

モデルベース位置合わせによる動物気胸肺の変形解析

小林晃太郎[†] 中尾恵[†] 徳野純子[‡] 陳豊史[‡] 伊達洋至[‡] 松田哲也[†]

[†] 京都大学大学院情報学研究科 〒606-8501 京都市左京区吉田本町

[‡] 京都大学医学部附属病院呼吸器外科 〒606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54

E-mail: [†] kkobayashi@sys.i.kyoto-u.ac.jp, {megumi, tetsu}@i.kyoto-u.ac.jp

[‡] {jtokuno, fengshic, hdate}@kuhp.kyoto-u.ac.jp

あらまし イメージング機器の進歩により、肺領域では微小肺結節が複数発見される機会が増加している。手術時に肺は虚脱し結節の位置が変化するため、気胸変形のモデル化や結節位置同定が望まれているが、これまでに肺領域全体の解析例は報告されていない。本研究では気胸変形における肺表面と内部構造の変位の関係性の解析を目的に、動物生体肺を対象に肺表面と気管支の位置合わせを行った。気胸変形の前後では胸郭内部に空間が生じ、CT値も大きく変化する特徴を踏まえ、肺表面と欠損を含む中心線に対応したモデルベースの位置合わせ手法を提案する。本手法を11例のビーグル犬から撮像された含気時と虚脱時の生体肺データに適用し、肺表面と中心線についてそれぞれ平均4.0mm、2.8mmで位置合わせ可能であることを確認した。変位解析の結果、肺門からのユークリッド距離と変位に概ね線形の傾向がみられた。

キーワード 気胸変形, モデルベース位置合わせ, 腫瘍位置同定, 肺

Analysis of pneumothorax deformation for in vivo animal lungs using model-based registration

Kotaro Kobayashi[†] Megumi Nakao[†] Junko Tokuno[‡] Toyofumi F. Chen-Yoshikawa[‡]

Hiroshi Date[‡] and Tetsuya Matsuda[†]

[†]Dept. of System Science, Graduate School of Informatics, Kyoto University.

Yoshida Honmachi, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8501 Japan

[‡]Dept. of Thoracic Surgery, Kyoto University Hospital. 54 Shogoinkawahara-cho, Sakyo-ku, Kyoto, 606-8507 Japan

E-mail: [†] {kkobayashi,} @sys.i.kyoto-u.ac.jp, {megumi, tetsu}@i.kyoto-u.ac.jp

[‡] {jtokuno, fengshic, hdate}@kuhp.kyoto-u.ac.jp

Abstract Recent advance of imaging techniques enables to visualize minute lung nodules in the early stage cancer. The position of the nodules changes while surgery due to deaeration. This study was performed to analyze pneumothorax deformation of animal lungs for development of intraoperative guidance of minute lung cancer. To address registration problem for large deformation with intensity shifts, we proposed model-based registration that can register both surface and centerline model. The registration results were evaluated using target registration error on the lung surface and centerline model, the registration error was within 4.0mm and 2.8 mm on average respectively. We found that the relationship between displacement of surface and bronchus and the distance from the pulmonary hilum were mostly liner.

Keywords pneumothorax deformation, model-based registration, tumor localization, lung

1. はじめに

イメージング機器の進歩によって、肺領域では微小結節が発見される機会が増加しており、その外科的治療として患者の身体的負担を軽減できる胸腔鏡下外科手術が多く実施されている。術前CT画像が撮影され、すべての結節の位置を把握した後に手術が実施されるが、術前において肺は含気状態である。手術時には肺が虚脱し、結節の位置は変化するため、術中の結節位置を医師が正確に把握することは困難である。手術時

に複数の微小結節の位置を正確に推定することができれば、切除範囲を限定でき肺機能の温存が可能となることが期待される。これまでに肝切除術などを対象としたモデル開発[1, 2]は多数試みられている。呼吸器領域においては呼吸に伴う肺の変形[3-5]が主に着目されてきたが、気胸変形を対象とした変形解析の報告はあまり知られていない。気胸変形では肺領域内の気体含有量が変形前後で大きく変化するため、CT値の分布は含気時と虚脱時で大きく異なる[6]。加えて、肺は非

