

明 細 書

発明の名称：

医療用画像生成方法及び装置、人工知能モデル学習方法及び装置、並びにプログラム

技術分野

[0001] 本発明は、患者の磁気共鳴（MR）画像から陽電子放出断層撮影（PET）に類似する合成画像を生成するための方法、装置及びプログラムに関する。

背景技術

[0002] ^{11}C -Methionine陽電子放出断層撮影(以下、MET-PETという。)は、脳腫瘍が疑われる患者に対して実施され、活発なアミノ酸代謝の領域におけるメチオニンの集積を評価する。MET-PET検査は、グリオーマのグレーディング、予後予測、及び腫瘍の範囲の描出などに有用である。近年のガイドラインは、グリオーマ患者の術前評価のためにMET-PET検査の利用を支持している。しかしながら、MET-PET検査は、サイクロトロン及びスキャナーを必要とし、したがって、検査を利用できる施設が限られ、グリオーマが疑われるすべての患者がMET-PET検査を受けられるわけではない。更に、MET-PET検査は患者の放射線被ばくを伴う。

[0003] グリオーマについては、メチオニンの集積及び磁気共鳴(CE-MR)検査の造影T1強調像の増強の両方が細胞増殖及び血管新生を示すことが報告されている（非特許文献1－4）。これは、MET-PETとCE-MRの特徴が互いに相関していることを示唆している。

[0004] 近年、深層学習による画像間変換(image to image translation)技術が開発された（非特許文献5－8）。画像間変換モデルは、画像間の特徴を抽出できる敵対的生成ネットワークの応用に関する（非特許文献9）。例えば、減衰補正用のコンピュータ断層撮影画像が ^{18}F -2-フルオロ-2-デオキシ-D-グルコース陽電子放出断層撮影(FDG-PET)画像から生成され（非特許文献10）

、脳のMR画像が脳のFDG-PET画像から生成されている（非特許文献11）。

先行技術文献

非特許文献

[0005] 非特許文献1: Langen KJ, Muhlensiepen H, Holschbach M, et al: Transport mechanisms of 3-[123I]iodo-alpha-methyl-L-tyrosine in a human glioma cell line: comparison with [3H]methyl-L-methionine. J Nucl Med 41: 1250-5, 2000

非特許文献2: Kracht LW, Friese M, Herholz K, et al: Methyl-[11C]-L-methionine uptake as measured by positron emission tomography correlates to microvessel density in patients with glioma. Eur J Nucl Med Mol Imaging 30:868-73, 2003

非特許文献3: Tynninen O, Aronen HJ, Ruhala M, et al: MRI enhancement and microvascular density in gliomas. Correlation with tumor cell proliferation. Invest Radiol 34:427-34, 1999

非特許文献4: Sadeghi N, Salmon I, Decaestecker C, et al: Stereotactic comparison among cerebral blood volume, methionine uptake, and histopathology in brain glioma. AJNR Am J Neuroradiol 28:455-61, 2007

非特許文献5: LeCun Y, Bengio Y, Hinton G: Deep learning. Nature 521:436-44, 2015

非特許文献6: Hinton G: Deep Learning-A Technology With the Potential to Transform Health Care. JAMA 320:1101-1102, 2018

非特許文献7: Mirza M, Osindero S: Conditional Generative Adversarial Nets, 2014, pp arXiv:1411.1784

非特許文献8: Ueda D, Shimazaki A, Miki Y: Technical and clinical overview of deep learning in radiology. Jpn J Radiol 37:15-33, 2019

非特許文献9: Mirza M, Osindero S: Conditional Generative Adversarial Nets. arXiv e-prints:arXiv:1411.1784, 2014

非特許文献10: Armanious K, Jiang C, Fischer M, et al: MedGAN: Medical

image translation using GANs. Comput Med Imaging Graph 79:101684, 2020

非特許文献11: Bazangani F, Richard FJP, Ghattas B, et al: FDG-PET to T1 Weighted MRI Translation with 3D Elicit Generative Adversarial Network (E-GAN). Sensors (Basel) 22, 2022

発明の概要

発明が解決しようとする課題

[0006] 磁気共鳴(MR)及び陽電子放出断層撮影(PET)画像間の潜在的な相関に鑑み、発明者は画像間変換技術を用いることで患者のMR画像からPET様画像を生成できると考え、本発明に至った。ここで、対象となる疾患は、グリオーマに限られず、その他の腫瘍、更には他の疾患でもよい。また、患者は、ヒトに限らず動物でもよい。更に、MR画像と相関し得る限り、 ^{11}C -Methionine PET画像に限られず他の種類のPET画像でもよい。

すなわち、本発明の目的は、患者のMR画像からPETに類似した合成画像を生成するための方法、装置及びプログラムを提供することであり、合成画像の生成のための人工知能モデルの学習を含むものである。

課題を解決するための手段

[0007] 上述した課題を解決すべく、本発明の第1の態様は、ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴(MR)画像を取得し、前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影(PET)画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する、ステップを実行させることを特徴とする医療用画像生成方法、を提供する。

[0008] 本発明の医療用画像生成方法では、前記人工知能モデルが、入力されたMR画像から合成画像を生成する生成器、及び、入力されたMR画像及び生成された合成画像の組、又は、入力されたMR画像及び入力されたMR画像に

