 から F4 までの F-Grade で評価される[3-5]。しかし、病理診断では、肝生検で肝臓の一部を採取する必要があり、患者の身体的負担が大きい。また、肝生検で肝組織を採取する領域や病理医によって、F-Grade の評価が変動する可能性がある。

そこで、低侵襲的に肝硬変の診断を行うために、MRI 検査や超音波検査を用いた画像診断法が報告されている。肝硬変が進行した肝臓では、肝組織の線維化が進み、肝臓の弾性が失われる、この肝臓の弾性を MRI 検査で評価する手法が報告されている。具体的には、Muthupillai らによる elastography 法[6-8]や、Watanabe らによる cine-tagging 法[9]がある。しかし、elastography 法では、肝臓に振動プローブから出る振動を直接肝臓に当てる必要があるため、患者の身体的負担がある。また、cine-tagging 法は、撮像タイミングと患者の呼吸を合わせる必要があり、弾性の評価は患者の呼吸により変動する。また、Colli らは、超音波検査を用いた肝臓表面の評価を行い、肝線維化によって肝臓表面に現

れる結節の評価は、肝線維化の病期の予測に有用であると報告している[10].

われわれは、肝細胞相像では、肝臓実質が明瞭に描出される特徴を利用して、肝臓全体の辺縁の形状を解析し、EOB 造影 MRI 画像から肝線維化の自動病期分類法を開発している。まず、F-Grade が F0 から F2 までの症例であれば、インターフェロン治療が有効であり症状の進行を抑えられる可能性があるといわれている。そこで、初期的な検討として、F0–F2 群と F3–4 群の自動分類を目的とする。われわれは、これまでに、EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像から肝臓輪郭線の自動抽出法に関する報告を行った[11]。この報告は、まだ初期の結果であり、画像データ数が少なく十分な検討ができていなかった。そこで本論文では、新たに画像データ数を追加するとともに、コンピュータで自動抽出した肝臓輪郭線と、手動抽出した輪郭線との精度を比較・評価し、肝線維化の画像解析への有用性を検討した。

本章は、われわれの EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像を用いた肝臓輪郭線の自動抽出法に関する先行研究の内容をまとめたものである[12]。そのため、本論文の図、表に、すでに公表された論文で使用した内容を一部改変して利用した。それらの利用は該当雑誌の編集委員長の許諾を得ており、引用元の文献番号を明記した。

3.2 方法

3.2.1 使用画像

使用画像は、岐阜大学附属病院において MRI 装置 (Achieva 3.0 T, PHILIPS 社製) で撮像された EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像 64 症例を用いた。すべての使用画像は、病理医によって、病理診断が確定されている。これらの F-Grade の内訳は、F0 : 9 例, F1 : 15 例, F2 : 12 例, F3 : 11 例, F4 : 17 例である。また、すべての画像に対して、肝臓表面の不整形状を目視で観察するために、bicubic 法による画像の 2 倍拡大を行ったあと、放射線科医(S.G.)が肝線維化の特徴が現れている肝臓の右葉領域を、手動で輪郭線を描いた。よって、手動輪郭線を表示した画像が原画像と組になっている。使用画像のマトリクスサイズは 512×512, 再構成直径は 420 mm (1 画素 = 0.82 mm), スライス厚 4.00–5.60 mm, スライス間隔(スライスギャップ)は 2.00–2.80 mm である。なお、本研究は岐阜大学の倫理審査委員会によって承認を得ている。

3.2.2 肝臓輪郭線の自動抽出法の概要

本手法の処理手順を Fig.3.1 に示す. 本手法では, まず, 放射線科医が手動で設定した関心領域 (Region of Interest: ROI)に対してアンシャープマスク処理を用いて肝臓辺縁部輪郭線の鮮鋭化を行う. 次に, 二値化処理により肝臓領域を抽出し, 肝臓領域から肝臓輪郭線をする. そして, 自動抽出した肝臓輪郭線から特徴量を算出し, F-Grade の評価を行う.

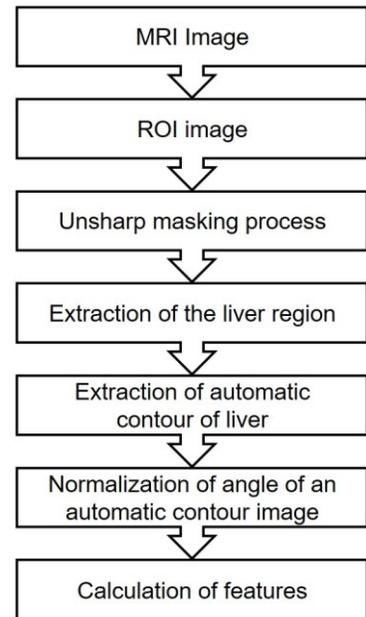


Fig.3.1 Flow chart of an automatic extraction of liver contour [12].

3.2.3 ROI 画像の作成

1名の放射線科医(S.G.)が肝線維化の特徴が現れている領域に 64×64 pixels の ROI を設定した. その後, 輪郭線の細かな変化を得るため, bicubic 法により 2 倍に拡大した. 設定した ROI 画像の例を Fig.3.2 に示す. Fig.3.2(a)は, 原画像に 64×64 pixels の ROI を設定した画像であり, Fig.3.2(b)は, ROI 画像を拡大表示した画像である.

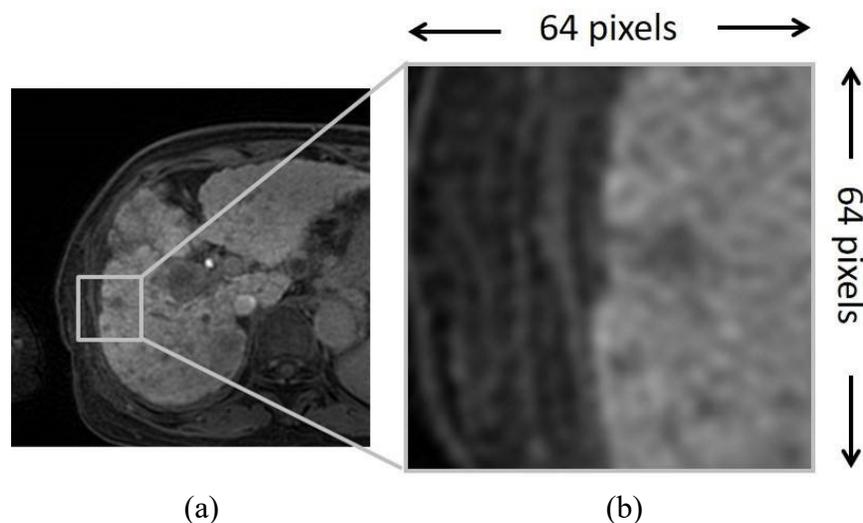


Fig.3.2 Example of selecting an ROI in fibrosis region [12]. (a) Manually selected ROI and (b) magnified ROI image.

3.2.4 アンシャープマスク処理を用いた肝臓輪郭線の強調

対象領域に対して、肝臓と筋肉や脂肪などの周辺組織の境界を強調するために、アンシャープマスク処理[13]により、肝臓輪郭線を強調した。アンシャープマスク処理では、まず、式(3-1)に示すガウス関数より、2次元のガウスフィルタの重み係数 $g(x, y)$ を求めた。

$$g(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left(-\frac{x^2 + y^2}{2\sigma^2}\right) \quad (3-1)$$

ここで、 σ^2 は標準偏差である。

次に、式(3-2)より、ガウスフィルタ処理を行い、原画像 $f(x, y)$ の平滑化処理を行った。

$$f_{sm}(x, y) = g(x, y) * f(x, y) \quad (3-2)$$

ここで、 $f(x, y)$ は原画像、 $f_{sm}(x, y)$ は平滑化画像、 $*$ はコンボリューション積分の記号である。続いて、ガウスフィルタ処理で作成した平滑化画像に対して、式(3-3)よりアンシャープマスク処理を行った。

$$f_{um}(x, y) = \frac{f(x, y) - wf_{sm}(x, y)}{1 - w} \quad (3-3)$$

ここで、 $f(x, y)$ は原画像、 $f_{sm}(x, y)$ は平滑化画像、 w は重み係数、 $f_{um}(x, y)$ はアンシャープマスク画像である。アンシャープマスク処理を行う半径 r ($1 \leq r \leq 15$) と w ($0.1 \leq w \leq 0.9$) の値は、1 症例ごとに r と w を変え、すべての組み合わせ(135 組)を目視で評価し、64 症例に対して肝臓と周辺臓器・組織の境界が明瞭に強調できる r と w の値を決定した。半径 r と w はそれぞれ経験的にその結果、 $r = 6$ pixels、 $w = 0.9$ とした。ROI 画像にアンシャープマスク処理を行った画像の例を Fig.3.3 に示す。Fig.3.3(a)は ROI 画像、Fig.3.3(b)はアンシャープマスク処理後の画像である。両画像を比較すると、アンシャープマスク処理によって肝臓と周辺の臓器組織との境界が明瞭になっていることが分かる。

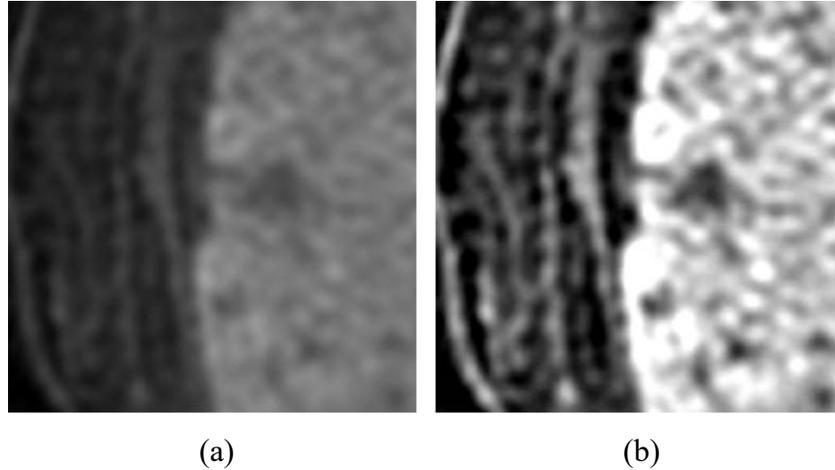


Fig.3.3 Edge enhancement processing using the unsharp-masking filter [12]. (a) original ROI image and (b) unsharp-masking filtered image ($r=6$ pixels, $w=0.9$).

