HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	MRIのT2*強調画像を用いた微小出血の自動検出 ： モルフォロジーフィルタバンクと畳み込みニューラルネットワークの活用
Author(s)	西岡, 典子
Description	配架番号：2914
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医学)
Dissertation Number	甲第16422号
Issue Date	2025-03-25
DOI	https://doi.org/10.14943/doctoral.k16422
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/95956
Type	doctoral thesis
File Information	NISHIOKA_Noriko.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学位論文

MRIのT2*強調画像を用いた微小出血の自動検出
―モルフォロジーフィルタバンクと
畳み込みニューラルネットワークの活用―

(Automated detection of cerebral microbleeds on MRI T2*weighted images: using a morphology filter bank and convolutional neural network)

2025 年 3 月

北海道大学

西岡　典子

学位論文

MRIのT2*強調画像を用いた微小出血の自動検出
―モルフォロジーフィルタバンクと畳み込みニューラルネットワークの活用―

(Automated detection of cerebral microbleeds on MRI T2*weighted images: using a morphology filter bank and convolutional neural network)

2025 年 3 月

北海道大学

西岡　典子

目次

発表論文目録および学会発表目録 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・1
要旨 ・・2
略語表 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・6
全体の緒言 ・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・7

第一章

緒言・・12
方法・・13
結果・・21
考察・・24

第二章

緒言・・28
方法・・29
結果・・38
考察・・46

全体の結論・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・49
謝辞・・51
利益相反・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・52
引用文献・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・・53

発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は、以下の論文に発表した。

Nishioka N, Shimizu Y, Shirai T, Ochi H, Bito Y, Watanabe K, Kameda H, Harada T, Kudo K.
Automated Detection of Cerebral Microbleeds on Two-dimensional Gradient-recalled Echo T2* Weighted Images Using a Morphology Filter Bank and Convolutional Neural Network.
Magn Reson Med Sci. 2024 Mar 15. doi:10.2463/mrms.mp.2023-0146

本研究の一部は、以下の学会に発表した。

Nishioka N, Shimizu Y, Shirai T, Ochi H, Bito Y, Kameda H, Harada T, Kudo K.
Automated detection of cerebral microbleeds using 2D-GRE T2* weighted images and convolutional neural networks with morphology filter.
ISMRM JPC 2023, Karuizawa, Japan, 2023.9.23

要旨

【背景と目的】微小出血（Cerebral Microbleeds：CMBs）は脳実質内のヘモジデリン沈着物で、脳卒中や脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）の患者でしばしば認められる。アルツハイマー病治療において使用されるアミロイドβ（β-amyloid：Aβ）抗体薬の副作用であるアミロイド関連画像異常（amyloid-related imaging abnormalities: ARIA）として CMBs が発生することも知られており、ARIA としての CMBs の検出は患者の治療法選択や治療継続の可否に影響を与える。CMBs は MRI の T2*強調画像（T2* Weighted image：T2*WI）や磁化率強調画像（Susceptibility-weighted imaging：SWI）で検出されるが、手動検出は評価者間の一致性が低く作業が煩雑であるという問題がある。フィルタによる CMBs 自動検出が検討されてきたが、近年では機械学習、特に畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network：CNN）を組み合わせた方法が注目されている。SWI においてフィルタと CNN を組み合わせた CMBs 自動検出の研究はあるが、より簡便な T2*WI を用いた報告は存在しない。そこで我々は、T2*WI においてもフィルタと CNN を組み合わせた高精度の CMBs 自動検出が可能であるという仮説を立てた。本研究の第一章では、単一の MRI 機器によって撮像された T2*WI を用い、フィルタのひとつであるモルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせた CMBs 自動検出を試みた。第二章では、より精度を高める目的で偽陽性除去のための処理を 1 種類追加し、汎用性を高めるために複数の MRI 機器で撮像されたより多くの症例のデータを用いた自動検出を試みた。モルフォロジーフィルタバンクの有無や処理過程の組み合わせを変化させて比較し、CMBs 自動検出におけるフィルタの有用性および性能を検証した。

○第一章

【対象と方法】2015 年 4 月～2020 年 6 月の期間に 3T-MRI 装置（Trillium Oval、富士フイルムヘルスケア株式会社 [現：富士フイルム株式会社]）で T2*WI が撮像された 40 例を対象とした。放射線診断専門医（経験年数 9，6，5 年）が全例の全断面において、MARS（The Microbleed Anatomical Rating Scale）基準に基づき、CMB の確信度が高い Definite と CMB が疑われるが確信度が低い Possible に分類して CMBs のラベル付けを行い、ゴールドスタンダー

ドを設定した。Possible を含め CMBs が 1 カ所以上指摘された症例は 22 例、指摘されなかった症例は 18 例であった。CMBs が 1 カ所以上指摘された症例の半分と、指摘されなかった症例の半分の合計 20 例を CNN の学習用データとし、残りの 20 例を作成したモデルのテスト用データとした。学習用データにモルフォロジーフィルタバンクと偽病変除去処理を適応させて CMB 候補を抽出し、16×16 ピクセルのパッチとして切り出した。放射線診断専門医によるゴールドスタンダードと比較し、ゴールドスタンダードの Definite と合致したパッチを正解、Definite とも Possible とも診断されなかった部分のパッチを不正解とした。これらの学習用データはデータ拡張を行い、CNN モデルである VGG16（Visual Geometry Group 16）に入力した。テスト用データにモルフォロジーフィルタバンクを適応させて CMB 候補を抽出し、16×16 ピクセルのパッチとして切り出したものを作成された CNN モデルに入力した。閾値を 0.5 とし、Definite 病変の検出率を評価した。また、Definite でも Possible でもない領域を CMBs として検出した場合を偽陽性（FP: False positive）とし、その数を記録、評価した。

【結果】テスト用データ内に、放射線診断専門医が Definite としてラベリングした総数は 71 個であり、モルフォロジーフィルタバンクとその後の処理で 67 個の検出された（検出率 94.4%）。FP 数は 1784 個（89.2 個／症例）だった。作成した CNN モデルを適応させた後の検出数は 59 個（検出率 83.1%）、FP 数は 135 個（6.8 個／症例）だった。

【考察】モルフォロジーフィルタバンクによる CMB 候補抽出は高い検出率を示したが、FP の数が多かった。CNN モデルを適応させることで FP を減少させることが出来たものの、検出率が 83.1%に低下したことから、検出率を維持するためにはより多くの質の高い学習用データを用いた CNN モデル構築が必要と考えられた。また、さらに FP 数を減少させる方法の検討も課題であった。これに加え、モルフォロジーフィルタバンク自体の性能や各処理過程の個別効果についての評価が十分に行われていないため、これらの検討も課題であった。第二章ではこれらの課題を踏まえ、学習用データとテスト用データの増加、FP 数削減のための処理追加、フィルタを用いない候補抽出方法の追加、および各処理過程の組み合わせを変えて評価を試みた。

○第二章

【対象と方法】2014 年 8 月～2021 年 10 月の期間に当院で T2*WI を含む脳 MRI が撮像され、放射線診断専門医の読影レポートで 1 個以上の CBMs が指摘

された 60 症例を対象とした。第一章と同様に MARS 基準に基づき、3 名の神経放射線科医（画像診断の経験年数 25, 10, 6 年）が全スライスで Definite と Possible に分けて CMBs のラベル付けを行い、ゴールドスタンダードを設定した。60 例のデータを Definite 数で降順に並べ、Definite の数がほぼ等しくなるように 1：1 に分割した。第一章と同じモルフォロジーフィルタバンクを使用し、FP 除去の処理過程を 1 種類追加した。30 例の学習用データから CMB 候補を抽出し、16×16 ピクセルのパッチを作成した。神経放射線科医のゴールドスタンダードと比較し、Definite と合致したパッチを正解、Definite とも Possible とも診断されなかった領域のパッチを不正解とし、これらの学習用データで VGG16（Visual Geometry Group 16）を学習させた。テストデータ 30 例に対し、モルフォロジーフィルタバンクと FP 除去処理過程の組み合わせを変化させた 8 種の方法と、フィルタを使用せずに低信号の部分を網羅的に切り出した網羅的方法の合計 9 種の方法で CMB 候補抽出を行った。フィルタを用いた 8 種の方法では、CMB 初期候補抽出過程における CMB 候補数の変化を調査した。また網羅的方法で抽出された初期 CMB 候補の数を調べた。これらの初期 CMB 候補を切り出し、作成された CNN モデルに個別に入力し、閾値を 0.5 としたときの Definite の検出率、Definite でも Possible でもない領域の FP 数、処理時間を調査した。さらに、9 種の方法の Definite の検出率、FP 数を示す FROC カーブの比較を行った。

【結果】テストデータには、160 個の Definite と 2112 個の Possible が含まれていた。フィルタを用いた 8 つの抽出方法の中では、CNN 処理後の Definite 検出率は 95.0～96.9%で、FP 数は患者あたり 4.37～6.87 個だった。網羅的方法では処理後の Definite の検出率は 97.5%と若干高かったものの、FP 数は患者あたり 25.9 個と非常に多かった。全フィルタを使用した方法の処理時間が最短で、網羅的方法は処理時間が一番長かった。FROC カーブでは、フィルタを使用した 8 つの方法に差は見られなかったが、網羅的方法はカーブが低い位置を示した。

【考察】モルフォロジーフィルタバンクを使用した方法と使用しない網羅的方法との比較では、フィルタを用いた方法の FP 数が非常に少ない結果となった。網羅的方法の Definite 検出率はフィルタを使用した方法よりやや高かったが、フィルタを使用した 8 つの方法でも十分な検出率を保つ事ができた。また、全てのフィルタや処理過程を用いた方法で一番処理時間が短かった。これは、CNN 処理前にフィルタによる有効な CMB 候補の絞り込みが達成され、CNN が処理する数が少なかったことによるものと考えられた。

【全体の結論】T2*WI において、フィルタのひとつであるモルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせることで、FP 数の少ない有効な CMBs の自動抽出が達成された。本手法は T2*WI における CMBs 診断時の有力な補助ツールになり得ると期待される。

（2927 字）

略語表

本文中および図中で使用した略語は以下の通りである。

Aβ	β-amyloid
AI	artificial intelligence
ARIA	amyloid-related imaging abnormalities
AVM	arteriovenous malformation
BOMBS	Brain Observer Microbleed Rating Scale
CAA	cerebral amyloid angiopathy
CADASIL	Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy
CMBs	cerebral microbleeds
CNN	convolutional neural network
CT	computed tomography
DL	deep learning
FP	false positive
FRST	Fast Radial Symmetry Transform
MARS	The Microbleed Anatomical Rating Scale
MRI	magnetic resonance imaging
NPV	negative predictive value
PPV	positive predictive value
ROI	region of interest
SWI	susceptibility-weighted imaging
T2*WI	T2* weighted image
T2WI	T2 weighted image
TP	true positive
VGG16	Visual Geometry Group 16

研究全体の緒言

1. 背景

（1）微小出血（Cerebral Microbleeds：CMBs）について

微小出血（Cerebral Microbleeds：CMBs）は破綻した脳内の毛細血管から赤血球が血管外に漏出した状態を指し、病理学的には漏出した赤血球が血管周囲のマクロファージに貪食され、ヘモジデリンとして蓄積された状態を示す(Greenberg et al., 2009)。これらの CMBs は、無症状の高齢者に検出されることがある(Vernooij et al., 2008)一方、脳卒中(Werring et al., 2005)、脳アミロイドアンギオパチー（cerebral amyloid angiopathy：CAA）(Linn et al., 2010)、もやもや病(Wenz et al., 2017)、皮質下梗塞と白質脳症を伴う常染色体優性脳動脈症（Cerebral Autosomal Dominant Arteriopathy with Subcortical Infarct and Leukoencephalopathy：CADASIL）(Viswanathan et al., 2006)などの疾患を持つ患者でも観察される。また、外傷性脳損傷(Scheid et al., 2003)や放射線誘発性脳損傷(Passos et al., 2017)においても CMBs が確認されることがある。特にアルツハイマー病患者では、CMBs が 5 個以上存在する症例は抗 Aβ 抗体治療の適応外とされるため(エーザイ株式会社, 2024)、CMBs の正確な検出が非常に重要である。更に、抗 Aβ 抗体治療後に新たに出現する CMBs がアミロイド関連画像異常（ARIA）として報告されており、これらを検出することが治療決定において重要な役割を果たす(Barakos et al., 2022)。ARIA のガイドラインによれば、ヘモジデリン沈着を伴う ARIA:（Amyloid-Related Imaging Abnormalities-Hemosiderin Deposition: ARIA-H）において新たに発生した微小出血が 5 個以上認められた場合、治療の一時中断が推奨される(エーザイ株式会社, 2024)。さらに出血が 10 個以上に及ぶ場合や、1cm 以上の脳出血が認められる場合には、治療の継続が慎重に判断されるべきであるとされる(日本医学放射線学会, 2024)。そのため、CMBs の数や分布の正確な評価は、抗 Aβ 治療の適切な実施に不可欠である。一方、CMBs はアルツハイマー病患者以外でも虚血性脳卒中や脳内出血のリスク上昇に関連することが示されており、その数が多いほど認知機能の低下や認知症のリスクが増加することが知られている(Altmann-Schneider et al., 2011, Akoudad et al., 2015)。このため、CMBs の検出は患者のみならず健康な高齢者における将来のリスク予測や予後の評価にも重要な意義を持つ。CMBs は MRI の T2*強調画像（T2* Weighted image：T2*WI）や磁化率

強調画像（Susceptibility-weighted imaging：SWI）で検出される。これらは画像上で円形または卵形の低信号域として現れ、はっきりとした境界を持ち、サイズは 2〜10mm 程度である。また、実際のサイズよりも大きく描出される「blooming」効果を伴うことが多い(Greenberg et al., 2009)。しかしながら、静脈やアーチファクト、微小石灰化などが真の CMBs と非常に類似した円形の低信号域として描出されることもあり、これらの構造により偽陽性（false positive: FP）を生じることがある(Haller et al., 2018)。そのため、正確な CMBs の検出と分類には知識と経験が必要であり、画像の解釈は観察者の経験レベルに依存する。世界的には、観察者内あるいは観察者間の信頼性を上昇させるため The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) (Gregoire et al., 2009)や Brain Observer Microbleed Rating Scale (BOMBS)(Cordonnier et al., 2009)などの評価尺度に基づいた観察が推奨される。特に MARS 基準では、CMBs を信頼性の高い Definite 病変と信頼度の下がる Possible 病変に分けて評価する事が提案されている。ただし、CMBs が多発する症例も多く、医師による CMBs の手動での拾い上げには限界があり、時間がかかる上に作業が煩雑であるという課題がある。

（2）T2*WI と SWI について

CMBs は CT (computed tomography)では描出されず、その描出には MRI の T2*WI や SWI が用いられるが、これらのシークエンスにはそれぞれ長所と短所が存在する。T2*WI はグラディエントエコー法を用いるため比較的短時間で簡便に撮像できるため、一般的なシークエンスとして多くの臨床現場で用いられている。特に高齢者や意識障害、疼痛、不随意運動、咳嗽などの体動が生じやすい患者において短時間での撮像は重要である。体動によるアーチファクトは画像の品質を大きく損なう要因となり得るが、撮像時間が短い T2*WI は、こうしたアーチファクトのリスクを軽減し、より安定した画像を得ることができる。ただし、T2*WI は 2D 撮像法が用いられるため、スライス間にギャップが生じ、これにより特に頭尾方向における病変の形状把握が制約される場合がある。このため、血管構造やアーチファクトとの鑑別が時に困難である。また、SWI と比較すると CMBs の検出において感度が SWI に劣り、一部の微小な CMBs が描出されない可能性があるという短所がある。一方、SWI は、CMBs の検出において T2*WI よりも優れた感度を持つとされる(Tong et al., 2003, Nandigam et al., 2009, Shams et al., 2015)。また、SWI は 3D 撮像であり、スライス厚が薄くスライス間のギャップが存在しないため、病変の形状をより正確に把握することが可能である。(Haacke et al., 2009, Liu et al., 2017)しかし、SWI は

