

EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発

小林 龍徳[†], 古川 貴裕[†], 五島 聡^{††}, 張 学軍^{†††}, 原 武史[†],
周 向荣[†], 村松 千左子[†], 近藤 浩史^{††}, 兼松 雅之^{††}, 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

^{††}岐阜大学医学部附属病院放射線科 〒501-1194 岐阜県岐阜市柳戸 1-1

^{†††}広西大学コンピュータ電子情報学部 〒530004 広西南寧市大学路 100 号

(2013 年 4 月 18 日受付, 2013 年 5 月 20 日最終受付)

Development of an automated liver-outline-extraction method for EOB-enhanced MRI images

Tatsunori KOBAYASHI[†], Takahiro FURUKAWA[†], Satoshi GOSHIMA^{††}, Xuejun ZHANG^{†††}, Takeshi HARA[†],
Xiangrong ZHOU[†], Chisako MURAMATSU[†], Hiroshi KONDO^{††}, Masayuki KANEMATSU^{††}, 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

^{††}Department of Radiology, Gifu University Hospital

1-1 Yanagido, Gifu 501-1194, Japan

^{†††}School of Computer, Electronics and Information, Guangxi University

100 Daxue Road, Nanning, Guangxi, 530004, P.R.CHINA

(Received on April 18, 2013. In final form on May 20, 2013)

Abstract: The irregular form of surface of liver is one of the important signs in diagnosing fibrosis on images. A pathologist performs the definitive confirmed diagnosis of fibrosis by evaluating F-Grade with in the hepatic tissue of a liver biopsy. In this study, we developed a technique of automatically extracting a liver outline on EOB-enhanced hepatocyte-phase MRI images. After enhancing the liver edges using the unsharp-masking filter, the proposed method extracts the liver region automatically using the p-tile method. Next, the liver outline is automatically delineated by outline-determination processing. The F-Grade classification can be performed by the mean SD of the differences in positions between an outline and its polynomial fitting curve. The proposed technique was applied to 64 cases (F0: 9, F1: 15, F2: 12, F3: 11, and F4: 17). The average error of automatic outlines to the manual outlines extracted by a radiologist was 0.78 mm (F0: 0.70 mm, F1: 0.77 mm, F2: 0.78 mm, F3: 0.71 mm, and F4: 0.86 mm). The mean SD was significantly higher in the F3 group than in the F2 group ($p < 0.05$, Tukey test). In conclusion, the proposed technique may be useful for automatic classification of F-Grade on EOB enhanced MRI images.

Keywords: Gd-EOB-DTPA, Hepatocyte-phase MRI image, Fibrosis, Liver outline

1. はじめに

わが国において、がんの死亡者数は増加傾向にある[1]. 肝細胞癌は、正常肝細胞が種々のウイルスによって引き起こされるウイルス性肝炎が原因であり、肝炎が持続すると慢性肝炎、肝線維化、肝硬変を経て発症する。肝細胞癌の治療では、早期の肝線維化の段階であればインターフェロン治療によって症状の進行を抑えられるため、早期発見と早期治療が重要である。

近年、肝細胞癌の画像診断において gadolinium-ethoxybenzyl-diethylenetriamine pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA, 以下、EOB) を用いた核磁気共鳴撮影 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) 検査が注目されている[2]. MRI 検査を用いた肝細胞癌の画像診断では、造影 MRI 検査が行われ、正常肝組織と病変組織の血流の違いにより、病変領域を評価する。EOB は、正常肝組織に特異的に取り込まれる性質があり、正常肝組織が強く造影されるため、正常肝組織と病変組織のコントラストが明瞭に描出される。また、MRI 画像では、肝臓と周辺に存在する脂肪との境界がコ

ンピュータ断層撮影 (Computed Tomography: CT) よりも鮮明であり、特に、肝細胞相像では、肝実質が最も明瞭に観察できる。

肝線維化の確定診断は病理診断により行われ、肝線維化の進行度は F0 から F4 までの F-Grade により評価される[3-5]. しかし、病理診断では、肝生検で肝臓の一部を採取する必要があり、患者の身体的負担が大きい。また、肝生検で肝組織を採取する領域や病理医によって、F-Grade の評価が変動する可能性がある。

