

## 統計的脳疾患診断のための 新生児脳 MR 画像正規化法

橋岡亜弥<sup>†</sup> 小橋昌司<sup>†, ††</sup> 若田ゆき<sup>†††</sup>  
安藤久美子<sup>†††</sup> 石蔵礼一<sup>†††</sup> 倉本圭<sup>†, ††</sup>  
石川智基<sup>††††</sup> 廣田省三<sup>†††</sup> 畑豊<sup>†, ††</sup>

脳疾患を超早期に発見・治療を行うために、新生児を対象とした脳疾患診断法が求められている。成人脳 MR (magnetic resonance) 画像を用いた脳疾患の計算機診断支援システムの一つとして、VBM (voxel-based morphometry) が提案されている。VBM では診断対象者の脳形状を標準脳に正規化し、統計解析によって疾患部位領域を検出する。しかし従来の脳形状正規化法では成人脳由来の標準脳が用いられているため、新生児脳への適用が困難と考えられる。本研究では、新生児脳の正規化法を3種提案する。第1の提案法では新生児の単一人脳を標準脳とする。第2の提案法では第1の手法に頭蓋除去を前処理として適用する。第3の提案法では複数の新生児脳から標準脳を作成する。これら3種の提案法と従来法を14例の新生児脳(修正齢-4週から4週)に適用した。解剖学的ランドマークと相互情報量を用いて精度比較を行った結果、提案法は従来法に比べ有意に高精度な結果が得られた。

### Normalization method in Neonatal MR Images for Statistical Cerebral Disease Diagnosis

Aya Hashioka Syoji Kobashi<sup>†, ††</sup> Yuki Wakata<sup>†††</sup>  
Kumiko Ando<sup>†††</sup> Reiichi Ishikura<sup>†††</sup>  
Kei Kuramoto<sup>†, ††</sup> Tomomoto Ishikawa<sup>††††</sup>  
Shozo Hirota<sup>†††</sup> Yutaka Hata<sup>†, ††</sup>

In order to diagnose the cerebral diseases in early stage, a diagnosing method for neonates is required. As a diagnosis method using adult magnetic resonance (MR) images, voxel-based morphometry (VBM) has been proposed. VBM normalizes an evaluating brain into a template, and detects disease area using statistical analysis. However, because the conventional normalization method uses an adult template, it is difficult to analysis to the neonatal brain. This study proposes three new normalization approaches for the neonatal brain. The 1st approach defines an individual brain as a

template. The 2nd approach introduces skull stripping into preprocessing of the 1st approach. The 3rd approach produces a neonatal template from some neonatal brains. Three approaches and conventional method were applied to 14 neonatal brains (revised age were between -4 and 4 weeks). The normalization accuracy evaluated by using anatomical landmarks and mutual information showed that the proposed methods were superior to the conventional method.

#### 1. はじめに

近年、日本では出生時の体重が2500g未満である低出生体重児の割合が増加傾向にあり、1975年に5.1%であった低出生体重児率が2009年には9.6%と年々増加している[1]。低出生体重児は身体機能が未熟なため、新生児脳疾患の発症率が高い。特に低酸素性虚血性脳症 (hypoxic ischemic encephalopathy: HIE) は低出生体重児に多い疾患である。HIEは脳内の血流や酸素量が減少する事で発症し、脳機能障害が現れる。これら新生児脳疾患は早期発見、早期治療による病状悪化の抑制が期待でき、さらに早期療育による生活の質 (quality of life: QOL) の向上にも効果が高い。

脳疾患の診断にはしばしばMR画像が用いられている。MR画像は人体に非侵襲であり、長期的な観察が可能である[2][3]。MR画像を用いた形態的变化に基づく診断では、医師が視覚的な読影により、脳形状の萎縮、肥大の有無、程度を主観的に評価する。しかし、MR画像を用いた読影診断には多大な時間や労力、豊富な知識を必要とするため、医師の負担が大きく、また診断者間や診断者内での変動が問題となる。そこで、定量的な診断を効率よく行うために、計算機による診断支援 (computer aided diagnosis; CAD) システムが求められている。

脳形態的变化のCADシステムの一つとして、VBM (voxel-based morphometry) が用いられている[4][5]。VBMでは、診断対象脳と比較対象脳を解剖学的に同一であるボクセル間について比較を行うために、診断対象の脳形状を標準脳に正規化する。正規化後、大脳領域を抽出し、白質、灰白質、脳脊髄液の3領域に分割する。分割した灰白質領域に平滑化処理を適用することで、灰白質密度分布を推定する。次に正規化された診断対象者の脳と健常群間において、灰白質密度分布の有意差検定を行い、有意差が認められた部位を疾患部位として検出する。同手法を基に、定量的にアルツハイ

<sup>†</sup> 医療健康情報技術研究センター, 兵庫県立大学大学院工学研究科

Himeji Initiative in Computational Medical and Health Technology, Graduate School of Engineering, University of Hyogo

<sup>††</sup> 大阪大学免疫学フロンティア研究センター

WPI Immunology Frontier Research Center, Osaka University

<sup>†††</sup> 兵庫医科大学

Hyogo College of Medicine

<sup>††††</sup> 石川病院

Ishikawa Hospital

表 1 撮影パラメータ

撮影プロトコル	T2 強調	スライス枚数	120 - 200 枚
TE (Echo Time)	106 - 165 msec	スライス厚	1.5mm
TR (Repetition Time)	2000 msec	スライス間隔	0.75mm
画素数	320 × 320	ボクセルサイズ	0.75 × 0.75 × 0.75 mm <sup>3</sup>

表 2 被験者情報 (d: 日, w: 週, m: 月).