3D 撮像のため撮像時間が比較的長く、さらに位相画像を用いた後処理が必要であるため、利用可能な装置・施設が限られるという短所がある。

（3）モルフォロジーフィルタバンクについて

フィルタの一つであるモルフォロジーフィルタバンクは、医用画像解析において結節状および線状パターンを精度高く抽出する手法である。この手法は、多解像度表現を用いることで、従来の技術に比べて優れた抽出性能を発揮し、異なるサイズの結節や線状パターンを高精度に分離することが可能である。従来手法では、スムージング処理や微分演算の影響でパターンの形状やサイズに歪みが生じることがあったが、モルフォロジーフィルタバンクはその非線形性を活かし、こうした問題を克服している。また、この手法は、マンモグラムの微小石灰化、眼底画像の血管、胸部 CT の正常血管の抽出など、さまざまな臨床画像に対して応用され、その優れた性能が実証されている(Hashimoto et al., 2017)。特に、結節や線状パターンの抽出後に元の画像を高精度に再構築できる点が、他の手法には見られない大きな利点となっている。このように、モルフォロジーフィルタバンクは、医用画像解析において非常に有力なツールとなり得る。

（4）人工知能技術と機械学習について

人工知能（Artificial Intelligence: AI）は、人間が行う複雑な判断や予測をコンピュータが自動的に行うための技術であり、近年、医療分野においても多岐にわたり応用され、特に画像診断の領域では、その有用性が高く評価されている。AI 技術の中でも、機械学習（Machine Learning）は、コンピュータが大量のデータをもとに規則やパターンを学び、それに基づいて新たなデータを予測・分類する手法である。特に、機械学習の一形態である深層学習（Deep Learning: DL）は、畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network: CNN）を用いることで、医療画像の解析においてその性能を発揮し、複雑な画像情報を高精度で処理することができる。CNN の代表的なモデルの一つである VGG16(Simonyan K, 2015)は、ImageNet データベースで事前に学習を行ったものでありその転移学習によって多くの画像認識タスクに応用されている。

機械学習には、教師あり学習と教師なし学習という 2 つの主要な学習方法が存在する。教師あり学習では、訓練データとして正解ラベルが付与されたデータを使用し、モデルはこれらのラベルを基に学習を行う。これにより、モデルは未知のデータに対して正確な予測や分類を行うことができるようになる。一

方、教師なし学習では、ラベルが付与されていないデータを使用し、データ内の類似性やパターンを見つけ出すことで、データを自動的に分類・グループ化する。この方法は、未知の病変や新たな疾患パターンの発見に寄与する可能性がある。教師あり学習では、収集したデータは通常、学習用データとテストデータに分割される。学習用データは DL モデルを最適化し、目的のタスクを遂行できるようにするために使用される。一方、テストデータは作成した DL モデルの性能を最終的に評価するために使用される。この際、学習用データとテストデータが重複しないようにデータを分割することが重要である。モデルに入力された学習用データから導かれる予測値と、正解ラベルに相当する学習用データの実測値との差分を誤差や損失と呼び、この誤差・損失を最小化するように、パラメータを修正・更新することを“学習”と呼ぶ。DL モデルの学習には、予め設定する必要があるいくつかのパラメータ、いわゆるハイパーパラメータが存在する。これには、学習用データ全体を使用する反復回数である“エポック数”、学習データを数組に分割した際の分割数である“イテレーション数”、分割された 1 組の中にあるサンプル数である“ミニバッチサイズ”、学習によってモデル内のパラメータを更新する際の変化率である“学習率”などが含まれる。また、パラメータを更新するために誤差・損失の最小値を求めるアルゴリズムである“最適化アルゴリズム（optimizer）”も重要な要素である。医療画像認識の分野では、多くの DL モデルが教師あり学習を用いているが、ラベル付けされたデータの不足がしばしば課題となる。この課題を克服するための手法として、“転移学習（transfer learning）”と“データ拡張（data augmentation）”が挙げられる。転移学習では、事前に別のタスクでトレーニングされた DL モデルに、目的のデータを追加で学習させることで、より少ないデータでも高精度なモデルを構築することができる。また、データ拡張は、訓練データに反転、回転、平行移動、ズームなどの処理を加えて、人工的にデータのバリエーションを増やす手法であり、これによりモデルは堅牢で汎用性の高いものになる。

２．研究テーマに関して解っていることと解っていないこと

CMBs は、MRI の T2*WI や SWI で検出されることが知られている。しかし、従来の手動検出法では、観察者間の一致性が低く(Gregoire et al., 2009, Cordonnier et al., 2009)、さらに作業が煩雑であることが課題となっている。これは、CMBs が静脈やアーチファクト、微小石灰化などと非常に類似した円形の低信号域として描出されるため、これらの構造により偽陽性（false positive:

FP）が生じやすいことに起因する。また、CMBs の正確な検出と分類には高度な知識と経験が必要であり、FP のリスクが高い。近年、機械学習、特に深層学習を用いた自動検出が検討されるようになったが、SWI を用いた報告が主であり(Chen et al., 2019, Liu et al., 2019, Bian et al., 2013, van den Heuvel et al., 2016, Qi et al., 2016 Al-Masni et al., 2020)、より簡便に撮像できる T2*WI を用いた CMBs の自動検出については、まだ十分な検討がされていない。このため、T2*WI を用いた CMBs 自動検出におけるフィルタと CNN の組み合わせの有効性や、その性能向上のための手法については解明されていない点が多い。

３．本研究で何を明らかにしようとしているのか

CMBs は T2*WI や SWI で検出されるが、従来の手動検出には限界があり、評価者間の一致性も低く、作業が煩雑であるという問題がある。特に画像診断に広く用いられている T2*WI を用いた CMBs の自動検出に関しては、これまでに十分な検討がなされていない。そこで、本研究では T2*WI においてフィルタのひとつであるモルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせることで CMBs の精度の高い自動検出が可能であるという仮説を立てた。本研究の第一章では、単一の MRI 機器によって撮像された T2*WI を用い、フィルタのひとつであるモルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせた CMBs の自動検出を試みた。具体的には、モルフォロジーフィルタバンクを用いて学習用データから CMBs の候補領域を抽出し、それを基に CNN を学習させた。次にテストデータに対してモルフォロジーフィルタバンクと学習済み CNN を適応させ、CMBs の検出精度を評価した。第二章では、複数の MRI 機器で撮像された T2*WI を用いた。第一章で用いたモルフォロジーフィルタバンクを利用し、精度向上を目的として FP 除去の処理過程を増やした。また、複数のフィルタや処理過程の組み合わせを変更しながら、CMBs の自動検出におけるフィルタや処理過程の個別性能を検証した。また、フィルタを用いない方法との比較を行い、最も効果的な CMBs の抽出法を探求した。

第一章
モルフォロジーフィルタバンクと CNN を用いた T2*WI における CMBs 自動抽出法の開発

緒言

従来、微小出血（Cerebral Microbleeds：CMBs）の検出には MRI の T2*WI や SWI が利用されているが、その手動検出には課題が多い。具体的には、CMBs は非常に小さな病変であるため、他の構造やアーチファクトとの識別が難しく、観察者間での一致性が低いことが問題となっている(Gregoire et al., 2009, Cordonnier et al., 2009)。また、手動検出は作業が煩雑で、CMBs の多発例では診断に時間と労力がかかるという実務的な負担もある。このような背景から、CMBs をより正確かつ効率的に検出するための自動化技術が求められている。
近年、機械学習、特に深層学習の一種である畳み込みニューラルネットワーク（Convolutional Neural Network：CNN）を用いた画像解析が進展し、CMBs の自動検出にも応用が試みられている。CNN は画像中の複雑なパターンを自動的に学習できるため、観察者に依存しない安定した検出が期待されるが、従来の報告は主に SWI を用いたものであり(Liu et al., 2019, Chen et al., 2019)、より多くの施設で撮像可能な T2*WI を用いた自動検出の検討は限定的である。
本章では、この問題に対処するために、T2*WI における CMBs の自動検出に焦点を当て、フィルタの一つであるモルフォロジーフィルタバンク(Hashimoto et al., 2017)と CNN を組み合わせるアプローチを提案する。まず、モルフォロジーフィルタバンクを用いて CMB 候補領域を抽出し、これに基づいて CNN を学習させ、病変の識別精度を高めることを目指した。これにより、T2*WI を用いた CMBs の効率的かつ正確な自動検出の可能性を評価する。

方法

1. 対象

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会での承認を得て、「人を対象とする医学系研究に関する倫理指針」に則って行われた（研究番号：019-0192）。

2015 年 4 月から 2020 年 6 月までの期間に富士フイルムヘルスケア社製 3T-MRI 装置（Trillium Oval）で T2*WI が撮像された症例から、微小出血の有無が判別可能な症例を選定した。依頼病名や診断名に基づき、T2*WI で微小出血が存在することが期待される症例を約 20 例、微小出血が認められないと思われる症例を約 20 例抽出した。また、体動によるモーションアーチファクトが顕著な症例や、同一患者の重複画像は除外し、最終的に 40 例を対象とした。対象症例の内訳は、高血圧性出血疑いが 13 例、CAA 疑い 2 例、CADASIL 疑い 2 例、びまん性軸索損傷 2 例、脳腫瘍、静脈奇形、動脈瘤、AVM、顕微鏡的多発血管炎がそれぞれ 1 例、様々な背景病態による superficial siderosis 症例が 11 例、海綿状血管腫 3 例、正常が 2 例。このうち、放射線診断専門医による読影で微小出血が指摘された症例が 22 例、出血のない症例が 18 例であった。

2. MRI 画像

40 例は全て 3T-MRI 装置、Trillium Oval（富士フイルムヘルスケア、東京）により撮像された。MRI のパラメーターは以下の通りであった。磁場強度: 3 テスラ、エコー時間 20 msec、反復時間 600-720 msec、フリップアングル 30 度、スライス厚 5mm、スライスギャップ 1.5mm、Field of view（FOV）384×306 mm、マトリックスサイズ 512×512。

3.放射線科医による CMBs の正解ラベル付け

CMBs は、放射線科医として 11 年、8 年、7 年の経験を持つ 3 人の放射線科医により、Microbleed Anatomic Rating Scale (MARS) ガイドライン(Gregoire et al., 2009)に基づき視覚的に評価された。MARS ガイドラインでは、CMB を疑う病変を真の CMB にどれだけ類似しているかに基づき、「Definite」と「Possible」に分けて評価されることが推奨されている。「Definite」とされる CMB（以下 Definite）は、T2*WI 上でサイズが 2〜10 mm の範囲内で、明瞭な境界を持ち、

形態は円形または円形に近い低信号の領域と定義される。「Possible」とされるCMB（以下 Possible）は、形状が円形や円形に近いとはいえず、Definite よりも低信号が弱い病変と定義される。図 1−1 に MARS に基づく CMBs の評価基準と事前に提示されたインストラクションの一部を示す。ここでは、放射線科医が CMBs を「Definite」および「Possible」として分類する際の具体的な基準が示されており、視覚的な補助として、判定の一貫性を高めるための基準例が提示されている。

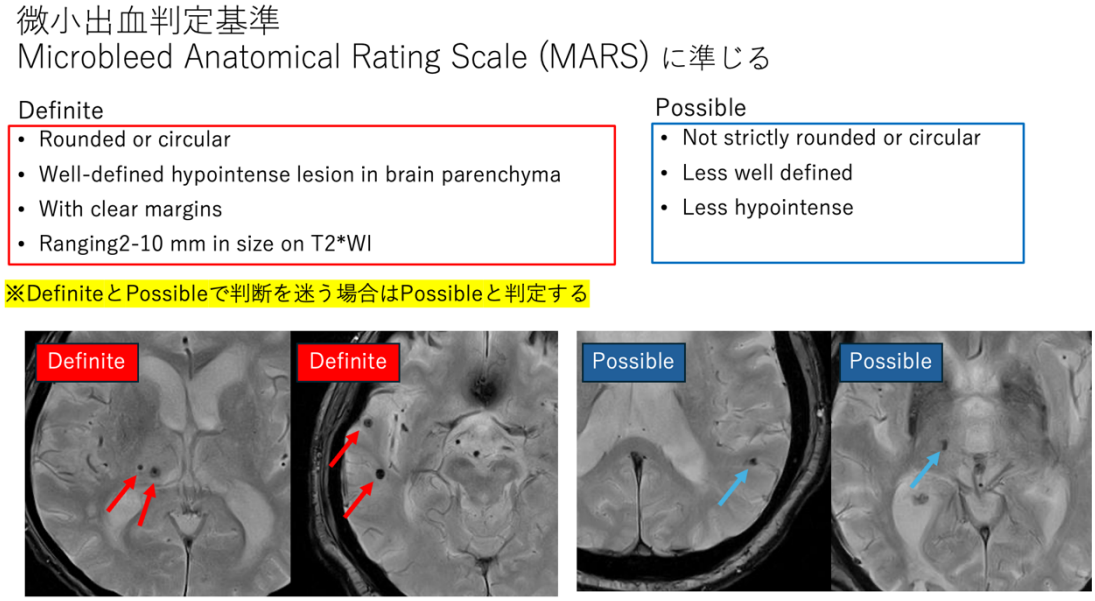


図 1−1　CMBs の判定基準

3 人の放射線科医は、それぞれ独立して 40 例の T2*WI の全てのスライスを評価し、確信度によって Definite と Possible に分けて CMBs のラベリングを行った。3 名の放射線科医によるラベリングは独立して行われたため、病変の座標のずれが生じうる。このため、同一スライスで面内距離が 10 ピクセル以内のものを同一の CMB とみなした。1 つの病変に対して 3 人の判断が異なる場合にはより多い意見が採用された。3 名の判断が全て異なる場合、すなわち 1 人が Definite、1 人が Possible、最後の 1 人が Definite でも Possible でもないと評価した場合は、その病変を Possible とした。
ラベリングの結果、189 個の Definite と 221 個の Possible が検出された。
Definite も Possible も検出されなかった症例が 40 例中 18 例あったため、この 18 例をランダムに 9 例ずつトレーニングセットとテストセットに分割した。

Definite あるいは Possible が 1 つでも検出された 22 例に関しても、11 例ずつランダムにトレーニングセットとテストセットに分割された。

4. 画像処理

（1）画像処理のための下準備（平滑化と脳抽出）

ノイズの影響を軽減するために、T2*WI に 3×3 ボックスフィルタを適用し、平滑化を行った。微小出血が生じるのは脳実質のみであるため、以下の方法で画像から脳実質のみを抽出した。はじめに、頭蓋骨や皮下脂肪などの脳実質外の構造を除去した。次に、画像のヒストグラムから判別分析を用いて信号が存在する領域のみを抽出した（脳マスクの作成）。脳実質領域は、各スライスにおいて画像の中心ピクセルをシードポイントとして 2D 領域成長処理を用いて抽出した。脳抽出領域を平滑化された T2*WI に乗算して脳抽出画像（脳マスク）を得た。

（2）モルフォロジーフィルターバンク

モルフォロジーフィルタバンクは、放射線状に配置された複数の直線構造要素と円形構造要素を使用し、画像から線状構造と粒状構造を効率よく抽出する (Hashimoto et al., 2017)。この構造要素のサイズを変化させながら多段階に画像に適応させると、目的に応じた様々なサイズの線状あるいは粒状構造を抽出することが出来る。オリジナルのモルフォロジーフィルタバンクは画像の中の高信号の線状あるいは粒状構造を抽出する設定であったため、本研究では操作を逆転させる等の修正を行うことで、画像中の低信号の線状あるいは粒状構造を抽出した。実際に使用した構造要素を図 1−2 に示す。

