

—技術報告—

骨シンチグラフィ全身像における空間適応型 ノイズ除去処理のパラメータが 解析ソフトウェアの検出能へ与える影響

高田 圭 澁谷 尚希 堀田 大雄
富山大学附属病院 放射線部

隅屋 寿
富山大学大学院医学薬学研究部（医学）放射線診断・治療学講座

The Effect of Spatially Adaptive Noise Reduction Processing Parameters on Detectability of Analysis Software in Whole Body Bone Scintigraphy

Kei TAKATA, Naoki SHIBUTANI and Hirokazu HORITA
Department of Radiology, Toyama University Hospital

Hisashi SUMIYA
Department of Radiology, University of Toyama Graduate School of Medicine and Pharmaceutical Sciences
(article received : Nov 5, 2019)

Key words: Bone scintigraphy, Pixon method, Quantitative analysis software, Artificial neural network,
Prostate cancer

1. 緒 言

骨シンチグラフィ（骨シンチ）は核医学検査の中で最も多く行われている検査であり¹⁾、悪性腫瘍の全身の骨転移検索を主な目的として、原発性骨腫瘍、炎症性疾患の診断などに広く用いられている²⁾。骨シンチは全身（whole body : WB）、planar および single photon emission computed tomography（SPECT）像などから定性的に診断が行われているが、客観的な濃度表示設定のアルゴリズムが確立されていないため濃度設定にばらつきが生じ、経過観察時の診断に差が生じうる。そのため、経過観察における病態の変化を客観的に評価するために定量的な指標が必要である。骨シンチ WB 像における定量化の試みとして、白石らは経時的差分を用いることによって経時的な骨集積の変化を可視化した³⁾が、定量評価法としては一般に用いられていない³⁾。また、骨シンチ

SPECT 像から standardized uptake value（SUV）を算出可能なソフトウェアが開発され、SUV が骨転移診断の新たなバイオマーカーとして期待されている。しかし、解析法の違いや相互校正の精度などにより値が異なる^{4,5)} ことにくわえて、SPECT 撮像が必要であるためスループットの低下をきたすという問題がある。以上の理由から、骨シンチの経過観察には WB 像のみで定量値を算出でき、解析法や施設による差が少なく、統一可能な方法として自動解析ソフトウェアの有用性が高い。

前立腺癌における骨転移診断において Soloway らが提唱した extent of disease（EOD）⁶⁾ が用いられているが、5 段階のスコアによる定性評価であり、骨転移の大きさや数の詳細な変化を評価に反映できない欠点があった⁷⁾。そうした中で WB 像から骨転移の定量評価を可能にする指標として bone scan index（BSI）が提案され⁸⁾、前立腺癌骨

転移の治療効果判定に有用であると報告された^{9,10)}。日本で BSI を自動算出可能なソフトウェアとして, artificial neural network (ANN) を用いた定量解析ソフトウェアである BONENAVI (富士フイルム富山化学社製) が提供されており, 骨シンチ WB 像のデータベースを学習させることにより自動解析にて骨転移を定量評価することができる¹¹⁾。BONENAVI は濃度設定が統一され, 解析が簡便であり, 再現性が高い。したがって, 解析者間および観察者間におけるばらつきが診断結果に与える影響が小さく, 定量解析法として優れている。しかし, 骨シンチ像の画質により BONENAVI の定量値および病変の検出能が変化する懸念がある。

市川らは, Pixon 法による空間周波数適応型ノイズ除去処理 (Planar Processing) を用いて BONENAVI の定量解析並びにホットスポット検出能の改善を検討し, 特異度および正診率が向上すると報告した¹²⁾。しかし, Planar Processing は設定パラメータによって画質が変化し, その違いが定量解析値に及ぼす影響は明らかになっていない。そこで本研究では, Planar Processing の設定パラメータを変更し, BONENAVI 定量解析値および画質への影響を検討した。

2. 方 法

2-1. 対象患者

対象患者は, 2017年1月から2019年3月までの期間に当院で ^{99m}Tc-methylene diphosphonate (MDP) (富士フイルム富山化学社製) 740 MBq を用いて, 2~3 時間後に骨シンチ WB を撮像した前立腺癌患者とした。さらに対象患者の中から放射線科医および泌尿器科医により臨床所見, 画像所見から骨転移ありと診断された症例23例 (骨転移あり群), 骨転移ありとの診断を受けていない骨転移なし症例50例 (骨転移なし群) の画像を使用した。なお, 本研究は富山大学倫理委員会の承認を得て実施した。