被験者	修正齢	性別	スライス枚数	被験者	修正齢	性別	スライス枚数
#1	1w	男	160	#8	-2w2d	男	140
#2	-1m	女	130	#9	-1w	男	140
#3	1m	男	180	#10	1m	男	140
#4	1m	女	180	#11	-2d	男	150
#5	0d	男	140	#12	1w	男	130
#6	1m	男	200	#13	0d	女	130
#7	-2d	男	140	#14	1w	男	120

マー病の評価を行う VSRAD (voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease) が開発されている[6].

従来の VBM は成人脳を対象に研究が進められ、脳形状正規化の際に MNI (Montreal neurological institute) で定義された成人由来の標準脳[7]を用いるのが一般的である。しかし新生児脳は成人脳と画像特徴や脳形状が大きく異なる。そのため新生児脳への成人標準脳の適用が困難であり、新生児を対象とした脳形状正規化法を検討する必要がある。

新生児脳への VBM 適用により、明らかになっていない脳疾患に伴う形態変化の検出が期待される。また早期発見、早期療育、早期治療による患者の QOL 向上が期待できる。本論文では脳疾患を超早期に発見するため、対象被験者を修正齢 0 週前後とする。なお修正齢は新生児本人の胎生期間とヒト本来の胎生期間である 40 週を比較して修正した年齢である。

小児・新生児を対象とした脳形状正規化法の従来法として、Kazemi らは修正齢 39 週から 42 週の新生児を対象とした標準脳を作成した[8]。標準脳の作成法は成人標準

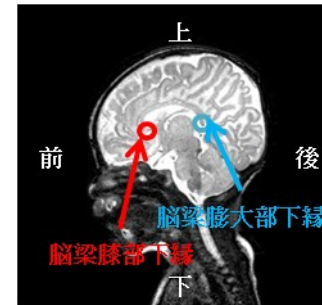


図 1 脳梁膝部下縁と脳梁膨大部下縁の位置

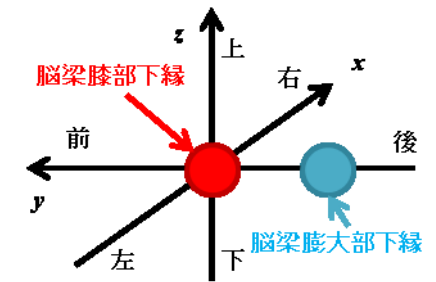


図 2 標準脳座標系

脳の生成手順[7]と同じである。新生児 7 例に対する実験結果より、位置誤差約 0.3mm と高精度な結果が得られている。同手法で対象とした被験者は修正齢 39 週から 42 週であり、個人間の脳形状の差異が比較的小さい。一方、本論文では対象者は修正齢 0 週前後であり、個人間の脳形状の差異が大きく、特に頭蓋は大きく形が異なる。また急速な成長段階にあるため、修正齢 39 週から 42 週の新生児と修正齢 0 週前後の新生児では脳形状の差異が大きい。このため、修正齢 0 週前後の新生児に同手法で作成された標準脳の適用は困難だと考えられる。また他に新生児脳を対象とした従来法は示されていない。

本論文では修正齢 0 週前後の新生児脳を対象とした正規化法として、3 種の正規化法を提案し、従来の正規化法との比較・評価を行う。提案法 1 では、新生児の単一人脳を標準脳とする。提案法 2 では、前処理として頭蓋除去を行い、頭蓋除去後の個人脳を標準脳とする。提案法 3 では、複数の新生児脳から新生児標準脳を生成する。また解剖学的ランドマーク、画像間の相互情報量、交差検定を用いて、正規化精度の評価を行う。

## 2. 準備

本研究で用いた画像は、Siemens 社の 3.0TeslaMRI 装置 (MRGNETRON Trio) を用いて撮影された頭部 MR 画像である。表 1 に撮影パラメータを示す。同撮影パラメータを用いて、14 例の新生児被験者 (男: 11 例, 女: 3 例) の頭部 MR 画像を撮影した。各被験者は放射線医により重大な脳疾患がないと確認されている。被験者の修正齢は -4 週から 4 週で、平均修正齢は  $5.6 \pm 17.6$  日である。表 2 に被験者情報を示す。適用する全ての手法において、被験者 7 例 (#1 - #7) は標準脳作成に、他の被験者 7 例 (#8 - 14) は正規化精度の比較に用いる評価脳とした。以後本文では、標準脳作成用の被験

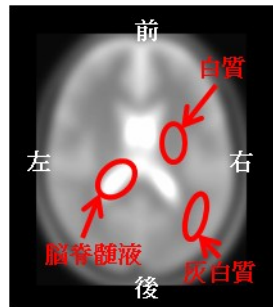


図3 文献[7]の成人標準脳 T2 強調画像 (ICBM452 90/181)

