HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	CdTe半導体検出器を用いた散乱線エネルギースペクトルの測定および深層学習を用いた脳血流SPECT画像の予測に関する研究
Author(s)	及川, 青亮
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(保健科学)
Dissertation Number	甲第15818号
Issue Date	2024-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k15818
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/91852
Type	doctoral thesis
File Information	Joma_Oikawa.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学 位 論 文

CdTe 半導体検出器を用いた散乱線エネルギースペクトルの測定
および深層学習を用いた脳血流 SPECT 画像の予測に関する研究

及川　青亮

北海道大学大学院保健科学院
保健科学専攻保健科学コース

２０２３年度

目次

論文要旨 ..... - 3 -
緒言 ..... - 4 -
第 1 章　放射線被ばくリスク評価とエネルギースペクトル ..... - 5 -
1.1　背景 ..... - 5 -
1.1.1　放射線被ばくによる生物学的影響 ..... - 5 -
1.1.2　ヒトの眼の水晶体の被ばく応答 ..... - 6 -
1.1.2.1　解剖 ..... - 6 -
1.1.2.2　白内障の形成 ..... - 6 -
1.1.2.3　放射線白内障のリスク推定 ..... - 7 -
1.2　目的 ..... - 9 -
1.3　方法 ..... - 9 -
1.3.1　ファントム実験 ..... - 13 -
1.3.2　臨床実験 ..... - 13 -
1.3.3　ストリッピング補正 ..... - 14 -
1.4　結果 ..... - 15 -
1.4.1　ファントム実験 ..... - 15 -
1.4.2　臨床実験 ..... - 18 -
1.5　考察 ..... - 20 -
1.6　結論 ..... - 22 -
1.7　参考文献 ..... - 22 -
第 2 章　深層学習による予測画像の生成 ..... - 24 -
2.1　背景 ..... - 24 -
2.1.1　局所脳血流 SPECT ..... - 24 -
2.1.2　深層学習を用いた画像生成 ..... - 25 -
2.2　目的 ..... - 26 -
2.3　方法 ..... - 26 -
2.3.1 ^{123}I-IMP 局所脳血流 SPECT ..... - 26 -

2.3.2　画像生成モデルによる学習・評価 ..... - 27 -
2.3.2.1　画像生成モデルの最適化原理 ..... - 27 -
2.3.2.2　GAN ..... - 28 -
2.3.2.3　Glow ..... - 30 -
2.3.2.4　学習・データ処理 ..... - 31 -
2.4　結果 ..... - 32 -
2.5　考察 ..... - 34 -
2.6　結論 ..... - 36 -
2.7　参考文献 ..... - 37 -
謝辞 ..... - 38 -

論文要旨

第 1 章. インターベンショナルラジオロジー（IVR）手技の増加に伴い、オペレーターや医療スタッフの職業被ばくが注目されている。医療現場における散乱放射線のエネルギーは、職業被曝の生物学的影響を推定する上で重要である。近年、IVR による散乱放射線の線量に関する報告は多いが、エネルギースペクトルに関する報告は少ない。本研究では、CdTe 半導体検出器を用いて、脳外科および心臓血管の数症例の IVR 時の散乱 X 線のエネルギースペクトルを測定した。各症例の累積スペクトルを比較した。スペクトルは脳外科症例ではほとんど変化せず、循環器症例では比較的大きな変化を示した。これは、X 線管電圧の変化と管角度の変化が心臓血管症例で大きかったためと考えられた。得られたエネルギースペクトルは、職業被曝の詳細な生物学的影響の評価に不可欠である。

第 2 章. 所脳血流 SPECT は多くの診断目的で利用されている。しかし、その検査時間の長さから検査が困難な症例が存在する。そこで撮像時間の短縮を目的として画像生成モデルによる、より早いタイミングの画像から目的画像の生成を検討した。pix2pix、CycleGAN、Glow の 3 つの画像生成モデルによって早期・中期画像を入力画像として、臨床で用いられる後期画像の生成を行なった。pix2pix は Conditional GAN を拡張して画像を入力とし、GAN によるドメイン変換を可能としたものである。訓練データには各ドメインのペア画像を必要とされる。CycleGAN は識別器および生成器を 2 つずつ用いることで、訓練データにペア画像を必要としなくなったモデルである。Glow は Flow ベースの画像生成モデルである Glow では 1 ステップに Active normalization、1x1convolution、affine coupling layer が使用されている。生成された画像は SSIM（structural similarity）および視床を基準としたコントラスト比によって臨床で用いられる後期画像と比較された。結果は Glow、CycleGAN、pix2pix の順で成績が良いものであった。しかし Glow であっても十分な定性的特徴を再現するには至らなかった。学習モデルの改善案として、3D データの利用や解剖学的なセグメンテーションの過程を導入することが挙げられた。

緒言

本論文は、1章はCdTe半導体検出器を用いた散乱線エネルギースペクトルの測定、2章は深層学習を用いた脳血流 SPECT 画像の予測に関する研究によって構成されている。本論文の執筆にあたり、2名の指導教員にご助力いただいた。1章は故伊達広行先生にご指導賜り、放射線防護のうち、眼の水晶体の放射線誘発性白内障のリスク推定という大きな目標に対する課題として本章の研究が行われた。ここでは職業被ばくに着目し、臨床における測定を行った。2章は杉森博行先生にご指導賜り、臨床における患者の医療被ばくに着目し､核医学検査で用いるアイソトープの投与量の削減というテーマに端を発している。臨床における実験では投与量の削減は不可能であるため、撮像時間に置き換えて取り組まれた。いずれも放射線防護における課題として一貫性をもち、今日のトピックを含むテーマである。

第 1 章　放射線被ばくリスク評価とエネルギースペクトル

1.1　背景

本章は以下の学術論文の内容に基づき記した。

Joma O, et al. Energy spectrum measurement of scattered X-rays during IVR procedure. Radiation Protection Dosimetry. DOI: 10.1093/rpd/ncad290.

1.1.1　放射線被ばくによる生物学的影響

電離放射線は人体に照射された際、対象を電離することによって影響を及ぼすことが知られている。放射線によって電離、つまり電子を放出した原子・分子はイオンとなり、これは化学的に不安定な特徴を持ちラジカルと呼称される。電離によって生じた二次電子も細胞中を移動し、相互作用を起こす。この二次電子の飛程はその電子の持つ運動エネルギーによって変化する。また、放射線によって直接電離させられることを直接作用、二次的に発生したラジカルもしくは二次電子による反応を間接作用と呼称される。

放射線照射から生物学的な影響が生じるまでの一連の過程を時間スケールで分類すると、物理的過程・化学的過程・生化学的過程・生物学的過程に分類される。人体への影響を観測する際、疫学的調査によっては生物学的過程を経た対象が調査される。対して、人体への影響を予測する際、人体への放射線影響を管理し健康被害を抑止する放射線管理においては、個人被ばく線量を測定し疫学的調査によって得られた影響の程度を参照した基準値をもとに管理されている[1]。

人体への放射線影響は被ばく線量に対する応答として、確定的影響と確率的影響に分類される。確定的影響は被ばく線量に対して障害が発症するしきい値が存在するものである。一方で、確率的影響はしきい値が存在しないとされたものである。確定的影響には各種の急性障害、胎児へ発生する障害、また晩発性障害のうち白内障等が分類されている。確率的影響には白血病やがん、遺伝的障害が分類される。確定的影響はしきい値以上の線量を被ばくしない限り発生せず確率的影響は低線量の被ばくによっても発生する可能性があると考えられたものである。また国際放射線防護委員会（ICRP）による 2007 年勧告より、同線量を多数の人間が被ばくした時、全体の 1%の人間に症状が現れる線量を「しきい線量」とした[2]。

被ばくによる健康リスクを管理する際、上述した憂慮される障害が確率的影響か確定的影響であるかは重要である。これを分類するには疫学的調査による推定だけでなく、そ

の障害の発生機序を考慮しなくてはならない。

放射線の生体への作用は時間スケールで、物理的過程、化学的過程、生化学的過程、生物学的過程に分けられる。細胞単位で見ると、いつどこで、どの程度の電離・励起が生じたか、電子・ラジカルが生じたか、化学反応による損傷が生じたか、DNA（Deoxyribonucleic acid）損傷の残存や細胞死が生じたかによって、結果として現れる生物学的影響は変化する。さらに組織ごとに異なる被ばく応答を元に、疫学的調査の結果と照らし合わせて被ばく線量限度が定められている。近年に日本においては interventional radiology（IVR）の増加に伴い、術者やスタッフの職業被曝が注目されている[1-3]。

1.1.2　ヒトの眼の水晶体の被ばく応答

1.1.2.1　解剖

水晶体は周囲の房水と硝子体液より栄養を受けとる無血管組織であり、光学的に透明である。水晶体繊維細胞の前駆細胞を含む単層上皮細胞層をその前面に持つ。この単層上皮細胞の増殖細胞集団が水晶体繊維細胞に分化し、最終的に核やミトコンドリアを持たずにクリスタリンタンパクによって満たされた水晶体繊維細胞となる。水晶体は全体を水晶体嚢と呼ばれる基底膜によって包まれている。分化した水晶体繊維細胞は生涯蓄積し続け、水晶体の体積は最終的に約 3 倍となる[4]。

1.1.2.2　白内障の形成

独特な解剖学的構造を持つため、上皮細胞層の統合性が乱れると白内障となると考えられている。上皮細胞層のうち水晶体赤道付近の細胞は増殖が盛んであり、胚芽帯と呼ばれる。この胚芽帯はおよそ細胞 60 個程度の小さな細胞群であるが、これらの増殖によって水晶体の成長がほとんど決定される。胚芽帯の細胞は増殖に伴って赤道の方へ移動し、子午線列と呼ばれる場所へ整列し、繊維細胞に分化し始める。この繊維細胞の形成という一連の流れは加齢とともに減速するが、生涯止まることはない[5]。

水晶体白内障は水晶体の混濁が進行したものである。水晶体内のうち混濁が存在する解剖学的な位置によって、皮質白内障、核白内障、後嚢下白内障という主に 3 種類の白内障がある。

白内障は世界中の失明の主因である。これは特に外科治療を受けられない低所得国に当てはまる。2004 年の WHO によるデータでは 2500 万人以上が失明、1 億 1900 万人以上に視覚障害が生じている。また 60 歳以上の集団に対して 96%以上の割合で水晶体の混濁が

認められている。

水晶体は生体で最も放射線感受性の高い組織の一つであり、0.2～0.5Gy でその変化が認められる。眼のガイドラインについては、ICRP の 2007 年勧告ではしきい値を 2～10Sv とされてきた。しかし、当時においても眼の水晶体は従来考えられていたよりももっと放射線感受性が高いかもしれないことが示唆されていた。更なる調査によって 2011 年に ICRP「組織反応に関する声明」において職業被ばくに関する水晶体の等価線量限度を「定められた 5 年間の平均で 20mSv/年、かついずれの 1 年においても 50mSv/年を越えない」ことを勧告された。

