

主 論 文

診断精度の向上： 頭頸部腫瘍のSimple Diffusion Kurtosis Imagingにおける前処理フィルターの評価

[緒言]

近年、脳梗塞や腫瘍の診断において、diffusion kurtosis imaging (DKI) が注目され、臨床画像診断における有用性が報告されているが、diffusion kurtosis (DK) imageの作成には、大幅な撮像時間、専用のソフトウェアを必要とするため、DKIの日常臨床への応用は進んでいない。

それらの問題を解決するため、先行研究にて、simple diffusion kurtosis imaging (SDI)が報告され、臨床応用されている。一方で、SDIでの短時間撮像により、得られたDK imageにはSDI特有のmean kurtosis (MK) 値のばらつきが目立つことが報告されている。

近年、Magnetic Resonance Imaging (MRI)における診断およびノイズ除去に対して、Gaussian filter (G)やmedian filter (M)、non local mean filter (N)による前処理の有用性が報告されている。

本研究の目的は、制限拡散用標準ファントムを用いたSDIにおいて、DK imageからMK値のばらつき改善のため、3種類のフィルターを用いた前処理の効果を調べ、フィルターのパラメータの最適な設定値を明らかにすること、さらにSDIの臨床研究において、腫瘍と正常組織の識別能力を示すarea under the curve (AUC) 値が向上するかを調べ、これらの最適なフィルターパラメータによるフィルター処理が頭頸部悪性腫瘍の診断能力を向上させることを目的とした。

[材料(対象、患者)と方法]

制限拡散用標準ファントムであるpolyethylene glycol (PEG) ファントムを使用した。このファントムは、臨床でのDK imageにおける正常組織から腫瘍組織までの幅広いMK値をPEG濃度の違いにより再現できる。PEG濃度として、0、40、80、および120mMのファントムを用い、0と40mM、80と120mMのファントムをそれぞれ、正常組織、腫瘍組織を表すためのファントムとして利用した。

対象患者は、日常診療の一環として頭頸部MRI検査を受け、病理検査で腫瘍性病変があると診断された27例のうち、このうち除外基準は、短径10mm以下の症例(10例)、腫瘍領域の画像診断で強いアーチファクトを認めた症例(3例)、転移がん(1例)とした。

ファントムでの撮像条件は、3.0TのMRI装置を使用し、20チャンネルのヘッド/ネックコイルを使用した。光ファイバー温度計をファントム内に設置し、MR撮像中のリアルタイムのファントム温度を計測した。ファントムの温度は、ファントム加温装置を設置し、人体と同様の37°Cに調整した。臨床での撮像条件は、3.0TのMRI装置を使用し、頭部と頸部のコイルを使用した。

ファントムdiffusion weighted (DW) imageの作成は、3種類(0、400、800 s/mm²)のb値と、4種類(0、40、80、120mM)のPEGファントムの濃度の計12種類のDW imageを撮像し、複数のPEG濃度のregion of interest (ROI)を組合せ、ファントムDW imageを作成した。