そこで、低侵襲的に肝硬変の診断を行うために、MRI 検査や超音波検査を用いた画像診断法が報告されている。肝硬変が進行した肝臓は、肝組織の線維化が進み、肝臓の弾性が失われるため、肝臓の弾性を MRI 検査で評価する手法が報告されている。具体的には、Muthupillai らによる Elastography 法[6-8]や、Watanabe らによる Cine-tagging 法[9]がある。しかし、Elastography 法では、肝臓に振動プローブから出る振動を直接肝臓に当てる必要があるため、患者の身体的負担がある。Cine-Tagging 法は、撮像タイミングと患者の呼吸を合わせる必要があり、弾性の評価は患者の

呼吸により変動する。また、Agostinoらは、超音波検査を用いた肝臓表面の評価を行い、肝線維化によって肝臓表面に現れる結節の評価は、肝線維化の進行度の予測に有用であると報告している[10]。

われわれは、肝細胞相像では肝実質が明瞭に描出される特徴を利用して、肝臓全体の辺縁の形状を解析し、EOB-MRI画像から肝線維化の進行度の定量評価法を開発している。まず、F-GradeがF2までの症例であれば、インターフェロン治療が有効であり症状の進行を抑えられる可能性があるため、初期的な検討として、F0-F2群とF3-F4群の自動分類を目的とする。これまでに、われわれはEOB-MRI画像の肝細胞相像から、手動抽出した肝臓の輪郭線の特徴量を用いた評価法[11]と、肝臓輪郭線の自動抽出法に関する報告を行った[12]。これらの報告は、まだ初期の結果であり、画像データ数が少なく十分な検討ができていなかった。そこで本報告では、新たに画像データ数を追加するとともに、コンピュータで自動抽出した肝臓の輪郭線と、手動抽出した輪郭線との精度を比較・評価し、肝線維化の画像解析への有用性を検討した。

2. 手法

2.1 使用画像

岐阜大学附属病院においてMRI検査（Achieva 3.0T, PHILIPS社製）で撮像されたEOB造影MRI画像64症例を用いた。すべての使用画像は、病理医によって病理診断がされている。これらのF-Gradeの内訳は、F0：9例、F1：15例、F2：12例、F3：11例、F4：17例である。また、すべての画像に対して、肝臓表面の不整形形状を目視で観察するために画像の2倍拡大（bicubic法による）を行ったあと、放射線科医（S.G.）が肝線維化の特徴が現れている肝臓の右葉領域の輪郭線を手動で描いた。よって、手動輪郭線を表示した画像が原画像とペアになっている。使用画像のマトリクスサイズは512×512、再構成直径は420mm（1画素=0.82mm）、スライス厚4.00-5.60mm、スライス間隔（スライスギャップ）は2.00-2.80mmである。なお、本研究は岐阜大学の倫理審査委員会によって承認を得ている。

2.2 肝臓の輪郭線の自動抽出法

本手法の処理手順をFig.1に示す。本手法では、まず、放射線科医が手動で設定した関心領域（Region of Interest: ROI）に対してアンシャープマスク処理を用いて肝臓辺縁部輪郭線の鮮鋭化を行う。続いて、二値化処理を用いて肝臓辺縁部の抽出を行い、次に肝臓辺縁部輪郭線の自動抽出を行う。そして、自動抽出した輪郭線から特徴量を算出し、F-Gradeの評価を行う。

2.2.1 ROI画像の作成

1名の放射線科医（S.G.）が肝線維化の特徴が現れている領域に64×64 pixelsのROIを設定した。その後、輪郭線の細かな変化を得るため、bicubic法により2倍に拡大した。設定したROI画像の例をFig.2に示す。Fig.2(a)は、原画像に64×64 pixelsのROIを設定した画像であり、Fig.2(b)は、ROI画像を拡大表示した画像である。

2.2.2 アンシャープマスク処理を用いた肝臓輪郭線の強調

対象領域に対して、肝臓と筋肉や脂肪などの周辺組織の境界を強調するために、アンシャープマスク処理[13]により肝臓の輪郭線を強調した。アンシャープマスク処理では、まず、式(1)に示すガウス関数より、2次元のガウスフ

