

令和 6 年 5 月 30 日現在

機関番号：32620

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2020～2023

課題番号：20K08057

研究課題名（和文）磁気共鳴画像を用いた新規脳容積評価法（Sy-VBM）による脳萎縮の早期発見

研究課題名（英文）Early detection of the brain atrophy with Sy-VBM using MRI

研究代表者

後藤 政実（Goto, Masami）

順天堂大学・保健医療学部・先任准教授

研究者番号：30375844

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：磁気共鳴（MR）画像をVoxel-based morphometry（VBM）解析し脳容積評価を行う手法は、脳変性を伴う多数の疾患を対象とした解析など、広い領域で利用されている。本研究は、脳組織のMR定量値を算出することにより作成された画像をVBM解析に応用した新規脳容積評価法（Sy-VBM）を構築し、これまでの手法より非常に高い感度で脳容積変化を捉え、脳萎縮が原因となる疾患の早期発見、高精度バイオマーカーの役割を果たすことを目的とし研究を進めた。そして、Sy-VBMの基礎となる、マルチコントラストを用いた領域抽出手法が、これまでの手法よりも高い領域抽出精度を実現できることを証明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

パーキンソン病やアルツハイマー型認知症、統合失調症に罹患する人口は増加傾向にある。磁気共鳴（MR）画像をVoxel-based morphometry（VBM）解析することによる脳容積評価法は、このような疾患に対する研究や臨床応用において数多く行われており、病態進行評価や疾患鑑別指標としての脳容積評価法の有用性は確立されている。この脳容積評価法に関連する技術を改善することは、疾患の早期発見や経過観察のためのバイオマーカーの精度を向上させ、健康維持への貢献を果たすことができる。さらに、自身の脳萎縮状態を把握することは予防医学にも関連し、医療費削減にも貢献できる。

研究成果の概要（英文）：Magnetic resonance (MR) imaging, combined with Voxel-based Morphometry (VBM) analysis, is widely used for assessing brain volume changes in various conditions, including neurodegenerative diseases. In this study, we developed a novel brain volume evaluation method called Sy-VBM by applying VBM analysis to MR images generated from quantitative measurements of brain tissue. Sy-VBM demonstrates significantly higher sensitivity in detecting brain volume changes compared to existing methods, making it a valuable tool for early detection of diseases associated with brain atrophy and serving as a high-precision biomarker. Additionally, we validated that the multi-contrast region extraction technique forming the foundation of Sy-VBM achieves superior accuracy in region segmentation compared to previous approaches.

研究分野：脳形態評価

キーワード：脳形態評価 磁気共鳴画像

## 1. 研究開始当初の背景

MR 画像の一種である T1 強調画像を VBM 解析することによる脳容積評価は、灰白質画像や白質画像を自動抽出し脳容積を評価する手法であり、マニュアル(手動)での評価法に比べ、全脳を領域ごとに評価することが可能、評価者依存がない、マンパワーを必要としないなどのメリットを持つ。しかし、VBM 解析では、解析される画像の信号値が脳容積換算における非常に重要な因子であるため、解析される画像の画質(信号均一性、画像歪)が低下すると容積測定結果の精度が低下するというデメリットを持つ。このデメリットを解消するために、画質による影響を最小限に抑えるための補正法の提案が行われ、解析精度は向上しているが、根本的な解決に至っていない。

MR 撮像により、脳組織の MR 定量値(T1 値、T2 値、プロトン密度)を算出することも可能であるが、非常に長い撮像時間が必要であり、撮像対象の体動、撮像ごとに異なる雑音や歪の問題を含む。したがって、これまでの VBM 解析では、臨床において取得可能な撮像時間を考慮し、5 分程度で撮像できる 3D-T1 強調画像が用いられてきた。しかし、近年開発された手法(Synthetic MRI)により、臨床応用可能な撮像時間(約 6 分)で MR 定量値から作成された画像を得ることが可能になった。VBM 解析法では、画像の信号値と空間的位置関係から容積算出が行われる。これまで VBM 解析に使用されてきた 3D-T1 強調画像では信号均一性が低いことにより解析エラーが生じるが、Synthetic MRI では信号不均一がなく解析エラーが生じない。したがって、Synthetic MRI を VBM に用いることで VBM 解析の精度向上を図ることが可能と予測できる。

