

脳 MR 画像におけるラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別法

國枝 琢也[†], 内山 良一^{††}, 原 武史[†], 藤田 広志[†], 加藤 博基^{†††},
浅野 隆彦^{†††}, 兼松 雅之^{†††}, 星 博昭^{†††},
岩間 亨^{††††}, 紀ノ定 保臣^{††}, 横山 和俊^{†††††}, 篠田 淳^{†††††}

[†]岐阜大学大学院医学系研究科知能イメージ情報分野 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

^{††}岐阜大学大学院医学系研究科医療情報学分野 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

^{†††}岐阜大学大学院医学系研究科放射線医学分野 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

^{††††}岐阜大学大学院医学系研究科脳神経外科学分野 〒501-1194 岐阜市柳戸 1-1

^{†††††}木沢記念病院脳神経外科 〒505-0034 岐阜県美濃加茂市古井町下古井 630

(2009年2月2日受付, 2009年6月9日最終受付)

Computerized Classification of Lacunar Infarcts and Enlarged Virchow-Robin Spaces in Brain MR Images

Takuya KUNIEDA[†], Yoshikazu UCHIYAMA^{††}, Takeshi HARA[†], Hiroshi FUJITA[†], Hiroki KATO^{†††},
Takahiko ASANO^{†††}, Masayuki KANEMATSU^{†††}, Hiroaki HOSHI^{†††},
Toru IWAMA^{††††}, Yasutomi KINOSADA^{††}, Kazutoshi YOKOYAMA^{†††††}, Jun SHINODA^{†††††}

[†]Department of Intelligent Image Information, Graduate School of Medicine, Gifu University.

Yanagido 1-1, Gifu City, Gifu 501-1194, Japan

^{††}Department of Biomedical Informatics, Graduate School of Medicine, Gifu University.

Yanagido 1-1, Gifu City, Gifu 501-1194, Japan

^{†††}Department of Radiology, Graduate School of Medicine, Gifu University.

Yanagido 1-1, Gifu City, Gifu 501-1194, Japan

^{††††}Department of Neurosurgery, Graduate School of Medicine, Gifu University.

Yanagido 1-1, Gifu City, Gifu 501-1194, Japan

^{†††††}Department of Neurosurgery, Kizawa Memorial Hospital

630 Shimo-kobi, Kobi-cho, Minokamo City, Gifu 505-0034, Japan

(Received on February 2, 2009. In final form on June 9, 2009)

Abstract: The detection of asymptomatic lacunar infarcts on magnetic resonance (MR) images is important because their presence indicates an increased risk of severe cerebral infarction. However, accurate identification of lacunar infarcts on MR images is often hard for radiologists because of the difficulty in distinguishing lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces. Therefore, we developed a computer-aided diagnosis (CAD) scheme for the classification of lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces. Our database consisted of T₁- and T₂-weighted images obtained from 52 patients, which included 89 lacunar infarcts and 20 enlarged Virchow-Robin spaces. The locations of lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces were determined by experienced neuroradiologists. We first enhanced the lesions in T₂-weighted image by using the white top-hat transformation. A gray-level thresholding was then applied to the enhanced image for the segmentation of lesions. From the segmented lesions, we determined image features, such as size, shape, location, and signal intensities in T₁- and T₂-weighted images. A neural network was then employed for distinguishing between lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces. Our computerized method was evaluated by using a leave-one-out method. The result indicated that the area under the ROC curve was 0.893. Therefore, our CAD scheme would be useful in assisting radiologists for distinguishing between lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces in MR images.

Key words: Magnetic resonance imaging (MRI), Lacunar infarcts, Enlarged Virchow-Robin spaces, Computer-aided diagnosis (CAD)

1. はじめに

脳血管疾患(脳卒中)は、1980年代まで日本人の死因の第1位を占めており国民病と呼ばれていた。しかし、その後には脳卒中のおもな原因である高血圧の予防や治療法が進歩し、現在では、がん、心疾患に次いで日本人の死因の第3位となっている。しかしながら、脳卒中が原因で死亡する人が減ってきた理由は、死亡率の高い脳出血が減ってきたためであり、逆に、脳梗塞やくも膜下出血による死亡

