

令和元年6月17日現在

機関番号：14603

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K01411

研究課題名(和文)CT画像からの筋線維走行分布の推定と線維走行統計モデルの構築

研究課題名(英文) Estimation of patient-specific muscle fiber arrangement using clinical CT and statistical modeling of the fiber arrangement

研究代表者

大竹 義人 (OTAKE, Yoshito)

奈良先端科学技術大学院大学・先端科学技術研究科・准教授

研究者番号：80349563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、骨格筋内部の微細構造である筋線維の三次元的な走行を、in-vivoで計測可能なCT画像から再構築する事を目的とした。従来筋線維のin-vivo解析は、撮影範囲の小さな拡散テンソルMRIと超音波画像の二つに限られていたが、本研究は第三の方法として、広範囲の臨床領域に適した臨床用CTを用いる新しい手法を開拓した。まず遺体標本から作製した連続切片画像から信頼性の高い三次元線維走行モデルを構築し、これをCT画像に位置合わせする頑健性の高いアルゴリズムを開発した。遺体のCT画像で推定結果の定量評価を行うと共に、大規模な下肢CTデータベースを用いて筋線維走行の被験者間のバラつきを調べた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は臨床用CTから、従来の解析対象より一段階微細な構造である「筋線維束」の抽出に挑戦した。遺体から作製した信頼性の高い三次元線維走行モデルを事前知識として用いる事で、ノイズの多いCT画像から安定な線維走行解析を可能とした。ここで得られた被験者個別の筋線維走行を反映した次世代骨格筋モデルによる力学シミュレーションは、整形外科や歯科、スポーツ医学におけるバイオメカニクス解析へ応用可能である。また、人間工学を考慮したデザインや自動車の衝突による人体へのダメージの解析など、様々な産業分野でも、生体シミュレーションは中核をなす基礎科学でありこれらの分野への波及効果も期待できる。

研究成果の概要(英文)：We aimed at in-vivo measurement of muscle fiber arrangement in skeletal muscles from patient-specific CT. Conventionally, the in-vivo muscle fiber analysis is limited to diffusion tensor MRI and ultrasound images. This study explored a third method using CT in order to allow much larger field-of-view and apply to broader clinical applications. We created a high-fidelity 3D muscle fiber template from cryo-section images derived from cadavers. Then, we developed a robust registration algorithm that non-rigidly register the template to CT images to estimate the patient-specific muscle fiber arrangement. The estimated results were quantitatively evaluated by CT image of the cadaver. The developed algorithm was applied to a large-scale database of clinical CT and variation in the muscle fiber arrangements was analyzed. The muscle fiber arrangements can be applied in biomechanical simulation in orthopedic surgery, rehabilitation medicine, as well as ergonomic design in industry, and so on.

研究分野：医用画像解析

キーワード：生体シミュレーション 筋骨格力学解析 筋線維走行モデリング バイオメカニクス解析

### 1. 研究開始当初の背景

骨格筋は筋線維束 (直径数 mm)、筋線維 (10~100 μm)、筋原線維 (約 1 μm) の大きく三つのスケールの階層構造から成る (図 1a)。骨格筋内部の微細な線維の走行を in-vivo で解析する方法は、従来 MRI (拡散テンソル画像) [1] と超音波画像 [2] の二つしかなかった。本研究では、第三の方法として、より広範囲の臨床領域に適した臨床用 CT を用いる新しい手法を開拓した。

これまで、運動障害の原因解明や整形外科の治療計画において、骨格筋をひも状に簡易化したモデルによる力学シミュレーションが行われてきたが、より精度の高いシミュレーションを行うためには、被験者個別の筋線維走行を反映した次世代の骨格筋モデルが必須となる [3]。

心筋や大腿部の一部のような、撮影対象範囲を小さく絞った場合には超音波・MRI を用いて、線維走行やその個体差の統計解析が行われてきた [4,5] が、超音波は基本的に二次元断面での解析しかできず、また MRI では撮影時間が長い為、大きな対象部位全体 (例えば下肢全体) の筋線維走行計測は行えなかった。

