

— 原 著 —

ボクセル統計解析を用いた急性期脳梗塞低吸収域の 描出法の開発

高橋規之, 石井清*

はじめに

単純 Computed tomography (CT) 検査は、救急における急性期脳梗塞の第一選択の検査として、簡便性と経済性の理由から現在も多く施設で用いられている^{1,2)}。単純 CT 画像における急性期脳梗塞の診断では、虚血に陥った脳実質のわずかな CT 値の低下として現れる低吸収域を同定することが重要とされている。最近では、脳梗塞発症から 3 時間以内に行われる組織性プラスミノーゲン活性化因子を用いた血栓溶解療法が米国を始め各国で認可され、その効果が認められている。しかし、脳実質の広範囲に虚血が広まると、治療の合併症である脳出血の危険性が高まるため、単純 CT を用いて脳虚血範囲を正確に同定することが重要である。その虚血範囲の同定には、視覚的に虚血範囲を定量化する ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score) 法³⁾ が広く用いられている。ASPECTS 法では、虚血が疑われる脳半球側の中大脳動脈領域を 10 領域に分割し、各領域で虚血の有無を判定し、その数を合計することで視覚的に虚血範囲の判定を行っている。しかし、この方法を用いても単純 CT 検査の急性期脳梗塞に対する検出感度は 50% に満たないと報告もあり、検出能の改善が望まれている⁴⁾。

発症から数時間以内に現れる脳実質低吸収域は、急性期脳梗塞の重要な CT 所見の 1 つである。しかし、その検出能は、読影する医師の経験と能力に大きく依存する^{5,6)}。したがって、近年その検出能を改善することが求められてきた。我々は、この問題の解決のために、適応型ノイズ低減フィ

ルタ (adaptive partial median filter : APMF) を用いて CT 画像のノイズ低減を行い^{7,8)}、脳梗塞低吸収域の検出能を改善しその有効性を確認した⁹⁾。しかし、この方法は、低吸収域の存在検出のみに有効であり、低吸収域の領域範囲の判定を行うには不十分であった。過去、Maldjian らは自動セグメンテーション法により低吸収域の同定を試みている¹⁰⁾。この方法は、脳のレンズ核と島皮質部分に関心領域を設定し左右の CT 値の違いをヒストグラム分布から求め、低吸収域の存在判定を行っている。しかし、この方法では、ASPECTS 法で定められた 10 領域の中の 2 領域でしか低吸収域を検出できない。

近年、核医学において 3 次元画像を用いたボクセル統計解析法が盛んに行われ、早期アルツハイマー病の診断に有用であることが報告されている^{11,12)}。しかし、これまでに、ボクセル統計解析法は、CT 画像における急性期脳梗塞の低吸収域の描出には応用されていない。

本研究では、ボクセル統計解析法に基づく Z スコアマッピング法を単純 CT 画像に適用し、急性期脳梗塞の低吸収域を視覚化する方法を提案する。

1 方 法

ボクセル統計解析法は、大きく 5 つのステップ：(1) 脳形態の標準化、(2) 正常脳データベースの構築、(3) ボクセル毎の Z スコアの計算、(4) 偽陽性領域の除去及び、(5) Z スコアマップの表示からなる。Z スコア計算の前後の処理は、低吸収域の視覚化を高精度に行うため必要となる。その詳細は後に述べる。

仙台市立病院放射線技術科

*同 放射線科

1.1 対象画像

本章では、次に示す基準を満たす患者 21 人を用いて性能評価を行った。その基準とは、1) 発症から 3 時間以内に単純 CT が行われている患者、2) 陳旧性脳梗塞の CT 画像所見を認めない患者である。21 例の患者の内訳は、男性 14 例、女性 7 例で、平均年齢 66.5 歳 (46~92 歳) であった。脳梗塞発症から最初の CT 検査までの 21 人の平均時間は 1.86 時間 (0.67~3 時間) であった。単純 CT 検査は、Emotion 16 (シーメンス旭メディテック、東京、日本) を用いて、4.8 mm スライス厚でノンヘリカルモードにより行った。

21 例の患者の脳実質低吸収域のゴールドスタンダードを作成するため、2 人の神経放射線科医が、症例ごとに虚血が疑われた側の脳半球について、ASPECTS 法によって定義された 10 領域³⁾における脳実質低吸収の存在を合議のうえ判定した。なお、ゴールドスタンダード作成では、MRI による拡散強調画像、または発症 1~7 日後に行われた CT 画像を参考にした。図 1 に、2 つのスライスレベルに設定された ASPECTS 法の 10 領域を示す。10 領域は、C: 尾状核、I: 島回、L: レンズ核、IC: 内包、M1: 前方域、M2: 側頭弁蓋部、M3: 後方域、M4、M5、M6: それぞれ M1、M2、M3 の頭側部である。