対応するPET画像の組を受け付けて、真偽を判定する識別器を含むことが好ましい。

[0009] また、本発明の医療用画像生成方法では、前記学習データが、MR画像における複数枚のスライス、及び、当該MR画像に対応するPET画像における1枚のスライスの組から構成されること、が好ましい。

[0010] また、本発明の医療用画像生成方法では、前記学習データが、全体のMR画像、及び、前記全体のMR画像から病変の領域が切り抜かれた切り抜き画像のペアとして構成されること、が好ましい。

[0011] また、本発明の第2の態様は、
ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴（MR）画像を取得し、
前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する、
ステップを実行させるためのプログラムを提供する。

[0012] 本発明の第3の態様は、
ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴（MR）画像を取得する取得部と、
前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを記憶する記憶部と、
前記学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する画像生成部と、
を備えることを特徴とする医療用画像生成装置、を提供する。

[0013] 本発明の第4の態様は、
特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を取得し、
取得されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに

学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する、

ステップを含むことを特徴とする人工知能モデル学習方法、を提供する。

[0014] 本発明の第5の態様は、

特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を取得し、

取得されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する、

ステップを実行させるためのプログラム、を提供する。

[0015] 本発明の第6の態様は、

特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を記憶する記憶部と、

、

記憶されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する学習部と、

を備えることを特徴とする人工知能モデル学習装置、を提供する。

ここで、上記の各方法はコンピュータ実装の方法である。また、上記の各プログラムは、非一時的コンピュータ読取り可能な記憶媒体に記憶され、プロセッサにより実行されていてよい。

発明の効果

[0016] 本発明によれば、患者のMR画像からPET画像に類似した合成画像を生成することができる。これにより、MR検査のみを受けた患者に対してPET検査と同等の診断を提供し得る。したがって、制約的な資源の下にある患者に対して、より充実した診断材料を提供することができる。

図面の簡単な説明

[0017] [図1]医療用画像生成装置10のソフトウェア構成を示すブロック図である。

[図2]医療用画像の生成手順を示すフローチャートである。

[図3]人工知能モデル学習装置20の機能構成を示すブロック図である。

[図4]人工知能モデルの学習手順を示すフローチャートである。

[図5]医療用画像生成装置10及び人工知能モデル学習装置20を構成するコンピュータのハードウェア構成を示すブロック図である。

[図6]学習モデルの概略を示す図である。

[図7]陽電子放出断層撮影(PET)-磁気共鳴(MR)画像ペアの登録の一例を示す図である。

[図8]各ピクセルの相対値表示の一例を示す図である。

[図9]3枚のMRスライス及び1枚のPETスライスのペアの一例を示す図である。

[図10]切り抜かれた病変画像の作成の一例を示す図である。

[図11]CE-MR画像、合成MET-PET画像及び実際のMET-PET画像の一例を示す図である。

[図12]受信者動作特性(ROC)解析及び全生存期間(OS)解析の結果を示すグラフである。

[図13]U-Netの説明図である。

発明を実施するための形態

[0018] 以下、本発明の代表的な実施形態を、図面を参照しつつ詳細に説明する。

ただし、本発明はこれら図面に限定されるものではない。また、図面は、本発明を概念的に説明するためのものであるから、理解容易のために、必要に応じて寸法、比又は数を誇張又は簡略化して表している場合もある。

[0019] 1. 医療用画像生成装置10及び方法

医療用画像生成装置10は、患者の磁気共鳴(MR)画像から陽電子放出断層撮影(PET)画像様の合成画像(以下、合成PET画像ということがある。)を生成するコンピュータである。医療用画像生成装置10は、1台のコンピュータでもよいし、複数のコンピュータを含むシステムとして構成されてもよい。

本実施形態では、患者としてヒトを想定しているが、患者は動物でも構わない。また、想定される疾患として腫瘍、特に脳腫瘍が挙げられるが、これに限られず、例えばてんかん、アルツハイマーなどの他の疾患にも適用可能である。

MR画像としては造影T1強調（CE-MR）画像を想定しているが、これに限られず、例えば単純T1強調画像、T2強調画像、拡散強調画像も利用可能である。

[0020] 図1に示すように、医療用画像生成装置10は、取得部11、画像生成部13、学習済みモデル記憶部15、及び画像出力部17を含む。

取得部11は、特定患者のMR画像を取得する。取得部11は、MR画像を生成するMR撮影装置でもよいし、MR撮影装置又は外部装置からMR画像を通信インターフェイスを介して受信して記憶するメモリでもよい。

画像生成部13は、学習済みモデル記憶部15に記憶された学習済みモデルを用いて、特定患者のMR画像から合成PET画像を生成する。ここに、学習済みモデルは、患者群のMR画像と当該MR画像に対応するPET画像とを学習データとして人工知能モデルに学習させることで得られるものである。人工知能モデル及び学習の詳細は追って述べる。

画像出力部17は、生成された合成PET画像を外部装置に送信し、印刷し、又はディスプレイに表示する。

[0021] 図2を参照して、医療用画像を生成するための大まかな手順を説明する。かかる手順は、医療用画像生成装置10として機能するコンピュータにより実行され得る。

