

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 1 日現在

機関番号：34315

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25350565

研究課題名(和文)冠動脈MRAにおける冠動脈狭窄のコンピュータ支援検出システムの構築と有用性の検証

研究課題名(英文)Computer-aided Detection Scheme for Coronary Artery Stenoses on Whole Heart Coronary MR Angiography

研究代表者

中山 良平 (NAKAYAMA, RYOHEI)

立命館大学・理工学部・准教授

研究者番号：20402688

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、冠動脈MRAにおける冠動脈狭窄の検出を支援するCADe (Computer-aided Detection) システムを開発し、その有用性を検証することである。冠動脈MRA像に最適化した超解像技術を開発し、空間解像度不足を解消した。そして、冠動脈の狭窄部位検出アルゴリズムを開発し、有意狭窄の感度87.2%、1患者あたりの偽陽性数1.83を得た。次に、CADeシステムの有用性を評価するROC解析の結果、CADeシステムを使用することにより、使用しなかったとき(AUC=0.810)と比べ、医師の診断能(AUC=0.875)が有意に向上する結果が得られた(P = .035)

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to develop a computer-aided detection (CADe) scheme for coronary artery stenoses on whole-heart coronary magnetic resonance angiography (MRA). Based on the curvatures and the lengths from beginning and bifurcations, the segmented arteries were classified according to the American Heart Association (AHA) classifications. The signal intensity at each voxel of centerline of the segmented artery was defined by the maximum signal intensity within a circle with a radius of 3 voxels centered at the voxel in the original MRA image. While tracing the centerline, the voxel with which the signal intensity showed rapid reduction was finally detected as arterial stenosis. Threshold levels for this detection were selected empirically at each AHA classification by taking into account the variations in the signal intensities for normal coronary artery. With our CADe scheme, a sensitivity of artery stenoses was 87.2% with 1.83 false positives (FPs) per patient.

研究分野：医用画像解析

キーワード：冠動脈MRA 冠動脈狭窄 検出支援システム 超解像技術

1. 研究開始当初の背景

冠動脈狭窄は心臓に血液を供給する冠動脈壁にコレステロールや脂質が蓄積し、その内腔が狭くなっている状態であり、狭心症などの虚血性心疾患を引き起こす。我が国においては、毎年約6万人が冠動脈狭窄に起因する虚血性心疾患と新たに診断され、その発症率は年々増加傾向にある。初期の虚血性心疾患は、早期発見・早期治療することで通常の生活を送ることが可能であるため、冠動脈疾患を対象とした検診における早期発見が非常に重要である。冠動脈疾患の検診では、疾患リスクの低い症例が多く含まれるため、被曝による発癌死亡リスクを考慮に入れる必要がある。冠動脈 MRA (magnetic resonance angiography) は放射線被曝を伴わず造影剤投与も行わずに冠動脈全体の 3D 画像を得ることができるため、冠動脈疾患検診への応用が強く期待されている。しかし、冠動脈 MRA は読影に習熟が必要であり、読影能力の高い医師数は限られている。

コンピュータ支援検出 (CADe : Computer-aided Detection) システムは、医用画像をコンピュータで解析し、病変の可能性のある位置を“第2の意見”として医師に提示するシステムである。これまでに様々な医用画像を対象とした CADe システムが数多く開発され、マンモグラム、乳房 MRI、胸部 CT、胸部 X 線写真の領域で商用化されている。しかし、冠動脈 MRA 領域の CADe システムに関する研究報告はこれまでになく、冠動脈疾患の早期診断・治療に役立つ新たな CADe システムの研究開発の必要性が高まっている。

これまで我々は、マンモグラムおよび乳房超音波画像の病変に対する医師の検出診断成績の向上を目的とした研究に取り組んできた。具体的には、円形・線状パターン検出のためのフィルタバンクを用いて、病変を高精度に自動検出するアルゴリズムを構築した。そして、マンモグラム、乳房超音波画像診断において、病変の可能性のある位置を医師に提示することの有用性を観察者実験で評価した。その結果、CADe システムが提示した位置を医師が参考により、医師の検出診断成績が 14% ~ 27% 改善される結果を得た。

