

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 8 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2014～2016

課題番号：26870523

研究課題名（和文）MRI歪み・信号むら汎用補正技術の開発による高精度脳萎縮縦断解析法の確立

研究課題名（英文）Development of a distortion and intensity inhomogeneity correction system for the precise longitudinal brain morphometry using MRI

研究代表者

山下 典生（Yamashita, Fumio）

岩手医科大学・医学部・講師

研究者番号：90628455

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では近年認知症の早期診断などにおいて重要性が増している脳体積解析を正確に行うため、MRI画像の幾何的な歪みと信号むらを補正するためのファントム（基準模型）を開発した。また、開発した手法を広く脳研究のコミュニティに供するため、ファントム画像を自動的に解析するプログラムを併せて開発し、現在世界的に利用可能な複数の磁場強度のMR装置で補正効果を実証した。今後認知症診断における有効性を検証していく予定である。

研究成果の概要（英文）：A phantom to correct geometric distortion and intensity inhomogeneity in magnetic resonance imaging was developed for precise evaluation of human brain volume. To make the correction system publicly available, an open source automatic phantom image analysis program was also developed and validated among the MR machines with various magnetic field strength. The method will be examined for its effect in the diagnosis of dementia in future study.

研究分野：医用画像解析

キーワード：MRI 歪み補正 信号むら補正 縦断解析 脳体積解析 ファントム

### 1. 研究開始当初の背景

近年、脳形態の画像解析技術が大きく進歩し、バイオマーカーとしての地位を確立しつつある。特に、3次元 T1 強調画像を用いた灰白質体積の縦断解析が発展し、既にアルツハイマー病やハンチントン病などにおいて発症前段階からの持続的な灰白質体積の減少が検出可能な事が報告されている。最近では気分障害や統合失調症など精神疾患への応用も盛んで、縦断的脳形態解析は今後、様々な脳疾患において経過観察や薬効評価などに日常的に用いられる事はほぼ間違いない。

現在、縦断的脳容積解析の手法は様々なものが提案されているが、どれもまだ研究段階であり日常的な解析用途に確立したものは無い。また、縦断解析において重要な画像の再現性や解析精度向上のため、MRI 特有の幾何的な歪みや信号むらの補正法がいくつか提案されているが、やはり確立したものはなく、さらに複数の磁場強度を対象に検討したものはほぼ存在しない。

研究代表者はこれまでに MRI 装置に由来する幾何歪みや信号むらの補正法 ( 図 1 ) ( Maikusa N, et al. Med Phys 2013, Uwano I, et al. Med Phys 2014 )、脳形態の縦断解析手法の開発を行ってきた。本研究ではこれまでの研究成果やノウハウをさらに発展させ、複数の磁場強度 ( 0.4、1.5、3、7 テスラ ) の 3 次元 T1 強調画像を対象に、幾何歪みの補正と信号むら補正を行うためのファントムを開発、さらに専用の歪み補正と信号むら補正の解析プログラムを開発する。ファントムは製品化を目指し、解析プログラムはマニュアルを整備してウェブ上に公開する事で広く一般研究者のシステムの導入を容易にする。また、これらと同時に縦断解析のアルゴリズム・パラメータを最適化し、縦断的脳形態解析手法を確立させる。さらに、開発した縦断解析手法を用いて公開データ、自施設での認知症疑いの患者に対して前向き研究を行い、歪み補正の効果を含めた縦断解析の精度を検証することによって、高精度な縦断的脳形態解析のシステムを完成させ、認知症の早期診断・鑑別システムを確立する。

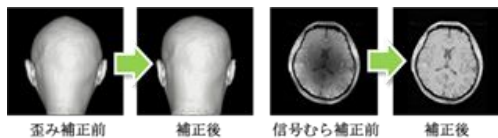


図 1. MRI 画像における幾何歪みと信号むらの補正

### 2. 研究の目的

本研究では以下の3つの項目を実施する事によって MRI を用いた高精度な縦断的脳形態解析のシステムを完成させ、認知症診断および今後の脳画像研究に大きく貢献する事を目的とする。

(1) 複数の磁場強度 ( 0.4、1.5、3、7 テスラ )

