

氏名 伊藤 俊英
いとう としひで
学位の種類 博士 (医学)
学位記番号 富医薬博乙第93号
学位授与年月日 令和4年12月28日

学位授与の要件 富山大学学位規則第3条第4項該当

学位論文題目

Evaluation of the quantitative performance of non-enhanced dual-energy CT X-map in detecting acute ischemic brain stroke:
A model observer study using computer simulation
(非造影Dual-energy CT X-mapによる急性期脳虚血領域の検出:
コンピュータ・シミュレーションモデルによる定量的評価)

論文審査委員

(主査) 教授 黒田 敏
(副査) 教授 田村 了以
(副査) 教授 中辻 裕司
(副査) 教授 一條 裕之
(紹介教員) 教授 野口 京

論 文 要 旨

論 文 題 目

Evaluation of the quantitative performance of non-enhanced dual-energy CT X-map in detecting acute ischemic brain stroke: A model observer study using computer simulation

(非造影Dual-energy CT X-mapによる急性期脳虚血領域の検出 :
コンピュータ・シミュレーションモデルによる定量的評価)

富山大学医学部放射線診断・治療学講座
社会人研究生

伊藤 俊英

備考 ① 論文要旨は，2,000字程度とする。

② A4判とする。

〔目的〕

急性期虚血性脳梗塞の治療は時間との戦いである。治療開始が早いほど予後が良好となる。血栓溶解療法や機械的血栓除去術を実施する前に、虚血性脳梗塞を迅速かつ正確に診断することで患者の予後が改善する。MRIは脳組織の虚血性変化を初期段階から同定することができるが、CTと比較して撮影時間が長く、夜間の運用が限定されることから、頭蓋内出血や虚血性脳梗塞疑いの患者の初期評価の手段とはなりにくい。これに対して非造影X線CTはその感度の高さから頭蓋内出血の除外に適した手段であり、脳組織の虚血性変化を早期に把握することが可能である。しかしながら虚血性変化と正常組織の吸収値の差はCT値で数HU程度と白質と灰白質のCT値差よりも小さいことから、急性期の脳虚血診断は必ずしも容易とは言えない。

近年、dual-energy CT (DECT) が画像診断に用いられるようになってきている。物質がX線の線質に依存した減弱度を示すことを利用し、異なる2つのX線管電圧によって同時に収集された計測データから、数学的に物質固有の情報を抽出・強調した画像を作成する手法である。我々は造影剤を投与することなく虚血性脳組織の変化を可視化する手法X-mapを考案し、2016年にその臨床有用性を報告した。X-mapは脳組織の画素から脂質成分を選択的に抑制することにより、白質と灰白質の差異を除去した仮想灰白質画像を生成する手法である。結果、水分量の増加によって正常組織よりも密度が低下した虚血性浮腫を鋭敏に画像化することができる。2016年以降、いくつかのグループが虚血性浮腫を可視化することを目的にX-mapを模した手法を報告している。いずれもmixed画像（DECTにより生成される画像で、標準的な管電圧である120 kVで撮影されたCT画像に相当するもの）よりも虚血性浮腫の初期段階の可視化に有益であると結論づけているが、浮腫密度の違いや撮影線量の変化によるX-mapの客観的な浮腫検出能を定量的に検証した報告はない。

客観的な検出能の評価には複数の医師による視覚実験が必要である。しかしながら正確な結果を得るためには大量の画像を繰り返し読影する必要があり、時間や労力の点で現実的ではない。この問題を解決するために、コンピュータ・プログラムに人間の視覚メカニズムをシミュレートさせ客観的な画質評価を実施する手法（モデルオブザーバ）が提案されている。本研究ではX-mapアルゴリズムの理論的妥当性を明らかにすることを目的に、シミュレーションにより生成した非造影DECT 画像を用いて、X-map画像とmixed画像の浮腫検出能をモデルオブザーバによって定量的に評価した。

