

MRI画像解析による 脳脊髄液ダイナミクスの定量化技術

Automated Quantification Technology for Cerebrospinal Fluid Dynamics Based on Magnetic Resonance Image Analysis

塩寺 太一郎

油井 正生

山田 晋也

■SHIODERA Taichiro

■YUI Masao

■YAMADA Shinya

認知症の原因疾患の一つであり、適切な治療を施すことで改善する可能性があると考えられる特発性正常圧水頭症など脳脊髄液 (CSF) に関する疾患の診断のため、造影剤を使用せずにCSFが体内で流れるようす (CSF ダイナミクス) を可視化するMRI (磁気共鳴イメージング) として、Time-SLIP (Time-Spatial Labeling Inversion Pulse) 法がある。医師はTime-SLIP法で得られた動画像 (以下、Time-SLIP画像と呼ぶ) を観察し、CSFの流速を視覚的に評価するが定量的な数値で表すことができず、診断をサポートする客観的な指標が存在しなかった。

東芝、東芝メディカルシステムズ(株)、及び東芝林間病院は、画像解析技術を用いてCSFダイナミクスを自動的に定量化する技術を開発した。水流ファントムを用いた検証実験や健康ボランティアのTime-SLIP画像を用いた定量化実験を行い、この技術の有効性を実証した。

Time-spatial labeling inversion pulse (Time-SLIP) technology, which is a non-contrast-enhanced magnetic resonance imaging (MRI) technology for the visualization of blood flow and cerebrospinal fluid (CSF) dynamics, is used for diagnosis of neurological diseases related to CSF including idiopathic normal-pressure hydrocephalus (INPH), one of the causes of dementia. However, physicians must subjectively evaluate the velocity of CSF dynamics through observation of Time-SLIP images because no quantification technology exists that can express the values numerically.

To address this issue, Toshiba, in cooperation with Toshiba Medical Systems Corporation and Toshiba Rinkan Hospital, has developed an automated quantification technology for CSF dynamics utilizing MR image analysis. We have confirmed the effectiveness of this technology through verification tests using a water phantom and quantification experiments using images of healthy volunteers.

1 まえがき

認知症は、老いに伴って記憶・判断力の障害などが起こり、社会生活や対人関係に支障が出る病気であり、日常生活自立度Ⅱ^(注1)以上の患者数は2015年に345万人に達すると言われている⁽¹⁾。

認知症の原因疾患として、アルツハイマー型認知症や脳血管性認知症など様々な病気が知られているが、それぞれの病気で、その治療や対処が異なるため、原因疾患の早期診断と正しい診断が必要である。

近年、早期に適切な治療を施すことで改善する可能性がある認知症の原因疾患がメディアなどで注目を集めている。その代表例が、特発性正常圧水頭症に起因する認知症である。特発性正常圧水頭症は、脳や脊髄の周囲を取り囲むように満たす液体である脳脊髄液 (CSF) が体内で流れるようす (以下、CSFダイナミクスと呼ぶ) に障害が生じ、脳室と呼ばれる脳内の腔 (こう) が拡大し、周囲の脳組織を圧迫することで認知症を引き起こす病気である。

特発性正常圧水頭症を含む様々なタイプの水頭症の画像診断法として、主に造影剤を用いたCT (コンピュータ断層撮影)

(注1) 日常生活に支障をきたすような症状及び行動や意志疎通の困難さが多少見られても、誰かが注意すれば自立できる状態。

やMRI、ラジオアイソトープ検査などが用いられている。

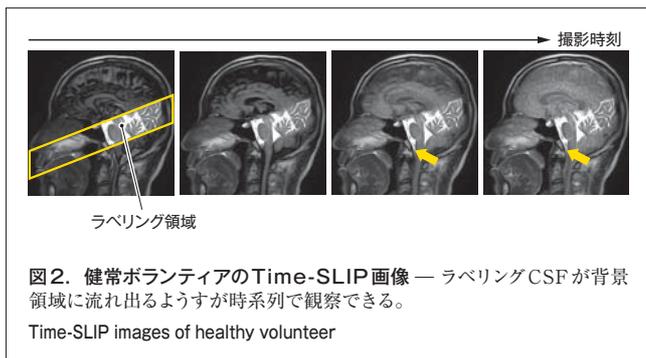
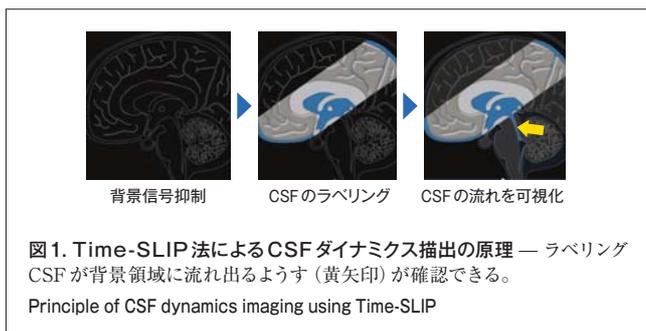
一方、東芝メディカルシステムズ(株)が開発した造影剤を使用しないMRI撮像技術であるTime-SLIP (Time-Spatial labeling Inversion Pulse) 法を用いて、非侵襲的にCSFを観察する試みが進められており⁽²⁾、新しい特発性正常圧水頭症の画像診断技術として期待されている。

