

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 30 年 5 月 2 日現在

機関番号：81404

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K08706

研究課題名(和文)CT検査における早期アルツハイマー型認知症の診断支援システムの開発

研究課題名(英文)Development of computer-aided detection system for early Alzheimer's disease on CT images

研究代表者

高橋 規之(Takahashi, Noriyuki)

秋田県立脳血管研究センター(研究部門)・放射線医学研究部・特任研究員

研究者番号：90595076

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：CT検査における早期アルツハイマー型認知症の診断支援システムを開発を行った。アルツハイマーによって拡大する側脳室下角を、画像統計解析を用いてその容積を半定量化することができた。容積をZスコアによって半定量化するプログラムを開発し、アルツハイマー型認知症患者のCT画像に適用したところ、CT画像においてアルツハイマー病と正常者を判別することができた。本手法は、CT検査においてアルツハイマー型認知症の診断を支援できることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：Enlargement of the temporal horn of the lateral ventricle on CT images is an accurate diagnostic marker of Alzheimer's disease. We developed a z-score-based semi-quantitative analysis of the temporal horn volume of the lateral ventricle for detection of early Alzheimer's disease on CT images. The previous study showed that regional mean z score of the temporal horn of the lateral ventricle calculated using the method was highly correlated with the volume of the temporal horn of the lateral ventricle for 50 subjects ( $R^2=0.94$ ). Also, This scheme was applied to CT scans from 51 AD patients and 31 controls to evaluate the performance of the method for detecting Alzheimer's. The estimated temporal horn of the lateral ventricle volume was markedly increased in the Alzheimer's group compared with the controls ( $P < .0001$ ). Therefore, this computerized method may have the potential to accurately detect early Alzheimer's on CT images.

研究分野：医用画像工学

キーワード：早期アルツハイマー Computed tomography 画像統計解析

1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病の診断では、アルツハイマー病の早期である軽度認知障害期の患者を画像検査により検出することが重要である。本邦では、近年の高齢化に伴い 10 年後に 380 万人が認知症になると予測されている。全認知症患者の約半数をアルツハイマー病が占めており、特にアルツハイマー病患者を早期に発見することが重要になっている。MRI では、軽度認知障害期に海馬を含む内側側頭葉領域が萎縮することを利用して、画像統計解析を用いて側頭葉内側部の萎縮度を Z スコアで表示するシステム (VSRAD) が開発された。客観的に側頭葉内側領域の萎縮を同定でき、臨床で広く用いられるようになった。

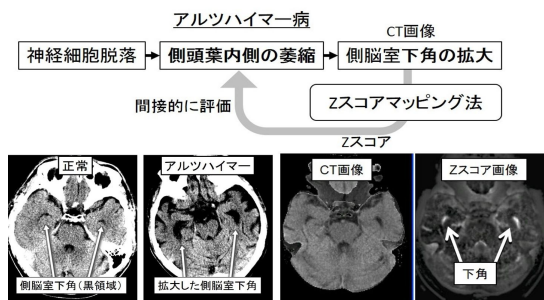
本研究では、CT 画像における早期アルツハイマー型認知症診断支援システムを開発する。一般に、アルツハイマー病の診断に CT 検査が用いられることは少ない。コントラストと解像度の問題から側頭葉内側領域の萎縮度を直接同定することは困難である。この問題を解決するために本研究を行った。

2. 研究の目的

本研究では、側頭葉内側の萎縮に伴い生ずる側脳室下角の拡大をターゲットとして、開発を進めていた、側脳室下角容積の自動定量化法 (間接的に側頭葉内側の萎縮度を Z スコアにより評価する) を高性能化し、臨床利用に向けた早期アルツハイマー型認知症診断支援システムを確立することを目的とした。

具体的な目的は、(1) 画像統計解析に基づく側脳室下角容積の自動定量化法の確立、(2) 早期アルツハイマー型認知症診断支援システムの開発、(3) 本診断支援システムの臨床的有効性の検証の 3 つであった。

下図に本研究の狙いを示す。



3. 研究の方法

本研究では、(1) 臨床 CT 画像の収集、(2) CT 側脳室下角容積の定量化法の開発、(3) 本システムの臨床的有効性の検証を行った。

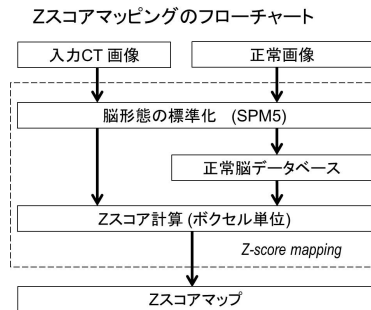
(1) 臨床 CT 画像の収集

アルツハイマー病患者 (早期型と進行型) とコントロール群の CT 画像と MRI 画像をそれぞれ収集した。これらのデータは、秋田県立脳血管研究センターと仙台市立病院認知症疾患医療センターから取得した。研究期間中に得られた症例数は、早期型が 13 例、進行型が 38 例、コントロール群が 53 例であ

