

平成 22 年 6 月 1 日現在

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2007 ～ 2009

課題番号：19700397

研究課題名（和文） 血管内病態診断のためのマルチモダリティ画像重ね合わせ技術の開発

研究課題名（英文） Development of multi-modality registration techniques for intravascular disease.

研究代表者

越野 一博 (KAZUHIRO KOSHINO)

国立循環器病センター研究所・放射線医学部・特任研究員

研究者番号：90393206

研究成果の概要（和文）：

本研究では、脳梗塞や心筋梗塞の原因となる不安定プラークなど血管内病態の画像診断能向上のために、生理学的情報を低侵襲的に観察可能な核医学画像と、詳細な解剖学的情報を得ることが可能な形態画像の重ね合わせ手法の開発を行い、以下の成果が得られた。

(1) 光学式三次元位置測定装置を用いたマルチモダリティ画像重ね合わせ手法を開発した。ブタ不安定モデルを対象とした ^{18}F -FDG PET および MRI 同日撮像に本システムを応用した。注意深く行った手動サーフェイス・レジストレーションとの比較から、本システムの誤差は、側方向に 4.2 mm、腹背方向に 2.6 mm、頭尾方向に 11.0 mm という結果を得た。

(2) 小動物マルチモダリティ・イメージングのために、点線源埋め込み型の小動物固定具を開発した。マウス 10 例（体重：24.2 ± 1.8 g）を対象として、SPECT および MRI 装置を用いて同日撮像を行い、本システムの精度評価を行った。画像および設計値から求めた点線源の座標に関する平均二乗誤差は、SPECT 画像に関して 0.68 ± 0.31 mm、MRI 画像に関しては、0.35 ± 0.17 mm だった。

(3) PET/CT や SPECT/CT 検査において、核医学的画像と息止め収集によって得られた CT 画像の空間的ミスマッチを解消し、減弱補正に適した CT 撮像時の呼吸時相を決定するために、呼吸に伴う被検者体幹部表面の動きを被験者に提示し、被験者自身が息止め時の呼吸時相を制御可能なシステムを開発した。健常被検者 14 例を対象とした ^{201}Tl 心臓 SPECT/CT 検査において、本システムの有効性を検証した。本システムを用いることで最大呼期、最大吸期、中期の 3 つの呼吸時相を被検者が実現可能であることが示された。

研究成果の概要（英文）：

We have developed multi-modality registration techniques for intravascular disease.

(1) Multi-modality registration system using an optical motion tracking device was developed. The system was applied to ^{18}F -FDG PET and MRI imaging of a farm pig of vulnerable plaque model. Compared with a manual surface-based registration, the registration errors of the system were 4.2 mm, 2.6 mm and 11.0 mm in lateral, ventral and craniocaudal directions, respectively.

(2) Multi-modality registration system for small animal imaging was developed. A holding fixture of small animal, in which point sources were embedded, was developed. Ten mice were studied in SPECT and MRI imaging using the holding fixtures. The registration errors were evaluated using coordinates of the point sources from acquired images and designed values. The root mean squared errors were 0.68 ± 0.31 and 0.35 ± 0.17 mm (mean ± SD) for SPECT and MRI images, respectively.

(3) Respiratory phase control system for breath-hold CT-based attenuation correction was developed. The system was applied to fourteen healthy volunteer on ^{201}Tl cardiac SPECT/CT studies. It was demonstrated that the volunteers could performed the respiration of

end-expiration, end-inspiration and middle phases using the system.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	900,000	270,000	1,170,000
2008年度	600,000	180,000	780,000
2009年度	600,000	180,000	780,000
年度			
年度			
総計	2,100,000	630,000	2,730,000

