

脳血管疾患のためのコンピュータ支援診断

内山 良一

熊本大学大学院生命科学研究部

Computer Aided Diagnosis for Cerebrovascular Diseases on MR images

Yoshikazu UCHIYAMA

Department of Medical Physics, Faculty of Life Science, Kumamoto University

Abstract: Cerebrovascular diseases are the fourth leading cause of death in Japan. Therefore, a screening system called the *Brain Check-up* is widely employed. Although the number of cerebrovascular diseases has gradually decreased every year, the number of case of cerebral infarction and subarachnoid hemorrhage are on the increase. Therefore, it is important to reduce the incidence of these diseases. For assisting radiologists in the early detection of cerebrovascular diseases, we developed several computer-aided diagnosis (CAD) schemes. This review article describes two CAD schemes, which are for the detection of lacunar infarct and the automatic segmentation of leukoaraiosis. The detection of lacunar infarcts is important because their presence indicates an increased risk of severe cerebral infarction. However, accurate identification is often hindered by the difficulty in distinguishing between lacunar infarcts and enlarged Virchow-Robin spaces. Thus, CAD scheme for the detection of lacunar infarcts would be helpful for radiologists' diagnosis. The quantitative analysis of leukoaraiosis is also important because its presence and extension is associated with an increased risk of severe stroke. However, the diagnosis of leukoaraiosis has generally been limited to subjective judgments by radiologists. Therefore, a computerized method providing an objective measurement of the lesion volume would be useful for radiologists' image interpretation. In this review article, we describe the current status of development of these CAD schemes and the future direction of the research.

Keywords: Computer-aided diagnosis, Cerebrovascular disease, Lacunar infarct, Leukoaraiosis

1. はじめに

本稿は、創立 50 周年記念大会における特別演題セッションでの発表をもとに作成している。発表内容は、①現在の研究内容、②今後、その研究はどんな方向に向かっていくのか、の 2 つの項目を含むように依頼を受けた。そこで本稿では、まず、脳血管疾患のためのコンピュータ支援診断に関する研究内容について述べ、つぎに、その研究成果を認知症の研究に応用すること、さらに将来の研究の方向性について展望を述べる。

脳卒中は、1980 年まで日本人の死因の第 1 位を占め、国民病と言われていた。その後、脳卒中のおもな原因となる高血圧の予防や治療法が進歩し、現在では、がん、心疾患、肺炎に続いて日本人の死因の第 4 位になっている[1]。脳卒中には、脳出血、脳梗塞、くも膜下出血があるが、脳卒中による死亡率の減少は脳出血による死亡率が減少したことがおもな要因であり、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 (Fig.1)。したがって、脳梗塞やくも膜下出血による死亡率を減らすことが重要である。本邦では、脳の疾患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。脳ドックでは MR 画像を用いた検査が行われる。そこで、われわれはコンピュータを用いて MR 画像を解析し、病変の存在診断や鑑別診断の支援を行うためのコンピュータ支援診断 (Computer-Aided Diagnosis, 以下, CAD) システムを研究開発してきた[2-11]。これまでに、ラクナ梗塞の検出[2-5]、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大との鑑別[6]、大脳白質病変

の検出[7]、未破裂脳動脈瘤の検出[8, 9]、選択的血管表示機能の開発[10]、閉塞の検出[11]に関する研究開発を行った。また、これらの CAD システムの実用化を目指し、研究成果最適展開支援プログラム (A-STEP) の支援のもと産学連携にも取り組んでいる。本稿では、これらの成果のうち、ラクナ梗塞および大脳白質病変のための CAD システムの研究開発について述べる。