2-2. 収集および画像処理条件

装置は Symbia T6 SPECT/CT 装置 (Siemens 社製) または E. CAM Signature (Siemens 社製) を使用し, 低エネルギー高分解能型 (low energy high resolution : LEHR) コリメータを使用した。

収集条件は両装置ともに, 収集速度は 15 cm/min, エネルギーウィンドウは $140 \text{ keV} \pm 10\%$, マトリクスサイズを $1,024 \times 256$, 自動近接にて撮像した。

各症例の画像に対し, Siemens 社製の画像処理装置 syngo MI Application VA46C に搭載された Planar Processing の設定パラメータを変更し画像処理を行った。変更するパラメータはアルファ混合率とし, 設定パラメータは 0% (原画像), 15%, 30%, 60%, 100% の 5 通りとした。アルファ混合とは, 原画像および完全処理 (アルファ混合率 100%) 画像を linear に合成する手法である。アルファ混合率は合成時における完全処理画像の配合率であり, 100% からアルファ混合率を減算した値が原画像の配合率となる。設定されたアルファ混合率が小さいほど原画像に近く, 大きいほど完全処理画像に近づく。なお, その他のパラメータはデフォルト値 (ノイズ除去; 1.7, 最大カーネル半径; 10, カーネル数; 12, 最大繰り返し回数; 20) とした。

2-3. 評価方法

2-3-1. 定量値の評価

各処理画像に対し, BONENAVI ver. 2.1.7 による解析を行い定量値 ANN, BSI, hot spot number (Hsn) を算出した¹³⁾。原画像および処理画像において, 各定量値の平均値 (標準偏差) を骨転移あり, 骨転移なし群ごとに算出し, 統計解析には Friedman test を行い, 危険率 5% 未満を有意差ありとした。

2-3-2. ホットスポット判定の評価

放射線科医および泌尿器科医の診断をゴールドスタンダードとし, BONENAVI によるホットスポット判定から感度, 特異度および正診率を算出した。感度は骨転移あり群の中でも骨転移の箇所が具体的に指摘された13症例における合計33個の骨転移を用いて, 各ホットスポット判定の正誤を, 特異度は骨転移なし群における症例毎のホットスポット判定の有無による正誤を評価した。統計解析には Cochran's Q Test を行い, 危険率 5% 未満を有意差ありとした。

さらに, receiver operating characteristic (ROC) 解析を行い area under the curve (AUC) を求めた。AUC の差の検定には DeLong's test を行い,

危険率 5 %未満を有意差ありとした。

2-3-3. 視覚評価

対象患者からランダムに抽出した骨転移あり症例10例、骨転移なし症例10例に対し核医学専門医1名、核医学専門技師2名による視覚評価を行った。視覚評価は、各処理画像の骨シンチ WB 正面および後面像 (**Fig. 1**) をランダムに並べ、骨転移ありおよびなしを問わずに観察者の主観による画質の良し悪しについての順位付けを行った。なお、評価は前面および後面像の総合評価とし、同順位をつけることは不可とした。解析には正規化順位法¹⁴⁾を用い、危険率 5 %未満を有意差ありとした。

なお、統計解析には Easy R ver. 3.4.1¹⁵⁾ を使用した。

3. 結 果

3-1. 定量値の評価

骨転移の有無で区分した各アルファ混合率の

ANN, BSI および Hsn の結果を **Table 1** に示す。各アルファ混合率における ANN, BSI および Hsn の平均値の範囲は、骨転移あり群で 0.75~0.77, 1.86~1.87 および 15.9~16.3, 骨転移なし群で 0.18~0.22, 0.04 および 0.54~0.68 となり、アルファ混合率の違いによる有意差はなかった。

3-2. ホットスポット判定の評価

感度、特異度および正診率の結果を **Table 2** に示す。感度はアルファ混合率 0 %で67%, アルファ混合率15%から100%で70%となり差がなかった。それに対して、アルファ混合率が大きくなるにつれて特異度は60%から68%まで、正診率は63%から69%まで有意ではないものの向上した。骨転移なし症例のうち偽陽性症例数が0 %では20人だったが、アルファ混合率が増加するにつれて減少し、100%では16人になった。さらに、偽陽性 Hsn も同様にアルファ混合率の増加に伴い、34個から27個に減少した。