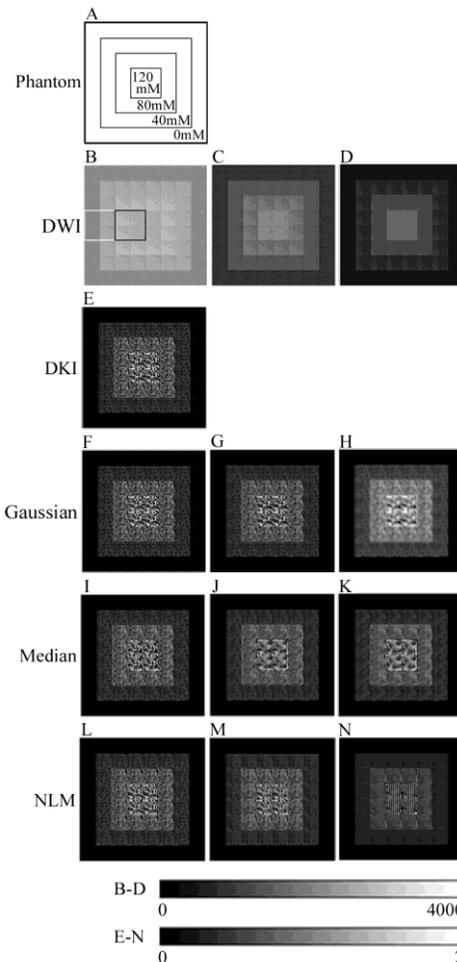


Figure 1. ファントムでのDiffusion-weighted (DW) images、diffusion kurtosis (DK) images、フィルター前処理後のDK image. (A) ファントムの構造。各濃度はpolyethylene glycolファントムの濃度を示す. (B) DW image (b -value = 0 s/mm^2), 黒色線は腫瘍ROI、白色線は正常ROI (C) DW image (b -value = 400 s/mm^2), (D) DW image (b -value = 800 s/mm^2) (E) DK image, (F) pre-Gaussian filter processing DK image ($\sigma = 0.1$) (G) pre-Gaussian filter processing DK image ($\sigma = 0.5$) (H) pre-Gaussian filter processing DK image ($\sigma = 1.0$) (I) pre-median filter processing DK image (radius = 0.5) (J) pre-median filter processing DK image (radius = 1.0) (K) pre-median filter processing DK image (radius = 1.5) (L) pre-NLM processing DK image ($\sigma = 5$) (M) pre-NLM processing DK image ($\sigma = 15$) (N) pre-NLM processing DK image ($\sigma = 30$). DWI: diffusion-weighted image; DKI: diffusion kurtosis image; NLM: non local mean filter.

フィルターによるDW imageの前処理とパラメーター設定は、G、M、Nの3種類の画像平滑化フィルターの効果を検討した。それぞれのDW imageに、G、M、Nの各フィルターによる前処理を加え、これを用いて、pre-filter processing DK imageを作成した。ここで、3種類のフィルターの特徴を説明する。

Gは、対象画素について、中心部に高い重み付けをするために、フィルターの重み係数をガウス分布に近づける画像平滑化フィルターである。

Mは、対象画素の値を対象画素近傍の画素群の中央値で置き換えて画像を平滑化する。フィルターのパラメーター「radius」は中央値が計算される領域の範囲を示す。

Nは、注目画素を中心とした対象ブロックと、類似性の高い参照ブロックの中心画素を集め、ブロック間の類似度が高ければ大きい重み、低ければ小さな重みを与え、周辺ブロックの中心画素の加重平均を計算することにより、画像を平滑化するフィルターである。

GとMを用いたDW imageの前処理として、ImageJを用いてGとMのフィルター処理機能を使用し、DW imageに処理をした。Nを用いた前処理はBiomedグループが開発したImageJプラグインを使用し、ImageJを用いたNのプラグイン機能によりDW imageを処理した。

ファントムでのフィルター処理のパラメーターの検討では、Gでは $\sigma=0.1$ から1.0まで、0.1間隔の計10段階、Mではradius=0.5から1.5まで、0.5間隔の計3段階、Nでは $\sigma=1, 2, 3, 4, 5, 6, 9, 10, 15, 20, 25, 30$ の計12段階に設定した。ファントムでの基礎研究の結果に基づき、臨床での検討では、Gでは $\sigma=0.5$ 、Mではradius=0.5、Nでは $\sigma=15$ に設定した。

今回の研究では、ファントムDW imageおよび、臨床症例においては、日常臨床のためにADC map作成用に撮像されたDW imageを用いて、SDIによりDK imageを作成した。SDIは、複数のb値でのDW imageを用いてADC mapと同時にDK imageを作成可能であり、画像解析ソフトであるImageJとMicrosoft Excelのマクロプログラムにより構成されている。

ファントム画像のROIの設定は、Figure 1Bに示すように、ファントムDK imageにおいて、腫瘍組織、正常組織部分に、腫瘍、正常ROIを設定して、評価に用いた。

臨床画像のROIの設定は、各症例ごとに、腫瘍面積が最大となるスライス断面を用いて、腫瘍部分に腫瘍ROIを設定し、正常ROIは、同じスライス上で明瞭に描出された咬筋等を中心とする筋肉に設定した。咬筋が不鮮明、不明瞭である場合、撮像範囲外である場合は、側頭筋、脊柱起立筋、外側翼突筋のうち最も明瞭に描出されている筋肉を用いた。これらのROIは、3人の放射線科医の協議のもと設定した。