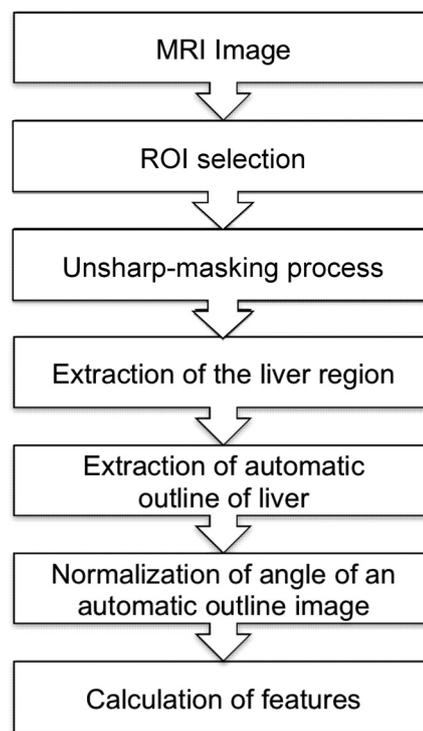


Fig.1 Flowchart of an automatic extraction of liver outline.

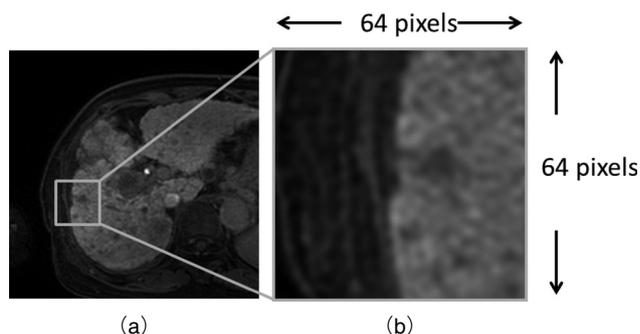


Fig.2 Example of selecting an ROI in fibrosis region. (a) Manually selected ROI and (b) magnified ROI image.

ルタの重み係数 $g(x, y)$ を求めた。

$$g(x, y) = \frac{1}{2\pi\sigma^2} \exp\left[-\frac{x^2+y^2}{2\sigma^2}\right] \quad (1)$$

ここで、 σ^2 は標準偏差である。

次に、式(2)より、ガウスフィルタ処理を行い、原画像 $f(x, y)$ 画像の平滑化処理を行った。

$$f_{sm}(x, y) = g(x, y) * f(x, y) \quad (2)$$

ここで、 $f(x, y)$ は原画像、 $f_{sm}(x, y)$ は平滑化画像、 $*$ はコンボリューション積分の記号である。続いて、ガウスフィルタ処理で作成した平滑化画像に対して、式(3)よりアンシャープマスク処理を行った。

$$f_{sm}(x, y) = \frac{f(x, y) - wf_{sm}(x, y)}{1 - w} \quad (3)$$

ここで、 $f(x, y)$ は原画像、 $f_{sm}(x, y)$ は平滑化画像、 w は重み係数、 $f_{sm}(x, y)$ はアンシャープマスク画像である。アンシャープマスク処理を行う半径 r ($1 \leq r \leq 15$) と w ($0.1 \leq w \leq 0.9$) の値は、1症例ごとに r と w を変え、全ての組み合わせ（135組）を目視にて評価し、64症例に対して肝

臓と周辺臓器・組織の境界が明瞭に強調できる r と w の値を決定した。その結果、 $r=6$ pixels, $w=0.9$ とした。ROI 画像にアンシャープマスク処理を行った画像例を Fig.3 に示す。Fig.3(a) は ROI 画像, Fig.3(b) はアンシャープマスク処理後の画像である。両画像を比較すると、アンシャープマスク処理によって肝臓と周辺の臓器組織との境界が明瞭になっていることが分かる。

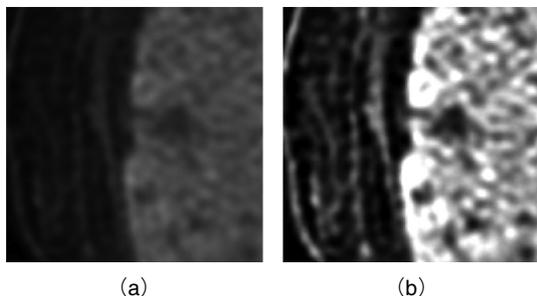


Fig.3 Edge enhancement processing using the unsharp-masking filter.
(a) Original ROI image and (b) unsharp-masking filtered image ($r=6$ pixels, $w=0.9$).

