原 著

深層学習とワークステーションを用いた 小児生体肝移植後の体積測定

江崎 徹¹ 古川理恵子²

論文受付
2020 年 1 月 30 日

論文受理
2020 年 9 月 22 日

Code No. 251

¹ 自治医科大学附属病院中央放射線部

² 自治医科大学とちぎ子ども医療センター小児画像診断部

緒 言

国内における生体肝移植は 1989 年から開始され、9000 例以上施行されている。レシピエントは 0-9 歳が最多で、原疾患は胆道閉鎖症が主である¹⁾。胆道閉鎖症は、出生 10000-12000 人に一人の頻度で発生し、一般的には葛西手術が行われるが、術後に胆汁排泄が得られず黄疸が増強する症例、軽減した黄疸が再び増強する症例、あるいは黄疸が消失してもコントロールのつかない食道静脈瘤や上行性胆管炎などの重症続発症を併発した症例は肝移植の適応となり得る²⁾。小児生体肝移植は成人と比較して予後が良好であるが³⁾、現状では移植後長期にわたり合併症の発症に留意する必要がある⁴⁾。

移植される肝臓(グラフト肝)の体積は、体表面積から計算された標準肝体積⁵⁾の 40%程度であるが、移植後 2 カ月まで急速に再生し標準肝体積を超え、4 カ月後には 90%に減少する⁶⁾。脾臓体積は肝移植後に縮小するが⁷⁾、生体肝移植の合併症である肝静脈の閉塞もしくは狭窄等による循環不全、感染症や移植片対宿主病による肝機能悪化が脾臓腫大の要因となる⁸⁾。グラフト肝、脾臓体積は肝再生、合併症の有無を判断する因子であり、体積測定は臨床上重要である。

Computed tomography (CT) 画像を使用した体積測定は、誤差が少なく⁹⁾臨床で多く用いられる。しかし、体積測定のために領域抽出が必要である。CT 画像における領域抽出の研究が行われ、抽出精度が向上

Volume Measurements of Post-transplanted Liver of Pediatric Recipients Using Workstations and Deep Learning

Toru Esaki^{1*} and Rieko Furukawa²

¹ Department of Radiologic Technology, Jichi Medical University Hospital

² Department of Pediatric Medical Imaging, Jichi Children's Medical Center Tochigi

Received January 30, 2020; Revision accepted September 22, 2020

Code No. 251

Summary

Purpose: The purpose of this study was to propose a method for segmentation and volume measurement of graft liver and spleen of pediatric transplant recipients on digital imaging and communications in medicine (DICOM) -format images using U-Net and three-dimensional (3-D) workstations (3DWS). **Method:** For segmentation accuracy assessments, Dice coefficients were calculated for the graft liver and spleen. After verifying that the created DICOM-format images could be imported using the existing 3DWS, accuracy rates between the ground truth and segmentation images were calculated via mask processing. **Result:** As per the verification results, Dice coefficients for the test data were as follows: graft liver, 0.758 and spleen, 0.577. All created DICOM-format images were importable using the 3DWS, with accuracy rates of 87.10±4.70% and 80.27±11.29% for the graft liver and spleen, respectively. **Conclusion:** The U-Net could be used for graft liver and spleen segmentations, and volume measurement using 3DWS was simplified by this method.

Key words: deep convolutional neural network, volume measurements, living donor liver transplantation, computed tomography

*Corresponding author

した結果、臨床で使用されている three-dimensional workstation (3DWS) でも自動抽出が可能になった¹⁰⁾。しかし、小児生体肝移植では肝臓の左葉を移植することが多く、正常解剖と異なるため、既存の 3DWS では自動抽出困難であることに加えて、脾臓を自動抽出可能な 3DWS は少ない。現状では手作業による抽出が必要であり、多大な時間と労力を要するため、自動抽出する手法が望まれる。

近年、自動抽出の手法として、深層学習 (deep learning) の有用性が報告されている。従来の抽出手法は、臓器の形状、血管、CT 値などの特徴を、抽出アルゴリズムに反映させるため、プログラム作成には豊富な経験と時間が必要であった¹¹⁾。深層学習の中でも convolutional neural network (CNN) は、画像をネットワークに入力するだけで特徴量を抽出する重みを学習するため、従来の手法と比較して簡便かつ高精度に抽出可能である^{12~15)}。医用画像における CNN を用いた領域抽出では、U-Net¹⁶⁾ と呼ばれるネットワークの有用性が報告され、肝臓・脾臓の領域抽出にも利用されている^{17, 18)}。

しかし、小児生体肝移植レシピエントを対象とした U-Net による抽出精度は評価されていない。また、U-Net の抽出精度は Dice 係数¹⁹⁾ で評価されているが、Dice 係数は類似度を表し、抽出領域の体積は評価困難である。

抽出領域の体積は、digital imaging and communications in medicine (DICOM) header から pixel サイズ、スライス厚を取得し、抽出領域の pixel 数を乗じて評価可能である。しかし、算出された数値のみを picture archiving and communication systems (PACS) に送信するのは臨床現実に適していない。日常の臨床では 3DWS で体積測定後、測定領域確認のために、領域抽出された画像と CT 画像をフュージョン²⁰⁾ することが想定される。臨床と同一の環境で体積を評価するためには、3DWS による体積測定が必要と考える。

