

PET-CT 画像を用いた全身がん自動診断システムの構築とその評価

今 貴史^{†‡} 平賀 辰樹[†] 山本 和紀[†] 佐藤 貴子[†] 有澤 博[†]

[†] 横浜国立大学大学院環境情報学府・研究院 〒240-8501 横浜市保土ヶ谷区常盤台 79-7

E-mail: [‡] kon-takashi-wc@ynu.ac.jp

あらまし 現在医学会では、全身 PET(Positron Emission Tomography)画像診断が、非常に有効ながん診断法として注目されている。そしてさらに近年では、PET 画像と同時に CT(Computed Tomography)画像を撮影できる PET-CT 装置も普及してきている。この PET-CT 画像を用いたがん診断では、一人の患者につき数百枚もの画像を見ることになるので医師に大きな負担を強いることや、専門医の不足などが問題となっている。これらの問題を解決するために情報科学的な手法を駆使した精度の高い PET-CT がん自動診断システムが求められている。本研究では、その一つの解として医師の診断手法を模倣した PET-CT がん自動診断システムを提案し、その実用性について検証を行った。

キーワード 医学画像処理, PET, CT

Construction and evaluation of the whole body automated cancer diagnosis system using a PET-CT

Takashi KON^{†‡} Tatsuki HIRAGA[†] Kazunori YAMAMOTO[†] Takako SATO[†] Hiroshi ARISAWA[†]

[†] Graduate School of Environment and Information, Yokohama National University

79-7, Tokiwadai, Hodogayaku, Yokohama, 240-8501 Japan

E-mail: [‡] kon-takashi-wc@ynu.ac.jp

Abstract In recent years, the diagnosis of cancer using PET(Positron Emission Tomography)images of a whole body has been popular. This diagnosis is good at finding small cancer and discriminating a benign or a malignant tumor. And, PET-CT scanner, which can scan PET images and CT(Computed Tomography)images at the same time, is coming into wide use. However this diagnosis is so laborious for doctor that the development of automatic diagnosis systems is expected. In this research, we propose new diagnosis model and method of description in automatic diagnosis system of PET-CT Image Diagnosis.

Keyword Medical Image, PET, CT

1. はじめに

医師の診断プロセスをコンピュータによって代行、もしくは支援させるようなシステムについては、従来から多くの研究事例が存在する。例えば、古くから MYCIN などのエキスパートシステムという形で研究されている[1]。知識獲得のボトルネックなどの問題点もあるが、このようなエキスパートシステムは実際の医療現場でも使用されている。一方、近年では CT、MRI などに代表されるような人体内部情報を人体内部断面（スライス）画像の集まりとしてとらえ、医師がそれらを読影して診断する画像診断が盛んに行われている。これらの画像診断に対してコンピュータを利用し、何らかの支援を行う計算機診断支援システム（CAD: Computer Aided Diagnosis）の研究は数多くなされてい

る[2][3][4][5][6]。

さて、現在医学界では、PET（Positron Emission Tomography 陽電子放射断層撮像）画像を用いたがんの診断法が注目されている[7]。PET によるがん検査（FDG-PET）では、患者に陽電子を放出する ¹⁸F と疑似ブドウ糖を合成した FDG という薬剤を投与し、PET 撮影装置で体内から出てくる放射線を撮影する。PET 画像では、体内に吸収された FDG から出てくる放射線の集中度合（SUV: Standard Uptake Value と呼ぶ）を見ることができる。悪性の活発に増殖するがん細胞はブドウ糖を大量に消費するため、がん細胞には FDG がより多く取り込まれるため、SUV 値が高くなる。しかし、炎症が起きている部位や生理的に FDG をより多く取り込んでしまう臓器・組織（腎臓・膀胱・肝臓等）には、

がんがない場合でも FDG はより多く取り込まれてしまう。前者を“異常集積”、後者を“生理的な集積”と呼ぶ。自動診断システムの目的は全身 PET 画像から異常集積の部位を見つけ出すことである。

