

平成 30 年 6 月 15 日現在

機関番号：13701

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2016～2017

課題番号：16K15346

研究課題名(和文)画像工学的アプローチによる筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断支援法への挑戦的試み

研究課題名(英文)Challenging study to develop a diagnostic support technique of amyotrophic lateral sclerosis (ALS) by image processing approach

研究代表者

藤田 廣志(FUJITA, Hiroshi)

岐阜大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：10124033

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 2,800,000円

研究成果の概要(和文):本研究課題では、指定難病である筋萎縮性側索硬化症(ALS)の診断支援を目的とし、画像工学的アプローチにより、全身の骨格筋を対象とした全身骨格筋の自動認識と骨格筋領域内の脂肪織の自動解析を実現した。ここでは、ALSや萎縮を伴う筋疾患を有する症例を対象とし、全身CT画像から骨格筋の全自動認識とその部位別自動解析技術の開発を行った。体腔のモデリングによる表層筋の自動認識を行い、全身を22の領域に区分し、骨格筋の3次元解析を実現した。その結果、ALSと筋原性疾患群の間では上腕、大腿、下腿において複数の画像特徴量において有意差が認められた。

研究成果の概要(英文): In this research project, by image engineering approach, we aimed at support of diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), which is one of designated intractable diseases. We realized an automatic recognition of whole-body skeletal muscles and an automatic analysis of fat in skeletal muscle region. Here, we fully automated the recognition of skeletal muscles in whole-body CT images and developed the site-specific automated analytical technique for patients with muscle diseases accompanied by ALS and muscular atrophy. Automatic recognition of surface muscle by modeling the body cavity was performed, and the whole body was divided into 22 areas, and also three dimensional analysis of skeletal muscles was achieved. As a result, significant differences were found in multiple image features between the ALS and the myogenic disease group in the upper arm, thigh and lower leg.

研究分野：医用画像処理工学

キーワード：医用画像処理・解析 筋肉画像解析 医用画像診断支援 ALS 全身CT画像

1. 研究開始当初の背景

筋萎縮性側索硬化症 (ALS) には有効な治療法が確立されていないが、2015 年より進行抑制薬が承認されるなど、早期発見は重要である。同時に、治療可能な他の神経筋疾患との早期鑑別は臨床上非常に重要かつ困難な課題である。この ALS の鑑別診断においては、臨床像が ALS と類似し、筋萎縮を生じる他の疾患 (ミオパチー、ニューロパチー、変形性頸椎症など) の除外が必要である。ALS をはじめとする萎縮をともなう筋疾患の鑑別診断には骨格筋萎縮の画像解析が有用であり、CT 横断像を用いた骨格筋の面積測定による単純な筋萎縮の評価法が用いられる。しかし、骨格筋をボリュームとして捉えることは、大腿部の一部で初期研究がされているのみで、全身規模では実現されていない。これは、高レベルな骨格筋の定量的な解析手法が確立されていないことを意味する。

我々は CT 画像から骨格筋の部位別認識をモデルベースで実現する初期手順を確立しており、その手法を高度化および全身部位へ拡張し、ALS の鑑別診断と、さらには経時変化の定量的計測による予後予測が実現できると考えた。

2. 研究の目的

ALS の鑑別は骨格筋量の自動計測により実現が見込める。しかし、生体を用いた骨格筋量は推定のみであり、ボリュームによる正確な筋量の計測手法は存在しない。実際、現在の臨床では、CT 横断像において、手動で面積測定を行い、鑑別を行っている。つまり、筋のボリューム解析は正確な鑑別に有用と考えられるが、手動計測では膨大な時間が必要なことや再現性の保障が難しいため行われていない。同時に、発症部位の超早期の特定と他の疾患との鑑別は極めて困難な課題である。

そこで、本研究では、指定難病である ALS の画期的診断支援を目的とし、全身の骨格筋を対象とした、骨格筋領域内の筋線維と脂肪織の同時解析を画像工学的アプローチにより実現する。ここでは、全身 CT 画像を用い、骨格筋の全自動認識とその部位別自動解析という、極めて難度の高い技術開発に挑戦する。