2.2.3 肝臓領域の自動抽出

次に、肝臓領域を自動抽出するために p-tile 法[14]を用いて二値化処理を行い、ラベリング処理を行った。ラベリングされた各領域の画素値の数を各領域の面積とし、最大面積を持つ領域を肝臓領域として抽出した。p-tile 法の閾値は、64 症例を用いて、1 症例につき閾値を 35~65% の間で変化させた二値化画像を目視にて評価し、周辺臓器・組織の過抽出を抑えて肝臓領域が抽出できる閾値を決定した。その結果、閾値を 50% とした。Fig.4 にアンシャープマスク画像に、p-tile 法を用いて二値化処理を行ったあと、最大面積領域を肝臓領域とした画像例を示す。Fig.4(a) は、Fig.3(b) のアンシャープマスク画像に p-tile 法を用いて二値化処理を行った画像である。Fig.4(b) は、Fig.4(a) の二値化画像から最大面積領域として抽出した“肝臓領域画像”である。

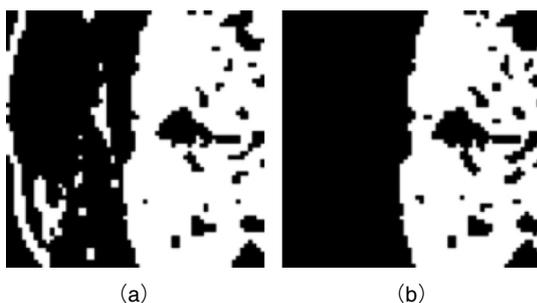


Fig.4 Example of an automatic extraction of a liver region.
(a) Binary image and (b) “liver region” image.

2.2.4 肝臓の輪郭線の自動抽出

肝臓の輪郭線の抽出は、上記の手法で得られた肝臓領域画像に対して輪郭追跡処理を用いて行った。輪郭線の追跡処理の追跡開始点は、Fig.5(a) に示すように二値化画像の画像左上からラスタ走査を行い、最初に肝臓領域画像として判定された座標を用いた。そして、追跡開始点から 8 近傍の画素値を調べ、反時計回りに画像の下端まで輪郭追跡を行い、輪郭線を抽出した。Fig.5(b) は、肝臓領域画像から輪郭追跡処理で自動抽出した輪郭線である。

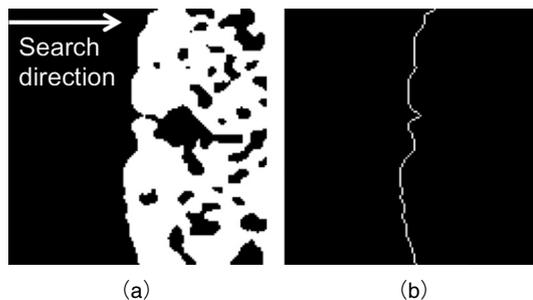


Fig.5 Automatic extraction of a liver outline for the same case in Fig.3 and Fig.4.

(a) Liver region image (same as in Fig.4(b)) and (b) liver-outline determined image.

2.2.5 自動輪郭線の傾きの正規化

放射線科医が、設定した ROI の位置は画像ごとに異なるため、ROI を設定する位置によって輪郭線の傾きが異なる。そこで、全症例の輪郭線の傾きを揃えるために、Fig.6(a) に示すように輪郭線の始点と終点の x 座標を調べ、 x 座標が等しくなるように輪郭線を θ° 回転させた。そして、回転後の輪郭線に対して左側から輪郭線を探査し、Fig.6(b) に示すように正規化した自動輪郭線画像を作成した。

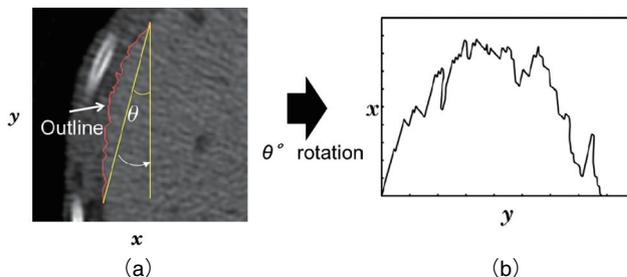


Fig.6 Normalization of angle in an automatic outline determination. Outline before (a) and after (b) the normalization.