画像解析は、DK imageにおける、ROI内のMK値を、各フィルターの有無により比較し、ROI内のMK値の正規性の検討、MK値のROI毎の比較、MK値のROI毎の等分散性の比較を行った。腫瘍ROIと正常ROIの識別能の評価には、受信者動作特性receiver operating characteristic (ROC) 曲線解析を用い、AUCの変化を検討した。各フィルターの有無による有意差を、ROC曲線の比較により解析した。AUC値の評価は、 $1.0\sim 0.9$ 、 $0.9\sim 0.8$ 、 $0.8\sim 0.7$ 、 $0.7\sim 0.6$ 、 $0.6\sim 0.5$ をそれぞれ、“excellent”、“very good”、“good”、“satisfactory”、and “unsatisfactory”と評価した。統計的に有意な差はp値 <0.05 とした。

[結果]

Figure 1Aは、ファントムの構造である。Figure 1B-D は3つのb値におけるファントムDW imageである。Figure 1Eは、Figure 1B-D のファントムDW imageとSDI法により得られたファントムDK imageである。Figure 1F、1G、1Hは、Figure 1B-D にそれぞれGの $\sigma = 0.1, 0.5, 1.0$ で前処理したDK imageである。Figure 1のPanels I、J、Kは、Figure 1B-D にそれぞれMのradius = 0.5、1.0、1.5で前処理したDK imageである。Figure 1のPanels L、M、Nは、Figure 1B-D にそれぞれNの $\sigma = 5, 15, 30$ で前処理したDK imageである。

Table 1はファントムのMK値の中央値の変化について示す。腫瘍ROIと正常ROIのMK値の中央値をフィルターあり、なしで比較し、 σ とradiusの範囲において、いずれのフィルターでも、腫瘍ROIと正常ROIいずれも、MK値に有意な変化は見られなかった。

Table 1. Variation in the median value of the phantom with filter parameters.

Filter Type	Parameter	Tumor ROI	<i>p</i> -Value	Normal ROI	<i>p</i> -Value
		Median (Q1, Q3)		Median (Q1, Q3)	
Gaussian	$\sigma = 0$	0.715 (0.327, 1.014)		0.055 (0.000, 0.346)	
	$\sigma = 0.1$	0.715 (0.327, 1.014)	1.00	0.055 (0.000, 0.346)	1.00
	$\sigma = 0.2$	0.715 (0.327, 1.014)	1.00	0.055 (0.000, 0.346)	1.00
	$\sigma = 0.3$	0.717 (0.334, 1.011)	1.00	0.058 (0.000, 0.347)	1.00
	$\sigma = 0.4$	0.710 (0.406, 0.981)	1.00	0.075 (0.000, 0.349)	1.00
	$\sigma = 0.5$	0.712 (0.504, 0.920)	1.00	0.104 (0.000, 0.358)	1.00
	$\sigma = 0.6$	0.718 (0.556, 0.879)	1.00	0.153 (0.000, 0.358)	1.00
	$\sigma = 0.7$	0.728 (0.597, 0.869)	1.00	0.179 (0.000, 0.356)	1.00
	$\sigma = 0.8$	0.731 (0.618, 0.856)	1.00	0.206 (0.000, 0.356)	1.00
	$\sigma = 0.9$	0.730 (0.632, 0.854)	0.76	0.225 (0.000, 0.353)	1.00
	$\sigma = 1.0$	0.733 (0.645, 0.845)	0.47	0.232 (0.000, 0.353)	1.00
Median	Radius = 0	0.715 (0.327, 1.014)		0.055 (0.000, 0.346)	
	Radius = 0.5	0.713 (0.525, 0.905)	1.00	0.027 (0.000, 0.351)	1.00
	Radius = 1.0	0.692 (0.562, 0.874)	1.00	0.066 (0.000, 0.352)	1.00
	Radius = 1.5	0.701 (0.558, 0.855)	1.00	0.066 (0.000, 0.346)	0.74
NLM	$\sigma = 0$	0.715 (0.327, 1.014)		0.055 (0.000, 0.346)	
	$\sigma = 1$	0.723 (0.317, 1.013)	1.00	0.051 (0.000, 0.344)	1.00
	$\sigma = 2$	0.723 (0.393, 0.982)	1.00	0.031 (0.000, 0.344)	1.00
	$\sigma = 3$	0.707 (0.430, 0.938)	1.00	0.041 (0.000, 0.351)	1.00
	$\sigma = 4$	0.705 (0.451, 0.951)	1.00	0.067 (0.000, 0.367)	1.00
	$\sigma = 5$	0.703 (0.458, 0.951)	1.00	0.061 (0.000, 0.354)	1.00
	$\sigma = 6$	0.714 (0.447, 0.952)	1.00	0.077 (0.000, 0.360)	1.00
	$\sigma = 9$	0.718 (0.457, 0.962)	1.00	0.049 (0.000, 0.358)	1.00
	$\sigma = 10$	0.718 (0.454, 0.946)	1.00	0.030 (0.000, 0.353)	1.00
	$\sigma = 15$	0.732 (0.514, 0.927)	1.00	0.024 (0.000, 0.351)	1.00
	$\sigma = 20$	0.741 (0.555, 0.904)	1.00	0.067 (0.000, 0.354)	1.00
	$\sigma = 25$	0.727 (0.578, 0.892)	1.00	0.092 (0.000, 0.364)	1.00
	$\sigma = 30$	0.718 (0.583, 0.893)	1.00	0.057 (0.000, 0.360)	1.00

