

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 31 日現在

機関番号：12601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26460721

研究課題名(和文) TractographyとfMRIを用いた運動及び言語関連神経描出による手術支援

研究課題名(英文) Surgical planning support by depicting motor and language fiber bundle using tractography and fMRI

研究代表者

鈴木 雄一 (Suzuki, Yuichi)

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師

研究者番号：70420221

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：MRI(拡散強調画像)を用いて脳内の交叉線維を描出するQBI法に高速撮像法を併用した際の神経描出画像の類似度を定量的に評価するプログラムを開発し、高速化と類似度の関係を明らかにした。また、QBI法を用いることで錐体路(運動機能関連線維)や弓状束(言語機能関連線維)などを描出可能となった。描出した神経走行を従来法(DTI法)と比較し、従来法以上に解剖学的により近い領域を描出していることが分かった。脳外科手術(ガンマナイフ治療など)の術前患者にも適応することで、今まで以上に有用な情報を提供可能となった。またfMRIを併用することで、更に特定の機能に特化した線維のみ描出できることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the depiction ability of the QBI tractography (QBT) with/without the high acceleration imaging technique (Multi-band EPI) using the structural similarity (SSIM) index and map which are usually used for image evaluation. Since QBT can express the crossing fiber bundles, we can depict the pyramidal tract (the motor tract) and arcuate fasciculus (the fiber of language function) more than conventional method of Diffusion Tensor ractography (DTT). QBT was almost equal to normal anatomical information more than DTT. I could also adapt to preoperative patients with brain surgery (gamma knife surgery and brain tumor removal surgery), and it has become possible to provide more useful information than conventional method. In addition to, using the activated area of functional MRI (fMRI), we were able to visualize only the fiber bundles limited to a specific brain function.

研究分野：MRI

キーワード：MRI 拡散強調画像 脳機能画像 tractography Q-ball imaging SSIM

1. 研究開始当初の背景

(1) functional MRI (fMRI)

局所脳機能を画像化する方法で、低次機能から高次機能に至るまで様々な機能や、疾患を対象に研究がされていた。

(2) 拡散強調画像 (Diffusion Weighted Image; DWI)

DWI は脳梗塞などの検出に有用な画像であり、DWI を多方向取得しテンソル解析することにより、様々な定量値を算出できる拡散テンソル画像 (Diffusion Tensor Imaging; DTI) とその情報を使用して脳白質神経走行を描出する Diffusion Tensor Tractography; DTT があり、臨床で盛んに利用されていた。しかし、原理上交叉線維の描出は困難であり、描出対象は比較的単純な神経走行に限られていた。

(3) 交叉部位表現モデルと tractography

拡散テンソル解析の欠点を補う、つまり神経交叉部位を表現できる高分解能拡散強調画像 (High Angular Resolution Diffusion Imaging; HARDI) \ Q-Ball Imaging (QBI) や Probabilistic diffusion tractography などの解析による tractography 描出報告が増えたが、これらは撮像時間が長く、臨床で耐えうる撮像時間での報告は少なかった。また国内においてはこの分野の人体に関する研究は、ほとんどされていない状況であった。また 3.0T 以上の静磁場強度を使用したものがほとんどであり、1.5T での検討はなされていなかった。

(4) 高速撮像技術

DWI に関する高速撮像技術 (同時多断面励起かつ同時信号収集) が開発、報告され始めたが、臨床機での検討や報告は少ない状況であった。

2. 研究の目的

本研究は、MRI の一種である DWI を元に作成できる tractography と fMRI を用いることで、日常生活に重要な特定の脳機能 (運動・言語) に関連した tractography を描出することを目的とする。

そして、描出した tractography を脳外科手術の術前・術中診断支援として提供することで得られる有用性も検討する。

3. 研究の方法

本研究を通して使用した MRI 装置は、SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Avanto 1.5T B17 および MAGNETOM Skyra 3.0T VE11 である。