我々は、既に体幹部 CT 画像における骨格筋の自動認識技術を確立しており、ここでは対象を全身に広げる。そして、筋を部位別にモデリングし、筋の領域内における筋線維と筋内の脂肪織を同時解析し、現在、早期の診断が難しい ALS の画期的診断支援を実現することを目的とする。これは、個人差を有する全身の筋の記述法として全く新しい試みである。また、ALS の積極的な鑑別法として、骨格筋領域内の筋線維と脂肪織の相互の関係について解析し、疾患毎の特徴の有無の解明を試みる新しい研究である。

3. 研究の方法

本研究は、ALS の診断という非常に難解かつ重要な課題に対し、我々が科研・新学術領域研究において開発し (H21-25, H26-H30 年度)、有効性が確認された骨格筋のモデリングモデリング技術を全身の骨格筋に発展・応用する。新たに、ALS で発生する筋萎縮を特定するため、筋のモデルに基づく存在と真の筋線維および筋内脂肪織の特定・計量技術を開発する。

(1) 骨格筋形状モデルの全身展開とモデルに基づく部位別骨格筋の同時自動認識では、まず、骨格筋と骨格を分類した解剖学的構造のデータベース (DB) を構築する。具体的には、各 CT 画像内の画素を解剖学的定義に従って骨格筋と骨格に分類する。これは、解剖学医の協力のもと、精度の確認と必要な修正を加え、正確な解剖学的構造を得る。これらの情報を骨格筋の解剖モデル構築の素材として利用する。そして、骨格と各骨格筋の相対的位置関係に注目し、骨格筋領域を識別するための最適な特徴点を骨格構造から取得する方法について検証実験を行う。

骨格筋の自動認識は臓器領域を内包する体腔領域を非剛体変形により正規化し、体腔領域を差分することで、個人差を吸収し、全身の表層部の骨格筋を得る。そして、深部の骨格筋である大腰筋、腸骨筋は、筆者らの既に構築した部位別骨格筋モデルを用いる。

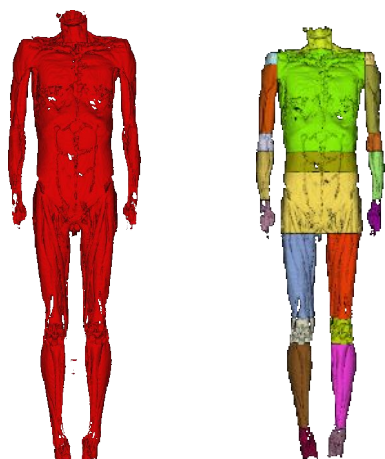
(2) 骨格筋領域内の筋線維と脂肪織の解析に基づく ALS 鑑別法の開発では、認識された部位別骨格筋について、骨格筋領域内に存在する筋線維および脂肪織の自動認識を行う。そして、それらの画像特徴量の量的関係を統計学的解析手法により、両者の相互関係の解析を行う。ここでは、画像上の骨格筋領域の体積だけでなく、画像のテクスチャ (Haralick の 13 特徴) などの特徴量に基づき、筋線維や筋内の脂肪織の割合を用い、人が目視では判別できない筋特徴が無いか解析を行う。

4. 研究成果

(1) 骨格筋形状モデルの全身展開とモデルに基づく部位別骨格筋の同時自動認識では 109 症例の ALS 症例および筋萎縮を伴う他の疾患であるミオパチー、ニューロパチーおよび変形性頸椎症の画像データを取得した。これらの画像データベースは指定難病である ALS において国内外で類を見ないデータ群であるといえる。

これらの画像データベースを用い、全身骨格筋の全自動認識技術を開発し、認識された骨格筋の部位別解析と ALS 特有の画像特徴の抽出技術の開発を行った。全身骨格筋の全自動認識技術では、胸腔形状をもとに、腹腔形状を画像変形技術による推定し、体腔領域を得る。その体腔領域を入力画像から差分す

ることで、全身の表層筋領域を得る。さらに、大腰筋モデルを利用した深部筋認識を行い、全身の骨格筋領域を得た（109 症例中 75 症例で上肢・下肢骨格筋の自動認識に成功）。図 1 に全身骨格筋の認識結果と 22 区分の解析領域を示す。同(a)は体腔モデリングにより認識された腹腔内領域に腸腰筋モデルを配置し、表層筋と深部筋の両方を含む全身骨格筋である。同(b)は全身の骨格筋領域を 22 の領域に分け、左右差解析や部位別解析に利用する領域を示す。