3.2.5 肝臓領域の自動抽出

肝臓領域を自動抽出するために p-tile 法[14]を用いて二値化処理を行い、その後にラベリング処理を行った。ラベリングされた各領域の画素値の数を各領域の面積とし、最大面積を持つ領域を肝臓領域として抽出した。p-tile 法の閾値は、64 症例を用いて、1 症例につき閾値を 35–65 %の間で変化させた二値化画像を目視で評価し、周辺臓器・組織の過抽出を抑えて肝臓領域が抽出できる閾値を決定した。その結果、経験的に閾値を 50 %とした。Fig.3.4 にアンシャープマスク画像に、p-tile 法を用いて二値化処理を行ったあと、最大面積領域を肝臓領域とした画像例を示す。Fig.3.4(a)は、Fig.3.3(b)のアンシャープマスク画像に p-tile 法を用いて二値化処理を行った画像である。Fig.3.4(b)は、Fig.3.4(a)の二値化画像から最大面積領域として抽出した“肝臓領域画像”である。

3.2.6 肝臓輪郭線の自動抽出

肝臓輪郭線の抽出は、上記の手法で得られた肝臓領域画像に対して輪郭追跡処理を用いて行った。輪郭線の追跡処理の追跡開始点は、Fig.3.5(a)に示すように二値化画像の画像左上からラスタ走査を行い、最初に肝臓領域画像として判定された座標を用いた。そして、追跡開始点から 8 近傍の画素値を調べ、反時計回りに画像の下端まで輪郭追跡を行い、肝臓輪郭線を抽出した。Fig.3.5(b)は、肝臓領域画像から抽出した肝臓輪郭線の例である。

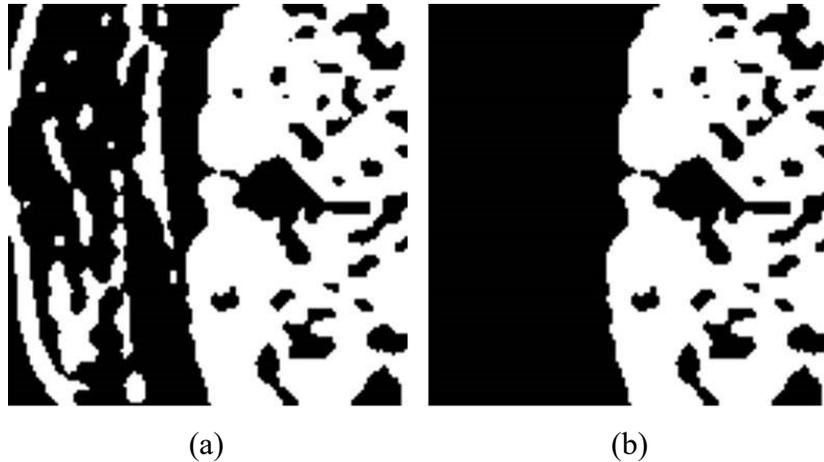


Fig.3.4 Example of an automatic extraction of a liver region [12]. (a) binary image and (b) “liver region” image.

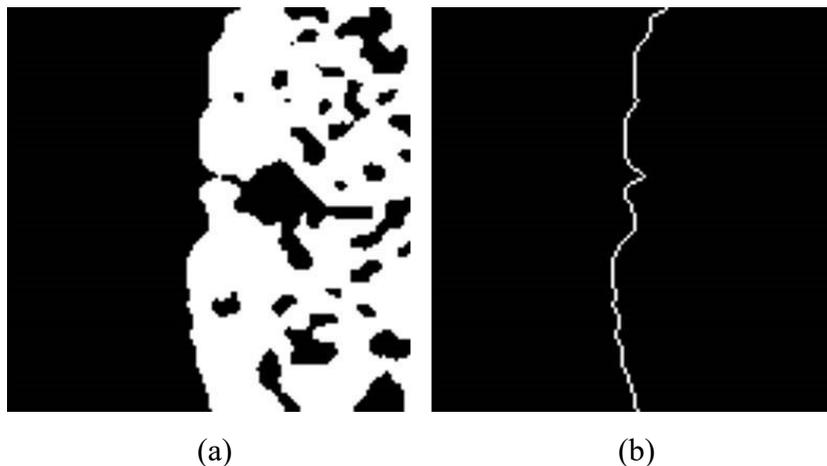


Fig.3.5 Automatic extraction of a liver contour for the same case in Fig.3.3 and Fig.3.4 [12]. (a) liver region image (same as in Fig.3.4(b)) and (b) liver- contour determined image.

3.2.7 自動輪郭線の傾きの正規化

放射線科医が、設定した ROI の位置は画像ごとに異なるため、ROI を設定する位置によって肝臓輪郭線の傾きが異なる.そこで、全症例の肝臓輪郭線の傾きを揃えるために、Fig.3.6(a)に示すように肝臓輪郭線の始点と終点の x 座標を調べ、 x 座標が等しくなるように肝臓輪郭線を θ° 回転させた.そして、回転後の肝臓輪郭線に対して左側から肝臓輪郭線を探索し、Fig.3.6(b)に示すように正規化した自動輪郭線を作成した.

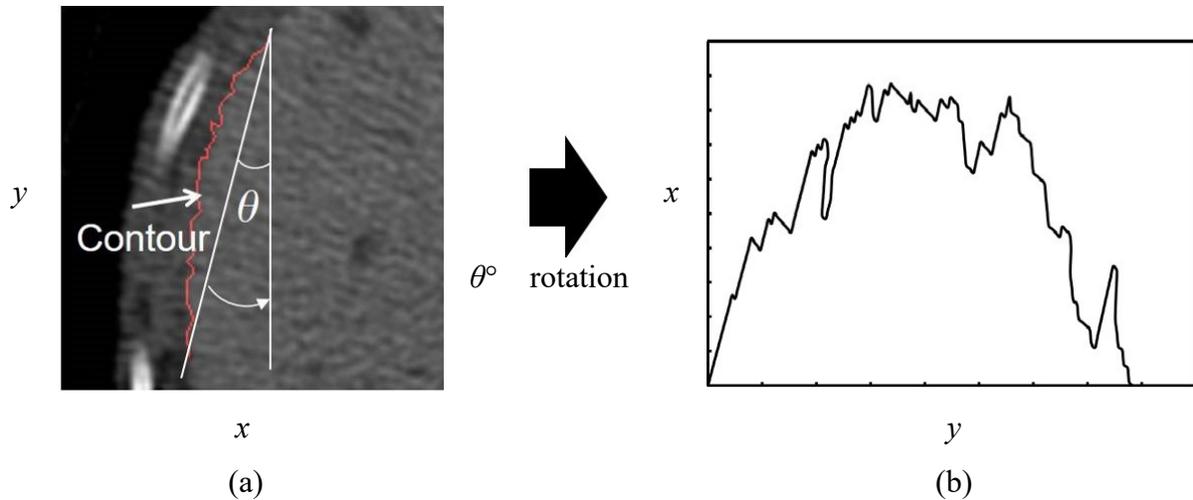


Fig.3.6 Normalization of angle in an automatic contour determination [12]. Contour before (a) and after (b) the normalization.

