



Title	MRI定量的磁化率マッピングの適用拡大に関する検討
Author(s)	佐藤, 良太
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
DOI	<a href="https://doi.org/10.14943/doctoral.k14278">https://doi.org/10.14943/doctoral.k14278</a>
Doc URL	<a href="https://hdl.handle.net/2115/96148">https://hdl.handle.net/2115/96148</a>
Type	doctoral thesis
File Information	Ryota_Satoh.pdf



# 学 位 論 文

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

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

## 目 次

発表論文目録および学会発表目録.....	1
研究全体の緒言.....	3
略語表.....	7
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	
緒言.....	8
研究方法.....	9
研究結果.....	18
考察.....	22
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	
緒言.....	24
研究方法.....	25
研究結果.....	32
考察.....	36
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	
緒言.....	40
研究方法.....	41
研究結果.....	48
考察.....	51
総括および結論.....	53
謝辞.....	56
引用文献.....	57

## 発表論文目録および学会発表目録

本研究の一部は以下の論文に発表した。

1. Ryota Sato, Toru Shirai, Yo Taniguchi, Takenori Murase, Yoshitaka Bito, Yoshihisa Soutome, Hisaaki Ochi.  
Susceptibility difference weighted imaging in vertical-field MRI.  
Radiological Physics and Technology 2018;11:255–261.  
<https://doi.org/10.1007/s12194-018-0458-1>
2. Ryota Sato, Toru Shirai, Yoshihisa Soutome, Yoshitaka Bito, Hisaaki Ochi.  
Quantitative susceptibility mapping of prostate with separate calculations for water and fat regions for reducing shading artifacts.  
Magnetic Resonance Imaging 2020;66:22-29.  
<https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.11.006>
3. Ryota Sato, Kohsuke Kudo, Niki Udo, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Akinori Yamaguchi, Khin Khin Tha, Makoto Sasaki, Masafumi Harada, Noriyuki Matsukawa, Tomoki Amemiya, Yasuo Kawata, Yoshitaka Bito, Hisaaki Ochi, Toru Shirai.  
Novel diagnosis index for Alzheimer's disease based on hybrid sequence and analysis of quantitative susceptibility mapping and voxel-based morphometry.  
*submitted.*

本研究の一部は以下の学会に発表した。

1. Ryota Sato, Kohsuke Kudo, Yasuo Kawata, Niki Udo, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Akinori Yamaguchi, Toru Shirai, Yoshitaka Bito, Hisaaki Ochi.  
Hybrid sequence and analysis of T1-weighted imaging and quantitative susceptibility mapping for early diagnosis of Alzheimer's diseases.  
Alzheimer's Association International Conference, 2018, Chicago, Illinois, United States.
2. 佐藤良太, 工藤與亮, 河田康雄, 宇土仁木, 松島理明, 矢部一郎, 山口晃典, 白猪亨, 尾藤良孝, 越智久晃  
アルツハイマー病早期診断に向けた構造画像と磁化率画像のハイブリッドシーケンスおよび解析  
第46回日本磁気共鳴医学会大会, 2018年, 金沢
3. Ryota Sato, Kohsuke Kudo, Yasuo Kawata, Niki Udo, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Akinori Yamaguchi, Hisaaki Ochi, Yoshitaka Bito, Toru Shirai  
Novel diagnosis index for Alzheimer's disease based on a hybrid sequence of QSM and VBM.  
27th Annual Meeting of ISMRM, 2019, Montreal, Canada.
4. Ryota Sato, Kohsuke Kudo, Yasuo Kawata, Niki Udo, Masaaki Matsushima, Ichiro Yabe, Akinori Yamaguchi, Hisaaki Ochi, Yoshitaka Bito, Toru Shirai  
Hybrid sequence and analysis of structural and susceptibility images for novel diagnosis index of Alzheimer's disease.  
5th International Workshop on MRI Phase Contrast & Quantitative Susceptibility Mapping, 2019, Seoul, Korea.
5. 佐藤良太, 工藤與亮, 河田康雄, 宇土仁木, 松島理明, 矢部一郎, 山口晃典, 尾藤良孝, 越智久晃, 白猪亨  
MRI構造画像と磁化率画像に基づくアルツハイマー病の診断指標  
第38回日本認知症学会学術集会, 2019年, 東京

# 研究全体の緒言

## 1. 論文の背景

磁化率とは物質の磁化のしやすさを表す物性値であり、物質ごとに固有の値をもつ。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(Schenck, 1996)。また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(Wang et al., 2017)。

核磁気共鳴画像 (magnetic resonance imaging, MRI) 装置は、強力な磁場により水素原子核の磁気共鳴現象を生じさせることで、生体内を可視化する医用画像診断装置である。この外部磁場によって磁性体周囲の磁場が変化し、核スピンの周波数が変化するため、磁性体を MRI の信号変化として検出することができる。代表的な手法が磁化率強調画像化 (susceptibility weighted imaging, SWI) 法であり、局所的な磁場変化を表す MRI の位相画像を用いて、磁性体周囲の強い磁場変化を強調して画像化する方法である(Haacke et al., 2009)。SWI 法は出血、静脈、鉄沈着など周囲に比べて磁化率の大きい組織の検出に有効であり、現在頭部外傷や脳血管疾患の診断等に広く用いられている(Mittal et al., 2009)。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 装置では静脈や鉄沈着を良好に描出できるが、垂直磁場型 (地面と垂直な磁場方向) では描出できない問題がある。

定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) 法は、MRI の位相画像を用いて、生体内の磁化率分布を推定し画像化する方法である(Wang and Liu, 2015)。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 法の計算においては、局所磁場が磁化率分布と双極子磁場分布の畳み込み積分で表される以下の関係式を用いる(Liu et al., 2009)。

$$\delta(\vec{r}) = \int \chi(\vec{r}') d(\vec{r} - \vec{r}') d^3\vec{r}' \quad (1)$$

ここで、局所磁場  $\delta(\vec{r})$  は MRI の位相画像から求めることができ、双極子磁場  $d(\vec{r})$

は既知であるため、磁化率分布  $\chi(r)$  が求まる。しかし、式(1)の逆畳み込み演算 (deconvolution) は解が一意に定まらない不良設定逆問題であり、わずかなノイズにより磁化率画像上に強いアーチファクトが生じる問題がある(Wang and Liu, 2015)。また、式(1)から分かるように、ある位置の磁化率を求めるためには周囲の磁場の情報が必要であり、空気や骨など十分に信号が得られない領域の周辺で精度が低下する問題がある。