診断にあたって、医師はTime-SLIP画像を観察し、CSFの流速を視覚的に評価していた。しかし、流速を、医師の主観ではなく定量的な数値として表すことができず、複数の病院間での診断をサポートする客観的な指標が存在しなかった。

今回、東芝、東芝メディカルシステムズ(株)、及び東芝林間病院が開発したTime-SLIP画像解析によるCSFダイナミクスの定量化技術は、CSFの流速という統一的な指標を高速で正確に算出できることから、医師の診断の客観化や効率化、更には負担低減にもつながることが期待されている。

2 Time-SLIP法によるCSFダイナミクスの観察

Time-SLIP法は、RF (Radio Frequency) パルスを印加することで人の体に存在する血液やCSF自体をラベリングし、造影剤の代わりとして使用する。



CSFを対象としたTime-SLIP法では、まず背景信号全体を抑制するRFパルスを印加し、次に観察したい領域だけに対し、もう一回RFパルスを印加してラベリング領域を形成する。時間をおいて撮像すると、ラベリング領域でラベリングされたCSF(以下、ラベリングCSFと呼ぶ)が、抑制された背景信号部分(以下、背景領域と呼ぶ)に流れ出るようすが約6秒間観察できる(図1)。健常ボランティアのTime-SLIP画像の例を図2に示す。ラベリングCSFが背景領域に流れ出るようすが時系列で観察できていることがわかる。

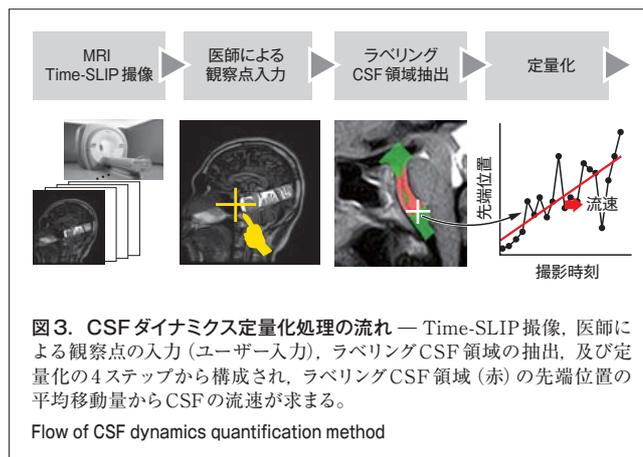
ここでの目的は、背景領域へ流れ出るラベリングCSFの流速を定量化し、医師に提供することである。そこで次に、このTime-SLIP画像を利用してCSFの流速を定量化する技術について述べる。

3 CSFダイナミクスの定量化技術

Time-SLIP画像を解析し、CSFの流速を導出するCSFダイナミクスの定量化処理の流れを図3に示す。この処理は、Time-SLIP撮像、医師による観察点の入力(ユーザー入力)、ラベリングCSF領域の抽出、及び流速定量化の4ステップから構成される。

ステップ1のTime-SLIP撮像では、0.1～0.2秒間隔で約6秒間分のTime-SLIP画像が取得できる。定量化処理では、このTime-SLIP画像が入力となる。

