

CT画像診断におけるアルツハイマー病による 内側側頭葉の萎縮度自動評価法の開発

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 高橋 規之

(共同研究者)

秋田県立脳血管研究センター 放射線医学研究部 部長 木下 俊文

はじめに

高齢化に伴い10年後には国内で380万人が認知症になると予測されており、その半数以上はアルツハイマー病である。現在、高度専門病院では、positron emission tomography (PET) や magnetic resonance imaging (MRI) という最新技術を用いた検査により早期発見できるようになってきた。しかし、高額機器であるために検査が行える施設は限られている。今後急増するアルツハイマー病患者に対応するためには、医療費を抑えた汎用性がある検査が求められる。MRIでは、アルツハイマー病によって内側側頭葉領域が萎縮することを利用し、コンピュータによる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が開発された^[1-3]。内側側頭葉領域の萎縮を客観的に同定でき、臨床で広く用いられるようになっている。computed tomography (CT) 装置は、診療所等にも広く普及しており早期発見に寄与することが期待できる。しかし現状では、CTによるアルツハイマー病の診断能力は高くない。

現在、CTがアルツハイマー病の診断に用いられることは多くない。CTは、MRIと比較して脳組織間のコントラストが低く、また量子ノイズの影響により画像がざらついて見えてしまい、内側側頭葉領域の萎縮を医師が判定することは困難である。同様に、コントラストと解像度の問題から、MRIのようにコンピュータによる画像統計解析を用いて、側頭葉内側領域の萎縮度を直接定量化することは難しい。

アルツハイマー病では、側頭葉内側領域の萎縮に伴って側脳室下角が拡大することが知られている^[4-6]。CT画像上で側脳室下角の径をマニュアルで計測する方法があり、アルツハイマー病の判定に有効であることがわかっている^[5,6]。しかし、その煩雑性や計測者間の測定値のばらつきなどの問題により、臨床では広く普及していない。本研究では、この問題を解決しCT検査におけるアルツハイマー病の診断能力を向上させるために、側脳室下角容積自動推定法を開発する。側脳室下角は、内側側頭葉領域とは異なり周りの組織とのコントラストが高いために、何らかの画像解析手法を用いて側脳室下角の容積を定量化することができると考えた。

本研究で提案する側脳室下角容積推定法は、我々が開発を行ってきたボクセル統計解析の1つであるZスコアマッピング法をベースとする。この方法は、急性期脳梗塞によって発生する、CT値が低下した領域を高Zスコア値として抽出し、カラー化して医師に提示することができる^[7,8]。側脳室下角領域は、拡大するにつれてCT値が低下していくため脳梗塞と同様に高Zスコア値を示す可能性がある。本研究では、この仮説を基に側脳室周囲にvolume of interest (VOI)を設定し、VOI内から求めたZスコアを利用して側脳室下角容積を推定するシステムを開発する。

方 法

本提案法のアルゴリズムは、主に、Zスコアマッピング法、ノーマルデータベースの構築、VOIの設定とZスコアの算出からなる。初めに、すべてのCT画像をstatistical parametric mapping2 (SPM2) software (The Wellcome Department of Cognitive Neurology, London, United Kingdom)^[9,10]を用いて解剖学的標準化を行い、個々の脳形態をアトラスに変形する。次に、Zスコアを算出するために、ノーマルデータベースを作成する。ノーマルデータベースは、平均値データと標準偏差データからなり、正常40例から構築した。対象とするCTデータのボクセルごとに、以下の式からZスコアを求めた。

$$z\text{-score}_{(x,y,z)} = (M_{(x,y,z)} - I_{(x,y,z)}) / S_{(x,y,z)} \quad (1)$$

ここで、 $I_{(x,y,z)}$ はアトラス座標上の入力データのCT値、 $M_{(x,y,z)}$ と $S_{(x,y,z)}$ は、それぞれ同座標上のノーマルデータベースの平均と標準偏差データの値である。

次に、アトラス座標上に左右の側脳室下角をカバーするようにそれぞれVOIを設定した。VOIを設定した側頭葉の周囲の脳脊髄領域は、疑陽性として高Zスコア領域を示す可能性があるため、VOIを側頭葉辺縁からマージンをとって設定した。図1に、設定したVOIの一部を示す。

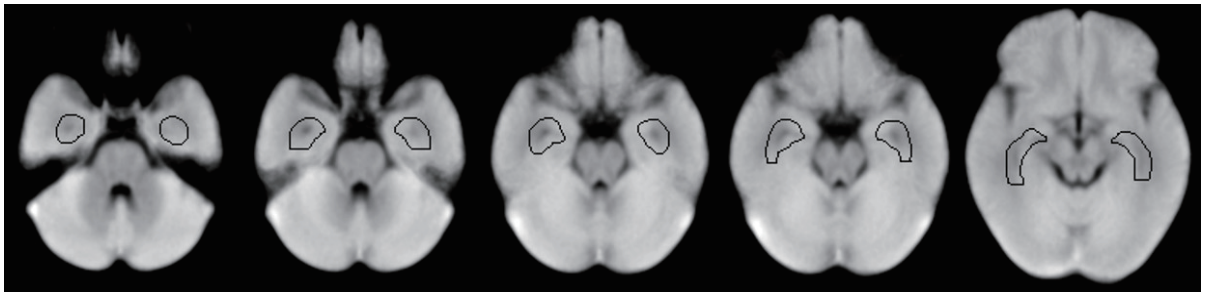


図1 ノーマルデータベースの平均値画像上に重ね合わせたVOI

両側のVOIは、Zスコアデータに自動設定され、VOI内から0以上のZスコア値を抽出し平均Zスコア値を求めた。本提案法では、この平均Zスコア値を側脳室下角容積の指標とした。