こうした問題に対し、2009年頃から主に頭部を対象として逆問題を解くための様々な手法が開発され、また良好な画像が得られると臨床応用に関する研究が進められてきた。手法に関しては、平滑化によりアーチファクトを抑制しながら反復的に画像を更新する方法(Liu et al., 2011)、アーチファクトの抑制と微細構造コントラストを両立させる方法(Sato et al., 2017a)、位相画像と磁化率分布の関係を学習した畳み込みニューラルネットワークを用いた方法(Yoon et al., 2018)などが提案されてきた。臨床応用に関しては、出血(常磁性体)と石灰化(反磁性体)の鑑別(Chen et al., 2014)、頸動脈狭窄に伴う酸素摂取率上昇の検出(Kudo et al., 2016; Uwano et al., 2017)、大脳基底核の鉄濃度定量によるパーキンソン症候群の鑑別診断(Ito et al., 2017)などについて有効性が示された。

このように QSM 法は磁性体に関与する様々な疾患の診断に役立つ期待が高い一方で、現時点で臨床現場では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あると考えられる。一つ目は、認知症や腫瘍など対象患者が多い疾患に対して、明確な有用性を見いだせていないことである。例えば高齢化に伴い患者数の増加が想定される認知症に対して有用性を示せば、普及へのきっかけになると考えられる。二つ目は、体幹部での画質が不十分であることである。体幹部では、前立腺がんにおける低酸素領域の検出や肝硬変に伴う鉄濃度変化の検出など、QSM 法が活かされる様々な場面が想定される。しかし、皮下脂肪や内臓脂肪の存在に起因するアーチファクト等のために画質が不十分であり、臨床応用は十分に進められていない。

本研究は、これらの問題に鑑みて、QSM 法を臨床現場で広く役立てることを目的として、(1) 認知症診断への適用、(2) 体幹部での画質向上、更には(3) 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 法の実現をめざす。

## 2. テーマに関連して、何がわかっていて何がわかっていないのか

MRI を用いた認知症診断では、脳萎縮の程度を画像化する構造画像(Matsuda et al., 2012)が主に使われるが、軽度認知障害など脳容積に特徴的な変化が現れる前の早期段階では診断精度が十分でないことが知られている。一方で、QSM 法を用いて、アルツハイマー病早期に生じる鉄沈着が検出可能という報告がある(Kim et al., 2017)。しかし、QSM 法を用いることにより、従来の構造画像を用いた診断方法に比べて診断精度がどの程度向上するかは明らかになっていない。

体幹部の QSM 法では、頭部にはない特有の問題として、呼吸動によるアーチファクトや、水と脂肪の共鳴周波数差に起因したアーチファクトなどがあつた。こうした問題に対して、近年息止めにより呼吸動を抑える撮像技術や水と脂肪の周波数差を考慮した解析技術などが提案され、解決されてきた(Sharma et al., 2015)。しかし、水と脂肪の磁化率差が大きいためアーチファクトが発生する問題があり、その解決策は明らかになっていない。

これまで SWI 法は、水平磁場型 MRI 装置に搭載され、頭部外傷や脳血管疾患の診断等で広く用いられてきた。一方、閉所恐怖症や体格の大きい患者の方に対して有効な垂直磁場型 MRI 装置においては、良好な画像コントラストが得られない問題があつた。垂直磁場 MRI において、静脈や鉄沈着を明瞭に描出できる SWI 法は明らかになっていない。

## 3. この研究では何を明らかにしようとするのか

第一章では、認知症の最大の原因疾患であるアルツハイマー病を対象として、QSM 法に基づく新しい診断支援技術を提案し、従来の構造画像に基づく診断技術に対して診断精度がどの程度向上するかを明らかにする。

第二章では、体幹部における QSM 法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アーチファクトを低減する方法を提案し、前立腺を対象としてその効果を明らかにする。

第三章では、磁場方向依存性の少ない QSM 法の利点を活かした新しい画像処理法について検討し、垂直磁場型 MRI 装置における SWI 法の実現可能性について明らかにする。

これらを通じて QSM 法の普及に貢献し、磁性体に関わる様々な疾患の早期発見や診断精度向上に役立てることをめざす。

#### 4. 本研究によって何が明らかになったのか

第一章において、磁化率画像と構造画像の両方を用いてアルツハイマー病の重症度を定量化する手法を提案し、その診断能を評価した。その結果、従来の構造画像のみに基づく方法に比べて、軽度認知障害の診断能が向上することが示唆された。従って、QSM法がアルツハイマー病の早期診断に役立つ可能性が明らかとなった。

第二章において、水と脂肪の磁化率差に起因するアーチファクトが生じる原因について検討し、解決する方法を提案した。その結果、水領域と脂肪領域の磁化率を別々に計算する画像処理法によりアーチファクトを低減できることが明らかとなった。従って、体幹部において高画質な磁化率画像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法の実現を目的として、QSM法を用いた新しい画像処理法を提案した。その結果、提案法により、従来のSWI法では困難であった静脈や鉄沈着の描出が可能であった。従って、SWI法を垂直磁場MRIで実現できる見込みを得た。

以上により、認知症や体幹部疾患に対する診断や垂直磁場MRIにおけるSWI法の実現に、QSM法が貢献できる可能性が明らかとなった。従って、対象疾患と使用装置の観点で、QSM法の適用範囲が拡大する見込みを得た。

## 略語表

本文中および図中で使用した略語は以下のとおりである。

AAL	automated anatomical labeling
AD	Alzheimer's disease
AUC	area under the curve
CNR	contrast-to-noise ratio
DSM-5	Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition
iLSQR	improved sparse linear equation and least-squares
MCI	mild cognitive impairment
MMSE	mini mental state examination
MRI	magnetic resonance imaging
MUDICK	multiple dipole inversion combination with k-space segmentation
NC	normal control
PET	positron emission tomography
QSM	quantitative susceptibility mapping
RESHARP	regularization enabled sophisticated harmonic artifact reduction for phase data
RMSE	root mean square error
SDWI	susceptibility difference weighted imaging
STAR-QSM	streaking artifact reduction for QSM
SVM	support vector machine
SWI	susceptibility weighted imaging
VBM	voxel-based morphometry