水晶体のきい値線量は CT スキャンや放射線治療を受けたもの、宇宙飛行士、原爆被爆者、汚染建築物の居住者、チェルノブイリ原子力事故の被災者、放射線技師、Interventional Radiology（IVR）を行う医師などから得られた疫学調査をもとに検討された。放射線誘発性白内障はしきい値を持たない､つまり確率的影響である可能性を示した報告も存在する。しかし、これはより低線量におけるしきい値を否定できるものではなかった。

線量にしきい値を持つかどうかは、リスク評価のためだけではなく、放射線白内障の病理学的機序に関しても重要である。つまり、確率的影響であったとするならば、たった 1 つの細胞が放射線による影響を受けた際に発症する可能性があるということである。眼の水晶体の白内障においては、一つの細胞が被ばく応答として過剰な増殖をする可能性が示されてはいるが、白内障の発症へ至るとまで明らかにされていない。また疫学研究においては評価方法が様々であった経緯や、そもそも放射線白内障の調査には追跡期間が十分でないものも存在した。さらに、放射線防護の観点から、臨床的に明らかな組織損傷効果を防ぎ、容認できるレベルまで効果を制限することを目的として、水晶体にしきい値線量が設けられている。

1.1.2.3　放射線白内障のリスク推定

放射線防護の観点から放射線による影響のリスク推定をする際は、放射線の種類、線量および簡便な線量率（年間線量）によって行われる。しかし、放射線障害の発生機序を考慮し、物理的過程から生物学的過程までを踏まえてリスク評価する際はさらに多くの情報が必要となる。放射線のエネルギーと放射線の種類が異なる場合、及ぼされる生物学的な影響に差異があることが知られており、生物学的効果比（Relative Biological Effectiveness; RBE）として表される。

表 1.生物学的効果比（RBE）

放射線の種類	RBE
X、γ、β	1
陽子線（2MeV 以上）	5
α線	20
中性子	5～20

RBE は同量の生物学的効果を与える線量を基準線量で割って逆数にしたものである。放射線の種類による生物学的効果の違いは線エネルギー付与（LET）の違いに由来する。LET は単位長さあたりに失う放射線エネルギーであり放射線の性質を表現する指標の一つである。また同量の放射線量において、放射線の種類によって影響の度合いを重み付けするために放射線荷重係数が用いられている。日本における法令や規制には ICRP の 1990 年勧告の値が用いられている。

s

表 2.放射線荷重係数（ICRP 60 publication）

放射線の種類		放射線荷重係数
光子		1
電子、ミュー粒子		1
中性子	10keV 未満	5
	10keV~100keV	10
	100keV~2MeV	20
	2MeV~20MeV	10
	20MeV~	5
陽子（2MeV を超える）		5
α線、核分裂片、重原子核		20

表 2 に見て取れるように ICRP の 1990 年勧告では、光子や電子などの LET の低い放射線の放射線荷重係数はエネルギーに依存せず 1.0 とされている。しかし、DNA 二本鎖切断

（DSB: double strand break）による細胞損傷に着目した際、低エネルギーの光子線が高エネルギーの光子線よりも高密度で DNA-DSB が生じていることが知られている。[7]また DSB を元にした RBE や細胞生存率を元にした RBE については光子エネルギーに依存することが指摘されている[8]。

水晶体の放射線応答は特に単層上皮細胞に対する局所的なエネルギー付与を考慮しなければならない。したがって、放射線白内障の発症リスク推定には水晶体に入射する X 線・γ線のエネルギーが肝要となる。

1.2 目的

テルル化カドミウム（CdTe）半導体検出器を用いて血管造影室における散乱線のエネルギースペクトルを測定することにより、IVR に伴う職業被ばくにおけるエネルギースペクトルの基準を得る。

1.3 方法

照射装置は Phillips Healthcare 製のバイプレーンフラットパネルディテクター血管造影（Angiography：AG）装置（Allura Clarity FD20/15）を使用した（図 1）。血管造影に使用した照射パラメータを表 3 に示す。管電圧は IVR 中に自動的に制御された。1.5mmAl + 0.2mmCu の固有濾過および表 3 の濾過フィルタが使用された。測定は 30 x 30 x 20 cm アクリルファントムおよび患者にから生じた散乱線に対して行われた。EMF Japan 製の CdTe 半導体検出器（EMF123）を用いて散乱 X 線のエネルギースペクトルを測定した[9]。CdTe 半導体検出器は 5 x 5mm、厚さ 1mm で 122keV における半値幅の分解能は 1.5%であった。検出器は ^{60}Co 線源によって校正された。

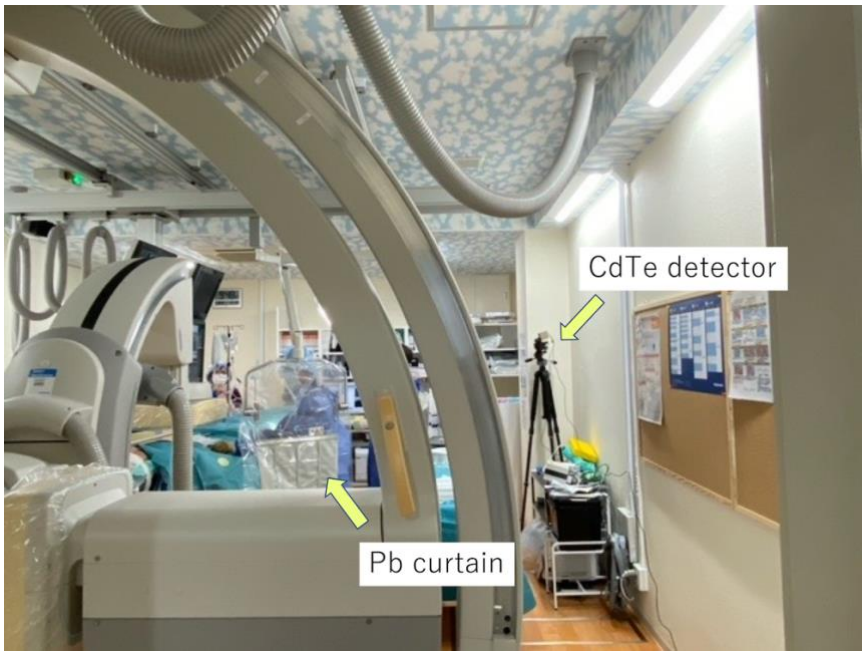

図 1. 血管造影室内で散乱線スペクトルを測定中の写真　鉛製カーテンや衝立は必要に応じて使用した。本測定に伴い意図的に使用を控えることはしていない。

表 3.撮影時に使用されたパラメータ　いずれも装置に組みこまれているプロトコル名を記述している。Cardio は循環器領域、Vascular は脳外科領域で使用している。Procedure 名は撮影部位、撮影条件によって名称が異なる。LCA は左冠動脈、RCA は右冠動脈、Biplane は主に左冠動脈の 2 管球同時撮影に使用する。3DRA は血管の 3D 撮影を指す。ほか、Phillips 社製の撮影条件に則った名称である。

Main Application	Procedure	Added filtration	fps*
Cardio	LCA	0.10mmCu + 1.00mmAl	15
	RCA	0.10mmCu + 1.00mmAl	15
	Biplane	0.10mmCu + 1.00mmAl	15
	Stent Boost	0.00mmCu + 0.00mmAl	25
	Fluoroscopy	0.40mmCu + 1.00mmAl	7.5
Vascular	Cerebral	0.10mmCu + 1.00mmAl	3
	3DRA	0.10mmCu + 1.00mmAl	30
	VasoCT	0.10mmCu + 1.00mmAl	30
	XperCT	0.10mmCu + 1.00mmAl	30
	Single Shot	0.10mmCu + 1.00mmAl	-
	Fluoroscopy	0.40mmCu + 1.00mmAl	12.5

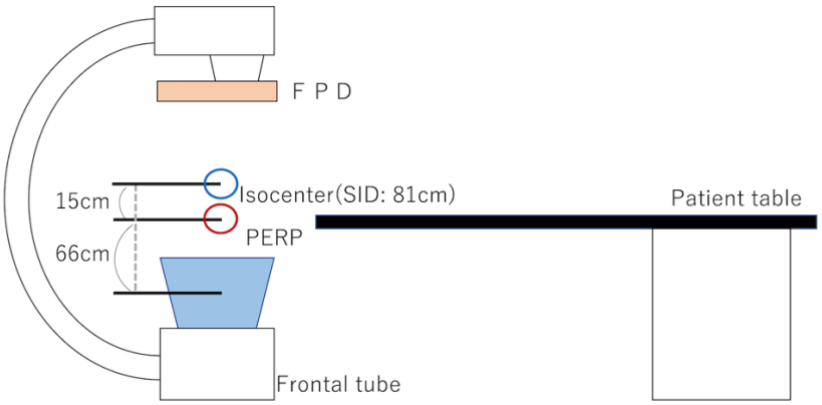

図 2. 照射装置のジオメトリ　アイソセンターの 15cm 下方を Patient entrance reference point（PERP）とした。フラットパネル(FPD)はファントム実験では最大距離とし、臨床における測定では適宜設定された。

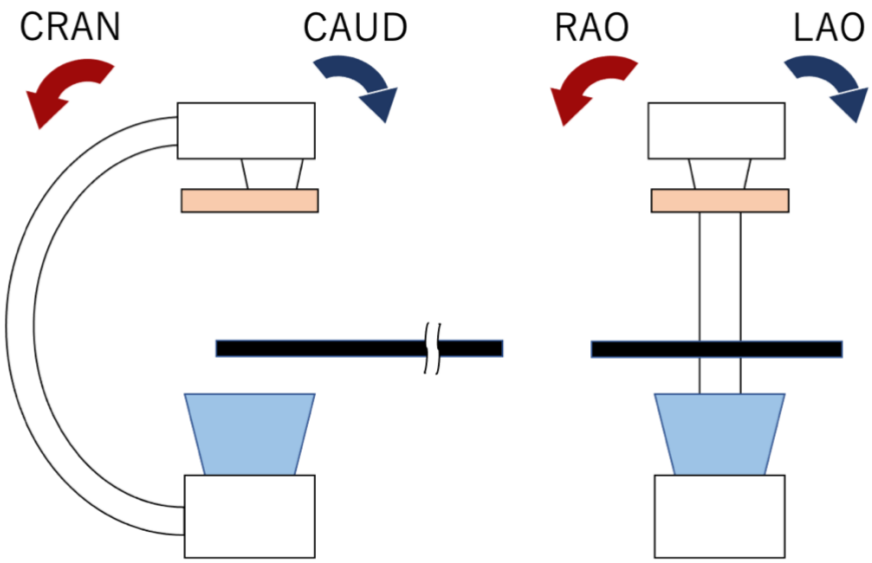

図 3.　照射装置のジオメトリ　管球―FPD の角度は図のように定義されている。一般的な C アームにおける angular、rotation の呼称を使用している。各略称は CRAN: Cranial、CAUD: Caudal、 RAO: Right anterior oblique、 LAO: Left anterior oblique。