3.2.8 自動輪郭線からの特徴量の算出

正常な肝臓の表面は滑らかであるため、輪郭線は滑らかであると考えられる。しかし、本手法で用いた肝線維化の症例には、正常時に撮像した MRI 画像がないため、実際の MRI 画像を用いて正常な肝臓輪郭線と肝線維化が進行した肝臓輪郭線の比較は難しい。そこで、本手法では、Fig.3.7(a)に示すように、自動輪郭線から式(3-4)と式(3-5)より最小二乗近似を用いて、多項式近似曲線を求め、簡易的に正常な肝臓表面の輪郭線を作成した[15]。多項式近似曲線の次数は、式(3-6)より各自動輪郭線の決定係数 R^2 が、最も高くなる次数を用いた[16]。

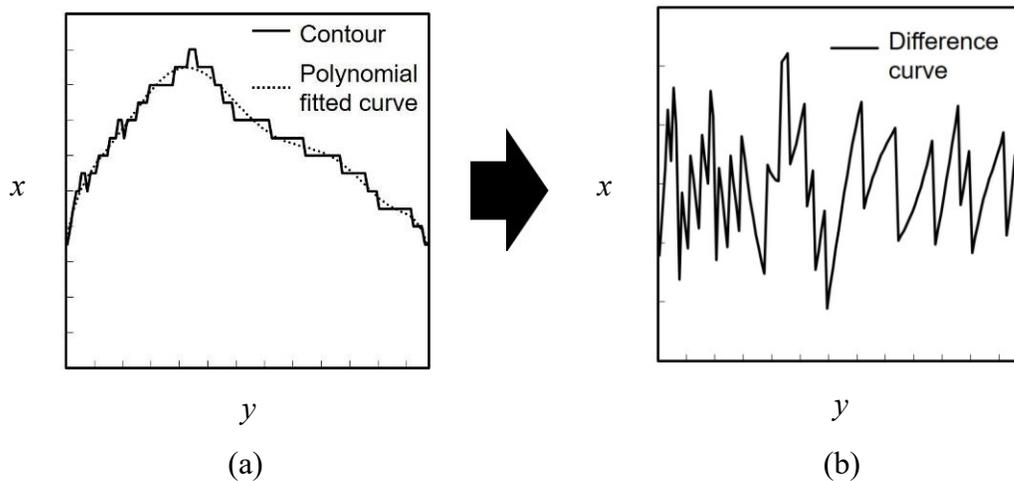


Fig.3.7 The differences of a polynomial fitted curve and a liver contour [12]. (a)Polynomial fitted curve and (b) difference curve between the fitted curve and manual contour.

$$f(y, w) = w_0 + w_1 y + w_2 y^2 + \dots + w_M y^M = \sum_{j=0}^M w_j y^j \quad (3-4)$$

$$E(w) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \{f(y_n, w) - x_n\}^2 \quad (3-5)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N (\hat{x} - x_n)}{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})} \quad (3-6)$$

ここで、 $E(w)$ は誤差二乗和、 N はデータ数、 $f(y, w)$ は多項式、 y_n は自動輪郭線の y 座標の値、 w は多項式の重み係数、 M は多項式近似曲線の次数、 x_n は自動輪郭線の x 座標の値、 \hat{x} は近似式より求めた x 座標の推定値、 \bar{x} は x 座標の平均値である。

次に、肝臓表面の不整形を定量的に評価するために、Fig.3.7(b)に示したように、自動輪郭線と多項式近似曲線の差分曲線を作成した。肝線維化が進行した肝臓では、差分値の変動が大きくなると考えられるため、差分曲線の標準偏差を算出した。本手法では、この差分曲線の標準偏差を F-Grade を自動分類するための特徴量として用いた。

3.3 結果と考察

3.3.1 自動輪郭線と手動輪郭線の比較

手動輪郭線と自動輪郭線の誤差を評価するために、式(3-7)を用いて自動輪郭線と手動輪郭線の平均誤差 $error_{mean}$ を算出した。ここで、 (x_n, y_n) は、自動輪郭線の座標、 (x_m, y_m) は手動輪郭線の座標である。

$$error_{mean} = \sqrt{(x_n - x_m)^2 + (y_n - y_m)^2} \quad (3-7)$$

各 F-Grade の $error_{mean}$ は、F0 : 0.70 mm, F1 : 0.78 mm, F2 : 0.71 mm, F3 : 0.86 mm, F4 : 0.82 mm であり、全体の平均誤差は 0.78 mm であった。すなわち、本手法の $error_{mean}$ は、1 画素以内(1 画素 = 0.82 mm)の誤差であり、自動輪郭線は手動輪郭線と、ほぼ同等であると考えられる。Fig.3.8 に自動輪郭線の抽出結果の例を示す。Fig.3.8(a)は F0 の ROI

画像, Fig.3.8(b)は自動輪郭線, Fig.3.8(c)は手動輪郭線である. Fig.3.8(b)と Fig.3.8(c)を比較すると, ほぼ同等の輪郭線形状が得られていることが分かる. Fig.3.8(d)は F4 の ROI 画像, Fig.3.8(e)は F4 の自動輪郭線, Fig.3.8(f)は手動輪郭線である. Fig.3.8(e)と Fig.3.8(f)の輪郭線を比較すると, 手動輪郭線で抽出されている表面の不整形状が, 自動輪郭線では抽出できていないことが分かる.

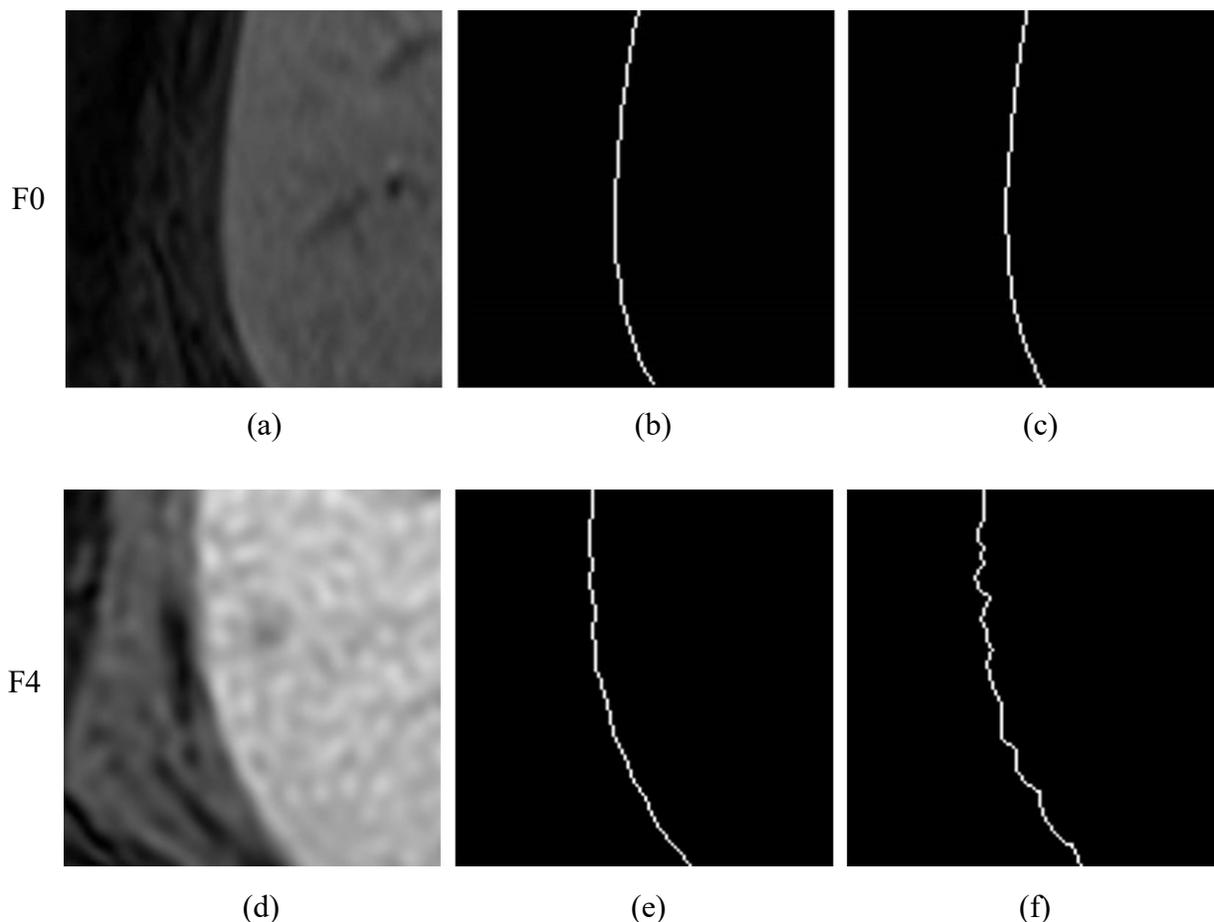


Fig.3.8 Comparison of the automatic and manual contours for F0 (upper) and F4 (lower) [12]. (a) ROI image (F0), (b) automatic contour (F0), (c) manual contour (F0), (d) ROI image (F4), (e) automatic contour (F4), and (f) manual contour (F4).

