

脳 X 線 CT 画像の標準化による救急医療のための 脳画像解析システムに関する研究

Automated image analysis for brain X-ray CT scan images for emergency medical care

1081023

研究代表者	岐阜大学大学院 医学系研究科 知能イメージ情報分野	准教授	原 武 史
共同研究者	泉州救命救急センター 放射線科		坂 下 恵 治
共同研究者	岐阜大学大学院 医学系研究科		周 向 栄
共同研究者	岐阜大学大学院 医学系研究科		藤 田 廣 志
共同研究者	岐阜大学大学院 医学系研究科		大 島 一 輝

[研究の目的]

わが国における脳卒中は、死因の第3位、介護性疾患の首位を占めている。従来、脳卒中の中では脳出血の比率が高いとされていたが、近年、脳梗塞の占める割合が増加している。多くの医療機関で急性期脳卒中に対する画像診断はCT検査が第一選択とされる。しかし、急性期脳梗塞の画像所見はレンズ核陰影の不明瞭化、島皮質の不明瞭化、皮髄境界の不明瞭化、脳溝の消失として現れるが、CT画像上非常に淡く、医師の読影経験と知識が検出に影響するといわれる。これらは early CT sign (以下 ECS) と呼ばれ、判定者間一致度は 0.14~0.78、感度は 20~87%、特異度は 56~100% である。

急性期脳梗塞に有効な治療法として、t-PA (tissue plasminogen activator) 静注療法が挙げられる。この治療法は症状改善をもたらす一方、治療開始時間の遅れが治療の有効性を低くすることに加え、脳内出血などの重篤な合併症を招く可能性がある。このため、発症後3時間以内に脳出血と広範囲の ECS を否定することが治療施行の判断基準である [3]。MRI の新鮮梗塞巣の検出能は優れているが、頭部単純

CT によって脳出血と広範囲な ECS の否定が、現時点で最も確立した t-PA 静注療法の画像判定基準である。

このような状況の中、専門分野の医師が不在の場合や、読影経験の浅い医師であっても、短時間で正確に t-PA 静注療法適応の判断基準となる CT 画像読影を行えるように支援することを目的とした救急医療におけるコンピュータ支援診断 (CAD: Computer-Aided Diagnosis) システムの開発が期待されている。

これまで脳 CT 画像における急性期脳梗塞陰影の検出アルゴリズムに関する研究は、高橋らが ECS の半定量的指標である ASPECTS に基づいた領域を SPM2 を用いて標準化し、正常部と異常部を判別する手法を報告している。また、長島らは、コントララテラル差分技術により得られた画像から特徴量を利用して最終的に急性期脳梗塞を決定する手法を報告している。Maldjian らは判別指標として左右脳実質領域のヒストグラムを用いる手法を報告している。

本研究では多数の正常脳を用いて各座標において CT 値の平均値と標準偏差が保存される正常脳モデルを構築し、それを用いて ECS

領域の CT 値を Z-score に変換した。その後作成された Z-score 画像から測定値を算出し、正常症例と ECS の存在する脳梗塞症例の測定値が有意に異なるか否かを検討した。これにより ECS の検出が急性期脳梗塞診断のための CT 画像読影に有用であるか否かを検討する。

[研究の内容と成果]

1. データベース

試料画像は、非造影頭部 X 線 CT 画像である。救急頭部 X 線 CT 画像は主に頭頂部から眼球、または耳までを撮影した CT 画像である。本手法に用いた CT 画像の撮影条件は、医師が現場で診断に使用する CT 画像の撮影条件と同じである。

