

国際医療福祉大学審査学位論文（博士）

大学院医療福祉学研究科博士課程

頭部 MRI 画像の正常白質部平均信号値による
規格化を用いた白質病変定量評価の試み（第 1 報）

平成 26 年度

保健医療学専攻・放射線・情報科学分野・医用画像学領域

氏名：佐藤吉海

頭部 MRI 画像の正常白質部平均信号値による
規格化を用いた白質病変定量評価の試み（第 1 報）

佐藤吉海

要旨

大脳白質病変は脳卒中の危険因子の一つとされ、認知症との関連の報告もある。多発性硬化症では病変の変動性が高く、病変の進行や治療効果のフォローアップが重要であるとの報告がある。白質病変の自動検出による定量評価の研究報告は数多くあるものの、広く臨床の場で使用されるには至っていない。そこで、臨床現場でも容易に白質病変の定量評価が可能な方法を検討した。方法は、正常白質部の平均信号値で規格化した画像を用いた白質病変の定量評価であり、ROI 法あるいはヒストグラムピーク法より求めた平均信号値で規格化してカラーマッピングを行うと FLAIR 画像では病変部が明瞭に示され、病変の閾値を設定することで病変部の面積、平均規格化信号値とそのバラツキなどの定量評価が十分可能であった。この評価方法は、異なる被検者間や同一被検者の異なる時期の画像間の比較も可能であり、白質病変の診断や治療効果判定にも貢献できると考えられた。

キーワード：MRI 頭部白質病変 定量評価

The quantitative evaluation of the white matter lesion using the image normalized by the mean signal value of the normal part of the white matter in Brain MR Images.(Part 1)

Yoshiomi SATO

Abstract

The cerebral white matter lesion is regarded as one of the risk factors of the cerebral stroke, and there are some reports on its relation to the cognitive functions. The variability of the lesion is high in the multiple sclerosis, and the importance of the follow-up of the variation and the effect of the treatment of the white matter lesion of each patient are described in some reports. There are many reports on the quantitative evaluation of the white matter lesions, but they are not widely used at the clinical sites. Therefore, the method of the quantitative evaluation of the white matter lesions which can be easily used in the clinical sites was investigated. The investigated method of the quantitative evaluation utilized the numerical image data normalized by a mean signal value of the normal part of the white matter of each patient. The mean signal value of each patient was obtained by the ROI method and the histogram peak method. In the color mapped image of the normalized FLAIR image, the white matter lesion was clearly shown. By setting the threshold value between the lesions and the normal white matter, it was possible to obtain quantitative evaluation data such as lesion area, mean normalized signal value and the standard deviation of the lesion signal. It was thought these quantitative evaluation data obtained under the same imaging conditions can be compared between the images of the different patients, and between the images obtained different time on the same patient, and therefore can contribute to the diagnosis of the white matter lesions and the follow up of the treatments.

Key words: MRI, white matter lesion, quantitative evaluation

倫理上の配慮について

本研究は、著者が所属する施設の倫理委員会の承認下で実施した。

目次

I. はじめに.....	1
II. 正常白質部の平均信号値の求め方.....	3
1. 定量評価の対象画像と撮像条件.....	3
2. 「ROI法」による正常白質平均信号値の求め方.....	3
3. 「ヒストグラムピーク法」で正常白質平均信号値を推定する方法.....	5
4. ROI法とヒストグラムピーク法の比較.....	11
用語の定義	17
III. 正常白質部平均信号値を用いた規格化による白質病変の定量評価.....	18
1. 正常白質部平均信号値を用いた規格化.....	18
2. 白質病変の定量評価.....	19
3. T2強調画像の定量評価.....	22
IV. 送受信感度の不均一性の影響について.....	26
V. 白質病変（無症候性白質病変群、認知機能低下症ありの白質病変群 多発性硬化症群）における定量評価の試み.....	28
VI. 考察.....	31
1. 正常白質の平均信号値の求め方について：ROI法とヒストグラムピーク法の比較.....	31
2. 領域限定ヒストグラム法が適用となった症例について.....	31
3. 白質病変の定量評価について.....	33
4. 送受信感度の不均一性の影響について.....	34
5. 各グループでの白質病変定量評価の比較について.....	34
VII. 結論.....	36
VIII. 今後の課題.....	37
IX. 謝辞.....	38
文献一覧.....	39

I. はじめに

大脳白質病変は、脳卒中の最大の危険因子とされており¹⁻⁴⁾、その臨床的意義については、様々な報告がある⁵⁻¹¹⁾。また、大脳白質病変は、認知症発症や認知機能低下との関連が強く¹²⁻¹⁴⁾、更には、死亡の増加に有意に関与していたとの報告もある¹⁵⁾。大脳白質病変の評価については、日本脳ドッグ学会のガイドライン2014の中で、白質病変のグレード分類や、MRI装置での推奨される撮像法が記述されているが、病変部の評価法については、病変の数、広がり具合などを画像上で視覚的に評価する方法となっている。白質病変の定量評価に関しては、warfieldら¹⁶⁾、Wellsら¹⁷⁾、Guttmannら¹⁸⁾、Weiら¹⁹⁾の報告がある。これらの研究では、多発性硬化症を対象に、白質病変の評価法の手法は個々の研究で異なるものの、白質病変の自動検出を目的とした研究であり、検出までのアルゴリズムは、ボクセルのintensityを用いて、白質病変、正常白質、灰白質、脳脊髄液などの組織を、テンプレート画像の標準脳の統計分類に示される解剖学的情報を使用し、各々の組織を識別するアプローチであり、自動検出の有用性が示されている。さらに、Goldberg-Zimringら²⁰⁾の研究では、個々の多発性硬化症病変において、球面調和関数を用いて、病変部を三次元分析し、時間変化による病変の形状の検出と体積についての評価の研究がある。また、Clifford R Jack Jrら²¹⁾の数値ファントムでのFLAIR画像のヒストグラムに基づいた病変部の体積を計測する方法の検討、國枝ら²²⁾のクラスタリング手法を用いて白質病変を検定する手法により検出した病変の面積や円形度の定量評価の検討、など、数多くの白質病変の定量評価の研究が行われている。白質病変を検出する方法に関しては、内山ら²³⁾、山下ら²⁴⁾、立永ら²⁵⁾の数値データを解析して白質病変を検出する方法であるコンピュータ支援画像診断 (CAD) の研究がされており、診断支援可能な病変部検出能の有効性が示されている。

しかし、これらの研究は、白質病変を自動検出した上で定量評価を行うことを目的としているため、病変部をはじめ、白質、灰白質などの正常組織を分離するために極めて複雑なアルゴリズムを使っており、複数のアルゴリズムを組み合わせると評価の再現性がかなり良くなるという報告もある¹⁹⁾ もの、これらの定量評価の手法は広く臨床の場で使用されるには至っていない。

日常行われている臨床検査では、信号値に基づいて視覚的に病変部の診断が行われているため、もし、シンプルなアルゴリズムを用いて、視覚的診断に対応する形で信号値による白質病変の定量的評価が可能となれば、臨床の場で白質病変の病態を画像上で定量的に評価し、病変部の進行度を把握することにより、脳卒中における初期症状の危険度を予測し、これまで困難であった診断を助け、脳卒中の発症予防に役立つ可能性が考えられる。また、白質病変の中で、多発性硬化症に関しては病変の変動性が高く、個々の患者の病変の進行や治療効果の定期的なフォローアップが重要であるとの報告もある^{18,26)}。そのため、白質病変、多発性硬化症の病変部の経時変化をMRI画像で適切に診断しなければならないが、現在、放射線科医、および、神経内科医は視覚評価で診断しているのが現状である。経験豊富な医師の視覚評価は大切であるが、臨床経験の浅い医師の場合は、視覚評価の精度は下がる。したがって、多発性硬化症のような白質病変の定量評価が臨床の場で容易に行えるようになれば、病変部の経時的変化を定量的に把握することによって、新病巣、拡大病巣の活動性を評価できるとともに、多発性硬化症においては、薬物治療効果判定の指標として活用出来る可能性も考えられる。しかし、MRI画像を構成する信号値は、相対値であるため、異なる被検者間で信号値が異なるだけでなく、同一被検者でも1回撮像する度に信号値が変動する可能性がある。そのため、異なる被検者間の病変の比較や、同一被検者の撮像時

期の異なる画像の比較は困難である。異なる被検者や異なる撮像時期での信号値の変動に対応するためには何らかの基準が必要となる。

本研究は、MRI画像での白質病変の検出や診断は、正常白質組織の信号値からの病変部の信号値の変化を視覚的にとらえて行われていることに着目し、基準値として個々の画像における正常白質部の平均信号値を求め、これを用いて頭部画像全体の信号値を規格化し、病変部を正常白質部からの信号値のズレの程度で表すことにより、白質病変を定量評価するというシンプルなアルゴリズムによる白質病変の定量評価法を考案し、それを行うための具体的な方法を検討したものである。その上で、その方法を、無症候性白質病変群14例、認知症ありの白質病変群14例、多発性硬化症群14例の合計42例に適用し、各白質病変の定量評価を試みた。なお、本研究は、著者が所属する施設の倫理委員会の承認下で実施した。

II. 正常白質部の平均信号値の求め方

I 「はじめに」に述べたように、白質病変部の定量評価を行うための基準値として正常白質の平均信号値を用いて全体を規格化することを考えたが、正常白質部の平均信号値をどのように求めるかは極めて重要である。平均信号値の求め方として二通りの手法を検討した。一つ目の手法は、正常白質部に、多数の7×7ピクセルのROIを正常白質部に設置し、ROI内の平均信号値を求める方法であり、ROIサイズ、設置法などは佐藤ら²⁷⁾の方法を参考にした。二つめ目の手法は、画像ヒストグラムがピークになる信号値を求めて正常白質部の平均信号値を推定する方法である。以下では、前者をROI法、後者をヒストグラムピーク法と呼ぶ。

1. 定量評価の対象画像と撮像条件

定量評価を行うための主な対象画像は、東芝社製MRIシステム1.5T Excelart XG、コイルはquadrature head coilを用いて撮像されたFLAIR画像で、撮像条件は、Fast-Spin-Echo法、TR:10000ms、TE105ms、Inversion-Time:2500ms、Echo-Train-Length:13、FOV:190mm×210mm（位相エンコード方向×周波数エンコード方向）、データ収集マトリックス数は192×256、画像マトリックス数は232×256、画像Pixel size 0.8mm×1.0mm、Slice Width:6mm、Slice Gap:1.2mmで、全て同一条件で撮像した画像である。また、T2強調画像については評価対象としたFLAIR画像の中から3症例のみを取り上げて定量評価を行った。T2強調画像の撮像条件は、Fast-Spin-Echo法、TR:4000ms、TE100ms、Echo-Train-Length:9、FOV:190mm×210mm（位相エンコード方向×周波数エンコード方向）、データ収集マトリックス数は192×320、画像マトリックスは290×320、画像Pixel size 0.7mm×0.7mm、Slice Width:6mm、Slice Gap:1.2mmである。また、定量評価の対象となる白質病変の症例については、無症候性白質病変群14症例、認知症ありの白質病変群14症例、多発性硬化症群14症例の計42例とした。

2. 「ROI法」による正常白質平均信号値の求め方

まず、1症例について数値解析ソフトウェアMATRIX LABORATORY (MATLAB)上で起動する統計解析ソフトStatistic Parametric Mapping (SPM)での白質部判定画像を参考に、解析対象画像が脳室付近のスライスの際は、正常白質部に左右各々13個（前頭葉3個、側頭葉、または、頭頂葉7個、後頭葉3個）、頭頂部付近のスライスの際は、（前頭葉3個、頭頂葉10個）で、左右合計26個の7×7のROIを置き、正常白質部平均信号値を求める方法を検討した。ここで、正常白質へのROIの置き方による平均信号値のバラツキが懸念されたため、バラツキをできるだけ小さくするために、ROIの置き方についてのルールを作成した。図1（4頁）に示すように、ROIの置き方は、SPM白質判定画像との対応関係より、①脳の辺縁と脳溝が入り込んでいる領域を避ける、②脳室近傍は避ける、③病変部と思われる高信号部を避ける、④前頭葉、側頭葉、および、頭頂葉、あるいは後頭葉の左右それぞれに3個、7個、3個、の合計26個の7×7のROIを置く、という4つの明確なルールに従い配置した。このルールにしたがって1つの症例で3回、ROI位置を変えて平均信号値を求めた結果を図2（4頁）に示す。この結果から分かるように、ルール内でROIの位置が変わっても正常白質平均信号値の変動は小さいことがわかる。

通常の臨床画像ではSPMによる白質判定を出来るわけではないので画像上で白質部を判定し、

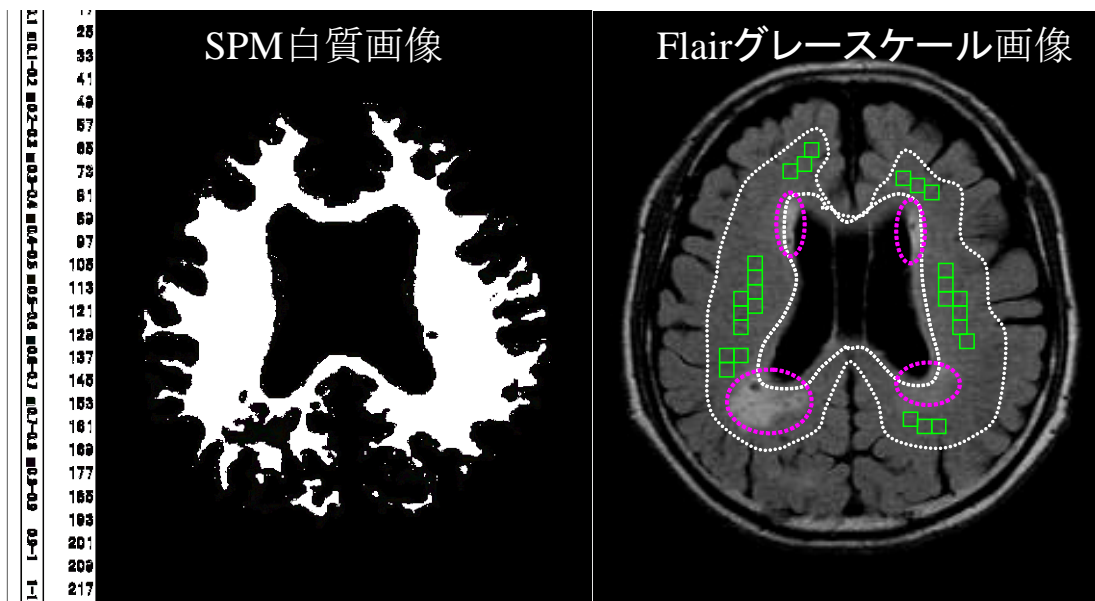


図1 症例4のSPM白質判定画像とFLAIR画像

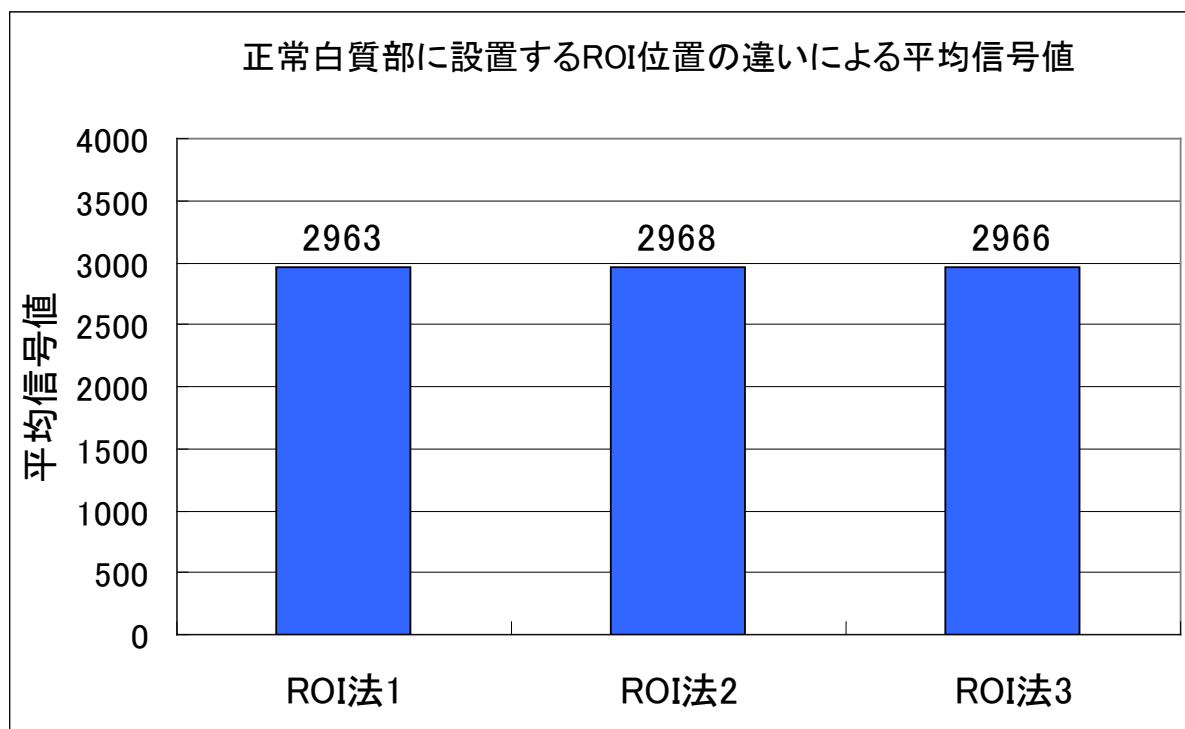


図2 正常白質部に置くROI位置の違いによる平均信号値の変動について (FLAIR画像)

