



Title	2.5次元超解像畳み込みニューラルネットワークを用いた18F-FDG PET画像画質改善手法の開発
Author(s)	遠藤, 大輝
Description	配架番号 : 2978
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16885号
Issue Date	2026-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16885
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/99730
Type	doctoral thesis
File Information	ENDO_Hiroki.pdf, 全文



学位論文

2.5次元超解像畳み込み ニューラルネットワークを用いた ^{18}F -FDG PET画像画質改善手法の開発 (Development and validation of a 2.5D super-resolution convolutional neural network for ^{18}F -FDG-PET images)

2026 年 3 月

北海道大学
遠藤 大輝

学位論文

2.5次元超解像畳み込み ニューラルネットワークを用いた ^{18}F -FDG PET画像画質改善手法の開発 (Development and validation of a 2.5D super-resolution convolutional neural network for ^{18}F -FDG-PET images)

2026 年 3 月

北海道大学
遠藤 大輝

目次

発表論文目録および学会発表目録	1
要旨	2
略語表	5
全体の緒言	7

第一章

緒言	10
方法	12
結果	22
考察	35

第二章

緒言	39
方法	41
結果	46
考察	54

全体の結論	56
謝辞	58
利益相反	59
引用文献	60

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の論文に発表した

Hiroki Endo, Kenji Hirata, Keiichi Magota, Takaaki Yoshimura, Chietsugu Katoh, Kohsuke Kudo.

Development and validation of 3D super-resolution convolutional neural network for 18F-FDG-PET images.

EJNMMI Physics 12:77, 2025

本研究の一部は、以下の学会に発表した

1. Hiroki Endo, Kenji Hirata, Keiichi Magota, Chietsugu Katoh, Kohsuke Kudo.

Development and validation of 2.5-dimensional super-resolution convolutional neural network for whole-body PET images.

35th Annual Congress of the European Association of Nuclear Medicine, Barcelona, 15–19 October 2022

2. Hiroki Endo, Kenji Hirata, Takaaki Yoshimura, Minghui Tang, Hiroyuki Sugimori, Keiichi Magota, Rina Kimura, Shiro Watanabe, Kohsuke Kudo.

Development of an Image Quality Improvement Method for short-acquisition-time PET Images Using 2.5-Dimensional Super-Resolution Convolution Neural Network.

Society of Nuclear Medicine & Molecular Imaging 2024 Annual Meeting, Toronto, 8–11 June 2024

要旨

【全体の背景】陽電子放出断層撮影（positron emission tomography : PET）は、がんや神経疾患、心疾患などにおける代謝機能の評価に広く用いられている。特に ^{18}F -fluorodeoxyglucose (FDG) PET は、糖代謝を画像化し、腫瘍検出や治療効果判定において臨床的に重要な役割を果たしている。一方で、形態情報を提供する Computed Tomography (CT) や Magnetic Resonance Imaging (MRI) に対し空間分解能が低いという課題がある。このため PET は、微小病変の検出や、生理的集積近傍の腫瘍の検出、隣接臓器への浸潤評価などにおいて十分な精度を持つとは言えない。一方、近年のがん治療の飛躍的な進歩に伴い 1 人が生涯に受ける PET 検査数が増加し、医療被ばく量の増大が問題となっている。被ばく低減を目指した低投与量での検査に注目が集まっているが、統計ノイズの増加による画質劣化が課題である。

これらの課題を解決するため、本研究では AI 技術による全身 PET 画像に適用可能な画質改善手法を開発した。軽量の超解像深層学習モデルである Super-Resolution Convolutional Neural Network (SRCNN) を基盤とし、2D 学習モデルの利点を生かしつつ断層画像の 3D 情報を取り入れる 2.5D 学習を導入した 2.5D-SRCNN を採用した。さらに、膀胱などの生理的高集積が学習に与える影響を抑えるため、PET 画素値を対数変換する前処理を提案した。これらの手法を適用した 2.5D Logarithmically Transformed SRCNN (2.5D-LOG-SRCNN) を用いて、第一章では PET 画像の超解像を、第二章では低カウント PET 画像の画質改善をテーマに、提案モデルをデノイズモデルに応用し、臨床において標準的な定量評価指標 Standardized Uptake Value (SUV) の定量性を維持した画質改善に有効であるか検証した。

○第一章

【背景と目的】半導体検出器技術の進歩により高解像度 PET 装置が実用化され、PET 画像の空間分解能が改善されつつある。一方でこれらのハードウェア依存型装置は高価で導入施設は限られており、ソフトウェアによる画質改善手法は依然として重要である。本研究では、全身 PET 画像に適用可能な超解像モデルの構築を目的とし、2.5D 学習と画素値の対数変換を導入した 2.5D-LOG-SRCNN を提案した。低解像度画像 (low resolution : LR 画像) から高解像度画像 (high resolution : HR 画像) を生成する AI モデルを構築し、提案手法が

SUV の定量性を維持しつつ画質指標を改善できるかどうかを検証した。

【対象と方法】高解像度半導体検出器をもつ PET/CT 装置 (Vereos, Philips) で撮影された連続 90 症例の全身 18F-FDG PET/CT 検査データを用いた。同一スキャンから、4 mm 画素の LR 画像および 2 mm 画素の HR 画像を得た。LR 画像 1 枚と HR 画像 1 枚を組として 2D-SRCNN モデルを構築し、ベースラインとした。2D-SRCNN と同様の 3 層構造を持ち、連続する LR 画像 9 枚を入力、中央の画像に対応する HR 画像 2 枚を出力とする 2.5D-SRCNN を構築した。これら 2 モデルそれぞれに対数変換を前処置として加えた 2D Logarithmically Transformed SRCNN (2D-LOG-SRCNN)、2.5D-LOG-SRCNN を構築した。HR 画像を基準画像としてピーク信号対雑音比 (peak signal-to-noise ratio : PSNR) を算出し、誤差評価を行った。National Electrical Manufacturers Association (NEMA) ファントムの 6 つの腫瘍球の standardized uptake value (SUV) が 8 となるよう FDG を封入し、撮影されたファントム画像および予測画像の各球の SUV_{max} を算出し、定量性を評価した。

【結果】20 症例のテストデータ (9,710 枚) において、HR 画像と、対応する LR 画像から各モデルが予測した超解像画像の PSNR を比較した。PSNR (dB) は、LR (36.73±3.22) に対し 2D-SRCNN (38.87±3.71) と有意に画質を改善した ($p < 0.0001$)。2.5D を適用した 2.5D-SRCNN では 40.28±4.20 と、2D-SRCNN に対して有意に改善した ($p < 0.0001$)。さらに、対数変換を適用した 2.5D-LOG-SRCNN は 40.54±4.10 と 2.5D-SRCNN に対して有意に改善した ($p < 0.0001$)。腫瘍ファントムによる評価では、超解像モデルにより LR 画像で低下していた腫瘍球の SUV_{max} が改善し、10 mm 球の SUV_{max} は 2.5D-LOG-SRCNN で最も改善した。また、虚像の描出も認められなかった。

【考察】2.5D 学習と対数変換の両方を適用したモデルで、PSNR において最も誤差が改善し、定量性評価において小径球体の SUV_{max} を最も改善した。定量性と画質改善を両立できる手法であることが示唆された。

○第二章

【背景と目的】PET 検査は放射性薬剤の投与が伴い、患者の被ばく線量を低減することが重要な課題である。そのため、低線量データから標準線量相当の PET 画像を再構成する技術の開発が求められている。第 1 章で提案した 2.5D-LOG-SRCNN が SUV 定量性を維持した PET 画像の超解像に有効であることが示された。第二章では、提案モデルをデノイズモデルとして扱い、低投与量を仮定した低カウント PET 画像 (Low-count : LC 画像) を入力し標準カウント PET 画像 (Full-count : FC 画像) を予測する画質改善モデルを構築した。提案手法がノイ

ズ低減目的においても、SUV の定量性維持と画質指標改善の両立が可能か検証した。

【対象と方法】第一章と同一の PET/CT 装置 (Vereos, Philips) で撮影された 265 症例の全身 18F-FDG PET/CT 検査データを用いた。画素サイズを 4 mm とし、同スキャンより、90 秒収集データから再構成した全身 PET 画像を FC 画像、低投与量を模擬するためリストモードから 9 秒収集相当に間引いたデータから再構成した画像を LC 画像とした。LC 画像 1 枚と対応する FC 画像 1 枚を組として、2D-SRCNN モデルを構築しベースラインとした。連続する LC 画像 9 枚を入力、中央の画像に対応する FC 画像 1 枚を出力とする 2.5D-SRCNN を構築した。5 分割交差検証で実験を行った。第一章と同様に 2D-SRCNN、2.5D-SRCNN、2D-LOG-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN を構築した。検証では PSNR の比較に加え、自動臓器セグメンテーションツール TotalSegmentator を用いて、肝臓、脳、膀胱、右大殿筋、大動脈の region of interest (ROI) を自動生成した。ROI の手動修正は行わず、不適切な ROI を除外し、ROI 内の SUVmean を評価した。

【結果】各分割の test データを合わせた重複の無い 265 症例について FC 画像に対する PSNR (dB) は、LC (30.80 ± 5.59) に対し 2D-SRCNN (33.74 ± 4.59) は有意に改善した ($p < 0.0001$)。2.5D を適用した 2.5D-SRCNN (34.41 ± 4.52) は 2D-SRCNN に対して有意に改善した ($p < 0.0001$)。加えて、対数変換を適用した 2.5D-LOG-SRCNN (34.64 ± 4.11) は 2.5D-SRCNN に対し有意に改善した ($p < 0.0001$)。臓器の定量性評価では、SUVmean の精度において提案モデルが非劣勢であることを確認した。

【考察】提案手法が低カウント PET 画像における画質改善と定量性維持に有効であることが示唆された。TotalSegmentator の臓器 ROI 自動生成は安定しており、定量性評価に用いる上で実用的な水準であった。

【全体の結論】2.5D 学習および画素値を対数変換する前処理が、全身 PET 画像の画質改善に有効であることが示唆された。今後、より複雑なモデルへの応用や病変部の評価を行う。本研究の有用性は、より多くの医療機関での高解像度 PET 画像の利用、放射性薬剤投与量の低減による被ばくの軽減および医療費の削減など多岐にわたる。さらに、提案手法はモデルの消費メモリを抑えつつ精度を向上できるため、将来的には小メモリ・省電力が求められるエッジデバイスへの応用が期待できる。

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

2.5D	Two-and-a-Half-Dimensional
2.5D-LOG-SRCNN	Two-and-a-Half-Dimensional Logarithmic Super-Resolution Convolutional Neural Network
2.5D-SRCNN	Two-and-a-Half-Dimensional Super-Resolution Convolutional Neural Network
2D-DDSRCNN	Two-Dimensional Deep Denoising Super-Resolution Convolutional Neural Network
2D-LOG-SRCNN	Two-Dimensional Logarithmic Super-Resolution Convolutional Neural Network
2D-SRCNN	Two-Dimensional Super-Resolution Convolutional Neural Network
AI	Artificial Intelligence
BMI	Body Mass Index
CNN	Convolutional Neural Network
CT	Computed Tomography
CV	Coefficient of Variation
DDSRCNN	Deep Denoising Super-Resolution Convolutional Neural Network
FC	Full-Count
FDG	[18F] Fluorodeoxyglucose
FWHM	Full Width at Half Maximum
GAN	Generative Adversarial Network
GUI	Graphical User Interface
HR	High Resolution
LC	Low-Count
LR	Low Resolution
LYSO	Lutetium-Yttrium Oxyorthosilicate
MIP	Maximum Intensity Projection
MISR	Multi-Image Super Resolution
MRI	Magnetic Resonance Imaging
MSE	Mean Squared Error

NEMA	National Electrical Manufacturers Association
OSEM	Ordered Subset Expectation Maximization method
PET	Positron Emission Tomography
PNG	Portable Network Graphics
PSF	Point Spread Function
PSMA	Prostate Specific Membrane Antigen
PSNR	Peak Signal-to-Noise Ratio
RAE	Relative Absolute Error
RDN	Residual Dense Network
ReLU	Rectified Linear Unit
ROI	Region Of Interest
SSSR	Self-Supervised Super Resolution
SiPM	Silicon Photomultiplier
SISR	Single-Image Super Resolution
SR	Super-Resolution
SRCNN	Super-Resolution Convolutional Neural Network
SSIM	Structural Similarity Index
SUV	Standardized Uptake Value
SUV _{max}	Maximum Standardized Uptake Value
TOF	Time-Of-Flight
U-Net	U-shaped Network
VDSR	Very Deep Super-Resolution
VOI	Volume Of Interest

全体の緒言

1. 背景

陽電子放出断層撮影（positron emission tomography : PET）は、がんや神経疾患、心疾患などにおける代謝機能の評価に広く用いられている。特に ^{18}F -fluorodeoxyglucose（FDG）PET は、糖代謝活性を画像化し、腫瘍検出や治療効果判定において臨床的に重要な役割を果たしている。

一方で、形態情報を提供する Computed Tomography（CT）や Magnetic Resonance Imaging（MRI）に比べて、PET は空間分解能が低いという課題がある。PET の空間分解能は一般的に 4 mm 程度であり、部分容積効果（ボクセルより小さい構造物や病変の信号が周囲に平均化される現象）の影響を受ける。このため、微小病変の検出、線状構造近傍の腫瘍の識別、隣接臓器への腫瘍浸潤の評価には限界がある。PET 画像の空間分解能を高めることで、微小病変の検出感度や腫瘍の正確な位置特定、隣接臓器への浸潤の判定の精度向上が期待される。また、脳イメージング分野においては異常部位を正確に特定することで、障害される部位や症状をより正確に予測し、診断精度の向上、治療方針の決定や予後予測にも寄与することが期待される。

また、がん治療成績の向上に伴い PET 検査件数が増加し、医療被ばく量の増大が問題となっている。特に、治療効果判定など一人の患者に対し複数回の PET 検査を行うケースが増加しており、特に医療被ばくのリスクが懸念されるケースである。患者の医療被ばくを低減させるために、低投与量での検査に注目が集まっているが、代償として増加する統計ノイズによる画質劣化が課題である。低投与量で PET 画像の画質を改善する技術は、医療被ばくの低減に加え、PET 検査に用いる放射性トレーサーの費用削減も期待でき、医療経済的にも有益である。

このように、診断精度を損なうことなく PET 画像の画質を改善する技術の意義は大きい。本研究では、近年注目される画像処理 AI 技術を活用し、臨床で標準的に用いられる定量評価指標である Standardized Uptake Value（SUV）の定量性を維持しつつ、全身 PET 画像に適用可能な画質改善手法の開発を試みた。

2. 何がわかっていて、なにがわかっていないのか

PET 画像の画質改善に関しては、従来さまざまな研究が行われている。2D

モデルを用いた手法では、各スライスを独立に処理することで計算コストを抑えられる一方、体軸方向の連続性を反映できず断層画像としての情報を十分に活用できないという課題がある。一方、3D モデルは隣接スライス間の情報を活用することで 2D モデルよりも優れた画質改善効果が期待でき、空間的な一貫性の維持にも有効である反面、膨大なメモリを必要とし、学習や推論に高い計算コストを要する。計算負荷を低減することで、処理時間の短縮や汎用環境で実行が容易になり、臨床実装と普及を促進する上で大きな利点となる。さらに、近年盛んに研究が行われている、小メモリ・省電力が求められるエッジデバイスへの応用が期待できる。

また、多くの先行研究では SUV などの定量性維持については十分に検討されていない。PET 画像の臨床利用においては、評価指標の信頼性を確保することが重要である。また、膀胱などの生理的高集積が学習に与える影響を抑えることも重要である。従来の手法では、教師画像を頭部など特定領域に限定する、PNG 画像などのデータ量が小さいが定量性が維持されない形式に変換するといった手法が用いられていた。全身 PET 画像を対象とし、定量性を維持した画質改善手法が求められている。

このように、PET 画像の画質改善は技術的に進展しているものの、計算コスト、空間的連続性、全身画像への適用性、定量性保持のすべてを満たす手法は十分に確立されておらず、これらが本研究で解決すべき課題として残されている。

3. 本研究で何を明らかにしようとしているか

本研究では、メモリ消費を抑えつつ、隣接スライス情報を活用するため、連続スライスを入力し中央スライスの画質改善を行う 2.5D 構造を導入した。本法は 1 スライスの画質改善に必要最低限の 3D データを入力し、中間層を 2D モデルとすることで、計算コストの削減と空間的連続性の両立が期待できる。SRCNN (2.5D-SRCNN) および、画素値の対数変換を組み合わせた 2.5D-LOG-SRCNN を提案する。さらに、画素値を対数変換することで定量性を維持しつつダイナミックレンジを圧縮し、低強度領域を強調する。生理的高集積が学習の誤差評価に与える影響を抑制し、全身画像への適用性を高めることが期待できる。

第一章では提案手法を PET 画像の超解像に適用し、画質指標の改善および SUV の定量性評価、腫瘍ファントムを用いた微小構造の描出を検証する。第二章では提案手法を低カウント PET 画像のデノイズモデルに応用し、画質指標お

よび多臓器の SUV 定量性評価を通して、標準カウント画像の予測における有効性を評価する。

以上により、PET 画像の画質改善における計算コスト、空間的連続性、全身画像への適用性、定量性保持といった課題に対し、提案手法が有効であるか、ピーク信号対雑音比 (PSNR)、構造的類似性 (SSIM)、SUV 定量性を評価指標として検証する。

第一章 全身 PET 画像の超解像

緒言

陽電子放出断層撮影 (positron emission tomography : PET) は、陽電子放出核種で標識した放射性トレーサーを体内に投与し、その崩壊に伴って発生する消滅放射線を検出することで体内分布を画像化する技術である。中でも $[^{18}\text{F}]$ フルオロデオキシグルコース (fluorodeoxyglucose : FDG) を用いた PET (FDG-PET) は、悪性疾患の検出・診断・病期分類および再評価に広く利用されている。解剖学的情報を提供するコンピュータ断層撮影 (CT) や磁気共鳴画像法 (MRI) に対し、FDG-PET は生体内のブドウ糖代謝を可視化し、機能情報を提供することができる。一方で、CT や MRI に対し、PET は空間分解能が比較的低いという問題がある。従来型 PET 画像の空間分解能はおおよそ 4 mm (full width at half maximum : FWHM) であり、部分容積効果のため 5 mm 未満の腫瘍を検出することは困難である。