1.3.1　ファントム実験

アクリルファントムからの散乱 X 線を測定するため、CdTe 検出器を patient entrance reference point（PERP）から 300cm 離れた位置に、水平方向で PERP と術者を結ぶ直線上に設置された。検出器の窓は中心を高さ 180cm とし、PERP に向けられた。(図 4)。検出器には直径 1.6mm と 2.0mm のタングステンコリメータがそれぞれ取り付けられた。ファントム実験では患者ベッドの上面を PERP と同じ高さに設定した。

まず管電圧を 60kVp から 120kVp に変化させ管球の角度を 0° として散乱線のエネルギースペクトルを測定した。次に、管電圧を 80kVp に固定して管球の角度を頭尾方向(CRAN) 30° から尾頭方向（CAUD）30° に、また右前斜位（RAO）90° から左前斜位（LAO）90° の間で変化させながら測定した。各測定は検出器に入射した光子のカウント数が 100,000 に達するまで行った。

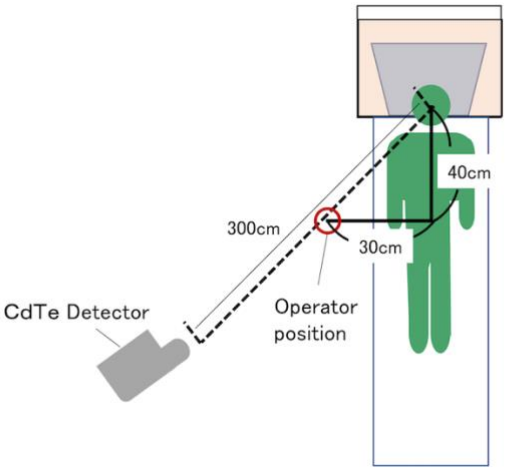

図 4.　散乱線測定時のジオメトリ

1.3.2　臨床実験

臨床実験を行うにあたり、本研究は北海道大学倫理審査委員会の審査を受けた。インフォームドコンセントは免除された。

患者からの散乱 X 線を測定するため、CdTe 検出器は PERP から 300cm 離れた位置に、水平方向で PERP と術者を結ぶ直線上に設置された。検出器の窓は中心を高さ 180cm とし、PERP に向けられた（図 4)。検出器には真鍮製のホルダーと直径 2.0mm のタングステンコ

リメータ 1 個が使用された。コリメータ間隔は 36mm とした。手技中は装置に備えられた防護具（吊り下げ式鉛製カーテン、鉛製テーブルドレープ）が使用された。IVR には医師 1 名、放射線技師 2 名、看護師 2 名が参加し、PERP と検出器との間を測定中に横断することがあった。散乱体―検出器間の遮蔽物、中間媒体によるスペクトル変化については、鉛エプロンを着用した人体を透過する光子の割合が約 0.16%であることから軽微であると考えられた。

測定は脳外科と循環器の症例について、2 名の術者によるそれぞれ 5 症例で行われた。脳外科の 3 症例は頸動脈ステント留置術（CAS）で、他は脳血管撮影（AG）であった。循環器系症例のうち 3 例は冠動脈造影と経皮的冠動脈インターベンション（CAG+PCI）を連続して行った。他は PCI のみであった。全ての症例は脳外科、循環器それぞれの症例のうち、無作為に選出しカウント光子数が 100,000 以上のものを採用した。測定したエネルギースペクトルを用いて平均エネルギーとアルミニウム半価層との実効エネルギーを求めた。

正面管球の一次 X 線のエネルギースペクトルを測定した。この時、CdTe 検出器のコリメータは直径 0.025mm のタングステンコリメータを 2 枚使用した。コリメータ間隔は 36mm とし、照射野は検出器の窓に合わせて狭められた。管電圧は 120kVp、付加フィルタは 0.40mmCu+1.0mmAl を使用した。

1.3.3　ストリッピング補正

測定されたスペクトルはソフトウェア EMF123-3 によってストリッピング補正された。ストリッピング補正は検出器の応答関数を元に測定 X 線スペクトルから真の X 線スペクトルを算出する方法である[7]。あるエネルギーにおける計数値は光電吸収による計数値と、より高いエネルギの光子によるスケープピークや電荷収集の不完全性が寄与する計数値の和である。ストリッピング法の手順は以下の通りである。

1.あるエネルギー計数値からスケープピークや電荷収集の不完全性による寄与を除く。

2.残った計数値を光電吸収による計数値とみなし、そのエネルギーにおける光電吸収ピーク効率で割る。これによって、そのエネルギーにおける入射光子数を算出する。

3.最大エネルギーにおける計数値はスケープピークや電荷収集の不完全性による寄与を含まない。そのため最大エネルギーの計数値を真の値と見做し、高エネルギーから低エネルギーに向かって、全てのエネルギーに対して 1.2.の手順を行う。

補正は検出器の応答関数に基づくため、X 線管電圧と管電流が必要である。ファントム実験では設定された管電圧、管電流を用いた。臨床実験においては手技中に管電圧と管電

流が自動で調整されるため、測定中の最大管電圧、平均管電流を使用した。

1.4 結果

各エネルギースペクトルが測定され、上述した手順によって補正が行われた。

1.4.1 ファントム実験

図 5 に示すように、散乱 X 線エネルギースペクトルの管電圧依存性が得られた。管電圧が高くなるにつれてエネルギー分布は高エネルギー成分が増加した。

散乱 X 線スペクトルの角度依存性を図 6 に示す。CRAN または RAO 方向では、高エネルギー成分の増加が見られた。LAO60°かつ CRAN15°の角度で得られたスペクトルの平均エネルギーは 41.1keV と最も低かった。RAO30°かつ CRAN15°の角度で得られたスペクトルの平均エネルギーは 49.3keV と最も高かった。また（A）が示すように、RAO 方向へ傾けると LAO 方向よりも高いエネルギースペクトルが得られた。角度依存性を測定するにあたり、管球が散乱線を遮る角度については測定を省いた。

図 7 に、本研究で使用した正面管からの一次 X 線ビームのエネルギースペクトルを示す。この測定に使用した 120kVp は、臨床で使用されているどの管電圧よりも高エネルギーである。これは透視時の代表的なスペクトルを示したもので、照射システムの特性を表している。一般にこれよりエネルギーを下げた場合、高エネルギーの成分が減少するのみで、ピーク等の形状は変化しない。