上述のルールを適用して正常白質の平均信号値を求めることにした。ただし、症例によっては、白質病変の広がりにより、各部分の ROI 位置や個数は、やや変則的になるが、ルールには出来るだけそって ROI を置くようにした。

3. 「ヒストグラムピーク法」で正常白質平均信号値を推定する方法

二つめ目の方法は、画像ヒストグラムのピーク値から正常白質の平均信号値を推定する方法である。図 3 (7 頁) は、図中に示す白質病変を有する FLAIR 画像の画素値のヒストグラムであるが、(a)はヒストグラムの信号値データ間隔を 50、(b)は信号値データ間隔を 200 にしたものである。ヒストグラムがピークになる信号値を正確に求めるために信号値データ間隔を 50 と狭くすると頻度データのバラツキが大きくなって逆にピーク信号値が分かりにくくなる。信号値データ間隔を 200 にするとバラツキは吸収され、なだらかな曲線になるが信号値データ間隔が大きいためヒストグラムがピークになる信号値がどこかの推定が必要になる。そこで、滑らかな曲線になる信号値データ間隔 200 のヒストグラムからピーク信号値を推定する方法を検討した。ヒストグラムピーク信号値を推定する方法は、(1)ガウス関数法と、(2)2 次関数法を考えた。

(1) ガウス関数法

ヒストグラムのピーク近傍の分布はガウス関数で近似できると仮定し、ピーク付近の離散的な 3 つの信号値とピクセル数 (頻度) の組み合わせからガウス分布の平均値、言い換えるとヒストグラムがピークになる信号値を推定することにする。ヒストグラム解析で、ピーク近傍でピクセル数が最大になる中央信号値とピクセル数を (x_2, y_2) とし、この最大を挟んで前後の中央信号値とピクセル数を (x_1, y_1) 、 (x_3, y_3) とする。

分布がガウス関数で近似できるとして、この 3 つの数値の組み合わせからピークの信号値を推定すると、ピークになる信号値 (μ) は(1)式のように記述できる。

$$\mu = \frac{(x_2^2 - x_3^2) \ln\left(\frac{y_2}{y_1}\right) - (x_1^2 - x_2^2) \ln\left(\frac{y_3}{y_2}\right)}{2\left\{(x_2 - x_3) \ln\left(\frac{y_2}{y_1}\right) - (x_1 - x_2) \ln\left(\frac{y_3}{y_2}\right)\right\}} \quad (1)$$

ここで、 \ln は自然対数を表す。

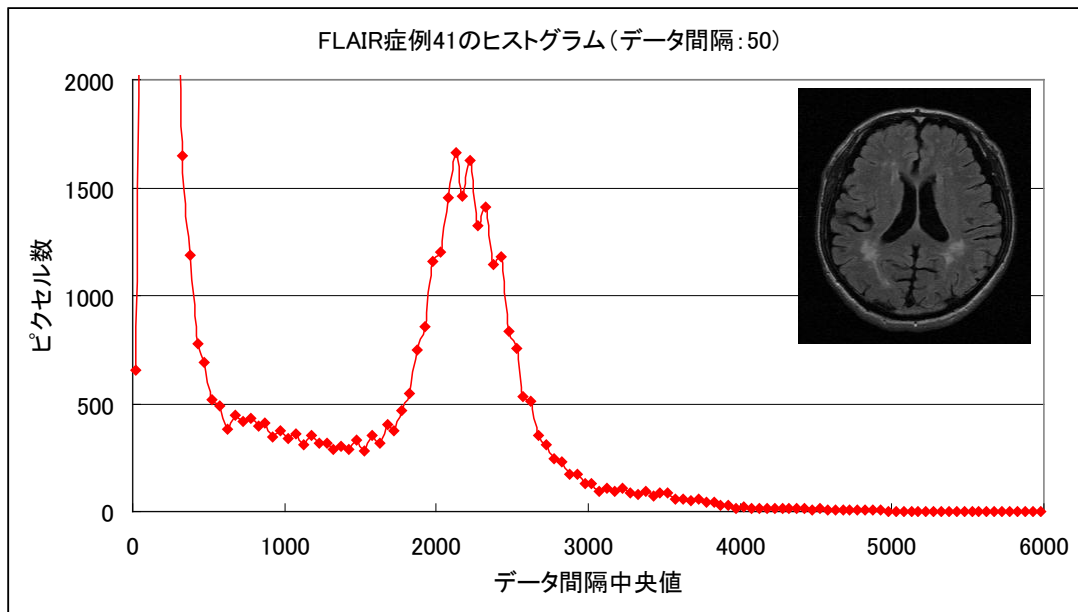
(2) 2 次関数法

ヒストグラムのピーク近傍が 2 次関数で近似できると仮定して、ガウス関数法と同様に最大値を含む 3 組の数値の組み合わせからピークになる信号値 μ' を推定すると(2)式のように記述できる。

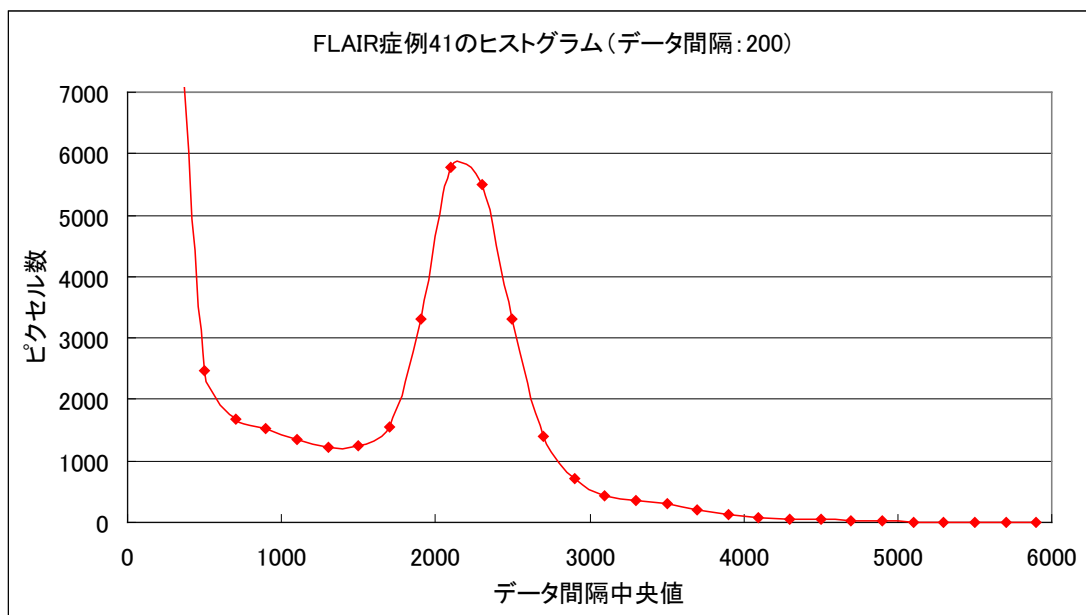
$$\mu' = \frac{(y_2 - y_3)x_1^2 + (y_3 - y_1)x_2^2 + (y_1 - y_2)x_3^2}{2\{(y_2 - y_3)x_1 + (y_3 - y_1)x_2 + (y_1 - y_2)x_3\}} \quad (2)$$

図4(8頁)はFLAIR画像について、無症候性白質病変の症例15~19までの5例を、データ間隔200のヒストグラムからガウス関数法と2次関数法で推定したピーク値を比較したグラフである。推定ピーク値の誤差が最大と最小の症例を選定した結果、誤差は最大で0.1%で、いずれの推定法でも同じピーク値が得られることが分かった。ただし、これらの方法は、画像に白質部が多く含まれていることが前提となる。今回対象とした多くの症例は断層内に多くの白質を含む症例であった。しかし、一部の症例で脳室を含まない断面の場合、白質と信号値が近い灰白質が多く含まれ、灰白質の影響でヒストグラムのピーク付近の形が単峰特性を示さず、ピーク値が白質のみのピーク値を表さない可能性があることが分かった。そこで、白質が多く含まれる脳室を含む断面画像(症例1,7,8)と灰白質が多くなる場合の、脳室を含まない断面画像(症例2,4,6)の計6症例を選定し、それらのヒストグラムを比較し、その平均信号値の妥当性を検討した。図5(8頁)は、脳室を含む断面画像3例、含まない断面画像3例のカラーコード化した画像データである。なお、今回解析した中で脳室を含まない断面画像は、全42例中、6例のみで、すべて多発性硬化症であった。

これらのヒストグラムを図6(9頁)に示す。症例1,6,7,8はきれいな単峰特性を示しているが、症例2,4のヒストグラムの形状は単峰特性を示しておらず、これは灰白質の影響のためと考えられる。図7(9頁)は、それら6症例のヒストグラムピーク法とROI法で推定した白質部平均信号値を比較した結果であるが、白質のみが多く含まれる断面画像(症例1,7,8)ではヒストグラム法とROI法の平均信号値が、かなり良く一致する。一方、灰白質が多く含まれていると考えられる断面画像(症例2,4)では、ヒストグラム法とROI法の平均信号値の差が大きいことが分かった。しかし、症例6では、脳室を含まない断面にもかかわらず、ヒストグラムもきれいな単峰特性を示し、ヒストグラムピーク値とROI法の平均信号値がよく一致しており、脳室が含まれない画像でも、ROI法とヒストグラムピーク法での平均信号値の差が出ない場合もあることが分かった。



(a)



(b)

図3 FLAIR 症例 41 のヒストグラム
 (a) データ間隔 : 50 (b) データ間隔 : 200

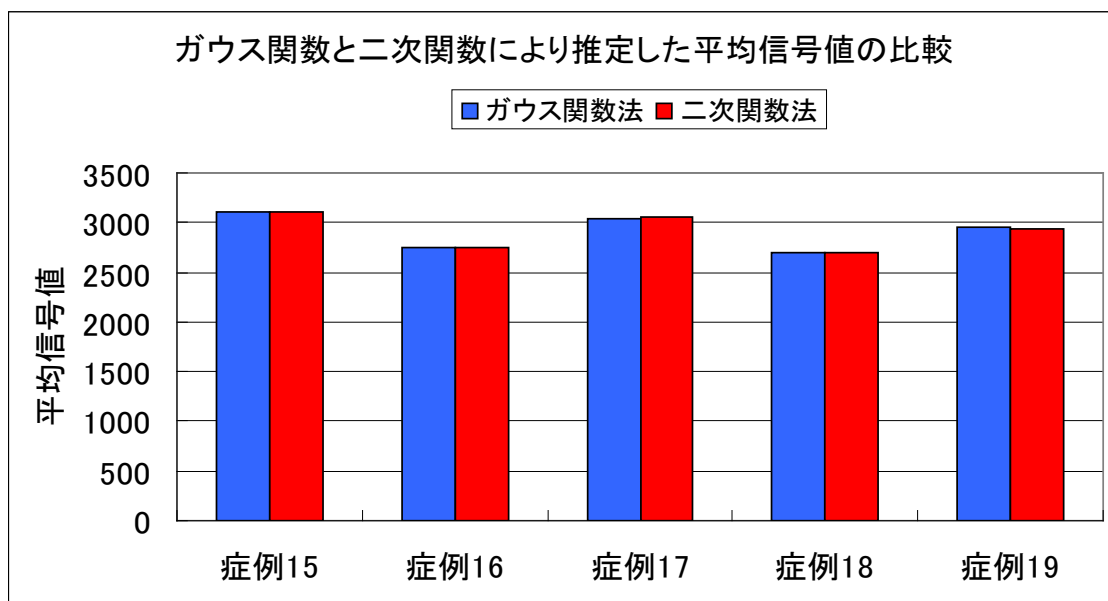
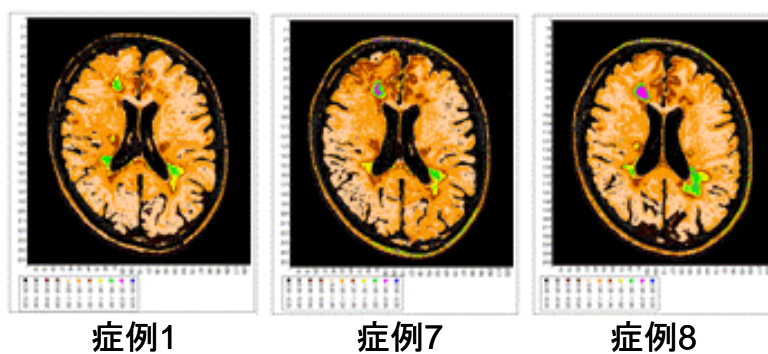
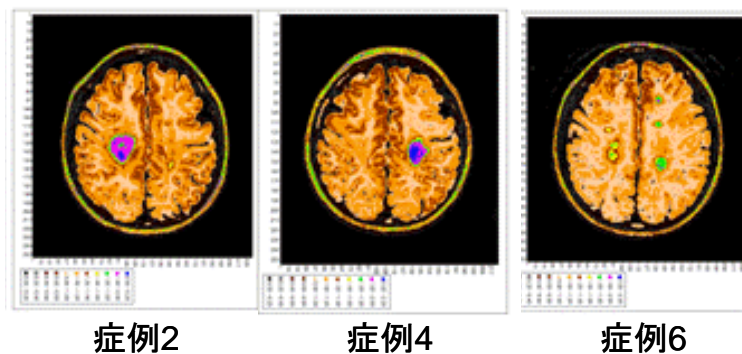


図4 FLAIR 画像のガウス関数法と2次関数法で推定したピーク値

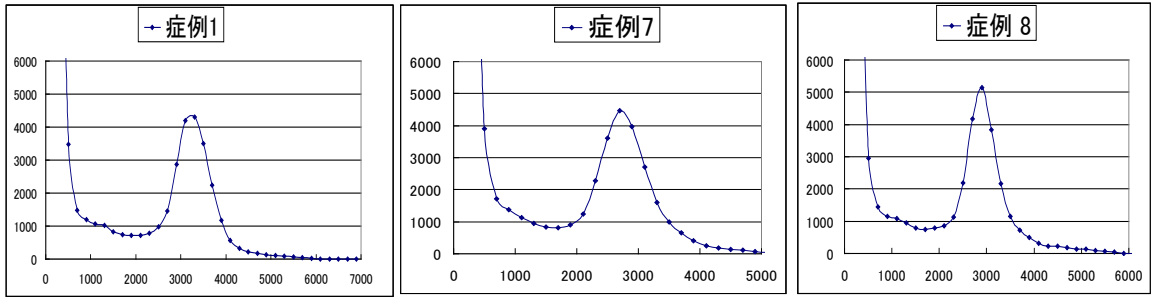


(a) 脳室を含む断面画像

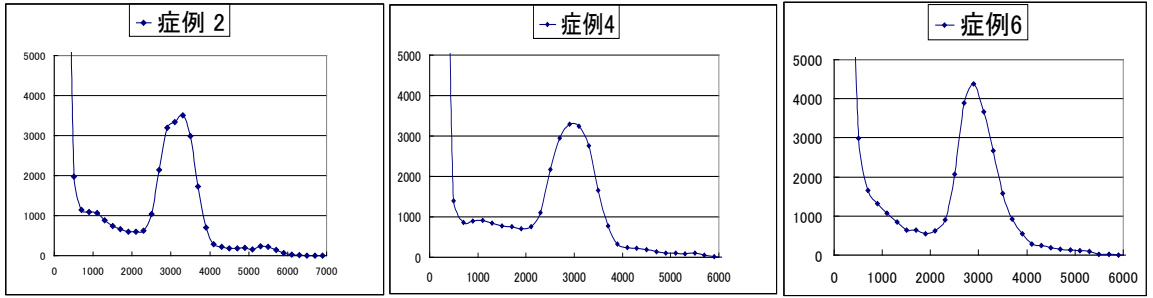


(b) 脳室を含まない断面画像

図5 脳室を含む症例 1,7,8(a)、と脳室を含まない症例 2,4,6 (b)の FLAIR の横断面画像



(a) 脳室を含む断面像 (FLAIR 症例画像のヒストグラム) ※横軸が信号値. 縦軸が頻度



(b) 脳室を含まない断面像 (FLAIR 症例画像のヒストグラム)