3DWS は正確なフュージョンのために、DICOM header の位置情報を利用する²¹⁾。更に患者情報を利用することで患者取り違い防止につながる。U-Net の学習に非 DICOM 形式のデータセットを使用している文献が散見されるが^{22~24)}、DICOM 形式を portable network graphics (PNG)、bitmap 形式へ変換する際の、window width (WW)、window level (WL) 設定により、造影コントラストが CT 画像と異なることで、特徴量を抽出する重みに影響を与えると予想される。したがって、医療安全の観点および抽出精度を高めるためにはデータセットと抽出結果は DICOM 形式で

Fig. 1 Procedure of the proposed method.

あることが求められる。

本研究の目的は、U-Net による小児生体肝移植レシピエントのグラフト肝、脾臓抽出精度を評価するとともに、抽出結果から DICOM ファイルを作成し、3DWS にて体積を測定する手法を提案することである。

1. 方法

1-1 本研究の対象者

本研究のワークフローを示す (Fig. 1)。対象者は、当院で 2018 年 6 月～2019 年 1 月までに小児肝臓移植後の経過観察を目的として、造影 CT が撮影された 120 例とした。U-Net の学習には訓練用、評価用として、2018 年 6～11 月までに撮影された 100 例、U-Net により作成された抽出モデルのテスト用として 2018 年 12 月～2019 年 1 月までに撮影された 20 例を対象とした。年齢は 0-32 歳、平均年齢は 11.8 歳、中央値は 12.0 歳であり、同一被検者は含まれていない。本研究は当院倫理委員会の承認を得ている。

1-2 撮像条件

1-2-1 CT 撮影条件、造影剤注入条件

CT 装置は SOMATOM Definition Flash, SOMATOM Definition AS+ (Siemens Healthineers, Erlangen, Germany) を使用した。管電圧は Care kV (Level-6) にて自動で選択された 80 kV または 100 kV、管電流は Quality Ref.mAs を 140 mAs に設定した。各年齢に

Table Average CTDIvol at each age

Age [year]	0	1-5	6-10	10-
CTDIvol [mGy]±SD	1.56±0.12	2.84±0.50	4.49±1.57	8.51±2.70

CTDIvol indicates a value of 32 cm in diameter.

における CTDIvol の平均値は最大でも診断参考レベル²⁵⁾の半分程度であった (Table)。被検者の年齢が乳児から成人まで幅広いため、モーションアーチファクトを考慮して、回転速度 0.28–0.5 s/rot, pitch factor 0.6–2.5 の範囲で適宜変更した。造影剤はイオヘキソール (オムニパーク 300; GE ヘルスケアファーマ, 東京) 600 mgI/kg を 50 秒注入し、造影剤注入開始から 80 秒後に撮影した。

1-2-2 逐次近似応用再構成

逐次近似応用再構成である SAFIRE は、画像ノイズを低減することで被ばく低減を可能にする²⁶⁾。SAFIRE の画像ノイズ低減強度である strength は 5 段階から選択可能であり、strength 1 のノイズ低減効果は最も低く、strength 5 は最も高いノイズ低減効果が得られる²⁷⁾。高い strength を用いた再構成画像は、filtered back projection (FBP) と比較してテクスチャが異なるため²⁸⁾、腹部領域における strength は 2 または、3 が推奨されている²⁹⁾。

当院でも小児肝臓移植後の CT 検査において、被ばく低減効果と画質を放射線科医と協議の結果、strength 2 を採用した。体積測定のために、診断用と異なる再構成関数、strength による再構成は、検査のワークフローが煩雑になるため、本研究では臨床と同一の再構成関数 I36f (strength 2)、スライス厚 3 mm を使用した。

1-3 データセット作成

臨床における体積測定は、診療放射線技師が手作業で領域抽出を行う。手作業で抽出した領域と CT 画像がフュージョンされた画像を体積測定結果とともに PACS へ送信する。フュージョン画像は放射線科医が読影時に抽出領域の整合性確認するのに使用され、体積測定結果は移植外科医が患者のフォローアップ項目として使用する。本研究では、PACS に送信されたフュージョン画像を参照して、経験年数 13 年の診療放射線技師 1 名が SYNAPSE VINCENT V5.3.0001 (富士フイルムメディカル, 東京) を用いてデータセットを作成した。

CT 画像を PACS からインポートを行い、マスク編集機能を使用してグラフト肝に region of interest (ROI) を手動で設定後、動脈、門脈、静脈は閾値を設

