

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年 6月 7日現在

機関番号：24506

研究種目：若手研究（A）

研究期間：2010～2012

課題番号：22680020

研究課題名（和文） 知的医用画像処理による子どもの頭部MR画像からの難治てんかん原性域の自動検出

研究課題名（英文） Cortical dysplasia detection from neonatal brain MR images using intelligent medical image processing

研究代表者

小橋 昌司（KOBASHI SYOJI）

兵庫県立大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号：00332966

研究成果の概要（和文）：

てんかん原性域特定法である硬膜内電極法は、脳外科手術を伴うため適用は限定され、また範囲限定は難しい。本研究では、MR画像を用いたてんかん原性域の場所特定、範囲限定を行う知的画像処理法を提案した。第1にファジィオブジェクトモデルに基づく脳MR画像からの脳領域自動抽出法を、第2にテクスチャ特徴量、フラクタル次元を用いた皮質形成異常の有無、程度の評価法を提案した。実験結果より偽陽性率0.75%で脳領域抽出が、平均感度約90%でてんかん原性域の検出が行えた。

研究成果の概要（英文）：

Although subdural electrode has been used to detect cortical dysplasia, it cannot be applied to all patients because of invasively. And, it cannot determine the boundary of cortical dysplasia lesion. This study proposed a non-invasive cortical dysplasia detection and region segmentation method using magnetic resonance (MR) images. Firstly, this study proposed parenchyma segmentation method in brain MR images based on fuzzy object model. Secondly, this study proposed a method of estimating degree cortical dysplasia using texture features and fractal dimension. The experimental results showed the proposed method segmented the parenchymal region with a false-positive-volume-fraction of 0.75 % and detected cortical dysplasia with a mean sensitivity of about 90 %.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	7,900,000	2,370,000	10,270,000
2011年度	4,200,000	1,260,000	5,460,000
2012年度	3,300,000	990,000	4,290,000
年度			
年度			
総計	15,400,000	4,620,000	20,020,000

研究分野： 医用画像解析

科研費の分科・細目： 感性情報学・ソフトコンピューティング

キーワード： 難治てんかん，皮質形成異常，核磁気共鳴画像，ソフトコンピューティング，計画像診断支援，知的画像処理

1. 研究開始当初の背景

難治性てんかんの治療は、責任病巣である皮質形成異常部位の外科的切除により行われる。皮質形成異常とは、6層の神経細胞で構築される大脳皮質の層構造が乱れ、異常な

神経細胞が入り乱れる病変である。切除する皮質形成異常部位は硬膜下電極を用いて特定される。同手法では、大脳表面に直接電極を設置し、てんかん波を記録することで皮質形成異常部位を特定する。そのため、同診断

法は侵襲性が高く、患者への負担が非常に大きい。

そこで、非侵襲に脳断層画像を撮影できる頭部 MR (magnetic resonance) 画像を用いて、てんかんの責任病巣である皮質形成異常部位を特定する非侵襲的な手法が求められている。皮質形成異常部位では MR 画像上では白質 (WM; white matter) と大脳皮質である灰白質 (GM; gray matter) の境界が不明瞭となる。また皮質形成異常分類の一つとして、小さな脳回が過剰に形成される多小脳回症が上げられる。

小児を対象に MR 画像を用いた皮質形成異常部位検出に関する研究は非常に少ない。成人を対象としては、Colliot らが皮質の厚みなどの特徴量を用いた識別器による手法を提案した。しかし、小児脳は成人脳に比べ脳溝が狭く、皮質が薄く、髄鞘化途中で白質が均一でないため、皮質の厚みを求めることが困難である。さらに、小児脳と成人脳では MR 画像特徴が大きく異なるため、成人脳を対象とした従来法を小児脳へ適用することは困難である。

一方、皮質形成異常部位検出には、頭部 MR 画像からの脳領域の抽出が前処理として必要不可欠である。従来、成人脳 MR 画像に対する研究は数多く行われてきたが、新生児脳は大きさ、形状、MR 信号値等、大きく異なるため、成人対象の従来手法がそのままでは適用できない。新生児脳 MR 画像に対する研究もいくつか行われており、MAP 法による領域抽出法を、髄質識別法などが提案されているが、いまだ改善の余地が残されている。

