

令和元年5月30日現在

機関番号：21601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09964

研究課題名(和文) PET/MRを利用したFDGによる認知症診断精度の向上

研究課題名(英文) Improvement of dementia diagnosis accuracy by FDG using PET / MR

研究代表者

南部 武幸 (Nambu, Takeyuki)

福島県立医科大学・公私立大学の部局等・助手

研究者番号：60706662

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：本研究はFDGによる認知症診断精度が統合型PET/MR装置を利用した場合に向上するか、特徴的な3点に着目して検討を行った。第一に皮質分離のための部分容積効果であるが、MR画像は皮質の分離に適した画像であるため、CT画像を使用した場合に比べ精度の向上が確認できた。第二に真の同時収集による体動補正効果については、体動があった場合に皮質を分離したデータでは影響が出現し、体動補正を行った場合は体動が無い場合と同等まで影響を減らすことを確認した。第三に減弱補正に使用される骨の描出であるが、UTE法のみでは骨描出が完全ではなく、パターン法を組み合わせた場合は過補正になるため、更なる改善が必要となった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

PET/MR装置が世に登場してから10年弱が経過している。この装置が従来のPET/CT装置に比べての優位性については様々な議論があった。その中で我々はPET/MR装置の大きな3つの特徴に着目し、近年先進医療Bに採択されたFDG-PETによる認知症診断との親和性について検討した。その結果、PET/MR装置を使用することで皮質におけるFDGの定量精度が向上することが示されたが、逆に減弱補正についてはPET/CT装置と同等の補正が行われていないことが確認できた。しかしこの減弱補正の問題が解決すれば他の優位性が際立ち、PET/MR装置の高い定量性が認知症の早期および病期診断の一助になると考えられる。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined whether the diagnostic accuracy of dementia by FDG could be improved by using the integrated PET / MR scanner or by focusing on three distinctive points.

First of all, although it is a partial volume effect for cortical separation, since the MR image is an image suitable for cortical separation, the accuracy has been improved compared to the case of using CT images. Second, with regard to the effect of motion correction by true simultaneous collection, the effect appeared in the data that separated the cortex when there was motion. However, it was confirmed that the influence was reduced to the same level as the case without body movement when body movement correction was performed. Third is the depiction of bones used for attenuation correction, but the UTE method alone did not complete bone depiction. It was also confirmed that over-correction occurs when the pattern method is combined. Therefore, further improvement was needed.

研究分野：核医学技術学 PET検査技術学 医用画像工学

キーワード：PET/MR 減弱補正 体動補正 部分容積効果 核医学 PET定量 MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 厚生労働省の発表によれば、2010年252万人だった認知症患者数は25年後の2035年には1.8倍の約445万人に増加するとの予想がされていた。よって迅速なる認知症の鑑別および病期の確定が必要となった。

(2) 従来の認知症診断のバイオマーカーとして、研究レベルではアミロイド沈着、タウ介在神経障害、そして臨床レベルでは脳血流などをイメージングしていたが、糖代謝もその中の一つと考えられていた。しかし糖代謝をイメージングするFDG-PETは腫瘍分野で保険適用ではあったが、認知症診断としては保険収載されていなかったことから、平成26年度先進医療BとしてFDG-PETによるアルツハイマー型認知症の鑑別診断が承認されることとなった。

(3) PET画像によって認知症の糖代謝を測定する場合、特に脳各領域における灰白質の放射能を測定する必要がある。また測定するためには様々な補正・解析を行う必要があるが、PET/CT装置のCT画像だけでは皮質の分離は困難であることが知られていた。しかし当時本邦初となるPET/MR装置が導入されていた本学であれば、同時収集されたMR画像を用いて灰白質の分離を行い、より定量精度を向上させることが出来るのではないかと考えた。