率は増加の傾向にある[1]。

本邦では、脳の病気を早期に発見し対処することを目的とした脳ドックが行われている。無症候性ラクナ梗塞は、脳ドックにおいてしばしば発見される[2-4]。ラクナ梗塞の存在は、その後に起こり得る重篤な脳梗塞と関係が示唆されているため、その検出は重要である[5, 6]。しかしながら、ラクナ梗塞は加齢による脳組織の委縮によって起こる血管周囲腔拡大との鑑別が困難である[7]。そこで我々は、脳MR画像におけるラクナ梗塞の検出を支援することを

目的としたコンピュータ支援診断 (Computer-Aided Diagnosis: CAD) システムを開発するために、ラクナ梗塞を自動的に検出するための手法を開発した[8-10]。現在の検出性能は、検出率96.8%、画像1枚当たりの偽陽性数0.3個である[10]。

次に、開発したCADシステムの結果を利用した場合と利用しなかった場合に、読影医の診断性能がどのようになるのかを調べるための読影実験を行った[11, 12]。9名の放射線科医による実験の結果、システムの出力結果を利用することによって、ROC曲線以下の面積が平均で0.886から0.930に向上した。この差は統計的に有意 ($p=0.032$) であった。したがって、本システムは、ラクナ梗塞の検出に有用である可能性が高いことを示した。

この実験における読影者の応答を詳細に分析した結果、次のことが明らかになった。(1)コンピュータが出力する明らかな偽陽性は、放射線科医がコンピュータの誤検出であることを正しく判断することができたため、診断に悪い影響を与えることはなかった。しかし、(2)血管周囲腔拡大をコンピュータが誤検出したことが原因の偽陽性は、放射線科医がコンピュータの誤検出であることを正しく判断することができず、診断に悪い影響を与える場合があった。つまり、このことは血管周囲腔拡大が原因の偽陽性を削除すること、あるいは、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別を支援するための新しい情報を医師に提示する機能を開発することが重要であることを示している。本論文では、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の違いを定量的に解析する手法を提案し、それらを入力としたニューラルネットワークによって、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を区別する手法について提案する。

2. 方法

2.1. データベース

本実験で用いた画像は、岐阜大学医学部附属病院において、1.5TのMRI装置 (Signa Excite Twin Speed, GE Medical Systems) を用いて撮影された。52名のT₁強調画像、およびT₂強調画像で構成される。T₁強調画像の撮影条件は、Spin-Echo法、TE: 8~12 ms, TR: 300~500 msであり、T₂強調画像の撮影条件は、Spin-Echo法、TE: 96~105 ms, TR: 3000~3500 msである。画像サイズは512x512 pixel、空間分解能は0.46875 mm/pixelである。

本データベースには、ラクナ梗塞が89箇所、血管周囲腔拡大が20箇所含まれており、52名のうち8名がラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の両方を有している。これらの位置は、2名の神経放射線科医の合意によって決定された。ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の例をFig.1に示す。ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大は、T₂強調画像では白く、T₁強調画像ではやや黒い特徴を持つ陰影であり、それらの区別は専門医であってもしばしば困難である。

2.2. 画像特徴の定量化

本研究では、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を鑑別する手法の開発を目指している。この機能は、ラクナ梗塞検出のためのCADシステム[8-10]における偽陽性削除に用いることで実用化を目指すか、あるいは、医師がラクナ梗塞か血管周囲腔拡大かの鑑別が困難な陰影を診断する場合に、その陰影をMR画像上でクリックすることによって、ラクナ梗塞である可能性を表示する機能として実用化を目指すことを計画している。どちらの場合でも、処理の対象となる陰影を中心とした関心領域内でのみ、以下の処理を実行することになる。

2.2.1. 陰影の領域抽出

前処理として、エッジを保ちつつ雑音を除去するバイラテラルフィルタ[13]、小振幅成分を除去するヒステリシス平滑化[14]を適用する。ヒステリシス平滑化は、局所的に大きな変化をする雑音があった場合に悪い影響があることがある。そこで、バイラテラルフィルタでそのような雑音を除去したのちヒステリシス平滑化を用いた。ここで、バイラテラルフィルタのフィルタ幅は7x7、 $\sigma_1=\sigma_2=9$ を用いた。ここで、 σ_1 、 σ_2 はそれぞれ空間方向と画像方向の重みを表すガウス分布に対するものである。また、ヒステリシス平滑化のカーソルの幅はT₁強調画像が5画素値、T₂強調画像が15画素値に設定した。次に、関心領域における陰影を強調するため、半径8画素の円を構造要素とするホワイトトップハット変換[15]をT₂強調画像に、同様にブラックトップハット変換[15]をT₁強調画像に用いる。