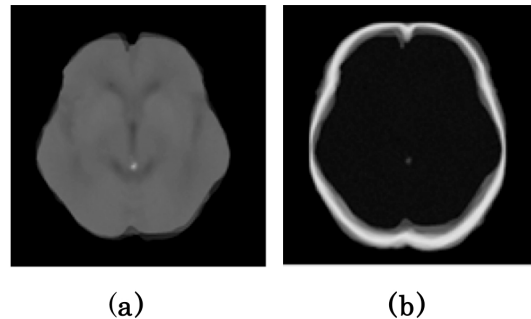
1.1 脳領域の変形法

本手法では正常脳モデルを構築する際や、また構築した正常脳モデルを用いて対象症例の CT 値を Z-score に変換する際、原画像から脳領域を抽出し変形する必要がある。脳領域変形の手順は正中線の推定、回転処理、脳領域抽出、正規化、からなる。概要を Fig.1 に示す。原画像 (Fig.1(a)) から閾値処理を利用して骨領域を抽出した後に、骨領域から内側の輪郭線の傾き変化点を見つける。これにより前頭稜と内後頭隆起を抽出し、その 2 点を結び正中線を推定する。次に推定された正中線の回転処理により傾きを調整する。この結果、傾きが補正された

骨領域を得る (Fig.1(b))。次に、補正後の骨領域の内部を抽出し脳領域を得る (Fig.1(c))。頭部の大きさには個人差があるため、抽出された脳領域を 350×400 画素の領域に正規化する (Fig.1(d))。

1.2 正常脳モデル構築法

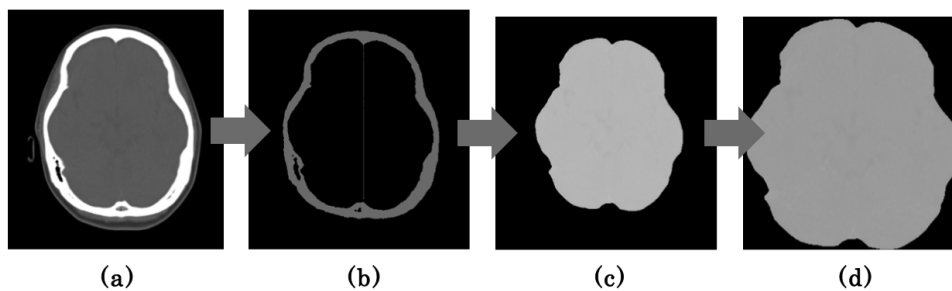
対象症例の各座標における Z-score を計算するためには、各座標での CT 値の平均値と標準偏差が必要である。そこで、前述した方法で正規化した正常症例を複数容易し、それらを重ね合わせ、各座標での CT 値の平均値と標準偏差を求める。こうして求めた平均値を画素値として持つ画像を平均値モデル画像、標準偏差を画素値として持つ画像を標準偏差モデル画像と呼ぶ。本研究ではこれらを正常脳モデルとする。今回は正常症例 60 例を用いて正常脳モデルを作成した。作成されたモデル画像を Fig.2 に示す。



各座標に正規化した正常症例 60 症例の CT 値の平均値と標準偏差がそれぞれ保存される

(a) 平均値モデル画像 (b) 標準偏差モデル画像

Fig.2 正常脳モデルの例



(a) 原画像。(b) 原画像から閾値処理により骨領域を抽出し、正中線を推定、傾きを補正する。

(c) 補正された原画像から閾値処理により脳領域を抽出する。(d) 抽出された脳領域を 350×400 画素の領域に正規化する。

Fig.1 脳領域の正規化手法

1.3 Z-score の計算

正常脳モデル構築に用いた脳領域変形手法によって対象症例の正規化画像を作成する。次に平均値と分散の脳モデルを使って対象症例の各座標での Z-score を計算する。この際に各画像における各座標の濃度値を $P_{num}(x, y, z)$ 、各座標の平均値 (Mean) を $M(x, y, z)$ 、標準偏差 (Standard Deviation) を $SD(x, y, z)$ としたとき、以下の式によって各座標の平均値と標準偏差を表す。ここでの num はモデルを作成する際に使用した正常症例の症例数である。

$$M(x, y, z) = \left(\sum_{num} (P_{num}(x, y, z))^2 \right) / num \quad (1)$$

$$SD(x, y, z) = \sqrt{\left(\sum_{num} (P_{num}(x, y, z))^2 \right) / num - (M(x, y, z))^2} \quad (2)$$