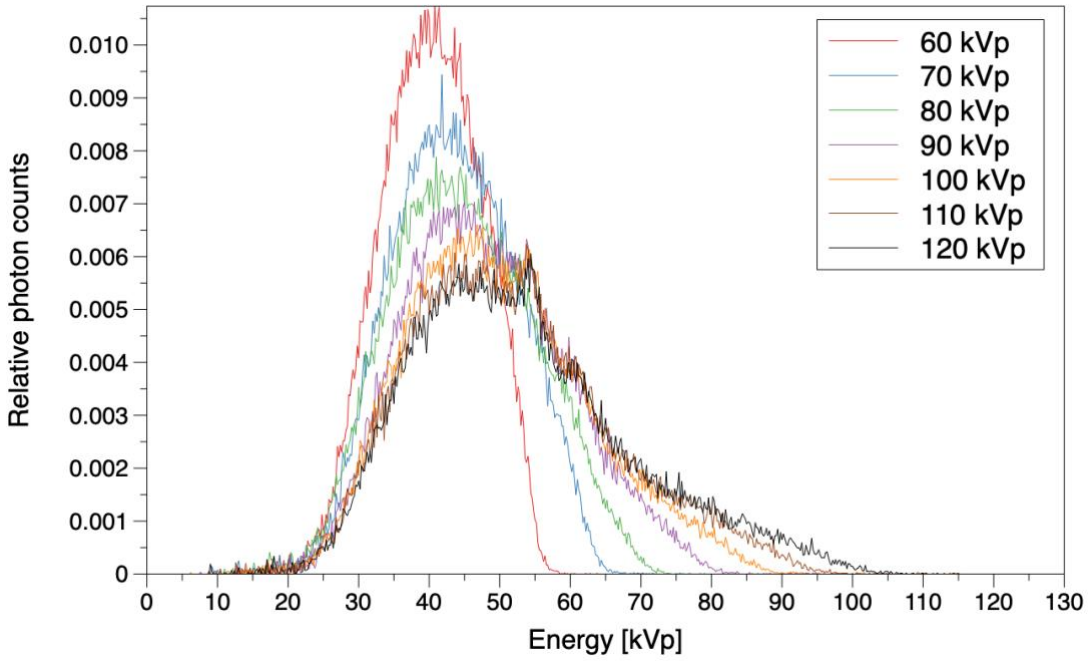

図 5.　散乱 X 線スペクトルの管電圧依存性

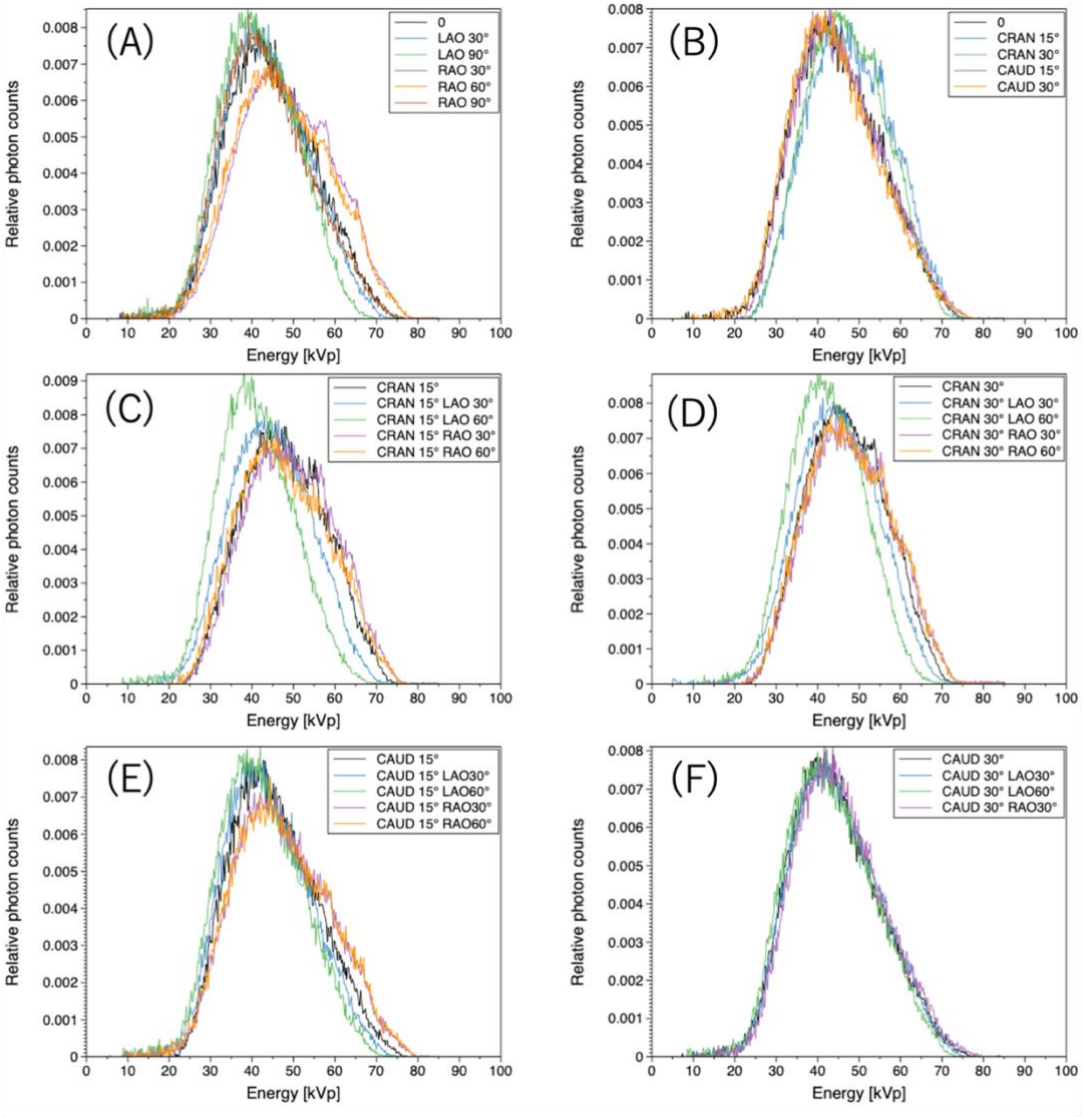

図 6.　散乱 X 線スペクトルの照射角度依存性　管電圧は 80keV に固定された。（A）が示すように、RAO 方向へ傾けると LAO 方向よりも高いエネルギースペクトルが得られた。

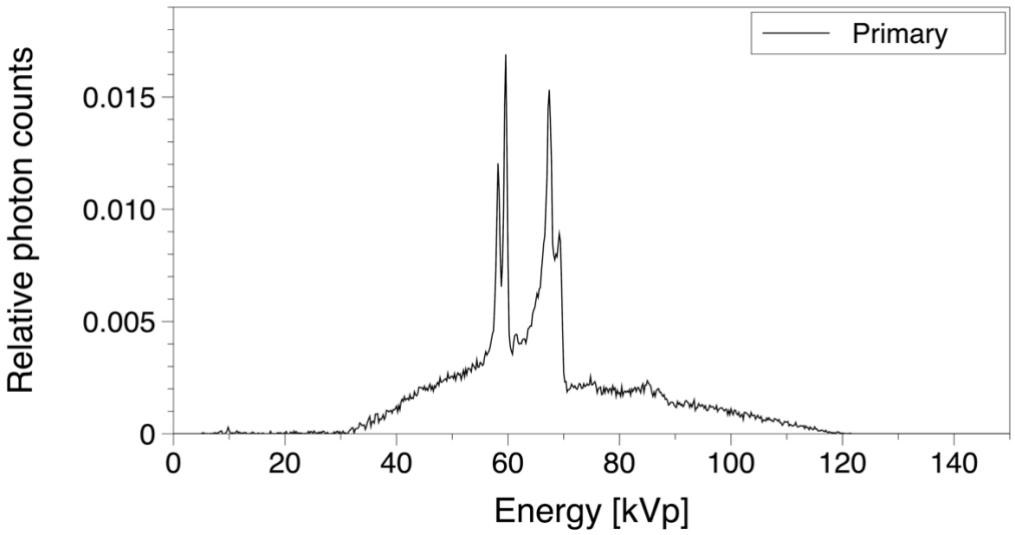

図 7.　管電圧 120keV とした一次 X 線のエネルギースペクトル

1.4.2　臨床実験

脳外科手術の実験では、散乱 X 線エネルギースペクトルの形状の変化は 5 例ともほとんど観察されなかった（図 8)。脳外科手術における血管造影と透視のほとんどは、正面（CRAN0°～CRAN15°）と側面（RAO90°）とした特定の角度、または 3D-Rotational Angiography（3DRA）で行われた。スペクトルは平均 44.0～47.0keV、実効エネルギーは 32.6～41.8keV であった（表 4)。

散乱 X 線スペクトルの形状の変化は、心臓血管撮影の方が脳外科撮影よりも顕著であった（図 9)。左冠動脈の心血管撮影（CAG）は、正面管と側面管、RAO30°から LAO45°、CAUD30°から CRAN25°の 8 方向から行った。右冠動脈では、ルーチンの手技として正面管で RAO30°から LAO45°、CAUD25°から CRAN25°の 5 方向からそれぞれ画像収集を行った。経皮的冠動脈インターベンション（PCI）では、CAG で撮影した角度の一つもしくはいくつかをワーキングアングルとして選択した。CAG+PCI の手技はルーチンの血管造影（CAG）と PCI を組み合わせたもので、透視と血管造影を PCI のワーキングアングルで行うものである。PCI のみの手技では、他の手技とは異なるスペクトル形状となったが、これは PCI 時の角度や透視時間に起因すると考えられる。自動曝射制御装置（AEC）は患者の体厚に応じて管電圧と管電流を調整するため、照射角度によって照射条件が変化した。 散乱 X 線スペクトルは平均 44.3keV から 48.1keV であり、循環器症例では実効エネルギー35.2keV から 40.0keV であった。

測定されたスペクトルの統計的なばらつきは、総フォトンカウントに依存していた。すなわち、カウントが小さいほど統計的なばらつきが大きい。脳神経外科の症例では、約 15 万から 54 万の総計数が測定されたが、心臓血管の症例では約 34 万から 120 万の計数が測定された。したがって、心臓血管系の症例における変化は、計数不足によるものではない。

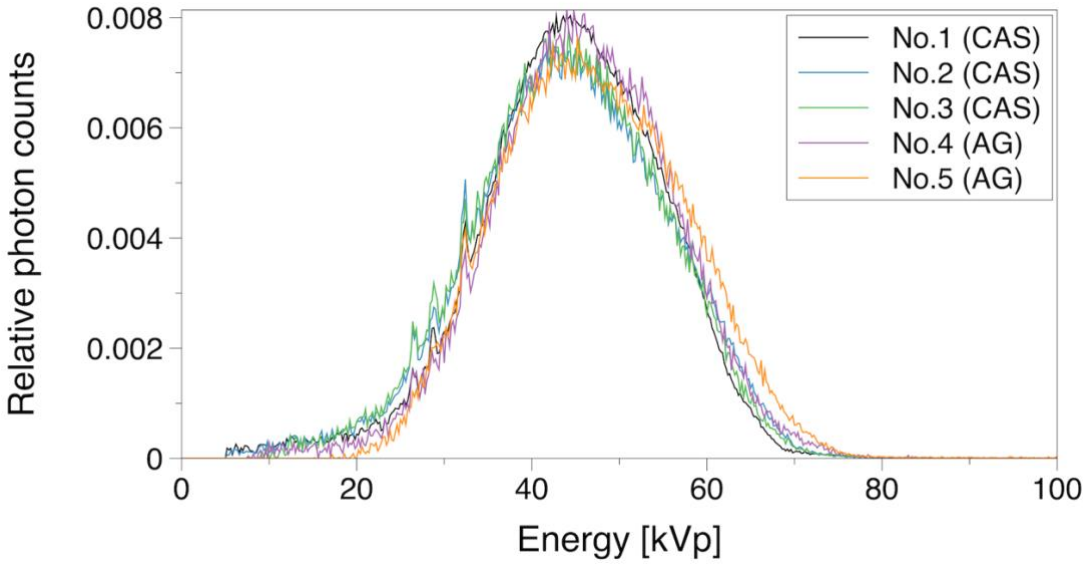

図 8.　脳頸動脈ステント留置術（CAS）と血管造影（AG）から生じた散乱 X 線スペクトル。

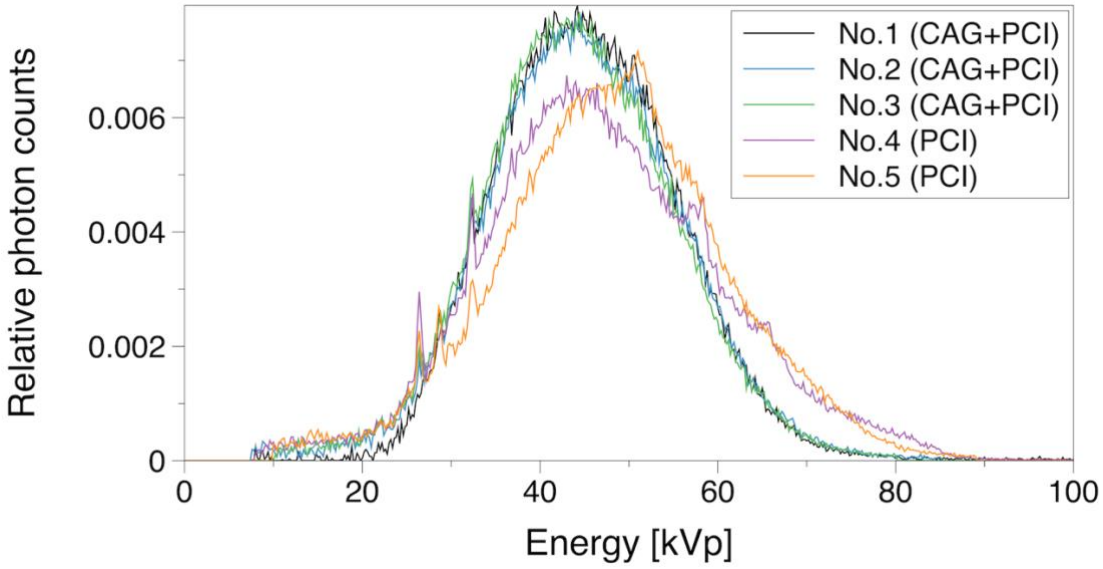

図 9.　冠動脈造影（CAG）と経皮的冠動脈インターベンション（PCI）から生じた散乱 X 線スペクトル

表4. 散乱X線スペクトルの平均エネルギーとアルミニウム半価層により算出された実効エネルギー

Neurosurgical case	No.1(CAS)	No.2(CAS)	No.3(CAS)	No.4(CAS)	No.5(AG)
Average energy [kV]	44.4	44.2	44.0	45.8	47.0
Effective energy [kV]	32.6	32.9	36.1	38.2	41.8
Cardiological case	No.1(CAG+PCI)	No.2(CAG+PCI)	No.3(CAG+PCI)	No.3(PCI)	No.5(PCI)
Average energy [kV]	45.5	44.6	44.3	47.2	48.1
Effective energy [kV]	40.0	36.2	36.8	35.2	37.2