結 果

本提案法から求めた平均Zスコアが、側脳室下角の容積を正確に推定することができるか、CT画像50例を用いて評価した。50例のCT画像は、大小様々なサイズの側脳室下角を有していた。CT画像データは、マトリクスサイズが 512×512 、表示サイズが205～246mm、スライス厚は4.8mmであった。側脳室下角容積のゴールドスタンダードは、オリジナルCT画像上のピクセル数で表わした。2名の放射線科医師が、側脳室下角の輪郭をオリジナルCT画像上でトレースし、その内側領域のピクセル数を合計し、2名の平均値を側脳室下角容積のゴールドスタンダード値とした。

図2に、側脳室下角容積と得られたZスコア値の関係を表すグラフを示す。回帰分析を行った結果、側脳室下角容積のゴールドスタンダード値とZスコア値との間には、二次多項式 $Y = 0.599 + 0.0017X - 1.39E-7X^2$ が、決定係数0.94、有意水準0.01%でフィットすることがわかった。また、100個のうち92個の側脳室下角が95%信頼区間内に存在していた。

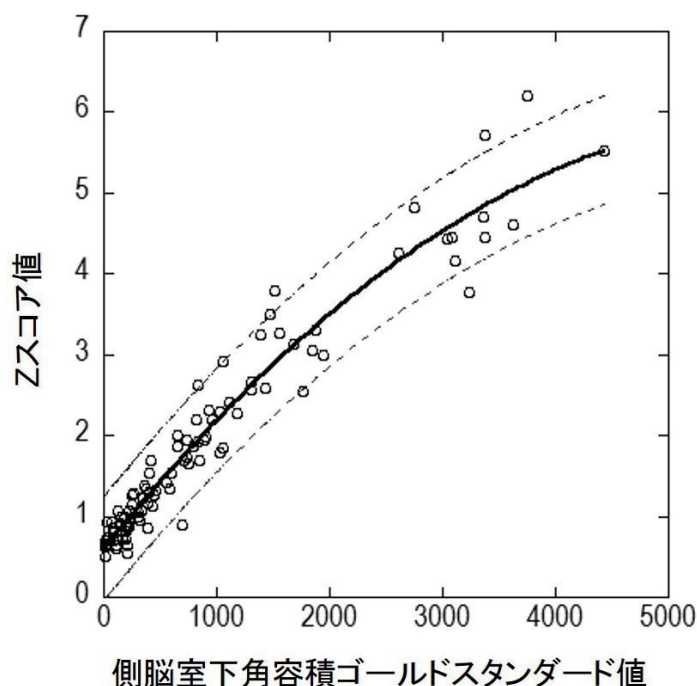


図2

50例の100個の側脳室下角に対するZスコア値と側脳室下角容積ゴールドスタンダード値との関係を表すグラフ。黒線は回帰曲線、点線は95%信頼区間を表している。

図3に、本提案法を適用した例を提示する。拡大した両側の側脳室下角がCT画像に現れている[図3(a)]。それらに一致してZスコアマップ上に高信号領域が見られる[図3(b)]。このときの左右の側脳室下角のZスコア値は、それぞれ2.91と4.30であった。