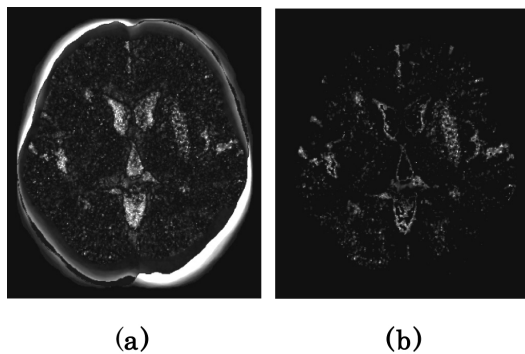
各測定値の CT 値: Value(x, y, z) は式 (3) によって z 得点 (Z-score) に変換される。これにより Z-score の絶対値が高い領域は統計的に異常である程度を定量的に示すことができる。

$$Z-score = \frac{Value(x, y, z) - M(x, y, z)}{SD(x, y, z)} \quad (3)$$

この処理を対象画像の頭蓋内領域に対して適用した。その結果 Z-score を持った画像が作成でき、それを Z-score 画像とする (Fig. 3(a))。

1.4 正常群と異常群の比較

ECS あり脳梗塞症例と正常症例を比較する

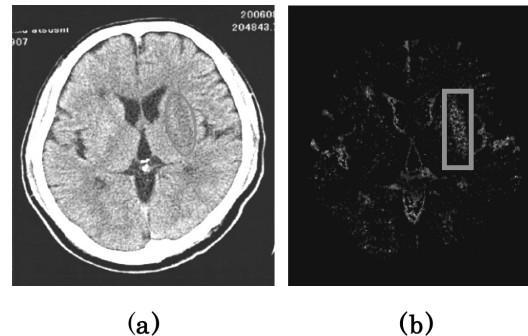


(a) Z-score を画素値として持つ Z-score 画像
 (b) Z-score が 0 よりも高い画素を削除した画像
 Fig. 3 正規化された脳領域を作成した平均値モデル画像と標準偏差モデル画像を用いて標準化する

ため、作成された Z-score 画像から測定値を求める。そのために、解析領域を決定する。まず、標準偏差を利用した閾値処理によって Z-score 画像の辺縁部削除を行う。次に正規化した画像から閾値で脳溝を抽出し、その位置情報で Z-score 画像の脳溝部位を削除した。これは正規化した画像と Z-score 画像では画素の位置情報が変わらないことを利用している。なお、いずれも閾値については経験的に決定した。このように作成された画像を結果画像とする。その例を Fig. 3(b) に示す。

ECS が存在する脳梗塞症例においては、放射線技師によるスケッチを参考に、搬入直後 CT の結果画像から解析領域を目視で決定した。次に左上と右下の点を手動で設定しそれらの領域がすべて収まる矩形を定め、これを解析領域とした。ECS のスケッチと定めた解析領域の例を Fig. 4 に示す。正常症例と ECS のない脳梗塞症例においては ECS ありの脳梗塞症例と同じ方法で結果画像を作成したのち、全スライスの全画素を解析領域とした。

こうして定めた解析領域の中で Z-score が 0 以下の領域を対象にヒストグラムを求めた。階級幅は 0.02、階級数は 64 とした。作成されたヒストグラムを Fig. 5 に示す。その後頻度値が最も高い階級を求め、その階級内の Z-score 平均値を対象症例での測定値とする。



(a) 放射線技師による ECS のスケッチ
 (b) (a) を参考に ECS を囲むように手動で設定した矩形
 Fig. 4 脳梗塞領域を含む画像とその Z-score 画像の例