シリコン光電子増倍管 (silicon photomultiplier : SiPM) を用いた PET 装置は高分解能 PET 画像を提供し、小病変の検出が期待されている (Adler et al., 2017; Rausch et al., 2019; Salvadori et al., 2019, 2020; Zimmermann et al., 2021)。これらの臨床用 PET システムでは、同時計測時間分解能の半値幅が 400 ピコ秒未満という高精度の time-of-flight (TOF) 計測も実現している。これらの装置は、放射能投与量を増やすことなく従来型 PET スキャナと比べて画像分解能を向上させることができるため、今後より広く普及することが期待される。しかし、これらのハードウェア依存型装置は高価であり、依然として導入施設は限られている。世界的には旧型スキャナが多く使用されているのが現状であり、ソフトウェア的な手法による画質改善は重要な役割を果たすと考えられる。

超解像 (super-resolution : SR) は、低解像度 (low-resolution : LR) 画像の分解能を向上させる技術である。SR convolutional neural network (SRCNN) は Dong らにより European Conference on Computer Vision 2014 (Dong et al., 2014) で初めて報告されて以来、活発に研究が進められている。これらの技術は核医学画像への応用も期待されている (Hirata et al., 2022)。我々は以前、SR 技術を PET 画像に応用し、放射線被ばくの低減を目的とした研究を報告した

(Yoshimura et al., 2022)。これまでも、低分解能 PET と MRI を組み合わせた Generative Adversarial Network (GAN) ベースの手法 (Song et al., 2020a) や、Very Deep SR (VDSR) (Song et al., 2020b) ベースの手法が報告されてい

る。および GAN を用いた半教師あり/教師なし学習ベースの手法 (Goodfellow et al., 2014; Lin et al., 2018; Yang et al., 2024) など、PET 画像に対する SR 技術の研究が複数報告されている。

しかし、これらの先行研究にはいくつかの課題が残されている。第一に、standardized uptake value (SUV) の定量性、特にその精度が十分に検証されていない点である。SUV は以下の式で定義される (Boellaard et al., 2015) :

$$\text{SUV} = \frac{C_{\text{tissue}} [\text{Bq/g}]}{D_{\text{inj}} [\text{Bq}]/W [\text{g}]}$$

ここで C_{tissue} は組織の放射能濃度、 D_{inj} は投与放射線量、 W は患者体重である。SUV は治療効果判定や病態評価における重要指標であり、その正確な保持が PET 画像における AI 開発の課題となる。第二に、PET 画像を convolutional neural network (CNN) で処理する際、隣接スライスの情報を活用できる三次元データとして扱うことが望ましいが、3D モデルは 2D モデルのスライス毎の学習に比べてメモリ消費が大きいという問題がある。第三に、FDG が膀胱に生理的に高集積することによる広いダイナミックレンジが、機械学習の効率を阻害する可能性がある点である。膀胱では SUV が 30 や 100 を超えることもあり、AI モデルの前処理として SUV を一定範囲に正規化する際、最大値を SUV_{max} に合わせて 0~最大値の範囲で正規化すると、臨床的に重要な SUV 0~10 の領域の分解能が低下する。一方で、SUV 0~10 の範囲で正規化した場合、SUV が 10 を超える領域の情報が失われてしまう。

そこで本研究では、SRCNN (Dong et al., 2014) を基盤とし、少ないメモリ消費で 3D 情報を学習可能な 2.5D-SRCNN を提案する。通常の 3D 学習では、一度に複数のスライスを合わせて 3D データとして入力し、3D データの出力を一度に行う。3 次元構造の学習が強化され、スライス間の連続性の改善が期待できる一方で、入力データサイズの増加と中間層の 3 次元畳み込み演算による計算コストの増加によりハイパーパラメータの制約が大きく、性能を活かすために膨大なメモリが要求される。一方で、本研究で採用した 2.5D 学習では、注目スライスおよびその前後のスライスを入力し、注目する 1 スライスに相当する出力を行う。1 スライス画質改善に必要最低限の 3D データを入力し、中間層を 2D モデルとすることで、計算コストの削減と空間的連続性の両立が期待できる。入力スライス厚 4 mm、出力スライス厚 2 mm の超解像モデルを学習する場合、入力データとして対象スライスの前後 4 枚を含む 9 枚の LR 画像を用い、正解データとしては対象スライスに対応する 2 枚の高解像度 (high resolution : HR) 画像を使用する。また、学習画像のボクセル値に対して対数変換を行う前処理を導入した。対数変換により、膀胱の相対的なボクセル値を低

減しつつ、診断に重要な組織のボクセル値の定量性を維持したまま学習効率が向上すると期待した。

既存の PET 超解像研究の多くは、頭部などの局所的な解析に特化したものが主流である。しかし、PET 検査の極めて重要な臨床的役割の一つに、がん検診や健康診断における全身性の転移・播種の有無を確認するスクリーニングが挙げられる。全身撮像では扱うデータが膨大となるため、広範囲を効率的に処理可能な計算効率に優れた設計を有し、かつ病変の視認性と定量的な信頼性を担保可能な汎用的な手法の開発が切望されている。

本研究の目的は、3D 情報を反映したモデルと対数変換を組み合わせた全身 PET 画像の超解像手法を提案し、正解画像との誤差および SUV の精度を評価することである。

方法

1. 対象

本研究は、ヘルシンキ宣言（2013 年）の倫理指針に則って実施された後ろ向き観察研究であり、当院の倫理審査委員会の承認を受けた（承認番号:020-0070）。研究参加に際しては患者からの個別同意取得の省略が同委員会によって認められた。画像取得には、高分解能 silicon photomultiplier (SiPM) 検出器を搭載した PET/CT 装置 (Vereos; Philips, Amsterdam, Netherlands) を使用した。Vereos PET/CT システムの PET 部分は 18 個の検出モジュールで構成されており、各モジュールには 40×32 個の lutetium-yttrium oxyorthosilicate (LYSO) シンチレータ結晶 (各 $4 \times 4 \times 19$ mm) が配列され、それぞれが SiPM 検出器と 1 対 1 で結合している (Rausch et al., 2019)。

日常診療の一環として全身 FDG PET/CT 検査を受けた 90 例の患者データを解析対象とした。まず当初確保し得た 50 例を用いて手法の有効性を検証する予備実験を行い、統計的な有意差を確認した。その後、研究の信頼性と汎用性をさらに高めるべく、改めて対象装置で撮影された症例を精査した。選択基準として、少なくとも頸部から大腿部までの撮像範囲を含むことを条件とし、外部尿道カテーテルに強い FDG 集積を認め、画像評価に支障をきたす恐れのある患者を除外した。最終的に解析可能な最大数である 90 例を本研究の対象とした。

患者背景および撮像プロトコルの詳細を表 1-1 に示す。

表 1-1：臨床データにおける患者の特徴および撮像条件

		Median		Range	
Age	(years)	64	20	-	84
BMI (*)	(kg/m ²)	22.8	14.2	-	34.6
Weight	(kg)	57.9	31.7	-	91.3
Height	(m)	1.59	1.40	-	1.78
Injection dose of FDG	(MBq)	264.3	146.9	-	400.7
Emission scan time per bed	(sec)	90	20	-	180
Uptake time (**)	(min)	63	54	-	99
Number of image slices per patient (4 mm voxel image)		241	191	-	416

(*) BMI = 体重 (kg) / (身長 (m))²

(**) FDG 投与からスキャン開始までの時間

2. ファントム実験

予測画像の SUV 定量性を評価するため、アメリカ電機工業会 National Electrical Manufacturers Association (NEMA) が規格を定める通称 NEMA ファントムを用いて SUVmax を測定した。内径がそれぞれ 10 mm、13 mm、17 mm、22 mm、28 mm、および 37 mm の 6 個の球状ファントムに、FDG 溶液を充填し、球体内とバックグラウンドの放射能濃度の比が 8 : 1 となるようにした。ファントムを調製した後に、本研究の臨床撮像で使用したものと同一の PET/CT 装置で撮像を行った。

3. 画像再構成

本研究では、対応するデータを必要とする教師あり学習を行うため、同一症例のリストモードデータから異なる分解能の画像をそれぞれ再構成した。リストモードデータとは、PET 装置で検出された個々の放射線事象を時間順に記録した生データのことであり、任意の条件での再構成が可能である。患者画像としては、ボクセルサイズ 4×4×4 mm、マトリクスサイズ 144×144 の LR 画像 21,940 スライス、およびボクセルサイズ 2×2×2 mm、マトリクスサイズ 288×288 の HR 画像 43,880 スライスを使用した。各症例の再構成後、上端および下端から 4 mm 以内に相当するスライスはノイズが顕著であったため解析から除外した。

再構成には、time-of-flight (TOF) 情報および point-spread function (PSF) による分解能補正を組み込んだ ordered-subset expectation maximization (OSEM) 法を用い、イテレーション数 3 回、サブセット数は LR 画像で 12、HR 画像で 17 とした。すべての PET 画像に対して、CT 画像を用いた吸収補正および散乱補正を適用した。LR および HR 画像の再構成パラメータは、当院の臨床条件下で最良の画質が得られるよう最適化した。

ファントム画像では、収集時間を 600 秒とし、LR 画像および HR 画像ともに反復回数 3 回、サブセット数 12 で再構成を行い、PSF による分解能補正は適用しなかった。PSF 補正を適用するとエッジが強調され、SUV が過大評価されることが確認されたため、本研究では適用しなかった。

4. モデル構造

本研究では、2D-SRCNN、2.5D-SRCNN、2D-LOG-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN、2D-Deep Denoising SRCNN (DDSRCNN) (Mao et al., 2016; Ito et al., 2022) の 5 つのモデルを構築し、これらの性能を比較した。各モデルについて詳細に説明する。

まず、比較対象 (ベースライン) として従来から存在する 2D-SRCNN (Dong et al., 2014) を使用した。このモデルは CNN (Convolutional Neural Network) をベースとし、LR 画像を入力として HR 画像を出力するモデルであり、学習デー

タを用いてネットワークパラメータを最適化した。SRCNN の最大の利点はモデル構造が単純であり、計算コストが低い点にある。SRCNN は、出力層を含む 3 層の畳み込み層のみで構成されており、第 1 層、第 2 層、第 3 層がそれぞれパッチ抽出、非線形マッピング、再構成を担当する。詳細な構造は図 1-1 (A) に示す。構築した 2D-SRCNN のパラメータ数は 8,129 であった。

次に 2.5D-SRCNN について解説する。PET データは複数スライスから構成される断層画像である。PET は空間分解能が制限されているため、隣接スライスには注目スライスに関する情報が一部含まれている。したがって、隣接スライスの情報を学習に利用することが有効であると考えた。また、3D 画像の場合、スライス厚が異なるため LR 画像と HR 画像の 1 対 1 対応が存在しない。具体的には、1 枚の 4 mm 厚スライスから 2 枚の 2 mm 厚スライスを生成する必要がある。このため、本研究では 3D 情報を用いた SR モデルの構築を目指した。理想的には、ネットワークの入力および出力は 3D ボリュームデータであるべきだが、全身を対象とする 3D 学習は、2D 学習に比べて数百倍のメモリを要するため高い計算コストを要し、運用上の制約が大きい。

そこで、従来の 2D-SRCNN を拡張し、連続スライスを入力として中央の 1 スライスの超解像を行うメモリ効率の高い SR モデルとして、2.5D-SRCNN を構築した。入力スライス数を最小限に抑えることで、一般的な 3D 学習モデルよりも少ないメモリで学習が可能である。図 1-1 (B) に示すように、2.5D-SRCNN では入力層が $288 \times 288 \times 9$ 、出力層が $288 \times 288 \times 2$ となっている。出力層では、入力された連続スライスのうち、中央の LR 画像 1 枚に対応する 2 枚の HR 画像を出力する設定とした。これにより、モデル自体がスライス補間の役割を担うことができる。入力データの増加を考慮し、中間層のチャンネル数を従来の SRCNN の 2 倍に設定した。構築した 2.5D-SRCNN のパラメータ数は 104,898 であった。2D-SRCNN および 2.5D-SRCNN の活性化関数には Rectified Linear Unit (ReLU) を使用した。ReLU 関数は、ニューラルネットワークでよく使われる活性化関数であり、入力値が 0 以下のときは 0 を出力し、0 より大きいときはそのままの値を出力する。すなわち、 $\text{ReLU}(x) = \max(0, x)$ と表すことができる。計算が単純で学習を高速化できるうえ、大きな値に対して勾配が消えにくいという利点がある。

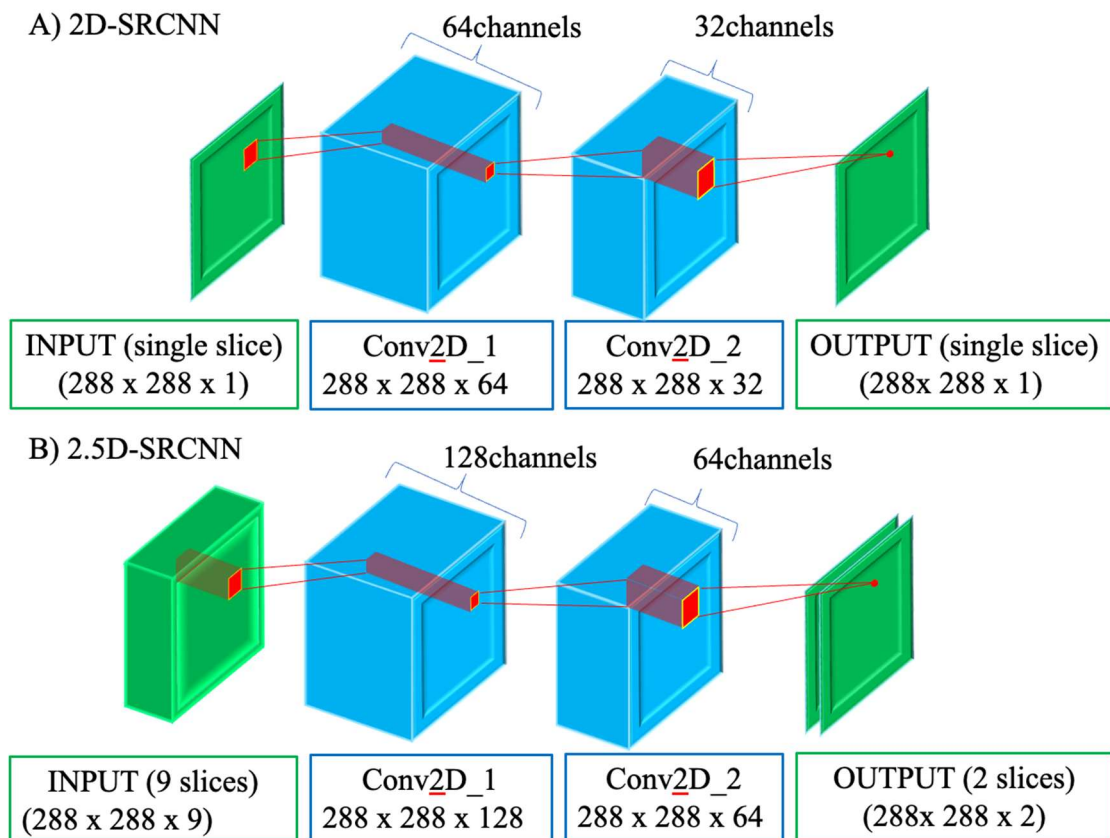


図 1-1 : SRCNN モデル構造

A) 2D-SRCNN (従来モデル) 、 B) 2.5D-SRCNN (提案モデル)

さらに、提案手法の SUV 定量評価における比較モデルとして、2D- DDSRCNN (Mao et al., 2016; Ito et al., 2022) を構築した。DDSRCNN は U-Net に類似した構造を持ち、超解像およびノイズ除去を目的として設計されている。構築した 2D- DDSRCNN のパラメータ数は 5,091,841 であった。

残る 2D-LOG-SRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN については次項で説明する。

5. 前処理

ディープラーニングでは一般的に、画素値を全画像の最大値で割り、[0-1]の範囲に正規化する前処理を行う。しかし、全身 PET 画像において定量性を保ったまま学習を行う場合、FDG (フルオロデオキシグルコース) の尿中生理的集積が問題となる。FDG の主な排泄経路は尿路であり、全身 PET 画像では尿中の集積が極めて高く、SUVmax が 100 を超える場合もある。一方、腫瘍の SUVmax は 10 未満であることが多い。そのため、全身 PET 画像を最大値で正規化するとダイナミックレンジが過大となり、0~10 の臨床的に重要な範囲での学習効率が低下する懸念がある。

この問題を軽減するため、本研究ではFDG膀胱集積の影響を抑制する目的で、画素値に対し対数変換を適用した。対数変換による画素値の変換は以下の式により行った：

$$y = \log_e (x+1) \quad (1)$$

ここで、 x は対数変換前の SUV、 y は対数変換後の SUV を示す。 $\log (0)$ が無限小に発散することを考慮し、引数は $(x + 1)$ とした。自然対数の底を用いた。

対数変換後のダイナミックレンジの変化を図 1-2 に示す。

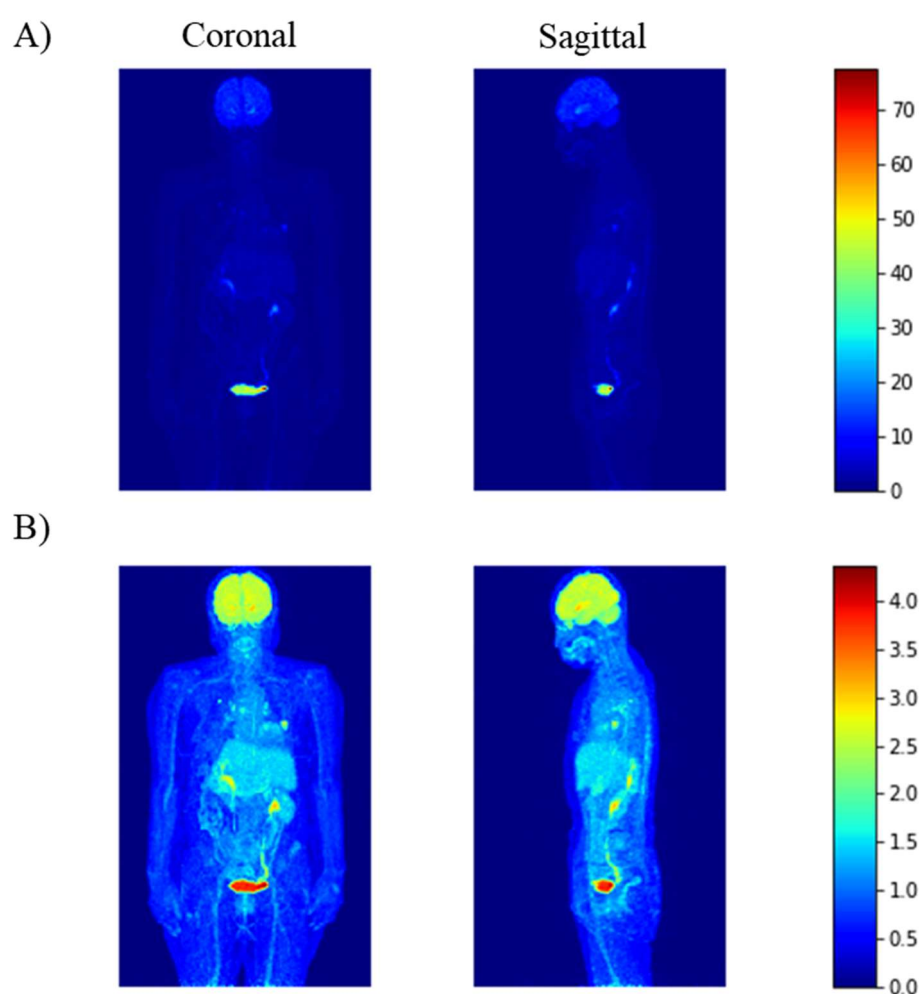


図 1-2：前後（AP）および左右（RL）方向における最大強度投影（MIP）画像の対数変換前後の比較

対数変換前の SUV の MIP 画像（A）では大部分の画素が低シグナル（青）で表示されているのに対して、対数変換後の MIP 画像（B）では、画素値がミドル

レンジ（水色～緑～黄）の範囲に分布し、構造がより明瞭に可視化されている。

前述した 2D-SRCNN モデル、2.5D-SRCNN モデルに、対数変換の前処理を加えたモデルをそれぞれ 2D-LOG-SRCNN モデル、2.5D-LOG-SRCNN モデルとした。すなわち、2D-SRCNN モデル、2.5D-SRCNN モデルでは対数変換は行っていない。2D-DDSRCNN でも対数変換は行っていない。

