造影心臓 MRI を用いた心筋パーフュージョン 定量解析のための左室心筋領域自動設定法

夏目貴弘¹, 小林洋平², 中野雅浩², 北川覚也³, 石田正樹³, 郷古泰昭⁴, 佐久間肇³, 市原 隆¹

1藤田保健衛生大学医療科学部放射線学科 2同大学院保健学研究科 3三重大学医学部附属病院中央放射線部 4㈱AZE

緒 言

虚血性心疾患における心筋虚血の診断には心 筋パーフュージョンの評価が必要であり、ゴー ルドスタンダードとして負荷心筋 single photon emission computed tomography (SPECT) が用いられている. 近年, 心疾患診断における MRI の臨床応用が広がり,造影ダイナミック MRI による心筋パーフュージョンの評価が可 能となり, adenosine triphosphate (ATP) を 用いる薬剤負荷心筋パーフュージョン MRI に より,視覚的評価において負荷心筋 SPECT と 同等以上の診断能が得られることが報告されて いる1)~4). これらの結果は視覚的評価に基づい ているので,客観性に乏しい.一方,心臓核医 学では自動定量解析ソフトウェアが広く利用さ れており,再現性の高い定量解析結果に基づい て診断が行われている5). 負荷心筋パーフュー ジョン MRI 画像に客観的かつ再現性の高い診 断を可能とするために,自動定量解析ソフト ウェアが望まれる.パトラックプロット解析を 用いた心筋パーフュージョンの定量解析のため には左室内腔および左室心筋領域に手動で関心 領域を設定し、パトラックプロットの直線近似 範囲を決定しなければならない. 負荷心筋パー

フュージョン MRI 画像を用いた自動定量解析 ソフトウェアの開発において、これらの処理を 自動化する必要があり、特に左室心筋領域の関 心領域設定にはほとんどの処理時間と多大な労 力が必要である.これは負荷心筋パーフュー ジョン MRI 検査では安静,負荷時の画像に対 して関心領域の設定を行うため、解析対象とな る画像が数百枚となってしまうためである.こ れまで左室心筋領域を設定するために多く方法 が提案されてきたが、心筋パーフュージョン MRI 画像では Fig. 1 に示すように撮像タイミ ングによって造影剤濃度が刻々と変化するた め, 心筋輪郭設定に最適な造影タイミングの画 像を視覚的に判断して選択する必要があっ $c^{6)\sim9)}$.また左室の位置や計算領域を限定する ための画像マスクの設定などの操作が必要な場 合が多く,完全に自動化された左室心筋領域の 自動決定方法が広く普及していないのが現状で ある.

そこで、本研究の目的は負荷心筋パーフュー ジョン MRI 画像を用いた定量解析の際、最も 処理時間を必要とする左室心筋領域設定のため の自動化アルゴリズムの開発を行い、得られた 左室心筋の輪郭を手動にて設定した輪郭と比較 し、両者の左室心筋輪郭より算出した心筋血流

 $\neq - \mathcal{P} - \mathcal{F}$ cardiac MRI, myocardial perfusion, automatic analysis, quantitative analysis, myocardial contour

日磁医誌 第32巻4号 (2012)



Fig. 1. Typical Images from a first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI study

値を比較することである.

方 法

1. 対象

対象は三重大学医学部附属病院の倫理委員会の承認を得られ、虚血性心疾患が疑われて薬剤 負荷心筋パーフュージョン MRI 検査を施行した19 症例(年齢 67.8±8.5 歳,男性16 名,女性3 名)とした.

2. 使用装置および撮像プロトコール

MRI 装置には Achieva 1.5 Tesla Nova Dual (Philips 社製), 5-element cardiac coil を使用 した. 撮像シーケンスには saturation recovery balanced turbo field echo シーケンス (繰り返 し時間=3.0 ms, エコー時間=1.5 ms, フリッ プ角度=40 度, 有効視野=36×32 cm, スラ イス厚=8 mm, 収集マトリックス=192×154, SENSE factor=2, データ収集時間=210 ms, 90 度パルスから画像読み出しの中心までの時 間=200 ms) を用いて撮像し,造影剤には gadolinium-diethylenetriamin pentaacetic acid (Gd-DTPA) (マグネビスト, バイエル薬品社 製)を使用した. すべての撮像はベクトル心電 図による心電図同期を行い,可能な限り息止め をして行った.