研究分野：

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学、生体材料学

キーワード：医用・生体画像

1. 研究開始当初の背景

PET (Positron Emission Tomography) による核医学的診断手法は放射性薬剤を被検者に投与し、その分布・動態を測定・解析することで、腫瘍や虚血部位の同定、病態の変化などの生理学的情報を低侵襲的に観察することが可能であるが、空間解像度が低く、形態の詳細な情報を得るのは困難である(図1a)。一方、詳細な解剖学的情報を非侵襲的に得る方法の一つにMRI撮像がある。MRI画像は、空間解像度の点で核医学的診断手法よりも優れているが、生理学的情報に乏しい(図1b)。具体的な例としては、血管内不安定プラークのイメージングがある。不安定プラークの破綻は脳梗塞や心筋梗塞の原因の一つである。不安定プラークのイメージングにおいては、不安定プラーク化の生理学的過程に着目し、¹⁸F-FDG PET イメージングにより、不安定プラークと炎症部位との相関関係を報告すると同時に、正確な炎症部位の同定には、血管の径に対してPETの空間解像度が不十分である点が報告されている。一方、高空間分解能MRIによる不安定プラークの診断が試みられているが、不安定プラーク検出の指標となる炎症部位(生理学的情報)と、MRIにより画像化される石灰化や血栓部位(形態情報)との乖離が指摘されている。脳梗塞や心筋梗塞の予防的治療の一つである不安定プラーク治療において、PET画像で描出された炎症部位をMRI画像上に正確に重ね合わせる技術が必要とされている。

複数のモダリティ間での画像重ね合わせ法として、重ね合わせに必要な被検者や対象部位の位置を画像処理によって画像から抽出するソフトウェアベースの方法と、一体型撮像装置 PET/CT を用いたハードウェア

ベースの方法が存在する。ソフトウェアベースのアプローチでは、撮像装置、撮像方法、撮像部位、使用する造影剤や放射性薬剤に応じて、様々な手法が提案されている。モダリティの影響を受けにくい手法の代表例として、画像同士の比や画像同士の相関の指標の一つである相互情報量を利用した重ね合わせ手法が提案されているが、画像から特徴を抽出するために画像のノイズや歪みの影響を受けやすい。一体型撮像装置によるハードウェアベースのアプローチでは、PET/CT が普及し、腫瘍診断や血流定量化においてめざましい成果を上げている。一体型 PET/MRI 装置は、PET 装置と MRI 装置との撮像原理や物理的特性の違いから一体化が PET/CT に比べて困難であり、現在も研究が進められている。

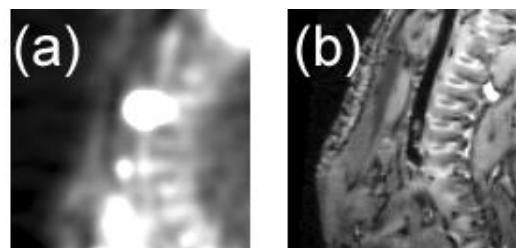


図1 プタ頸部 PET 画像(a)と MRI 画像(b)

2. 研究の目的

- (1) 光学式三次元位置測定装置を用いたマルチモダリティ画像重ね合わせ手法の開発

研究開始当初の背景で述べたように、ソフトウェアのみによる画像処理で重ね合わせ

を行う手法では、撮像方法、撮像部位、使用する造影剤やトレーサーに応じて、様々な理論や方法を必要とし、画像のノイズや歪みの影響を受けやすい。本研究では、光学式三次元位置測定装置を用いて、被験者の位置を三次元的に測定することによって、モダリティなどの条件に依存せずに、重ね合わせを行う手法を開発することを目的とした。

(2) 小動物マルチモダリティ画像位置あわせシステムの開発

新規薬剤の開発においては、マウスをはじめとする小動物が使われることが多い。これは、遺伝子改変による特定の病態モデルの作成や比較的多い例数を用いての試験が容易なためである。薬物動態を低侵襲的に観察可能な小動物用イメージング装置が存在するが、臓器の詳細な形態情報を用いることで、薬剤の体内分布および動態を観察可能になれば、新規薬剤の開発への貢献は大きいと思われる。研究の目的(1)において開発したシステムは、その誤差評価から、小動物イメージングには不十分であることがわかったため、以下の条件を満たす、高精度の小動物用マルチモダリティ画像位置あわせシステムの開発を目指した。

