

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 26 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861307

研究課題名(和文) 関節リウマチの手指関節破壊におけるレントゲン画像の半自動的定量評価システムの開発

研究課題名(英文) The development of new measurement methods in radiographic image.

研究代表者

舟橋 康治 (Funahashi, Koji)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：80566977

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)： 関節リウマチの特に手指に認められる関節の破壊を詳細に把握するための評価方法の開発として演算による画像解像度の改善を得る超解像手法をレントゲン画像に応用し、解像度の向上の得られた関節のレントゲン画像を用いてカーブフィッティング法という関節の隙間の距離を測定の際のばらつきを少なくする新しい手法で関節の計測を試みた。これらの一連の手法は特許出願をしている。関節の隙間の測定の精度は良好で実測する値が正確に得られたことを実験において確認した。この手法を用いることで微小な関節の破壊の変化を検出し、早期に適切なタイミングで治療介入できる可能性が期待される。

研究成果の概要(英文)： We developed a new measurement methods to detect joint destruction to be found in a finger with rheumatoid arthritis patients in detail. We prepared the radiographic images of finger joints which performed super-resolution image processing. After that we drew curved line on the joint surface of MCP joint with app consisted of MATLAB by several times of manual operation. The measurement results were calculated automatically from the curved line. These a series of technique applied for a patent. We confirmed improvement of the measurement accuracy of the joint space distance with the X-rays image which performed super-resolution image processing by measuring the distance ten times to adjust the error of measurement compared with conventional image. We validated the measurement value of these methods by radiographic image of a phantom model.

研究分野： 整形外科

キーワード： 関節リウマチ 関節破壊 画像解析 超解像 関節裂隙間距離

1. 研究開始当初の背景

関節リウマチは関節に生じる炎症を主病態とし、進行性の関節破壊を生じる疾患である。その原因はいまだ不明とされており、根治的な治療には至らないものの、Methotrexate (MTX) や生物学的製剤の登場により有効な疾患活動性の低下がもたらされており、劇的な効果が得られている。しかしながら有効な反応が得られない症例も1~2割存在し、数年の経過の後に著しい関節破壊を認めることがある。

このような症例にはその破壊の初期をとらえて、治療の強化をする必要があると考えられるが、現状の治療状況における関節破壊の進行速度はMTXや生物学的製剤の登場以前よりは格段に抑えられ、注意深い観察の中においても検出が困難な変化が存在する。その変化を人為的に検出しようとするれば多大な時間を要することは明白であり、その定量性は検者の技量や経験に左右される可能性がある。

現時点で一般的に用いられる関節破壊の評価方法としては、modified Total Sharp score である。

手指から手関節と足趾の関節における関節裂隙の狭小化と骨びらんを人為的に点数化し、その合計点数より関節破壊の程度を測る方法である。この方法を行うにおいて十分な訓練を受けていないとその正確性が確保できない点、連続変数でない点数を合計している点、評価に甚大な時間が要する点、精度を担保するために評価専門施設に依頼する場合、非常に高価である点などが問題点として挙げられるが、関節破壊の進行の程度を評価する点において現在、世界的標準方法とされている。

Larsen score は各関節を6段階に点数化するが、微小な変化、進行を評価する方法とはなり難く、Sharp score においても各関節の関節裂隙の狭小化を5段階、骨びらんの形

成を6段階で点数化しており、個別の関節を評価する際にはやはり微小な変化を検出することは困難である。

2. 研究の目的

関節リウマチの関節画像評価における前述のような問題点を解消するために、半自動的且つ定量的なレントゲン画像の読影システムの開発を進めることである。半自動的なシステムを利用することで特殊な訓練を必要とせず検者間に生じる誤差を減少させ、画像に処理を加えることでより精度の高い計測値を得ることである。

対象関節としては関節リウマチにおいて有症率が最も高いとされる手指関節である。Sharp score は手指、手関節、足趾を対象としているため、今後は足趾も対象関節に追加して検討が必要であると考えられる。

自動解析システムにおいて発生し得る様々なバリエーションについて手動での操作、確認が必要な部分は免れないと考えている。その点において、手動で操作することと自動的に処理することによる精度と所要時間の優劣について検討し、実用的な(高精度・省時間)画像読影・計測システムの構築を進める。手動の処理を行うことによって生じる測定値の誤差を検討、計測アルゴリズムの修正をして精度の向上に努める。