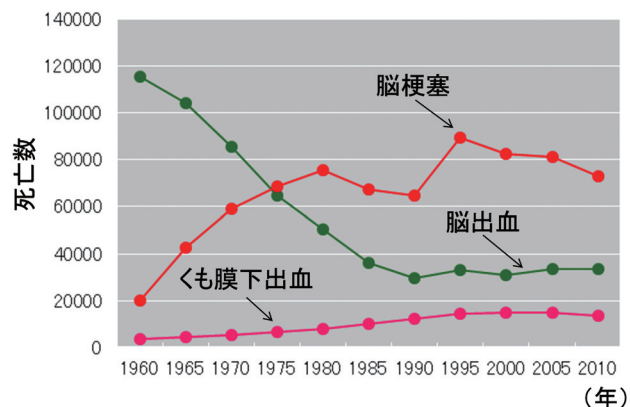
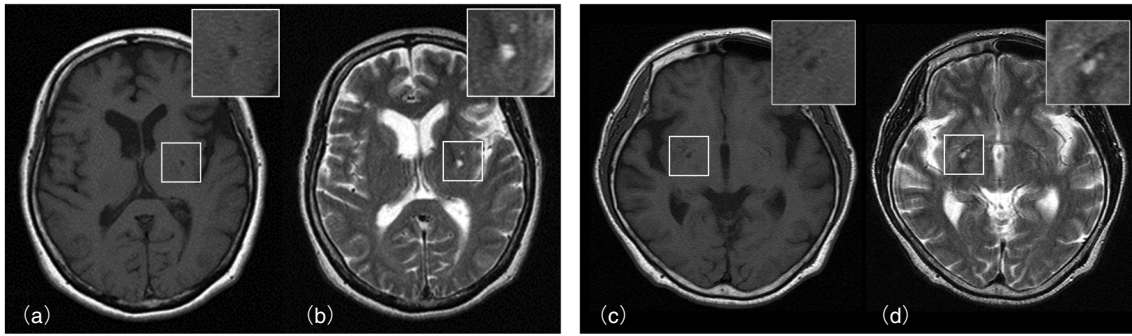


Fig.1 わが国における脳血管疾患の死亡数の移り変わり[1]

2. ラクナ梗塞の検出法

ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の例を Fig.2 に示す。ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大は、T₁ 強調画像で低信号、T₂ 強調画像で高信号の陰影で、大きさや形状などがよく似てお



ラクナ梗塞

血管周囲腔拡大

Fig.2 ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の例[6]

り、鑑別が困難であることがわかる。ラクナ梗塞の存在は、後に発生する重篤な脳梗塞と関連が指摘されているため、その検出は重要である[12, 13]。しかし、血管周囲腔拡大は加齢による正常な脳組織の萎縮により生じるものであって投薬治療をする必要はない。このように、ラクナ梗塞との鑑別が困難な陰影が存在するため、すべてのラクナ梗塞を正しく検出することは難しい[14]。そこで、われわれはMR画像におけるラクナ梗塞の検出を支援するためのCADシステムを開発してきた。

ラクナ梗塞を検出するための処理は、ラクナ梗塞の探索領域を限定するために脳実質領域を抽出することから始められる。T₁強調画像から濃度ヒストグラムを計算し、最多頻度となる画素値を開始点とした領域拡張法によって脳実質領域を抽出する。つぎに、T₂強調画像の抽出した脳実質領域内に対してトップハット変換と多重閾値処理を施すことによって孤立性の円形陰影を検出し、ラクナ梗塞の初期候補とする。これらの初期候補には偽陽性が含まれるため、ラクナ梗塞とそれらの偽陽性を区別するための処理を加える。各初期候補から、大きさ、形状、信号値、位置などに関する画像特徴量を計測し、それらの値を入力としたサポートベクタマシンによってラクナ梗塞と偽陽性を区別する。1143枚のT₁強調画像とT₂強調画像を用いた実験の結果、ラクナ梗塞の検出率が96.8%のとき、偽陽性数0.76個/スライス画像であった。ラクナ梗塞の検出率が高いものの、臨床応用のためには偽陽性数が多いという課題が残った[3]。そこで研究のつぎのステップとして、前述した処理の後段に、テンプレートマッチングによる偽陽性削除処理を追加することで検出性能の高度化を行った[4]。前述した手法で検出したすべての領域(2値画像)から重心のX座標とY座標を計算し、その重心を中心に、41×41の関心領域(以下、ROI)を切り抜いた。この処理対象ROIにラクナ梗塞が含まれているかを判別するため、テンプレート画像データベースに保存されているすべてのラクナ梗塞ROIと偽陽性ROIとの類似度を相互相関係数によって計算して類似度の最大値をそれぞれ求めた。もし、処理対象ROIとラクナ梗塞ROIの類似度が高ければ処理対象ROIをラクナ梗塞と判定し、逆に、偽陽性ROIとの類似度が高ければ偽陽性と判定した。この処理を追加することによって、ラクナ梗塞の検出率が96.8%のとき、偽陽性数0.59個/スライス画像となった[4]。