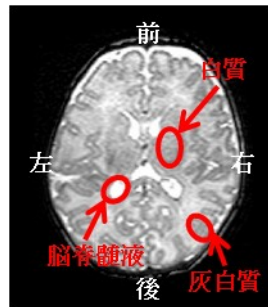


図4 修正齢0週の新生児頭部 T2 強調画像 (187/320)

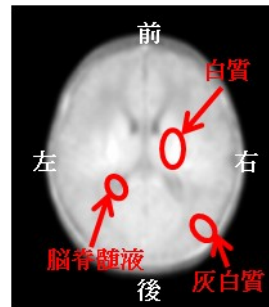


図5 文献[8]の修正齢39-42週の新生児標準脳 T1 強調画像 (110/203)

者群を標準脳群, 評価用の被験者群を評価脳群と呼ぶ。標準脳群の被験者には各撮影後約2ヶ月後の定期診断において脳疾患がないと診断された被験者を選択した。

標準脳に用いる画像は, 脳梁膝部下縁を原点とし, 脳梁膝部下縁と脳梁膨大部下縁を結んだ線を y 軸, 原点から正中断面と垂直に伸びる線を x 軸, 2つの軸と垂直に交わる線を z 軸とする座標系に変換する。以後本文では, この座標系を標準脳座標系と呼ぶ。図1に脳梁膝部下縁および脳梁膨大部下縁の位置を, 図2に標準脳座標系を示す。なお, 脳梁膝部下縁, 脳梁膨大部下縁は放射線医により手動で取得した点とした。

### 3. 従来の正規化法

成人脳を対象とした従来の正規化法では, 一般的に標準脳として MNI (Montreal neurological institute) が定義した成人標準脳 (ICBM452) [7]が用いられる。図3に ICBM452 の成人標準脳を示す。同標準脳は, 複数の健常成人脳 MR 画像から解剖学的脳マップを作成し, 他の健常成人被験者脳 MR 画像を作成した解剖学的脳マップに線形変換を用いて変形する。変形後画像群から平均画像を作成し, 平滑化処理を適用し, 得られた画像を標準脳とする。ICBM452 では452名の成人脳 MR 画像に同手法を適用する事で標準脳を作成した。しかし図4に示すように, 新生児脳 MR 画像と成人の標準脳では頭部形状の大きさや脳領域の MR 信号値の画像特徴が大きく異なる。そのため, 新生児脳に成人脳由来の標準脳は適用困難であると考えられる。

また修正齢39-42週を対象とした文献[8]では, 同週齢7例の新生児の MR 画像に上記の方法を適用することで新生児標準脳 MR 画像を作成した。図5に修正齢39-42週の新生児標準脳 T1 強調画像を示す。図4と図5を比較すると, 修正齢0週前後の新生児と修正齢39-42週の新生児では頭部形状が異なる事が分かる。また修正齢0週

前後の新生児標準脳では白質の信号値と灰白質の信号値間の差異が大きいが, 修正齢39-42週の新生児は髄鞘化途中であるため, 白質の信号値と灰白質の信号値の差異が小さい。さらに修正齢0週前後の新生児個人頭部 MR 画像では個人間で頭部形状が大きく異なり, 脳脊髄液の分布が不均一である。以上より, 修正齢0週前後の新生児に文献[8]で提案された標準脳は適用困難であると考えられる。

本論文では修正齢0週前後の新生児頭部 T2 強調画像を用いる。T1 強調画像と T2 強調画像では MR 信号値が異なるため, 文献[8]の標準脳は適用できない。そこで従来法として, 図4の成人標準脳を用いて新生児頭部 MR 画像を正規化する。正規化には SPM8 (statistical parametric mapping 8) を用いて非線形変換を行う[9]。

## 4. 提案法

### 4.1 提案法の概要

本論文では新生児の脳形状正規化法を以下に3種提案する。各手法において, 脳形状の変形と位置合わせは SPM8 を用いた非線形変換によって行う。

### 4.2 個人頭部を用いた正規化法 (提案法1)

標準脳群中の新生児頭部 MR 画像から視覚的に形状の左右対称性が高い個人頭部 MR 画像を1例選択する。選択した個人頭部 MR 画像を標準脳座標系に変換し, 変換後の画像を標準脳として定義する。定義した標準脳を用いて, 評価脳群に含まれる各被験者の頭部 MR 画像の正規化を行う。

### 4.3 頭蓋除去後の個人脳を用いた正規化法 (提案法2)

新生児頭部 MR 画像では個人間で頭蓋形状が大きく異なり, 脳脊髄液の分布が不均一である。正規化時に, 脳脊髄液の分布の違いが正規化精度に大きく影響する可能性が示唆される。そこで提案法2では, 頭蓋を除去した新生児個人脳 MR 画像を標準脳として用いる。