この原因として, 自動輪郭線が手動輪郭線に比べて, 輪郭線が平滑化されている影響が考えられる. Fig.3.9(a), (b)は F0 の画像であり, 肝臓と他の組織の境界が明瞭である. しかし, Fig.3.9(c), (d)に示す F4 の画像では, 肝臓と他の組織の境界が不明瞭であり, 肝線維化の進行とともに肝臓の表面に現れる細かな結節の影響により, F0 の症例に比べて肝臓と周辺組織の境界が不明瞭になっている. この細かな結節からなる表面の

不整形状が，アンシャープマスク処理における r と w のパラメータの影響により肝臓辺縁が平滑化処理により平滑化されてしまい，輪郭線として抽出されるべき不整形状が抽出できない可能性がある．

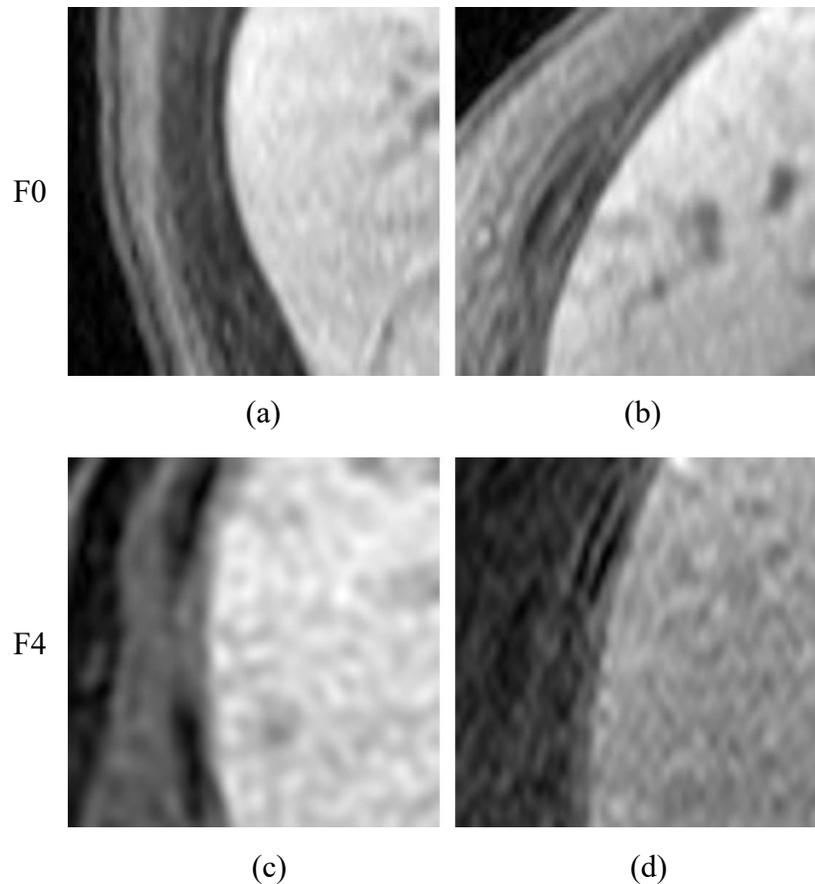


Fig.3.9 Liver contours of F0 (upper) and F4 (lower) cases [12]. (a) and (b): ROI images of F0, (c) and (d): ROI images of F4.

3.3.2 差分曲線の標準偏差による F-Grade の分類

自動輪郭線から求めた特徴量を用いて F-Grade を分類した結果を Fig.3.10(a)に示す．各 F-Grade の標準偏差の平均値について Tukey 検定を行った結果，F2 と F3 には統計学的な有意差を認めた($p < 0.05$)．しかし，F0-F2 群間および F3-F4 群間には，それぞれ統計学的な有意差を認めなかった．この結果から，本特徴量は，F0-F2 の群と F3-F4 以上の群の分類に有用であると考えられる．しかし，Fig.3.10(b)に示すように手動輪郭線を用いた場合と比較すると，自動輪郭線は，F2 群と F3 群の分布が重なっている症例が多くなっている．この原因は，自動輪郭線では細かな変動を含む輪郭線部分が平滑化されており，輪郭線の不整形状が忠実に抽出（再現）できていないためであると考えられる．Fig.3.11 に

F2 と F3 の自動輪郭線と手動輪郭線とを比較した例を示す. Fig.3.11(a)–(c)は F2 の症例, Fig.3.11(d)–(f)は F3 の症例である. Fig.3.11(b)に示した F2 の自動輪郭線と Fig.3.11(c)の手動輪郭線では, ほぼ同等の輪郭線形状が得られている. しかし, Fig.3.11(e)の自動輪郭線と Fig.3.11(f)の手動輪郭線を比較すると, 自動輪郭線では, 手動輪郭線で抽出されている不整形が忠実に抽出できていない.

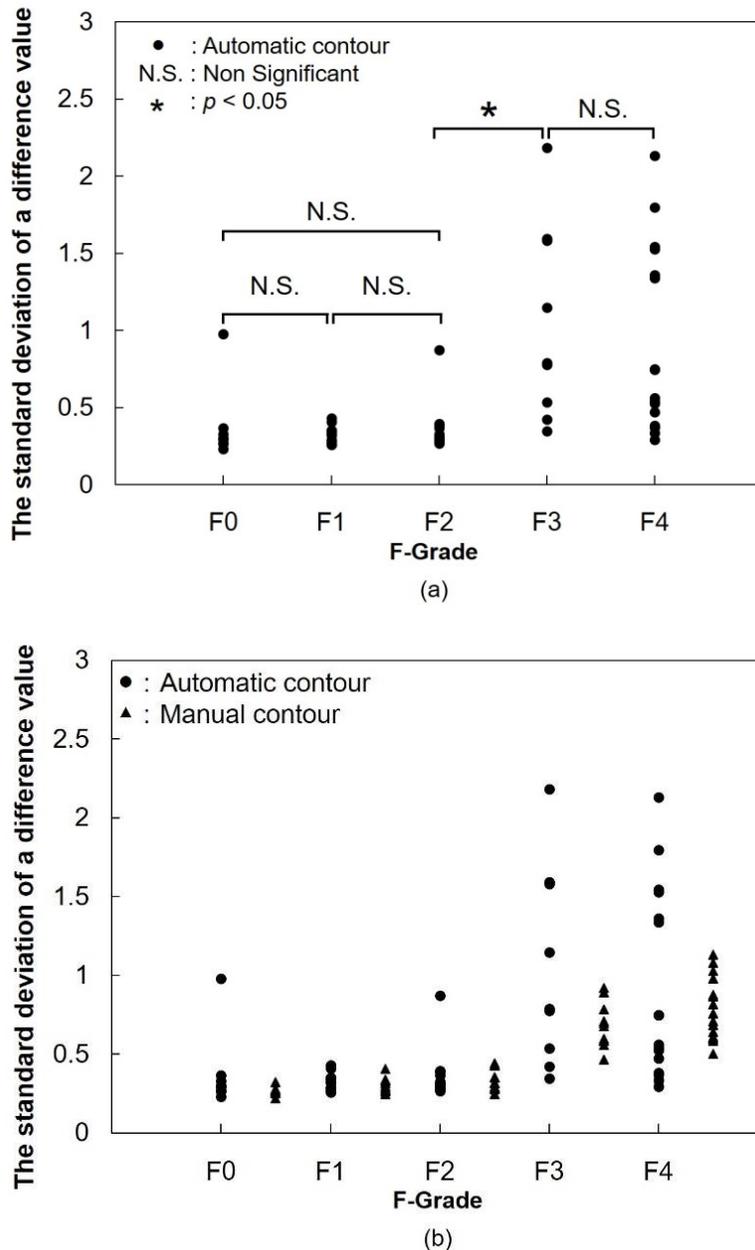


Fig.3.10 Feature as standard deviation of difference values in automatic contour method [12]. (a)Automated classification result of F-Grade based on the amount of the features obtained from automatic contour (●). (b) Comparison of the amount of the features obtained from a manual contour (▲) and an automatic contour (●).

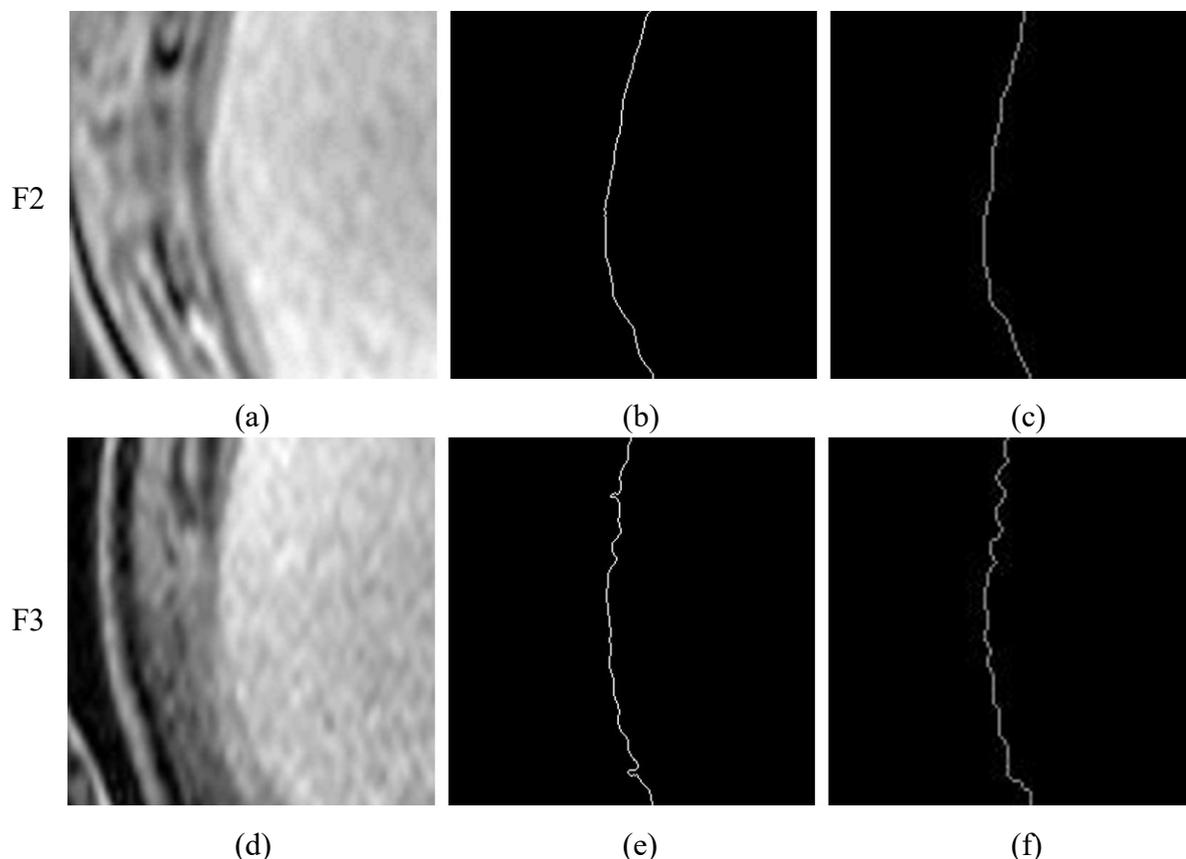


Fig.3.11 Comparison of automatic and manual contours in F2 (upper) and F3 (lower) cases [12]. (a) ROI original image (F2), (b) automatic contour (F2), (c) manual contour (F2), (d) ROI original image (F3), (e) automatic contour (F3), and (f) manual contour (F3).

