

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：82611

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2012～2013

課題番号：24800089

研究課題名(和文)MRI空間歪みのアルツハイマー病画像解析への影響調査と発症予測診断法の開発

研究課題名(英文) investigation of geometrical distortion for image analysis and development of classification in alzheimer's disease

研究代表者

舞草 伯秀 (Maikusa, Norihide)

独立行政法人国立精神・神経医療研究センター・脳病態統合イメージングセンター・研究員

研究者番号：80631069

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：アルツハイマー病(Alzheimer disease: AD)は、様々な認知機能を奪い取る重大な病である。ADの制圧のため、世界各国でAD治療薬の開発が進んでいるが、臨床試験となるとその実施には長い時間と莫大な費用がかかることが指摘されている。アルツハイマー病の臨床試験の評価にはMRIを用いた画像解析が有効であるが、MRIは画像の幾何学的歪みはその信頼性を損ねる問題がある。本研究ではこの問題に対して歪み補正法を提案し、臨床試験の実施を促進するものである。

研究成果の概要(英文)：Alzheimer's disease (Alzheimer disease: AD) is the most serious dementia to affect cognitive functions. AD therapeutic drugs have been developing in the world, but it is pointed out for the enforcement to entail a vast cost with long time when it becomes the clinical trial. Image analysis using the MRI is effective for a clinical investigation evaluation of Alzheimer's disease, however the geometric distortion in the image will affect the reliability of image analysis. In this study, I developed correction method of geometrical distortion to improve this problem and this findings promote clinical investigation enforcement.

研究分野：画像解析

科研費の分科・細目：MRI

キーワード：MRI 歪み補正 アルツハイマー病

### 1. 研究開始当初の背景

アルツハイマー病(Alzheimer's disease: AD)は、人間らしく生きるための様々な認知機能を奪い取る重大な病である。現在 AD 治療薬の開発が進んでいるが、Petersen らによれば臨床治験となるとその実施には、長い時間と莫大な費用がかかることが指摘されている(NEJM, 2003)。このように AD の評価が長期におよぶ原因として、アルツハイマー病評価スケールなどの認知機能検査の指標のバラツキが大きいことが挙げられる。これは認知機能検査の試験・再試験の信頼度が比較的低く、患者の気分や生活上の出来事などの存在、試験反復による学習効果など、検査成績にほかの要因の影響が反映されてしまうことなどが理由として考えられる。

一方 MRI などを用いた画像解析では、画像中の脳萎縮などを評価スケールとするため、客観的な評価指標となりバラツキは少ない。実際 Jack らの研究では、192 名の軽度から中等度の AD 患者において、MRI による海馬萎縮の経年変化のバラツキが、認知機能検査による評価スケールに対して 1/3 程度に留まるという結果を示した(Neurology, 2000)。また AD の前駆状態と言える軽度認知障害(Mild Cognitive Impairment: MCI)患者は、AD へ転換(Conversion)するハイリスク予備軍であるが、Whitwell らの報告では MCI と診断された患者のうち 18 か月以内に AD へ Conversion した群とそうでなかった群を比較したところ、内側・下位側頭葉、新皮質に係る側頭・頭頂葉、帯状回、前頭葉の形態が有意に変化することを脳形態解析(Voxel Based Morphometry: VBM)を用いて示している。さらに H. Matsuda らは、脳の高馬傍回に設置した関心領域内の形態を、VBM により正常データベースと比較し、Z score を検定することにより AD の自動診断支援を行う方法を提案した。この手法は早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム(Voxel-based Specific Regional analysis system for Alzheimer's Diseases: VSRAD)として、本邦の多くの臨床施設で用いられている(Am. J. Neuroradiol, 2012)。

一方、画像の解剖学的な特徴領域の境界を検出し、特定部位の容積を直接計測する容積解析は、脳の特定部位の構造変化を直接とらえることができるため、ある時点での罹患者の状態を直接把握するには有用な手法である。E. Cavado らの扁桃体を構成する神経核の検討では、AD 患者の基底外側核の腹内側部、内側核、中心核で健常者に対して有意な容積減少を認めた(Neurology, 2011)。また McEvoy らは、MCI 群の中でも内側および外側側頭葉、帯状回峡部、眼窩前頭領域が軽度 AD と同様の萎縮を示した場合、AD へと進行する割合が大きいことを示している(Radiology, 2009)。しかしながら、特定部位の容積測定は、これまで放射線科医などによるマニュアルトレーシングによる手法が一般