本論文では, 山口らによって提案された新生児頭部 MR 画像に適用可能な頭蓋除去法を用いる[10][11]。同手法は, Automated Fuzzy logic based Skull Stripping (AFSS) と CSM (Contour Shape based Modeling) を組み合わせた手法である。AFSS では髄鞘化を考慮したベイジアン識別により, 頭部領域を4領域または5領域に分割する。髄鞘化途中では, 白質の MR 信号値と灰白質の MR 信号値の差異が小さくなるため, 頭部領域を白質と灰白質 ( $C_{WM+GM}$ ), 脳脊髄液 ( $C_{CSF}$ ), 脂肪 ( $C_{fat}$ ), その他 ( $C_{others}$ ) の4領域に, 分割を行う。髄鞘化前後では, 白質の MR 信号値と灰白質の MR 信号値の差異が大きくなるため, 頭部領域を白質 ( $C_{WM}$ ), 灰白質 ( $C_{GM}$ ), 脳脊髄液 ( $C_{CSF}$ ), 脂肪 ( $C_{fat}$ ), その他 ( $C_{others}$ ) の5領域に分割を行う。CSM では AFSS による頭蓋除去結果を評価し, 結果が良好でない場合はベイジアン識別に用いる各パラメータを自動更新する。CSM による AFSS の頭蓋除去結果の評価は, AFSS 適用後に出力される  $C_{fat}$  と対象画像の頭

蓋輪郭画像との画像類似度を算出することで行う。輪郭画像はシンプルな形状で抽出が容易であり、かつ  $C_{int}$  の理想的な領域として扱えるため評価しやすい。それら画像間の類似度が低ければ、AFSS で適用したパラメータ付近でパラメータ探索を行い、再度 AFSS を適用する。これを繰り返すことで、頭蓋領域の過抽出/未抽出が少ない全自動な頭蓋除去が可能となる。

頭蓋除去を行った後、標準脳群内の新生児脳 MR 画像から形状の左右対称性が高い個人脳 MR 画像を 1 例選択する。選択した個人脳 MR 画像を標準脳座標系に変換し、変換後の画像を標準脳として定義する。定義した標準脳を用いて、頭蓋除去後の評価脳群に含まれる各被験者の脳 MR 画像の正規化を行う。

#### 4.4 新生児標準脳の生成法および正規化法 (提案法 3)

提案法 1, 提案法 2 では個人脳を用いるため、正規化精度が個人特徴に依存する危険性があり、正規化の頑健性が低下する恐れがある。ここで頑健性とは、選択した被験者によって正規化精度が変動しない性能を示す。頑健性を向上させるために、提案法 3 では複数の被験者から作成した新生児脳の標準脳を用いる。

新生児脳の標準脳を作成するために、提案法 2 と同様に新生児頭部 MR 画像に頭蓋除去を行い、標準の作成群に含まれる被験者の脳 MR 画像から形状の左右対称性が高い個人脳 MR 画像を 1 例選択する。頭蓋除去には提案法 2 と同じ頭蓋除去法を用いる。選択した個人脳 MR 画像を標準脳座標系に変換し、変換後の個人脳を用いて、標準脳群の脳 MR 画像を正規化する。

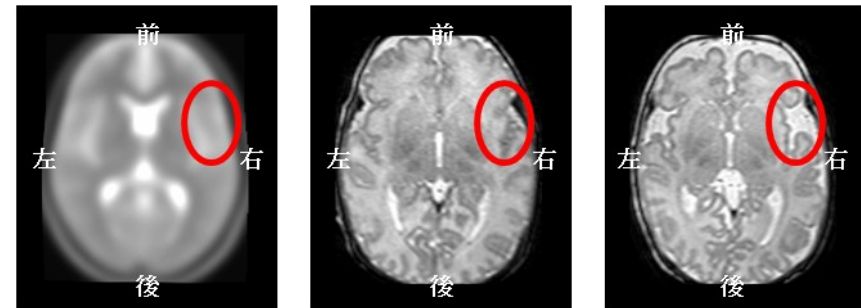
標準脳作成群の各被験者の正規化後画像から MR 信号値の平均画像を作成し、平滑化処理を適用する。平滑化処理には半値幅  $8 \times 8 \times 8\text{mm}^3$  の 3 次元ガウス関数を用いた平滑化フィルタを適用する。作成した画像を標準脳として定義し、頭蓋除去後の評価脳群に含まれる脳 MR 画像の正規化を行う。

## 5. 実験結果

従来法と各提案法を評価脳群 7 例 (#8 - #14) の新生児脳 MR 画像に適用した。提案法 1 と提案法 2 においては、標準脳群から最も左右対称性の高いと視覚的に判断された被験者 #1 を標準脳とした。また提案法 3 においては、標準脳作成群の新生児脳 MR 画像 (#2 - #7) を被験者 #1 に正規化し、正規化された 6 例の脳 MR 画像を平均化することで標準脳を作成した。

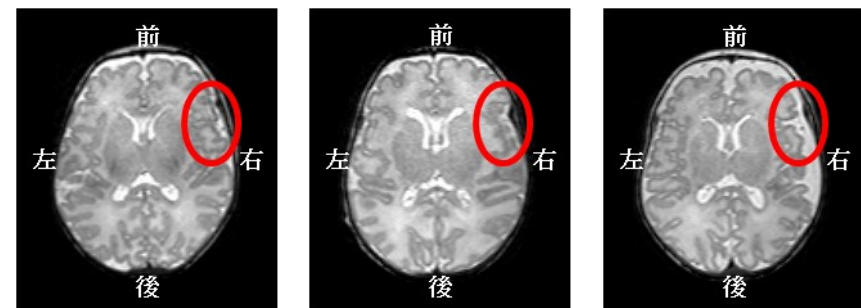
### 5.1 従来法 (成人標準脳) の結果

MNI で定義された成人標準脳 (ICBM452) [7] を用いて、評価脳群 7 例の新生児脳 MR 画像を正規化した。図 6 (a) に成人標準脳、(b), (c) に被験者 #8 と #9 の正規化後画像の同一位置での断面画像を示す。各被験者の正規化後画像を比較すると、全体的に形状が異なっており、特に図中の赤丸で示す箇所において、側頭葉の形状が標準脳と各



