ノート

論文受付
2013年12月24日

論文受理
2014年3月24日

Code No. 331

骨シンチグラフィ診断支援ソフトウェアにおける 空間適応型ノイズ除去処理の有用性

市川 肇¹ 小野口昌久² 奥田光一³ 加藤豊大¹ 寺部充昭¹ 島田秀樹¹

¹ 豊橋市民病院放射線技術室

² 金沢大学大学院医学系研究科保健学専攻量子診療技術学分野

³ 金沢医科大学物理学教室

緒言

日本国内において骨シンチグラフィ(骨シンチ)は核医学検査の中で最も施行されている検査である。そして、その目的のほとんどが転移性骨腫瘍(骨転移)の診断であり、一般的には全身像の撮像を行うことによって全身検索が行われている¹⁾。しかし、診断時において骨シンチの全身像は、骨の重なり、放射性医薬品の投与

量や撮像時間の制限による統計ノイズ、表示ウインドの調整などがしばしば問題となる。ただし、骨の重なりは斜位像や single photon emission computed tomography (SPECT)の追加撮像によって解消できる場合が多い²⁾。また、近年では統計ノイズの大幅な低減効果があるPixon法を用いた空間適応型ノイズ除去処理³⁾やノイズレベルと分解能の改善を目的に逐次近似の際に

Usefulness of Spatially Adaptive Noise Reduction Processing in Computer-assisted Diagnosis System for Bone Scintigraphy

Hajime Ichikawa,^{1*} Masahisa Onoguchi,² Koichi Okuda,³
Toyohiro Kato,¹ Mitsuaki Terabe,¹ and Hideki Shimada¹

¹Department of Radiology, Toyohashi Municipal Hospital

²Department of Quantum Medical Technology, Division of Health Science, Graduate School of Medical Science, Kanazawa University

³Department of Physics, Kanazawa Medical University

Received December 24, 2013; Revision accepted March 24, 2014

Code No. 331

Summary

Objectives: The goal of this study was to assess the diagnostic accuracy of Pixon-processed images in comparison with raw images for computer-assisted interpretation of bone scintigraphy (BONENAVI). **Methods:** Whole-body scans of 57 patients with prostate cancer who had undergone bone scintigraphy for suspected bone metastases were obtained approximately 3 h after intravenous injection of 740 MBq ^{99m}Tc-methylene diphosphonate. We obtained two image sets: raw images and images processed using the Pixon method. Artificial neural network (ANN) values, bone scan index (BSI), number of hotspots and regional ANN value of two images set were automatically calculated by the BONENAVI software. Areas under the receiver operator characteristic curves (AUC) were calculated in patient-based and lesion-based analyses. **Results:** In ten cases with bone metastases, ANN, BSI and number of hotspots for processed images were equivalent to those in the raw images. However, in 47 cases without bone metastases, ANN, BSI and number of hotspots for processed images showed significantly lower values than those for the raw images ($p < 0.05$). Sensitivity, specificity and accuracy of the raw images were 90.2, 44.7 and 65.9%, and those of the processed images were 90.2, 57.4 and 72.7%, respectively. The AUC for processed images was equivalent to that for raw images. **Conclusions:** Specificity and accuracy in the detection of bone metastases showed the Pixon-processed images to have high diagnostic performance. We conclude that the precision of computer-assisted interpretation of bone scintigraphy can be enhanced by using Pixon processing.

Key words: bone scintigraphy, Pixon method, computer-assisted diagnosis (CAD), bone metastases, prostate cancer

*Proceeding author

Hanning フィルタを用いる方法⁴⁾が骨シンチ全身像にも利用されている。一方、表示ウインドの調整には限界があるため、経時的差分画像処理⁵⁾や top-hat 変換処理⁶⁾の適応を試みられたが、一般的に臨床利用されていない。そもそも、骨シンチによる骨転移診断の重要な問題は、骨シンチ自体が骨転移を間接的に反映しているため、その特異度は決して高いとは言えず、診断結果は観察者間の誤差が大きい⁷⁾ことである。

