

急性期脳梗塞虚血定量化の改善：観察者実験による Zスコアマッピング法の評価

高橋規之, 石井清*

はじめに

急性期脳梗塞に対する治療として、血栓溶解療法が広く認められている。この治療は、発症から3時間以内に行われる必要があり、正確で迅速な診断が求められる。そのため、患者が病院到着後の第一の画像検査は、その重要な役割を担っている。画像検査の中でも、単純CTは、救急における急性期脳梗塞の診断のため、その簡便性と経済性から多くの施設において用いられている^{1,2)}。血栓溶解療法のためのCT検査では、急性期脳梗塞による脳虚血領域の範囲を正確に同定する必要がある。画像上広範囲に虚血領域が認められると治療の合併症である脳出血の危険性が高まるといわれ、中大脳動脈領域の1/3以上に虚血範囲が及ぶ場合には、血栓溶解療法を適用しないという勧告も見られる³⁻⁵⁾。急性期脳梗塞を示す単純CT画像では、脳虚血領域に一致した低吸収域が見られる。しかし、それはわずかなCT値の低下した領域として現れるため、脳虚血による低吸収域の範囲を同定することは困難であるといわれている⁶⁾。その困難さから、低吸収域の検出は、読影する医師の能力と経験に大きく依存する^{7,8)}。この問題を解決するため、中大脳動脈領域(MCA)の低吸収域の範囲を、容易にかつ正確に視覚的に定量化する手法として、ASPECTS (Alberta Stroke Programme Early CT Score)⁴⁾が広く用いられるようになってきている。これは中大脳動脈領域内の定められた10領域で、それぞれ虚血の有無を判定し、虚血領域の総数から脳梗塞領域の範囲を定量化する。しかし、単純CT画像上で低吸収

域を検出するためその検出能自体は改善されない。したがって、ASPECTS法を用いたとしても急性期脳梗塞の検出率は50%に満たない⁹⁾。

我々は、医師が行う急性期脳梗塞の脳実質低吸収域の範囲同定を支援する目的で、ボクセル統計解析に基づくZスコアマッピング法を以前に提案した¹⁰⁾。急性期脳梗塞のCT画像に提案手法を適用したところ、Zスコアマッピング法によってCT画像上の低吸収域を視覚化することができることが示された¹⁰⁾。しかし、急性期脳梗塞の低吸収域の範囲同定において、Zスコアマッピング法が読影者の読影能力の向上に有効であるかについては評価していなかった。

本研究では、Zスコアマッピング法が放射線科医の診断能向上に寄与できるかを評価した。Zスコアマッピングの有無による低吸収領域の定量化の正確さを比較し、さらに、受信者動作特性(receiver operating characteristic: ROC)解析を用いて、局所の低吸収域の検出に関するZスコアマッピングによる観察者能力の向上について評価した。

1 方 法

1.1 対象画像

実験には、次に示す基準を満たした患者21人を用いた。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)を用いて、4.8mmスライス厚でノンヘリ

仙台市立病院放射線技術科
*同 放射線科

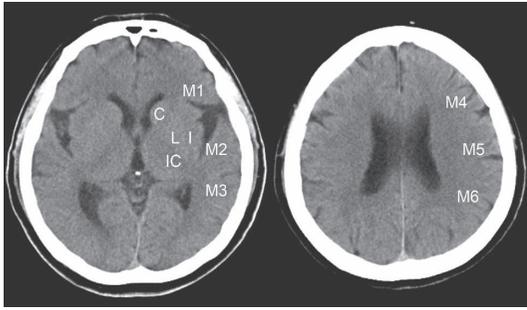


図 1. ASPECTS で定義された 10 領域. それぞれ, C: 尾状核, I: 島回, L: レンズ核, IC: 内包, M1: 前方域, M2: 側頭弁蓋部, M3: 後方域, M4, M5, M6: それぞれ M1, M2, M3 の頭側部とする.

カルモードにより行った.

図 1 に, 二つのスライスレベルに定義された ASPECTS 法の 10 領域を示す. これら 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.

