

平成 30 年 6 月 28 日現在

機関番号：22304

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19206

研究課題名(和文)MRI検査による認知症の超早期診断を目的とした微小梗塞検出システムの開発

研究課題名(英文)Development of a micro infarction detection system aimed at an early diagnosis of dementia on MRI examination

研究代表者

林 則夫(Hayashi, Norio)

群馬県立県民健康科学大学・診療放射線学部・准教授

研究者番号：50648459

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究課題は認知症の超早期診断のための微小梗塞検出システムの開発を目指したものである。そのために、以下の3点について調査を行った。I. 微小梗塞検出可能な高分解能のdouble inversion recovery (DIR)法を用いたmagnetic resonance imaging (MRI)検査法を明らかにした。II. 日本人に適した灰白質の脳モデルを明らかにした。III. 微小梗塞をコンピュータにより検出する方法を明らかにして、微小梗塞検出システムを開発した。

研究成果の概要(英文)：This study aimed to develop a micro infarction detection system for early diagnosis of dementia. We investigated the following three points: I. To clarify an optimal high-resolution double inversion recovery (DIR) - magnetic resonance imaging (MRI) method for detecting micro infarction; II. To develop normalized brain model of DIR-MR images for a Japanese population; and III. To develop a micro infarction detection system on optimized DIR-MR images using a statistical computer analysis.

研究分野：診療放射線技術学

キーワード：MRI DIR 微小梗塞 脳モデル Zスコアマップ

1. 研究開始当初の背景

認知症罹患者は、我が国では現在200万人、世界では2400万人と推定されている。認知症の主なものにアルツハイマー病、脳血管性認知症、レビー小体型認知症があるが、最も頻度が高いのはアルツハイマー病で認知症全体の40~60%を占める。

認知症のMRIによる画像診断は、臨床症状が現れた患者に対して萎縮評価を行い病態の進行の程度を把握することが一般的である。脳萎縮評価は医師による主観評価やMRI画像から萎縮評価を定量的に行う研究が行われてきた。先行研究では、脳萎縮の評価を定量的に行うことが可能であった。しかし、MRI検査による萎縮評価では、超早期のアルツハイマー病を診断することは難しい。早期診断の目的では、PET検査を用いてアミロイド沈着や血流低下などを評価する試みがなされている。超早期診断を行うためには、検診などにおいてスクリーニング検査を行う必要があるが、PET検査によるスクリーニング検査は、医療被ばくの増加や医療費コストの増大といった問題点があり、普及させることは難しい。

近年の研究で、変性疾患特にアルツハイマー病の病態が解明され始めてきた。その研究では、脳萎縮や血流低下が起こる前に皮質下微小梗塞が起こることがわかった。皮質下の微小梗塞が検出できれば、超早期のアルツハイマー病の診断も可能になると考える。加えて最近になり、MRI検査においてdouble inversion recovery (DIR)法による2組織の信号を抑制できるシーケンスの利用が可能になった。このシーケンスにより、灰白質を選択的に強調することが可能であり、多発性硬化症の検出において有用性が既に報告されている。

このDIR法はパラメータ設定が複雑であり、条件の最適化する方法が確立していない。しかし、DIRシーケンスを用いた高分解能な撮像法が明らかになれば、微小梗塞の検出が可能になり超早期の認知症の診断が可能になると考えられる。

さらに日本人に適した脳モデルを作成して、脳モデルを利用したコンピュータによる病変検出システムの開発を目指した。微小梗塞検出システムは、スクリーニング検査に適しており、超早期の認知症の診断の可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究は、MRI装置を利用して、微小脳梗塞検出のためのMRI検査法の開発およびコンピュータによる微小病変検出システムの開発を達成するため、3つの調査を行った。1つ目の調査は、微小梗塞検出可能なMRI

検査法を明らかにすることである。この調査では、人体の微小梗塞を模擬した物体を用いて微小梗塞の検出可能なMRI検査法を明らかにした。2つ目の調査は、日本人に適した灰白質の脳モデルを明らかにすることである。この調査では、コンピュータによる検出システムに必要な灰白質の脳モデルをボランティアのMR画像を利用して作成した。3つ目の調査は、微小梗塞検出システムを開発することである。この調査では、灰白質脳モデルを利用して類似画像検索技術を応用して、コンピュータにより微小梗塞を検出するアルゴリズムとシステムを開発した。

