

令和元年5月28日現在

機関番号：32620

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19852

研究課題名(和文) Synthetic MRI・定量MRIによる最適コントラストの創出と病変解析

研究課題名(英文) Creation of appropriate contrast-weighting and analysis of brain diseases by synthetic and quantitative MRI

研究代表者

萩原 彰文 (Hagiwara, Akifumi)

順天堂大学・医学部・助教

研究者番号：20768535

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)： Synthetic MRIは、T1、T2、プロトン密度を計測する定量MRI(Quantification MRI)によって得られた定量値に対して後からパラメータを設定することにより、任意のコントラスト強調画像を作成可能とする技術であり、ミエリンマップも作成できる。本研究では、得られる定量値の信頼性を確立し、コントラスト強調像の多発性硬化症(multiple sclerosis, MS)への応用を検討し、さらに、Synthetic FLAIRのdeep learningによる画質向上に成功した。また、ミエリンマップを含めた定量値を用いてMS患者での白質・灰白質障害を検出した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

Synthetic MRIで得られる各種定量値を3つの異なる会社のMRI機器にて包括的に評価し、Synthetic MRIによる多施設共同研究への道が開かれた。Synthetic MRIのミエリン量マップが時間のかかる従来法と白質においてよく相関することを示し、また、ミエリン量マップが従来法MRIでは検出できないMSの白質障害・灰白質障害を検出し、いずれに対しても他のMRI定量値より感度の高いバイオマーカーであることを示した。臨床応用への道が開かれたと考えられる。多発性硬化症プラーク検出におけるSynthetic MRIの適切なコントラストも見出した。

研究成果の概要(英文)： Synthetic MRI enables creation of any contrast-weighted image by post-processing based on a single quantitative MRI sequence for simultaneous quantification of T1 and T2 relaxation times and proton density. Myelin map can also be created based on these values. In this study, we established the reliability of the quantitative values acquired by synthetic MRI, which would be beneficial in multi-center study in the future. We also adjusted the contrast-weighted images created by synthetic MRI and applied them to diseases such as multiple sclerosis (MS) and brain metastases for detecting focal lesions. Further, we detected white matter damage in patients with MS by quantitative MR values, and showed that myelin map was more sensitive to the disease process of MS than T1, T2, and proton density. Myelin map could be a clinical biomarker of MS clinical practice in the future.

研究分野：脳MRI

キーワード：MRI Synthetic MRI Quantitative MRI 多発性硬化症 Sturge-Weber症候群 視神経脊髄炎

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

1. 研究開始当初の背景

従来の MRI では 1 回の撮像にて 1 種類のコントラスト強調画像しか得られなかった。定量 MRI では T1 値、T2 値、プロトン値を定量する事で正常脳実質や病変の性状をより正確に描出することができる。また、これらの定量値を用いて、任意のコントラスト強調画像を後から作成することが可能である。近年、定量 MRI として QRAPMASTER 法[Warntjes JB,ら Magn Reson Med. 2008]が開発され撮像時間が 5 分程度にまで大幅に短縮されたため、臨床応用が可能となった。従来法では診断に必要な各種強調画像を取得するのに合計で 30 分程度の時間を要していたため、時間コストの面でも利点があり、今後幅広く普及する事が期待される。既に QRAPMASTER 法による合成 MRI は従来法にて最も撮像頻度の高い T1 強調像と T2 強調像においていずれも従来法と遜色のない診断能力を持つ事が示されている[Bylstad I,ら Acta Radiol. 2012]。定量 MRI では脳の segmentation についても方法が既に確立されており[West J,ら Eur Radiol. 2012]、各種脳変性疾患への応用が可能となった。また、定量値に基づいて得られた定量値に基づいてミエリンマップを作成することも可能となった[Warntjes M,ら Front Neurol. 2016]。

このように QRAPMASTER 法による定量 MRI は有用性の高い技術とは考えられるが、各種コントラスト画像を作成するパラメーターの決定は個々の使用者に任されている。また、定量 MRI で得られた定量値は MRI 装置の構成の違いに左右され、安定しないという問題点が存在する。また、定量が可能となった現在にあっても、臨床的な有用性は一部の疾患において検討されているに過ぎない。そして、MRI による放射線診断学はコントラスト強調像に基づいて確立されており、定量 MRI はいまだ標準医療としては提供されていない。