ROI: region of interest; Q1: the lower quartile value under which 25% of data points are found, in increasing order; Q3: the upper quartile value under which 75% of data points are found, in increasing order; NLM: nonlocal means. *p* indicates the result of the Kruskal-Wallis test with Holm's test to compare the signal values between the tumor and normal ROIs in the images obtained with and without a filter.

Table 2は、ファントムにおける分散とAUCの変化の変化を示す。腫瘍ROIと正常ROIのMK値の分散をフィルターあり、なしで比較し、 σ とradiusの増加は腫瘍ROIのMK値の分散を減少させた。また、ROC曲線解析によるAUC値を用いて、腫瘍ROIと正常ROIの識別性を評価した。 σ とradiusが増加するとAUC値が増加し、腫瘍組織と正常組織の識別能力が向上することが示された。腫瘍ROIのMK値の分散がGでは $\sigma = 0.4$ 以上、Mではradius = 0.5以上、Nでは $\sigma = 2$ 以上で、有意に減少し、AUC値はGでは $\sigma = 0.3$ 以上、Mではradius = 0.5以上、Nでは $\sigma = 2$ 以上で、有意に増加した。Gでは $\sigma = 0.5$ 以上、Mではradius = 0.5以上、Nでは $\sigma = 15$ 以上で、AUC値が0.9以上の“excellent”となった。この結果から、以後の臨床における解析には、AUC値が“excellent”となるGでの $\sigma = 0.5$ 、Mでのradius = 0.5、Nでの $\sigma = 15$ を用いた。

Table 2. Change in the variance in the mean kurtosis values and the area under the receiver operating characteristic curve values for each filter parameter in the phantom.

Filter		Homogeneity Evaluated by Fligner–Killeen Test		Discernment Ability
Filter Type	Filter Parameter	<i>p</i> -Value for Tumor ROI	<i>p</i> -Value for Normal ROI	AUC Value
Gaussian	$\sigma = 0.0$			0.835
	$\sigma = 0.1$	1.000	1.000	0.835
	$\sigma = 0.2$	0.999	1.000	0.835
	$\sigma = 0.3$	0.637	0.000	0.837 *
	$\sigma = 0.4$	0.000	0.000	0.865 *
	$\sigma = 0.5$	0.000	0.003	0.912 *
	$\sigma = 0.6$	0.000	0.567	0.948 *
	$\sigma = 0.7$	0.000	0.962	0.967 *
	$\sigma = 0.8$	0.000	0.502	0.978 *
	$\sigma = 0.9$	0.000	0.945	0.984 *
	$\sigma = 1.0$	0.000	0.854	0.988 *
Median	Radius = 0			0.835
	Radius = 0.5	0.000	0.000	0.919 *
	Radius = 1.0	0.000	0.000	0.956 *
	Radius = 1.5	0.000	0.001	0.965 *
NLM	$\sigma = 0$			0.835
	$\sigma = 1$	0.445	0.000	0.836
	$\sigma = 2$	0.041	0.000	0.858 *
	$\sigma = 3$	0.000	0.000	0.871 *
	$\sigma = 4$	0.000	0.000	0.881 *
	$\sigma = 5$	0.000	0.000	0.884 *
	$\sigma = 6$	0.000	0.000	0.880 *
	$\sigma = 9$	0.000	0.000	0.889 *
	$\sigma = 10$	0.000	0.000	0.896 *
	$\sigma = 15$	0.000	0.000	0.924 *
	$\sigma = 20$	0.000	0.000	0.957 *
	$\sigma = 25$	0.000	0.002	0.959 *
	$\sigma = 30$	0.000	0.000	0.965 *

