

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 13 日現在

機関番号：32607

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460732

研究課題名(和文) 救急X線CT検査による早期脳梗塞診断を可能とする画像診断支援システムの開発

研究課題名(英文) Development of diagnostic imaging support system enabling early diagnosis of cerebral infarction by X-ray CT in emergency

研究代表者

原 秀剛 (Hara, Hidetake)

北里大学・医療衛生学部・助教

研究者番号：80381424

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究は、我国における死亡率原因の第4位及び寝たきりになる原因の第1位の脳血管疾患を対象とし、近年問題視される脳梗塞を画像診断により支援する手法の開発を目的としている。急性期脳梗塞検出用のX線CT撮影条件の検討、急性期脳梗塞を描出するための画像処理アルゴリズムの開発、Dual-Energy CTにおける仮想単色画像の利用及び統計的反復再構成法(逐次近似再構成)の評価から、X線CT検査では描出困難な急性期脳梗塞を早期に検出する可能性を明らかにした。

研究成果の概要(英文)：In Japan, cerebrovascular disease is the fourth cause of death and the first cause of bedridden patients. This study aimed to develop a method for image-based diagnosis of cerebral infarction, which has been under serious consideration in recent years. The conditions required to detect acute cerebral infarction by X-ray computed tomography (CT) were examined, and an image-processing algorithm for infarction visualization was developed. The use of Virtual monochromatic imaging in dual-energy CT was evaluated and Adaptive statistical iterative reconstruction images on this visualization. The results demonstrate the possibility of detecting acute cerebral infarction at its early stage, which is difficult to visualize by X-ray CT.

研究分野：診療放射線技術学

キーワード：脳梗塞 X線CT Dual-energy 逐次近似画像再構成 仮想単色画像

1. 研究開始当初の背景

(1)わが国における死亡率の推移を死亡別にみると、戦後急速に「がん、心臓病、脳血管疾患」による死亡が上位を占めるようになった。脳血管疾患は死亡率第4位であるが、近年は食の欧米化や成人病が増加し、脳梗塞が問題視されている。世界的には脳血管死亡率は減少傾向にあるが、有病率は高く、後遺症の問題もあり、予防管理の上で今尚重要な疾患である。

社会的に救急医療に課せられる重要性は高まり整備されつつあるが、CT検査においての画像診断は、その分野の専門技術が要求され困難を伴い、専門医(脳神経外科医・放射線科医等)不在が多数を占める。よって、研修医、若年医師および他科医師が診断をしなければならぬ現状にあり、急性期脳梗塞等、脳卒中の見落としによる生命の危険性が考えられる。以上より、救急脳CT画像・脳卒中診断支援に着目した。

(2)特に急性期脳梗塞においては、救急搬送初期のX線CTによる描出は現在のところ難しいとされる。昨今、薬事承認されたアルテプラゼ(tPA)使用による血栓溶解療法の適応時期は、脳梗塞発症4.5時間以内に静脈内投与と脳卒中学会等のガイドライン上に示され、大半の臨床施設の現状では、24時間体制の救急MRI検査は整備されておらず困難な状態にある。救急X線CT検査による急性期脳梗塞検出が望まれ、可能となればtPA適応患者の増加による疾患克服および予後改善により飛躍的に脳卒中医療が大きく変化することが予想される。

(3)コンピュータによる医用画像の定量的な分析に関する初期の研究は、1960年代に登場していることは知られているが、現在のコンピュータ支援診断(CAD)の研究が脚光を浴びだしたのは、1990年代にシカゴ大学の土井邦夫らのグループが胸部(肺)や乳房を対象とした癌の位置の検出や良悪性の鑑別を発表し、2000年を「CAD元年」と定義したことにより始まる。近年、東京農工大学や岐阜大学等のグループが肝臓など臓器の領域抽出等を報告している。

本研究で対象とする脳血管疾患については、MRIを用いた脳動脈瘤の検出や脳出血・脳梗塞の検出が行われているが、急性期脳梗塞を対象にDual-energy CT撮像画像や逐次近似画像再構成法を考慮した画像処理による急性期脳梗塞を検出する研究は私が知る限り私達の報告以外は過去に見当たらず、脳梗塞について検出可能となり、診断支援が確立できれば、脳CT画像診断を担当する医師に第2の意見として疾患の有無を提示でき、人為的ミスを減らす事ができることや血栓溶解療法の適応患者増加により、臨床上、脳卒中検査・診断に必ず貢献する事ができると考えている。