ステップ2では、解析すべき領域を特定するため、医師(ユーザー)がTime-SLIP画像の先頭フレーム内から解析部位の



1点を観察点として手動で指定する。医師が操作する処理はこの入力だけであり、以降の処理は自動的にスタートし、流速を計算する。

ステップ3では、Time-SLIP画像の特性を利用した画像解析を用いることでラベリングCSF領域を抽出する。

まず、Time-SLIP画像を画素単位で時間方向に信号解析し、全フレーム共通のCSFが存在する領域を抽出する。

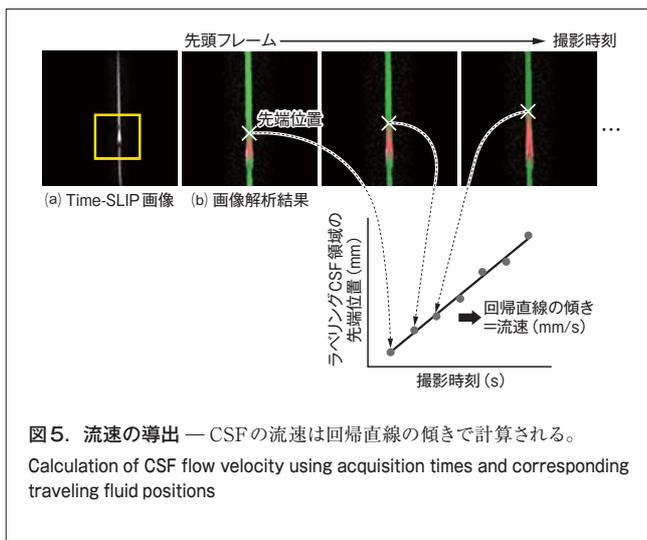
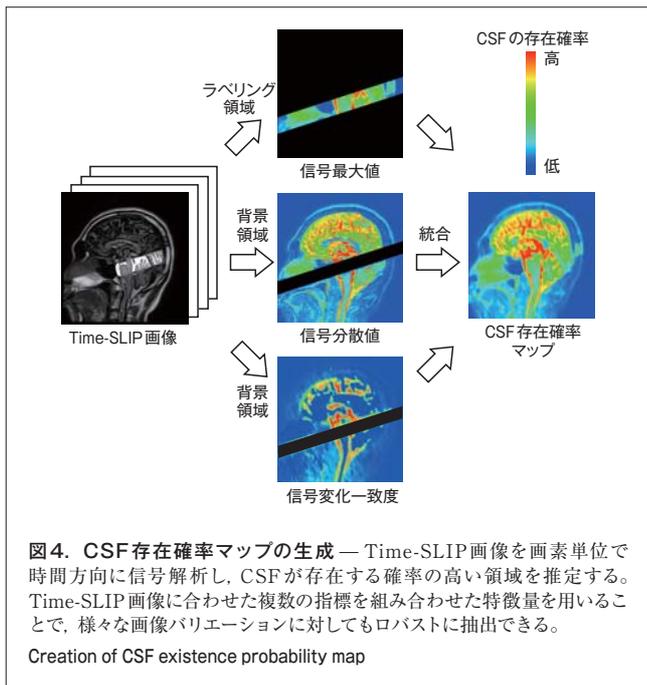
このために、Time-SLIP画像のラベリング領域や背景領域に合わせた信号最大値、信号分散値、及び信号変化一致度の3種類の指標を組み合わせた新たな特徴量を導入する。ここで、信号最大値はラベリングCSFの信号が高くなること、信号分散はラベリングCSFが背景領域に出入りすること、信号変化一致度は背景領域の非ラベリングCSFの信号が一定時間後に回復すること、を指標化したものである。

画素単位の特徴量を画像化することでCSF存在確率マップを生成する(図4)。このマップ上では、ラベリングの有無にかかわらずCSFが存在する領域の信号は高い値をとり、脳実質などCSFが存在しない領域の信号は低い値をとるので、全フレーム共通のCSFが存在する領域が抽出できる。

次に、このCSF存在確率マップと医師によって入力された観察点を基点として、CSFの存在確率が高い領域だけを観察領域として抽出する。

観察領域には、ラベリングCSFと非ラベリングCSFしか存在しないため、フレームごとに観察領域の輝度ヒストグラム解析を行い、ラベリングCSFと非ラベリングCSFをもっとも分離できるしきい値で二値化することで、最終的にラベリングCSFの領域だけが得られる。

ステップ4では、流速の定量化として、ラベリングCSF領域の先端位置の平均移動量から、CSFの流速を導出する。具体的には、図5に示すように撮影時刻ごとに、ラベリングCSF領域の先端位置を取得し、横軸をTime-SLIP画像の撮影時刻、縦軸を先端位置としたときの回帰直線を求め、その傾きを流速(mm/s)として医師に提示する。