2 人の神経放射線科医によって 21 例のゴールドスタンダードとして 68 の低吸収領域と 142 の正常領域が決定された。そのうち 3 例では、MRI

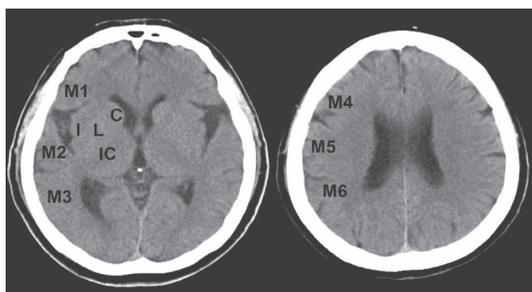


図 1. ASPECTS で定義された 10 領域。それぞれ、C: 尾状核、I: 島回、L: レンズ核、IC: 内包、M1: 前方域、M2: 側頭弁蓋部、M3: 後方域、M4、M5、M6: それぞれ M1、M2、M3 の頭側部とする。

拡散強調画像で高信号として虚血領域が認められたが、CT 画像上では低吸収域は認識できなかった。したがって、CT 画像上で低吸収域が認められた症例は 18 例であった。21 症例の患者 1 人当たりの低吸収領域の平均は 3.2 個 (範囲、0~9) であった。

1.2 脳形態の標準化

使用するすべての脳 CT 画像は、統計学的画像解析ソフトウェアである Statistical parametric mapping (SPM2)^{13,14)} を用いて、標準化の基準となる標準脳画像に変形した。SPM2 では、画像データを線形および非線形変換により標準脳の形態に変換する。本研究では、標準脳画像には、CT 画像のテンプレートが SPM2 に含まれていないため、代わりに Positron emission tomography (PET) のテンプレートを用いた。初めに、標準脳への変換前に、前処理としてしきい値処理により CT 画像上の骨領域を除去した。ここでは CT 値が 80 Hounsfield unit (HU) 以上の画素値を骨領域とみなした。その後、前処理後の画像に SPM2 を適用して標準化を行った。標準化後の画像は、マトリクスサイズが 79×95×69 (2 mm 等方ボクセルサイズ) であった。最後に、標準化された画像に対して SPM2 に付属のガウシアンフィルタを用いて平滑化処理を行った。その際の入力パラメータは、半値幅を 4 mm とした。

1.3 正常脳画像データベースの構築

正常脳画像データベースを作成するために、対象画像とした 21 例とは別に正常症例 28 例を用意した。標準化した 28 例の正常画像を用いて平均値データと標準偏差データの二つのリファレンス画像を作成した。

1.4 Z スコアの計算

ボクセル統計解析に基づく Z スコアの定義式を以下に示す。

$$Zscore_{(x,y,z)} = (C_{Mean(x,y,z)} - Input_{(x,y,z)}) / N_{SD(x,y,z)} \quad (1)$$

ここで、 (x, y, z) は 3 次元の座標を表す。 $C_{Mean(x,y,z)}$ と $N_{SD(x,y,z)}$ は、それぞれ正常データベースのボクセルの平均値と標準偏差値である。

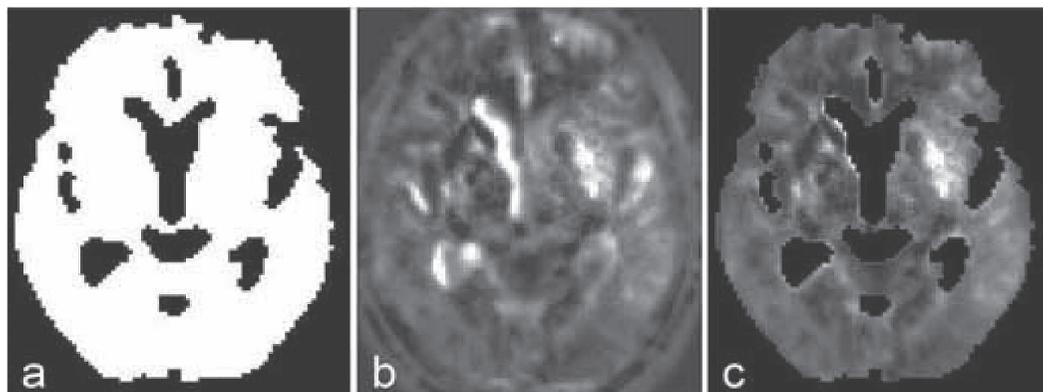


図 2. 脳脊髄液領域削除前後の Z スコア画像. (a) バイナリマスク画像. (b) 脳脊髄液領域除去前の Z スコア画像. (c) 脳脊髄液除去後の Z スコア画像.