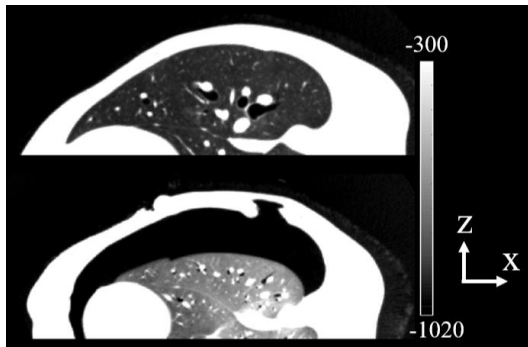


図 1. ビーグル犬生体肺の内圧制御による含気時と虚脱時の CT 画像, 上: 含気時(14cmH₂O), 下: 虚脱時(2cmH₂O)

常に柔らかい臓器であり, 局所的に大きな変形が生じ, 胸壁と肺間に大きな空間ができる[7]. 気胸変形はこれらの特徴を有するため, 画素値を特徴量として用いるイメージベースの位置合わせ手法では, 高精度な位置合わせを行うことは難しい課題の一つである.

これまでに, 術中の結節位置推定を目的に位置合わせや変形モデルに関する研究が報告されている. Nakamoto らは, 術前と術中の CT 画像から抽出した肺領域の表面データを対象に, ランドマークベースの位置合わせ手法を提案している[8]. Uneri らは術前と術中の CBCT 画像を用いて気管支の変位解析を行った[6]. 気胸変形に伴う CT 値の変化に対応するために, モデルベースの位置合わせとイメージベースの位置合わせを組み合わせた手法を提案している. 気管支の中心線を対象に分岐点マッチングを利用し, 大局的な位置合わせを行った後に画像位置合わせによって局所的な位置合わせを行っているが, 肺表面の位置合わせ精度については評価していない. 小林らは, 術前の CT 画像と, 摘出肺の計測により作成した肺の物理モデルを構築し, 有限要素法に基づく気胸変形のシミュレーションを報告している[9]. 我々は肺表面データを対象とした位置合わせ手法の提案と肺表面の変位解析を行った[7]. さらに動物摘出肺を対象とした気胸変形の肺表面と気管支の変位解析を行った[10]が, 気管支については数点の分岐点に対する手動の計測にとどまっております. 局所的な解析に留まっている. これらのように, 気胸変形の表面または, 内部構造のみの変位の解析や, 変形シミュレーションについて報告されているが, 気胸変形における肺領域全体の解析例や統計的な変形モデルの開発例はまだ知られていない.

本研究は, 手術時における微小肺結節の位置同定を目標に, 気胸肺の統計的変形モデルの開発を目指している. 本稿では, その前段階として気胸変形の知見を得るために, ビーグル犬の左生体肺を対象に, 肺表面と内部構造の一つである気管支の変位の関係性の解析

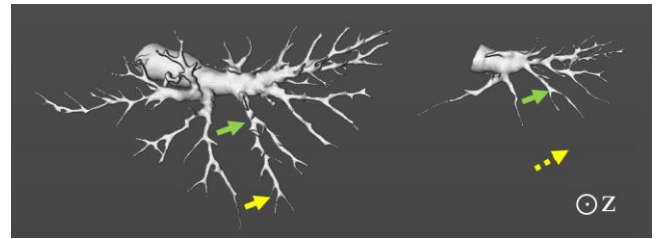


図 2. 抽出された気管支のラベルデータ, 左: 含気時, 右: 虚脱時

を目的とする. これまでに, 局所的に変形の大きい形状や臓器領域の境界が不明瞭な形状に対して, モデルベースの位置合わせが有効であることが報告されている[11]. 気胸変形においても, 肺表面に局所的に大きな変形が起こり, CT 値も変化するためモデルベースの位置合わせを採用した. 特に CT 値の差によって欠損が生じた気管支を対象とした位置合わせを可能とするために, Piecewise Affine (PWA) 変換[12]を拡張した評価関数を提案する. また, 提案手法を用いて変位を算出し, 肺表面と気管支の変位の関係性について調査した.