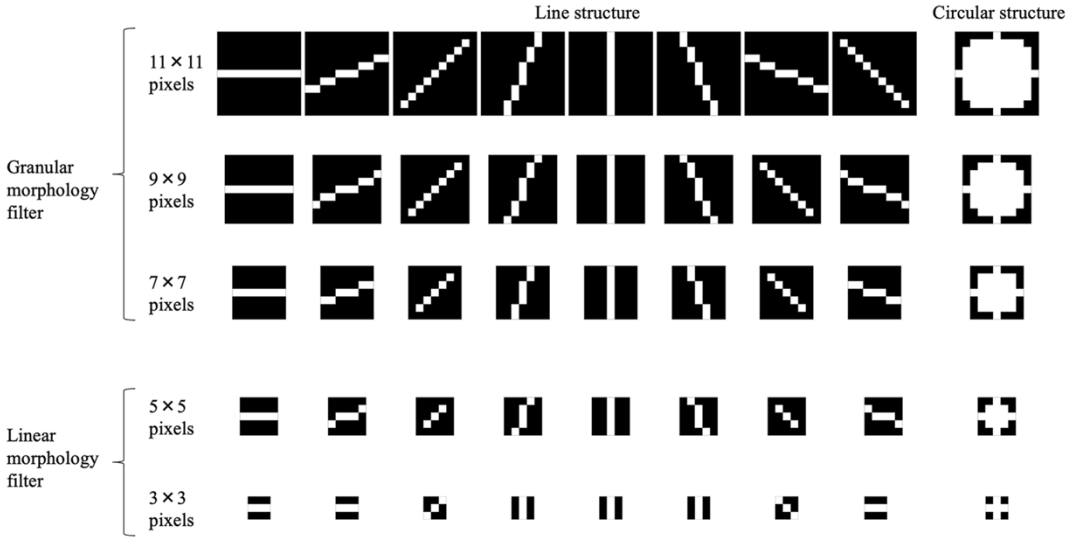


図 1-2　モルフォロジーフィルターバンク

放射状に 22.5°間隔で配置された 8 種類の線状構造要素と、円形に類似した形状を持つ 1 種類の円形構造要素で、サイズは 11×11, 9×9, 7×7, 5×5, 3×3 ピクセルの 5 種類のカーネルを準備した。これらのサイズは以下の要因に基づいて決定した。使用した T2*WI のピクセルサイズは 0.47 mm であり、粒状モルフォロジーフィルタに使用された 11×11, 9×9, 7×7 ピクセルのカーネルサイズに対する線の長さおよび円形要素構造の直径は、それぞれ約 5.2 mm, 4.2 mm, 3.3 mm だった。したがって、粒状モルフォロジーフィルタは、CMBs や血管を含む 5.2 mm を超えない最大径の低信号を検出できることとなる。線状モルフォロジーフィルタに使用された 5×5、3×3 ピクセルの線の長さと円形要素構造の直径は、それぞれ 2.4 mm および 1.4 mm と計算される。すなわち、線状モルフォロジーフィルタは、長さが 2.4 mm 以上で幅が 2.4 mm 未満（つまり、1.9 mm 以下）の線状パターン、または長さが 1.4 mm 以上で幅が 1.4 mm 未満（つまり、0.9 mm 以下）の線状パターンを検出できる計算となる。これらは、除去したい脳表面の血管の部分的な長さおよび直径を考慮して設定した。これに加えて、2 mm 未満の幅の粒状パターンの検出を防ぐことで、MARS 基準を満たした 2mm 大以上の円形の低信号領域を抽出することができる。抽出した粒状パターンから線状パターンを差し引くことで、効率的に CMB 候補から血管を取り除くことができる。

CMB 候補抽出のために粒状モルフォロジーフィルタを使用して粒状構造を抽出した後の画像は「粒状構造抽出画像」、線状モルフォロジーフィルタを使用して血管構造を除去した後の画像は「線状構造抽出画像」とする。

（3）粒状構造の抽出

粒状モルフォロジーフィルタを使用し、粒状構造抽出画像から閾値処理により、T2*WI 上で低信号を示す粒状構造を抽出する（粒状構造抽出画像では高輝度な領域として表示される。）これは、元の T2*WI 上低信号で示される領域を、粒状モルフォロジーフィルターを用いて画像から抽出する作業である。粒状構造抽出画像を I_G とすると，式(1)を用いて 2 値画像 B を算出する。

$$B(r) = \begin{cases} 1 & if\ I_G(r) > S_{mean}T_a \\ 0 & if\ I_G(r) \leq S_{mean}T_a \end{cases} \qquad (1)$$

ここで，r は画像の座標，S_{mean} は脳内部の信号の平均値，T_a は閾値をそれぞれ表す。本研究では閾値 $T_a = 0.1$ とした。

（4）線状構造の除去

粒状構造として抽出された領域に含まれる線状構造を除外する。これは、FP の多くが線状の血管構造であることから、主に血管を排除することを目的とする操作である。具体的には、粒状構造抽出画像 I_G を、線状モルフォロジーフィルタを使用して得られた線状構造抽出画像 I_L で除算したのち、抽出された領域内の最大値が閾値 T_b 以下の画素を除外する。ここで、粒状構造の抽出での 2 値画像 B の領域(クラスタ)の範囲を v とすると，式(2)を用いて 2 値画像 C を算出する。

$$C(v) = \begin{cases} 1 & if\ \max\left[B(v)I_G(v)/I_L(v)\right] > T_b \\ 0 & if\ \max\left[B(v)I_G(v)/I_L(v)\right] \leq T_b \end{cases} \quad (2)$$

ここで，max[A]は A 内の最大値を算出する演算子である。また，本研究では閾値 $T_b = 3$ とした。

（5）淡い構造の除去

脳実質内の構造をより抽出できるよう、パッチ内中間値による処理を行った。これは、CMBs は脳実質内に存在するため、主に脳溝にある血管構造を除外する目的で行われた。脳溝には脳脊髄液が存在し、脳脊髄液の信号は高いため、パッチ内中間値が比較的高いものを除外する事とした。抽出領域内最小値が，マスク内平均値 S_{mean} に対して任意の係数を乗算した値よりも大きいクラスタを除外する。ここで，スムージング後の T2*WI を I とすると，式(3)を用いて，2 値画像 D を算出する。

$$D(v) = \begin{cases} 1 & if\ \min\left[D(v)I(v)\right] \leq S_{mean}T_d \\ 0 & if\ \min\left[D(v)I(v)\right] > S_{mean}T_d \end{cases} \quad (3)$$

ここで，min[A]は A 内の最大値を算出する演算子である。また， T_d は閾値を表す。本研究では閾値 $T_d = 0.8$ とした。

5．CNN の学習

（1）Vgg16

モルフォロジーフィルターバンクによる粒状構造の抽出と、線状構造の除去、その他の FP の除去の段階では、まだ FP が非常に多い状態であり、効率的な CMBs 抽出には至っていない。そのため、モルフォロジーフィルターバンクによって得られた CMBs の候補画像を放射線科医によるラベリングと比較し、正しい CMBs とその他の FP に分別できるような CNN モデルを作成することにした。本研究では、画像分類に特化した事前学習済み CNN モデル（Vgg16）を用いた転移学習を行う事とした。Vgg16 は、2014 年の ILSVRC（ImageNet Large Scale Visual Recognition Challenge）において、優れた性能を発揮した深層学習モデルである(Simonyan K, 2015)。このモデルは、16 層のネットワーク構造を持ち、5 つの畳み込みブロックと 3 つの全結合層から構成されている。Vgg16 はそのシンプルなアーキテクチャにより、転移学習においても高い汎用性を示し、小規模なデータセットに対しても有効であるとされている（Santin et al., 2019）。特に、Vgg16 は ImageNet データセットでの学習により、幅広い画像認識タスクで高い精度を達成している。

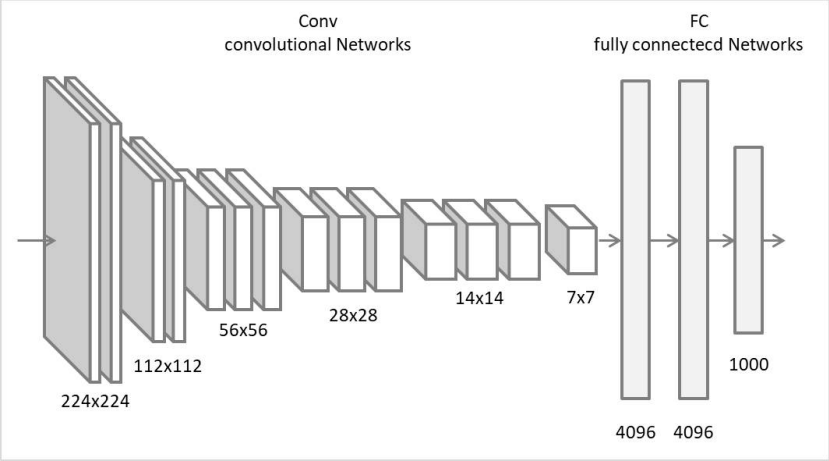


図 1−3　Vgg16 の構造

本研究ではこの事前学習済みのネットワークを使用した転移学習を行い、判別に用いる層の学習に重点を置いた。最終層の学習率は 20 倍に設定した。転移学習のハイパーパラメータは 60 エポック、ミニバッチサイズ 64、初期学習率は 10^{-4} に設定した。

（2）学習データの作成方法

トレーニングデータである 20 症例の T2*WI からモルフォロジーフィルターバンクを用いて CMB 候補を抽出し、CMB 部分を 16×16 ピクセルの正方形の形に切り出した。CMB 候補は放射線科医のゴールドスタンダードと比較された。

放射線科医が Definite と診断した病変と合致したサンプルを正解画像とし、医師が Definite とも Possible とも診断しなかった領域と一致したサンプルを不正解画像とした。すなわち、放射線科医の診断で Possible と評価されたものは学習には使用しなかった。正解画像のサンプル数よりも不正解画像のサンプル数が多かったため、正解画像のサンプルは左右反転による Augmentation を行い、数を 2 倍に増やした。一方で不正解画像のサンプルは乱数で削減し、正解画像と不正解画像のサンプル数を同数にした。サンプルは 16×16 ピクセルの分割画像を線形補間で 224×224 に拡大した後、RGB 変換を行い、CNN の学習に用いた。

6. テストデータからの CMB 抽出

テストデータに対して平滑化および脳抽出の処理を行った。続いて、モルフォロジーフィルタバンクによる粒状構造の抽出および線状構造の除去、淡い構造の除去を行った。この方法で抽出された CMB 初期候補は 16×16 ピクセルのパッチに切り取られ、これらのパッチは線形補間を使用して 224×224 ピクセルに拡大され、RGB 変換が施された。その後、学習済み CNN を用いて処理が行われ、最終的な CMB 候補が検出された。

7. 評価項目と統計

粒状モルフォロジーフィルタによる抽出、線状モルフォロジーフィルタによる線状構造除去後、淡い構造の除去後、さらに学習済み CNN を適応した後の各段階で CMB 候補として抽出された構造は、放射線科医によってラベリングされたゴールドスタンダードと照合された。なお、学習済み CNN のカットオフ値は 0.5 とした。

各段階において、CMB 候補が放射線科医によって Definite と診断された病変と一致した場合、それは真陽性（TP: true positive）と定義され、その数が記録された。各段階での CMB 抽出の感度は、TP 数をテストデータ内の総 Definite 数で除することで計算された。一方、抽出された CMB 候補が放射線科医によって Definite とも Possible とも診断しなかった領域と一致した場合、偽陽性（FP: false positive）と定義された。Gregoire らによると、Definite に比べ、Possible に対する評価者間の信頼性は著しく低い。したがって、放射線科医が Possible と見なした領域については、TP や FP のカウントを行わなかった。

粒状モルフォロジーフィルターで抽出された粒状構造、線状モルフォロジーフィルタを用いて線状構造が除外された後の候補、淡い構造の除去後による候

補、そして学習済み CNN を適応させたあとの最終 CMB 候補について、それぞれ TP 数、感度、FP 数を調査した。

結果

1. 放射線科医によるラベリング

全 40 例のうち、20 例の学習用データ内には 118 個の Definite と 141 個の Possible が、20 例のテストデータ内には 71 個の Definite と 80 個の Possible が含まれた。

2. CMBs 抽出の過程

T2*WI の元画像、平滑化や脳抽出を行った画像、モルフォロジーフィルターバンクを用いて得られた粒状構造抽出画像、線状構造抽出画像、淡い構造の除去処理を行った画像を図 1-4 に示す。

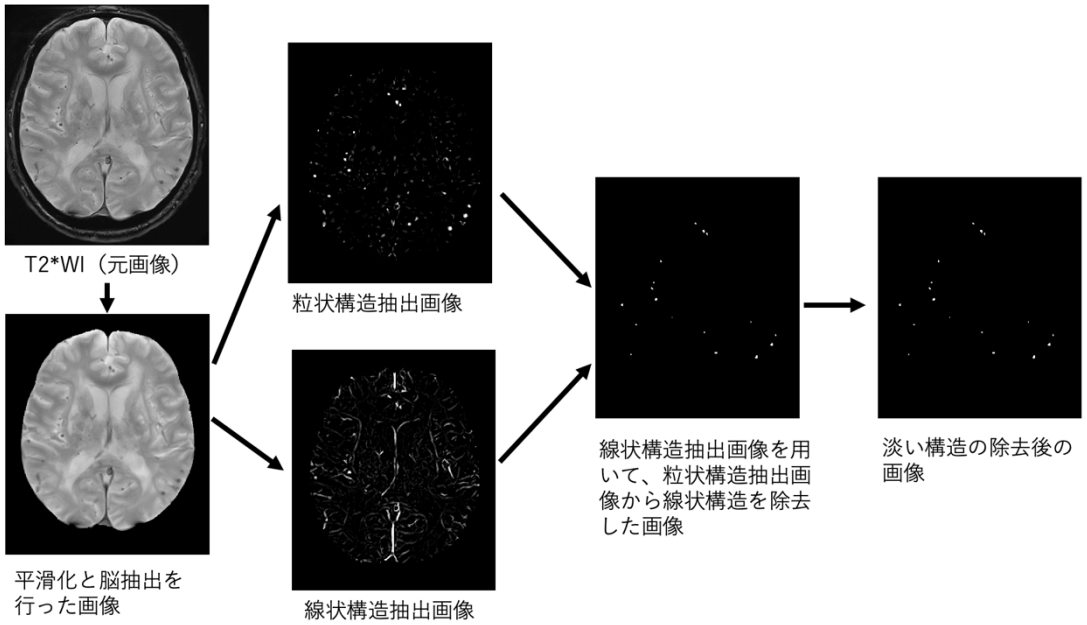


図 1-4　CMB 候補抽出の過程

3. 学習済み CNN による最終 CMB 候補抽出と放射線科医の診断との比較

モルフォロジーフィルタバンクや淡い構造の除去によりテストデータから抽出された CMB 候補を、T2*WI 上に座標に基づいて自動的にマークした画像を図 1-5 に示す。これらの初期候補は、16×16 ピクセルのパッチに切り出され、学習済み CNN で処理された。閾値を 0.5 としたため、0.5 未満の候補は非 CMB、0.5 以上の候補は CMB とされた。図 1-5 の右の画像は、CNN によって 0.5 以上とされ、最終 CMB 候補とみなされた病変が、T2*WI 上にマークされた画像で