一方で Kupczik ら [6] は、摘出後にヨウ素で造影したイヌの咬筋が対象であるが、μCT により骨格筋の筋線維が可視化できる事を示した。CT は高速に広範囲を撮影可能で、多くの臨床でルーティンに用いられているが、軟組織の輝度分解能が低い為、これまではそもそも筋肉の解析には適さないと考えられてきた。しかし近年、研究代表者らは筋形状に関する事前知識を用いることで、非造影の臨床用 CT における隣同士の筋肉のわずかなコントラストからでも、各筋肉の外形形状を抽出可能なことを示した。

<参考文献>

- [1] Lansdown, J Appl Physiol 2007. [2] Khim Kwah, J Appl Physiol 2013. [3] Oliveira, J Biomech. 2010. [4] Lombaert H. IEEE TMI 2012. [5] Lekadir K. IEEE TMI 2014. [6] Kupczik, J Theor Biol 2015.

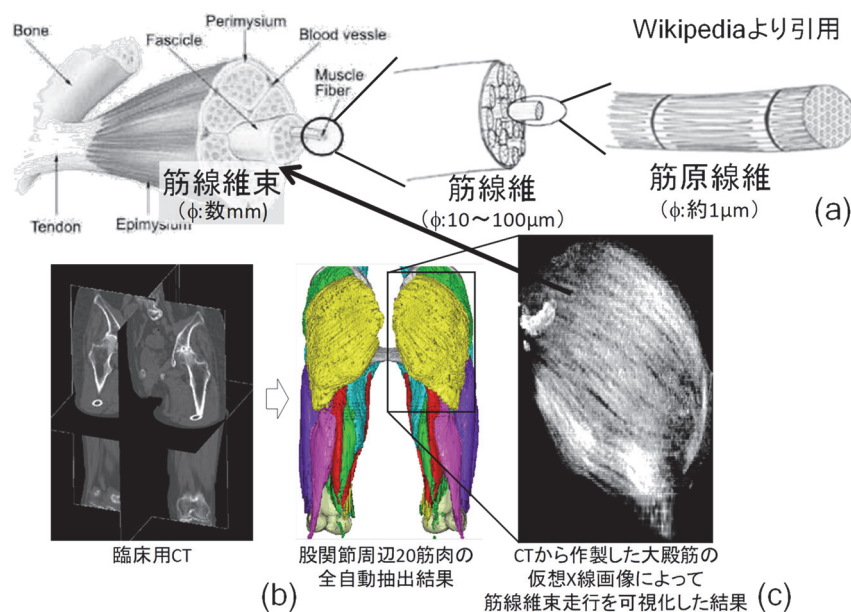


図 1 骨格筋の階層構造と CT 画像からの筋形状抽出結果

### 2. 研究の目的

研究代表者らは、開発した CT 画像から一つ一つの筋肉の自動領域抽出を行うアルゴリズムを用いて、一つの筋肉を取り出して詳細に観察したところ、筋線維走行を観察できる可能性がある事を発見した (図 1c)。つまり日常的に多くの患者で撮影される CT 画像に、筋線維走行という筋機能を評価する上で大変重要な微細構造を復元可能な情報が内在していると考えられた。本研究ではこの仮説を詳細に検証し、CT 画像から筋線維走行を定量的に解析可能なベクトル場として抽出する手法を開発することを目的とした。さらに、研究代表者らが保有する大規模下肢 CT 画像データベースを用いて筋線維走行の個体差を表現する統計数理モデルを構築する。これにより、幅広い臨床・産業領域での筋骨格の力学シミュレーションに応用可能なプラットフォーム構築を目指した。

本研究は臨床用 CT から、これまでの対象より一段階微細な構造である「筋線維束」の抽出に挑戦する研究である。従来の常識では考え難い対象だが、筋線維束とその周囲の結合組織 (筋周膜) との X 線減弱係数の差は、筋肉全体を包む結合組織と筋組織の差と同様であるため輝度値分解能は十分と考えられ、かつ筋線維束は臨床用 CT の分解能 (1~2mm) より大きい為、現実的に抽出可能な対象と考えた。

