HOKKAIDO UNIVERSITY

Title	MRI定量的磁化率マッピングの適用拡大に関する検討［全文の要約］
Author(s)	佐藤, 良太
Description	この博士論文全文の閲覧方法については、以下のサイトをご参照ください。 https://www.lib.hokudai.ac.jp/dissertations/copy-guides/
Degree Grantor	北海道大学
Degree Name	博士(医理工学)
Dissertation Number	甲第14278号
Issue Date	2020-09-25
Doc URL	https://hdl.handle.net/2115/79434
Type	doctoral thesis
File Information	Ryota_Satoh_summary.pdf

Hokkaido University Collection of Scholarly and Academic Papers : HUSCAP

学　位　論　文（要　約）

MRI 定量的磁化率マッピングの適用拡大に関する検討

(Studies on Expansion of Applicability of

Quantitative Susceptibility Mapping)

2020 年 9 月

北海道大学

佐藤　良太

学　位　論　文（要　約）

MRI 定量的磁化率マッピングの適用拡大に関する検討

(Studies on Expansion of Applicability of

Quantitative Susceptibility Mapping)

2020 年 9 月

北海道大学

佐藤　良太

研究全体の緒言

生体組織は，水や石灰化などの反磁性体，鉄タンパクやデオキシヘモグロビンなどの常磁性体から構成されており，それらの組成に応じて組織ごとに異なる磁化率をもつ。こうした磁性体の異常な蓄積や欠乏は様々な疾患に関与するため，生体の磁化率は磁性体が関わる疾患のバイオマーカーとなりうる。核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging，MRI）装置によって生体内の磁化率変化を画像化する技術として磁化率強調画像化（susceptibility weighted imaging，SWI）法があり，脳血管疾患や外傷性脳損傷などの診断に広く用いられている。しかし，SWI 法は定性的なコントラストを表す画像であり，鉄濃度や酸素飽和度などの定量的識別は困難である。また，MRI の磁場方向によってコントラストが変化するため，水平磁場型（地面と平行な磁場方向）の MRI 装置でのみ計測が可能であり，垂直磁場型（地面と垂直な磁場方向）では良好な画質が得られない問題がある。

定量的磁化率マッピング（quantitative susceptibility mapping，QSM）法は，MRI の位相画像から局所の磁化率を算出する手法である。SWI が磁化率変化を定性的に強調した画像であるのに対し，QSM 法で算出される画素値は物性値である磁化率を表すため，物質情報の類推や定量的識別が可能であり，また装置の磁場方向依存性が少ないという SWI 法にはない特長を有する。QSM 法は比較的新しい技術であり，主に頭部を対象とした技術的な改良が行われ，また頸動脈狭窄症などを対象とした臨床評価が行われてきた。しかし，現時点で QSM 法は臨床現場でほとんど用いられていない。これは，大きく分けて二つの原因が考えられる。第一に認知症や腫瘍など対象患者が多い疾患に対して明確な有用性を示せていない点，第二に前立腺や肝臓など体幹部での画質が不十分である点である。

本研究は，このような問題に鑑みて，認知症診断への適用（第一章），体幹部での画質向上（第二章），更には磁場方向依存性が少ない QSM の特長を活かして従来計測が困難であった垂直磁場型装置での SWI 法の提案（第三章）を行った。これらを通じて，対象患者，体幹部疾患の臨床評価，使用可能装置を拡大し，磁性体が関わる様々な疾患の早期発見や診断精度向上に QSM 法を広く役立てることをめざす。

第一章　定量的磁化率マッピング法に基づく認知症診断支援技術に関する検討

本章では，認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病（Alzheimer's disease，AD）を対象として，脳内鉄濃度を評価する磁化率画像と脳容積を評価する構造画像に基づく新しい診断指標を提案し，診断能を評価した。

本観察研究では，AD 患者 37 名，AD を背景病理とする軽度認知障害（mild

cognitive impairment，MCI due to AD）患者 24 名，認知機能正常の被験者（normal control，NC）36 名を対象とした。全ての AD および MCI 患者は，Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition（DSM-5）に基づき診断した。NC は mini mental state examination (MMSE≧27)と Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MOCA-J≧26)により定義した。全ての被験者に対して，3 テスラの MRI 装置を用いて，磁化率画像と構造画像を同時に取得する撮像法で全脳の画像を取得した。磁化率画像と構造画像のそれぞれから AD の病理学的変化に関わる特定のボクセルを抽出し，抽出した複数のボクセルからサポートベクターマシンを用いて AD の進行度を定量化する診断指標（スカラー値）を作成した。評価では，受信者動作特性曲線の曲線下面積（area under the curve，AUC）を用いて，ボクセル抽出方法を最適化した後，構造画像のみに基づく従来指標と最適化した提案指標の診断能を比較した。