撮像対象は、健康人男性ボランティアおよび脳疾患患者である。書面によるインフォームドコンセントを行い、承諾の得られた者のみを対象とした。

以下の各項目において研究を行った。

a. DWI 撮像高速化に関する DTI と DTT 検討

tractography を描出するための DWI は臨床における DWI よりも撮像時間が長いという欠

点があった。しかし、同時多断面励起かつ同時信号収集技術 (Multi-band EPI; MB) が開発され、DWI の時間短縮が理論上可能になったが、詳細な検討はまだの状況であった。そこで、MB の特徴把握と臨床での有用性を検討した。

対象は、健康人右利き男性ボランティア 5 名。使用装置は SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Avanto 1.5T B17。

MB を使用して DTI の定量パラメータと DTT の描出能に関する比較検討を行った。

撮像条件は FOV=24.5 x 24.5 cm²、ボクセルサイズ = 2.5 mm³、b-value=1000 s/mm²、MPG=30 軸 + b0 である。比較条件として、Multi-band factor (MBf: 同時スライス励起数) と GRAPPA factor (Gf) を変化させた。また、それに伴い変化させた条件を以下に示す。尚、実験では TR の影響を一定 (5000 ms) としたが、設定できる最短時間も併せて示す。

表 1. 撮像条件

MBf / Gf	TE [ms]	experimental		minimum	
		TR [ms]	Time [s]	TR [ms]	Time [s]
1 / 2	75.6	6800	272	6800	272
2 / 1	84.4	5000	195	4137	143
2 / 2	71.0	5000	240	3344	139
3 / 1	85.0	5000	200	2755	99
3 / 2	71.2	5000	265	2438	98

解析は以下の図 1 の通りに行った。

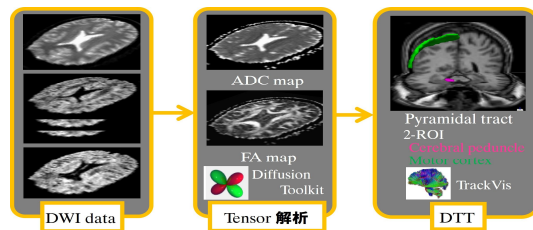


図 1. テンソル解析および DTT

続けて、描出した tractography をボクセル化し tract specific analysis (TSA) を行い、t 検定を行った。また視覚的に画像も評価した。

b. DWI 撮像高速化に関する QBT 検討

a. に引き続き、本研究の主解析方法である QBI およびその tractography である QBT に関しても同様に検討を行った。この撮像は、DTT よりも撮像時間が長くなる。そのため、画質を担保したまま時間短縮できれば、臨床における有用性は高い。もしくは時間を短縮した分、拡散の計測方向 (MPG) を増やした方が、有用性が高い可能性があるが、報告はなかった。そこで上述した 2 つの条件を比較検討した。

対象は、健康人右利き男性ボランティア男性 12 名。MB を用いて錐体路 QBT を描出し検討を行った。a. の検討より MBf を使用する場合は 2 (スライス 2 枚同時励起) に固定して比較検討を行った。共通条件として FOV=24.5 x 24.5 cm²、ボクセルサイズ = 2.8 mm³、b-value=3000 s/mm²、Gf=2 である。比較した条件は、以下の 3 通りである。

手法：従来法 (MPG=64 軸、TR/TE =7600/110 ms、撮像時間 = 518 秒)

手法：撮像時間短縮法 (MPG=64 軸、TR/TE =4500/101 ms、MBf=2、撮像時間 = 327 秒)

手法：撮像時間同一法 (MPG=104 軸、TR/TE =4500/101 ms、MBf=2、撮像時間 = 507 秒)

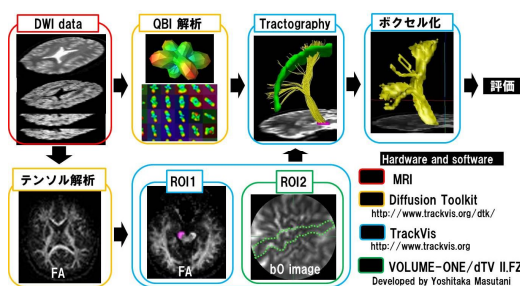


図 2. QBT における解析と評価の流れ

各条件で撮像した画像を図 2 のように解析した。評価として、描出した tractography をボクセル化し、に対する および の DICE 係数 (重複度合い) を算出した (下式)。

$$\text{DICE coefficients} = 2 \times \frac{V(A \cap B)}{V(A \cup B)}$$

この式で、A は手法 の描出ボクセル、B は手法 もしくは の描出ボクセル、V() はボクセル容積である。

c. 画像類似度定量評価法の検討

tractography の描出能比較は DICE 係数がよく用いられるが、構造類似度が考慮されているわけではないため、tractography の最適評価法とは言えないことが分かった。一方で視覚評価もあるが、主観性が混入するため、必ずしも適した評価法とは言えない。そこで、人間の視覚評価に近く、動画や静止画などの画質評価に用いられる SSIM (Structural SIMilarity) index を用いた評価を行い、有用性を検討した。