定してマスクから除外した。設定したマスクを反転後、非マスク領域の voxel 値を 1024 に設定しマスク適用画像保存を行った。保存した画像を 3D ビューアで表示し、対象領域の膨張サイズを 0 に設定後、volume rendering (VR) 画像上で voxel 値が 1024 のグラフト肝を抽出した。非マスク領域の voxel 値を -1024 に設定したマスク適用画像をグラフト肝の教師画像として体積測定を行い、教師画像体積とした。同様の方法で脾臓の教師画像作成を行い、CT 画像と教師画像を DICOM 出力することでデータセットを作成した。グラフト肝のデータセットを教師画像体積昇順に並べ、5 例おきに評価用として選択し、訓練用 80 例、評価用 20 例をとした。なお、訓練用、評価用、テスト用の被検者は、グラフト肝用と脾臓用で同一とした。CT 画像の枚数は、訓練用 4420 枚、評価用 1129 枚、テスト用 1293 枚であり、教師画像も同一枚数である。

1-4 開発環境および U-Net による抽出モデル作成

ハードウェアは CPU Core i5 9600k (Intel Corporation, Santa Clara, CA, USA)、メモリ 32GB、GPU GeForce GTX1070 8GB (NVIDIA Corporation, Santa Clara, CA, USA)、ソフトウェアは Windows10 Pro に Anaconda Navigator をインストール後 Python3.6 の仮想環境を構築し、Jupyter Notebook, NumPy, Pydicom, TensorFlow GPU をバックエンドとした Keras を使用した。

CT 画像の DICOM tag (7FE0, 0010) に格納されている pixel data を Pydicom で NumPy 配列として抽出し、float32 の四次元配列 [画像枚数, 解像度, 解像度, チャンネル数] を作成した³⁰⁾。本研究では解像度を 512×512 pixels, チャンネル数を 1 チャンネルに設定した。教師画像も同一手順で DICOM ファイルから、四次元の NumPy 配列を作成した。作成された配列の最大 pixel 値で正規化を行い U-Net (Fig. 2) に入力した。

U-Net の構造は左右対称の U 字型であり、左側に encoder, 右側に decoder が含まれる³¹⁾。本研究で使用した U-Net の encoder 部は、4 段階で構成され、全段階で畳み込み層とバッチ正規化層が 2 回繰り返される。畳み込みのフィルタ数を 64, 128, 256, 512 とし、1 段階ごとに増加させた。畳み込み層では、畳み込み前の画像をゼロパディング後、kernel size が 3×3 のフィルタを strides 1 で畳み込みを行い、活性化関数

Fig. 2 U-Net model architecture.

Conv 2D indicates the two-dimensional convolutional layer, ReLU represents the activation function used, and Batch Norm denotes the batch normalization function. The convolutional and batch normalization layers are repeated in the colored rectangles.

はReLU³²⁾を用いた。バッチ正規化層ではKerasのbatch normalization関数を用いた。畳み込みとバッチ正規化を繰り返した後に、kernel sizeが2×2のフィルタをstrides 2でmax poolingを行った。

U-Netの最下段では、畳み込みとバッチ正規化を繰り返した後にmax poolingは行わず、出力をdecoder部へ入力した。decoder部ではKerasのup sampling2Dでアップサンプリングを行い、同一解像度のencoder部からの出力を連結後、畳み込みとバッチ正規化を繰り返した。最後の畳み込み層では、kernel sizeが1×1のフィルタ1個をstrides 1として、sigmoid関数の出力値を解像度512×512 pixelsで出力した。

U-Netのパラメータに利用した評価関数は、教師画像およびU-Netから自動抽出された画像(自動抽出画像)のDice係数(1)とした。

$$\text{Dice}_{(X,Y)} = \frac{2 \times |X \cap Y|}{|X| + |Y| + 1} \quad \dots\dots\dots (1)$$

ここでXは教師ラベルの画素数、Yは自動抽出ラベルの画素数を示す。

データセットには、グラフト肝、または脾臓より広範囲の画像が存在する。グラフト肝または脾臓が含まれない画像は教師ラベルになる画素が存在しないため、教師ラベルの画素数Xは0 pixelになる。教師ラベルが存在しない画像から、学習の過程でU-Netによ

る領域抽出を行い、自動抽出ラベルが存在しない場合も自動抽出ラベルの画素数Yは0 pixelになる。このとき、分子が0で除算されると評価関数の値は算出されず、学習が困難になる。本研究では評価関数の分子が0で除算されるのを防止するため分母に1を加算した³³⁾。

損失関数は、体積測定を目的とするCNNにおいてbinary crossentropyが推奨されている³⁴⁾。そこで本研究は、損失関数を(2)式で定義した³⁵⁾。

$$\text{損失関数} = 1 - \text{Dice 係数} + \text{binary crossentropy} \quad \dots\dots\dots (2)$$

なお、binary crossentropyはKerasに実装されている損失関数を用いた。

Optimizer, learning rate, batch sizeは、損失関数の最小値および、最小値が得られる時間に影響する^{36,37)}。そのため、これらのパラメータは、U-Netの領域抽出精度や学習時間を決定する因子であると考えられる。本研究において、optimizerはU-Netで多く利用されている^{38~40)} Adam⁴¹⁾, learning rateはKerasで初期値として設定されている0.001, batch sizeはGPUメモリの制限により2とした。Epochは100 epochsに設定したが、損失が最小のモデルを抽出モデルとして採用した。なお、抽出モデルの精度評価には、hold-out法⁴²⁾を用いた。

Fig. 3 Relationship between manual volume and U-Net volume in the graft liver.