図 6 脳室を含む症例 1,7,8 (a)、と脳室を含まない症例 2,4,6 (b) の FLAIR 画像のヒストグラム

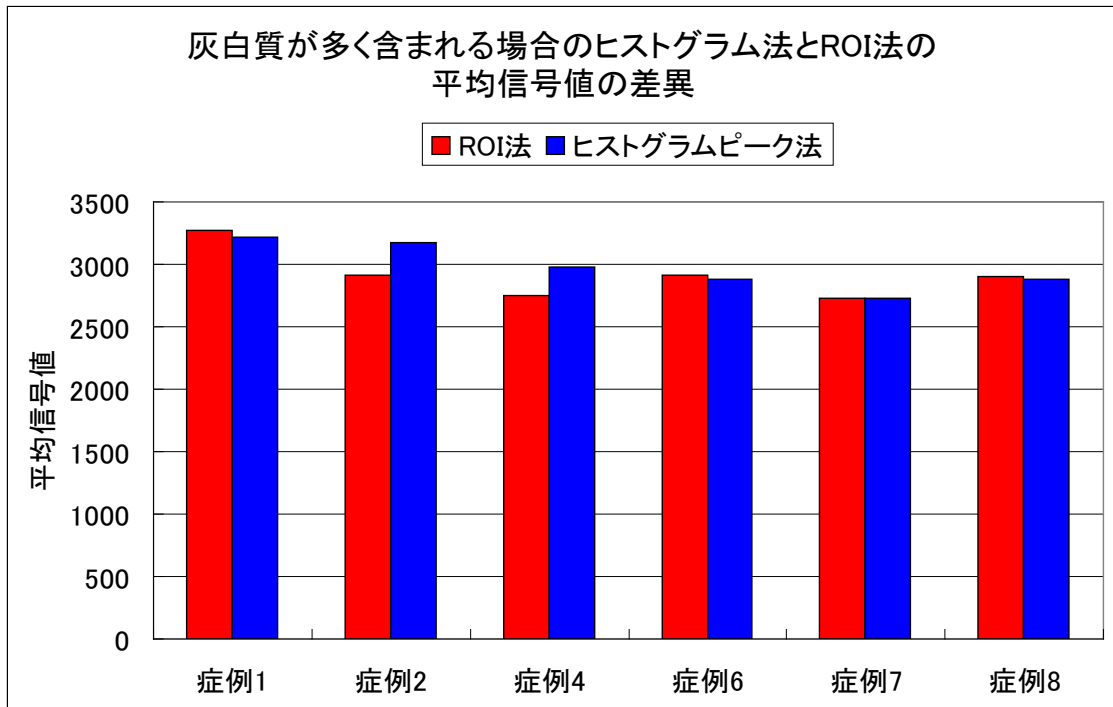


図 7 脳室を含む症例 1,7,8 と脳室を含まない症例 2,4,6 の平均信号値の比較

以上のように、断面画像が、白質が少なく、比較的、白質と信号値が近い灰白質の寄与が大きいような場合、断面全体のヒストグラムピークが、正常白質の平均信号値を正しく表さないケースがあることが分かった。そこで、そのような場合には、画像データを白質領域および灰白質領域が認識し易いように、カラーコード化した画像データに変換し、ヒストグラムを取る正常白質部領域を慎重に限定することとした。その方法を、以下では、領域限定ヒストグラムピーク法と呼ぶ。その1例を図8に示す。正常白質部へのROIの置き方は、病変部、灰白質、脳溝を含まないように、できるだけ大きくROIを取るように心掛けた。この図では限定して正常白質領域に4つROIが設置されているが、計測値はROIすべてを合算し、平均値を求めたものである。症例2,4に対して、領域限定ヒストグラムピーク法を適用した結果を、図9(11頁)に示す。症例2,4では、ROI法とヒストグラムピーク法の差は、それぞれ、8.2%,7.9%だったのに対して、領域限定ヒストグラムピーク法を適用した場合、1.6%,2.2%となった。このことから、領域限定ヒストグラムピーク法を用いることで、これらの症例のような場合でも、正常白質の平均信号値を推定することが可能であると確認できた。

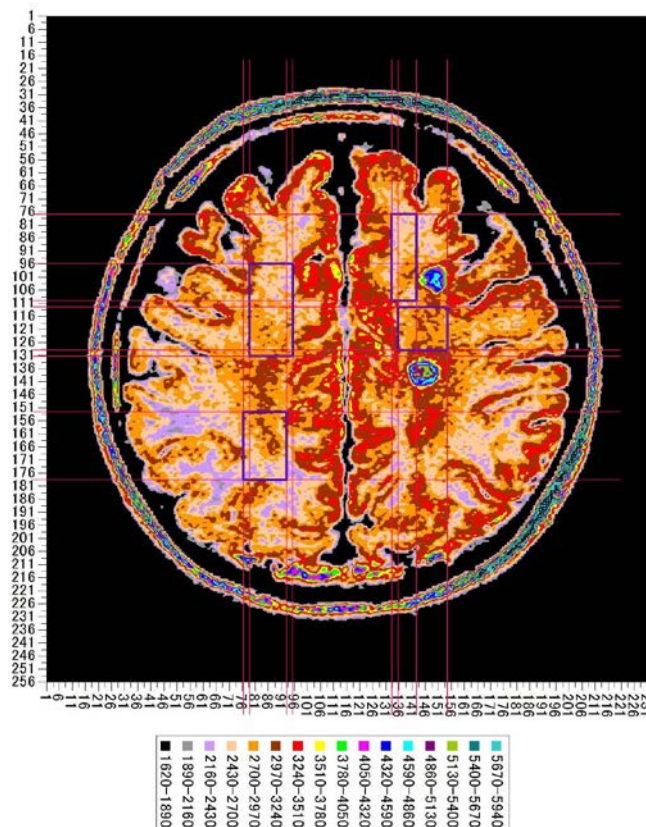


図8 領域限定ヒストグラム法による正常白質に置くROI(青線の四角いROI)の置き方

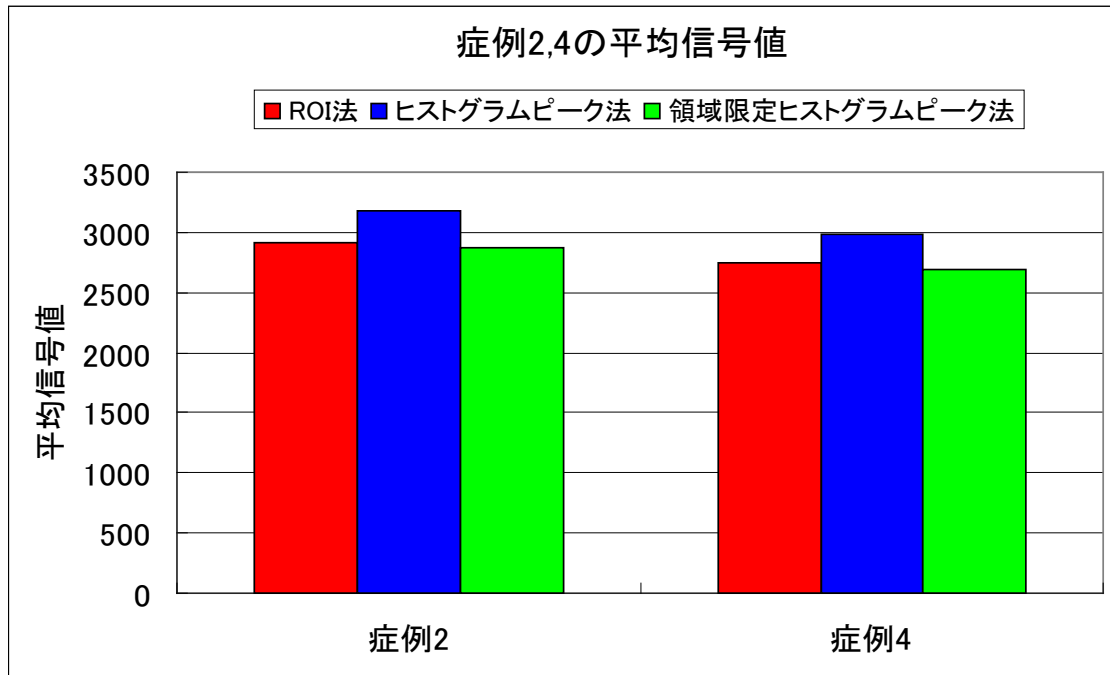


図9 ROI法、ヒストグラムピーク法、領域限定ヒストグラムピーク法による平均信号値

4. ROI法とヒストグラムピーク法の比較

無症候性白質病変グループと認知症ありの白質病変グループの FLAIR 画像の信号値ヒストグラムを図 10,11 (12,13 頁) に示す。これらの図から、無症候性白質病変グループと認知症ありの白質病変グループの信号値ヒストグラムは、脳実質の信号がある信号値範囲にあり、非常にきれいな単峰特性ピークを示すことがわかる。白質病変部は正常白質部に比べ高信号であるが、ヒストグラムピーク近傍を見るといずれの症例でも左右対称性が良いので、これらの症例についてはピークに対する白質病変部の影響は小さいと考えられる。したがって、ピークを与える信号値が ROI 法による正常白質平均信号値に近い値を示すものと考えられる。

次の図 12 (13 頁) は、多発性硬化症グループの FLAIR 画像の信号値ヒストグラムを示したものである。この図では、ヒストグラムが重なって見にくいですが、図 6 (9 頁) に別々に示したように、14 症例の内、3 症例ではヒストグラムのピークの形状が単峰特性を示さないことが認められた。これは、ヒストグラムを取る画像内に、白質以外の組織が多く含まれているために、ヒストグラムがきれいなピーク形状を示しておらず、それから推定したピーク信号値は正常白質平均信号値とみなすことができない値を示すと考えられる。そのため、ヒストグラムピークの形状が単峰特性を示さない症例 2,4,5 の 3 症例に対して、領域限定ヒストグラムピーク法を適用した。領域限定ヒストグラムピーク法で推定したヒストグラムピーク信号値と ROI 法で求めた正常白質の平均信号値の比較を、各グループ別に図 13,14,15 (14,15 頁) に示す。なお、多発性硬化症グループの図 15 の棒グラフの緑色は、領域限定ヒストグラムピーク法を適用して求めた平均信号値である。その結果、各グループすべてで、ROI 法で求めた平均信号値と、ヒストグラムピーク法で推定した平均信号値、および、領域限定ヒストグラムピーク法を適用した平均信号値は、非常に近い値を示した。

次に、T2強調画像でも、ヒストグラムが白質の平均信号値を推定しているかについての検討を行った。図16(15頁)は、3症例のT2強調画像のヒストグラムであり、FLAIR画像のヒストグラムに類似したヒストグラム形状の脳実質部の信号値分布を示している。これらの症例について、ROI法とヒストグラムピーク法による正常白質平均信号値を比較したのが、図17(16頁)である。ROI法とヒストグラムピーク法による正常白質平均信号値は非常によく一致している。したがって、T2強調画像の場合もヒストグラムピーク信号値は正常白質平均信号値に対応した値になっていると言える。