的であり、膨大な人的なコストを要する。この問題に対し Fischl らは、事前確率とマルコフ確率場モデルを用いて自動的に脳の解剖学的部位の分類を行う手法を提案し、マニュアルトレーシングに対して高い相関性を有することを示した(Neuron, 2002)。この様に脳形態あるいは容積解析は AD の判別診断の支援に有効であると考えられる。

MRI を用いた形態あるいは容積解析の問題点として、MRI 撮像装置は傾斜磁場が非線形であるため、画像に空間的な歪みを含んでいるという点が挙げられる。この歪みは、横断的あるいは縦断的な画像解析の妨げとなる。Janke らは、装置の傾斜磁場発生コイルのデザインから非線形な傾斜磁場の非線形性を理論的に求め、画像の歪みを補正する手法を提案している(Magnet. Reson. Med, 2004)。しかしこの手法は同じコイルデザインであれば全く同じ歪みを呈するという仮定に基づいているため、装置の経年的な変化による傾斜磁場の変動を補正することはできない。実際 Gunter らは縦断的なファントムのモニタリングにより、MRI 画像の歪みが経年的にあるいは装置のメンテナンスやアップグレードによって変化することを示している(Meg. Reso Phys., 2009)。このことから、アルツハイマー病のように長期の観察期間を必要とする脳変性疾患における脳容積あるいは脳形態解析において、各時点の画像の歪みの影響を把握し、それを補正することは重要であるといえる。

### 2. 研究の目的

MRI 脳画像の空間的な歪みの補正法を提案する。特に撮像装置のメンテナンスやアップグレード、あるいは経年的な要因による歪み特性の変化を考慮し、被験者の撮像とほぼ同時刻に得られる物理ファントムから歪み場を推定する手法を提案する。さらに、MRI 画像からアルツハイマー病の進行に直結するとされている海馬領域をマニュアルトレーシングにより取得する。縦断的な解析から、海馬の年間萎縮率を求め、画像歪みが及ぼす影響を調査する。

### 3. 研究の方法

申請者らはこれまで J-ADNI (Japanese Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative)という臨床研究において、AD、MCI、および健常高齢者をそれぞれ 2 年ないし 3 年間にわたり 6 か月毎に MRI 画像の追跡調査を行い、画像データベースの構築を行ってきた(MIT, 2012)。これには、被験者の脳画像だけでなく、装置モニタリング用のファントム画像も含まれる。本研究では、ファントム画像に含まれる基準点を検出し、その座標値と設計上の座標値との誤差が最小になるように多項式近似を行い、求めた多項式から画像変換を行い歪み補正を行う。多項式の次数決定には Schwarz らの Bayesian Information Criterion:

BIC を用いる(*The Annals of Statistics*, 1978)

補正法の評価は、異なるセッションで取得されたファントム画像をもう一方のセッションで得られたファントム画像を用いて補正し、その前後での歪みを比較する。歪み補正の検証には、全国 38 施設 42 装置で得られた異なる MRI 装置から得られた画像も用いる。検証に用いた MRI 装置の一覧を Table.1 に示す。MRI の撮像シーケンスはすべて 3D T1 強調の Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo(MPRAGE)を用いる。

Table 1. List of MRI Scanners

Manufacturer	Model name
GE	GENESIS SIGNA, SIGNA EXCITE, SIGNA HDx/HDxt
Hitachi	ECHELON Vega
Philips	Achieva, Intera
Siemens	Avanto, MAGNETOM VISION, Sonata, Symphony, Symphony Vision,
Toshiba	Excelart Vantage

歪みの評価値としては、ファントム画像上の基準点の平均自乗根誤差(Root Mean Square: RMS)を歪みの 1 つ目の指標とし、補正前後で比較する。またファントムの外形が球を成していることから、中心を通る直行 3 断面の外縁の真円度を求めこれを 2 つ目の指標とした。真円度は式(1)であらわされる。