このような状況から Sadik らによって骨シンチのためのコンピュータ支援診断ソフトウェアが開発された。このシステムは artificial neural networks(ANN)によって高集積部位の形状、位置、カウントなどの要素から骨転移の確信度を最小値 0、最大値 1 として ANN 値を算出し、閾値を 0.5 として骨転移の可能性を評価するものである^{8,9)}。さらに、骨転移の広がりやの定量指標として Imbriaco らが報告した全身骨量に占める骨転移の割合を bone scan index(BSI)で定量化が可能となり¹⁰⁾、Sabbatini らの前立腺癌患者での検討では生存期間との関連が報告されている¹¹⁾。これら二つの指標は治療方針の決定や予後評価などに対して非常に重要であり、日本版骨シンチ診断支援ソフトウェア BONENAVI ではこの双方の定量解析が実装され、近年急速に普及している。BONENAVI の解析過程は①骨格のセグメンテーション、②高集積部位の検出、③カウントの正規化、④高集積部位の定量化、⑤ ANN による転移の可能性の分類[局所 ANN 値(regional ANN: rANN 値)の算出]、⑥ BSI の算出、⑦ ANN 値の算出の順に完全自動処理される。また、ANN による転移の可能性の分類は手動で修正を行うことが可能で、以降の算出結果に影響する。そして、最終的な結果レポートには rANN 値が 0.5 を超える骨転移の可能性が高い高集積部位は赤色に、0.5 以下の集積部位が青色に表示される。

このシステムの開発の過程で Horikoshi らは日本人データベースを構築し、欧州人データベースよりも優れたコンピュータ支援診断結果を報告している¹²⁾。また、Kikuchi らは人種間の体格差によるカウント強度の違いが骨格自動セグメンテーションの精度に影響した結果から日本人データベースの重要性を報告している¹³⁾。これらの報告から精度よく解析を行うためには、データベース画像と試料画像のノイズレベルや高集積部位の形質が相似している必要があると推測される。一方、このシステムのもう一つの利点は観察者が視認しづらい病変検出の一助となる¹⁴⁾ことであるが、完全自動解析において骨転移の検出を過大評価する傾向にあるとも報告されている¹⁵⁾。

そこで、骨シンチ診断支援ソフトウェアにおける完全

自動解析での偽陽性検出の改善を目的として、骨シンチ診断支援ソフトウェアに Pixon 法を用いた空間適応型ノイズ除去処理画像の適応を試みた。本論文では原画像とノイズ除去処理画像の骨シンチ診断支援ソフトウェアの解析結果を全身および局所にて比較を行い、本法の有用性について報告する。

1. 方法

1-1 対象

2013 年 2 月から 10 月までに前立腺癌の骨転移の評価を目的に骨シンチを施行し、CT, magnetic resonance imaging(MRI)を含めた画像診断等で骨転移の診断が確定した 57 例(平均年齢 71.0 歳)で、内訳は骨転移あり 10 例(41 病変)、骨転移なし 47 例である。なお、本検討で用いたデータは当院倫理委員会の確認のもと、倫理規定に従って使用した。

1-2 撮像条件および画像処理条件

^{99m}Tc-methylene diphosphonate(MDP)(富士フィルム RI ファーマ社製)740 MBq を投与して、約 3 時間後に低エネルギー用高分解能型(low-energy high resolution: LEHR)コリメータを装着した 2 検出器型ガンマカメラ e.cam(Siemens 社製)を用いて全身像を撮像した。撮像条件はエネルギーウインド 140 keV $\pm$ 15%, マトリクスサイズ 1024 $\times$ 256, スキャン速度 15 cm/分とした。

得られた原画像(前面像および後面像)に Siemens 社製ワークステーション MI application 2007B 搭載の Pixon 法を用いた空間適応型ノイズ除去法である planar processing 処理をデフォルト値(α ブレンド率; 30%, パラメータ; 1.7, カーネル半径; 10, カーネル数; 12, 繰り返し; 20)にて行い、ノイズ除去処理画像(処理画像)を得た。

なお、Pixon 法は各画素でのスムージングの大きさを局所カウント値によってノンパラメトリックに調整される空間適応型のスムージング技術であり、原画像のカウント値を維持しながら、画像全体のカウントと局所カウント情報によって、分解能を低下させない最適なスムージング量を決定するノイズ除去法である^{3,16)}。デフォルト値の α ブレンド率 30%では見かけのノイズレベルが 2 倍のカウント数の画像と同等になるとされている。

1-3 コンピュータ支援診断

骨シンチ診断支援ソフトウェア BONENAVI ver. 1.0 (富士フィルム RI ファーマ社製)を用いて、完全自動(CADx: バランス)による処理を行い、ANN 値, BSI, ホットスポット数および骨転移の可能性の高低を問わず