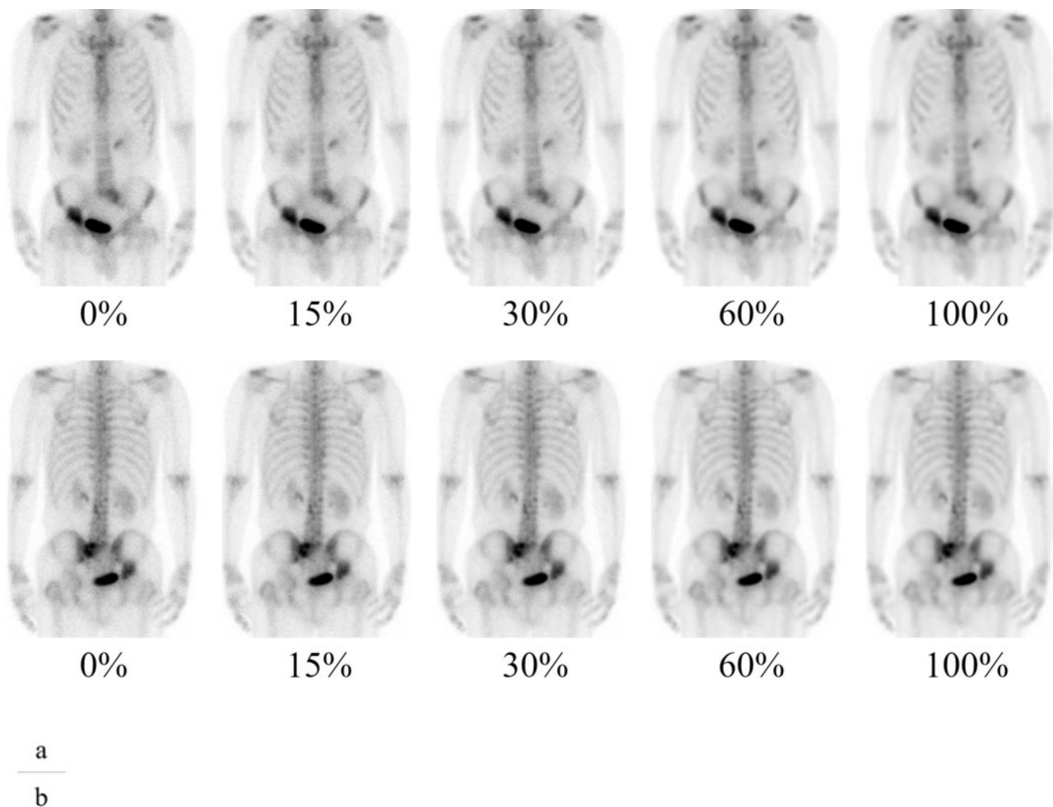


Fig. 1 視覚評価の観察画像 (拡大図) (a) 正面像, (b) 後面像

Table 1 各アルファ混合率における ANN, BSI, Hsn の比較

アルファ混合率	ANN	BSI	Hsn
骨転移あり (n=23)			
0 %	0.77 ± 0.26	1.87 ± 2.86	16.3 ± 29.1
15 %	0.75 ± 0.30	1.87 ± 2.86	15.9 ± 28.6
30 %	0.75 ± 0.30	1.87 ± 2.86	16.0 ± 28.5
60 %	0.76 ± 0.30	1.87 ± 2.85	16.1 ± 28.7
100 %	0.76 ± 0.30	1.86 ± 2.83	15.9 ± 28.1
p 値	0.77	0.84	0.79
骨転移なし (n=50)			
0 %	0.22 ± 0.28	0.04 ± 0.09	0.68 ± 1.1
15 %	0.21 ± 0.28	0.04 ± 0.10	0.64 ± 1.1
30 %	0.20 ± 0.28	0.04 ± 0.10	0.58 ± 1.0
60 %	0.21 ± 0.29	0.04 ± 0.09	0.60 ± 1.0
100 %	0.18 ± 0.27	0.04 ± 0.09	0.54 ± 1.0
p 値	0.88	0.07	0.28