- ・新規に開発された薬剤では、薬剤の体内分布および動態が不明な場合にも適用可能であること。
- ・既存イメージング装置を使用し、装置への修正は加えないこと。
- ・異なる場所に設置された装置においても使用可能であること。
- ・装置ごとに異なる撮像野で合っても、画像位置あわせが可能であること。
- ・位置あわせ精度を評価可能であること。
- ・新規に開発されたイメージング装置に対しても、使用可能であること。

(3) CT を用いた減弱補正における核医学画像と CT 画像の呼吸によるミスマッチ解消のための呼吸時相提示システムの開発

冠動脈疾患の治療適応において、血管内病変の観察と共に、心筋生理機能の定量的評価の重要性が認識されつつある。生理機能の指標としては、核医学手法 (SPECT や PET) により測定可能な局所心筋血流予備能がある。一体型 SPECT/CT や PET/CT 装置によって、定量値の精度改善に寄与する減弱係数分布を CT を用いて短時間で収集することが可能となった。しかしながら、胸部検査においては、核医学画像と CT 画像とのミスマッチの問題が指摘されている。その原因の 1 つに呼吸の影響がある。本研究では、核医学的画像の減弱補正に適した CT 撮像時の呼吸時相を決定するために、呼吸に伴う被検者体幹部表面の

動きを被験者に提示し、被験者自身が息止め時の呼吸時相を制御可能なシステムの開発を目指した。

3. 研究の方法

(1) 光学式三次元位置測定装置を用いたマルチモダリティ画像重ね合わせ手法の開発

本手法は、図 2 に示した光学式三次元位置測定装置と赤外線反射ターゲットを用いて、撮像対象の位置測定と位置キャリブレーションを行う。位置キャリブレーションは、光学式三次元位置測定装置と撮像装置がそれぞれ持つ固有の空間座標系を関係づけるために行う。

本手法の手順は以下の通りである。1) 赤外線反射マーカー (リファレンス) を異なる複数の撮像装置 (撮像装置 A および B とする) のガントリに、別の赤外線反射マーカー (ターゲット) を被検者にそれぞれ取り付ける。2) 撮像装置 A および B による撮像とともに、リファレンスおよびターゲットの位置を光学式三次元位置測定装置によって測定する。3) 撮像装置 A および B 内での被検者の位置を測定値と位置キャリブレーションから計算し、幾何学変換と画素値の補間処理によって、撮像装置 A および B によって得られた画像を重ね合わせる。

光学式三次元位置測定装置によって得られた被検者の位置は、それぞれの撮像装置固有の座標系に変換する必要がある。PET および MRI 装置でそれぞれ位置キャリブレーション精度の検証を行った。

生体を対象とした実験系での本システムの有用性を検証するため、家畜ブタ不安定プラークモデル 1 例を対象とした実験を行った。傷害反応仮説に基づき、右総頸動脈に対して擦過による内膜剥離処置を実施した。モデル作成 2 週間後に、狭窄の程度を確認するための超音波診断装置検査、頸動脈の解剖学的情報を得るための MRI 撮像、 ^{18}F -FDG PET 撮像を同日に行った。図 2 に示したように、麻酔を施したブタの頸動脈に赤外線反射マーカーを設置した。ブタはアクリル製の保定具に仰向けに固定した。MRI および PET 撮像時に、光学式三次元位置測定装置により頸部の赤外線反射マーカーと撮像装置のガントリに設置したリファレンスマーカーの位置を測定した。MRI に関しては、頸動脈用コイルを使って T1 強調画像および black blood 法による撮像を行った。PET 撮像では、 ^{18}F -FDG の投与と同時に撮像を開始した。407 MBq / 0.4 mL の ^{18}F -FDG を静脈投与した。MRI 画像と重ね合わせをするために、投与 80~90 分後の 20 分間の加算画像を作成した。本手法による PET 画像から MRI 画像への重ね合わせ誤差の推定は以下のように行った。1) 本シス