一方 CT(Computed Tomography コンピュータ断層撮影) 画像がある。PET 画像は細胞の糖代謝を見る機能画像であるのに対し、CT 画像は人体の内部構造を見る形態画像である。撮影には CT 装置を用いる。CT 装置とは検査対象の周囲を線源と検出器が回転し、検査対象に X 線を全方位から照射するものである。照射された X 線は検査対象を通過し、記録される。つまり、元となるデータは、物体に 360 度から照射した X 線が、それぞれの方向ではどの程度吸収されたかを示す度合である。その後、CT 装置は、データを元にコンピュータで画像をフーリエ変換することで再構成する。図 1 に人体の同一部位の CT 画像、PET 画像を示す。また、表 1 に CT 画像と PET 画像の特徴をまとめたものを示す。

全身を対象とする PET では、体軸方向に 3mm 間隔で断層撮影が行われるため、全身（大腿部から頭頂部まで）を撮影すると、患者 1 人につき約 300 枚程度のスライス画像が結果として医師に渡される。医師は読影する際、自らの知識・経験と照らし合わせて多大な頭脳労働をこなしているため、負担は非常に大きく、疲労・集中力の低下等で誤診を起こす可能性がある。また、患者 1 人の読影には長時間を要するにも関わらず、読影できる医師は不足しているので、多人数を診断できないことが予測される。

これらのことから、全身の PET 画像からがんと思われる個所を網羅的に自動的に抽出し、医師に提示するような診断支援システムがあれば非常に有効であると言える。

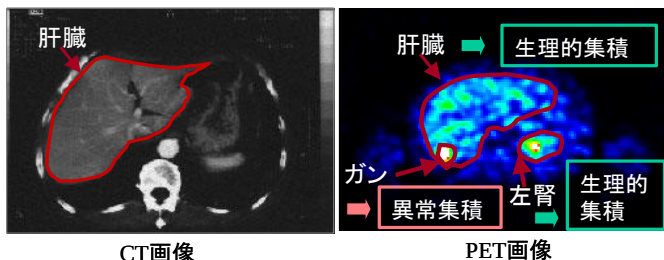


図 1 同一箇所 の CT 画像 と PET 画像 の比較

画像の種類	特徴	得られる情報	解像度
CT	体内の組織ごとの X 線透過率を利用	組織の X 線吸収率の違いを画像化（形態情報）	高い
PET	細胞の糖代謝量の違いを画像化（機能情報）		低い

表 1 CT 画像 と PET 画像 の特徴

2. 自動診断システムの概要

2.1. システムに求められる要件

我々は自動診断システムに求められることは以下の二点であると考えた。

1. PET 診断を集団検診に利用するために、異常の可能性のあるものを網羅的に指摘できること
2. 医師がシステムの出した結果をアドバイスとして信頼してくれること（信頼性）。

上記二点を満たすシステムを作成するために、我々は PET 画像の特徴を分析した上で、医師と共同でシステムの開発を進めた。以下にその詳細について示す。

2.2. システムの構築概念

医師の経験・知識に基づき判断を行っている部分を忠実に計算機上で再現するためには、それを理解し、記述する者が必要である。それをナレッジエンジニアと呼ぶことにする。システムの構成概念を図 2 に示す。

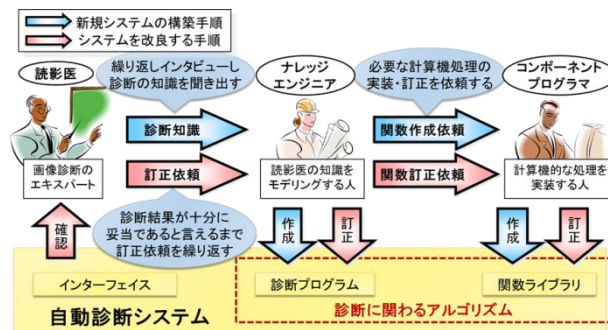


図 2 システム構成概念

ナレッジエンジニアは医師への読影調査・インタビューを行い、医師の診断知識をモデリングし、その結果を診断メソッドとして獲得、プログラムとして記述する。この記述方法は医師の診断を模倣すると同時に、医師がシステムの行う診断を理解・確認できるものでなければならない。そこで我々はこれらを満たす診断メソッドの記述手法として、MDplus という言語を提案した。

計算機上で医師の診断過程を表現し、実装する際には、どうしても画像的なデータ処理が必要となってくる。我々は、診断過程自体の記述とその中で呼び出される個々のデータ処理関数に分け、診断過程を記述した部分のみを医師に提示することで、医師は計算機特有の概念等を理解しなくても処理の流れを確認できることでシステムの行う診断妥当性を検討することができる。これが MDplus の特徴であり、我々が提案するような診断システムの開発に適していると言える。