1.5 考察

散乱 X 線の線量評価に関する報告は多いが、散乱 X 線のエネルギースペクトルに関する報告は少ない。既報のスペクトルはファントム実験によるもので、IVR 中の散乱 X 線の累積エネルギースペクトルは報告されていない。これは測定方法の複雑さや高性能検出器の高価さなどの障害によるものである。本研究では、小型で室温での検出効率が高い CdTe 半導体検出器を用いて、IVR 時の累積散乱 X 線スペクトルを測定した。

ファントム実験では管電圧に応じた散乱線スペクトルの特性、そして角度に応じた散乱線スペクトルの特性が確認された。X 線管球から生じる一次 X 線のエネルギースペクトルは管電圧によって最大エネルギーが決まり、陰極側のターゲットや濾過フィルタによってスペクトルが決まる。その一次 X 線に起因する散乱線のスペクトルは管電圧以外の照射条件を一定にした時、最大エネルギーの変化に留まる。

LAO-RAO、CRAN-CAUD の二軸により角度を変化させると、エネルギースペクトルは最大で 5kV 程度のシフトを示した。今回の実験においてベッド上面の高さを PERP に合わせたため、アイソセンターはファントム上面の中心に相当する。ファントムの底面では照射角度に応じて入射点が異なり、ファントム上面では常に同じ点に向かって照射される。つまり生じた散乱線が検出器に到達するまでのファントム内を透過する距離は照射角度によって変化する。これにより透過距離が長いほど、スペクトルの高エネエルギー側へのシフトが生じたと考えられる。

臨床実験では、角度は手技の種類（脳神経外科や心臓血管）に応じて決定され、管電圧は透視の角度や患者の体型に応じて変化する[11]。さらに、X 線の濾過は透視や撮像手技によって変化する。これらの要因は散乱放射線スペクトルの変化につながる。実際、図 8,9 は血管造影と IVR におけるエネルギースペクトルの変化を示している。脳外科では、散乱 X 線スペクトルの形状は CAS と AG で大きく変化しないようである（図 4）。これは CAS と AG では照射角度や照射部位がほとんど変わらないためと考えられる。一方、心臓血管の場合、PCI はケースによって作動角が異なる。AEC では被検体の厚みに応じて管電圧と管電流を調整したため、照射角度によって照射条件が変化した。循環器症例では平均エネルギーが高くても実効エネルギーが低い症例があり、これは散乱 X 線スペクトルの違いを反映している。

電離放射線の生物学的影響は、多くの要因、特に放射線のエネルギーに基づいている。X 線については、同じ線量であっても高エネルギー X 線よりも低エネルギー X 線の方が生体細胞への影響が大きいことが知られている[12]。Yachi らは、ナノスケールでの電子飛跡のモンテカルロシミュレーションを報告した[13]。飛跡によってエネルギー付与が異なり、生物学的影響が異なることを細胞実験によっても検証している。エネルギー60kVp、100kVp、250kVp の診断用 X 線は、6MV の治療用 X 線よりも細胞核あたりの DNA の二本鎖切断（DSB）数が多い。さらに、ミクロ以下での線量平均線エネルギー（y_D）は、診断レベルで比較した場合、数パーセントの差しかなかった。しかし、この結果は管電圧とビーム濾過の影響を受けたスペクトルを持つ一次ビームの違いを検証するものであった。本研究では、図 7、8、9 から、散乱 X 線は一次 X 線よりも滑らかなピークを持つスペクトルを生成することがわかった。散乱線は一次ビームよりも相対的に低エネルギーで滑らかなスペクトルを持つことが予想されていたが、IVR における臨床例は測定されていなかった。このエネルギースペクトルの変化は、一次 X 線の管電圧やビーム濾過の違いによる変化とは別に考える必要がある。

ヒトの眼の水晶体は、水晶体繊維細胞とその前面のみを覆う単層の上皮細胞から構成されている。電離放射線被ばくに対する生物学的応答を考える際、これら 2 種類の細胞は別々に考慮されなければならない。したがって、モデルシミュレーションでは厚さ約 10 マイクロメートルしかない上皮細胞へのエネルギー付与を計算しなければならない[3,10]。本研究で得られた結果は、水晶体の放射線白内障発症リスク推定に必要なエネルギースペクトルを提供することができる。

1.6 結論

散乱 X 線のエネルギースペクトルは、照射角度、管電圧、一次照射濾過、散乱体（患者）などの因子の影響を受ける。したがって、水晶体の被ばくリスクを詳細に評価するためには、これらの要因を考慮した散乱 X 線の累積エネルギースペクトルを測定することが不可欠である。

これまでファントム実験は行われているが、実際の血管造影室での測定は行われていなかった。限られた症例数ではあるが、IVR に伴う職業被ばくのエネルギースペクトルの基準と臨床における変化の程度を示すことができた。この結果はより詳細な水晶体の白内障発症リスクの推定へ貢献できるだろう。

1.7 参考文献

1 Koichi C, Mamoru K, Yutaka K, et al. Radiation dose and radiation protection for patients and physicians during interventional procedure, J. Radiat. Res. 51: 97-105 (2010).

2. Hanns L K, Julian S, Carolin B, et al. Radiation exposure during angiographic interventions in interventional radiology risk and fate of advanced procedures, Int. J. Raiat. Biol. (2022).

3. Eleftheria C, Paolo F, Olivera C B, et al. Eye lens monitoring for interventional radiology personnel: Dosemeters, calibration and practical aspects of Hp(3) monitoring. A 2015 review, J. Radiol. Prot. 35: R17-R34 (2015).

4. International Commission on Radiological Protection, ICRP 2011 Statement on tissue reactions. Reference to a website: https://www.icrp.org/docs/2011%20Seoul.pdf (15 February 2022, date last accessed.)

5. ICRP, 2007. The 2007 Recommendations of the International Commission on Radiological Protection. ICRP Publication 103. Ann. ICRP 37 (2-4).

6. John V. Forrester, Andrew D, Eric P, et al. The Eye Basic Sciences in Practice Fifth Edition.

7. ICRP Recommendations of the ICRP–ICRP report No. 60. In: Annals of ICRP international commission on radiological protection; 1–201 (1991).

8. Beyreuther E, Lessmann E, Pawelke J. et al. DNA double-strand break signalling: X-ray energy dependence of residual co-localised foci of γ-H2AX and 53BP1. Int. J. Radiat. Biol. 85, 1042–1050 (2009).

9. EMF Japan. https://www.emf-japan.com/emf/emf123.html (15 February 2022, date last accessed).
10. Satoshi M, Kotaro I, Masao M. Correction for X-ray spectra measured with the CdZnTe detector. 医用画像情報雑誌 1999.
11. Marshall N.W, Faulkner K, Warrem H. Measured scattered x-ray energy spectra for simulated irradiation geometries in diagnostic radiology. Med Phys. (7):1271-6. (1996).
12. lke B, Elisabeth L, Jörg Pawelke, Stefan P. DNA double-strand break signalling: X-ray energy dependence of residual co-localised foci of γ-H2AX and 53 BP1. Int. J. Radiat. Biol. Vol. 85. 1042-1050 (2009).
13. Yoshie Y, Yuji Y, Yusuke M, et al. Track Structure Study for Energy Dependency of Electrons and X-rays on DNA Double-Strand Break Induction. Sci. Rep-UK, 2–4.(2019).

第 2 章　深層学習による予測画像の生成

2.1　背景

2.1.1　局所脳血流 SPECT

認知症、パーキンソン病、脳梗塞など脳血流の低下を伴う疾病は多く存在する。これらの診断に Radio isotope（RI）を用いた単光子放出コンピュータ断層撮像法（Single Photon Emission Tomography; SPECT）が採用されてきた。SPECT は放射性薬品から放出されるγ線を測定し、その位置を同定することで断層画像として再構成する[1,2]。スペクトロメータに用いられるγ線検出器の原理は放射線によって電子―正孔対が生成され、それに基づいた電流が生じることによる半導体検出器を使用したものが存在する。また放射線が入射することによって光を発生するシンチレータを用いたものが存在する。本章ではタリウム活性化ヨウ化ナトリウム NaI（Tl）シンチレーション検出器を用いる。

脳循環を表すパラメータは脳血流量（Cerebral Blood Flow; CBF）、脳血液量（Cerebral Blood Volume; CBV）、脳血管内平均通過時間（Mean Transit Time; MTT）、脳血管抵抗（Cerebral Vascular Resistance; CVR）などがある。CBF は脳組織単位質量あたりの毎分流量（mL/100g/min）である。認知症を例に挙げると、脳を解剖学的部位に分けて局所脳血流量で判断する。認知症患者の局所的な CBF の分布を正常な血流分布と比較した際に、特徴的な血流の低下が呈される。アルツハイマー型認知症では頭頂連合野、側頭連合野、後部帯状回、楔前部で血流の低下がみられるが、後頭葉の血流は保持される。一方でレビー小体型認知症では頭頂連合野、側頭連合野、後部帯状回、楔前部、後頭葉の血流低下が見られる。このように CBF の測定が認知症の鑑別に利用されている。

脳循環代謝の測定には 3 種類のトレーサが用いられる。まず血液脳関門を通過せず、CBV や MTT の測定に用いられるトレーサとして ^{99m}Tc-赤血球や ^{99m}Tc-ヒト血清アルブミンがある[3]。また血液脳関門を自由に透過し、脳組織に拡散したのちに洗い出されるトレーサとして 133Xe ガスがある。そして脳血流測定に用いられる血液脳関門を通過し、脳組織に拡散したのちに脳内に蓄積するトレーサとして[^{123}I]N-isopropyl-p-iodoamphetamine（^{123}I-IMP）、^{99m}Tc-hexamethylpropylene amine oxime（^{99m}Tc-HMPAO）、^{99m}Tc-ethylcysteinate dimer（^{99m}Tc-ECD）がある。

^{123}I-IMP は中性の脂溶性物質である。静注後にはほぼ全て肺に取り込まれ、その後動脈

血中に放出される。血中の ^{123}I-IMP は血液脳関門を通過し脳内に取り込まれ、脳の放射能は投与後 20〜30 分でピークに達する。脳放射能と血流量の関係は直線性に優れ、血中で代謝されない。一般的な検査法においてはピーク時間の投与後 20〜30 分を含むようスキャンが行われる。