2. 研究の目的

本研究では MR 画像を用いた非侵襲的なてんかん原性域の場所特定、範囲限定を行う計算機診断支援システムの提案を目的とする。同システムに要求される機能は、(1)皮質形勢異常領域の自動検出、程度推定、(2)異常箇所を確認するための脳表立体表示である。

そこで第 1 の研究目的を、新生児頭部 MR 画像からの脳領域自動抽出法の提案、第 2 の研究目的を抽出された脳表面において、皮質形成異常の検出、程度算出法の提案とする。

3. 研究の方法

(1) 画像データ

本研究では新生児脳を撮像した頭部 MR 画像を対象とする。各画像は頭部全体を含み、十分に薄いスライス厚で撮像された 3 次元断層画像である。各点はボクセルと呼ばれ、MR 信号値がそれぞれ格納されている。各被験者は、各研究協力臨床機関においてインフォームドコンセントを取得した。

前処理として、画像平均値を用いたしきい値処理とオープニング処理、ラベリング処理

により、脳を含む頭部全体を前景領域として抽出する。

(2) 脳領域自動抽出法の提案

脳領域の位置、形状、MR 信号値分布に関する事前知識を表現するファジイオブジェクトモデル (FOM; fuzzy object model) を用いた FCIS (fuzzy connected image segmentation) による脳領域自動抽出法を提案する。

FOM はすべてのボクセルに対してファジイ値が求められる。ファジイ値は 0 から 1 の連続値を取り、1 が必ず領域に属する、0 が必ず領域に属さないことを示し、0.5 が境界に付与される。本文では、以下で示す濃度値に関するモデルと区別するため、このモデルをファジイ形状オブジェクトモデル (FSOM; fuzzy shape object model) と呼ぶ。以下に生成法を示す。

FSOM は、各ボクセルにその位置が脳表に属するファジイ所属度を与えた空間マップで、複数個人脳 MR 画像の学習データから構築する。学習データの各個人脳 MR 画像から、手作業で脳領域を抽出する。また、個人間の位置形状の違いは、前景領域の大きさ、位置を変形位置合わせすることでアライメントする。ファジイ所属度は、学習データにおいて、注目ボクセルから脳表までの平均距離 μ 、分散値 σ のとき、次式で定義する。

$$g(\mu, \sigma) = \begin{cases} 0 & \text{if } \mu \leq -4\sigma \\ \frac{1}{2} \sin\left(\frac{\mu}{8\sigma} \pi\right) + \frac{1}{2} & \text{if } -4\sigma < \mu < 4\sigma \\ 1 & \text{if } \mu \geq 4\sigma \end{cases}$$

同式はシグモイド関数の 1 種で、図 1 に示す形状を持つ。

FSOM は濃度値に関する情報を持たない。そこで、本研究では新たに濃度値の知識を表現するファジイ濃度値オブジェクトモデル (FIOM; fuzzy intensity object model) を導入する。FIOM は、各ボクセルにその位置で、MR 信号値に関して、脳に属するファジイメンバーシップ関数の集合であり、学習データから構築する。すなわち、ボクセルそれぞれに対してファジイメンバーシップ関数が定義される。その生成には、FSOM 構築によりアライメントされた学習データを用いる。注目ボクセル v において脳領域に含まれるボクセルの平均 MR 信号値を $m(v)$ 、分散値を $\sigma(v)$ とするとき、ファジイメンバーシップ関数を次式で定義する。

$$\mu_{CP-FIOM}(v) = \exp\left(-\frac{(I(v) - m(v))^2}{\kappa\sigma(v)}\right)$$

FCIS とは、シードボクセルからのファジイ連結度 (FC; fuzzy connectedness) がしきい値以上のボクセル群を領域とする領域抽出法で

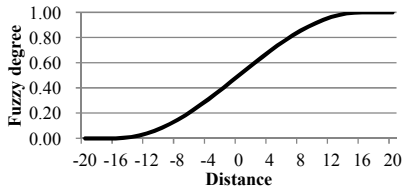


図 1. シグモイド関数 (標準偏差=4).