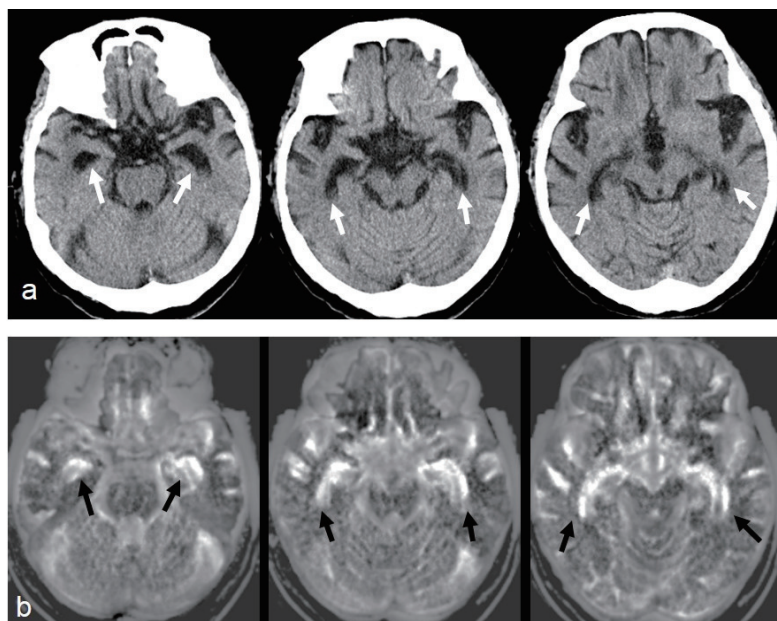


図 3

拡大した側脳室下角にZスコアマップ法を適用した例。

a) CT画像上に拡大した側脳室下角が見られる（白矢印）。

b) Zスコアマップ上に側脳室下角に一致して高信号領域が現れている（黒矢印）。

考 察

本研究では、側脳室下角の容積に応じたZスコアが得られると仮定し、側脳室下角容積の推定法を開発した。一般に、小さいサイズの側脳室下角は、CT撮像によるパーシャルボリューム効果により実際のCT値よりも高くなり、大きいサイズの側脳室下角は、逆にパーシャルボリューム効果の影響が少なくなり水のCT値に近づくためにCT値が低くなる傾向がある。したがって、サイズの大きい側脳室下角は小さいものよりも高Zスコアになる。本研究では、実験結果から側脳室下角容積とZスコアとの間に関係が見られ、仮説の妥当性が明らかになった。

開発した手法は、Zスコアを用いて側脳室下角容積を推定する能力を持つことが明らかになった。今後、アルツハイマー病患者のCTデータに適用し、本提案法の臨床的有用性を検証する予定である。アルツハイマー病では、側頭葉の萎縮が進んでいることが多く、側脳室下角の周囲の脳溝が、本研究で設定したVOI内に入り込み、偽陽性領域を生み出す可能性がある。そこで、次のステップでは、アルツハイマー病患者に対する側脳室下角容積の定量化の精度を高めるため、Zスコア画像上から脳溝による偽陽性領域を削除するアルゴリズムを開発し、本手法に組み込む予定である。

現在臨床では、CTがアルツハイマー病の診断を目的として用いられることは多くない。しかし、認知症症状を呈する水頭症、脳腫瘍、慢性硬膜下血腫などを診断から除外する目的で、CTは頻繁に広く使用されている。その時に、本提案法をCTデータに適用することにより、アルツハイマー病の判定を行いスクリーニング検査することができれば、一般病院においてもMRIを用いることなくアルツハイマー病患者の拾い上げに貢献することができると考える。

結 語

本研究では、アルツハイマー病の診断を支援する目的として、コンピュータを用いたCT画像における側脳室下角容積の自動推定法を開発した。様々な容積をもつ側脳室下角100個に本手法を適用した結果、本手法から得られる統計値Zスコアは、側脳室下角容積を正確に推定できることが明らかになった ($P < 0.0001$)。今後、VOIの最適化などをさらに検討し、実用的なアルツハイマー病の支援診断システムの構築を目指す。

要 約

本研究では、50例のCT画像を用いて100個の側脳室下角の容積を、提案法から求めたZスコアによって推定した。回帰解析の結果、95%信頼区間に100個中92個の側脳室下角が含まれていた。この結果から、Zスコアによる統計解析法を基にした本提案法は、側脳室下角の容積を定量化できる可能性が示唆された。

文 献

1. Ashburner J, Friston KJ: Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage*, 11 (6 Pt 1), 805-21, (2000).
2. Hirata Y, Matsuda H, Nemoto K, et al.: Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls. *Neuroradiology*, 52 (5), 381-386, (2010).
3. Matsuda H: Voxel-based morphometry of brain MRI in normal aging and Alzheimer's disease. *Aging Dis*, 4 (1), 29-37, (2013).
4. Frisoni GB, Geroldi C, Beltramello A, et al.: Radial width of the temporal horn: a sensitive measure in Alzheimer disease. *AJNR Am J Neuroradiol*, 23 (1), 23:35-47, (2002).
5. Rossi R, Joachim C, Smith AD, et al.: The CT-based radial width of the temporal horn: pathological validation in AD without cerebrovascular disease. *Int J Geriatr Psychiatry*, 19(5), 570-574, (2004).
6. Zhang Y, Londos E, Minthon L, et al.: Usefulness of computed tomography linear measurements in diagnosing Alzheimer's disease. *Acta Radiol*, 49 (1), 91-97, (2008).
7. Takahashi N, Tsai DY, Lee Y, et al.: Z-score mapping method for extracting hypoattenuation areas of hyperacute stroke in unenhanced CT. *Acad Radiol*, 17 (1), 84-92, (2010).
8. Takahashi N, Tsai DY, Lee Y, et al.: Usefulness of z-score mapping for quantification of extent of hypoattenuation regions of hyperacute stroke in unenhanced CT: Analysis of radiologists' performance. *Comput Assist Tomogr*, 34 (5), 751-756, (2010).
9. Friston KJ, Ashburner J, Frith CD, et al. Spatial registration and normalization of images. *Hum Brain Mapp*, 2, 165-189, (1995).
10. Ashburner J, Friston KJ. Nonlinear spatial normalization using basis functions. *Hum Brain Mapp*, 7, 254-266, (1999).