^{123}I-IMP を用いた局所脳血流 SPECT 検査の臨床運用では投与後 5〜50 分までの 45 分間の撮像を行う場合がある。まずγ線のカウント数によって得られる画像の信号（signal）と雑音（noise）の比である SN 比が左右される。より多くのカウントが得られる場合、ノイズの少ない良質な画像が得られる。このことから、一般には投与後 25 分もしくは 30 分を中心とした 20 分間の撮像が推奨されている。しかし、患者の容態によっては検査を中断しなければならない、もしくは体動によって収集されたデータが使用できない時間が存在することがある。不測の事態によって推奨される 20 分間のデータに欠損が生じた場合、より早期に撮像されていたデータで代替することによってカウントの不足を避けることができる。しかし、45 分間という長時間の検査は患者の負担になる場合があり、より短時間で撮像を完了する手段が求められている。

2.1.2　深層学習を用いた画像生成

人間の神経細胞の仕組みを模倣したニューラルネットワークを用いた機械学習を深層学習と呼ぶ。深層学習はその多層構造のニューラルネットワークによって音声認識や画像認識の分野で大きな成果を示したことに端を発し様々な分野で用いられるようになった。

深層学習によって高い精度を求めるには、膨大な量の学習データが不可欠であった。しかし、学習方法の開発やコンピュータ技術の進歩、インターネット上に普及した学習データなどによって新規参入の敷居が下げられた。また医療分野においてはより早期から深層学習の応用が試みられてきた。

医療分野において深層学習の応用は診断補助やロボット技術などが例にあげられる。画像データに関しては多量の症例と関連付けた学習や、画像そのものの質を向上させる取り組みがされてきた。深層学習を用いた画像再構成法（deep learning reconstruction; DLR）は 2012 年[4]に報告され、2018 年には臨床で CT 装置に搭載された。これらの取り組みはノイズ低減、コントラストの向上、高分解能化を目的として行われてきた。しかし、既知の情報を基とした画像の予測という分野は未発達である。

2.2　目的

深層学習を用いた画像生成モデルにより、局所脳血流 SPECT における撮像時間の短縮を検討する。

2.3　方法

2.3.1 ^{123}I-IMP 局所脳血流 SPECT

臨床実験を行うにあたり、本研究は医療法人秀友会札幌秀友会病院の倫理審査を受けた。同病院 HP 上でのオプトアウトが指示され、それに従い臨床研究に関わる文書を掲示した。

本研究は札幌秀友会病院にて行われた ^{123}I-IMP を用いた局所脳血流 SPECT 検査に対する後ろ向き研究として行われた。検査には GE Healthcare 社（Waukesha, WI, US）SPECT 装置 GE Infinia 3 が使用された。対向型の 2 検出器よって円軌道 360° の連続収集を 5min/cycle として行った。収集時は拡張低エネルギー標準（ELEGP）コリメータを使用した。123I から生じるγ線の収集のため、エネルギーウィンドウは 159.0keV±10%とした。マトリクスサイズは 128 x 128、ピクセルサイズは 2.94mm とした。

再構成は臨床と同様な条件を採用した。再構成法は Filter back projection（FBP）とした。フィルタには Butterworth フィルタを使用した。フィルタのカットオフ値は 0.40~0.45 とした。Attenuation correction は Chang を使用し、Threshold 10、Coefficient 0.07 とした。早期・中期・後期において同一症例は同一条件で再構成を行なった。Orbitmeatal base（OM）ラインを基準とし、スライス厚 5.88mm として Ax 画像を作成した。

60～90 歳の症例のうち、体動等による撮像結果の不良を除き連続 120 例を対象とした。平均年齢は 75.2 歳、女性 63 例、男性 57 例の撮像データを使用した。^{123}I-IMP 製剤の静注後 10 分後から 40 分後までの 30 分間の撮像データに対して 3 つの再構成データ群を作成した。静注後 15 分を中心とした 10 分間の早期相、静注後 25 分を中心とした 10 分間の中期相、そして臨床と同様に静注後 30 分を中心とした後期相へ再構成処理を行った（図 10）。

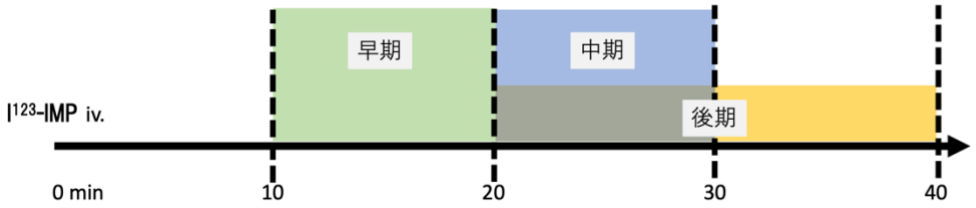

図 10. 撮像時間の概要図

2.3.2　画像生成モデルによる学習・評価

画像生成のための学習モデルは多く存在している。本実験においては 3 種類の学習モデルを使用した。一つ目は pix2pix と呼ばれる条件付き敵対的生成ネットワークである Conditional GAN を用いた学習モデルである[5]。二つ目は Cycle GAN モデルである[6]。これは pix2pix が教師ペアを必要とするモデルであることに対して、ペア画像を必要としないモデルである。最後に Glow モデルを使用した。先の二つのモデルは GAN を使用したモデルであるが、Glow はフロー（Flow）ベースの学習モデルである[7]。

2.3.2.1　画像生成モデルの最適化原理

生成モデルの多くは機械学習のうち教師なし学習に該当する。教師あり学習を行う識別モデルではデータxと正解ラベルyが与えられ、ペアの教師データ（x, y）を用いて識別モデル$h_\theta(x)$の中のパラメータ θ を最適化する。識別モデルでは学習と推論の 2 つのプロセスが含まれる。画像分類を例に挙げると、学習は画像 x を識別モデルに入力して得られた分類ベクトル$h_\theta(x)$と正解ベクトルyの誤差を損失関数で計算する。これによって得られた誤差を最小化するように θ を最適化する。この時パラメータは識別モデルの尤度を最大化することになる。対して、生成モデルでは正解ラベルyが与えられないことがある。そのためデータxと確率分布を用いてその生成過程をモデル化する。つまり、ランダムノイズなどの確率変数からデータxを生成する確率$p(x)$を出力するモデルとなる。正解ラベルyが与えられた時は条件付き確率$p(x|y)$が出力される。本章においてはモデルが出力する確率$p(x)$をモデル分布と呼称する。

モデル分布はデータxが従う確率分布に近しいものほど良質な分布といえる。そのため生成モデルはモデル分布を確率分布に近づける最適化の過程が重要な課題となる。この手法として Kullback-Leibler（KL）ダイバージェンスでモデル分布と確率分布間の距離を計算する[8]。

$$D_{KL}\big(p(x) \parallel q(x)\big) = \int p(x) \log\left(\frac{p(x)}{q(x)}\right) dx \tag{1}$$

KL ダイバージェンスD_{KL}は確率分布$p(x)$と$q(x)$の距離を計算し、二つの分布が遠いと大きく、近いと小さくなる。KL ダイバージェンスには非負という特徴があり、二つの分布が一致すると 0 となる。

$$D_{KL}\big(p(x) \parallel q(x)\big) \geq 0 \tag{2}$$

また二つの確率分布は非対称な式である。

$$D_{KL}\big(p(x) \parallel q(x)\big) \neq D_{KL}\big(q(x) \parallel p(x)\big) \tag{3}$$

2.3.2.2 GAN

GAN の学習では KL ダイバージェンスに対称性を加味した Jensen-Shannon（JS）ダイバージェンスを用いて最適化する。

$$D_{JS}\big(p(x) \parallel q(x)\big) = \frac{1}{2}D_{KL}\left(p(x) \parallel \frac{p(x)+q(x)}{2}\right) + \frac{1}{2}D_{KL}(q(x) \parallel \frac{p(x)+q(x)}{2}) \tag{4}$$

JS ダイバージェンスは二つの分布に対して対称性がある。

$$D_{JS}\big(p(x) \parallel q(x)\big) = D_{JS}\big(q(x) \parallel p(x)\big) \tag{5}$$

KL ダイバージェンスにデータ分布$p_{data}(x)$とモデル分布$p_\theta(x)$を代入し最尤推定を行う。

$$D_{KL}\big(p_{data}(x) \parallel p_\theta(x)\big) = \int p_{data}(x)\log(\frac{p_{data}(x)}{p_\theta(x)})dx$$

$$= \int p_{data}(x)\log(p_{data}(x))dx - \int p_{data}(x)\log(p_\theta(x))dx$$

$$= \mathbb{E}_{x\sim P_{data}(x)}\big[\log\big(p_{data}(x)\big)\big] - \mathbb{E}_{x\sim P_{data}(x)}\big[\log\big(p_\theta(x)\big)\big] \tag{6}$$

このとき確率分布$p(x)$に従う期待値は以下のように定義される。

$$\mathbb{E}_{x\sim p(x)}[x] = \int x \cdot p(x)dx \tag{7}$$

$$\mathbb{E}_{x\sim p(x)}[f(x)] = \int f(x) \cdot p(x)dx \tag{8}$$

式(6)の第 2 項を最大化することによって KL ダイバージェンスを最小化し、データ分布に近いモデル分布を近似計算することができる。しかし、第 2 項における$p_{data}(x)$の形状はわからないので、期待値$\mathbb{E}_{x\sim P_{data}(x)}\big[\log\big(p_\theta(x)\big)\big]$を直接計算することはできない。そこでデータ分布を N 個の集合と考えて以下のように近似する。

$$\mathbb{E}_{x\sim P_{data}(x)}\left[\log\left(p_\theta(x)\right)\right] \simeq \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N}\log\left(p_\theta(x_i)\right) \tag{9}$$

これによって尤度計算が可能となりパラメータ θ の計算を行うことができる。

Flow ベースモデルでは入力データの確率密度関数をモデル化する。このモデルは可逆な変換を用いて潜在空間に写し、そこで確率密度が定義される。xを未知の分布に従うランダムベクトルとする。このとき$x\sim p^*(x)$。データセットを D とし、パラメータ θ を持つモデル$p_\theta(x)$を選択する。離散データ𝕩に対して、対数尤度目的関数 L（D）は次の式を最小化することになる。

$$L(D) = \frac{1}{N}\sum_{i=1}^{N} -\log p_\theta(x^{(i)}) \tag{10}$$

GAN は生成器 G と識別器 D の二つのネットワークを敵対的に競わせて交互に学習させる。生成器 G はランダムなノイズの確率変数から画像を出力する生成モデルである。一方、識別器 D は生成器 G の学習に利用し、画像の真偽を判定する識別信号を出力する。この信号は生成器 G によって生成された画像が真である確率を表し 0~1 の値をとる。