21 例の患者における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 ASPECTS 法によって定義された 10 領域⁴⁾における脳実質低吸収の存在を合議のうえ判定した. 脳実質低吸収域の定義は, 両側の同部位を比較したとき反対側の脳実質の CT 値と比較して低下している領域とした. また, 急性期脳梗塞の低吸収域の存在決定は, MRI による拡散強調画像, またはフォローアップ CT 画像を用いて行った. その結果, 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 拡散強調画像では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 人の患者 1 人当たりの低吸収域の数は平均 3.2 個 (範囲 0~9 個) であった.

1.2 Z-スコアマッピング法

本手法のアルゴリズム¹⁰⁾は, 次の 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) Z-スコア計算, (4) 偽陽性領域の

除去及び, (5) Z-スコアマップ表示からなる. まず, (1) では, フリーソフトウェアである SPM2 (Statistical Parametric Mapping 2) を用いて, すべての画像データの脳形態を, 基準となる標準脳アトラスに変換する^{11,12)}. 標準化後の 3 次元画像のマトリクスサイズは $79 \times 95 \times 69$ で, ボクセルサイズは 2 mm となる. その後, ガウシアンフィルタを標準化画像に適用し, スムージングを行った. (2) の正常脳のデータベースの構築では, (1) により標準化された多数の正常 CT 画像から, ボクセル毎にその平均と標準偏差を計算して, 二つの正常リファレンス画像を作成した. 本研究では, 先に行われた実験¹⁰⁾で使用した 28 人の正常例を用いて, 正常リファレンス画像を作成した. 次に, (3) では, Z スコアの計算を行う前に, 個々の脳の CT 値のばらつきを抑制するため, 各入力画像の CT 値を標準化することで, 入力画像の CT 値を正常リファレンス画像の CT 値に一致させた. その後, 平均値データと標準偏差データの二つの入力データの Z スコア値を求めた. 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.

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

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, 正常データベースのボクセル値のそれぞれ平均値と標準偏差値である. 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. 次に (4) では, グレイスケールしきい値法を用いて, 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. 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. しきい値処理後, MCA 領域を自動的に抽出して Z スコアデータを作成した. 最後に (5) では, 最初に標準化された入力 CT 画像と Z スコア画像をスライス厚 4 mm に再構成し, 入力 CT 画像上に Z スコア画像を重ね合わせ, Z スコア値をカラー表示して Z スコアマップを作成した.

1.3 観察者実験

神経放射線科医 4 名(経験年数 9~31 年)によって観察者実験を行った。ただし、本実験に用いる患者の選択を行った神経放射線科医 2 名は、この 4 名には含まれていない。観察者に、症例ごとに左右脳半球のどちらに脳梗塞が起きているかを知らせた。それ以外の患者のすべての情報は知らせなかった。実験では、観察者に、患者ごとに梗塞半球側の 10 領域それぞれについて、脳実質低吸収域が存在すると思われる確信度 (0-100 点)¹³⁾ を記録してもらった。観察は連続評定実験¹⁴⁾ で行った。初めに、観察者には、単純 CT 画像だけをモニタ上に提示し、症例ごとに単純 CT 画像上で ASPECTS 法の 10 領域すべてに対して、低吸収域が存在すると思われる確信度を点数化してもらった。次に、単純 CT 画像と一緒にその Z スコアマップを提示し、低吸収域の存在に関して単純 CT 画像のみの時の確信度と異なる場合には、その点数を入力してもらった。提示した Z スコアマップは、ASPECTS 法で定義された 2 断面を含む 8 スライスであった。また、観察者は、画像をスクロールすることにより脳全体を観察することができた。その際、ウィンドウ条件を任意に変更し画像コントラストを調節してもらった。なお、観察時間に制限は設けなかった。最終的に、各観察者は、21 症例の 210 領域について、Z スコアマップの有無それぞれについて確信度を点数化した。