薬剤負荷心筋パーフュージョン MRI 検査は 以下の手順で行った.1)造影剤の信号飽和補 正のため、10 倍に希釈した Gd-DTPA (0.005 mmol/kg) を注入速度 4.0 ml/s にて投与し, 生理食塩水 20 ml による後押しを行い撮像す る¹⁰⁾. 2) ATP による薬剤負荷を行いながら Gd-DTPA (0.05 mmol/kg) を注入速度 4.0 ml/ s にて投与し,生理食塩水 20 ml による後押し を行い投与し,負荷時の心筋パーフュージョン 撮像を行う.3) 安静時において負荷時と同じ 条件で造影剤を投与し,撮像を行う.安静時の 撮影は薬剤負荷撮影の終了後,少なくとも 10 分以上経過してから行った.

3. 画像解析法

撮像した心筋パーフュージョン MRI 画像を パーソナルコンピュータへ転送し, MATLAB R2010a (MathWorks 社製) を用いて我々が開 発したソフトウェアにより心筋自動輪郭抽出を 行った.また手動による心筋領域の設定および パトラックプロット解析には医用ワークステー ション VirtualPlace (AZE 社製) を用いた.

全症例において心筋パーフュージョン MRI 画像を観察し,呼吸性移動により左室位置が移 動を開始する時間を計測し,撮影開始後20秒 以内に呼吸性移動が生じている症例を解析対象 から除外した.また心電図同期不良が生じてい る症例についても除外した.

我々が開発した心筋自動輪郭抽出アルゴリズ ムの処理の流れを Fig. 2 に示す.心筋パー フュージョン MRI 画像の撮像開始から 20 秒

2012年5月28日受理 2012年8月1日改訂

別刷請求先 〒470-1192 愛知県豊明市沓掛町田楽ヶ窪 1-98 藤田保健衛生大学医療科学部放射線学科 夏目 貴弘



Fig. 2. Flow chart of image analysis

間の息止めができている画像を用いて,temporal maximum intensity projection (TMIP) 画像を作成した¹¹⁾. TMIP 画像に対して最大 画素値の40%を閾値として閾値処理を行い, 残った領域をピクセル集団ごとにラベリング し,左室内腔領域のピクセル集団の平均座標よ り左室内腔位置を決定した(Fig.3).算出さ れた左室内腔位置における信号強度(SILV)を 用いてTMIP 画像を再度 SILVの40%を閾値と して閾値処理を行い,得られた左室内腔位置を 用いて左室内腔以外の領域を除去し,左室内腔 のみを抽出した.得られた左室内腔領域から左 室内腔の重心を算出し,重心から左室内腔辺縁 までの距離を1度ごとに360度分算出し,circumferential profile 曲線を作成した.作成し た circumferential profile 曲線に対して逐次的 バターワースフィルター処理を行った.逐次的 バターワースフィルター処理とは Fig.4 に示 すように,circumferential profile 曲線に対し て(1)式で表されるバターワースフィルター処 理(オーダー:10,カットオフ周波数:0.0070 cycles/pixel)を行い,処理前と比較する.

ここで BF(f) は周波数 f cycles/pixel におけ るフィルター係数, f_eはカットオフ周波数 (cycles/pixel), n はオーダーである.その結 果,バターワースフィルター処理後の左室内腔 輪郭が処理前の輪郭よりも左室重心側となった 場合には処理前の輪郭に置換し,再度,同条件 のバターワースフィルター処理を行う.そして 処理前後の輪郭を比較し,処理後の輪郭が処理 前の輪郭よりも左室重心側となった場合には処 理前の輪郭に置換し,バターワースフィルター 処理を行うというように,処理後の輪郭が処理 前の輪郭に外接するまで処理を繰り返す.逐次 的バターワースフィルター処理によって作成さ れた輪郭を左室内膜の輪郭とした.

