

救急医療における頭部 X 線 CT 画像上の 早期虚血サインに対する自動解析法の開発

大島 一輝[†] 原 武史[†] 周 向荣[†] 坂下 恵治[‡]
村松 千左子[†] 藤田 広志[†]

[†] 岐阜大学大学院医学系研究科再生医科学専攻知能イメージ情報分野 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

[‡] 大阪府立泉州救命救急センター 〒598-0048 大阪府泉佐野市りんくう在来北 2-24

E-mail: † {oshima, hara, zxr, chisa, fujita}@fjt.info.gifu-u.ac.jp

あらまし 急性期脳梗塞に有効な治療法として、t-PA(tissue plasminogen activator)静注療法がある。t-PA 静注療法施行の判断基準は、合併症の危険から CT の読影によって脳出血と広範囲の Early CT sign(ECS)を否定することである。本研究では頭部 CT 画像 60 症例からなる正常脳モデルを用いて、対象症例の CT 値から Z-score を算出した後、算出された Z-score を用いて ECS を自動検出した。そして、ECS が存在する脳梗塞症例 23 症例に本手法を適用した結果、検出率 90.4%と良好な結果を得た。さらに、本手法の有用性を検証するため読影実験を行った。実験には ROC 解析を用いた。6 人の読影者の ROC 曲線から平均 ROC 曲線を求めた結果、ROC 曲線下の面積である AUC は 0.767 から 0.935 に上昇した。

キーワード t-PA 静注療法, 急性期脳梗塞, X 線 CT 画像, 救急医療, 早期虚血サイン

Development of Automated Analysis for Early Signs of Cerebral Infarctions on Head X-ray CT Images in Emergency Medical Care

Kazuki OSHIMA[†] Takeshi HARA[†] Xiangrong ZHOU[†] Keiji SAKASHITA[‡]
Chisako MURAMATSU[†] and Hiroshi FUJITA[†]

[†] Department of Intelligent Image Information, Division of Regeneration and Advanced Medical Sciences, Graduate School of Medicine, Gifu University, 1-1 Yanagido, Gifu, 501-1194 Japan

[‡] Senshu Critical Care Medical Center, 2-24 Rinku Orai-Kita, Izumisano, Osaka, 598-0048 Japan

E-mail: † {oshima, hara, zxr, chisa, fujita}@fjt.info.gifu-u.ac.jp

Abstract t-PA(tissue plasminogen activator) thrombolysis is an effective clinical treatment for the acute cerebral infarction cerebral caused by blood clots. Because of the risk of hemorrhage when t-PA materials were admitted the guideline of the treatment is requiring to deny the existence of cerebral hemorrhage and widespread Early CT sign (ECS) on CT images. In this study, we have constructed normal brain models by using 60 normal brains X-ray CT cases. We obtain the Z-score based on the statistical model to detect ECS. The sensitivity of the detection for 23 cases of cerebral infarction with ECS was 90.3%. We performed receiver operating characteristic (ROC) analysis to evaluate the usefulness the scheme. Average of the-area-under-curve (AUC) from 6 readers was increased from 0.767 to 0.935 when they used the CAD results.

Keyword t-PA thrombolysis, Acute cerebral infraction, X-ray CT images, Emergency medical, Early CT sign

1. はじめに

近年、脳卒中はわが国における死因の第3位、介護性疾患の首位を占めており[1]、脳卒中の中で脳梗塞の占める割合は増加している。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[2]。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%程度である[3]。

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、脳保護療法、抗脳浮腫療法などがある。その中でも超急性期の脳梗塞に有効な t-PA 静注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[4]。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著しいが、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といえる[5]。

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、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[6]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[7]。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[8]。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[9]。