実際の測定により、健常者のレントゲンを利用して本システムにおける基準値の(年齢階級・性別ごと)決定や、現在もっとも一般的とされる modified Total Sharp score と対比しその相関性の検証を行う。一致する点、しない点を抽出して本システムの優位性と問題点を検討する。また Total sharp Score において Smallest detectable difference (SDD)と言われる関節破壊の進行の変化と判断できる限界値を3~5としている。これは56か所での骨びらんと42関節における関節裂隙の評価において数か所の変化と捉え

られるが、本システムにおいての各関節での定量的方法における SDD とは性質が異なるため、その実際の変化（関節破壊の検出）における優位性を示したい。

続いて当施設で TBCR (Tsurumai biologics communication registry) という生物学的製剤を使用している関節リウマチ患者の多施設で登録を行っているデータベースを構築している(Kojima T et al,2012)。これらの約 3000 例の継時的な臨床情報と本システムで得られる画像情報を連結して、生物学的製剤の種類とそれによって得られた臨床的疾患活動性の変動に対する画像的变化を算出し、薬剤の種類や、罹病歴、その他の血清から得られる値との相関性の解析を進め、関節破壊抑制におけるより効果の期待される治療プロトコルの確立に貢献していく。

3. 研究の方法

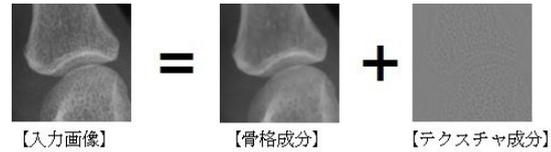
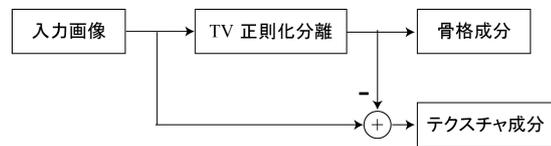
(1) 超解像画像処理

レントゲン画像において通常用いられる電子フィルムの DICOM 規格では 1 Pixel が 0.10 ~ 0.15 mm となる。それを下回る距離の変化の検出は不可能である。微小な変化の検出を可能とする手段として超解像画像処理をレントゲン画像に応用し、関節裂隙間距離の測定に利用した。

超解像画像処理方法としては従来の映像画像に用いられる、Total Variation (TV) 正則化手法と Shock filter を用いた。TV 正則化手法は演算処理により画像の輪郭を保持しつつ、劣化を防ぐ最も効果的な方法である。

$$\inf_u F(u) = \int |\nabla u| dx dy + \lambda \int |f-u|^2 dx dy$$

この演算を反復計算することにより入力画像を骨格成分とテクスチャ成分に分離する (TV 正則化分離)。



TV の最小化問題の高速解法として Chambolle 射影法を利用した。Chambolle 射影法は縮小画像を反復計算により相対変数を計算する方法である。

$$p^{(n+1)} = \frac{p^{(n)} + \frac{\tau}{\lambda} \nabla (f + \lambda \operatorname{div} p^{(n)})}{\max(1, |p^{(n)} + \frac{\tau}{\lambda} \nabla (f + \lambda \operatorname{div} p^{(n)})|)}$$

$$u = f + \lambda \operatorname{div} p$$

f : 現画像 p : 更新ベクトル : 拘束の強さ : ステップ幅 μ : 骨格画像

これらの処理を行った画像に対し Shock filter を用いた。Shock filter は反復演算により、画像の骨格成分の輪郭の復元・強調を行うことが可能であり、従来の High Pass filter (HPF) よりも輪郭の強調効果が強く、大幅な計算時間の削減が可能となる。

$$u_t = -\operatorname{sign}(\Delta u) |\nabla u|$$

$$\operatorname{sign}(x) = \begin{cases} 1 & (x > \epsilon) \\ 0 & (-\epsilon < x < \epsilon) \\ -1 & (x < -\epsilon) \end{cases}$$