### 2. 研究の目的

(1) 本研究のそもそもの発端は前述したように平成26年度先進医療Bとして、FDG-PETによるアルツハイマー型認知症の鑑別診断が承認されたことにある。この場合に使用されるPET装置は一般的に普及しているPET/CT装置である。しかし本学で稼働しているPET/MR装置を使用すれば、その特徴的な利点により認知症診断の精度向上に大きくつながると考えた。

(2) 本研究では特に重要と思われる利点2点、灰白質分離のための部分容積効果補正(PVC)と真の同時収集による体動補正効果について取り上げ、その具体的な検証を行うことで認知症の診断精度向上につながることを証明するということが第一の目的である。

(3) しかしPET/MR装置を使用する上で大きな問題点も生じる。従来のMRIは原理的に骨の描出が非常に難しいが、頭蓋骨が描出されていないと頭部における正しい減弱補正を行うことが出来ない。しかし本学のPET/MR装置は不完全ではあるがUltrashortTE法(UTE法)により骨の描出が可能なので、それによる減弱補正法を使用し、灰白質の値がPET/CT装置で測定された値と同等になるように改良を加えていくことが第二の目的となる。

### 3. 研究の方法

(1) 本研究におけるPET/MR装置を使用した場合の利点の立証であるが、ファントム並びボランティアの撮像から得られたデータにより行った。灰白質分離のための部分容積効果補正(PVC)については主にボランティアのデータを使用し、PETと同時に撮像したMRIの3Dデータより灰白質を分離して、PET画像とフィッティングすることで優位性の検証を行った。

(2) 次に真の同時収集による体動補正効果であるが、ボランティアの撮像時に頭部を固定した場合と固定具を外して自由にした場合の2種類のデータを取得し、且つ固定具を外して自由にした場合においては体動のあった状態のデータと体動を補正した場合のデータを作成して、その効果の比較検討した。この場合に通常の白質を含めた領域分けのほか、にて分離した後領域分けを行った場合についても検証を行った。また自作のファントムにおいても体動補正効果の検討を行った。

(3) MRIのデータを使用する骨描出については、過去に脳PET/MRを施行した患者でRAW DATAが残っており、2015年以前にUltrashortTE法(UTE法)にて減弱補正もおこなっていたデータを使用した。このデータが元々装置の持つ減弱補正法のデータであり、このあとUTE法の改良や違った方法が加えられた毎に、その都度LAW DATAより新しい方法で画像の再構成を行い、得られたデータから比較検討を行うものとした。

### 4. 研究成果

(1) 灰白質分離のための部分容積効果補正(PVC)については、7名の撮像協力を得て解析を行った。灰白質の抽出にはSPM12を使用し、すべてのPETおよびMR画像を標準の脳フォーマットに変換した。PET画像のPVCはMR画像からセグメント化された灰白質画像および白質画像を用いて、Muller-Gartner法によって行なった。その結果、従来の方法でSUVを測定した場合よりも、すべての脳領域においてPVCによるSUVの増加が示された。しかし、ほとんどが灰白質の領域となる小脳と海馬傍回においてはSUV

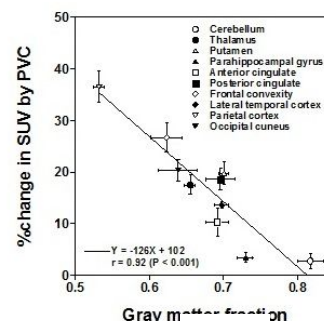


図1

の変化は観察されなかった。灰白質を分画した PVC による SUV の変化率は、PVC を含まない SUV と比較して有意な正の相関が観察された（図 1）。

(2) また灰白質を抽出するプログラムについても考察した。上記で用いられた SPM12 以外に最近脳科学研究で話題となっているフリーソフトウェア FreeSurfer を用い、得られた灰白質分画でマスクした AAL テンプレートを関心領域とし、各領域の SUV 値及び%CoV をセグメンテーション方法間で比較した。結果、方法間で SUV 値に最大で 30.0%の差がみられた[前部帯状回 SUV: SPM12:  $6.14 \pm 0.57$  ; FreeSurfer:  $7.66 \pm 0.84$ ]。%CoV に有意差はみられなかった。このことより PET/MR データから PVC を考慮して測定する場合において、MR セグメンテーション方法により定量値が異なってくる可能性が示唆された。