本研究では正確にt-PA静注療法適用の判断基準となるCT画像読影を行えるように支援することを目的とし、ECSの自動検出を行った。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画像から偽陽性を削除し、ECSを検出した。本手法のフローチャートをFig.1に示す。また本手法の出力が、読影者の検出能に対してどのような影響を与えるかを検証するため読影実験を行った。実験にはROC解析を用いた。ROC曲線下面積であるAUCを算出し、システムの読影者への影響を調査した。

2. ECSの検出

2.1. 試料画像

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。撮影条件をTable 1に示す。

2.2. 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.2に示す。原画像(Fig.2(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.2(b))。次に、補正後の骨領域の内部を抽出し脳領域を得る(Fig.2(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.2(d))。

Table 1 Database

Facility	Senshu Critical Care Medical Center
Equipment	TOSHIBA Aquilion
Size	512×512×24~32[voxel]
Spatial resolution	0.488×0.488×5[mm]
Density resolution	12[bit]

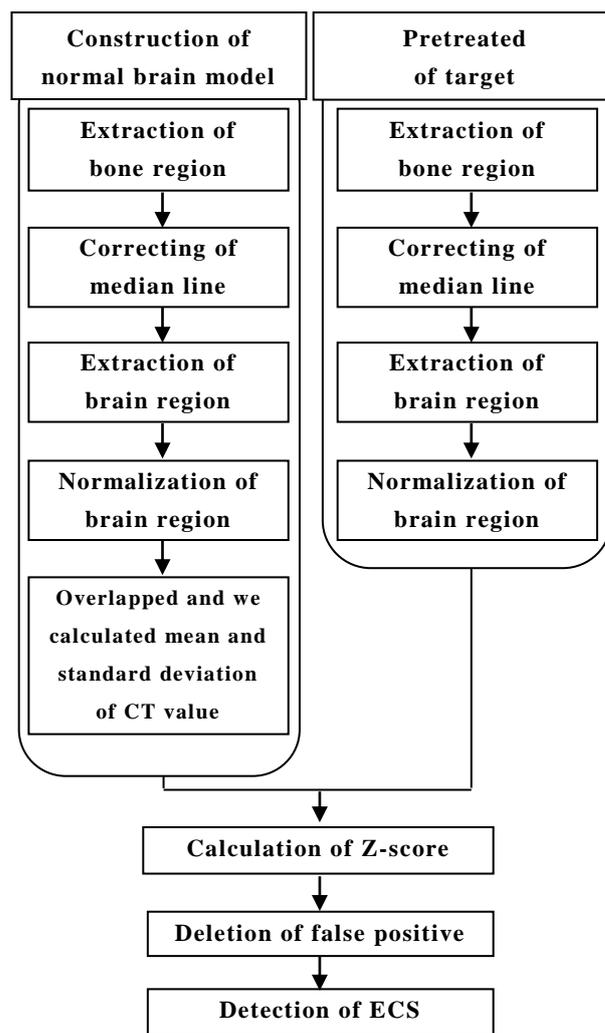


Fig.1 Flowchart for the detection of ECS.

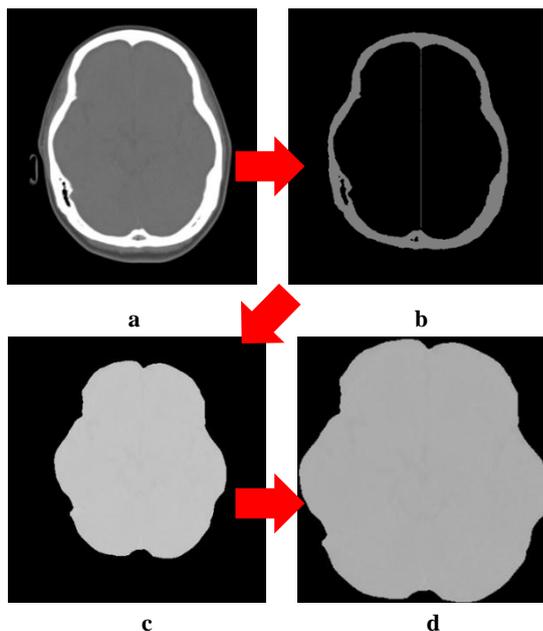


Fig.2 Example of deformation brain regions. (a) Original image. (b) Estimation and rotation of median line. (c) Extracted brain regions in the rotated frame. (d) Normalized brain region.