### 3. 研究の方法

(1) Gold standard データの構築: 人体の連続切片標本を写真撮影して構築した、高解像度カラー三次元画像データセットおよびそこから各筋肉を領域抽出した結果 (Ajou University が公開して

いる Visible Korean Human) (ボクセルサイズ : 0.1×0.1×0.1mm) から、筋線維走行の Gold standard データを得るための手法を開発する。まず、一つの筋肉のみを取り出したボリュームデータを作成し、カラー情報に基づくクラスタリングにより、筋肉組織とその周囲の結合組織の領域分けを行う。筋肉組織の各ボクセルについてその周辺ボクセルのテクスチャ解析から三次元的な方向成分を表すベクトル場を推定する。次に、脳のトラクトグラフィで用いられている fiber tracking アルゴリズムを用いて筋線維走行を表す流束を求める。整形外科医の目視による確認と、文献的に知られている筋線維走行との比較、により妥当な結果が得られていることを確認する。また、遺体を用いた検証実験の結果からも、この Gold standard データの妥当性を確認する。

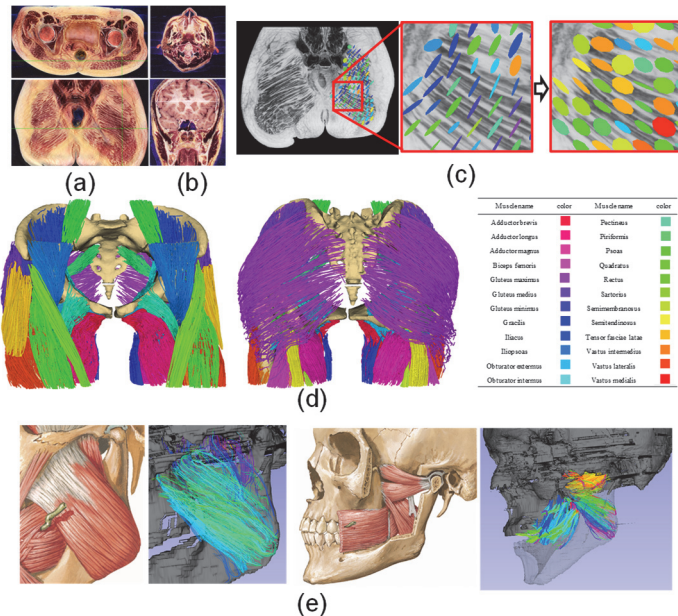


図 2 本研究で構築した筋線維走行の Gold standard データ。(a,b)下肢及び頭部の高解像度カラー三次元画像データセット、(c)構造テンソルによる局所方向成分の計算、(d,e)下肢及びの筋肉の線維走行推定結果

(2) CT 画像からの筋形状・線維走行推定アルゴリズムの開発：研究代表者らがこれまでに開発した階層的マルチアトラス法を用いた筋肉外形形状の領域抽出アルゴリズム (図 1b) をベースに、外形形状と筋線維走行を推定するアルゴリズムを開発する。入力として CT 画像(D)が与えられたとき、外形形状を  $X_s$ 、線維走行を  $X_f$  とすると、Gold standard データから取得した  $X_s$ 、 $X_f$  に関する事前確率分布  $P(X_s, X_f)$  を用いて、事後確率を最大化する以下の最適化問題を解くアルゴリズムを開発する。

$$\operatorname{argmax}_{X_s, X_f} P(X_s, X_f) P(D|X_s, X_f)$$

本アルゴリズムの初期的な精度検証の一つとして、Visible Korean Human データセットに含まれている同じ個体の CT 画像に対して上記のアルゴリズムを適用し、筋形状・線維走行の推定を行い、得られた筋線維走行を Gold standard データと比較、検証する。