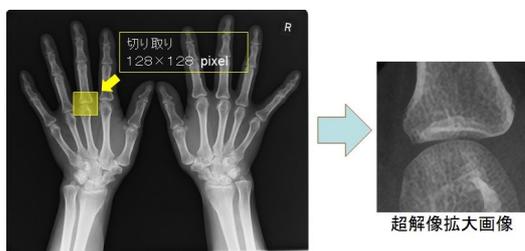
$$u_{i,j}^{(t+1)} = u_{i,j}^{(t)} - \operatorname{sign}(\Delta u_{i,j}^{(t)}) |\nabla u_{i,j}^{(t)}| dt$$

$$|\nabla u| = \sqrt{u_x^2 + u_y^2}$$

$$\Delta u = u_{xx}(u_x)^2 + 2u_{xy}u_xu_y + u_{yy}(u_y)^2$$

∇u : 勾配強度 Δu : ラプラシアン sign(x) : 符号関数

以上の超解像画像処理を着目する関節に適用することで演算により 4 × 4 倍の解像度に拡大を行った (下図)。

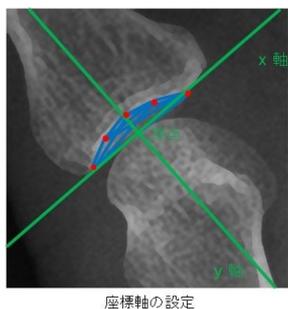


本研究の目的の第一段階として関節裂隙間距離の測定を実施するにあたり、関節表面の輪郭を強調することが重要であり、TV 正規化分離の過程において、骨格成分が輪郭の主であることからこの骨格成分に対して Shock filter を行うことにより実験対象となる画像を作成した。

(2) カーブフィッティング法

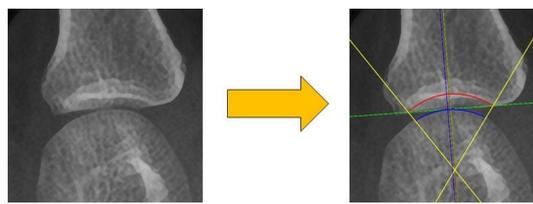
関節裂隙間距離を測定する従来の方法としては関節の両端を 2 点選択することによりその 2 点間の距離を測定値とすることが一般的である。この方法では選択する点が 1 画素ずれることにより通常の解像度の画像においては 0.1~0.15 mm の誤差を意味することになる。対象となる関節の関節裂隙間は 1.0~1.5 mm 程度であり、上記の誤差は測定値の 10% にあたる。これを解決するための超解像画像処理でもあるが、測定方法の改善を目的としてカーブフィッティング法を採用した。

手動にて関節面の輪郭となる部分を（関節面の両端となる部分を含め）数点選択する。選択点を通過する 2 次曲線を MATLAB® を用いて自動で作成と同時に関節の頂部となる部分から 2 次曲線に対する法線を y 軸、関節面となる方向を x 軸として座標を設定する（上図）。

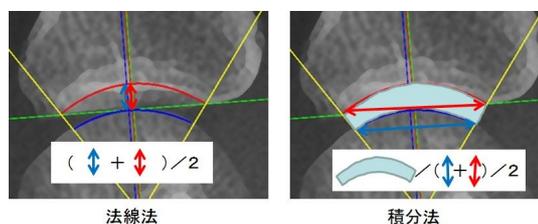


続いて、関節両端部の点から中枢の関節面に対して法線を引きその関節面上に再び関節面の輪郭となる部分を（法線の交点となる

部分を含め）選択することで計測に必要な直線、曲線を作成する（下図）。



中手指節関節に対してカーブフィッティング法を適応し、基節骨・中手骨に描かれた曲線の頂部から 2 つの法線を平均する方法（左下図）と曲線と直線に囲まれた部分の面積を関節の幅で除する（右下図）ことにより得られた数値を計測値として採用した。



この法線法と積分法の計測値を関節裂隙間として定義し、1 例の関節リウマチ患者の両手の第 2-5MCP 関節に超解像画像処理を施し、カーブフィッティング法を用いて関節裂隙間距離を測定とした。

計測値の妥当性の検証を目的として以下の内容につき検討を行った。

測定のばらつきを確認するために各関節を 10 回ずつ測定。

通常の解像度画像でも計測し、超解像の優位性について検討。

従来の 2 点間距離からの計測との差について検討。

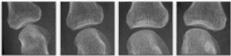
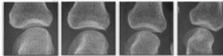
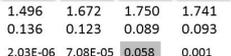
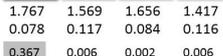
実際に測定された数値の距離の正確性について検討。