ある。この最終 CMB 候補が放射線科医の診断と比較された様子を図 1-6 に示す。

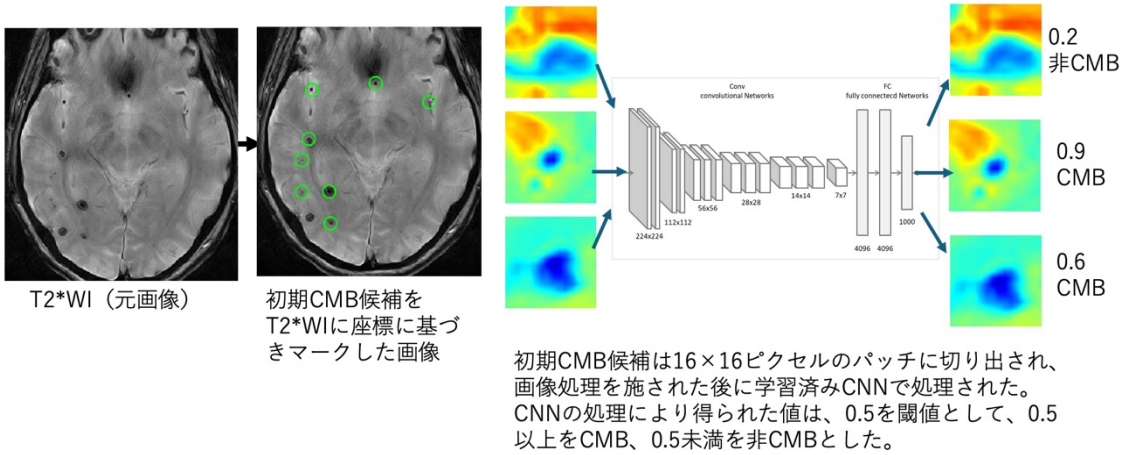


図 1-5　学習済み CNN による処理

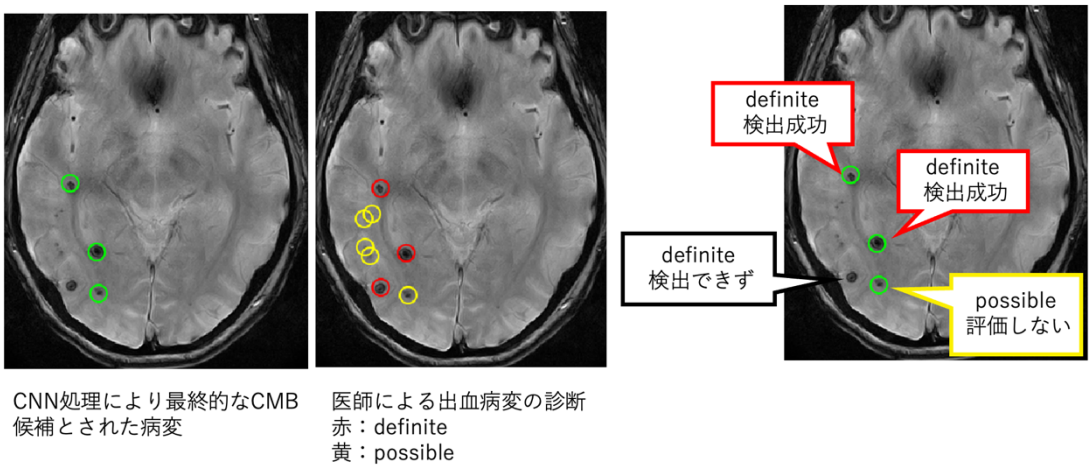


図 1-6　放射線科医による診断と、CNN 処理後の最終 CMB 候補との比較

4. Definite の検出率と FP 数

表 1-1 に各処理過程、すなわち粒状モルフォロジーフィルタ、線状モルフォロジーフィルタ、淡い構造の除去、CNN による処理のそれぞれにおける Definite

検出数、感度、FP 数、FP 数／症例を示す。粒状モルフォロジーフィルターにより拾い上げられた Definite 数は 68 個（感度 95.8%）、線状モルフォロジーフィルタによる線状構造除去後では Definite 数は 68 個（感度 95.8%）と変化がなかった。淡い構造の除去後の Definite 数は 67 個（感度 94.4%）、CNN 処理後の Definite 数は 59 個（感度 83.1%）であった。
FP 数の推移は以下の通りであった。粒状モルフォロジーフィルター処理後の状態では FP 数 3725 個（186.3 個／症例）、線状モルフォロジーフィルター処理後で 1943 個（97.2 個／症例）、淡い構造の除去後で 1784 個（89.2 個／症例）、CNN 処理後で 135 個（6.8 個／症例）。

表 1-1　各処理過程での Definite 検出数、感度、FP 数、FP 数／症例

	粒状モルフォロジーフィルター	線状モルフォロジーフィルタ	淡い構造の除去	CNN による処理
検出数（個）	68	68	67	59
感度（%）	95.8	95.8	94.4	83.1
FP 数（個）	3725	1943	1784	135
FP 数／症例（個／症例）	186.3	97.2	89.2	6.8

考察

1. 本研究で得られた新知見

本研究では、モルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせたアルゴリズムを T2*WI に適用し、CMBs の効率的な自動抽出が可能であることが示された。

結果に示したとおり、モルフォロジーフィルタバンク（粒状モルフォロジーフィルタおよび線状モルフォロジーフィルタ）を用いた際、CMBs の検出数と感度が非常に高く、粒状モルフォロジーフィルタ使用後と線状モルフォロジーフィルタ使用後はともに検出数 68 個、感度 95.8%と非常に良好な結果を示した。特に、線状モルフォロジーフィルタを用いて線状構造を除去した場合でも感度が低下せず、同じく 95.8%の感度を維持したことは重要な知見であり、線状構造の除去が CMBs 検出に悪影響を及ぼさないことが示された。一方で、FP 数については、粒状モルフォロジーフィルタ処理後の FP 数が 3725 個と非常に多く、症例あたり 186.3 個であった。線状モルフォロジーフィルタを適用した結果、FP 数は 1943 個（症例あたり 97.2 個）に減少し、一定の改善が見られた。さらに、淡い構造の除去を加えることで、FP 数は 1784 個（症例あたり 89.2 個）まで減少した。最終的に CNN を用いることで FP 数は劇的に減少し、135 個（症例あたり 6.8 個）にまで抑えることができた。CNN の使用により、感度は 83.1%と若干低下したものの、FP の大幅な削減が達成され、過去の報告と比較できるレベルに達したことが確認された。

2. 本研究の結果と先行研究の比較

本研究の結果は、過去の研究において報告されている CMBs 自動抽出アルゴリズムといくつかの点で相違点および共通点が存在する。

まず、Bian ら(Bian et al., 2013)の研究では、3T MRI を使用し、画像内の円形や放射対称構造を抽出するアルゴリズムである FRST（Fast Radial Symmetry Transform）および 3D 領域成長アルゴリズムを適用して CMBs を検出した。この研究の感度は 86.5%で、FP 数は 44.9 個/被験者であった。これと比較すると、本研究では感度はやや低いものの、FP が 6.8 個／被験者と大幅に低減されており、FP の削減において優れた結果を示している。

Dou ら(Qi et al., 2016)は SWI を対象に FCN（Fully Convolutional Network）と CNN を組み合わせたアルゴリズムを使用して感度 93.16%、FP 数 2.74 個／被験者という結果を報告している。この結果は、本研究の感度 83.1%と比較して高

いが、FP 数の低減に関しては、T2*WI を使用した本研究が競争力のある結果を示している。

Ateeq ら(Ateeq et al., 2018)は、3D-SWI を用いてアンサンブル分類器によるアルゴリズムを提案し、感度 93.7%を報告している 。しかし、この手法は先行するフィルタリング処理に依存しており、CMBs の自動抽出において CNN のような深層学習の活用は行われていない。

Chen ら(Chen et al., 2019)の研究では、7T 高磁場 MRI を使用して SWI から CMBs を抽出し、CNN を活用することで感度 90%、FP 数は 11.6 個／被験者を達成している。7T MRI を用いた SWI では CMBs がより明瞭に描出されていると考えられるが、このような高磁場装置は臨床現場ではまだ広く使用されていないため、汎用性が高いとは言えない。

Liu ら(Liu et al., 2019)は、3D-SWI から CNN を用いて CMBs を抽出する研究を行い、感度 95%、FP 数 1.6 個／被検者という高いパフォーマンスを達成している。この研究では、3D-SWI に特化したアプローチを取っている点が本研究とは異なるが、感度と FP 数において十分に競争力のある結果を示している。
本研究では、モルフォロジーフィルタバンクと CNN の組み合わせにより、FP 数を大幅に削減し、6.8 個／被験者という成果を達成した。しかし、感度は 83.1%に留まり、感度の向上が今後の課題である。FP 削減に優れる一方で、感度の改善が必要である。

3. 本研究の問題点

本研究では、CNN を用いたことで FP 数の大幅な削減に成功した一方、検出数および感度の低下が確認された。CNN 適用後の感度は 83.1%にとどまり、過去の報告にある 90%以上には及ばなかった。臨床応用を目指すためには、感度のさらなる向上が不可欠である。感度改善の鍵として、より多くの質の高いデータの収集が挙げられる。Deep Learning は、豊富なデータセットを使用することで性能が向上することが知られており、データの拡充によりモデルの汎化性能が強化される可能性がある。本研究では、単一の MR 機器で得られた症例に依存していたため、データセットの規模が限られており、モデルの汎化性能にも限界があった。しかし、今後は多様なデータを追加することで、モデルの精度や汎化性能が大幅に改善される余地があると考えられる。

また、先行研究と比較し、本研究における FP 数は比較的低い値ではあるが、さらなる FP 削減が可能かどうかを模索した。図 1−7 に CNN を学習させた際の正解画像と不正解画像の例を示す。これらは、粒状モルフォロジーフィルタと線状モルフォロジーフィルタ、淡い構造の除去により初期 CMB 候補とされたものである。この初期 CMB 候補のうち、医師が Definite と定めた病変と合致したもの、すなわち正解画像として使用した例を上段に示す。また医師の Definite とも Possible とも合致しなかったもの、不正解画像として使用された例を下段に示す。

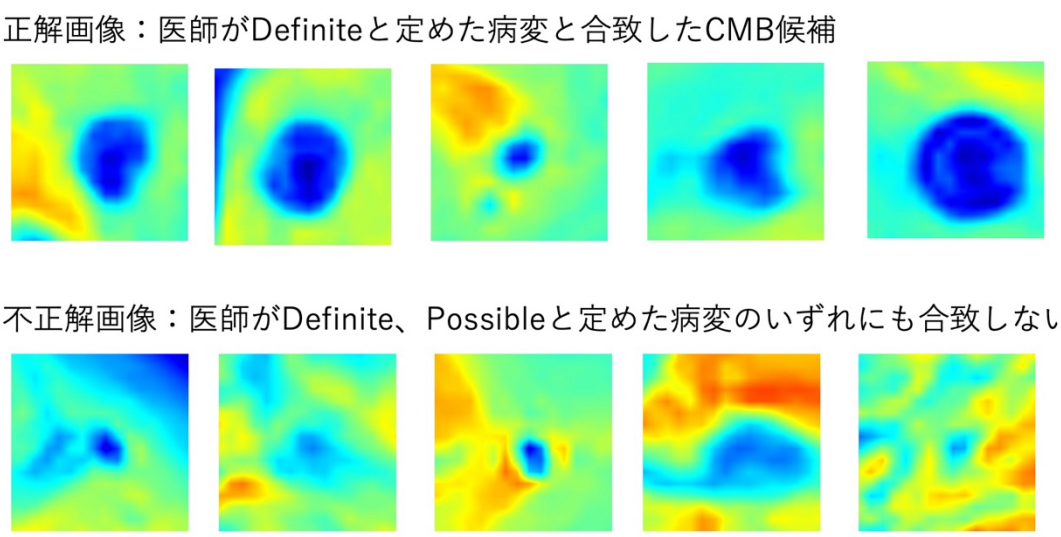


図 1−7　CNN 学習時の正解画像と不正解画像の例

不正解画像は正解画像と比較すると低信号領域（青で示された部分）が淡く、小さい傾向にあるのではないかと推察される。このため、CNN での処理前に CMB 候補の「大きさ」に着目した処理の追加が感度向上に有効である可能性があると考えた。また、不正解画像は低信号域の周囲の信号が不均一である傾向もあるのではないかと考えたが、この不均一性に関しては CNN による選別が有効であると考え、不均一性に関する処理は追加しない事とした。この他、本実験での問題点として、使用したモルフォロジーフィルタバンクの個別の性能評価が十分に行われていない点も課題の一つである。各フィルタの効果や最適なフィルタの組み合わせを精査することで、さらに感度や精度の向上が期待できる。

4. 第一章の小括と第二章との関連

第一章では、T2*WI を用いた CMBs 自動検出アルゴリズムの開発において、モルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせた手法を提案し、CNN の使用によって FP 数を大幅に削減する成果を得た。一方で、CNN の適用に伴い検出感度が 83.1%に低下したことが課題として残された。この結果から、より高精度な検出を実現するためには、学習データの質と量を向上させる必要性が示唆された。また、さらなる FP 削減のため「低信号域の大きさ」に注目した処理の追加が考慮される。このほかにはモルフォロジーフィルタバンクの性能評価が不十分であることや、最適なフィルタの組み合わせが調査されなかった点も課題として残された。

第二章では、これらの課題に対処するための検討を行った。具体的には、症例数を増加させることでモデルの汎化性能を向上させるとともに、処理の追加を行い、最適なフィルタリング手法を確立することを目的とした。また、複数の MR 機器で撮像されたデータを使用することで、アルゴリズムの汎用性と実用性を高めることを目指した。特に、第一章で使用したモルフォロジーフィルタバンクの性能を、モルフォロジーフィルタバンクを使用しない方法と比較評価した。

このように、第一章での問題点を踏まえ、第二章では感度の向上と FP のさらなる削減に向けたアプローチを探り、最終的には臨床応用に耐えうる高精度なアルゴリズムの構築を目指した。

第二章
T2*WI における CMBs 自動抽出
−モルフォロジーフィルタバンクの性能評価と最適化−

緒言

第一章では、T2*WI を用いた CMBs の自動検出において、モルフォロジーフィルタバンクと畳み込みニューラルネットワーク（CNN）を組み合わせた手法により、FP（偽陽性）数を削減しつつ CMBs を検出するアプローチの有効性を確認した。しかし、実験の結果、FP 数は減少したものの検出感度が低下し、さらに単一の MRI 機器で撮像されたデータを使用しているため、アルゴリズムの汎用性に課題が残ることが明らかとなった。こうした課題を克服し、より広範な臨床応用を目指すためには、異なる撮像条件下にも対応できる汎用性の高いモデル開発が求められる。

本章では、複数の MRI 機器で撮像されたデータを用いてデータの多様性を確保し、モデルの汎用性向上を目指す。これにより、さまざまな撮像条件下で安定した CMBs の検出が可能となることが期待される。さらに、第一章で用いたモルフォロジーフィルタバンクについて、その個別性能を詳細に評価し、複数のフィルタの組み合わせを最適化することで、より精度の高い候補抽出が可能か検討する。特に、FP 除去の精度向上を目的に、FP 除去の処理過程を追加した手法を検討する。また、フィルタを使用しない「網羅的 CMBs 抽出方法」との比較も行い、フィルタを用いた場合の検出精度や処理時間のメリットについて評価する。

本研究は、CMBs 自動検出の実用化に向けた重要なステップであり、特に T2*WI を用いた検出において汎用性と精度の向上に貢献することが期待される。本章で得られる結果は、CMBs 診断の自動化におけるモルフォロジーフィルタバンクの適用可能性を示し、臨床現場での有用な補助ツールとしての活用が期待される。