1-5 自動抽出および抽出画像の DICOM ファイル作成

モデル作成時に使用していない CT 画像 20 例を、四次元 NumPy 配列に変換後、U-Net にて作成された抽出モデルに入力し、グラフト肝、脾臓の自動抽出を行った。抽出モデルから出力される配列は四次元の NumPy 配列であるため、画像枚数要素ごとに[解像度、解像度]の二次元配列に変換した。二次元配列の要素に 1024 を乗じて、int16 に変換することで pixel data を作成し、抽出モデルに入力した CT 画像と同一の DICOM header を pixel data に付加した。付加した DICOM header の DICOM tag(0008,0018)、および(0020,000E)に格納されている SOP instance UID、series instance UID を重複しない値に変更することで、出力された配列から DICOM ファイルを作成した。

1-6 Dice 係数および体積評価

教師画像と抽出モデルにより自動抽出された画像(自動抽出画像)の Dice 係数の平均値を求めた。Dice 係数は教師画像と自動抽出画像の体積比較が困難であるため、3DWS で測定したマスク体積を用いて、抽出体積の正確度を定義した。

作成された自動抽出画像を 3DWS にインポート後、教師画像とともにマルチ 3D で表示した。膨張サイズを 0 に設定後、VR 画像上で voxel 値が 0 以上の物体抽出を行い、自動抽出画像マスクおよび教師画像マスクを作成した。作成したマスク領域の体積を 3DWS の体積測定機能を用いて測定し、直線回帰式、相関係数を求めた。自動抽出画像マスクから教師画像マスク減算後の体積を過抽出体積、教師画像マスクから自動抽出画像マスク減算後の体積を未抽出体積として、正確度を次式で求め平均値を算出した。正確度は過抽出、未抽出が低いときに高値を示す。

$$\text{過抽出} = \text{過抽出体積} / \text{教師画像体積} \times 100 \quad \cdots (3)$$

Fig. 4 Relationship between manual measurement volume and U-Net volume in the spleen.

$$\text{未抽出} = \text{未抽出体積} / \text{教師画像体積} \times 100 \quad \cdots (4)$$

$$\text{正確度} = 100 - \text{過抽出} - \text{未抽出} \quad \cdots (5)$$

3DWS による体積測定値の精度検証を目的として、下記の(6)式にてグラフト肝の教師画像の体積を算出した。

$$\text{Manual calculation volume} = \text{pixel size} \times \text{pixel size} \times \text{thickness} \times \text{pixel count} \times 10^{-3} \quad \cdots (6)$$

ここで、pixel size(mm)、thickness(mm)は、DICOM tag(0028,0030)および(0018,0050)の pixel spacing, slice thickness から抽出した。また、pixel count(pixels)は DICOM tag(7FE0,0010)の pixel data を Pydicom にて NumPy 配列に変換後、配列の要素が 0 以上の要素数とした。

また、3DWS で測定した体積と(6)式から算出された体積の直線回帰式を求めた。

2. 結果

U-Net によるグラフト肝および脾臓の学習時間は両者ともに 36 時間要した。学習の結果、採用したモデルの epoch 数は、グラフト肝が 84epoch、脾臓が 87epoch であった。

被検者 20 名分の CT 画像からグラフト肝、脾臓を作成したモデルで抽出し DICOM ファイル作成完了までに 6 分要した。テスト用の Dice 係数は、グラフト肝が 0.758 ± 0.367 、脾臓が 0.577 ± 0.441 でありグラフト肝が脾臓と比較して高値を示した。

作成された自動抽出画像と 3DWS に保存されている被検者ごとの CT 画像、教師画像はすべて同一検査として認識され体積測定が可能であった。

教師画像体積と自動抽出画像体積の関係を示す(Fig. 3, 4)。グラフト肝における自動抽出画像体積は、教師画像体積の 1.071 倍であり、相関係数は 0.957 で

Fig. 5 Accuracy of the graft liver and spleen by U-Net.

Fig. 7 Over-extraction rate of the graft liver and spleen by U-Net. Over-extraction of the spleen declined as compared to that of the graft liver.

Fig. 6 Under-extraction of the graft liver and spleen by U-Net. Under-extraction of the spleen increased as compared to that of the graft liver. The difference between maximum and minimum values of the spleen was larger than that of the graft liver.

Fig. 8 Relationship between manual calculation volume and 3DWS volume.

あった。脾臓における自動抽出画像体積は、教師画像体積の0.935倍であり、相関係数は0.958が得られた。グラフト肝、脾臓ともに自動抽出画像体積と教師画像体積は正の強い相関が認められた。

正確度、未抽出、過抽出を示す (Fig. 5-7)。正確度は、グラフト肝が $87.10 \pm 4.70\%$ 、脾臓が $80.27 \pm 11.29\%$ であり Dice 係数と同様にグラフト肝が脾臓と比較して高値を示した。未抽出は、グラフト肝が $2.26 \pm 1.34\%$ 、脾臓が $12.27 \pm 16.87\%$ 、過抽出はグラフト肝が $10.65 \pm 4.54\%$ 、脾臓が $10.44 \pm 7.80\%$ であった。