(a)全身骨格筋 (b)区分解析領域

図 1 全身骨格筋と 22 区分解析

(2) 骨格筋領域内の筋線維と脂肪織の解析に基づく ALS 鑑別法の開発と評価では、全身骨格筋領域の画像解析技術として、Haralick のテクスチャ特徴を用い、画像特徴の定量的な解析法を示した。

この画像解析法に基づき、ここでは、上述の画像データベースを用い、ALS と他の筋萎縮を伴う疾患間に統計的な画像特徴に差があるか否かについて、統計解析を行った。解析対象は、全身を 22 の領域に区分化した骨格筋領域に対し、支配神経に基づき 6 つの髄節レベルの 3 次元領域で解析を行った。

ALS の症例と他の筋萎縮を伴う筋疾患群において、筋のテクスチャ特徴に差があるかについて、Haralick の特徴を用いて T 検定を行った。その結果、ALS と他の筋疾患群で腸腰筋の萎縮に伴う画像特徴に統計的な差は見られなかった。これは、ALS の初期症状は手足の麻痺による運動障害から起こるという観点からも妥当な結果と言える。

以上より、本研究は、指定難病である ALS を対象とし、その積極的な鑑別を画像工学的アプローチにより実現しようとする類を見ない研究であった。筋の定量的な解析技術は存在しなかったなかで、我々の筋の自動認識・分類技術の部位拡大により、胸腹部・四肢を含む人体全域を新たに筋の自動解析を実現した。さらに、部位間の解析を行うこと

で、筋萎縮を生じる他の疾患との人の目視では分からない違いを統計的に明らかにすることができた。

本研究は医学と工学の融合分野であるため、得られる波及効果は非常に広い。まず、医学分野において、本研究の成果は、本研究の目標である ALS 患者の QOL の向上に留まらず、基礎医学分野において、新たな知見が得られる可能性も大いにある。本研究期間では ALS 症例データベースの収集を含む ALS を患者の基礎画像解析技術の開発にとどまるが、さらなる検証が必要である。そのためには、筋疾患群と筋解析データの情報が組み合わせられた DB の構築が必要である。さらに、工学的観点からはディープラーニングによる画像セグメンテーション技術が盛んとなっている。そのため、今後、モデルベースの本手法との比較が望まれる。

以上のように、本研究課題では、全身 CT 画像を用い、骨格筋の 3 次元区分解析（22 領域）を実現し、筋内組織を含む解析技術を初めて提案した。今後は、筋内脂肪織の経時変化に基づく予後予測の指標等の検討が必要となり、そのための大規模データの構築が必要である。

<引用文献>

高尾正樹ら，“CT 画像からの筋肉半自動セグメンテーションによる股関節疾患患者の筋萎縮評価”，日本コンピュータ外科学会誌，vol.14, no.3, pp.146-147, 2012.

神谷直希，周向榮，原武史，藤田広志ら，“体幹部 X 線 CT 画像の展開による腹直筋の自動認識法”，文部科学省科学研究費補助金特定領域研究「多次元医用画像の知的診断支援」第 3 回シンポジウム論文集，pp.159-160, 2006.

N. Kamiya, H. Fujita, et al., “Automated segmentation of psoas major muscle in X-ray CT images by use of a shape model: Preliminary study”, Radiological Physics and Technology, vol.5, no.1, pp.5-14, 2012.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

N. Kamiya, K. Ieda, X. Zhou, M. Yamada, H. Kato, C. Muramatsu, T. Hara, T. Miyoshi, T. Inuzuka, M. Matsuo and H. Fujita, “Automated analysis of whole skeletal muscle for muscular atrophy detection of ALS in whole-body CT images: preliminary study”, Proc. of SPIE Medical Imaging 2017, Computer-Aided Diagnosis, vol.10134, 1013442-1-1013442-6, 査読有, Mar. 2017. DOI:10.1117/12.2251584

〔学会発表〕(計8件)

浅野瑛里香, 神谷直希, 周向荣, 山田 恵, 加藤博基, 村松千左子, 原 武史, 三好利治, 松尾政之, 藤田広志, “全身CT画像における3Dテクスチャ解析によるALS群と筋原性・神経原性疾患群の画像特徴解析”, 平成29年度日本生体医工学会東海支部学術集会予稿集, p.21, Oct. 2017.