ある. 2つのボクセル間の FC は, そのボクセル間を結ぶすべての経路において, それぞれのパスにおける最小ファジィ親和性(FA; fuzzy affinity)を求め, 全経路中での最大 FA を FC と定義される. すなわち, FCIS の適用には, シードボクセルの決定法と, FA の定義が必要である.

シードボクセルは, 位置合わせされた FSOM を用い, ファジィ所属度が十分に高いしきい値 th (本実験では 0.95 を用いた)を超えるボクセルとする. ボクセル c , ボクセル d 間の FA は次式で定義される.

if $\mu_{CP-FSOM}(v) > th_{CP-FSOM}$

$$\mu_K(c, d) = \sqrt{\mu_\Psi(c, d)\mu_\Phi(c, d)}$$

otherwise

$$\mu_K(c, d) = \frac{\mu_{CP-FSOM}(v)}{th_{CP-FSOM}} \sqrt{\mu_\Psi(c, d)\mu_\Phi(c, d)}$$

ここで, $\mu_\Psi(c, d)$ は均一度で, 画素値の空間的分布の類似性を評価する. $\mu_\Phi(c, d)$ はシードボクセル群に類似する度合いを評価する物体親和度で, 次式で定義する.

$$\mu_\Phi(c, d) = \min(\mu_O(c), \mu_O(d))$$

$$\mu_O(v) = \max(\mu_{seed}(I(v)), \mu_{CP-FSIM}(v))$$

$\mu_{seed}(x)$ は, シードボクセルの平均画素値, 分散による定義された正規分布で, 画素値 x のシードボクセル群の画素値との類似度を示す.

上記定義に従い, FCIS を適用することで各ボクセルに FC 値が与えられる. 最終の領域決定はしきい値を用い, しきい値以上の FC 値を持つボクセルを脳領域として抽出する.

(3) 皮質形成異常領域自動抽出法

脳 MR 画像を用いた皮質形成異常検出は次の 3 ステップで構成される.

Step 1: 評価単位領域の抽出 (画像の粒子化)

Step 2: 画像特徴の抽出

Step 3: 識別器によるクラス識別

粒子化とは, 特徴抽出, パターン識別を行うボクセル集合を求めることである. 特徴抽出は, 粒子よりこれを表現するいくつかの数値ベクトルを算出すること, パターン識別とは, 数値ベクトルを基に, てんかん原性域である度合いを求めることである. 本研究では各ステップにおいて複数のアプローチを適用することで, 本課題に最も適したものを検討する.

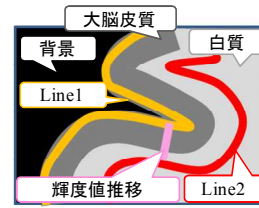


図 2. 粒子化法 1.

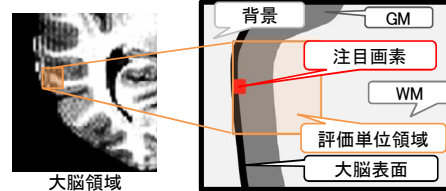


図 3. 粒子化法 2.

① Step 1 ボクセルデータの粒子化法

皮質形成異常は大脳皮質に生じ, その皮質構造の異常が皮質形成異常である. 従って, 評価するデータ単位は, 大脳皮質の層構造単位である. すなわち, 多数のボクセルから構成される 3 次元画像データを, 複数のボクセルからなる評価単位(粒子)にふるい分けする処理(粒子化法)が必要である. 本研究では, 次の 3 つの手法を検討する. なお, 前処理として大脳領域を領域抽出する.

(粒子化法 1) 2 次元 MR 画像中において, 脳表に直交した線分を構成するボクセルデータを 1 粒子とする(図 2). 同線分は断層方向と平行である. 断層画像において手動で脳表を抽出し Line1 とする. Line1 から脳の内側方向に深さ d [mm] の曲線を求め Line2 とする. d は大脳皮質の厚み TGM[mm] より大きい値とする. Line2 上の各ボクセルと, Line1 上の最近傍ボクセルを結ぶ線分上のボクセル集合を粒子として抽出する.