ROI: region of interest; AUC: area under the receiver operating characteristic curve; NLM: nonlocal means. *p*-value indicates the results of the Fligner–Killeen homogeneity of variance test to compare the variance between the images obtained with and without a filter for the tumor and normal ROIs. The AUC value indicates the ability to discern between the tumor and normal tissues. * indicates a significant difference ($p < 0.001$) in AUC values between the tumor and normal ROIs in the images obtained with and without a filter.

Table 3は、臨床における症例の情報について示す。各症例に設定したROI内の総画素数は、腫瘍ROIが2,702、正常ROIが2,142であり、The permutation test ($p = 0.3282$) と Levene's test ($p = 0.1525$)にて、腫瘍と正常の間に有意差はみられなかった。このため、各症例の腫瘍ROIの全ピクセルと正常ROIの全ピクセルの各MK値を1つにまとめ、以後の両者のMK値の解析を行った。

Table 3. Case information and the site and number of pixels of the regions of interest.

Case	Histological Classification	ROI Setting			
		Tumor ROI *		Normal ROI **	
		Position	Number of Pixels	Position	Number of Pixels
1	Squamous cell carcinoma	Maxilla	434	Erector spinae muscle	40
2			334	Masseter muscle	119
3			219	Masseter muscle	214
4			132	Lateral pterygoid muscle	100
5		Mandible	63	Masseter muscle	87
6		Tongue	289	Masseter muscle	322
7			245	Masseter muscle	65
8			21	Erector spinae muscle	300
9	Adenoid cystic carcinoma	Palate	412	Temporal muscle	200
10			59	Masseter muscle	177
11	Acinic cell carcinoma	Parotid gland	223	Masseter muscle	110
12	Malignant lymphoma	Maxilla	154	Masseter muscle	186
13	Osteosarcoma	Mandible	117	Erector spinae muscle	222

ROI: region of interest. * ROI of the tumor tissue set on the slice, showing the maximum area of the tumor. ** ROI of the normal tissue set on the erector spinae, masseter, lateral pterygoid, or temporalis muscle on a slice of tumor ROI.

各症例において、3つのb値のDW imageからDK imageを作成した。図2に症例9の画像を示す。ファントムでの検討で、AUC値が“excellent”となったGでの $\sigma = 0.5$ 、Mでのradius = 0.5、Nでの $\sigma = 15$ の前処理により、各ROI内の画像が平滑化した。