ステップS11において、ある疾患が疑われる特定の患者のMR画像を取得する。ステップS11は、上述した取得部11によって実行されてよい。

ステップS12において、学習済みモデルを用いて、取得されたMR画像から合成PET画像を生成する。ステップS12は、上述した画像生成部13によって実行されてよい。

ステップS13において、生成された合成PET画像を出力する。ステッ

プS 1 3は、上述した画像出力部 1 7によって実行されてよい。

合成PET画像は、医師による当該患者の診察及び診断に利用され得る。

特に、PET装置が利用可能でない場合に合成PET画像は有用である。

[0022] 2. 人工知能モデル学習装置 2 0 及び方法

人工知能モデル学習装置 2 0は、学習済みモデルを生成するコンピュータであり、1台のコンピュータでもよいし、複数のコンピュータを含むシステムとして構成されてもよい。人工知能モデル学習装置 2 0は、医療用画像生成装置 1 0と一体化された1台のコンピュータでもよいし、医療用画像生成装置 1 0とは別のコンピュータでもよい。

図3に示すように、人工知能モデル学習装置 2 0は、学習部 2 1、学習データ記憶部 2 3、人工知能モデル記憶部 2 5、及びモデル出力部 2 7を含む。

[0023] 学習部 2 1は、学習データを用いて人工知能モデルを学習させ、学習済みモデルを生成する。本実施形態では、深層学習技術の中でも、生成モデルの一種である敵対的生成ネットワーク（GAN）が好適に利用されるが、MR画像からPET様画像を生成できる限り、他の生成モデル、例えば変分自己符号化器（VAE）又は拡散モデルが用いられてもよい。

ここで、GANは、生成器及び識別器を備えている。生成器は、MR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する。識別器は、生成器が生成した合成画像と本物のPET画像とを受け取って、その真偽を判定する（図6参照）。これらの2つのネットワークを交互に競合させ、学習を進めることで、生成器は本物のPET画像に近い合成画像を生成できるようになる。

より具体的には、2つのネットワークの競合関係は、次式で表される損失関数 L を共有させることで表現される。すなわちペア画像 (x, y) に対して、生成器 G （画像 x から画像 $G(x)$ を生成する）は損失関数 L の値を小さくすることを目的に、識別器 D は損失関数 L の値を大きくすることを目的に学習される。

[数1]

$$L(G, D) = \mathbb{E}_{x,y} [\log D(x, y)] + \mathbb{E}_x [\log (1 - D(x, G(x)))]$$

ただし、

$$D(x, y) = \begin{cases} 1 & \text{if 画像 } x \text{ も 画像 } y \text{ も 本物} \\ 0 & \text{otherwise} \end{cases}$$

本実施形態では、GANの中でも、画像間の特徴を変換するモデルであるpix2pixが好適に利用されるが、これに限られるものではない。pix2pixモデルが使用される場合、Gの学習は、画像G(x) になるべく画像xに近づくように、損失関数L(G, D)にL1距離を加味した次式を最小化することで行う。

[数2]

$$L(G, D) + \lambda \mathbb{E}_{x,y} [\|y - G(x)\|_1]$$

【 0 0 2 4 】

[0024] 学習データ記憶部23は、学習データを記憶する。学習データは、ある疾患と診断された患者のMR画像及びPET画像の組であり、前処理が施されていることが好ましい。主な前処理として、MR画像の複数枚のスライスにPET画像の1枚のスライスを対応させる処理、及び、フルサイズのMR画像及びPET画像（フル画像）から病変部位のみを切り抜いて又はトリミングして切り抜き画像を生成する処理が施されてよい。PET画像の1枚のスライスに対応するMR画像は、2枚以上の連続したスライスからなることが好ましく、連続した3枚以上のスライスからなることが更に好ましい。前処理の詳細は追って述べる。なお、「スライス」とは、MR撮影やPET撮影で得られた、立体データの中の任意の領域の断面のことである。

人工知能モデル記憶部25は、人工知能モデル及び学習済みモデルを記憶する。

モデル出力部27は、生成された学習済みモデルを内部又は外部の記憶媒体に記憶し、あるいは医療用画像生成装置10などの外部コンピュータに送信する。

[0025] 図4を参照して、人工知能モデルを学習させるための大まかな手順を説明する。かかる手順は、人工知能モデル学習装置20として機能するコンピュータにより実行され得る。

ステップS21において、学習データとして患者のMR画像及びPET画像を収集し、登録する。ステップS21は、学習データ記憶部23によって実現され得る。画像の登録前に必要な前処理が施されてもよい。主な前処理は上記のとおりであり、他の前処理は画像のリサイズ、リスライス、及び正規化でもよい。

ステップS22において、登録された学習データを用いて人工知能モデルを学習させ、学習済みモデルを得る。ステップS22は、学習部21によって実現され得る。

ステップS23において、得られた学習済みモデルを記憶し、例えば医療用画像生成装置10などの他の装置に送信してもよい。ステップS23は、人工知能モデル記憶部25及びモデル出力部27によって実現され得る。

[0026] 3. 医療用画像生成装置10及び人工知能モデル学習装置20を構成するコンピュータ

図5は、医療用画像生成装置10及び人工知能モデル学習装置20を構成するコンピュータ100のハードウェア構成の一例を示す。図示するように、コンピュータ100は、プロセッサ101、メモリ103、及び通信インターフェイス105を含み、更に入力装置107及び出力装置109を含んでいてもよい。