6. モデル学習

2D-SRCNN（従来モデル）：LR 画像と HR 画像のマトリクスサイズが異なるため、LR 画像のボクセル数を 3D 方向にニアレストネイバー補間法で 2 倍にして HR 画像サイズに合わせた。学習は、1 枚の LR 画像を入力、1 枚の HR 画像を出力として行った。

2.5D-SRCNN（提案モデル）：LR 画像のボクセル数を 2D 方向にニアレストネイバー補間法で 2 倍化し、HR 画像サイズに合わせた。体軸方向の補間は SR モデルが行うため、2.5D モデルでは前処理における体軸方向の補間を行わなかった。中央スライスとその前後 4 枚ずつ、計 9 枚の LR 画像を入力とし、中央スライスに対応する 2 枚の HR 画像を出力として学習を行った。

2D-DDSRCNN（参考モデル）：2D-SRCNN と同様に、LR 画像のボクセル数を 3D 方向に 2 倍化し、HR 画像サイズに合わせた。1 枚の LR 画像を入力、1 枚の HR 画像を出力として学習を行った。

さらに、5 種類の SR モデル（2D-SRCNN、2D-LOG-SRCNN、2.5D-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN、2D-DDSRCNN）を用い、50 症例を訓練データ、20 症例を検証データ、20 症例をテストデータとしてランダムに割り当てて学習を行った。

2D-SRCNN、2.5D-SRCNN、2D-DDSRCNN は対数変換を行わない SUV 画像を使用し、ボクセル値を全画像の最大値で割って[0-1]に正規化した。2D-LOG-SRCNN および 2.5D-LOG-SRCNN は対数変換後の画像を使用し、変換後のボクセル値を 6（実験的に決定）で割って [0-1]に正規化した。

機械学習は、SRCNN では 300 エポック、DDSRCNN では 100 エポック行った。エポックとは、学習データ全体を 1 週すべて用いてパラメータを更新するサイクルを意味する。最適化アルゴリズムには Adam を使用した。Adam (Adaptive Moment Estimation) は、勾配の 1 次モーメントと 2 次モーメントを用いて学習率を自動調整する手法であり、収束が速く、安定した学習が可能である。損失関数には平均二乗誤差 (mean squared error : MSE) を用いた。MSE は、予測値と真値の差の二乗の平均であり、Ground truth の画像と AI 生成画像との画素ごとの差を定量的に評価する指標である。全ての実験は以下の環境下で実施した。OS : Windows 10 Pro 64bit、CPU : Intel Core i9-10900K、メモリ : 128 GB、GPU : NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti (11 GB) ×1 基、CUDA: Version 10.0、フレームワーク :

TensorFlow 2.0.0 + Keras 2.2.4、プログラミング言語：Python 3.7.7。

7. 評価

本研究では、画像比較の客観的指標として広く用いられるピーク信号対雑音比（peak signal-to-noise ratio：PSNR）および構造類似度指数（structural similarity index：SSIM）を使用した（Wang et al., 2004; Horé and Ziou, 2010）。PSNR は MSE を基に対数スケールで誤差を示す指標である。一方、SSIM は人間の視覚特性に基づく主観的画質評価と相関があるとされ、画像の歪みを「相関の喪失」「輝度の歪み」「コントラストの歪み」の 3 要素でモデル化して設計されている。

それぞれの指標の計算式は以下の通りである：

$$MSE(x, y) = \frac{1}{N_0} \sum_{(i,j)} (x(i, j) - y(i, j))^2 \quad (2)$$

$$PSNR(x, y)[dB] = 10 \cdot \log_{10} \frac{MAX^2}{MSE(x, y)} \quad (3)$$

$$SSIM(x, y) = \frac{(2\mu_x\mu_y + C_1)(2\sigma_{xy} + C_2)}{(\mu_x^2 + \mu_y^2 + C_1)(\sigma_x^2 + \sigma_y^2 + C_2)} \quad (4)$$

$$C_1 = (0.01 L)^2 \quad (5)$$

$$C_2 = (0.03 L)^2 \quad (6)$$

ここで、 N_0 はボクセル数、 MAX は信号の最大値（本研究では各 HR 画像の最大ボクセル値を使用）、 μ_x, μ_y は平均、 σ_x, σ_y は標準偏差、 σ_{xy} は共分散、 L はボクセル値のダイナミックレンジを示す。MSE が 0 に近づくほど PSNR は ∞ に近づき、PSNR が小さいほど x と y の数値的差異が大きいことを意味する。SSIM は 0～1 の範囲を取り、1 が完全一致を示す。

客観評価には、テストデータ 20 症例（9,710 スライス）を用いた。NEMA ファントム画像に対しては、臨床データで学習済みの CNN モデルを用いて LR 画像から SR 画像を予測した。ファントム画像は学習には使用していない。定量・定性評価には、Python に標準で同梱される Tkinter でグラフィカル・ユーザー・インターフェイス（GUI）を持つアプリケーションを作成した。このアプリケーションでは、図 1-3 に示すように 6 個の球体を囲むように直方体の VOI（Volume of Interest）を設定し、SUVmax を測定してモデル間比較を行った。

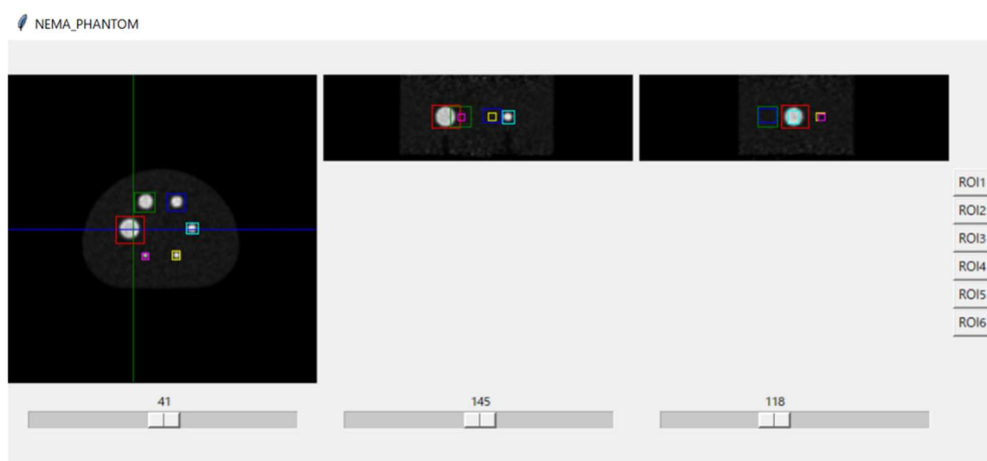


図 1-3 : 3 次元 VOI 測定のために作成した GUI ツール。左から、体軸断面、冠状断面、矢状断面の画像を示す。各断面で直方体 VOI を配置し、手動で修正することが可能である。比較画像間で同一の VOI を適用し、VOI 内の SUVmax を取得した。

テストデータ 20 症例の HR 画像を 1 名の核医学専門医が目視で確認し、20 症例中 13 症例に病的集積を認めた。これら 13 症例については、最も強い異常集積部位に 3～5 cm の球状 VOI を設定し、SUVmax を測定した。SUVmax の相対絶対誤差 (Relative Absolute Error : RAE) は HR 画像を正解画像として算出した。

また、20 症例すべてにおいて主要臓器・組織に ROI を設定し、HR・LR・SR 画像の SUVmean を測定した。ROI 設定は以下の通りである：

- 下行大動脈の血液プール：直径 15 mm の円形 ROI
- 肝右葉：直径 30 mm の円形 ROI
- 膀胱：直径 30 mm の円形 ROI
- 腰椎骨髄：直径 30 mm の円形 ROI
- 右臀筋：直径 30 mm の円形 ROI

NEMA ファントムおよび臨床画像におけるノイズ評価には、VOI 内の変動係数 (coefficient of variation : CV) を算出した。式は以下の通りである：

$$CV(x, y) = \frac{\sigma_{VOI}}{\mu_{VOI}}$$

ここで、 μ_{VOI} は VOI 内ボクセル値の平均、 σ_{VOI} は標準偏差を示す。ファントム画像では、腫瘍球を含まないスライスの背景に 5 個の直径 30 mm の VOI を配置した。臨床画像では、各テスト症例において肝右葉に 1 個の直径 30 mm の VOI を配置した。これらの指標を HR 画像、LR 画像、および各モデルの SR 画像について算出した。

8. 統計解析

統計解析には対応のある t 検定を用いてモデル間の差を評価した。p 値 < 0.05 を統計学的に有意とした。多重比較を行う場合は Bonferroni 補正を適用した。すべての統計解析は JMP Pro version 17 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を用いて実施した。

結果

1. 空間誤差評価

表 1-2 および図 1-4 に、HR 画像を正解画像とした各画像の誤差を示す。

LR 画像の PSNR は 36.73 ± 3.22 dB、SSIM は 0.967 ± 0.017 であった。提案した 5 種類の SR モデルはすべて LR 画像よりも有意に優れていた ($p < 0.0001$)。

表 1-2：各モデルの再構成画像における PSNR および SSIM の比較

画像／モデル	PSNR	SSIM
LR	36.73 ± 3.22	0.967 ± 0.017
2D-SRCNN	38.87 ± 3.71	0.978 ± 0.023
2D-LOG-SRCNN	39.07 ± 3.75	0.981 ± 0.012
2.5D-SRCNN	40.28 ± 4.20	0.982 ± 0.017
2.5D-LOG-SRCNN	40.54 ± 4.10	0.984 ± 0.011
2D-DDSRCNN	38.96 ± 3.72	0.980 ± 0.014

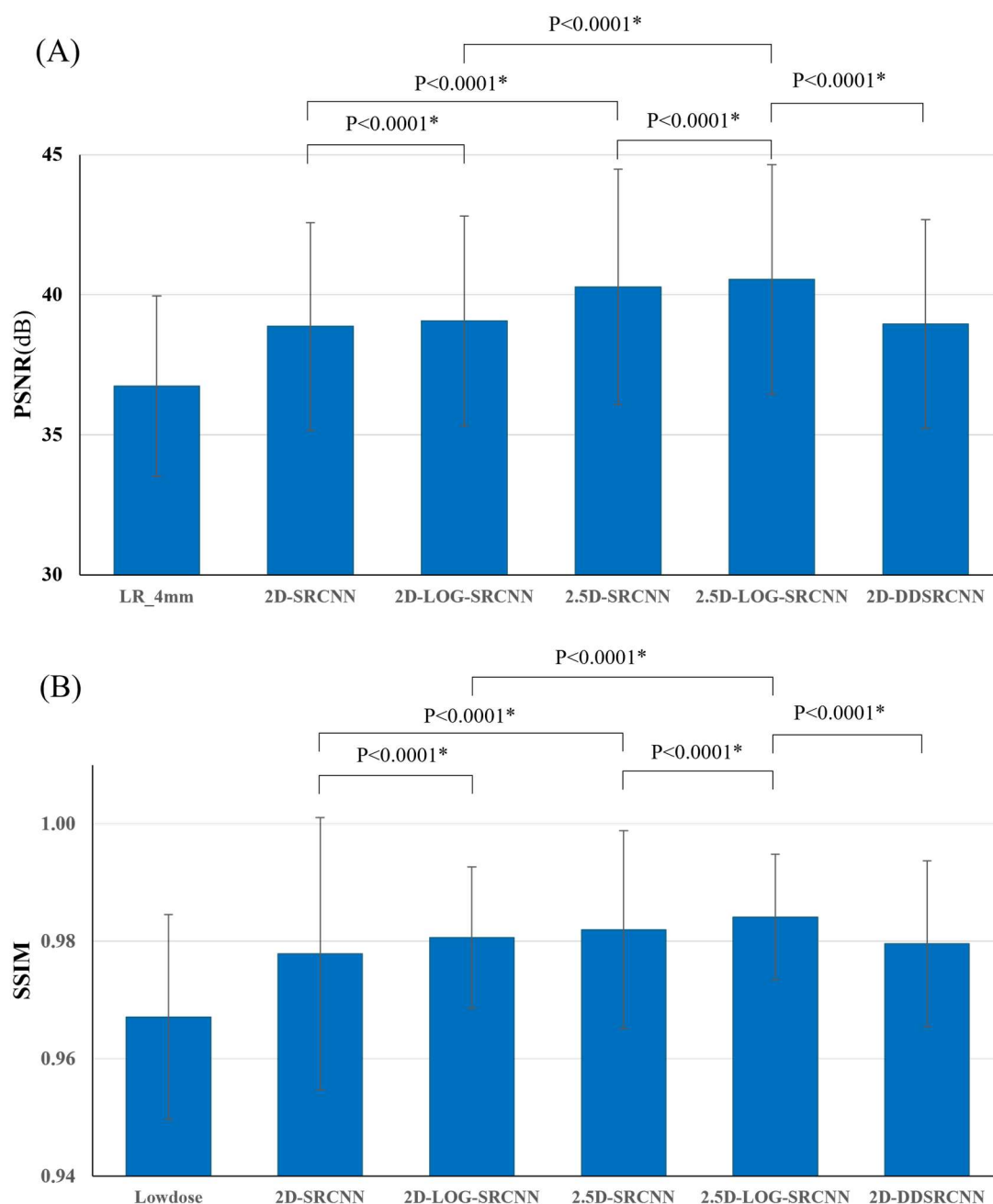


図 1-4：各モデルにおける平均 PSNR および SSIM 値の比較

(A) PSNR、(B) SSIM。棒グラフは平均値を示し、エラーバーは標準偏差を示す。9710 枚のテスト画像に対して、HR 画像と比較画像から算出した指標値を示す。対応のある t 検定の結果、PSNR および SSIM は次のモデル比較でそれぞれ有意に高値を示した。(i) 2D-SRCNN vs 2.5D-SRCNN、(ii) 2D-LOG-SRCNN vs 2.5D-LOG-SRCNN、(iii) 2D-SRCNN vs 2D-LOG-SRCNN、(iv) 2.5D-SRCNN vs 2.5D-LOG-SRCNN

図 1-5 に各モデルの PSNR および SSIM を比較する Bland-Altman plot を示す。

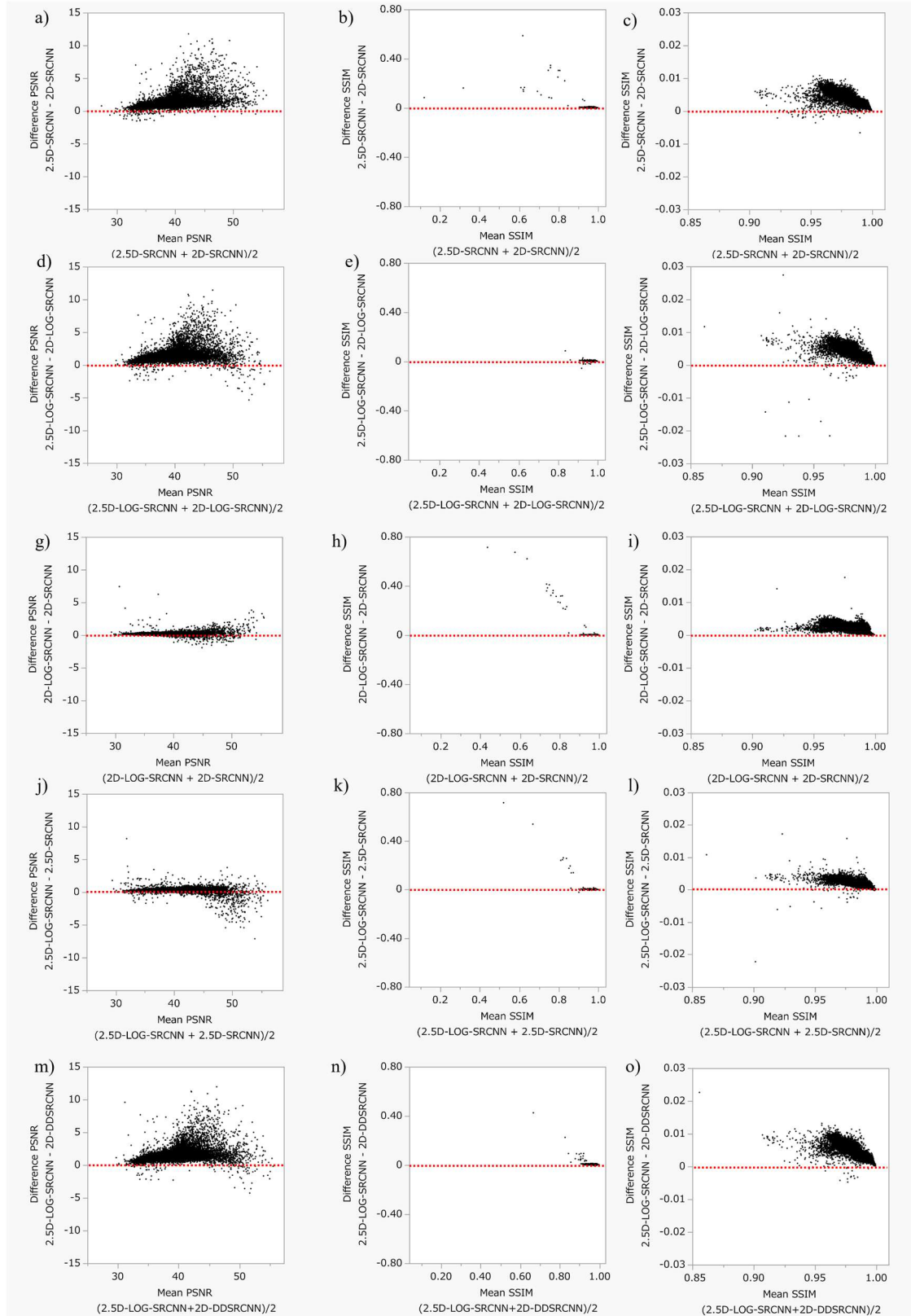


図 1-5：各モデルにおける PSNR および SSIM の比較

各グラフは 2 つのモデル間で指標値を比較したもので、各プロットは 1 つのテスト画像に対応する。左のグラフは PSNR、中央のグラフは全 SSIM プロット、右のグラフは SSIM プロットの大部分を含む拡大図を示す。PSNR においては 2.5D の効果に対数変換よりも大きく、SSIM では両手法とも同程度の効果が確認された。