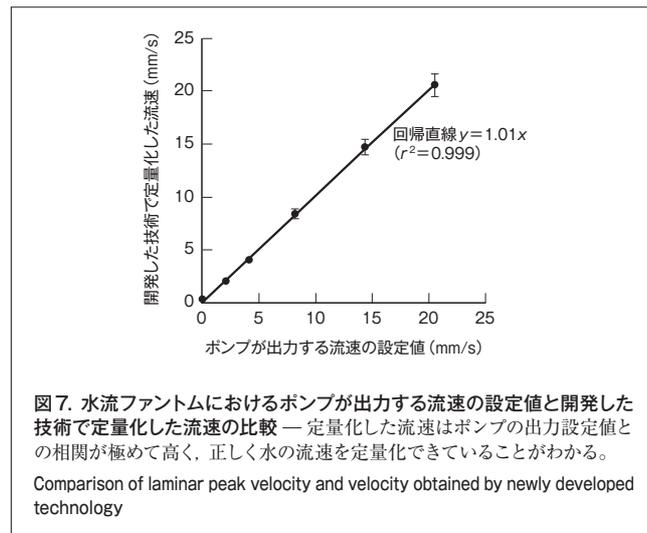
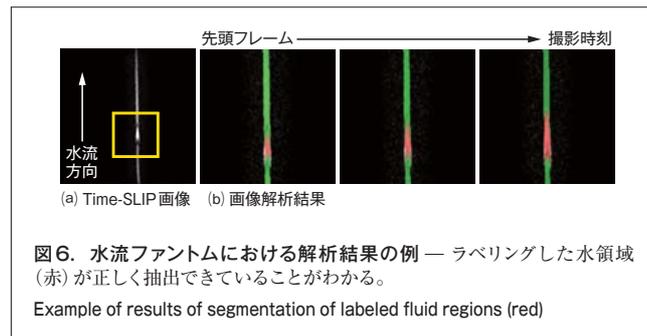
4 有効性評価

1.5 T (テスラ) MRI装置 EXCELART Vantage™を用いてこの技術の基本的な性能を評価するため、CSFとほぼ等しい組成の水流ファントムを用いた検証実験と、健常ボランティアのTime-SLIP画像を用いた定量化実験を実施した。

4.1 水流ファントムを用いた検証実験

この技術によって導出される流速が正しいかを確認するため、水の流速を高精度に制御できるシリンジポンプを用いて、0～20 mm/sの定常水流をプラスチックチューブ (直径4.5 mm) に流す水流ファントムを作製した。

Time-SLIP法を用いて水流ファントムを撮像した動画データにこの技術を適用し、水の流速を求める実験を行った。



ばらつきを調べるため、各定常流速に対してそれぞれ5回試行し、平均値と標準偏差を求めた。

水流ファントムにおけるTime-SLIP画像と画像解析結果を図6に示す。この図で、解析結果の緑領域はラベリング及び非ラベリングに関わらず水が存在する観察領域を、赤領域は観察領域のうちラベリングされた水の領域だけを表している。ラベリングされた水の領域が正しく抽出できていることを確認できる。また、この技術で定量化した流速とシリンジポンプが出力する流速の設定値との関係を図7に示す。この技術で定量化した流速と設定値との相関 (決定係数) r^2 は0.99であり、この技術がCSFの流速を正しく定量化できることを確認した。

4.2 健常ボランティアのTime-SLIP画像を用いた定量化実験

東芝林間病院で撮像した健常ボランティア6人36例のTime-SLIP画像データを対象にこの技術を適用し、CSFの流速を求める実験を行った。この実験では、特発性正常圧水頭症などのCSFに関係する疾患の場合に医師が観察するポイントである橋前槽領域 (図8) を対象とした。

実験の結果、全データでラベリングCSF領域の抽出に成功した。橋前槽におけるラベリングCSF領域の抽出結果の例を図9に示す。緑領域はラベリング及び非ラベリングに関わらず

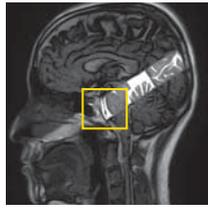


図8. 橋前槽領域 — 水頭症診断などで観察するポイントの一つである。
Prepontine cistern region

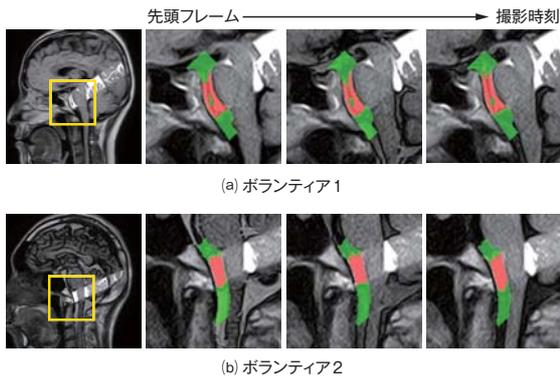


図9. 健常ボランティアにおける解析結果の例 — ラベリングCSF領域 (赤) が正しく抽出できていることがわかる。
Examples of results of segmentation of labeled CSF regions (red)