左室心筋の信号強度を計測するために左室内 膜の輪郭の1ピクセル外側の線上に位置する 画素の信号強度から左室心筋の信号強度 (SImyo)および標準偏差(SDmyo)を算出した. 左室内膜の輪郭から外側に向かって信号強度を 走査し,信号強度が左室心筋の平均信号強度か ら標準偏差の2倍の範囲外(SImyo±2SDmyo) となる点を左室外膜の輪郭とした.左室外膜の 輪郭に対して,バターワースフィルター処理



Fig. 3. Detection of left ventricular cavity position

(オーダー:10, カットオフ周波数:0.0070 cycles/pixel)を行い,左室外膜の輪郭を決定 した(Fig.5).左室心筋輪郭の自動設定のた めに使用した閾値やバターワースフィルターの オーダー,カットオフ周波数は代表的な症例を 用いて経験的に決定したものである.

本法によって得られた左室内膜と外膜の輪郭 を用いて医用ワークステーションによりパト ラックプロット法を用いた心筋血流の定量解析 を行い, American Heart Association (AHA) の定める 17 セグメントのうち心尖部のセグメ ントを除外した 16 セグメントにおいて心筋血 流値を算出した¹⁰⁾. このときパトラックプ ロットの直線近似範囲に呼吸性移動が生じてい る画像が含まれる場合には解析対象より除外し た.

また、本法を適用した同症例群に対して、心臓 MRI 画像の読影の経験が豊富な放射線科医 と心筋パーフュージョン MRI 画像解析の経験 を有する診療放射線技師の2名によって、手 動により左室心筋領域の輪郭設定を行い、自動 設定の場合と同様にパトラックプロット法を用 いた心筋血流の定量解析を行い、各セグメント の心筋血流値を算出した.

4. 評価方法

1) 左室心筋輪郭設定時間

本法による自動化により,解析時間がどの程 度短縮されたか評価するために,ワークステー ションを用いた左室心筋輪郭の手動設定と本法 による自動設定に要する時間の計測を行った. このとき,安静時と負荷時の両検査の画像に対 して左室心筋輪郭を設定する時間をそれぞれ計 測し,合計時間を1症例あたりの左室心筋輪 郭設定時間とした.

2) 視覚的評価

設定した左室心筋領域内に左室心筋以外の領 域がわずかでも含まれていると、心筋血流値が 誤って算出される.そのため、本法により設定 された左室心筋領域に左室および右室内腔や肺 などの心筋以外の組織が含まれているかどうか 視覚的に評価した.

3) 心筋面積による評価

左室心筋領域が心筋領域内に広く設定されて いるか評価するために本法と手動設定により設 定された左室心筋領域の面積を算出した.左室 心筋面積の算出は各スライスにおいて行い,全 スライスを合計して全心筋面積を算出した.ま た手動により設定された左室心筋輪郭と本法に より自動抽出された輪郭内の面積との間に有意 差があるかどうか評価するために paired-t test を行った.p値が 0.05 未満の場合に有意差あ りとした.

4) Circumferential profile 曲線の平均差分率に よる評価

手動により設定された左室心筋輪郭と本法に より自動抽出された輪郭を比較するため,次式

心筋血流 MRI における左室心筋領域自動設定法



Fig. 4. Schema of the iterative Butterworth filter processing

を用いて circumferential profile 曲線の平均差 分率(CP_{md})を算出した.

$$CP_{md} = \sum_{\theta=1}^{360} \frac{|CP_{manual}(\theta) - CP_{auto}(\theta)|}{CP_{manual}(\theta) \times 360} \times 100 ~(\%) \cdots (2)$$

ここで $CP_{manual}(\theta)$ は角度 θ における左室内腔 の重心から手動にて設定した左室心筋輪郭まで の距離であり、 $CP_{auto}(\theta)$ は角度 θ における左 室内腔の重心から本法により自動抽出された左 室心筋輪郭までの距離である. 左室心筋内膜お よび外膜の輪郭について、それぞれ(2)式を用



Fig. 5. Generation of epicardial contour

いて平均差分率を算出し,両者の平均を左室心 筋輪郭の平均差分率とした.

5) 心筋血流值評価

本法による自動解析を用いて算出した心筋血 流値と手動による解析により算出された安静時 と負荷時の心筋血流値は paired-t test およびピ アソンの相関係数により、有意差があるかどう か評価を行った. p 値が 0.05 未満の場合に有 意差ありとした. また Bland-Altman 解析を行 い,得られた心筋血流値の差を評価した. Bias は両方法から算出された心筋血流値の各セグメ ントにおける差の平均値とし, limits of agreement は 95% 信頼区間内に収まっているか評価 するため bias - 1.96SD から bias + 1.96SD ま でとした. ここで SD は心筋血流値の差の標準 偏差とした. さらに手動による解析結果の再現 性を評価するために5 症例について2 回心筋 血流値を算出し、2回の測定結果の平均差分率 および差分率の標準偏差を算出した.2回の手 動による解析は1回目の解析終了後,少なく とも1か月以上間隔を空けて2回目の解析を 行った.