3. 読影実験

ラクナ梗塞検出のCADシステムを開発したつぎのステップは、CADシステムの利用が医師の診断に役立つかどうかを調べることである。そこで、われわれは通常読影とCADシステムの結果を参考にした読影で診断の正確度がどのように変化をするのかを調べるための読影実験を行った[5]。この実験では、30症例(15症例にはそれぞれ1箇所のラクナ梗塞を含む)のT₁強調画像とT₂強調画像を用いた。実験には、9名の放射線科医が参加した。読影医は、T₁強調画像とT₂強調画像を読影し、各症例にラクナ梗塞が存在する確信度を選択バーで決定するとともに、ラクナ梗塞である可能性が最も高いと判断した箇所をマーキングした。つぎに、CADシステムの出力結果を参考にして確信度と場所に変更がある場合には変更を加えた。Fig.3に、この実験によって得た通常読影とCADシステムの結果を参考にした読影に関する観察者のAUC(ROC曲線以下の面積)の平均値をそれぞれ示す。図に示すように、CADシステムの結果を参考にすることによって、9名の放射線科医の平均AUCの値が統計的有意差を持って改善された。したがって、ラクナ梗塞検出のCADシステムは、医師の診断の正確度の向上に役立つ可能性が高いと結論づけた。

この読影実験の結果を詳細に調べたところ、つぎの2つことがわかった。①コンピュータが出力する明らかな偽陽性は、医師がコンピュータの誤検出であることを容易に判断できるため、診断に悪い影響を与えることはなかった。②血管周囲腔拡大をコンピュータが誤検出した場合には、医師がコンピュータの誤検出であることを判断することが困難であり診断に悪い影響を与える場合があった。つまり、ラクナ梗塞検出のCADシステムの効果を高めるためには、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別を支援するための機能の開発が必要ということになる。そこで、われわれはラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別をする手法の開発に取り組んだ[6]。

この読影実験の結果を詳細に調べたところ、つぎの2つことがわかった。①コンピュータが出力する明らかな偽陽性は、医師がコンピュータの誤検出であることを容易に判断できるため、診断に悪い影響を与えることはなかった。②血管周囲腔拡大をコンピュータが誤検出した場合には、医師がコンピュータの誤検出であることを判断することが困難であり診断に悪い影響を与える場合があった。つまり、ラクナ梗塞検出のCADシステムの効果を高めるためには、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別を支援するための機能の開発が必要ということになる。そこで、われわれはラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別をする手法の開発に取り組んだ[6]。

この読影実験の結果を詳細に調べたところ、つぎの2つことがわかった。①コンピュータが出力する明らかな偽陽性は、医師がコンピュータの誤検出であることを容易に判断できるため、診断に悪い影響を与えることはなかった。②血管周囲腔拡大をコンピュータが誤検出した場合には、医師がコンピュータの誤検出であることを判断することが困難であり診断に悪い影響を与える場合があった。つまり、ラクナ梗塞検出のCADシステムの効果を高めるためには、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別を支援するための機能の開発が必要ということになる。そこで、われわれはラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別をする手法の開発に取り組んだ[6]。

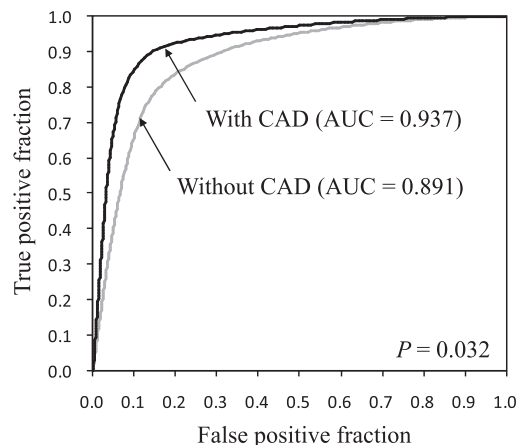


Fig.3 通常読影とラクナ梗塞検出のCADを利用した場合のROC曲線[5]

4. ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別

この機能は、ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大の鑑別が困難な陰影を医師が選択したときに、ラクナ梗塞である可能性を提示するものであるが、ラクナ梗塞を検出する際の偽陽性削除の手法にも応用できる。処理は、つぎの手順で行われる。まず、処理対象とした陰影を中心にROIを設定し、メディアンフィルタで雑音を低減した後、トップハット変換によって陰影を強調する。つぎに、判別分析に基づく手法によって二値化処理を行うことで陰影領域を抽出する。抽出した陰影領域から、大きさ、形状、信号値、位置に関する特徴量を計測したのち、それらの値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鑑別する。ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大から計測した画像特徴量の分布を Fig.4 に示す。Fig.4(a) は、抽出した陰影（2値画像）から重心座標を計算し、そのX座標とY座標の関係を示したものである。この図から、血管周囲腔拡大は脳の中心付近に左右対称に発生することがわかる。一方、Fig.4(b) は、抽出した陰影の面積と不整形度の関係を示したものであるが、この図から、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形状が歪な陰影である傾向がわかる。これらの画像特徴量をニューラルネットワークに与え、統合的な判別結果として、ラクナ梗塞の可能性を出力するシステムを構築した。ROC 解析で判別性能を評価したところ、AUC の値は 0.893 であった[6]。

5. 大脳白質病変の検出

無症候性の大脳白質病変は、脳ドックでしばしば発見される異常のひとつである。大脳白質病変の存在は脳卒中発症の危険因子のひとつであること、大脳白質病変の広がり

は認知機能と相関が見られることなどから、大脳白質病変の正確な抽出と定量評価はその後に起こり得る重篤な脳卒中や血管性痴呆症の発症予防に重要である。そこで、われわれは大脳白質病変の位置と広がりに関する客観的な判断材料を提供する CAD システムの開発を行った[7]。大脳白質病変の抽出処理は、つぎの手順で行われる。まず、大脳白質病変の探索領域を限定するために、T₁強調画像に領域拡張法を適用することにより脳実質領域を抽出する。つぎに、抽出した脳実質領域内の T₁強調画像および T₂強調画像の画素値を入力とするクラスタリングを用いることによって大脳白質病変の初期候補領域を決定する。Fig.5 に、クラスタリングによって決定された大脳白質病変の初期候補領域を示す。クラスタリングには、K-means を用いた。図に見られるように、大脳白質病変は T₁強調画像で低信号、T₂強調画像で高信号の領域である。クラスタリングでは、2つのクラスターの代表点の初期値を大脳白質病変の領域とその他の領域に設定することによって、T₁強調画像と T₂強調画像の画素値の情報を用いて大脳白質病変の領域とその他の領域を分類することができる。しかしながら、図に見られるように、クラスタリングによって決定された初期候補領域には、脳溝の一部などの偽陽性も含まれるため、すべての初期候補領域に対して、大きさ、形状、位置、信号値の画像特徴量を計測し、それらの特徴量を入力とした2次識別器によって、大脳白質病変と偽陽性を区別した。

6. 今後の研究の方向性

本邦における 65 歳以上の人口は 2900 万人（総人口の 23%）を超え、超高齢化社会を迎えている。この傾向は世界規模でも見られ、認知症患者数が急激に増加することが

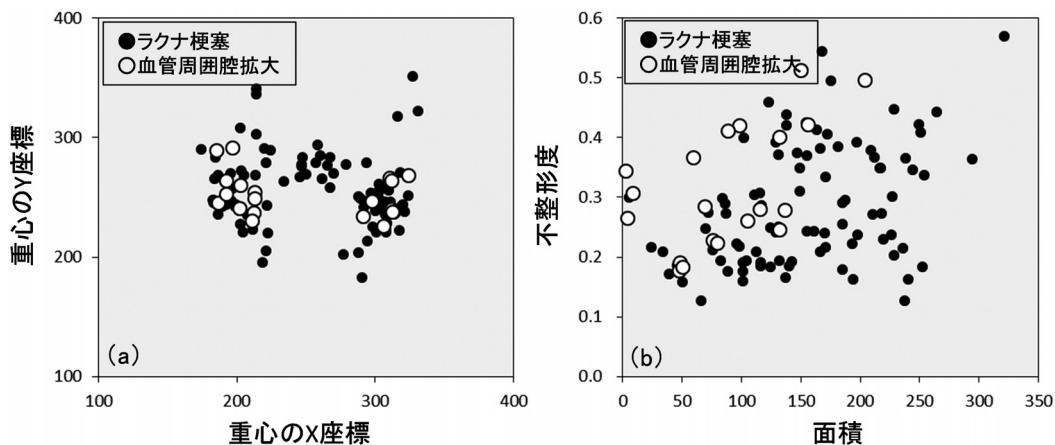


Fig.4 ラクナ梗塞と血管周囲腔拡大を区別するための画像特徴量[6]