ANN ; artificial neural network, BSI ; bone scan index, Hsn ; hot spot number
 平均値 ± 標準偏差

Table 2 ホットスポット判定から求めた感度, 特異度, 正診率

	アルファ混合率					p 値
	0 %	15 %	30 %	60 %	100 %	
感度 (n=33) (%)	67	70	70	70	70	0.41
真陽性 Hsn (個)	22	23	23	23	23	
偽陰性 Hsn (個)	11	10	10	10	10	
特異度 (n=50) (%)	60	62	64	64	68	0.43
真陰性症例数 (人)	30	31	32	32	34	
偽陽性症例数 (人)	20	19	18	18	16	
偽陽性 Hsn (個)	34	32	29	30	27	0.26
正診数 (n=83) (%)	63	65	66	66	69	
正診数	52	54	55	55	57	

感度は骨転移あり群の中でも骨転移の箇所が具体的に指摘された13症例における合計33個の所見を, 特異度は骨転移なし群50例を使用した。真陽性 hot spot number (Hsn) (個)とは医師の診断により骨転移と指摘されている箇所のうちホットスポット判定が陽性であるものの数であり, 偽陰性 Hsn (個)とは医師の診断により骨転移と指摘されている箇所のうちホットスポット判定が陰性であるものの数を示す。真陰性症例数 (人)とは骨転移なし症例のうちホットスポット判定が陰性である症例数, 偽陽性症例数 (人)は骨転移なし症例のうちホットスポット判定が陽性である症例数, 偽陽性 Hsn (個)は骨転移なし症例の Hsn を示す。

Fig. 2 に ROC 曲線を示す。各曲線はアルファ混合率 0 %とそれぞれの設定値での ROC 曲線を比較したものである。AUC が高いものから 100%, 60%, 30%, 15%, 0 %となり, それぞれの AUC は 0.69, 0.67, 0.67, 0.66, 0.63 であった。統計解析の結果, いずれも有意差はなかった。

3-3. 視覚評価

正規化順位法の距離尺度による結果を **Fig. 3**

に示す。評点の高かったものから順に, 30%, 15%, 0 %, 60%, 100%となった。最小有意差 (least significant difference) 以下の距離尺度を示したのは, 15%と30%であった。

4. 考 察

BONENAVI の注意点として, ホットスポット判定を集積ごとの ANN である局所の ANN (regional ANN ; rANN) の閾値 (0.5) に基づき