Synthetic MRI のメリットとして、一回のデータ収集であらゆるコントラスト(例えば、T1 強調画像、T2 強調画像、STIR、FLAIR、プロトン密度マップなど)の画像を得ることができる点がある。複数のコントラストの画像を VBM 解析に用いた研究がわずかに報告されているが、その手法は普及していない。なぜなら、これまでの撮像法ではコントラストの違う画像を撮ると、その画像間で画像歪みの大きさも変わってしまい、空間的な位置ずれが生じることによる解析エラーが発生するためである。しかし、Synthetic MRI ではこの影響が発生しないため、解析エラーも発生しない。白質病変や脳腫瘍などの症例、小児などの脳が成長する過程では、成人に対する画像信号値分布と異なることによる解析エラーが生じる。複数のコントラストの画像を VBM 解析することによって、これらの解析エラーを解消することができるのか? について検討された報告はまだない。

## 2. 研究の目的

MR 定量値から作成された複数のコントラストの画像を用いた新規脳容積評価法(Sy-VBM)の基礎的検討をこの研究の第一目的とし、臨床データを用いて Sy-VBM の有用性を証明することを第二目的とし、従来型 VBM では検出できないような脳容積変化を Sy-VBM で検出することを第三目的とする。その結果、脳萎縮が原因となる疾患を Sy-VBM により早期発見し、高精度バイオマーカーの役割を果たすことを最終目的とする。

## 3. 研究の方法

健常人 12 人(男性 4 人、女性 8 人;平均年齢  $30.3 \pm 8.5$  歳;範囲 20-44 歳)と Sturge-Weber 症候群の臨床診断を受けた患者 12 人(男の子 4 人、女の子 8 人;平均年齢  $3.4 \pm 3.8$  歳;範囲 10 週間-14 歳)の MR 画像を取得した。健常人は、脳腫瘍、梗塞、出血、または Fazekas 分類によるグレード 1 以上の白質病変がない人とした。研究プロトコルは順天堂大学の倫理委員会によって承認されており、研究参加者から書面で同意を得た。患者の個人情報はずべてのデータから削除し、解析等の研究に用いた。

一般的に、脳の MR 画像(T1、T2、および PD-WI)を取得する際には、異なるデータ取得パラメータを使用するため、画像の品質にばらつきが生じる(信号強度の非均一性、空間歪み、およびモーションアーティファクト)。これらのばらつきは、コンピュータ解析で測定される脳容積の結果に影響を与える。しかし、Synthetic MRI を使用すると、T1、T2、および PD マップからの後処理により画像を再構成するため、このばらつきを抑制することができる。したがって、本研究では Synthetic MRI を使用した。撮像装置には 3T MRI 装置(Discovery MR750w、GE Healthcare)撮像シーケンスには QRAPMASTER、撮像コイルには 19 チャンネルヘッドコイルを用いた。撮像パラメータは以下を用いた: TE (16.9、84.5 ms); TI (146、546、1879、3879 ms); TR (4 s); FOV (240 × 240 mm); マトリクスサイズ (320 × 320); ETL (10); 受信バンド幅 (31.25 kHz); スライス厚/ギャップ (4.0/1.0 mm); スライス数 (30); スキャン時間 (7 分 12 秒)。緩和時間(例:縦断 T1 および横断 T2 の緩和時間)と B1 非均質性の補正を施した PD の定量は、SyMRI ソフトウェアを用いて行った。T1、T2、および PD マップに基づいて、T1-WI、T2-WI、PD-WI、T2-STIR、PD-STIR、T1-FLAIR、T2-FLAIR、および PSIR の 8 つの画像を取得した。ゴールドスタンダードとなる ICV(ICVG)マスクは、経験豊富な診療放射線技師(16 年の臨床経験)によってマニュアルトレースで作成した。マニュアルトレースの手順は、最初に T2-STIR 画像でトレースを行い、次に T1-WI を参照して修正した。二つの画像を参照することで、T2-STIR において CSF の境界を、T1-WI 画像で主要な静脈を観察しやすい状態を確保した。トレース用ソフト

には、マルチイメージ解析 GUI (Mango) ソフトウェアを使用し、作業時間制限は設けずにトレースを実施した。トレースの正確性を確保するために、すべての ICVG マスクは、8 年の臨床経験を持つ認定脳神経放射線科医によって再確認され、両者の合意が得られるまで修正した。ICVG には脳組織、CSF、および主要な静脈を含めた。単一のコントラスト CNN モデル (T1-WI、T2-WI、PD-WI、T2-STIR、PD-STIR、T1-FLAIR、T2-FLAIR、PSIR) については、8 つの別々のトレーニングを実施し、各コントラスト画像でトレーニングと検証を行い、8 つの CNN モデルを得ました。CNN モデルは、PyTorch を使用し Python 3.8 で書かれたオープンソースのニューラルネットワークライブラリ (<https://www.python.org/downloads/release/python-385/>) を用いた。また、解析用 PC は、64 GB の CPU メモリ、Xeon® E-2136 CPU (Intel) と GeForce RTX3090 グラフィックスプロセッシングユニット (NVIDIA, Santa Clara, CA, USA) を搭載したものを使用した。4 フォールドクロスバリデーションにて、DSC、偽陰性 (FNV) および偽陽性 (FPV) のボクセル数を評価指標として用い、以下のようにそれらを定義した。