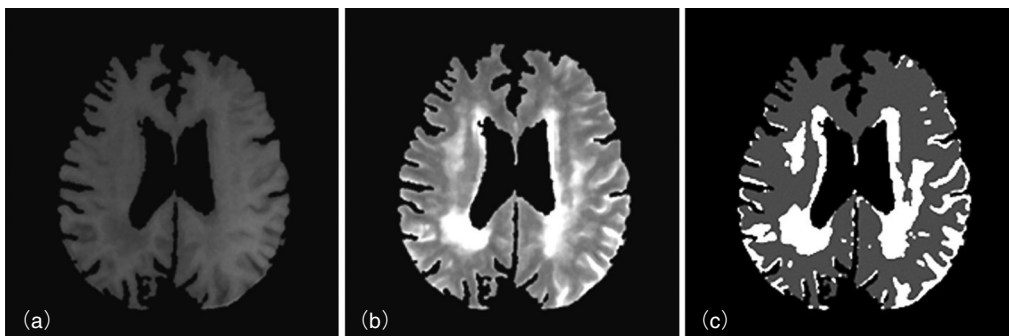


Fig.5大脳白質病変の初期候補の決定。(a) T₁強調画像。(b) T₂強調画像。(c) クラスタリングの結果[7]。

予想されている。Fig.6 は、わが国における若年性認知症の背景疾患の割合を示したものである。血管性認知症が39.8%と最も多く、ついでアルツハイマー病が25.4%である。血管性認知症の基本的なタイプはつぎの3つに分類できる[15]。①大脳連合野あるいは大脳辺縁系を冒す単一あるいは複数の皮質梗塞、②皮質-皮質下回路を分断する単一あるいは複数の皮質下小梗塞、③大脳白質病変、である。このうち、②の皮質下小梗塞の多くはラクナ梗塞で、ラクナ梗塞が皮質-皮質下回路を分断して認知機能障害をもたらすと考えられている。また、③の大脳白質病変は、高齢者で比較的高頻度に見られ、高血圧と関係していると考えられているが、この異常が認知障害にどのような影響を及ぼしているのかについては議論が続いている。

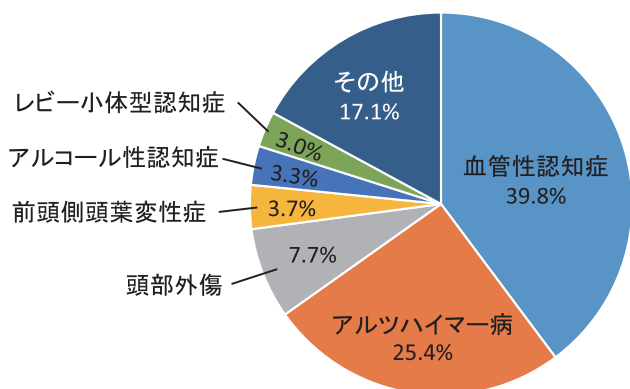


Fig.6 若年性認知症の背景疾患の割合[15, 16]

脳血管疾患のためのCADに関する研究から、ラクナ梗塞および大脳白質病変を自動的に検出する手法を開発してきた。Fig.4やFig.5に示したように、病巣の大きさ、形状、解剖学的位置、病巣の広がりなどに関する特徴を自動的に計測することができる。よって、つぎの研究の方向性として、これらの画像特徴をデータマイニングによって分析し、病態の状態像としてまとめることで、脳血管疾患から認知症に至る過程の様々な機序を明らかにする研究に取り組む予定である。これまでのCADに関する研究は、異常陰影と偽陽性を区別する、あるいは良性と悪性を区別するパターン認識技術に関するものであった。しかし、画像特徴に潜む関係を分析し、新たな知見を得る技術の開発は進んでいない。近年、クラウドコンピューティングの技術が進歩し、患者の生涯にわたる医療データが保存できる環境が整いつつある。これらのビッグデータ解析の時代では、単に大量のデータを処理する技術だけが重要になるのではない。X線像、CT、MR、核医学、さらに遺伝子など種類の異なるデータを統合的に解析し、医学的に重要な知見を得る技術の開発も必要である。コンピュータ支援診断が医学に貢献したことは医師の診断の正確度を向上することである。これまでの技術や経験を活用し、コンピュータサイエンスが医学の進歩や理解にも貢献できないかを模索していくことで、つぎの大きな展開に繋がると信じている。