Table 1 Comparison of ANN value, BSI, and number of hotspots for raw and processed images

	ANN	BSI	No. of hotspots
Bone metastases (n=10)			
Raw image	0.72±0.30	3.201±4.015	10.2±7.7
Processed image	0.70±0.31	3.193±4.084	9.9±7.5
P value	0.161	0.859	0.317
No bone metastases (n=47)			
Raw image	0.14±0.19	0.083±0.288	1.5±3.8
Processed image	0.12±0.19	0.070±0.272	1.0±2.5
P value	0.024	0.031	0.006

mean±standard deviation

検出した高集積部位の rANN 値を算出した。なお、本論文で記述するホットスポット(数)は BONENAVI で検出された骨転移の可能性が高い高集積部位であり、一般的に用いられる視覚的に認める高集積部位とは便宜的に区別して扱うものとした。

1-4 データ解析および統計解析

1-4-1 全身での評価

まず、原画像と処理画像の ANN 値、BSI およびホットスポット数の平均値、回帰直線、相関係数を骨転移あり、骨転移なし患者群ごとにそれぞれ算出し、Wilcoxon paired signed-ranks test によって有意水準 5% で有意差検定を行った。

つぎに、receiver operator characteristic(ROC)解析は原画像と処理画像の ANN 値から ROC-kit(C.E.Metz, シカゴ大学)を使用し、area under the ROC curve(AUC)を比較した。

1-4-2 局所での評価

放射線科医および泌尿器科医が骨シンチ(原画像およびプラナ像, SPECT も含む), CT, MRI, 血液検査, 臨床所見などによって判定した骨転移の診断結果をゴールドスタンダードとして、検出されたホットスポットの感度、特異度および正診率を算出した。有意差検定は McNemar test によって有意水準 5% で行った。ここでの判定は各病変の検出に対して骨転移の可能性が高い rANN 値が 0.5 を超える高集積部位を骨転移ありとして評価した。

また、骨転移の可能性にかかわらず検出した高集積部位の rANN 値から、全身での評価と同様に ROC 解析を行った。

なお、統計解析には IBM SPSS Statistics ver. 19(IBM 社製)を使用した。

2. 結果

2-1 全身での評価

原画像および処理画像の BONENAVI 解析結果の平均値を Table 1 に、散布図を Fig. 1 に示す。骨転移を有する患者群の ANN 値、BSI およびホットスポット数は原画像と処理画像との間に良好な正の相関を示し、有意差を認めなかったが、ANN 値 0.5 以下を示す症例が原画像と処理画像にそれぞれ 2 例含まれた。一方、骨転移のない患者群ではすべての解析結果において正の相関を認めたものの、原画像に比べ処理画像は低値を示し、有意差を認めた($p<0.05$)。本来、骨転移のない症例であれば、ANN 値は 0.5 以下、BSI とホットスポット数は 0 を示すところであるが、ANN 値 0.5 を超える症例が原画像で 4 例、処理画像で 3 例認め、BSI およびホットスポット数は原画像 26 例、処理画像 20 例で偽陽性となった。

骨転移がないと診断された患者の解析結果画像の 1 例を Fig. 2 に示す。処理画像ではホットスポットを認めなかったが、原画像では 3 カ所にホットスポットを検出した(矢印)。また、骨転移の疑いが低いと検出された集積にもわずかに差が生じた(矢頭)。

Fig. 3 に原画像および処理画像の ANN 値から得られた ROC 曲線を示す。AUC は原画像 0.937、処理画像 0.939、 $p=0.87$ (two-tailed)で有意差を認めなかった。

2-2 局所での評価

ホットスポットの自動検出から得た原画像の感度、特異度および正診率はそれぞれ 90.2、44.7、65.9%で、処理画像では 90.2、57.4、72.7%であった(Table 2)。感度に差は認められなかったが、原画像と比べ処理画像は特異度が 12.7%、正診率が 6.8%向上し、有意差を認めた($p<0.05$)。また、原画像は合計 134、処理画像では 110 の偽陽性像が検出された。

Fig. 1 Comparison of the scoring results for the raw and processed images. Rows from top to bottom: ANN, BSI, number of hotspots. The left column (a, c, e) and right column (b, d, f) represent 47 cases without bone metastases and 10 cases with bone metastases, respectively. BM: bone metastases.