(3) アルゴリズム評価を目的とした解剖実験と大規模データベースでの定性的検証：筋線維走行の in-vivo 計測における検証実験として、従来から用いられている標準的手法である、新鮮遺体の解剖実験による検証を行う (例えば[Ando, J. Electromyogr kines 2014]など)。ここでは下肢の遺体を用いて、まず対象とする筋肉の表面を露出させ、外側から観察可能な筋線維の走行を三次元形状スキャナ (研究代表者らが保有) で計測する。計測した線維走行と、実験前に撮影した CT から推定された線維走行とを比較する。また、いくつかの選択した筋肉を中間の断面で切断し、内部の筋線維走行に関しても同様の検証を行う。次に、これまでに研究グループが構築した股関節手術症例の大規模データベースを用いた評価を行う。

#### 4. 研究成果

(1) Gold standard データの構築：Visible Korean Human データセットをもとに筋線維走行の Gold standard データを構築した (図 2)。まず、同データセットに含まれるそれぞれの筋肉領域を手動で抽出したマスク画像を用いて画像から一つの筋肉領域を取り出し、領域内の各ボクセルについて、周辺領域 (Volume of Interest。ここでは 5 ボクセル四方) に対して構造テンソル解析を行う事で、筋線維構造の局所での方向成分を抽出した (図 2c)。ここで得られたテンソル場に対し、脳の拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging) で行われているトラクトグラフィ (tractography) 手法を適用し、連続した線維走行を抽出した。下肢と頭部の筋肉について、整形外科医および歯科医の目視による確認と、文献的に知られている筋線維走行との比較により、妥当な結果が得られている事を確認した。本手法は医用画像分野のトップ国際会議 MICCAI (2017 年度) の MSKI ワークショップで発表し、論文賞を受賞した。



(2) CT 画像からの筋形状・線維走行推定アルゴリズムの開発：高解像度カラー画像データセットに基づく信頼性の高い筋線維走行モデルをテンプレートとして用い、コントラストが低くノイズの多い臨床用 CT 画像から得られる局所方向性を表す構造テンソル場に非剛体位置合わせをする事で、患者個別の臨床 CT から安定に筋線維走行を求める手法を提案した。Visible Korean Human データセットに含まれる同一遺体標本の CT および MRI 画像から、提案手法を用いて推定した結果を高解像度カラー画像から直接求めた線維走行と定量的に比較し、臨床用 CT・MRI からでも高精度な線維走行推定が可能であることを世界で初めて示した (図 3)。本研究の初期的検討および実用的改良については 2017 年度・2018 年度の MICCAI 本会議に採択された。提案手法は、対象とする筋肉と骨の表面形状および筋肉内部の局所方向の一致度に滑らかさ拘束を加えた目的関数を、分散行列適応進化戦略 (CMA-ES) を用いて最適化する手法である。テンプレートから得られる線維走行の事前知識を用いる事で、画像中のノイズに対して頑健なアルゴリズムが構築できた。

(3) アルゴリズム評価を目的とした解剖実験と大規模データベースでの定性的検証：研究グループが所属する奈良先端科学技術大学院大学および大阪大学の倫理委員会の承認のもと、米国 Johns Hopkins 大学にて、提案アルゴリズム評価のための遺体解剖実験を行った。ここで得られたデータをもとに、提案アルゴリズムの推定結果を評価した。また、副次的な研究成果として、遺体実験で得られたデータから、股関節周辺の筋肉および関節包が関節安定性に与える影響に関する貴重な知見が得られたため、論文発表を行った (Takao et al., J. Arthroplasty, IF:3.338)。さらに、1,000 症例を超える大規模データベースでの実験により、本手法がさまざまな臨床 CT 画像のバリエーションに対してロバストであることを定性的に確認した (図 3)。

(4) まとめと今後の展望：本研究では筋肉内部の微細構造である筋線維の走行を世界で初めて臨床用 CT 画像から推定した。また、遺体の高解像度連続切片画像を用いて推定精度を定量的に評価した。今後は、同様の手法を拡張し、筋肉だけでなく筋腱接続部分や靭帯についても線維走行の違いに由来する力学特性をモデル化する。ここで得られた被験者個別の筋線維方向を反映した次世代の骨格筋モデルによる力学シミュレーションは、整形外科だけでなく、歯科における咀嚼筋のバイオメカニクス解析、身体制御系に症状が現れる脳疾患の病態説明・診断、高齢者に