テムを用いて、 ^{18}F -FDG 画像を T1 強調 MRI 画像 M と重ね合わせ、画像 P を作成。2) 画像 P と画像 M をソフトウェア上で重ねて表示。3) 画像 P と画像 M の体表面が一致するように、画像 P の位置を手動で移動し、その移動量の大きさを誤差とした。



図 2 光学式三次元位置測定装置を用いての、マルチモダリティ画像重ね合わせのための位置測定

(2) 小動物マルチモダリティ画像位置あわせシステムの開発

研究目的(2)で述べたシステムの条件を満たす、マウスを対象とする点線源埋め込み型の固定具を開発した。本システムの精度評価を行うために、マウス 10 例(体重: 24.2 ± 1.8 g)を対象として、SPECT および MRI 装置を用いて同日撮像を行った。SPECT 撮像においては、図 3 における上下肢側 4 点のマーカ一部分に ^{123}I 標識放射性薬剤を充填後、尾静脈から同薬剤を投与して撮像を行った。画素サイズは、 $1.075 \times 1.075 \times 1.075 \text{ mm}^3$ である。MRI 撮像においては、造影剤 Gd-DTPA を体幹部 6 点のマーカ一部分に充填し、T1 強調撮像を行った。ピクセルサイズは、 $0.1625 \times 0.1625 \times 0.9 \text{ mm}^3$ である。SPECT および MRI 画像にて求めたマーカの測定座標から、設計座標への変換行列を最小二乗法により求めた。測定座標と変換行列から求めた近似座標と、設計座標との差から、方向誤差および平方二乗誤差を計算した。

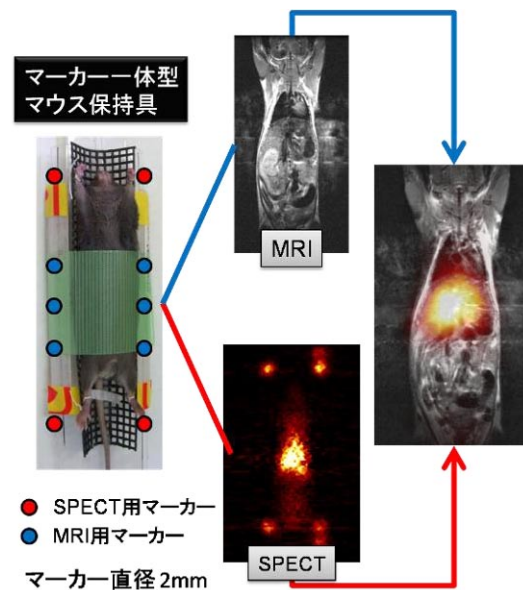


図 3 小動物用画像位置あわせシステム

(3) CT を用いた吸収補正における核医学画像と CT 画像の呼吸によるミスマッチ解消のための呼吸時相提示システムの開発

健常ボランティア 14 例を対象とした ^{201}Tl 心筋 SPECT/CT 検査において、最大吸期、最大呼期、中期を本システムのもとで被検者が実現可能かを検証した。被検者ごとに、CT 撮像前に最大吸期および最大呼期での腹部に固定された赤外線反射ターゲットの位置を 3 次元光学式位置測定装置により測定し、その中間位置に相当する時相を中期と定義した。技師の合図とともに被検者が本システムによりリアルタイム提示された腹部の動きを参照し、所定の呼吸時相を保ちつつ CT 撮像を開始する手順を最大吸期、最大呼期、中期について繰り返した。各時相の CT 画像において横隔膜凸部の座標値を計測し、時相間の側 (X)、腹背 (Y) および頭尾 (Z) 方向に関して Student の t 検定により比較した (図 5)。