(3) 真の同時収集による体動補正効果についても、上記 7 名について研究の方法にて述べたプロトコルで撮像を行い、解析した。この補正技術については詳述しないが、MR 側で EPI にて同時収集されたデータの特徴量を抽出し、PET 画像と比較、位置補正情報を付加するというものである。結果として、まず被験者に体動が見られなかった場合、通常の PET 画像と体動補正をおこなった PET 画像とでは差異はみられず、過補正等は発生していないことが確認できた。体動のあった被験者についてはこちらから指示をせず自然な状態で撮像を行なったため、様々な体動となった。傾向として頭が傾く（回転する）ような体動は前頭葉領域の放射能濃度が増加もしくは低下するが、体動補正をおこなう事によって改善する方向へと増減していた。顎が上下するような体動については後頭葉、頭頂葉領域において放射能濃度の低下が見られたが、体動補正をおこなう事によって増加していることが確認でき、補正の効果があることを示すことが出来た（図 2）。逆に考察すれば、体動のある場合の測定で、補正をしない状態だった場合、今回の研究では最大 8%の誤差となることが分かった。なお、この研究では角度にして $\pm 8^\circ$ 長さにして $\pm 2\text{cm}$ 以上は補正できず、ブレのような小さな体動についても補正することは出来なかったことを付け加える。

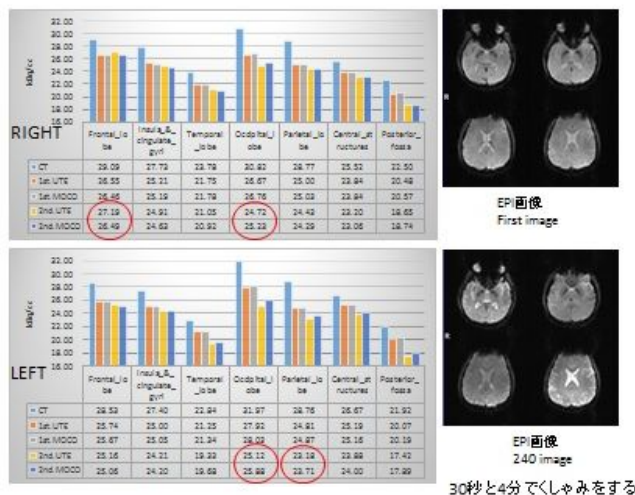


図 2

(4) また体動補正の精度について自作のファントムを使用し測定を行った。比較対象として同じ体動補正を謳う PET/CT 装置で使用される体動補正方法と比較を行った。PET/CT 装置の体動補正には Polaris という光学式トラッキング装置を用いた体動補正システムを使用したため、それを有する研究協力者の島津製 PET/CT 装置を使用した。この体動補正法は赤外線を被写体に取り付けたマーカーが反射し、それを検知することで動きを測定している。結果として PET/CT 装置の体動補正に比べて精度が低くなることが確認された。これは PET/MR 装置では MR 画像により被写体の動きを測定しているが、この画像のピクセルサイズが  $3.8 \times 3.8\text{mm}$  と大きく、光学式トラッキング装置の $\pm 0.5\text{mm}$ 、 $0.3^\circ$ の精度に及んでいないことが原因と思われる。このことがブレのような小さな体動について補正出来ない一因になっていると考えられた。

(5) MRI の UltrashortTE 法（UTE 法）で骨描出を行うことによる減弱補正法であるが、当初提示された画像は頭蓋骨が不連続で菲薄化しており、減弱補正効果も十分ではなかった。この後、Z-Streak アーチファクト対策としてコイル感度の弱いところにおけるノイズ状の情報を含めないように、感度マスクを用いて不要な情報にマスクを行うことでアーチファクトによる画像の乱れを低減させることや、Gradient delay Correction にて k-space を放射状に収集す

