

機関番号：14301

研究種目：基盤研究 (C)

研究期間：2009～2011

課題番号：21500442

研究課題名 (和文) マルチモダリティ磁気共鳴像を用いた統計的病態解析システムの構築に関する基礎的検討

研究課題名 (英文) Basic study for constructing the statistical patient analysis system by using multi-modality of MRI

研究代表者

酒井 晃二 (SAKAI KOJI)

京都大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：20379027

研究成果の概要 (和文)：本研究は、脳白質 Atlas を利用して、さらに統計的に有利な異常値検出手法を開発すること、および病態解析への応用を目的とした。対象症例は、正常脳加齢データセット、強迫性障害 (Obsessive-Compulsive Disorder: OCD) データセットなどの脳白質の変性疾患を特徴とするデータ群であった。さらに、本研究では、側脳室についても DTI を用いた統計的な解析手法を開発し、脳深部温度計測の基礎的な検討に用いた。「Sub-Atlas Based Analysis (SBA) 解析手法の開発」および「加齢データセットへの適用」については予定開発項目を達成した。SBA の検出力は OCD 患者の脳内水分子の Apparent Diffusion Coefficient (ADC) を用いて、Atlas Based Analysis (ABA) との比較により検証され、SBA の異常値検出力は、はずれ値検定などにおいて、ABA と同等以上の検出力を有するという知見を得た。

研究成果の概要 (英文)：The voxel-based group analysis (VBA) is one of the most effective examination methods of the entire white matter (WM) of brain. However, the VBA often suffers from low statistical power (high false discovery rate), which caused by embedded noise in voxels. To ameliorate this problem, the combination of the VBA with a pre-segmented WM has already been proposed. On the other hand, 3D whole brain WM atlas (ABA: atlas-based analysis) was proposed to gain statistical power on the examination of the WM analysis. In this report, we attempted to further extend the ABA to obtain statistically stronger detection power than the VBA. We proposed a sub-atlas-based analysis (SBA), which uses 3D plane made from the fitting curves to the WM atlas. From the results of outlier test, the detection power of SBA was clearly affected by both abnormal area and its value. On the other hand, the detection power of VBA was not affected abnormal area and it was only affected by abnormal values. In the case of cluster abnormality, the detection power of SBA was affected by both abnormal area and value. The affection of abnormal area was opposite from random abnormality due to the difference of their arrangement. The detection power of VBA was also affected by both abnormal area and value. From the results, these two methods showed better detection power on the cluster abnormal arrangement than the random abnormal arrangement. This means that the distribution of abnormal values affects the detection power of VBM-style examination methods. We proposed new method "SBA" to analyse abnormality within the white matter in brain. We compared our proposed method with conventional ABA. The SBA had a larger abnormality detection power than the ABA in the case of obsessive-compulsive disorder (OCD) patients, even if the method is naturally including false discovery rate.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
21 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
22 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
23 年度	900,000	270,000	1,170,000
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：磁気共鳴像、脳、白質、統計的病態解析、マルチモダリティ

1. 研究開始当初の背景

MRI(Magnetic Resonance Image)は、病態解析に関する研究において、非侵襲である利点を生かして、すでに重要な位置を占めている。MRI が非侵襲検査装置であることの利点は、病態の把握ばかりでなく、健常者の体内検査に用いることができることである。健常者のデータをもとに、各病態において「何が異常を示す指標であるのか？」ということと比較によって導き出すことができる。放射線系の検査機器として重要な装置の一つにCT (Computer Tomography) があるが、これには少量ではあるが放射線被ばくを伴う。そのため、健常者データの蓄積はMRIなどの非侵襲装置に比べて難しい。このような理由から、MRI は検査機器としてばかりでなく、医学研究、脳機能研究などに広く用いられている。

2. 研究の目的

本研究の目的は、MRIのモダリティの一つであるDTI (Diffusion Tensor Image) データを用いて、脳白質および脳中心部における異常値を統計的に検出する手法を開発することである。DTIは、水分子の拡散状態に応じた画像であり、これを解析することによりADC (Apparent Diffusion Coefficient) やFA(Fractional Anisotropy)などの水分子の拡散異方性指標を得る。FAやADCにより脳白質構造の損傷に基づく構造変化の評価が可能となっている。