方法

1. 対象

本研究は、北海道大学病院自主臨床研究審査委員会による承認を受けて実施された（研究番号：019-0192）。本研究で使用したデータはすべて当院において収集されたものである。研究対象となるコホートは、以下の基準を満たす患者を組み入れた：

(a) 2014 年 8 月から 2021 年 10 月の間に T2*WI を含む MRI 検査を受けた、

(b) 放射線診断専門医により T2*WI 上で 1 つ以上の CMB が確認された、

(c) 年齢が 7 歳以上である、

(d) T2*WI の画像において有意なアーチファクトが認められない。

63 人の患者がこれらの基準を満たした。しかし、外傷性びまん性軸索損傷による CMBs は、MARS で提唱されている典型的な円形を示さない場合が多く、読影者や CMBs 抽出アルゴリズムに混乱を引き起こす可能性があると考えられたため、除外対象とした。これにより、最終的に本研究に組み入れられた患者は 60 名となった。年齢は 15 歳から 87 歳であり、性別の内訳は男性 30 名、女性 30 名であった。患者の原疾患に関する詳細は表 2-1 に示す。

表 2−1　患者の原疾患

原疾患	**患者数**
高血圧	32 名
脳アミロイドアンギオパチー	9 名
抗リン脂質症候群を伴う全身性エリテマトーデス	3 名
放射線治療後	2 名
海綿状血管腫	2 名
脳動脈瘤破裂	2 名
CADASIL、Lois Dietz 症候群、Marfan 症候群、硬膜動静脈瘻によるうっ血、脳出血	各 1 名
原因不明	5 名

2. MRI 画像

T2*WI データは、4 社の 7 種類の装置を使用し、1.5T および 3T の磁場強度で 60 例のデータを取得した。これらの装置およびそれぞれの撮像パラメータの詳細は、表 2–2 に示す。

表 2–2　4 社の 7 種類の装置と撮像条件

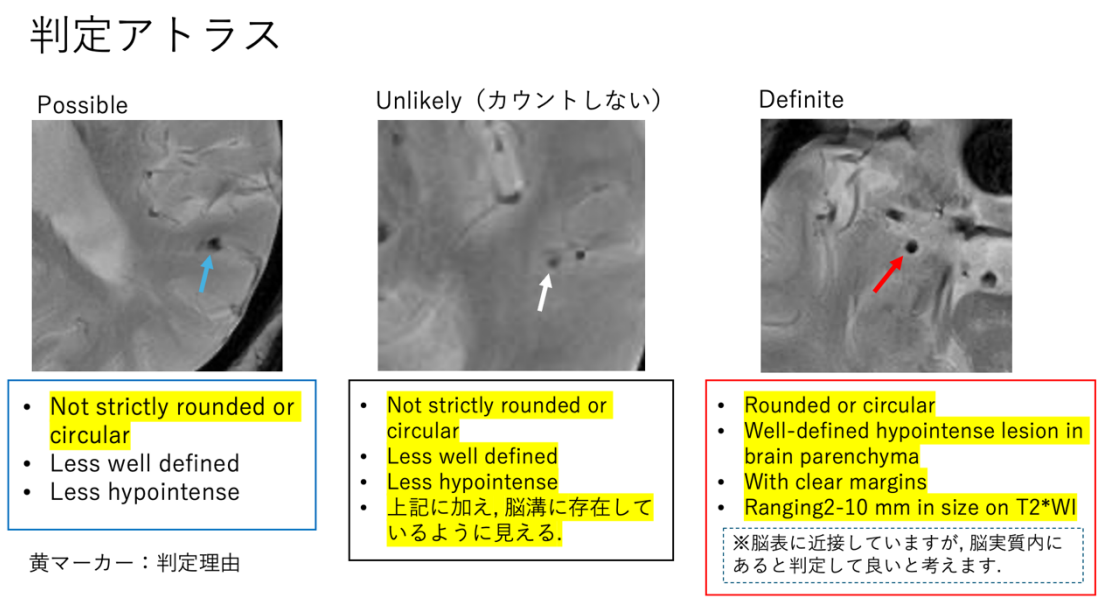
メーカー	富士フイルム ヘルスケア株式会社	GE メディカルシステムズ	フィリップス・メディカル・システムズ	フィリップス・メディカル・システムズ	フィリップス・メディカル・システムズ	シーメンス	シーメンス
機種名	TRILLIUM OVAL	DISCOVERY MR750w	Ingenia Elition X	Achieva	Achieva	Avanto	Symphony
磁場強度（テスラ）	3	3	3	3	1.5	1.5	1.5
TR（ms）	600–720	800–820	631–637	526–637	664–669	904	800
TE（ms）	20	20	18	23	23	26	26
FA（度）	30	30	18	20	18	20	20
スライス厚（mm）	5	5	5	5	5	5	5
ギャップ（mm）	1.5	1.5–2.0	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
画素サイズ（mm）	0.47×0.47	0.47×0.47	0.45×0.45	0.47×0.47	0.47×0.47	0.47×0.47	0.47×0.47
マトリックス	512×512	512×512	512×512	512×512	512×512	512×384	512×384
スライス数	19 または 23	23	23	19 または 23	23	19 または 23	19

TR, repetition time; TE, echo time; FA, flip angle

3.放射線科医による CMBs の正解ラベル付け

CMBs のゴールドスタンダードは、第 1 章と同様に MARS（Microbleed Anatomic Rating Scale）ガイドラインに基づき、経験年数がそれぞれ 10 年と 6 年の神経放射線科医が決定した。 この際、第 1 章のゴールドスタンダード決

定時に意見が割れた病変の代表的なものについて、判定アトラスとして第 1 章での判定基準を読影医に提示し、読影者間のコンセンサスを MRAS に従うだけ



よりも高める工夫を行った。図 2−1 に判定アトラスの一部を示す。

図 2−1　判定アトラス

2 人の神経放射線科医が、60 例の T2*WI シーケンスの全スライスについて独立して Definite と Possible のラベル付けを行った。2 人の神経放射線科医の判断が異なる場合は、25 年の経験を持つ第 3 の神経放射線科医が最終判断を下した。第 1 章と同じく、同一スライスで面内距離が 10 ピクセル以内のものを同一の CMB とみなした。このように全 60 例のラベリングを行ったところ、341 個の Definite と 3933 個の Possible が検出された。その後、60 例のデータを Definite の数に基づいて降順に並べ替え、Definite の数がなるべく等しくなるように 1：1 の比率でトレーニングセットとテストセットに分割した。

4. 画像処理

（1）画像処理のための下準備（平滑化と脳抽出）

ノイズの影響を軽減するために、T2*WI に 3×3 ボックスフィルタを適用し、平滑化を行った。微小出血が生じるのは脳実質のみであるため、以下の方法で画像から脳実質のみを抽出した。はじめに、頭蓋骨や皮下脂肪などの脳実質外の構造を除去した。次に、画像のヒストグラムから判別分析を用いて信号が存在する領域のみを抽出した。脳実質領域は、各スライスにおいて画像の中心ピク

セルをシードポイントとして 2D 領域成長処理を用いて抽出した。脳抽出領域を平滑化された T2*WI に乗算して脳抽出画像を得た。これは、第 1 章での手法と同様であり、異なる機種の MRI に対して同様に行える手法である。

（2）モルフォロジーフィルターバンク
第 1 章と同じものを用いた（図 1-1 参照）。

（3）粒状構造の抽出
第 1 章と同様に行った（第 1 章 4(3)参照）。

（4）線状構造の除去
第 1 章と同様に行った。（第 1 章 4(4)参照）

（5）その他の FP の除去
前述の(1)-(4)は第 1 章と同様の手法を用いた。（5） i ）が新たに追加された「大きさ」に着目した処理過程である。

i）小粒状構造の除外
閾値 T_c 画素数より小さいクラスタを除外する。これは、CMBs は T2*WI 上である程度のサイズの低信号として描出されるため、微細なアーチファクトを取り除く目的で追加された。ここで，2 値画像 C における任意のクラスタを C(v) とすると，式(3)を用いて，2 値画像 D を算出する。本研究では閾値 $T_c = 10$ とした。すなわち、クラスタ面積が 10 ピクセル未満のものを除外する目的で追加された。

$$D(v) = \begin{cases} 1 & if \sum_{v} C(v) > T_c \\ 0 & if \sum_{v} C(v) \leq T_c \end{cases} \quad (3)$$

ii）淡い構造の除去
第 1 章と同様に行った。（第 1 章 4(5)参照）

5．CNN の学習
（1）Vgg16

モルフォロジーフィルターバンクによる粒状構造の抽出と、線状構造の除去、その他の FP の除去（小粒状構造の除外と淡い構造の除去）を施した状態では、まだ FP が非常に多い状態であり、効率的な CMBs 抽出には至っていない。そのため、モルフォロジーフィルターバンクによって得られた CMBs の候補画像を放射線科医によるラベリングと比較し、正しい CMBs とその他の FP に分別できるような CNN モデルを作成することにした。本研究では、画像分類に特化した事前学習済み CNN モデル（Vgg16）を用いた転移学習を行う事とした。Vgg16 についての解説は、第一章でなされているため此処では省略する。本研究ではこの事前学習済みのネットワークを使用した転移学習を行い、判別に用いる層の学習に重点を置いた。最終層の学習率は 20 倍に設定した。転移学習のハイパーパラメータは 20 エポック、ミニバッチサイズ 64、初期学習率は 10^{-4} に設定した。

（2）学習データの作成方法

トレーニングデータである 30 症例の T2*WI からモルフォロジーフィルターバンクと FP の除去（小粒状構造の除外と淡い構造の除去）を用いて CMB 初期候補を抽出し、CMB 部分を 16×16 ピクセルの正方形の形に切り出した。これらの初期 CMB 候補は神経放射線科医のゴールドスタンダードと比較された。神経放射線科医が Definite と診断した病変と合致したサンプルを正解画像とし、医師が Definite とも Possible とも診断しなかった領域と一致したサンプルを不正解画像とした。すなわち、放射線科医の診断で Possible と評価されたものは学習には使用しなかった。正解画像のサンプル数よりも不正解画像のサンプル数が多かったため、正解画像のサンプルは左右反転による augmentation を行い、数を 2 倍に増やした。一方で不正解画像のサンプルは乱数で削減し、正解画像と不正解画像のサンプル数を同数にした。サンプルは 16×16 ピクセルの分割画像を線形補間で 224×224 に拡大した後、RGB 変換を行い、CNN の学習に用いた。

6. テストデータからの CMB 抽出

（1）モルフォロジーフィルタバンクを使用した方法

はじめに、テストデータである 30 例に対して平滑化および脳抽出の処理を行った。続いて、粒状モルフォロジーフィルタによる初期 CMB 候補の抽出、線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外、淡い構造の除去による FP 除去を行った。各処理の性能を調べるために、これらの処理過程の組み合わせを

変化させた、A～H と表記する 9 つの処理パターンをテストデータに適用した。

A: 粒状モルフォロジーフィルタ、線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外、淡い構造の除去の全ての処理を施行

B：粒状モルフォロジーフィルタのみの使用

C：粒状モルフォロジーフィルタ、淡い構造の除去を使用

D：粒状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外

E：粒状モルフォロジーフィルタ、線状モルフォロジーフィルタ

F：粒状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外、淡い構造の除去

G：粒状モルフォロジーフィルタ、線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外

H：粒状モルフォロジーフィルタ、線状モルフォロジーフィルタ、淡い構造の除去

表 2−3　処理パターン A-H で使用された処理過程

処理パターン	粒状モルフォロジーフィルタ	線状モルフォロジーフィルタ	小粒状構造の除外	淡い構造の除去
A	○	○	○	○
B	○			
C	○			○
D	○		○	
E	○	○		
F	○		○	○
G	○	○	○	
H	○	○		○

処理パターン A-H ではいずれも最初に粒状モルフォロジーフィルタを適応させている。パターン A は線状モルフォロジーフィルタ以下の全ての処理を行う方法である。一方でパターン B は線状モルフォロジーフィルタ以下の全ての処理を行わない方法である。パターン C,D,E は粒状モルフォロジーフィルタに加え、線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外と淡い構造の除去の 3 つの処理のうち 1 つを行った方法、F,G,H は粒状モルフォロジーフィルタに加え

線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外と淡い構造の除去の 3 つの処理のうち 2 つを行った方法である。
線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外と淡い構造の除去の 3 つの処理は、線状モルフォロジーフィルタ、小粒状構造の除外、淡い構造の除去の順で行われた。処理パターンにおいて特定の処理過程が行われなかった場合、その処理はスキップされ、次の処理が行われた。各処理パターン（A-H）で得られた初期 CMB 候補は、16×16 ピクセルのパッチに切り取られた。これらのパッチは線形補間を使用して 224×224 ピクセルに拡大され、RGB 変換された後、最終ステップとして学習済み CNN によって処理された。各処理パターン A-H で初期 CMB 候補数がどのように変化したかを調査した。

（2）モルフォロジーフィルタバンクを使用しない網羅的手法
モルフォロジーフィルターバンクの性能を評価するため、モルフォロジーフィルタバンクを使用しない網羅的な CMB 候補検出法（パターン I）と比較することとした。テストデータである 30 例に対して、平滑化および脳抽出の処理を行った。次に、全スライスの脳抽出領域を 16×16 ピクセルの小さな領域（パッチ）に分割した。これらのパッチの中で、ピクセル値が 0 であるパッチを全て除外した。各パッチの最小輝度の座標を計算し、最小輝度を中心として 16×16 ピクセルのパッチとして切り取り、初期の CMB 候補とした。

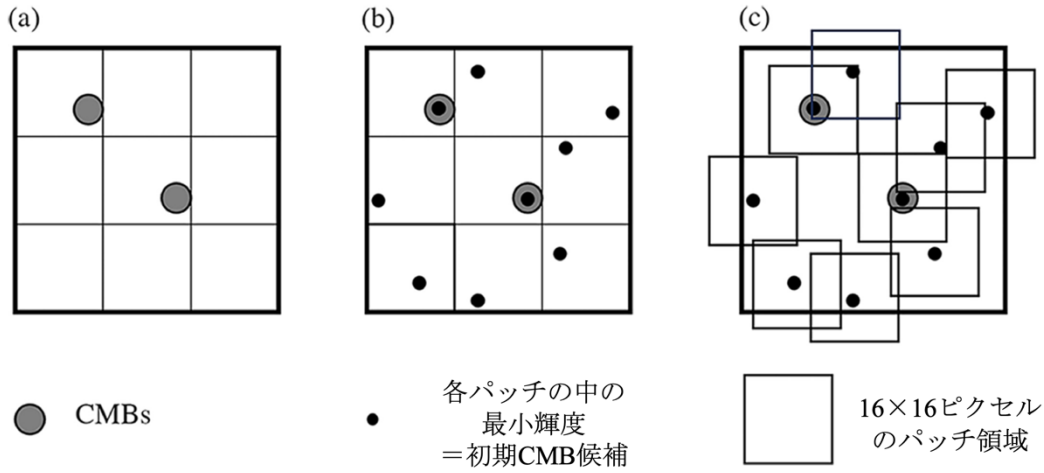


図 2−2　網羅的 CMB 候補検出

図 2−2 は、モルフォロジーフィルタバンクを使用しない網羅的 CMB 候補検出プロセスを示している。（a）は真の CMBs を示している。(b)は、各パッチの

中の最小輝度を黒丸で示したものである。(c)は、最小輝度を中心として 16×16 ピクセルのパッチとして切り取っている様子を示したものである。これらのパッチは線形補間を使用して 224×224 ピクセルに拡大され、RGB 変換が行われた。この網羅的な手法で取得されたすべての初期 CMB 候補パッチは、学習済み CNN によって処理された。

