

頭部 CT 画像上の急性期脳梗塞における早期虚血サイン検出の 支援診断システムの開発

山口 由津穂[†] 原 武史[†] 坂下 恵治[‡]
周 向榮[†] 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往来北 2-24

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

あらまし 急性期の脳梗塞領域は、Early CT Sign (ECS) と呼ばれる所見があり、急性期脳梗塞に有効な rt-PA 治療法の判断基準となる。本手法は 60 症例の正常脳を用いて 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、それを用いて対象症例の CT 値を Z-score に変換する。その後作成された Z-score と正規化した画像を用いて ECS を検出する。実験に利用した脳梗塞症例 25 例の検出性能は、検出感度が 90.4%、1 症例あたりの偽陽性数は 6.4 個/症例であった。システムの有用性を評価するために、48 症例の画像を用い読影実験を行った。読影者は、医師群（救急施設で勤務経験がある医師 6 名）、技師群 A（救急施設で勤務経験がある放射線技師 5 名）、技師群 B（免許を取得して 3 年以内の放射線技師 5 名）の 3 群である。3 群の読影者の ROC 曲線より下の面積（AUC）は、医師群は 0.89/0.97、技師群 A は 0.89/0.97、技師群 B は 0.75/0.91 であった（CAD 無し/CAD あり）。DBM-MRMC の結果は、すべての群において p 値が $p < 0.05$ となり、統計的有意差が示された。

キーワード コンピュータ支援診断, CT, ECS

Computer-aided detection system of early CT signs in acute cerebral infarction

Yuzuho YAMAGUCHI[†] Takeshi HARA[†] Keiji SAKASHITA[‡]
Xiangrong ZHOU[†] Chisako MURAMATSU[†] and Hiroshi FUJITA[†]

[†] Department of Intelligent Image Information, Graduate School of Medicine, Gifu University 1-1, Yanagido, Gifu, 501-1194, Japan

[‡] Senshu Trauma and Critical Care Center 2-24 Rinkuouraikita, Izumisano, Osaka, 598-0048, Japan

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

Abstract Acute cerebral infarctions (ACI) are typical fatal disorder in emergency medical care. Admission of recombinant tissue plasminogen activator (rt-PA) agent is the most effective treatment for ACI. The image diagnosis of early CT signs (ECS) are important to determine whether the agent is admit or not. The purpose of this study was clarify the effectiveness of computer-aided detection system of ECS for radiological technologists (RTs) and physicians. This computed approach was evaluated the by observer performance tests of three groups of physicians (6 board-certified radiologists/emergency medical care expert), radiological technologist A (5 expert RTs, > 5yrs. RT-A), and radiological technologist B (5 novice RTs, <=2 yrs. RT-B). Sixty cases of normal brain were used to construct the normal brain model to estimate the Z-scores of patients' CT images. Another 48 patients' cases were used to evaluate our scheme. After the observer performance test for the three groups, the average of area-under-the-curve (AUC) without/with computer outputs were 0.89/0.97 in the physician group, 0.89/0.97 in the RT-A, 0.75/0.91 in the RT-B. The DBM-MRMC results shows the statistical significance between all groups ($P < 0.05$).

Keyword Computer-aided Diagnosis, CT, ECS

1. 諸言

多くの医療機関では急性期脳卒中の画像診断では CT が第一選択とされる。CT は 24 時間稼働している施設が多く、迅速な検査ができるほか、血腫の確認が比較的容易であり、脳出血と脳梗塞の鑑別に優れる点も第一選択とする理由である。脳梗塞症例において壊死した組織は発症後数日すると CT 値が大きく低下するが、これは急性期にははっきりしない。MRI では早期の病変確認が可能である。しかし、急性期の脳梗塞領域は ECS と呼ばれる所見がみられる。レンズ核陰影の不明瞭化、島皮質の不明瞭化、皮髄境界（皮質と白質の境界）の不明瞭化、脳溝の消失（狭小化）が有名であるが、CT 画像上のわずかな変化として現れるため医師の読影経験と知識が検出に影響するといわれる。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 [1]。

急性期脳梗塞に有効な治療法として、rt-PA (recombinant tissue-type 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 rt-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し、また、脳内出血などの重篤な合併症を招く可能性がある [2]。このため、発症後 3 時間以内の脳出血と広範囲の ECS の否定が治療施行の判断基準である。前述したとおり、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 rt-PA 静注療法の画像判定基準といえる [3]。その理由としては、第一に、今までの rt-PA 静注療法に関する国内外の多施設臨床試験の殆どが、頭部単純 CT によって行われてきた点、第二に、MRI が必ずしも 24 時間稼働している体制にはないという現実があり、rt-PA 静注療法を行うのに、頭部単純 CT だけで判断している施設が多い点、第三に、出血の除外診断では CT に比べ、MRI の解釈がやや複雑である点、そして最後に、発症 3 時間以内に治療する状況では、CT と MRI の両方を施行するのは難しい点である。