2. 方法

2.1. 動物生体肺データ

京都大学動物実験施設でビーグル犬 11 体の左生体肺に挿管し, 右側臥位で気管支内圧 14cmH₂O (含気時) と 2cmH₂O (虚脱時) の三次元 CT 画像を撮像した. なお, 本実験は「研究機関等における動物実験等の実施に関する基本指針(平成 18 年文部科学省告示第 71 号)」に則り, 京都大学動物実験委員会の承認の下で実施された. 図 1 に撮影された含気時と虚脱時の CT 画像を示す. 空気量の差から CT 値が大きく異なり, 画像のコントラストが変形前後で大きく変化している. また, 虚脱時の胸郭内部に大きな空間が生じている.

次に, 三次元 CT 画像から富士フィルム社製 Synapse VINCENT を用いて肺の上葉, 下葉, 気管支の三次元ラベリングを行い, 肺表面の表面データを Poison surface reconstruction[13]により作成し, 表面データの頂点数, 三角形要素数をそれぞれ 250, 502 に統一した. 気管支の中心線データは Vascular Modeling Toolkit[14]を用いてラベルデータから変換した. これらはソフトウェア内で自動的に処理される. 計測された 11 体のデータのうち 1 例において, 正しく肺内圧が制御されていなかったため, 10 例を解析対象とした. 10 体のデータを case i ($i=1, 2, \dots, 10$)とする. 表 1 に含気時と虚脱時の中心線データの分岐点数を示す. 分岐点の数は虚脱時の方が含気時より少ない. 図 2 に CT 値を閾値として抽出された含気時と虚脱時のラベルデータを示す. 気胸変形の前後では空気量の変化により CT 値が異なり,

表 1 中心線データの分岐点数

Case	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
含気時 (14cmH ₂ O)	58	63	65	72	62	77	97	69	67	90
虚脱時 (2cmH ₂ O)	44	62	40	36	49	30	31	39	43	60

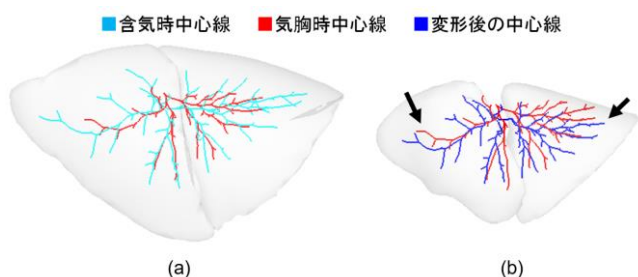


図 3. 肺表面の変位を中心線に線形補間して得られた位置合わせ結果, (a) 含気時の肺表面及び中心線, (b) 表面変位補間後の中心線

虚脱時の中心線には含気時に比べて欠損が生じ、解剖学的構造が一対一に対応していない箇所が存在する。そのため、単純に中心線の分岐点や端点同士をマッチングする方法では、誤った対応を得ることとなる。

2.2. 問題設定

本研究では、含気時の形状を虚脱時の形状に位置合わせを行い、含気時の形状の頂点と、虚脱時の形状に位置合わせされた形状の頂点の移動ベクトルの大きさを変位量として算出する。

先行研究で用いた位置合わせ手法[10]を用いて肺表面の位置合わせ後、内部変位を線形に補間し中心線を変形させた結果を図3に示す。含気時と虚脱時の中心線が一致すれば、肺表面と中心線の変形は一樣とみなせるが、図3内の矢印に示すように、変形後の中心線と虚脱時の中心線にはずれが生じており、肺表面と気管支は一樣に変形しているとは限らない。しかし、補間前と比較して変形後の中心線の方が、中心線間のずれは小さくなっている。この結果から、気胸変形における肺表面と気管支の変位の関係に以下の二つの特徴があると仮定した。

- 肺表面と気管支の変形は非一樣である
- 肺表面と気管支の変形は空間的に連続している

本研究では、これらの肺表面と気管支間の特徴に基づいて、肺領域が空間的に連続かつ滑らかに変形するという制約の中で肺表面を変形させ、互いに欠損が生じていない箇所において中心線が可能な限り一致する変形を目指すべき位置合わせとして設定した。