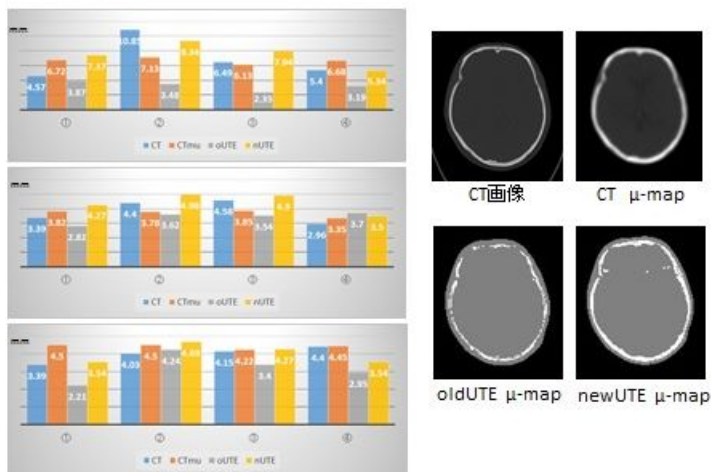


図 3

る際にシステム応答の遅れによる k-space 中心のずれをシステムのキャリブレーションデータを元に補正するなどして MR 画質の改良を行った。これにより見た目上、頭蓋骨の骨厚や連続性の描出に改善が見られた(図3)。このことにより以前の UTE 法による減弱補正効果に比べ、改良された UTE 法では概ね 10%程度の放射能濃度の上昇はあったが、PET/CT 装置で行われているような頭蓋骨の減弱補正効果には至らなかった(図4)。

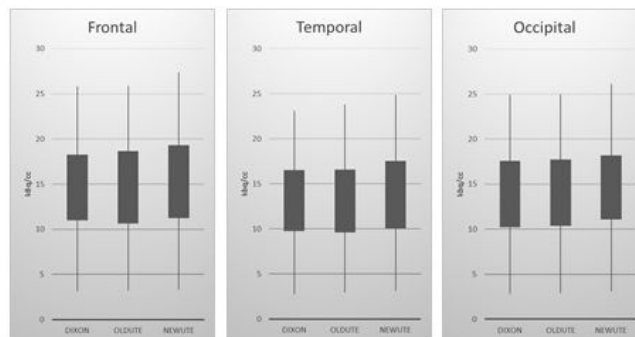


図 4

(6) このことより、さらなる改良を試みた。2017 年後半に UTE 法のみでは PET/CT 装置と同等の骨厚および減弱補正効果が得られないと判断し、UTE 法で描出した頭蓋骨などに事前に CT にて作成されたテンプレートを重ね合わせることで骨厚や連続性を担保するという考えに至った。この方法を用いると、かつて無いほど頭蓋骨の連続性は保たれるようになったが、骨厚が PET/CT 装置で作成された減弱補正マップよりも明らかに厚くなっていることを確認した(図5)。この新たな減弱補正法にて減弱補正を行った結果、骨厚が厚くなったことによる、予想通りの過補正傾向となり、特に頭蓋骨に近い領域の灰白質でその影響が顕著となった。これらのことから減弱補正効果には頭蓋骨の連続性は重要であるが、作られた骨厚の増減で減弱補正を行うことは困難であり、連続性が担保された減弱補正マップにおいて減弱補正係数を変更することで対処することが必要ではないかと考えた。