(粒子化法 2) 2 次元 MR 画像中において, 脳表に直交した正方形に含まれるボクセルデータを 1 粒子とする. 同領域は断層方向と平行であり, 周囲のボクセルデータを含む. 同粒子は, 脳表の各画素について図 3 のように脳表に直交する一辺が N ピクセルの正方形領域を求めることで得られる.

(粒子化法 3) 大脳表面に直交する三角柱の小領域に含まれるボクセルデータを 1 粒子とする. 脳表面に Marching Cubes 法を適用し, 脳表形状を三角メッシュに変換する. 図 4 のように各メッシュを底辺とし, 脳の重心方向に高さを持つ三角柱を作成し, これを構成するボクセルデータを 1 粒子とする.

② Step 2 特徴量の算出

(特徴抽出法 1) (粒子化法 1)において線分ボクセルデータより得られる脳表から脳深部に向かう MR 信号値推移を基に特徴抽出を行う.

原画像に p タイル法を用いて正規化した画

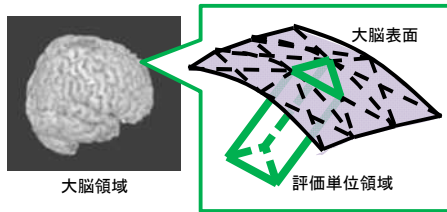


図 4. 粒子化法 3.

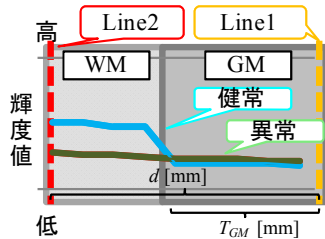


図 5. 輝度値推移の例.

像の輝度値から算出した輝度値推移を $f_N(x)$, FSL の FAST (FMRIB's Automated Segmentation Tool)を用いて作成した GM 確率画像の輝度値から算出した輝度値推移を $f_{GM}(x)$ とする. ここで x は Line2 からの距離である. 図 5 にその一例を示す.

同図に示すように健康部位では大脳皮質と白質の境界が明瞭であるため, 直線の輝度値推移において急激に信号値が低くなる箇所が見られるが, 異常部位においては白質と大脳皮質の境界が不明瞭であるため, 輝度値の推移に急激な変化は見られない. そこで, 取得した輝度値推移 $f_N(x)$ と次式で定義されるシグモイド関数 $g(x)$ との相関係数が最大となる傾き α を特徴量 F_1 とする.

$$g(x) = \frac{1}{1 + e^{\alpha(x-d-T_{GM})}} \quad (1)$$

また, 大脳皮質と白質の境界付近の輝度値を特徴量として用いる. 脳表から $T_{GM}[\text{mm}]$ の場所にある画素の周囲 3 ピクセルの輝度値の平均値を算出し, これを特徴量とする. 同特徴量は正規化画像, GM 確率画像においてそれぞれ算出し, F_2, F_3 とする.

(特徴抽出法 2) 皮質形成異常を評価する特徴量として, 6 種類のテクスチャ特徴量とフラクタル次元の 7 種類の特徴量を用いる.

大脳領域の MR 信号値を 32 値に正規化後, 同時濃度生起行列を作成する. 同時生起行列の作成パラメータ距離 d [pixel], 角度 θ [deg] は $(d, \theta) = (3.0, 45.0)$ とし, 作成するテクスチャ特徴量は angular second moment, contrast, variance, sum entropy, entropy, differential variance である.

フラクタル次元は, 大脳領域画像にソーベルフィルタを適用して抽出した微分画像に

ボックスカウント法を適用し算出する.

(特徴抽出法 3) 皮質形成異常を評価する特徴量として, 11 種類のテクスチャ特徴量を用いる. 使用するテクスチャ特徴量は, (特徴抽出法 2) に Correlation, Inverse Difference Moment, Sum Average, Difference Entropy, Information Measures of Correlation を加えた 11 種類である. 同時濃度生起行列は角度の異なる 3 通り求め, それぞれ 11 種類のテクスチャ特徴量を算出する. 粒子を構成するボクセル v の特徴量は 3 方向の同時濃度生起行列から得られるテクスチャ特徴量の二乗平均とする.