# 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

### 1. 緒言

アルツハイマー病 (Alzheimer's disease, AD) は認知症における最大の原因疾患であり、今後数十年で患者数が急増すると予想されている。AD による認知機能低下を遅らせ、症状を軽減させるためには、早期に診断し適切な治療を開始することが重要である。Voxel-based morphometry (VBM) (Ashburner and Friston, 2000; Matsuda et al., 2012) は、構造画像である T1 強調画像を用いて脳容積を定量化する方法であり、AD の進行度評価などに広く用いられている。しかし、脳容積に特徴的な変化が生じる前段階では正確な診断は困難であり、軽度認知障害 (mild cognitive impairment, MCI) や発症前段階においては診断精度の向上が必要である。アミロイド positron emission tomography (PET) は、AD 早期に沈着するアミロイド  $\beta$  を検出できるが、放射線被ばくや高額な検査料などの問題により広く用いられていない。

近年、定量的磁化率マッピング (quantitative susceptibility mapping, QSM) 法を用いた複数の研究において、AD や MCI 患者の脳で健常者に比べて磁化率が上昇していることが報告されている (Acosta-Cabronero et al., 2013; Moon et al., 2016; van Bergen et al., 2016; Ayton et al., 2017; Kim et al., 2017)。推定磁化率は一部の脳組織で鉄濃度に比例することが知られており (Langkammer et al., 2012)、QSM 法は AD の神経変性に伴う脳の鉄沈着を検出できると期待されている (Deistung et al., 2017; Wang et al., 2017)。しかし、QSM を AD の診断に適用するには二つの課題がある。第一に、QSM の撮像追加により撮像時間が 5 分程度延長するため、患者数の多い認知症検査においては患者や技師の負担が増加してしまう。第二に、QSM 法に基づき AD の進行度を定量的に評価する方法が確立されていない。

第一の問題に対して、近年 QSM と T1 強調画像を同時に取得するハイブリッドシーケンスが提案されている (Sato et al., 2018a; Kan et al., 2020)。このシーケンスでは、T1 強調画像と T2\*強調画像を同時に得られるよう撮像パラメータを調整した撮像法を用いている。このシーケンスにより、QSM に用いるための位相画像と VBM に用いるための T1 強調画像を 5 分以内に取得することができる。

(Sato et al., 2018a)。従って、このシーケンスを用いることで、撮像時間を延長せずに QSM を取得することができる。

第二の問題に対しては、QSM と VBM に基づいて AD の疾患進行度を定量化する診断指標を作成することが有用と考えられる。これまで多くの研究において AD 群と健常群の磁化率の違いが着目されていたが(Acosta-Cabronero et al., 2013; Moon et al., 2016; Kim et al., 2017; Kan et al., 2020), 磁化率画像と構造画像から AD の診断指標を作成する方法について検討した研究は見当たらない。大脳皮質(Kim et al., 2017)や大脳基底核(Acosta-Cabronero et al., 2013; Moon et al., 2016)など複数の脳領域で磁化率の上昇が観察されていることから、磁化率画像に基づく AD の診断には多変量解析を用いたアプローチが有用と考えられる。しかし、多変量解析では、AD の病理学的変化と関係のない情報が混入することで精度が低下する過学習の問題がある。従って、QSM と VBM に基づいた高精度な診断指標を作成するには、過学習を回避しながら多変量解析を用いる必要があると考える。

本研究では、AD の早期診断を目的として、QSM と VBM のハイブリッドシーケンスに基づいて AD の疾患進行度を定量化する診断指標を提案し、VBM に基づく従来指標と比較して診断精度を評価した。

## 2. 研究方法

### 2-1. 対象

本観察研究は、4 施設（北海道大学病院，岩手医科大学，徳島大学，名古屋市立大学）でデータ取得を行い，これらの施設の倫理審査委員会で承認された。2017 年から 2019 年にかけて，AD および MCI due to AD 患者，認知機能正常な被験者（normal control, NC）を前向きに募集し，書面による同意を得た。加えて，AD および MCI due to AD 患者の後ろ向きデータを含め，これらの患者には病院のウェブサイトを通じて拒否の機会を保障した。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 $\geq$ 27) と Japanese version of the Montreal Cognitive Assessment (MOCA-J $\geq$ 26)により定義した。また，神経放射線科医により全ての被験者の MRI 画像を確認し，体動アーチファクトや病変（出血，静脈奇形，嚢胞性病変，梗塞など）のある症例を除いた。最終的

に、AD 患者 37 例、MCI 患者 24 例、NC36 例が対象となった。各群における被験者数、性別の割合、年齢、MMSE スコアを表 1 に示す。各施設の内訳は、北海道大学 77 例 (AD, MCI, NC それぞれ 30, 13, 34 例)、岩手医科大学 8 例 (2, 5, 1 例)、徳島大学 8 例 (3, 4, 1 例)、名古屋市立大学 4 例 (2, 2, 0 例) であった。施設間の差異を低減するため、装置の機種、撮像条件、撮像ソフトウェアのバージョンは全施設で統一した。また加えて、2-4 節で述べる診断指標のアルゴリズム算出において z スコアを算出するため、リファレンスとなる認知機能正常群 9 例 (男性 3 例、女性 6 例、61-64 歳、MMSE スコア 29 または 30) を含めた。

## 2-2. MRI 撮像方法

上記の被験者の頭部を対象として、3 テスラ装置 ((株)日立製作所製) とオプションの 32 チャンネル頭部コイルを用いて MRI 撮像を行った。提案指標と従来指標を算出するための元画像を取得するため、それぞれハイブリッドシーケンスと従来シーケンスで撮像した。表 2 に撮像条件を示す。ハイブリッドシーケンスでは、複数のエコーを用いたグラディエントエコー法により、T1 強調画像 (最初のエコー) と T2\*強調画像 (最後のエコー) を同時に取得した(Sato et al., 2018a)。また、T1 強調画像における灰白質と白質のコントラストを強調するため、フリップ角は信号強度を最大化する値 (エルンスト角) ではなく、更に大きい値 (45 度) を用いた。従来シーケンスでは、灰白質と白質のコントラストを強調するため、180 度の反転パルスを用いたグラディエントエコー法を使用した(Matsuda et al., 2012)。

表 1. 被験者の特徴。年齢および MMSE スコアは平均値±標準偏差で示した。いずれの 2 群間においても、ウェルチの t 検定において年齢の有意差はない。MMSE スコアは、AD 30 例と MCI および NC の全被験者に対して取得した。なお MMSE スコアを取得していない AD 7 例については、改訂長谷川式簡易知能評価スケールなど標準化された認知機能検査に基づき診断された。