そこで、正確に rt-PA 静注療法適用の判断基準となる CT 画像読影の支援を目的とした、ECS 自動検出の CAD システムを開発し [4]、本 CAD システム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するために、観察者実験を行い検証する。

2. 方法

2.1. 自動検出法

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。

Table 1 撮影条件

撮影施設	大阪府立泉州救急救命センター
撮影装置	TOSHIBA 社製 Aquilion
画像サイズ	512×512×24~32[voxel]
空間分解能	0.488×0.488×5[mm]
濃度分解能	12[bit]

本 CAD システムは、60 症例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、それを用いて対象症例の CT 値を Z-score に変換する。その後作成された Z-score と正規化した画像を用いて ECS を検出する。本手法の概要を **Fig.1** に示す。

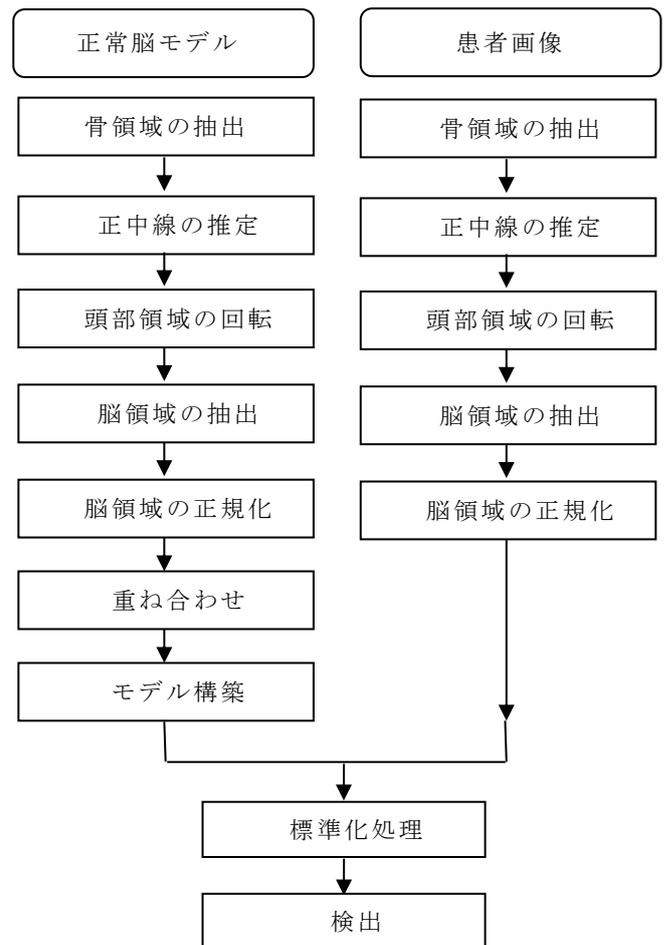


Fig.1 本手法の概要

正常脳モデルを作成する方針として、正規化された正常脳を複数症例重ね合わせ平均値モデル画像と標準偏差値モデル画像を構築する。

モデル化の方針としてまず正常症例の骨領域とその内部の脳領域を抽出する。骨領域の情報を利用して正中線を推定し回転処理を行う。回転処理を行った脳領域に基準のスライスを手動で決定し 350×400 の Region of Interest (ROI) で正規化を行い、複数症例を ROI に合わせてマッチングさせ重ね合わせ、平均値を計算し、脳の存在確率モデルと平均 CT 値モデルを作成する。また、モデルを作成する際に標準偏差値を各座標に対し求め、各座標における画素値の信頼性の計算も行う。

標準化処理を行う前に前処理として各所見をそれぞれ、モデルを作成した処理と同様に脳領域の正規化画像を作成する。その後、平均値と分散のモデル画像を使って標準化処理を行う。標準化とは、変数の尺度（原点および単位）を変換して、平均値や標準偏差が特定の値に変換する計算であり、その新しい尺度上での各測定値の得点を標準得点という。データの標準化は、一般に平均値が 0、標準偏差が 1 になるように行われる。この際の各測定値の得点は z 得点 (Z-score) とも呼ばれる。標準化を用い、スコアの大小の比較ができる。スコアの絶対値が高い領域が正常とは違う可能性が高くなる。正常群に比べて CT 値が高い領域は赤く、低い領域は青く表示される Z-score 画像を作成する。

作成された Z-score 画像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、脳溝部位、脳室部位を削除する。上記の手法により作成された画像を二値化し、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。特徴量として CT 値、Z-score、各ラベルの重心、面積の計 4 つを用いた。偽陽性削除後、残った領域を最終候補領域とする。最終候補領域と正規化脳領域画像を重ね合わせ、読影支援画像とする。