図4に制約の導入の有無によって得られる位置合わせ結果の違いを示す。変位に制約を導入しない場合は、

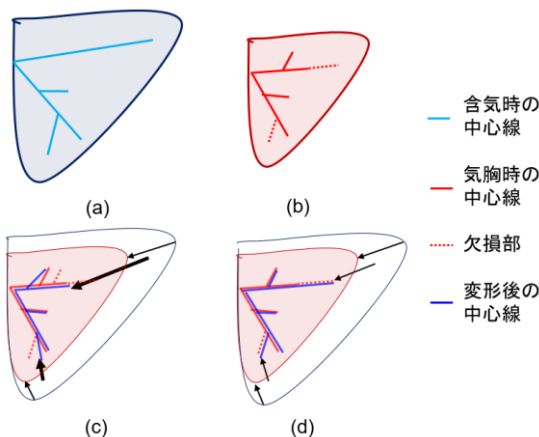


図 4. 欠損のある中心線位置合わせにおける変位制約の導入, (a) 含気時, (b) 虚脱時, (c) 空間的に滑らかなでない変形, (d) 空間的に滑らかな変形

欠損が生じている中心線領域に対して、中心線間の距離が小さくなるように変形し、誤った対応が得られる可能性がある。一方で、空間的に滑らかな変形であることを要請する場合は、互いに欠損のない箇所の対応は得られつつ、欠損部においても肺表面と内部構造が空間的に連続で滑らかな変形が得られ、近似的な変位算出の達成が期待できる。

2.3. 提案手法

肺表面は既存の方法[7]により、含気時と虚脱時で一対一に対応を推定することが可能である。また、中心線においても、部分的には対応をとることが可能である。そこで、肺表面の対応関係を利用し、空間的に連続かつ滑らかに変形させるという制約下で、可能な限り中心線間の距離を小さくするような位置合わせ手法を提案する。

肺表面の対応関係を用いて欠損を伴う中心線の位置合わせを行うため、本研究では、PWAに基づくモデルベースの位置合わせ方法を採用し、肺領域全体において空間的に連続かつ滑らかな変形が実現できるように、PWAの評価関数を拡張した。

本研究では、アフィン変換によって大局的な位置合わせを行った後に、PWAを用いて局所的な位置合わせを行うことを想定し、評価関数を検討する。PWAにおいて達成すべき変形として、次の3点を満たした変形を求めることとした。

- 含気時と虚脱時の肺表面間の距離が小さい
- 含気時の中心線と欠損部を除く虚脱時の中心線間の距離が小さい
- 肺表面と内部は空間的に滑らかに変形する

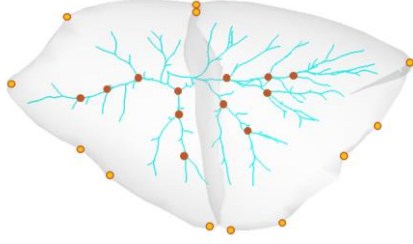


図 5. 評価点の一例

それぞれの評価値を E_s , E_c , E_{smooth} として算出し、これらの線形和である評価関数 E を最小化するモデル形状を求める。提案する評価関数 E を式(1)に示す。

$$E = E_s^2 + \alpha E_c^2 + \beta E_{smooth} \quad (1)$$

ここで、 α , β は重みであり $\alpha=0$ の時、中心線間の距離について考慮しない既存の手法となる。

E_s は含気時と虚脱時の肺表面間の距離を評価する評価値であり、含気時と虚脱時の表面間距離の平均値として式(2)のように定義した。

$$E_s = \frac{1}{2} \{d(S_{inf}, S_{def}) + d(S_{def}, S_{inf})\} \quad (2)$$

ここで、 $d(X, Y)$ はモデル X から見たモデル Y までの平均距離、 S_{inf}, S_{def} はそれぞれ含気時、虚脱時の表面データである。

E_c は含気時と虚脱時の中心線間の距離を評価する評価値である。肺表面と同様に含気時の中心線から虚脱時の中心線までの距離を算出すると、欠損により対応がない箇所において距離が算出され、正確に評価がなされない。表 1 から含気時の分岐点数が虚脱時の分岐点数より多いため、虚脱時に抽出されている中心線領域は、含気時にも抽出されていると仮定し、虚脱時の中心線から見た含気時の中心線までの距離の平均値として式(3)のように定義した。