3. MDplus 言語

MDplus とは宣言的プログラミングの視点を加えた新しい汎用プログラミング言語である。MDplus プログラムの基本要素はプログラムの実行結果データのデータ構造と、データを生成するためのデータ生成式である。

3.1. データ構造 Nested Object

Nested Object データ構造は MDplus で用いられる階層型のデータ構造である。Nested Object データ構造におけるオブジェクトとは、実世界における事物、事象を表す代理物の概念である。個々のオブジェクトはそれを特徴付ける複数の属性によって構成される。属性はそれを説明する属性名によって互いに識別され、また属性値として具体的な値を持つ。属性値は属性値型によって規定される数値や文字列等の単純な値に加え、他のオブジェクトを取ることができる。すなわちオブジェクトの値が属性の値として複数の他のオブジェクトを内包するという入れ子関係を表現することができる。以下に Nested Object のイメージ図を示す。

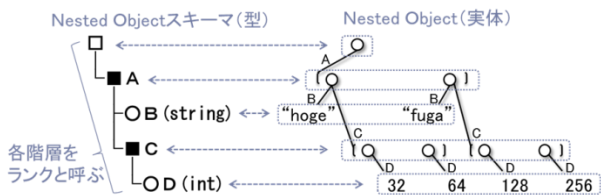


図 3 Nested Object と Nested Object スキーマ

3.2. MDplus

従来の手続き型言語によって記述されたプログラムは、計算機科学に詳しくない人にとって理解が困難であることは既に述べた。その原因について考えるにあたり、多くのプログラミング言語に見られる文 (statement) と式 (expression) という二つの概念について考える必要がある。厳密にはある同様の意味を持ったプログラムの要素が文であるか式であるかは、プログラミング言語によって異なるが、文とは基本的には 1 つ以上の式を含みプログラム中の手続きを表す構成単位であり、式は基本的にはプログラムの実行によって評価され値として機能する構成単位である。例えば代入文 $x=64*2$ は式 $64*2$ を評価し、その値を変数 x に格納するという意味を持つ。

式が数式に代表されるような単純な文法規則に基づいている一方で、文は分岐や反復や並列処理等の手続きの制御を行うための複雑な文法規則を持っており、また異なるプログラミング言語間で共通する部分が必要と多いとは言えない。これが計算機科学に詳しく

ない人にとってプログラムに対する理解を阻む大きな一因となっていると考えられる。

プログラミング言語における文の複雑さは、プログラムが実現したい計算処理をプログラムの裁量によって自由に記述するために、文の表現能力に重きを置いた結果であると考えられる。前項の考察によればプログラムを理解しようとする第三者にとってより好ましいプログラムとは、実現したい計算処理がよりシンプルな文によって表現されるプログラムである。ここでプログラムが表現すべき計算処理を“Nested Object の構築”ということに限定して捉えることで、より簡潔かつ直観的な表現となることが期待される。

MDplus はプログラムの実行によって構築したい Nested Object のデータ構造を明示し、プログラムの目的はその Nested Object を構築することであると捉えることで、複雑な文の記法を排除する事を基本的なコンセプトとしている。実際には従来文として計算処理を表現していた工程は、データ構造の設計という部分に集約される事になるが、詳細は次項以降に述べる。また明示されたデータ構造に沿った実際のデータを生成する方法は、評価によって値を生成する要素である式の記法を用いる。すなわち MDplus はプログラムの実行によって構築したいデータの構造と、実際のデータを生成するための式という 2 つの要素によってプログラミングを行う言語である。

3.3. MDplus プログラミング

MDplus プログラミングにおいてはプログラムの実行によって生成されるデータのデータ構造を明記する。MDplus プログラムが生成するデータは Nested Object であり、そのデータ構造を記述するための手法として第 3 章で述べた Nested Object スキーマ図がある。MDplus ではこの Nested Object スキーマ図をベースとした特殊なビジュアルプログラミング言語と捉えることもできる。

関数は従来の手続き型言語等において、プログラムの制御の一部を関数としてモジュール化できる構造と同様の機能を意味する。関数は式の中で関数呼び出しにより用いられ、評価されることによって値を生成する。MDplus においても同様に、式の中で単純値や単純値の列を生成する関数を呼び出すことができる