結 果

全19症例において2症例を心電図同期不良 により解析対象より除外した.解析対象とした 17症例において撮影開始から呼吸性移動が生 じ始めた時間は安静時において34.6±17.2 秒,負荷時においては24.6±12.2秒であった.このうち4症例(23.5%)では撮影開始から20秒以内に呼吸性移動が生じ,それ以外の1症例(5.9%)ではパトラックプロットの直線近似範囲内の時間において呼吸性移動が生じたため,合計5症例(29.4%)において本法を適応することができなかった.また左室心筋輪郭設定に要した時間は手動設定では61.1±5.8分であり,本法による自動設定では1.9±0.1分となり,59.2±5.8分の短縮が認められた.

本法が適用可能であった 12 症例において, 視覚的評価では自動設定された左室心筋領域は 左室および右室内腔や肺などの心筋以外の組織 を含むことなく,左室心筋領域内に設定されて いた.また左室心筋面積は手動設定では 31.6 ± 6.2 cm² となり,本法による自動設定では 34.7 ± 6.6 cm² となった.Paired-t test の結 果,p値は 5.9×10^{-8} となり,本法により設定 された左室心筋領域の面積は手動よりも有意に 大きくなった.Circumferential profile 曲線に よる比較では 12 症例における平均差分率 (CP_{md})は $8.5 \pm 0.5\%$ であった.本法により自 動設定された左室心筋輪郭と手動により設定さ れた輪郭との比較結果の代表症例を Fig. 6 に 示した.

本法による自動設定された左室心筋輪郭より 算出した心筋血流値と手動にて設定した左室心 筋輪郭より算出した心筋血流値間において paired-t test を行った結果,安静時では p=

心筋血流 MRI における左室心筋領域自動設定法



Apical level

Mid level

Basal level

Fig. 6. Comparison of the automatically generated myocardial contour and manually set contour shown for apical level, mid level and basal level slices a : Manually set myocardial ROI. b : Automatically set myocardial ROI.

0.998, 負荷時では p=0.650 となり, 有意差は 認められなかった. また両群は安静時において 直線式 y=0.987x+1.44, ピアソンの相関係数 は 0.995 となり, 負荷時においては直線式 y=0.992x+1.17, ピアソンの相関係数は 0.990 と なり, 非常に強い相関を示した (Fig. 7).

Bland-Altman 解析の結果を Fig. 8 に示した.本法と手動により設定された左室心筋輪郭を用いて算出した心筋血流値の間の bias は安静時において-0.18 ml/100 g/min,負荷時では 0.58 ml/100 g/min となり,ほぼ bias は 0 であった.また Limits of agreement は安静時では -14.6 ml/100 g/min から 14.3 ml/100 g/min,負荷時では -34.8 ml/100 g/min から 36.0 ml/100 g/min となった.さらに手動による解析の再現性の評価において 2 回の手動による心筋血流算出結果の平均誤差率は 3.8±4.1%であった.

考 察

本研究において我々は TMIP に基づいて左 室の位置決定および心筋輪郭を抽出する方法の 開発を行った.本研究で作成した TMIP 画像 は各画素において 20 秒間の最大値を代入した 画像であり、1画像で右室や左室内腔、心筋が 造影剤によって信号が増強された画像を作成す ることができる.これにより、輪郭抽出に最適 な画像を選択する作業を省略することができ, 心筋パーフュージョン定量解析の際に最も処理 時間を必要とする左室心筋領域の自動設定が可 能となった.また手動による左室心筋輪郭の設 定時間と本法の処理時間の比較を行うと、59.2 ±5.8 分の短縮が認められ、操作者への負担の 大幅な軽減が期待できると考えられた.本法で は自動解析のため、解析結果において操作者間 での差異が生じることはなく、心筋パーフュー ジョン MRI 画像の定量解析の再現性向上に非



Fig. 7. The correlation between American heart association (AHA) regional myocardial blood flow (MBF) estimates in 12 subjects computed by manual and automatic myocardial region of interest (ROI) setting in rest (a) and stress (b) study.