2.3. 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用意し、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.3** に示す。平均値モデル画像 (**Fig.3(a)**) ではシルヴィウス裂や脳室などの脳の解剖学的構造を目視により確認できる。

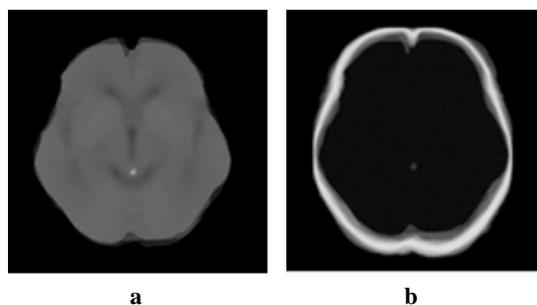


Fig.3 Normal brain model created by using 60 normal cases. (a) Average value model image. (b) Standard deviation model image.

2.4. 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.4(a)**)。

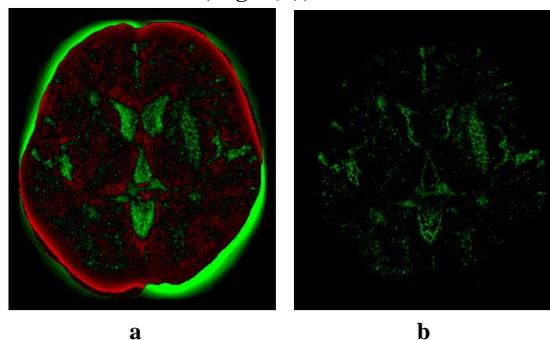


Fig.4 Standardization of normalized brain areas using average value model image and standard deviation model image (a) Z-score image (b) Elimination of cerebral sulcus and ventricle.

2.5. ECS の検出

作成された Z-score 画像 (**Fig.4(a)**) から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と脳室を抽出し、その位置情報で Z-score 画像の脳溝部位と脳室部位を削除した。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。

上記の手法により作成された画像 (**Fig.4(b)**) を二値化し (**Fig5(a)**)、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。特徴量として CT 値, Z-score, 各レベルの重心, 面積の計 4 つを用いた。経験的に決定した閾値処理により偽陽性削除を行う (Fig.5(b))。偽陽性削除後、残った領域を最終候補領域とする。

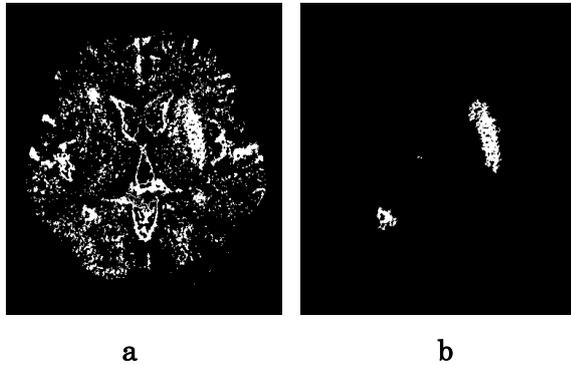


Fig.5 The method of deleting false positive. (a) Labeling after binarizing image. (b) We delete false positive using thresholding.

2.6. 結果と考察

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。ECS が存在する脳梗塞症例 23 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 90.4% となった。検出できなかった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.6(b) 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 (Fig.6(a)) 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.6 で確認できる。

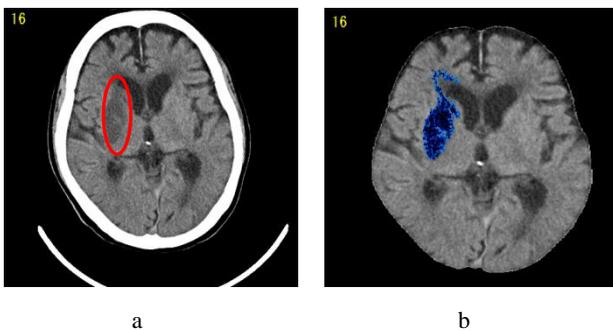


Fig.6 Example of image of diagnostic support. (a) The sketch of radiologist. (b) Overlapping regions of the normalized brain and the finalists.