生成器 G は識別器 D が 1 の信号を出力するよう学習する。生成器の学習に必要な誤差は識別器を通じて逆伝播する。この際に識別器のパラメータを固定することで生成器のパラメータが最適化される。識別器 D は教師画像の正解ラベルに 1 か 0 が与えられ、真の画像が入力された際は 1 を、偽の画像が入力された際は 0 を出力するように学習する。この学習を交互に繰り返すことで互いに精度が向上し、生成器 G がノイズから真の画像に近い出力画像を生成するようになる。

pix2pix モデルは Conditional GAN を拡張したモデルである。Conditional GAN では入力にノイズベクトルが使用されるが、pix2pix では画像そのものを入力とする。これによって GAN を利用したドメイン変換が可能となる。pix2pix は教師用データセットとして変換前後の画像のペアを与える必要がある。ドメイン A とドメイン B のデータを与えて学習させることによって、ドメイン A を入力した際にドメイン B を生成可能とする。また逆変換は不可能である。

CycleGAN は pix2pix 同様にドメイン変換を可能とした画像生成モデルである。ペア画像を用意する必要がなく、学習コストが pix2pix よりも軽い特徴がある。モデル構造としては生成器G,Fと識別器D_x、D_yがそれぞれ 2 つずつから構成される。2 つの識別器はそれぞ

れのドメインに対して学習を行い真偽の判定を行う。2 つの生成器は互いに逆方向のドメイン変換を行う。

2.3.2.3 Glow

Flow ベースの生成モデルは次のようなプロセスで定義される[7]。

$$z \sim p_\theta(z) \tag{11}$$

$$x = g_\theta(z) \tag{12}$$

ここでzは潜在変数。gは可逆変換可能な関数である。

$$z = f_\theta(x) = {g_\theta}^{-1}(x) \tag{13}$$

関数fは次のように分解される。

$$f = f_1 \circ f_2 \circ \cdots \circ f_k \tag{14}$$

以下のように可逆な写像 f による z～$p_\theta(z)$からの合成変換が行われ、この流れをフロー（flow）と呼ぶ。

$$x \underset{\leftrightarrow}{^{f_1}} h_1 \underset{\leftrightarrow}{^{f_2}} h_2 \cdots \underset{\leftrightarrow}{^{f_k}} z \tag{15}$$

これによって入力データxから対数尤$\log p_\theta$が次のように求められる。

$$\log p_\theta = \log p_\theta(z) + \sum_{i=1}^{K} \log \left| det\left(\frac{dh_i}{dh_{i-1}}\right) \right| \tag{16}$$

$\left| det\left(\frac{dh_i}{dh_{i-1}}\right) \right|$はヤコビ行列式である。Flow ベースの生成モデルにおいては尤度最大化によって関数 f の最適化が行われる。また関数 f が可逆関数であるためにはヤコビ行列式の項が存在する必要がある。

Flow ベースの画像生成モデルである Glow では 1 ステップに Active normalization、1x1convolution、affine coupling layer が使用されている。

Active normalization はモデルを学習する際に生じる、ミニバッチ数に反比例してノイズバリアンスが増加する問題、大きい画像に対してメモリの制約のためバッチサイズは 1 になってしまう問題などを解消するために提案された[Dinh et al. (2016)]。Active normalization はまずデータ特徴量の正規化を行い、この際に各特徴量の平均や分散を計算するバッチやグループを使用しない。次に正規化された特徴量に対して学習可能なスケーリング係数とシフト係数が適用される。これによって学習時にモデルが特徴量のスケールとシフトを調整できるようになる。また Active normalization は活性化関数の適用前後に行われる。これ

によってモデルの表現力や学習の安定性が向上できる。

1x1convolution では 1x1 の畳み込み層が特徴量の非線形変換を行う。この層は特徴量間の関係を学習するために導入される。

Affine coupling layer は Glow の特徴的な要素である。この層では入力データを 2 つに分け、そのうち 1 つを線形変換し、もう一方は非線形変換する。その後データを結合し次のステップに渡される。

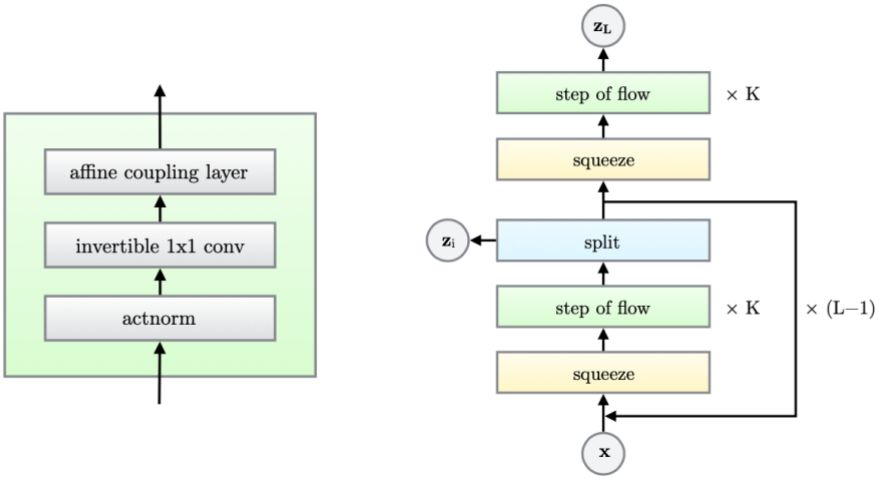

図.11　Glow におけるフロー　1 ステップのフロー（左）がマルチスケールアーキテクチャに組み込まれている（右）。

2.3.2.4　学習・データ処理

同一症例のうち早期相-後期相、中期相-後期相のペアを作成した。pix2pix モデルに対してはこの 2 つのペアで作成した 100 例のデータ群、合計 2310 枚を訓練データとした。また 20 例を検証データとし、早期相もしくは中期相を入力画像として生成された画像を後期相と比較した。学習時のパラメータのうち、Epoch size を 100~1000、Learning Rate を 0.0001~0.0010、Batch size を 1~4 の間で検証し、最も学習が安定するものを選択した。

CycleGAN では早期相、中期相、後期相のデータ群をそれぞれ訓練データとして 100 例 2310 枚を与えた。また 20 例を検証データとし、早期相もしくは中期相を入力画像として pix2pix 同様に生成画像と後期相を比較した。学習パラメータは Epoch size、Learning Rate、Batch size に対して pix2pix と同様のパラメータを選択した。

Glow では早期相、中期相、後期相の撮像時間のラベル、小脳、大脳基底核、側脳室レベ

ルの解剖学的が高さ方向の位置情報をラベルとして与えた。訓練データは 100 例 900 枚、検証データは 20 例 60 枚とした。

学習データと検証データの症例はランダムに選択されたが、3 つのモデルに対しては同じ症例を用いたデータ群が与えられている。

生成画像と後期相の画像を structural similarity(SSIM)と局所 region of interest(ROI)によって評価した。SSIM は画像内の小領域に対して以下のように定義される[9,10]。

$$SSIM(x,y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1) + (2\sigma_{xy} + C_2)}{({\mu_x}^2 + {\mu_y}^2 + C_1)({\sigma_x}^2 + {\sigma_y}^2 + C_2)} \tag{17}$$

x, yはそれぞれの画像における指定された小領域内の画素を要素とするベクトルである。またσ_x, σ_yは同小領域内の画素値の標準偏差、σ_{xy}はx, yの共分散である。C_1, C_2は分母が小さくなった際に評価値を安定させるための定数であり、$C_1 = (K_1L)^2$、$C_2 = (K_2L)^2$でLは画素値のダイナミックレンジである。また$K_1 = 0.01$、$K_2 = 0.03$として定数を与えた。SSIM は画像の輝度・コントラスト・構造の比較からなり、画像の類似度を示す指標である。生成画像群と後期相の画像群をそれぞれ 1 つの画像として SSIM を算出させた。

ROI は視床、画像処理ソフト ImageJ[11]を使用し、小脳および放線冠の 3 箇所に $10mm^2$ のサイズで置かれた。同一画像の異なる相については同一座標に ROI を置いた。視床のピクセル値を基準とした小脳および放線冠のコントラスト比を算出し比較した。放線冠、小脳、視床 ROI におけるピクセル値の平均をそれぞれμ_{cr}、μ_{ce}、μ_{th}とする。視床を基準としたコントラスト比は放線冠、小脳についてそれぞれμ_{cr}/μ_{th}、μ_{ce}/μ_{th}である。

いずれの学習および計算においても次の計算環境で行われた。使用ソフト MATLAB R2018b（MatchWorks, Natick, MA, USA）、ImageJ。OS: Windows 10、CPU: intel Core i7-12700k、GPU: GeForce RTX 4070 Ti、RAM: 32GB。

2.4 結果

学習に使用されたパラメータは pix2pix および CycleGAN では Epoch size 300、Learning Rate 0.0002、Batch size 2 が採用された。Glow では Epoch size 2000、Batch size 2 が採用された。各画像生成モデルにより生成された画像と後期相から算出された SSIM は表 4 のようになった。SSIM は 1 に近いほど二つの画像が近しいものとされる。最も成績の良いモデルは中期相画像を入力とした Glow であった。またいずれのモデルにおいても早期相よりも中期相を入力することで SSIM は向上する傾向にあった。

視床を基準とした小脳および放線冠のコントラスト比の差は中期および早期相についてそれぞれ表 5、表 6 に示した。いずれのモデルにおいてもコントラスト比の差は放線冠が小脳よりも大きくなる結果となった。またその傾向として生成画像は後期相の画像よりもピクセル値が低い傾向となった。入力データごとでは中期相を入力とすることで、早期相よりも差の小さい画像が生成される傾向が見られた。

表 4.生成画像と後期相から算出された SSIM

画像生成モデル	訓練データvs比較対象	SSIM
pix2pix	早期vs後期	0.644
pix2pix	中期vs後期	0.713
CycleGAN	早期vs後期	0.684
CycleGAN	中期vs後期	0.752
Glow	早期vs後期	0.733
Glow	中期vs後期	0.834

表 5.視床を基準とした小脳および放線冠のコントラスト比の差（後期-中期）

画像生成モデル	訓練データvs比較対象	測定箇所	コントラスト比差
Pix2pix	中期vs後期	小脳	0.577 ± 0.454
		放線冠	1.242 ± 1.652
CycleGAN	中期vs後期	小脳	0.526 ± 0.322
		放線冠	1.072 ± 1.351
Glow	中期vs後期	小脳	0.354 ± 0.254
		放線冠	0.781 ± 0.954

表 6. 視床を基準とした小脳および放線冠のコントラスト比の差（後期-早期）

画像生成モデル	訓練データvs比較対象	測定箇所	コントラスト比差
Pix2pix	早期vs後期	小脳	0.567±0.954
		放線冠	1.642±2.110
CycleGAN	早期vs後期	小脳	0.853±1.556
		放線冠	1.944±1.841
Glow	早期vs後期	小脳	0.921±1.414
		放線冠	1.281±1.275