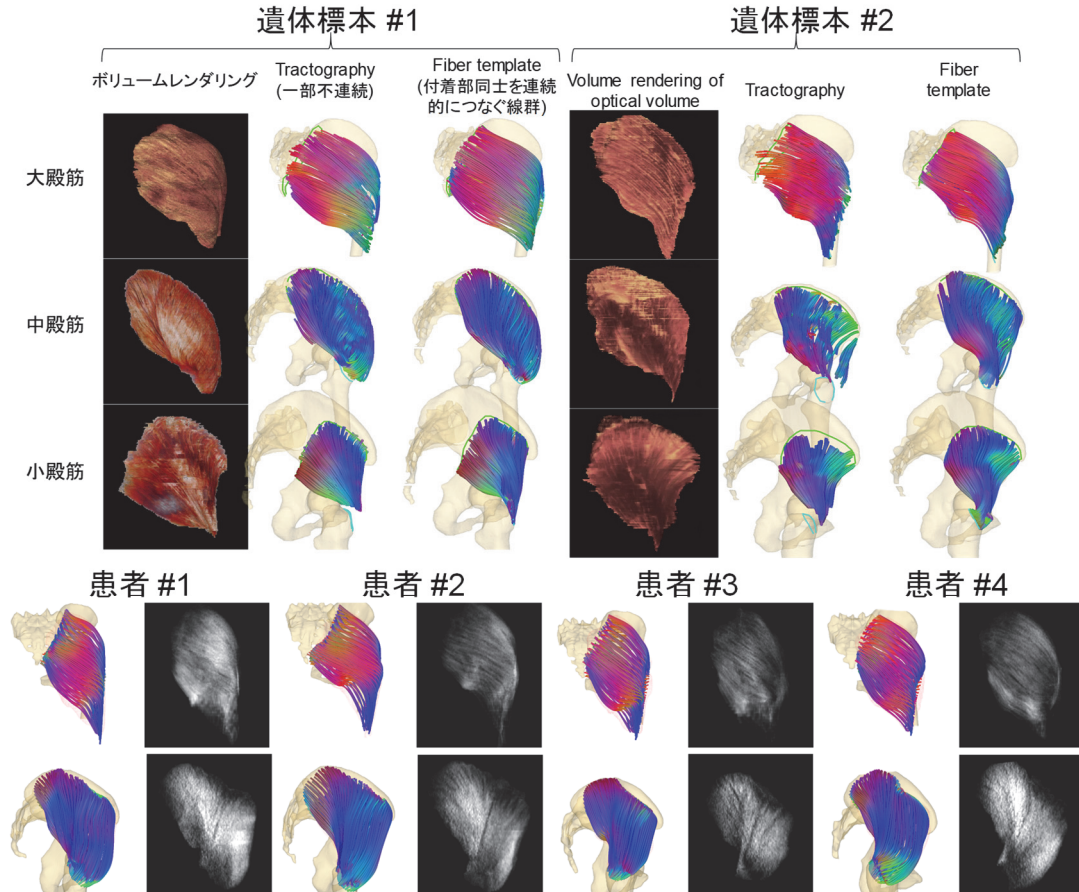


図 3 高解像度画像に基づく信頼性の高い筋線維走行モデルから得られた事前知識を用いた CT 画像からの筋線維走行推定 (上段) 2 体の遺体標本から構築した大・中・小殿筋の筋線維走行テンプレート (下段) 4 患者の臨床 CT 画像から筋線維走行を推定した結果

おける筋質変化に起因する転倒メカニズムの解明や予防、スポーツ医学など、多くの臨床領域への応用が期待できる。また、人間工学を考慮したデザインや自動車の衝突による人体へのダメージの解析など、様々な産業分野でも、生体シミュレーションは中核をなす基礎科学であり、高精度な骨格筋モデルの産業分野への波及効果も期待できる。