2.3 自動輪郭線からの特徴量の算出

正常な肝臓の表面は滑らかであるため、輪郭線のプロファイルは滑らかであると考えられる。しかし、今回、用いた肝線維化の症例には、正常時に撮像した MRI 画像がないため、実際の MRI 画像を用いて正常な肝臓の輪郭線と肝線維化が進行した肝臓の輪郭線の比較は難しい。そこで、本手法では、Fig.7(a) に示すように、自動輪郭線から式(4)と式(5)より最小二乗近似を用いて、多項式近似曲線を求め、簡易的に正常な肝臓表面の輪郭線を作成した[15]。多項式近似曲線の次数は、式(6)より各自動輪郭線画像の決定係数 R^2 が、最も高くなる次数を用いた[16]。

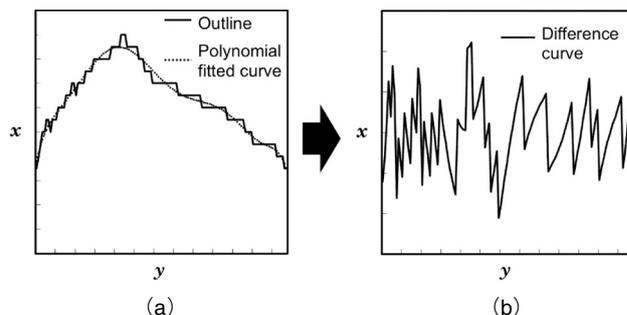


Fig.7 The differences of a polynomial fitted curve and a liver outline by a radiologist. (a) Polynomial fitted curve and (b) difference curve between the fitted curve and manual outline.

$$f(y, w) = w_0 + w_1y + w_2y^2 + \dots + w_My^M = \sum_{j=0}^M w_j y^j \quad (4)$$

$$E(w) = \frac{1}{2} \sum_{n=1}^N \{f(y_n, w) - x_n\}^2 \quad (5)$$

$$R^2 = 1 - \frac{\sum_{n=1}^N (\hat{x} - x_n)^2}{\sum_{n=1}^N (x_n - \bar{x})^2} \quad (6)$$

ここで、 $E(w)$ は誤差二乗和、 N はデータ数、 $f(y, w)$ は多項式、 y_n は自動輪郭線の y 座標の値、 w は多項式の重み係数、 M は多項式近似曲線の次数、 x_n は自動輪郭線の x 座標の値、 \hat{x} は近似式より求めた x 座標の推定値、 \bar{x} は x 座標の平均値である。

次に、肝臓表面の不整形を定量的に評価するために、Fig.7(b) に示すように、自動輪郭線と多項式近似曲線の差分曲線を作成した。肝線維化が進行した肝臓では、差分値の変動が大きくなると考えられるため、差分曲線の標準偏差を算出した。本手法では、この差分曲線の標準偏差を F-Grade を分類するための特徴量として用いた。

3. 結果と考察

3.1 自動輪郭線画像と手動輪郭線画像の比較

手動輪郭線と自動輪郭線の誤差を評価するために、式(7)を用いて自動輪郭線画像と手動輪郭線画像の平均誤差を算出した。ここで、 (x_n, y_n) は自動輪郭線の座標、 (x_m, y_m) は手動輪郭線の座標である。

$$\sqrt{(x_n - x_m)^2 + (y_n - y_m)^2} \quad (7)$$

各症例の平均誤差は、F0 : 0.70 mm, F1 : 0.77 mm, F2 : 0.78 mm, F3 : 0.71 mm, F4 : 0.86 mm であり、全体の平均誤差は 0.78 mm であった。すなわち、本手法の平均誤差は、1 画素以内の誤差であり、自動輪郭線画像は手動輪郭線画像と、ほぼ同等であると考えられる。Fig.8 に自動輪郭線の抽出結果の例を示す。Fig.8(a) は F0 の ROI 画像、Fig.8(b) は自動輪郭線画像、Fig.8(c) は手動輪郭線画像である。Fig.8(b) と Fig.8(c) を比較すると、ほぼ同等の輪郭線形状が得られていることが分かる。Fig.8(d) は