[0027] プロセッサ101は、各種プログラム及びデータをメモリ103に読み出して実行することで、医療用画像生成装置10及び人工知能モデル学習装置20としての各種機能を実現する。プロセッサ101は、中央演算装置(CPU)、グラフィックス・プロセッシング・ユニット(GPU)、マイクロプロセッサなどの半導体集積回路で構成されてよい。

メモリ103は、各種のデータやプログラムを記憶する、ランダム・アクセス・メモリ(RAM)及びリード・オンリー・メモリ(ROM)である。

メモリ 103 は、非一時的コンピュータ読取り可能な記憶媒体であり、例えばハードディスクドライブやソリッドステートドライブ、フラッシュメモリを含む。

通信インターフェイス 105 は、有線及び無線の通信ネットワークに接続するためのインターフェイスであり、例えばイーサネット（登録商標）に接続するためのアダプタ、公衆電話回線網に接続するためのモデム、無線通信を行うための無線通信機、シリアル通信のための USB（Universal Serial Bus）コネクタや RS 232C コネクタなどである。

入力装置 107 は、各種データを入力する、例えばキーボード、マウス、タッチパネル、ボタン、マイクロフォンなどである。

出力装置 109 は、各種データを出力する、例えばディスプレイ、プリンタ、スピーカなどである。出力装置 109 は、通信インターフェイス 105 を介して外部コンピュータ又は外部機器に各種データを送信してもよい。

[0028] 4. 本実施形態の効果

本実施形態によれば、患者の MR 画像から PET 画像に類似する合成画像を生成することができる。

PET 検査は、サイクロトロン、PET スキャナ、医療スタッフ及び時間を要する点で資源集約的であり、高い医療コストに通じ得る。更に、PET 検査は患者の放射線被爆を伴う。これに対して、合成 PET 画像は、上述した不都合や追加の検査がなく、しかも、より普及している MR 画像から取得され得る。したがって、PET 検査が利用可能でない場合に、合成 PET 画像は、脳腫瘍等の疾患の鑑別及び予後予測を容易にすることが期待される。

[0029] 5. 実施例

図 6 - 図 13 を参照して、本実施形態の実施例を説明する。

ここでは、グリオーマが疑われる患者に対して実施された MR 検査によって得られた造影 T1 強調（CE-MR）画像から PET 様の合成画像を生成するように機械学習が行われる場面を例示的に挙げる。ただし、本手法は、グリオーマの診断に限定されるものではなく、グリオーマ以外の腫瘍、更には他の

疾患の診断にも適用可能である。

また、学習データとして、造影T1強調画像とともに ^{11}C -Methionine PET(MET-PET)画像が用いられるが、 ^{18}F -フルオロデオキシグルコース (FDG)PET画像などの他のPET画像が使用されてもよい。

[0030] 5-1. 実施例の概略

発明者は、MET-PETとCE-MR検査の両方を施行された患者のデータを収集した。同じ患者からのMET-PETとCE-MR画像をペアにした。かかる画像ペア群を用いて、画像間変換AIモデルをトレーニングし、検証し及びテストした。その後、学習済みモデルの外部検証を行い、グリオーマ患者のCE-MR画像から生成された合成MET-PET画像のグレーディング及び予後予測に関する性能を示した。

以下、実施例を詳細に説明する。

[0031] 5-2. 深層学習とデータセット

深層学習には、トレーニング、検証、及びテストの3つの主要なフェーズがある。AIモデルのトレーニングと調整のためにトレーニング用及び検証用データセットを準備するのが一般的である。テスト用データセットは、モデルのテストに使用される。モデルの過大評価及び過剰適合を避けるべく、上記のいずれか2つのデータセットで同じデータ及び画像は用いられない。

[0032] 深層学習のトレーニングは、通常、トレーニング用データセットからランダムにサンプリングされたバッチ(すなわちサブセット)で行われ、これらのバッチを用いて、逆伝播を介してモデルの重みを最適化する。トレーニングは、モデルがデータに最適に適合するまでモデルパラメータを繰り返し更新することによって実行される。

検証用データセットは、パラメータの選択と調整のために使用され、また、トレーニングの停止条件を実行するために使用できる。

[0033] テスト段階では、独立したデータセットを使用してAIモデルの判別パフォーマンスを評価する。これによりモデルの汎化可能性が確保される。

内部テスト用データセットは、モデルのパフォーマンスを評価するために

使用される独立したデータセットであり、トレーニングフェーズでは使用されないが、トレーニングフェーズで使用するデータと同じ施設から取得される。テスト用外部データセットは、トレーニングフェーズでは使用されないパフォーマンス評価用のデータセットであり、別の施設から収集される。

[0034] 5-3. データセットの準備

まず、AIモデルをトレーニングし、検証し及び内部テストするための本施設内のデータセット（ここでは内部データセットと呼ぶ。）を準備した。ここで本施設とは大阪公立大学医学部附属病院を指す。

すなわち、2007年1月から2018年12月の間に本施設内でMET-PET検査とCE-MR検査の両方を受けた患者が過去に遡って収集された。ただし、所定の除外基準に該当する患者は除外された。病理診断は、当該患者が手術を受けた場合には病的に規定され、そうでない場合には各疾病についての国際ガイドラインにしたがって判断された。

[0035] CE-MR検査の詳細は次のとおりである。

患者は、0.1 ml/kgのガドブトロール(Gadovist ; 登録商標)、又は、0.2 ml/kgのガドテル酸メグルミン(Magnescape ; 登録商標)もしくはガドテリドール(ProHance ; 登録商標)を、静脈注射によって投与された。CE-MR画像はルーチン検査としてスキャンされた。取得パラメータは次のとおりである：エコー時間 1.7-20 msec；繰り返し時間 4.0-2020 msec；マトリクス 256x256-640x640；及び、スライス厚さ 0.8-5 mm.

