

令和 3 年 6 月 22 日現在

機関番号：82502

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2020

課題番号：17K09077

研究課題名（和文）ダイナミック造影MRIの腫瘍診断におけるパターン認識を用いた血行動態マッピング

研究課題名（英文）Mapping of tumor circulatory function using time course pattern in DCE-MRI

研究代表者

生駒 洋子（IKOMA, Yoko）

国立研究開発法人量子科学技術研究開発機構・放射線医学総合研究所 分子イメージング診断治療研究部・主幹
研究員（定常）

研究者番号：60339687

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）：ダイナミック造影MRIを用いた腫瘍の血行動態の定量評価では、薬物動態解析の煩雑な計算が必要で定量精度も低く、実用的な解析法は確立されていない。そこで本研究では、従来の血液入力関数の代わりに筋肉を参照領域として用いる参照領域法を提案し、シミュレーションにより従来法より高い精度で血行動態パラメータが定量できることを示した。また、クラスタリング技術を用いることで、参照領域を自動的に抽出することもできた。これらの解析を汎用PC上で簡単な画面の操作によって行えるソフトウェアを開発し、前立腺腫瘍の造影MRIデータに応用したところ、腫瘍部位での血行動態の上昇を視覚的・定量的に評価することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では、ダイナミック造影MRIを用いた簡便かつ高精度な血行動態の定量法を確立し、その解析を汎用PC上で行うためのソフトウェアを開発した。本研究で開発した解析ソフトウェアでは、煩雑な作業や複雑なパラメータのセッティングを要しないため、薬物動態解析の経験が少ない臨床医や研究者でも使いやすく、臨床画像診断および臨床研究への普及が期待される。さらに、提案法により得られる血行動態パラメータを指標として用いることで、将来的には腫瘍の診断能向上や治療効果判定にも役立つものと期待される。

研究成果の概要（英文）：Dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) measures changes in the concentration of an administered contrast agent to quantitatively evaluate blood circulation in a tumor or normal tissues. We proposed a pharmacokinetic analysis based on the time course of a reference region, such as muscle, rather than arterial input function, and demonstrated that the proposed method could estimate the blood circulation parameter reliably. Our proposed method also could extract the reference region automatically using the clustering algorithm with three types of features based on the time course pattern of DCE-MRI and anatomical data. Finally, we developed a software for performing the proposed method easily using graphical user interface. We applied this method to studies of patients with prostate cancer. As a result, elevation of the blood circulation was evaluated visually and quantitatively in the tumor region. This method may be useful for evaluating tumor circulatory function in DCE-MRI studies.

研究分野：医用画像工学

キーワード：ダイナミック造影MRI 薬物動態解析 血行動態 クラスタリング 前立腺腫瘍

1. 研究開始当初の背景

ダイナミック造影 MRI は、対象組織における造影剤の濃度変化を画像化することで、血管新生により増加する腫瘍の血行動態を定量的に評価することができ、腫瘍の診断能向上や治療効果判定に役立つものと期待される。しかし、ダイナミック画像から血行動態を定量的に求めるにはコンパートメントモデルを用いた薬物動態学的解析が必要となり、入力関数となる血漿中造影剤濃度の時間濃度曲線を正確に得るのが難しく、計算が煩雑な上に定量精度は低い。さらに、定量解析を行うためのソフトウェアも少なく、ダイナミック造影 MRI の臨床画像診断での活用度は低い。そのため、ダイナミック造影画像から得られる血行動態を臨床診断に有効に活用するには、簡便かつ高精度で実用的な定量解析法を搭載した解析ソフトウェアの開発が望まれる。

2. 研究の目的

本研究では、ダイナミック造影 MRI を用いた簡便かつ高精度で実用的な血行動態の定量法を確立するとともに、汎用コンピュータで定量解析を行うためのソフトウェアを開発し、骨盤内腫瘍を対象にその有用性を検討する。