2. 研究の目的

(1)本研究では、急性期脳梗塞を模擬した診断能評価用ファントム(以前科研費にて開発)を用いたMDCT撮像法の検討から、Dual-energy CTを用いた急性期脳梗塞に特化したプロトコルを作成し描出を試みる。

また、新たに昨今、臨床現場に登場した逐次近似画像再構成法を搭載したCTによる描出にも挑戦する。これら疾患独自のプロトコルにて撮像された画像を考慮し、コンピュータ画像処理による疾患検出から、急性期脳梗塞に対応した総合的な脳卒中診断支援システムへの応用を目的とする。

(2)近年、飛躍的に進歩したDual-energy CT及び逐次近似画像再構成CTの撮像パラメータの構築、画像処理アルゴリズムによる急性期脳梗塞検出により、脳卒中診断支援システムの実用化への課題を明らかにする。

研究期間内の具体的な目的として、Dual-energy CTを用いた脳梗塞描出のための特化した撮像法を求める。

逐次近似画像再構成CTを用いた脳梗塞描出のための特化した撮像法を求める。

急性期脳梗塞に対応した画像処理アルゴリズムを開発する。

研究期間内に明らかになる事項として、

Dual-energy CT及び逐次近似画像再構成CTにて脳梗塞が描出可能になる。

tPA使用による血栓溶解療法の適応時期・判断が明確になる。

脳卒中診断支援の実用化、脳梗塞疾患の鑑別の可能性、現段階での役割、克服すべき問題点が明らかになる。

3. 研究の方法

(1)本研究においては、Dual-energy CT及び逐次近似画像再構成CTで取得可能な臨床画像を対象に、コンピュータ画像処理による急性期脳梗塞診断支援システムの開発をすること。X線CTによる描出が困難とされる急性期脳梗塞描出を実現し、救急医療においての診断能向上をさせることを目的としている。

研究期間を3年とし、Dual-energy CT撮像法、逐次近似画像再構成CT撮像法、画像処理アルゴリズムの構築による診断支援システムについて遂行する。また、の被曝線量測定を遂行する。では、急性期脳梗塞に特化して撮像された画像を対象にコンピュータ画像処理アルゴリズム開発による疾患の検出から急性期脳梗塞診断支援システム(CAD)を完成させる。

(2)Dual-energy CTを用いた急性期脳梗塞描出のための特化した撮像法の検討：現在までの研究成果として、一般的な撮像条件による臨床画像では、脳実質部との微弱なコントラスト差の描出能を判断できない。急性期脳梗塞のCT値は、発症約1~3時間で2HU、6時間以降では4HU以上の低下と報告されている。

ことから、CT 値差 2~5HU 程度で微小な塊形状のファントムを使用することが適切であり、以前科研費にて診断能評価用物理的ファントムを開発した。(脳卒中ファントム、仕様:160mm の脳実質部を CT 値 36HU、頭蓋骨部 500HU、脳実質部に 2mm~10mm の 32HU、34HU の塊形状の模擬疾患を配置;特許出願済み)。

また、上記ファントムを進化させたリアルに頭部形状(脳・頭蓋骨)を考慮した脳梗塞ファントムを昨年度科研費にて開発を行った。(脳梗塞模擬ファントム、仕様:短軸 147mm、長軸 187mm、脳実質部を CT 値 36HU、頭蓋骨部 900HU、脳実質部の中大脳動脈支配領域の基底核レベルに 30mm の 32HU、34HU の球形状の模擬疾患及び側脳室体部レベルに 20mm

の 32HU、34HU の球形状の模擬疾患を配置)。本研究では、上記ファントムを被写体として Dual-energy 法を用いた急性期脳梗塞に特化した撮像方法を試みる。Duke University の Schindera らが、腹部領域に対して種々の管電圧で撮影した場合に、被曝線量、画像ノイズ、コントラストエンハンスメントをファントムで検討した結果、管電圧を低下させることにより、X 線被曝は大きく低下、コントラストエンハンスメントは大きく増加するにもかかわらず、ノイズの増加は比較的小さく抑えられると報告した。本研究で対象とする頭部領域では、頭蓋骨の影響で管電圧を低下させるとフォトン数減少による上記と逆の現象が起きることを予備実験から推測している。

また、Dual-energy CT の利点の 1 つでもある低管電圧と高管電圧の合成画像(Composite image)や任意のエネルギーを仮想的に画像化(仮想単色画像)を作製し、低吸収域である急性期脳梗塞のコントラスト上昇を目的に、その使用管電圧や合成割合、最適エネルギーについて検討する。