	N (男/女)	年齢 [歳]	MMSE
AD	37 (20/17)	75.7± 8.9	20.6±4.7
MCI due to AD	24 ( 7/17)	74.6±10.1	23.6±4.4
NC	36 (15/21)	74.8± 6.5	29.1±1.0

表 2. 撮像条件

	ハイブリッドシーケンス	従来シーケンス
シーケンス	3D RF-spoiled gradient-echo	3D gradient-echo with inversion recovery
撮像断面	横断面	矢状断面
繰返し時間 (ms)	38	9.2
反転時間 (ms)	-	1000
エコー時間 (ms)	4.3, 9.6, 14.9, 20.2, 25.5, 30.8	4.3
フリップ角 (度)	45	8
撮像領域 (mm)	240 × 192 × 200	240 × 240 × 207
ボクセルサイズ (mm)	0.7 × 0.8 × 2.0	0.9 × 0.9 × 1.4
撮像時間	4分48秒	4分21秒

### 2-3. 画像処理方法

ハイブリッドシーケンスによって得られた画像に対して以下の処理を行い、解剖学的標準化された磁化率および灰白質画像を得た。以下の処理では、statistical parametric mapping (SPM 12, The Wellcome Centre for Human Neuroimaging, UCL Queen Square Institute of Neurology) と MATLAB R2019a (Mathworks) を使用した。

まず、第1エコーの絶対値画像から組織分割処理により灰白質画像を算出し、全エコーの位相画像から磁化率画像を算出した(Shirai et al., 2018) (図1)。算出した磁化率画像では、ADの診断で対象となる皮質や基底核の鉄沈着に加えて、静脈のデオキシヘモグロビンによる磁化率変化も観察される。本研究では、わずかな鉄沈着に対する静脈の影響を低減するため、以下の手順で静脈除去処理を実施した。まず線分強調モルフォロジーフィルタを用いて静脈の領域を強調し、閾値処理(0.03ppm)で静脈領域を抽出した。次に、静脈領域の画素値を周辺7×7ピクセルの正方形カーネルの平均画素値で置き換えることにより、静脈を除去した。

その後、磁化率画像および灰白質画像に対し、diffeomorphic anatomical registration through exponentiated lie algebra法を用いて解剖学的標準化を実施した(Ashburner, 2007)。解剖学的標準化では、非剛体位置合わせ技術により異なる形態や大きさの脳画像を平均的な脳形態に変換する。これにより、全ての被験者の脳画像を同一の座標空間(標準脳空間)で処理することができる。解剖学的標準化後の磁化率画像と灰白質画像に対して、半値幅6mmの3Dガウスクーネルを用いて平滑化した。また左右の脳の磁化率や灰白質容積のわずかな違いに起因する被験者間のばらつきを減らすために、全ての平滑化画像について平均処理により左右対称の画像を作成した。最後に、脳脊髄液などAD診断に不要となる領域を除くため、二値マスクを全画像に乗算した。具体的には、灰白質領域を表すマスクを灰白質画像に乗算し、灰白質および白質領域を表すマスクを磁化率画像に乗算した。これらの二値マスクは、標準脳空間における全被験者平均の灰白質画像と白質画像を閾値処理することで作成した。

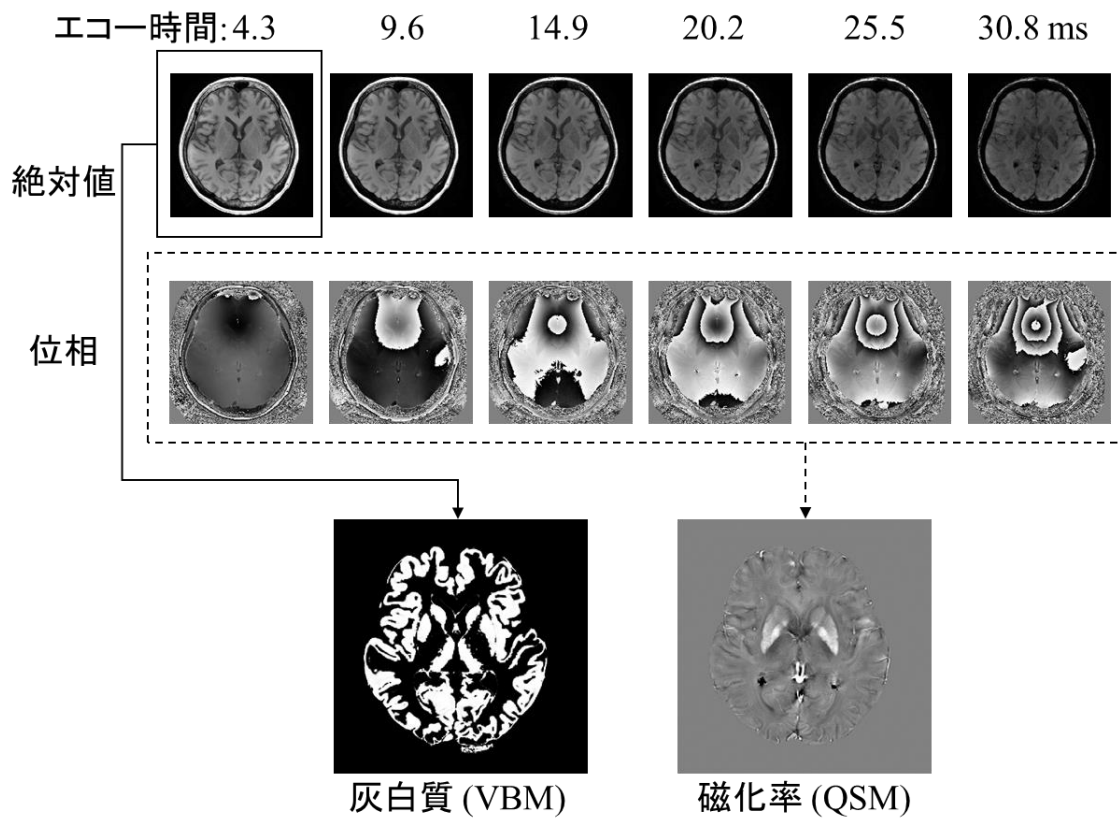


図 1. ハイブリッドシーケンスで算出される画像の一例

#### 2-4. 診断指標算出アルゴリズム

図 2 に示すように、提案アルゴリズムでは、前処理された磁化率画像と灰白質画像から AD の進行度を表す診断指標（スカラー値）を算出する。本アルゴリズムでは、磁化率画像と灰白質画像に含まれる複数のボクセル情報を利用するため、多変量解析を用いた。また多変量解析で問題となる過学習の問題を避けるために、以下に述べる方法で AD の病理学的変化に関連するボクセルのみを抽出した。詳細な処理の流れは、以下の 3 つのステップで構成される。