その後、T₁強調画像とT₂強調画像に判別分析に基づいた閾値処理[16]を適用し陰影領域を抽出する。T₁強調画像、T₂強調画像の両方で抽出した領域を初期候補領域とし、抽出したすべての候補領域に対して、ラベリング処理を行い、大きさが10画素以上であり、候補領域の重心が関心領域の中心に最も近く位置するものを選択することによって陰影の初期領域を抽出した。

2.2.2. 画像特徴量

ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の特徴を定量化するために、大きさ、形状、位置、信号強度差に関する4つの画像特徴量を定義した。

大きさ—ラクナ梗塞は血管周囲腔拡大と比較して、サイズが大きい傾向にあると言われている。そこで、前節の手

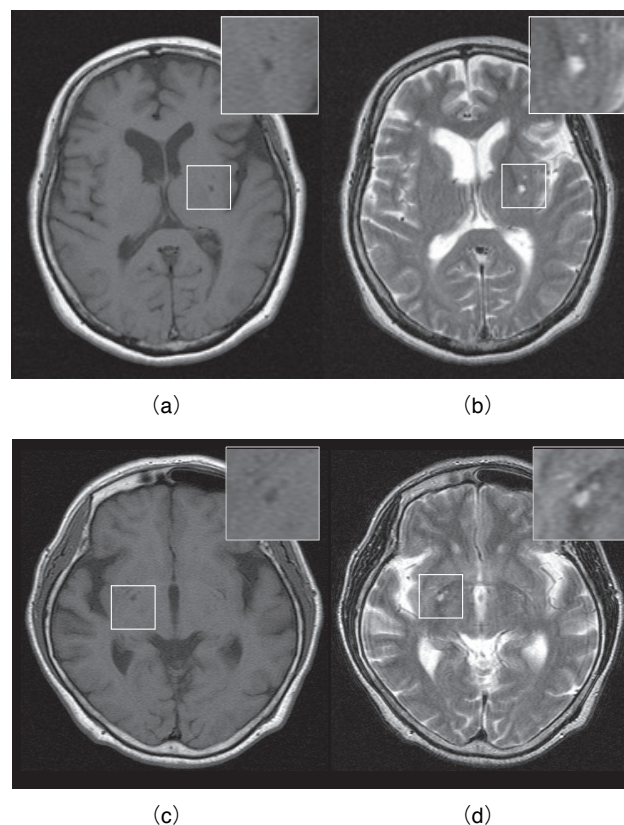


Fig.1 Example of lacunar infarct in (a) T₁-weighted image and (b) T₂-weighted image. Example of enlarged Virchow-Robin space in (c) T₁-weighted image and (d) T₂-weighted image.

法で抽出した陰影領域の画素数を合計し、その値からピクセルサイズを考慮し、実効直径を計算することによって、陰影の大きさを計測した。

形状—形状に関する情報も、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別に有用である可能性がある。ここでは、形状に関する特徴を定量化するために、不整度を用いた。不整度は $L^2/4\pi S$ によって計算した。ここで、 L は陰影の周囲長であり、 S は陰影の面積である。

位置—ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の区別には、位置に関する特徴が役に立つ場合がしばしばある。ここでは、大まかな位置に関する特徴量を定量化するために、画像中心から抽出した陰影領域の重心までの X 方向、Y 方向の距離を求め、画像特徴量として用いた。また、Z 軸方向の位置情報としてスライス番号を画像特徴量として用いた。なお、本研究で使用した画像は同じ施設で撮影された画像であるため、頭部の中心が画像の中心からずれていないと仮定した。

信号強度差—ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大は、 T_2 強調画像で高信号、 T_1 強調画像で低信号の陰影である。しかしながら、これらの画素値にはラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の特徴が現れている。ラクナ梗塞は、嚢胞状に変化する場合を除いて、どのパルスシーケンスでも脳脊髄液と信号強度が異なり[17]、血管周囲腔拡大は、基本的にどの撮像方法を用いても脳脊髄液と等信号を呈するとされている[18]。そこで、信号強度に関する特徴量を定量化するために脳脊髄液との信号強度差を用いた。