$$CR = \frac{r_i}{r_c}, \quad (1)$$

ここで  $r_c$  はファントムの外縁に接する外接円の、 $r_i$  は内接円の半径である。

次に MRI から得られる海馬容積の年間萎縮率をバイオマーカーとした場合に、画像の歪みがアルツハイマー病の治療薬の治験実施時に必要な被験者数の決定に及ぼす影響を評価する。アルツハイマー病と診断された被験者 45 名の初回と 1 年後の MRI T1 強調画像にマニュアルトレーシングにより海馬領域を設定しその体積を計測する。0 時点と 1 年後の容積差から年間の萎縮率を求める。開発した歪み補正法における変形場から得られる Jacobian Determinant から得られた拡大縮小率を求め海馬の容積に乗して、歪み補正後の海馬体積とする。海馬の萎縮を年間 25% 阻止する治療薬が開発されたという仮定の元、プラシボ / 投薬の 2 群からなる群間比較・無作為化臨床試験を想定した場合に必要な最小被験者数を試算する。この時検定モデルは、一般線形モデルとし、1 年間の萎縮率を end point とする。投薬群とプラセボ群では平均萎縮率に 25% の差がつくと仮定し、第一種と第二種の過誤率をそれぞれ、5% と 20% とする。歪み補正前後の海馬容積から試算される必要被験者数を比較する。

#### 4. 研究成果

本研究の成果として、ファントムを用いた歪み補正の結果を Fig.1 に示す。画像は上段が補正前、下段が提案手法による補正後の画像である

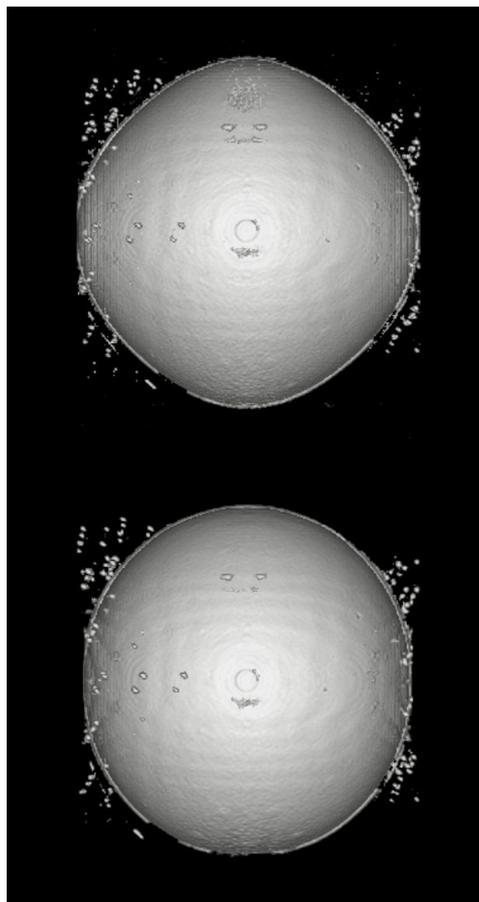


Fig.1 歪み補正前後のファントムの外形の比較 上段:補正前 下段:補正後

Fig.1 より、補正前の画像ではファントムの外縁が本来球形を成すはずが、歪みによりラクビーボール状の形を呈しているのが分かる。一方補正後の画像では、歪みを取り除かれることにより、本来の形状に近い形を呈している様子が定性的に観測できる。

次に多装置に本手法を適応した場合の補正効果の検証を行う。全国 38 施設 42 装置で撮像されたファントム画像の基準点誤差の平均自乗根(RMS)の補正前と提案手法による補正後を示す。補正前の RMS は  $0.72 (\pm 0.28)$  mm であったが、補正後は  $0.28 (\pm 0.53 \times 10^{-1})$  mm であった。Willcoxon の符号順位検定を行ったところ、補正後画像では有意な改善が RMS について見られた ( $p < 0.0001$ )。とくに提案手法による補正後画像では、それぞれの RMS がすべて 1.0 mm 以下に収まっており、これは MRI の解像度以下であることから、歪みによる誤差平均を解像度以下に軽減できたことを示している。

補正前と提案手法による 3 断面の真円度についての結果を示す。真円度は、補正前と提案手法による補正後が、それぞれ axial 面で

0.985 ( $\pm 0.866 \times 10^{-2}$ ) と 0.996 ( $\pm 0.364 \times 10^{-2}$ ), sagittal 面で 0.982 ( $\pm 0.127 \times 10^{-1}$ ) と 0.995 ( $\pm 0.354 \times 10^{-2}$ ), coronal 面で 0.988 ( $\pm 0.711 \times 10^{-2}$ ) と 0.996 ( $\pm 0.407 \times 10^{-2}$ )であった。RMS と同様に Wilcoxon の符号順位検定を行ったところ、真円度についても提案手法による改善がすべての断面で有意に見られる( $p < 0.0001$ )。