Fig. 2 Study of a 67-year-old male without bone metastases. (a) Raw image (ANN: 0.10, BSI: 0.144, number of hotspots: 3). (b) Processed image (ANN: 0.00, BSI: 0.000, number of hotspots: 0). Arrows indicate hotspots (false positives). Arrowheads indicate differences in normal or benign uptake patterns. Other high-accumulation areas show normal or benign uptake patterns (e.g., degenerative changes, physiological uptake).

Fig. 3 Patient-based ROC curves for ANN value for the raw and processed images. Solid curves represent the processed image (AUC: 0.939), and dashed curves represent the raw image (AUC: 0.937). (n = 57) n.s.: not significant

57 症例で検出された高集積部位の合計は 1,388 で、それらの rANN 値から得られた原画像および処理画像の ROC 曲線を Fig. 4 に示す。AUC は原画像、処理画像の順に 0.904, 0.908 であり、 $p=0.71$ (two-tailed) で有意差を認めなかった。

3. 考 察

全身および局所での評価において処理画像の解析結果は、骨転移が存在する集積に対しては原画像と同等で、正常あるいは良性集積において低値に改善された。つまり、処理画像は診断支援ソフトウェアの自動解析において特異度の改善に寄与する有用な方法であると考えられる。核医学画像の収集カウントは画像診断分野において決して十分といえるレベルではなく、骨シンチ全身像も例外ではない。そのため、核医学画像に対してノイズ除去技術に関する多くの研究が行われてきた^{3, 16-18)}。ファントム実験での結果ではあるが、Vijarらは Pixon 処理によって 16 倍の収集時間で撮像した画像と同等にノイズレベルを改善できると報告し¹⁶⁾、Yahilらは Pixon 処理によって特異度を大幅に改善できると報告している¹⁷⁾。本結果においてもノイズレベルの改善によって骨転移のない患者群に対してホットスポット検出の低減に寄与し、ANN 値および BSI の改善につながったと考える。

コンピュータ支援診断の性質上、偽陰性をなくすため安全側に設計せざるを得ないが、原画像で 134、処理画像で 110 の偽陽性像が検出された。ただ、57 症例

Table 2 Lesion-based diagnostic performance of raw images versus processed images for bone metastases

	Sensitivity	Specificity	Accuracy
	No. of true-positive findings (n=41)	No. of true-negative findings (n=47)	No. of correct results (n=88)
Raw image	37 (90.2)	21 (44.7)	58 (65.9)
Processed image	37 (90.2)	27 (57.4)	64 (72.7)
P value	1.000	0.031	0.031

Numbers in parentheses are percentages.

Fig. 4 Lesion-based ROC curves for regional ANN value by raw and processed images. Solid curves represent the processed image (AUC: 0.908), and dashed curves represent the raw image (AUC: 0.904). (n = 1,388); n.s.: not significant

に対して 1,388 の高集積部位を検出したことを考慮するならば、偽陽性率は 10% 未満であるため、それほど高い偽陽性率ではないとの見解もできる。しかし、より高い正診率を見込むには、さらなるノイズレベルの改善や手動によって転移の可能性の分類を修正する必要がある。まず、より大きなノイズレベルの改善を行うには、planar processing 処理パラメータの α ブレンド率を大きく設定する¹⁷⁾ ことで可能ではあるが、高集積部位の形状に影響を及ぼし、偽陰性の増加にもつながりかねないため、さらなる検討が必要であると考ええる。また、Takahashi らは BONENAVI が検出したホットスポットに対して医師による修正を加えることによって完全自動処理よりも感度、特異度ともに高値を示すと報告している¹⁵⁾。このような手法を行うことができる場合においても、視覚的なコントラストが上昇し、読影での検出感度が改善される^{3, 19)} 処理画像は有効で、より診断精度の改善が見込めると推察する。

造骨性の骨転移として高集積像を来す前立腺癌の骨転移診断に対して骨シンチ診断支援ソフトウェアの偽陽性検出の改善を試み、有用な結果が得られた。しかし、最終的な診断は医師の読影によるものであることは言うまでもない。また、本検討ではノイズ除去処理パラメータはメーカー推奨のデフォルト値のみしか用いていない。このパラメータによっても解析結果は変動することが予測されるため、今後、planar processing の処理パラメータに関する詳細な検討を行う必要があると考える。

参考文献

- 1) 久田欣一 監, 利波紀久, 久保敦司 編. 2-4-2 骨シンチグラフィ. 最新臨床核医学 改訂第3版. 金原出版, 東京, 1999: 328-333.
- 2) 遠藤啓吾 監, 小泉 満. 全身骨転移を探る—骨シンチグラフィ—. 東京: メディカルチャー, 2000.
- 3) Wesolowski CA, Yahil A, Puetter RC, et al. Improved lesion detection from spatially adaptive, minimally complex, Pixon reconstruction of planar scintigraphic images. *Comput Med Imaging Graph* 2005; 29(1): 65-81.
- 4) 富口静二. SPECT/CT 時代の新しい3次元画像再構成法 (Astonish). *MEDIX* 2008; 48: 25-30.
- 5) 河村誠治, 福島重廣, 吉永幸靖, 他. 骨シンチグラフィへの経時的差分画像法適用に関する研究. *日放技学誌* 2005; 61(7): 997-1005.
- 6) 北 章延, 杉本勝也, 土田龍郎, 他. 骨シンチグラフィ全身ブレンダー像における Top-hat 変換処理の有用性に関する検討. *日放技学誌* 2013; 69(1): 41-48.
- 7) Sadik M, Suurkula M, Höglund P, et al. Quality of planar whole-body bone scan interpretations—a nationwide survey. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2008; 35(8): 1464-1472.
- 8) Sadik M, Jakobsson D, Olofsson F, et al. A new computer-based decision-support system for the interpretation of bone scans. *Nucl Med Commun* 2006; 27(5): 417-423.
- 9) Sadik M, Hamadeh I, Nordblom P, et al. Computer-assisted interpretation of planar whole-body bone scans. *J Nucl Med* 2008; 49(12): 1958-1965.
- 10) Imbriaco M, Larson SM, Yeung HW, et al. A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. *Clin Cancer Res* 1998; 4(7): 1765-1772.
- 11) Sabbatini P, Larson SM, Kremer A, et al. Prognostic significance of extent of disease in bone in patients with androgen-independent prostate cancer. *J Clin Oncol* 1999; 17(3): 948-957.
- 12) Horikoshi H, Kikuchi A, Onoguchi M, et al. Computer-aided diagnosis system for bone scintigrams from Japanese patients: importance of training database. *Ann Nucl Med* 2012; 26(8): 622-626.
- 13) Kikuchi A, Onoguchi M, Horikoshi H, et al. Automated segmentation of the skeleton in whole-body bone scans: influence of difference in atlas. *Nucl Med Commun* 2012; 33(9): 947-953.
- 14) 若林大志, 中嶋憲一. 骨シンチグラフィ診断支援ソフトウェアの臨床経験. *Innervision* 2011; 26(9): 107-110.
- 15) Takahashi Y, Yoshimura M, Suzuki K, et al. Assessment of bone scans in advanced prostate carcinoma using fully automated and semi-automated bone scan index methods. *Ann Nucl Med* 2012; 26(7): 586-593.
- 16) Vija AH, Gosnell TR, Yahil A, et al. Statistically based, spatially adaptive noise reduction of planar nuclear studies. *Med Imaging, Proceeding SPIE* 2005; 5747: 634-645.
- 17) Yahil A, Vija AH, Hawman EG. Enhanced Feature Extraction in Planar Nuclear Medicine Using Pixon® Minimum-Complexity Image Processing. 2006 IEEE Nuclear Science Symposium Conference Record. 2006; 2037-2041.
- 18) 松山江里, 蔡 篤儀, 李 鎔範, 他. 相互情報量による Planar 画像のノイズ低減のための Wavelet 基底関数の選択. *Med Imag Tech* 2010; 28(5): 371-380.
- 19) Lorimer L, Gemmell HG, Sharp PF, et al. Improvement in DMSA imaging using adaptive noise reduction: an ROC analysis. *Nucl Med Commun* 2012; 33(11): 1212-1216.

4. 結 語

骨シンチ全身像に Pixon 法を用いたノイズ除去処理を行い、骨シンチ診断支援ソフトウェアにおける偽陽性検出の改善を試みた。処理画像では偽陽性が低減し、特異度および正診率の向上を示す結果が得られた。本法によって骨シンチ診断支援ソフトウェアにおける診断精度の改善が示唆された。

問合先

〒441-8570 豊橋市青竹町字八間西 50 番地
豊橋市民病院放射線技術室 市川 肇