まず、 T_1 強調画像の原画像、 T_2 強調画像の原画像から画素値の上位 10% の領域を抽出し、脂肪領域を削除するために T_2 強調画像でのみ抽出できた領域を脳脊髄液の初期領域とした。次に、 T_2 強調画像における初期領域から平均画素値を算出し、平均画素値 - 20 以上、平均画素値以下の画素値をもつ画素を領域拡張法[19]の開始点とし、開始点の画素値を平均画素値とした。拡張開始点から領域拡張を次のようにして行った。領域拡張の各開始点を注目画素とし、その 8 近傍の画素と注目画素との濃度差が 300 以内、領域拡張開始点の画素値 $\times 0.6$ 以上、領域拡張の開始点の画素値 $\times 0.9$ 以下の条件を満たす場合に、その画素を脳脊髄液候補領域とする処理を施した。その後、抽出したすべての候補領域に対して、ラベリング処理を行い、大きさが 50 画素以下、候補領域の重心 Y 座標が 130 よりも小さく、円形度が 0.7 以上の領域を削除することによって脳脊髄液の領域を抽出した。Fig.2 に抽出した脳脊髄液領域を示す。そして、脳脊髄液領域の T_1 強調画像の平均画素値から陰影領域の T_1 強調画像の平均画素値を引いた値の絶対値を T_1 強調画像の信号強度差として求めた。同様に、脳脊髄液領域の T_2 強調画像の平均画素値から陰影領域の T_2 強調画像の平均画素値を引いた値の絶対値を T_2 強調画像の信号強度差として求めた。

2.2.3. ラクナ梗塞である可能性の提示

上記の特徴量を計測し、客観的な情報を医師に提示することだけでも診断に役に立つかもしれない。ここでは、上記の特徴量をもとに総合的な判断結果を提示する手法について述べる。上記の処理によって得た 7 個の特徴量をニューラルネットワーク[20]に入力することによって、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の特徴を学習した。ニューラルネットワークは 0 から 1 までの値を出力するように設計しているため、1 に近い値を出力した場合にはラクナ梗塞の可能性が高いという判断結果を、逆に、0 に近い値を出力した場合には血管周囲腔拡大の可能性が高いという判断結

果を医師に提示することができる。使用したニューラルネットワークの構造は 3 層構造で、各層のセル数は、入力層 7、中間層 8、出力層 1 である。ニューロンの関数はシグモイド関数、学習係数は 0.01、学習回数は 400 回である。学習にはバックプロパゲーションを用いた[20]。また、ニューラルネットワークの学習と評価には、Leave-one-out 法[21]を用いて行った。

3. 結果

52 名の頭部 MR 画像（ラクナ梗塞 89 箇所、血管周囲腔拡大 20 箇所）からなるデータベースに含まれるすべてのラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の陰影に対して、上記までの処理を適用することによって、画像特徴量を計測した。Fig.3 は、特徴量の関係を散布図で示したものである。Fig.3(a) から、血管周囲腔拡大は、ラクナ梗塞と比較して脳の左右の中心部に発生する特徴があることがわかった。また、Fig.3(b) から、血管周囲腔拡大はラクナ梗塞と比較して、大きさが小さく整形である傾向があること、さらに、Fig.3(c) から、血管周囲腔拡大は、ラクナ梗塞と比較して T_1 強調画像、 T_2 強調画像のどちらにおいても脳脊髄液との信号強度差が強くない特徴を持っていることがわかった。

次に、これらの特徴量を入力としたニューラルネットワークを用いてラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別を行った。ROC (Receiver Operating Characteristic) 解析[22]を用いて判別性能を評価したところ、ROC 曲線以下の面積 (AUC) が 0.893 の値を得た。