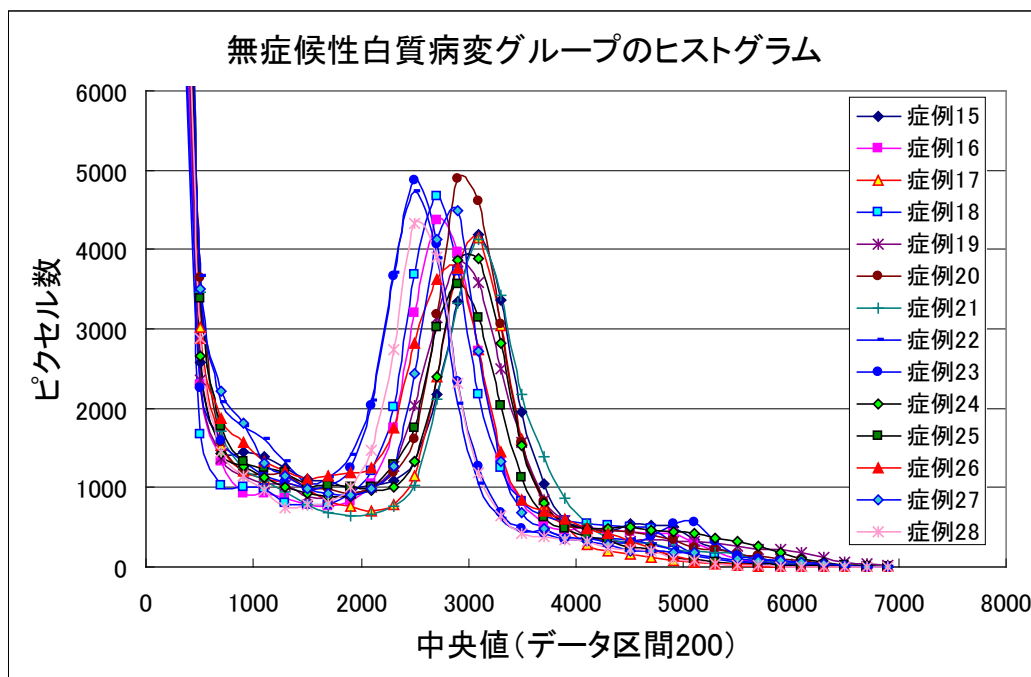


図10 FLAIR画像 無症候性白質病変グループの信号値ヒストグラム

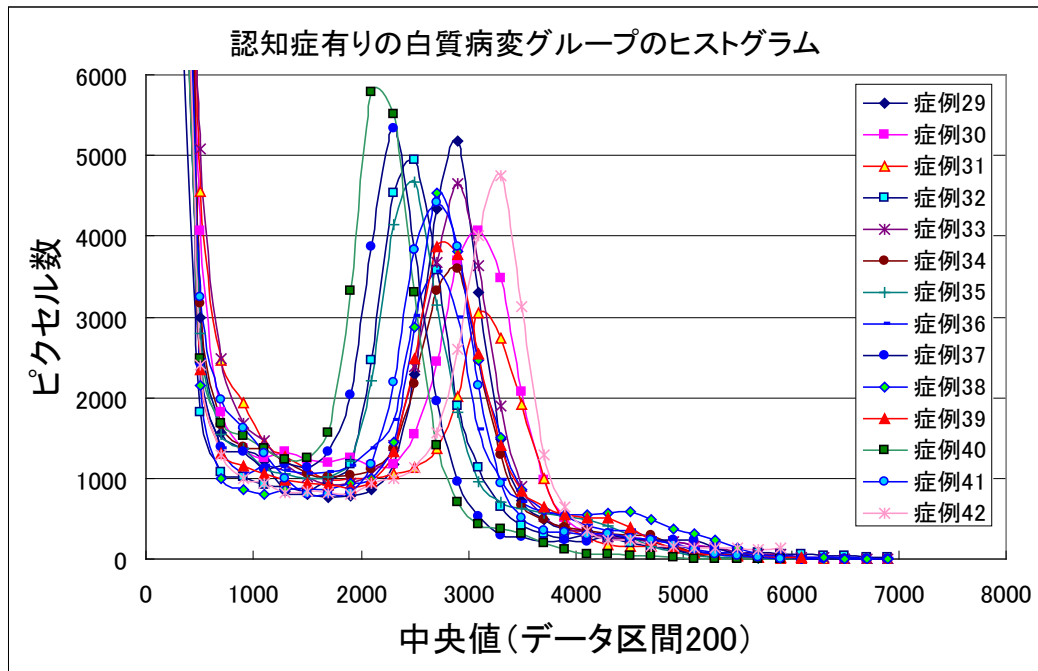


図 11 FLAIR 画像 認知症ありの白質病変グループの信号値ヒストグラム

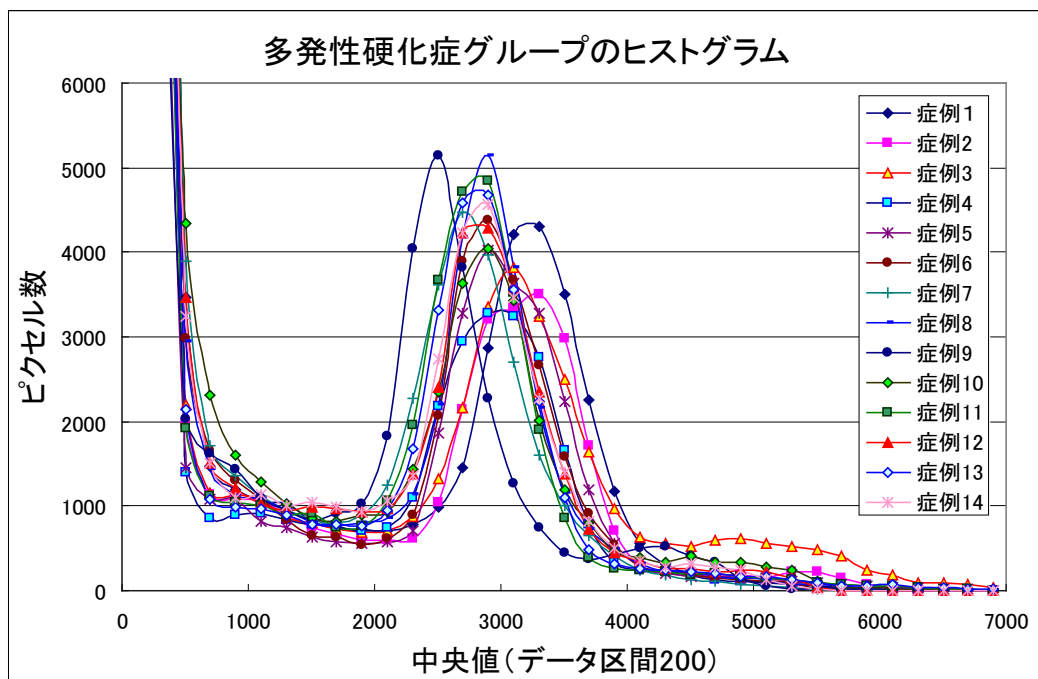


図 12 FLAIR 画像 多発性硬化症グループの信号値ヒストグラム

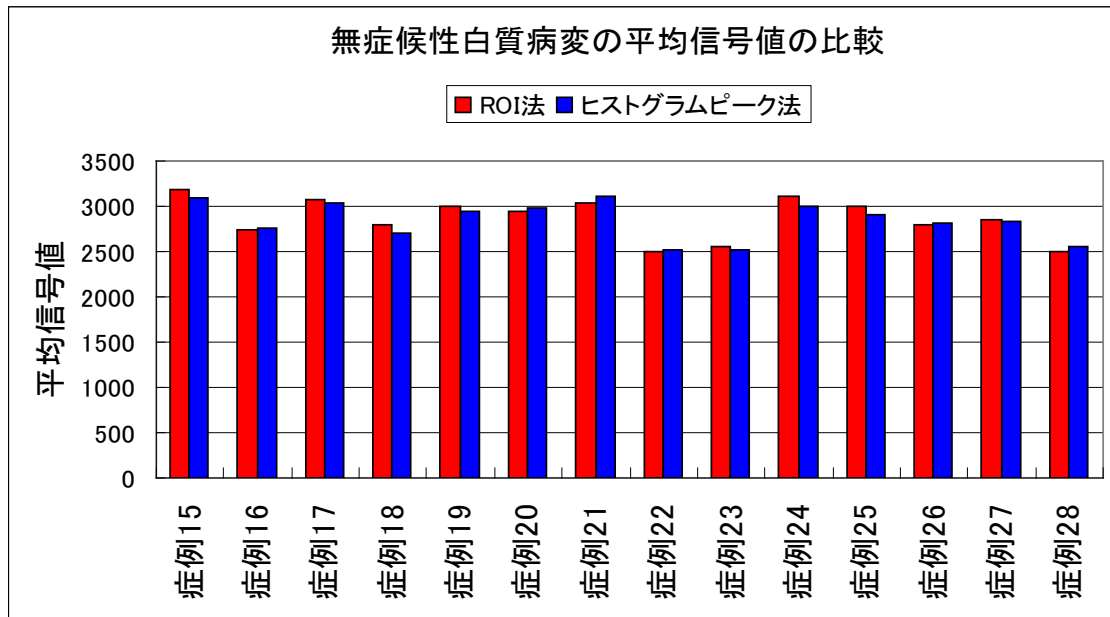


図 13 無症候性白質病変の ROI 法とヒストグラムピーク法の正常白質平均信号値の比較

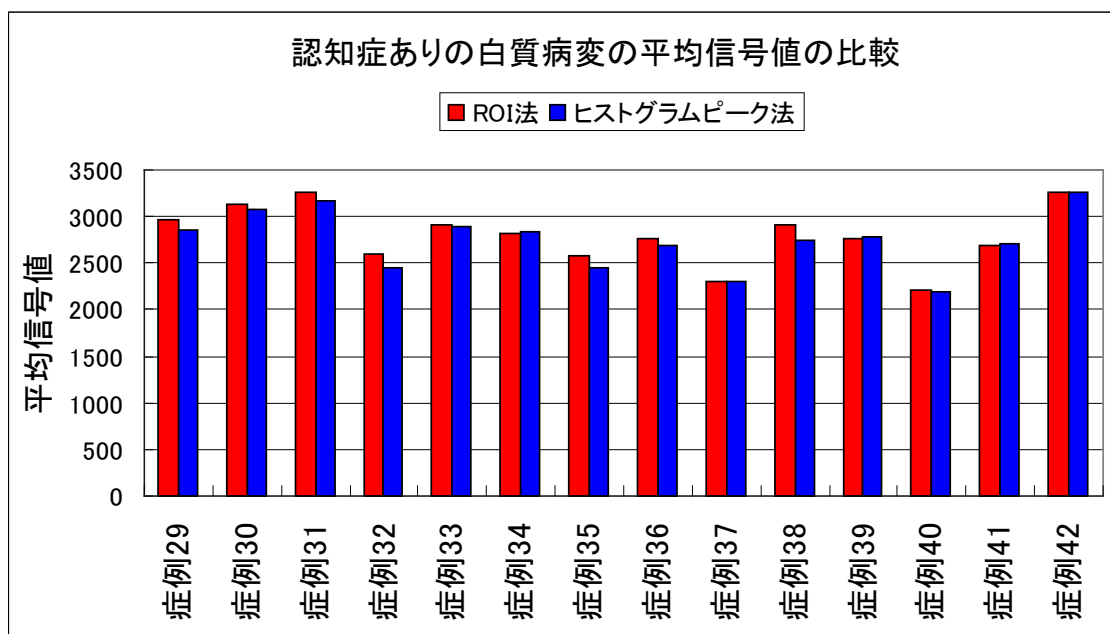


図 14 認知症あり白質病変の ROI 法とヒストグラムピーク法の正常白質平均信号値の比較

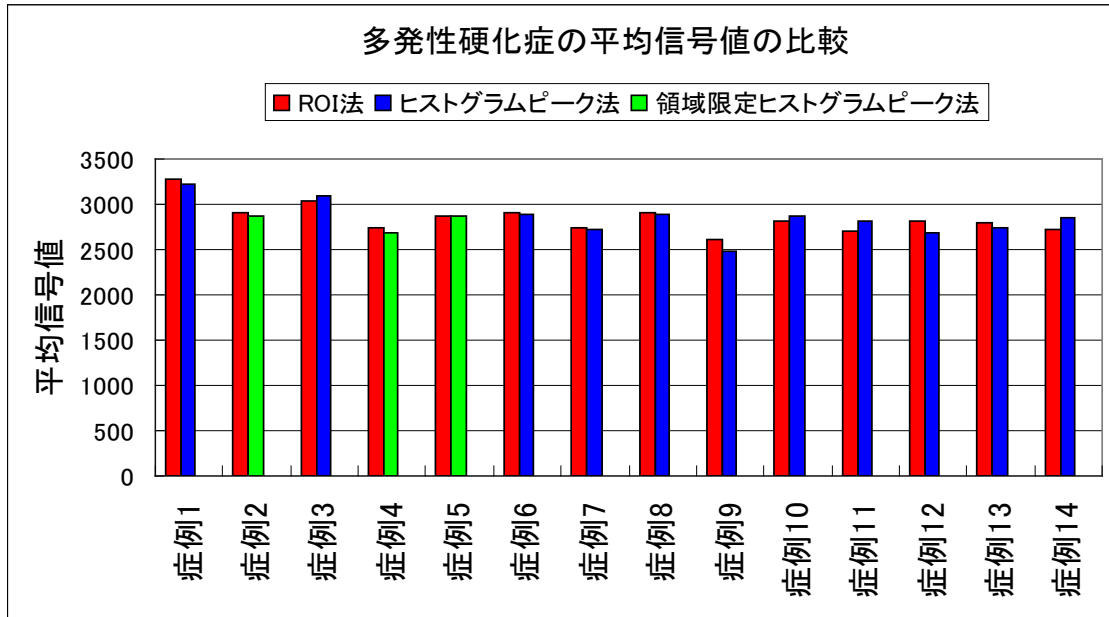


図 15 多発性硬化症の ROI 法とヒストグラムピーク法の正常白質平均信号値の比較

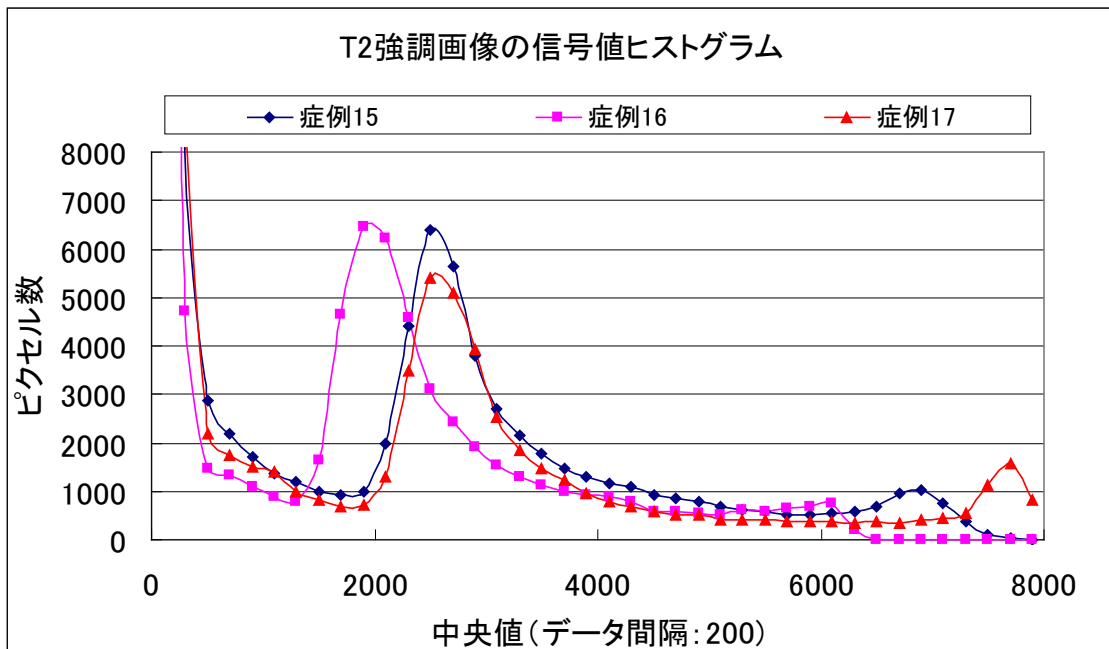


図 16 T2 強調画像のヒストグラム

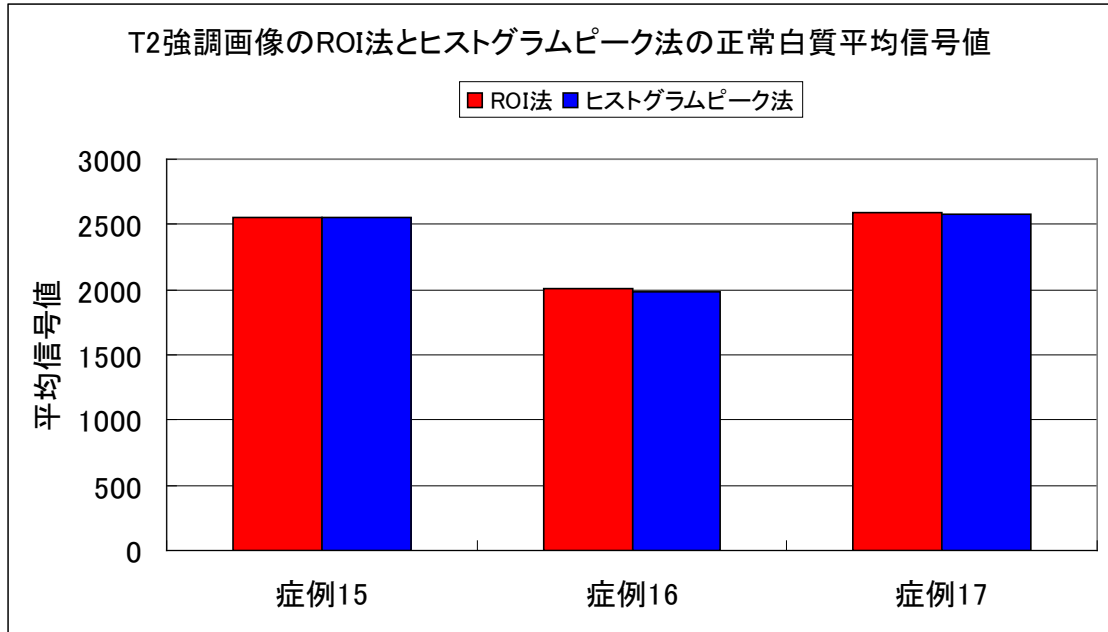


図 17 T2 強調画像の ROI 法とヒストグラムピーク法の正常白質平均信号値の比較

用語の定義

本研究において使用する用語の定義は、以下のとおりとする。

ROI 法

正常白質部に複数の ROI をおいてその平均信号値を正常白質平均信号値とする方法。なお、ROI 法では、正常白質部に①脳の辺縁と脳溝が入り込んでいる領域を避ける、②脳室近傍は避ける、③病変部と思われる高信号部を避ける、④前頭葉、側頭葉、および、頭頂葉、あるいは後頭葉の左右それぞれに 3 個、7 個、3 個、の合計 26 個の 7×7 の ROI を置く、という 4 つのルールを適応した。

ヒストグラムピーク法

解析画像全体のヒストグラムを求め、そのヒストグラムピーク値から正常白質の平均信号値を推定する方法。

領域限定ヒストグラムピーク法

解析画像全体のヒストグラムピークが、正常白質の平均信号値を正しく表さない場合に、カラーコード化した画像を用いて、限局的に正常白質部を選定し、その選定領域のヒストグラムピーク値から正常白質の平均信号値を推定する方法。

III. 正常白質部平均信号値を用いた規格化による白質病変の定量評価方法

1. 正常白質部平均信号値を用いた規格化

ヒストグラムピーク法により求めた正常白質平均信号値を用いて、画像データを規格化した。規格化された画像の画素値は、正常白質部平均信号値に対する比で表現された数値に変換されることになる。数値をカラーコード化した例を図 18 に示す。正常白質の平均信号値 μ に対し、 0.2μ をスケールにしたカラーマップ画像であり、正常白質に比べ、白質病変と思われる高信号部が明瞭に表示されている。MRI 画像の信号値はグレースケール表示でグレーレベルは相対的な値である。正常白質の平均信号値で規格化しても相対的な値であることにはかわりはないが、規格化された信号値は正常白質平均信号値に対する比として意味の明確な数値となる。従って、このように規格化された値を用いると、白質病変の面積、病変内の規格化された信号値の分布、病変の平均規格化信号値などを定量的な数値として求めることが可能になり、経時的な病変の変化の定量的な把握や、異なる症例間での比較も可能な数値データになると考えられる。

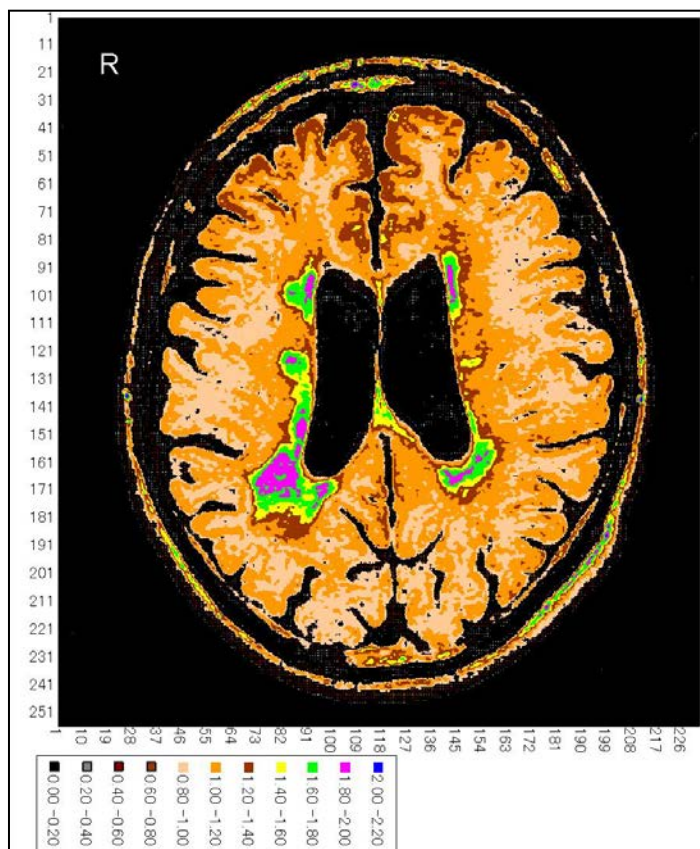
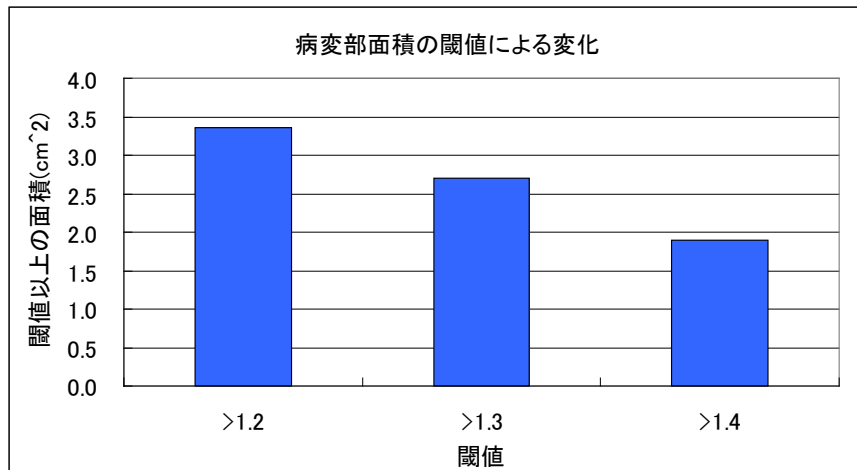