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、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基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が、これは脳形態の標準化が不十分であるためと考えられる。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。

3. 読影実験

読影実験を行い本手法の出力が、読影者の検出能に対してどのような影響を与えるか調査した。

3.1. 資料画像

45 症例 (ECS を含む脳梗塞症例 23 例, ECS のない正常症例 22 例) を実験に用いた。画像の詳細は Table.1 に示す。

3.2. 実験方法

ROC 曲線を作成するにあたり、放射線技師免許を持つ学生 6 人が評価点数を付けた。評価点数には連続確信度法 [10] を用いた。読影者は症例に ECS が存在する確信度 (左端は存在しない: 確信度 0%, 右端は存在する: 確信度 100%) を自分の判断基準に応じて、スケール上に手動で決定する。確信度をスケール上に決定した例を Fig.7 に示す。読影者は最初に原画像のみで読影を行い、確信度決定する。次に、原画像と CAD システムの出力結果を参考に、再度読影を行い、新たに確信度を決定する。この手順を実験前の練習として 5 症例、本実験として 40 症例繰り返し行う。実験前に練習を行う目的は、読影者が本実験の前に信号である ECS の読影と、確信度という指標に慣れるためである。これにより、読影者の確信度の基準を本実験前に確立させる。読影順序はランダムである。また、今回の実験では読影時間に制限を設けなかった。これは、読影者が納得するまで読影を行うことで、CAD ありで読影をする際に、同じ症例を長時間読影することで精度が向上する可能性を排除するためである。読影実験にお

ける読影室の照明，およびモニタの輝度はすべて一定とした．観察距離は読影者が任意に選択した．

読影者によって決定された確信度により ROC 曲線を作成したが，ROC 曲線の作成はシカゴ大学により公開されているカーブフィッティングプログラムである ROCKIT を使用した[11]．

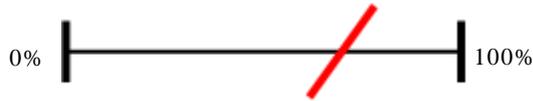


Fig.7 The example of rating.

3.3. 結果

それぞれの読影者における AUC を Table 2 に示す．AUC とは ROC 曲線下の面積であり，一般に 1 に近づくほど検出能は優れているといえる．すべての読影者において，CAD を参考にしながら読影した場合において，AUC が上昇した．また，6 名の読影者のうち 4 名で統計的有意差が認められた($p < 0.01$)．

Table 2 AUC for observers with and without CAD.

Observers	AUC		
	Without CAD	With CAD	p-value
A	0.587	0.836	0.0003
B	0.801	0.966	0.0007
C	0.723	0.929	0.0008
D	0.887	0.993	0.0164
E	0.822	0.936	0.0791
F	0.779	0.953	0.0069