3. 研究の方法

3-1. 微小梗塞を模擬した物質の作成と最適な撮像方法の開発

本研究では、微小梗塞を検出可能なMR画像を得る必要がある。そのため微小梗塞を評価できる模擬物質を作成した。作成した模擬物質を用いて、1.5テスラおよび3テスラのMRI装置を用いて微小梗塞を検出可能なMRI検査法を考案した。考案したMRI検査法は、DIR法を基本シーケンスとした。DIR法は撮像パラメータの最適化が難しいため、その撮像パラメータを自動的に最適化するソフトウェアを開発した。

3-2. 日本人に適したDIR-MR画像の脳モデルの作成

本研究では、ボランティア撮像で得たMR画像を利用して確率的脳座標系を構築した。さらに、シミュレーションにより模擬的な病変を付加する技術を利用して、この確率的脳座標に任意の位置に任意の大きさの微小脳梗塞モデルを付加する機能を付加した灰白質脳モデルを作成した。

3-3. 微小梗塞検出システムの開発

作成した脳モデルを用いて、病変部を検出するシステムを構築した。検出方法は次の手順で構成した：1)最適化されたDIR-MRI検査法によりDIR-MR画像の収集、2)日本人に適したDIR-MR画像の脳モデルと同一の幾何学的配置への標準化処理、3)標準脳モデル画像を用いたボクセルベースの統計解析によるZスコアマップの作成、4)異常なZスコア値を有する領域の自動抽出

このようにして開発したシステムを、連携病院で収集した臨床データに適用して、開発したシステムを評価した。

4. 研究成果

デキストリンと水溶性カルシウムの調査濃度とT1値の関係を明らかにした(図1)。これにより人体を模擬した臓器や微小梗塞を模擬した物質の作成が可能となった。

T₁値と濃度の関係

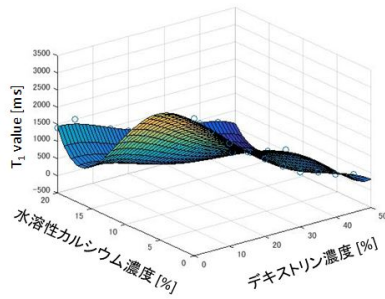


図1 .デキストリンおよび水溶性カルシウム濃度と T₁ 値の関係

また最適な DIR-MRI 検査を行うために必要な撮像パラメータ最適化プログラムを開発した(図2)。これによりパーソナライズされた DIR-MRI 検査が可能になり、常に最適な DIR-MR 画像の収集が可能になった。

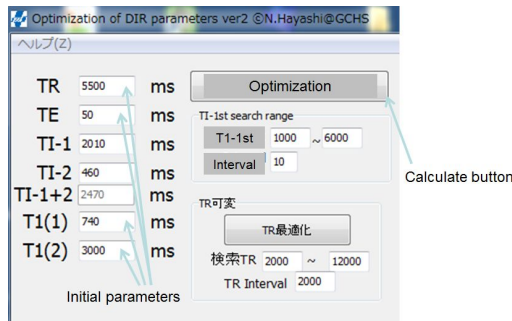


図2 . DIR-MRI 撮像パラメータ最適化プログラムの GUI.初期値をセットして最適化ボタンをクリックすると、最適な撮像パラメータを提示する。

最適化された DIR-MRI 検査法を用いて日本人の DIR 画像を収集して、日本人に適した DIR-MR 画像の脳モデルを作成した(図3)。これにより、ボクセルベースで病変を検出する統計解析が可能になった。