った。

(2) CT 側脳室下角容積の定量化法の開発

画像統計解析法である Z スコアマッピングを用いて、側脳室下角を Z スコア化して抽出し、設定した VOI 内から Z スコア値を計算し、下角容積の指標とする。下に、本手法のフローチャートと VOI の例を示す。



入力する頭部 CT 画像は、SPM により標準脳形態に正規化されるため、すべての側脳室下角領域は標準脳座標上の VOI 内に収まる。

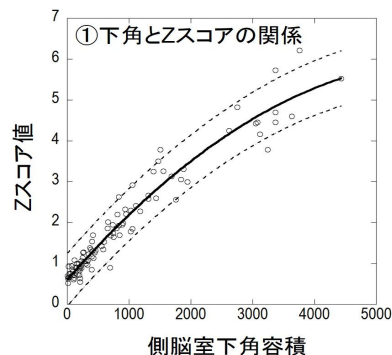
(3) 本診断支援システムの臨床的有効性の検証

本手法を、アルツハイマー病患者 51 例とコントロール群 53 例に適用した。両者の Z スコア値の分布から ROC 解析等を行い、本手法がアルツハイマー病の検出に有効であるか検証した。

4. 研究成果

(1) 本手法による側脳室下角容積の半定量化

本手法の出力値である Z スコアが、側脳室下角容積を正確に反映しているか確認した。様々な大きさの側脳室下角をもつ 50 例に、本手法を適用した。側脳室下角容積のゴールドスタンダード値は、医師が CT 画像上で側脳室下角の輪郭をトレースして求めた。本手法の出力値とゴールドスタンダード値を比較した結果、両者には高い相関 ( $r=0.97$ ) が認められた。したがって、本手法は、CT 画像の側脳室下角容積の指標となることが明らかになった。下に、両者の関係を表わしたグラフを示す。

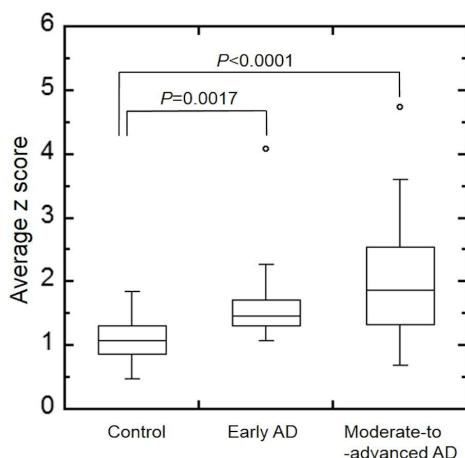


(2) 本手法のアルツハイマー病検出に関する性能評価

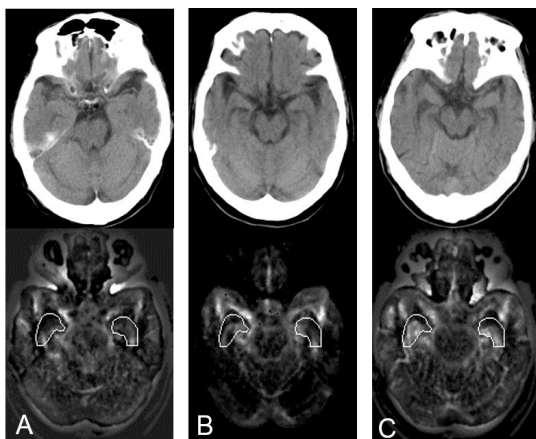
本手法を、早期アルツハイマー病患者 13 例、進行性アルツハイマー病患者 38 例、コ

ントロール群として非アルツハイマー病患者 53 例に適用した。これらの症例は、仙台市立病院認知症疾患医療センターの認知症専門医による臨床診断を基に分類を行った。

本手法を適用した際に得られた出力値である Z スコアの中間値は、早期アルツハイマー、進行性アルツハイマー、非アルツハイマーで、それぞれ 1.47, 1.86, 1.07 であった。早期アルツハイマーの Z スコア値は、非アルツハイマーと比べて十分に増加していた ( $P=0.002$ )。また、進行型アルツハイマーも同様に有意に上昇していた ( $P<0.0001$ )。さらに、アルツハイマー 51 例と非アルツハイマー 53 例による受信者動作特性曲線の面積値を求めた結果は、0.826 であった。したがって、本手法は、CT 検査におけるアルツハイマー病の検出に有効であることが明らかになった。また、早期アルツハイマー病も識別することができる能力を有することが示唆された。下に、3 群の Z スコア値の分布を示す。



本手法を適用した例 (A: 非アルツハイマー, B: 早期アルツハイマー, C: 進行性アルツハイマー) を下に示す。



上段が、入力 CT 画像、下段が Z スコアマップであり、Z スコアマップ上の白線は VOI を示している。アルツハイマーの進行に従い、VOI 内の高 Z スコア領域が広がっていることがわかる。