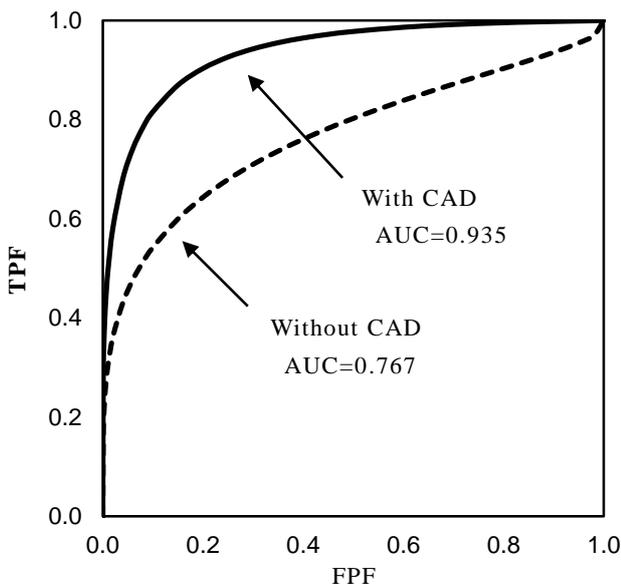


Fig.8 Graph shows comparison of average ROC curves of six observers with (AUC=0.935) and without (AUC=0.767) CAD.

次に，Fig.8 に読影者 6 名における平均の ROC 曲線を示す．平均の ROC 曲線は，各 FPF について TPF の平均を算出し求めた．原画像のみで読影を行った際の AUC は 0.767 であり，CAD を参考にしながら読影を行った際の AUC は 0.935 であった．この結果には統計的有意差が認められた($p=0.00813$)．

3.4. 考察

ECS のない正常症例では，原画像のみで読影を行った際の平均確信度は 37.927 であり，CAD を参考にしながら読影を行った際の平均確信度は 24.681 であった．これは，読影者自身が“ECS がない”と判断して，CAD も検出していた場合に，CAD の結果が自信となり確信度を下げたためだと考えられる．これは，読影者の読影経験が浅い場合ならでの現象だと考える．また誤検出数の最も多い症例でも 6 名の平均確信度は減少した．この結果から，ECS のない症例では，CAD の誤検出数に関わらず，確信度は増加しないといえる．これは，読影者自身で誤検出を CAD の誤検出だと判断したためと考えられる．そのため，CAD が誤検出をした場合でも，全体的には悪影響はなかったといえる．ECS のある脳梗塞症例では，原画像のみで読影を行った際の平均確信度は 52.732 であり，CAD を参考にしながら読影を行った際の平均確信度は 62.080 であった．この CAD システムの目的は，見落としや誤診防止のための注意喚起である．しかし，読影者自身が“ECS がある”と判断して，CAD も検出していた場合に，CAD の結果が自信となり確信度が上昇する可能性がある．このような読影者へのシステムの影響は，本来の目的とは異なっている．本手法の有用性を示すには，読影者に本来の目的である注意喚起を促したか否かを検証する必要がある．そこで，各症例別の確信度を調査した．原画像のみの読影で 50 以下にレーティングされた確信度が，CAD を参考にした読影時に 50 以上に上昇した場合，システムは目的通りの影響を読影者に与えた，といえる．本実験において 3 人以上がこのように確信度を決定した症例は 6 例であった．その中で，最も確信度が上昇した 1 例を Fig.9 に示す．この 6 例の ECS はいずれも CT 値の変化が少なく，読影経験の浅い読影者では検出は困難だと考えられる．このような症例において，CAD を参考にしながらの読影時に確信度の上昇が確認されたことで，本手法の有用性が示唆された．

今回，実験には正常症例と ECS の存在する脳梗塞症例を用い，ECS の存在する確信度をそれぞれの症例について決定したが，実際の救急医療の現場において，正常症例と脳梗塞症例の判別を行うのは考えにくい．しかしながら，ECS の存在する脳梗塞症例において有

意な確信度の上昇が今回確認され、技師免許を持つ学生の AUC は CAD を用いることで上昇した。救急医療の現場では 24 時間昼夜を問わず業務を要求されるため、常に専門のスタッフを維持し続けるのは困難である。本実験の結果は、このような救急医療の現場において、専門外の読影者による読影時に本手法がよい影響を与えると示唆している。今回は技師免許を持つ学生を対象に実験を行ったが、今後は内科医や、医師免許を取得して間もない医師など、救急医療に普段関わっていない者を対象に実験を行い、より正確な本手法の現場での有用性の評価を行う必要がある。