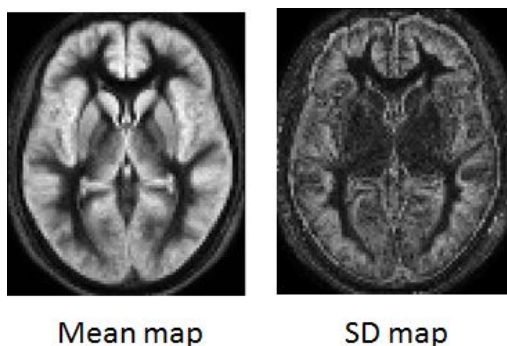


図3 . 日本人用の標準化 DIR-MR 画像

作成した DIR-MR 画像脳モデルを用いて、微小梗塞模擬病変を付加した画像を作成した(図4)。これにより、正常 DIR-MR 画像だけでなく、シミュレーションによるさまざまな病変を模擬した DIR-MR 画像データベースを構築した。

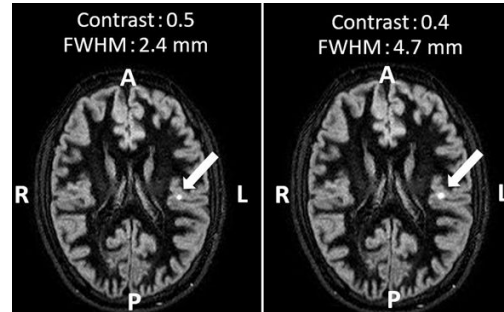


図4 . 最適化した条件で撮像された DIR 画像に模擬病変を付加した DIR-MR 画像

作成した模擬病変を有するシミュレーション画像および臨床画像を開発した病変検出システムで解析した結果を図5に示す。開発したシステムにより病変図をZスコアマップで正常組織を比較して高値を有する領域として自動抽出できた。

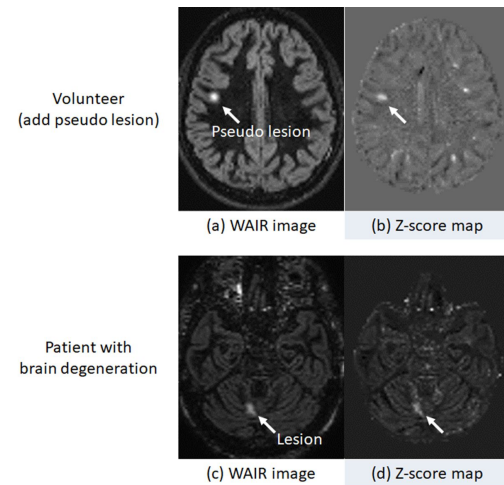


図5 . 開発した病変検出システムを用いた解析結果。(a) 模擬病変を付加した DIR-MR 画像、(b)画像(a)の Z スコアマップ、(c)脳変性による異常信号を有する症例の DIR-MR 画像、(d)画像(c)の Z スコアマップ。いずれも病変部の Z スコアが高値となった。

本研究成果により、アルツハイマー病の早期にみられる微小梗塞を検出できると期待されてる DIR-MRI 検査における最適な検査法および病変検出システムを開発した。本研究成果により、施設間での検査のばらつきが解消され、多くの施設で簡便に高画質の

DIR-MRI 検査が可能になる。併せて、アルツハイマー病の早期発見に関しては様々な研究が行われているが、本研究成果は一般的に普及されている MRI 検査を用いて非造影で簡便に利用できることから、早期発見のスクリーニング検査として有用性が高い。さらに他の変性病変の検出にも本研究成果は非常に有用である。今後はアルツハイマー病だけでなく脳変性疾患に対する早期発見や定量評価に際して、本研究成果は大きく貢献できる可能性がある。

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 3 件)

Hayashi N, Yarita K, Sakata K, Motegi S, Nagase H, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Shimada T, Tsushima Y. Optimization method of MRI scan parameters of a double inversion recovery sequence using a T1 map and a developed analysis algorithm. J Xray Sci Technol. 2017;25(5):803-12. DOI: 10.3233/XST-16243, 査読有

Motegi S, Shimada T, Hayashi N, Nagase H, Taketomi-Takahashi A, Tsushima Y. Double inversion recovery imaging of the brain: deriving the most relevant sequence through real images. Radiol Phys Technol. 2017;10(3):364-75. DOI:10.1007/s12194-017-0396-3, 査読有

和田智行, 林 則夫, 茂木俊一, 長瀬博之, 氏田浩一, 小倉明夫, 小倉敏裕, 島田健裕, 対馬義人. 三次元 double inversion recovery 法を用いた MRI における再収束フリップ角とブラーリングの関係. 日本放射線技術学会雑誌 2017; 73(5): 389-394. DOI: 10.6009/jjsrt.2017_JSRT_73.5.389, 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

Hayashi N, Sato Y, Maruyama T, Hyuga S, Wakayama Y, Watanabe H, Ogura A, Ogura T. Investigation of evaluation system for medical images using deep convolutional neural network. The European congress of radiology 2018, March 2018, Vienna, Austria.