粒子 $P(x)$ の特徴量 $\Psi(P(x))$ はこれを構成するボクセルの特徴量 $\psi(v)$ から次式で算出する.

$$\Psi_i(P(x)) = \frac{1}{\text{card}(P(x))} \sum_{v \in P(x)} \psi_i(v)$$

ここで $\text{card}()$ は粒子内のボクセル数である.

③ Step 3 皮質形成異常度の推定

各粒子の皮質形成異常度は各特徴量を入力した SVM (support vector machine) で推定する. SVM は学習データを用いて学習し, 皮質形成異常部位, 健康部位をそれぞれ +1, -1 とする. 評価単位領域の皮質形成異常度は SVM の分離超平面との距離と定義し, ボクセルの異常度はボクセルが属する評価単位領域の皮質形成異常度の平均とする.

4. 研究成果

(1) 脳領域抽出

3.0 Tesla MRI 装置により T2 強調プロトコルで撮影された 9 名の新生児頭部 MR 画像を対象とした. 修正齢は -1 カ月から 2 カ月, 画像の画素数は 320×320 ピクセル, スライス枚数は 120-200 枚, ボクセルサイズは $0.75 \times 0.75 \times 0.75 \text{mm}^3$ である.

9 名の被験者のうち, 被験者 A を評価データ, 他 8 例を学習データとした. 図 6 に構築されたファジィ物体モデルを示す. 図 7 は, 被験者 A に対する適用結果を示す. 同図 (b), (c) において, FSOM が評価画像に対して位置合わせされていることが確認できる. (d) は FIOM と, 評価画像のシードボクセルから求められた物体親和度を示す. これらの物体親和度と, 均一度を用いた FCIS により, (e) に示すようにファジィ所属度マップと, 非ファジィ化結果を求めた. ここで, 非ファジィ化のしきい値は 0.5 を用い, しきい値以上のボクセルを 1, その他を 0 とすることで 2 値化結果を得た.

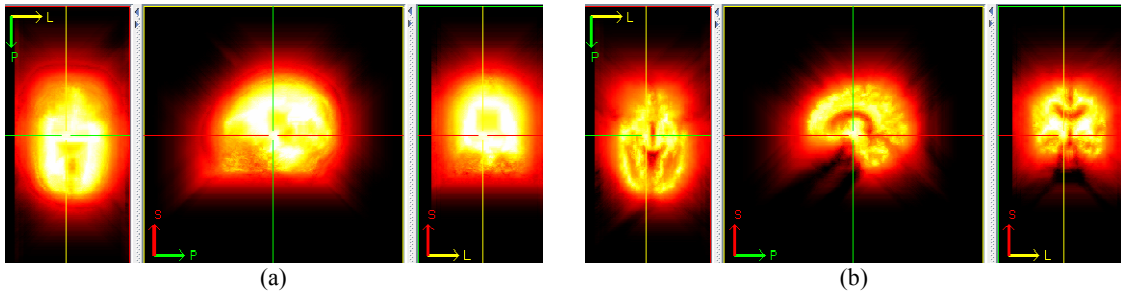


図 6. ファジィオブジェクトモデル.