の 3 次元 T1 強調画像を対象として、脳形態解析の精度向上に欠かせない幾何的歪みと信号むらの補正を行うためのファントム、および歪み補正と信号むら補正のプログラムを開発し、一般研究者が利用できるようにウェブ上に公開する。

(2) 縦断解析のアルゴリズムとパラメータの最適化を行い、縦断的脳形態解析手法を確立させる。

(3) (2)を用いた前向き研究で、磁場強度や機種に依存しない認知症の早期診断・鑑別システムを確立する。

### 3. 研究の方法

本研究では以下の手順で研究開発を行う。

(1) 歪み・信号むら補正用ファントム、および歪み・信号むら補正プログラムの開発

既に予備検討を始めている歪み補正用のファントム ( 図 2 ) の試作と複数の磁場強度 ( 0.4T、1.5T、3T、7T ) での評価を繰り返し、製品化可能なレベルの品質のファントムを開発する。ファントムの評価は、歪みを推定するための球と背景成分との信号コントラスト、各種アーチファクトのチェックなどによって行う。

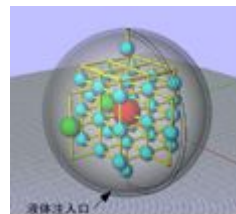


図 2. 予備検討中のファントム設計図

さらに、このファントムを MRI で撮像した画像を自動解析し、歪み補正と信号むら補正を行うプログラムを開発する。自動解析はファントムの 3 次元的方向を示す基準球の検出、歪み計算のための球の検出とこれらの設計図上の位置との対応付け、歪み・信号むら推定とその逆演算などから構成される。

(2) 縦断解析アルゴリズム・パラメータの最適化による縦断的脳形態解析手法の確立

Open Access Series of Imaging Studies (OASIS) や Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI) などの既存の 3 次元 T1 強調画像 ( 3D-T1WI ) の公開データを用いて、縦断解析アルゴリズムとそのパラメータを最適化し、縦断的脳形態解析手法を確立させる。最適化する内容は、脳組織 ( 灰白質/白質/脳脊髄液 ) の自動抽出法、基準脳画像への形態合わせ込み法、同一患者の複数時点間の画像の位置・形態合わせ方や信号むらの補正法などである。

(3) 磁場強度や機種に依存しない認知症の早期診断・鑑別システムの確立

健常ボランティアと認知症が疑われた患者を前向きに経時的に撮像して歪み・信号むら補正を行い、最適化した縦断解析アルゴリズムで解析する。認知症患者については 1.5 テスラ、3 テスラ装置でのみ撮像を行う。解析結果を種々の検査による臨床評価指標と比較して解析結果の信頼性・妥当性を検証する。また、経過観察によって確定された臨床診断を元に、認知症の早期診断能、鑑別能を検証する。

4. 研究成果

(1) 歪み・信号むら補正用ファントム、および歪み・信号むら補正プログラムの開発

アクリルパーツ切削における加工の精度不良、接着剤の基準構造物への染み出し、接着不良等に起因する気泡の発生などの技術的課題が発生したが、繰り返し検討を重ねる事により最終的に精度の高いアクリル製のファントムが完成した(図3)。本ファントムは内部に 125 個の直径 15-30mm の球形の基準構造を有し、全ての基準構造を流路で連絡させることによって基準構造内の溶液濃度を均一に保つことができるようになっている。また、流路の径を最小限にすることにより、画像処理による基準構造物の自動認識を行い易くしている。本ファントムは 2014 年 11 月 27 日に国内で特許を出願し(特願 2014-239811) 2015 年には国際特許出願を行った(PCT/JP2015/8350)。

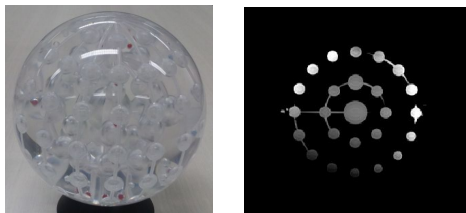


図 3. 開発したファントムとその MRI 画像

ファントム補正プログラムは今後広く脳画像研究者、研究施設等に供するため、世界的に最も使用されている脳画像解析ソフトウェアの一つである Statistical Parametric Mapping (SPM) のツールボックスとして、プログラミング言語に MATLAB を使用して作成した。プログラムは閾値処理とテンプレートマッチング法による球形状の検出、基準球のデザイン上の位置と観測された位置との逐次マッピングなどから構成され、観測された位置ずれ・信号むらを校正するための補正式を計算し、これを適用することにより補正後の画像を得る仕様となっている。