また、MET-PET検査の詳細は次のとおりである。

患者は、絶食中に、 ^{11}C -Methionineを6 MBq/kgで30秒にわたって静脈注射によって投与された。トランスミッションスキャンの取得後、投与後20分で10秒の静的スキャンを開始した。取得パラメータは以下の通りである：マトリクス 128x128-336x336；及び、スライス厚さ 2.0-3.2 mm.

[0036] 次いで、学習済みモデルについて外部検証を行うためのデータ（ここでは外部データセットと呼ぶ。）を用意した。外部データセットは、プライマリグリオーマと診断された患者であって、術前MR検査を受けたがMET-PET検査

を受けていない者のMR画像、病理診断、グレーディング、及び予後データからなる。

本実施例では、外部データセットとして、次のオープンソースデータセットを使用した：

- － The Cancer Genome Atlas Low Grade Glioma Collection
(<http://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.L4LTD3TK>); 及び
- － The Cancer Genome Atlas Glioblastoma Multiforme Collection
(<https://doi.org/10.7937/K9/TCIA.2016.RNYFUYE9>).

これらの外部データセットは、米国及びイタリアにおける複数の施設から収集されたものである。ただし、所定の除外基準に該当する患者は除外された。

[0037] MRI検査の詳細は次のとおりである。

造影剤の種類は公開されておらず不明であった。CE-MR画像は以下の取得パラメータでスキャンされていた：エコー時間 1.6-20 msec; 繰り返し時間 4.7-3285 msec; マトリクス240x240-512x512; 及び、スライス厚さ 0.9-6 mm.

[0038] 5－4. データの分配

内部データセットにおける全ての患者データは、ランダムに、トレーニング用、検証用、及び内部テスト用のデータセットに、8:1:1の割合で振り分けられた。かかる患者ベースの分配は、各データセット間に画像または患者の重複がないことを保証するものである。

外部データセットにおける全ての患者は本施設とは異なる国の出身であり、本AIモデルの汎化を示すために用いられた。

[0039] 5－5. グラウンドトゥールスラベリング

本実施例では、MET-PET画像において、正常な外観を持つ対側大脳皮質の平均ピクセル値の1.3倍以上のピクセル値を持つボクセルを病変と定義した。

2人の放射線科医(患者の診断結果及び予後を知らない)がPET-PET及びCE-MR画像を以下のように区分し、別の放射線科医(患者の診断結果及び予後を知らない)がそれら画像を調整して、最終セグメンテーションを作成した。全ての

関心領域(ROI)はITK-SNAPを用いて生成された。

a) MET-PET画像用の大脳半球の基準ROI

MET-PET画像を正規化するために、正常な外観を持つ、病変の反対側の大脳皮質の信号強度を基準として採用した。より具体的には、MET-PET画像上で正常に見える対側大脳半球に、直径1cmの球形のROIを5つ置いた。あるいは、病変が両側大脳半球にある場合、正常に見える両側大脳皮質に5つの球形のROIを置いた。

b) CE-MR画像用の小脳半球の基準ROI

CE-MR画像を正規化するために、正常な外観を有する小脳白質の信号強度を基準として使用した。より具体的には、CE-MR画像上の左右の小脳白質に直径1cmの球形のROIを2つ置いた。あるいは、左右どちらかの小脳白質に病変がある場合は、反対側の小脳白質に2つのROIを置いた。

[0040] かかるプロセスにより、MET-PETとCE-MRIを相対的ピクセル値で表現することで、画像の撮影機器やソフトウェアの処理の違いによるピクセルの表現方法の違いを吸収している。

図8に、正規化の前後の画像の一例を示す。パネル(A)及び(B)は、それぞれMR及びPET画像を示す。上方の図はオリジナル画像であり、画像間差異を補正するための基礎を示す。

なお、MET-PET画像上の病変の最大及び平均ピクセル値を、正常な外観を持つ対側大脳皮質の平均ピクセル値で除したものを、それぞれ正規化集積値比(SUVR)最大及びSUVR平均と定義した。

[0041] 5－6．学習モデルの生成

5－6－1．前処理

本実施例において、AIモデルは、pix2pixモデル、すなわち、画像ペア間の抽出された特徴を用いて画像間変換を実行する敵対的生成ネットワーク(GAN)をベースに開発された(図6参照)。ただし、本モデルは、従来のpix2pix開発と比較して、特に次の2点において相違している：(a) 3次元(3D)データの取扱い手法、及び、(b) データサンプリング手法。これらにより、病