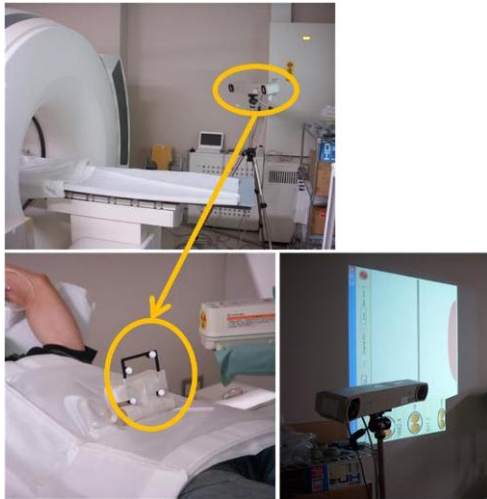


図 4 呼吸時相提示システム

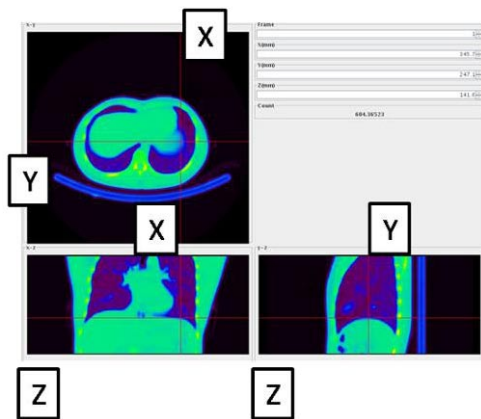


図 5 CT 画像上で定義した方向および横隔膜凸部の座標計測

4. 研究成果

(1) 光学式三次元位置測定装置を用いたマルチモダリティ画像重ね合わせ手法の開発

位置キャリブレーションの方向誤差 (X、Y および Z) と RMSE の平均値と標準偏差は、PET において、 1.9 ± 0.1 、 2.0 ± 0.1 、 1.0 ± 0.0 、 3.1 ± 0.1 mm であり、MRI では、 0.8 ± 0.0 、 0.2 ± 0.0 、 0.4 ± 0.1 、 1.0 ± 0.1 mm であった (図 6)。X、Y および Z 方向は、それぞれ側、腹背、頭尾方向を表している。MRI における誤差に比べて、PET での誤差が大きいのは、2つの撮像装置の空間分解能の違いに起因すると考えられる。

^{18}F -FDG PET 加算画像および MRI 画像を図 7 に示した。 ^{18}F -FDG PET 加算画像と MRI T1 強調画像において線が交差する部分は、PET と MRI の共通の画像座標系での同一位置を示している。Black blood 法で得られた画像において、矩形および円で囲んだ部分がそれぞれ右総頸動脈 (内膜剥離処置側) と左総頸動脈 (健常側) を示している。 ^{18}F -FDG PET 加算画

像においては、内膜剥離処置を行った右総頸動脈に顕著な ^{18}F -FDG の集積が認められた。MRI Black blood 法では、血流量が高い部分が低輝度値で描出される。低輝度値で描出された健常側と比較して、右総頸動脈側に顕著な違いが認められた。超音波診断装置によって得られた画像と、PET-MRI 重ね合わせ画像を図 8 に示した。超音波診断装置画像においても、右総頸動脈側では、顕著な血流の低下が認められ、内膜剥離処置による狭窄が起きているのがわかった。本手法の重ね合わせ誤差に関しては、側 (X) 方向に 4.2 mm、腹背 (Y) 方向に 2.6 mm、頭尾 (Z) 方向に 11.0 mm という結果を得た。Z 方向誤差が、他の 2 方向の誤差に比べて顕著に大きかった。