結果において，まずボクセル抽出方法を最適化したところ，頭頂葉において磁化率が上昇するボクセル（AD>NC）と大脳辺縁系において脳容積が減少するボクセル（AD<NC）のみを抽出することで提案指標の判別能が最大となった。最適化した診断指標は，NC 群，MCI 群，AD 群の順に値が増加し，また各群間で有意な差が認められた。これは，提案指標が AD の進行度を表すバイオマーカーとなりうることを示している。また AD と NC の判別において優れた判別能（AUC=0.943），MCI と NC の判別において良好な判別能（AUC=0.859），AD と MCI の判別において良好ではない判別能（AUC=0.690）を示した。また，従来指標との比較において，いずれの群間の判別においても提案指標の AUC が高く，特に MCI と NC の判別において有意に改善した（AUC で 0.769 から 0.859，p=0.030）。以上より，磁化率画像と構造画像に基づく提案指標がアルツハイマー病の早期診断に有用となる可能性が示された。

第二章　体幹部における定量的磁化率マッピング法の画質向上に関する検討

本章では，体幹部領域における磁化率画像の画質向上を目的として，水と脂肪の磁化率差に起因する体幹部特有のアーチファクトを低減する画像再構成法を提案し，性能を評価した。従来の画像再構成法では，水と脂肪の磁化率差が大きいために，水と脂肪の境界領域においてムラのようなアーチファクト（シェーディングアーチファクト）が発生していた。

提案する画像再構成法では，水領域と脂肪領域の磁化率を別々に算出し，最後にそれらを統合する。水領域の磁化率は，水と脂肪の磁化率差に起因するアーチファクトを低減するため，この磁化率差に起因する磁場不均一を除いた上で算出する。脂肪領域の磁化率は，算出精度を向上させるため，水領域のアーチファクトを低減する制約を付加して算出する。提案法を評価するため，前立

腺を対象とした数値シミュレーションおよび健常ボランティア実験を行った。数値シミュレーションでは，前立腺周辺の水と脂肪を模擬したモデルを用いて，従来法と提案法の磁化率算出精度を比較した。健常ボランティア実験では，健常ボランティア 3 例の前立腺領域を 3 テスラ MRI 装置で撮像し，従来法と提案法の画質および関心領域内の磁化率値を比較した。

数値シミュレーション結果において，従来法では脂肪領域の周辺でシェーディングアーチファクトが発生していたが，提案法では発生しなかった。水領域と脂肪領域における算出誤差（root mean square error，RMSE）は，従来法（それぞれ 0.135ppm と 0.325ppm）に比べ，提案法（0.051ppm と 0.049ppm）はいずれも低かった。これらの結果から，提案法により水領域と脂肪領域の算出精度が向上したことが明らかとなった。健常ボランティア実験の結果において，従来法と比較して，提案法により脂肪領域周辺のシェーディングアーチファクトが減少した。また，脂肪領域周辺および前立腺領域の標準偏差が有意に減少しており（$p<0.01$），提案法によるシェーディングアーチファクトの低減が示された。提案法で得られた水と脂肪の磁化率差（3 例のボランティアで 0.38, 0.23, 0.32ppm）は，いずれも従来法で得られた磁化率差（それぞれ 0.09，0.05，0.16ppm）に比べ，文献値（0.61ppm）に近かった。ボランティア 3 例の平均値で比較すると，提案法では文献値の 51%，従来法では 16%であった。これらの結果から，提案法により体幹部領域における磁化率画像の精度と画質を向上できる可能性が示された。

第三章　垂直磁場型 MRI 装置における磁化率強調画像化法に関する検討

第三章では，垂直磁場 MRI における SWI 法の実現を目的として，QSM に基づく新しい画像処理法を提案し，性能を評価した。位相画像のコントラストは MRI の磁場方向によって大きく変化するため，位相画像を用いる従来の SWI 法は，垂直磁場 MRI において良好な画質が得られない問題があった。