Fig. 8. Bland-Altman analysis of myocardial blood flow (MBF) of rest and stress study between manual and automatic myocardial region of interest (ROI) setting. a : In the rest study, bias was -0.18 ml/100 g/min and limits of agreement was from -14.6 to

14.3 ml/100 g/min. b : In the stress study, bias was 0.58 ml/100 g/min and limits of agreement was from -34.8 to 36.0 ml/100 g/min.

常に有用であると考えられた.

視覚的評価では自動設定された左室心筋領域

は左室および右室内腔や肺などの心筋以外の組 織を含むことなく心筋領域内に設定されてい た. また本法により設定された左室心筋領域の 面積は手動で設定された領域の面積よりも有意 に大きかった.この原因として,手動で左室心 筋輪郭を設定する場合、左室や右室内腔、肺な どの心筋以外の組織を含まないように注意深く 設定すると, 左室心筋領域を狭く設定してしま う可能性が挙げられる.しかし、本法では左室 心筋の平均信号強度および標準偏差を算出し, 輪郭検出に用いているため、左室心筋以外の信 **号強度を有する組織を含まないように、心筋辺** 縁まで広く心筋領域を設定することが可能であ る. そのため本法により設定された左室心筋領 域の面積が手動で設定した心筋領域の面積より も有意に広くなったと考えられた.以上より, 本法では手動による輪郭設定では除外される可 能性がある左室心筋の辺縁部分を含むことがで き、より広い左室心筋領域を評価できる可能性 があると考えられた.

心筋血流値評価では本法と手動で設定された 心筋輪郭を用いて算出した心筋血流値との間に 有意差は認められず,ほぼy=xの関係となっ た.また Bland-Altman 解析の結果より,本法 と手動により解析から算出された心筋血流値を 比較した結果,biasはほぼ0となった.この ことから,手動により設定された左室心筋領域 より算出された心筋血流値とほぼ一致してお り,本法の臨床応用への可能性が示唆されたと 考えられた.

本研究では息止めが十分に可能な症例のみを 対象に検討を行った.しかし,本研究において 17 症例中5 症例(29.4%)では呼吸性移動の ために本法の適用ができなかった.これらの症 例においても左室心筋輪郭の自動抽出を可能と するため,左室の呼吸性移動を補正する必要が ある.我々は現在,Wongらによって報告され た normalized mutual information に基づいて 左室の呼吸性移動を補正する方法を本法に導入 し¹²⁾,呼吸性移動により解析できなかった症 例にも左室心筋輪郭自動抽出アルゴリズムを適 用できるように開発を行っていく予定である.

結 論

新たに開発した左室心筋領域の自動設定アル ゴリズムは心筋パーフュージョン MRI の定量 解析に要する時間を大幅に短縮し,再現性の高 い定量解析を日常臨床に導入できる可能性が示 唆された.

文 献

- Ishida N, Sakuma H, Motoyasu M, Okinaka T, Isaka N, Nakano T, Takeda K: Noninfarcted myocardium: correlation between dynamic firstpass contrast-enhanced myocardial MR imaging and quantitative coronary angiography. Radiology 2003; 229: 209–216
- 2) Schwitter J, Wacker CM, van Rossum AC, et al.: MR-IMPACT : comparison of perfusion-cardiac magnetic resonance with single-photon emission computed tomography for the detection of coronary artery disease in a multicentre, multivendor, randomized trial. Eur Heart J 2008 ; 29 : 480–489
- Wolff SD, Schwitter J, Coulden R, et al. : Myocardial first-pass perfusion magnetic resonance imaging : a multicenter dose-ranging study. Circulation 2004; 110 : 732–737
- 4) Ishida M, Sakuma H, Kato N, Ishida N, Kitagawa K, Shimono T, Yada I, Takeda K: Contrast-enhanced MR imaging for evaluation of coronary artery disease before elective repair of aortic aneurysm. Radiology 2005; 237: 458–464
- 5) Germano G, Kiat H, Kavanagh PB, Moriel M, Mazzanti M, Su HT, Van Train KF, Berman DS: Automatic quantification of ejection fraction from gated myocardial perfusion SPECT. J Nucl Med 1995; 36: 2138–2147
- 6) Tarroni G, Corsi C, Antkowiak PF, Veronesi F, Kramer CM, Epstein FH, Lamberti C, Patel AR, Mor-Avi V : Clinical validation of an automated technique for MRI based quantification of myocardial perfusion. IEEE Transac Comput Cardiol 2011; 38: 837–840
- 7) Pack NA, Vijayakumar S, Kim TH, McGann CJ,