Hayashi N, Sato Y, Maruyama T, Shimoyama Y, Motegi S, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Tsushima Y. Development of a quantitative statistical analysis system for double inversion recovery (DIR) MRI: a preliminary clinical study. The European congress of radiology 2018, March 2018, Vienna, Austria.

Sato Y, Hayashi N, Maruyama T, Motegi S, Ujita K, Watanabe H, Ogura A, Ogura T, Tsushima Y. Voxel-based morphometry

analysis of double inversion recovery-MRI for detecting microscopic lesions: a simulation study. The European congress of radiology 2018, March 2018, Vienna, Austria.

佐藤有将, 林 則夫, 日向慎吾, 丸山朋子, 若山雄大, 小倉明夫, 小倉敏裕, 渡部晴之: DARTEL 手法を用いた double inversion recovery 画像の標準化, 第 33 回日本診療放射線技師学会大会, 2017 年 9 月, 函館

林 則夫, 佐藤有将, 丸山朋子, 日向真悟, 若山雄大, 渡部晴之, 小倉敏裕, 小倉明夫. 深層学習技術を用いた医療画像の画質判別手法: シミュレーションによる検討. 第 18 回群馬県 CT・MRI 研究会. 2017 年 9 月, 前橋

Sato Y, Hayashi N, Hyuga S, Maruyama T, Wakayama Y, Ogura A, Watanabe H: A Comparison of Normalization Methods with and without Diffeomorphic Anatomical Registration through Exponentiated Lie Algebra (DARTEL) Technique on Double Inversion-recovery Magnetic Resonance Images, The 3rd International Conference on Radiological Science and Technology, 2017 年 10 月, 広島市

Hayashi N, Sato Y, Shimoyama Y, Motegi S, Watanabe H, Ujita K, Ogura A, Ogura T, Tsushima Y: Development of voxel-based morphometry system for WAIR images obtained by the DIR sequence using an optimized MRI method, Computer assisted radiology and surgery 2017, 2017 年 6 月, Barcelona, Spain.

林 則夫, 伊藤大貴, 中林亮太, 篠崎あい, 小倉明夫, 小倉敏裕. デキストリンを用いた任意の T1 値および T2 値を有するファントム作成法の考案: 文献値からの配合比の算出. 日本放射線技術学会第 62 回関東支部研究発表大会 2015 年 12 月, 長野.

Hayashi N, Motegi S, Nagase H, Ujita K, Shimada T, Tsushima Y, Ogura A, Ogura T, Yarita K, Hasegawa Y. Principle and Optimization Method of a Double Inversion Recovery Sequence for Diagnosis of Degenerative Diseases. 101st Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America (RSNA), November 29 December 04 2015, Chicago, Illinois.

林 則夫, 長谷川雪乃, 茂木俊一, 長瀬博之, 氏田浩一, 小倉明夫, 小倉敏裕, 対馬義人. T1 マップを利用した double inversion recovery (DIR)法における撮像パラメータの最適化と白質および灰白質の領域抽出. 第 34 回日本医用画像工学会大会 2015 年 8 月, 金沢.

〔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：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

<http://www.gchs.ac.jp/staff/?p=2057>

6．研究組織

(1)研究代表者

林 則夫 (HAYASHI Norio)

群馬県立県民健康科学大学・診療放射線学
部・准教授

研究者番号：50648459

(4)研究協力者

氏田浩一 (UJITA Kouichi)

小倉明夫 (OGURA Akio)

土井邦雄 (DOI Kunio)

対馬義人 (TSUSHIMA Yoshito)