〔方法並びに成績〕

次の(1)～(4)の手順にて、コンピュータ・シミュレーションを実施した。

(1) 正常脳組織を基準に3種類（5%、10%、15%）の密度をとまなう直径15mmの虚血（浮

腫)を埋め込んだ頭部ファントムをコンピュータ上に作成した。浮腫の発生箇所を任意とするために、白質と灰白質を5種類(0%/100%、25%/75%、50%/50%、75%/25%、100%/0%)の比率でそれぞれランダムに組み合わせ、浮腫の背景となる局所的な脳組織をモデルした。

- (2) 2管球型DECTの物理特性をエミュレートした仮想的なスキャナをコンピュータ上に構築し、(1)で作成した頭部ファントムをDECTモードによって撮影した。撮影には急性期脳梗塞の標準的な撮影プロトコールと等価な条件を使用した。また、虚血の視認性に最も影響があると考えられる撮影線量は、標準値の60mGyに加え40mGy、20mGyの3段階を設定し、管電圧80kVとSn150kVのDECT画像をそれぞれ得た。
- (3) (2)のDECT画像からX-map画像、ならびにmixed画像を作成した。
- (4) (3)で得た45種類(3種類の浮腫密度、5種類の脳組織、および3段階の撮影線量)のX-map画像とmixed画像のそれぞれの浮腫検出能を、Channelized Hotelling Observer (CHO)と呼ばれるモデルオブザーバによって数値化した。検出能の指標には、Receiver Operating Characteristic (ROC)のカーブ化面積(AUC)を採用した。


X-map画像、mixed画像ともに浮腫密度、撮影線量の増加とともに高いAUC値を示す傾向があった。また、浮腫密度5%、10%、15%の各X-map画像は対応する密度のmixed画像と比較し、20mGyの場合は9.2%、10.7%、12.6%、40mGyの場合は10.1%、15.5%、17.7%、60mGyの場合は14%、19.4%、19%といずれも有意に高いAUC値を示した。加えて、20mGyのX-map画像のAUC値は、20mGy、40mGy、60mGyのいずれの線量レベルのmixed画像よりも有意に高いAUC値を示した。

画像ノイズの影響を受けにくいと考えられる60mGy、15%の浮腫密度を例に浮腫の発生箇所の脳組織構造と検出能の関係を調べた。Mixed画像のAUC値は灰白質の割合が増えるほど高値を示す傾向があったが、X-map画像においてはそのような傾向は見られなかった。X-mapの浮腫検出能は発生箇所の脳組織構造には依存しないことがわかった。

[総括]

急性期脳梗塞のCT診断を現行の管電圧120kV画像からDECTのX-map画像に置き換えることによって、脳組織の虚血性浮腫変化をこれまでよりも早期に検出できる可能性が示された。またX-mapはmixed画像と同程度の浮腫検出能を確保しつつ、撮影線量を60%以上低減することも示唆された。

学位論文審査の要旨

報告番号	富医薬博甲第 号 富医薬博乙第 号	氏 名	伊藤 俊英
論文審査委員	職 名	氏 名	
	(主査) 教授	黒田 敏	
	(副査) 教授	田村 了以	
	(副査) 教授	中辻 裕司	
(副査) 教授	一條 裕之		
指導（紹介）教員	教授	野口 京	
(論文題目 英文の場合は和訳, 日本語の場合は英訳を付記すること) Evaluation of the quantitative performance of non-enhanced dual-energy CT X-map in detecting acute ischemic brain stroke: A model observer study using computer simulation (非造影Dual-energy CT X-mapによる急性期脳虚血領域の検出: コンピュータ・シミュレーションモデルによる定量的評価)			(判定) 合 格
(論文審査の要旨) 【目的】 急性期虚血性脳梗塞の治療は時間との戦いである。治療開始が早いほど予後が良好となる。血栓溶解療法や機械的血栓除去術を実施する前に、虚血性脳梗塞を迅速かつ正確に診断することで患者の予後が改善する。MRIは脳組織の虚血性変化を初期段階から同定することができるが、CTと比較して撮影時間が長く、特に夜間の運用が限定されることから、頭蓋内出血や虚血性脳梗塞疑いの患者の初期評価の手段とはなりにくい。これに対し非造影X線CTはその感度の高さから頭蓋内出血の除外に適した手段であり、脳組織の虚血性変化を早期に把握できる。しかし、虚血性変化と正常組織の吸収値の差はCT値で数HU程度で白質と灰白質のCT値差よりも小さいことから、急性期の脳虚血診断は必ずしも容易ではない。近年、dual-energy CT (DECT) が画像診断に用いられている。物質がX線の線質に依存した減弱度を示すことを利用し、異なる2つのX線管電圧によって同時に収集された計測データから、数学的に物質固有の情報を抽出・強調した画像を作成する手法である。伊藤氏は造影剤を投与することなく虚血性脳組織の変化を可視化する手法X-mapを考案し、2016年にその臨床有用性を報告した。それ以降、いくつかのグループがX-mapを模した手法を報告しているが、浮腫密度の違いや撮影線量の変化によるX-mapの客観的な浮腫検出能を定量的に検証した報告はない。 そこで、伊藤氏は本研究において、X-mapアルゴリズムの理論的妥当性を明らかにすることを目的にシミュレーションにより生成した非造影DECT 画像を用いてX-map画像とmixed画像の浮腫検出能をモデルオブザーバによって定量的に評価した。			