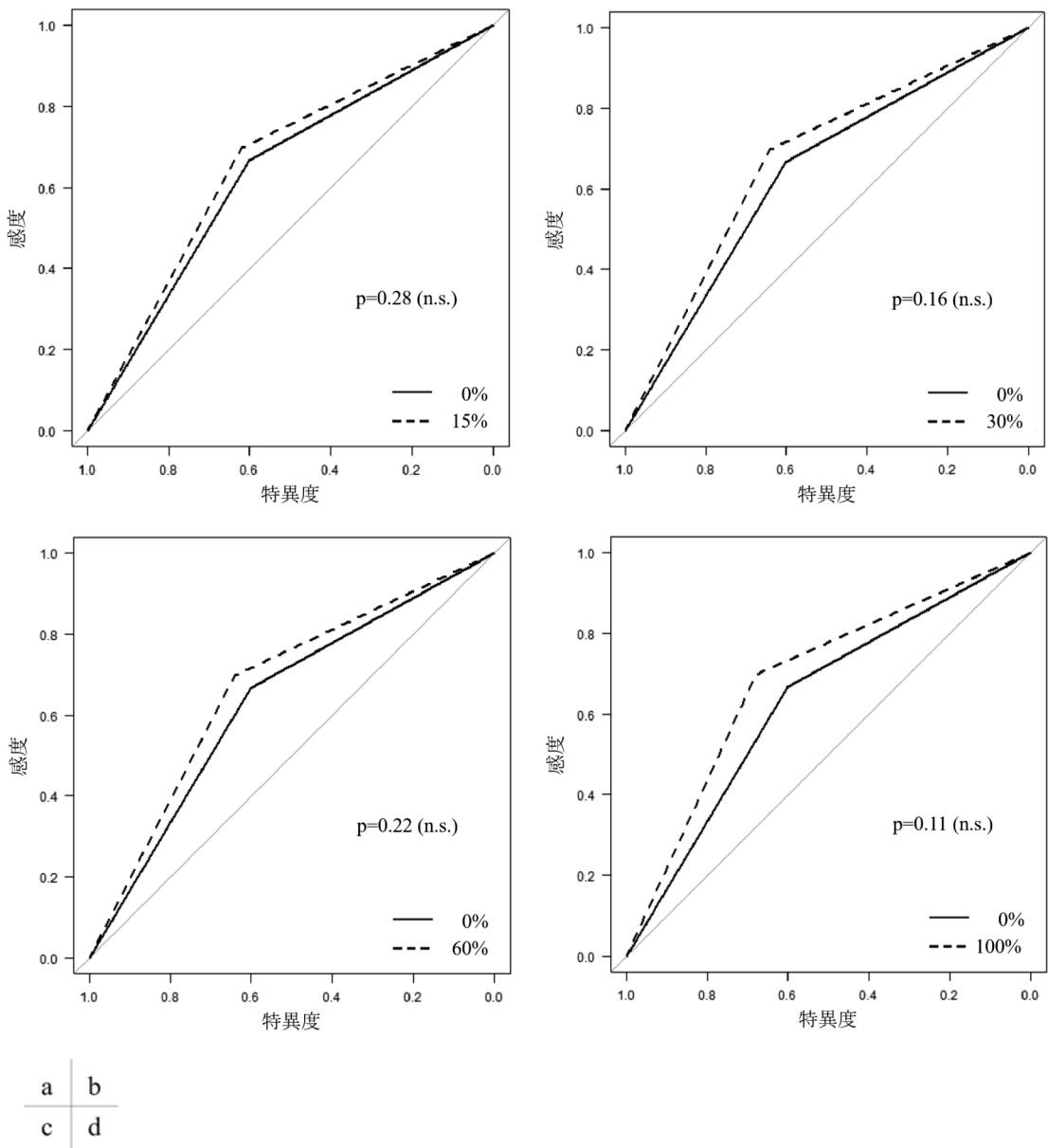
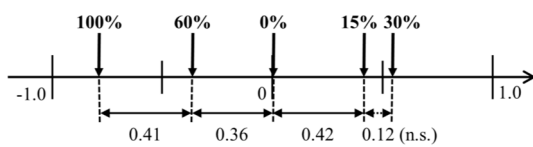


Fig. 2 アルファ混合率 0 % とその他のアルファ混合率の ROC 曲線 (a) 15%, (b) 30%, (c) 60%, (d) 100%. AUC : (0 % ; 0.63, 15% ; 0.66, 30% ; 0.67, 60% ; 0.67, 100% ; 0.69), **not significant (n.s.)**



least significant distance (5%) = 0.26

↔ significant scale ↔ not significant (n.s.) scale

Fig. 3 正規化順位法による距離尺度

行うため、解析結果と病態が一致しないことが起こりうる¹¹⁾。具体的には、溶骨性骨転移などの集積が低下する病変の検出には不向きであることや変性などの良性所見や生理的集積を異常と判定することがあげられる。画質の改善により自動解析結果を向上する試みとして、shintawati らの報告では、MDP 投与後から撮影までの時間を延長

することで, BONENAVI の検出能が向上した¹⁶⁾, 患者の負担を増加させるため臨床での活用は困難である。しかし, 空間適応型ノイズ除去処理により病変の検出能を向上することができれば, 検査時間を延長せず診断に寄与することが可能であり, 最適な処理条件の検討により更なる効果が期待できる。