以下、図 2−3 に処理パターン A-I における処理方法をまとめた。

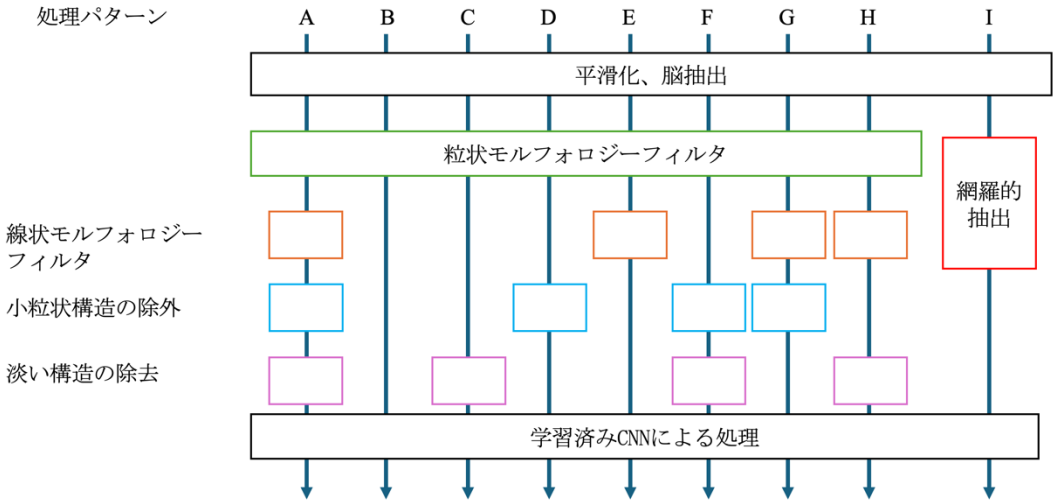


図 2−3　モルフォロジーフィルタバンクを用いる方法（パターン A-H）と網羅的抽出法（パターン I）のまとめ

7. 評価項目と統計

モルフォロジーフィルタバンクを用いた処理方法（パターン A-H）において、各処理過程における CMB 候補数の変化を調べた。また、全ての処理方法（パターン A-I）において CNN 処理後の最終的な CMB 候補の数を調査した。
各方法で最終的な CMB 候補として抽出された病変を、神経放射線科医によって設定されたゴールドスタンダードと照合した。最終的な CMB 候補がゴールドスタンダードの Definite と一致した場合、TP と定義した。最終的な CMB 候補が神経放射線科医によって Definite とも Possible とも分類されなかった領域であった場合、FP と定義した。Gregoire らによると、Definite に比べ、Possible に対する評価者間の信頼性は著しく低い。したがって、神経放射線科医が Possible と見なした領域については、TP や FP のカウントを行わなかった。

各処理パターン（A-I）の性能は、Definite の検出に対する感度と、患者 1 人あたりの FP 数に基づいて評価され、カットオフ値は 0.5 に設定した。Definite に対する感度は、各処理パターンの TP 数を Definite の総数で割ることで計算された。また、各処理パターンに要した処理時間を調査した。
各処理パターンにおける Free-response Receiver Operating Characteristic（FROC）曲線が作成された。1 症例あたり複数の病変がある検出タスクでは、FROC は検出性能を評価するための確立された方法の 1 つである。FROC は、モデルの検出感度と FP 予測数を、連続的な作動点スケールに基づいて比較するものである。

結果

1. 神経放射線科医によるラベリング

神経放射線科医による 60 例の T2*WI のラベリングの結果、341 個の Definite と 3933 個の Possible が検出された。30 例の学習データには 181 個の Definite と 1821 個の Possible が含まれ、30 例のテストデータには 160 個の Definite と 2112 個の Possible が含まれていた。

2. CMBs 抽出の過程

CMBs の抽出過程の実際の画像を以下に示す。図 2−4 に、(a)平滑化および脳抽出を行った T2*WI、(b)粒状構造抽出画像、(c)線状構造抽出画像を示す。粒状、線状モルフォロジーフィルタによって抽出された構造物は高信号で示されている。

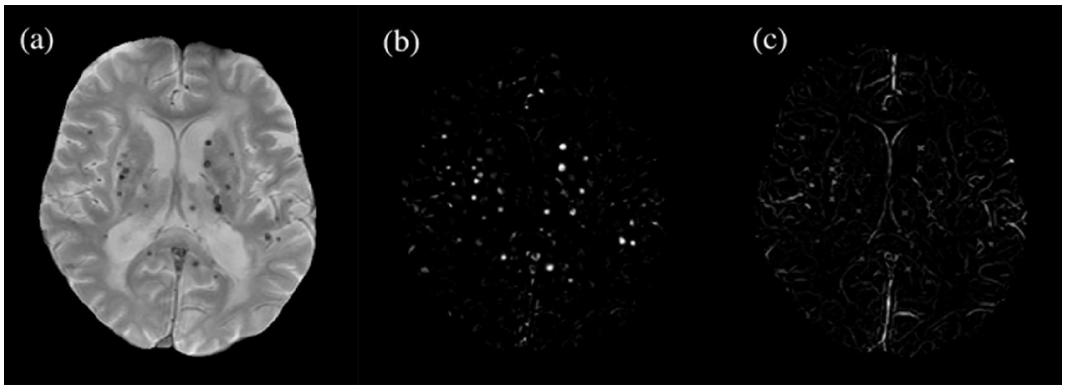


図 2−4 モルフォロジーフィルタバンクを使用して T2*WI から抽出された粒状構造および線状構造

図 2−5 は、モルフォロジーフィルタバンクを用いて CMBs を抽出した際の、実際の各処理過程の様子を示す。(a) 平滑化および脳抽出後の T2*WI、(b) 粒状モルフォロジーフィルタを使用して抽出された粒状構造、(c) 線状モルフォロジーフィルタを使用して線状構造を除外後の画像、(d) 小粒状構造の除去後の画像、(e) 淡い構造の除去後の画像を示す。(f)は 神経放射線科医によってラベリングされたゴールドスタンダードが円で示されている。赤い円は Definite を示し、黄色い円は Possible を示している。(g)-(j) 各段階(b)-(e)で抽出された構造がそれぞれ T2*WI にマークされた図を示す。(j)の段階で抽出されているものが、CMBs 最終候補であり、この後、学習済み CNN によって処理された。(k) は学

習済み CNN によって処理された後の最終候補が緑色の円で示されている。（f）の神経放射線科医によるゴールドスタンダードと比較すると、3 つ Definite（f での赤い円の部分）すべてが抽出されていることがわかる。（赤い矢印）。

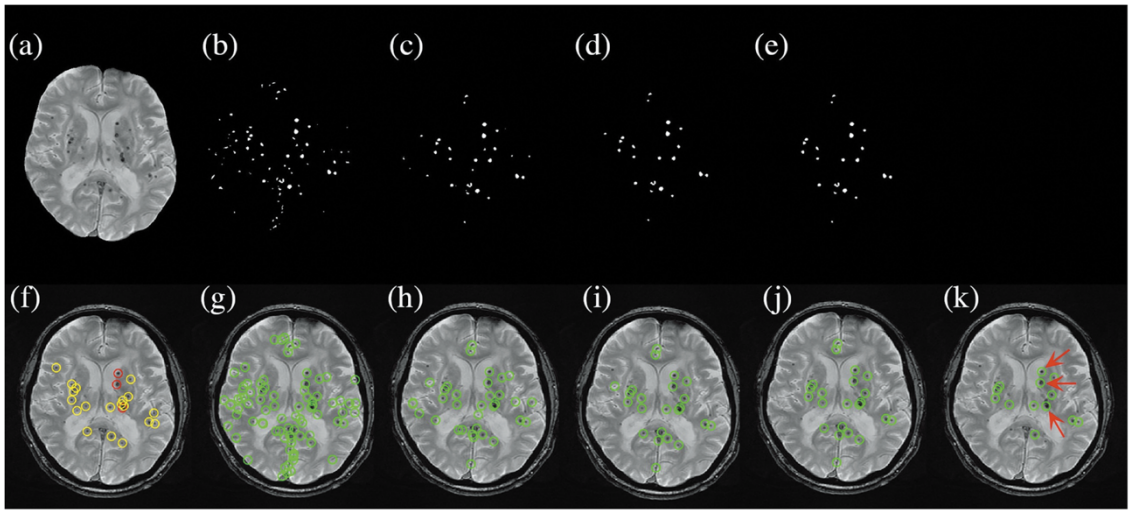


図 2−5　モルフォロジーフィルタバンクを使用した CMBs 抽出方法の各処理過程の様子

3．モルフォロジーフィルタバンクを用いた場合の初期 CMB 候補数の変化

表 2−4 に、各処理パターン（A～H）における各処理過程での初期 CMB 候補数を示す。また図 2−6 はこの初期 CMB 候補数の変化をグラフ化したものを示す。

表 2−4　モルフォロジーフィルターバンクを用いた場合の CMB 候補数の変化

処理パターン	粒状モルフォロジーフィルタ使用後	線状モルフォロジーフィルタ使用後	小粒状構造の除外後	淡い構造の除去後	CNN の処理を受ける CMB 候補数
A	22540	7754	5055	4632	4362
B	22540	(22540)	(22540)	(22540)	22540
C	22540	(22540)	(22540)	14217	14217
D	22540	(22540)	7179	(7179)	7179
E	22540	7754	(7754)	(7754)	7754
F	22540	(22540)	7179	6199	6199
G	22540	7754	5055	(5055)	5055
H	22540	7754	(7754)	6011	6011

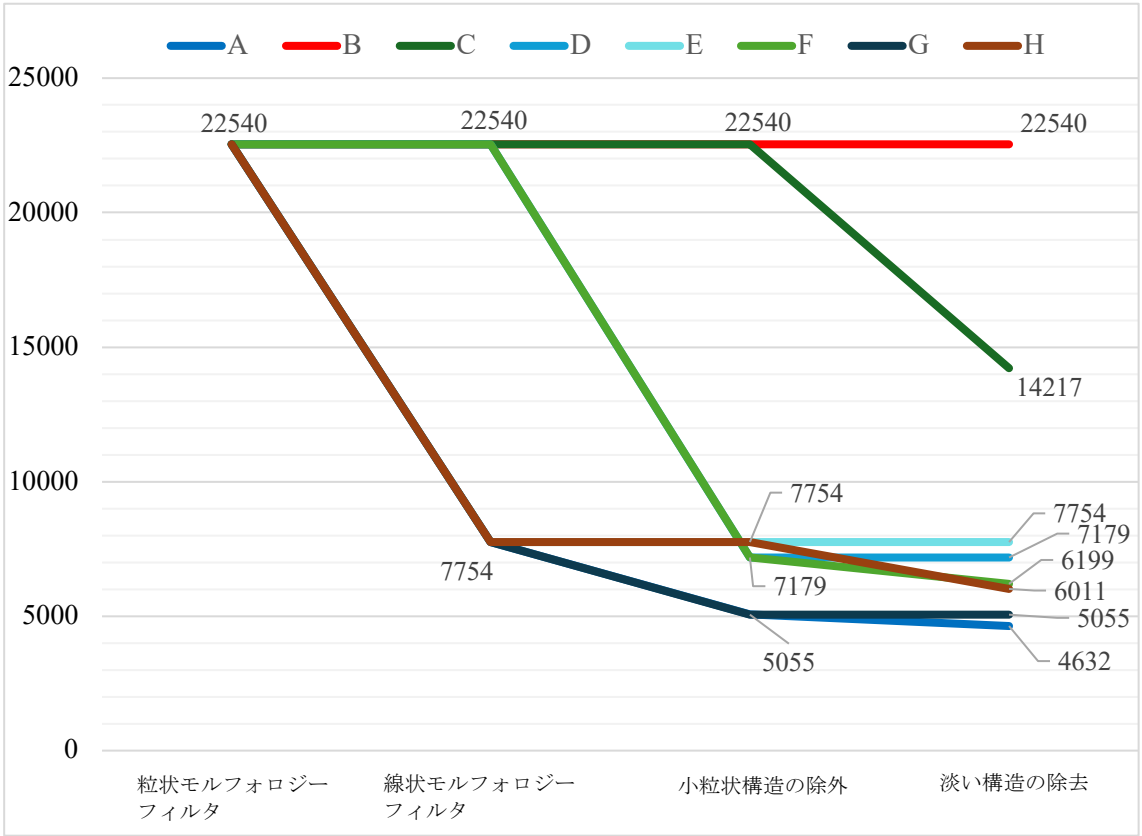


図 2−6　CMB 候補数の変化をグラフ化したもの

処理パターン A-H では、はじめに粒状モルフォロジーフィルタが用いられており、この過程で 22540 個の CMB 候補が抽出された。全ての処理過程が行われたパターン A では、CMB 候補数は線状モルフォロジーフィルタの使用により 7754 個、小粒状構造の除外により 5055 個、淡い構造の除去により 4632 個と候補数が絞り込まれた。パターン B では粒状モルフォロジーフィルタのみが用いられたため、以下の絞り込みは行われず、22540 個の候補がそのまま学習済み CNN で処理された。パターン C,D,E では粒状モルフォロジーフィルタの後に 1 つの処理過程が行われ、パターン C では淡い構造の除去により 14217 個、パターン D では小粒状構造の除外により 7179 個、パターン E では線状モルフォロジーフィルタにより 7754 個に絞り込まれた。パターン F,G,H では粒状モルフォロジーフィルタの後に 2 つの処理過程が行われ、パターン F では小粒状構造の除外と淡い構造の除去により 6199 個、パターン G では線状モルフォロジーフィルタと小粒状構造の除外で 5055 個、パターン H では線状モルフォロジーフィルタと淡い構造の除去で 6011 個に絞り込まれた。

4. モルフォロジーフィルタバンクを用いない網羅的抽出法

網羅的抽出法（パターン I）では 138,725 個の初期 CMB 候補が得られた。

5. 学習済み CNN 処理後の最終 CMB 候補数、感度、FP 数、処理時間

この表は、各処理パターンにおける学習済み CNN 処理後の最終 CMB 候補数、Definite の感度、1 患者当たりの FP 数、処理時間を示している。

表 2−5　各処理パターンでの CNN 処理後の最終 CMB 候補数、Definite の感度、1 患者当たりの FP 数、CNN の処理時間、全ての処理時間

処理パターン	CNN 処理前の CMB 候補数（個）	CNN 処理後の最終 CMB 候補数（個）	Definite の感度 (%)	1 患者当たりの FP 数	CNN の処理時間 (秒／症例)	全ての処理時間(秒／症例)
A	4362	283	95.0	4.37	10.3	18.9
B	22540	361	96.9	6.87	22.7	27.3
C	14217	353	96.9	6.60	17.3	26.3
D	7179	294	95.6	4.70	14.7	20.4
E	7754	311	96.3	5.23	16.6	23.6
F	6199	292	95.6	4.63	15.2	21.8
G	5055	284	95.0	4.40	15.2	23.7
H	6011	307	96.3	5.10	13.8	21.2
I	138,725	932	97.5	25.87	111.9	112.6