DiBell EVR : A semi-automatic software package for analysis of dynamic contrast-enhanced MRI myocardial perfusion studies. IEEE Transac Comput Cardiol 2009; 36 : 269–272

- 8) Corsi C, Veronesi F, Lamberti C, Bardo DME, Jamison E, Lang RM, Mor-Avi V: Automated frame-by-frame endocardial border detection from cardiac magnetic resonance images for quantitative assessment of left ventricular function: validation and clinical feasibility. J Magn Reson Imaging 2009; 29: 560–568
- 9) Tarroni G, Patel AR, Veronesi F, Walter J, Lamberti C, Lang RM, Mor-Avi V, Corsi C: MRI-based quantification of myocardial perfusion at rest and stress using automated frame-byframe segmentation and non-rigid registration. IEEE Transac Comput Cardiol 2010; 37:1–4
- 10) Ichihara T, Ishida M, Kitagawa K, Ichikawa Y, Natsume T, Yamaki N, Maeda H, Takeda K, Sakuma H: Quantitative analysis of first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MRI using a Patlak plot method and blood saturation correction. Magn Reson Med 2009; 62: 373–383
- 11) Wilson SR, Jang HJ, Kim TK, Iijima H, Kamiyama N, Burns PN: Real-time temporal maximum-intensity-projection imaging of hepatic lesions with contrast-enhanced sonography. AJR Am J Roentgenol 2008; 190: 691–695
- 12) Wong KK, Yang ES, Wu EX, Tse HF, Wong ST : First-pass myocardial perfusion image registration by maximization of normalized mutual information. J Magn Reson Imaging 2008; 27: 529–537

Automatic Generation of Myocardial Contour Using Contrast-enhanced Cardiac MR Imaging for Myocardial Perfusion Analysis

Takahiro NATSUME¹, Youhei KOBAYASHI², Masahiro NAKANO², Kakuya KITAGAWA³, Masaki ISHIDA³, Yasuaki GoKO⁴, Hajime SAKUMA³, Takashi ICHIHARA¹

¹School of Health Sciences and ²Graduate School of Health Sciences, Fujita Health University 1–98 Dengakugakubo, Kutsukake-cho, Toyoake, Aichi 470–1192 ³Department of Radiology, Mie University Hospital ⁴AZE, Ltd.

We developed a method to generate the myocardial contour automatically using first-pass contrastenhanced magnetic resonance (MR) imaging. We extracted the myocardial region by setting the algorithm based on the temporal maximum intensity projection and Butterworth filter processing of automatically generated myocardial regions of interest (ROI). We tested the method in 19 clinical patients undergoing first-pass contrast-enhanced myocardial perfusion MR imaging with a 1.5-tesla scanner in the resting state and during pharmacological stress. We visually evaluated the myocardial ROIs generated by this method, compared them with ROIs set manually by a radiologist and radiological technologist ; used the automatic and manual myocardial ROIs to calculate myocardial blood flow (MBF) derived by the Patlak plot method; and used linear regression and Bland-Altman analyses to compare MBF measured between the 2 mthods. The myocardial ROIs generated automatically contained no area of nonmyocardial tissue wider than that in manually set ROIs. Agreement was excellent between MBFs measured using the ROIs set automatically and manually (rest: y = 0.987x +1.44, r = 0.995; stress : y = 0.99x + 1.17, r = 0.990). Setting myocardial ROIs in the rest and stress datasets required 1.9 ± 0.1 minutes using the automatic method and 61.1 ± 5.8 minutes when done manually, so processing time was shorter using the automated method. The method's clinical usefulness is apparent in its speed and strong agreement in MBF measurement with the manual method. The reduction in processing time may allow quantitative MR perfusion imaging to become a routine clinical procedure.