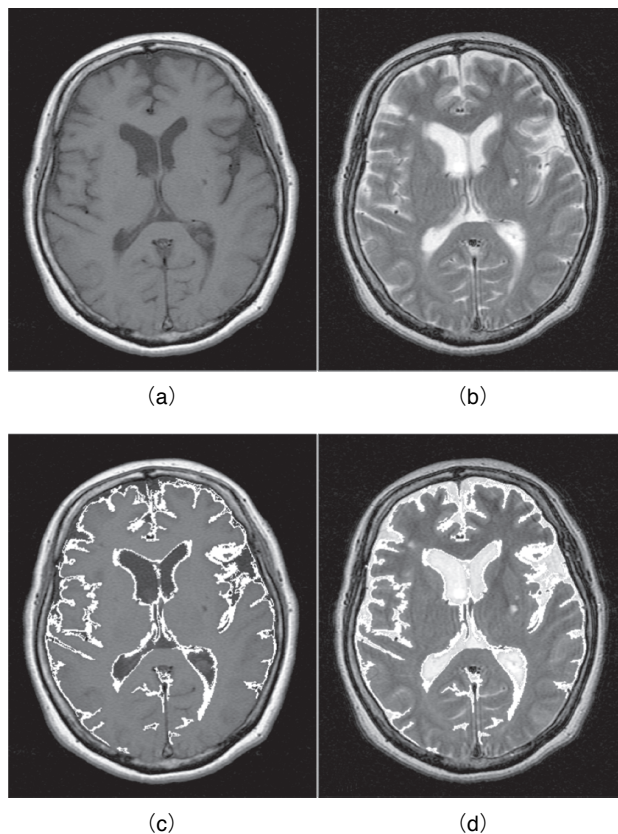


Fig.2 Example of cerebrospinal fluid (CSF) region. (a) T_1 -weighted original image. (b) T_2 -weighted original image. (c) Annotated T_1 -weighted image of CSF. (d) Annotated T_2 -weighted image of CSF.

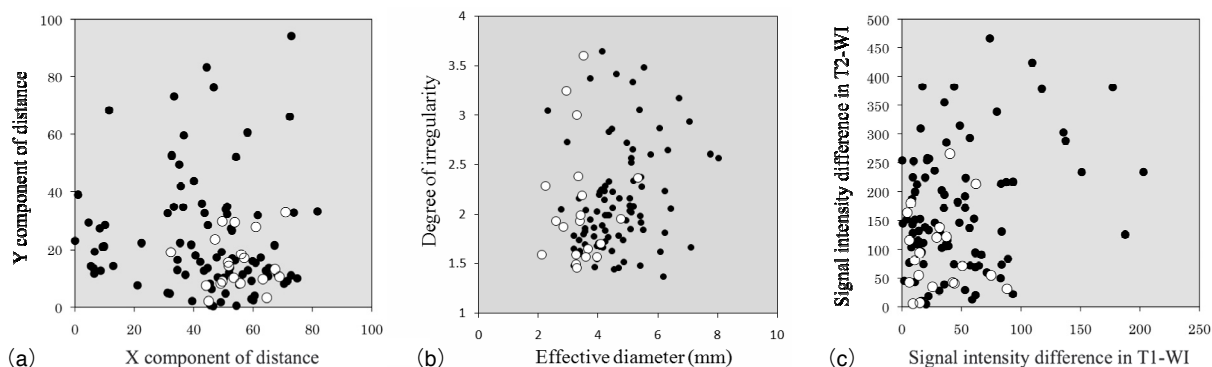


Fig.3 Distribution of six features obtained from lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces. The black and the white circle indicate lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces, respectively. (a) Relationship between X and Y components of Euclidean distance between the gravity center of segmented lesion and the center of the slice image (256, 256). (b) Relationship between effective diameter and degree of irregularity. (c) Relationship between signal intensity difference in T₁-weighted image and signal intensity difference in T₂-weighted image.

4. 考察

4.1. 標準的な位置情報を用いることの必要性

本手法では、位置の画像特徴量において、X軸方向とY軸方向の特徴量を画像中心から抽出した陰影領域の重心までの各方向の距離、Z軸方向の特徴量をスライス番号と定義した。しかしこの定義では、陰影が脳のどの位置に存在するのかの正確な情報を表現することができない。そのため、スライス幅の小さいデータセットを参照画像とし、対象画像との位置合わせを行い、陰影の位置を共通の座標軸で表現する必要がある。

4.2. フレア画像の利用による可能性

近年、脳の疾患の検出のために T₁ 強調画像、T₂ 強調画像と共にフレア (FLAIR: fluid attenuated inversion recovery) 画像を撮影する施設が増加している。フレア画像は、脳脊髄液の信号を抑制した T₂ 強調画像である。血管周囲腔拡大は、フレア画像においても脳脊髄液と等信号を呈するため、低信号の陰影として現れる。一方、ラクナ梗塞は、フレア画像においても T₂ 強調画像と同様に高信号を呈する。そのため、フレア画像を利用すれば、脳脊髄液との信号強度差によって本手法の鑑別性能が大きく向上する可能性がある。今後、フレア画像を含むデータベースを用いて本手法を改良していく必要があると考えられる。