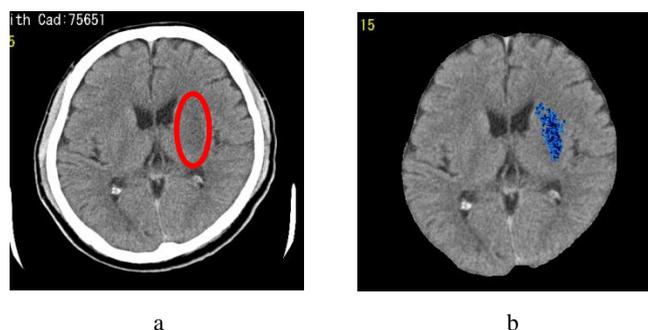


Fig.9 Example of image of diagnostic support. (a) The sketch of radiologist. (b) Output image of CAD.

4. まとめ

本研究では救急医療施設で撮影された X 線 CT 画像において t-PA 静注療法画像判定の読影支援を目的とした CAD システムの開発を目的とし、統計的画像解析手法を用いた ECS の自動検出法の開発と、このシステムを用いた際に、システムが読影者の検出能にどのような影響を与えるかを調査するための読影実験を行った。ECS の自動検出については検出感度 90.4% と良好な結果を得た。また、放射線技師免許をもった学生 6 人に対し読影実験を行った結果、読影者の平均 ROC 曲線の AUC は 0.767 から 0.935 に上昇した。以上から、本手法の有用性が示唆された。

謝 辞

多くの実験試料を提供していただきました大阪府立泉州救命救急センターの松岡哲也先生に心から謝意を表わします。本研究の一部は、文部科学省科学研究費補助金(新学術領域研究)、財団法人立石科学技術振興財団の支援を受けて行われました。

文 献

[1] 緒方 利安, 岡田 靖, “急性期脳梗塞の画像診断再入門 急性期脳梗塞の診療と画像診断の役割”, 画像診断 Vol.25, No.12, 1448-1453, 2005

[2] 坂下 恵治, “救急撮影法”, 放射線医療技術学業書 20, 日本放射線技術学会出版委員会, 京都, 2001

[3] 日本脳卒中学会医療向上・社会保険委員会 rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法指針部会, “rt-PA (アルテプラゼ) 静注療法適正治療指針”, 脳卒中 27, 327-354, 2005

[4] 平野 照之, “急性期脳梗塞の画像診断再入門 初期虚血病変の範囲判定の現状と課題”, 画像診断, Vol.25, No.12, 1471-1480, 2005

[5] 前田 正幸, “単純 CT の意義と標準化の現状(MELT JAPAN を含む)”, INNERVISION, Vol.24, No.1, 11-14, 2009

[6] Barber PA, et al, “Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. ASPECTS Study Group. Alberta Stroke Programme Early CT Score. Lancet 355, 1670-1674, 2000

[7] Takahashi N, Tsai DY, Lee Y, et al. “Z-score Mapping Method for Extracting Hypoattenuation Areas of Hyperacute Stroke in Unenhanced CT”, Academic Radiology, Vol.17, Issue 1, 84-92, 2010

[8] 長島 宏幸, 原川 哲美, “コントララテラル差分技術を用いたコンピュータ支援診断システム”, 電学論, C, Vol.128, No.11, 1687-1695, 2008

[9] J.A. Maldjian, J.Chalela, S.E.Kasn, et al.”Automated CT segmentation and analysis for acute middle cerebral artery stroke”, AJNR, Vol.22, 1050-1055, 2001

[10] 白石 順二, 山崎 勝, 田中 克尚, 他, “カテゴリ分類を行わない評価方法(連続確信度法)を用いた ROC 解析の有用性”, 日経技学誌, 50, 1726-1734, 1994

[11] Metz CE, et al, “Maximum likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data.”, Statistics in Medicine, Vol1, 17, 1033-1053, 1998