まず、異なる物理量を表す磁化率画像と灰白質画像の画素値の単位をそろえるため、全ての画素値を  $z$  スコアに正規化した。 $z$  スコアは、リファレンス群 9 例の平均と標準偏差を表す画像を用いて算出した。各画素値を  $z$  スコアに正規化することにより、磁化率と灰白質容積を無次元量に変換した。加えて、計算時間を短縮するため、これらの二つの画像を補間処理により 1.5mm 等方から 8mm 等方のボクセルサイズに変換した。

次に、AD に関連する病理学的変化を表す特定のボクセルを抽出した。複数の先行研究(Matsuda et al., 2012; Kim et al., 2017)において、AD 患者は健常者に比べて、脳内の磁化率の上昇と灰白質容積の減少を示しており、またこれらの変化は特定の領域で生じていた。そこで、磁化率や灰白質容積の変化の方向（AD による上昇または減少）や関心領域に関して特定のボクセルに限定することで、不要なボクセルの混入による過学習を軽減した。変化方向に関する抽出では、学習データ中の AD 群と NC 群の平均値をボクセルごとに比較し、特定の方向を持つボクセルのみを抽出した。関心領域に関する抽出では、脳アトラスである automated anatomical labeling (AAL2) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002; Rolls et al., 2015) を用いて、磁化率画像と灰白質画像でそれぞれ特定の 1 領域を抽出した。

最後に、2 つの画像で抽出された全ての  $z$  スコアを一つの特徴ベクトルとし、特徴ベクトルと AD 群と NC 群の識別超平面との間の距離として診断指標  $d$  を計算した。識別超平面は、線形サポートベクターマシン (support vector machine, SVM) を用いて、訓練データから事前に計算した。線形 SVM の実装には、MATLAB R2019a の Statistics and Machine Learning Toolbox を用いた。

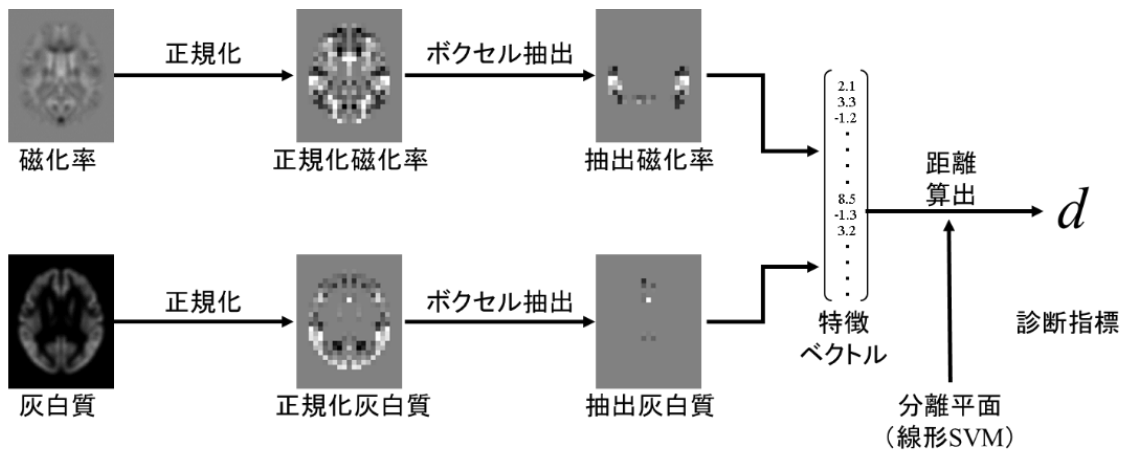


図 2. 診断指標を算出するための処理フロー

## 2-5. 評価方法

AD 群, MCI 群, NC 群 (表 1) の判別における診断能を評価するため, まずボクセル抽出方法に関して提案アルゴリズム (図 2) を最適化し, 最適化後の提案指標の診断能を VBM に基づく従来指標と比較した。

全ての評価において, 受信者動作特性曲線の曲線下面積 (area under the curve, AUC) に基づいて診断能を評価した。最適化処理では, AD 対 NC, MCI 対 NC, AD 対 MCI の識別における AUC の平均値が最大となるようにボクセル抽出方法を最適化した。また, 診断指標の算出は, leave one out 法に基づき行った。これは, ある被験者の診断指標算出にあたり, 他の全ての被験者の情報を学習群とする方法である。すなわち, 学習群から決定された抽出ボクセルと識別超平面を用いて 1 例の診断指標を算出し, この計算を全被験者に対して繰り返し行った。

変化方向の最適化では, AD により磁化率や灰白質容積が増加するボクセルのみを用いた場合 (AD>NC), 減少するボクセルのみを用いた場合 (AD<NC), 全てのボクセルを用いた場合 (限定なし) の 3 通りについて診断能を比較した。比較は, 磁化率画像と灰白質画像について別々に行った。この最適化では, 関心領域を限定せず, AAL2 アトラスで定義される全ての領域を関心領域とした。

関心領域の最適化では, AAL2 アトラスの区分けに沿って, 前頭皮質, 島皮質, 大脳辺縁系, 後頭皮質, 頭頂皮質, 大脳基底核, 側頭皮質, 小脳, 大脳皮質 (前頭皮質, 島皮質, 後頭皮質, 頭頂皮質, 側頭皮質の総和), 全領域 (上記全ての領域の総和) の全 10 領域に対して判別能を比較した。磁化率画像と灰白質画像それぞれの領域の全ての組み合わせについて判別能を算出した。

従来指標は, 従来シーケンスの画像を入力画像とし, 本邦で一般的に用いられている voxel-based specific regional analysis system for Alzheimer's disease (VSRAD) advance 2 (エーザイ株式会社) (Matsuda et al., 2012) により算出した。これは, 内側側頭葉に設定された関心領域内の灰白質容積の z スコアを算出する MRI 画像向けのソフトウェアである。提案指標と従来指標の比較では, AUC と Mann-Whitney U 検定を用いて各群間の判別能を評価した。AUC を手法間で比較する際には, 提案指標による診断能改善の有無を評価するため, 片側の DeLong 検定を用いた。全ての統計的検定において, 有意水準は 0.05 とした。