パターン I は、モルフォロジーフィルタバンクを使用しない網羅的抽出法によって最も多くの CMB 候補数（932 個）を検出し、感度も 97.5%と最も高いが、1 患者当たりの FP 数が 25.87 と他のパターンに比べて大幅に多く、CNN の処理時間と全ての処理時間も最も長かった（それぞれ 111.9 秒、112.6 秒）。
一方、モルフォロジーフィルタバンクを使用したパターン A から H では、感度はパターン I よりもやや低いが、FP 数が大幅に抑えられ、処理時間が短縮されていた。特に、モルフォロジーフィルタバンクを含む全ての処理を行ったパターン A は感度 95.0%と他よりもわずかに低いものの、最終 CMB 候補数が 283 個に絞り込まれており、FP 数は 4.37 で最小であった。また、CNN の処理時間が 10.3 秒と最も短く、全ての処理時間も 18.9 秒と最短であった。
粒状モルフォロジーフィルタのみを用いたパターン B は CMB 候補数が 361 個と多く、感度 96.9%と I に次ぎ高いが、FP 数は 6.87 とモルフォロジーフィルタバンクを使用した群の中では最も多く、処理時間も最も長かった。
粒状モルフォロジーフィルタの後に 1 つの処理過程が行われたパターン C,D,E の 3 つを比較すると、D の FP 数が一番低く、これは第二章で追加した CMB 候補の「大きさ」に着目した処理、小粒状構造の除外を使用したものだった。
また、パターン C,D,E に粒状モルフォロジーフィルタの後に 2 つの処理過程が行われたパターン F,G,H を加えた 6 つに着目して FP 数を比較すると D,F,G で

4.40−4.70 と少なかった。D に加え、F,G も小粒状構造の除外が用いられている。

6. 各処理パターンの FROC 曲線

FROC 曲線の結果を図 2−7、図 2−8、および図 2−9 に示す。

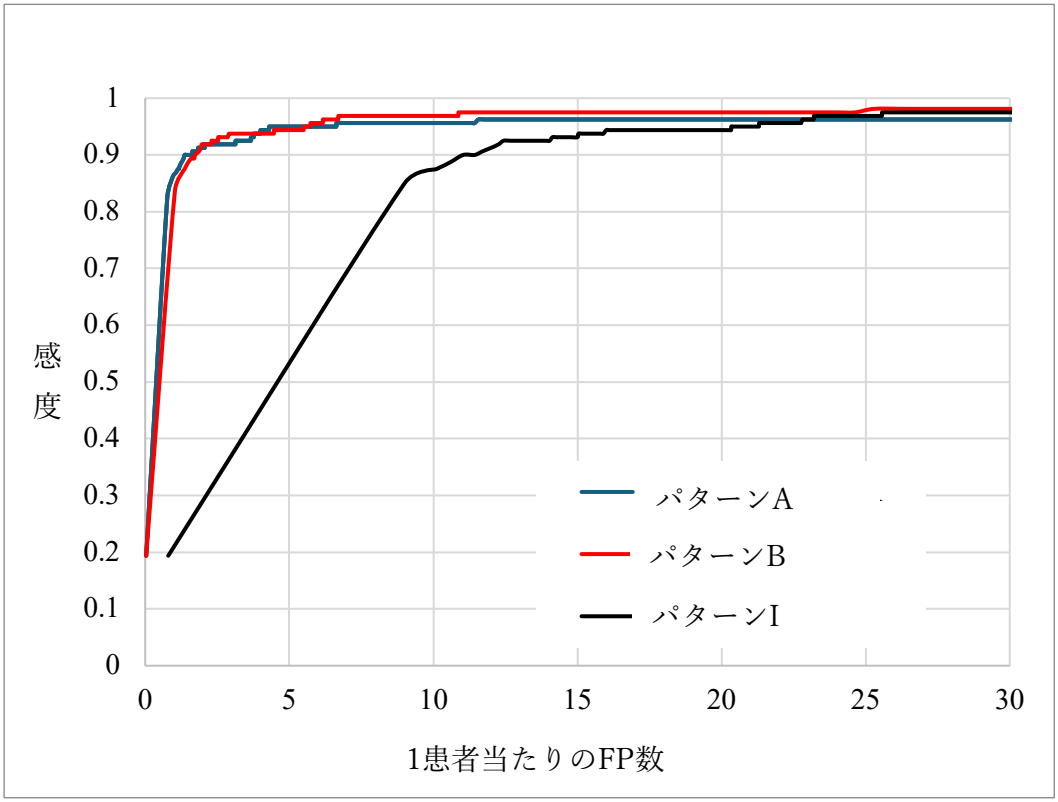


図 2−7　パターン A,B,I の FORC 曲線

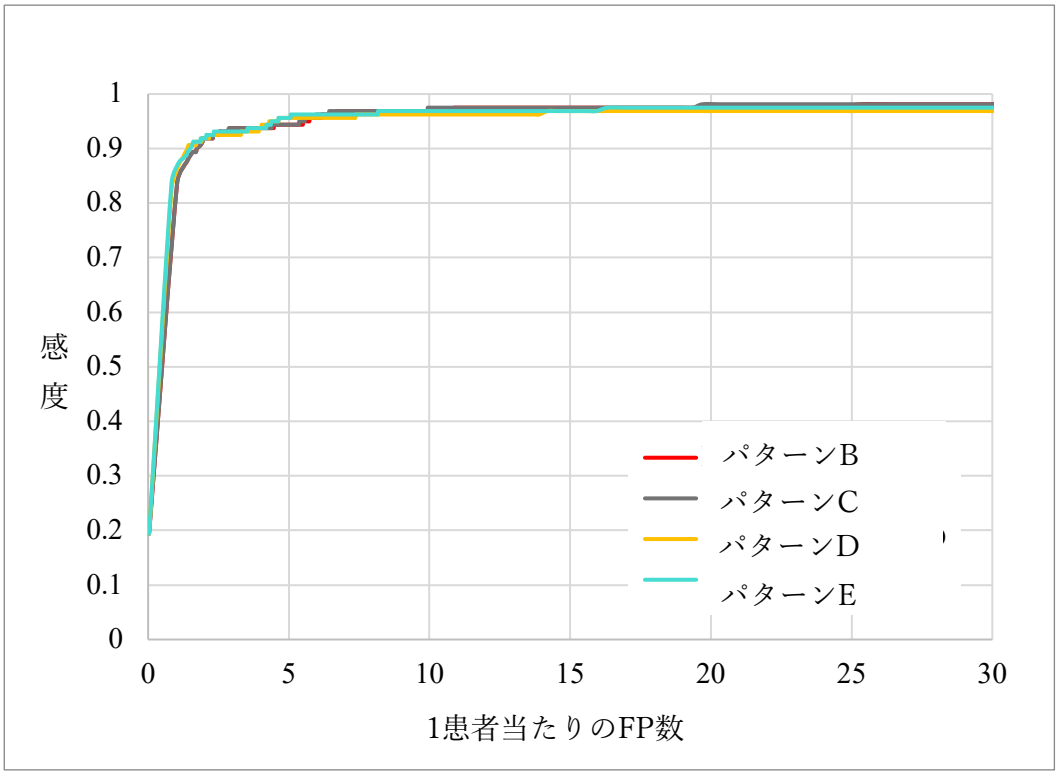


図 2−8　パターン B,C,D,E の FORC 曲線

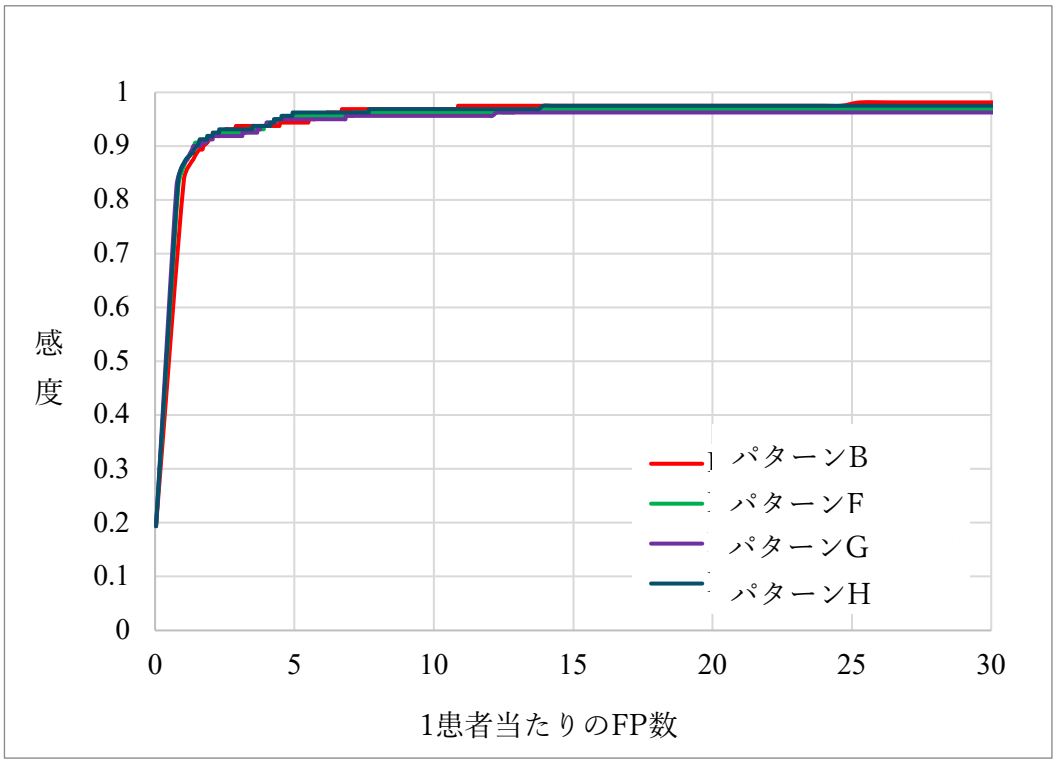


図 2−9　パターン B,F,G,H の FROC 曲線

図 2–7 は、パターン A（粒状モルフォロジーフィルタおよび他のすべての処理を行ったもの）、パターン B（粒状モルフォロジーフィルタのみを使用したもの）、パターン I（網羅的抽出法を用いたもの）を比較している。この図からは、パターン A と B の曲線に大きな差はなく、いずれも高い感度と少ない FP 数を示しているが、パターン I の曲線は全体的に低い位置にあり、FP が多いことが確認できた。
次に、図 2–8 では、パターン B（粒状モルフォロジーフィルタのみを使用）と、パターン C、D、E（粒状モルフォロジーフィルタにそれぞれ 1 つの処理過程を追加したもの）を比較している。この結果から、これらのパターン間で感度に顕著な差は見られず、曲線はほぼ一致していることがわかる。
さらに、図 2–9 では、パターン B（粒状モルフォロジーフィルタのみ）と、パターン F、G、H（粒状モルフォロジーフィルタにそれぞれ 2 つの処理過程を追加したもの）を比較したが、こちらも同様に大きな差は認められなかった。

考察

1. 本研究で得られた新知見

本研究では、モルフォロジーフィルタバンクを使用した CMBs 自動検出アルゴリズムが、モルフォロジーフィルタバンクを使用しない網羅的手法に対して非常に効果的であることが明らかになった。特に、粒状モルフォロジーフィルタを用いた処理パターン B では、Definite の感度が 96.9%と非常に高く、22540 個の初期候補から効率的に CMBs を検出することができた。しかし、患者 1 人当たりの FP 数は 6.87 と他のパターンに比べやや多かった。一方、すべての処理過程を含むパターン A では、感度が 95.0%にやや低下したものの、FP 数は 4.37 にまで減少し、最も少ない結果を示した。FROC カーブの解析においては、パターン A と B の間に大きな差は認められなかった。

フィルタあるいは FP 除去処理の個別の比較としては、第二章で新たに追加した小粒状構造の除外の処理が FP 除去に貢献している事が判明した。粒状モルフォロジーフィルターに加えて、1 つの FP 除去操作を加える場合には小粒状構造の除外が FP 除去に効果的であると考えられる。

網羅的抽出法を使用したパターン I との比較では、網羅的手法における初期 CMB 候補数は 136,625 個と、モルフォロジーフィルタバンクを使用した方法に比べて非常に多かった。さらに、患者 1 人当たりの FP 数は 25.87 と大幅に多く、FROC カーブの位置もモルフォロジーフィルタバンクを用いたパターンと比べ低い結果となった。これにより、モルフォロジーフィルタバンク、特に粒状モルフォロジーフィルタが初期候補の抽出において非常に重要な役割を果たしていることが確認され、CNN 処理後の FP 数の大幅な減少に寄与していることが示唆された。特に、モルフォロジーフィルタバンクが抽出した候補が、CNN の学習プロセスにおいても重要な役割を果たしており、その成功に寄与したと考えられる。本研究の成果をもとに、このアルゴリズムをさらに発展させ、社会実装に向けた開発を進めると仮定した場合、モルフォロジーフィルタバンクを用いた A-H の処理パターンの中から適切な選択を行うことが求められる。すべてのフィルタおよび処理過程を用いたパターン A は、処理時間が最も短く、実用化において有力な候補となり得る。一方、粒状モルフォロジーフィルタと小粒状構造の除外のみを用いたパターン D は、シンプルでありながら Definite 拾い上げの感度がパターン A を上回る結果を示しており、選択肢として考慮する価値がある。

2. 本研究の結果と先行研究の比較

これまでに、SWI 単独または SWI と T2*WI を併用した CMB 自動検出法がいくつか提案されているが、T2*WI 単独での自動検出法に関する研究はほとんど報告されていない。われわれの研究は、T2*WI のみを使用して CMB を自動的に検出した初めてのものである。Chen らと Liu らの研究では、3D-SWI を用いて CMB の検出と FP 除去を行うために FRST フィルターと CNN を組み合わせた手法を報告している。Chen らは、7T MRI を用いて 3D-SWI による CMB の自動検出で、感度 94.7%、患者あたりの FP 数 11.6 を達成した(Chen et al., 2019)。一方、Liu らは、1.5T および 3T の MRI 装置で位相画像と SWI を組み合わせたモデルを使用して、95.8%の感度と患者辺りの FP 数を報告している(Liu et al., 2019)。

われわれの結果（感度 95.0%、FP 数 4.37／症例）は、SWI を用いたこれらの研究結果と同等の精度であり、FP 数の点では特に有利であると考えられる。3D-SWI の利点は、スライス間に隙間がないため、病変の形状を頭尾方向に捉えやすく、CMB と走行する血管を区別しやすい点にある。しかし、3D-SWI は 2D-T2*WI に比べて撮像時間が長く、施設によっては利用が難しい。また、3D-SWI では位相画像の後処理が必要であり、この処理が MRI メーカーによって異なるという問題もある。

一方、2D-T2*WI は、多くの施設で手軽に実施可能であり、撮像時間も比較的短いため、CMB の自動検出を 2D-T2*WI のみで行えるアルゴリズムの開発は臨床応用において大きな利点があると考えられる。本研究では、4 社の 7 機種、1.5T および 3T の画像を用いて CMB 自動検出アルゴリズムを構築し、汎用性の高さが確認された。

3. 本研究の問題点

本研究では、モルフォロジーフィルタバンクを使用した CMB 自動検出アルゴリズムの有効性を確認できたが、いくつかの限界が存在する。第一に、本研究では 2D-T2WI のみを用いて検出アルゴリズムを構築したため、3D-SWI を用いた先行研究との直接的な比較が困難であった。3D-SWI は、スライス間に隙間がなく、病変や血管構造を把握しやすいという利点があるが、2D-T2WI は撮像時間が短く、より多くの施設で利用可能である。今後、T2*WI と SWI の両方を取得できる症例を集積し、これらの手法を直接比較することが必要である。第二に、本研究ではモルフォロジーフィルタバンクを使用したが、他の広く使用されているフィルタ、特に FRST フィルターとの直接比較は行っていない。