これらの研究背景、研究経験を踏まえ、冠動脈 MRA 像において狭窄の可能性のある位置を提示する CADe システムを構築することにより、医師の検出診断成績の向上と医師間の読影不一致の低減が期待され、読影能力の高い医師が不足しているために進まない「冠動脈 MRA による冠動脈疾患の早期診断」と「発症前の治療への応用」の現状を解決できる可能性があると考えた。

2. 研究の目的

(1) 冠動脈 MRA 像では空間解像度の不足から冠動脈末梢部の辺縁の描出が不鮮明な場

合があり、冠動脈辺縁部の構造を適切に強調する必要がある。そこで、円形・線状パターン検出のための 2 次元フィルタバンクを 3 次元に拡張した線強調法と、3 次元線強調処理法として知られる複数の従来法を比較し、どの強調処理法が冠動脈を効果的に強調できるかを明らかにする。

(2) 冠動脈の信号強度、コントラスト、形状などを条件とした領域拡張法、動的輪郭モデル (snakes 法、レベルセット法)、モデルベース法を必要に応じて組み合わせることにより、最も高精度に冠動脈抽出を実現できる手法を明らかにする。

(3) 狭窄部位の冠動脈は、冠動脈 MRA 像において径の縮小、信号値の急激な減少がみられる。ここでは、冠動脈の正常モデルを構築し、正常な冠動脈と狭窄部位との定量的な違いを明らかにする。そして、その違いに基づき、高精度な狭窄部位検出アルゴリズムを確立する。

(4) 観察者実験により、冠動脈 MRA 像の狭窄部位の可能性のある位置を医師に提示する CADe システムの有用性を検証する。

3. 研究の方法

(1) 冠動脈 MRA 像では空間解像度の不足から冠動脈末梢部は比較的不鮮明に描出されるため、線状構造を強調する必要がある。我々が以前開発した円形・線状パターン検出のための 2 次元フィルタバンクは、X、Y、XY 方向の 2 階差分値を各スケールで計測し、それらを要素とする 2×2 ヘシアン行列の固有値を解析することにより、各スケールのフィルタサイズに相当する大きさの円形構造、線状構造を選択的に強調、抑制することが可能である。複数の異なる大きさのフィルタで構成されるフィルタバンクを用いることにより、冠動脈起始部の太い血管から末梢部の細い血管まで柔軟に強調することが期待できる。そこで本研究では、X、Y、Z、XY、YZ、ZX 方向の 2 階差分値を計測できるようフィルタバンクを 3 次元に拡張し、それらを要素とする 3×3 ヘシアン行列の固有値により塊状構造、線状構造、面状構造を選択的に強調、抑制することを検討する。そして、3 次元線強調処理法として知られる複数の従来法と比較し、円形・線状パターン検出のための 3 次元フィルタバンクが冠動脈をより効果的に強調できるかを明らかにする。

(2) 冠動脈強調画像から冠動脈を抽出 (分割) するための基礎技術として、冠動脈の信号強度、コントラスト、形状 (径、長さ) などを条件とした領域拡張法を用いる予定である。領域拡張法は、ある領域内にシードを選択し、そのシードとある条件で同じ領域とみなせる範囲を抽出する技術であり、計算コストが低いため、領域抽出法として頻りに利用される手法である。しかし、冠動脈 MRA 像においては、冠動脈と心臓の境界が不鮮明な場合があり、領域拡張法だけでは十分な抽出

精度が得られない可能性がある。そこで、領域拡張法だけで十分な精度を得ることができるかを検討し、十分でない場合は領域拡張法と動的輪郭モデル(snakes法, レベルセット法), モデルベース法を組み合わせることにより高精度に冠動脈抽出を実現できる手法を構築する。

(3) 冠動脈は枝、位置ごとにAHA分類に分けられ、各AHA分類で血流量が異なることから冠動脈MRA像の信号値も異なる。そこで、抽出された冠動脈の起始部、枝分岐部からの距離と曲率からAHA分類を自動同定する。そして、正常冠動脈によりAHA分類ごとに正常信号値モデル、正常径モデルを構築し、正常モデルと比べて信号値が急激に減少する箇所、径が急激に縮小する箇所を狭窄部位として検出する。