本研究において, 原画像とアルファ混合率30%での定量値およびホットスポット判定の変化を市川らの報告¹²⁾と比較したところ, 一部異なる結果となった点について鑑みたい。本研究では, 原画像とアルファ混合率30%で骨転移あり群を用いた定量値の変化および感度に有意な変化を認めなかったが, 市川らの検討においても同様の結果となった。それに対し, 骨転移なし群を用いた定量値の変化および特異度, 正診率については, 市川らの検討では全ての定量値において有意差が, 特異度および正診率には有意な向上が認められた。原画像とアルファ混合率30%を比較した場合, 骨転移なし群における値の変化に着目すると, 本検討では, ANN は 0.22 から 0.20, BSI は 0.04 で変化なし, Hsn は 0.68 から 0.58, 特異度は60%から64%, 正診率は63%から66%と変化した。市川らの検討では, ANN は 0.14 から 0.12, BSI は 0.083 から 0.070, Hsn は 1.5 から 1.0, 特異度は44.7%から57.4%, 正診率は65.9%から72.7%とより大きな変化が見られた。本検討と異なる結果になった要因としては, 市川らの検討において骨転移なし群の Hsn が 1.5 であり, 本検討の同症例では 0.68 と少なかったため, Hsn の変化およびそれに伴う定量値, 特異度, 正診率の変化が小さかったと考えられる。加えて, 患者群, RI 投与後から撮影までの時間, 装置, 収集条件および先行研究では BONENAVI のバージョンが1.0であることの差がある。そのため, 患者群の偽陽性疾患の罹患率, 組織間コントラスト, 画質, データベースと解析アルゴリズム^{17, 18)}の違いが影響したものと考えられる。

今回アルファ混合率を最小値の0%から最大値の100%まで設定したが, いずれも定量値およびホットスポット判定の有意な変化がみられなかった点については, Planar Processing の画像処理特性による要因が大きいと推察される。Planar

Processing のアルゴリズムである Pixon 法は原画像のカウンタを維持しつつ画像の情報量に合わせて処理を行うため, ホットスポットのカウンタがほとんど変化せず, 解析結果に与える影響が少なかったものと考えられる。骨転移あり群に対し骨転移なし群の方が値の変化が大きかった理由としては, 骨転移なし症例で BONENAVI にてホットスポットと判定された偽陽性所見は炎症や変性などが多く, 骨転移に対しカウンタが低いと考えられる¹⁹⁾。そのため僅かなカウンタの変化で判定が変わりやすいことが推測できる。骨転移診断における経過観察の指標を BSI とした場合, アルファ混合率によらず変化がほとんどみられなかったため影響が少ないと考えられるが, Hsn とした場合は, アルファ混合率を大きくする毎に有意差はないものの偽陽性ホットスポット数が減少したことから, 処理画像を用いると結果が異なるおそれがある。したがって, 処理画像を用いて BONENAVI 解析を行う場合, 同一患者に対してはアルファ混合率を統一すべきことが示唆される。

Planar Processing は解像度の損失を防ぎつつノイズ低減を行うという特徴があるが, 原画像とは視覚的に異なる²⁰⁾。視覚評価において, アルファ混合率0%に比べ15%, 30%が優れているのに対し, 60%や100%の評価が低くなった理由としては, ノイズ低減により高信号部位とバックグラウンドのコントラストを向上する一方で, 処理画像の変化により視覚的な画質が低下したことが伺える。骨シンチの診断において, BONENAVI は自動解析に基づく定量値という客観的データを提出するが, 最終的に診断を下すのは医師であり, 医師の診断のしやすい画像を提供することは重要である。結果としては, 視覚評価でのみ画質の向上が有意に認められ, 定量値の評価においては有意ではないものの骨転移なし症例の Hsn の低下, ホットスポット判定の評価においては正診率の向上がみられた。少なくとも視覚的な画質の改善が医師の読影しやすさにつながり, 異常集積の見落としを防ぎ円滑な診断が可能になれば有用である。したがって, アルファ混合率の設定を行う際には, 病変コントラストの改善だけでなく, 視覚的な変化にも留意すべきである。総じて画像処理のパラメータを変更して定量解析を行う場合は,

解析精度の向上だけでなく、画質に与える影響を考慮する必要があることが示唆された。

5. 結 論

骨シンチグラフィ画像に Planar Processing のアルファ混合率を変更し画像処理を行うことで、BONENAVI の定量解析値に与える影響を評価した。定量値およびホットスポット判定の定量解析結果においては、有意差は認められなかった。しかし、視覚評価において画質による差が生じアルファ混合率は15%もしくは30%が適切であることが示唆された。

謝 辞

本研究を行うにあたり先覚の見地からご教授いただきました豊橋市民病院放射線技術室市川肇様、並びにご協力いただきました Enjoyable Academic RI meeting for young Technologists in Hokuriku (EARTH) メンバー各位に深謝いたします。

