

令和 4 年 6 月 18 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07692

研究課題名（和文）グリオーマのSynthetic MRIデータを用いたAIとテクスチャ解析

研究課題名（英文）AI and texture analysis of glioma using synthetic MRI

研究代表者

尾崎 裕 (Ozaki, Yutaka)

順天堂大学・医学部・教授

研究者番号：60233516

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,400,000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(Quantitative 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る。ただし、今までは脳では2Dでの撮像のみで、3Dでの撮像は行われてこなかった。本研究では、グリオーマへ解析への応用につなげるため、主に3D Synthetic MRIで得られる定量値の信頼性を確立する基礎的検討を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

3D synthetic MRIのシークエンスである3D-QALASで得られる定量値の高い正確性や反復性を示した後、compressed sensingで高速化。脳で11分11秒かかっていたのを、5分56秒と、約1/2の撮像時間まで加速することに成功した。また、3D-QALASを3つの異なる会社の4つのMRI機器に導入し、定量値の再現性を確認した。今回は基礎的検討のみとなってしまったが、AIを用いて診断を行うためには多数の異なる種類のデータを集めて再現性を検討しなければならないため、本研究により、今後3D-QALASにおいてグリオーマをAI解析する基盤が確立されたと考えられる。

研究成果の概要（英文）： Synthetic MRI allows the creation of arbitrary contrast-enhanced images by setting parameters for quantitative values obtained by quantitative MRI, which measures T1, T2 and proton densities. However, synthetic MRI of the brain had been performed only in 2D, not 3D. In this study, we established the reliability of quantitative values obtained with 3D synthetic MRI in order to apply them to analysis of gliomas. The quantitative values obtained with 3D-QALAS, which is a sequence of 3D synthetic MRI, showed high accuracy and repeatability, and then were accelerated by compressed sensing. We could accelerate the acquisition twice. In addition, 3D-QALAS was introduced into four MRI machines from three different companies to confirm the reproducibility of quantitative values. This study has established the basis for future AI analysis of glioma with 3D-QALAS because it is necessary to collect many different types of data and examine reproducibility in order to perform diagnosis using AI.

研究分野：脳MRI

キーワード：MRI 3D-QALAS 脳 グリオーマ 定量値

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 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 2D 撮像としての 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、さらに 3D 撮像としての 3D-QALAS 法 [Kvernby S,ら. J Cardiovasc Magn Reson. 2014] も開発されたため、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 Synthetic MRI の定量値の信頼性が高い事も示されている [Hagiwara A, ら Invest Radiol. 2019]。また、Synthetic MRI において合成されたコントラスト強調像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]。

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、2D の撮像のみであった。空間的広がりをもった脳腫瘍に対しては 3D の方が有用と考えられるが、上述の 3D-QALAS 法は心臓でしか報告がない。

2. 研究の目的

3D-QALAS において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。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。MRA も synthetic MRI から合成できれば、臨床 MRI 撮像を 3D-QALAS により置換することができ、汎用性が高まる。グリオーマへ解析への応用につながるため、本研究では主に 3D Synthetic MRI で得られる定量値の信頼性を確立する基礎的検討を行った。

3. 研究の方法

(1) 3D-QALAS で得られる定量値を 1.5T Philips 機にての基礎的検討を行った。具体的には、撮像パラメーターを調整しつつ 3D-QALAS 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 7 回ずつ撮像し、健常者の脳も 10 名、それぞれ 2 回ずつ撮像した。単純回帰分析、Bland-Altman プロットを使用し、反復性は変動係数を用いて分析した。健常者の T1, T2, プロトン密度、ミエリン密度については 2D synthetic MRI である QRAPMASTER の撮像結果とも比較した。