$$E_c = d(C_{def}, C_{inf}) \quad (3)$$

ここで、 C_{inf}, C_{def} はそれぞれ含気時、虚脱時の中心線である。

E_{smooth} は肺表面と内部の変形の空間的な滑らかさを評価する評価値である。肺領域が空間的に滑らかな変形が達成している状態は、分割された空間の変形勾配が小さくなっている状態である。アフィン変換によってすでに含気時と虚脱時の形状間で大局的な位置合わせを行っている場合は、PWA における分割空間は大きく変形しないことが想定される。従って、 E_{smooth} は分割空間を構成する格子の辺について、PWA により空間変形させる前の辺の長さの変形された辺の長さの差の絶対値の平均値とし、式(4)のように定義した。

表 2. 位置合わせ結果 [平均値±標準偏差]

	従来手法	提案手法
表面間距離平均値 [mm]	0.23 ± 0.04	0.36 ± 0.28
ハウドルフ距離 [mm]	0.85 ± 0.30	1.2 ± 0.90
中心線間距離平均値 [mm]	3.9 ± 1.05	1.4 ± 0.30
中心線間距離最大値 [mm]	12.4 ± 3.8	7.5 ± 1.2
表面 TRE [mm]	4.1 ± 3.5	4.0 ± 4.2
中心線 TRE [mm]	5.2 ± 2.7	2.8 ± 2.1

$$E_{smooth} = \frac{1}{N} \sum_{k=0}^N |l_k - l'_k| \quad (4)$$

ここで、 N は分割空間を構成する格子の辺の数、 l は PWA における分割空間を構成する格子の辺の長さ、 l' は変形後の辺の長さである。

3. 実験

本研究では、10 例の動物生体肺を対象に従来手法と提案手法における位置合わせ精度を比較した。次に、位置合わせにより肺表面と中心線の頂点の変位を算出し、肺表面と気管支の変位の関係性の解析を行った。

3.1. 位置合わせ精度の比較評価実験

本実験では、式(1)において $(\alpha, \beta) = (0, 2.0)$ とした従来手法と $(\alpha, \beta) = (2.0, 2.0)$ とした提案手法における位置合わせ誤差の比較を行った。前実験より PWA における空間分割数は $4 \times 4 \times 4$ とした。位置合わせの評価方法については、位置合わせ対象である虚脱肺の表面と中心線の両方を正確に表現できているかを定量する指標として、変形後の表面と虚脱時の表面の表面間距離の平均値、ハウドルフ距離、虚脱時の中心線から含気時の中心線までの距離の平均値、最大値を用いた。また、式(5)に示す評価点の Target Registration Error (TRE) を、肺表面と中心線に対してそれぞれ評価した。

$$TRE = |\hat{p} - v'| \quad (5)$$

ここで、 \hat{p} は含気時と真に対応している虚脱時の頂点座標、 v' は位置合わせにより得られた変形後の形状の頂点座標である。CT 画像や形状モデルからは、含気時と虚脱時で真に対応している点を厳密に得ることはできない。そこで、 \hat{p} は含気時と虚脱時の形状間で目視で対応していると考えられる箇所を手動でポイントングすることにより取得した虚脱時の頂点座標を用いた。評価点は肺表面と中心線分岐点のそれぞれに対して最大 12 点ずつとした。設定した評価点の一例を図 5 に示す。