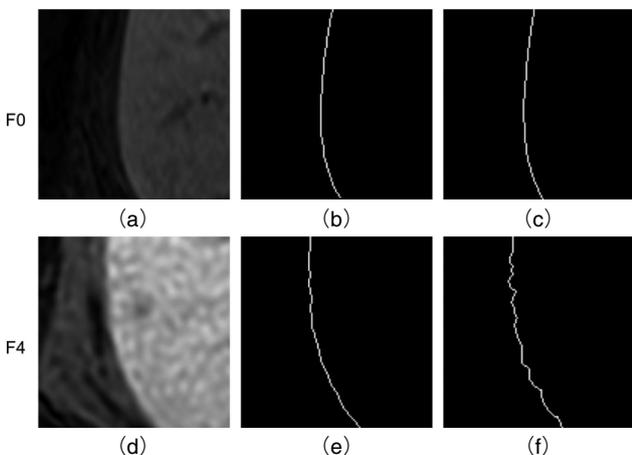


Fig.8 Comparison of the automatic and manual outlines for F0 (upper) and F4 (lower).

(a) ROI image (F0), (b) automatic outline (F0), (c) manual outline (F0), (d) ROI image (F4), (e) automatic outline (F4), and (f) manual outline (F4).

F4のROI画像、Fig.8(e) はF4の自動輪郭線画像、Fig.8(f) は手動輪郭線画像である。Fig.8(e) と Fig.8(f) の輪郭線を比較すると、手動輪郭線画像で抽出されている表面の不整形が、自動輪郭線画像では抽出できていないことが分かる。この原因として、自動輪郭線画像が手動輪郭線画像に比べて、輪郭線が平滑化されている影響が考えられる。Fig.9(a), (b) は F0 の画像であり、肝臓と他の組織の境界が明瞭である。しかし、Fig.9(c), (d) に示す F4 の画像では、肝臓と他の組織の境界が不明瞭であり、肝線維化の進行とともに肝臓の表面に現れる細かな結節の影響により、F0 の症例に比べて肝臓と周辺組織の境界が不明瞭になっている。この細かな結節からなる表面の不整形が、アンシャープマスキング処理における r と w のパラメータの影響により肝臓辺縁が平滑化されてしまい、輪郭線として抽出されるべき不整形が抽出できていない可能性がある。

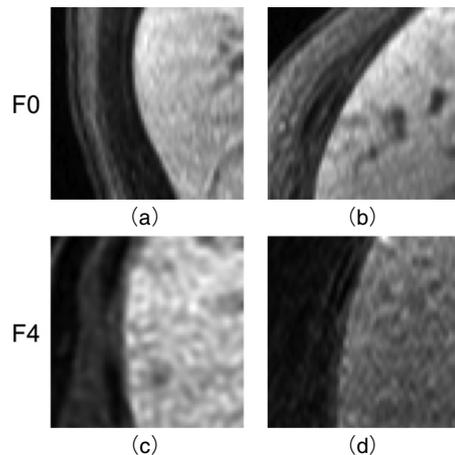


Fig.9 Liver outlines of F0 (upper) and F4 (lower) cases. (a) and (b): ROI images of F0, (c) and (d): ROI images of F4.

3.2 差分曲線の変動を用いた F-Grade の分類

自動輪郭線画像から求めた特徴量を用いて F-Grade を分類した結果を Fig.10(a) に示す。各 F-Grade の標準偏差の平均値について Tukey の検定を行った結果、F2 と F3 には統計学的な有意差を認めた ($p < 0.05$)。しかし、F0-F2 群間および F3-F4 群間には、それぞれ統計学的な有意差を認めなかった。この結果から、本手法は F2 以下群と F3 以上群の分類に有用であると考えられる。しかし、Fig.10(b) に示すように手動輪郭線画像を用いた場合と比較すると、自動輪郭線画像は、F2 群と F3 群の分布が重なっている症例が多くなっている。この原因は、自動輪郭線画像では細かな変動を含む輪郭線部分が平滑化されており、輪郭線の不整形が忠実に抽出(再現)できていないためであると考えられる。