3. 研究の方法

目的1) 統計的に優れた異常値検出手法(SBA)の開発

(方法1) 従来の ABA (Atlas Based Analysis) を改良し、SBA (Sub-atlas Based Analysis) を新たに提案する。以下に、Sub-Atlas 作成の一方法を述べる(右図上)。

(Step1) 3D 脳白質 Atlas 各部分の3D Plane 化

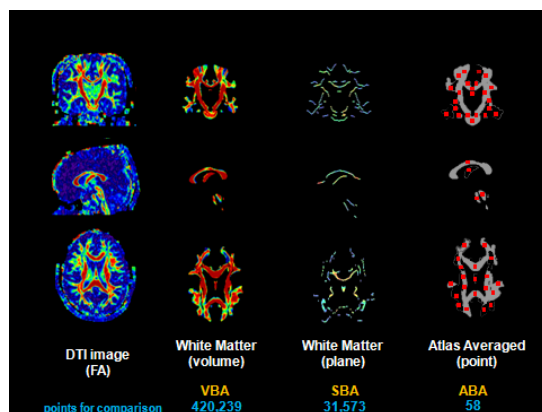
(Step2) Atlas 内でのトリミング

(Step3) 各3D Atlas Plane の結合

SBA では、各 Atlas 内部のボクセル値はすべて、該当する Sub-Atlas 面に投影される(面上で平均化)。これらの平均化された値を用いて、比較を行うのが SBA である。なお、解析対象データは、AIR、LDDMM によりICBM 空間(181*217*181)に正規化されているものとする。

右図下に、VBA, SBA, ABA の比較図を示した。VBA では、脳白質部位のデータすべてと比較する。そのため、比較対象となるデータ点数は 420,239 点となる。SBA では、Sub-Atlas 面上で平均化されるため、比較対象データ点数は 31,573 点となる。ABA では、Atlas の分割数に依存する (58 点)。

研究目的において記述したように、異常値のパターンをさまざまに変化させ、その異常値検出能力を比較する。さらに、異常値検出統計手法は、Grubbs-Smirnov テスト (一対多検定) に加えて、Wilcoxon などの多対多検定を導入する。以上の試みから SBA の問題点を明らかにした上で、投射面作成方法の改良など、より異常値検出に適した SBA の開発を行う。



(目的2) 臨床病態への応用

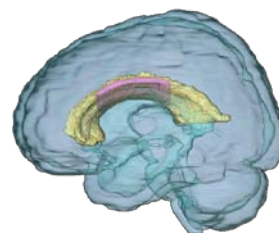
(方法2) 目的1により作成された異常値検出手法を用いて、加齢に伴う脳温変化、精神性疾患 (OCD) 患者データの解析を行う。20~50例のデータセットを使用し、正常例との比較を行う。比較対象は、DTIから算出されるADC値とする。

4. 研究成果

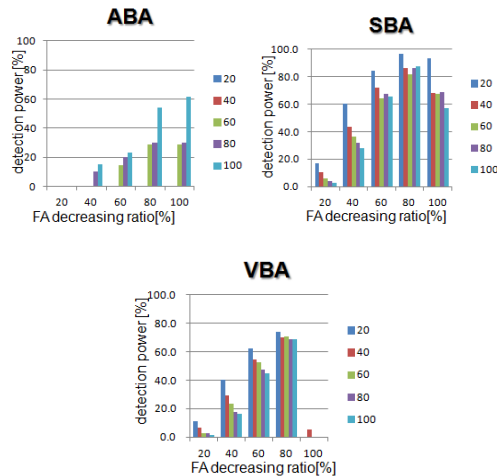
(1) 初期検討結果

以下に、初期検討結果を示す。

(方法) ICBMデータセット21例(健常者)に異常値を人為的に埋め込んだデータを作成(右図、Corpus Callosum 付近: 桃色領域)。VBA, SBA, ABAにより異常値を検出。異常



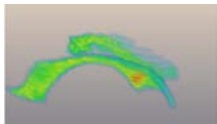
値はGrubbs-Smirnovテストにより判断した。
 (結果) 異常データの範囲と値を変化させた結果、SBAの検出能力が最も大きくなった。