典型例として case1 の位置合わせ結果を図 6 に示す。図 6 内の矢印に示す箇所において、従来手法より提案手法の方が、視覚的に中心線間のずれが小さい位置合

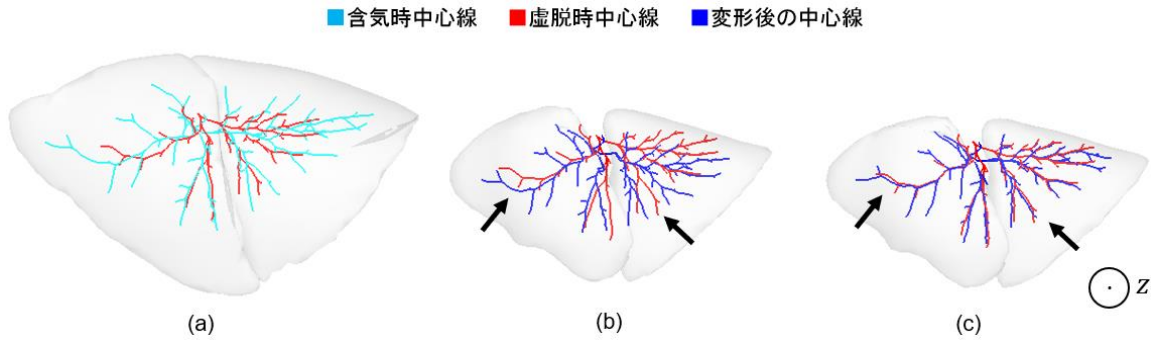


図 6. case1 の位置合わせ結果, (a) 含気時の肺表面及び中心線と位置合わせ対象となる虚脱時の中心線, (b) 従来手法による位置合わせ結果, (c) 提案手法による位置合わせ結果