### 3. 研究結果

図 3 に、変化方向に関する最適化結果を示す。図 3(a)に示すように、磁化率画像では、AD で磁化率が増加するボクセル ( $AD > NC$ ) を抽出することにより、全ての群間の判別において AUC が上昇し、減少するボクセル ( $AD < NC$ ) を抽出することにより AUC が減少した。一方、図 3(b)に示すように、灰白質画像では、灰白質容積が減少するボクセル ( $AD < NC$ ) を抽出すると平均 AUC がわずかに上昇し、増加するボクセル ( $AD > NC$ ) を抽出すると AUC が大幅に減少した。従って、以降に示す解析においては、磁化率画像では増加するボクセル、灰白質画像では減少するボクセルを抽出した。

図 4 に関心領域に関する最適化結果を示す。図 4 の平均 AUC の結果に示されるように、磁化率画像のみを用いる場合の関心領域で適しているのは大脳辺縁系 (平均 AUC=0.675) や全領域 (0.682) であり (×印)、灰白質画像のみを用いる場合に適しているのは大脳辺縁系 (0.807) や全領域 (0.818) であった (\*印)。また図 4 の矢印に示されるように、頭頂皮質の磁化率画像と大脳辺縁系の灰白質画像を用いた場合に、平均 AUC が最大となった (0.831)。従って、これらの領域を最適領域とした。

図 5 に従来指標と提案指標の比較結果を示す。図 5(a)に示すように、提案指標は、NC 群, MCI 群, AD 群の順に増加し、また各群間で有意な差が認められた。これは、提案指標がアルツハイマー病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。また図 5(b)(c)に示すように、提案指標の AUC は全ての判別において従来指標より大きかった。特に、MCI と NC の判別において、提案指標により AUC が有意に改善した (0.769 から 0.859,  $p=0.030$ )。

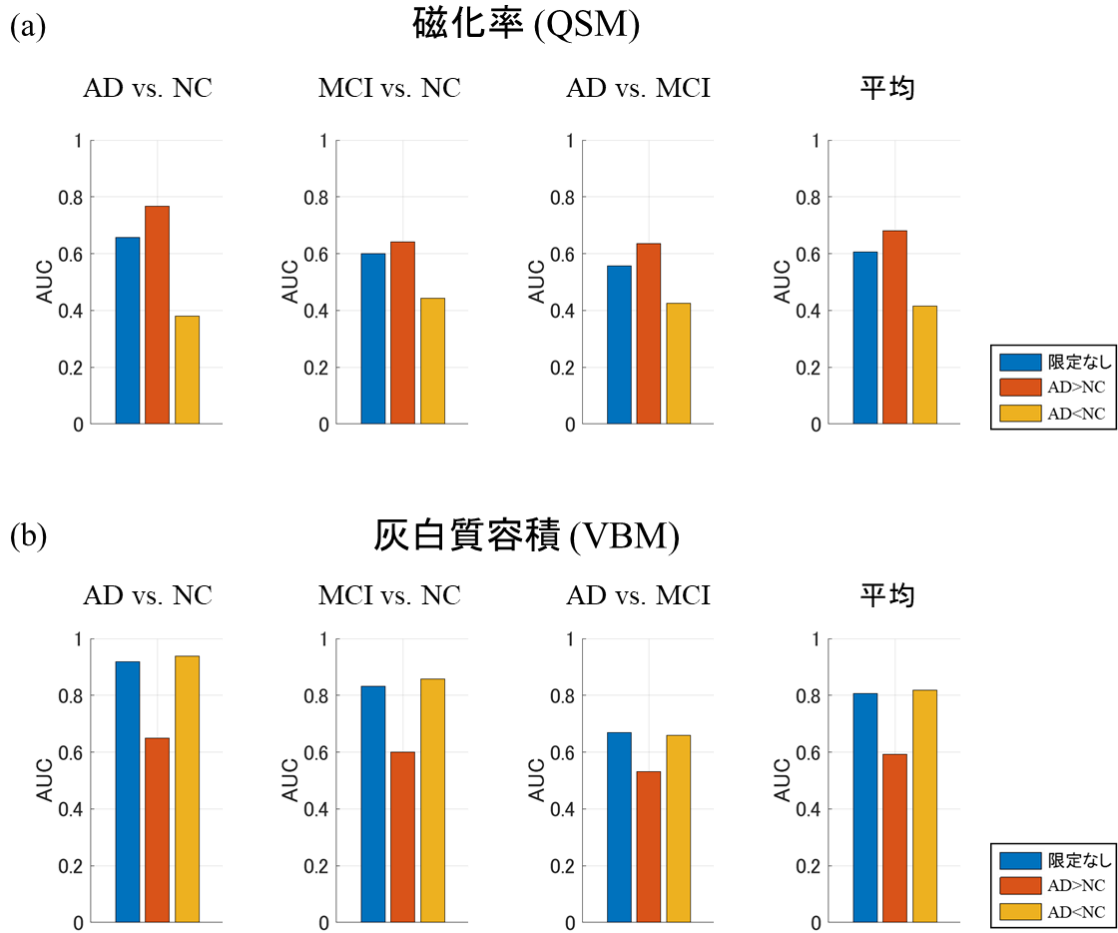


図 3. 変化方向の最適化結果。AD により磁化率または灰白質容積が増加するボクセルのみ限定 (AD>NC), 減少するボクセルのみ限定 (AD<NC), 限定なしの 3 通りの抽出方法について, 各群を識別するための AUC を比較した。平均とは, 全てのペア (AD 対 NC, MCI 対 NC, AD 対 MCI) における AUC の平均値を意味する。