モニタ上には、領域ごとに 100 点のスケールを表示し、観察者には、確信度に応じてバーを移動して点数をつけてもらった。スケールは、低吸収域が絶対ない場合を 0 点、どちらともいえない場合を 50 点、絶対ある場合を 100 点とした。初めに単純 CT 画像を表示するときには、すべてのスケールが 50 点を示すようにした。観察実験の前に、観察者は、観察の手順と Z スコアマップの表示に慣れるため、4 症例を用いてトレーニングを行った。なお、これらの症例は観察実験には用いなかった。

1.4 統計解析

低吸収域の範囲の視覚的な定量化に関する Z スコアマッピング法の有用性を評価するため、

ASPECTS 法を用いた低吸収域の範囲定量化における Accuracy (正確さ) を求めた。Accuracy は、1 症例あたりの真陽性数と真陰性数の和を 10 で除した値と定義した。ここで、観察者の確信度が 50 点より高い場合を陽性とし、50 点未満の場合を陰性とした。なお、50 点はどちらにも属さないとした。Z スコアマップの有無で、平均 Accuracy をそれぞれ求め、その違いを Student paired *t*-test により検証した。

次に、局所における低吸収域の検出に関して、Z スコアマップの有無による観察者の検出能力の違いを、ROC 解析を用いて評価した。ROC 曲線は、最尤法を用いて各観察者の確信度にフィットさせて作成した。実際には、連続確信度データから ROC 曲線を作成するために、ROCKIT 0.9B (C. E. Metz, University of Chicago, Ill) を使用した¹³⁾。Z スコアマップの有無により、それぞれ得られた ROC カーブ下の面積値 (areas under the ROC curves : AUC) の違いを Jackknife 法¹⁵⁾ を用いて解析した。Jackknife 法による解析は、LABM-RMC (C.E. Metz, University of Chicago, Ill) を用いた。なお、本章におけるすべての統計解析は、*P* 値が 0.05 以下のとき統計上有意差があるとした。

2 結 果

4 人の観察者による低吸収領域の範囲定量化における平均 Accuracy は、Z スコアマップの使用により、81.2% から 85.1% に向上し、統計的有意差が認められた (*P*=0.002)。

全観察者から得られた局所の低吸収域の検出に関する ROC 曲線を図 2 に示す。Z スコアマップの使用により、全観察者の平均 AUC 値は、0.872 から 0.917 に向上し統計的有意差が認められた (*P*=0.03)。Z スコアマップにより観察者全員で AUC 値の上昇がみられた。

3 考 察

発症 3 時間以内の急性期脳梗塞の患者 21 例を用いて、低吸収領域の範囲定量化に関する Z スコアマッピング法の有用性を評価した。その結果、

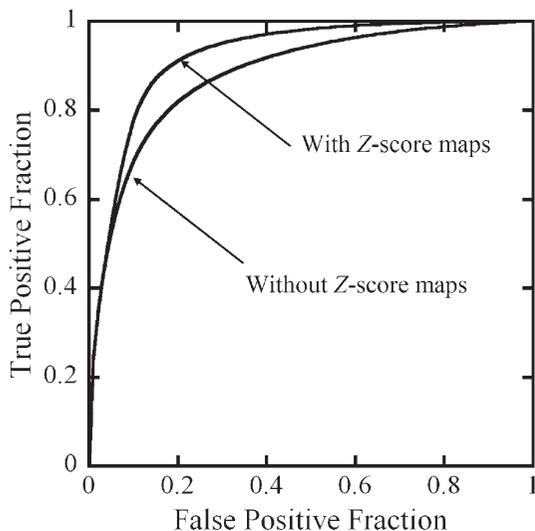


図2. Zスコアマップの有無による低吸収域検出に関するROC曲線。

Zスコアマッピング法は、神経放射線科医師が行う中大脳動脈領域の低吸収領域の範囲判定の正確さを向上させることができることがわかった。

本実験では、ASPECTS法を用いた実際の臨床に近い状態で評価を行った。ASPECTS法では、10領域の領域ごとに正確に低吸収域の存在を認識することが重要であり、それが低吸収域の範囲同定の正確さの向上につながる。しかし、ASPECTS法を用いてさえも、急性期脳梗塞の検出感度は一般的に低い⁹⁾。ROC解析の結果から明らかのように、Zスコアマッピング法は、局所領域の低吸収域の存在に関して観察者の確信度を十分向上させることができた。この結果は、Zスコアマッピング法によって低吸収域の範囲定量化の正確さが向上したことを裏付けていると考えられる。