Fig.11 に F2 と F3 の自動輪郭線画像と手動輪郭線画像とを比較した例を示す。Fig.11(a)-(c) は F2 の症例、Fig.11(d)-(f) は F3 の症例である。Fig.11(b) に示した F2 の自動輪郭線画像と Fig.11(c) の手動輪郭線画像では、ほぼ同等の輪郭線形状が得られている。しかし、Fig.11(e) の自動輪郭線画像と Fig.11(f) の手動輪郭線を比較すると、自動輪郭線画像では、手動輪郭線画像で抽出されている不整形が忠実に抽出できていないことが明瞭である。

以上より、本手法を用いて F-Grade を精度よく分類するためには、手動輪郭線画像で抽出されている細かな肝臓の表面に存在する不整形をさらに忠実に自動抽出できるように検討・改良する必要があることが分かる。

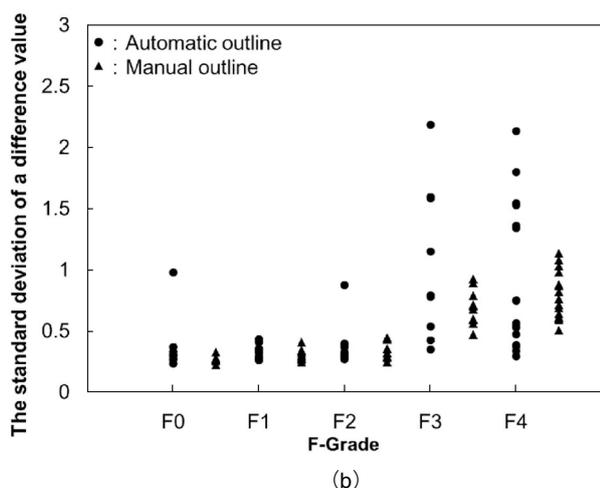
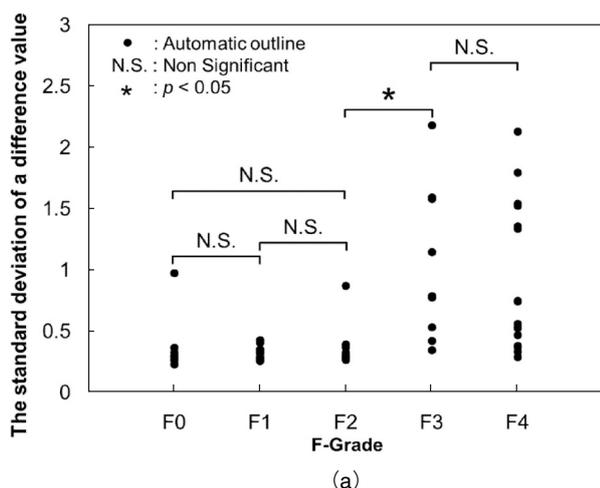


Fig.10 Feature as standard deviation of difference values in automatic outline method.

(a) Automated classification result of F-Grade based on the amount of the features obtained from automatic outline (●). (b) Comparison of the amount of the features obtained from a manual outline (▲) and an automatic outline (●).

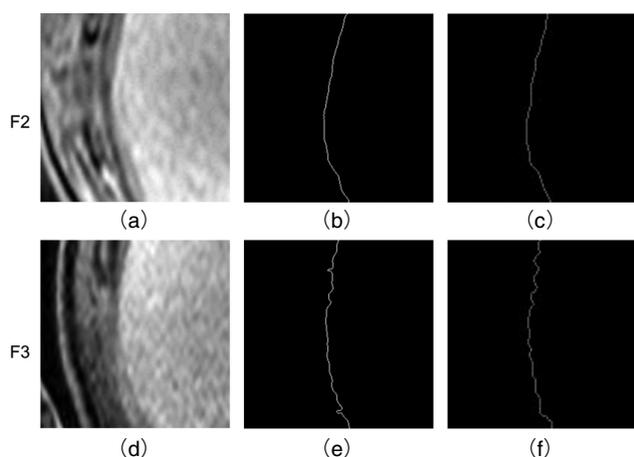


Fig.11 Comparison of automatic and manual outlines in F2 (upper) and F3 (lower) cases. (a) ROI original image (F2), (b) automatic outline (F2), (c) manual outline (F2), (d) ROI original image (F3), (e) automatic outline (F3), and (f) manual outline (F3).