また, $Input_{(x,y,z)}$ は, 入力画像の標準化後のボクセル値を表す.

理想的には, 正常な脳実質の Z スコア値は 0 に近くなる. しかし, 単純 CT では, 頭蓋冠の厚さの違いから患者ごとに脳実質の CT 値は様々であり, Z スコアマップにおいて正常な領域でも信号強度が高くなる可能性がある. そのような理由から, 各入力画像の CT 値を標準化することで, 患者ごとの CT 値のばらつきを抑えた. 具体的には, 左右レンズ核にそれぞれ voxel of interest (VOI) を設定し, 入力画像と平均値のリファレンス画像の CT 値の差を求め, その値を入力画像の全画素にそれぞれ加算して補正した. それらの VOI は平均データセット内で左右のレンズ核にそれぞれ設定した. VOI の大きさは 107 ボクセルであった. 以下に補正值の定義を示す.

$$V_{off} = \begin{cases} A_R - I_R & \text{when } I_R \geq I_L \\ A_L - I_L & \text{when } I_R < I_L \end{cases} \quad (2)$$

ここで, V_{off} は入力画像の補正值, A_R と A_L は平均値のリファレンス画像における左右のレンズ核それぞれの VOI の平均 CT 値, I_R と I_L は入力画像における左右のレンズ核のそれぞれの VOI の平均 CT 値を表す. 入力画像の左右 VOI の CT 値を比較して, 低い平均 CT 値を持つ VOI には, 低吸収域が存在すると仮定した. したがって, CT 値の補正值には左右 VOI で高いほうの平均

CT 値を用いた. CT 値を補正後, 式 (1) から入力画像に対する各ボクセルの Z スコア値を求めた.

1.5 偽陽性領域の除去

脳脊髄液領域は, 脳実質よりも低い CT 値であるため, 高い Z スコア値を示す可能性がある. そのため, Z スコア画像に対して偽陽性領域として脳脊髄液領域の除去を行った. そのためにまず, グレイレベルしきい値法を入力画像に適用し, 脳脊髄液領域を排除した脳実質のみのマスク画像を作成した. そして, Z スコア画像にそのマスク画像を適用し, 脳脊髄液領域を除去した. 脳実質の CT 値は個々の症例で異なるため, しきい値は適応的に自動で決定した. 具体的には, 5.2.4 において計算した補正 CT 値 (V_{off}) を 23 HU から減算した値をしきい値とした. なお, 23 HU は経験的に決定した. しきい値以下の CT 値を持つボクセルは, 脳脊髄液領域とみなしマスク値 0 を代入し, それ以外は 1 を代入し 2 値のマスク画像とした. マスク画像において, 1 にマスクした脳実質領域に Erosion filter を適用した. Z-スコア画像において, マスク画像の値 0 に一致したボクセルの Z スコア値をすべて 0 にした. 脳脊髄液領域除去前後の Z スコアデータの画像を図 2 に示す.

続いて, 中大脳動脈領域を視覚的に見やすくするため, 中大脳動脈領域以外の脳実質領域を Z スコア画像から除去した. 中大脳動脈領域のマ

ク画像を作成して、個々のZスコア画像から中大脳動脈領域を抽出した。1人の神経放射線科医が、平均値のリファレンス画像上で中大脳動脈領域の輪郭をトレースし、その外側の領域に画素値0を代入し、中大脳動脈領域に対応したマスク画像を作成した。このマスク画像により、すべての対象画像から中大脳動脈領域が自動的に抽出された。

1.6 Zスコアマップ表示

Zスコア画像は、Zスコア値とCT画像上の位置関係を容易にするため、入力CT画像に重ね合わせてZスコアマップとして表示した。その際、両者のスライス厚を2mmからそれぞれ4mmに再構成した。なお、Zスコアマップでは、Zスコア値が1.5以上をカラーで表示した。