(2) 3D-QALAS に対して 3T General Electric 機にて高速撮像手法である compressed sensing を導入し、1mm isotropic の分解能にてこれまで 11 分 11 秒かかっていたのを、5 分 56 秒まで短縮することに成功した。Compressed sensing を用いた 3D-QALAS の有用性を評価するため、ファントム、健常者、及び患者にて撮像・画像解析を行なった。ファントムは ISMRM/NIST ファントムを用いて 10 回ずつ撮像した。10 人の健常者は 2 回ずつ撮像、12 人の多発性硬化症患者は一回ずつ撮像した。多発性硬化症患者では、ブランクと対側の正常に見える白質(normal-appearing white matter, NAWM)を計測した。compressed sensing 使用時と非使用時の定量値について単純回帰分析と Bland-Altman 解析を行った。また、画質と解剖学的構造の描出能について、2 人の神経放射線科医による読影実験を行った。

(3) 3D-QALAS に対して 1.5 T Philips 機にて高速撮像手法である compressed sensing を導入した。Philips 機では Compressed sensing と parallel imaging が一体化しており、どれだけ加速するかのパラメーター(CS-sense factor)を設定することができる。どの程度の加速まで定量値が保たれるかを検証するため、ISMRM/NIST ファントムを CS-sense factor を 1-10 までかえて 10 回ずつ撮像し、得られた T1 値、T2 値、プロトン密度に対して定量値、信号雑音比(SNR)、単回帰分析の決定係数、誤差率、変動係数を検証した。

(4) 3D-QALAS には 5 つの元画像があり、それぞれ血管内のコントラストが異なる。別に撮像した TOF Magnetic resonance angiography(TOF-MRA)を教師データとして、Deep learning によって 3D-QALAS の元画像から血管画像を作成することを着想した。11 人の健常者に対して 3D-QALAS と MRA を撮像した。1 層の畳み込みと U-net を用い、5-fold cross validation によって評価。また、単純線形結合モデルにより 3D-QALAS 元画像から作成した血管画像とも比較を行った。画質は peak signal-to-noise ratio (PSNR), structural similarity index measurements

(SSIMs),そして high frequency error norm (HFEN)を用いて評価した。これらの指標は、deep learning 血管画像(DL-MRA)と線形結合による血管画像(linear-MRA)について、TOF-MRA に対して計算し、Wilcoxon signed-rank test を用いて比較した。また、画質や血管分枝の評価については、2人の放射線科専門医が5-point Likert scale を用いて行った。健常者で学習させたモデルを、4人の動脈瘤患者についても適用し、動脈瘤の描出能について評価した。

(5) 3D synthetic MRI のシーケンスである 3D-QALAS を複数のベンダー・スキャナにおいて再現性をもって撮像できるよう、シーケンスの導入・調整を ISMRM/NIST ファントムやボランティアの撮像により行った。具体的には、Discovery 750w (GE), Prisma (Siemens), Skyra (Siemens), Ingenia (Philips), VantageGalan (Canon)の4つのベンダーの5つの撮像機器に対して行った。

4. 研究成果

(1) 3D-QALAS で得られる定量値の基礎的検討

3D-QALAS で得られる定量値を 1.5T Philips 機にての基礎的検討を行った。T1, T2, プロトン密度において、既知の値をもつファントムと得られた値はよく合致していた(それぞれ決定係数 0.998, 0.998, 0.960)。また、高い反復性も有していた(変動係数の平均が、それぞれ 1.2%, 2.8%, 2.9%)。また、健常者脳での T1, T2, プロトン密度、ミエリン量は、非常に高い反復性(平均変動係数がそれぞれ 0.5%, 0.5%, 0.4%, 1.6%)を有しており、文献報告値とも合致していた。ミエリンマップに関しては、他の手法で得られるものと比較的良く合致していた。Synthetic MRI では従来法と異なり臨床で撮像される T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像も取得できるため、synthetic MRI でミエリンマップを撮像できると臨床導入しやすい。

(2) 3D-QALAS に対して Compressed sensing を導入 (3 テスラ)