3.4 まとめ

本報告では、EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発について述べ、抽出した輪郭線から特徴量を算出する手法についても報告した。本手法では、自動抽出した輪郭線と手動抽出した輪郭線との差は、 $\text{error}_{\text{mean}}$ は 0.78 mm であり、ほぼ同等の輪郭線を抽出できたと考える。各 F-Grade における差分曲線の標準偏差の平均値は F0-F2 群と F3-4 群の間に、統計学的な有意差を認めた。この結果から、差分曲線の標準偏差は F-Grade を自動分類するための特徴量として有用であると考えられる。しかし、自動輪郭線が平滑化処理により細かな不整形を抽出できておらず、手動輪郭線を利用した分類結果と比べて F2 群と F3 群の特徴量分布に重なりが生じた。今後の検討課題として、細かな不整形を保持したまま肝臓輪郭線の自動抽出である。

参考文献

- [1] 「がんの統計」編集委員会: がんの統計'11,
http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/2011/files/cancer_statistics_2011.pdf,
2012.
- [2] Brancatelli G, Federle PM, Ambrosini R, et al.: Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation,
European Journal of Radiology, 61, 57–69, 2007.
- [3] Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al.: Can imaging modalities diagnose and stage hepatic
fibrosis and cirrhosis accurately?, *Journal of Hepatology*, 50(1), 17–35, 2009.
- [4] 日本消化器病変学会: 肝硬変診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015.
- [5] Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al.: New Inuyama classification: New criteria for histological
assessment of chronic hepatitis. *International Hepatology Communications*, 6(2), 112–119,
1996.
- [6] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman JP, et al.: Magnetic resonance elastography by direct
visualization of propagating acoustic strain waves, *Science*, 269, 1854–1857, 1995.
- [7] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al.: MR elastography of the liver: Preliminary results.
Radiology, 240(2), 440–448, 2006.
- [8] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al.: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR
elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*, 245(2),
458–466, 2007.
- [9] Watanabe H, Kanematsu M, Kitagawa T, et al.: MR elastography of the liver at 3 T with
cine-tagging and bending energy analysis: Preliminary results, *European Radiology*, 20(10),
2381–2389, 2010.
- [10] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al.: Severe liver fibrosis or cirrhosis: Accuracy of
US for detection-analysis of 300 Cases, *Radiology*, 227(1), 89–94, 2003.
- [11] 古川貴裕, 五島 聡, 張 学軍, 他: EOB 造影 MRI 画像における肝線維化診断の
ための肝臓輪郭抽出手法の開発, *MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY*, 29Suppl,
1–5, 2011.
- [12] 小林龍徳, 古川貴裕, 五島 聡, 他: EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自
動抽出法の開発, *医用画像情報学会雑誌*, 30(3), 57–62, 2013.
- [13] 内田 勝: デジタル放射線画像, 155–156, オーム社, 東京, 1998.
- [14] 石田隆行, 大倉保彦, 青山正人, 他: C 言語で学ぶ医用画像処理, 90, オーム社,
東京, 2006.

- [15] C.M.ビッショブ: パターン認識と機械学習, 上, 4-11, 丸善出版株式会社, 東京, 2012.
- [16] 松原 望: 入門 統計解析-医学・自然科学編-, 245-246, 東京図書, 東京, 2007.

第4章 EOB 造影 MRI 画像の

肝臓輪郭線に基づく肝線維化の自動病期分類

4.1 はじめに

慢性肝疾患は、肝臓の線維症、肝硬変、肝細胞がんの発病に影響する[1]. 肝線維化の確定診断は、肝生検と病理診断により行われる[2]. 肝生検は被検者にとって侵襲的であり負担となる[3]. 肝硬変の進行に伴う、肝表面の結節は、再生結節と線維中隔の存在を反映している. これは肝硬変の病理診断における典型的な所見である[4, 5]. Goshima らは、肝線維化の病期の評価に、gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, 以下, EOB)造影 MRI 画像が有用であると報告している[6].

特に、この EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像は、肝実質の造影に優れ、肝臓の形態を把握しやすいという特徴がある. われわれは、この肝細胞相像の特徴を活かした、肝臓輪郭線の形態情報に基づいた肝線維化の病期自動分類法を開発している[7, 8]. このシステムが実現できれば、EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像から、低侵襲的に肝線維化の病期を評価できる.

われわれは、これまでに EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像の肝右葉に関心領域を設定し、その関心領域内から、肝臓輪郭線の自動抽出法について報告した[7]. 本手法は、肝右葉に関心領域を設定し、その関心領域内から肝臓輪郭線を抽出する. そして、肝臓輪郭線から多項式近似曲線を作成し、肝臓輪郭線の差分値を計算する. 肝臓辺縁の凹凸不整を評価するための特徴量として、この差分値の標準偏差を用いる.

本論文では、EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像 87 例に対して、肝臓輪郭線の自動抽出法を適用し、肝臓輪郭線から特徴量を計算した. そして、その特徴量の有効性と、肝線維化の病期自動分類の精度について検討する.

本章は、われわれの EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像から得た肝臓輪郭線の特徴量を用いた肝線維化の自動病期分類に関する先行研究の内容をまとめたものである[8]. そのため、本論文の図、表に、すでに公表された論文で使用した内容を一部改変して利用した. それらの利用は、当該雑誌における著作物の利用方針に従っており、引用元の文献番号を明記した.

4.2 方法

4.2.1 使用画像

使用画像は、MRI装置(Achieva 3.0T, PHILIPS 社製)で撮像した。造影剤は、EOBを用いた。撮像条件は、脂肪抑制, TE/TR:4.0/1.9 ms, 有効視野 42 × 29 cm, 画像マトリクスは 336 × 168, 画像サイズは 512 × 512, Parallel imaging Factor = 1, Flip angle 13, スライス厚 4.4 mm, スライスギャップ 2.2 mm, 呼吸停止 22 秒である。

本研究で対象とした被検者は、2010年2月から2011年1月の期間に、病理検査で肝線維化の病期が確定している87名(男性:56, 女性:31, 年齢範囲:39-85才, C型肝炎:72名, B型肝炎:12, アルコール性肝障害:2, 原因不明:1)である。

肝線維化の病期は、肝切除(32), 肝腫瘍に伴う肝切除(32)または経皮的な肝生検(55)によって決定した。肝線維化の病期は, F0:9例, F1:16例, F2:13例, F3:21例, F4:28例である[9]。

4.2.2 肝臓輪郭線の自動抽出

肝細胞相像の画像枚数は90枚である。その画像の中から、Fig.4.1(a)に示したように肝門脈レベルのMRI画像を選択した。選択した画像に対して、われわれが開発した肝臓輪郭線の自動抽出法を適用した[8]。Fig.4.1(b)は、肝臓輪郭線を自動抽出した結果画像を2倍拡大した画像である。

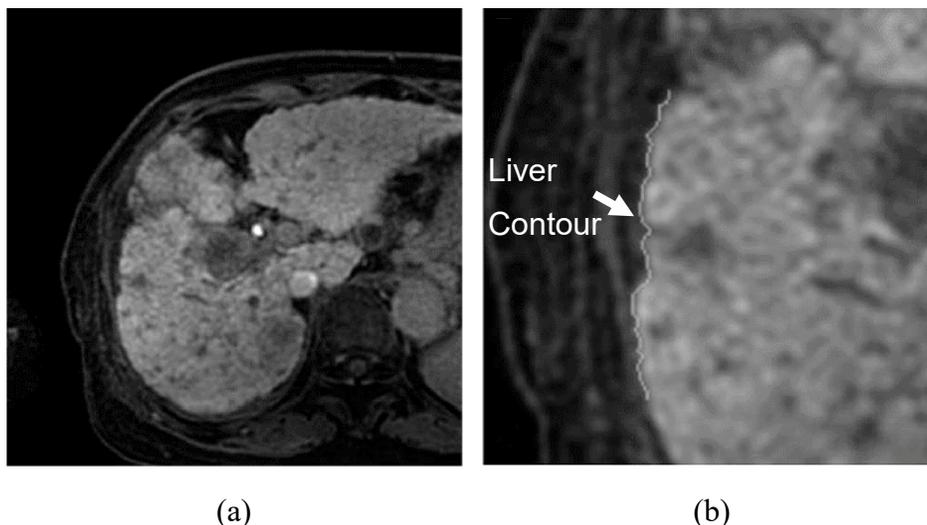


Fig.4.1 A 73-year-old woman with fibrosis stage F4 due to hepatitis C virus. Axial T1-weighted image [8].