$$DSC = 2(ICVE \cap ICVG) / (ICVE + ICVG)$$

$$FNV = ICVG - (ICVE \cap ICVG)$$

$$FPV = ICVE - (ICVE \cap ICVG)$$

ここで、ICVE は単一コントラストの CNN モデルから得られた ICV マスク。S-DSC、S-FNV、および S-FPV は、各被験者のすべてのスライスに対する DSC、FNV、および FPV の平均値として定義した。DSC は比率であり、FNV および FPV はボクセル数である。S-DSC の平均値が高く、S-FNV (または FPV) の平均値が低いほど、領域抽出精度が高いことを示す。有意差に関する統計解析は、繰り返し測定分散分析実施後、ボンフェローニ/Dunn 法を用いた対応のある Student t 検定において、P 値が 0.05 未満であれば、有意とみなした。

#### 4. 研究成果

Sy-VBM の基礎となる、マルチコントラストを用いた領域抽出手法が、これまでの手法よりも高い領域抽出精度を実現できることを証明し (図 1)、人工知能を用いた手法による領域抽出において、適切なコントラストが存在することを証明 (表 1、図 2) し、関連する内容の論文掲載、学会発表を行った。

表 1 各コントラストにおける抽出精度の比較

	Average of S-DSC (SD)	Average of S-FNV <sub>v</sub> (SD)	Average of S-FPV <sub>v</sub> (SD)
PD-WI	0.980 (0.010)	374 (284)	1013 (188)
PSIR	0.979 (0.011)	314 (238)	1111 (377)
PD-STIR	0.979 (0.014)	362 (355)	1049 (404)
T2-STIR	0.978 (0.014)	334 (233)	1171 (620)
T2-WI	0.978 (0.011)	461 (488)	1058 (299)
T2-FLAIR	0.975 (0.011)	379 (466)	1346 (383)
T1-WI	0.974 (0.012)	430 (277)	1358 (407)
T1-FLAIR	0.973 (0.010)	643 (405)	1214 (433)