#### 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者には下線)

[雑誌論文] (全 11 件中 10 件を示す)

- (1) Shingo Abe, Yoshito Otake, Yusuke Tennma, Yuta Hiasa, Kunihiro Oka, Hiroyuki Tanaka, Atsuo Shigi, Satoshi Miyamura, Yoshinobu Sato, Tsuyoshi Murase, Analysis of forearm rotational motion using biplane fluoroscopic intensity-based 2D?3D matching, *Journal of Biomechanics*, 89, pp.128-133, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jbiomech.2019.04.017>, 査読有
- (2) Yuta Hiasa, Yoshito Otake, Rie Tanaka, Shigeru Sanada, Yoshinobu Sato, Recovery of 3D rib motion from dynamic chest radiography and CT data using local contrast normalization and articular motion model, *Medical image analysis*, 51, pp.144-156, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.media.2018.10.002>, 査読有
- (3) Tristan Whitmarsh, Yoshito Otake, Keisuke Uemura, Masaki Takao, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, A cross-sectional study on the age-related cortical and trabecular bone changes at the femoral head in elderly female, *Scientific Reports*, 9(1), 305, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-36299-y>, 査読有
- (4) Takeshi Ogawa, Masaki Takao, Yoshito Otake, Futoshi Yokota, Hidetoshi Hamada, Takashi Sakai, Yoshinobu Sato, Validation study of the CT-based cross-sectional evaluation of muscular atrophy and fatty degeneration around the pelvis and the femur, *Journal of Orthopaedic Science*, In Press, 2019. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jos.2019.02.004>, 査読有
- (5) 大竹義人, 日朝祐太, 高尾正樹, 菅野伸彦, 佐藤嘉伸, 医用画像処理における深層学習の応用と展望, *医療機器学*, 88(4), pp.490-496, 2018. DOI: <https://doi.org/10.4286/jjmi.88.490>, 査読無
- (6) Keisuke Uemura, Masaki Takao, Yoshito Otake, Hidetoshi Hamada, Takashi Sakai, Yoshinobu Sato, Nobuhiko Sugano, The distribution of bone mineral density in the femoral heads of unstable intertrochanteric fractures, *Journal of Orthopaedic Surgery*, 26(2), 2018. DOI: <https://doi.org/10.1177/2309499018778325>, 査読有
- (7) Keisuke Uemura, Masaki Takao, Yoshito Otake, Koki Koyama, Futoshi Yokota, Hidetoshi Hamada, Takashi Sakai, Yoshinobu Sato, Nobuhiko Sugano, Can anatomic measurements of stem Anteversion angle be considered as the functional Anteversion angle?, *The Journal of arthroplasty*, 33(2), pp. 595-600, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.09.027>, 査読有
- (8) Futoshi Yokota, Yoshito Otake, Masaki Takao, Takeshi Ogawa, Toshiyuki Okada, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Automated muscle segmentation from CT images of the hip and thigh using a hierarchical multi-atlas method, *International journal of computer assisted radiology and surgery*, 13(7), pp. 977-986, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11548-018-1758-y>, 査読有
- (9) Masaki Takao, Yoshito Otake, Norio Fukuda, Yoshinobu Sato, Mehran Armand, Nobuhiko Sugano, The Posterior Capsular Ligamentous Complex Contributes to Hip Joint Stability in Distraction, *The Journal of Arthroplasty*, 33(3), pp. 919-924, 2018. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.arth.2017.10.026>, 査読有
- (10) Norio Fukuda, Yoshito Otake, Masaki Takao, Futoshi Yokota, Takeshi Ogawa, Keisuke Uemura, Ryota Nakaya, Kazunori Tamura, Robert Grupp, Amirhossein Farvardin, Mehran Armand, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Estimation of attachment regions of hip muscles in CT image using muscle attachment probabilistic atlas constructed from measurements in eight cadavers, *International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery*, 12, pp.733-742, 2017. DOI: [10.1007/s11548-016-1519-8](https://doi.org/10.1007/s11548-016-1519-8), 査読有