2. 研究の目的

撮像機器の違いに関わらず安定した定量値が得られるよう撮像法を調整する。疾患毎に適切な評価指標は異なると考えられるので、各疾患において定量値を評価し、定量値を用いた診断・診療手法を確立していく。そして、Synthetic MRI と NODDI(neurite orientation and dispersion index)を含む拡散 MRI は、単独ではなく組み合わせで使用 (Multi-Parametric 定量 MRI) することでお互いの情報が補完され、診断精度の向上が期待される。また、コントラスト強調像に関しても、synthetic FLAIR はまだ画質が低く臨床導入の妨げとなっており、画質向上が必須である。コントラストも post-processing で最適なものを提供できれば、臨床に有用となる。定量 MRI・Synthetic MRI の信頼性、ならびにこれを用いた疾患評価手法を確立する事を目的とし、以下の研究を行なった。

3. 研究の方法

主要な調査は単施設の探索的臨床研究として実施した。しかし、健常被験者や人体モデルはその他の施設においても調査を行い、Synthetic MRI の信頼性を評価した。Synthetic MRI、NODDI を撮像してデータを蓄積し、画像解析を行なった。具体的な検討項目は以下の通りである。(それぞれ研究成果の(1)～(8)に対応)。

- (1) Synthetic MRI で得られる定量値の信頼性を確立するため、3 台の異なるベンダー(GE、シーメンス、フィリップス)の 3 テスラ MRI 装置で撮像パラメーターを調整しつつ Synthetic MRI を撮像し、定量値を比較した。撮像には標準ファントムである ISMRM/NIST(International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National Institute of Standards and Technology)ファントムを用いて 10 回ずつ撮像し、健常者の脳も 10 名、それぞれ 2 回ずつそれぞれの機器にて撮像した。



ISMRM/NIST ファントム



健常者の定量値測定用の関心領域

- (2) Synthetic MRI により得られたミエリンマップを、より時間のかかる従来法によるミエリンマップ(magnetization transfer saturation index, MTsat)、および、皮質の parcellation に主に用いられるミエリンマップである T1 強調像と T2 強調像の比率画像である T1w/T2w ratio とを、健常者 20 名において比較した。Synthetic MRI と MTsat に関してはミエリンと良好に相関することが知られているが、T1w/T2w ratio に関してはそのような報告は限られ

ており、必ずしも実際のミエリンと相関しないという報告もある。

- (3) Synthetic MRI および NODDI を複合的に用いる Multi-Parametric 定量 MRI により、多発性硬化症 (multiple sclerosis, MS) におけるミエリン・軸索の変化を定量的に評価した。
- (4) Sturge-Weber syndrome では髄鞘がほぼ完成する年齢(2歳頃)になる前に、障害されている側の白質の信号が T2WI にて低くなる現象が知られており、accelerated myelination が原因ではないかとこれまで推定されていた。この現象を、ミエリンマップを含めた定量値を用いて検証した。
- (5) Synthetic MRI を用いて各種コントラスト強調像を作成し、MS 患者の focal な白質病変(MS プラーク)の検出において最適なコントラストを検討した。Synthetic MRI は任意のコントラスト強調像を post-process にて生成することを可能とする技術であり、MS プラークの検出に有用とされている phase-sensitive inversion recovery(PSIR)や白質と脳脊髄液の信号を抑制する double inversion recovery(DIR)の作成も可能とする。本検討において、従来法は T1WI, T1WI, FLAIR の組み合わせを用い、Synthetic MRI では PSIR, T2WI, FLAIR, DIR の組み合わせを用いて読影実験を行った。撮像時間は約 7 分で同程度とした。なお、DIR に関しては患者毎に白質と病変の信号強度を用いて最適化した。Gold standard としては、従来法の 3D DIR を用いた。
- (6) Synthetic MRI に由来する定量 MRI データ(T1, T2, プロトン密度)を用いた Deep Learning により MS と視神経脊髄炎(neuromyelitis optica, NMO)の判別を行なった。Deep learning 手法としては denoising autoencoder を用いて、MS 患者データから「MSらしさ」を抽出することで、NMO データと差分をとって疾患鑑別を行った。
- (7) Synthetic MRI で合成される T1 強調像、T2 強調像は従来法と同等であることが示されているが、FLAIR に関しては従来法と比較して画質が劣り、また、アーチファクトも多いことが従来から言われている。そこで、Deep Learning を用いて synthetic FLAIR の画質向上を試みることにした。Synthetic MRI の元データ 8 枚を input、従来法 FLAIR を教師画像として、conditional Generative Adversarial Network(cGAN, 条件付き敵対的生成ネットワーク)のアルゴリズムを用いることにした。GAN では画像生成器と、生成された画像と真の画像画像を判別する判別器を同時に敵対的に学習させることで、画像生成精度の向上を図る。cGAN は近年開発された新しい手法で、アウトプットをインプットに対して条件付けることで情報を共有させ、生成画像をリアルに保つための手法である。ただし、Deep learning による画像生成の分野では偽像作成や画像欠損が問題となっている。単純な関数問題として、pixel-by-pixel に同一の関数を適用する(すなわち、同一の信号情報をもつ 2 つの pixel からは、同一の信号の output が生成される)ことでこの問題を回避することとした。
- (8) Synthetic MRI は従来は 2D 撮像のみであったが、さらに 3D 撮像も可能となり、生体組織を任意の断面から観察することが可能となった。また、より詳細な容積評価が可能となると考えられる。健常者 20 名において 3D synthetic MRI を 2 回、3DT1 強調像(fast spoiled gradient recalled echo, FSPGR)を撮像し、3D synthetic MRI からは T1 強調像を合成した。Synthetic T1WI と FSPGR に対して FreeSurfer を用いて測定される皮質厚と FSL を用いて測定される皮質下灰白質容積を比較した。