4. まとめ

本報告では、EOB 造影 MRI 画像における肝臓輪郭線の自動抽出法の開発について述べ、抽出した輪郭線から特徴量を算出する手法についても報告した。本手法では、手動抽出した輪郭線との差は、平均誤差は 0.78 mm であり、ほぼ同等の輪郭線を抽出できた。各 F-Grade における差分曲線の標準偏差の平均値は F2 と F3 に統計学的な有意差を認めた。この結果から、差分曲線の特徴量は、F-Grade を自動分類するための特徴量として有用であると考えられる。しかし、自動輪郭線が平滑化処理により細かな不整形形状を抽出できておらず、手動輪郭線を利用した分類結果と比べて F2 群と F3 群の特徴量分布に重なりが生じた。

今後の検討課題として、細かな不整形形状を保持したまま肝臓輪郭線が自動抽出できるように改善する必要がある。

謝 辞

本研究を進めるにあたり、有益なご助言をいただきました藤田研究室の方々に感謝いたします。本研究の一部は、科学研究費新学術領域研究「医用画像に基づく計算解剖学の創成と診断・治療支援の高度化」(課題番号 21103001)によって行われました。

参考文献

- [1] 「がんの統計」編集委員会：がんの統計'11, http://ganjoho.jp/data/public/statistics/backnumber/2011/files/cancer_statistics_2011.pdf, 2012.
- [2] Brancatelli G, Federle PM, Ambrosini R, et al.: Cirrhosis: CT and MR imaging evaluation, *European Journal of Radiology*, 61, 57-69, 2007.
- [3] Bonekamp S, Kamel I, Solga S, et al.: Can imaging modalities diagnose and stage hepatic fibrosis and cirrhosis accurately?, *Journal of Hepatology*, 50(1), 17-35, 2009.
- [4] 日本消化器病変学会編：肝硬変診療ガイドライン, 南江堂, 東京, 2010.
- [5] Ichida F, Tsuji T, Omata M, et al.: New Inuyama classification: New criteria for histological assessment of chronic hepatitis. *International Hepatology Communications*, 6(2), 112-119, 1996.
- [6] Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman JP, et al.: Magnetic resonance elastography by direct visualization of propagating acoustic strain waves, *Science*, 269, 1854-1857, 1995.
- [7] Rouvière O, Yin M, Dresner MA, et al.: MR elastography of the liver: Preliminary results. *Radiology*, 240(2), 440-448, 2006.
- [8] Huwart L, Sempoux C, Salameh N, et al.: Liver fibrosis: noninvasive assessment with MR elastography versus aspartate aminotransferase-to-platelet ratio index. *Radiology*, 245(2), 458-466, 2007.
- [9] Watanabe H, Kanematsu M, Kitagawa T, et al.: MR elastography of the liver at 3 T with cine-tagging and bending energy analysis: Preliminary results, *European Radiology*, 20(10), 2381-2389, 2010.
- [10] Colli A, Fraquelli M, Andreoletti M, et al.: Severe liver fibrosis or cirrhosis: Accuracy of US for detection-analysis of 300 Cases. *Radiology*, 227(1), 89-94, 2003.
- [11] Goshima S, Kanematsu M, Kobayashi T, et al.: Staging hepatic fibrosis: Computer-aided analysis of hepatic con-

- tours on Gd-EOB-DTPA-enhanced hepatocyte-phase MR images, *Hepatology*, 55(1), 328-329, 2012.
- [12] 古川貴裕, 五島聡, 張学軍, 他: EOB 造影 MRI 画像における肝線維化診断のための肝臓輪郭抽出手法の開発, *OP1-10, JAMIT 2011 Proceedings*, 2011.
- [13] 桂川茂彦: デジタル放射線画像, 内田勝 (監修), 藤田広志・小寺吉衛 (編集), 155-156, オーム社, 東京, 1998.
- [14] 石田隆行, 大倉保彦, 青山正人, 他: C 言語で学ぶ医用画像処理, 90, オーム社, 東京, 2006.
- [15] C.M. ビッショプ: パターン認識と機械学習, 上, 4-11, 丸善出版株式会社, 東京, 2012.
- [16] 松原望: 入門 統計解析—医学・自然科学編—, 245-246, 東京図書, 東京, 2007.