平成 27 年度の検討において、開発したファントムと補正手法を用いて 1.5、3、7 テスラの 3 つの異なる磁場強度を持つ MRI 装置で

3 次元 T1 強調画像の撮像を行い、補正効果を検証した。7T 装置における幾何歪みは補正前の位置ずれの中央値 0.60mm (範囲 0.11 - 1.65mm) に対し、補正後に 0.19mm (0.02 - 0.44mm) と有意な減少を示した ( $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank Test、図 4 - 6)。また、中心球に対する他の基準球の平均信号値は、補正前の中央値 1.60 (0.57 - 2.89) に対し補正後で 0.99 (0.73 - 1.37) と有意に減少し 1 に近接していた ( $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank Test、図 4 - 6)。3 T 装置、1.5 T 装置においても同様に有意な幾何歪みと信号むらの減少が認められ、3T 装置の幾何歪みは補正前の位置ずれ 0.43mm (範囲 0.05 - 1.53mm) に対し、補正後に 0.12mm (範囲 0.01 - 0.54mm)、信号むらは補正前の中央値 1.43 (0.70 - 2.20) に対し補正後で 1.05 (0.89 - 1.21) と有意に減少し 1 に近接していた(どちらも  $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank Test、図 5、6)。また、1.5T 装置では幾何歪みが補正前の位置ずれ 0.48mm (範囲 0.10 - 1.05mm) に対し、補正後に 0.11mm (範囲 0.02 - 0.39mm)、信号むらは補正前の中央値 1.37 (0.65 - 2.43) に対し補正後で 1.04 (0.88 - 1.21) と有意に減少し 1 に近接していた(どちらも  $p < 0.001$ 、Wilcoxon signed-rank Test、図 5、6)。これらの結果により、開発したファントムと補正手法が 1.5、3、7 テスラの 3 つの磁場強度の MR 装置において有効であることを示したと考えられた。本研究成果は第 43 回日本磁気共鳴医学会で発表した。

7 T 3D-SPGR

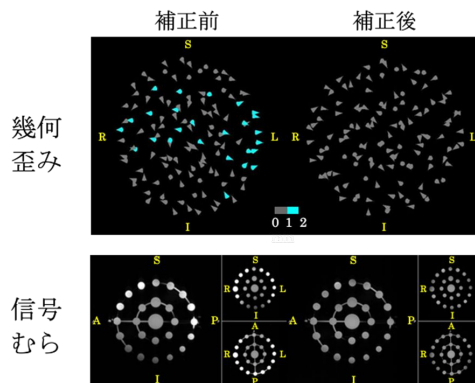


図 4 .7T 装置における補正前後の幾何歪み(上段)と信号むら(下段)

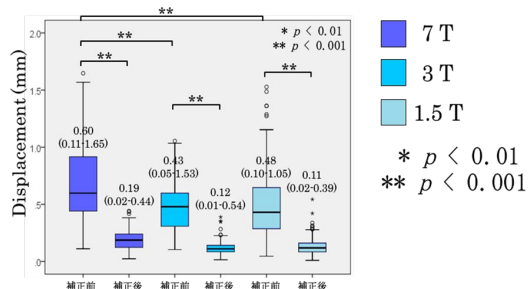


図 5. 各磁場強度における補正前後の基準球の位置ずれ

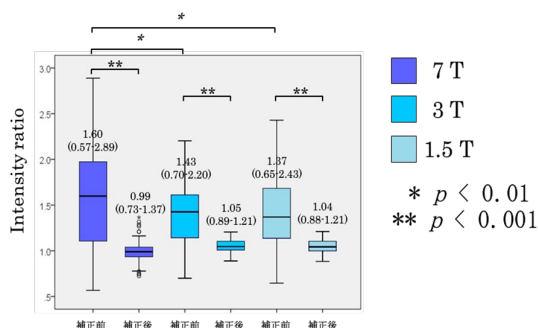


図 6 . 各磁場強度における補正前後の中心球に対する信号比

平成 28 年度には新たに 0.4T でのファントムの撮像を行い、平成 27 年度の結果同様、幾何歪みと信号むらが統計学的有意差をもって補正されていることを確認した。