T1, T2, プロトン密度について、ファントムでも健常者の撮像でもいづれも、compressed sensing ありと無しで非常に強い線形性が認められた(決定係数 0.9901-1.000)。T1, T2, プロトン密度に基づいて行われた組織分画(白質、灰白質、CSF、ミエリン、頭蓋内容積)も、compressed sensing ありと無しで強い線形性が認められた(決定係数 0.987-0.999)。ブランクや NAWM の値についても、強い線形性が認められた(決定係数 0.967-1.000)。また、2名の放射線科医が検討した画質(T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像、DIR 像、PSIR 像)において非劣勢の結果が得られた。Compressed sensing を使用した 3D-QALAS により、組織の定量値や組織 segmentation の精度、合成コントラスト強調像をの画質を保ったまま、11分11秒から5分56秒へと約1/2の時間まで撮像時間を短縮することに成功した。

(3) 3D-QALAS に対して Compressed sensing を導入 (1.5 テスラ)

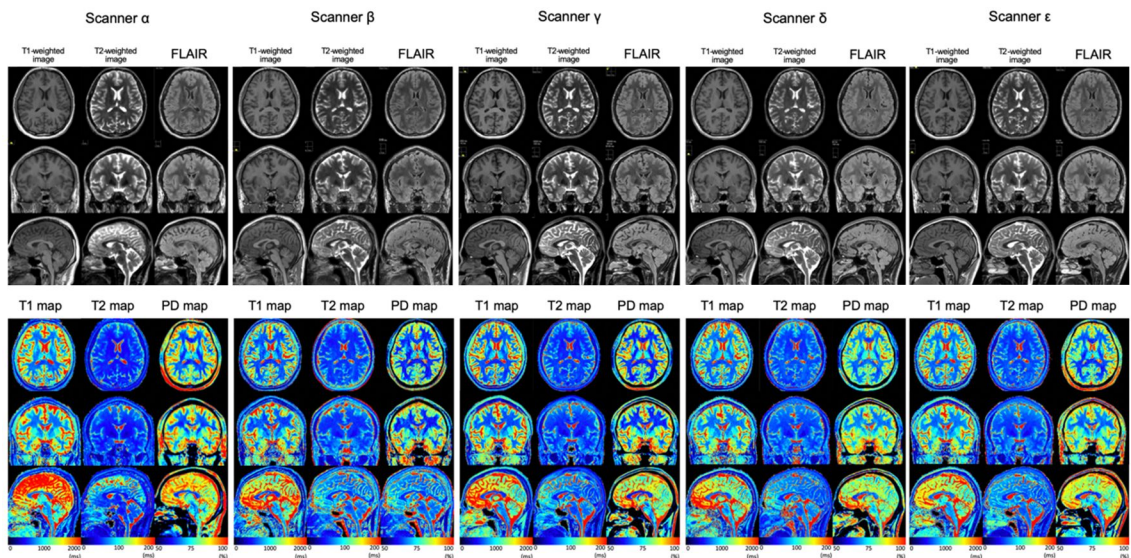
臨床に關係する脳のダイナミックレンジ(T1: 200-1400 ms; T2: 50-400 ms; プロトン密度: 15-100%)において、CS-sense factor 1 から 2.8 では定量値に対する影響が少なく、SNR は 10 以上、決定係数 0.9 以上、誤差率 10%以下、変動係数 10%以下がおおむね保たれた(ただし、T2 値 186.1 ms と 258.4 ms をのぞく)。結論として、CS-sense 2.8 によって 63.5%までの時間短縮を、元の 3D-QALAS に対して非劣性に行う事ができると考えられた。