1.7 性能評価

本手法が、低吸収域を視覚化できることを実証するため、21人の患者におけるASPECTS法の対象となる210領域を用いて、各領域とその反対側のそれぞれのZスコア値の差を指標として、性能評価を行った。したがって、設定した関心領域は、21症例の左右脳半球で420領域になった。関心領域を各症例に設定するため、平均値のリファレンス画像上で、両側の脳半球に、それぞれ10領域ずつVOIを設定した。具体的には、1人の放射線科医が平均値データ上で、ASPECTS法の各領域に対応したVOIの放射線科医が平均値のリファレンス画像上で、ASPECTS法の各領域に対応した輪郭をトレースした。このトレースしたVOIを、自動的に21症例に設定し、合計420領域を得た。このうち脳梗塞が疑われた半球の210領域を評価対象とし、残りの210領域は評価に用いる指標を求めするために用いた。

左右領域のZスコア値の比較を行うため、各領域のVOIの平均Zスコア値を求めた。具体的には、各VOIにおいてZスコア値0以上を持つボクセルにおける平均Zスコア値を求めた。次に、両側で対になるVOIのそれぞれの平均Zスコア値の差分を計算し、その絶対値を求めた。この値をADZ値 (absolute difference of z score) とし、210領域それぞれでADZ値を計算した。低吸収

領域と正常領域でADZ値の分布を比較し、Mann-Whitney testにより統計的評価を行った。 $P < 0.05$ のとき統計的有意差があるとした。さらに、受信者動作特性 (receiver operating characteristic: ROC) 解析により、ADZ値が低吸収領域と正常領域を区別できるかを評価した。

2 結 果

図3と図4に、得られたZスコアマップの例を示す。図3の症例では、Zスコアマップ[図3(a)]上で、ASPECTS法のC、L、M3の3つ領域に1日後に撮像された単純CT画像[図3(c)]の低吸収域に一致した高いZスコア値を示す領域が認められた。発症3時間以内の単純CT画像[図

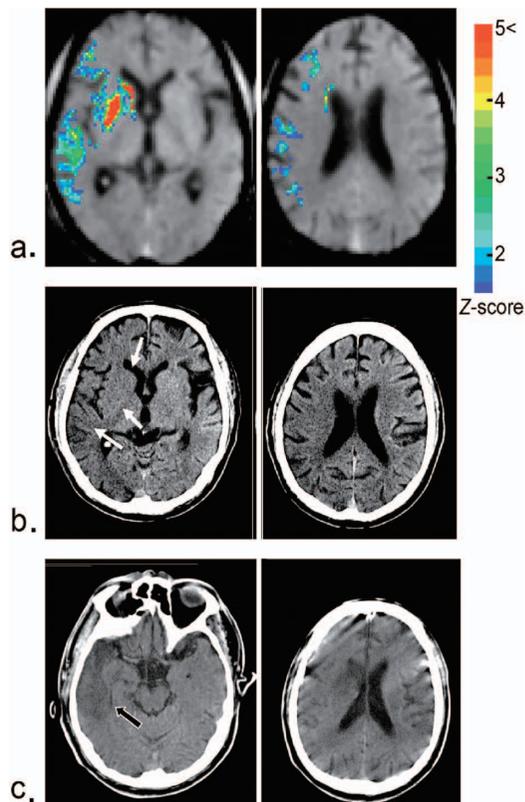


図3. (a) Zスコアマップ画像。(b) 単純CT画像。(c) 発症から1日後の単純CT画像。単純CT画像上に淡い低吸収域が認められる (白矢印)。Zスコアマップ画像上の高信号域に一致して、1日後の単純CT画像上に低吸収域が明瞭に認められる (黒矢印)。

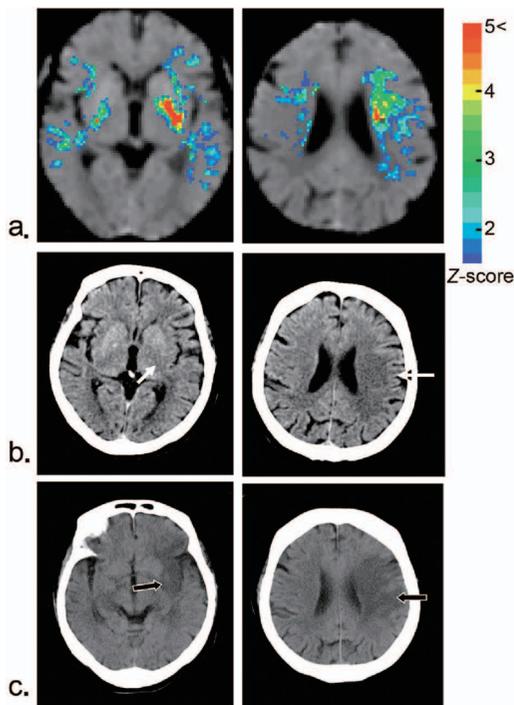


図4. (a) Zスコアマップ画像. (b) 単純CT画像. (c) 発症から1日後の単純CT画像. 単純CT画像上に淡い低吸収域が認められる (白矢印). Zスコアマップ画像上の高信号域に一致して, 1日後の単純CT画像上に低吸収域が明瞭に認められる (黒矢印).

3(b)] では, その低吸収域を明瞭に認識することは困難であった. 図4の症例では, Zスコアマップ [図4(a)] 上では, L, M5の2つの領域に1日後に撮像された単純CT画像 [図4(c)] の低吸収域に一致した高いZスコア値を示す領域が認められた. 発症3時間以内の単純CT画像 [図4(b)] ではM5の低吸収域を同定することは困難であった.

対象症例21例中の68の低吸収領域と142の正常領域のADZ値の中央値は, それぞれ1.483と0.281であった. 両者の間には, 統計上有意差 ($p < 0.0001$) が認められた. ROC曲線下の面積値 (area under the ROC curve: AUC) は, 0.834であった.

3 考 察

一般に, 中大脳動脈領域の脳梗塞は片側脳半球に発症するため, 医師は単純CT画像上の虚血部位を, その反対側と比較しながら探していく. このような理由から, 本研究では両脳半球におけるZスコア値の比較を行い, 本手法の性能評価を行った. その結果, Zスコア値によって正常領域と低吸収領域を区別することができることがわかった. したがって, Zスコアマップは, 発症早期のCT画像上における低吸収域を視覚化することができると考えられる.

本研究の正常脳画像データベースは, 性能評価に用いた21人の患者よりも平均年齢が10歳以上低い正常者で作成された. 本実験前の予備テストでは, 患者群と同一の平均年齢を持つ正常データベースを作成した. しかし, 性能評価の結果, 正常領域と低吸収領域を区別することができなかった. その理由として, 正常者の平均年齢が高いことが考えられる. 一般に, 高齢者になるほど脳萎縮と脳室の拡大が認められる割合が高くなる. その場合, 正常脳データベースにおける標準偏差値画像の画素値が高くなってしまい, 脳梗塞による低吸収域に対応した高Zスコア値が得られなくなってしまうと考えられる. 患者群と平均年齢が同一である脳室の拡大が少ない正常者を収集することは, 実際には困難であったため, 本章では, 対象患者の年齢より低い脳萎縮が比較的少ない正常者を収集して正常データベースを構築した.

SPM2による脳標準化では, 画像ノイズを低減するためにガウシアンフィルタを用いた. これは, ノイズを強力に除去すると同時に淡い低吸収域の細かい輪郭をも消してしまう可能性がある. しかし, スムージングフィルタによって低吸収域の細かい輪郭を消してしまう影響よりも, ノイズ除去による低吸収域の描出能が向上する効果の方が大きいことがわかっている⁷⁻⁹⁾. したがって, 脳形態の標準化においてもガウシアンフィルタは低吸収域の視覚化に対して効果があるものと考えられる.

ASPECTS法の10領域ごとにおける本手法の

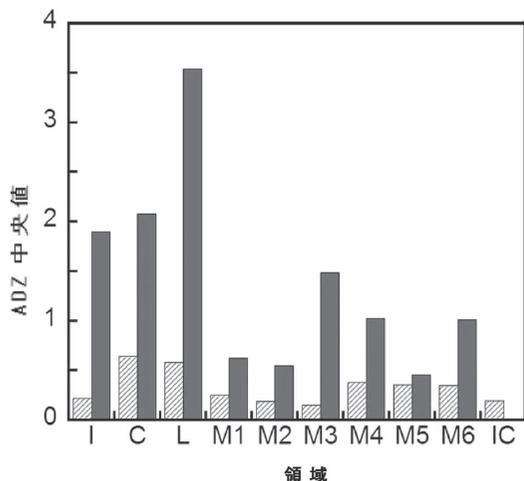


図5. 各領域における低吸収領域と正常領域のADZ中央値の比較.

性能を評価するため、各領域のADZの中央値を求めた。その結果を図5に示す。本評価実験ではIC領域には全例で低吸収域は認められなかった。図5に示すとおりICを除いた9領域で、低吸収領域は正常領域よりも高い中央値を示した。したがって、本手法は、Maldjianらが提案した2領域のみ検出する自動セグメンテーション法⁹⁾よりも、多い領域で低吸収域の検出に優れていると考えられる。しかし、今回の実験は、領域ごとに見た場合は症例数が少ないため（ひとつの領域における低吸収域の症例は平均で約7例）、各領域で本手法の有効性を評価することは、統計的に不十分であると思われる。したがって、今後、多くの症例を用いた性能評価が必要である。

本実験において、今後検討すべき事項を挙げておく。まず、陈旧性脳梗塞をもつ患者のCT画像を排除して評価を行っているため、実際の臨床とは環境が異なる点が挙げられる。したがって、実験結果にはバイアスが含まれている可能性がある。次に、SPM2を用いて脳標準化を行った際に、PET用のテンプレートを使用した点が挙げられる。過去、MRI用のテンプレートを用いてCT画像の標準化も行った¹⁰⁾が、MRIテンプレートよりもPETテンプレートのほうが、標準化の精度の点でわずかに優れていたため、本実験では

PETテンプレートを用いた。

4 まとめ

本研究では、ボクセル統計解析に基づくZスコアマッピング法を単純CT画像に適用し、急性期脳梗塞の低吸収域を視覚化する方法を提案した。脳梗塞発症から3時間以内の急性期脳梗塞の患者21人（低吸収領域68、正常領域142）に、本手法を適用した。Zスコアマップによって低吸収領域と正常領域を区別することができるかをROC解析で評価した結果、AUC値は0.834となった。また、低吸収域と正常領域のZスコア値には統計的有意差が認められた。したがって、Zスコアマッピング法は、単純CT画像における急性期脳梗塞の低吸収域を視覚化できることが示唆された。

謝 辞

本研究の遂行にあたり、ご指導をいただいた新潟大学医学部保健学科の佐井篤儀教授、李鎔範先生に深謝致します。

文 献

- 1) Adams H et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: 2005 guidelines update a scientific statement from the Stroke Council of the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke* **36**: 916-923, 2005
- 2) Adams JHP et al: Guidelines for the early management of patients with ischemic stroke: A scientific statement from the Stroke Council of the American Stroke Association. *Stroke* **34**: 1056-1083, 2003
- 3) Balbel PA et al: Validity and reliability of a quantitative computed tomography score in predicting outcome of hyperacute stroke before thrombolytic therapy. *Lancet* **355**: 1670-1674, 2000
- 4) Camargo ECS et al: Acute brain infarct: detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology* **244**: 541-548, 2007
- 5) Schriger DL et al: Cranial computed tomography interpretation in acute stroke: physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy.

- py. *JAMA* **279** : 1293-1297, 1998
- 6) Wardlaw JM et al : Early signs of brain infarction at CT : observer reliability and outcome after Thrombolytic treatment-systematic review. *Radiology* **235** : 444-453, 2005
 - 7) Takahashi N et al : A novel noise reduction filter for improving visibility of early CT signs of hyperacute stroke : evaluation of the filter's performance — preliminary clinical experience. *Radiat Med* **25** : 247-254, 2007
 - 8) Lee Y et al : Adaptive partial median filter for early CT signs of acute cerebral infarction. *Int J Comp Assisted Radiol Surg* **2** : 105-115, 2007
 - 9) Takahashi N et al : Improvement of detection of hypoattenuation in acute ischemic stroke in unenhanced CT using an adaptive smoothing Filter. *Acta Radiologica* **49** : 816-826, 2008
 - 10) Maldjian JA et al : Automated CT segmentation and analysis for acute middle cerebral artery stroke. *Am J Neuroradiol* **22** : 1050-1055, 2001
 - 11) Minoshima S et al : A diagnostic approach in Alzheimer's disease using three-dimensional stereotactic surface projections of fluorine-18-FDG PET. *J Nucl Med* **36** : 1238-1248, 1995
 - 12) Matsuda H et al : Automated discrimination between very early Alzheimer disease and controls using an easy Z-score imaging system for multi-center brain perfusion single-photon emission tomography. *Am J Neuroradiol* **28** : 731-736, 2007
 - 13) Friston KJ et al : Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* **3** : 165-189, 1995
 - 14) Ashburner J et al : Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* **7** : 254-266, 19