図 18 規格化カラーマップ画像（症例 12 の FLAIR 画像）

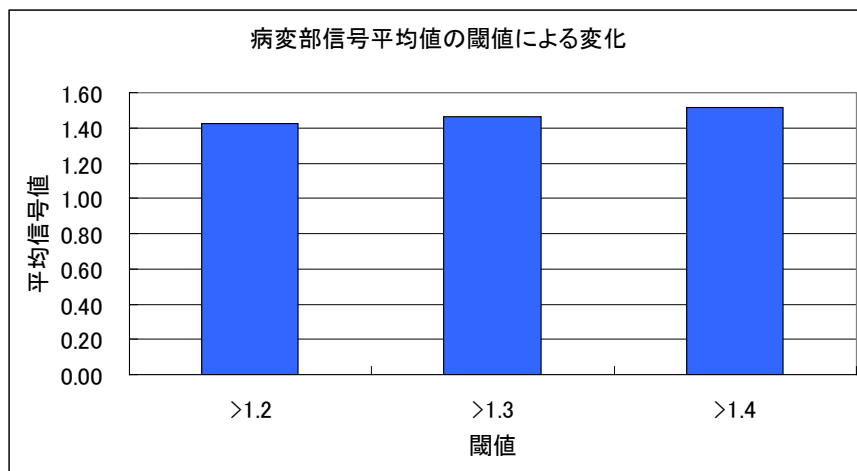
2. 白質病変の定量評価

これまでの研究において、信号値が定量的に扱われてこなかったため、正常白質に対してどれぐらい信号値が異なっていれば病変部とみなせるかという報告は見当たらない。したがって、正常白質平均信号値で規格化したデータが得られても、現時点では、適切な根拠の元で病変部の閾値を決めることは出来ない。そのため、以下では仮に閾値を、ある値に定めて病変部の定量評価を試みることにする。病変部の閾値が変われば定量評価の結果が変わることが予想される。そこで、病変部の閾値による定量化データの差異を論ずるため、病変部の閾値を、正常白質平均信号値の1.2倍、1.3倍、1.4倍とし、定量評価結果の変動を症例29で確認した。

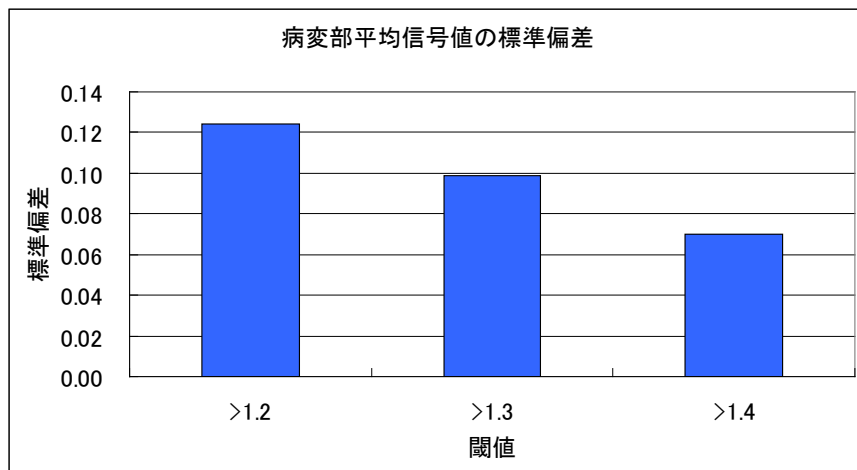
その例を図19(20頁)に示す。閾値を1.2, 1.3, 1.4と大きくするにしたがって病変部面積と標準偏差は次第に小さくなり、規格化平均信号値は次第に大きくなる。このように閾値によって定量評価結果が変わるが、今回は、病変部の閾値1.3と仮定して、定量評価を行うことにした。閾値を1.3とした理由は、図20(21頁)に示されるように、SPMにより判定された白質領域と規格化カラーマッピングの比較で、白質平均信号値で規格化した値が0.8~1.2の範囲で、ほぼSPMにより抽出された白質に対応していること、画像ヒストグラムのピーク近傍をガウス分布で近似すると標準偏差 σ が、ほぼ0.1となるため、 3σ (閾値1.3)以上離れると、正常白質部が含まれる可能性はほとんど無いと考えられたからである。図21(21頁)は、FLAIR画像の白質病変の定量評価の1例であり、規格化された白質病変部の画素値を用いて、病変部の規格化信号値合計、ピクセル数、面積、規格化平均信号値、標準偏差の5項目を頭部右側、左側、および全体について求めた。



(a) 病変部面積の閾値依存性



(b) 病変部規格化信号値の閾値依存性



(c) 病変部規格化信号値の標準偏差の閾値依存性

図 19 定量評価指標の閾値依存性の例 (症例 29)

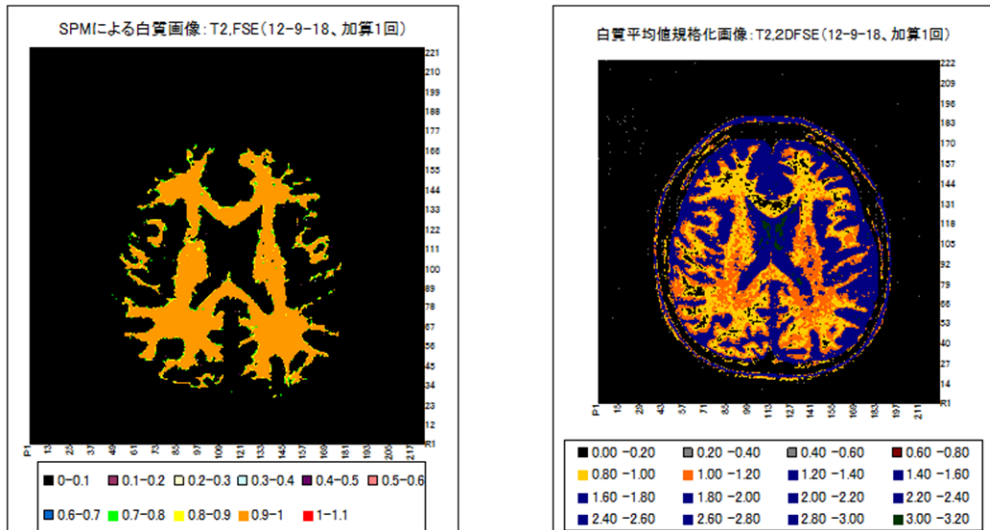


図 20 SPM により抽出された白質領域と規格化カラーマッピングの比較

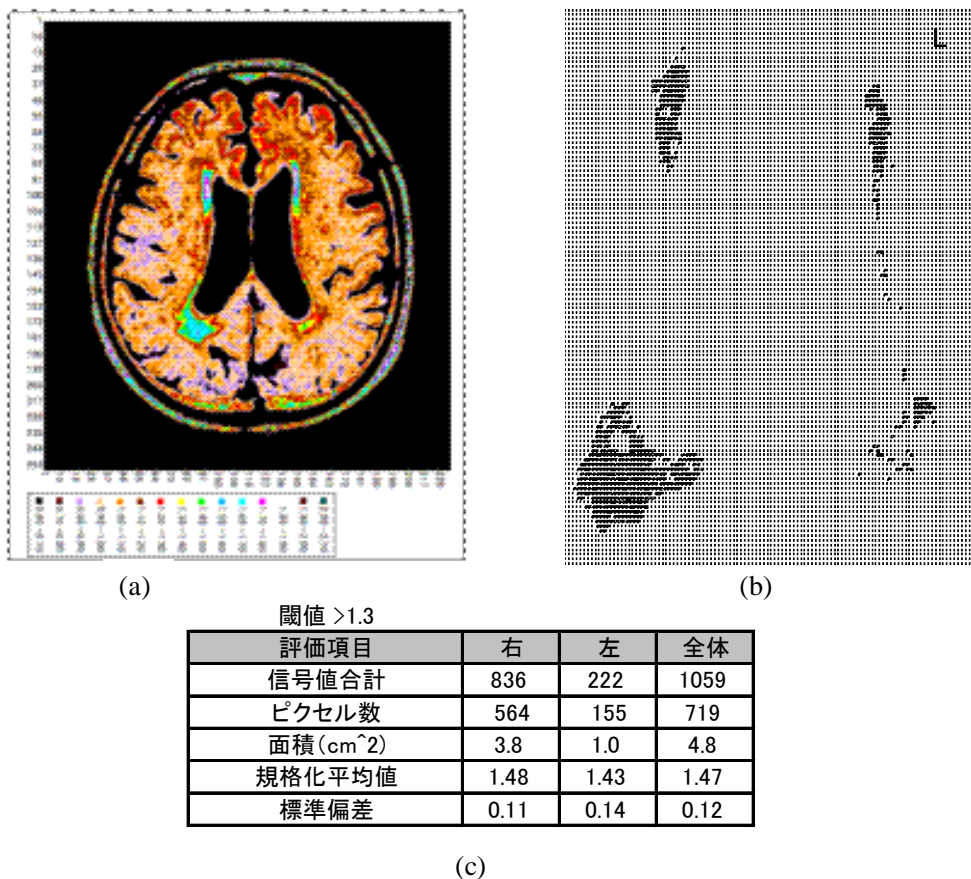


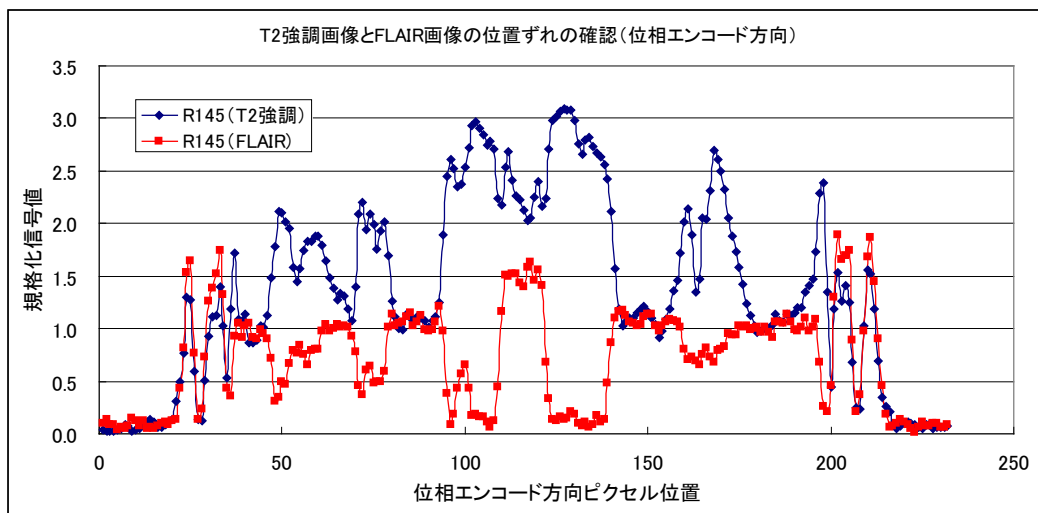
図 21 FLAIR 症例 29 での白質病変部の定量評価例
(a) 規格化カラーマッピング像 (b)抽出した病変部 (c)病変部の定量評価結果

3. T2 強調画像の定量評価

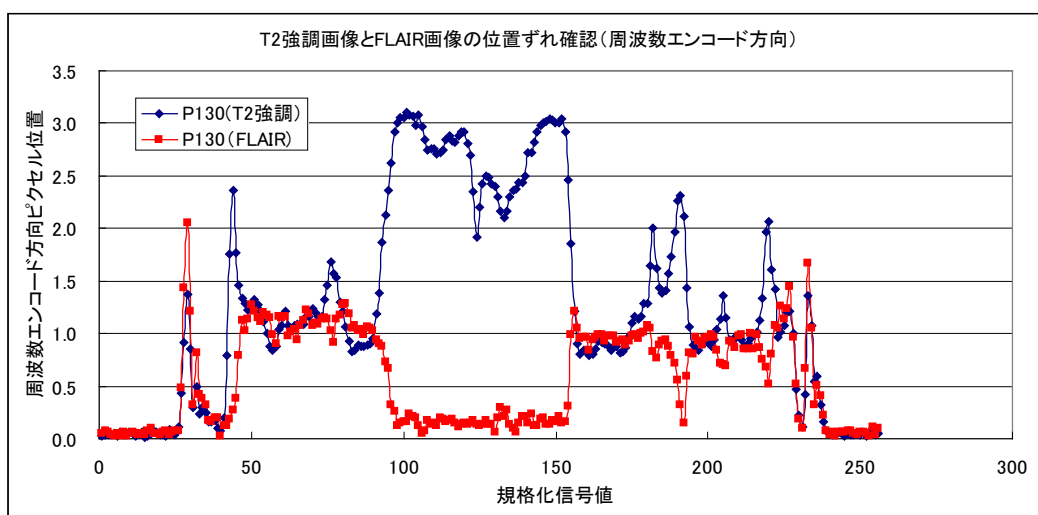
先行研究では、T2 強調画像を主に解析対象としているため、本研究でも T2 強調画像での検討も行った。評価対象画像が FLAIR 画像の場合は、脳室や脳脊髄液が低信号となるため、容易に、正常組織、あるいは、正常臓器との識別ができ解析が進められる。しかし、評価対象画像が T2 強調画像の場合は、脳室や脳脊髄液が、白質病変部と同じく高信号となるため、脳室に近接する病変の場合には病変と脳室との境界の識別が困難である。そこで、FLAIR 画像では脳室が低信号になることを利用して次のように対応することを考えた。

まず、FLAIR 画像、および、T2 強調画像のヒストグラムピーク値で、各々の画像を規格化する。次に、規格化された 2 つの画像を用い、画像間の位置ずれの有無を確認する。位置ずれ確認の例を図 22 (23 頁) に示す。画像間の位置ずれを無視できることが確認できたら、規格化された FLAIR 画像データと規格化された T2 強調画像データの両方を用い、FLAIR 画像で画素値が 0.8 以下の場合は FLAIR 画像の値、それ以外は T2 強調画像の値とする画像データを作成する。以上のようにして作成した T2 強調画像と FLAIR 画像の合成画像例を図 23 (24 頁) に示す。図 23 (a) は T2 強調画像、(b) は FLAIR 画像、(c) は合成画像である。こうして得られた画像では脳室や脳脊髄液が、FLAIR の 0.8 以下の低信号の画素値になり、それ以外は T2 強調のデータが残る。したがって、T2 強調では脳室も病変も同じく高信号になるため境界の判断が難しい脳室と病変の区分が、合成画像では容易に行える。この方法により、高信号の脳室と病変との境界の識別の問題に対応し、T2 強調画像の病変部の解析を行った。

解析を進めるにあたり、病変部と正常白質および脳室との識別は可能となったが、合成画像を作成する手技が複雑で手間がかかるため、白質病変の定量評価を考えた場合、FLAIR 画像の方が T2 強調画像より向いていると考えられたため、T2 強調画像解析は、定量評価のための解析が可能かどうかの検討として、3 症例のみ行った。その結果、図 24 (24 頁)、および図 25 (25 頁) に示すように、T2 強調画像での病変部の規格化平均信号値、病変部面積は、FLAIR 画像よりも大きな値となった。



(a)