本研究は第11回中部放射線医療技術学術大会にて一部を報告した。

引用文献

- 1) 日本アイソトープ協会医学・薬学部会 全国核医学診療実態調査専門委員会：第8回全国核医学診療実態調査報告書。RADIOISOTOPES, **67**(7)：339-387, 2018
- 2) 玉川芳春：THE ATLAS OF BONE SCINTIGRAM 骨シンチグラム症例集。1：7-20, 第一ラジオアイソトープ研究, 2002
- 3) 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. Medical physics, **34**(1)：25-36, 2006
- 4) 山本泰司：骨 SPECT 定量のエビデンス構築に向けた技術的課題。日本核医学技術学会誌, **36**(1)：61-68, 2016
- 5) 宮司典明, 三輪建太, 茂木一樹, 他：骨 SPECT 定量における異なる校正用線源の相互校正の精度。日本放射線技術学会雑誌, **73**(6)：443-450, 2017
- 6) Soloway MS, Hardeman SW, Hickey D, et al：Stratification of patients with metastatic prostate cancer based on extent of disease on initial bone scan. Cancer, **61**(1)：195-202, 1988
- 7) 酒井英郎：骨シンチグラフィ：全身シンチと SPECT-CT の役割。Rad Fan, **11**(13)：38-42, 2013
- 8) Imbriaco M, Larson SM, Yeung HW, et al：A new parameter for measuring metastatic bone involvement by prostate cancer: the Bone Scan Index. Clinical Cancer Research, **4**(7)：1765-1772, 1998
- 9) Dennis ER, Jia X, Mezheritskiy IS, et al：Bone scan index: a quantitative treatment response biomarker for castration-resistant metastatic prostate cancer. Journal of Clinical Oncology, **30**(5)：519-524, 2012
- 10) Mitsui Y, Shiina H, Yamamoto Y, et al：Prediction of survival benefit using an automated bone scan index in patients with castration-resistant prostate cancer. BJU International, **110**(11 Pt B)：E628-634, 2012
- 11) 河上一公：骨シンチ診断支援ソフト BONENAVI による骨転移の評価（技術紹介）。画像通信, **36**(1)：74-77, 2013
- 12) 市川 肇, 小野口昌久, 奥田光一, 他：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。日本放射線技術学会雑誌, **70**(5)：461-466, 2014
- 13) 細井孝之, 松島 常：前立腺癌と男性骨粗鬆症最新骨管理マニュアル。改訂第2版：212-222, 医学図書出版, 2015
- 14) 中前光弘：順位法を用いた視覚評価の信頼性について—順位尺度の解析と正規化順位法による尺度構成法—。日本放射線技術学会雑誌, **56**(5)：725-730, 2000
- 15) Kanda Y：Investigation of the freely available easy-to-use software 'EZ' for medical statistics. Bone Marrow Transplantation, **48**：452-458, 2013
- 16) Shintawati R, Achmad A, Higuchi T, et al：Evaluation of bone scan index change over time on automated calculation in bone scintigraphy. Annals of Nuclear Medicine, **29**(10)：911-920, 2015
- 17) Koizumi M, Wagatsuma K, Miyaji N, et al：Evaluation of a computer-assisted diagnosis system, BONENAVI version 2, for bone scintigraphy in cancer patients in a routine clinical setting. Annals of Nuclear Medicine, **29**：138-148, 2015
- 18) Koizumi M, Miyaji N, Murata T, et al：Evaluation of a revised version of computer-assisted diagnosis system, BONENAVI version 2.1.7, for bone scintigraphy in cancer patients. Ann Nucl Med **29**：659-665, 2015
- 19) Kuji I, Yamane T, Seto A, et al：Skeletal standardized uptake values obtained by quantitative SPECT/CT as an osteoblastic biomarker for the discrimination of active bone metastasis in prostate cancer. European

骨シンチグラフィ全身像における空間適応型ノイズ除去処理のパラメータが解析ソフトウェアの検出能へ与える影響(高田, 他)

- journal of hybrid imaging, **1**(1): 2, 2017
- 20) Wesolowski CA, Yahil A, Puetter RC, et al: Improved lesion detection from spatially adaptive, minimally complex, Pixon reconstruction of planar scintigraphic images. Computerized Medical Imaging and Graphics, **29**(1): 65-81, 2005