(4) 狭窄部位の可能性のある位置を提示するCADeシステムの有用性を評価するための観察者実験を実施する。以下の流れで観察者実験を進める。

医師が独立して単独読影を実施し、各冠動脈MRA像に対して狭窄部位の有無に関する確信度を0.0(狭窄部位無し)~1.0(狭窄部位有り)の範囲で数値化した値に加え、その狭窄部位の位置をサーバーに登録する。

医師がCADeシステムの解析結果(狭窄部位の可能性のある位置)を参考に再び単独読影し、必要ならば読影結果を修正登録する。

CADeシステムの解析結果の有無における医師の確信度の変化をX線冠動脈アンギオグラフィ結果に基づくROC(Receiver Operating Characteristic)分析により評価する。

得られた成果は国際学会等で発表し、結果を英文論文として投稿する。

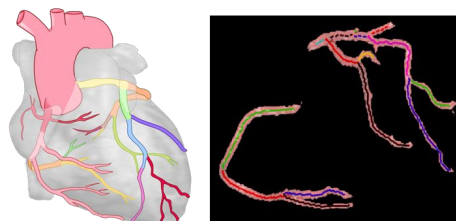
4. 研究成果

(1) 予想よりも冠動脈MRA像の空間分解能が不足していたため、ソフトウェアにより空間分解能を向上させる超解像技術の開発に取り組んだ。開発した超解像技術は、まず、低解像画像と高解像画像のペアで構成される参照画像をパッチと呼ばれる小領域に分割し、次に、その対応関係を用いて、入力低解像パッチに対する高解像パッチを推定することにより、入力低解像画像の高解像画像を生成する。本研究では、高解像度化の正確さを評価するため、縮小画像を超解像技術、双三次内挿法により元の画像サイズへ復元したときの元画像に対する忠実度を比較した。その結果、超解像技術の Root Mean Squared Error, Peak Signal-to-Noise Ratio, Structural Similarity Index は 2.52, 22.2dB, 0.989, 双三次内挿法は 3.08, 20.2dB, 0.984 であり、超解像技術が双三次内挿法より復元の忠実度が有意に向上し ($P < .001$), より正確な高解像度化が可能であることが示された。

また、超解像技術と双三次内挿法により冠動脈MRAを高解像度化(拡大)し、冠動脈狭窄検出における医師の診断能を観察者実験により比較した。Receiver Operating Characteristic解析の結果、ROC曲線下の面積は、超解像技術で0.861, 双三次内挿法で0.797が得られ、超解像技術における診断能が有意に優れていた ($P = .024$)。この結果により、超解像技術が診断に悪影響を及ぼすアーチファクトを発生させていないことが確認できた。

(2) 冠動脈MRA像の冠動脈を効果的に強調するために、円形・線状パターン検出のための2次元フィルタバンクをX, Y, Z, XY, YZ, ZX方向の2階差分値を計測できるような3次元に拡張し、それらを要素とする 3×3 ヘシアン行列の固有値により、塊状構造、線状構造、面状構造を選択的に強調、抑制するアルゴリズムを構築した。そして、3次元フィルタバンクが冠動脈の形状を維持しながら、効果的に強調できることを確認した。次に、強調された冠動脈の右冠動脈および左冠動脈の各起始部にシードを設定し、信号強度に基づいた領域拡張法により冠動脈の抽出を行った。62患者の冠動脈MRA像を対象に抽出実験を行った結果、88.3%の(抹消部を除く)冠動脈を正確に抽出することができた。

(3) AHA(American Heart Association)分類ごとに正常信号値モデル、正常径モデルを構築し、正常モデルと比べて信号値が急激に減少する箇所、径が急激に縮小する箇所を狭窄部位として検出する狭窄部位検出アルゴリズムを開発した。その結果、有意狭窄(50%以上)の感度87.2%, 1患者あたりの偽陽性数1.83が得られた。



AHA分類の結果

(4) 冠動脈狭窄の検出診断におけるCADeシステムの有用性を評価するため、観察者実験を実施した。Receiver Operating Characteristic解析の結果、ROC曲線下の面積は、CADeシステムを使用した場合0.875, 使用しなかった場合0.810が得られ、CADeシステムを使用することにより医師の検出診断能が有意に向上する結果が得られた ($P = .035$)。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計2件)