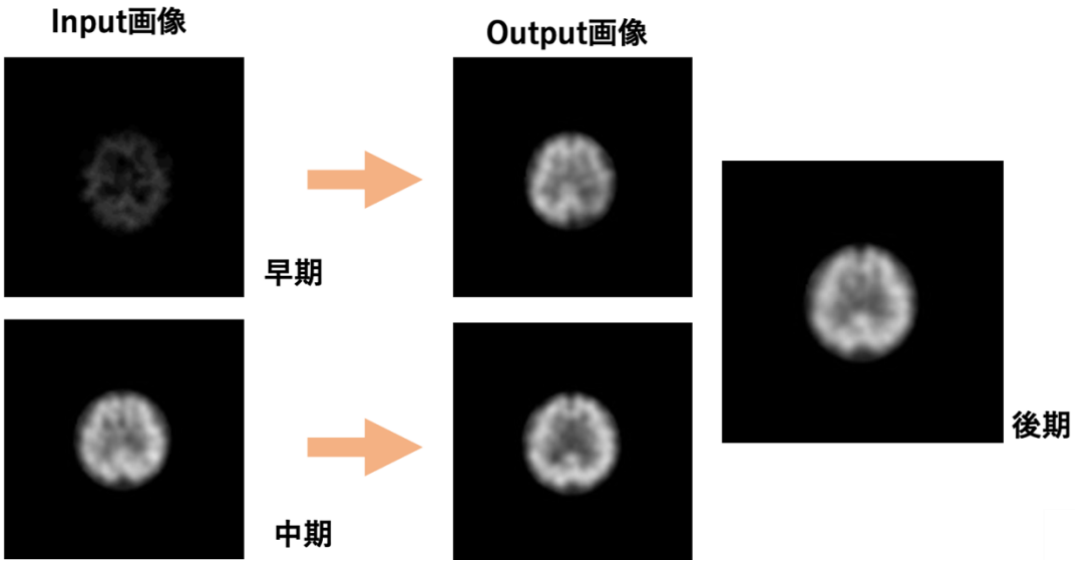

図 12. Glow に早期相、中期相をインプットとして生成された画像と後期相の画像

2.5 考察

局所脳血流 SPECT は多くの診断目的で利用されている。しかし、その検査時間は患者にとって負担であった。そこで撮像時間の短縮を目的として画像生成モデルによる、より早いタイミングの画像から目的画像の生成を検討した。

GAN による学習し、訓練データにペア画像を要する pix2pix、生成器と識別器を 2 つずつ持ち訓練データにペア画像が不要である CycleGAN、Flow ベースモデルであり潜在変数の推論や対数尤度評価が可能な Glow の 3 つのモデルを使用した。これらのモデルに臨床データから得た早期・中期画像を用いて訓練させ、生成される画像と臨床で使用される後

期相の画像を比較した。

表 4 から算出された SSIM は Glow、CycleGAN、pix2pix の順で良成績となった。SSIM は小領域ごとにピクセル値、コントラスト、構造の違いを考慮することで画像全体の類似度を示す指標である。これは物理的指標のうち人間の主観により近しく評価することができる。最も成績の良かった Glow では中期相を入力とした生成画像について、検証データ全体の評価として 0.834 となった。これは主観評価においては明確な画像間の差異が存在する程度である。よってこれらのモデルによって主観的に違和感のない画像を安定して生成することはできなかった。

SSIM によって画像間に差異が生じることは判明したが、画像の定性的な特徴が失われたかは不明である。そこで局所 ROI によるコントラスト比の評価を行った。小脳、視床、放線冠のスライスの異なる 3 つの部位では放線冠の値が生成画像と後期画像との間で最も差があった。小脳は比較的安定的なピクセル値が得られ、視床はその中間程度であった。このことから視床を基準として小脳と放線冠のコントラストの比を算出し、画像間で比較された。コントラスト比の差は 0 に近いほど生成画像が後期相に類似している。しかし放線冠―視床のコントラスト比は画像間で 1 を超え、標準偏差も 1 以上を示した。これはピクセル値が 2 倍以上異なっていることを表している。このことからスライスレベルの異なる解剖学的部位に注目したとき、そのコントラストは大きく異なることがわかる。

図 12 に Glow で得られた生成画像の例を示した。放線冠の測定を行ったレベルであり、側脳室が見てとれる。早期相、中期相のどちらにおいても側脳室の輪郭が後期相と異なることがわかる。特に早期相では右後頭葉のピクセル値も落ちている。このような欠損像や形状の差異が放線冠に置かれた ROI のピクセル値を下げる結果となった。

脳の局所脳血流検査では標識されたトレーサーが時間経過とともに脳へ蓄積する。解剖ごとのカウントを時間軸で見ると、カウント数の増加は時間-放射能曲線（time activity curve; TAC）と呼ばれる。TAC は脳のうち剖学的な部位によって異なることが知られている[12]。学習モデルには解剖学的な部位と TAC の違いを特徴量そして捉えることが期待された。結果として得られた解剖によって異なるコントラストは TAC の違いではなく、形状の再現の不確実性によるものであった。以上のことから、3 つの画像生成モデルによって得られた画像は臨床画像の定性的な特徴を再現することはできなかった。

Glow は 2018 年に提唱されたモデルであり、より近年では新たなモデルが開発され続けている。生成される画像の改善にはモデルの変更は最もアプローチとして取り組みやすい

だろう。しかし、いずれのモデルを採用するにあたっても学習方法をまず改善しなければならない。 本章における学習方法は再構成された画像 1 枚を 1 単位としてモデルに訓練データとして与えている。モデルはその画像が小脳レベルであっても、大脳基底核レベルや側脳室のレベルであっても同様に損失関数が最小となるようにパラメータの調整を行うだろう。また症例によって側脳室のサイズはまちまちであることから、その輪郭をぼやけさせることで損失関数の成績を平均的に良いものにすることで学習を終えてしまう危険がある。これらを改善するためには解剖的な情報をモデルに与えるか、学習可能な状態にする必要がある。まず提案できるのは 3D 情報を与えることである。上下のスライスとの関係をパラメータに組み込むことでより再現性の高い画像が得られる可能性がある。もちろんこれは側脳室の上下のスライスまでもぼやけた画像を出力する危険性が伴う。その改善案としてセグメンテーションを学習の過程に組み込む方法がある。生成された画像と教師データや識別器による評価から損失関数の最小化が行われるが、その手前にセグメンテーションを行わせる。解剖的な部位ごとに体積、ピクセル値、その分散といった特徴量が新たに与えられることによってセグメンテーションと画像生成の二つを学習する。セグメンーション後の画像はセグメントされた解剖的部位ごとに評価させる。これによって輪郭を不明瞭にすることで平均的な評価で学習を終えるリスクを抑制する効果が期待できる。

2.6 結論

所脳血流 SPECT は多くの診断目的で利用されている。しかし、その検査時間の長さから検査が困難な症例が存在する。そこで撮像時間の短縮を目的として画像生成モデルによる、より早いタイミングの画像から目的画像の生成を検討した。pix2pix、CycleGAN、Glow の 3 つの画像生成モデルによって早期・中期画像を入力画像として、臨床で用いられる後期画像の生成を行なった。結果は Glow、CycleGAN、pix2pix の順で成績が良いものであった。しかし Glow であっても十分な定性的特徴を再現するには至らなかった。学習モデルの改善案として、3D データの利用や解剖学的なセグメンテーションの過程を導入することが挙げられた。

2.7 参考文献

1 DRファーマ株式会社HP, https://www.pdradiopharma.com/about/aboutri/diagnosticimaging/spect/. (2 December 2023, date last accessed.)

2. GEヘルスケア・ジャパン株式会社HP, https://www.innervision.co.jp/suite/ge/technote/080861_2/index.html. (2 December 2023, date last accessed,)

3. 松田, SPECTによる脳循環動態および神経伝達機能測定, 日本生理誌 1999.

4. Junyuan X, Linli X, Enhong C. Image Denoising and Inpainting with Deep Neural Networks. Advances in Neural Information Processing Systems 25 (NIPS 2012).

5. Phillip I, Jun-Yan Z, Tinghui Z, et al. Image-to-Image Translation with Conditional Adersarial Networks. arXiv:1611.07004, 2018.

6. Jun-Yan Z, Taesung P, Phillip I, et al. Unpaired Image-to-Image Translation using Cycle-Consistent Adversarial Networks. arXiv:1703.10593, 2020.

7. Diederik P. K, Prafulla D. Glow: Generative Flow with Invertible 1x1 Convolutions. arXiv:1807.03039v2, 2018.

8. 毛利, GANディープラーニング実装ハンドブック. 株式会社　秀和システム. 2021.

9. Z. Wang, A. C. Bovik, H. R. Sheikh and E. P. Simoncelli, "Image quality assessment: From error visibility to structural similarity," IEEE Transactions on Image Processing, vol. 13, no. 4, pp. 600-612, Apr. 2004.

10. Alain H, Djemel Z. Image quality metrics: PSNR vs. SSIM. ICPR 2010.

11. Schneider, C. A, Rasband, W. S, Eliceiri, K. W. (2012), "NIH Image to ImageJ: 25 years of image analysis", Nature methods 9(7): 671-675

12. Taeko T, Kosuke Y, Asao O, et al. A New Regression Equation for 123I-IMP Non-invasive Cerebral Blood Flow Measurement Using the Graph Plot Method. 日本放射線技術学会雑誌 2014.

謝辞

本論文を執筆するにあたり指導教官として多大なご指導を賜りました杉森博行先生に深謝いたします。北海道大学大学院保健学科長として在任中に、社会人学生となった私の研究活動を支えてくださり、終始献身的なご指導ご鞭撻を賜りました故伊達広行先生に深い感謝と敬意を表します。多大な御助力いただいていた故伊達先生の急逝より、テーマの変更を選択した自身の力不足をこの場で深く省みると同時に、指導教員を請け負っていただいた杉森先生に感謝申し上げます。

副指導教員としてご指導をいただきました堤香織先生へ深謝いたします。最後に札幌秀友会病院放射線科一同および医局の皆様には研究にあたり多大なご助言・ご協力をいただきました。ここに感謝の意を表します。

業績リスト

1. 論文発表

1. Joma Oikawa, et al. Energy spectrum measurement of scattered X-rays during IVR procedure. Radiation Protection Dosimetry, pp1-6, 2023. DOI: 10.1093/rpd/ncad290.

2. 口頭発表

1. 第 49 回日本放射線技術学会秋季大会　2021.10.15-17 熊本　「血管撮影検査および IVR における散乱線スペクトルによる個人被ばく線量管理の評価」

及川青亮、島雄大介、阪井純、藤原雄介、白崎修一、伊達広行

2. 第 51 回日本放射線技術学会秋季大会　2023.10.27-29 名古屋　「深層学習を用いた局所脳血流 SPECT 検査における撮像時間短縮の検討」

及川青亮、阪井純、藤原雄介、杉森博行