(a) 標準脳 (b) #8 の正規化後画像 (c) #9 の正規化後画像

図 6 従来法の結果 (52/136)



(a) 標準脳 (b) #8 の正規化後画像 (c) #9 の正規化後画像

図 7 提案法 1 の結果 (68/116)

被験者の正規化後画像間で大きく異なった。また正規化後画像間においても側頭葉の形状が異なった。

### 5.2 提案法 1 (個人頭部) の結果

標準脳群内の新生児個人頭部 MR 画像を標準脳として定義し、評価脳群の 7 例の新生児頭部 MR 画像を正規化した。図 7 (a) に標準脳として用いた被験者 #1 の画像、(b), (c) に被験者 #8 と #9 の正規化後画像を示す。各正規化後画像は全て同一位置の断面画像である。従来法を用いた結果 (図 6) と比較すると、図中の赤丸で示す箇所において、脳脊髄液の影響により、特に被験者 #8 と被験者 #9 間では大脳領域の形状が異なった。

### 5.3 提案法 2 (頭蓋除去後の個人脳) の結果

文献[10][11]を適用して新生児頭部 MR 画像から頭蓋除去を行った。図 8 に被験者 #8 と #9 の頭蓋除去後画像を示す。同図より、文献[10][11]を用いることで、良好に頭蓋

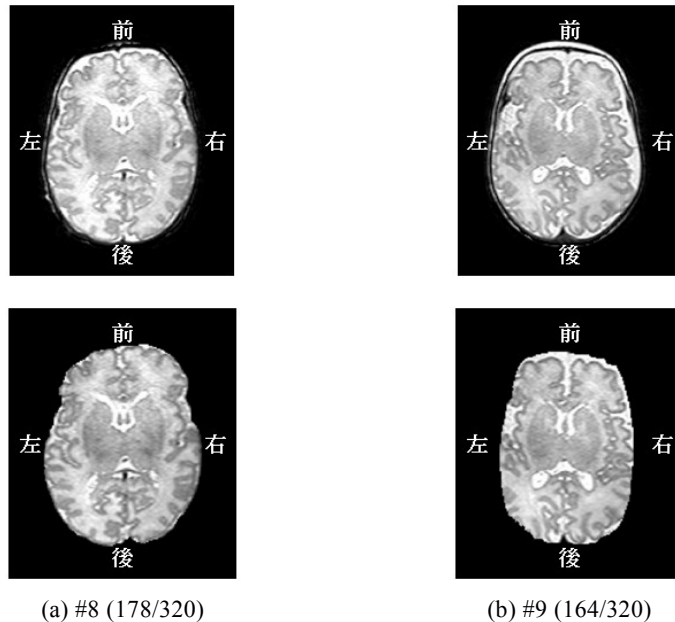


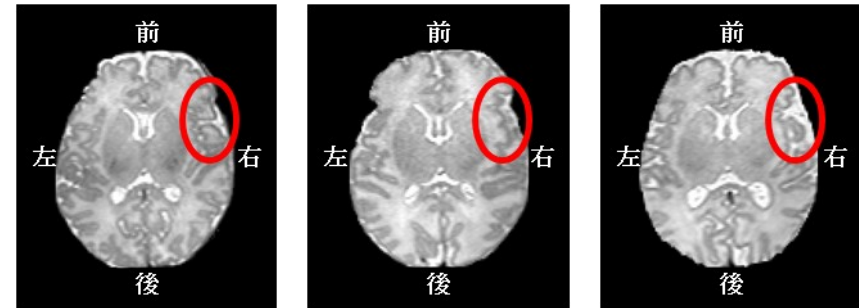
図 8 頭蓋除去の結果 (上段に頭蓋除去前画像, 下段に頭蓋除去後画像を示す)

が除去できた。

頭蓋除去を適用後, 標準脳群の単一の個人脳 MR 画像を標準脳とし, 評価用群の 7 例の新生児脳 MR 画像を正規化した. 図 9 (a) に標準脳として用いた被験者#1 の頭蓋除去後画像, (b), (c) に被験者#8 と#9 の正規化後画像を示す. 提案法 1 を用いた結果 (図 7) と比較すると, 図中の赤丸の箇所において, 側頭葉の形状が標準脳と各被験者の正規化画像間より類似した. 頭蓋領域を除去することで脳脊髄液の影響が除去され, 形状の差異が減少したことが分かった.

#### 5.4 提案法 3 (作成した標準脳) の結果

新生児の頭蓋を除去した後, 標準脳群の新生児脳 MR 画像 6 例 (#2 - #7) を新生児個人脳 MR 画像 (#1) に正規化した. 6 例の正規化後画像を用いて MR 信号値の平均画像を作成し, 平滑化処理を適用した. 作成した画像を標準脳として評価用群の 7 例の新生児脳 MR 画像 (#8 - #14) を正規化した. 図 10 (a) に作成した標準脳を, (b), (c) に被験者#8 と#9 の正規化後画像を示す. 提案法 1, 2 の結果 (図 7, 図 9) と比較して, 図中の赤丸で示す箇所において, 正規化後画像間の側頭葉の形状が類似した.