4.3. 観察者実験の必要性

本論文では、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の画像特徴を定量化する手法を提案した。ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別は読影医師の主観的判断によって行われているのが現状である。したがって、データベースに蓄えられた過去の症例の画像特徴を分析し、Fig.3のようにグラフによって視覚化したデータの上に、現在の症例の画像特徴の分析結果を重ねて表示すれば、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を鑑別するために有用な客観的な判断材料となるかもしれない。また、ニューラルネットワークを用いて、得られた画像特徴をもとに総合的な判断結果を数値情報として提示する手法も提案した。この情報も同時に医師に提示することによって、診断の正確度が向上する可能性がある。今後の課題として、本研究で開発したシステムの効果を検証するための読影実験が必要であると考えられる。

5. まとめ

脳 MR 画像におけるラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別手法を提案した。ROC 解析を用いた性能評価の結果、AUC が 0.893 の値を得た。したがって、本手法はラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別に有用である可能性がある。今後の課題として、読影実験を行うことによって本システムの効果を検証することが必要であると考えられる。

謝辞

本研究は、文部科学省知的クラスター創成事業岐阜・大垣地域「ロボティック先端医療クラスター」、および文部科学省若手研究 B (課題番号 20790888) の補助を受けました。

文献

- [1] 厚生労働省大臣官房統計情報部：人口動態統計(上巻)。厚生労働省、東京、2005
- [2] 篠原幸人：脳検診(脳ドック)の意義と現状。日内会誌 **86**: 787-791, 1997
- [3] 高橋陸正, 興梠征典：脳ドックの現状と課題。画像診断 **18**(10): 1094-1103, 1998
- [4] 小林祥泰：内科からみた脳ドック。神経内科 **47**: 564-570, 1997
- [5] Kobayashi S, Okada K, Koide H et al.: Subcortical silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke. Stroke **28**: 1932-1939, 1997
- [6] Vermeer SE, Hollander M, Dijk EJ et al.: Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population: Rotterdam scan study. Stroke **34**: 1126-1129, 2003
- [7] Boukura H, Kobayashi S, Yamaguchi S: Discrimination of silent lacunar infarction from enlarged Virchow-Robin spaces on brain magnetic resonance imaging and pathological study. Journal of Neurology. **245**: 116-122, 1998
- [8] Yokoyama R, Zhang X, Uchiyama Y et al.: Development of an automated method for detection of chronic lacunar infarct regions on brain MR images. IEICE Trans. Inf. & Syst. E **90-D**(6): 943-954, 2007

- [9] Uchiyama Y, Yokoyama R, Ando H et al. : Computer-aided diagnosis scheme for detection of lacunar infarcts in MR images. *Academic Radiology* 14(12) : 1554-1516, 2007
- [10] Uchiyama Y, Yokoyama R, Ando H, et al. : Improvement of automated detection method of lacunar infarcts in brain MR images. *Proc. of IEEE Engineering in Medicine and Biology* 29th Annual International Conference 1 : 1599-1602, 2007
- [11] Uchiyama Y, Yokoyama R, Asano T, et al. : Performance of computer-aided diagnosis for detection of lacunar infarcts on brain MR images: ROC analysis of radiologists' detection. *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery* 2(1), S 395-S 397, 2007
- [12] 内山良一, 横山龍二郎, 原武史, 他: 脳MR画像におけるラクナ梗塞検出のためのコンピュータ支援診断システムの開発. *信学技法* 107(133) : 11-16, 2007
- [13] C.Tomasi and R.Manduchi : Bilateral Filtering for Gray and Color Images, *Proceedings of International Conference on Computer Vision*, pp.839-846, 1998
- [14] R.W.Ehrich : A symmetric hysteresis smoothing algorithm that preserves principal features, *CGIP*, vol.8, pp.121-126, 1978
- [15] 小畑秀文: モルフォロジー, コロナ社, 東京, 1996
- [16] 大津展之: 判別分析および最小2乗基準に基づく自動しきい値選定法. *信学論 J* 63-D(4) : 349-356, 1980
- [17] 高橋昭喜: 脳MRI 1. 正常解剖, 秀潤社, 東京, 326-327, 2005
- [18] 高橋昭喜: 脳血管障害の画像診断, 中外医学社, 東京, 160-163, 2003
- [19] 田村秀行: 「コンピュータ画像処理入門」日本工業技術センター(編), 総研出版, 1985
- [20] Haykin S : *Neural network : A comprehensive foundation*. Prentice Hall, Englewood Cliffs, 1999
- [21] Theodoridis S, Koutroumbas K : *Pattern recognition*. Academic Press, London, 1999
- [22] Mets CE, Herman BA, Shen JH : Maximum likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously distributed data. *Stat. Med.* 17 : 1033-1053, 1998