(1) 臨床画像における 2.5D 学習の効果

2.5D-SRCNN (PSNR : 40.28 ± 4.20 dB、 SSIM : 0.982 ± 0.017) は、2D-SRCNN (PSNR : 38.87 ± 3.71 dB、 SSIM : 0.978 ± 0.023) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 1-5a-c)。また、2.5D-LOG-SRCNN (PSNR : 40.54 ± 4.10 dB、 SSIM : 0.984 ± 0.011) は、2D-LOG-SRCNN (PSNR : 39.07 ± 3.75 dB、 SSIM : 0.981 ± 0.012) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 1-5d-f)。これらの結果から、2.5D-SRCNN 構造の導入により、従来の 2D-SRCNN と比較して SR 画像の精度が PSNR および SSIM で有意に向上することが確認された。

(2) 臨床画像における対数変換の効果

2D-LOG-SRCNN は 2D-SRCNN に対し優位に優れており (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 1-5g-i)、2.5D-LOG-SRCNN は 2.5D-SRCNN よりも優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 1-5j-l)。これらの結果から、対数変換を適用したモデルは、対数変換を適用しなかったモデルと比較して SR 画像の精度が PSNR および SSIM で有意に向上することが確認された。

4 種類のモデルの中で、2.5D-LOG-SRCNN が最も高い性能を示し、2.5D 構造と対数変換の効果が相加的に働く可能性が示唆された。

(3) 提案手法と深層モデルの比較

2.5D-LOG-SRCNN は、2D-DDSRCNN (PSNR : 38.96 ± 3.72 dB、 SSIM : 0.980 ± 0.014) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 1-5m-o)。これらの結果から、

2.5D 構造と対数変換を適用した SRCNN は、より層の深い DDSRCNN に従来手法を適用した 2D-DDSRCNN と比較して、PSNR および SSIM で有意に優れることが確認された。

2. ファントム実験における SUV 定量性評価

図 1-6 に NEMA ファントムの最大値投影 (MIP) 画像を示す。

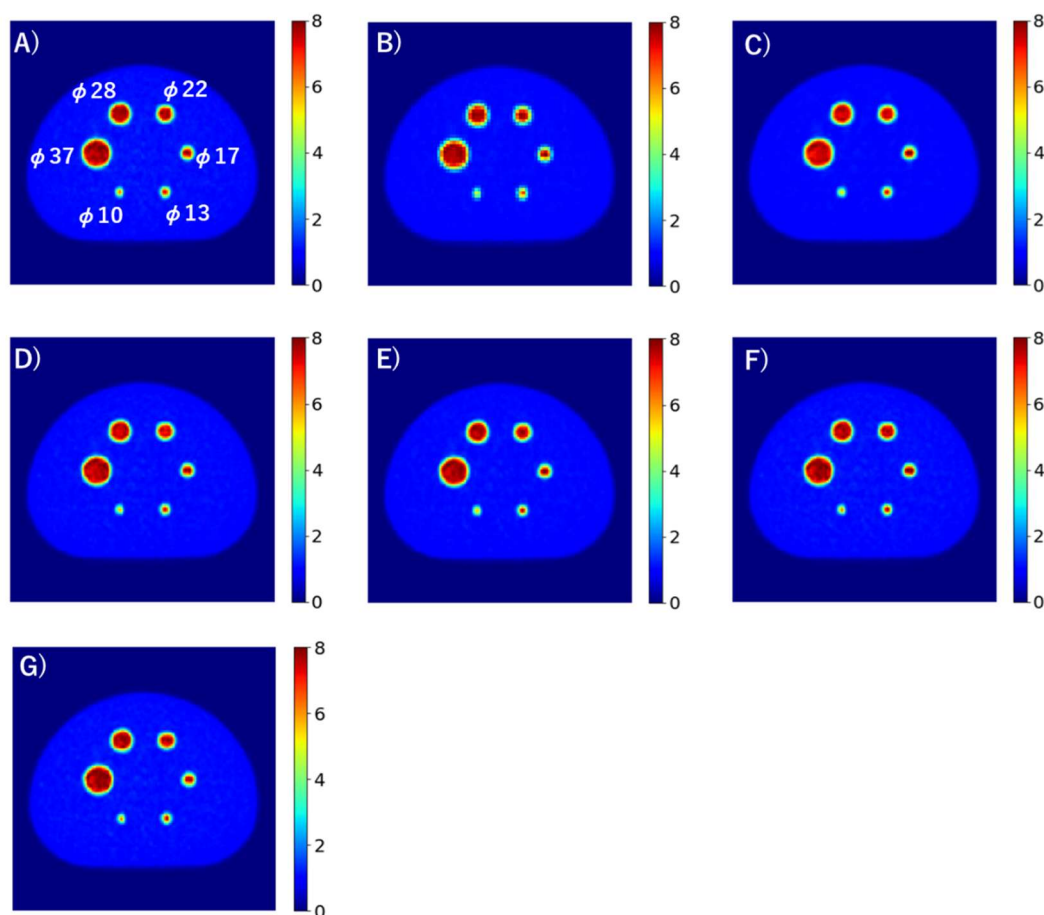


図 1-6 : NEMA ファントム (8 : 1) の MIP PET 画像におけるカラーマップ

A) HR (2 mm) 、B) LR (4 mm) 、C) 2D-SRCNN による SR 画像、D) 2D-LOG-SRCNN による SR 画像、E) 2.5D-SRCNN による SR 画像、F) 2.5D-LOG-SRCNN による SR 画像、G) 2D-DDSRCNN による SR 画像

定性的評価では、すべての AI 予測画像で球体の位置とサイズが正しく再現され、背景に偽の球は観察されなかった。

図 1-7 に球体の直径に対する SUV_{max} をプロットした定量的評価結果を示す。

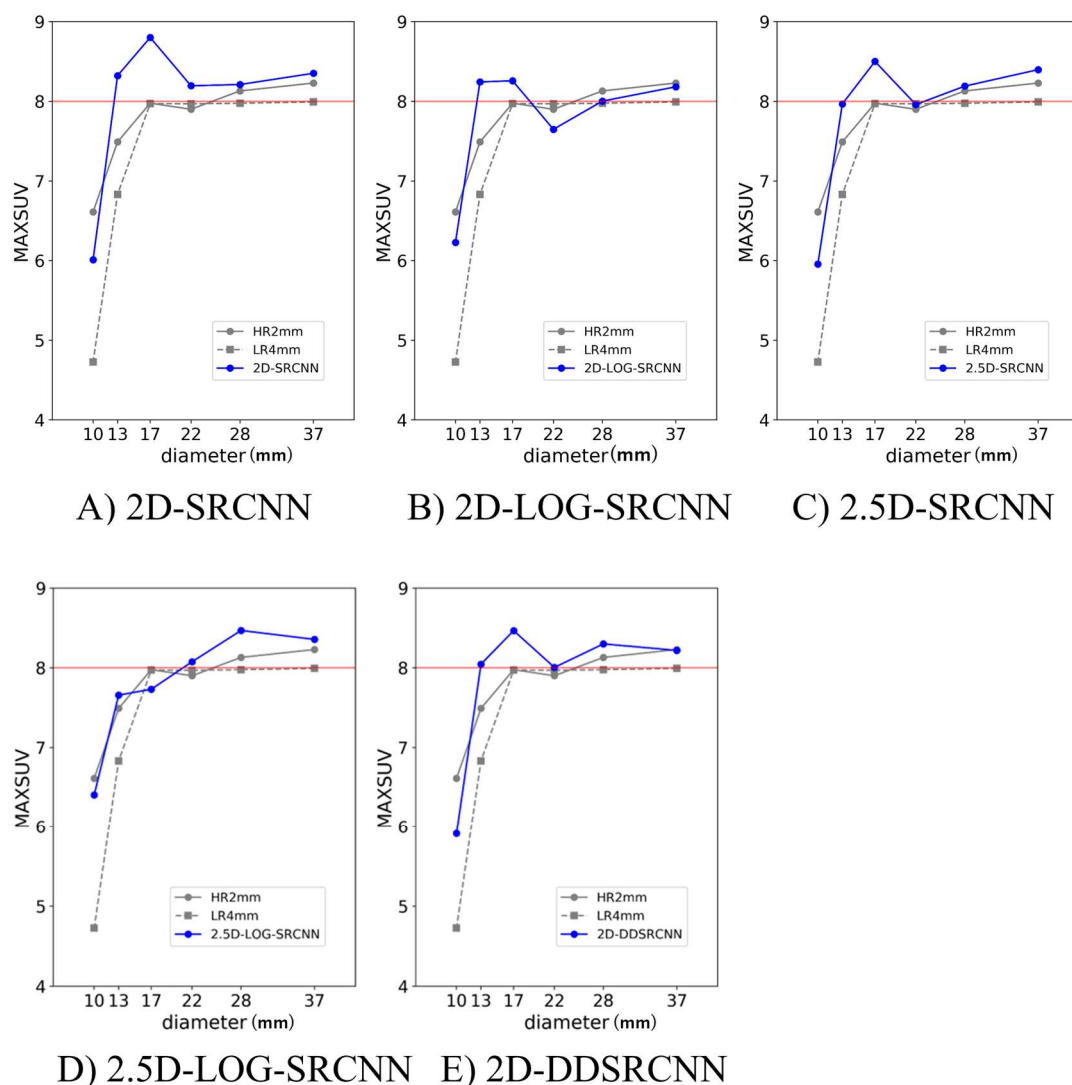


図 1-7 : NEMA ファントム (8 : 1) における各画像間の SUV_{max} の差
A) 2D-SRCNN による SR 画像、B) 2D-LOG-SRCNN による SR 画像、C)
2.5D-SRCNN による SR 画像、D) 2.5D-LOG-SRCNN による SR 画像、E) 2D-
DDSRCNN による SR 画像

2D-SRCNN と 2.5D-SRCNN では類似した傾向を示し、2.5D-SRCNN が HR 画像により近づいた。2D-LOG-SRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN では、特に直径 10 mm の球体で改善がみられ、2.5D-LOG-SRCNN は 10 mm および 13 mm 球で最も正解画像に近い SUV_{max} 値を示した。

図 1-8 は腫瘍球の拡大画像を示す。小さい球体でも高い視認性が維持され、大きい球体でも定量性が保たれていた。SR 画像は、内部テクスチャに若干の違いはあるものの、HR 画像を良好に再現した。一方、LR 画像（B）では小さい球体の描出が劣化していた。

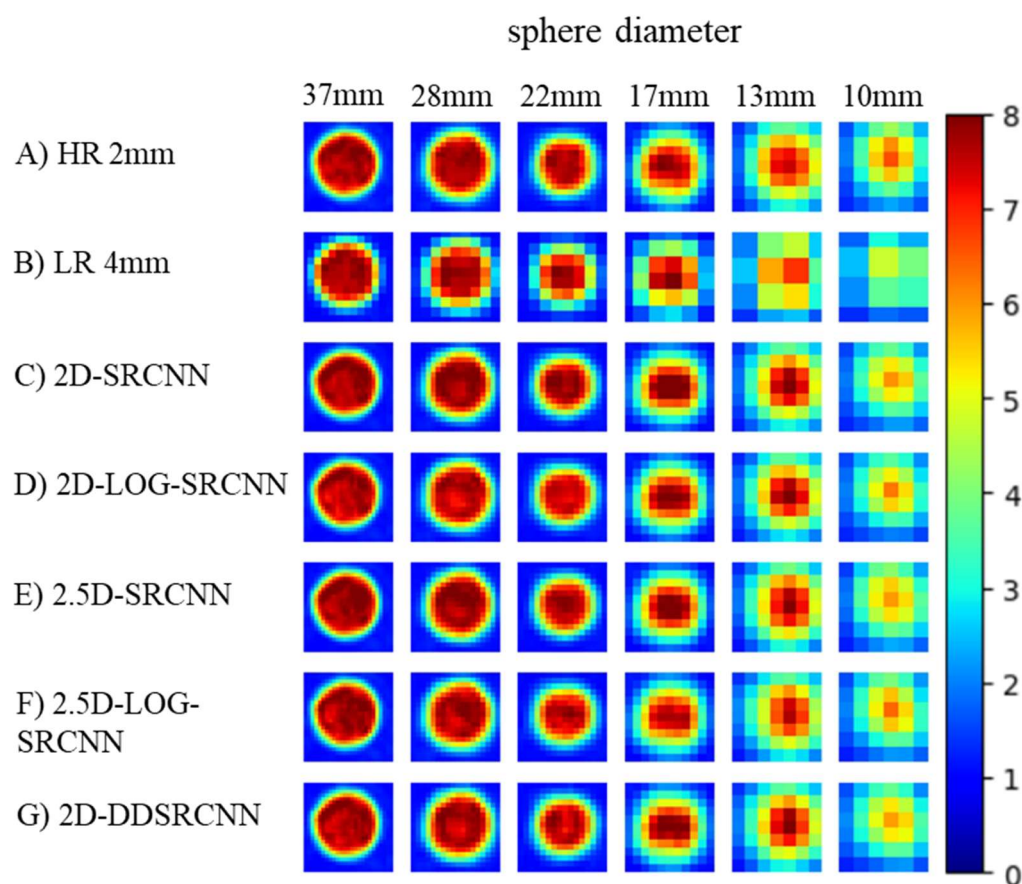


図 1-8 : NEMA ファントム (8 : 1) における各球体の MIP 画像。

A) HR (2 mm)、B) LR (4 mm)、C) 2D-SRCNN による SR 画像、D) 2D-LOG-SRCNN による SR 画像、E) 2.5D-SRCNN による SR 画像、F) 2.5D-LOG-SRCNN による SR 画像、G) 2D-DDSRCNN による SR 画像

AI 予測画像（C～G）は入力画像（B）と比較して、すべての球体サイズでより忠実に再現され、画像 A に近い結果を示した。特に画像 F（2.5D-LOG-SRCNN）では 10 mm 球が非常によく再現され、画像 A に最も近い描出となった。

3. 臨床画像における SUV 定量性評価

表 1-3 に、異常集積を認めた 13 症例に対して病的集積部位に設定した VOI における SUV_{max} の RAE を示す。

表 1-3：臨床画像における異常集積部位の SUV_{max} の RAE

画像／モデル	RAE
LR	0.200±0.069
2D-SRCNN	0.091±0.066
2D-LOG-SRCNN	0.107±0.068
2.5D-SRCNN	0.086±0.071
2.5D-LOG-SRCNN	0.090±0.054
2D-DDSRCNN	0.098±0.070

HR 画像を基準とした場合、LR 画像の平均誤差は**20.0%であったのに対し、最も誤差の大きいモデルでも平均誤差は 10.7%**であった。Bonferroni 補正後の p 値 ($0.05/15=0.0033$) を閾値として対応のある t 検定を行った結果、すべてのモデルで LR 画像に比べ RAE が有意に小さく、モデル間で RAE に有意差は認められなかった。

表 1-4 に、20 症例における 5 部位での平均 SUVmean を示す。

表 1-4：臓器ごとの SUVmean

Model	Blood pool	Liver	Bladder	Bone marrow	Muscle
HR (2mm)	1.83	2.59	21.37	1.76	0.75
	± 0.39	± 0.45	± 20.78	± 0.32	± 0.15
LR (4mm)	1.78	2.52	21.47	1.73	0.75
	± 0.37	± 0.42	± 20.93	± 0.31	± 0.16
2.5D-LOG- SRCNN	1.81	2.57	20.96	1.77	0.76
	± 0.38	± 0.44	± 20.42	± 0.32	± 0.16
2.5D- SRCNN	1.82	2.57	21.32	1.76	0.76
	± 0.38	± 0.44	± 20.81	± 0.32	± 0.16
2D- DDSRCNN	1.81	2.57	21.59	1.77	0.76
	± 0.38	± 0.43	± 21.02	± 0.31	± 0.16
2D-LOG- SRCNN	1.80	2.57	21.52	1.76	0.76
	± 0.37	± 0.43	± 20.94	± 0.31	± 0.16
2D- SRCNN	1.80	2.56	21.61	1.76	0.76
	± 0.38	± 0.42	± 21.08	± 0.31	± 0.16

また、HR 画像を基準とした場合、LR 画像および 5 モデルの SUVmean の最大偏差および平均偏差を表 1-5 に示す。

表 1-5 : LR 画像に対する各モデルの SUVmean の平均偏差と最大偏差

		Blood pool	Liver	Bladder	Bone marrow	Muscle
LR	平均偏差	5.5%	2.8%	4.8%	4.3%	3.5%
(4mm)	最大偏差	12.7%	8.0%	33.2%	8.4%	8.5%
2D-	平均偏差	4.6%	2.2%	4.7%	3.7%	3.6%
SRCNN	最大偏差	12.8%	6.8%	34.9%	8.5%	8.9%
2D-LOG-	平均偏差	4.7%	2.0%	4.6%	3.7%	3.5%
SRCNN	最大偏差	12.4%	6.5%	33.4%	8.4%	8.8%
2.5D-	平均偏差	3.2%	2.1%	2.0%	3.7%	3.1%
SRCNN	最大偏差	9.0%	8.5%	7.8%	9.6%	8.3%
2.5D-LOG-	平均偏差	3.2%	2.1%	3.8%	3.7%	3.0%
SRCNN	最大偏差	8.3%	8.6%	12.9%	9.1%	8.6%
2D-	平均偏差	4.4%	2.0%	4.6%	3.7%	3.5%
DDSRCNN	最大偏差	13.1%	6.2%	34.5%	8.8%	8.7%