【方法並びに成績】 伊藤氏は次の1)～4)にて、コンピュータ・シミュレーションを実施した。

- 1) 正常脳組織を基準に3種類（5%、10%、15%）の密度をともなう直径15 mmの虚血（浮腫）を埋め込んだ頭部ファントムをコンピュータ上に作成した。浮腫の発生箇所を任意とするために、白質と灰白質を5種類（0%/100%、25%/75%、50%/50%、75%/25%、100%/0%）の比率でそれぞれランダムに組み合わせ、浮腫の背景となる局所的な脳組織をモデルとした。
- 2) 2管球型DECTの物理特性をエミュレートした仮想的なスキャナをコンピュータ上に構築し、頭部ファントムをDECTモードによって撮影した。撮影には急性期脳梗塞の標準的な撮影プロトコールと等価な条件を使用した。また、虚血の視認性に最も影響があると考えられる撮影線量は、標準値の60mGyに加え40mGy、20mGyの3段階を設定し、管電圧80 kVとSn150 kVのDECT画像をそれぞれ得た。
- 3) 上記2)のDECT画像からX-map画像、mixed画像を作成した。
- 4) 上記3)で得た45種類（3種類の浮腫密度、5種類の脳組織、および3段階の撮影線量）のX-map画像とmixed画像の浮腫検出能を、Channelized Hotelling Observer（CHO）と呼ばれるモデルオブザーバによって数値化した。検出能の指標には Receiver Operating Characteristic（ROC）のカーブ下面積（AUC）を採用した。

X-map画像、mixed画像ともに浮腫密度、撮影線量の増加とともに高いAUC値を示す傾向があった。浮腫密度5%、10%、15%の各X-map画像は対応する密度のmixed画像と比較して、20mGyの場合は9.2%、10.7%、12.6%、40mGyの場合は10.1%、15.5%、17.7%、そして60mGyの場合は14%、19.4%、19%といずれも有意に高いAUC値を示した。加えて20mGyのX-map画像のAUC値は、20mGy、40mGy、60mGyのいずれの線量レベルのmixed画像よりも有意に高いAUC値を示した。画像ノイズの影響を受けにくいと考えられる60mGy、15%の浮腫密度を例に浮腫の発生箇所の脳組織構造と検出能の関係を調べた。Mixed画像のAUC値は灰白質の割合が増えるほど高値を示す傾向があったが、X-map画像においてはそのような傾向は見られなかった。X-mapの浮腫検出能は発生箇所の脳組織構造には依存しないことがわかった。

【総括】 以上のことから、伊藤氏が急性期脳梗塞のCT診断を現行の管電圧120 kV画像からDECTのX-map画像に置き換えることによって、脳組織の虚血性浮腫変化をこれまでよりも早期に検出できる可能性を初めて明らかにした点は新規性があり、理論的かつ正確なシミュレーションを展開した結果であることにより医学における学術的重要性も高く、X-mapはmixed画像と同程度の浮腫検出能を確保しつつ、撮影線量を60%以上低減することも示唆されたとの理由により臨床的発展性が期待できる。よって、本審査会は本論文を博士（医学）の学位に十分値すると判断した。