変におけるメチオニンの集積に関する効率的な特徴学習が可能となる。

[0042] 上記（a）に関して、本モデルは、CE-MR画像の3枚の連続したスライスを利用して1つの合成MET-PET画像を生成するように設計されている。図9のパネル(A)及び(B)は、それぞれMR及びPET画像の一例を示す。3枚の連続したMR画像スライスが1枚のPET画像スライスとペアにされている。

この手順は、3Dデータを効率的に学習させる工夫である。すなわち、一般的な画像間変換モデルにおいては、例えば航空写真からの地図の生成などのように、二次元画像同士の変換タスクが主な目的であり、立体的な画像の情報を取り扱うことは想定されていない。本実施例で扱うのは、病変の連続性といった立体情報である。かかる観点から、発明者は、ペア画像の作成時に、CE-MR画像の連続したスライス($n-1$, n , $n+1$)とMET-PET画像の1スライス1(n)をペアにしたのである（ここで n は画像データのスライス番号を示す自然数である。）。

[0043] 上記（b）に関して、まず、2つの基本画像ペア、すなわち、切り抜き画像ペア及びフル画像ペアが準備される。切り抜き画像ペアは、病変のみの、3枚の連続したCE-MR画像スライス及び1枚のMET-PET画像スライスから構成される（切り抜かれた領域以外の残りの領域は黒でパディングされてもよい）。また、フル画像ペアは、フル画像（すなわち切り抜き処理が施されていない画像）の、3枚の連続したCE-MR画像スライス及び1枚のMET-PET画像スライスから構成される。図10は切り抜き画像ペア及びフル画像ペアの一例を示す。

このように学習過程でフル及び切り抜き画像の両方を用いることで、正常及び異常なメチオニン集積の両方の特徴の抽出を可能とした。

上記（a）及び（b）のデータサンプリング手法により、AIモデルが局所的な病変情報及び脳全体からの情報の両方を効率的に学習することが可能となる。

[0044] したがって、登録されたCE-MR画像とMET-PET画像のペアが学習データの基本ペアとなる。登録された画像ペアでは、位置合わせ、スライスの範囲、撮

影角度、患者の向きなどが調整済みである。

図 7 に、登録前及び後の画像の一例を示す。パネル(A)は、登録前のオリジナル画像ペアを示す。パネル(A-1)は基準PET画像を示し、パネル(A-2)はオリジナルMR画像を示す。パネル(B)は、登録後の変換済み画像ペアの一例を示す。パネル(B-1)はパネル(A-1)と同じ画像を示すが、パネル(B-2)は基準PET画像(A-1)に基づいてリスライスされた登録済みMR画像を示す。図中、白線は体軸断面の位置を示す。

[0045] 5－6－2．学習

これらの前処理の後、pix2pixモデルをトレーニングさせた。モデルはトレーニング用、検証用、及び内部テスト用のデータセットでそれぞれトレーニング、調整、及び評価される。全体のネットワークはピクセルごとの回帰及びエンドツーエンドマッピングのために利用される。

[0046] 図 6 は、深層学習モデルの学習の説明図である。

本実施例に係る深層学習モデルは、敵対的生成ネットワークの 1 種である pix2pix をベースに開発された。これは、トレーニング用及び検証用データセットにおいて対の画像を使用する、画像から画像への変換モデルである。当該深層学習モデルでは、生成器として U-Net ベースのアーキテクチャが、識別器として畳み込み PatchGAN 分類器が採用されている。

[0047] ここで、U-Net は、画像セグメンテーションのための全層畳み込みネットワークであり、エンコーダとデコーダから成るモデルである（図 13 参照）。エンコーダは、入力された画像を何度か畳み込み、その画像の特徴を抽出する。エンコーダには、ResNet などの画像分類モデルの構造を活用できる。これに対して、デコーダは、エンコーダによって抽出された特徴を受け取り、逆畳み込みの処理（アップサンプリング）を行い、入力画像と同じサイズの確率マップを出力する。加えて、U-Net では、各階層において、エンコーダの特徴マップをデコーダの特徴マップに連結させている。これによって、エンコーダ側の大きな特徴マップの情報がデコーダ側に伝わるようになり、アップサンプリング時に物体の位置情報を捉えやすくしている。

PatchGAN識別器は、入力画像を $N \times N$ 解像度のパッチに分解し、各パッチ単位で本物か偽物かの識別を行う。そして、全てのパッチの真偽値の平均を識別器の出力とする。

[0048] モデルの学習には、サンプリングフェーズとモデル開発フェーズの2つのフェーズがある。

サンプリングフェーズでは、データローダーのサンプラーが、設定された比率に基づいて、フル画像ペア及び切り抜き画像ペアからのデータをモデルに入力する。すなわち、サンプラーは、切り抜き画像ペアのフル画像ペアに対する比率を調整することで、メチオニン集積領域の効率的学習に寄与する。

より詳細には、ここで用いられる画像は、MET-PET検査を受けている患者から得られたもので、ほとんどの場合、画像に病変がある。しかし、病巣が存在するのは高々数スライスであり、病巣のないスライスはもっと多い。したがって、もしモデルが全ての画像を使用してトレーニングされると、画像間変換モデルは、正常の豊富なクラス不均衡を考慮して、より正常化した合成MET-PET画像を生成するかもしれない。逆に、もしモデルが病変の存在する画像だけを使用してトレーニングされれば、疾患に富んだクラス不均衡により、正常なメチオニン集積を学習せずに合成MET-PET画像を生成するかもしれない。