7. まとめ

脳血管疾患のためのCADについて、ラクナ梗塞の検出および大脳白質病変の検出について述べた。また、これらの技術を認知症のためのCADの研究に応用することについて述べた。ビッグデータの解析では、これまでに想定されていなかった課題が多くある。それを解決するためには、従来技術を適用するだけでは不十分であり、新たな技術を開発することが必要であろう。コンピュータサイエンスが

医学の進歩や理解に貢献できないかについての新しい方向性の議論が、つぎの展開に必要である。

謝辞

本研究は、岐阜大学の藤田広志先生の研究室で行われた多くの研究成果を含んでいます。これまでの多くの卒業生による努力とスタッフの有益なアドバイスに心から感謝いたします。また、本研究の遂行のために、研究助成を受けました。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」画像診断支援システムの開発、立石科学技術振興財団研究助成、科学研究費若手研究B（課題番号20790888）、科学研究費若手研究B（課題番号22791183）、科学研究費基盤研究C（課題番号24591815）、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）、および研究成果最適展開支援プログラムA-STEP（課題番号AS2511004P）です。多くの研究助成に深く感謝いたします。

引用文献

- [1] 人口動態統計, 厚生労働省, 2012.
- [2] R. Yokoyama, X. Zhang, Y. Uchiyama, et al.: Development of an automated method for the detection of lacunar infarct regions in brain MR images, IEICE Transaction Information & Systems, E90-D(6), 943-954, 2007.
- [3] Y. Uchiyama, R. Yokoyama, H. Ando, et al.: Computer-aided diagnosis scheme for detection of lacunar infarcts on MR image, Academic Radiology, 14(12), 1554-1561, 2007.
- [4] 阿部晃子, 内山良一, 村松千左子, 他: テンプレートマッチングを用いた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改良, 医用画像情報学会雑誌, 30(2), 39-43, 2013.
- [5] Y. Uchiyama, T. Asano, H. Kato, et al.: Computer-aided diagnosis for detection of lacunar infarcts on MR images - ROC analysis of radiologists' performance -, J Digit Imaging, 25(4), 497-503, 2012.
- [6] 國枝琢也, 内山良一, 原武史, 他: 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, 医用画像情報学会雑誌, 26(3), 59-63, 2009.
- [7] 國枝琢也, 内山良一, 原武史, 他: クラスタリングを用いた脳ドックMR画像における無症候性大脳白質病変の検出法, Medical Imaging Technology, 26(1), 39-47, 2008.
- [8] 小椋潤, 内山良一, 山内将史, 他: ベクトル集中度フィルタを用いたMRA画像における脳動脈瘤の検出法, 医用画像情報学会雑誌, 24(2), 84-89, 2007.
- [9] 浅野龍紀, 内山良一, 浅野隆彦, 他: MRA画像における脳動脈領域の抽出法-大規模データベースを用いた評価-, 医用画像情報学会雑誌, 27(3), 55-60, 2010.
- [10] 山内将史, 内山良一, 小椋潤, 他: MRA画像における脳血管名の自動対応付け手法の開発, 生体医工学, 45(1), 27-35, 2007.
- [11] 山内将史, 内山良一, 小椋潤, 他: 脳MRA画像における相対的血管長に基づいた閉塞の自動検出法, Medical Imaging Technology, 26(4), 251-260, 2008.
- [12] S. Kobayashi, K. Okada, H. Koide, et al.: Subcortical

silent brain infarction as a risk factor for clinical stroke, Stroke, 28, 1932-1939, 1997.

- [13] S.E. Vermeer, M. Hollander, E.J. Dijk, et al. : Silent brain infarcts and white matter lesions increase stroke risk in the general population. The Rotterdam Scan Study, Stroke, 34, 1126-1129, 2003.
- [14] H. Boukura, S. Kobayashi, S. Yamaguchi, et al. : Discriminant of silent lacunar infarction from enlarged

Virchow-Robin spaces on brain magnetic resonance imaging and pathological study, J Neurol, 245, 116-122, 1998.

- [15] 池田学 編：認知症 臨床の最前線，医歯薬出版株式会社，2012.
- [16] 朝田隆：厚生労働科学研究費補助金（長寿科学研究事業）若年性認知症の実態と対応の基礎基盤に関する研究，平成 18 年～20 年度報告書，2009.