(a) 標準脳 (b) #8 の正規化後画像 (c) #9 の正規化後画像  
図 9 提案法 2 の結果 (52/136)



(a) 標準脳 (b) #8 の正規化後画像 (c) #9 の正規化後画像  
図 10 提案法 3 の結果 (68/116)

## 6. 考察

### 6.1 精度評価方法

解剖学的ランドマークと相互情報量を用いて, 各手法の正規化精度を比較した. 解剖学的ランドマークによる精度評価では, 脳梁膝部下縁と脳梁膨大部下縁の座標誤差と, 2 点を結んだ線の角度誤差を用いた. 2 点を結んだ線の角度は矢状面 (標準脳座標系の  $yz$  面) と横断面 (標準脳座標系の  $xy$  面) の 2 方向で測定した. これらの誤差により, 画像間の位置姿勢の差異を評価した. 相互情報量による精度評価では, 式 (1) を用いて 2 つの画像間の相互情報量を求めた.

表3 標準脳と正規化後画像間の座標誤差 [mm]

	脳梁膝部下縁	脳梁膨大部下縁
従来法 (成人標準脳)	12.05 ± 3.70	9.68 ± 2.02
提案法 1 (新生児個人頭部)	3.80 ± 3.41	3.39 ± 0.88
提案法 2 (頭蓋除去後個人脳)	2.18 ± 0.68	2.39 ± 1.15
提案法 3 (作成した標準脳)	1.26 ± 0.70	2.46 ± 2.02

表4 正規化後画像間の座標誤差 [mm]

	脳梁膝部下縁	脳梁膨大部下縁
従来法 (成人標準脳)	6.45 ± 2.30	5.00 ± 1.86
提案法 1 (新生児個人頭部)	5.64 ± 3.52	3.72 ± 1.64
提案法 2 (頭蓋除去後個人脳)	1.83 ± 0.63	3.26 ± 1.17
提案法 3 (作成した標準脳)	1.82 ± 0.72	2.49 ± 1.01

$$I(X,Y) = -\sum_x \sum_y p(x,y) \log \frac{p(x,y)}{p(x)p(y)} \quad (1)$$

ここで、 $I(X,Y)$ は画像  $X$  と画像  $Y$  間の相互情報量、 $x$  と  $y$  はそれぞれ画像  $X$  と画像  $Y$  の MR 信号値、 $p(x)$  と  $p(y)$  はそれぞれ画像  $X$  と画像  $Y$  の周辺確率分布、 $p(x,y)$  は画像  $X$  と画像  $Y$  の結合確率分布である。相互情報量が高ければ画像間の類似度は高いことを示す。特に医用画像処理において画像位置合わせや変形処理での尤度として、相互情報量が用いられている[12]。

また各手法において標準脳群または評価脳群に含まれる被験者の組み合わせによる正規化精度の変動を評価するため、交差検定を行った。交差検定では、標準脳群に被験者#8 - #14 の 7 例を、評価脳群に被験者#1 - #7 の 7 例を用いた。提案法 1, 2 では、被験者#14 を標準脳として定義した。また提案法 3 では被験者#14 を標準脳として他の新生児脳 6 例 (#8 - #13) を正規化し、正規化された 6 例の脳 MR 画像の平均することで標準脳を作成した。各手法を評価脳群 7 例に適用し、正規化後画像を用いて精度評

価を行った。以後本文では、標準脳群を被験者#1 - #7 の 7 例に、評価脳群を被験者#8 - #14 の 7 例にした場合を実験 A と呼ぶ。また標準脳群を被験者#8 - #14 の 7 例に、評価脳群を被験者#1 - #7 の 7 例にした場合を実験 B と呼ぶ。

## 6.2 ランドマークを用いた精度評価

### (1) 標準脳と正規化後画像間における座標誤差

標準脳への正規化精度を評価するため、標準脳と正規化後画像間の座標誤差を求めた。座標誤差はユークリッド距離により算出した 3 次元距離で求めた。表 3 に標準脳と正規化後画像間における脳梁膨大部下縁、脳梁膨大部下縁の座標誤差の平均と標準偏差を示す。

各手法間の結果の有意差を t 検定によって調べた。t 検定の結果、従来法は他の手法と比べ、座標誤差が有意に大きかった (有意確率  $p < 0.01$ )。これより、新生児脳に成人標準脳を適用する事で、標準脳と正規化後画像間における位置の差異が大きくなることが分かった。

### (2) 正規化後画像間における座標誤差

正規化後画像間の類似度を評価するため、正規化後画像間の座標誤差を 6.2(1)と同様に求めた。表 4 に正規化画像間における脳梁膝部下縁、脳梁膨大部下縁の座標誤差の平均と標準偏差を示す。同表より、3 次元距離における正規化後画像間の座標誤差は頭蓋除去を行った手法 (提案法 2・提案法 3) が頭蓋除去を行っていない手法 (従来法・提案法 1) に比べ小さかった。