2.2. 評価の方法

CAD システムを用いない場合と用いた場合で、影者の信号の有無に対する確信の度合いである確信度を、ROC 解析を用いて評価する。今回の実験では、信号を“ECS”としたため、読影者は各症例に対して、ECS が存在すると思う確信度を、CAD を用いた場合と用いない場合とで、それぞれレーティングし、それらの値を解析する。レーティングには連続確信度法を用いる。

実験で使用した画像は、脳梗塞症例 25 例、正常症例 23 例である。読影者として救急施設で勤務経験がある医師（以下、医師群）6 名、救急施設で勤務経験が

ある放射線技師（以下、技師群 A）5 名、免許を取得して 3 年以内の放射線技師（以下、技師群 B）5 名にご協力頂いた。

実験を行う前に、実験について読影者に説明を行う。ここでは、実験の流れや用いる CAD の説明と確信度のレーティングの仕方、CAD システムの捉え方を説明する。確信度は、右にいくほど確信度が高く、左にいくほど確信度が低くなるようレーティングすると説明し、分からない場合は正直に中央にレーティングすると説明する。また、CAD の捉え方については、読影者が CAD の概念を知らない可能性があるため、CAD を第二の意見として用いるべきであると説明する。

読影者は、最初に原画像のみで読影を行い、ECS があると思う確信度をレーティングする。次に、原画像と CAD システムの出力結果を用いて、再度読影を行い、確信度をレーティングする。この手順をトレーニングでは 5 症例、本実験では 48 症例（ECS の存在する症例 25 例、存在しない症例 23 例）で続けて行う。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い、CAD ありで読影をする際に、同じ症例の長時間読影によって精度が向上する可能性を排除するためである。

レーティングされた確信度を手動で、ミリ単位で計測し、ROC 解析を行った。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 [5]。この評価方法では ROC 曲線より下の面積 (AUC) が大きい方が、検出能が高いと判断される。

3. 結果

3.1. 検出性能

目視により、放射線技師によるスケッチと抽出した候補領域が重な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。読影実験に利用した脳梗塞症例 25 例の検出の性能は、検出感度が 90.4%、1 症例あたりの偽陽性数は 6.4 個/症例であった。

3.2. 実験の結果

CAD の検出例を Fig.2 に示す。16 人すべての読影者における AUC を Table 2 に示し、平均の ROC 曲線を Fig.3 に示す。

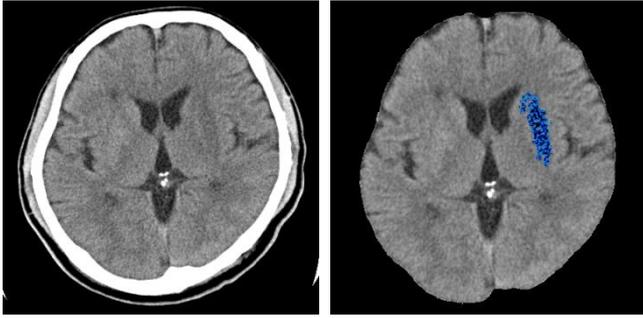


Fig.2 CAD の検出例 (左:原画像, 右:CAD 結果)

Table 2 すべての読影者の AUC

Observers	CAD 無し	CAD あり
医師群 - R01	0.921	0.992
R02	0.824	0.980
R03	0.931	0.940
R04	0.900	0.984
R05	0.945	0.976
R06	0.826	0.936
技師群 A - S07	0.861	0.984
S08	0.899	0.952
S09	0.866	0.985
S10	0.946	0.961
S11	0.901	0.967
技師群 B - T12	0.596	0.807
T13	0.787	0.968
T14	0.787	0.913
T15	0.808	0.932
T16	0.757	0.952
Average	0.847	0.952

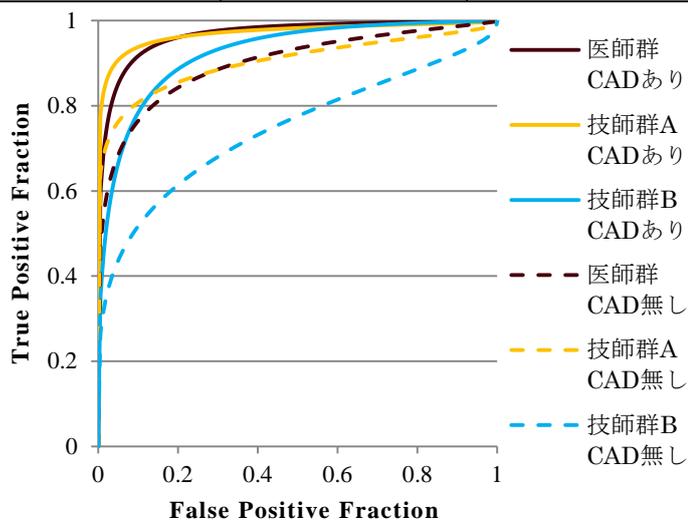


Fig.3 ROC 曲線

CAD システムの使用により, すべての読影者の AUC が上昇した. 同様に, 平均の AUC も上昇した. χ^2

乗検定により, $p > 0.05$ となり, 3つの各群における分散は均一であることが算出できた.

CAD システムを用いない場合と用いた場合に, 有意差があるかどうかを調べるために, DBM-MRMC の検定により p 値を求めた. (Table 3)

Table 3 各群における p 値

Observer	DBM-MRMC
医師群	0.019
技師群 A	0.021
技師群 B	0.000
Average	0.000

DBM-MRMC の検定において, すべての読影者群の p 値が $p < 0.05$ となり, 有意差が認められた.

CAD システムを用いない場合と用いた場合において, 各群の読影能に差があるかどうかを調べるために, 両側 t 検定を行った (Table 4). 各群間の p 値を示し, カッコの中は AUC の差を示す.

Table 4(a) CAD 無し p 値 (AUC の差)

	医師群	技師群 A	技師群 B
医師群		0.931 (-0.002)	0.008 (0.144)
技師群 A	0.931 (0.002)		0.008 (0.146)
技師群 B	0.008 (-0.144)	0.008 (-0.146)	

Table 4(b) CAD あり p 値 (AUC の差)

	医師群	技師群 A	技師群 B
医師群		0.883 (-0.002)	0.088 (0.053)
技師群 A	0.883 (0.002)		0.095 (0.055)
技師群 B	0.088 (-0.053)	0.095 (-0.055)	

Table 4(c) CAD 無し/CAD あり p 値 (AUC の差)

	CAD 無し	医師群	技師群 A	技師群 B
CAD あり				
医師群			0.002 (0.074)	0.000 (0.221)
技師群 A	0.011 (0.079)			0.001 (0.223)
技師群 B	0.522 (0.023)	0.538 (0.021)		

Table 4(a)より, CADシステムを用いない場合の医師群と技師群 A 間の p 値が 0.931($p>0.05$)となることから, 医師群, 技師群 A 間に有意差はなかった. また, Table 4(c)より, CADシステムを用いた場合の技師群 B と CADシステムを用いない場合の医師群間, CADシステムを用いた場合の技師群 B と CADシステムを用いない場合の技師群 A 間においても p 値がそれぞれ 0.522($p>0.05$), 0.538($p>0.05$)となることから, 有意差はなかった.

よって, CADシステムを用いた場合, すべての読影者の検出能は有意に上昇し, CADシステムを用いた経験の少ない放射線技師の検出能は, CADシステムを用いない場合の経験のある放射線技師や医師と同程度であると示唆された.

CAD が有用に作用した画像の例を Fig.4 に示す. それぞれの群で, 平均の確信度の上昇は, 0.617(医師群), 0.220(技師群 A), 1.600(技師群 B)であり, 技師群 B の確信度が大幅に上昇した.

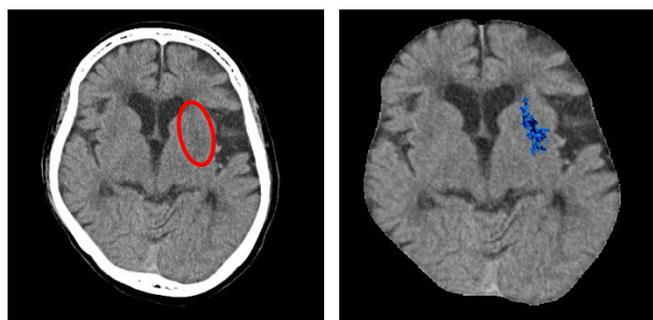


Fig.4 CAD の検出例 (左:ECS, 右:CAD 結果)

4. 結語

救急医療における頭部 CT 画像上の ECS 検出に関する CAD システムについて, CAD を用いた経験の少ない技師の検出能は, CAD を用いない場合の経験のある技師や医師と同程度であった. よって, 開発したシステムは読影者の診断精度の向上と脳梗塞の画像診断に寄与できると結論づける.

謝辞

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] 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, pp.327-354, 2005
- [2] 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

- [3] 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, pp.11-14, 2009
- [4] 大島一輝, 坂下恵治, 原武史, 他, “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手法の開発”, 電子情報通信学会技術報告, MI2011-140, Vol. 111, No. 389, pp. 349-354, 2011
- [5] CE Metz, BA Herman, JH Shen, “Maximum likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data.”, Statistics in Medicine, Vol.17, pp.1033-1053, 1998