データは b. で使用したデータである。MATLAB 上で全脳の SSIM index を算出できるように自作したソフトウェアを用いて、脳全体の SSIM index およびその map を算出した。また SSIM index は、視覚評価に良く相関すると報告があるため、視覚評価も行い関係性を検討した。

神経放射線科医 1 名と診療放射線技師 (MRI 経験 10 年) の 2 名で視覚評価を行い、従来法 に対して、MB を使用した手法 と のどちらがより描出した構造が類似しているかを判定し、DICE 係数と視覚評価、および SSIM index と視覚評価に関して McNemar 's test を行った。また視覚評価を正解としたときに DICE 係数と SSIM index のどちらが視覚評価に近い傾向を示すかを算出した。

d. fMRI の撮像条件検討

運動野 (手指運動) と運動性言語野を賦活させる撮像条件検討を健常人男性 2 名に対して行った。使用装置は、SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Skyra 3.0T VE11 である。モノブロックデザインを使用し、各条件は以下の通り。

運動野 (手指運動): FOV=25.6 × 25.6 cm²、matrix = 96 × 96、スライス厚 = 4.0 mm、スライス数 = 40、TR/TE = 3000/35 ms、3 セット (タスクとレスト)、撮像時間 210 秒。

運動性言語野: FOV=28.0 × 28.0 cm²、matrix = 64 × 64、スライス厚 = 4.0 mm、gap=1.0 mm、スライス数 = 22、TR/TE = 4000/35 ms、3 セット (タスクとレスト)、撮像時間 152 秒。

手指運動は、ヘッドホンへの音声支持により運動の切り替えを行った。視覚刺激は、自作した画像を MRI 室内用プロジェクタ (株式会社ニューオプト社製 FOIS-1 S100) からスクリーンへ投影し行った。

得られた画像を MATLAB および spm12 を使用して fMRI 解析を行い、賦活部位 (p<0.001) を描出した。

e. fMRI と QBT を用いた脳白質神経走行描出

これまでに行ってきた検討および撮像条件を用いて、fMRI と tractography を併用した脳白質神経走行描出を試みた。使用装置は、SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Skyra 3.0T VE11 である。対象は健常人男性 10 名。fMRI は d. で使用した条件を用いて行った。QBT の条件は 1.5T での検討条件を元に設定した。FOV=25.6 × 25.6 cm²、ボクセルサイズ = 2.5 mm³、b-value=3000 s/mm²、Gf=2、MPG=64 軸、TR/TE =8300/109 ms、撮像時間 = 609 秒。

f. ガンマナイフ患者における有用性検討

これまでに fMRI および QBT の検討を行ってきたが、臨床現場では特定の線維を描出するよりは、より多くの線維を描出し様々なリスクを回避する場面が多い。そこで、本研究で検討した QBT の条件を用いて、従来法である DTT との比較も含めた検証を行った。

使用装置は、SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Avanto 1.5T B17。対象は、ガンマナイフ治療前患者 7 名 (男性 1 名、女性 6 名)。疾患は、全て片側の錐体路近傍に存在するもので、動静脈奇形 4 例、海綿状血管腫 2 名、乳がん脳転移 1 名。撮像条件は、以下の通り。

DTT: FOV=27.4 × 27.4 cm²、ボクセルサイズ = 2.8 mm³、b-value=1000 s/mm²、Gf=2、MPG=64 軸、TR/TE =7200/87 ms、撮像時間 = 491 秒。

QBT: FOV=27.4 × 27.4 cm²、ボクセルサイズ = 2.8 mm³、b-value=1000 s/mm²、Gf=2、MPG=64 軸、TR/TE =8500/109 ms、撮像時間 = 580 秒。