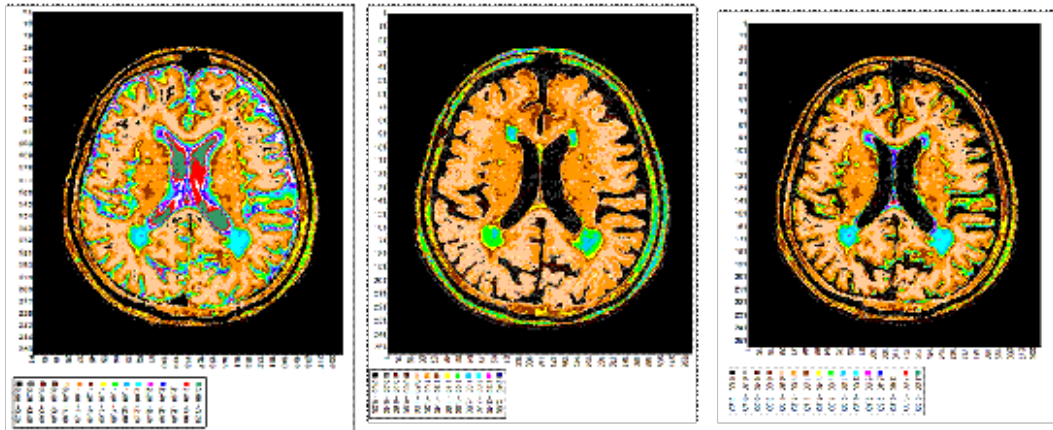


(b)

図 22 T2 強調画像と FLAIR 画像の位置ずれの確認

(a) 周波数エンコード方向座標 145 の位相エンコード方向規格化信号値

(b) 位相エンコード方向座標 130 の周波数エンコード方向規格化信号値



(a)T2強調規格化カラーマッピング画像 (b)FLAIR規格化カラーマッピング画像 (c)T2強調FLAIRの合成画像 (FLAIRで0.8以下のピクセルはFLAIR,それ以外はT2強調)

図 23 T2 強調と FLAIR の合成画像 (FLAIR で 0.8 以下のピクセルは FLAIR、それ以外は T2 強調)

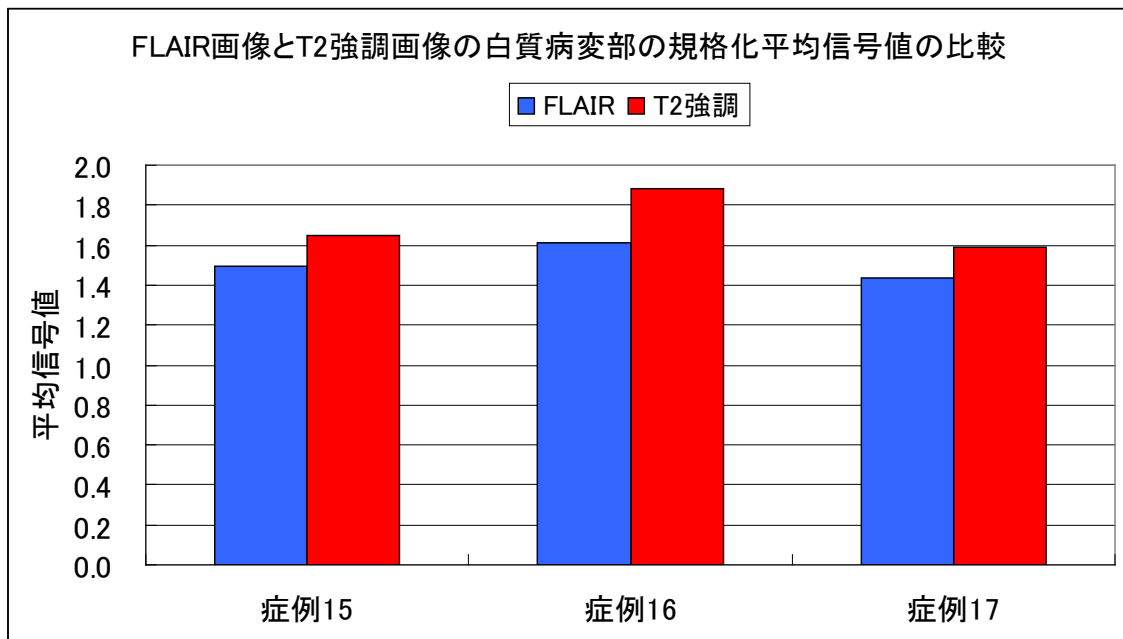


図 24 FLAIR 画像と T2 強調画像の白質病変部の規格化平均信号値の比較

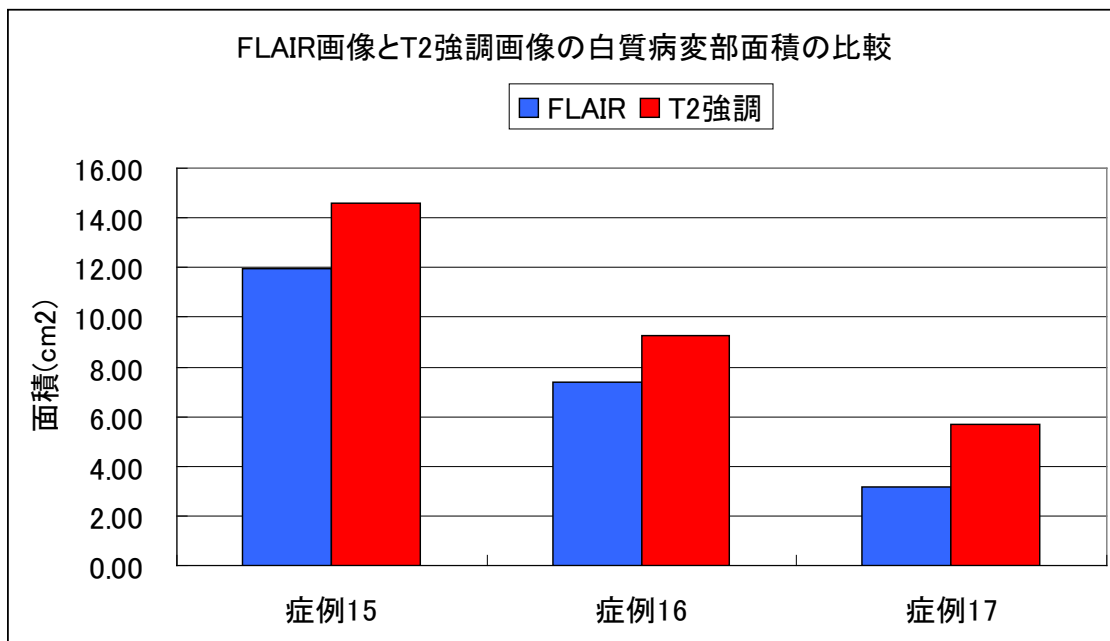


図 25 FLAIR 画像と T2 強調画像の白質病変部面積の比較

IV. 送受信感度の不均一性の影響について

画像内の信号値のバラツキを考えた場合、送受信感度の影響も考慮する必要がある。しかし、送受信感度は被写体内の誘電率、導電率とその分布の影響を受けるため、厳密に補正を行うことは困難である。そこで、厳密ではないが、一般に送受信感度の均一性評価に用いられている CuSO_4 濃度 0.06 重量%、 NaCl 濃度 0.20 重量%の比較的頭部組織に近い導電率の直径 17cm の硫酸銅円筒ファントム²⁸⁻³⁰⁾を、解析対象である FLAIR 撮像条件と全く同じ条件で撮像し、送受信感度の不均一性について検討した。図 26 は、不均一性の規格化画像への影響を考え、規格化した硫酸銅円筒ファントムデータのカラーマップと実際の解析した頭部臨床画像の 1 例を並べたものである。

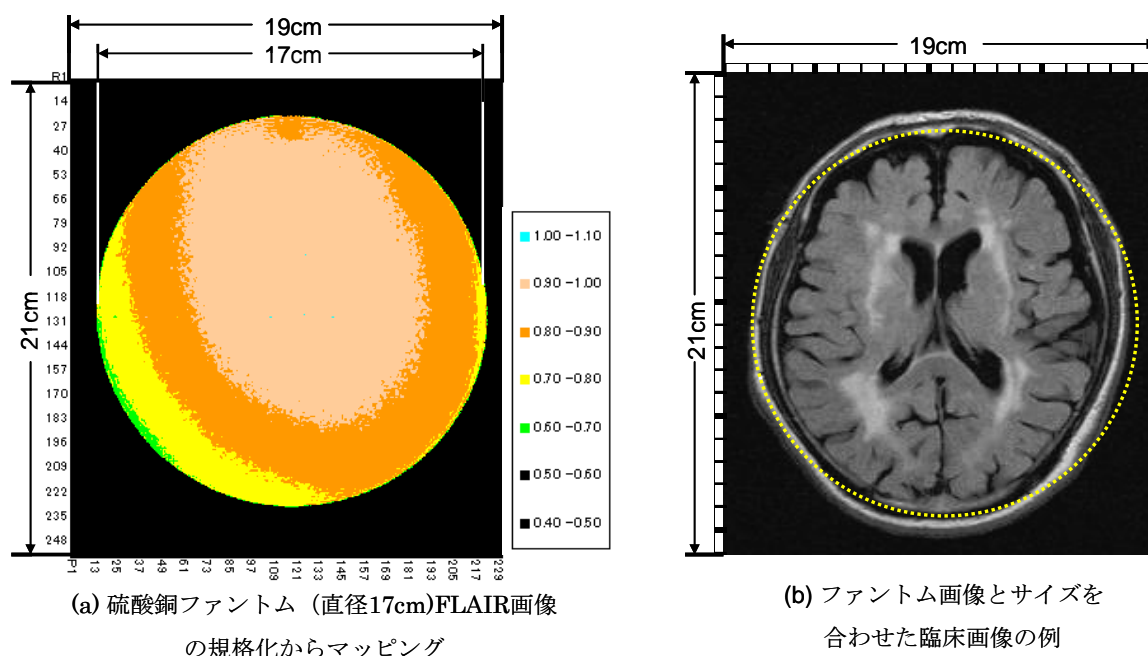


図 26 硫酸銅円筒ファントムの規格化カラーマップ画像(a)とサイズを合わせて表示した臨床画像例(b)

仮に、硫酸銅ファントムで得られた送受信感度の不均一性が頭部でも起こっていると仮定した場合に、定量化データがどの程度影響されるかを検討した 3 つの症例の結果を、表 1 (27 頁) に示す。硫酸銅ファントムデータを元に、感度補正マップを作成し、臨床頭部画像の元データに感度補正をかけた前と後の解析値では、病変部規格化信号値、病変部ピクセル数、病変部面積、信号値の平均値は 1% から 10%、病変部標準偏差では 20% 程変動するケースもあった。

表 1 感度補正前後の解析結果の誤差

症例14	感度補正前後の差(%)
信号値合計	1.4
ピクセル数	1.8
面積(cm ²)	1.8
平均値	0.4
標準偏差	7.3

症例39	感度補正前後の差(%)
信号値合計	8.8
ピクセル数	7.7
面積(cm ²)	7.7
平均値	1.2
標準偏差	5.6

症例42	感度補正前後の差(%)
信号値合計	11.7
ピクセル数	9.5
面積(cm ²)	9.5
平均値	2.4
標準偏差	23.1

V. 白質病変（無症候性白質病変群、認知症ありの白質病変群、多発性硬化症群） における定量評価の試み

考案した白質病変の定量化法により、無症候性白質病変群 14 症例、認知症ありの白質病変群 14 症例、多発性硬化症群 14 症例について定量評価を行った。今回の症例画像は、2008 年から 2014 年までの既存画像で、アーチファクトの少ない画像を選定した。なお、症例数については、無症候性、認知症ありの白質病変の既存画像が各々 14 症例のため、多発性硬化症も症例数を合わせて 14 症例とした。各症例の年齢、性別については、無症候性白質病変（60 歳代女性 2 例、70 歳代女性 1 例、80 歳代女性 1 例、60 歳代男性 1 例、70 歳代男性 8 例、80 歳代男性 1 例）、認知症ありの白質病変（70 歳代女性 1 例、80 歳代女性 3 例、90 歳代女性 1 例、70 歳代男性 7 例、80 歳代男性 2 例）、多発性硬化症（10 歳代女性 4 例、40 歳代女性 2 例、50 歳代女性 1 例、30 歳代男性 5 例、40 歳代男性 2 例）である。また、主な評価対象としたのは FLAIR 画像であり、全て同一条件で撮像した画像である。T2 強調画像については評価対象とした FLAIR 画像の中から 3 症例のみを取り上げて定量評価を行った。また、III-2「白質病変の定量評価」で述べたように、病変部の閾値として、どの値が妥当かは今後の課題であるが、ここでは仮に規格化信号値 1.3 以上を病変部とみなして病変部の定量評価を試みた。

なお、先に検討したように ROI 法で求めた正常白質平均信号値とヒストグラムピーク値から求めた値がほぼ同じであるが、ヒストグラムピーク法の方が容易なので、今後更に症例を積み重ねる場合との共通性を考慮して、ヒストグラムピーク法で求めた値を用いて規格化した。ここで、解析した 42 症例の内、領域を限定してヒストグラムピーク法を適用したのは 3 症例で、いずれも多発性硬化症の症例である。

以下に解析結果を示す。図 27 (29 頁)、図 28 (30 頁)、図 29 (30 頁) は、それぞれ、病変部面積、規格化平均信号値、規格化平均信号値の標準偏差を、無症候性白質病変、認知症ありの白質病変、多発性硬化症のグループごとに整理したものである。無症候性白質病変では、病変部の面積は $3.2\sim 13.6\text{cm}^2$ 、規格化平均信号値は $1.44\sim 1.61$ 、標準偏差は $0.11\sim 0.19$ の範囲で変動している。認知症ありの白質病変では、病変部の面積は $1.6\sim 14.9\text{cm}^2$ 、規格化平均信号値は $1.47\sim 1.59$ 、標準偏差は $0.12\sim 0.21$ の範囲で変動し、多発性硬化症では、病変部の面積は $1.3\sim 22.9\text{cm}^2$ 、規格化平均信号値は $1.48\sim 1.84$ 、標準偏差は $0.14\sim 0.24$ の範囲で変動している結果となった。

また、各グループの、病変部面積、病変部規格化平均信号値、病変部標準偏差の 3 項目についての相関性、および、有意差の検定を行った。無症候性白質病変では、病変部面積に対する、病変部規格化平均信号値、病変部標準偏差の相関係数は、それぞれ、 0.47 、 0.29 で中程度、および、弱い正の相関性があり、病変部面積が大きくなるほど、病変部規格化平均信号値や病変部標準偏差も大きくなる傾向が見られた。また、病変部規格化平均信号値と病変部標準偏差の相関係数は、 0.90 で強い正の相関を認めた。

認知症ありの白質病変では、病変部面積に対して、病変部規格化平均信号値は相関係数 0.44 で中程度の正の相関性が見られたが、病変部標準偏差は相関係数が -0.04 で相関は認められなかった。病変部規格化平均信号値と病変部標準偏差の相関係数は 0.81 で強い正の相関があった。多発性硬化症では、病変部面積に対して、規格化平均信号値と病変部標準偏差の相関係数は、それぞれ

-0.13,-0.03 で相関は認められなかった。病変部規格化平均信号値、病変部標準偏差の相関係数は0.73 で強い正の相関が見られた。

さらに、各グループ同士での有意差検定を行った結果、病変部面積は、無症候性白質病変に対して、認知症あり白質病変、および、多発性硬化症の P 値は、それぞれ、0.83、0.54、認知症あり白質病変と多発性硬化症の P 値は 0.46 で、すべてのグループ間で有意差は無かった。病変部規格化平均信号値では、無症候性白質病変と認知症あり白質病変が、多発性硬化症に対して、P 値はそれぞれ、0.0065、0.0064 で有意差があったが、無症候性白質病変と認知症あり白質病変の P 値は0.90で有意差は無かった。病変部標準偏差では、無症候性白質病変と認知症あり白質病変が、多発性硬化症に対して、P 値はそれぞれ、0.0087、0.0009 で有意差有り、無症候性白質病変と認知症あり白質病変の P 値は 0.83 で有意差無しの結果となった。