3.4. MDplus プログラムの例

図 4 は複数人の体重と身長の情報を含んだ“患者リスト.csv”という CSV ファイルを読み込み、全員の BMI および平均 BMI を計算する MDplus プログラムの実例である。左側には Nested Object スキーマにより、プログラムが生成する Nested Object のデータ構造

が記述され、右側にはランクごとに“:”記号を挟んでデータ生成式が記述されている。“/患者/Values”ランクに生成式が記されていない理由は、前項で説明した通り LoadCsv という関数の呼び出しによって“/患者”ランクと同時に生成されるためである。すなわち LoadCsv 関数はオブジェクト列を生成する関数であることが分かる。

なお“/平均 BMI”ランクのランク名に下線が引かれているが、これはプログラムの最終的な実行結果として残すランクを区別するための機能である。

```

□
├─○平均BMI (double)      : @/患者/BMI. Average()
├─■患者                  : LoadCsv("患者リスト.csv")
│   └─●Values
│       ├──○身長 (double) : @Values. ElementAt(3)
│       ├──○体重 (double) : @Values. ElementAt(4)
│       └─○BMI (double)   : @体重 / (@身長 * @身長)

```

図 4 MDplus プログラムの例

4. 自動診断システム構築

4.1. 医師の診断を模倣する診断システム

我々が考える PET-CT 診断支援システムにおいて自動診断システムは「核」とも言うべきシステムであり、その作成のアプローチは非常に重要である。

医師は PET 画像を読影するにあたって、高度な知識を複雑に組み合わせることで PET-CT 画像診断を可能としている。そこで我々は、医師の診断知識を忠実に組み込んだ、医師の診断を模倣するような自動診断システムを作成しようと考えた。勿論、「医師にも分からなかった知見を計算機の解析能力によって見つけ出す」といった、知識的発見、あるいはデータマイニング的なアプローチも考えられる。しかし、システムの実用化へ向けては、その安全性・信頼性についての慎重な考慮が必須である。とりわけ、医療現場で診断支援システムとしての役割を果たすためには、医師からシステムに対しての信頼を得ることが重要である。我々は、医師の信頼を得るためには、自動診断システムの行う診断プロセスをユーザである医師が理解し、妥当性を確認できるシステムを作成することが必要であると考えた。それを記述する言語として作られたのが、前述の MDplus である

以上のような考えから我々は医師の診断プロセスをできるだけ忠実に記述し、医師が行っている診断過程をそのまま計算機上で再現する自動診断システム、つまり、医師の代行をするような人間模倣的な自動診断システムを作成するというアプローチをとることにした。このことにより自動診断システムの診断過程を医師が直接確認して妥当性の評価・修正の依頼を行うことが可能になる。

医師の診断プロセスを模倣するために我々はまず、医師の読影の様子をモデル化することにした。一例として、腎臓～肝臓の部位における読影の様子に着目すると、次に示すような PET 画像に対する解釈が行われている。

1. 腎臓の上部・人体右側に、ある程度の大きさを持つ肝臓特有の形をした中程度のばらつきのある集積が見られる。これは肝臓への生理的集積だと思われる。
2. 肝臓の左側に、やや目立つ集積がある。異常集積の可能性を疑ったが、前後のスライスを見てみると数枚にわたって写っており、ある程度の大きさを持っている。左腎の右側に写っているスライスもあり、左腎よりも前側に位置している。さらに、周囲を見てみると、いくつか類似した集積が見られる。SUV 値をチェックしてみるとそれほど高くなく、胃への生理的集積である可能性が高い。この周囲を胃の領域であると解釈する。
3. 胃の内部であると解釈するにはやや離れた位置に目立つ集積がある。前後のスライスを見てみたが、スライス 2 枚程度にわたってのみ写っており、点状の集積である。SUV 値をチェックしてみると明らかに高い値をとっており、これはがん細胞への異常集積であると考えられる。

このように、診断に必要な情報を取得しているステップ（下線、一重線）と、取得された情報を用いて判断を行っているステップ（下線 点線）の 2 つのタイプに分類・整理することができる。さらに、診断に必要な情報を取得しているステップ（下線、一重線）は、①臓器の形状や位置を見ているステップと②FDG の代謝を見ているステップの 2 つに分類することができる。医師は CT 画像を見ながら①のステップを、PET 画像を見ながら②のステップを行っている。そこで我々のシステムも同様のことを行うよう実装した。

このような処理過程を全身に関して MDplus で記述した。下に例として骨の抽出に関する MDplus プログラムの一部を示す。

```

○骨領域の抽出: CreateTuple()
├─○人体領域上の高CT値領域: CreateTuple()
│   ├──○骨に相当するCT値の領域 (IMask3D): @././用いる情報/CT画像.Binarize(100)
│   ├──○人体領域上の骨候補領域 (IMask3D): @././用いる情報/人体マスク.And(@骨に相当するCT値の領域)
│   └─○小さい領域の除去: CreateTuple()
└─○スライスごとに穴埋め: CreateTuple()

```

図 5 骨の抽出に関する MDplus プログラム（一部）

4.2. 自動診断アルゴリズムについて

医師の診断プロセスは大きく分けて 3 つに分割する

自動診断アルゴリズムについて、「医師は個々で診断の仕方が異なるのではないか」という指摘を受けるが、これについては、確かに個人別で診断に差が生じるが、その原因は「診断の仕方の相違」ではなく「医師個別の経験的学習による相違」である。よって、診断における「臓器の認識」や「臓器別の陽性判定」のような「医学的知識」や「診断知識」に基づく「手順」や「陽性判定方法」は全医師が共通でもっている診断知識の記述で再現することができると我々は考えた。図3に直観的な自動診断アルゴリズムの診断処理手順を示す。

[illegible]

図 8 脳領域を認識する MDplus プログラム



図 8 脳領域における判定を行う MDplus プログラム

5.1. 実験

- 肺、及び縦隔にがんがある症例 38 例
- どの症例にがんがあるかは未知

	陽性数	偽陽性数	偽陰性数
医師の診断結果	68	-	-
システムの診断結果	67	52	1

表 2 實驗結果

以上の結果より、再現率・適合率を計算したものを表 3 に示す。再現率・適合率の計算方法は式 1 に示す。また、図 4 に実際にシステムが出力した結果の実例を示す。

$$\text{再現率} = \frac{\text{システムが指摘した陽性数}}{\text{医師が指摘した陽性数}}$$

$$\text{適合率} = \frac{\text{システムが指摘した陽性数}}{\text{システムが指摘した総数}}$$

式 1 再現率・適合率の計算方法

再現率	適合率
98.5%(67/68)	56.3%(67/119)

表 3 システムの再現率・適合率



図 9 診断システムが出力した結果例

5.2. 実験結果に対する考察

今回の実験では、98.5%と高い再現率を実現したものの、偽陰性が 1 症例生じてしまった。これは、臓器認識の際に肺・縦隔領域ではなく他の臓器として認識されてしまったことが原因であった。また、適合率に関しては 56.3%とまだ改善の余地がある。

適合率・再現率を上げる方法として大きく分けて「①臓器認識の精度を上げる」と「②臓器特有の高集積領域（高集積に写る場合があるがんではない集積）を分類する」の 2 つがあると考えられる。①について現在、肺の臓器抽出では CT で外形を抽出したものを PET 画像に合わせて陽性判定を行っている。PET と CT は同時に撮影していても完全には一致しないため、臓器の辺縁部でずれてしまうことがあり、これが過剰指摘につながる可能性がある。そのため CT 画像から PET 画像への対応の精度を更に向上させることで解消でき

ると考えられる。②については大動脈、心臓など人によって高集積になる場合とならない場合がある領域（場合によっては一部分だけ高集積となる領域）ではその領域にがんがある場合と区別が難しいため、過剰指摘として出力してしまう。これは CT 画像と解剖学的知識と組み合わせて診断することで診断精度を良くしていくことができると考えられる。

6. まとめと今後の課題

医学などのミッションクリティカルな分野において、計算機による支援はその信頼性が重要となるため、専門家自身によって計算機による処理内容を確認することが必要である。本研究では自身による処理内容の確認を実現するマルチメディアデータ処理言語 MDplus と構造化データ表現を用いてそれを実現している。また、PET-CT 画像診断に着目し、医師が行う診断知識を処理内容の記述、医師による処理内容の確認という流れで自動診断システムの研究・開発を行っている。この自動診断システムの開発は「医師の診断プロセスをできるだけ忠実に記述し、医師が行っている診断過程をそのまま計算機上で再現して自動化することによって、医師の診断の代行をするような、人間模倣的な診断支援システムを作成する」というアプローチを取っている。

今後の課題としては偽陽性数を減らすために臓器抽出の精度を向上させることと、臓器の辺縁部における処理の改良の二点が挙げられる。臓器抽出の精度が十分でないために臓器認識が適切でない場合があり、抽出が失敗した領域で偽陰性が発生してしまう場合がある。

以上の課題をこなし、より自動診断の精度が向上すれば実際の医療現場で使用してもらえる段階に近づくと我々は考えている。

参考文献

- [1] E.H.Shortliffe, “Computer Based Medical Consultations: MYCIN”, American: Elsenier, 1976
- [2] 江浩, 増藤信明, 西村修, 奥村俊昭, 山本眞司, 飯作俊一, 松本徹, 館野之男, 飯沼武, 松本満, “肺がん検診用 X 線 CT 像の計算機支援画像診断システム”, 電子情報通信学会論文誌 (D- II), Vol.J83-D- II , No.1, pp.333-341, Jan.2000
- [3] 鳥脇純一郎, “X 線像のコンピュータ支援診断-研究動向と課題”, 電子情報通信学会論文誌 (D- II), vol.J83-D- II , No.1, pp.3-26, Jan.2000
- [4] 蔡篤儀, 李鎔範, “ファジィ推論を用いた心臓超音波画像における心筋症のコンピュータ支援診断”, 電子情報通信学会論文誌 (A), vol.j84-A, No.12, pp.1431-1438, Dec.2001.
- [5] 程相勇, 秋山いわき, 王怡, 伊藤紘一, “超音波 3 次元画像を用いた乳腺腫瘍診断システム”, 電子情報通信学会論文誌 (D- II), vol.J81-D- II , pp.1402-1410, Jul.1998.

- [6] 鵜飼裕司, 仁木登, 佐藤均, 渡辺滋, “ヘリカル CT 画像を用いた冠動脈石灰化検診支援システム”, 電子情報通信学会論文誌 (D- II), vol.J83-D- II , No.1, pp.342-350, Jan.2000.
- [7] 識内昇, 濱口真吾, 樋口徹也, 遠藤啓吾, 井上登美夫, 佐藤友彦, “トランスミッション画像を用いた PET と CT/MRI 画像の重ね合わせ(Fusion)の臨床応用”, 島津製作所, MEDICAL NOW NO.48
- [8] 遠藤智絵, 橋本麗, 荒井淳, 有澤博, 鈴木晶子, 井上登美夫, “PET 画像を用いたガン自動診断システムのための医学データベース構築”, 電子情報通信学会技術研究報告 第 15 回データ工学ワークショップ(DEWS2004)論文集, 2004.
- [9] 長谷川利, 矢口悠里, 遠藤智絵, 荒井淳, 有澤博, “専門家の思考や判断の過程を記述できる意思決定支援システム”, 電子情報通信学会技術研究報告 第 16 回データ工学ワークショップ (DEWS2005)論文集, 2005.
- [10] 佐藤貴子, 圓田幸宏, 関谷隆行, 羽田真也, 降矢一洋, 有澤博, 鈴木晶子, 井上登美夫, “PET-CT 画像を用いたがん自動診断システム”, MIPS2006 論文集
- [11] 橋本麗, 荒井淳, 田村直良, 有澤博, 鈴木晶子, 井上登美夫, “PET 画像を用いたガン自動診断システムにおける医学知識のルール化”, “電子情報通信学会技術研究報告, Vol.103 No.356, pp.7-12, Oct.2003.
- [12] 荒井淳, 遠藤智絵, 有澤博, 鈴木晶子, 井上登美夫, “全身 PET を用いたガン診断のモデリングと自動診断システムの構築”, 電子情報通信学会技術研究報告, Vol.104, Oct.2004.
- [13] 関谷隆行, 圓田幸宏, 石井久治, 佐藤貴子, 有澤博, “PET 自動診断システムの構築”, 電子情報通信学会技術研究報告 第 17 回データ工学ワークショップ (DEWS2006)論文集, 2006.