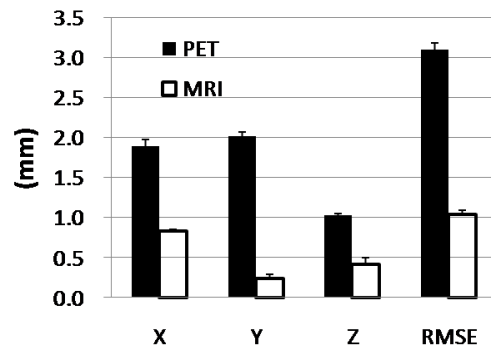


図 6 PET および MRI における位置キャリブレーション誤差

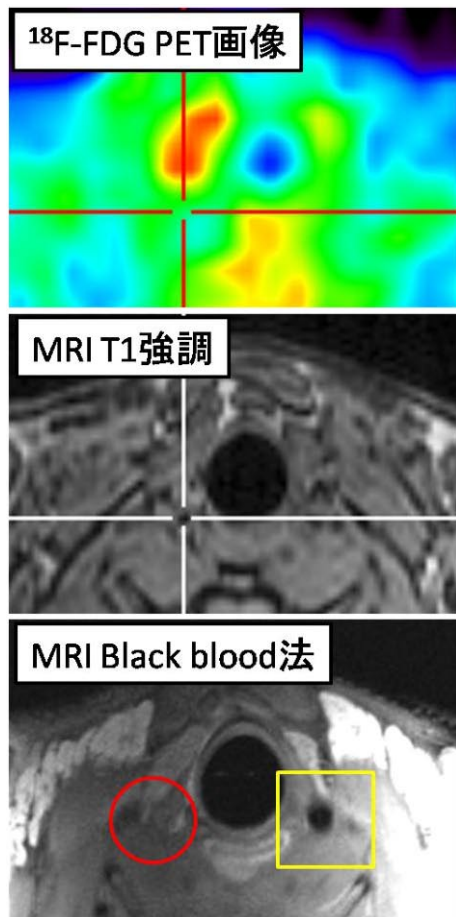


図7 ^{18}F -FDG PET 加算画像およびMRI画像。
 ^{18}F -FDG PET 加算画像とMRI T1 強調画像において線が交差する部分は、PETとMRIの共通の画像座標系での同一位置を示す。black blood法で得られた画像において、円および矩形で囲んだ部分がそれぞれ右総頸動脈（内膜剥離処置側）と左総頸動脈（健常側）を示す。

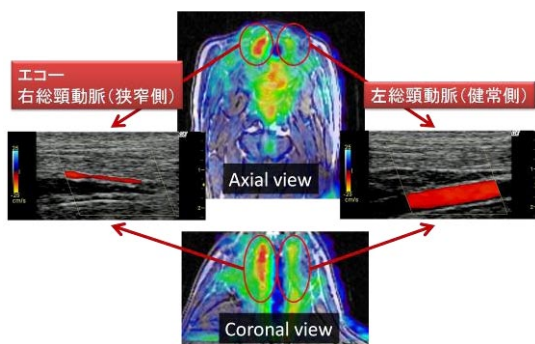


図8 ^{18}F -FDG PET 加算画像とMRI T1 強調画像の重ね合わせ画像および超音波診断装置によって得られた画像。

(2) 小動物マルチモダリティ画像位置あわせシステムの開発

本実験において得られた重ね合わせの誤差を図9に示した。SPECT画像に対しては、RMSEは 0.68 ± 0.31 mm、方向誤差は、1ピ

クセル(1.075 mm)以内に収まっていた。各方向での誤差に有意差は認められなかった。マウス像からの spillover を補正後に、マーカーの座標を計算することによって、さらに誤差を抑制することが可能であると考えられる。MRI画像に関しては、RMSEは 0.35 ± 0.17 mm、方向誤差は、方向間で有意差が認められた($p < 0.05$)。しかしながら、SPECT画像よりも誤差は小さかった。MRI画像における方向間での誤差に有意差が生じた原因としては、1) Z方向と、他の2方向との間の有意差は、撮像画像のピクセルサイズがZ方向と他の方向では異なることが原因と考えられる。2) XとY方向に関する有意差に関しては、コイルとマーカーとの位置関係によって生じたマーカー像の幾何学的歪みが原因の一つと考えられる。その歪みを補正することによって、さらに精度が向上する可能性が期待できる。

以上から、本システムは、マウス SPECT-MRI イメージングにおける位置合わせ誤差の評価において、良好な結果を示した。小動物マルチモダリティ・イメージングに対する支援技術としての本システム有用性が示唆された。今後の課題は、体表面・体内関心部位における位置あわせ誤差評価、PETやCTなど他のモダリティにて本システムを使用した場合の誤差・有用性評価である。