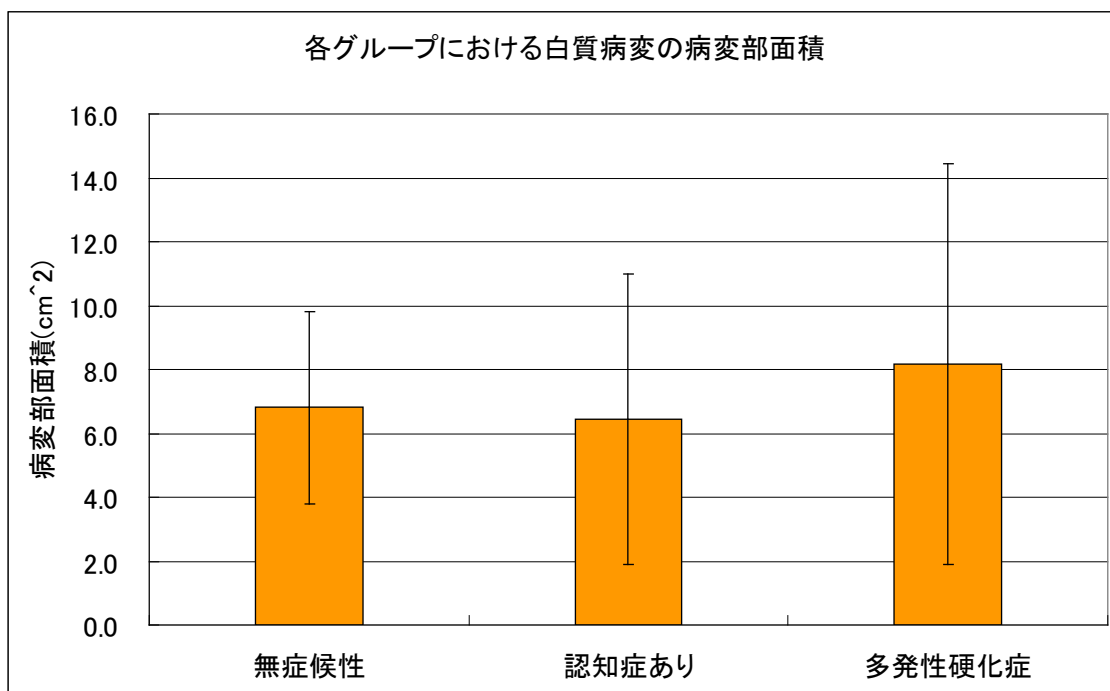


図 27 白質病変の各症例群における病変部面積の定量解析結果

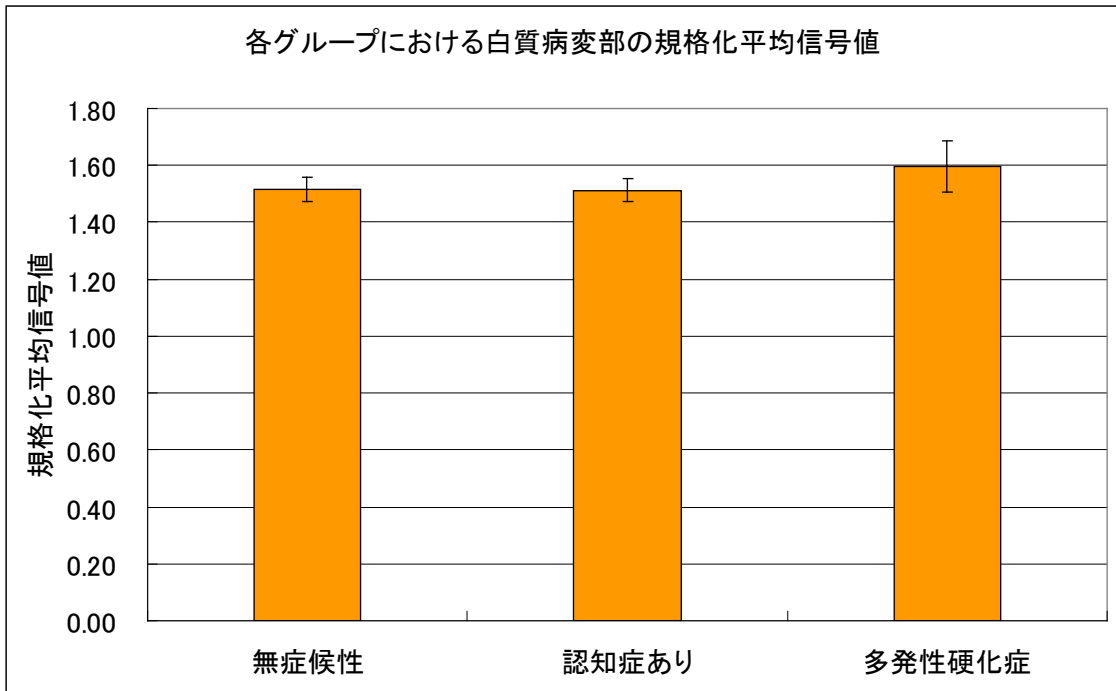


図 28 白質病変の各症例群における規格化平均信号値の定量解析結果

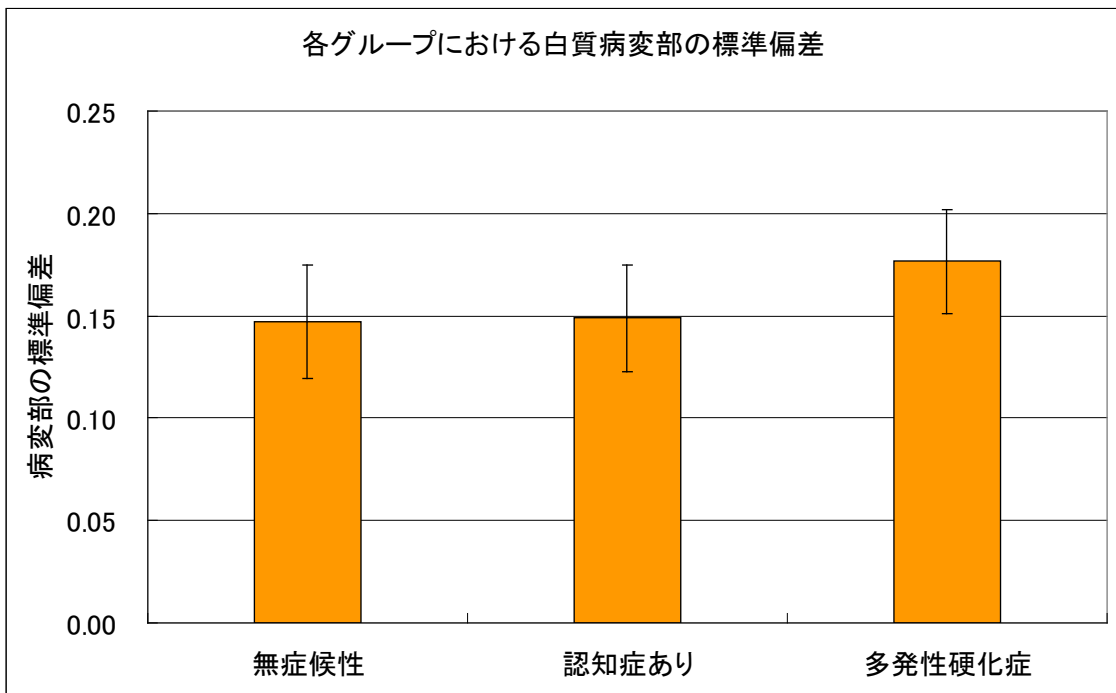


図 29 白質病変の各症例群における規格化平均信号値の標準偏差

VI. 考察

1. 正常白質の平均信号値の求め方について：ROI法とヒストグラムピーク法の比較

正常白質の平均信号値を求める方法について、FLAIR画像とT2強調画像を対象にROI法とヒストグラムピーク法の検討を行った結果、ROI法の平均信号値とヒストグラムピーク値はかなり良く一致した。

ヒストグラムピーク値がROI法による白質平均信号値とほぼ同じ値になる条件としては、①断面上で白質が多く面積を占めること、②仮に大きな面積を占める組織が他にあってもその信号値が白質信号値とは十分離れていること、の2つが考えられる。FLAIR画像、T2強調画像では殆どのケースでこれらの条件が満たされているためにヒストグラムピーク法でROI法とほぼ同じ値が得られたものとする。したがって、どちらの方法を使用しても正常白質の平均信号値は求まるが、ROI法ではSPMにより判定した白質部を利用し、多数のROIを一定のルールにしたがって画像データ上に配置し、白質領域画像各ROI内のデータを読み込んでその平均値を求めるという作業手順に時間がかかり、手技も複雑である上、一定のルールにしたがっているとはいえROIの置き方で多少の変動は起こりうる。

一方、ヒストグラムピーク法では殆どのケースで各々の画像で一義的にピーク値が定まり、極めて容易に求めることが出来る。まれに頭頂部に近い断面で、今回は42例中3例で、ヒストグラムピークが単峰特性を示さないため領域を限定してヒストグラムピークを求める必要があったが、全体としては、ヒストグラムピーク法が第一に選択すべき方法と考えられた。

2. 領域限定ヒストグラムピーク法が適用となった症例について

領域限定ヒストグラムピーク法を適応した3症例は、いずれも多発性硬化症であった。領域限定ヒストグラムピーク法を適応した3症例(症例2,4,5)は、頭頂部よりの脳室を含まないスライス断面画像であった。また、症例6,13は、脳室レベルより頭頂部よりのスライス画像であったにも関わらず、ヒストグラムピークは、きれいな単峰特性を示した。これらの原因としては、「ヒストグラムピーク法で正常白質平均信号値を推定する方法」で述べたように、頭頂部付近、または、脳室レベルから少し離れたスライス位置では灰白質の寄与の影響の差異が考えられる。

図30(32頁)は、脳室レベルより頭頂部よりだった症例画像の縦断像を再構成したものである。2D撮像画像データから、脳室と病変部が確認できるように再構成しているためMPR作成画像の空間分解能は低くなってしまいが、脳室より、頭頂部よりに白質病変部の位置は確認できる。また、図31(32頁)は、実際の解析した断面画像の位置を確認した冠状断面の再構成画像であり、脳室より頭頂部よりと確認できる。図32(33頁)は、症例14、29、および、正常頭部画像2例の4例において、SPMで白質と灰白質が判定された画像の中から、脳室を含む断面から頭頂部に向かって、7mm間隔で5断面を選び、実際にSPMで白質と判定されたピクセル数と灰白質と判定されたピクセル数の比を求めたものである。この図から、脳室を含む断面から頭頂部に向かって灰白質に対して白質の割合が減少していくことが分かる。同時に白質と灰白質の比には個人差もあることが分かる。以上から、脳室から頭頂部に向かって、白質と灰白質の割合が異なってくるため、灰白質の影響が大きくなってヒストグラムピークの形状に灰白質の影響が出てくる可能性が

あること、および、その程度には個人差もあるために頭頂部に近い断面でも白質主体のヒストグラムピークが得られる場合もあると考えられることが分かった。従って、解析画像が頭頂部付近で画像全体のヒストグラムがきれいな単峰特性を示さない場合には、領域限定ヒストグラムピーク法を適用するべきと考えられる。

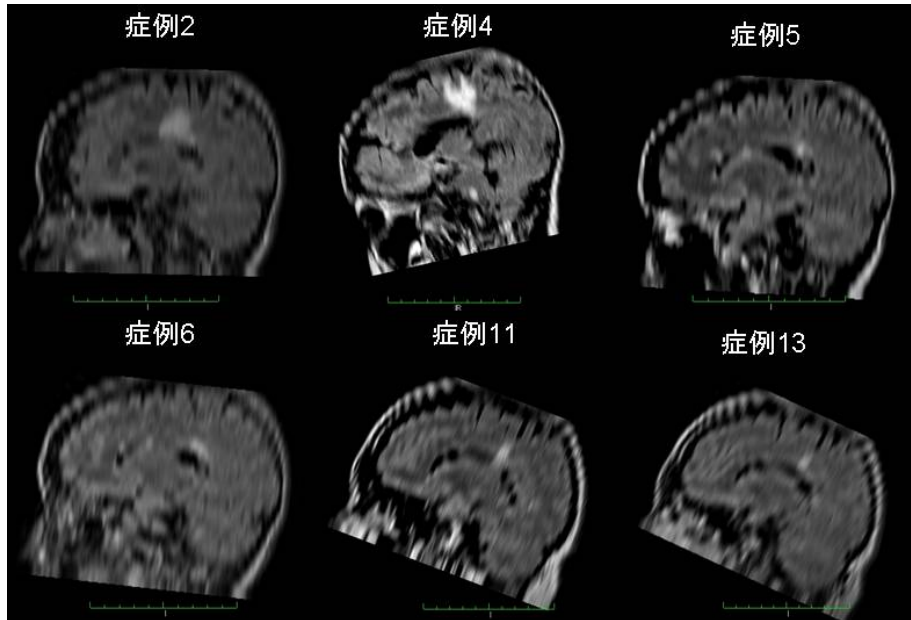


図 30 解析対象画像が頭頂部付近だった症例画像の MPR 縦断像

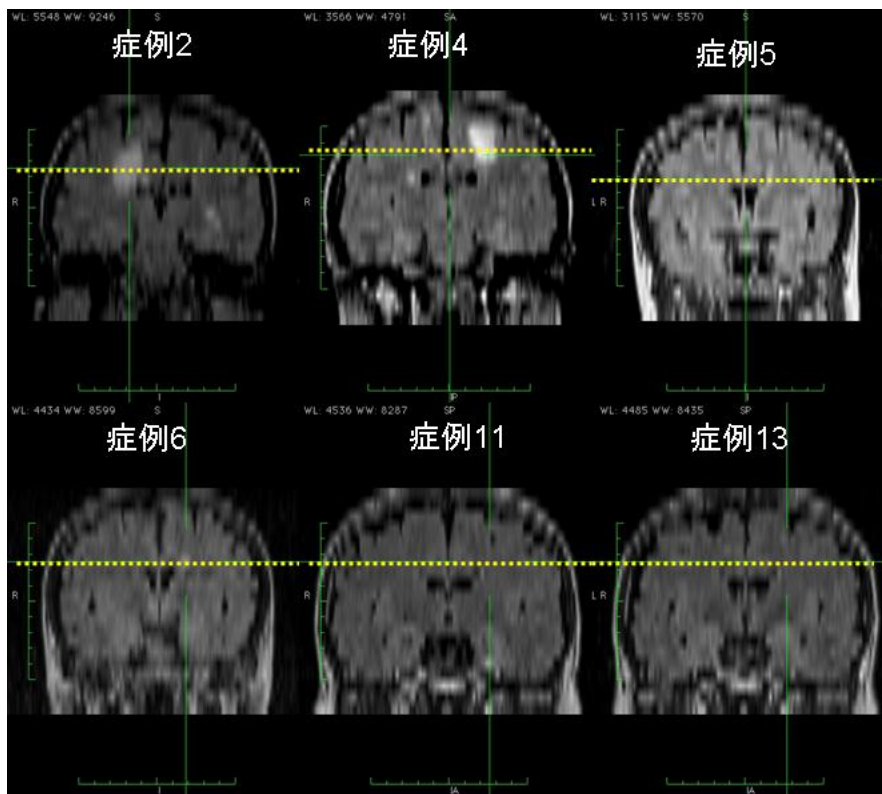


図 31 解析対象画像が頭頂部付近だった症例画像の断面位置 (黄色の点線)

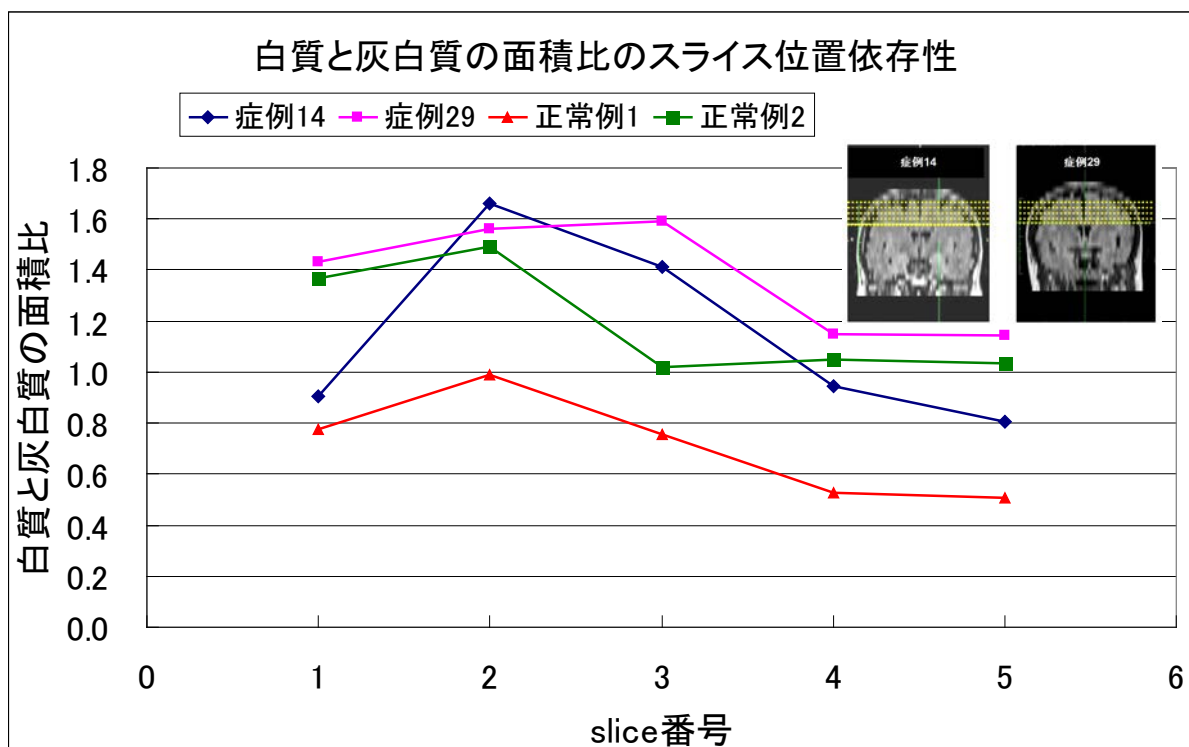


図 32 白質と灰白質の面積比のスライス位置依存性 (slice1 は脳幹部よりの脳室レベル、slice2 以降はスライス番号が大きくなるにつれて 7mm ステップで頭頂部に近づくスライス)