CSFが存在する観察領域を、赤領域は観察領域中のラベリングCSF領域を表している。健常ボランティアでも正しくラベリングCSF領域が抽出できていることを確認できる。

次に、この技術を用いて定量化したCSFの流速と、フレームごとに手動でラベリングCSFの位置を入力して算出した流速を比較した。データごとにプロットした結果を図10に示す。定量化したCSFの流速と手動入力による流速との相関 r^2 は0.91と高い値であることを確認した。

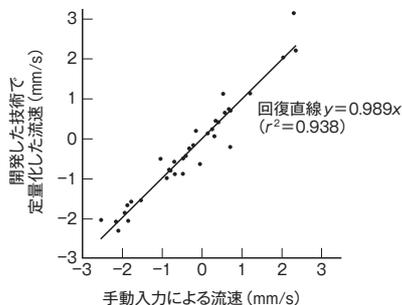


図10. 開発した技術で定量化したCSFの流速と、フレームごとに手動でラベリングCSFの位置を入力して算出した流速との比較 — 正の値は頭頂方向、負の値は腹部方向のCSFの流速である。
Comparison of CSF velocities obtained by manual annotation and newly developed technology

定量化に掛かる処理時間は、動作クロック3.5 GHzのCPUによるシングルスレッド処理において1データ当たり手動入力が2～3分であるのに対し、この技術では3秒未満であった。

5 あとがき

CSFそのものを造影剤の代わりとして使用することができるTime-SLIP法を用いて撮像されたMRI動画像に対し、画像解析技術を用いてCSFの流速を定量化する技術を開発した。また、水流ファントムを用いた検証実験や健常ボランティアのTime-SLIP画像を用いた定量化実験を行い、この技術の有効性を実証した。

現在、特発性正常圧水頭症などCSFの異常に起因する多くの疾患に対する高速で正確な診断支援システムとして、MRI装置や診断ワークステーションなどにこの技術を搭載することを検討している。また、臨床データを用いたより実践的な検討を開始しており、一部の条件において医師の視覚評価との高い相関が確認されている⁽³⁾。

今後は更に、この技術を脳や心臓、腹部、下肢などの血流計測に適用することを検討していく。

文献

- (1) 厚生労働省 老健局. 「認知症高齢者の日常生活自立度」II以上の高齢者数について. 2012-08-24 報道発表資料. <<http://www.mhlw.go.jp/stf/houdou/2r9852000002iau1-att/2r9852000002iavi.pdf>>, (参照2014-11-11).
- (2) Yamada, S. et al. Visualization of cerebrospinal fluid movement with spin labeling at MR imaging: preliminary results in normal and pathophysiologic conditions. *Radiology*. 249, 2, 2008, p.644 - 652.
- (3) Shiodera, T. et al. "Development of an Automated Quantitation Method for Cerebrospinal Fluid Dynamics in the Cerebral Ventricles and the Spinal Subarachnoid Space Using MR Imaging Spin Labeling Technique". Proc. ASNR Annual Meeting, San Diego, CA, USA, 2013-05. American Society of Neuroradiology. 2013, p.327.
- (4) Shiodera, T. et al. Automated flow quantification for spin labeling MR imaging. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*. 27, 5, 2014, p.425 - 433.



塩寺 太一郎 SHIODERA Taichiro

研究開発センター マルチメディアラボラトリー 研究主務。
画像処理・解析技術の研究・開発に従事。映像情報メディア学会会員。
Multimedia Lab.



油井 正生 YUI Masao

東芝メディカルシステムズ(株) 医用システム研究開発センター
臨床アプリ研究開発部 参事。MRI用パルスシーケンス及び臨床アプリケーションの研究・開発に従事。日本磁気共鳴医学会会員。
Toshiba Medical Systems Corp.



山田 晋也 YAMADA Shinya, M.D., Ph.D.

東芝健康保険組合 東芝林間病院 脳神経外科部長, 医博。
脳神経外科学, 脳脊髄液, 及び脳組織間液の研究に従事。
日本脳神経外科学会, 全米脳神経外科学会会員。
Toshiba Rinkan Hospital