これらのクラス不均衡を是正するために、発明者は、画像間変換モデルに画像を供給するためのサンプラーを考案した。これにより、病変及び正常組織の両方の特徴のより効率的な抽出を可能にした。本実施例では、トレーニング中に画像間変換モデルにデータを供給する際に、切り抜き画像ペアのフル画像ペアに対する比率を1:9から9:1まで(9通り)に調整した。

[0049] 次に、モデル開発フェーズは、次の3つのステップからなる：

- － ステップ1 画像生成フェーズ；
- － ステップ2 識別器学習フェーズ；及び、
- － ステップ3 生成器学習フェーズ。

ステップ1において、生成器は、3枚の連続したCE-MR画像から1枚の合成MET-PET画像を生成する。続いて、CE-MR画像は合成MET-PET画像と連結される（図6の一点鎖線を参照のこと）。

ステップ2において、ステップ1における合成MET-PET画像及びCE-MR画像の連結画像、または、トレーニング用データセットからの実際のMET-PET画像及びCE-MR画像の連結画像が、識別器に入力される（図6の実線を参照のこと）。識別器は、合成MET-PET画像と実際のMET-PET画像を正しく判定するために使用される。したがって、もし識別器が正しければ損失値は小さく、もし識別器が間違っていれば損失値が大きく設定される。その結果としての識別器損失値は識別器に逆伝播され、そのパラメータが更新される。

ステップ3において、生成器は、識別器が誤認識するほどに実際のMET-PET画像に非常に高い類似性を持つ合成MET-PET画像を生成するために使用される（図6の破線を参照のこと）。したがって、もし識別器が正しければ損失値は大きく、もし識別器が間違っていれば損失値は小さく、それぞれ設定される。さらに、実際のMET-PET画像と合成MET-PET画像からのL1損失値が取得される。これら2つの損失値を組み合わせ、生成器の損失値を生成し、続いて生成器のパラメータを更新する。

これらのプロセスが繰り返されることで、学習が進み、学習済みモデルが得られる。

[0050] 学習済みモデルは、患者のMR画像の入力を受け取ると、そのMR画像に類似する合成画像を出力する。図11は、グリオーマ及びびまん性星状細胞腫の患者のCE-MR画像、合成MET-PET画像及び実際のMET-PET画像の一例を示す。

[0051] 5-7. 生成された画像の統計解析

合成及び実際のMET-PET画像のSUV最大、SUV平均、及び病変体積の相関についてピアソンの相関係数を計算した。

すなわち、外部テスト用データセットを用いて、受信者動作特性(ROC)解析及び全生存期間(OS)解析を実施した。図12は、その結果を示すグラフである。ROC解析では、合成MET-PET画像のSUV最大、SUV平均を用いて曲線下の

面積(AUC)を計算し、ローグレード及びハイレードグリオーマ間の区別の正確性を見積もった。カプラン・マイヤー法を用いてOS解析を実施し、SUVR最大及びSUVR平均の平均値に基づいて患者をハイリスク及びローリスクの群に階層化した。階層化性能は、ログ・ランク検定を用いて評価された。OSは、グリオーマ診断日と死亡日との間の時間と定義されている。患者の死亡が確認され得ない場合、当該患者は打ち切りと規定される。打ち切られた患者に対するフォローアップ期間は、グリオーマ診断日と最後の接触日との間の時間である。更に、内部及び外部テスト用データセットについて、ハイレード及びローグレードグリオーマにおけるSUVR最大及びSUVR平均を解析した。統計的優位性は $P < 0.05$ に設定されている。

[0052] 5-7-1. 人口統計上の特性

内部データセットとして、362名の患者の475のMET-PET及びCE-MR検査の32075画像ペアが収集された。トレーニング用データセットは、294名の患者（平均年齢±標準偏差[SD]は48歳±18；44%男性）における384検査の25848画像ペアを含む。検証用データセットは、34名の患者（平均年齢±SDは54歳±17；52%男性）における46検査の3099画像ペアを含む。内部テスト用データセットは、34名の患者（平均年齢±標準偏差[SD]は50歳±17；50%男性）における45検査の3128画像ペアを含む。外部データセットは、The Cancer Imaging Archiveの2つの公開データセットから344名の患者（平均年齢±標準偏差[SD]は53歳±15；55%男性）における344CE-MR検査の41755画像を含む。

[0053] 5-7-2. モデル開発の結果

合成及び実際のMET-PET画像の間のピアソンの相関係数は、SUVR最大について0.68(95%信頼区間[CI]: 0.47-0.81)、SUVR平均について0.76(95% CI: 0.59-0.86)、病変体積について0.92(95% CI: 0.85-0.95)であり、P値はいずれも0.001未満だった。一般に、ピアソンの相関係数の値は-1から1までの範囲であり、絶対値0-0.19が非常に弱い相関を、0.2-0.39が弱い相関を、0.40-0.59が中等度の相関を、0.6-0.79が強い相関を、0.8-1が非常に強い相関を、それぞれ示す。