(1) Masaki Ishida, Kakuya Kitagawa, Takashi Ichihara, Takahiro Natsume, Ryohei Nakayama, Naoki Nagasawa, Makiko

Kubooka, Tatsuro Ito, Mio Uno, Yoshitaka Goto, Motonori Nagata, Hajime Sakuma. Underestimation of myocardial blood flow by dynamic perfusion CT: Explanations by two-compartment model analysis and limited temporal sampling of dynamic CT. J Cardiovasc Comput Tomogr. 1-8, 2016.
(2)Ryohei Nakayama, Kiyoshi Namba, Ryoji Watanabe, Hiroshi Nakahara, Ralph Smathers. Potential usefulness of presentation of histological classifications with computer-aided diagnosis (CAD) scheme in differential diagnosis of clustered microcalcifications on mammograms. Lecture Notes in Computer Science. 8539: 115-120, 2014.

〔学会発表〕(計 19 件)

(1)Ryohei Nakayama, Yasutaka Ichikawa, Yoshinori Kanii, Masaki Ishida, Yoshitaka Goto, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Improved image quality in low-dose chest CT using a new dictionary-based post-processing. European Congress of Radiology 2016. Vienna, Austria, March 2nd-6th, 2016.
(2)Ryohei Nakayama, Masaki Ishida, Yasutaka Ichikawa, Yoshitaka Goto, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Three-dimensional Super-Resolution Technique for Whole-Heart Coronary MRA by Utilizing Graphical Processing Unit. ISMRM 23rd Annual Meeting & Exhibition. Toronto, Canada, June 4th, 2015.
(3)Ryohei Nakayama, Masaki Ishida, Yasutaka Ichikawa, Mio Uno, Yoshitaka Goto, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Three-dimensional super-resolution technique based on self-similarity: usefulness in whole heart coronary magnetic resonance angiography. RSNA 2014. Chicago, USA, Dec. 5th, 2014.
(4)Masaki Ishida, Mio Uno, Ryohei Nakayama, Yoshitaka Goto, Tatsuro Ito, Motonori Nagata, Yasutaka Ichikawa, Kaoru Dohi, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Additive diagnostic value of coronary MRA in the stress cardiac MR protocol including stress myocardial perfusion MRI and late gadolinium enhanced MRI for the detection of coronary artery disease. RSNA 2014. Chicago, USA, Dec. 1st, 2014.
(5)中山良平, 市川泰崇, 石田正樹, 宇野美緒, 後藤義崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. シネ MRI における時空間分解能の向上のための時空間超解像技術. 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会, 京都, ホテルグランヴ

イア京都, Sep. 18th, 2014.

(6)市川泰崇, 蟹井善統, 中山良平, 宇野美緒, 後藤義崇, 石田正樹, 北川覚也, 佐久間肇. Targeted spatial frequency filtration 遅延造影 CT (TSFF CTDE) における超解像度技術の応用. 第 79 回日本心臓血管放射線研究会. 広島, 広島国際会議場, July 5th, 2014.

(7)中山良平, 市川泰崇, 石田正樹, 宇野美緒, 後藤義崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. 時空間超解像 (STSR: Space-Time Super-Resolution) 技術によるシネ MRI の時間分解能の向上. 第 79 回日本心臓血管放射線研究会. 広島, 広島国際会議場, July 5th, 2014.

(8)Naohisa Suzawa, Yasutaka Ichikawa, Yoya Tomita, Ryohei Nakayama, Hajime Sakuma. The impact of TOF PET/CT respiratory gating on pulmonary tumor: Quantitative assessment for both position gap and FDG uptake. SNMMI 2014 Annual Meeting, St. Louis, USA, June 7th-11th, 2014.

(9)Mio Uno, Masaki Ishida, Ryohei Nakayama, Tatsuro Ito, Yoshitaka Goto, Yasutaka Ichikawa, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Combined assessment of stress myocardial perfusion MRI and iterative super-resolution whole-heart coronary MR angiography. European Congress of Radiology 2014, Vienna, Austria, March 6th, 2014.