垂直磁場 MRI における位相画像の問題点を克服するために，QSM 法で求めた磁化率画像に基づく SWI 法を提案する。磁化率画像は，位相画像に比べ，磁場方向依存性が少ない利点をもつ。提案法では，少ない反復回数による重み付最小二乗法で求めた磁化率画像に基づき，静脈など磁化率の大きい領域のコントラストを強調した。この方法では，ストリークアーチファクトを抑制するためにノイズに重み付けする最小二乗法を使用し，計算時間を短縮するために最初の数回の反復計算で得た解をコントラスト強調に用いる。提案法について，健常ボランティア 2 名を対象として，垂直磁場 MRI と水平磁場 MRI において評価を行った。反復回数に対するコントラスト対ノイズ比や計算時間の依存性を評価した後，放射線医のスコアリングに基づき，反復回数を最適化した提案

法と従来 SWI 法の画質を比較した。

反復回数を最適化したところ，反復回数を 4 回としたときに深部灰白質組織のコントラスト対ノイズ比が最大となり，磁化率画像の計算時間が 10 秒以内となった。最適化した提案法と従来法を比較した結果，水平磁場 MRI では，提案法は従来法と同じように静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出した。垂直磁場 MRI において，従来法は一部の静脈や深部灰白質組織を描出できなかったのに対し，提案法はそれらを明瞭に描出した。また，垂直磁場 MRI において，静脈の描出能を評価したスコアは提案法が有意に高かった（$p<0.05$）。これらの結果をまとめると，提案法は磁場方向に関係なく静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出したが，従来法は垂直磁場 MRI において一部の静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出しなかった。従って，提案法により垂直磁場 MRI における磁化率強調画像化法を実現できることが示唆された。

総括および結論

第一章において，アルツハイマー病の早期診断を目的として，磁化率画像と構造画像に基づく新しい診断指標を提案し，診断能を評価した。その結果，従来の構造画像のみに基づく診断指標に比べて軽度認知障害に対する診断能が向上する可能性が明らかとなった。第二章において，体幹部の QSM 法に関して，水と脂肪の磁化率差に起因するアーチファクトを低減する新しい画像再構成法を提案し，評価した。その結果，水領域と脂肪領域の磁化率を別々に計算することにより，アーチファクトが低減し，磁化率の算出精度が向上することが分かった。これにより，高画質な体幹部 QSM 法を実現できる見込みを得た。第三章において，垂直磁場 MRI における SWI 法の実現可能性を明らかにするため，QSM 法を用いた新しい画像処理法を提案し，その効果を評価した。その結果，提案法は短い計算時間でアーチファクトを発生することなく，水平磁場型と垂直磁場型のいずれの装置においても静脈や鉄沈着を良好に描出した。これにより，垂直磁場 MRI で SWI 法を実現できる見込みを得た。

本研究により，QSM 法が AD の診断に役立つ可能性や，体幹部で高画質な磁化率画像を実現できる可能性が明らかとなった。従って，QSM 法の適用対象を対象患者の多い認知症や体幹部疾患の診断に拡大できる可能性が示された。また垂直磁場 MRI の SWI が実現することにより，水平磁場 MRI での撮像が困難であった閉所恐怖症や体格の大きい患者の方に対し，脳血管疾患や外傷性脳損傷の正確な診断に伴う適切な治療につなげられると考える。QSM 法は，物性値である磁化率を画像化するため，第一章で示した AD の診断指標のように疾患の進行度や確率など定量的な診断への応用が期待できる。今後は，第一章で開発した診断指標を前頭側頭型認知症など AD 以外の認知症の鑑別診断へ応用す

ることや，第二章で開発した磁化率画像を肝硬変のステージングなど体幹部疾患の臨床評価に応用する展開が考えられる。

本研究では，QSM 法を臨床現場で広く役立てることを目的として，AD 診断への適用，体幹部での画質向上，垂直磁場 MRI での SWI 法について検討した。その結果，QSM 法による軽度認知障害の診断能向上，脂肪に起因する磁化率画像のアーチファクト低減，垂直磁場用 SWI による静脈や鉄沈着の描出を実現した。以上より，対象疾患と使用装置の観点で，QSM 法の適用拡大の可能性が示された。