患側および健側の錐体路を DTT および QBT で描出し、描出体積と QBT と DTT の重複描出体積 (Overlap) と QBT が DTT をどれだけカバーしているか (Overlap ratio; OR) を算出した。OR は、DTT と QBT 共通で描出された領域 / DTT で描出された領域として算出した。

g. 脳外科手術術前画像支援

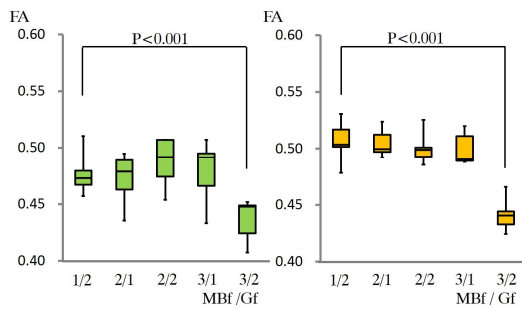
有用性が確認できた QBT を使用してガンマナイフ治療患者および脳腫瘍摘出患者の術

前（治療計画）画像として tractography を描出し、手術支援画像とした。

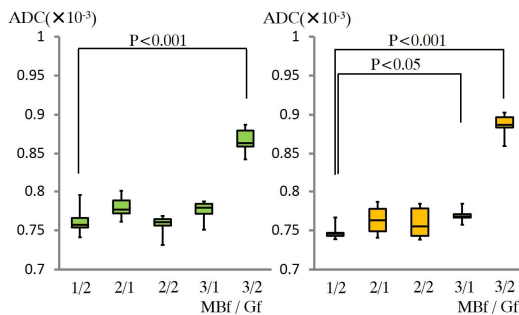
使用装置は、SIEMENS 社製 MRI MAGNETOM Skyra 3.0T VE11 で、撮像条件は e. の条件である。対象は、ガンマナイフ治療患者 18 名（錐体路 10 名、弓状束 5 名、錐体路および弓状束 3 名）と脳腫瘍摘出患者 14 名（錐体路と弓状束 9 名、錐体路、弓状束と frontal aslant tract 3 名、錐体路のみ 1 名、弓状束と frontal aslant tract 1 名）。

4. 研究成果

a. DWI 撮像高速化に関する DTI と DTT 検討 TSA の結果を以下に示す。



(a) 右錐体路 FA (b) 左錐体路 FA
図 3. 各錐体路における FA



(a) 右錐体路 ADC (b) 左錐体路 ADC
図 4. 各錐体路における ADC

臨床で使用されている方法（MBf/Gf=1/2）に対して paired t-test を行った結果、MBf/Gf が 3/2 の条件で両側錐体路において有意差 ($p < 0.001$) が生じた。MBf/Gf が 3/1 の条件で左側錐体路において有意差 ($p < 0.05$) が生じた。また視覚評価画像を下記に示す。