4. 研究成果

(1) Synthetic MRI で得られる定量値の信頼性の確立 [Invest Radiol 2019]

Synthetic MRI で得られる各種定量値を 3 つの異なる会社の MRI 機器にて包括的に評価し、結果を論文発表しつつ技術協力関係にある SyntheticMR 社にフィードバックした。具体的には、ファントム・健常者両者において、T1, T2, プロトン密度いずれにおいてもそれぞれ非常に良好な線形性が得られた(それぞれ $R^2 = 0.973-1.000, 0.979-1.000, 0.982-0.999$)。最も高いスキャナ内変動係数(coefficient of variation, CV)はファントムで T1 値で 2.07%, T2 値で 7.60%, プロトン密度で 12.86%であり、健常者の T1 値で 1.33%, T2 値で 0.89%, プロトン密度で 0.77%であった。最も高いスキャナ間変動係数は、ファントムの T1 値で 10.86%, T2 値で 15.27%, プロトン密度で 3.21%であり、健常者の T1 値で 3.15%, T2 値で 5.76%, プロトン密度で 3.21%であった。ファントムの T1・T2 値の変動は、脳実質で観察される値と離れると大きくなる傾向にあった。Synthetic MRI の T1 値・T2 値・プロトン密度に基づく健常者の脳セグメンテーションの容積測定に関しても検討をしたところ、変動は脳脊髄液において最も高く、スキャナ内 CV が 2.5%, スキャナ間 CV が 5.74%であった。Synthetic MRI により得られる定量値は異なるベンダーの間であっても全体的に頑健性が高いと考えられる。ただし、脳実質から離れた値を取る解剖学的構造の測定に関しては、注意が必要であると考

えられる。本研究により、Synthetic MRI による多施設共同研究への道が開かれたと考えられる。

(2) **Synthetic MRI で得られるミエリンマップの信頼性の確立**[Sci Rep 2018]

白質と灰白質のコントラストは Synthetic MRI において最も高かった。白質において Synthetic MRI と MTsat は強い相関($r=0.72$)を示したが、T1w/T2w と Synthetic MRI ($r=0.45$) ないし MTsat ($r=0.38$)の間では相関は弱かった。皮質下灰白質と皮質においては、これら 3 つの間の相関は中等度～高度であった($r=0.54-0.78$)。白質のミエリン評価において Synthetic MRI と MTsat は同程度に適しているが、T1w/T2w ratio はこれらほどは適していないとすることができる。

本研究によって Synthetic MRI のミエリン量マップが、時間のかかる従来法と白質においてよく相関することが示されたため、臨床応用への道が開かれたと考えられる。MS においてミエリンマップは治療効果判定のバイオマーカーとなる事が期待されており、将来的に治療に組み込まれる事が予想される。