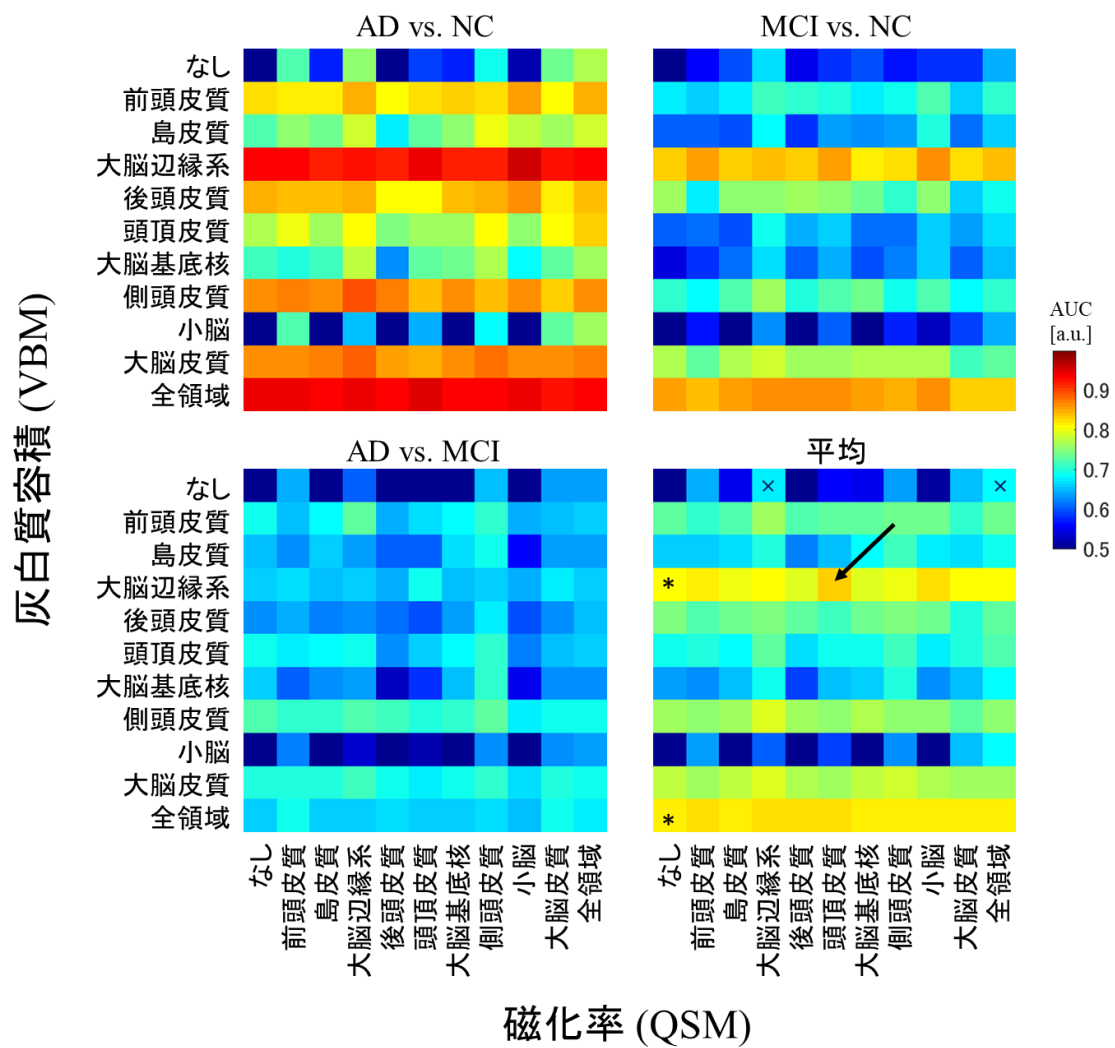


図 4. 関心領域の最適化結果。磁化率画像と灰白質画像における全ての関心領域の組み合わせについて、各群間を判別するための AUC を示している。平均 AUC が最大となる領域は大脳辺縁系の灰白質容積、頭頂皮質の磁化率を用いた場合（矢印）であった。平均とは、全てのペア（AD 対 NC, MCI 対 NC, AD 対 MCI）における AUC の平均値を意味する。