各手法間の全組み合わせにおいて t 検定の結果、従来法は他の手法と比べ、座標誤差が有意に大きかった ( $p < 0.05$ )。また提案法 3 は他の手法と比べ、座標誤差が有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。これより、新生児脳に従来の成人標準脳を適用することで、正規化後画像間の位置の差異が大きくなることが分かった。また提案法 3 を用いることで、正規化後画像間の類似度が高いことが分かった。

### (3) 標準脳と正規化後画像間における角度誤差

標準脳と正規化後画像間の姿勢に関する正規化精度を評価するため、標準脳と正規化後画像間の角度誤差を求めた。表 7 に標準脳と正規化画像間における矢状面、横断面の角度誤差の平均と標準偏差を示す。同表より、矢状面・横断面の角度誤差は提案法 3 (作成した標準脳) が最も小さいことが分かった。

各手法の全組み合わせにおいて t 検定の結果、矢状面において各手法の全組み合わせで有意に差が認められなかった。一方、横断面において提案法 3 は他の手法と比べ、角度誤差が有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。これより、新生児脳に提案法 3 を適用することで、標準脳と正規化後画像間の姿勢の差異が最も小さくなったことが分かった。

### (4) 正規化後画像間における角度誤差

正規化後画像間の姿勢における類似度を評価するため、正規化後画像間の角度誤差を求めた。表 6 に正規化画像間における矢状面、横断面の角度誤差の平均と標準偏差

表 7 標準脳と正規化後画像間の角度誤差 [deg]

	矢状面	横断面
従来法 (成人標準脳)	3.84 ± 2.17	1.67 ± 1.14
提案法 1 (新生児個人頭部)	3.08 ± 1.34	3.04 ± 2.02
提案法 2 (頭蓋除去後個人脳)	2.26 ± 1.56	1.76 ± 0.88
提案法 3 (作成した標準脳)	1.92 ± 1.46	0.11 ± 0.07

表 6 正規化後画像間の角度誤差 [deg]

	矢状面	横断面
従来法 (成人標準脳)	3.31 ± 2.36	1.31 ± 0.97
提案法 1 (新生児個人頭部)	3.86 ± 2.99	3.14 ± 2.32
提案法 2 (頭蓋除去後個人脳)	3.06 ± 2.16	1.18 ± 1.14
提案法 3 (作成した標準脳)	1.44 ± 1.52	0.08 ± 0.06

表 5 画像間の相互情報量

	標準脳と正規化後画像間	正規化後画像間
従来法 (成人標準脳)	1.32 ± 0.06	0.78 ± 0.09
提案法 1 (新生児個人頭部)	2.24 ± 0.09	0.80 ± 0.09
提案法 2 (頭蓋除去後個人脳)	2.39 ± 0.22	1.00 ± 0.06
提案法 3 (作成した標準脳)	3.02 ± 0.12	1.02 ± 0.06

を示す。同表より矢状面・横断面の角度誤差は提案法 3 (作成した標準脳) が最も小さいことが分かった。

各手法の全組み合わせにおいて t 検定を行った結果、矢状面において提案法 3 は他の手法と比べ、角度誤差が有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。同様に提案法 3 は他の手法

と比べ、角度誤差が有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。これらの結果より、新生児脳に提案法 3 を適用することで、標準脳と正規化後画像間の姿勢の差異が最も小さくなったことが分かった。

### 6.3 相互情報量を用いた精度評価

#### (1) 標準脳と正規化後画像間の相互情報量

標準脳と正規化後画像間の信号値分布に注目した正規化精度評価を行うため、標準脳と正規化後画像間の相互情報量を求めた。従来法 (成人標準脳) と提案法 3 (作成した標準脳) では平滑化処理を適用した画像を標準脳として用いているため、形状が鮮鋭である正規化後画像との相互情報量が低く見積もられる。そこで平滑化処理の影響を抑制するため、標準脳と正規化後画像に平滑化処置を適用した。表 5 に標準脳と正規化後画像の相互情報量の平均値と標準偏差を示す。同表より、提案法 3 (作成した標準脳) を用いることで、標準脳と正規化後画像間の相互情報量が大きくなった。

各手法の全組み合わせにおいて t 検定の結果、従来法を用いた結果は他の手法と比べ、相互情報量が有意に小さかった ( $p < 0.01$ )。また、提案法 3 は他の手法と比べ、相互情報量が有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。これより、新生児脳に従来法を適用した結果は信号値分布が大きく異なることが分かった。さらに提案法 3 を用いることで、標準脳と正規化後画像の信号値分布の差異が小さくなることが分かった。

#### (2) 正規化後画像間の相互情報量

正規化後画像間の信号値分布に注目した正規化精度を評価するため、正規化後画像間の相互情報量を求めた。従来法と提案法 1 (新生児個人頭部) では画像に高コントラストな頭蓋が含まれているため、脳形状が異なる場合においても正規化後画像間の相互情報量が高く見積もられる。頭蓋の影響を除去するため、従来法および提案法 1 において取得した変形パラメータを、各評価脳 MR 画像の頭蓋除去後画像に適用し、取得した画像間の相互情報量を算出した。表 5 に正規化後画像間の相互情報量の平均値と標準偏差を示す。同表より、提案法 3 (作成した標準脳) を用いることで、正規化後画像間の相互情報量が最も大きくなった。