昨今、X 線 CT 被曝線量が問題視されている傾向から、Dual-Energy CT 撮像に関しても、臨床におけるコンセンサスを得るために線量測定用ファントムを新たに開発して被曝線量測定(電離箱線量計、TLD)を行う。

(3)逐次近似画像再構成 CT を用いた急性期脳梗塞描出のための特化した撮像法の検討: Dual-energy CT と同様に脳梗塞模擬ファントムを対象として、逐次近似画像再構成法を搭載した CT を用いた急性期脳梗塞に特化した撮像方法を試みる。逐次近似画像の特徴として、画像ノイズが大幅に低減された画像の取得を上げることができる。我々が対象とする急性期脳梗塞のような低吸収域の疾患(低コントラスト領域)では、画像ノイズが支配的であることから、急性期脳梗塞のコントラスト上昇が期待できる。

また、もう一つの特徴として被曝線量を大幅に低減することが可能となることから、通常撮影条件にて脳梗塞を描出させるために

は、ルチーン撮影の 1.5~2 倍程度の線量を必要とするが、これを大幅に低減できると推測している。このため、臨床におけるコンセンサスを得るために線量測定用ファントムを新たに開発して被曝線量測定(電離箱線量計、TLD)を行う。

(4)急性期脳梗塞に対応した画像処理アルゴリズムの開発: 現在までの研究成果より、脳出血、くも膜下出血に対しては、閾値処理、連結成分処理、モルフォロジー処理およびマルチ周波数強調処理等を考案し、過抽出による擬陽性は残るがある程度の検出アルゴリズムは開発済みである。脳梗塞(特に急性期脳梗塞)については、理論的には出血系検出アルゴリズムと同様の考え方にて開発を進めるが、Dual-energy CT 及び逐次近似画像再構成 CT による特化した画像を使用するため、検出率上昇が期待される。

いずれの画像処理に対しても解剖学的知識や医師(人間)が知らず知らずに行っている医学的知識に裏付けされた診断手順(事項)を計算機に入力し、正確に反映するアルゴリズムを作成する必要がある。

4. 研究成果

(1)脳卒中ファントムをさらに人体に近似させた脳梗塞模擬ファントムを新たに開発した。本ファントムは、脳や頭蓋骨形状等の人体をリアルに再現し、脳内部に急性期脳梗塞部を挿入したものである。特に X 線 CT 実験による被曝線量の問題から、人体における臨床試験前に正確な画像の取得・評価が可能となる。(脳梗塞模擬ファントム、仕様:短軸 147mm、長軸 187mm、脳実質部を CT 値 36HU、頭蓋骨部 900HU、脳実質部の中大脳動脈支配領域の基底核レベルに 30mm の 32HU、34HU の球形状の模擬疾患及び側脳室体部レベルに 20mm の 32HU、34HU の球形状の模擬疾患を配置)。

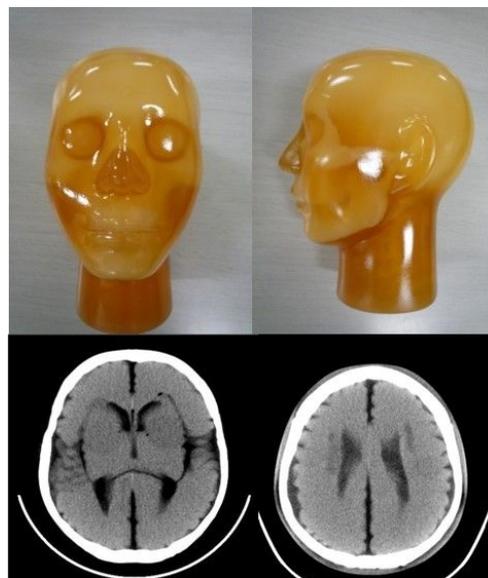


図 1 脳梗塞模擬ファントム

(2) 脳梗塞模擬ファントムによる Dual-energy CT 撮像手法の開発及び線量測定用人体頭部ファントムによる被曝線量測定について主に研究を行った。Dual-energy CT 装置の特徴として、2つの X 線管球と検出器を有しているため、1回転(1撮影)で異なる Energy (管電圧)の2画像を同時に得ることができる。我々はこの特徴に着目し、高エネルギー画像と低エネルギー画像のデータから、仮想単色画像(Virtual Monochromatic Imaging)を作製し、急性期脳梗塞の低コントラスト領域の描出能を CNR により検討し、80kV/Sn140kV, 100kV/Sn140kV, 及び 140kV/80kV の各最適エネルギーを算出した。Virtual Monochromatic Imaging 上の最適エネルギーは 68keV, 72keV, 67keV, 脳梗塞部の検出には 100kV/Sn140kV, 140kV/80kV が適していた。

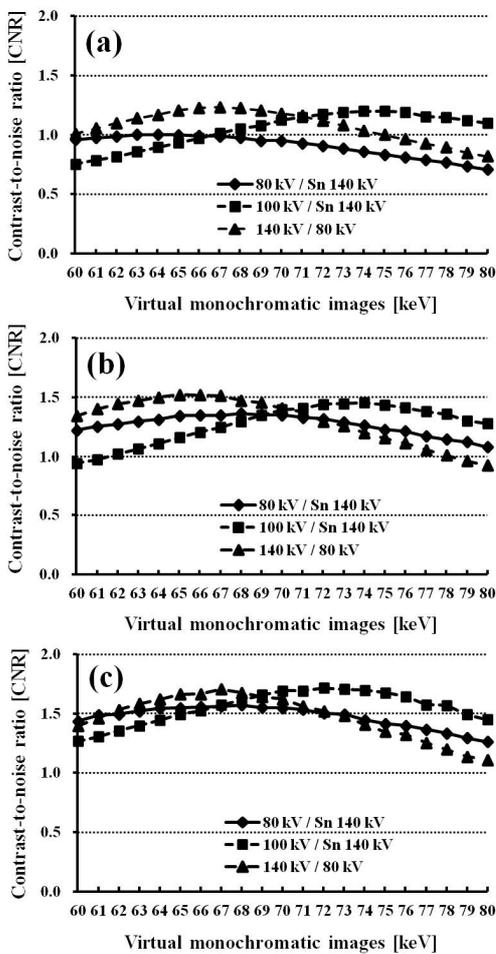


図2 仮想単色画像の CNR (a.400mAs, b.600mAs, c.800mAs)

(3) 線量測定用人体頭部ファントムを用いて眼窩部から頭頂部までの 6 断面に熱ルミネセンス線量計 (TLD) を挿入して被曝線量を測定した結果、600mAs では 120kV 時と比較して 80kV/Sn140kV, 100kV/Sn140kV, 及び 140kV/80kV で各々約 47%, 約 30%, 約 22% の線量低減が可能であった。

以上の研究成果は、学術誌や国際会議にて我々が世界で初めて発表し高い関心を集め

た。脳卒中研究において、専用ファントムを用いた Dual-energy CT による描出及び被曝線量測定への挑戦は、本研究が世界初となる。

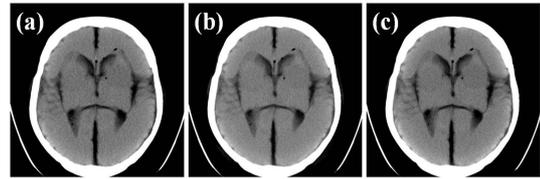


図3 仮想単色画像の最適エネルギー画像 (a. 68keV, b.72keV, c.67keV)

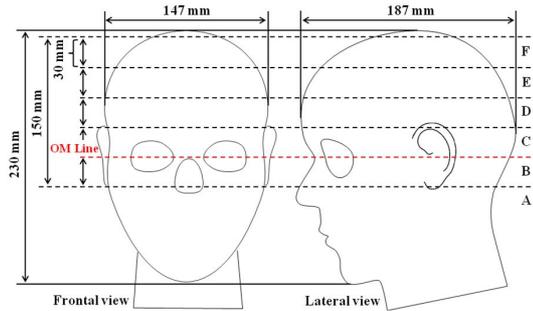


図4 頭部線量測定用ファントム設計図

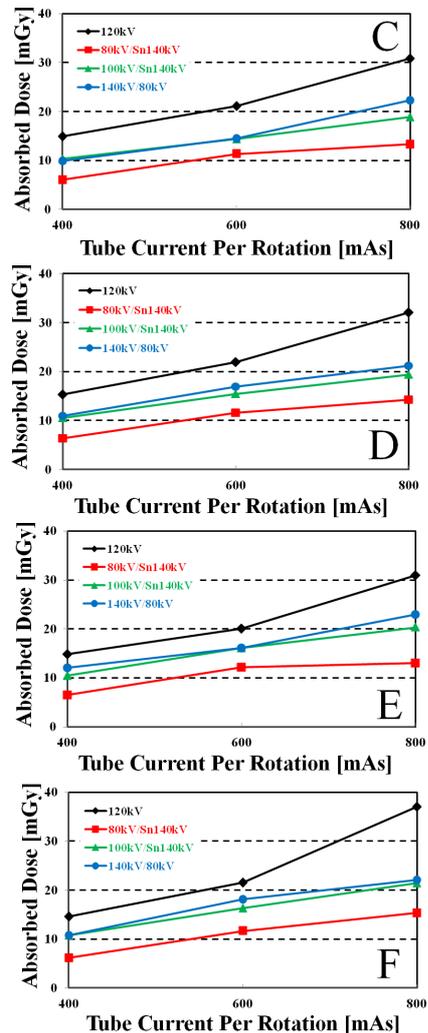


図5 吸収線量 (C-F: ファントム断面)

(4)逐次近似画像再構成 CT による脳梗塞ファントムの撮影を行った。使用した再構成法は、Adaptive Statistical Iterative Reconstruction (ASiR) である。この ASiR の強度は 10% から 100% まで 10% 間隔及び FBP 法にて作成し、CNR 値の算出から急性期脳梗塞の描出能を評価した。

管電流時間積の高い値ほど CNR 値が上昇し、FBP 画像では 500mAs 以上で我々が描出基準として定義する 1.5 以上に適合した。一方 ASiR 強度も高いほど上昇し、50% で 2.2 以上の値を示した。スライス厚 10mm の画像が、5mm に対して約 1.35 倍の値を示した。また、ASiR 強度を増加するとノイズ低減効果による FBP 法とは視覚的に異なる画像となり、臨床使用に不適切とも報告されるが、我々の視覚評価においても ASiR 強度 60~70% 程度が最適な画像という結果を得た。

また、逐次近似画像再構成 CT においても線量測定用人体頭部ファントムを使用して線量測定を行った。blending ratio: 70% の使用で最大 50% 低減できることがわかった。

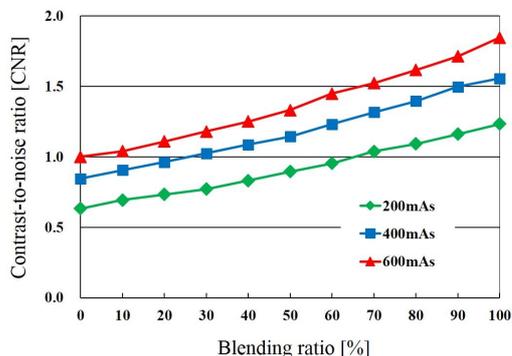


図 6 CNR と ASiR 強度の関係

(5)急性期脳梗塞のような低コントラスト域を検出するために、マルチ周波数処理を応用した検出アルゴリズムを開発した。特定の周波数帯域を強調することにより、脳梗塞検出率が上昇した。一般 X 線撮影等（主に CR）に使用されるマルチ周波数処理に着目し、X 線 CT 画像へ応用した。ボケマスク処理を応用した周波数強調処理を考案し、低吸収域の大幅なコントラスト改善を確認した。急性期脳梗塞のような低吸収域に特徴的な周波数帯域を選定（8~10cycle/pixels）し、この帯域が多く含まれる画像のみを使用したアルゴリズムを構築し、疾患部のコントラスト上昇に成功した。この画像を対象にモルフォロジカルフィルタとラベリング後の面積を特徴量とする一連のアルゴリズムを開発し、X 線 CT では描出困難とされている急性期脳梗塞の検出に成功した。

(6)本年度までの研究成果により、X 線 CT では描出困難とされてきた急性期脳梗塞等の低コントラスト域の描出の可能性を明らかにした。この手法の描出精度を向上させるこ

とで、脳梗塞においてアルテプラゼ（t PA）使用による血栓溶解療法の適応判断を X 線 CT にて行える可能性が明らかとなった。

次年度以降は、新しい画像再構成法として期待される逐次近似画像再構成法 CT について、さらに詳細なパラメータの研究に挑戦したい。

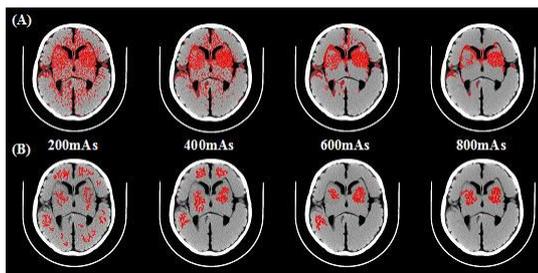


図 7 マルチ周波数処理の適用結果 (A:処理前, B:処理後)

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 4 件)

原秀剛, 松澤浩紀, (他 2 名, 1 番目), X 線 CT 画像における急性期脳梗塞検出のためのマルチ周波数処理の検討, 日本保健科学学会誌, 査読有, 19(3): 140-147, 2016. ISSN: 1880-0211.

H Hara, H Muraishi, (他 2 名, 1 番目), Composite Images of Dual-Energy CT Aiming at Visualization of Acute Cerebral Stroke in Emergency, J. Jpn. Health Sci, 査読有, 19(2): 92-96, 2016. ISSN: 1880-0211.

H Hara, H Muraishi, (他 7 名, 1 番目), Dosimetry of Dual-energy CT for the Detection of Acute-Stage Cerebral Infarction: a Phantom Study, 2016 IEEE NSS/MIC Conference record, 査読有, IEEE Conference Record, 4pages, 2016. ISBN:978-14799-3423-2

H Hara, H Muraishi, (他 5 名, 1 番目) Virtual Monochromatic Imaging in Dual-source and Dual-energy CT for Visualization of Acute Ischemic Stroke, J Korean Physical Society, 査読有, 67: 103-107, 2015. ISSN:0374-4884

[学会発表](計 11 件)

H Hara, Image Quality and Absorbed Dose of Iterative Reconstruction in X-ray CT of Acute Ischemic Stroke, European Congress of Radiology (ECR2017), 2017.3.5, Austria Center Vienna (Vienna, Austria).

H Hara, Dosimetry of Dual-energy CT for the Detection of Acute-Stage Cerebral Infarction : a Phantom Study, IEEE Medical Imaging Conference (IEEE2016), 2016.11.3, Strasbourg Convention Center (Strasbourg, France).

H Hara, Adaptive Statistical Iterative Reconstruction in X-ray CT for Visualization of Acute Ischemic Stroke, The 111th Scientific meeting of Japan Society of Medical Physics, 2016.4.14, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

H Hara, Absorbed Dose Measurement Using Head Dosimetry Phantom for Acute Ischemic Stroke by Dual-energy CT, The 15th Asia -Oceania Congress of Medical Physics, 2015.11.6, The Kempinski Hotel (Xi ' an, China).

H Hara, Development of Head Dosimetry Phantom for the Detection of Acute Cerebral Infarction by Dual-energy CT, The 110th Scientific meeting of Japan Society of Medical Physics , 2015.9.19, 北海道大学 (北海道札幌市).

H Hara, Visualization of Acute Ischemic Stroke in a Virtual Monochromatic Imaging with Dual-energy CT, The 15th International Congress of Radiation Research, 2015.5.26, Kyoto International Conference Center (Kyoto, Japan).

H Hara, Possibility to detection of the metastatic brain tumor using dual-source dual-energy CT , The 110th Scientific meeting of Japan Society of Medical Physics , 2015.4.13, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

H Hara, Study of nonenhancement dual-source dual-energy CT for visualization of metastatic brain tumor : A phantom study, European Congress of Radiology (ECR2017), 2015.3.3, Austria Center Vienna (Vienna, Austria).

H Hara, Evaluation of dual-source dual-energy CT for visualization of metastatic brain tumor, The 14th Asia-Oceania Congress of Medical Physics, 2014.10.24, Hotel Novotel Saigon Centre (Ho Chi Minh, Vietnam).

H Hara, Virtual monochromatic imaging in dual-source dual-energy CT for visualization of acute ischemic stroke, The 7th Korea-Japan Joint Meeting on Medical Physics, 2014.9.26, Busan Convention Center (Busan, Korea).

H Hara, Study of Virtual Monochromatic Imaging for Visualization of Acute Cerebral Infarction in Dual-Energy CT, The 107th Scientific meeting of Japan Society of Medical Physics , 2014.4.11, パシフィコ横浜 (神奈川県横浜市).

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称 : X線 CT 装置用ファントム

発明者 : 原 秀剛

権利者 : 北里大学

種類 : 特許

番号 : 特願 2015-059179 号

出願年月日 : 平成 27 年 3 月 23 日

国内外の別 : 国内

6 . 研究組織

(1) 研究代表者

原 秀剛 (HARA, Hidetake)

北里大学・医療衛生学部・助教

研究者番号 : 80381424

(2) 研究分担者

村石 浩 (MURAISHI, Hiroshi)

北里大学・医療衛生学部・准教授

研究者番号 : 00365181