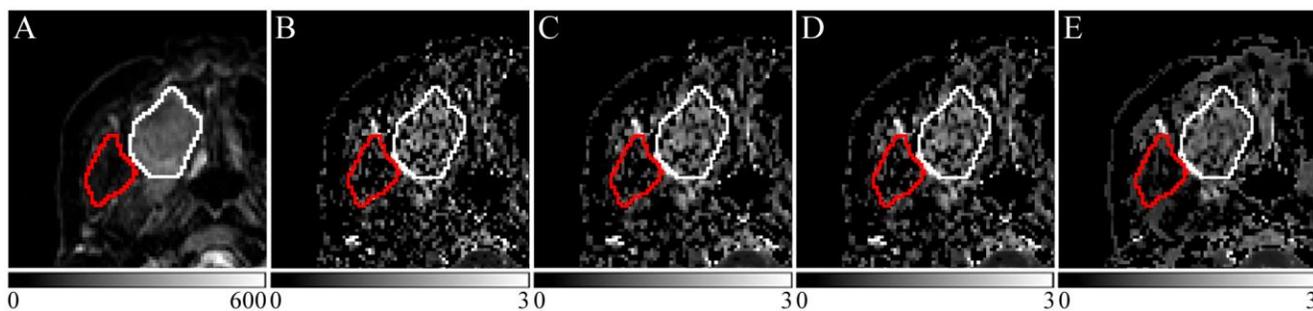


Figure 2. Clinical images of case 9. (A) Diffusion-weighted (DW) image ($b = 0 \text{ s/mm}^2$). (B) Diffusion kurtosis (DK) image. (C) Pre-Gaussian filter processing DK image ($\sigma = 0.5$). (D) Pre-median filter processing DK image ($\sigma = 0.5$). (E) Pre-nonlocal mean filter (NLM) processing DK image ($\sigma = 15$). The white line indicates the tumor region of interest (ROI), and the red line indicates a normal ROI surrounding the right temporalis muscle.

Figure 3に臨床における腫瘍ROIと正常ROIのMK値、ピクセル解析による腫瘍ROIと正常ROIのMK値を示す。腫瘍ROIのMK値は、いずれのフィルターでも、フィルターの有無により有意差はみられない。正常ROIのMK値は、NLMフィルターのみフィルターの有無による有意差 ($p < 0.05$) がみられた。GとMでは、フィルターの有無により有意差はみられない。フィルターの有無によらず、腫瘍ROIと正常ROIには有意差がみられた。

各フィルターを使用した場合と使用しなかった場合のMK値の分散は、腫瘍ROIと正常ROIについてそれぞれFligner-Killeen分散均質性検定にて、すべてのフィルターについて改善された ($p < 0.001$)。

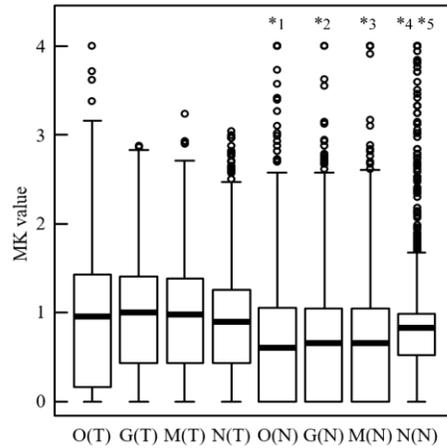


Figure 3. Mean kurtosis (MK) values of the tumor and normal regions of interest (ROIs) in clinical practice. Box-and-whisker diagram of the MK values of the tumor and normal ROIs in the pixel analysis. The vertical axis is the MK value. The horizontal thick line in each box represents the median (50th percentile) of the measured values; the top and bottom of the box represent the 25th and 75th percentiles, respectively; and the whiskers indicate the range of observed data points from the maximum to minimum within the 1.5 quartile range indicated by the box. Circles indicate outliers. O(T): unfiltered diffusion kurtosis (DK) image for the tumor tissue; G(T): pre-Gaussian filter processing DK image for the tumor tissue; M(T): pre-median filter processing DK image for the tumor tissue; N(T): pre-nonlocal mean filter (NLM) for the tumor tissue processing DK image; O(N): unfiltered DK image for the normal tissue; G(N): pre-Gaussian filter processing DK image for the normal tissue; M(N): pre-median filter processing DK image for the normal tissue; N(N): pre-NLM processing DK image for the normal tissue. *p*-values reflect comparisons between two groups using the Kruskal-Wallis test and Holm's method. *1 for O(T), *2 for G(T), *3 for M(T), *4 for N(T), and *5 for O(N), indicating a significant difference of $p < 0.001$.

Figure 4に臨床における腫瘍と正常組織の識別能を示す。フィルター未使用の場合のAUC値が0.627であるのに対し、Gでは0.641 ($p < 0.0001$)、Mでは0.638 ($p < 0.05$)と有意に識別能が改善した。一方NLMでは0.558 ($p < 0.0001$)と有意に悪化した。

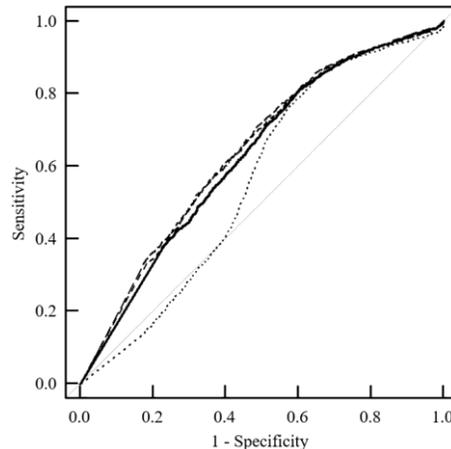


Figure 4. Distinguishability between the tumor and normal tissues in clinical practice. Receiver operating characteristic (ROC) curves based on the pixel analysis of the mean kurtosis (MK) values for the tumor and normal ROIs are indicated as a solid line (without filter), long dashed line (Gaussian filter), dashed line (median filter), and dotted line (nonlocal mean filter).