SUVmean の最大偏差は最も偏差の大きいモデルにおいても、肝臓で 8.6%、大動脈で 13.1%、膀胱で 34.9%、骨髄で 9.6%、筋肉で 8.9%であった。PET 検査では、同一症例・同一条件下であっても SUV に測定誤差や生理的要因による変動が生じることが知られており、臨床的には被験者内変動として約 20%の差が許容されている。肝臓、脳、大動脈、筋肉において、SUVmean の偏差は、この許容範囲内に収まっているといえる。膀胱では、2D 学習を適用したモデルはいずれも偏差が 30%以上となる症例があった。一方で、2.5D 学習を適用したモデルは、全ての症例で膀胱の SUVmean の偏差が 20%以内であった。

4. ファントム画像におけるノイズ評価

図 1-9 に、各モデルにおける NEMA ファントム背景の CV（変動係数）の評価結果を示す。

CV で評価したノイズレベルは、すべてのモデルで HR 画像と同等またはそれ以下であった。

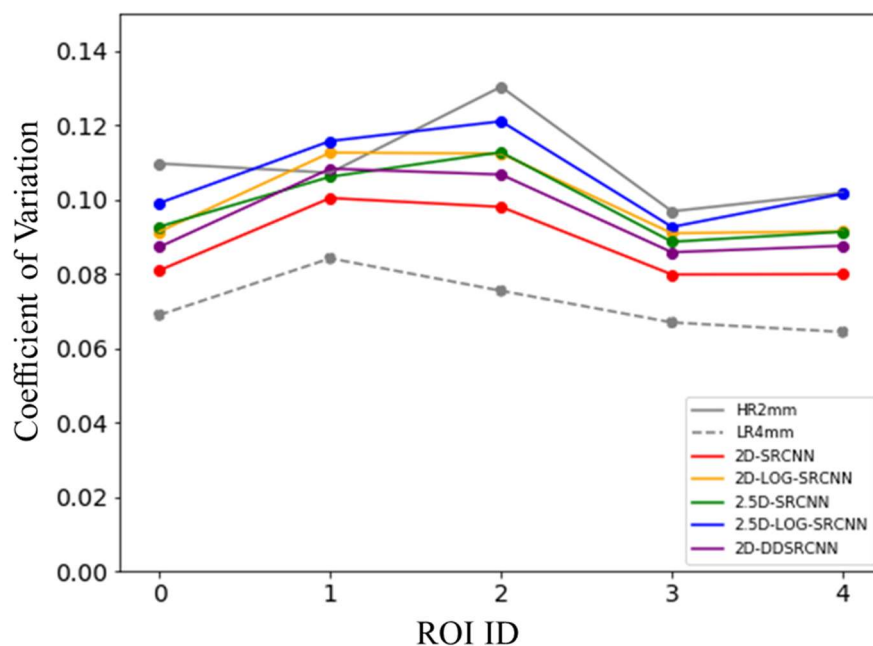


図 1-9：ファントム画像のバックグラウンドにおける各モデルの変動係数 (CV) の比較

5. 臨床画像におけるノイズ評価

図 1-10 に、各モデルの臨床画像における肝臓の CV 評価結果を示す。

CV で評価したノイズレベルは、すべてのモデルで HR 画像と同等またはそれ以下であった。

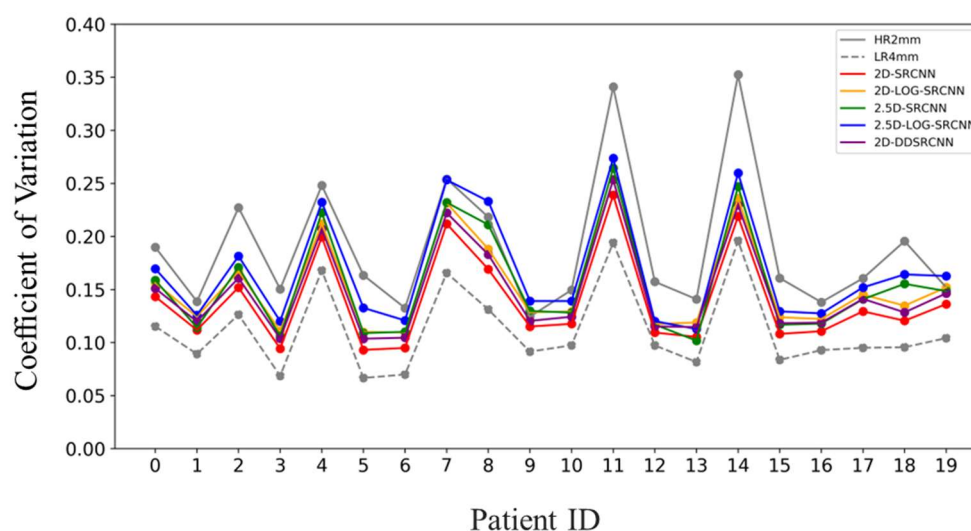


図 1-10：臨床画像の肝臓における各モデルの変動係数の比較

6. 臨床画像における局所解析

全体的な解析に加えて、臓器や局所領域ごとの画質改善傾向を詳細に評価するため、局所解析を実施した（図 1-11）。

HR 画像から予測画像を減算して得られた画像において、脳、肺、肝臓の 3 スライスでは、高集積領域、低集積領域の双方で 2.5D-LOG-SRCNN が最も大きな改善を示した。心尖部近傍の腫瘍においても、2.5D-LOG-SRCNN は HR 画像に最も近い画素値を示し、SUV の定量性を改善した。

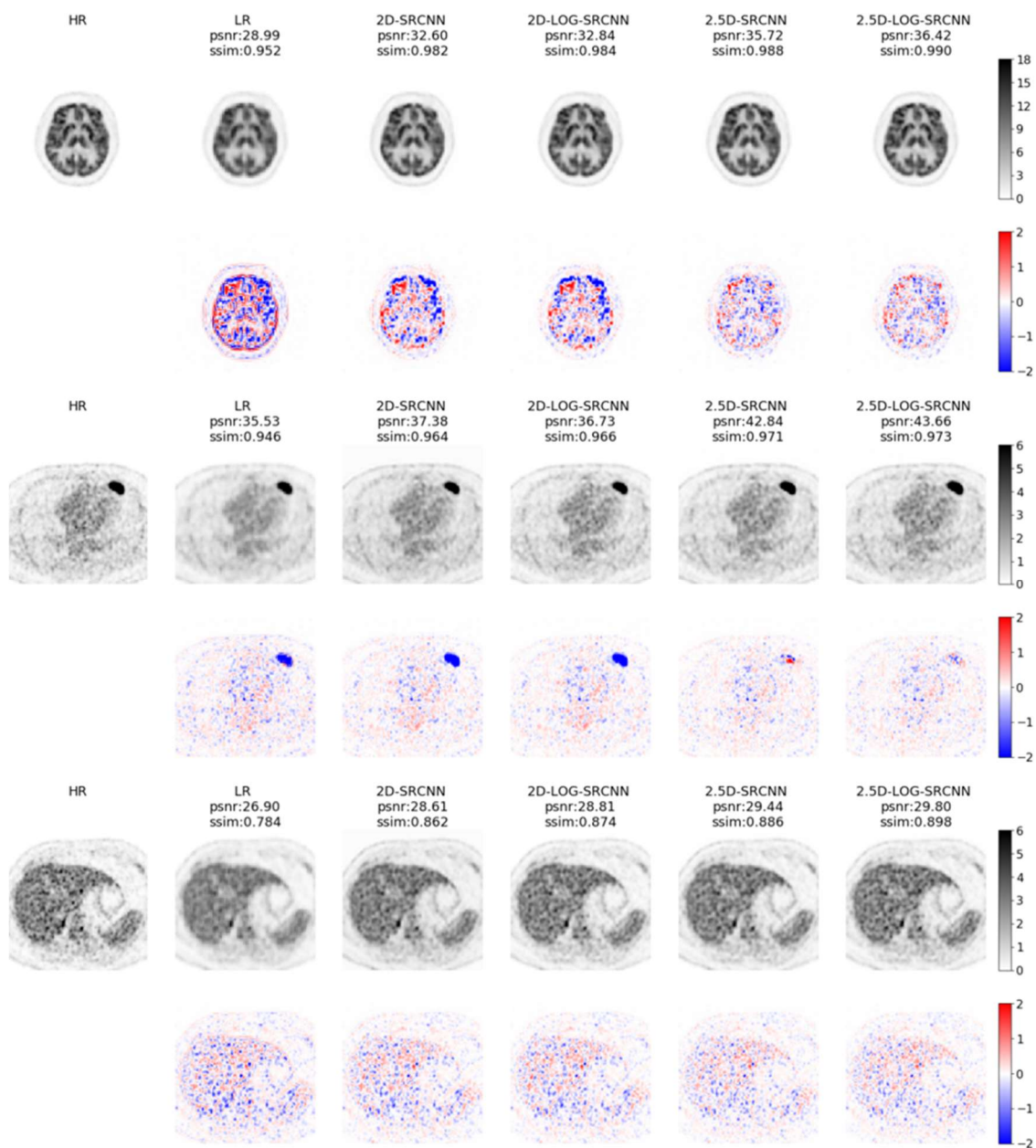


図 1-11：臨床 PET 画像（axial 断面）および HR 画像との差分画像
 グレースケールが SUV 画像、カラー画像 HR 画像との差分画像を示す。
 左から HR（2 mm）、LR（4 mm）、2D-SRCNN による SR 画像、2D-LOG-SRCNN による SR 画像、2.5D-SRCNN による SR 画像、2.5D-LOG-SRCNN による SR 画像。

考察

本研究では、全身 PET 画像を対象として、対数変換を組み合わせた 2.5D-SRCNN を提案した。誤差評価では、HR 画像に対する SR 画像の PSNR および SSIM を算出し、2.5D 構造および対数変換が空間誤差の低減に与える影響を評価した。表 1-2 に示されるように、2.5D-SRCNN は 2D-SRCNN と比較して PSNR および SSIM が有意に高く、2.5D 構造の導入によって画質指標が改善したことが示された。また、2D-SRCNN と 2D-LOG-SRCNN、2.5D-SRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN の比較から、対数変換を適用したモデルでは PSNR および SSIM がいずれも有意に向上し、対数変換による前処理が有効であることが示された。

図 1-5 に示す Bland-Altman プロットにおいて、2.5D-LOG-SRCNN は 2D-DDSRCNN と比較して、大半のスライスで高い推定精度を示した。一方で、一部のスライスにおいて誤差の増大が認められたが、これらは主に画像端部や膀胱を含む領域に限定されていた。画像端部のスライスは物理的にノイズが極めて多く、かつ解剖学的情報も乏しいため、学習モデルが有効な特徴量を抽出することが困難であったと考えられる。また、膀胱内には SUV が 100 を超えるような極端な高集積を呈する症例が存在する。本研究で導入した対数変換は、診断に重要な SUV 範囲の定量性維持と学習効率の向上を主眼としているため、これら特殊かつ極端な集積領域においては、性能を発揮できない可能性がある。これらの外れ値が確認された画像は、臨床診断において実質的に参照されない領域であり、本モデルは診断対象となる主要組織の SUV 範囲において高い再現性を維持しており、臨床上の有用性を損なうものではないと考えられる。

定量評価では、NEMA ファントム画像を用いて各球体の SUV 定量性を検証した。図 1-6 に示されるように、ファントム内の球体は正しい位置と大きさで再現され、バックグラウンドに偽の球体が出現することはなかった。図 1-8 のファントム球の描出比較では、いずれの SR モデルにおいても、LR 画像と比較して 13 mm および 10 mm 球体の描出能が改善した。さらに、図 1-7 に示すように、2D-SRCNN と 2D-LOG-SRCNN、2.5D-SRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN の SUV 曲線を比較した結果、対数変換を適用したモデルでは 10 mm 球体の SUV_{max} をより正確に再現した。

一方で、17 mm 球体においては、2.5D-LOG-SRCNN を除くモデルで SUV_{max} が最大 11%増加する傾向がみられた。特に対数変換を行わないモデル

(2.5D-SRCNN、2D-SRCNN、2D-DDSRCNN) で顕著であった。この要因として、小さな構造における部分容積効果を補正するように学習が進み、結果的に SUV 強調が 17 mm 付近で過剰となった可能性が考えられる。また、OSEM 再構成法によって生じるエッジアーチファクトの影響も考えられる。腫瘍径が小さいほどアーチファクト径も縮小するが、ある大きさでは重なりが生じ、輪郭が強調されることで AI の予測に影響した可能性がある。

ファントムを用いた評価に加え、臨床画像の解析では、表 1-5 に示すように、SR 処理前後で SUVmean が維持されており、定量値の一貫性が確認された。これにより、臨床的に重要な構造物において SUV が保持されることが示唆された。以上の結果から、提案手法はファントム評価において虚像を生じることなく小病変の描出を改善し、SUV を保持しつつ定量性を向上させることが示された。

次に、他の最先端手法との比較として、2D-DDSRCNN を構築し、SUV 定量性および CV によるノイズ評価を行った。図 1-7～図 1-10 に示すように、ファントム画像・臨床画像の両解析において 2.5D-LOG-SRCNN は 2D-DDSRCNN と同等またはそれ以上の性能を示した。特筆すべきは、2.5D-LOG-SRCNN のパラメータ数 (104,898) が 2D-DDSRCNN のパラメータ数 (5,091,841) の約 1/50 である点である。

本手法は、軽量の SR モデルであっても定量性を維持しつつ誤差を低減できることを示した。特に、対数変換が極端に高いボクセル値を含む PET 画像の学習を改善することが明らかとなり、今後の PET 画像における深層学習研究において重要な知見となる。

先行研究として、Song らは MRI 構造情報と PET 画像・空間情報を組み合わせた VDSR ベースの CNN モデルを提案している (Kim et al., 2016; Song et al., 2020b)。しかし、彼らの手法はスライスごとの 2D 学習であり、高解像 MRI を用いて PET 画像を体軸方向に分離している。Georgescu らは CT 画像に対して、異なる軸方向に 2 回の単一画像超解像 (single-image SR : SISR) を行うことで 3D 方向の超解像を実現した (Georgescu et al., 2020)。このように、SISR を用いた軸方向の超解像は報告されているものの、複数スライスを同時に入力する MISR (multi-image SR) に関する研究は十分ではない。

本研究の特徴として、まず MISR 構造を採用し、対象スライスの前後スライスを入力として 1 枚の HR 画像を出力する形式を用いた点が挙げられる。特に、単純なモデル構造である SRCNN に 2.5D 学習を適用することで、パラメータ数を増やすことなく性能を大幅に改善できた点は重要である。2.5D 学習により空間的精度が向上し、ファントム画像の超解像において 2D-DDSRCNN を上回る定量精度を達成した。また、本研究で導入した対数変換は、PET 画像の広

いダイナミックレンジを損失なく圧縮する効果を持つ。空間分解能の改善に加えて、10 mm 球体の SUV 回復を促進し、17 mm 球体の過剰強調を抑制する効果も認められた。さらに、これまでの SR-PET 研究では十分に検証されていなかった SUV の定量精度を実際に評価し、提案手法が LR 画像よりも定量的に優れた SR 画像を生成できることを確認した。

全身 3D データを一度に入力する 3D モデルと、本研究で提案した連続 9 スライスを入力し、中央スライスの予測を行う 2.5D モデルについて、一度に入力するデータ量を比較する。

入力画像のデータサイズは以下の式で算出される。

$$D [\text{byte}] = Z \times Y \times X \times C \times P \quad (7)$$

ここで、 Z はスライス枚数、 Y は画像の高さ、 X は画像の幅、 C はチャンネル数、 P は 1 ボクセルあたりのバイト数である。本研究で用いた 1 症例の全身 2 mm 画像の中央値である 482 スライスを入力すると、

$$D_{3D} = 482 \times 288 \times 288 \times 1 \times 4 = 159,916,032 \quad (\text{bytes}) \quad \text{となる。}$$

一方、提案する 2.5D-SRCNN では 9 スライスを同時に入力するため、

$$D_{2.5D} = 1 \times 288 \times 288 \times 9 \times 4 = 2,985,984 \quad (\text{bytes}) \quad \text{となり、}$$

その比は $D_{3D} : D_{2.5D} \approx 53.6 : 1$ となる。

これは入力データ量のみを比較した結果であり、提案法により一度に要求されるメモリ消費を大幅に削減できることがわかる。さらに、2.5D 学習では中間層で 2D 畳み込み演算を行うが、3D 学習ではよりメモリ消費の大きい 3D 畳み込み演算を行う。実際の多くの 3D 学習では画像の切り出しや縮小といった前処理や、バッチサイズなどのハイパーパラメータを制限し、計算コストを抑制している。2.5D 学習はこのようなスライスごとの情報を損なう処理を行わずにメモリ負荷を軽減でき、ハイパーパラメータの制限も小さい。そのため、エッジデバイスなど軽量の AI モデルが求められる用途や、より大規模なモデルにおいても、性能をメモリ消費とのバランスを考慮した選択肢として、今後の高解像度モデルの開発に有用である。

高解像度 SiPM-PET/CT システムでは、小病変の検出能向上が報告されている (Adler et al., 2017; Salvadori et al., 2019, 2020; Zimmermann et al., 2021)。したがって、ソフトウェアのみで高解像度 PET 画像を生成できる技術は、装置更新を伴わずに診断性能を向上させる点で非常に有用である。既存の PET 装置から SR 画像を生成できれば、多くの施設で検査品質の向上が期待され、腫瘍や疾患の早期発見にも寄与する。また、治療効果を高い定量精度で評価できることから、臨床応用範囲の拡大も期待される。特に、4 mm ボクセルしか取得できない旧式の PET 装置でも、提案手法により 2 mm 相当の画像を生成できる点

は重要である。これらの装置は 10 年以上前のものが多く、発展途上国や中古装置を活用する施設で広く使用されている。こうした環境において、提案法は低コストで高解像度化を実現する有効な手段となり得る。

一方、既に 2 mm ボクセルに対応する最新 PET 装置に対しては、直接的な画質改善効果は限定的である。しかし、2 mm 画像から 1 mm 画像を生成するようなさらなる高分解能化の需要が高まっており、提案モデルは低計算コストであるため、高精細 SR タスクにも応用可能と考えられる。