4.2.3 肝臓輪郭線の差分曲線の作成

Fig.4.1(b)に示した肝臓輪郭線は 128 点からなる。われわれは、この 128 点から最小二乗法を用いて、Fig.4.2(a)に示すように多項式近似曲線を求めた[8]。この多項式近似曲線は、正常な肝臓が持つ滑らかな肝臓輪郭線を模している。多項式近似曲線の次数の決定は、多項式ごとに決定係数 R^2 値を計算し、その R^2 が最も高い多項式近似曲線を選択した。Fig.4.1(b)に示した輪郭線の多項式近似曲線の次数は 29 であり、 R^2 は 0.788 であった。

肝細胞相像から得た肝臓輪郭線 $f(x)$ 、その肝臓輪郭線から決定した多項式近似曲線 $P(x)$ として、式(4-1)から差分値を計算した。そして、Fig.4.2(b)に示す差分曲線 $D(x)$ を作成した。肝線維化が進行した肝臓では不整形になるため、この差分値の変動が大きくなると考え、この差分曲線の標準偏差を肝線維化の病期を評価するための特徴量とした。

$$D(x) = f(x) - P(x) \quad (4-1)$$

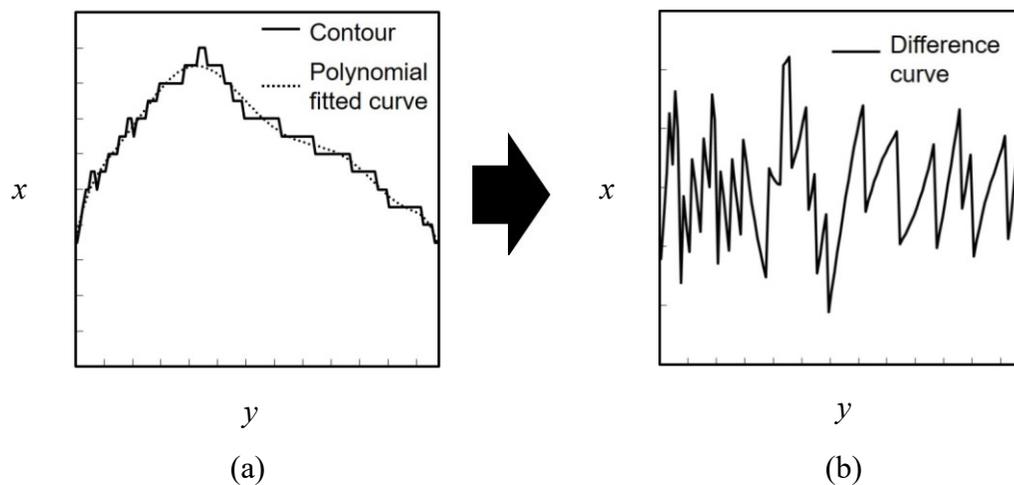


Fig.4.2 The differences of a polynomial fitted curve and a liver contour [7]. (a) Polynomial fitted curve and (b) difference curve between the fitted curve and manual contour.

4.3 結果と考察

4.3.1 差分曲線の標準偏差による F-Grade の分類

症例ごとに差分曲線を求め、その標準偏差の平均値を計算した。87 例には、F-Grade の確定診断がついており、Fig.4.3 は、その情報に基づいて F-Grade ごとに各症例の標準偏差の分布を示したものである。そして、各 F-Grade の標準偏差の平均値について Tukey 検定を行った結果、F0-F2 群と F3-F4 群の間に統計的な有意差が認められた ($p < 0.05$)。

F0 から F2 の標準偏差の平均値には統計的な有意差が認められなかった。この検定結果について検定力検定を行った。われわれが F-Grade の特徴量から作成した線形多重回帰分析の検出力は 15%の差を検出でき、検定力は 80.9%であった。Fig.4.3 に示すように、F3 の肝臓の線維化における特徴量のカットオフとして 0.65 とすると、感度と特異度は、それぞれ 100%であった。

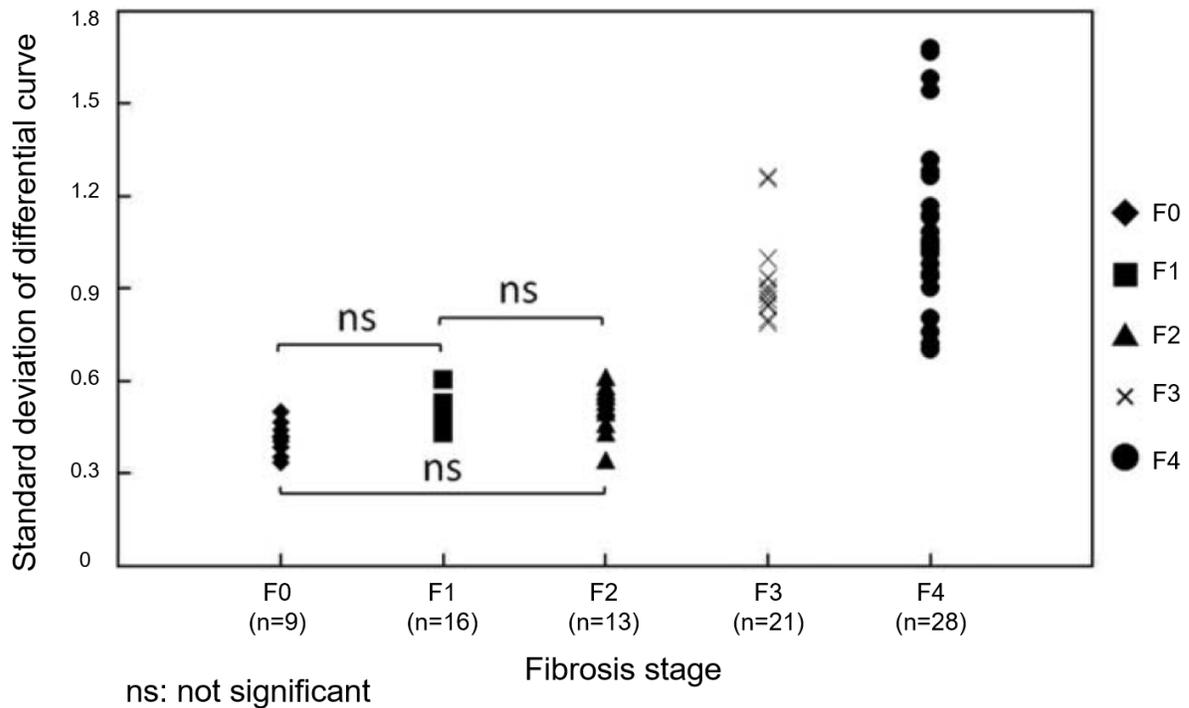


Fig.4.3 Feature as standard deviation of difference values in automatic contour method [8].

4.4 まとめ

われわれが開発した EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像における肝臓輪郭線の自動抽出法を 87 例に適用した。肝臓輪郭線から計算した差分曲線の標準偏差は、肝臓の線維化の自動的に病期を分類するために有効な特徴量となる可能性を示した。また、この特徴量は、肝臓の線維化の病期が F0–F2 群と F3–F4 群を高精度に病期を自動分類できる。この特徴量は、低侵襲的に肝線維化の病期を分類するための有用なイメージングバイオマーカーとなる可能性を示した。

参考文献

- [1] Afdhal NH, Nunes D: Evaluation of liver fibrosis: a concise review, *Am J Gastroenterol* 99, 1160–1174, 2004.
- [2] 日本消化器病変学会 編: 肝硬変診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2015.
- [3] Piccinino F SE, Pasquale G, Giusti G: Complications following percutaneous liver biopsy: a multicentre retrospective study on 68,276 biopsies, *J Hepatol*, 2, 165–173, 1986.
- [4] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al.: Severe liver fibrosis or cirrhosis: Accuracy of US for detection-analysis of 300 Cases, *Radiology*, 227(1), 89–94, 2003.
- [5] Schalm SW: The diagnosis of cirrhosis: clinical relevance and methodology, *J Hepatol*, 27, 1118–1119, 1997.
- [6] Goshima S, Kanematsu M, Watanabe H, et al.: Gd-EOB-DTPA-enhanced MR imaging: prediction of hepatic fibrosis stages using liver contrast enhancement index and liver-to-spleen volumetric ratio, *J Magn Reson Imaging*, 36(5), 1148–53, 2012.
- [7] 小林龍徳, 古川貴裕, 五島 聡, 他: EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発, *医用画像情報学会雑誌*, 30(3), 57–62, 2013.
- [8] Goshima S, Kanematsu M, Kobayashi T, et al.: Staging hepatic fibrosis: Computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging, *Hepatology*, 55(1), 328–329, 2012.
- [9] Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al: New Inuyama classification; new criteria for histological assessment of chronic hepatitis, *Int Hepatol Commun*, 6(2), 112–119, 1996.