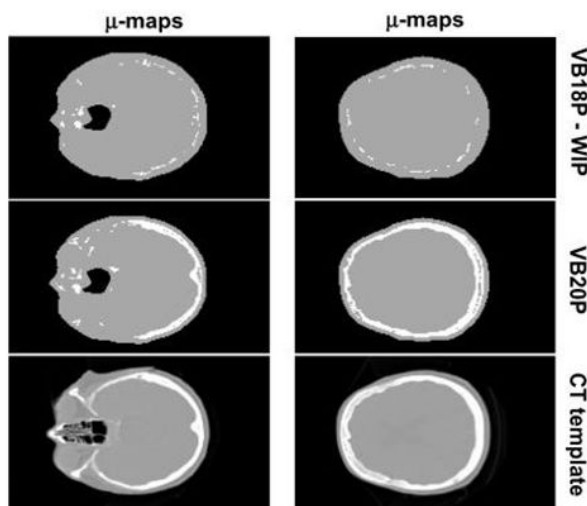


図 5

(7) 以上のことより、PET/MR 装置が持っている特徴を活かすことで、PET/CT 装置以上の精度で認知症診断が可能となることが示唆された。これは FDG-PET に限ったことではなく、認知症診断で現在多く用いられているアミロイド製剤や、PET での O ガス脳血流量定量でもその真価発揮するものと思われる。ただし、その原理上骨の描出が困難なため、減弱補正に問題が生じたままであり、残念ながら未だ解決策を見出すことは出来ていない。定量を想定する検査である以上、MR 画像ベースで減弱補正をした数値が、従来の PET/CT 装置の値と上手くフィッティングする手法をこれからも考えなくてはならない。

<引用文献>

松田博史：アルツハイマー病の画像診断 日老医誌 2012；49：425-430  
 Kato H.et.al,2008.MRI-based correction for partial-volume effect improves detectability of intractable epileptogenic foci on 123I-iomazeni I brain SPECT images. J Nucl Med 49, 383-389.  
 Bran J.et.al,2018. Accurate hybrid template-based and MR-based attenuation correction using UTE images for simultaneous PET/MR brain imaging applications.BMC Medical Imaging,DOI:https://doi.org/10.1186/s12880-018-0283-3

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 1 件)

Takato Inomata, Shoichi Watanuki, Hayato Odagiri, Takeyuki Nambu, Nicolas A. Karakatsanis, Hiroshi Ito, Hiroshi Watabe, Manabu Tashiro, Miho Shidahara, A systematic performance evaluation of head motion correction techniques for 3 commercial PET scanners using a reproducible experimental acquisition protocol, Annals of Nuclear Medicine, 査読有, 2019, DOI:https://doi.org/10.1007/s12149-019-01353-w

〔学会発表〕(計 6件)

南部 武幸, 頭部領域における新しくなった UTE 法による減弱補正の検討, 日本核医学技術学会総会学術大会, 2015 年

伊藤 浩, 脳機能イメージングにおける Biograph mMR の使用経験, 日本脳神経核医学研究会, 2016 年

南部 武幸, 頭部領域における PET/MR の体動補正 (BrainCOMPASS) の評価, 日本核医学技術学会総会学術大会, 2016 年

南部 武幸, リアルタイム体動補正について, 核医学画像解析研究会, 2016 年

松原 佳亮, PET/MRI における部分容積効果補正: MR セグメンテーション法の影響, 日本核医学会, 2017 年

猪又 高斗, 頭部 PET 体動補正精度の装置間比較, 日本核医学技術学会総会学術大会, 2018 年

〔図書〕(計 0件)

〔産業財産権〕

出願状況 (計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年:

国内外の別:

取得状況 (計 0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年:

国内外の別:

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名: 伊藤 浩

ローマ字氏名: (ITO, hiroshi)

所属研究機関名: 福島県立医科大学

部局名: 放射線医学講座

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 20360357

研究分担者氏名: 久保 均

ローマ字氏名: (KUBO, hitoshi)

所属研究機関名: 福島県立医科大学

部局名: 新医療系学部準備室

職名: 教授

研究者番号 (8桁): 00325292

(2)研究協力者

研究協力者氏名：松原 佳亮

ローマ字氏名：( MATSUBARA, keisuke )

研究協力者氏名：猪又 嵩斗

ローマ字氏名：( INOMATA, takato )

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。