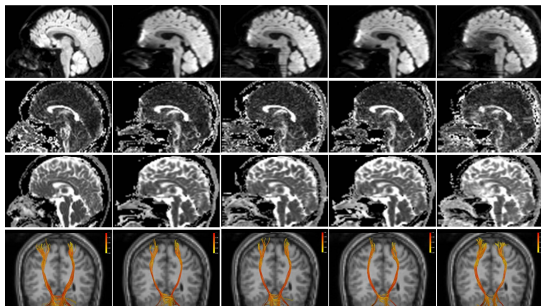


図 5. 視覚評価画像例

画像の詳細は、最上段：DWI 元画像、上段：FA、下段：ADC、最下段：DTT。MBf/Gf 条件の詳細は、左から 1/2、2/1、2/2、3/1、3/2。

視覚的には MBf/Gf が 3/2 では明らかに描

出不良となったが他条件に関して、大きさ差はなかった。

以上の結果から、MBf を使用する場合は MBf=2 が妥当であるという結論に達した。この場合撮像時間が約 4 割短縮することが可能であることもわかった。

b. DWI 撮像高速化に関する QBT 検討

それぞれの DICE 係数を図 6 に示す。

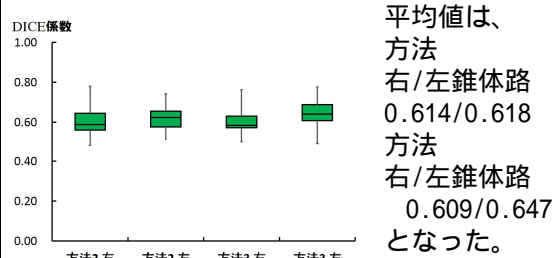


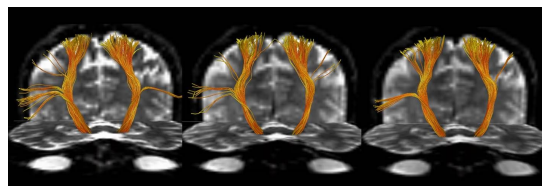
図 6. 各錐体路の DICE 係数

大きな差はなかったが、今回得られた 0.609 ~ 0.647 は先行文献では良好ではあるが最良ではない。これは MB 特有のスライス分離不全による画質劣化によるものと考えられる。よって、MB を使用して時間を短縮した分 MPG を増加させてもメリットは大きくないことが分かった。一方、DICE 係数のみの評価では tractography の描出能評価は不十分であることから、新たな評価法を考案する必要が生じた。

c. 画像類似度定量評価法の検討

b. における DICE 係数（右/左錐体路平均値：手法 0.614/0.618 および手法で 0.609/0.647）であったが、SSIM index は、0.936/0.942、0.935/0.947 という結果となった。

また視覚評価を行うための比較画像例を図 7 に示す。



(a) 手法 (b) 手法 (c) 手法

図 7. 各手法における QBT 錐体路描出画像
また算出した SSIM map を以下に示す (図 8)。

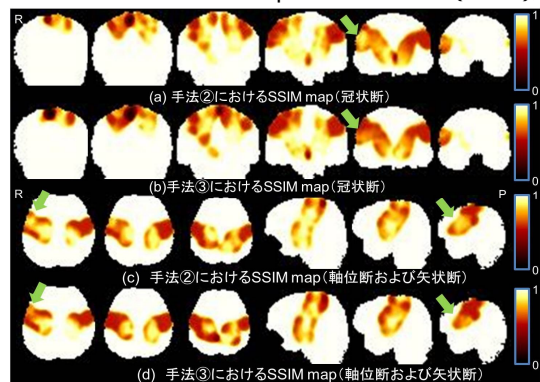


図 8. 各手法における SSIM map

数値が高いほど（白いほど）構造類似度が高い。SSIM を用いることで、DICE 係数のように数値のみの比較ではなく、map でも比較できる。その結果、視覚的にも違いを把握しやすいことが分かった。図中の緑の矢印領域で手法 ② の違いが認識しやすい。

続いて視覚評価（Visual Assessment; VA）と DICE 係数および SSIM index の McNemar ' s test の結果を示す（表 2）。

表 2 McNemar ' s test の結果

		DICE係数	
手法②と③比較		② > ③	② < ③
VA	② > ③	11	12
	② < ③	5	20
(a) 視覚評価(VA)とDICE係数			
		SSIM index	
手法②と③比較		② > ③	② < ③
VA	② > ③	14	9
	② < ③	4	21
(b) 視覚評価(VA)とSSIM index			

表 2 の結果より有意差検定した結果、VA と DICE 係数では $p=0.143$ 、VA と SSIM index では $p=0.267$ となり、それぞれ有意差は認められ

なかったが、視覚評価との一致度は、DICE 係数が 0.646 に対し、SSIM index が 0.729 と前者を上回る結果となった。

今回の結果から、視覚評価により近いのは SSIM index であることが分かった。また、SSIM map も作成でき視覚的に把握しやすいことが分かった。従って MB を使用した tractography の評価をする際に、本手法が新たな評価法となる可能性が示唆された。