3. 研究の方法

(1) 参照領域を用いた血行動態定量法の確立

従来のコンパートメントモデル解析では、血漿中造影剤の時間濃度曲線を入力関数として用いるが、各被検者の実測データからこの血液入力関数を得るのは難しい。そこで、代わりに健常組織や筋肉といった参照領域の時間濃度曲線を入力関数に用いる参照領域法を提案した。この提案法では、腫瘍などの対象領域と筋肉などの参照領域の時間濃度曲線の関係から、両者の移行速度定数 (k_{ep}) の比を血行動態パラメータとして算出する (図 1)。

次に、コンピュータシミュレーションによって提案法の定量精度を検証した。理想的な血液入力関数と様々なモデルパラメータ値を与え、モデル式から腫瘍および筋肉の各時刻での造影剤濃度を計算した。このシミュレーションデータから、一般的な臨床検査で行われる時間分解能 15 秒、計 5 分のダイナミック撮像で得られる時間濃度曲線を疑似的に作成した。これらの時間濃度曲線において、血液入力関数を用いる従来法と参照領域法を用いて血行動態パラメータを推定し、シミュレーションで与えた真値と比較することで、定量精度を評価した。

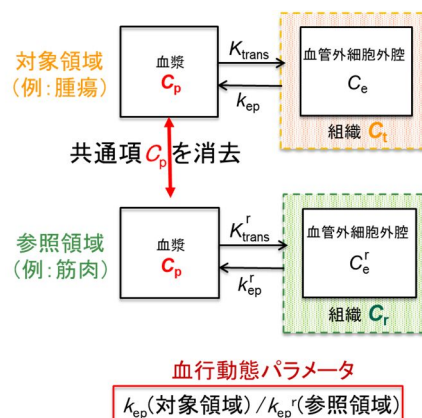


図 1: 参照領域を用いたコンパートメントモデル解析

(2) 参照領域の自動抽出法の開発

参照領域法では、参照領域となる筋肉などの領域を手動で選択する必要があるが、この作業は煩雑な上、客観性にも欠ける。そこで、参照領域を自動的に抽出する手法を検討した。

健常部位では造影剤が動脈から組織へ緩やかに取り込まれ、組織からの洗い出しも遅いのに対し、腫瘍部位では早期での造影剤の取り込みが多く洗い出しも早いため、両者の時間濃度曲線は異なるパターンを示す。そこで、ダイナミック造影 MRI 画像から、典型的な参照部位の濃度変化パターンを示す領域を参照領域として抽出した。ダイナミック造影画像から濃度変化パターンを表す特徴量を算出し、さらに T1 強調画像を解剖学的情報として加え、混合ガウスモデルを用いたクラスタリングを行った。これにより各画素を腫瘍、筋肉、脂肪、血管、その他組織を想定した 5 つの領域に分割し、筋肉クラスタに属する画素を参照領域として抽出した。

最後に、自動抽出および手動により得られた筋肉を参照領域として前立腺腫瘍 8 例の解析を行い、両者の血行動態パラメータを比較した。

(3) 血行動態マッピングソフトウェアの作製

本研究で確立した参照領域法によるダイナミック造影 MRI の定量解析を汎用コンピュータ上で簡単に行うことができるソフトウェアを開発した。このソフトウェアでは、入力画像やパラメータの設定、参照領域の選択などをグラフィカルユーザインターフェース (GUI) で行い、画素ごとに参照領域法で血行動態パラメータを算出し、結果を T1 強調画像上にマッピングして出力

する。本ソフトウェアを前立腺腫瘍のデータに応用し、ソフトウェアの有用性を評価した。

4. 研究成果

(1) 参照領域を用いた血行動態定量法の確立

コンピュータシミュレーションの結果、時間分解能 15 秒のダイナミック撮像データにおいて、血液入力関数を用いる従来法では血行動態パラメータが真値よりも過大評価された（図 2 左）。それに対し、参照領域法では、ほぼ真値に等しい値を得ることができた（図 2 右）。この結果から、参照領域法を用いることで、一般的な臨床検査で用いられる低い時間分解能の撮像でも、高い精度で血行動態パラメータを算出できることが示された。