(4) Deep learning を用いた 3D-QALAS データからの血管画像作成

DL-MRA は全ての患者で作成する事に成功した。平均 PSNR, SSIM, HFEN は DL-MRA によってそれぞれ linear-MRA よりも高値、高値、低値を示した(PSNR, 35.3 ± 0.5 vs 34.0 ± 0.5 , $P < 0.001$; SSIM, 0.93 ± 0.02 vs 0.82 ± 0.02 , $P < 0.001$; HFEN, 0.61 ± 0.08 vs 0.86 ± 0.05 , $P < 0.001$)。いづれも、DL-MRA の方が linear-MRA よりも画質が良かったことを示唆する。DL-MRA の全体的な画質は TOF-MRA のそれに匹敵し(4.2 ± 0.7 vs 4.4 ± 0.7 , $P=0.99$)、両者は linear-MRA よりも優れていた(1.5 ± 0.6 (いづれも $P < 0.001$))。眼動脈(1.2 ± 0.5 vs 2.3 ± 1.2 , $p < 0.001$)を除き、頭蓋内動脈の分枝の可視性において DL-MRA と TOF-MRA の間に有意差は認められなかった。3D-QALAS データから Deep learning により生成した血管画像は、TOF MRA と同等に効果的に主要頭蓋内動脈を可視化した。今回使用したアルゴリズムは、3D-QALAS から定量マップと任意のコントラスト強調像を作成できることを考えると、追加の撮像時間なしに頭蓋内評価を行うことができる有用なツールであるといえる。本研究により、3D-QALAS の臨床導入への道がさらに開けたと考えられる。

(5) 4つの異なるベンダーでの3D-QALAS撮像

T1, T2, プロトン密度, myelin などといった各種定量値や脳 segmentation により算出された脳容積(白質、灰白質、CSF、ミエリン、頭蓋内容積)、の反復性・ベンダー間の再現性共に、良好な結果であった。Synthetic MRI では従来法と異なり臨床で撮像される T1 強調像、T2 強調像、FLAIR 像も取得でき、ミエリンマップや血管画像も取得でき臨床導入しやすい。脳腫瘍の segmentation は通常は T1 強調像や FLAIR 像を用いて行うが、3D-QALAS の元データから segmentation を行った方が再現性が高くより正確な segmentation を行えることを着想し、現在教師データの作成を行っているところである。



図：3D-QALAS で得られる定量マップ。4つのベンダー、5つの異なるスキャナで撮像したもの。それぞれのスキャナにおいて、ほぼ同等の画質のコントラスト強調像や定量マップが得られている。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 0件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Hori Masaaki, Warntjes Marcel, Kamagata Koji, Fukunaga Issei, Andica Christina, Maekawa Tomoko, Irie Ryusuke, Takemura Mariko Yoshida, Kumamaru Kanako, Kunishima, Wada Akihiko, Suzuki Michimasa, Ozaki Yutaka, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 63
2. 論文標題 Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 235 ~ 243
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2019.08.031	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Murata Syo, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Haruyama Takuya, Kato Shimpei, Andica Christina, Kamagata Koji, Goto Masami, Hori Masaaki, Yoneyama Masami, Hamasaki Nozomi, Hoshito Haruyoshi, Aoki Shigeki	4. 巻 78
2. 論文標題 Effect of hybrid of compressed sensing and parallel imaging on the quantitative values measured by 3D quantitative synthetic MRI: A phantom study	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 90 ~ 97
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.mri.2021.01.001	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Fujita Shohei, Hagiwara Akifumi, Otsuka Yujiro, Hori Masaaki, Takei Naoyuki, Hwang Ken-Pin, Irie Ryusuke, Andica Christina, Kamagata Koji, Akashi Toshiaki, Kunishima Kumamaru Kanako, Suzuki Michimasa, Wada Akihiko, Abe Osamu, Aoki Shigeki	4. 巻 55
2. 論文標題 Deep Learning Approach for Generating MRA Images From 3D Quantitative Synthetic MRI Without Additional Scans	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Investigative Radiology	6. 最初と最後の頁 249 ~ 256
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RLI.0000000000000628	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 A. Hagiwara, M. Hori, Y. Ozaki, T. Maekawa, C. Andica, M. Horita, S. Fujita, S. Aoki
2. 発表標題 Brain volumetry and myelin estimation derived from synthetic MRI with various in-plane resolutions at 3 T
3. 学会等名 European Congress of Radiology 2019 (国際学会)
4. 発表年 2019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
研究分担者	堀 正明 (Hori Masaaki) (40334867)	順天堂大学・医学部・客員准教授 (32620)	

	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
研究協力者	萩原 彰文 (Hagiwara Akifumi) (20768535)	順天堂大学・医学部・准教授 (32620)	

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
---------	---------