[考察]

この報告は、SDIを用いたDKIにおいて、前処理フィルターの臨床における有用性を示した最初の報告である。ファントムを用いた基礎的検討にて、DK imageを作成するために必要なDW imageに対するG、M、Nによる前処理を行い、DK imageのMK値のばらつきを少なくするフィルターの至適パラメーターを明らかにし、臨床検討にて、GあるいはMの至適パラメーターによる前処理は、腫瘍組織と正常組織のMK値に有意な変化を与えず均一化し、腫瘍組織と正常組織との識別能が有意に改善した。

近年、DKIの1つの方法としてSDIが報告されており、ImageJとExcelの2つの一般的で安価なソフトウェアを用いてDK imageを作成する方法の報告や、日常診療において、ADC map作成時に用いられる低い最大b値を用いて、3つのb値による3軸でのDW image撮像により、ファントムと健常ボランティアのADC mapとDK imageを同時に得る高速DKI法を報告している。このSDIを用いて、頭頸部腫瘍と正常組織の鑑別におけるDKIの有用性を報告し、頭頸部嚢胞性疾患の鑑別におけるDKIの有用性を報告した。これまでのSDIの報告において、得られたDK imageには、ざらつきが多く、SDI固有のMK値のばらつきが顕著であることが指摘されており、本研究は、前処理フィルターによるMK値の均一化と臨床における診断能の改善を明らかにし、SDIにおける有用性を示した。

この基礎研究では、制限拡散標準ファントムとして開発されたPEGファントムを使用した。このファントムのMK値は、過去の3T MRIでの臨床研究における様々な腫瘍のMK値の大部分をカバーできると報告されている。今回の研究では、腫瘍と正常組織のそれぞれの臨床における不均一なMK値を再現するため、2種類の濃度のPEGファントムを組み合わせる研究対象として利用した。腫瘍のファントムとしてPEG80mMと120mMのファントムを組合せたMK値は0.7であり、先行研究の脳腫瘍や、胃癌や肝細胞癌のMK値に近い。

SDIのような、軸数の少ないDK imageにはMK値のばらつきがみられる。過去に、DKIに対して、フィルター処理を用いたいくつかの報告がある。DK imageの元画像であるDW imageに対する前処理フィルターの有用性に関する報告と、作成したDK imageに対する後処理フィルターの有用性を報告した報告がある。我々の知る限り、フィルターの有無を比較して、フィルター処理の有用性を明らかにした臨床研究は見られない。

従来のDKIと比較して、軸数と最大b値を低く設定することの影響については、過去のSDIに関する報告において、妥当性が報告されており、また、3軸方向での撮像に関しては、DKIの高速化の手段として、多くの臨床研究が、3軸方向での撮像のDKIの臨床的有用性を報告している。最小b値については、その設定がintravoxel incoherent motion (IVIM)に影響する可能性があるが、過去のDKIの臨床研究のほとんどは、最小b値 0 s/mm^2 の撮像でのMK値を報告している。

この研究の限界は、今回の臨床研究での症例数が十分ではないことである。さらに今回研究使用したフィルターは3種類で、いずれも前処理に用いた。DK imageのフィルターの検討として、他のフィルターの利用や後処理での検討など、更なる診断能向上のための研究が必要である。さらに、本研究では、複数の観察者によるROI設定の違いがAUCに及ぼす影響については検討しなかったが、これは今後の研究課題かもしれない。

[結論]

DKIの1つであるSDIに対して、GとMのフィルターが診断能の向上に役立つことを、基礎的、臨床的に明らかにした。本報告は、頭頸部腫瘍の診断能を向上させるために、SDIにおけるGおよびMにおける前処理フィルターの有用性を実証した最初の報告である。