第5章 結論

本論文では、体幹部 FDG-PET 画像における SUV の統計学的画像解析システムの開発と、EOB 造影 MRI 画像を用いた肝線維化の自動病期分類法を開発し、その有用性について検討した。ここでは、各章の要点をまとめ、本論文の結論とする。

第1章では、CAD システム開発の重要性と、FDG-PET 画像における SUV の統計学的画像解析法と EOB 造影 MRI 画像を用いた低侵襲的な肝線維化の自動病期分類法に関する研究目的と動機付けについて述べた。

第2章では、FDG-PET 画像における SUV の統計学的画像解析法を実現するために、解剖学的標準化法と、体幹部の SUV の正常データベース構築法を提案した。われわれの開発した解剖学的標準化法は、基準画像に対して、被検者の体格の形状、臓器の位置、体表面の形状の解剖学的標準化ができる。正常データベースは、解剖学的標準化を行った正常症例 243(男性：143, 女性：100)を用いて、性別ごとの正常データベースを構築した。正常データベースには、画素ごとに正常な SUV の平均値と標準偏差が3次元的に保存されている。正常データベースの有用性を確認するために、異常症例 63 例(異常集積：432 個)に対して解剖学的標準化を行い Z-score を計算した。大腸がんへの異常集積が認められる症例では、同部位の Z-score は 5.73(SUV:2.1)であった。膀胱への生理的な集積では、Z-score は 1.84(SUV:65.4)であった。Z-score の正常範囲は、SUV の 95%信頼区間である ± 1.96 であった。この統計的な原理に基づくと、異常集積においては SUV が低値であっても Z-score は高値を示し、逆に SUV が高値であってもそれが生理的な集積に起因する場合、同部位の Z-score は低値となった。これらの結果は、本研究で構築した正常データベースが、体幹部 FDG-PET 画像の統計学的画像解析に応用できる可能性を示している。

第3章では、EOB 造影 MRI 画像からの肝臓輪郭線の自動抽出法について述べた。本手法は、EOB 造影 MRI 画像の肝細胞相像の肝右葉に設定した ROI から、自動的に肝臓輪郭線を抽出した。自動抽出した肝臓輪郭線と放射線科医が手動抽出した肝臓輪郭線の各 F-Grade の平均誤差は、F0：0.70 mm, F1：0.78 mm, F2：0.71 mm, F3：0.86 mm, F4：

0.82 mm であり，全体の平均誤差は 0.78 mm であった．平均誤差は，1 画素以内(1 画素 = 0.82 mm)であり，提案手法は高精度に肝臓輪郭線を抽出できた．

第 4 章では，われわれが開発した肝臓輪郭線の自動抽出法を EOB 造影 MRI 画像 87 例に適用し，肝臓輪郭線を抽出した．そして，肝臓輪郭線と近似曲線の差分値の標準偏差を特徴量として，肝線維化の自動病期分類を行った．その特徴量に基づいて病期の自動分類を行い，病理医の確定診断との関連について統計的に解析した．各 F-Grade 群の特徴量の平均値について Tukey 検定を行った結果，F0-F2 群と F3-4 群の間に，統計的な有意差が認められた($p < 0.05$)．また，特徴量のカットオフ値を 0.65 とすれば，本手法の感度と特異度は，それぞれ 100%であった．この結果は，肝臓輪郭線の形態情報を用いて肝線維化の病期を自動分類できる可能性を示している．

本論文で行った研究について，今後の課題を述べる．体幹部 FDG-PET 画像の統計学的画像解析システムでは，正常データベースを用いた臓器ごとの SUV の信頼区間の推定と，PET/CT 画像を用いた臓器の自動分割処理の適用である．SUV の信頼区間の推定では，正常データベースから臓器ごとに SUV の範囲を調べ，異常集積との統計的に比較し，正常臓器の SUV の信頼区間を推定する．そして，その SUV の信頼区間の推定が，FDG-PET 画像の読影に有用性か検討する．

また，FDG-PET 画像は，解像度が低いため，高精細な臓器分割の解剖学的標準化は困難である．そこで，PET/CT 画像の CT 画像に対して，われわれが，すでに開発している CT 画像の臓器分割技術を適用すれば，FDG-PET 画像のより高精度な解剖学的標準化と臓器分類ができる可能性がある．

EOB 造影 MRI 画像を用いた肝線維化の自動病期分類では，本手法で用いた特徴量は，F2 群と F3 群の分布が重なっていた．この原因として，自動抽出した肝臓輪郭線が，細かな変動を含む輪郭線部分が抽出（再現）できていない可能性が考えられる．今後の検討課題は，細かな不整形を保持したまま肝臓輪郭線の自動抽出である．

謝 辞

本研究を遂行するにあたり，懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野 教授・藤田廣志先生，同准教授・原武史先生，同助教・周 向榮先生，客員准教授・村松千左子先生に心より厚くお礼申し上げます。

公開学位論文発表会において，有益な議論，数々のご指導を賜りました，岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座消化器病態学分野・血液病態学分野・臨床腫瘍学分野教授・清水雅仁先生，岐阜大学大学院腫瘍制御学講座腫瘍外科学分野教授・吉田和弘先生，岐阜大学大学院医学系研究科腫瘍制御学講座放射線医学分野教授・松尾政之先生に心より感謝いたします。

本研究の共同研究者としてご協力いただきました，大雄会病院放射線科・伊藤 哲先生，岐阜医療科学大学保健科学部放射線技術学科・片渕哲朗先生，岐阜大学医学部附属病院放射線科・五島 聡先生，広西大学コンピュータ電子情報学部・張 学軍先生，岐阜県総合医療センター消化器画像診断センター・兼松雅之先生，岐阜県総合医療センター放射線診断科・渡邊春夫先生，帝京大学医学部放射線教室・近藤浩史先生，東京ミッドタウン先端医療研究所・森山紀之先生，Department of Radiology University of Pittsburgh Medical Center・Bae Kyongtae 先生に心より感謝いたします。

共同研究者として，実験ならびに多方面にわたり有益なご助言とご協力をいただきました古川貴裕氏に心から感謝いたします。

本研究を進めるにあたり，数々の有益なご討論をいただいた岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野の皆様，純真学園大学大学保健医療学部放射線技術科学科 元教授・鬼塚昌彦先生，純真学園大学保健医療学部放射線技術科学科の皆様心より感謝いたします。

最後に，本研究をサポートしてくれました，家族に心より感謝いたします。

なお、本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「医用画像に基づく計算解剖学の創成と診断・治療支援の高度化，研究課題採択番号：21103001」、文部科学省科学研究費補助金 新学術領域研究「多元計算解剖モデルを利用した臓器・組織機能診断支援システム，研究課題採択番号：26108005」、厚生労働省科学研究費補助金（第3次対がん総合戦略研究事業）によって行われました。

本論文で用いた論文および発表リスト

本学位論文は、以下の原著論文および発表等の内容をまとめたものであり、ここにこれらの一覧を示します。

原著論文：

- [1] Hara T, **Kobayashi T**, Ito S, Zhou X, Katafuchi T, and Fujita H: Quantitative analysis of torso FDG-PET scans by using anatomical standardization of normal cases from thorough physical examinations, PLOS ONE, 10(5), e0125713, 2015.
- [2] **小林龍徳**, 古川貴裕, 五島 聡, 張 学軍, 原 武史, 周 向榮, 村松千左子, 近藤浩史, 兼松雅之, 藤田広志: EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発, 医用画像情報学会雑誌, 30(3), 57–62, 2013.
- [3] Goshima S, Kanematsu M, **Kobayashi T**, Furukawa T, Zhang X, Fujita H, Watanabe H, Kondo H, Moriyama N, and Bae K.T: Staging hepatic fibrosis: Computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging, Hepatology, 55(1), 328–329, 2012.

海外発表：

- [1] Hara T, **Kobayashi T**, Kawai K, Zhou X, Ito S, Katafuchi T, and Fujita H: Automated scoring system of standard uptake value for torso FDG-PET Images, Proc. of SPIE Medical Imaging 2008: Computer-aided diagnosis, 6915, 691534-1–691534-4, 2008.
- [2] Hara T, Ito S, Katafuchi T, Zhou X, **Kobayashi T**, Kawai K, and Fujita H: Quantitative analysis of standardized uptake value (SUV) using modeling method of normal scans on torso FDG-PET images, 2008 SNM Annual Meeting, 2008.
- [3] Hara T, Katafuchi T, Ito S, Fukuoka D, Lee G.N, **Kobayashi T**, Zhou X, Fujita H: and Doi K: Computer-aided diagnostic tools in cancer detection and therapy using statistical modeling of normal torso FDG-PET scans, ECR 2009, 2009.
(Certificate of Merit 賞を受賞)
- [4] Hara T, Katafuchi T, **Kobayashi T**, Zhou X, Itoh S, and Fujita H: Automated analysis of standard uptake value for torso FDG-PET images, Proc. of 2010 International Conference on Future Computer, Control and Communication (FCCC 2010) - International Forum on Computer Science-Technology and Applications (IFCSTA 2010), 2, 277–279, 2010.

- [5] Hara T, Katafuchi T, **Kobayashi T**, Zhou X, Itoh S, and Fujita H: Automated analysis of standard uptake value for torso FDG-PET images, Proc. of the Second International Symposium on the Project "Computational Anatomy", 81–83, 2011.