4. 研究成果

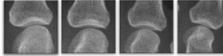
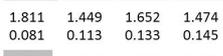
積分法・法線法いずれの計測方法においても 10 回の計測を行うことにより通常の解像度の画像での計測と比較して超解像画像での計測値の方が f-test により 8 関節中 6 関節において計測値のばらつきが有意に抑え

られていることが確かめられた。標準偏差も最大で0.09であり、0.1mm未満に抑えられた。

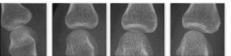
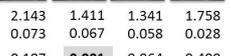
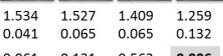
測定結果: 積分法による10回計測の平均値

1.306	1.364	1.446	1.498	(上段) mean	1.549	1.307	1.413	1.371
0.017	0.026	0.045	0.025	(下段) SD	0.057	0.042	0.027	0.042
				超解像画像				
				vs				
1.496	1.672	1.750	1.741	(上段) mean	1.767	1.569	1.656	1.417
0.136	0.123	0.089	0.093	(下段) SD	0.078	0.117	0.084	0.116
				通常解像度				
				vs				
2.03E-06	7.08E-05	0.058	0.001	F-test	0.367	0.006	0.002	0.006

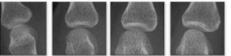
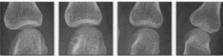
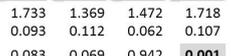
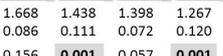
測定結果: 法線法による10回計測の平均値

1.356	1.359	1.417	1.693	(上段) mean	1.701	1.281	1.419	1.529
0.033	0.047	0.089	0.040	(下段) SD	0.097	0.046	0.043	0.048
				超解像画像				
				vs				
1.451	1.593	1.698	1.779	(上段) mean	1.811	1.449	1.652	1.474
0.177	0.164	0.147	0.087	(下段) SD	0.081	0.113	0.133	0.145
				通常解像度				
				vs				
3.05E-05	0.001	0.152	0.030	F-test	0.589	0.013	0.002	0.003

積分法と2点間距離の比較(超解像画像)

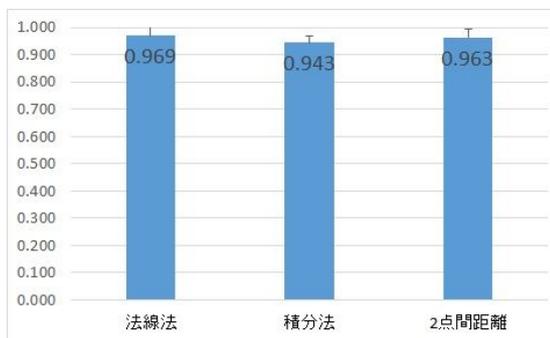
1.716	1.320	1.309	1.621	(上段) mean	1.456	1.247	1.264	0.917
0.041	0.020	0.030	0.038	(下段) SD	0.021	0.038	0.053	0.048
				積分法				
				vs				
2.143	1.411	1.341	1.758	(上段) mean	1.534	1.527	1.409	1.259
0.073	0.067	0.058	0.028	(下段) SD	0.041	0.065	0.065	0.132
				2点間距離				
				vs				
0.107	0.001	0.064	0.400	F-test	0.061	0.131	0.562	0.006

積分法と2点間距離の比較(通常解像度)

1.467	1.380	1.416	1.604	(上段) mean	1.503	1.306	1.440	1.078
0.051	0.059	0.060	0.032	(下段) SD	0.052	0.033	0.037	0.036
				積分法				
				vs				
1.733	1.369	1.472	1.718	(上段) mean	1.668	1.438	1.398	1.267
0.093	0.112	0.062	0.107	(下段) SD	0.086	0.111	0.072	0.120
				2点間距離				
				vs				
0.083	0.069	0.942	0.001	F-test	0.156	0.001	0.057	0.001

超解像画像においては8関節中2関節で積分法と2点間距離の計測においてf-testによる測定のばらつきに有意差を認めた。通常解像の画像においては8関節中3関節においてf-testで有意差を認めた。2点間距離の測定に対する法線法の優位性は確認されなかった。

最後に3Dプリンターを利用して作成した関節裂隙の1mmを疑似作成したファントムモデルをレントゲン撮影しその画像に超解像画像処理を加えて各計測方法で撮影した。その値は0.943~0.969mmと1mmに近似した値であることが確認された。