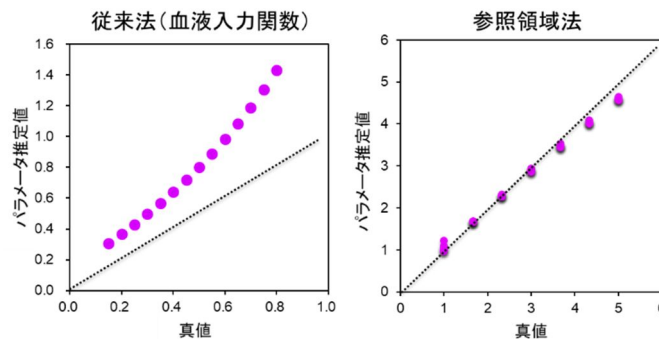


図 2: シミュレーションによる血行動態パラメータ推定精度の評価

(2) 参照領域の自動抽出法の開発

ダイナミック造影画像および T1 強調画像を用いたクラスタリングの結果、腫瘍、筋肉、脂肪、血管を異なるクラスタとして分類することができ、筋肉領域を自動的に抽出することができた（図 3）。また、自動抽出により得られた筋肉を参照領域として算出された血行動態パラメータは、手動で選択した筋肉の参照領域を用いた場合と良い相関を示した。この手法により、参照領域法での解析に不可欠な手動で選択領域を描く煩雑な作業が不要となり、客観的な関心領域を簡便に抽出することができるようになった。

(3) 血行動態マッピングソフトウェアの作製

開発したソフトウェアを用いることで、専門的な作業を行わず、GUI の簡単な操作で血行動態マップを容易に作成することができた。本ソフトウェアを用いて前立腺腫瘍の解析を行ったところ、腫瘍部位での血行動態パラメータの上昇を視覚的、定量的に評価することができた（図 4）。

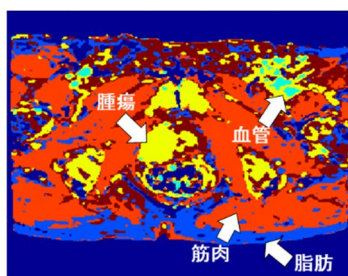


図 3: クラスタリングによる領域分割

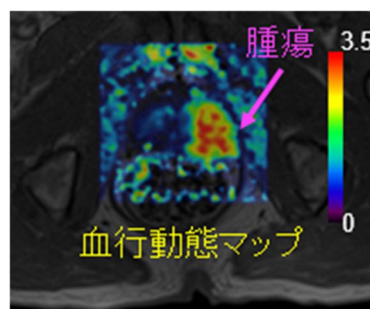


図 4: 前立腺腫瘍の血行動態マップ

本研究で確立した参照領域法により、従来法に比べ簡便かつ高い精度でダイナミック造影 MRI における腫瘍の血行動態を定量的に評価することが可能となった。また、本研究で開発したソフトウェアを用いることで、薬物動態解析や画像処理の経験が少ない医師や研究者でも簡単な操作で血行動態マップを作成することができるようになり、今後は臨床診断や臨床研究でのダイナミック造影 MRI の活用が期待される。本研究の成果は、将来的には腫瘍の診断や治療効果判定にも役立つものである。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Yoko Ikoma, Riwa Kishimoto, Yasuhiko Tachibana, Tokuhiko Omatsu, Goro Kasuya, Hirokazu Makishima, Tatsuya Higashi, Takayuki Obata, Hiroshi Tsuji	4. 巻 66
2. 論文標題 Reference region extraction by clustering for the pharmacokinetic analysis of dynamic contrast-enhanced MRI in prostate cancer	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 185-192
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2019.08.034	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 生駒洋子、立花泰彦、岸本理和、尾松徳彦、東達也、辻比呂志、小島隆行
2. 発表標題 ダイナミック造影MRIにおける血行動態マッピングのための汎用ソフトウェア開発
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 生駒洋子、小島隆行、立花泰彦、尾松徳彦、岸本理和、東達也、辻比呂志
2. 発表標題 ダイナミック造影MRIによる循環動態定量化における参照領域の自動抽出法の検討
3. 学会等名 第57回日本生体医工学学会大会
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 生駒洋子、小島隆行、立花泰彦、尾松徳彦、岸本理和、東達也、辻比呂志
2. 発表標題 ダイナミック造影MRIにおける濃度変化パターンに基づいた参照領域抽出法の検討
3. 学会等名 第36回日本医用画像工学会大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------