3DWS で測定した体積と教師画像の DICOM header を用いて算出した体積の関係を示す (Fig. 8)。3DWS で測定した体積は、教師画像の DICOM header を用いて算出した体積の 0.9992 倍であった。相関係数は 0.9999 が得られ、正の強い相関が認められた。

3. 考 察

小児肝臓移植後レシピエントのグラフト肝および脾

臓の体積測定は、グラフト肝再生、合併症の有無を判断する因子であり、臨床上重要である。グラフト肝、脾臓の体積測定は、既存の 3DWS では自動抽出困難であるため、手作業による抽出が余儀なくされる。手作業による領域抽出は多大な労力と時間を要するため、正確な自動抽出が求められる。そこで本研究では、グラフト肝および脾臓の自動抽出モデル作成を U-Net にて行い、抽出画像を DICOM ファイルに変換後、Dice 係数算出、3DWS にて体積測定を行った。その結果、学習に使用していないテスト用画像の Dice 係数は、CNN を用いた成人における臓器抽出の Dice 係数^{43, 44)}と比較して低下したが、手動測定体積と自動抽出体積は強い相関が認められた。正確度は、グラフト肝が $87.10 \pm 4.70\%$ 、脾臓が $80.27 \pm 11.29\%$ であった。また、Fig. 9 に 3DWS と U-Net の抽出精度の比較を示す。All mask image の VR image は全領域のマスクを反映している。しかし、CT image に overlay は表示していない。3DWS は脾臓をセグメンテーションするアプリケーションは実装されていない。VR の白色は骨、石灰化を示し、えんじ色はグラフト肝、脾臓、

腸管を示し、ピンク色は心臓、腎臓を示す。黄色の矢印は誤って抽出された心臓を示す。青色の矢印は誤って抽出された腸管を示す。これらの結果から、U-Net は 3DWS と比較してグラフト肝も脾臓も正確に抽出できたと考える。

更に、データセット作成では、手作業による領域抽出に、被検者 1 人あたり 30 分程度要したが、U-Net では被検者 1 人あたり 20 秒程度で自動抽出可能である。したがって、提案手法により、3DWS では抽出困難である小児肝臓移植後レシピエントのグラフト肝および脾臓抽出の時間短縮、負担軽減が可能になると考える。

グラフト肝と脾臓は同一枚数のデータセットを使用しているため、各々の臓器に対して広範囲の画像が存在する。これによりマスク領域が存在しない画像の Dice 係数は 0 に近い値が算出され、Dice 係数が低下したと考える。

手動測定体積と自動抽出体積は強い相関が認められたが、自動抽出体積と手動測定体積が同一の被検者はわずかであった。手動測定体積と同一の体積が得られなかった原因として、教師画像と比較して、過大または過少に抽出した体積が存在すると考えられる。しかし、U-Net の抽出精度に用いられている Dice 係数は、体積評価が困難である。本研究は 3DWS のマスク演算とマスク体積測定機能を用いて体積測定した。測定した体積から算出した過抽出、未抽出は、教師画像マスク体積で正規化されているため、被検者間のマスク体積に依存することなく、体積評価可能になった。

また、本研究で定義した正確度は、過抽出と未抽出の和を 100 から減算することで、過抽出、未抽出が少ない被検者で高値を示し、過抽出、未抽出が多い被検者では低値を示す。正確度は抽出体積の相対的な評価が可能であり、絶対値としての評価は困難である。しかし、U-Net によって抽出された領域の体積評価を臨床と同一の環境で行った報告は少ない。3DWS の体積は DICOM header を用いて算出した体積と強い相関が認められた。3DWS の体積は、CT 画像の pixel サイズ、スライス厚、マスク領域の pixel 数が反映され、高い測定精度を有する。そのため、3DWS による体積測定および正確度算出により、Dice 係数では困難であった体積評価が臨床と同一環境で可能になった。

CNN は損失関数の値が最小になるように、特徴量を抽出するパラメータを決定するため、損失関数の選択は重要である。特に、マスク領域と非マスク領域の不均衡は損失関数の値に与える影響は大きい⁴⁵⁾。本研究において、横隔膜付近の脾臓はマスク領域と非マスク領域の不均衡になる領域であるが過抽出や未抽出は

少なく、損失関数は適切であると考ええる。

しかし、正確度の差は最大でグラフト肝が 14%、脾臓が 50% 認められた。グラフト肝と脾臓の境界不明瞭である被検者において、グラフト肝は過抽出、脾臓は過抽出、未抽出ともに増加することで正確度が低下した (Fig. 10, 11)。U-Net は画像フィルタの畳み込みにより特徴量を抽出するため、境界不明瞭でコントラスト差が少ない被検者は、画像フィルタによる特徴量抽出が困難になり正確度が低下した。脾臓の体積はグラフト肝と比較して小さく、過抽出および未抽出体積が占める割合が高くなり、グラフト肝と比較して正確度の差が増加したと考える。更に、脾臓のデータセットにおいて、境界不明瞭領域の一部に脾臓マスクがあるため、自動抽出モデルが境界不明瞭領域の一部のみを抽出することで未抽出がグラフト肝と比較して増加したと考える。境界コントラストを強調することで正確度が改善すると考えるが、CT 画像再構成関数における高周波強調関数、薄いスライス厚使用により、画像ノイズが増加するため体積測定精度に影響を及ぼす。画像ノイズ低減を目的として、逐次近似応用再構成である SAFIRE 強度の変更、3D バイラテラルフィルタ⁴⁶⁾ の検討が必要である。また、境界が明瞭である被検者では 90% 以上抽出可能であったが、微小血管の過抽出が増加した。U-Net では解像度 512×512 pixels を max pooling により解像度 32×32 pixels までダウンサンプリングされるため微小血管の特徴を捉えるのが困難であったと考える。