本稿の観察者実験は、陳旧性脳梗塞を持つ患者を含めなかった。したがって、本実験は実際の臨床の状況とは異なっていた。救急現場では、あらゆる患者に対して単純CT検査を行っているため、実際には、陳旧性脳梗塞の所見もCT画像には認められる。しかし、陳旧性脳梗塞のCT画像所見は、急性期脳梗塞と比較してより低い低濃度領域として明瞭に認められるため、一般にそれを

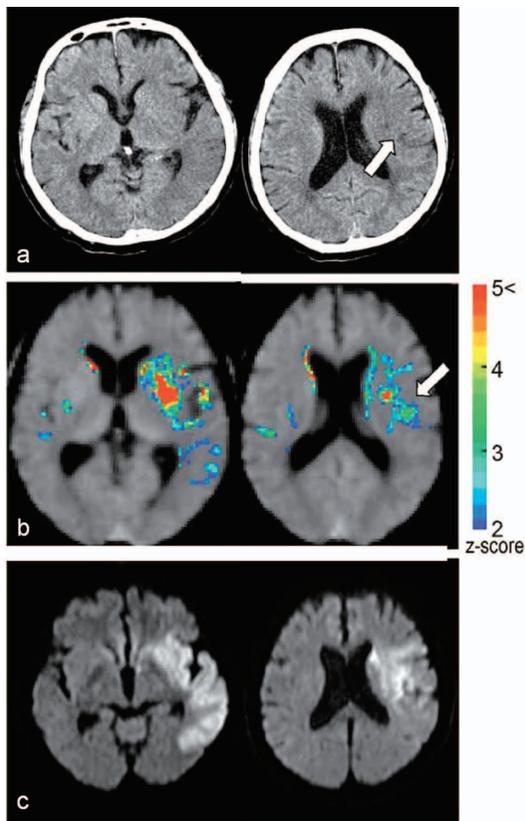


図3. 急性期脳梗塞発症3時間の右片麻痺を有する62歳男性。(a)単純CT画像では、左のL, C, M2, M3とM5領域(矢印)に低吸収域が認められる。(b)Zスコアマップ。(c)MR拡散強調画像では、中大脳動脈領域に高信号領域として病巣を明瞭に認める。

認識することは容易である。したがって、仮に陳旧性脳梗塞を含んだCT画像に本手法を適用しても、医師の読影結果には影響しないものとする。更に、本手法が実際の臨床において有効であることを実証するためには、陳旧性脳梗塞を含めた臨床と同じCT画像を用いた観察者実験が必要である。

一般に救急では、研修医などの経験が浅い医師がCT画像の読影を行っているため、それらの医師の急性期脳梗塞の検出能力の改善が望まれてきた⁶⁾。本実験では、急性期脳梗塞の低吸収域の検出に関して、エキスパートである神経放射線科医の診断能さえも向上させることができた。したがっ