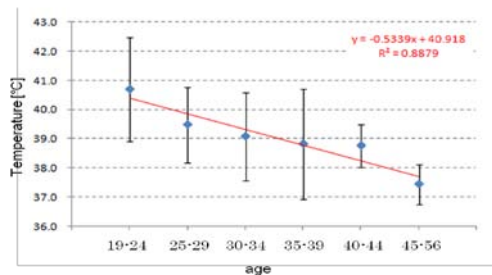
図中、横軸は正常値に対する減少率（異常率）であり、縦軸は、検出能力（検出された異常数/埋込異常数）である。異常の初期検討の結果から、SBAの異常値検出能力が既存の手法に勝るケースがあることがわかった。

(2) 加齢に伴う脳温変化

(方法) 45名（年齢19～56歳、平均30.6）の健常者の拡散強調画像(DWI)を計測し、温度測定に用いた。水分子の拡散係数はその温度と直接次の式のような関係をしている。 $T(^{\circ}C) = 2256.74/\ln(4.39221/D) - 273.15$ 、ここでTは温度であり、Dは拡散係数である。そのため、脳脊髄液(CSF)の温度はDWIにより計測することができる。側脳室は拡散強調画像のうち、 $b=0$ の画像から多くの経験を有する放射線科医によりマニュアルで抽出されたものを用いた。側脳室の平均温度は、選択された側脳室ボクセルの分布から定義された。この場合、側脳室全体を解析対象とし、ABAにより検討した。



(結果) 健常者における平均側脳室温度は、加齢に伴い直線的に低下した(相関係数 $R^2 = 0.8879$, p -value < 0.01)。これらは、脳代謝とCBFの非同時減少によるものと推察された。



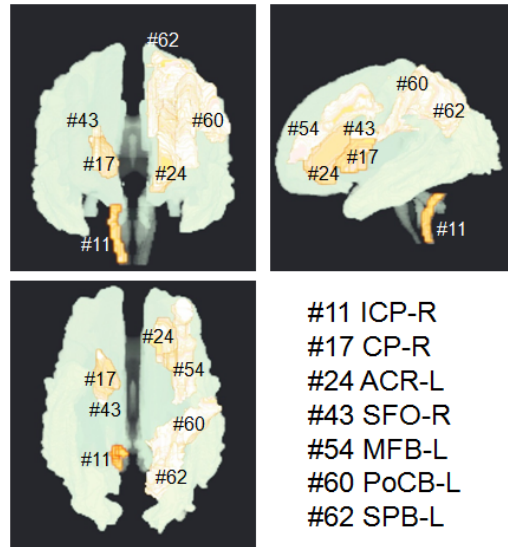
DWIに基づく側脳室温度測定法により健常

者の脳温が加齢により低下するという過程を経ることを見出した。脳温と脳代謝、CSFの循環との関係を明らかにするためにはさらなる研究が必要である。

(3) OCD患者の検討結果

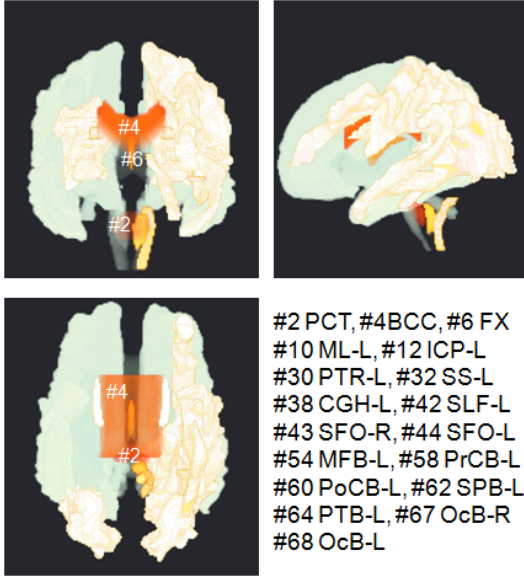
(方法) OCDデータセット60例(OCD患者25例および健常者30例)を用いて、SBA, ABAにより異常値を検出した。異常値は、初期検討で用いたGrubbs-Smirnovテストにより判定した。このデータセットにおいてはFractional Anisotropy (FA)値が、corpus callosum (CC)および左anterior limb of internal capsule (ALIC)において著しく減少することが知られていた。そこで、FAと同根の拡散指標のひとつであるApparent Diffusion Coefficient (ADC)を用いて、SBAとABAの異常値検出部位数を比較した。なお、ABAにおいては10%以上(3名)の患者で検出された部位、SBAにおいてはRegion of interest (ROI)内の平均異常ボクセル割合が10%以上である場合、その部位を異常と判定した。