U-Net は 2D スライスを用いて特徴量を抽出するため、体軸方向のマスクの連続性は考慮されない。グラフト肝、脾臓の抽出結果においても連続性が保たれていない領域が存在した。3D U-Net は U-Net の畳み込み層を三次元に拡張することで体軸方向の特徴量抽出が可能になり、U-Net と比較して精度が向上する⁴⁷⁾。しかし、3D U-Net による学習は GPU メモリ不足により困難であった。本研究ではパラメータの検討は行われていないが、パラメータの違いは学習時間、正確度に影響するため、検討が必要である。

正確度は、3DWS の機能である物体抽出を用いてグラフト肝および脾臓マスクを抽出し体積測定した結果を用いた。教師画像の voxel 値は 1024 に設定したが、自動抽出画像は U-Net の活性化関数である sigmoid 関数により出力された 0-1 に 1024 を乗じた voxel 値が 3DWS で表示される。3DWS の 3D ビューアで物体抽出する際には閾値の設定が必要になるが、閾値を 1 以上に設定することで抽出領域が過小評価される。また、一部の 3DWS では、3D ビューアで物体抽出後

Fig. 9 Comparison of extraction accuracy between 3DWS and U-Net. Ground truth, U-Net segmentation, and 3DWS liver segmentation application overlay map and VR image. The green area indicates the result of segmentation. The “All mask image” VR image reflects masking of all areas. However, the overlay is not displayed in the CT image. U-Net allows more accurate segmentation than 3DWS. There is no application in 3DWS for the segmentation of the spleen. The white color in the VR image indicates bones and calcification. Dark red indicates the graft liver, spleen, and intestine. Pink color indicates the heart and kidney. The yellow arrow indicates the incorrectly extracted heart. The blue arrow indicates the incorrectly extracted intestine.

Fig. 10 Example of high-accuracy image. U-Net segmentation overlay map and VR image. If there is a clear boundary between the graft liver and spleen, then accurate segmentation is possible. The white color in the VR image indicates bones. Dark red indicates the graft liver and spleen. Pink color indicates the heart and kidney.

Fig. 11 Example of low-accuracy image. U-Net segmentation overlay map and VR image. If the boundary between the graft liver and spleen is unclear, then accurate segmentation is difficult. The white color in the VR image indicates bones. Dark red indicates the graft liver and spleen. Pink color indicates the heart and kidney. There is excessive extraction in the area indicated by the yellow arrow.

のマスク拡張が測定誤差要因になるため、注意が必要である。

データセット作成時の手作業による領域抽出は、被検者1人あたり30分程度を要した。しかし、3DWSはROI設定時に臓器の輪郭が認識されることで、ROIの設定ポイントが最小限になった。更にROIはスライス方向に補間されるため、ROI面積の変化が小さい場合、ROI設定の省略が可能であり、データセット作成が簡略化された。個人情報取り扱い、倫理的配慮が必要であるが、3DWSはPACSに接続されている場合が多く、効率的なデータセット作成が可能になる。

作成されたDICOMファイルは3DWSでインポート、体積測定が可能であった。CT画像とのフュージョンでは、DICOM tag (0020, 0032) の image position が同一の値であるため、ミスレジストレーションは認められなかった。また、SOP instance UID, series instance UID を重複しない値に変更することで、自動抽出画像はCT画像、教師画像と異なるシリーズとして認識された。これにより、CT画像と自動抽出画像のフュージョンが可能になり自動抽出領域の解剖学的位置がCT画像上で確認が可能になった。更に、DICOM header を付加することでPACS送信にも対応可能になると考える。

本研究のデータセットは、診療放射線技師一人がグラフト肝と脾臓が境界不明瞭であるCT画像から手動抽出して作成した。診療放射線技師一人のみでは、境界不明瞭であるグラフト肝と脾臓の境界を正確に手動抽出されていたか不明である。データセットのより高い精度を担保するために、放射線科医、移植外科医が

データセットの正当性を判断することが望まれる。また、3DWSのグラフト肝と脾臓の体積精度を検証するためには、実際のグラフト肝および脾臓の実測体積と手動測定体積を比較する必要があると考える。

4. 結 語

既存の3DWSでは抽出困難である小児生体肝移植患者のグラフト肝および脾臓の自動抽出をU-Netにて行った結果、どちらも正確に自動抽出することができた。更にU-Netの抽出結果にDICOM header を付加することでDICOMファイルを作成し、3DWSにインポートすることで体積測定、抽出領域の解剖学的位置確認、PACSへの抽出結果送信が対応可能になった。したがって本研究の提案手法により小児生体肝移植後のグラフト肝、脾臓体積測定の時間短縮、および負担軽減を図ることが可能である。