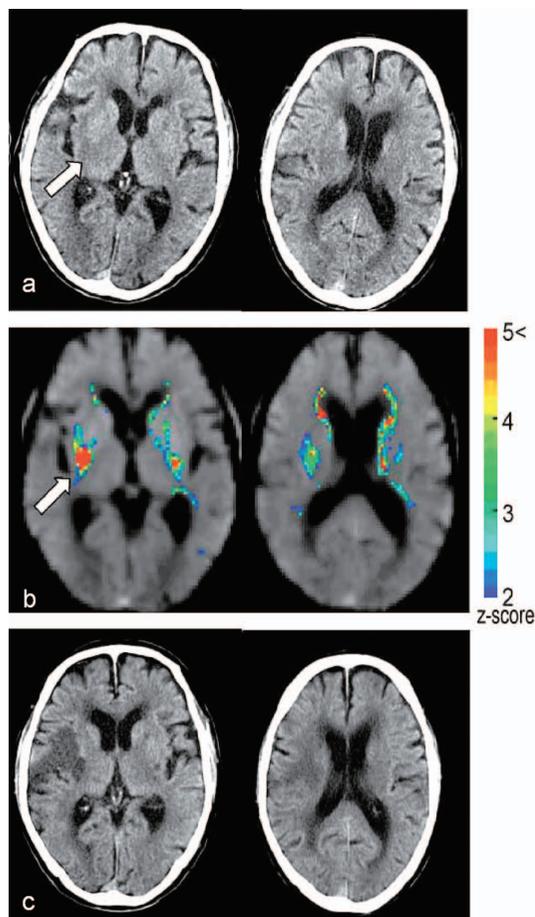


図4. 急性期脳梗塞発症1.3時間の左片麻痺を有する92歳男性。(a)単純CT画像では、右のLとI領域に低吸収域が認められる(矢印)。(b)Zスコアマップ。(c)発症2日目の単純CT画像では、中大脳動脈領域の低吸収域を明瞭に認める。

て、Zスコアマッピング法は、急性期脳梗塞の診断に役立つツールになる可能性があると考ええる。

4 ま と め

医師による急性期脳梗塞の低吸収域の範囲定量化に関して、Zスコアマッピング法の有用性を観察者実験によって評価した。脳梗塞発症から3時間以内の急性期脳梗塞の低吸収域が認められた18例を含む21例の急性期脳梗塞の患者を用いて、4名の神経放射線科医による観察者実験を行った

結果、低吸収域の範囲定量化の平均 Accuracy は、Zスコアマップによって81.2%から85.1%に向上した。ROC解析では、AUC値がZスコアマップによって0.872から0.917に向上した。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領域の範囲定量化に関して、放射線科医の読影診断能力の向上に寄与できることが示された。

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) von Kummer R et al : Acute stroke : usefulness of early CT findings before thrombolytic therapy. *Radiology* **205** : 327-333, 1997
- 4) 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
- 5) Kalafut MA et al : Detection of early CT signs of >1/3 middle cerebral artery infarctions : interrater reliability and sensitivity of CT interpretation by physicians involved in acute stroke care. *Stroke* **31** : 1667-1671, 2000
- 6) Fiebach JB et al : CT and diffusion-weighted MR imaging in randomized order : diffusion-weighted imaging results in higher accuracy and lower inter-rater variability in the diagnosis of hyperacute ischemic stroke. *Stroke* **33** : 2144-2155, 2003
- 7) Schriger DL et al : Cranial computed tomography interpretation in acute stroke : physician accuracy in determining eligibility for thrombolytic therapy. *JAMA* **279** : 1293-1297, 1998

- 8) 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
- 9) Camargo ECS et al : Acute brain infarct : detection and delineation with CT angiographic source images versus nonenhanced CT scans. *Radiology* **244** : 541-548, 2007
- 10) Takahashi N et al : Z-score mapping method for extracting hypoattenuation areas of hyperacute stroke in unenhanced CT. *Acad Radiol* **17** : 84-92, 2010
- 11) Friston KJ et al : Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp* **3** : 165-189, 1995
- 12) Ashburner J et al : Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp* **7** : 254-266, 1999
- 13) Metz CE et al : Maximum likelihood estimation of receiver operating characteristic (ROC) curves from continuously-distributed data. *Stat Med* **17** : 1033-1053, 1998
- 14) Uozumi T et al : ROC analysis on detection of metastatic pulmonary nodules on digital chest radiographs by use of temporal subtraction. *Acad Radiol* **8** : 871-878, 2001
- 15) Dorfman DD et al : Receiver operating characteristic rating analysis. Generalization to the population of readers and patients with the jackknife method. *Invest Radiol* **27** : 723-731, 1992