浅野瑛里香, 神谷直希, 周向荣, 山田 恵, 加藤博基, 村松千左子, 原 武史, 三好利治, 松尾政之, 藤田広志, “全身CT画像における上肢・下肢のテクスチャ解析に基づく筋萎縮疾患の画像特徴解析”, 第36回日本医用画像工学会大会予稿集, pp.276-278, Jul.2017.

N. Kamiya, E. Asano, X. Zhou, M. Yamada, H. Kato, K. Azuma, C. Muramatsu, T. Hara, T. Miyoshi, T. Inuzuka, M. Matsuo and H. Fujita, "Segmental recognition of skeletal muscle in whole-body CT images and its texture analysis using skeletal muscle models", International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol.12, Supplement 1, S275, June. 2017.

家田皓将, 神谷直希, 周向荣, 山田 恵, 加藤博基, 村松千左子, 原 武史, 三好利治, 犬塚 貴, 松尾政之, 藤田広志, “全身CT画像におけるALSの早期鑑別診断のためのテクスチャ解析を用いた骨格筋解析の初期検討”, 医用画像情報学会(MII)平成28年度春季(第177回)大会, (2017.1.28), 九州大学.

神谷直希, 家田皓将, 周向荣, 山田 恵, 加藤博基, 東華岳, 村松千左子, 原 武史, 三好利治, 犬塚 貴, 松尾正之, 藤田広志, “全身CT画像における腸腰筋モデルを用いたテクスチャ解析に基づくALSの自動鑑別の初期検討”, 電子情報通信学会技術研究報告(MI2016-86)(2017-01), vol. 116, no. 393, pp. 61-62, Jan.2017.

N. Kamiya, X. Zhou, H. Kato, K. Azuma, C. Muramatsu, T. Hara and H. Fujita, “Composite recognition of the iliopsoas muscle based on the muscle direction modeling in CT images”, 18th International Workshop on Computer-Aided Diagnosis, Special Session: Hot Topics in CAD, (2016.6.23), Heidelberg Convention Center, Germany.

H. Fujita, N. Kamiya, K. Ieda, M. Yamada, C. Muramatsu, X. Zhou, T. Hara, H. Chen, D. Fukuoka, H. Kato, M. Matsuo and T. Inuzuka, “Function integrated diagnostic assistance based on multidisciplinary computational

anatomy: Automated analysis of intramuscular fat tissue”, International Journal of Computer Assisted Radiology and Surgery, vol.11, Supplement 1, S168-169, June. 2016.

N. Kamiya, K. Ieda, X. Zhou, M. Yamada, C. Muramatsu, T. Hara and H. Fujita, “Automated Analysis of Intramuscular Fat Tissue in the Lower Limbs with a Case of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS) in Whole-body CT Images”, 日本放射線技術学会第72回総会学術大会予稿集, p.185, Apr. 2016.

〔図書〕(計1件)

S Hanaoka, N Kamiya, Y Sato, et. al., Springer Japan, Understanding Medical Images Based on Computational Anatomy Models. In Computational Anatomy Based on Whole Body Imaging, Part: Contributor, 3.3 Skeletal Muscle pp.165-171, Jun. 2017.

〔その他〕

岐阜大学藤田研究室

<http://www.fjt.info.gifu-u.ac.jp/>

愛知県立大学神谷直希研究室

<http://www.ist.aichi-pu.ac.jp/~n-kamiya>

6. 研究組織

(1)研究代表者

藤田 広志 (FUJITA, Hiroshi)

岐阜大学・工学部・教授

研究者番号: 10124033

(2)研究分担者

神谷 直希 (KAMIYA, Naoki)

愛知県立大学・情報科学部・講師

研究者番号: 00580945

(3)連携研究者

原 武史 (HARA, Takeshi)

岐阜大学・工学部・准教授

研究者番号: 10283285

周 向荣 (ZHOU, Xiangrong)

岐阜大学・工学部・助教

研究者番号: 00359738

山田 恵 (YAMADA, Megumi)

岐阜大学・医学部附属病院

研究者番号: 50452157

犬塚 貴 (INUZUKA, Takashi)

岐阜大学・大学院医学系研究科

研究者番号: 50184734