以上により計測の妥当性が確認され、今後は前述の関節リウマチ患者の多施設で登録を行っているデータベースの臨床データと本システムで得られる画像情報を連結して臨床的疾患活動性の変動と画像のデータの解析、関節リウマチ患者のなかでも早期症例に注目して本計測方法を適応し、より早期の関節破壊(特に関節裂隙の狭小化)の検出における優位性の検討が必要であると考えられた。

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8件)

Kojima T, Takahashi N, Funahashi K, Asai S, Terabe K, Kaneko A, Hirano Y, Hayashi M, Miyake H, Oguchi T, Takagi H, Kanayama Y, Yabe Y, Watanabe T, Fujibayashi T, Shioura T, Ito T, Yoshioka Y, Ishikawa H, Asai N, Takemoto T, Kojima M, Ishiguro N. Improved safety of biologic therapy for rheumatoid arthritis over the 8-year period since implementation in Japan: long-term results from a multicenter observational cohort study. *Clinical Rheumatology*, 2016;35(4):863-871, 査読有

Kojima T, Takahashi N, Kaneko A, Kida D, Hirano Y, Fujibayashi Y, Yabe Y, Takagi H, Oguchi T, Miyake H, Kato T,

Watanabe T, Hayashi M, Shioura T, Kanayama Y, Funahashi K, Asai S, Yoshioka Y, Terabe K, Takemoto T, Asai N, Ishiguro N. Predictive factors for achieving low disease activity at 52 weeks after switching from tumor necrosis factor inhibitors to abatacept: results from a multicenter observational cohort study of Japanese patients. *Clinical Rheumatology*, 2016;35(1):219-225, 査読有

〔学会発表〕(計6件)

舟橋康治、小嶋俊久、高橋伸典、浅井秀司、竹本東希、浅井信之、渡部達生、石黒直樹 レントゲン画像における新しい画像計測法 超解像画像処理とカーブフィッティング法を用いた関節裂隙間距離の測定の妥当性 第59回日本リウマチ学会 パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)、2016年4月21日~2016年4月23日

舟橋康治、小嶋俊久、高橋伸典、浅井秀司、浅井信之、渡部達生、石黒直樹 超解像画像処理とカーブフィッティング法を用いた関節裂隙間距離の測定~従来の2点間距離の計測との比較~ 第27回中部リウマチ学会・日本リウマチ学会中部支部学術集会 愛知県産業労働センターウインクあいち(愛知県名古屋市)、2015年9月4日~2015年9月5日

舟橋康治、小嶋俊久、高橋伸典、浅井秀司、吉岡裕、竹本東希、寺部健哉、浅井信之、石黒直樹 レントゲン画像における新しい画像計測方法の開発 超解像画像処理とカーブフィッティング法を用いた関節裂隙間距離の測定 第59回日本リウマチ学会 名古屋国際会議場(愛知県名古屋市)、2015年4月22日~2015年4月24日

清水雅人、後藤富朗、平野智、桜井優、舟橋康治 関節リウマチ患者のレントゲン画像を用いた関節裂隙間距離測定アプリケーションの検討 コンシューマエレクトロニクス研究会 海峽メッセ下関(山口県下関市)、2015年1月23日

清水雅人、後藤富朗、平野智、桜井優、舟橋康治 関節リウマチ患者のレントゲン画像における関節裂隙間距離の測定とその有用性 映像情報メディア処理シンポジウム ラフォーレ修善寺(静岡県伊豆市)、2014年11月12日~2014年11月14日

清水雅人、後藤富朗、平野智、桜井優、舟橋康治 リウマチ患者のレントゲン画像における骨間距離の測定とその有用性 映像情報メディア学会年次大会 大阪大学(大阪府大阪市)、2014年8月31日~2014年9月2日

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称:骨間距離測定装置、骨間距離測定方法、コンピュータを骨間距離測定装置として機能させるためのプログラム及び当該プログラムを記憶した記憶媒体

発明者:舟橋康治、後藤富朗、清水雅人

権利者:名古屋大学

種類:特許

番号:特願2015-022533

出願年月日:2015年2月6日

国内外の別:国内

6. 研究組織

(1) 研究代表者

舟橋 康治 (FUNAHASHI, Koji)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号:8056697