謝 辞

本研究にご協力いただきました自治医科大学附属病院のスタッフの皆様に感謝申し上げます。

なお、本研究の要旨は第47回日本放射線技術学会秋季学術大会(2019年、大阪)にて、論文投稿を推薦された。

利益相反

筆頭著者および共著者全員に開示すべき利益相反はない。

参考文献

- 1) 肝移植研究会. 肝移植症例登録報告. 肝臓 1998; 39(1): 5-12.
- 2) 伊藤泰雄 監修. 高松英夫, 福澤正洋, 上野 滋 編. 標準小児外科学(第6版). 東京: 医学書院, 2012.
- 3) 日本肝移植学会. 肝移植症例登録報告. 移植 2019; 54(2-3): 81-96.
- 4) 金澤郁恵, 佐島 毅, 川島 瞳, 他. 小児肝移植後の保育園・幼稚園および小学校生活の実態. 移植 2017; 52(4-5): 352-359.
- 5) Urata K, Kawasaki S, Matsunami H, et al. Calculation of child and adult standard liver volume for liver transplantation. Hepatology 1995; 21(5): 1317-1321.
- 6) Haga J, Shimazu M, Wakabayashi G, et al. Liver regeneration in donors and adult recipients after living donor liver transplantation. Liver Transpl 2008; 14(12): 1718-1724.
- 7) Chikamori F, Nishida S, Selvaggi G, et al. Effect of liver transplantation on spleen size, collateral veins, and platelet counts. World J Surg 2010; 34(2): 320-326.
- 8) 田中秀明, 菅原寧彦, 幕内雅敏. 肝移植後の経過と予後 4. 術後合併症とその対応. 肝臓 2001; 42(2): 59-62.
- 9) Kawasaki S, Makuuchi M, Matsunami H, et al. Preoperative measurement of segmental liver volume of donors for living related liver transplantation. Hepatology 1993; 18(5): 1115-1120.
- 10) Ohshima S. Volume analyzer SYNAPSE VINCENT for liver analysis. J Hepato-Biliary-Pancreat Sci. 2014; 21: 235-238.
- 11) 周 向榮, 藤田広志. ディープラーニングに基づくCT画像からの複数の解剖学的構造の同時抽出. 医用画像情報会誌 2017; 34(2): 63-65.
- 12) 森 健策. 医用画像解析における機械学習の活用. 医用画像情報会誌 2017; 34(2): 66-69.
- 13) Wang Z, Meng Y, Weng F, et al. An effective CNN method for fully automated segmenting subcutaneous and visceral adipose tissue on CT scans. Ann Biomed Eng 2020; 48(1): 312-328.
- 14) Baskaran L, Maliakal G, Al'Aref SJ, et al. Identification and quantification of cardiovascular structures from CCTA: an end-to-end, rapid, pixel-wise, deep-learning method. JACC: Cardiovascular Imaging 2020; 13(5), 1163-1171.