[0054] 5-7-3. 外部集団結果におけるモデル評価

ローグレード及びハイグレードグリオーマの間の鑑別についてROCは、SUVR最大に対して0.81(95% CI: 0.75-0.86), SUVR平均に対して0.78(95% CI: 0.73-0.84)であった。また、1.76より高いSUVR平均値を持つ群は、それより低い値を持つ群よりも有意に短いOSを有していた($P<0.005$)。

[0055] 5-7-4. 評価

発明者は、CE-MR画像から合成PET画像を生成するための人工知能モデルを開発した。

内部テスト用データセットでは、ピアソンの相関係数は、SUVR最大, SUVR平均, 及び病変体積について合成及び実際のMET-PET画像の間に強いから非常に強い相関を示した。ローグレード及びハイグレードグリオーマの間の鑑別に関しては、SUVR最大及びSUVR平均のROC解析は高いAUCを示した。平均値より高いSUVR最大及びSUVR平均を持つ群は、平均値より低い値を持つ群よりも有意に短いOSを持っていた。これらの結果は、CE-MR画像から生成された合成PET画像が臨床上有用であることを示している。

[0056] 発明者の知る限り、本件はMR画像から合成PET画像を生成した最初の例である。MRI検査は通常、臓器の形態や性状の評価に適する点で静的な評価に利用される。これに対し、PET検査は病変の代謝状態の動的な評価に利用され得る。この点においてMR及びPET検査は補完的である。

発明者は静的な検査画像であるMR画像から動的な検査画像であるPET画像を首尾よく生成した。これは、MR画像が病変の代謝情報を含み得ることを示唆している。

[0057] PET検査は、サイクロトロン、PETスキャナ、医療スタッフ及び時間を要する点で資源集約的であり、高い医療コストに通じる。更に、当該検査は患者の放射線被爆を伴う。これに対して、合成PET画像は、上述した不都合や追加の検査なくMR画像から取得され得る。というのは、MR画像は一般に、脳腫瘍が疑われる患者についてルーチンな臨床的状況で取得されているからである。PET検査が可能でない場合、本モデルは、脳腫瘍の鑑別及び予後予測を容易

にするであろう。

[0058] 結論として、本人工知能モデルは、MR画像から合成PET画像の生成を可能とする。合成PET画像は実際のPET画像と強く相関し、グリオーマのグレーディング及び予後について有意な性能を示す。本人工知能モデルは、MR画像からの放射線被ばくなく臨床的に有益な画像を生成できるので、特に資源の限られた状況下で、グリオーマ等の患者に有用であろう。

[0059] 以上、本発明の代表的な実施形態について説明したが、本発明はこれらに限定されるものではなく、種々の設計変更が可能であり、それらも本発明に含まれる。

符号の説明

- [0060] 10 医療用画像生成装置
- 11 取得部
 - 13 画像生成部
 - 15 学習済みモデル記憶部
 - 17 画像出力部
 - 20 人工知能モデル学習装置
 - 21 学習部
 - 23 学習データ記憶部
 - 25 人工知能モデル記憶部
 - 27 モデル出力部

請求の範囲

- [請求項1] ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴（MR）画像を取得し、
前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する、ステップを実行させることを特徴とする医療用画像生成方法。
- [請求項2] 前記人工知能モデルが、
 入力されたMR画像から合成画像を生成する生成器、及び、
 入力されたMR画像及び生成された合成画像の組、又は、入力されたMR画像及び入力されたMR画像に対応するPET画像の組を受け付けて、真偽を判定する識別器
を含むことを特徴とする請求項1に記載の医療用画像生成方法。
- [請求項3] 前記学習データが、MR画像における複数枚のスライス、及び、当該MR画像に対応するPET画像における1枚のスライスの組から構成されること、
を特徴とする請求項2に記載の医療用画像生成方法。
- [請求項4] 前記学習データが、全体のMR画像、及び、前記全体のMR画像から病変の領域が切り抜かれた切り抜き画像のペアとして構成されること、
を特徴とする請求項2に記載の医療用画像生成方法。
- [請求項5] ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴（MR）画像を取得し、
前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する、ステップを実行させるためのプログラム。
- [請求項6] ある疾患が疑われる特定患者の磁気共鳴（MR）画像を取得する取

得部と、

前記疾患と診断された患者のMR画像及び当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像を学習データとして、人工知能モデルに学習させることで得られた学習済みモデルを記憶する記憶部と、

前記学習済みモデルを用いて、前記特定患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する画像生成部と、
を備えることを特徴とする医療用画像生成装置。

[請求項7] 特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を取得し、

取得されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する、
ステップを含むことを特徴とする人工知能モデル学習方法。

[請求項8] 特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を取得し、

取得されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する、
ステップを実行させるためのプログラム。

[請求項9] 特定の疾患と診断された患者群の磁気共鳴（MR）画像、及び、当該MR画像に対応する陽電子放出断層撮影（PET）画像と、を記憶する記憶部と、

記憶されたMR画像及びPET画像を学習データとして人工知能モデルに学習させて、前記疾患が疑われる患者のMR画像から、PET画像に類似する合成画像を生成する学習済みモデルを生成する学習部

と、
を備えることを特徴とする人工知能モデル学習装置。