(結果1) ABAによる異常値検出結果



ABAによって68中7か所の白質においてOCD患者が統計的に有意にADCが高い部分が観察された。これらは、Inferior cerebellar peduncle right (ICP-R)、Cerebral peduncle right (CP-R)、Anterior corona radiata left (ACR-L)、Superior fronto-occipital fasciculus right (SFO-R)、Middle frontal blade left (MFB-L)、Post-central blade left (PoCB-L)、Superior parietal blade left (SPB-L)であり、主にFrontal領域に異常が観察された過去の報告(Nakamae et al., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 32, 2008, pp. 1221-1226)と一致した。

(結果2) SBAによる異常値検出結果



SBAによって68中18か所の白質においてOCD患者が統計的に有意にADCが高い部分が観察された。これらは、Pontine crossing tract (PCT)、Body of corpus callosum(BCC)、Fornix(FX)、Medial lemniscus left(ML-L)、Inferior cerebellar peduncle left(ICP-L)、Posterior thalamic radiation (PTR-L)、Sagittal stratum(SS-L)、Cingulum left(CGH-L)、Superior longitudinal fasciculus left(SLF-L)、Superior fronto-occipital fasciculus right(SFO-R)、Superior fronto-occipital fasciculus left(SFO-L)、Middle frontal blade left(MFB-L)、Pre-central blade left(PrCB-L)、Post-central blade left(PoCB-L)、Superior parietal blade left(SPB-L)、Parietotemporal blade left(PTB-L)、Occipital blade right(OcB-R)、Occipital blade left(OcB-L)であった。

ABAで得られた知見に加えて、FA値で異常の検出されていた(Nakamae et al., Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry 32, 2008, pp. 1221-1226) CCにおける信号異常を検出することができた。さらに、脳左側での異常検出が顕著であった。左側に特徴的な信号変化が見られ事はFAにおいて報告されている。しかしながら、異常値検出部位と精神病理的な理解との関係は未だに解明されておらず、臨床経験と合わせたさらなる検討が必要である。

(4)今後の展開について

上記のように塊状の異常値、散布上の異常値(OCD)の場合の双方においてSBAは高い検出能力を有したが、本報告で試みた意外のさまざまな病態については、その異常値検出力についてさらに調査しなければならない。それらの結果を受け、さまざまな病態に応用する

ことにより、通常のMRIを外見するだけでは得られない異常値の検出が可能になる。特に、脳白質の変性疾患のように外見上の変化が見えにくいような疾患において有意なデータ検査手法を提供できる。

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2件)

1. Koji Sakai, Kei Yamada, Naozo Sugimoto, Calculation methods for ventricular DWI thermometry: phantom and volunteer studies, *NMR in Biomedicine*, 2012; 25: 340-346. 査読あり, (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/nbm.1755

2. Koji Sakai, Kei Yamada, Susumu Mori, Naozo Sugimoto, Tsunehiko Nishimura, Age-dependent brain temperature decline as assessed by DWI thermometry, *NMR in Biomedicine*, 2011; 24: 1063-1067. 査読あり, (wileyonlinelibrary.com) DOI: 10.1002/nbm.1656

[学会発表] (計3件)

1. Sakai K, Yamada K, Sugimoto N, Nishimura T, Toward fully automated DWI thermometry within lateral ventricle; Image registration approach on normal volunteer, In proceedings of the International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA2011), pp.28-31. Naha, Okinawa, 20 January 2011.

2. 酒井晃二, 山田恵, 赤澤健太郎, 杉本直三, 拡散強調磁気共鳴画像に基づく側脳室内脳脊髄液温度測定: 解析方法とその応用, 日本磁気共鳴医学会大会雑誌, Vol. 30, Supplement2010, 2011年9月30日, 北九州市小倉

3. 赤澤健太郎, 山田恵, 酒井晃二, 中路康介, 田添潤, 西田香織, 後藤真理子, 拡散強調画像を利用した側脳室内脳脊髄液の温度測定の基礎的検討, 日本磁気共鳴医学会大会雑誌, Vol. 30, Supplement2010, 2011年9月29日, 北九州市小倉

6. 研究組織

(1)研究代表者

酒井 晃二 (SAKAI KOJI)
京都大学・医学研究科・講師
研究者番号: 20379027

(2)研究分担者

なし

(3)連携研究者

山田 恵 (YAMADA KEI)
京都府立医科大学・医学研究科・教授
研究者番号: 80315960