歪み補正前と補正後の左右の海馬の年間萎縮率から求められる治験実施時の必要被験者数を示す。試算した結果、補正前でそれぞれ 255 名(左海馬)、176 名(右海馬)であった被験者数が、補正後は 148 名(左海馬)、175 名(右海馬)と大きな改善が見られる。補正前の画像から試算される被験者数が多くなる原因として、MRI の幾何学的歪みによる縮小が海馬領域に多く見られたため、海馬の年間萎縮率が過小評価されることが考えられる。

本研究の成果をまとめる。提案手法による歪み補正により、対象の MRI 画像の形状が本来あるべきものへと復元できることを確認した。多施設の異なる装置いずれにおいても、ファントムの基準点の平均自乗根誤差と真円度から、ファントム内の歪みによる誤差が提案手法により軽減されることを示した。また海馬領域の歪みが改善されることにより、海馬の年間萎縮率がより顕著となるため、アルツハイマー病のバイオマーカーとしてより有用になり得ることが本研究の成果として示された。

MRI を用いた画像解析の信頼性が提案手法を用いて向上されることから、今後の臨床研究あるいは臨床治験などが、より少ない被験者で実施できる。臨床治験における問題は、必要被験者数の増加に伴う、実施コストの増大が挙げられる。よって本研究の成果により、今後アルツハイマー病の新薬開発時の臨床治験の実施を推進することが期待できる。

## 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 1 件)

1. Maikusa N, Yamashita F, Tanaka K, Abe O, Kawaguchi A, Kabasawa H, Chiba S, Kasahara A, Kobayashi N, Yuasa T, Sato N, Matsuda H, Iwatsubo T, “Improved volumetric measurement of brain structure with a distortion correction procedure using an ADNI phantom.”, Medical physics, 40(6):062303, June, 2013, doi: 10.1118/1.4801913., 査読有

〔学会発表〕(計 6 件)

[国際発表]

1. Maikusa N, Fujishima M, Chida M, Matsuda H, Sato N, Iwatsubo T, “Effect of a phantom-based distortion correction of MRI for assessment of Alzheimer’s disease using a tensor-based morphometry”, Alzheimer’s Association International Conference, 2013 (Boston

Convention and Exhibition Center, Boston)

2. Matsuda H, Fushishima M, Maikusa N, Chida N, Kuwano R, Iwatsubo T, “Effect of Apolipoprotein E-ε4 status on brain atrophy in 1-year repeat MRI data from cognitively normal individuals”, Alzheimer’s Association International Conference, 2013 (Boston Convention and Exhibition Center, Boston)

3. Fujishima M, Yamashita F, Matsuda H, Maikusa N, Chida N, Iwatsubo T, “Machine-learning classification of MR scans in Alzheimer’s disease based on tensor-based morphometry”, Alzheimer’s Association International Conference, 2013 (Boston Convention and Exhibition Center, Boston)

[国内発表]

4. 佐々木啓, 舞草伯秀, 今林悦子, 湯浅哲也, 松田博史, “PET/CT における脳アミロイド沈着定量の標準化 ~ SPM による SUVR 画像の自動生成 ~”, 電子情報通信学会医用画像研究会, MI2013-115, No.410, pp.315-319, 2014 年 1 月 (Boston Convention and Exhibition Center(沖縄テンプス館, 沖縄))

5. 藤島基宣, 舞草伯秀, 松田博史, 岩坪威, “海馬自動セグメンテーション3法の精度比較と機械学習を用いたエラー検出・訂正による精度向上”, 第41回日本磁気共鳴学会大会, 2013 年 9 月(アスティとくしま, 徳島)

6. 松田博史, 舞草伯秀, 藤島基宣, 千田哲子, 桑野良三, 石井賢二, 岩坪威, “健常者でのアポリポ蛋白 E 4 保因者と非保因者の MRI による縦断的評価: J ADNI 研究”, 第 72 回日本医学放射線学会総会抄録集, S307, 2013 年 3 月(アスティとくしま, 徳島)

〔図書〕(計 1 件)

根本清貴 (著, 編集), 青木茂樹 (監修), 笠井清登 (監修), “すぐできる VBM 精神・神経疾患の脳画像解析 SPM 12 対応 DVD 付”, 学研メディカル秀潤社, pp. 133-pp.139, 2014/5

〔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

## 6. 研究組織

(1) 研究代表者

舞草 伯秀 (Maikusa, Norihide)

独立行政法人 国立精神神経医療研究センター, 脳病態統合イメージングセンター 研究員

研究者番号: 80631069