- 15) Daoud B, Morooka K, Kurazume R, et al. 3D segmentation of nasopharyngeal carcinoma from CT images using cascade deep learning. *Comput Med Imaging Graph* 2019; 77: 101644.
- 16) Ronneberger O, Fischer P, Brox T, et al. U-net: Convolutional networks for biomedical image segmentation. *Medical Image Computing and Computer-Assisted Intervention-MICCAI* 2015, 2015; 234-141.
- 17) Han X. Automatic liver lesion segmentation using a deep convolutional neural network method. *arXiv preprint arXiv*; 1704.07239.
- 18) Moon H, Huo Y, Abramson RG, et al. Acceleration of spleen segmentation with end-to-end deep learning method and automated pipeline. *Comput Biol Med* 2019; 107: 109-117.
- 19) Norman B, Pedoia V, Majumdar S. Use of 2D U-Net convolutional neural networks for automated cartilage and meniscus segmentation of knee MR imaging data to determine relaxometry and morphometry. *Radiology* 2018; 288(1): 177-185.
- 20) 神谷直希, 家田皓将, 周 向栄, 他. X線CT画像におけるアトラス構築に基づく胸鎖乳突筋自動認識の初期検討. *医用画像情報誌* 2017; 34(2): 87-91.
- 21) Im KC, Choi IS, Ryu JS, et al. PET/CT fusion viewing software for use with picture archiving and communication systems. *J Digit Imaging* 2010; 23(6): 732-743.
- 22) Kolafik M, Burget R, Uher V, et al. Optimized high resolution 3D Dense-U-Net network for brain and spine segmentation. *Appl Sci* 2019; 9(3): 404.
- 23) Nemoto T, Futakami N, Yagi M, et al. Efficacy evaluation of 2D, 3D U-Net semantic segmentation and atlas-based segmentation of normal lungs excluding the trachea and main bronchi. *J Radiat Res* 2020; 61(2): 257-264.
- 24) Dabiri S, Popuri K, Cespedes Feliciano EM, et al. Muscle segmentation in axial computed tomography (CT) images at the lumbar (L3) and thoracic (T4) levels for body composition analysis. *Comput Med Imaging Graph* 2019; 75: 47-55.
- 25) 最新の国内実態調査結果に基づく診断参考レベルの設定. <http://www.radher.jp/J-RIME/report/DRLhoukokusyo.pdf> (Accessed 2019.11.21).
- 26) Han BK, Grant KL, Garberich R, et al. Assessment of an iterative reconstruction algorithm (SAFIRE) on image quality in pediatric cardiac CT datasets. *J Cardiovasc Comput Tomogr* 2012; 6(3): 200-204.
- 27) Baumueeller S, Winklehner A, Karlo C, et al. Low-dose CT of the lung: potential value of iterative reconstructions. *Eur Radiol* 2012; 22(12): 2597-2606.
- 28) von Falck C, Bratanova V, Rodt T, et al. Influence of sinogram affirmed iterative reconstruction of CT data on image noise characteristics and low-contrast detectability: an objective approach. *PLoS ONE* 2013; 8(2): e56875.
- 29) Hardie AD, Nelson RM, Egbert R, et al. What is the preferred strength setting of the sinogram-affirmed iterative reconstruction algorithm in abdominal CT imaging? *Radiol Phys Technol* 2015; 8(1): 60-63.
- 30) 原 武史, 松原友子, 李 鎔範. データの準備/前処理. 2.2.2 画像ファイルの読み込み. 標準 医用画像のためのディープラーニング実践編一. 藤田広志 監修. 東京: オーム社, 2019: 34.
- 31) 原 武史, 松原友子, 李 鎔範. 画像の領域分割(U-Net). 5.3 U-Net の構造. 標準 医用画像のためのディープラーニング実践編一. 藤田広志 監修. 東京: オーム社, 2019: 83.
- 32) Agarap AF. Deep learning using rectified linear units (ReLU). *arXiv preprint arXiv* 2018; 1803.08375.
- 33) 原 武史, 松原友子, 李 鎔範. 評価方法. 11.3.2 画像領域の評価の実践. 標準 医用画像のためのディープラーニング実践編一. 藤田広志 監修. 東京: オーム社, 2019: 194.
- 34) Bertels J, Robben D, Vandermeulen D, et al. Optimization with soft Dice can lead to a volumetric bias. *arXiv preprint arXiv* 2019; 1911.02278.
- 35) Tang P, Liang Q, Yan X, et al. Efficient skin lesion segmentation using separable-Unet with stochastic weight averaging. *Comput Methods Programs Biomed* 2019; 178: 289-301.
- 36) Antonio Gulli, Sujit Pal. 大串正矢, 久保隆宏, 中山光樹 訳. 直感 Deep Learning —Python×Keras でアイデアを形にするレシピ. 東京: オーム社, 2018.
- 37) Keskar NS, Mudigere D, Nocedal J, et al. On large-batch training for deep learning: generalization gap and sharp minima. *arXiv preprint arXiv*. 2017; 1609.04836.
- 38) Oktay O, Schlemper J, Folgoc L, et al. Attention u-net: learning where to look for the pancreas. *arXiv preprint arXiv* 2018; 1804.03999.
- 39) Gupta D, Kim M, Vineberg K, et al. Generation of synthetic CT images from MRI for treatment planning and patient positioning using a 3-channel U-Net trained on sagittal images. *Front Oncol* 2019; 25(9): 964.
- 40) Ma X, Hadjiiski LM, Wei J, et al. U-Net based deep learning bladder segmentation in CT urography. *Med Phys* 2019; 46(4): 1752-1765.
- 41) Kingma DP, Ba J. Adam: a method for stochastic optimization. *arXiv preprint arXiv* 2014; 1412.6980.
- 42) Sebastian Raschka. 福島真太郎 訳. Python 機械学習プログラミング 達人データサイエンティストによる理論と実践. 東京: オーム社, 2016.
- 43) Gibson E, Giganti F, Hu Y, et al. Automatic Multi-Organ Segmentation on Abdominal CT with Dense V-networks. *IEEE Trans Med Imaging* 2018; 37(8): 1822-1834.
- 44) Li X, Chen H, Qi X, et al. H-DenseUNet: hybrid densely connected UNet for liver and tumor segmentation from CT volumes. *IEEE Trans Med Imaging* 2018; 37(12): 2663-2674.
- 45) Carole H, Wenqi L, Vercauteren T, et al. Generalised Dice overlap as a deep learning loss function for highly unbalanced segmentations. *Deep Learning in Medical Image Analysis and Multimodal Learning for Clinical Decision Support*. Springer, 2017; 240-248.
- 46) Ichikawa K, Kawashima H, Shimada M, et al. A three-dimensional cross-directional bilateral filter for edge-preserving noise reduction of low-dose computed tomography images. *Comput Biol Med* 2019; 111: 103353.
- 47) Çiçek Ö, Abdulkadir A, Lienkamp S, et al. 3D U-NET: Learning dense volumetric segmentation from sparse annotation. *arXiv preprint arXiv* 2016; 1606.06650.