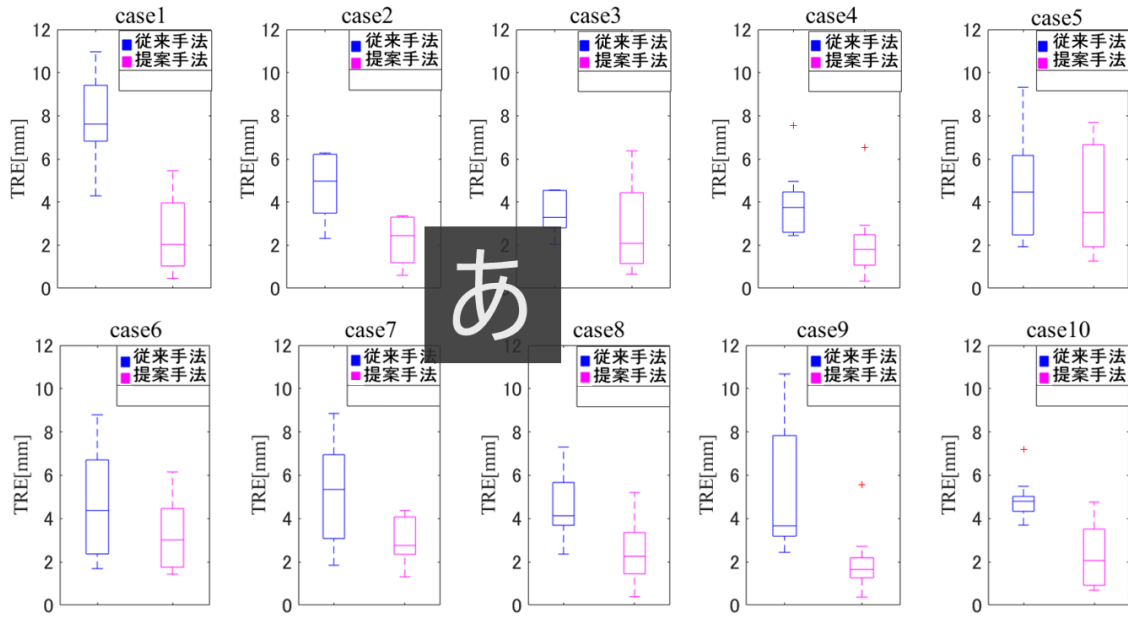


図 7. 10 例の中心線 TRE の箱ひげ図

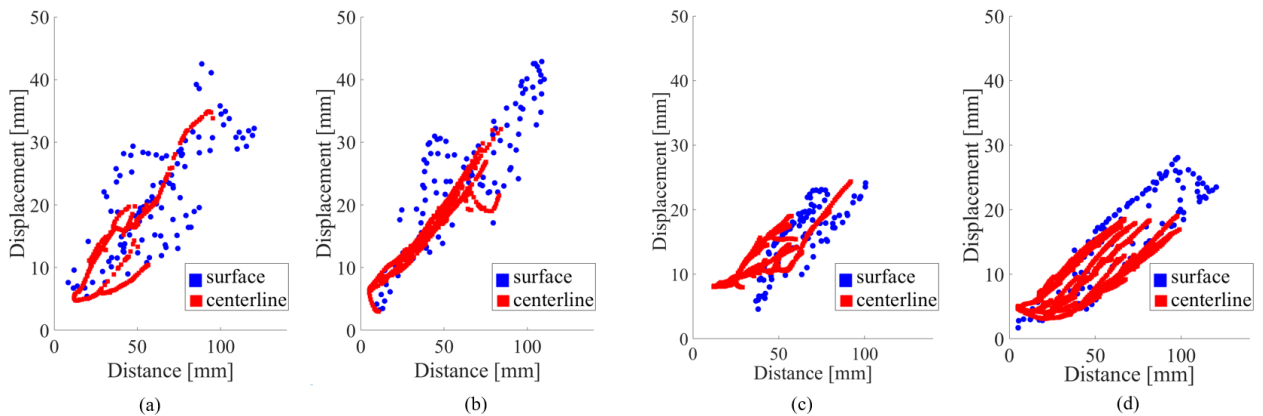


図 8. 含気時の肺門部からの計測点までのユークリッド距離に対する肺表面と気管支の変位 (a) case9 上葉, (b) case9 上葉, (c) case10 上葉, (d) case10 下葉

合わせが達成されている. 位置合わせによる 10 例の中心線の TRE を図 7 に示す. すべての例において, 提案手法が従来手法より小さい誤差で位置合わせが達成されていることを確認した. 10 例の表面間距離の平均値, ハウズドルフ距離, 中心線間距離の平均値, 最大値,

肺表面と中心線の TRE を表 2 に示す. 従来手法と提案手法を対象に, Wilcoxon 順位和検定を行った結果, 肺表面間距離の平均値, ハウズドルフ距離, 肺表面の TRE には有意差はみられなかったが, 中心線間距離の平均値, 最大距離, 中心線の TRE については有意差がみら

れた。提案手法により肺表面と中心線において TRE 平均で 4.0mm.2.8mm で位置合わせ可能であることを確認した。

3.2. 肺表面と気管支の変位の関係性

本実験では、表面と気管支の変位の関係性を調査した。図 6 における $-z$ 方向の表面は胸腔と接しており、摩擦の変位への影響が無視できない。そこで、表面データの頂点のうち法線ベクトルが $+z$ 方向の頂点のみを解析対象とし、気管支の変位の関係性との解析を行った。変位の関係性を検討するために、含気時の肺門部から計測頂点までのユークリッド距離に対する肺表面と中心線の変位量を重ねてプロットした。図 8 に典型例として、case9, case10 について変位をプロットした結果を示す。肺表面と中心線の変位はおよそ肺門部からのユークリッド距離に線形に増加している傾向があるが、case ごとに肺表面と中心線の変位分布には、ばらつきがみられた。

4. おわりに

本研究では、気胸変形の変位の解析を目的に、ビーグル犬の左生体肺を対象に肺の表面データと欠損部を含む気管支の中心線を対象とした位置合わせ手法の提案と変位解析を行った。肺領域が空間的に連続かつ滑らかに変形するという制約を加えた評価関数を用いた提案手法により、肺表面の位置合わせ誤差は従来手法と同程度のまま、欠損部を含む中心線を TRE 平均 2.8mm で位置合わせ可能であることを確認した。ユークリッド距離に対する肺表面と気管支の変位の関係性を解析した結果、肺表面と気管支の変位は肺門からのユークリッド距離対して概ね線形の傾向がみられたが、case ごとに肺表面と中心線の変位分布には、ばらつきがみられた。今後は、肺表面と気管支の変位の関係性をより多角的な観点で解析する予定である。