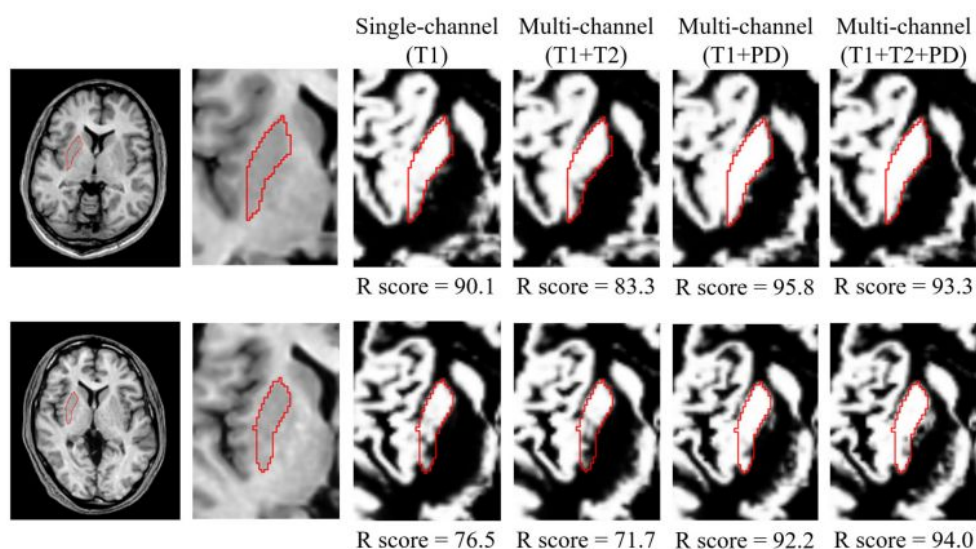


図 1 被殻における抽出精度。R score の値が高いほど抽出精度が高いことを意味する。

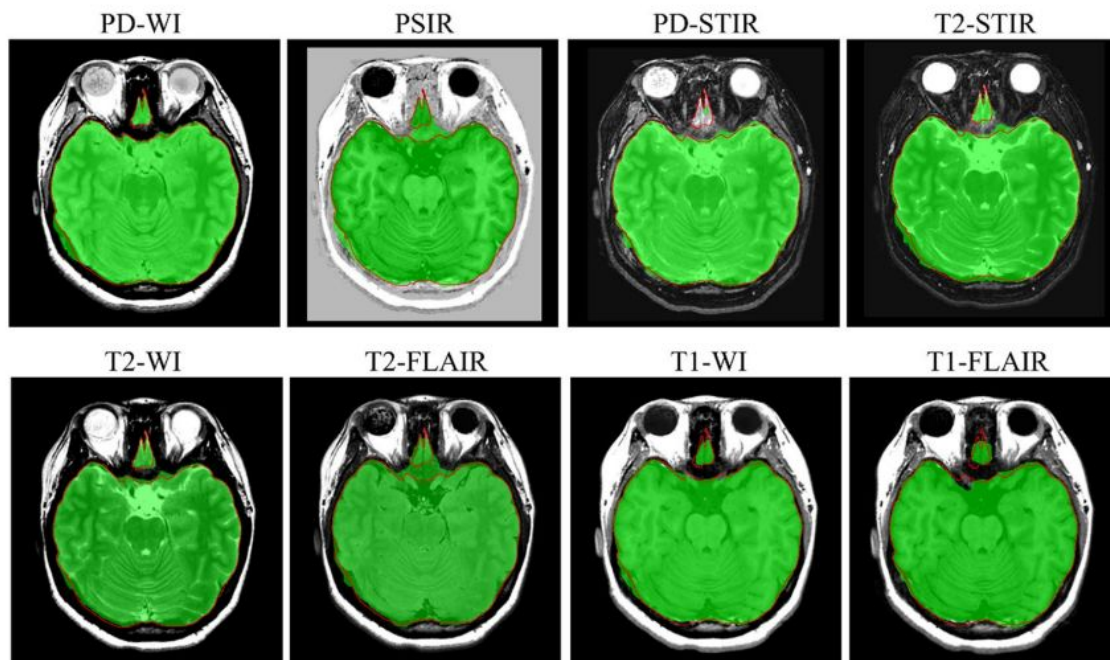


図2. 各コントラストにおける抽出精度。緑の領域が、赤い線で囲まれた領域内と重なっているほど抽出精度が高いことを意味する。例えば、T2-FLAIR では赤い線で囲まれた領域の外にも緑の領域があり、大きなエラーが生じている。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2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 Goto M, Fukunaga I, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.	4. 巻 64
2. 論文標題 Analysis of synthetic magnetic resonance images by multi-channel segmentation increases accuracy of volumetry in the putamen and decreases mis-segmentation in the dural sinuses.	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Acta Radiol.	6. 最初と最後の頁 741-750
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/02841851221089835.	査読の有無 有
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 Goto M, Murata S, Hori M, Nemoto K, Kamagata K, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.	4. 巻 Online ahead of print
2. 論文標題 Using modulated and smoothed data improves detectability of volume difference in group comparison, but reduces accuracy with atlas-based volumetry using Statistical Parametric Mapping 12 software.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Acta Radiol.	6. 最初と最後の頁 0
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/02841851211032442.	査読の有無 有
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 Goto Masami, Otsuka Yujiro, Hagiwara Akifumi, Fujita Shohei, Hori Masaaki, Kamagata Koji, Aoki Shigeki, Abe Osamu, Sakamoto Hajime, Sakano Yasuaki, Kyogoku Shinsuke, Daida Hiroyuki	4. 巻 16
2. 論文標題 Accuracy of skull stripping in a single-contrast convolutional neural network model using eight-contrast magnetic resonance images	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 Radiological Physics and Technology	6. 最初と最後の頁 373 ~ 383
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s12194-023-00728-z	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2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Goto M, Otsuka Y, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Kamagata K, Aoki S, Abe O, Sakamoto H, Sakano Y, Kyogoku S, Daida H.
2. 発表標題 Accuracy of skull stripping in a single-contrast convolutional neural-network model on eight contrast magnetic resonance images.
3. 学会等名 The 22nd International Society of Radiographers and Radiological Technologists (ISRRT)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Goto M, Fukunaga I, Hagiwara A, et al.
2. 発表標題 Decreased mis-segmentation in SPM 12: multi-channel analysis of synthetic magnetic resonance imaging
3. 学会等名 第22回日本ヒト脳機能マッピング学会
4. 発表年 2020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

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