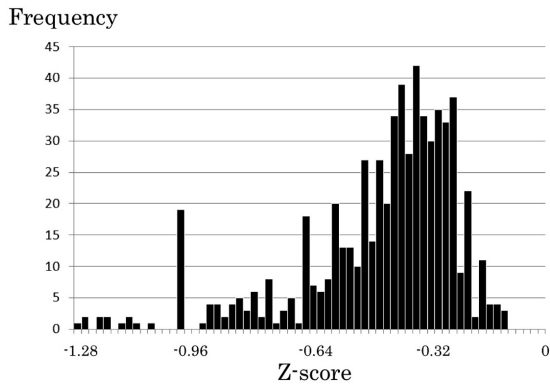
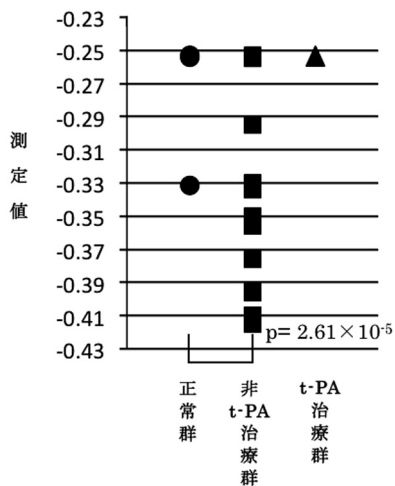


Fig. 5 定めた矩形の中で Z-score が 0 以下の領域を対象にした Z-score ヒストグラム

2. 結果

本手法では正常脳モデルを正常症例 60 例を用いて構築した。ECS のある脳梗塞症例で ECS を解析領域とした非 t-PA 症例を 16 例、ECS のない脳梗塞症例で全スライス全画素を解析領域とした t-PA 症例を 3 例、同じく全スライス全画素を解析領域とした正常症例を、モデル構築に用いた症例とは別に 25 例用意し、3 で述べた手法により測定値をそれぞれ算出した。その結果を Fig. 6 に示す。これにより ECS の測定値が、正常症例、t-PA 症例と有意に異なるか否かを検討した。Fig. 6 の正常群と非 t-PA 群の測定値の分布から t 検定を行い、それぞれの平均値は有意水準 1% で有意差を得



正常群と非 t-PA 群の測定値の平均値は有意水準 1% で有意差を得た (有意確率 $p=2.61 \times 10^{-5}$)

Fig. 6 測定値の分布

た (有意確率 $p=2.61 \times 10^{-5}$)。

3. 考察

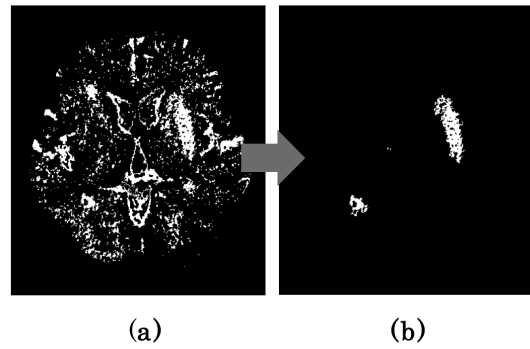
今回、非 t-PA 症例と正常症例の測定値の平均値に有意差を得たが、正常症例でも測定値が低くなった症例があった。これは脳溝、脳室の削除が完全でないからだと考える。脳溝、脳室は個人差が大きいため標準化した際 Z-score の絶対値が高くなる。閾値処理に代わる新たな手法の提案が必要である。

本手法においては対象領域を手動で設定しているため、設定法によっては結果が異なる可能性がある。そこで設定した対象領域についての考察を行う。ECS 領域についてはひとりの放射線技師が CT 画像を読影し、スケッチしている。より正確な領域を得るため脳梗塞の確定診断が可能な MRI や、複数の医師による読影が必要だと考える。

本手法では対象症例の CT 値を多数の正常症例から構築した正常脳モデルを用いることで Z-score に変換した。つまり Z-score は構築した正常脳モデルに依存する。そこで今回構築した正常脳モデルについて考察を行う。骨領域を今回は閾値処理によって抽出した。これは本手法で用いたデータベースにある画像を下に経験的に設定した値である。よって、この方法では他の CT 装置では抽出できない可能性があり、閾値に依存しない骨領域の抽出手法を検討していかなければならない。平均値モデル画像は脳の構造がよく表現されていると考えられる。よって辺縁部以外の頭蓋内領域に対しては本手法のモデルはとても有効であると考えられる。標準偏差モデル画像を見ると、脳の辺縁部の位置ずれが大きいことがよくわかる。これは脳形態の標準化が不十分であることが考えられる。今回の脳領域変形方法については線形補間による拡大は剛体変形であるので脳の個人差を許容できる範囲での変形手法であった。しかし精度を上げるためには脳の変形手法の改良が必要である。

Fig. 6 の結果から、Z-score を利用した ECS と正常症例の判別が可能であると考えられる。このことから Z-score を利用した ECS の自動検出を試みた。Fig. 4(b) は ECS のひとつであるレンズ核陰影の不明瞭化が現れた症例である。ECS のスケッチとこの画像を比較した結果、まだ多くの偽陽性が確認できる。辺縁部に存在する脳溝や、中心部に存在する脳室が偽陽性として現れることが画像から分かる。画像を二値化し、ラベリングを行った後に、各ラベルに対して特徴量を求め、閾値処理により偽陽性を削除する手法を用いる。脳溝、脳室は他の部位よりも低い CT 値を取ることから、CT 値を偽陽性削除の特徴量に用いた。また脳溝は辺縁部に存在することからラベルの重心を特徴量に用いた。さらに Fig. 6 の結果から Z-score を特徴量に用いた。上記 3 つの特徴量に面積を加え、計 4 つの特徴量を各ラベルに対して求め、経験的に決定した閾値処理により偽陽性削除を行う (Fig. 7)。

偽陽性削除後、残った領域を最終候補領域とする。さらに正規化した脳領域と最終候補領域を重ねあわせ、読影診断支援画像とした。評価として、放射線技師によるスケッチと抽出した候補領域が目視により重なっていると判断した場合を真陽性とし、それ以外を偽陽性とした。今回基底核を含む断面に ECS が存在する脳梗塞症例 15 例について以上の方法で ECS の検出を行った。結果として検出感度が 93.3%

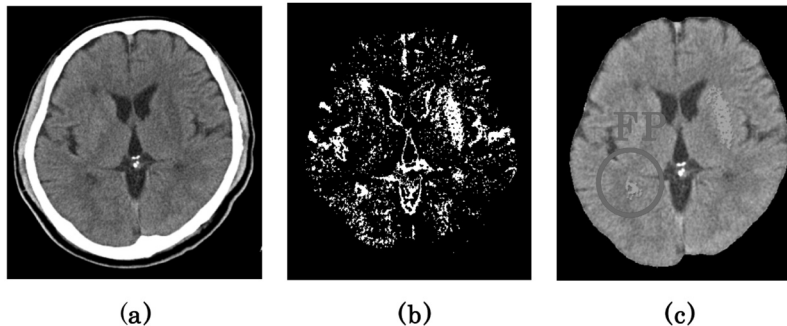


(a) Fig. 3(b) を二値化した画像。二値化後、ラベリング。
 (b) 平均 CT 値、平均 Z-score、重心を特徴量を用いて削除。
 Fig. 7 偽陽性削除処理の結果例

(14/15)、一症例あたりの平均偽陽性数は 2.0 個となった。検出できなかった 1 症例については面積が非常に小さい ECS であったため、閾値処理による偽陽性削除時に削除されたと考える。脳梗塞症例に本手法を適用した結果の例を Fig. 8 に示す。自動的に検出した ECS は、脳領域を正規化しているため実際にスケッチされた ECS と大きさは多少異なるが、その位置はほぼ満足できる程度に一致していることが Fig. 8 で確認できる。

4. 結論

頭部 X 線 CT 画像の統計画像解析処理によって、急性期脳梗塞領域である早期虚血サイン領域の CT 値は有意に低いことが示された。これは、脳梗塞画像診断の上で、有益な知見となり得る。



ECS ありの脳梗塞症例
 (a) 原画像 (b) Z-score を二値化した画像 (c) 正規化した脳領域と偽陽性削除後残った最終候補領域を Fusion した読影診断支援画像
 Fig. 8 読影診断支援画像

[今後の研究の方向, 課題]

本件研究助成では, 救急 X 線 CT 画像における急性期脳梗塞の基礎的な画像特徴を把握することができた。今後取り組む課題を以下に示す。

1. 臨床現場での読影実験について, 試験モデルの構築。
2. データベースの拡充。特に異常症例収集。
3. 研究協力施設の拡充。

現在, 項目 1 について泉州救命救急センターで準備を始めており, 3 名の読影者について実験を行う予定である。

これら読影実験は, 乳房 X 線画像や胸部 X 線画像/CT 画像におけるコンピュータ支援診断システムの有効性を検討する場合に頻繁に行われており, 本研究の読影者実験もその実験方法を踏襲して実施することが可能であるといえる。

項目 2 については, 協力病院において発症時間などの情報を収集しており, CT 値の減衰と発症時間との関連を明らかにすることを予定している。

項目 3 については, 読影実験終了後にシステムの試作を行い, 後ろ向き試験により実際の搬入症例における有用性を検討する。

なお, これらの統計画像解析に関する一般論を Society of Nuclear Medicine および Radiological Society of North America にて教育展示として発表予定である。これは, 統計画像解析は広く知られているものの, その技術的な原理や方法論は統計的な考え方に基づくため, その

内容を分かりやすくまとめ展示することは, 多くの研究者の理解につながると考えるためである。

[成果の発表, 論文など]

(発表済み)

1. 大島一輝, 原武史, 周向荣, 坂下恵治, 村松千左子, 藤田広志: 頭部 X 線 CT 画像における脳梗塞の異常所見に関する統計解析, 電子情報通信学会技術報告, 110 (28), 127-130 (2010)

【発表予定】

1. Takeshi Hara, TetsuroKatafuchi, Satoshi Ito, Takuya Matsumoto: Xiangrong Zhou, Hiroshi Fujita, Methodology of statistical image analysis by using normal cases, Society of Nuclear Medicine, 2011 年大会 (2011.6.3~8)

【演題申し込み中】

1. Takuya Sassa, Takeshi Hara, Kazuki Oshima, Keiji Sakashita, Xiangrong Zhou, Hiroshi Fujita: Development of automatic detection method for abdominal hematoma on X-ray CT images in emergency medical care, Radiological Society of North America (2011.11.26~12.2)
2. Takeshi Hara, Tatsunori Kobayashi, Xiangrong Zhou, Hiroshi Fujita: Methodology of statistical image analysis by using normal cases for torso FDG-PET images, Radiological Society of North America (2011.11.26~12.2)

【投稿予定】

1. 大島一輝, 原武史, 周向荣, 坂下恵治, 村松千左子, 藤田広志: 頭部 X 線 CT 画像における早期 CT サインの解析と自動検出法, 医用画像情報学会
2. Takeshi Hara, Naoto Matoba, Xiangrong Zhou, Shinya Yokoi, Hiroaki Aizawa, Hiroshi Fujita, Keiji Sakashita, and Tetsuya Matsuoka: Automated detection of extradural and subdural hematoma for contrast-enhanced CT images in emergency medical care, Medical Physics