本研究で提案した 2.5D-SRCNN および対数変換の組み合わせは有望な成果を示したが、改良の余地が残されている。第一に、本研究では最も基本的な SRCNN モデルのみを対象としたが、現在では SRGAN ベースモデル (Xue et al., 2023) や Vision Transformer (例: Swin Transformer (Liang et al., 2021)) など、より高度な学習モデルが提案されている。これらのモデルを今後検証することは重要である。一方、こうした先進モデルと比較しても、本研究での提案モデルである 2.5D-SRCNN には利点がある。すなわち、先進モデルの 3D 学習では、メモリ制約のため 3D データを小領域 (パッチ) に分割して学習を行うが、これは境界情報の損失を引き起こしアーチファクトの原因となる。2.5D-SRCNN はこうした分割を必要としないため、より自然なモデルとして意義がある。

第二に、本研究では同一 PET 装置から得られた LR および HR 画像を使用しており、装置間の汎化性能は未検証である。異なる PET システムや再構成条件でも学習済みモデルが適用可能であるかどうかを今後検証する必要がある。

第三に、本研究では FDG-PET 画像を用いた検証を行っており、他のトレーサーにおける有用性の検証は今後の課題である。特に、膀胱に強い集積を示す PSMA-PET など、極端な信号を含む画像に対しても、対数変換による前処理は有効である可能性がある。最後に、本研究ではファントムを用いた定量評価を行ったが、今後は臨床画像に基づく定量評価および読影医による診断性能の評価が求められる。

第二章 低カウント PET 画像の画質改善

緒言

第1章では、2.5D 構造と画素値の対数変換を導入した 2.5D-LOG-SRCNN が SUV 定量性を維持した全身 PET 画像の超解像に有効であることが示された。第二章では、医療被ばく低減の観点で重要なテーマである低カウント PET 画像の画質改善に本手法を応用し、その有効性を検証した。

PET 検査では放射性薬剤の投与が必要であり、患者の被ばく線量を低減することが重要な課題である。そのため、収集データから標準線量相当の PET 画像を再構成する技術の開発が強く求められている。この課題に対し、近年では深層学習を用いた PET 画像の画質改善に関する研究が活発に進められており、低線量 PET の代替として短時間収集 PET 画像を利用する手法も提案されている。PET においては、撮影装置の放射線カウント数と収集時間が画質に比例するため、線量を低下させた画像と、標準線量で収集時間を短縮した画像は、カウント数が一致すれば近似的に等価とみなすことができる。このため、リストモードデータをダウンサンプリングして得られる短時間収集画像と標準収集画像のペアは空間的対応関係が保たれており、教師あり学習に適している。

これまでに、低線量または短時間収集により得られる低カウント PET 画像から標準線量 PET 画像を再構成する深層学習手法が複数報告されている。Yoshimura らは Residual Dense Network (RDN) を用いた低カウント PET 画像の超解像再構成を行い、画質の改善を示した。一方で SUV を用いた定量的評価は行われていなかった (Yoshimura et al., 2022)。De Summa らは OSEM アルゴリズムと 2.5D-UNet を組み合わせたノイズ除去手法により、標準線量の 66% 相当のデータから SUV の定量性を維持した再構成を実現している (De Summa et al., 2024)。さらに、CycleGAN を用いた超低線量 PET 再構成や、特徴量マッチングおよび知覚損失を導入したタスク特化型学習により、極めて低カウントの PET 画像からの画質改善を目指した研究も報告されているが、これらは SUV の定量評価を実施していない (Lei et al., 2019; Ouyang et al., 2019)。また、Chaudhari らは標準線量の 25% 相当の低カウント画像を用いた深層学習によって標準線量 PET 画像を再構成し、マルチセンター検証において SUV 精度および視覚的画質の維持を確認している (Chaudhari et al., 2021)。

これらの研究は、深層学習技術が低カウント PET 画像の画質改善に有効であることを示している。しかし、スライス間情報を効率的に活用しつつ、SUV などの定量指標を考慮した画質改善技術の研究はいまだ限定的であり、さらなる研究が必要である。

従来研究にはいくつかの課題が残されている。第 1 に、SUV の定量性について十分に行われていないものがあつた。SUV は治療効果判定などに広く用いられる定量指標であり、その信頼性の確保は極めて重要である。第 2 に、画像入力方式について、スライスごとの 2D 学習では隣接スライス間の情報を十分に活用できない。一方で、多スライスを一度に入出力する 3 次元モデルではメモリ消費が大きく、入力画像の分割やバッチサイズの制限などの制約が生じる。第 3 に、全身 PET における生理的高集積（特に膀胱などにおける強い FDG 集積）が学習を阻害し、低カウント PET 画像の画質改善においても問題となる。これらの課題に対し、De Summa らは 2.5D-UNet 構造を採用することで、隣接スライス情報を効率的に取り込みつつ SUV 定量性を保持できることを示している（De Summa et al., 2024）。

本研究では、標準線量の 10% 相当の低カウント PET 画像を対象に、隣接スライス情報を活用しつつ SUV 定量性を考慮した 2.5D-LOG-SRCNN による画質改善手法を提案した。先行研究で筆者らは、超解像タスクにおいて 2.5D-SRCNN と画素値の対数変換を組み合わせることで、メモリ消費を抑えつつ定量精度を維持した画質改善が可能であることを示した（Endo et al., 2025）。この知見を基に、本研究では、3 次元情報を効率的に取り込む 2.5D-SRCNN 構造と、極端な高集積の影響を軽減する対数変換前処理を組み合わせ、低カウント PET 画像の画質向上と SUV 定量性の両立を目指した。性能評価においては、空間誤差評価に加え、自動セグメンテーションツールである TotalSegmentator（Isensee et al., 2021; Wasserthal et al., 2023）を用いて SUVmean による臓器レベルの定量評価も行った。

本研究の目的は、3 次元情報を学習可能な 2.5D 構造と対数変換の前処理を組み込んだ画質改善モデルを用いて全身低カウント PET 画像の画質を改善し、参照画像に対する空間的誤差および SUV 定量精度を評価することである。特に、提案する 2.5D-LOG-SRCNN が、単純にモデルを深層化するよりも効率的に性能を向上できることを、従来の 2D-DDSRCNN（Mao et al., 2016; Ito et al., 2022）との比較によって示した。さらに、本研究の成果は、将来的により大規模かつ高性能なモデルへの発展に向けた基盤となることが期待される。

方法

1. 対象

本研究では、第 1 章で記載した Vereos PET/CT 装置 (Philips, Amsterdam, Netherlands) を用いて画像取得を行った。詳細な装置構成については第 1 章を参照されたい。対象は、日常診療の一環として全身 FDG PET/CT 検査を受けた 265 例とした。すべての症例において、撮像範囲は頸部から大腿部を含み、一部の症例では脳や下肢も含まれていた。患者背景および撮像条件の詳細を表 2-1 に示す。

表 2-1：臨床データにおける患者の特徴および撮影条件

		Median		Range	
Age	(years)	64	17	-	90
BMI	(kg/m ²)	22.5	12.3	-	35.0
Weight	(kg)	57.4	30	-	99
Height	(m)	1.59	1.40	-	1.90
Injection dose of FDG	(MBq)	255.4	124.0	-	400.7
Emission scan time per bed	(sec)	90	90	-	90
Uptake time (*)	(min)	67	54	-	136
Number of image slices per patient (4 mm voxel image)		241	166	-	441

(*) FDG 投与からスキャン開始までの時間

2. 多臓器 VOI の自動生成

複数臓器における SUV 値を定量的に評価するため、オープンソースの自動多臓器セグメンテーションツールである TotalSegmentator を用いて VOI を自動生成した。TotalSegmentator は、セグメンテーション学習モデル nnU-Net

(Isensee et al., 2021) を基盤としており、CT 画像から 100 以上の解剖学的構造を高精度に一括抽出可能である (Wasserthal et al., 2023)。

265 例すべてについて、PET に対応する CT 画像 (ボクセルサイズ : 1.17×1.17×2 mm、マトリクスサイズ : 512×512) を用い、TotalSegmentator により臓器マスクを作成した。

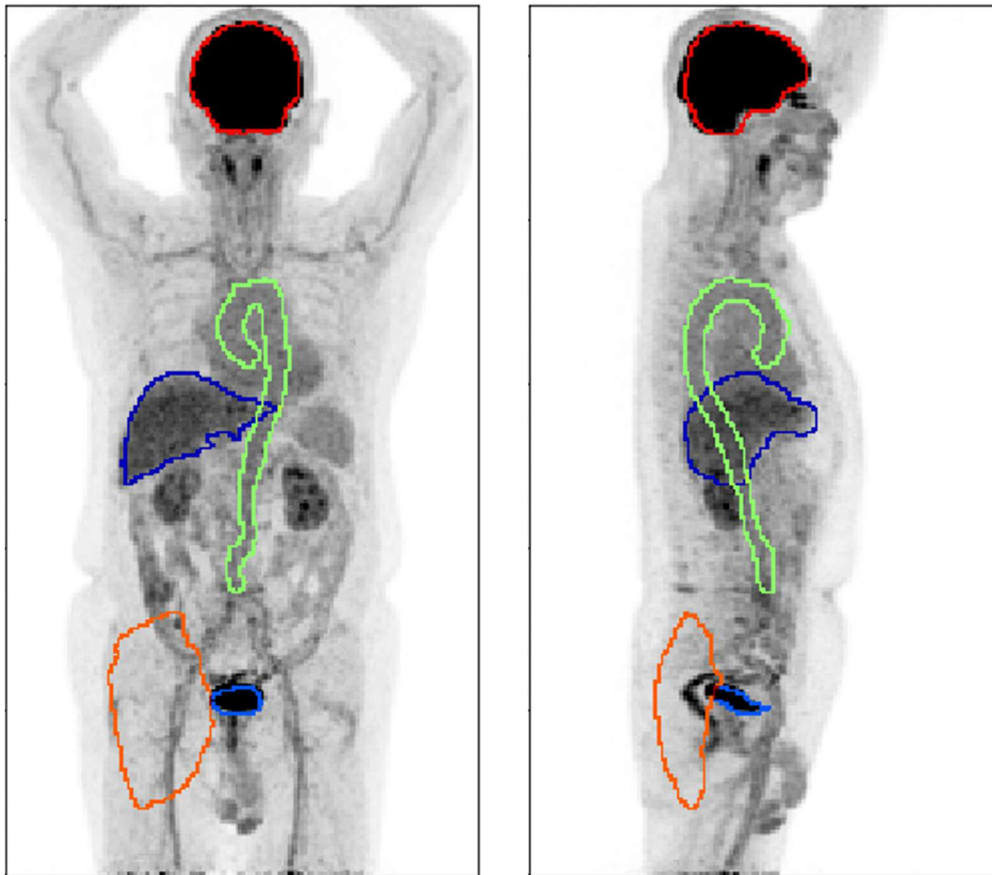


図 2-1 : TotalSegmentator により自動生成した VOI の例（肝臓、大動脈、膀胱、脳、右大殿筋）

3. PET 画像再構成

本研究では、対応するデータを必要とする教師あり学習を行うため、同一症例のリストモードデータから異なる収集時間に相当する画像をそれぞれ再構成した。患者画像は、ボクセルサイズ $4 \times 4 \times 4 \text{ mm}$ 、マトリクスサイズ 144×144 の全身 PET 画像（総スライス数 63,536 枚）を対象とした。

再構成には、TOF 情報および PSF による分解能補正を組み込んだ OSEM 法を用い、イテレーション数 3 回、サブセット数は 15 とした。すべての PET 画像に対して、CT 画像を用いた吸収補正および散乱補正を適用した。再構成パラメータは、当院の臨床条件下で最良の画質が得られるよう最適化した。

標準カウント画像（Full-count: FC）を取得時間 90 秒で再構成した。低カウント画像（Low-count: LC）は、同一症例のリストモードデータを用いて、カウント数が 9 秒相当になるよう間引き再構成した。

4. モデル構造

本研究では、畳み込みニューラルネットワーク（CNN）に基づく 2D-SRCNN をベースモデルとして使用した（Dong et al., 2014）。SRCNN を空間解像度を変えないノイズ低減モデルとして用い、LC 画像から FC 画像を予測するタスクに適用した。

SRCNN は軽量な構造を持ち、3 層の畳み込み層（パッチ抽出層、非線形マッピング層、再構成層）から構成され、総パラメータ数は 8,129 である（図 2-2A）。

従来の 2D-SRCNN を拡張し、隣接スライス情報を活用できるようにした 2.5D-SRCNN を構築した（図 2-2B）。2.5D-SRCNN では、入力として中央スライスを含む前後 4 スライスを加えた 9 枚を用い、出力として中央スlicesを予測する構造とした。総パラメータ数は 49,601 である。

これにより、3D モデルと比較して大幅にメモリ使用量を削減しつつ、体軸方向の情報を効率的に取り込むことが可能となる。

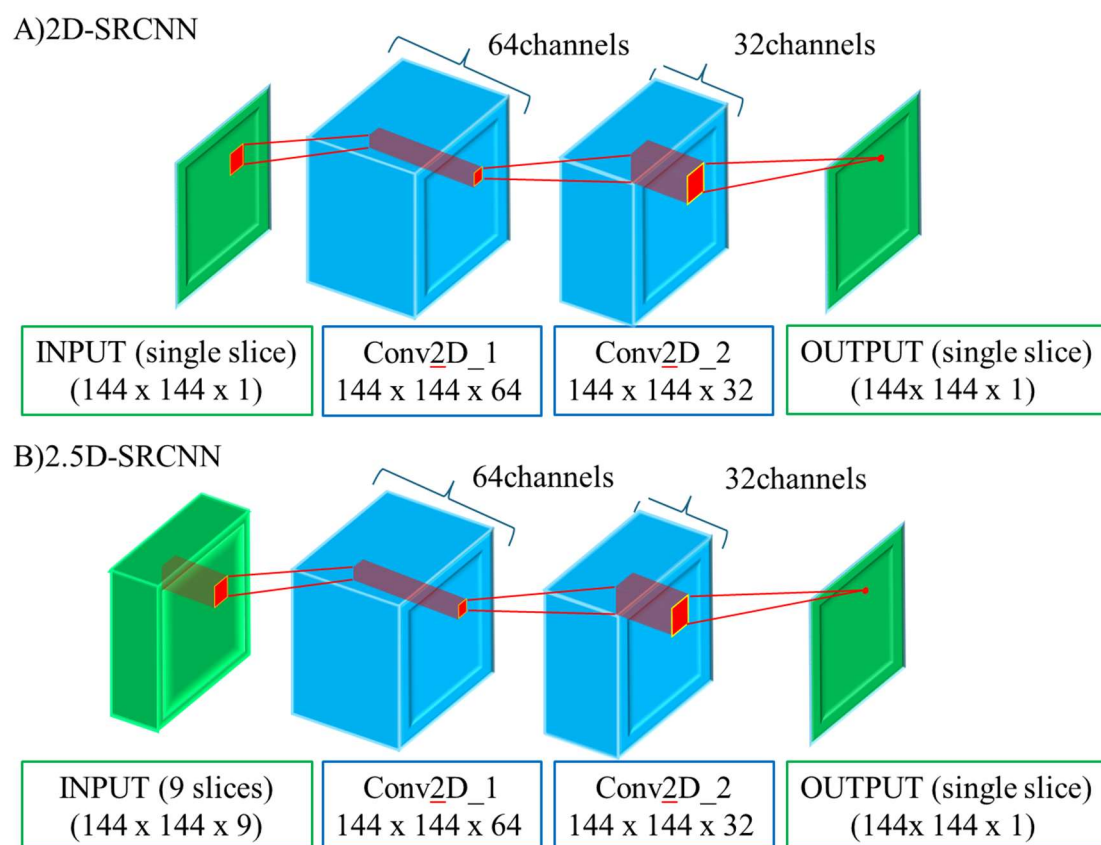


図 2-2 : SRCNN モデル構造

A) 2D-SRCNN（従来モデル）、B) 2.5D-SRCNN（提案モデル）

さらに、提案法の比較モデルとして、従来手法に基づき 2D-Deep Denoising SRCNN (DDSRCNN) (Mao et al., 2016; Ito et al., 2022) を構築した。DDSRCNN は U-Net に類似した構造を持ち、超解像およびノイズ除去を目的として設計されている。構築した 2D-DDSRCNN のパラメータ数は 5,091,841 であった。

5. 前処理

全身 FDG PET における尿中の生理的高集積が学習に与える影響を抑えるため、第一章と同様の手順で PET 画像を対数変換する前処理を行った。詳細は第 1 章を参照されたい。

6. モデル学習

2D-SRCNN (従来モデル) : 1 枚の LC 画像を入力、対応する 1 枚の FC 画像を出力として学習を行った。

2.5D-SRCNN (提案モデル) : 中央スライスとその前後 4 枚ずつ、計 9 枚の LC 画像を入力とし、中央スライスに対応する 1 枚の FC 画像を出力として学習を行った。

2D-DDSRCNN (比較モデル) : 2D-SRCNN と同様に、1 枚の LC 画像を入力、対応する 1 枚の FC 画像を出力として学習を行った。

265 症例を症例単位で 5 分割し、5-fold クロスバリデーションを実施した。各 fold で訓練・検証・評価データを 3 : 1 : 1 の比で分割し、評価は全 fold のテストデータを統合して行った (全症例で重複なし)。

5 種類の画質改善モデル (2D-SRCNN、2D-LOG-SRCNN、2.5D-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN、2D-DDSRCNN) を構築した。

2D-SRCNN、2.5D-SRCNN、2D-DDSRCNN は SUV 画像を使用し、ボクセル値を全画像の最大値で割って [0-1] に正規化した。2D-LOG-SRCNN および 2.5D-LOG-SRCNN は SUV 値を対数変換した画像を使用し、変換後のボクセル値を 6 (実験的に決定) で割って [0-1] に正規化した。

学習は、いずれのモデルも 100 エポック行い、最適化アルゴリズムには Adam を使用した。損失関数には MSE を用いた。

全ての実験は以下の環境下で実施した。OS : Windows 10 Pro 64bit、CPU : Intel Core i9-10900K、メモリ : 128 GB、GPU : NVIDIA GeForce RTX 2080 Ti (11 GB) ×1、フレームワーク : TensorFlow 2.0.0 + Keras 2.2.4、プログラミング言語 : Python 3.7.7。

7. 評価方法

画像評価には、画像の類似度を定量的に評価する指標として PSNR および SSIM を用いた (Wang et al., 2004; Horé and Ziou, 2010)。PSNR および SSIM の詳細は第 1 章を参照されたい。

さらに、TotalSegmentator で肝臓、脳、膀胱、大動脈（血液プール）、右腎筋の VOI を自動生成し、各 VOI における SUV_{mean} を算出した。

SUV_{mean} を FC、LC、各予測画像で比較し、SUV 定量精度を評価した。

自動生成された VOI から飛び地を除去し、最大体積の連結領域のみを解析対象とした。さらに、腫瘍を含む VOI および対象臓器から明らかに逸脱した VOI は検証対象から除外した。評価は全 fold のテストデータを統合して行った（全 265 症例で重複なし）。