(3) **Synthetic MRI・NODDI を用いた Multi-Parametric 定量 MRI による MS 病態解析**

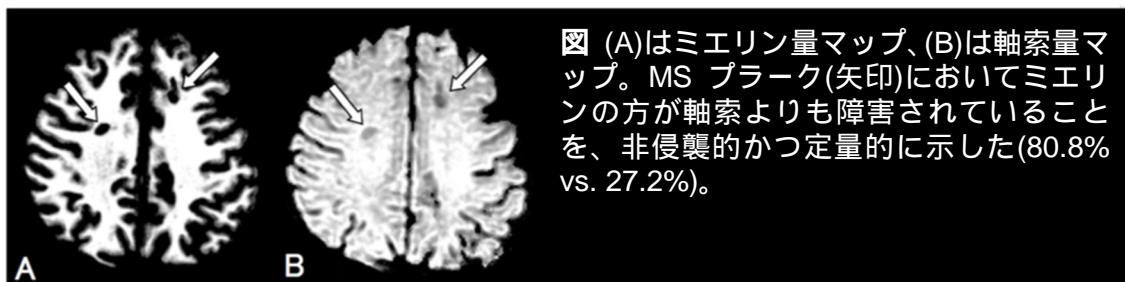


図 (A)はミエリン量マップ、(B)は軸索量マップ。MS プラーク(矢印)においてミエリンの方が軸索よりも障害されていることを、非侵襲的かつ定量的に示した(80.8% vs. 27.2%)。

ミエリン量マップが従来法 MRI では検出できない MS の白質障害・灰白質障害を検出し、いずれに対しても他の MRI 定量値(T1, T2, プロトン密度)より感度の高いバイオマーカーであることを示した[AJNR 2017-1, Sci Rep 2019]。また、MS 患者においてミエリンが軸索よりも障害されていることを、MRI を用いて定量的に示した(図)[AJNR 2017-2]。MS 患者において正常に見える白質の障害を検出するマーカーとしては fractional anisotropy (FA) が最も広く用いられていたが、統計解析にて FA とミエリンマップが異なる障害分布を示し、これらは補完的なバイオマーカーとなりうる事を示した[投稿中]。

(4) **Stuege-Weber 症候群におけるミエリン異常の評価。**

Stuege-Weber 症候群において accelerated myelination を 1 例において Synthetic MRI・定量 MRI にて良好に描出した[MRMS 2016, Neuroradiology 2017]。さらに、多数例にて解析。髄鞘化完了前において、病変側において accelerated myelination が観察される患者も逆にミエリンが低い患者もいずれもいるが、2 歳以降はいずれも病変側においてミエリンが健側よりも低値を示すことを実証した [さらに別雑誌に投稿中]。

(5) **Synthetic MRI により作成されたコントラスト強調像により MS プラーク検出能が向上**[AJNR 2017-3]。

Synthetic MRI において、従来法よりもより多くの MS プラークを検出することができた。

(6) **Deep Learning を用いた Multi-Parametric 定量 MRI による疾患判別**[未発表]

Synthetic MRI で得られる定量データに対して Linear Discriminant Analysis(古典的な機械学習法)を適用したところでは正診率は 65%であった。Deep Learning を用いて MS と視神経脊髄炎の鑑別において正診率 75%を達成した。現在は、拡散 MRI データを加えた Multi-Parametric 定量 MRI を用い、MS と視神経脊髄炎との鑑別においてさらなる正診率の向上を目指している。

(7) **Deep Learning を用いた synthetic LAIR の画質向上**[AJNR 2019、特許出願中]

Synthetic FLAIR から deep learning により生成した FLAIR 画像は、従来法 FLAIR と同等のコントラストを有し、synthetic FLAIR 特有の脳表が膨張するアーチファクトや脳脊髄液の顆粒状信号のアーチファクトが低減された。また、MS 患者の白質病変のコントラストは保たれたままであった。今回の結果は、Synthetic MRI の臨床普及に貢献する事が期待される。

(8) **3D synthetic MRI で測定される皮質厚・皮質下灰白質容積の信頼性評価**[Fujita, Hagiwara A, et al. JMRI 2019]