## (2) 縦断解析アルゴリズム・パラメータの最適化による縦断的脳形態解析手法の確立

US-ADNI の公開データ等を用いて縦断解析の解析手順やアルゴリズムの選定、結果の評価などを行い、以下の知見を得た。一般的な頭部の 3 次元 T1 強調撮像には脳実質以外に頭蓋骨や頭頸部の筋肉、皮膚等が含まれるが、縦断解析において重要な時点間の脳実質の正確な位置合わせはこれらの組織により妨げられる。従って脳体積の縦断解析を行う際には、まず始めに何らかの脳抽出法を適用し、抽出された脳同士で重ね合わせ処理を行う必要があることが明らかとなった。また、主に傾斜磁場の非直線性に由来すると思われる画像の直線的な収縮現象がしばしば観察され、時点間の重ね合わせには従来の伸縮を考慮しない剛体変換だけではなく、直線的な伸縮を考慮にいたした 9 パラメータの位置変換を利用することにより、解析精度が向上することが示唆された。脳抽出のアルゴリズムは現状では SPM8 のツールボックスである VBM8 の精度が高いと思われた。

時点間の画像の重ね合わせを行った後、高次の非線形変換を求めることによりそのヤコビ行列式から脳体積変化を求めることができるが、その精度は非線形変換の正確性に依存する。SPM ではバージョン 12 において個人の複数時点間の非線形変換を求めるプログラムが新たに追加されたが、視察的な評価では Advanced normalization tools というオープンソースソフトウェアの方が精度が高いと思われた。

横断解析で必須である信号むら補正は、縦断解析においても有効であることが確認された。しかし、この有効性は縦断解析において各時点ごとに信号むら補正を適用した場合の行った場合に確認されたものであり、縦断的的信号むらの補正に効果があるかどうかについてはまだ明らかになっていない。現在の検討では、横断的的信号むら補正の精度

が十分高く、縦断的的信号むら補正のメリットは少ないと考えられた。

## (3) 磁場強度や機種に依存しない認知症の早期診断・鑑別システムの確立

現在ファントム画像の自動解析ソフトウェアの改良・更新を継続的に行っており、ボランティア、認知症患者のリクルートにまで至っていない。今後の研究にて補正効果の実証と認知症の早期・鑑別診断の系の確立を行っていく予定である。

### <引用文献>

#### 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 0 件)

[学会発表](計 2 件)

山下 典生、佐々木 真理、目時 毅、樋口 さとみ、上野 育子、伊藤 賢司、亀田 浩之、齋藤 紘一、三次元ファントムによる超高磁場頭部 MR 画像の幾何歪み・信号むらの補正、第 43 回日本磁気共鳴医学会大会、2015 年 9 月 10 - 12 日、東京ドームホテル

山下 典生、シンポジウム 5「脳ビッグデータを扱う」検診での集積と利活用、第 44 回日本磁気共鳴医学会大会、2016 年 9 月 9 日、大宮ソニックシティ

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 1 件)

名称：磁気共鳴イメージング装置用ファントム

発明者：山下典生、後藤俊介

権利者：学校法人岩手医科大学、有限会社ライトム

種類：特許

番号：PCT/JP20152015/8350

出願年月日：2015 年 11 月 27 日

国内外の別：国外

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

[その他]

ホームページ等

[http://amrc.iwate-med.ac.jp/ibms/ultrahult\\_field\\_mri.html](http://amrc.iwate-med.ac.jp/ibms/ultrahult_field_mri.html)

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

山下 典生 (YAMASHITA, Fumio)  
岩手医科大学・医歯薬総合研究所超高磁場  
MRI 診断・病態研究部門・講師  
研究者番号：9 0 6 2 8 4 5 5

### (2) 研究分担者

( )

研究者番号：

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号：

### (4) 研究協力者

( )