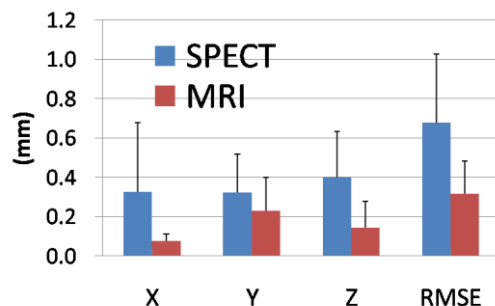


図9 小動物マルチモダリティ画像位置あわせシステムを用いた場合のSPECTおよびMRIにおける位置合わせ誤差

(3) CTを用いた吸収補正における核医学画像とCT画像の呼吸によるミスマッチ解消のための呼吸時相提示システムの開発

CT画像において計測した横隔膜凸部の中間期の座標値を基準とした変位を図10に示した。側方向における中間期・最大吸期の対を除いた、各方向の時相間で有意な差が認められた($p < 0.05$)。側方向の中期と最大吸期間では有意な差が認められなかった。これは、呼吸による体幹部および横隔膜の変位は、腹背および頭尾方向に関して大きく、側方向には小さいためであると思われ、妥当な結果であると考えられる。

以上から、本システムが提示する情報を基

にして、被検者が3種類の異なる呼吸時相を実現可能であることが示唆された。今後の課題は、本システムを用いて、呼吸時相の違いが減弱補正、その結果として心筋血流量測定に及ぼす影響を調べることである。

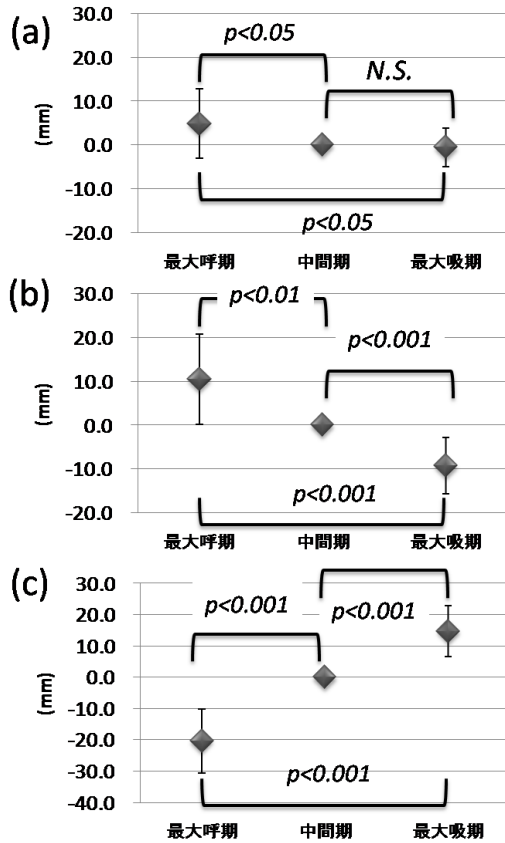


図 10 CT 画像において計測した横隔膜凸部の変位 (基準は中間期の座標値)。(a) X 方向、(b) Y 方向、(c) Z 方向

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 6 件)

- (1) 越野 一博, PET 検査における体動補正手法, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 査読有, Vol.26, No.1, 2008, pp. 3-8.
- (2) 岩田 倫明、渡部 浩司、越野 一博、山本 明秀、湊 小太郎、飯田 秀博、USB カメラを用いた医用画像の Hardware-based Registration システムの開発、生体医工学、査読有、Vol.47、No.6、2009、pp. 574-581.
- (3) Koshino K., Watabe H, Hasegawa S, Hayashi T, Hatazawa J, Iida H, Development of motion correction technique for cardiac ^{15}O -water PET study using an optical motion tracking

system, Ann Nucl Med, 査読有、Vol.24、No.1、2010、pp. 1-11.