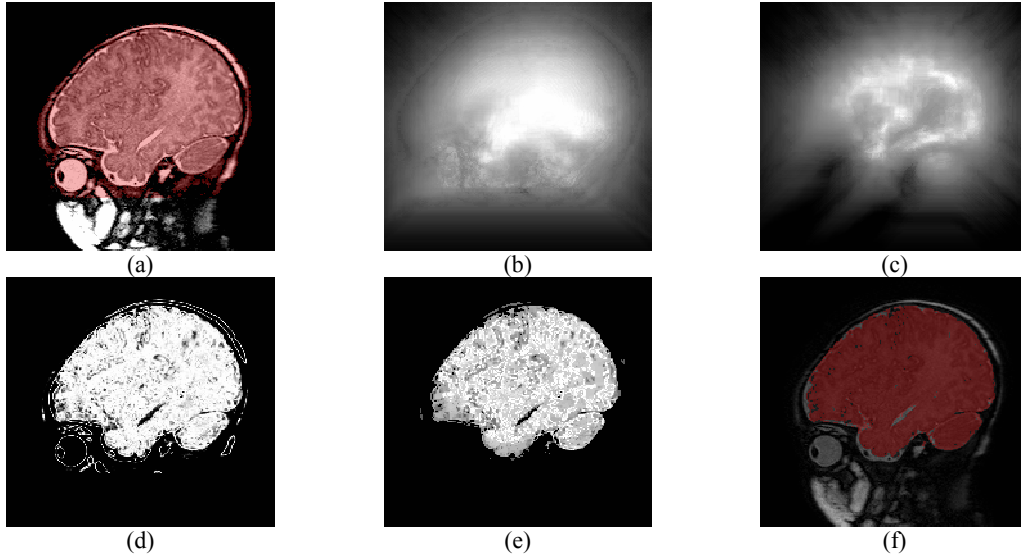


図 7. 輝度値推移の例.

表 1. 実験結果の数値評価.

	FPVF [%]	FNVF [%]
評価データ	0.75	3.75
学習データ	0.85±0.22	1.96±0.83

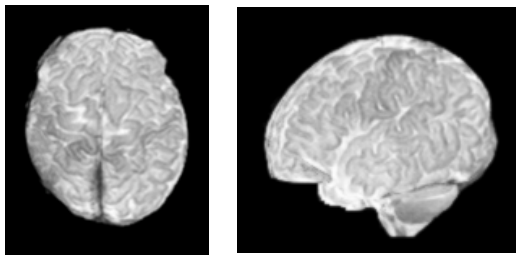


図 8. 立体表示

表 1 に、本実験結果の数値評価結果を示す。ここで、FPVF、FNVF はそれぞれ偽陽性率、偽陰性率を示す。真値は専門家により手作業で抽出された領域を用いた。評価データは被験者 A、学習データは被験者 A を含まない学習データ 8 例に対する実験結果の平均と標準偏差である。図 8 に被験者 A に対する実験結果の立体表示画像を示す。これらの結果より、本手法により良好に脳領域が抽出されていることが確認された。

(2) てんかん原性域検出

学習・評価データに同一被験者を用いる学

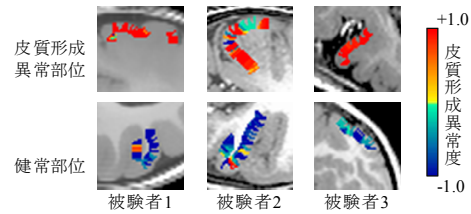


図 9. 被験者 1 に対する方法 1 の実験結果.

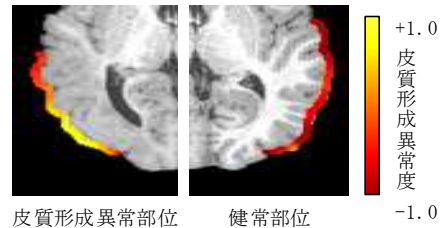


図 10. 被験者 1 に対する方法 2 の実験結果.

習精度評価実験と、学習・評価データに異なる被験者を用いる汎化精度評価実験を行った。

方法 1、方法 2 の実験結果を図 9、図 10 に示す。同実験においては、学習、評価ともに同一被験者のデータを用いた。方法 1 においては、脳表および大脳皮質境界を手動で与えた。そのため、限定された場所のみで実験が可能であった。図 9 より、異常部位に高い異常度、健常部位に低い異常度が得られたことを確認できる。方法 2 においては、境界描出の手動処理を省くため、自動抽出された脳表

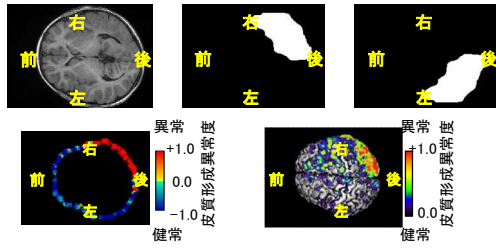


図 11. 被験者 1 に対する方法 3 の実験結果 (左上:原画像, 中央上:皮質形成異常部位の真値, 右上:健常部位の真値, 左下:皮質形成異常度の算出結果, 右下:皮質形成異常度算出結果の 3 次元表示)