[学会発表] (全 20 件中 7 件を示す)

- (1) Yoshito Otake, Yuta Hiasa, Masaki Takao, Norio Fukuda, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Multiscale and functional modeling of musculoskeletal system for diagnosis, surgical planning and prognostic assessment in orthopedic surgery, *International Forum on Medical Imaging in Asia 2019*, Singapore, Singapore, January 6-9, 2019.
- (2) Mitsuki Sakamoto, Yuta Hiasa, Yoshito Otake, Masaki Takao, Yuki Suzuki, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Automated segmentation of hip and thigh muscles in metal artifact contaminated CT using CNN, *International Forum on Medical Imaging in Asia 2019*, Singapore, Singapore, January 6-9, 2019. [Best Paper Award 受賞]
- (3) Yoshito Otake, Masaki Takao, Norio Fukuda, Shu Takagi, Naoto Yamamura, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Registration-Based Patient-Specific Musculoskeletal Modeling Using High Fidelity Cadaveric Template Model, *21th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI)*, Granada, Spain, September 16-20, 2018.

- (4) Yoshito Otake, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Masaki Takao, Shu Takagi, Naoto Yamamura, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredric Westin, Masaki Takao, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Reconstruction of patient-specific fiber arrangement of skeletal muscles from clinical CT, Computer Assisted Radiology and Surgery, Aachen, Germany, June 14-17, 2017.
- (5) Yoshito Otake, Kohei Miyamoto, Axel Olliver, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredric Westin, Masaki Takao, Nobuhiko Sugano, Beom Sun Chung, Jin Seo Park, Yoshinobu Sato, Reconstruction of 3D muscle fiber structure using high resolution cryosectioned volume, 20th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI) MSKI workshop, Quebec, Canada, September 10-14, 2017. [Best Paper Award 受賞]
- (6) Yoshito Otake, Futoshi Yokota, Norio Fukuda, Masaki Takao, Shu Takagi, Naoto Yamamura, Lauren J. O'Donnell, Carl-Fredrik Westin, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Patient-specific skeletal muscle fiber modeling from structure tensor field of clinical CT images, 20th International Conference on Medical Image Computing and Computer Assisted Intervention (MICCAI), Quebec, Canada, September 10-14, 2017.
- (7) Yoshito Otake, Futoshi Yokota, Masaki Takao, Norio Fukuda, Nobuhiko Sugano, Yoshinobu Sato, Analysis of Muscle Fiber Structure using Clinical CT: Preliminary Analysis using Cadaveric Images, The 16th Annual Meeting of the International Society for Computer Assisted Orthopedic Surgery, Osaka, Japan, June 8-11, 2016.

[その他]

ホームページ : <http://icb-lab.naist.jp/research.html>

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名 : 高尾 正樹

ローマ字氏名 : TAKAO, Masaki

所属研究機関名 : 大阪大学

部局名 : 医学系研究科

職名 : 講師

研究者番号 (8桁) : 30528253

研究分担者氏名 : SOUFI, Mazen

ローマ字氏名 : SOUFI, Mazen

所属研究機関名 : 奈良先端科学技術大学院大学

部局名 : 先端科学技術研究科

職名 : 助教

研究者番号 (8桁) : 80823525

研究分担者氏名 : 菅野 伸彦

ローマ字氏名 : SUGANO, Nobuhiko

所属研究機関名 : 大阪大学

部局名 : 医学系研究科

職名 : 寄付講座教授

研究者番号 (8桁) : 70273620

研究分担者氏名 : 横田 太

ローマ字氏名 : YOKOTA, Futoshi

所属研究機関名 : 奈良先端科学技術大学院大学

部局名 : 先端科学技術研究科

職名 : 助教

研究者番号 (8桁) : 60759900

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名 : 佐藤 嘉伸

ローマ字氏名 : SATO, Yoshinobu

研究協力者氏名 : 高木 周

ローマ字氏名 : TAKAGI, Shu

※科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。