国内発表:

- [1] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 藤田広志: PET 画像における異常集積領域の自動検出に関する研究, 平成 18 年度日本生体医工学東海支部学術集会, 平成 18 年度日本生体医工学東海支部学術集会抄録集, 10, 2006.
- [2] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: FDG-PET 画像における臓器の SUV の統計解析, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, MI2007, 107(133), 25–28, 2007.
- [3] **小林龍徳**, 河合一尚, 代田優美, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET 検査における SUV による正常アトラスの作成, PET サマーセミナー2007, 2007.
- [4] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における正常臓器の SUV 分布に基づく異常集積の自動評価, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(220), 45–48, 2007.
- [5] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET における体幹部の SUV 値の解析, 第 35 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 日本放射線技術学会雑誌, 63(9), 第 35 回日本放射線技術学会秋季大会一般研究発表予稿集, 1055, 2007.
- [6] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET 画像における体幹部正常 SUV 分布に基づく SUV の定量評価, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(461), 389–392, 2008.
- [7] **小林龍徳**, 原 武史, 鈴木祈史, 浅井智也, 片渕哲朗, 伊藤 哲, 周 向栄, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における SUV の定量評価法の開発, 第 5 回日本分子イメージング学会学術集会, 日本分子イメージング学会機関誌 第 5 回総会・学術集会, 3(2), 133, 2010.
- [8] 古川貴裕, 五島 聡, 張 学軍, **小林龍徳**, 周 向栄, 村松千左子, 原 武史, 近藤浩史, 兼松雅之, 藤田広志: EOB 造影 MRI 画像における肝線維化診断のための肝臓輪郭抽出手法の開発, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 29Suppl, 1–5, 2011.

研究業績

原著論文：

- [1] Hara T, **Kobayashi T**, Ito S, Zhou X, Katafuchi T, and Fujita H: Quantitative analysis of torso FDG-PET scans by using anatomical standardization of normal cases from thorough physical examinations, PLOS ONE, 10(5), e0125713, 2015.
- [2] **小林龍徳**, 古川貴裕, 五島 聡, 張 学軍, 原 武史, 周 向荣, 村松千左子, 近藤浩史, 兼松雅之, 藤田広志: EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発, 医用画像情報学会雑誌, 30(3), 57–62, 2013.
- [3] Goshima S, Kanematsu M, **Kobayashi T**, Furukawa T, Zhang X, Fujita H, Watanabe H, Kondo H, Moriyama N, and Bae K.T: Staging hepatic fibrosis: Computer-aided analysis of hepatic contours on gadolinium ethoxybenzyl diethylenetriaminepentaacetic acid-enhanced hepatocyte-phase magnetic resonance imaging, Hepatology, 55(1), Letter, 328–329, 2012.

海外発表：

- [1] Hara T, **Kobayashi T**, Kawai K, Zhou X, Ito S, Katafuchi T, and Fujita H: Automated scoring system of standard uptake value for torso FDG-PET Images, Proc. of SPIE Medical Imaging 2008: Computer-aided diagnosis, 6915, 691534-1–691534-4, 2008.
- [2] Hara T, Ito S, Katafuchi T, Zhou X, **Kobayashi T**, Kawai K, and Fujita H: Quantitative analysis of standardized uptake value (SUV) using modeling method of normal scans on torso FDG-PET images, 2008 SNM Annual Meeting, 2008.
- [3] Hara T, Katafuchi T, Ito S, Fukuoka D, Lee G.N, **Kobayashi T**, Zhou X, Fujita H, and Doi K: Computer-aided diagnostic tools in cancer detection and therapy using statistical modeling of normal torso FDG-PET scans, ECR 2009, 2009.
(Certificate of Merit 賞を受賞)
- [4] Hara T, Suzuki T, Asai T, Katafuchi T, Itoh S, **Kobayashi T**, and Fujita H: Automated temporal subtraction scheme for FDG-PET scans by using a statistical model for normal cases, 2010 SNM Annual Meeting, 2010.
- [5] Hara T, Katafuchi T, **Kobayashi T**, Zhou X, Itoh S, and Fujita H: Automated analysis of standard uptake value for torso FDG-PET images, Proc. of 2010 International Conference on Future Computer, Control and Communication (FCCC 2010) - International Forum on Computer Science-Technology and Applications (IFCSTA 2010), 2, 277–279, 2010.

- [6] Asai T, Suzuki T, Hara T, **Kobayashi T**, Zhou X, Ito S, Katafuchi T, and Fujita H: Automated detection and comparison methods for lesions by using statistical model on torso FDG-PET scans, International Forum on Medical Imaging in Asia 2011, O1-5, 2011.
- [7] Hara T, Katafuchi T, **Kobayashi T**, Zhou X, Itoh S, and Fujita H: Automated analysis of standard uptake value for torso FDG-PET images, Proc. of the Second International Symposium on the Project "Computational Anatomy", 81-83, 2011.

国内発表:

- [1] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 藤田広志: PET 画像における異常集積領域の自動検出に関する研究, 平成 18 年度日本生体医工学東海支部学術集会, 平成 18 年度日本生体医工学東海支部学術集会抄録集, 10, 2006.
- [2] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: FDG-PET 画像における臓器の SUV の統計解析, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(133), 25-28, 2007.
- [3] **小林龍徳**, 河合一尚, 代田優美, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET 検査における SUV による正常アトラスの作成, PET サマーセミナー2007, 2007.
- [4] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における正常臓器の SUV 分布に基づく異常集積の自動評価, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(220), 45-48, 2007.
- [5] 河合一尚, **小林龍徳**, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: FDG-PET 画像における SUV の経時的変化の解析, 第 17 回コンピュータ支援画像診断学会大会, コンピュータ支援画像診断学会合同論文集, 261-262, 2007.
- [6] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET における体幹部の SUV 値の解析, 第 35 回日本放射線技術学会秋季学術大会, 日本放射線技術学会雑誌, 63(9), 第 35 回日本放射線技術学会秋季大会一般研究発表予稿集, 1055, 2007.
- [7] **小林龍徳**, 河合一尚, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 全身 FDG-PET 画像における体幹部正常 SUV 分布に基づく SUV の定量評価, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(461), 389-392, 2008.

- [8] 河合一尚, 小林龍徳, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部正常常 SUV 分布モデルを利用した全身 FDG-PET 画像の経時差分法の開発, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 107(461), 393–396, 2008.
- [9] 原 武史, 小林龍徳, 周 向栄, 浅井智也, 鈴木祈史, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: FDG-PET 画像における体幹部スコアリングシステムの開発と経時差分像技術への応用, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術研究報告, 108(131), 15–18, 2008.
- [10] 浅井智也, 鈴木祈史, 原 武史, 小林龍徳, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における正常 SUV 分布モデルを用いた異常集積の自動評価法, 電子情報通信学会技術報告, 109(65), 205–208, 2009.
- [11] 小林龍徳, 原 武史, 鈴木祈史, 浅井智也, 片渕哲朗, 伊藤 哲, 周 向栄, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における SUV の定量評価法の開発, 第 5 回日本分子イメージング学会学術集会, 日本分子イメージング学会機関誌第 5 回総会・学術集会, 3(2), 133, 2010.
- [12] 浅井智也, 鈴木祈史, 原 武史, 小林龍徳, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における異常集積領域の検出法の開発と経時変化の解析, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術報告, 110(121), 51–56, 2010.
- [13] 鈴木祈史, 浅井智也, 原 武史, 小林龍徳, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部正常 SUV モデルを利用した FDG-PET 画像における異常集積の自動検出法, 第 2 回中部放射線医療技術学術大会, 日本放射線技術学会中部部会誌, 12, 102–102, 2010.
- [14] 浅井智也, 鈴木祈史, 原 武史, 小林龍徳, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における統計モデルを用いた経時差分システムの開発, 第 2 回中部放射線医療技術学術大会, 日本放射線技術学会中部部会誌, 12, 101–102, 2010.
- [15] 鈴木祈史, 浅井智也, 小林龍徳, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 杉本麻衣, 片渕哲朗, 藤田広志: FDG-PET 画像における臓器ごとの SUV と Z-score の経時変化解析, 第 29 回日本医用画像工学会大会, 予稿集 CD-ROM, OP5-2, 2010.
- [16] 古川貴裕, 五島 聡, 張 学軍, 小林龍徳, 周 向栄, 村松千左子, 原 武史, 近藤浩史, 兼松雅之, 藤田広志: EOB 造影 MRI 画像における肝線維化診断のための肝臓輪郭抽出手法の開発, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 29Suppl, 1–5, 2011.

- [17] 鈴木祈史, 浅井智也, 小林龍徳, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 木原百合, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像の統計画像解析法における正常モデル構築に関する検討, 第 159 回 医用画像情報学会, 2011.
- [18] 清水勇介, 鈴木祈史, 小林龍徳, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 汲田伸一郎, 石原圭一, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像の解剖学的自動位置合わせ手法精度評価, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術報告, 111(389), 7-10, 2012.
- [19] 鈴木祈史, 清水勇介, 小林龍徳, 原 武史, 周 向栄, 伊藤 哲, 片渕哲朗, 藤田広志: 体幹部 FDG-PET 画像における正常 SUV 分布モデルの構築と経時変化の解析, 医用画像研究会, 電子情報通信学会技術報告, 111(389), 281-285, 2012.