d. fMRI の撮像条件検討

視覚刺激結果例を示す。2 例とも同様の結果を得ることができた。

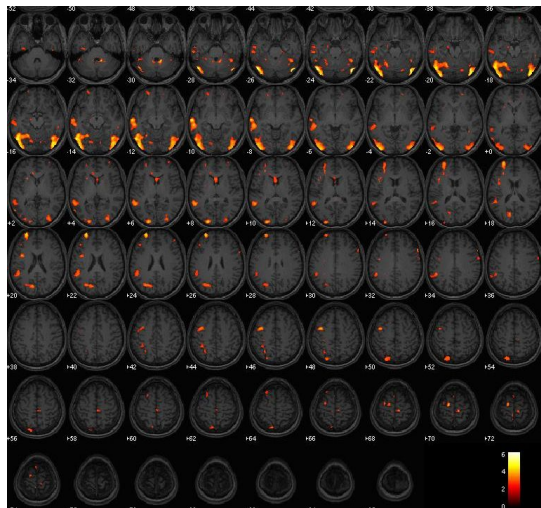


図 9 . 視覚刺激による賦活部位 ($p < 0.001$)

この刺激により、運動性言語野や補足運動野などを賦活させることができた。続いて、運動野（右手指）の結果を示す。こちらはこの刺激を行うことによって、一次運動野と補足運動野を賦活させることができた。

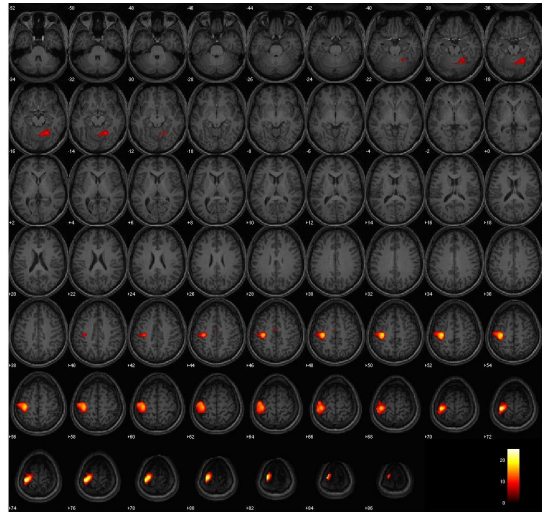
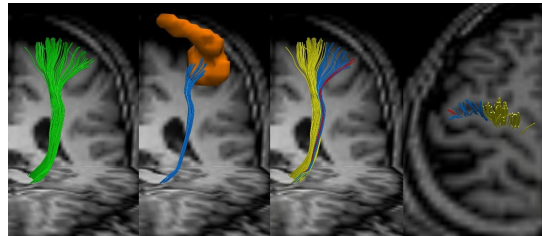


図 10 . 運動刺激による賦活部位 ($p < 0.001$)

この手法を用いることで目的とする賦活領域を得ることができるようになった。

e. fMRI と QBT を用いた脳白質神経走行描出全例で、fMRI において有意な賦活部位を得ることが出来た。またその賦活部位を用いて QBT を描出することが可能であった。錐体路の結果例を示す。



(a) 錐体路 (b) 手指のみ (c) 分離像 (d) 分離像 2

図 11 . fMRI を用いた特定神経線維描出例

上図において錐体路（緑）の内、手指 fMRI の賦活部位（橙）を使用することで、錐体路の内の手指に関連する線維（青）のみ描出可能であった。さらにそれを応用することで、手指より内側の足の領域（黄色）や外側の顔（赤）も分離描出可能になった。同様に言語関連線維も全例で描出が可能だった（下図）。

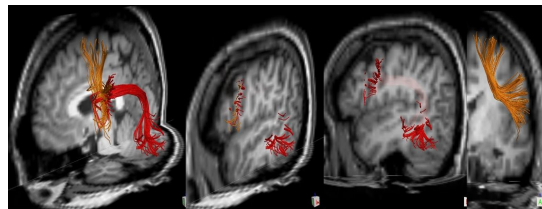


図 12 . 言語関連線維描出例

赤は Broca 野（運動性言語野）に関連する弓状束、橙は補足運動野と Broca 野をつなぐ frontal aslant tract（発語において流暢さに関連すると言われている線維）である。

f. ガンマナイフ患者における有用性検討

描出結果を表 3 に示す。健側、患側どちらの描出容積も DTT に比べ QBT が有意に優れていた（健側： $p=0.000598$ 、患側： $p=0.00311$ ）、一方 DTT および QBT それぞ