Synthetic T1WI と FSPGR において、全体の皮質厚のパーセント差は 3.1%で、89%の領域で 10%未満の差異を示した。全領域での平均級内相関係数 (intraclass correlation

coefficient, ICC)は0.65で、74%の構造にて高いICCを示した。皮質下灰白質容積に関しては、パーセント差の中央値はaccumbensを除く全ての領域で10%以下であった。また、すべての構造で高いICCを示した。Synthetic MRIのscan-rescanに関しては、全皮質の平均は2.3%で、97%の領域で10%以下の差異を示した。全ての領域の平均ICCは0.73で、80%の領域で高いICCを示した。皮質下灰白質に関しては、差異はaccumbensを除く全ての領域で10%未満であり、全ての領域で高いICCを示した。3D synthetic MRIは皮質厚と皮質下灰白質容積の測定をほとんどの領域において高い信頼性で行うことができると考えられる。今後は、3D synthetic MRIにより定量値に加えて容積の情報も含めた複合的な解析を行うことが可能となったと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計17件)

Hagiwara A, Hori M, et al(12名). Linearity, Bias, Intra-Scanner Repeatability, and Inter-Scanner Reproducibility of Quantitative Multi-Dynamic Multi-Echo Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3T: A Validation Study with a Standardized Phantom and Healthy Controls. *Investigative Radiology*. 54:39-47 2019. 査読有

Hagiwara A, Hori M, et al(13名). Myelin Measurement: Comparison Between Simultaneous Tissue Relaxometry, Magnetization Transfer Saturation Index, and T1w/T2w Ratio Methods. *Scientific Reports*. 8: 1-12 2018 査読有

Hagiwara A, Warntjes M, et al(7名). SyMRI of the Brain: Rapid Quantification of Relaxation Rates and Proton Density, With Synthetic MRI, Automatic Brain Segmentation, and Myelin Measurement. *Investigative Radiology*. 52:647-57 2017. 査読有

Hagiwara A, Hori M, et al(13名). Synthetic MRI in the Detection of Multiple Sclerosis Plaques. *Am J Neuroradiol*. 38:257-63 2017 査読有

Hagiwara A, Hori M, et al(11名). Utility of a Multiparametric Quantitative MRI Model That Assesses Myelin and Edema for Evaluating Plaques, Periplaque White Matter, and Normal-Appearing White Matter in Patients with Multiple Sclerosis: A Feasibility Study. *Am J Neuroradiol*. 38:237-42 2017 査読有

〔学会発表〕(計53件)

萩原 彰文 Synthetic MRIの基礎と応用 [招待有り] 日本磁気共鳴医学会 第22回MR実践講座「新技術の臨床応用」 2018年12月8日

萩原 彰文 定量画像の標準化: Quantitative Imaging Biomarker Alliance (QIBA)の最新情報—Recent advances of J-QIBA activities in CT and MRI, with emphasis on synthetic MRI [招待有り] 第77回日本医学放射線学会総会 2018年4月12日

Hagiwara Akifumi Overview of myelin imaging and its combination with diffusion MRI [招待有り] Korean Congress of Radiology 2017 2017年10月25日

萩原 彰文 シンポジウム Synthetic MR imagingの現状と展望「Synthetic MRI～コントラスト調整から定量解析、ミエリンマップまで～」 [招待有り] 第44回日本磁気共鳴医学会大会 2016年9月9日

〔図書〕(計11件)

Hagiwara Akifumi, Andica Christina, Warntjes Marcel To add myelin detection to your neuro protocol without additional scan time *MAGNETOM Flash* 69(3) 108-111 2017年12月

萩原 彰文, 堀 正明, 青木 茂樹 SyMRIの理論と脳への臨床応用 *臨床画像* 33(6) 632-639 2017年6月 [依頼有り]

萩原 彰文, 堀 正明, 中澤 美咲, Christina Andica, 青木 茂樹 Synthetic MRIの臨床応用の実際と今後の展望 *インナービジョン* 31(9) 13-15 2016年9月 [依頼有り]

萩原 彰文 差分解説「Synthetic MRI」 *週間日本医事新報* 4800 51-51 2016年4月 [依頼有り]

〔産業財産権〕

出願状況(計1件)

名称: MRIを利用してCSF抑制画像を合成するための画像処理装置、プログラムおよび画像処理方法

発明者: 萩原 彰文(東京都文京区本郷2丁目1番1号 順天堂大学内) 大塚 裕次朗(東京都千代田区平河町一丁目3番6号2階 プラスマン合同会社)

権利者: 学校法人順天堂

種類: 特許願(国際特許分類: A 6 1 B 5 / 0 5 5、A 6 1 B 1 / 0 4)

番号：
出願年：2019 年
国内外の別： 国内

〔その他〕
ホームページ等

http://www.radiology.jp/j-qiba/qib/mri_mrr.html

6 . 研究組織

(1)研究分担者 なし

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。