(10)宇野美緒, 石田正樹, 中山良平, 伊藤達郎, 後藤義崇, 市川泰崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. 負荷心筋血流 MRI に超解像冠動脈 MRA を併用すると冠動脈狭窄診断能は向上するか. 第 78 回日本心臓血管放射線研究会. 北九州, 北九州国際会議場, Jan. 25th, 2014.

(11)中山良平, 石田正樹, 宇野美緒, 伊藤達郎, 後藤義崇, 市川泰崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. 3次元学習型超解像技術による冠動脈 MRA の高解像度化. 第 78 回日本心臓血管放射線研究会. 北九州, 北九州国際会議場, Jan. 25th, 2014.

(12)Masaki Ishida, Ryohei Nakayama, Mio Uno, Tatsuro Ito, Yoshitaka Goto, Yasutaka Ichikawa, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Shiro Nakamori, Kaoru Dohi, Masaaki Ito, Hajime Sakuma. Learning-based super-resolution technique significantly improves detection of coronary artery stenosis on 1.5T whole-heart coronary MRA. 17th Annual SCMR Scientific Sessions, New Orleans, USA, Jan. 16th, 2014.

(13)Ryohei Nakayama, Masaki Ishida, Motonori Nagata, Tatsuro Ito, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma, Mio Uno, Yoshitaka Goto. Extending Resolution

Limits of Whole-heart Coronary Magnetic Resonance Angiography (MRA) Using Super-resolution Technique. RSNA 2013, Chicago, USA, Dec. 2nd, 2013.

(14) Mio Uno, Ryohei Nakayama, Masaki Ishida, Tatsuro Ito, Yoshitaka Goto, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Value of Super-resolution Technique in Detection of Coronary Artery Stenoses on Whole-heart Coronary MRA. RSNA 2013, Chicago, USA, Dec. 1st, 2013.

(15) 宇野美緒, 中山良平, 石田正樹, 伊藤達郎, 後藤義崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. 超解像画像処理(Super Resolution)は冠動脈 MRA の診断能を改善するか. 第41回日本磁気共鳴医学会大会. 徳島, アステイとくしま, Sep. 19th, 2013.

(16) 中山良平, 石田正樹, 宇野美緒, 伊藤達郎, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. Whole-Heart Coronary MRA を対象とした超解像技術による高解像度化. 第41回日本磁気共鳴医学会大会. 徳島, アステイとくしま, Sep. 19th, 2013.

(17) 宇野美緒, 中山良平, 石田正樹, 伊藤達郎, 後藤義崇, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. 超解像画像処理(Super Resolution)は冠動脈 MRA の診断能を改善するか. 第77回日本心臓血管放射線研究会, 大阪, 千里ライフサイエンスセンター, July 6th, 2013.

(18) 中山良平, 石田正樹, 伊藤達郎, 宇野美緒, 永田幹紀, 北川覚也, 佐久間肇. Whole-Heart Coronary MRA (WHCMRA)における超解像度技術の有用性. 第77回日本心臓血管放射線研究会, 大阪, 千里ライフサイエンスセンター, July 6th, 2013.

(19) Ryohei Nakayama, Masaki Ishida, Nobuo Nakako, Motonori Nagata, Kakuya Kitagawa, Hajime Sakuma. Computer-aided Diagnosis Scheme for Detecting Significant Stenosis on Whole Heart Coronary MR Angiography Based on Signal Intensity and Luminal Diameter. ISMRM 21st Annual Meeting & Exhibition. Salt Lake City, USA, Apr. 25th, 2013.

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: 医用高解像画像形成システムおよび方法

発明者: 中山良平, 佐久間 肇

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特願 2014-000148

出願年月日: 2014 年 01 月 06 日

国内外の別: 国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中山 良平 (NAKAYAMA RYOHEI)

立命館大学・理工学部・准教授

研究者番号: 20402688

(2) 研究分担者

石田 正樹 (ISHIDA MASAKI)

三重大学・医学部附属病院・助教

研究者番号: 10456741

(3) 研究分担者

佐久間 肇 (SAKUMA HAJIME)

三重大学・医学系研究科・教授

研究者番号: 60205797