各手法の全組み合わせにおいて t 検定の結果、提案法 2 (頭蓋除去後個人脳) は従来法および提案法 1 と比べ、相互情報量が有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。また提案法 2 と同様に、提案法 3 は従来法および提案法 1 と比べ、相互情報量が有意に大きかった ( $p < 0.01$ )。これより、頭蓋除去後画像を標準脳として用いることで、正規化後画像間の形状差異が小さくなることが確認できた。

### 6.4 交差検定の結果

各正規化精度評価において交差検定を行った結果、提案法 1 (新生児個人頭部) と提案法 2 (頭蓋除去後個人脳) では実験 A と実験 B の間で有意に差が認められた ( $p < 0.05$ )。一方、提案法 3 (作成した標準脳) では実験 A と実験 B の間に有意に差が認められなかった。これより、個人脳 MR 画像を標準脳として用いた場合、正規化精度が

選択した個人脳に依存する事が分かった。また複数の脳 MR 画像から作成した標準脳を用いることで、正規化精度が標準脳群に依存しない事が分かった。

## 7. まとめ

本論文では新生児の脳形状正規化法として、3種の手法を提案した。提案法1では、新生児の単一個人頭部を標準脳とした。提案法2では、頭蓋除去を行った新生児個人脳を標準脳とした。提案法3では、数例の新生児のMR画像より標準脳を作成した。本研究により以下の点が明らかになった。

- 成人標準脳を用いることで、座標誤差が約 10 mm と大きく、新生児個人脳に成人標準脳が適用できない。
- 頭蓋除去を行うことで、正規化精度が向上する。
- 複数の新生児 MR 画像から作成した標準脳を用いることで、正規化精度が向上する。
- 個人脳 MR 画像を標準脳として用いた場合、標準脳とした個人脳 MR 画像に正規化精度が依存するが、複数の新生児脳 MR 画像から作成した標準脳を用いることで、依存性が減少できる。

文献[8]と本論文の提案法の大きな違いは頭蓋除去の有無であるが、本実験において頭蓋除去によって有意に精度が向上したことが分かった。理由として、新生児頭部形状の個人差が極めて大きいことが挙げられる。

今後の課題として、同正規化法を用いた統計解析を用いた疾患部位の検出による新生児脳への VBM 適用が挙げられる。

## 謝辞

本研究の一部は、文部科学省の科学研究費の助成を受けて行った。

## 参考文献

- 1) 厚生労働省, 平成 22 年度厚生労働省人口動態統計特殊報告, 2011.
- 2) H. Braak and E. Braak, "Neuropathologic staging of Alzheimer-related changes," *Acta Neuropathologica*, Vol. 82, No. 4, pp. 239-259, 1991.
- 3) H. Kitagaki, E. Mori, S. Yamaji, K. Ishii, N. Hirono, S. Kobashi, and Y. Hata, "Frontotemporal dementia and Alzheimer disease: evaluation of cortical atrophy with automated hemispheric surface display generated with MR images," *Radiology*, Vol. 208, No. 2, pp. 431-439, 1998.

- 4) C. D. Good, I. S. Johnsrude, J. Ashburner, R. N. Henson, K. J. Friston, and R. S. Frackowiak, "A Voxel-based morphometric Study of Ageing in 465 Normal Adult Human Brains," *NeuroImage*, Vol. 14, Issue 1, pp. 21-36, 2001.
- 5) J. Ashburner and K. J. Friston, "Why voxel-based morphometry should be used," *NeuroImage*, Vol. 14, Issue 6, pp. 1238-1243, 2001.
- 6) Y. Hirata, H. Matsuda, and K. Nemoto, "Voxel-based morphometry to discriminate early Alzheimer's disease from controls," *Neuroscience Letters*, Vol. 382, Issue 3, pp. 269-274, 2005.
- 7) A. C. Evans, D. L. Collins, and B. Milner, "An MRI-based stereotactic atlas from 250 young normal subjects," *Society for neuroscience. Abstracts*, 1992.
- 8) K. Kazemi, H. A. Moghaddam, R. Grebe, C. Gondry-Jouet, and F. Wallois, "A neonatal atlas template for spatial normalization of whole-brain magnetic resonance images of newborns: Preliminary results," *NeuroImage*, Vol. 37, Issue 2, pp. 463-473, 2007.
- 9) J. Ashburner and K. J. Friston, "Nonlinear spatial normalization using basis functions," *Human Brain Mapping*, Vol.7, Issue 4, pp. 254-266, 1999.
- 10) K. Yamaguchi, Y. Fujimoto, S. Kobashi, Y. Wakata, R. Ishikura, K. Kuramoto, S. Imawaki, S. Hirota, and Y. Hata, "Automated fuzzy logic based skull stripping in neonatal and infantile MR images," *IEEE World Congress on Computational Intelligence*, pp. 800-806, 2010.
- 11) K. Yamaguchi, "Computer Aided Diagnosis System for Neonatal Brain MR Images with Volumetric and Morphological Evaluation", Thesis of University of Hyogo, 2011.
- 12) F. Mases, A. Collignon, and D. Vandermeulen, "Multimodality image registration by maximization of mutual information," *IEEE Transactions on Medical Imaging*, Vol. 16, Issue 2, pp. 187-198, 1997