れの健側患側間の有意差は無かった（健側： $p=0.270$ 、患側： $p=0.152$ ）。

表 3. QBT と DTT の描出容積比較

No.	健側				患側			
	QBT	DTT	Overlap	OR	QBT	DTT	Overlap	OR
1	567	341	255	0.748	691	294	273	0.929
2	733	335	316	0.943	697	274	259	0.946
3	579	324	254	0.784	522	306	224	0.732
4	409	156	127	0.814	370	236	236	1.000
5	545	308	263	0.854	427	285	244	0.856
6	493	322	303	0.941	353	244	244	1.000
7	379	290	251	0.866	369	140	140	1.000
平均	529	297	253	0.850	490	254	231	0.923

結果から疾患は、描出結果に影響しなかったということが分かった。

また OR は、患側では平均 0.923 と高い値を示し、1.00（完全に QBT が DTT の領域をカバーしている症例）も 3 例であり、撮像時間が従来法より延長するが、QBT の臨床での有用性は十分あることがわかった。

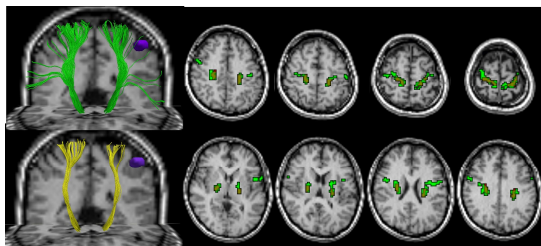


図 13. ガンマナイフ患者での比較
左上段：QBT、左下段：DTT、横断像：緑が QBT のみ黄が重複領域、赤が DTT のみ

g. 脳外科手術術前画像支援

全例で目的とする tractography を描出可能であった。tractography をガンマナイフ治療計画装置や脳外科手術に使用されるステルス装置に組み込むことで DTT よりも、詳細な脳白質神経走行情報を術前・術中に提供できた。

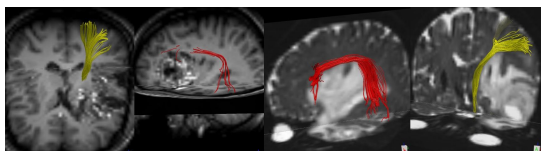


図 14. 脳外科手術術前画像
左図：AVM 患者の錐体路（黄）と弓状束（赤）
右図：脳腫瘍患者の錐体路（黄）と弓状束（赤）

5. 主な発表論文等

（研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線）

〔雑誌論文〕(計 2 件)

鈴木 雄一、國松 聡、三津田 実、他、
Multi-Band EPI を用いた Q-ball imaging tractography による錐体路描出と新たな比較法の提案、日本磁気共鳴医学会雑誌、36 巻 1 号、2016 年、44-50、査読無

鈴木 雄一、拡散強調画像のトピックス、
Radfan 9 月号、2016 年、14 巻、43-46、査読無

〔学会発表〕(計 4 件)

1. 鈴木 雄一、MRI における Multi-Band EPI を用いた Diffusion Tensor Imaging および tractography への応用、第 42 回日本磁気共鳴医学会大会、2014 年 9 月 18~20 日、ホテルグランヴィア京都（京都・京都市）

2. 鈴木 雄一、INTRODUCING A STRUCTURAL SIMILARITY INDEX AND MAP FOR QUALITY CONTROL IN TRACTOGRAPHY PERFORMED USING MULTI-BAND EPI、第 24 回国際磁気共鳴医学会大会、2015 年 5 月 7~13 日、シンガポール（シンガポール）

3. 鈴木 雄一、Multi-Band EPI を用いた Q-ball imaging tractography による錐体路描出と新たな比較法の提案、第 43 回日本磁気共鳴医学会大会、2015 年 9 月 10~12 日、東京ドームホテル（東京・文京区）

4. 鈴木 雄一、ガンマナイフ治療患者における QBI の有用性の検討～DTI との比較～、第 44 回日本磁気共鳴医学会大会、2016 年 9 月 9~11 日、大宮ソニックシティ（埼玉・さいたま市）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 雄一（SUZUKI YUICHI）

東京大学・医学部附属病院・診療放射線技師
研究者番号：70420221