3. 白質病変の定量評価について

白質病変の閾値を 1.3 と仮定して全ての症例の定量評価を行った。白質病変の定量評価は、病変部の規格化信号値合計、ピクセル数、面積、規格化平均信号値、標準偏差の 5 項目を頭部右側、左側、および全体について行った。解析対象画像が FLAIR 画像の場合は、脳室や脳脊髄液が、白質病変部の高信号とは異なる低信号となるため、容易に解析を進めることが可能であった。一方、T2 強調画像の場合は、脳室や脳脊髄液が、白質病変部と同じく高信号となるため、脳室に近接する病変部の識別が困難であったため、脳室や脳脊髄液が、FLAIR 画像と同じ低信号の画素値になり、それ以外は T2 強調のデータが残るような T2 強調画像と FLAIR 画像の合成画像を作成して 3 症例に限定して解析を行った。しかし、この作業は、手技が複雑であり、手間もかかるため、白質病変の定量解析には FLAIR 画像が向いていると考えられた。

また、FLAIR 画像と T2 強調画像で同一白質病変の規格化平均信号値を比較すると、T2 強調画像の方が大きな値を示した。これは日本脳ドッグガイドライン 2014 をはじめ、一般的に白質病変は、T2 強調画像では、正常白質部に比べて「薄い高信号」、FLAIR 画像では「明瞭な高信号」とされているのに対して、正常白質の平均信号値で規格化した画像での白質病変は、T2 強調画像の方が規格化平均信号値は FLAIR 画像より大きな値となり、一見矛盾していることのように見える。図 33 (34 頁) は、症例 15 で解析に用いた FLAIR 画像と T2 強調画像のヒストグラムを比較した例であり、図が示す通り、正常白質の画像上の信号値を示すピークの位置は T2 強調画像の方が小さいことが分かる。これは T2 強調画像では白質よりも大幅に高信号になる脳室を適切な信号値として表現するために画像上の信号配分をしているため、脳室が低信号になる

FLAIR とは白質に対する画像上の信号配分が異なっているためと考えられる。

なお、この図では T2 強調画像のヒストグラムピークのピクセル数が FLAIR 画像のピークのおよそ 1.5 倍になっているが、これは T2 強調画像と FLAIR 画像のマトリックス数が異なりピクセル面積比が 1.56 であるためであり、ピークを示す面積としては T2 強調画像と FLAIR 画像でほぼ等しいことが分かる。

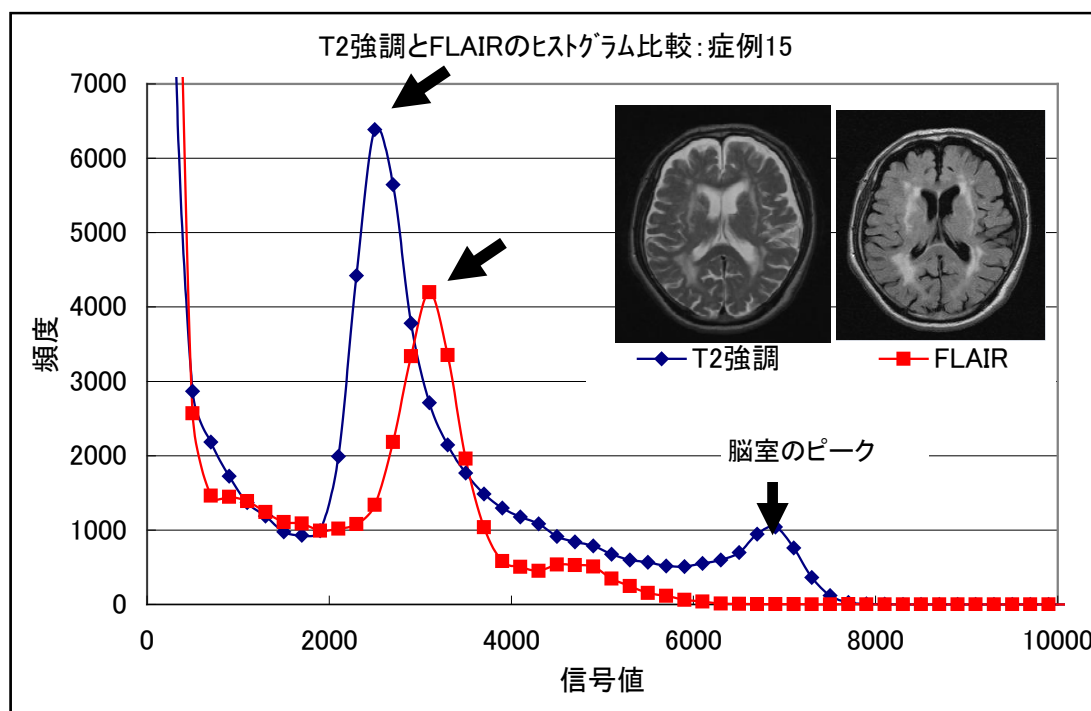


図 33 FLAIR 画像と T2 強調画像の信号値の比較

4. 送受信感度の不均一性の影響について

硫酸銅ファントムデータを元に、感度補正マップを作成し、臨床頭部画像の元データに感度補正をかけた前と後の解析値では、病変部規格化信号値、病変部ピクセル数、病変部面積、信号値の平均値は 1% から 10%、病変部標準偏差では 20% 程変動した。これらの不均一性の影響が頭部でも起こっていると仮定した場合、送受信感度の影響を考慮して、補正することも念頭に置いておく必要がある。

5. 各グループでの白質病変定量評価の比較について

本研究により考案した白質病変の定量化法により、無症候性白質病変群 14 症例、認知症ありの白質病変群 14 症例、多発性硬化症群 14 症例の解析を行うことができた。解析対象画像は、すべて同一条件で撮像した FLAIR 画像である。これまで、白質病変の症例間の比較などは行うことは容易でなかったが、今回の方法での定量解析が可能となったことで、無症候性白質病変、認知症ありの白質病変、多発性硬化症の各グループ内での病変部の面積、規格化平均信号値、標準偏

差の3項目についての相関性、および、各グループ間での有意差の検定を行うこともできた。

今回、評価対象とした無症候性と認知症有りの白質病変群は、脳室周囲白質病変（PVH）と深部皮質下白質病変(DSWMH)が混在し、グレード分類についても1~4が混在していたため⁴⁾、今後は、脳室周囲白質病変と深部皮質下白質病変、および、白質病変部のグレードの分類を分けて解析症例を増やしていき、さらに詳細な定量評価することにより、病変部の病状と実際の症状の相関性が分かり、画像診断の向上が考えられる。また、多発性硬化症の場合には、病変部の激しい経時変化による病態変化を、その時の症状と比較しながら診断し、治療方針に役立つことが考えられる。

VII. 結論

今回、頭部 MRI 画像の正常白質平均信号値を基準として用いた、大脳白質病変の定量評価を試みた。正常白質部の平均信号値を求める方法としては、ROI 法とヒストグラムピーク法の 2 つの方法を考案した。いずれの方法でもほぼ同じ値が得られたが解析する方法の簡便さや、再現性から、ヒストグラムピーク法が適していると考えられた。ただし、頭頂部よりのスライス断面画像の場合には、脳室を含む断面画像に比べ、白質に対する灰白質の割合が大きくなるために、ヒストグラムピークが単峰特性でなく、ヒストグラムピーク値が正常白質平均信号値を表さない場合もあったが、白質領域を限定してヒストグラムピーク法を適用することにより ROI 法とほぼ同じ正常白質平均信号値が得られた。

個々の臨床画像について、求めた正常白質の平均信号値で規格化した画像により、白質病変の定量評価を試みた。正常白質平均信号値からどれだけ変化したところから病変とみなすかという閾値の設定によって病変部の面積、規格化平均信号値、病変部信号値の標準偏差等は変化する。今回は、規格化画像の病変部の閾値を正常白質部がほとんど含まれないと推定される 1.3 として定量評価を行った。ただし、経験豊富な放射線科医、脳神経内科医、脳神経外科医による境界設定と比較検討するなど、病変部の閾値については今後の検討が必要であると考えている。

評価した臨床画像の殆どが FLAIR 画像であるが、そのうち 3 症例については T2 強調画像の評価も行った。FLAIR 画像と T2 強調画像を比較すると、脳室と脳室に接する病変部との識別の問題が無い FLAIR 画像の方が容易に解析でき、定量評価には FLAIR 画像が向いていると考えられた。

定量評価の項目は、白質病変部の規格化平均信号値、ピクセル数、面積、標準偏差とし、無症候性白質病変群 14 症例、認知症ありの白質病変群 14 症例、多発性硬化症群 14 症例の計 42 例について定量評価を行った。各グループ内での、病変部規格化信号値、面積、標準偏差の相関性や、各グループ間での有意差についての検討も可能であった。以上から、ヒストグラムピーク法、および、領域限定ヒストグラムピーク法で求めた正常白質部の平均信号値を用いて規格した FLAIR 画像による解析方法により、白質病変の定量評価は十分可能と考えられた。ただし、定量化に与える送受信感度の不均一性の影響については、今後の検討が必要であると考えられた。

これまでに、「はじめに」で述べたように、白質病変の自動検出におけるコンピュータ支援画像診断についての研究は多数行われているが、システム自体の難しいアルゴリズムを理解する知識の必要性、施設の予算の問題などで、すべての施設で利用することは困難である。それに比べ、今回、提示した定量評価法は、これまで研究されてきた難しいアルゴリズムを要する白質病変検出法とは異なり、正常白質部の信号値を基準に規格化した画像で、白質病変を解析するというシンプルなアルゴリズムと、放射線科医、神経内科医、脳神経外科医が日常的に行っている、正常白質と白質病変との信号値の差による視覚的診断方法に対応したアルゴリズムであり、臨床の場で容易に行うことが可能である。また、規格化された画像は、カラーコードマップ画像のため、日常検査で使用されているグレースケール表示画像よりも病変部が見やすいため、検査を施行している診療放射線技師、または、臨床画像をあまり見慣れていない研修医などでも、病変を発見しやすいことがメリットである。更に、この評価方法は、撮像条件が同じであれば、これまで困難であった、①異なる時期の画像間での比較、②白質病変の経時変化、を定量評価することにより、病態変化も把握でき、白質病変に対する治療効果判定などにも貢献できるものと考えられる。

VIII. 今後の課題

本研究で考案した白質病変の定量評価法は、現時点では、臨床の場で容易に行うことが可能であるが、解析するまでに、元の数値データを画像変換する作業が必要である。ソフトの開発で仮に規格化カラーマップ画像変換などが自動的に即座に提示できるようになれば、更に、臨床の場で使い易くなり、白質病変の診断の助けとなると考えられる。

VII. 謝辞

本論文の研究成果をまとめるまでの間、佐々木博教授には、わがままな筆者の研究テーマの選択にもかかわらず暖かく見守っていただき、論文のとりまとめに至るまで、ご指導ご鞭撻を賜りました。心より厚く御礼申し上げます。また、研究成果のとりまとめにあたって多くのご教示を賜りました、さいたま市立病院院長の窪地先生、放射線科の先生方、神経内科の先生方、脳神経外科の先生方、診療放射線技師、臨床検査技師、臨床工学技士の皆様、および、東芝メディカルシステムズ株式会社、株式会社アスト商品開発部の皆様には、心より御礼申し上げます。

文献一覧

- 1) Sarah E.Vermeer, Monika Hollander, Ewoud J, et al. Silent brain infarcts and white matter lesion increase stroke risk in the general population:the Rotterdam Scan Study. *Stroke* 2003;34:1126-1129
- 2) Bokura H,Kobayashi S,Shuhei Y. et al. Silent brain infarction and subcortical white matter lesions increase the risk of stroke and mortality: A prospective cohort study. *J Stroke Cerebrovascular Diseases* 2006;15:57-63
- 3) 篠原幸人,小川彰, 鈴木則宏ら.脳卒中治療ガイドライン 2009.東京:協和企画,220-222
- 4) 日本脳ドック学会,脳ドックの新ガイドライン作成委員会〔編〕.脳ドックのガイドライン 2014.改訂・第4版.札幌:響文社,2014:38-47,55-58
- 5) 山内浩.虚血性大脳白質病変と認知機能障害. *神経心理学* 2002;18(1):21-26
- 6) Itasaka S, Miki Y, Tomimoto H, et al. Appearance of leukoaraiosis may be attenuated with compression by a chronic subdural hematoma. *Eur J Radiology* 2004;49:193-7
- 7) 山本憲,伏見育崇,三木幸雄ら. 神経疾患とMRI.葉の知識 2005;56(2):22-25
- 8) 三輪宜一.大脳白質病変と動脈硬化度. *血圧* 2008;15(8):664 -665
- 9) ト蔵浩和.無症候性脳梗塞と無症候性白質病変の画像診断.Update *分子血管病* 2009;8:63-66
- 10) 新堂晃大,富本秀和.白質病変;皮質下血管性認知症,Binswanger 型脳梗塞を中心に. *Anti-aging Science* 2009;1(1):57-62
- 11) 中野高広,大熊洋.揮無症候性脳梗塞と深部白質病変. *脳神経外科速報* 2011;21(2):162-167
- 12) Sarah E.Vermeer, M.D, Ph.D, et al. Silent Brain Infarcts and the Risk of Dementia and Cognitive Decline. *New Engl J Med* 2003;348:1215-1222
- 13) Prins ND, Dijk EJ, Heijer T, et al. Cerebral white matter lesions and the risk of dementia. *Arch Neurol* 2004;61:1531-1534
- 14) Smith EE, Egorova S, Blacker D, et al. Magnetic resonance imaging white matter hyperintensities and brain volume in the prediction of mild cognitive impairment and dementia. *Arch Neurol* 2008;65:94-100
- 15) Debette S, Markus HS. The clinical importance of white matter hyperintensities on brain magnetic resonance imaging:systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010;341:c3666
- 16) Warfield S,Dengler J,Zaers J, et al. Aautomatic identification of gray mater structures from MRI to improve the segmentation of white matter lesions. *J Image Guid Surg* 1995;1:326-338
- 17) Wells WM, Kikinis R, Grimson WEL, et al. Adaptive segmentation of MRI data. *IEEE Trans Med Imaging* 1996;15:429-442
- 18) Guttman CR, Kikinis R, Anderson MC, et al. Quantitative follow-up of patients with multiple sclerosis using MRI. reproducibility. *J Magn Reson Imaging* 1999; 9(4):509-518
- 19) Wei X,Warfield SK,Zou KH,et al. Quantitative analysis of MRI signal abnormalities Of brain white matter with high reproducibility and accuracy. *J Magn Reson Imaging* 2002;15(2):203-209
- 20) Goldberg-Zimring D, Achiron A, Guttman CR, et al. Three-dimensional analysis of the geometry of individual multiple sclerosis lesions:detection of shape changes over time using spherical harmonics. *J Magn Reson Imaging* 2003;18(3):291-301

- 21) Clifford R Jack Jr, Peter CO'Brien, Daniel W Rettman, et al. FLAIR histogram segmentation for measurement of leukoaraiosis volume. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2001;14:668-676
- 22) 國枝琢也,内山良一,原武史ら. 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* 2008;26(1):39-47
- 23) 内山良一,井篤,横山龍二郎ら. MR 画像におけるラクナ梗塞の検出法. *電子情報通信学会論文誌* 2007;J90-D(7):1820-1829
- 24) 山下泰生,有村秀孝,土屋一洋ら. MR 画像に基づいた脳血管性認知障害の虚血病変領域の自動検出法の開発. *信学技報* 2007;MI2006-168:41-44
- 25) 立永謹,日浦有樹,川下郁生ら. 頭部 MR 画像における多発性硬化症のコンピュータ支援システムの開発. *日本放射線技術学会誌* 2014;170(3):223-229
- 26) 日本神経治療学会. 多発性硬化症の治療ガイドラインまとめ.
https://www.jsnt.gr.jp/guideline/img/meneki_7.pdf 2014.08.01
- 27) 佐藤吉海,藤田功,佐々木博. MRI 頭部臨床画像における SNR 測定についての検討—計測値への組織の不均一性とモーションアーチファクトおよび撮像法の影響—. *国際医療福祉大学学会誌* 2013;18(2):68-76
- 28) Joseph G. Och, Geoffrey D. Clarke, Wladyslaw T. Sobol, et al. Acceptance testing of magnetic resonance imaging systems: Report of AAPM Nuclear Magnetic Resonance Task Group No.6. *Med. Phys* 1992;19(1):217-229
- 29) Hirokazu Kato, Masahiro Kuroda, Koichi Yoshimura, et al. Composition of MRI phantom equivalent to human tissue. *Med. Phys* 2005;32(10):3199-3208
- 30) 畑田寛久,関野正樹,上野照剛. FEM に基づいた MRI 撮像時の脳内 RF 電磁界分布. *日本応用磁気学会誌* 2005;29:364-367