8. 統計解析

モデル間の比較には対応のある t 検定を用い、有意水準 $p < 0.05$ を統計的有意とした。多重比較に Bonferroni 補正を適用した。統計解析に JMP Student Edition 18.2.1 (SAS Institute, Cary, NC, USA) を使用した。

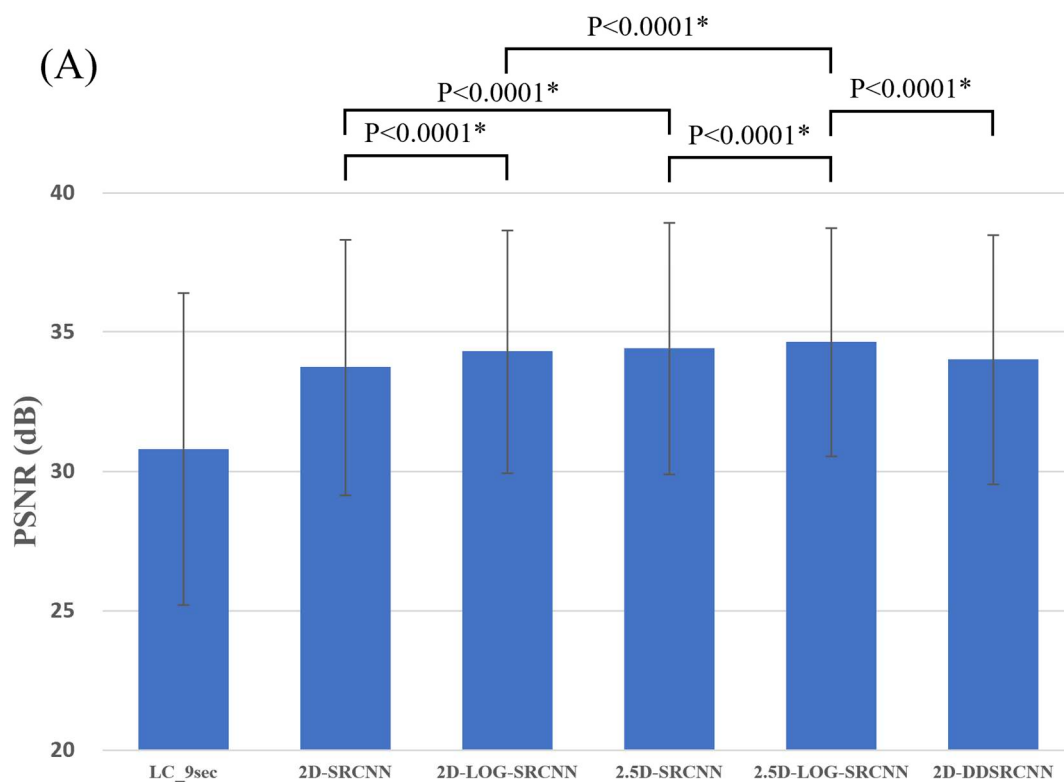
結果

1. 空間誤差評価

表 2-2 および図 2-3 に、FC 画像を正解画像とした場合の予測画像の誤差を示す。

表 2-2：各モデルの再構成画像における PSNR および SSIM の比較

	PSNR	SSIM
LC (9 sec)	30.80±5.59	0.927±0.041
2D-SRCNN	33.74±4.59	0.924±0.051
2D-LOG-SRCNN	34.30±4.37	0.954±0.029
2.5D-SRCNN	34.41±4.52	0.949±0.034
2.5D-LOG-SRCNN	34.64±4.11	0.958±0.029
2D-DDSRCNN	34.01±4.49	0.944±0.036



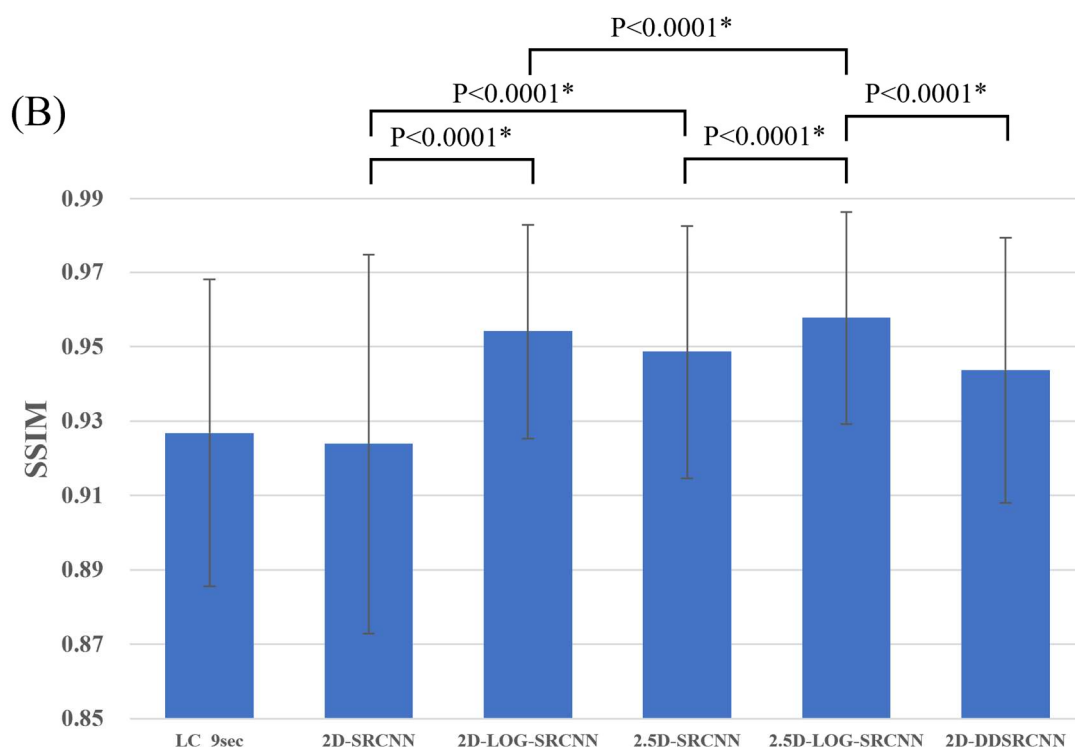


図 2-3：各モデルにおける平均 PSNR および SSIM 値の比較

(A) PSNR、(B) SSIM。棒グラフは平均値を示し、エラーバーは標準偏差を示す。63,536 枚のテスト画像に対して、FC 画像と比較画像から算出した指標値を示す。対応のある t 検定の結果、PSNR および SSIM は次のモデル比較でそれぞれ有意に高値を示した。(i) 2D-SRCNN vs 2.5D-SRCNN、(ii) 2D-LOG-SRCNN vs 2.5D-LOG-SRCNN、(iii) 2D-SRCNN vs 2D-LOG-SRCNN、(iv) 2.5D-SRCNN vs 2.5D-LOG-SRCNN、(v) 2D-DDSRCNN vs 2.5D-LOG-SRCNN

LC 画像の PSNR は 30.80 ± 5.59 dB、SSIM は 0.927 ± 0.041 であった。

PSNR について、構築した 5 種類のモデルはいずれも LC 画像よりも有意に優れていた ($p < 0.0001$)。

SSIM において、2D-SRCNN を除く 4 種類のモデルはいずれも LC 画像よりも有意に優れていた ($p < 0.0001$)。一方で、2D-SRCNN は LC 画像よりも優位に誤差が大きくなった ($p < 0.0001$)。

図 2-4 に各モデルの PSNR および SSIM を比較する Bland-Altman plot を示す。

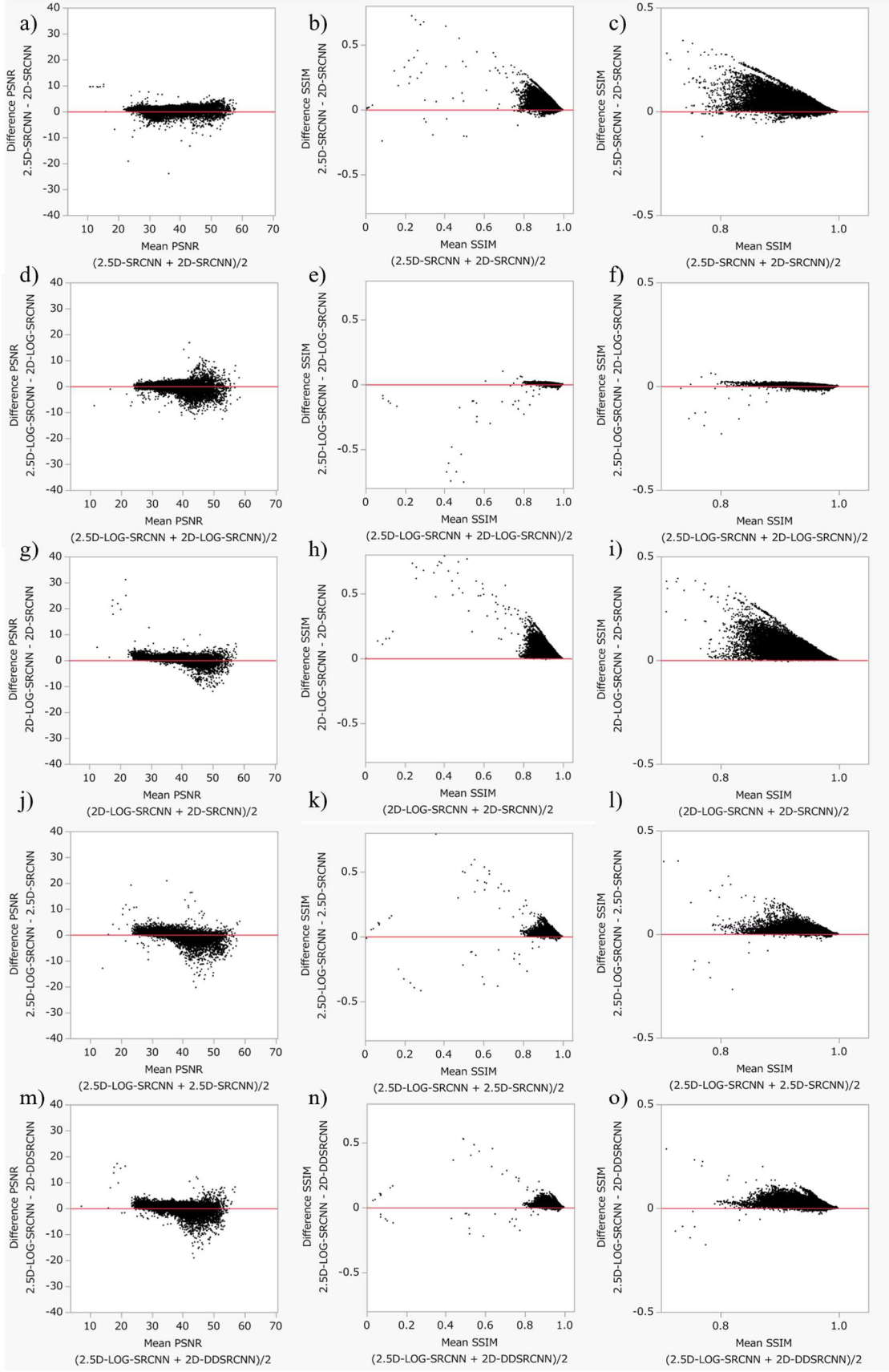


図 2-4：各モデルにおける PSNR および SSIM の比較

各グラフは 2 つのモデル間で指標値を比較したもので、各プロットは 1 つのテスト画像に対応する。左のグラフは PSNR、中央のグラフは全 SSIM プロット、右のグラフは SSIM プロットの大部分を含む拡大図を示す。SSIM においては 2.5D の効果に対数変換よりも大きく、PSNR では両手法とも同程度の効果が確認された。

(1) 臨床画像における 2.5D 学習の効果

2.5D-SRCNN (PSNR : 34.41 ± 4.52 dB、 SSIM : 0.949 ± 0.034) は、2D-SRCNN (PSNR : 33.74 ± 4.59 dB、 SSIM : 0.924 ± 0.051) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 2-4a-c)。また、2.5D-LOG-SRCNN (PSNR : 34.64 ± 4.11 dB、 SSIM : 0.958 ± 0.029) は、2D-LOG-SRCNN (PSNR : 34.30 ± 4.37 dB、 SSIM : 0.954 ± 0.029) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 2-4d-f)。これらの結果から、

2.5D-SRCNN 構造の導入により、従来の 2D-SRCNN と比較して予測画像の精度が PSNR および SSIM で有意に向上することが確認された。

(2) 臨床画像における対数変換の効果

2D-LOG-SRCNN は 2D-SRCNN に対し優位に優れており (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 2-4g-i)、2.5D-LOG-SRCNN は 2.5D-SRCNN よりも優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 2-4j-l)。これらの結果から、対数変換を適用したモデルは、対数変換を適用しなかったモデルと比較して予測画像の精度が PSNR および SSIM で有意に向上することが確認された。

(3) 提案手法と深層モデルの比較

2.5D-LOG-SRCNN は、2D-DDSRCNN (PSNR : 34.01 ± 4.49 dB、 SSIM : 0.944 ± 0.036) よりも有意に優れていた (PSNR、SSIM とともに $p < 0.0001$ 、 図 2-4m-o)。これらの結果から、

2.5D 構造と対数変換を適用した SRCNN は、より層の深い DDSRCNN に従来手法を適用した 2D-DDSRCNN と比較して、PSNR および SSIM で有意に優れることが確認された。

5 種類のモデルの中で、2.5D-LOG-SRCNN が最も高い性能を示した。2.5D 構造と対数変換の効果が相加的に働き、空間誤差改善においてモデルの層の増加よりも高い効果を持つ可能性が示唆された。

2. 臨床画像における SUV 定量性評価

265 症例に対して TotalSegmentator を用いて自動生成した各臓器 ROI を目視で確認した。その結果を表 2-3 に示す。ROI は以下の基準に基づき分類した。

0：問題なし

1：ROI 内に腫瘍を含む

2：ROI が対象臓器から逸脱

3：対象臓器が FOV 外

表 2-3：自動生成 ROI の確認結果（265 症例）

判定	内容	Liver	Brain	Bladder	Aorta	Muscle
0	問題なし	232	142	251	238	248
1	腫瘍を含む	22	0	2	25	10
2	ROI 逸脱	10	0	9	2	3
3	FOV 外	1	123	3	0	4
合計		265	265	265	265	265

腫瘍を含む例（1）および明らかに対象臓器から逸脱した例（2）、臓器が FOV 外であった例（3）は定量評価から除外した。

本解析には、各臓器において「問題なし」と判定された症例を用いた（肝臓 232 例、脳 142 例、膀胱 251 例、大動脈 238 例、筋肉 248 例）。ROI ごとの SUVmean を表 2-4 に示す。

表 2-4：各モデルにおける臓器ごとの SUVmean

	Liver	Brain	Bladder	Aorta	Muscle
FC	2.36	5.80	16.68	1.77	0.66
(90 sec)	±0.40	±1.57	±12.71	±0.28	±0.11
LC	2.33	5.67	16.43	1.72	0.61
(9 sec)	±0.40	±1.65	±12.65	±0.28	±0.11
2D-	2.32	5.65	16.40	1.68	0.63
SRCNN	±0.39	±1.66	±12.53	±0.26	±0.11
2D-LOG-	2.32	5.58	16.21	1.65	0.63
SRCNN	±0.39	±1.68	±12.21	±0.26	±0.10
2.5D-	2.33	5.58	16.43	1.72	0.63
SRCNN	±0.38	±1.71	±12.53	±0.26	±0.11
2.5D-LOG-	2.33	5.62	16.77	1.70	0.63
SRCNN	±0.40	±1.65	±13.37	±0.27	±0.11
2D-	2.31	5.63	16.35	1.68	0.64
DDSRCNN	±0.38	±1.66	±12.44	±0.26	±0.10

また、FC 画像を基準とした場合、LC 画像および 5 モデルの SUVmean の最大偏差および平均偏差を表 2-5 に示す。

表 2-5 : FC 画像に対する各モデルの SUVmean の平均偏差と最大偏差

		Liver	Brain	Bladder	Aorta	Muscle
LC	平均偏差	1.4%	0.6%	2.4%	3.3%	7.3%
	(9 sec) 最大偏差	5.4%	1.6%	20.1%	11.0%	19.4%
2D-SRCNN	平均偏差	1.1%	0.4%	0.9%	2.6%	4.0%
	最大偏差	4.3%	2.9%	11.6%	7.3%	10.4%
2D-LOG-SRCNN	平均偏差	0.8%	0.9%	1.8%	1.6%	1.4%
	最大偏差	3.3%	2.7%	29.8%	4.1%	4.5%
2.5D-SRCNN	平均偏差	1.2%	0.6%	1.7%	4.2%	2.3%
	最大偏差	3.6%	2.5%	29.8%	7.6%	10.3%
2.5D-LOG-SRCNN	平均偏差	1.2%	0.9%	3.3%	1.5%	1.9%
	最大偏差	4.6%	3.4%	28.9%	3.3%	9.3%
2D-DDSRCNN	平均偏差	1.1%	1.4%	3.8%	1.6%	2.7%
	最大偏差	3.9%	3.2%	20.9%	4.9%	7.5%

SUVmean の最大偏差は最も偏差の大きいモデルにおいても、肝臓で 4.6%、脳で 2.9%、膀胱で 29.8%、大動脈で 7.6%、筋肉で 10.4%であった。

PET 検査では、同一症例・同一条件下であっても SUV に測定誤差や生理的要因による変動が生じることが知られており、臨床的には被験者内変動として約 20%の差が許容されている。肝臓、脳、大動脈、筋肉において、SUVmean の偏差は、この許容範囲内に収まっているといえる。膀胱では、2 症例において、SUVmean の偏差が 20%を超えるモデルがあった。SUVmax がそれぞれ 184、317 といずれも非常に高値であり、他の症例では全ての症例で偏差が 20%以内であった。膀胱の平均偏差においては最大のモデルでも 3.8% に抑えられていた。