- (4) 越野 一博、寺本 昇、合瀬 恭幸、福田 肇、樋掛 正明、渡部 浩司、飯田 秀博、心筋 PET 検査の有用性、臨床画像、査読無、Vol.24、No.11、2008、pp. 157-164.
- (5) 越野 一博、平野 祥之、寺本 昇、渡部 浩司、飯田 秀博、PET 装置ならびに関連技術の進歩、PET journal、査読無、2009、pp. 21-23.
- (6) 飯田 秀博、銭谷 勉、越野 一博、平野 祥之、核医学的測定法の進歩。分子脳血管病、査読無、Vol.9、No.1、2010、pp. 44-50.

[学会発表] (計 8 件)

- (1) 越野 一博、渡部 浩司、寺本 昇、合瀬 恭幸、山本 明秀、樋掛 正明、福田 肇、大田 洋一郎、佐藤 博司、林 拓也、飯田 秀博、光学式マルチモダリティ画像位置合わせシステムの動物実験における有効性、第 47 回日本核医学会学術総会、2007 年 11 月 4 日-6 日、宮城県仙台市、日本.
- (2) 岩田 倫明、越野 一博、山本 明秀、佐藤 博司、渡部 浩司、湊 小太郎、飯田 秀博、USB カメラを用いた医用画像の重ね合わせシステムの開発、第 47 回日本核医学会学術総会、2007 年 11 月 4 日-6 日、宮城県仙台市、日本.
- (3) Koshino Kazuhiro, Watabe Hiroshi, Yamamoto Akihito, Sato Hiroshi, Ose Takayuki, Hikake Masayuki, Teramoto Noboru, Hayashi Takuya, Iida Hidehiro, APPLICATION OF HARDWARE-BASED MULTIMODAL REGISTRATION SYSTEM TO FUSION OF PET AND MRI IMAGES, Brain07/BrainPET07, 20-24 May 2007, Osaka, Japan.
- (4) 越野 一博、渡部 浩司、樋掛 正明、林 拓也、飯田 秀博、オープンソースを用いた PET 品質管理システムの構築、第 48 回日本核医学会学術総会、2008 年 10 月 24 日-26 日、千葉県千葉市美浜区 幕張メッセ.
- (5) 平野 祥之、渡部 浩司、越野 一博、飯田 秀博、3D-心臓 PET における散乱線および偶発同時計数の影響、第 49 回日本核医学学術総会、1 Oct 2009 年 10 月 1 日、旭川市文化会館・旭川グランドホテル.
- (6) Koshino Kazuhiro, Teramoto Noboru, Watabe Hiroshi, Miyagawa Shigeru, Saito Atsuhiko, Sawa Yoshiki, Iida Hidehiro, Usefulness of cardiac PET and ^{15}O -labeled tracers for autologous myoblast sheets transplantation therapy. ICNC 9. 10 -

13 May 2009, Barcelona, Spain.

- (7) Iwata Michiaki, Watabe Hiroshi, Koshino Kazuhiro, Yamamoto Akihide, Minato Kotaro, Iida Hidehiro, Development of multimodal image registration system with USB cameras. World Congress 2009 - 11th International Congress of the IUPESM, 7-13 Sept 2009, Munich, Germany.
- (8) Iwata Michiaki, Watabe Hiroshi, Koshino Kazuhiro, Minato Kotaro, Iida Hidehiro, Multimodality Registration System for Ultrasound with Hardware-based Registration. 9th Asia-Oceania Congress of Medical Physice (AOCMP) & 7th South-East Asian Congress of Medical Physics (SEACOMP), 22-24 Oct 2009, Chiang Mai, Thailand.
“Outstanding Poster Presentation”
受賞

〔図書〕（計 0 件）

〔産業財産権〕

○出願状況（計 0 件）

○取得状況（計 0 件）

〔その他〕

ホームページ等

なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

越野 一博 (KAZUHIRO KOSHINO)

国立循環器病センター研究所・放射線医学部・特任研究員

研究者番号：90393206

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし