

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 28 日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461789

研究課題名(和文)統計アトラスを用いたコンピュータ支援診断システム：MRIによる肝線維化診断法

研究課題名(英文)Computer-aided diagnosis using statistical atlas: Estimation of fibrosis stage using MR imaging

研究代表者

堀 雅敏 (HORI, MASATOSHI)

大阪大学・医学系研究科・講師

研究者番号：00346206

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：CT画像を対象とした肝臓領域自動抽出システムを改良して、腹部MR画像から肝臓領域を自動的に抽出する統計アトラスの手法を利用した方法を開発した。また、MR画像によって得られ得る肝臓の立体形状を分析することで、肝線維化ステージを推定するシステムを開発した。本法により、肝線維化ステージを推定することができたが、MRエラストグラフィの弾性率を用いた線維化ステージ推定能には及ばなかった。本研究は、統計アトラスを用いて大局的な臓器形状変化を定量化する技術が、コンピュータ支援診断に応用できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：We developed an automatic liver segmentation method for MR images, which is an improved version of our software for CT images. Statistical atlas was used for the software. Then, we developed a computerized technique to analyze liver shape and estimate the stage of liver fibrosis. Fibrosis stage could be estimated by the technique based on liver shape, although the accuracy was inferior to MR elastography. Our results show that the technique for organ shape analysis using statistical atlas is promising for computer aided diagnosis.

研究分野：医歯薬学

キーワード：臨床 放射線 肝線維化 コンピュータ支援診断 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

慢性肝炎は肝臓の代表的疾患であり、肝硬変を経て肝細胞癌を発症する危険性を持つ。成因により、ウイルス性、アルコール性、自己免疫性、非アルコール性脂肪肝炎などに分類される。肝線維化の程度は、発癌リスク、生命予後、抗ウイルス療法の有効性と関連することが明らかとなっている。このため、肝線維化を評価することは臨床的な意義が高い。肝線維化の評価方法として、肝生検が gold standard とされてきたが、侵襲性が高いことや、病理診断医の観察者間誤差・観察者内誤差がみられる点で問題となる。このため、より低侵襲的な手法として、血液検査や画像診断法が研究されてきた。こうした低侵襲的肝線維化評価法を用いて慢性肝炎・肝硬変を管理することで、患者の quality of life や治療成績が向上する可能性が考えられる。画像診断を応用した肝線維化評価法として、超音波や MRI を用いた弾性率評価がある。超音波を用いた方法では、トランジェント・エラストグラフィが保険適用を受けていたが、この手法では通常の B モード超音波画像と一体化した検査はできず、肝臓全体を評価することはできなかった。MRI を用いた MR エラストグラフィは、特定メーカーの一部機種で利用可能となっているのみで、多くの患者に対して広く行える状況ではなかった。

一方、画像診断の様々な領域で、医用画像の持つ情報をコンピュータにより引き出し、診療に活用するための研究が行われてきた。このようなコンピュータ支援診断の研究は、1970 年代以前から行われてきたが、近年の医用画像の高精度化・大容量化・画像数増大とコンピュータの低価格化・高性能化により、その重要性が高まり、研究者の層も厚くなってきていた。コンピュータ支援診断の手法を肝線維化評価に応用することで、画像診断による肝線維化評価能が高まる可能性が期待された。また、研究代表者らは、CT 画像の自動分析により画像に内在する臓器形状の大局的な特徴を統計アトラスという手法に基づいて認識し、肝線維化の程度を評価するコンピュータ支援診断の可能性を示す成果をこれまでに得ていた。本法を用いたコンピュータ支援診断は、これまで十分に研究されておらず、今後発展する可能性が期待できると考えた。

## 2. 研究の目的

MRI を用いた肝線維化のコンピュータ支援診断について、3 つの課題について研究する：1) MRI データに内在する形態的特徴を適切に表現するための工学的基盤技術の確立、2) MRI データから抽出される形態的特徴量による肝線維化診断技術の開発、および 3) 他の非侵襲的肝線維化診断法との比較・融合。本研究の推進により、1) 慢性肝炎・肝硬変患者の管理・治療の向上、2) 統計アトラスと MRI を用いたコンピュータ支援診断の可

能性を明らかにすることを目指した。

## 3. 研究の方法

本研究では、画像診断を専門とする放射線診断医と画像解析を専門とする工学者との共同作業によって実施した。

### (1) 統計アトラス構築のための MR 画像データベース構築

肝臓が撮影された 3 テスラ MR 画像を収集した。これらの症例には、び慢性肝障害（肝炎・肝硬変）症例、肝細胞癌などの腫瘍を持った症例を含んでいた。同時に、症例の臨床情報（病歴、臨床診断、血液データ等）を収集した。線維化のステージ評価を行う症例については、MR エラストグラフィ結果および肝生検による組織学的線維化スコアについても収集した。画像および臨床情報の収集にあたっては、匿名化を行って個人情報の保護に努めた。

### (2) MR 画像を対象にした肝臓領域自動抽出法の確立

CT 画像を対象にした「統計アトラスによる肝臓領域自動抽出法」を拡張して、MR 画像からも肝臓領域を自動抽出できることを目指して技術開発を行った。CT 画像と MR 画像の両方で肺領域が低値を示すことに着目し、CT 画像および MR 画像で共通に利用できる空間正規化法を考案した。これにより、以前に CT 画像から作成した統計アトラスをそのまま利用して、MR 画像に適用し、肝臓領域の自動抽出が可能であるか検討した。手動的に抽出された肝臓輪郭と本法により自動抽出された肝臓輪郭の類似度を Dice 係数で評価した。

### (3) 肝線維化スコア推定システムの構築と性能評価

肝臓形状をポリゴンに変換し、症例間で対応付けられた三次元頂点座標ベクトルを入力として統計的形状モデルを構築した。頂点数は 4000 とした。これにより、各症例に対する形状パラメータ  $s_i$  が算出された。血液検査データ 7 項目（総ビリルビン、プロトロンビン時間、アルブミン、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ、アラニンアミノトランスフェラーゼ、 $\gamma$ - グルタミルトランスフェラーゼ、血小板数）でベクトルを構成し、血液パラメータ  $b_i$  とした。MR エラストグラフィで算出された弾性率は弾性パラメータ  $e_i$  とした。これら 3 つのパラメータを統合したパラメータを  $f_i$  とし、偏最小 2 乗回帰 (PLS 回帰) による線維化ステージの推定を行った。

## 4. 研究成果

### (1) MR 画像を対象にした肝臓領域自動抽出法の確立

非造影 T1 強調 MRI (LAVA-Flex 法による in-phase、out-of-phase、water、fat 画像) およびガドキセト酸ナトリウム (EOB プリモ

ピスト) 造影 MRI の 5 種類の MR 画像 (42 症例) を対象として、濃淡むら補正追加の効果を検討した。肝臓領域の自動抽出結果と手動的に抽出された肝臓輪郭の類似度を示す 5 種画像平均 Dice 係数について調べたところ、濃淡むら補正前の平均値が 0.79、濃淡むら補正後の平均値が 0.89 であり、向上していることが確認できた。Dice 係数の向上について、5 種類の画像の内 in-phase、out-of-phase、water 画像の 3 種類で有意な向上が確認できた ( $P < 0.01$ , paired t-test)。

本研究では、(a) 肺領域を用いた空間正規化法と (b) 濃度むら補正を追加することで、以前に我々の開発していた「CT 画像からの肝臓領域自動抽出法」を大きく変更することなく、MR 画像に適用できることが示された。

## (2) 肝線維化スコア推定システムの構築と性能評価

症例間で対応付けられた三次元頂点の症例間平均値を肝線維化ステージ別に算出し、ポリゴンモデルを作成した。作成された平均ポリゴンモデルの対応する座標について、距離誤差を計算した。こうして得られた結果をカラーマップで表示した (図 1)。臨床的によく知られているように、肝線維化が進行するとともに、左葉が腫大し、右葉が萎縮していくのが視覚的に確認できた。

次に、形状パラメータ  $s_i$ 、血液検査データ 7 項目から成る血液パラメータ  $b_i$ 、MR エラストグラフィによる弾性パラメータ  $e_i$  による統合パラメータ  $f_i$  を入力とした PLS 回帰を行い、各パラメータおよびパラメータの組み合わせによる線維化ステージ推定スコアを算出した (図 2)。形状、血液、弾性のパラメータ単独による推定スコアの線維化ステージ予測能を評価すると、弾性パラメータが最も高かった。形状パラメータと血液パラメータでは、予測能に大きな差は無かった。形状パラメータと血液パラメータを統合した場合、

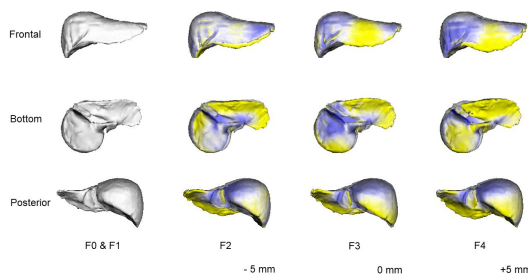


図 1 距離誤差のカラーマップ： 線維化ステージ F0 および F1 の平均形状を基準にしたとき、線維化ステージ F2、F3、F4 の平均形状との距離誤差をカラー表示した図。黄色に表示されている部分は、基準 (F0 & F1) に比べて大きく、紫色に表示されている部分は、基準 (F0 & F1) に比べて小さいことを示す。

それぞれ単独の場合に比べて予測能が高くなったが、それでも弾性パラメータ単独の予測能に及ばなかった。

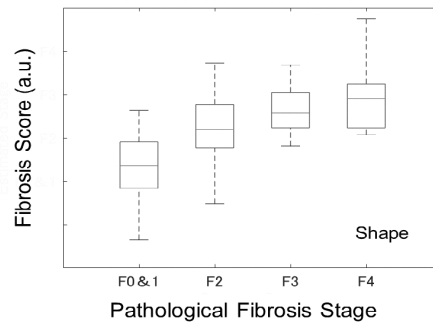


図 2A 形状パラメータによる線維化ステージ推定スコアの分布

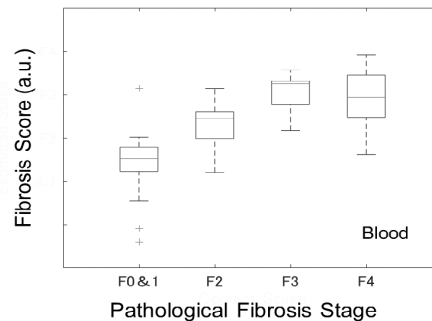


図 2B 血液パラメータによる線維化ステージ推定スコアの分布

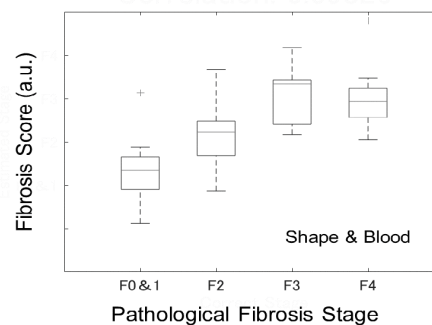


図 2C 形状パラメータおよび血液パラメータの統合による線維化ステージ推定スコアの分布

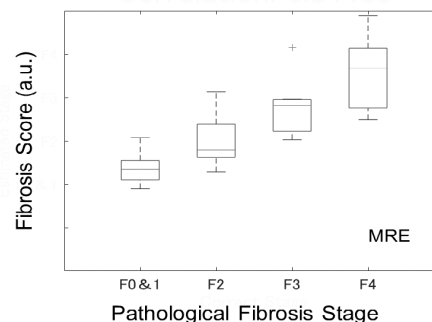


図 2D MR エラストグラフィの弾性パラメータによる線維化ステージ推定スコアの分布

### (3) 研究成果のまとめ

本研究課題では、統計アトラスの手法を用いて、CT 画像と MR 画像に共通して使用可能な肝臓領域自動抽出法を開発した。本法を MR 画像に適用するに当たって、MR 画像特有の学習データを追加する必要は無かった。

次いで、統計アトラスの手法を用いて肝臓の大局的形状を定量化し、肝線維化ステージを推定するスコアを算出した。こうして得られたスコアにより肝線維化ステージを推定することが可能であった。その推定能は、血液検査によるステージ推定能とは大きな差が無かったが、MR エラストグラフィによって得られる弾性率によるステージ推定能には及ばなかった。また、肝臓の形状と血液のデータを統合することで、線維化ステージ推定能の向上が示された。

今後の研究として、1) PLS 回帰の代わりにサポートベクタ回帰を用いる、2) 局所的形状分析を組み合わせる手法を採用する などの手段で線維化ステージ推定能が向上する可能性が考えられる。

### 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 1 件)

Hori M, Okada T, Higashiura K, Sato Y, Chen YW, Kim T, Onishi H, Eguchi H, Nagano H, Umeshita K, Wakasa K, Tomiyama N. Quantitative Imaging: Quantification of Liver Shape on CT Using the Statistical Shape Model to Evaluate Hepatic Fibrosis. Acad Radiol. 22(3): 303-309, 2015.

〔学会発表〕(計 4 件)

政木 勇人、横田 太、大竹 義人、堀 雅敏、岡田 俊之、富山 憲幸、佐藤 嘉伸. 肝線維化症の診断支援に向けた画像情報と検査情報の統合法の検討: 血液検査情報に基づく診断への形態情報の統合. 電子情報通信学会 医用画像研究会. 2015 年 3 月 2-3 日. 石垣.

Masaki Y, Yokota F, Otake Y, Hori M, Okada T, Tomiyama N, Sato Y. Integrating Shape and Blood Test Data Towards Computer-Aided Diagnosis of Liver Fibrosis. Computer Assisted Radiology and Surgery 29th International Congress and Exhibition (CARS 2015). June 24-27, 2015. Barcelona, Spain.

政木 勇人、平山 俊太、横田 太、大竹 義人、堀 雅敏、岡田 俊之、富山 憲幸、佐藤 嘉伸. 撮影条件特有のパラメータチューニングが不要な 3 次元 MRI からの肝臓領域の自動抽出. 電子情報通信学会 医用画像研究会. 2016 年 1 月 19-20 日. 那覇.

森口 和也、大竹 義人、堀 雅敏、岡田 俊之、今井 康陽、大城 幸雄、富山 憲幸、佐

藤 嘉伸. 形状特徴を用いた肝線維化症の疾患進行度推定. 第 36 回日本医用画像工学会大会. 2017 年 7 月 27-29 日. 岐阜.(予定, 採択済)

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

取得状況 (計 0 件)

〔その他〕

ホームページ等

### 6. 研究組織

#### (1) 研究代表者

堀 雅敏 (HORI, Masatoshi)

大阪大学・大学院医学系研究科・講師

研究者番号: 00346206

#### (2) 研究分担者

金 東石 (KIM, Tonsok)

大阪大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号: 80283753

大西 裕満 (ONISHI, Hiromitsu)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号: 20452435

佐藤 嘉伸 (SATO, Yoshinobu)

奈良先端科学技術大学院大学・

情報科学研究科・教授

研究者番号: 70243219

陳 延偉 (CHEN, Yen-Wei)

立命館大学・情報理工学部・教授

研究者番号: 60236841

#### (3) 連携研究者

#### (4) 研究協力者

富山 憲幸 (TOMIYAMA, Noriyuki)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号: 50294070

岡田 俊之 (OKADA, Toshiyuki)

筑波大学・医学医療系・助教

政木 勇人 (MASAKI, Yuto)

奈良先端科学技術大学院大学・

情報科学研究科・大学院生

森口 和也 (MORIGUCHI, Kazuya)

奈良先端科学技術大学院大学・

情報科学研究科・大学院生