3. 主観評価

図 2-5 に FC 画像、LC 画像および予測画像の例を coronal MIP 画像で示す。

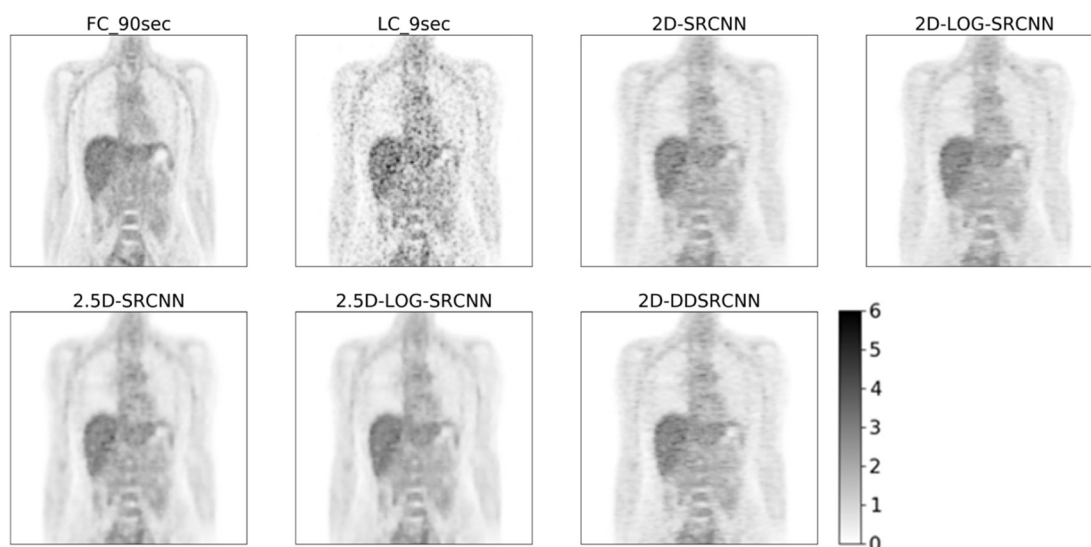


図 2-5：臨床 PET 画像（coronal 断面）

上段左から順に、FC（90 sec）、LC（9 sec）、2D-SRCNN による SR 画像、2D-LOG-SRCNN による SR 画像を示す。

下段左から順に、2.5D-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN、2D-DDSRCNN による SR 画像を示す。

LC 画像に対し、予測画像はいずれのモデルもノイズが低減された。また、2D 学習を採用した 2D-SRCNN、2D-LOG-SRCNN、2D-DDSRCNN でスライス間の連続性が損なわれている一方で、2.5D 構造を採用した 2.5D-SRCNN、2.5D-LOG-SRCNN では体軸方向のスライス連続性を損なわずに LC 画像の画質を改善することが示された。

考察

本研究では、全身 PET 画像を対象とした低カウント PET 画像の画質改善において、対数変換を組み合わせた 2.5D-SRCNN が有効であるか検証した。

誤差評価では、FC 画像に対する予測画像の PSNR および SSIM を算出し、2.5D 構造および対数変換が空間誤差の低減に与える影響を評価した。表 2-2 に示されるように、SSIM において 2D-SRCNN は入力された LC 画像よりも精度が悪化した。2.5D 構造または対数変換を導入したモデルはいずれも LC 画像に対し、PSNR、SSIM とともに改善した。2.5D-SRCNN は 2D-SRCNN と比較して PSNR および SSIM が有意に高く、2.5D 構造の導入によって画質指標が改善したことが示された。また、2D-SRCNN と 2D-LOG-SRCNN、2.5D-SRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN の比較から、対数変換を適用したモデルでは PSNR および SSIM がいずれも有意に向上し、対数変換による前処理が有効であることが示された。

また、2D-DDSRCNN と 2.5D-LOG-SRCNN の比較により、より深いネットワークを用いるよりも、2.5D 構造と対数変換を組み合わせた浅層モデルの方が、空間誤差の低減に有効である可能性が示された。

このように、2.5D 構造と対数変換の両者が、空間誤差の低減に有効であることが示された。2.5D-LOG-SRCNN が最も優れた結果を示したことから、2.5D 構造と対数変換の効果は相加的に働く可能性が示された。第 1 章で示したように、2.5D 構造と対数変換を組み合わせてモデルに適用する手法はより深いモデルを採用する場合と比較して少ないパラメータ増加で導入することが出来、エッジデバイスなど、計算リソースが限られたタスクにおいて有効性が期待できる。

SUV 定量性評価においては、肝臓、脳、膀胱、大動脈、右臀筋に対し、TotalSegmentator を用いて ROI を自動生成し、SUVmean を評価した。

表 2-5 より、膀胱を除き全てのラベルにおいて、SUVmean の偏差は被験者内変動の範囲である 20%に収まった。膀胱の最大偏差が 20%以上であった症例はいずれも SUVmax が非常に高い特殊な事例であり、膀胱の SUV は基本的に診断に使用されないことから、本研究において、SUVmean の定量性は保たれていたといえる。よって、5つのラベルにおいて、いずれのモデルも AI 画像処理による SUVmean の劣化は認められなかったと結論付けた。また、膀胱の最大偏差についてモデル間の比較を行うと、2D-SRCNN は 11.6%であったが、他の 4

モデルでは偏差が 20%以上となる症例があった。これは 2D-SRCNN の学習プロセスが膀胱の特異的なコントラストに過剰に適応した結果であると考えられる。対照的に、提案手法は膀胱のような極端な集積が学習に与える影響を抑制することが示唆された。

主観評価では、臨床画像を用いて、axial スライスで AI 処理を行った画像を coronal 画像に再構成し、実画像および予測画像との比較を行った。2D モデルでは、coronal 断面においてスライス間の連続性が損なわれている様子が観察された。一方で、2.5D モデルにより、隣接スライス情報を取り入れることで体軸方向のスライス連続性が改善することが示された。この結果は、3D モデルと比較して一度に要求される計算コストを抑えつつ、隣接スライスの情報を反映した処理を行うことが出来る 2.5D モデルの有用性を示唆している。

本研究の制限として、TotalSegmentator は高精度で臓器 ROI の自動生成を行った一方で、臓器全体の ROI を生成するため、ROI が隣接臓器にかかってしまうといった例や、腫瘍が ROI に含まれている例が見られた。本研究では、臓器の定量性評価が目的であったため、ROI に誤った領域や異常集積が含まれない場合のみ採用し、不適切と判断した ROI は手動修正を行わず評価から除外した。今後、TotalSegmentator を用いた検証において、手動修正や、自動生成した ROI 内に円形 ROI を自動作成するプログラムの構築し、より臨床に即した検証を行う。また、本研究では病変部の定量性評価は行われていない。本研究では単一の PET 装置で収集した画像のみを扱っており、汎化性能は未検証である。

スライス連続性について、2.5D モデルにより体軸方向のスライス連続性が改善することが示された。一方で、複数の隣接スライスを入力とする構造上の特性に加え、入力画像自体のノイズレベルが高いことから、強力なノイズ低減効果の代償として過度なスムージングが生じる懸念が残されている。病変部における定量値の妥当性を担保するため、医師による主観的評価を通じて臨床的有用性を重点的に検証する予定である。

学習モデルについて、本研究では最も基本的な SRCNN モデルのみを対象としたため、今後は SRGAN ベースモデル (Xue et al., 2023) や Vision Transformer (例: Swin Transformer (Liang et al., 2021)) など、より複雑なモデルへの適用効果を検証する予定である。

また、将来の展望として、臨床に基づく定量評価および読影医による診断性能の評価を行う。また、より複雑なモデルへの提案手法の適用を行い、有効性を検証する。また、軽量なモデルであることを活かし、現在発展が期待されている小型 AI チップを活用したエッジデバイス運用などの可能性を視野に入れて精度と計算コストのバランスをより追求していく。

全体の結論

1.本研究から得られた新知見

○第一章

- 超解像タスクにおいて、2.5D 構造を持つ SRCNN および対数変換を組み合わせた 2.5D-LOG-SRCNN は、LR 画像に比べて PSNR および SSIM が有意に向上し、空間誤差を低減できることが示された。
- ファントム評価では、誤った像を生成することなく、小球体の描出能が改善され、SUV 定量性を維持した画質改善が可能であることが示された。
- 2.5D-LOG-SRCNN は 2D-DDSRCNN に対し、パラメータ数を約 1/50 に抑えつつ、同等以上の性能を示した。

○第二章

- 低カウント画像画質改善のタスクにおいて、2.5D 構造を持つ SRCNN および対数変換を組み合わせた 2.5D-LOG-SRCNN は、LC 画像に比べて PSNR および SSIM が有意に向上し、空間誤差を低減できることが示された。
- ROI 自動生成を用いた定量評価では、肝臓、脳、膀胱、大動脈（血液プール）、右臀筋の 5 領域において SUV_{mean} を維持した。
- 2D 構造に対し、2.5D 構造は体軸方向のスライス連続性を改善しつつ、空間誤差を低減し SUV 定量性を改善した。
- 浅層モデルである 2.5D-LOG-SRCNN はより深い 2D ネットワークよりも体軸方向のスライス連続性を改善しつつ、空間誤差評価、SUV 定量性評価において同等以上の性能を示した。

2.新知見の意義

本研究により、隣接スライス情報を部分的に利用する 2.5D 学習と対数変換を組み合わせることで、計算コストの増加を抑えつつ、定量性を維持した PET 画像の画質改善に有効であることが示された。この成果は、超解像において既存 PET 装置から高解像度画像を生成するソフトウェア的アプローチの実現可能性を示すものであり、装置更新を伴わずに診断性能を向上させる点で臨床的価値が高い。低カウント画像画質改善において PET 検査における画質を維持した放射性トレーサー投与量削減の実現可能性を示すものであり、被ばく低減や医療コストの削減が期待できる。

また、軽量性を活かすことで、計算リソースが制約されるエッジデバイスなどの環境にも適用可能であり、将来的な医療 AI モデルの実装に向けた重要な知見を提供する。

3.本研究で得られた新知見から今後展開されうる研究

本研究の成果は、より高精度な SRGAN や Vision Transformer などの大規模モデルへの応用や、さらなる高分解能化（1 mm ボクセル相当への変換など）への展開が期待される。また、異なる PET 装置や再構成条件、異なるトレーサーへの汎化性能検証や、臨床画像に基づく病変部の定量評価、読影医による診断性能評価にも応用可能である。さらに、軽量モデルであることを活かし、エッジデバイス上での実運用を前提とした研究や、計算コストと性能の最適化に関する検討も進めていく。

4.今後の課題

本研究では単一 PET 装置の FDG 画像を対象としており、異なるトレーサーへの汎化性は未検証である。また、病変部の定量性評価や臨床診断精度の検証も行われていない。さらに、TotalSegmentator による自動生成 ROI では臓器間重なりや腫瘍の包含による誤差があり、ROI の手動修正を含むより臨床に即した ROI 生成手法や補正方法を検討する必要がある。将来的には、より高度な深層学習モデルの適用や、エッジデバイスにおける有効性について検証を行う。臨床における実用化に向け、精度を担保しつつさらに精度を高めるため、これらの課題を解決していく。

謝辞

本稿を結ぶにあたり、終始懇切なる指導を賜りました指導教員の北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室 工藤 與亮 教授に深い感謝の意を表します。

併せて、本研究のデザイン、プロトコルの策定、プログラムの構築、結果の解釈、論文作成、査読者コメントへの対応等、全般に渡って直接的な御指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室 平田 健司 准教授に深い感謝の意を表します。

学士・修士課程において本研究の基礎となる研究原案の策定、画像処理および解析プログラムへの助言、論文作成などについて直接的な御指導を賜りました加藤知恵次先生、また学士課程より現在に至るまで長年にわたり御指導を賜りました吉村高明先生に深く感謝いたします。

北海道大学病院核医学検査室 診療放射線技師 孫田 恵一 技師長、宗像 大和 副技師長には、核医学検査やファントム実験に関するご指導を賜り、深く感謝いたします。

また、臨床的な観点からさまざまな助言をいただきました、渡邊史郎先生、木村理奈先生などに深く感謝いたします。

研究活動を支えてくださった画像診断学教室秘書 川端 由紀 様、佐藤 夏季 様、柳橋 美加 様に深く感謝いたします。

最後に、本論文は臨床データを使用させていただいた患者の皆様、当該分野内外の先生方、その他の多くの方々の御指導と御協力に支えられて完成したものであり、研究に携わったすべての方々への心からの感謝の意を表します。

利益相反

本研究において開示すべき利益相反はありません。

引用文献

Adler S, Seidel J, Choyke P, Knopp MV, Binzel K, Zhang J, Barker C, Conant S and Maass-Moreno R (2017) Minimum lesion detectability as a measure of PET system performance. *EJNMMI Phys* 4, 13.

Boellaard R, Delgado-Bolton R, Oyen WJG, Giammarile F, Tatsch K, Eschner W, Verzijlbergen FJ, Barrington SF, Pike LC, Weber WA, et al. (2015) FDG PET/CT: EANM procedure guidelines for tumour imaging: version 2.0. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 42, 328–354.

Chaudhari AS, Mittra E, Davidzon GA, Gulaka P, Gandhi H, Brown A, Zhang T, Srinivas S, Gong E, Zaharchuk G and Jadvar, H (2021) Low-count whole-body PET with deep learning in a multicenter and externally validated study. *NPJ Digit Med* 4, 127.

Dong C, Loy CC, He K and Tang X (2014) Learning a deep convolutional network for image super-resolution. In: *Comput Vis ECCV 2014*, 184–199.

Endo H, Hirata K, Magota K, Yoshimura T, Katoh C and Kudo K (2025) Development and validation of 3D super-resolution convolutional neural network for ^{18}F -FDG-PET images. *EJNMMI Phys* 12, 77.

Georgescu MI, Ionescu RT and Verga N (2020) Convolutional neural networks with intermediate loss for 3D super-resolution of CT and MRI scans. *IEEE Access* 8, 49112–49124.

Goodfellow IJ, Pouget-Abadie J, Mirza M, Xu B, Warde-Farley D, Ozair S, Courville A and Bengio Y (2014) Generative adversarial nets. In: *Adv Neural Inf Process Syst* 2, 2672–2680.

Hirata K, Sugimori H, Fujima N, Toyonaga T and Kudo K (2022) Artificial intelligence for nuclear medicine in oncology. *Ann Nucl Med*, 36, 123–132.

Horé A and Ziou D (2010) Image quality metrics: PSNR vs. SSIM. In: Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit, 2366–2369.

Isensee F, Jaeger PF, Kohl SAA, Petersen J and Maier-Hein KH (2021) nnU-Net: a self-configuring method for deep learning-based biomedical image segmentation. Nat Methods 18, 203–211.

Ito T, Maeno T, Tsuchikame H, Shishido M, Nishi K, Kojima S, Hayashi T and Suzuki K (2022) Adapting a low-count acquisition of the bone scintigraphy using deep denoising super-resolution convolutional neural network. Phys Med 100, 18–25.

Kim J, Lee JK and Lee KM (2016) Accurate image super-resolution using very deep convolutional networks. In: Proc IEEE Comput Soc Conf Comput Vis Pattern Recognit, 1646–1654.

Lei Y, Dong X, Wang T, Higgins K, Liu T, Curran WJ, Mao H, Nye JA and Yang X (2019) Whole-body PET estimation from low count statistics using cycle-consistent generative adversarial networks. Phys Med Biol 64, 215017.

Liang J, Cao J, Sun G, Zhang K, Van Gool L and Timofte R (2021) SwinIR: Image Restoration Using Swin Transformer. In: IEEE/CVF Int Conf Comput Vis Workshops, 1833–1844.

Lin G, Wu Q, Chen L, Qiu L, Wang X, Liu T and Chen X (2018) Deep unsupervised learning for image super-resolution with generative adversarial network. Signal Process Image Commun 68, 88–100.

Mao XJ, Shen C and Yang YB (2016) Image Restoration Using Convolutional Auto-encoders with Symmetric Skip Connections. In: Adv Neural Inf Process Syst 29, 2802–2810.

Ouyang J, Chen KT, Gong E, Pauly J. and Zaharchuk G (2019) Ultra-low-dose PET reconstruction using generative adversarial network with feature matching and task-specific perceptual loss. Med Phys 46, 3555–3564.

Rausch I, Ruiz A, Valverde-Pascual I, Cal-González J, Beyer T and Carrio I (2019)

Performance evaluation of the VereoS PET/CT system according to the NEMA NU2-2012 standard. *J Nucl Med* 60, 561–567.

Salvadori J, Imbert L, Perrin M, Karcher G, Lamiral Z, Marie PY and Verger A (2019) Head-to-head comparison of image quality between brain ¹⁸F-FDG images recorded with a fully digital versus a last-generation analog PET camera. *EJNMMI Res* 9, 61.

Salvadori J, Odille F, Verger A, Olivier P, Karcher G, Marie PY and Imbert L (2020) Head-to-head comparison between digital and analog PET of human and phantom images when optimized for maximizing the signal-to-noise ratio from small lesions. *EJNMMI Phys* 7, 11.

Song TA, Chowdhury SR, Yang F, Dutta J (2020a) PET image super-resolution using generative adversarial networks. *Neural Netw* 125, 83–91.

Song TA, Chowdhury SR, Yang F and Dutta J (2020b) Super-Resolution PET Imaging Using Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Comput Imaging* 6, 518–528.

De Summa M, Ruggiero MR, Spinosa S, Iachetti G, Esposito S, Annunziata S and Pizzuto DA (2024) Denoising approaches by SubtlePETTM artificial intelligence in positron emission tomography (PET) for clinical routine application. *Clin Transl Imaging* 12, 393–402.

Wang Z, Bovik AC, Sheikh HR and Simoncelli EP (2004) Image quality assessment: From error visibility to structural similarity. *IEEE Trans Image Process* 13, 600–612.

Wasserthal J, Breit HC, Meyer MT, Pradella M, Hinck D, Sauter AW, Heye T, Boll DT, Cyriac J, Yang S, et al. (2023) TotalSegmentator: Robust Segmentation of 104 Anatomic Structures in CT Images. *Radiol Artif Intell* 5, e230024.

Xue Y, Peng Y, Bi L, Feng D and Kim J (2023) CG-3DSRGAN: A classification guided 3D generative adversarial network for image quality recovery from low-dose PET images. In: *Proc 45th Annu Int Conf IEEE Eng Med Biol Soc*, 1–4.

Yang G, Li C, Yao Y, Wang G and Teng Y (2024) Quasi-supervised learning for super-resolution PET. *Comput Med Imaging Graph* 113, 102351.

Yoshimura T, Hasegawa A, Kogame S, Magota K, Kimura R, Watanabe S, Hirata K and Sugimori H (2022) Medical Radiation Exposure Reduction in PET via Super-Resolution Deep Learning Model. *Diagnostics (Basel)* 12, 872.

Zimmermann PA, Houdu B, Césaire L, Nakouri I, De Pontville M, Lasnon C and Aide N (2021) Revisiting detection of in-transit metastases in melanoma patients using digital 18F-FDG PET/CT with small-voxel reconstruction. *Annals of Nuclear Medicine* 35, 669–679.