FRST は先行研究においても有効性が報告されており、今後はモルフォロジーフィルタバンクとの性能比較が求められる。
第三に、モルフォロジーフィルタバンクを用いて抽出した候補に対して同じ CNN を学習させた包括的な手法との比較が行われたが、もし包括的手法に適合した別の CNN を使用して訓練を行っていれば、モルフォロジーフィルタバンクの有効性をさらに明確に示すことができた可能性がある。今後は、包括的手法とフィルタバンク手法に対して個別に適合した CNN モデルを使用して比較することが必要である。
第四に、本研究は単一施設のデータを使用して実施され、症例数が限られている点が限界として挙げられる。異なる施設や機器からのデータを使用することで、アルゴリズムの汎用性を確認し、より多くの症例数を含むデータセットを用いた検証が求められる。

4. 本研究の今後の展望

今後の課題としては、さまざまな施設や MRI 機器を用いた検証を進め、より汎用性の高いアルゴリズムの構築が求められる。今回は、異なるベンダーや磁場強度の MRI 機器においてモルフォロジーフィルタバンクの有効性が示されたが、多施設からの画像データを用いることで、さらに幅広い臨床現場に適応可能なアルゴリズムの開発が期待される。
社会実装に向けては、アルゴリズムの信頼性と再現性を高めることが不可欠であり、処理速度の向上や診断支援機能の自動化も重要な課題である。加えて、医療システムや PACS（画像保管通信システム）との連携により、迅速かつ効果的な診断支援が可能となる。これにより、CMB 検出の効率が向上し、神経放射線科医が常駐していない施設においても、臨床現場での診断精度がさらに高まることが期待される。

全体の結論

1.本研究から得られた新知見

○第一章

第一章では、モルフォロジーフィルタバンクと CNN を組み合わせたアルゴリズムが、T2*WI において CMBs の効率的な自動抽出を可能にすることを示した。特に、線状モルフォロジーフィルタを使用した際も感度の低下が見られず、FP 数の削減が達成されたことが重要な知見である。また、CNN の使用により、FP 数が劇的に減少した点も新たな発見である。

○第二章

第二章では、網羅的な抽出方法と比較することで、モルフォロジーフィルタバンクを使用した CMBs 抽出アルゴリズムの有効性が明らかになった。特に、粒状モルフォロジーフィルタを用いた処理では、CMB 候補の抽出において非常に高い感度を示し、効率的に CMBs を拾い上げる効果が確認された。また、第二章で追加した小粒状構造の除外は FP 削減に貢献している事が確認出来た。モルフォロジーフィルタバンクや FP 除去の過程を組み合わせることで、より効率的な CMBs の抽出や絞り込みが達成され、処理時間の短縮にも寄与し、全体のパフォーマンス向上に繋がったことがわかった。

2.新知見の意義

モルフォロジーフィルタバンクと CNN の組み合わせにより、T2*WI を使用した CMBs の自動検出が実現したことは、臨床応用における大きな前進と考えられる。3D-SWI と比べて、2D-T2WI は多くの施設で利用可能であり、より短時間での撮像が可能であることから、臨床での実装に向けた高い可能性が示された。また、複数のベンダーと磁場強度の異なる MRI 機器を用いた結果から、アルゴリズムの汎用性も確認された。

3.本研究で得られた新知見から今後展開されうる研究

今回の研究で得られた知見を基に、今後の研究では、CMBs 検出技術のさらなる応用および対象領域の拡大が期待される。例えば、アルツハイマー病治療で問題とされる ARIA に対して本アルゴリズムを応用することで、抗 Aβ 抗体治療中の患者における ARIA の早期検出やリスク評価が可能となり、治療の安全

性向上に貢献することが考えられる。また、ARIA では脳表ヘモジデリン沈着（superficial siderosis）を呈する場合があるが、本手法を脳表に沿った線状の低信号検出に適用することで、superficial siderosis）の検出も可能と考えられる。CMBs と superficial siderosis の双方を検出することで、ARIA の他、脳アミロイドアンギオパチーや外傷性脳損傷といった多様な病態の診断支援に寄与できる可能性がある。さらに、造影後の T1 強調像を対象画像とし、検出対象を高信号とすることで、脳転移や腫瘍の微小病変検出に応用し、悪性病変の早期発見や治療後のフォローアップを支援する診断補助ツールとして活用できる可能性もある。また、多施設での検証を行うことでアルゴリズムの汎用性を一層高め、広範な臨床現場に適応可能な技術として発展させることが期待出来る。これらの応用分野への展開や多施設検証を通じて、CMBs 検出アルゴリズムの実用性と汎用性がさらに確立されることが望まれる。

4.今後の課題

今後の課題として、さらなる検出精度の向上が挙げられる。特に、より多くの質の高いデータセットを収集し、CNN の学習に活用することで、CMBs 検出の感度と特異度の向上が期待される。また、学習や判定において、Definite 病変と Possible 病変の扱いが重要な課題である。今回の検討では Definite 病変のみを正解として扱ったが、実臨床では Possible 病変もある程度検出する必要があるため、Definite のみで学習を行うか、Possible も含めた学習モデルを構築するかを慎重に検討する必要がある。どちらのアプローチが臨床的に有用なバランスを提供するかについて、さらなる検証が求められる。

また、先行研究で使用された FRST フィルタとの直接比較を通じて、フィルタの性能差を評価することも重要である。社会実装に向けては、処理速度の向上や医療システムとの連携が不可欠であり、診断支援機能のさらなる自動化により、迅速かつ精度の高い診断が可能になることが期待される。

謝辞

本稿を結ぶに当たり、終始懇切なる指導を賜りました指導教官の北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室 工藤與亮 教授に深い感謝の意を表します。

併せて、本研究全般に渡って直接的なご指導を賜りました北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室 清水幸衣 特任助教に深い感謝の意を表します。

加えて、画像診断及び解析にご協力を頂いた、亀田浩之 助教、原田太以佑 助教、吉川仁人 助教に深く感謝申し上げます。

また、フィルタや CNN 解析に関して多大なご協力を下さいました、富士フイルム株式会社 メディカルシステム開発センター 白猪亨様、越智久晃様、北海道大学大学院医学研究院 画像診断学教室　特任助教 尾藤良孝先生に深く感謝いたします。

最後に、本論文は臨床データを使用させていただいた患者の皆様、当該分野内外の先生方、その他多くの方々のご指導とご協力に支えられて完成したものであり、研究に携わったすべての方々への心からの感謝の意を表します。

利益相反

本研究の著者のうち、白猪亨および越智久晃は富士フイルム株式会社に所属しています。また、尾藤良孝は以前富士フイルムヘルスケア株式会社に所属していました。工藤與亮は本研究に関連する富士フイルムヘルスケア株式会社から資金提供（共同研究費）を受けています。

引用文献

AKOUDAD, S., PORTEGIES, M. L., KOUDSTAAL, P. J., HOFMAN, A., VAN DER LUGT, A., IKRAM, M. A. & VERNOOIJ, M. W. 2015. Cerebral Microbleeds Are Associated With an Increased Risk of Stroke: The Rotterdam Study. *Circulation,* 132**,** 509-16.

AL-MASNI, M. A., KIM, W. R., KIM, E. Y., NOH, Y. & KIM, D. H. 2020. Automated detection of cerebral microbleeds in MR images: A two-stage deep learning approach. *Neuroimage Clin,* 28**,** 102464.

ALTMANN-SCHNEIDER, I., TROMPET, S., DE CRAEN, A. J., VAN ES, A. C., JUKEMA, J. W., STOTT, D. J., SATTAR, N., WESTENDORP, R. G., VAN BUCHEM, M. A. & VAN DER GROND, J. 2011. Cerebral microbleeds are predictive of mortality in the elderly. *Stroke,* 42**,** 638-44.

ATEEQ, T., MAJEED, M. N., ANWAR, S. M., MAQSOOD, M., REHMAN, Z.-U., LEE, J. W., MUHAMMAD, K., WANG, S., BAIK, S. W. & MEHMOOD, I. 2018. Ensemble-classifiers-assisted detection of cerebral microbleeds in brain MRI. *Computers & Electrical Engineering,* 69**,** 768-781.

BARAKOS, J., PURCELL, D., SUHY, J., CHALKIAS, S., BURKETT, P., MARSICA GRASSI, C., CASTRILLO-VIGUERA, C., RUBINO, I. & VIJVERBERG, E. 2022. Detection and Management of Amyloid-Related Imaging Abnormalities in Patients with Alzheimer's Disease Treated with Anti-Amyloid Beta Therapy. *J Prev Alzheimers Dis,* 9**,** 211-220.

BIAN, W., HESS, C. P., CHANG, S. M., NELSON, S. J. & LUPO, J. M. 2013. Computer-aided detection of radiation-induced cerebral microbleeds on susceptibility-weighted MR images. *Neuroimage Clin,* 2**,** 282-90.

CHEN, Y., VILLANUEVA-MEYER, J. E., MORRISON, M. A. & LUPO, J. M. 2019. Toward Automatic Detection of Radiation-Induced Cerebral Microbleeds Using a 3D Deep Residual Network. *J Digit Imaging,* 32**,** 766-772.

CORDONNIER, C., POTTER, G. M., JACKSON, C. A., DOUBAL, F., KEIR, S., SUDLOW, C. L., WARDLAW, J. M. & AL-SHAHI SALMAN, R. 2009. improving interrater agreement about brain microbleeds: development of the Brain Observer MicroBleed Scale (BOMBS). *Stroke,* 40**,** 94-9.

GREENBERG, S. M., VERNOOIJ, M. W., CORDONNIER, C., VISWANATHAN, A., AL-SHAHI SALMAN, R., WARACH, S., LAUNER, L. J., VAN BUCHEM, M. A. & BRETELER, M. M. 2009. Cerebral microbleeds: a guide to detection and interpretation. *Lancet Neurol,* 8**,** 165-74.

GREGOIRE, S. M., CHAUDHARY, U. J., BROWN, M. M. & AL, E. 2009. The Microbleed Anatomical Rating Scale (MARS) Reliability of a tool to map brain microbleeds. *Neurology,* 73**,** 1759-1766.

HAACKE, E. M., MITTAL, S., WU, Z., NEELAVALLI, J. & CHENG, Y. C. 2009. Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am J Neuroradiol,* 30**,** 19-30.

HALLER, S., VERNOOIJ, M. W., KUIJER, J. P. A., LARSSON, E. M., JÄGER, H. R. & BARKHOF, F. 2018. Cerebral Microbleeds: Imaging and Clinical Significance. *Radiology,* 287**,** 11-28.

HASHIMOTO, R., UCHIYAMA, Y., UCHIMURA, K., KOUTAKI, G. & INOUE, T. 2017. Morphology filter bank for extracting nodular and linear patterns in medical images. *Int J Comput Assist Radiol Surg,* 12**,** 617-625.

LINN, J., HALPIN, A., DEMAEREL, P., RUHLAND, J., GIESE, A. D., DICHGANS, M., VAN BUCHEM, M. A., BRUCKMANN, H. & GREENBERG, S. M. 2010. Prevalence of superficial siderosis in patients with cerebral amyloid angiopathy. *Neurology,* 74**,** 1346-50.

LIU, S., BUCH, S., CHEN, Y., CHOI, H. S., DAI, Y., HABIB, C., HU, J., JUNG, J. Y., LUO, Y., UTRIAINEN, D., WANG, M., WU, D., XIA, S. & HAACKE, E. M. 2017. Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions. *NMR Biomed,* 30.

LIU, S., UTRIAINEN, D., CHAI, C., CHEN, Y., WANG, L., SETHI, S. K., XIA, S. & HAACKE, E. M. 2019. Cerebral microbleed detection using Susceptibility Weighted Imaging and deep learning. *Neuroimage,* 198**,** 271-282.

NANDIGAM, R. N., VISWANATHAN, A., DELGADO, P., SKEHAN, M. E., SMITH, E. E., ROSAND, J., GREENBERG, S. M. & DICKERSON, B. C. 2009. MR imaging detection of cerebral microbleeds: effect of susceptibility-weighted imaging, section thickness, and field strength. *AJNR Am J Neuroradiol,* 30**,** 338-43.

PASSOS, J., NZWALO, H., VALENTE, M., MARQUES, J., AZEVEDO, A., NETTO, E., MOTA, A., BORGES, A., NUNES, S. & SALGADO, D. 2017. Microbleeds and cavernomas after radiotherapy for paediatric primary brain tumours. *J Neurol Sci,* 372**,** 413-416.

QI, D., HAO, C., LEQUAN, Y., LEI, Z., JING, Q., DEFENG, W., MOK, V. C., LIN, S. & PHENG-ANN, H. 2016. Automatic Detection of Cerebral Microbleeds From MR Images via 3D Convolutional Neural Networks. *IEEE Trans Med Imaging,* 35**,** 1182-1195.

SCHEID, R., PREUL, C., GRUBER, O., WIGGINS, C. & VON CRAMON, D. Y. 2003. Diffuse axonal injury associated with chronic traumatic brain injury: evidence from T2*-weighted gradient-echo imaging at 3 T. *AJNR Am J Neuroradiol,* 24**,** 1049-56.

SHAMS, S., MARTOLA, J., CAVALLIN, L., GRANBERG, T., SHAMS, M., ASPELIN, P., WAHLUND, L. O. & KRISTOFFERSEN-WIBERG, M. 2015. SWI or T2*: which MRI sequence to use in the detection of cerebral microbleeds? The Karolinska Imaging Dementia Study. *AJNR Am J Neuroradiol,* 36**,** 1089-95.

SIMONYAN K, Z. A. 2015. Very deep convolutional networks for large-scale image recognition. *arXiv pre-print server*.

TONG, K. A., ASHWAL, S., HOLSHOUSER, B. A., SHUTTER, L. A., HERIGAULT, G., HAACKE, E. M. & KIDO, D. K. 2003. Hemorrhagic shearing lesions in children and adolescents with posttraumatic diffuse axonal injury: improved detection and initial results. *Radiology,* 227**,** 332-9.

VAN DEN HEUVEL, T. L., VAN DER EERDEN, A. W., MANNIESING, R., GHAFOORIAN, M., TAN, T., ANDRIESSEN, T. M., VANDE VYVERE, T., VAN DEN HAUWE, L., TER HAAR ROMENY, B. M., GORAJ, B. M. & PLATEL, B. 2016. Automated detection of cerebral microbleeds in patients with Traumatic Brain Injury. *Neuroimage Clin,* 12**,** 241-51.

VERNOOIJ, M. W., VAN DER LUGT, A., IKRAM, M. A., WIELOPOLSKI, P. A., NIESSEN, W. J., HOFMAN, A., KRESTIN, G. P. & BRETELER, M. M. 2008. Prevalence and risk factors of cerebral microbleeds: the Rotterdam Scan Study. *Neurology,* 70**,** 1208-14.

VISWANATHAN, A., GUICHARD, J. P., GSCHWENDTNER, A., BUFFON, F., CUMURCUIC, R., BOUTRON, C., VICAUT, E., HOLTMANNSPÖTTER, M., PACHAI, C., BOUSSER, M. G., DICHGANS, M. & CHABRIAT, H. 2006. Blood pressure and haemoglobin A1c are associated with microhaemorrhage in CADASIL: a two-centre cohort study. *Brain,* 129**,** 2375-83.

WENZ, H., WENZ, R., MAROS, M., EHRLICH, G., AL-ZGHLOUL, M., GRODEN, C. & FÖRSTER, A. 2017. Incidence, Locations, and Longitudinal Course of Cerebral Microbleeds in European Moyamoya. *Stroke,* 48**,** 307-313.

WERRING, D. J., COWARD, L. J., LOSSEFF, N. A., JÄGER, H. R. & BROWN, M. M. 2005. Cerebral microbleeds are common in ischemic stroke but rare in TIA. *Neurology,* 65**,** 1914-8.

エーザイ株式会社編：「レケンビ（レカネマブ）適正使用ガイドライン」2024年

日本医学放射線学会編： アルツハイマー病の抗 Aβ 抗体薬の投与に関する脳 MRI 診断指針 2024 年.