を用いた粒子化法を適用した。図 10 に示す通り、健常部位においては低い異常度が得られた。また異常部位においては、ほとんどの領域において、高い異常度が得られたが、一部の領域において低い異常度となった。なお、方法 1, 2 においては、2 次元画像処理であるため、断層画像に対する実験結果である。

方法 3 の実験結果を図 11 に示す。これは学習、評価ともに同一被験者のデータを用いた結果である。同手法はすべて自動化処理であるとともに、3 次元画像処理を行った。そのため同図に示すように、脳表のすべての箇所異常度が算出可能であり、3 次元可視化が可能である。同被験者においては右後頭部に皮質形成異常が確定診断により確認された。本方法による実験結果においても、同領域において高い異常度が得られていることから、本方法の有効性を確認した。

各手法を数値評価するため、医師が手動により抽出した皮質形成異常領域を真値として、平均感度、平均特異度、平均有効度を算出した。健常領域は、皮質形成異常領域を有する脳半球の反対側で、同じ脳領野とした。評価結果を表 2 に示す。学習精度評価実験では、学習、評価を同一被験者とした際の平均精度を求めた。汎化精度評価では、1 被験者を学習、他 2 被験者を評価とし、これを 3 通りの組み合わせで行う交差検定により平均精度を求めた。評価結果を表 3 に示す。

以上より、テクスチャ特徴量、フラクタル次元を用いた特徴集出と SVM に基づく方法 2 が最もよい結果が得られた。しかし、方法 2 では脳表を手作業抽出により求めている。そこで、方法 3 による全自動化法に、方法 2 で有効性を明らかとした特徴抽出法を適用することで、自動かつ高精度な皮質形成異常領域抽出が可能であると考えられる。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 20 件)

- ① A. Hashioka, S. Kobashi, 他 4 名, T.

表 2. 学習精度評価実験結果

	平均感度	平均特異度	平均有効度
方法 1	90.9 %	93.1 %	92.0 %
方法 2	84.5 %	94.3 %	87.2 %
方法 3	72.8 %	80.6 %	77.1 %

表 3. 汎化精度評価実験結果

	平均感度	平均特異度	平均有効度
方法 1	90.5 %	54.7 %	73.0 %
方法 2	88.5 %	85.8 %	87.1 %
方法 3	38.2 %	58.0 %	47.9 %

Ishikawa, and Y. Hata, "A neonatal brain MR image template of 1 week newborn," International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, 査読有, Vol. 7(2), pp. 273-280, 2011.

- ② S. Kobashi, 他 7 名, "Cerebral Contour Extraction with Particle Method in Neonatal MR Images", Journal of Advanced Computational Intelligence and Intelligent Informatics, 査読有, Vol. 15, No. 3, pp. 362-369, 2011.

[学会発表] (計 18 件)

- ① 小橋昌司, 他 6 名, "ソフトウェア画像処理による MR 画像を用いたてんかん原性域検出," 映像情報メディア学会技術報告, Vol. 36, No. 54, pp. 61-64, 2012 年 12 月 12 日, 埼玉。
- ② 橋岡亜弥, 小橋昌司, 他 7 名, "新生児頭部 MR 画像を用いた脳形状正規化法," メディカルイメージング連合フォーラム, 信学技報, vol. 109, no. 407, pp. 115-120, 2011 年 1 月 19 日, 沖縄。

[図書] (計 1 件)

- ① 小橋昌司, "医療用解析技術の現状と動向", 2012 医療用エレクトロニクス技術大全, 電子ジャーナル, pp. 59-62, 2012.

[その他]

ホームページ等

<http://www.eng.u-hyogo.ac.jp/eecs/eecs14/>

6. 研究組織

(1)研究代表者

小橋 昌司 (こばし しょうじ)
兵庫県立大学・大学院工学研究科・准教授
研究者番号： 00332966

(2)研究分担者

(3)連携研究者