謝辞

本研究は、AMED 産学連携医療イノベーション創出プログラム (ACT-M) 「気胸変形肺に対応した微小結節の術中同定法」の助成による。

文 献

[1] Suwelack S, Rohl S, Bodenstedt S, Reichard D, Dillmann R, Santos TD, Mair HL, Wagner M, Wunsch J, Kennigott H, Muller BP, Speidel S: Physics-based shape matching for intraoperative image guidance. *Med Phys*, Vol. 41, Issue. 10, pp. 111901, 2014.

[2] Nakao M, Minato K: Physics-based interactive volume manipulation for sharing surgical process. *IEEE Trans. on Info. Tech. in Biomed*, Vol. 14, No. 3, pp. 809-816, 2010.

[3] Yang D, Lu W, Low DA, Deasy JO, Hope AJ, El Naqa I: 4D-CT motion estimation using deformable image registration and 5D respiratory motion modeling. *Med Phys*, Vol. 35, Issue. 10, pp. 4577-4590, 2008.

[4] Nakao M, Kawashima A, Minato K, Kokubo M: Simulating lung tumor motion for dynamic tumor-tracking irradiation. *IEEE Nuclear Science Symposium and Medical Imaging Conference*, pp. 4549-4551, 2007.

[5] Nakamura M, Nakao M, Matsuo Y, Mukumoto N, Iizuka Y, Yokota K, Mizowaki T, Hiraoka M: Application of a feature-based tracking algorithm to kV X-ray fluoroscopic images toward marker-less real-time tumor tracking. *Medical Physics*, 43(6), pp. 3636, 2016.

[6] Uneri A, Nithianathan S, Schafer S, Otake Y, Stayman JW, Kleinszig G, Sussman MS, Prince JL, Siewerdsen JH: Deformable registration of the inflated and deflated lung in cone-beam CT-guided thoracic surgery, Initial investigation of a combined model and image-driven approach. *Med Phys*, Vol. 40, No. 1, pp. 4951-1979, 2012.

[7] Nakao M, Tokuno J, Chen-Yoshikawa T, Date H, Matsuda T: Surface Deformation analysis of collapsed lungs using model-based shape matching. *Int J Comput Assist Radiol Surg*, 71, pp.36-40, 2019.

[8] Nakamoto M, Aburaya N, Sato Y, Konishi K, Yoshino I, Hashizume M, Tamura S: Thoracoscopic surgical navigation system for cancer localization in collapsed lung based on estimation of lung deformation. *Med Image Comput Comput Assist Interv (MICCAI)*, pp. 68-76, 2007.

[9] 小林洋, 吉澤愛子, 岡本敦, 宮下朋之, 山川 宏, 藤江正克: 腫瘍の位置提示ナビゲーションシステムへの応用を目的とした肺の虚脱シミュレーション. *日本コンピュータ外科学会誌*, 12, pp. 13-21, 2010.

[10] 小林晃太郎, 中尾恵, 徳野純子, 陳豊史, 伊達洋, 松田哲也: 動物摘出肺を対象とした脱気変形の解析, *電子情報通信学会技術報告 (MI)*, Vol. 119, No. 51, pp.53-58, 2019.

[11] Kim J, Valdes-Hernandez Mdel C, Royle NA, Park J: Hippocampal shape modeling based on a progressive template surface deformation and its verification. *IEEE Trans. on Medical Imaging*, Vol. 34, No. 6, pp. 1232-1261, 2015.

[12] Pitiot A, Bardinet E, Thompson PM, Malandain G: Piecewise affine registration of biological images for volume reconstruction. *Medical Image Analysis*, Vol. 10, Issue 3, pp. 465-483, 2006.

[13] Kazhdan M, Bolitho M, Hoppe H: Poisson surface reconstruction. *Symposium on Geometry Processing*, pp. 61-70, 2006.

[14] L. Antiga and D. A. Steinman, *Vascular Modeling Toolkit*. Jan. 26, 2009 [Online]. Available: <http://www.vmtk>.