(3) CT 画像における自動多断面構成 (multiplaner reconstruction: MPR) 処理アルゴリズムの開発

本研究において、側脳室下角が観察できる CT 画像断面を自動的に表示できるアルゴリズムを開発し使用した。これを応用して、頭部 CT 画像における MPR 処理アルゴリズムを開発した。

近年、頭部 CT 検査にもヘリカルスキャンが用いられるようになり、検査時間が格段に短くなったが、検査終了後に、得られたボリュームデータから、MPR 処理により所望する基準面に合った画像を作り直さなければならない。MPR 処理は時間を要するため、結果的に必要な画像を取得するまでに多大な時間を要する。また、設定する頭部基準面が、操作者によって大きくばらつくことが問題となっていた。これらの問題を、今回開発した処理アルゴリズムは、これらの問題を解決できる。

本手法は、標準頭部テンプレートを利用した解剖学的標準化技術を用いて所望する頭部基準面の MPR 画像を自動作成する。あらかじめ、標準脳内に所望する基準面を設定しておく。一度設定すれば以後すべての入力データに使用できる。初めに、標準頭部テンプレートと入力 3 次元画像との間で脳の形状合わせを行う。形状変換にはアフィン変換を用い、両者の全ボクセルの二乗誤差の和を最小にするアフィン変換パラメータを求める。標準頭部座標に設定した所望する基準面には、幾何学的に画素値を持たせたボクセルを配置し、得られたアフィン変換パラメータを用いて、それらのボクセルを入力 3 次元画像内の座標に変換する。次に、3 次元画像内に変換されたボクセルから構成される幾何学的平面を検出して、3 次元画像内に基準面が決定される。最後に、基準面に平行に任意のスライス厚で多断面の 2 次元 MPR 画像を作成していく。本手法のアルゴリズムは、2017 年 6 月に日本国内において特許 (「医用画像断層撮影装置及び断層画像表示方法」第 6155427 号) を取得した。

#### 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 4 件)

Takahashi N, Kinoshita T, Ohmura T, Lee Y, Matsuyama E, Toyoshima H, Tsai DY, Z-score-based semi-quantitative analysis of the volume of the temporal horn of the lateral ventricle on brain CT images, Radiol Phys Technol, 査読有, 9(1), 2016, 69-76

Takahashi, N, Kinoshita T, Ohmura T, Lee Y, Matsuyama E, Toyoshima H, Usefulness of a z-score-based analysis of the temporal horn volume of the lateral

ventricle for detection of early Alzheimer's disease on CT images, Int J CARS, 査読無, 11(Suppl 1), 2016, S274-275.

高橋規之, 大村知己, 豊嶋英仁, 頭部 CT 画像の自動 MPR 処理法, Proceedings of the Japanese Society of CT Technology 2017, 査読有, 2017, 37-41

Takahashi Noriyuki, Kinoshita Toshibumi, Ohmura Tomomi, Matsuyama Eri, Toyoshima Hideto, Automated volumetry of temporal horn of lateral ventricle for detection of Alzheimer's disease in CT scan, Proceeding of SPIE Medical Imaging 2018, 査読無, 10575, 2018, 15752E

〔学会発表〕(計 2 件)

Takahashi N, Kinoshita T, Ohmura T, Lee Y, Matsuyama E, Toyoshima H, Usefulness of a z-score-based semi-quantitative analysis of the temporal horn volume of the lateral ventricle for detection of early Alzheimer's disease on CT images, CARS2016 Computer Assisted Radiology and Surgery, ドイツ, ハイデルベルグ, 2016.6.21-25

Takahashi Noriyuki, Kinoshita Toshibumi, Ohmura Tomomi, Matsuyama Eri, Toyoshima Hideto, Automated volumetry of temporal horn of lateral ventricle for detection of Alzheimer's disease in CT scan, SPIE2018 medical imaging, 米国, ヒューストン, 2018.2.11-15

〔産業財産権〕

出願状況(計 1 件)

名称: Medical cross-sectional image displaying apparatus and method for displaying cross-sectional image

発明者: 高橋規之, 大村知己

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 15/421825

出願年月日: 2017.2.11

国内外の別: 米国

取得状況(計 1 件)

名称: 医用断面表示装置及び断面画像表示方法

発明者: 高橋規之, 大村知己

権利者: 同上

種類: 特許

番号: 特許第 6155427 号

取得年月日: 平成 29 年 6 月 16 日

国内外の別: 国内

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 規之 (TAKAHASHI Noriyuki)

秋田県立脳血管研究センター, 放射線医学

研究部・特任研究員

研究者番号: 90595076

(2) 研究分担者

木下 俊文 (KINOSHITA Toshibumi)

秋田県立脳血管研究センター, 放射線医学

研究部・部長

研究者番号: 70314599