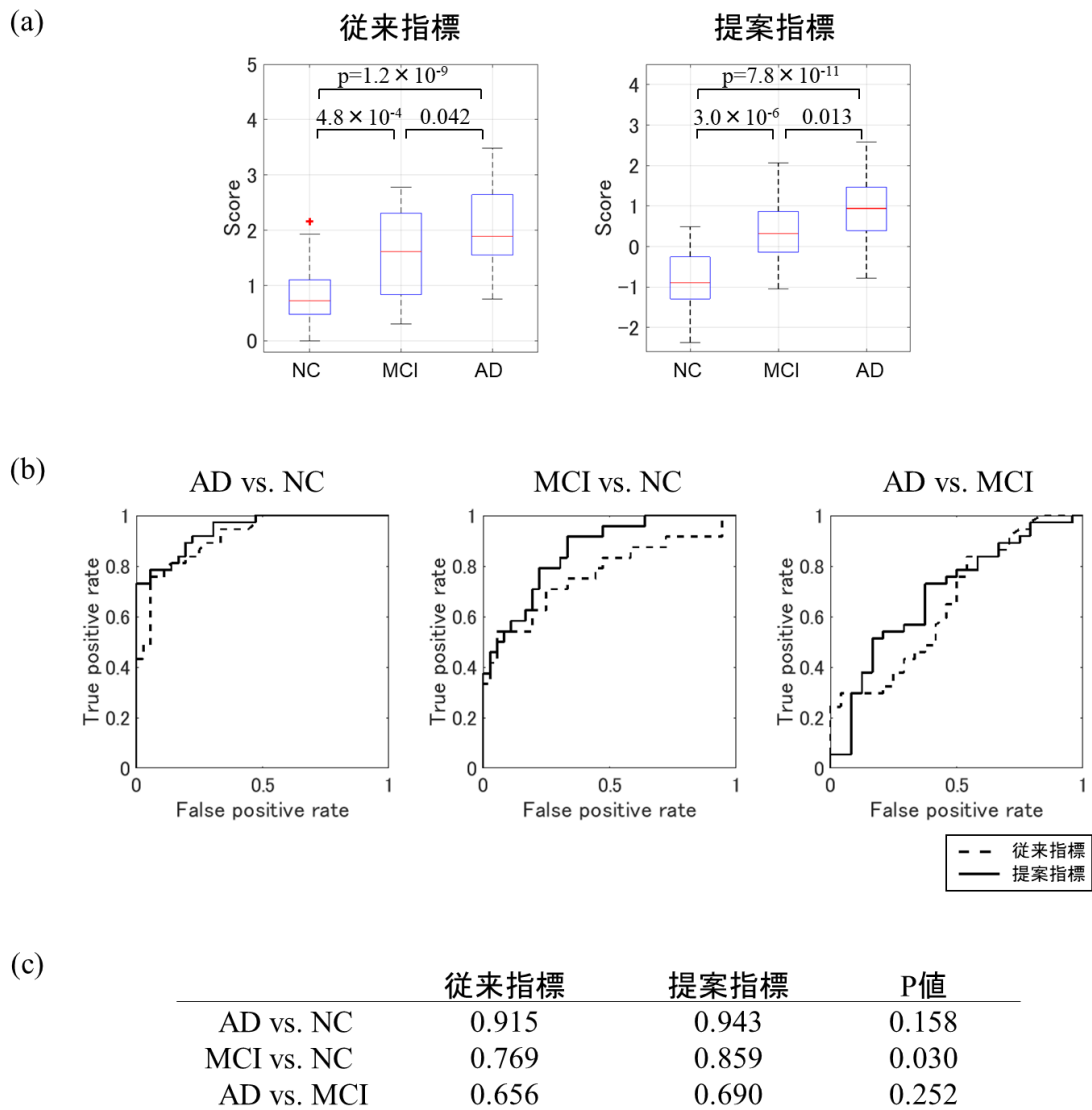


図 5. 従来指標と提案指標の比較結果。AD 群，MCI 群，NC 群の判別において，(a)箱ひげ図，(b)受信者動作特性曲線，(c)AUC に基づき比較した。

#### 4. 考察

本研究では、アルツハイマー病の早期診断を目的として、QSM と VBM のハイブリッドシーケンスに基づく新しい診断指標を提案した。ハイブリッドシーケンスでは、QSM 用の位相画像と VBM 用の T1 強調画像の両方を 5 分以内に取得できる。そのため、従来の VBM 用シーケンスと比較して、撮像時間の延長はほとんどない。提案した診断指標により、VBM に基づく従来の診断指標と比較して、MCI 群と NC 群の判別性能が有意に改善した。これらの結果は、QSM と VBM のハイブリッドシーケンス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である可能性を示唆している。

提案指標により診断能が向上した理由は主に二つある。第一の理由は、提案指標が、従来指標のような一変量の解析ではなく多変量解析を用いたことである (Matsuda et al., 2012)。提案アルゴリズムでは、過学習の問題を回避しつつ、多数のボクセル情報を利用した。AD の病理学的変化に関連する複数の情報を利用することで、AD 群、MCI 群、NC 群の判別性能が向上したと考えられる。第二の理由は、従来指標が灰白質画像のみを用いるのに対し、提案指標は磁化率画像と灰白質画像の両方を用いたことである。本研究では磁化率のみや灰白質容積のみを用いる場合に比べて、磁化率と灰白質容積の両方を用いることで、平均 AUC が向上した。すなわち、QSM を診断情報として付加することにより、アルツハイマー病に対する診断能が向上したことを示唆している。

提案アルゴリズムでは、磁化率に基づく診断指標を算出するため、AD の病理学的変化に関連するボクセルを、変化の方向と関心領域に関して抽出した。変化の方向については、AD により磁化率が増加するボクセル (AD>NC) に限定することで、診断能が向上した。実際、AD 患者では脳内の磁化率が上昇すること (Acosta-Cabronero et al., 2013; Moon et al., 2016; Kim et al., 2017) や、磁化率の上昇とアミロイド  $\beta$  の沈着に正の相関関係があること (van Bergen et al., 2016; van Bergen et al., 2018) が報告されている。これらの研究は、AD 患者の脳における鉄の沈着を示唆しており、我々の結果と定性的に一致している。また関心領域については、頭頂葉の磁化率を用いた場合に AUC が最大となった。AD の鉄濃度変化についてまとめたメタアナリシス (Tao et al., 2014) では、頭頂葉が鉄沈着を示す領域の一つとして同定されており、我々の結果と一致していた。これらの結果より、頭頂葉の鉄沈着は AD の病理学的変化を表しており、またその変化に関連す

るボクセルに限定することで磁化率画像による診断能が向上することが示唆される。

提案アルゴリズムでは, AD と NC のデータのみから識別超平面を決定したが, この超平面は MCI の識別にも有用であった。この結果は, 抽出されたボクセル (頭頂葉における磁化率の増加) がアルツハイマー病の病理学的進行を表すことを示唆している。実際, MRI の位相画像(Zhu et al., 2009)や QSM (Kim et al., 2017)を用いた研究では, 頭頂葉の鉄沈着は AD の重症度に応じて進行することが示されている。また, 7 テスラ MRI の磁化率強調画像を用いた別の研究では, AD 患者の頭頂皮質で老人斑のような鉄沈着が観察されており(Nakada et al., 2008), 鉄がアミロイド  $\beta$  のサロゲートマーカーとなる可能性が示唆されている。QSM がアミロイド  $\beta$  に関連した鉄沈着(Lovell et al., 1998; Falangola et al., 2005)を検出できるかについては更なる検証が必要だが, 提案指標が重症度に応じて増加し, また従来指標に比べて MCI と NC の判別能が改善した理由の一つと考えられる。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に, 病理学的な検証が行われていないことである。AD と MCI は, 症状に基づいた診断基準である DSM-5 を用いて診断した。アミロイド PET やタウ PET と QSM の比較検討を行い, 磁化率の上昇がアミロイド  $\beta$  やタウ蓄積等の病理学的変化と関連しているかを検討する必要がある。第二に, 本研究では同一のデータ群に対して提案アルゴリズムの最適化と評価が行われている。最適化された提案指標について, 新たな前向き研究を行い再評価する必要がある。第三に, 多変量解析の方法に改善の余地がある。本研究では, 比較的小規模なコホートを対象としていることを考慮して線形 SVM を用いた。将来的には, 大規模なコホートを対象として, 畳み込みニューラルネットワーク(Farooq et al., 2017; Hon and Khan, 2017)のような非線形性の高い手法を用いることで診断精度を改善する予定である。

第一章の結論として, アルツハイマー病の早期診断を目的として, QSM と VBM のハイブリッドシーケンスに基づく新しい診断指標を提案した。提案指標により, VBM のみに基づく従来指標と比較して, MCI 群と健常群の判別能が向上した。

## 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

### 1. 緒言

第一章では、QSM法の普及拡大を目的として、患者数の増加が予想されるアルツハイマー病に対してその有用性を検討した。第二章では、更に様々な疾患への適用が想定される体幹部領域の臨床評価を拡大するために、体幹部領域におけるQSM法の画質向上をめざす。

体幹部領域におけるQSM法では、骨や直腸など信号が低い領域からのアーチファクト(Straub et al., 2017a)、水と脂肪の共鳴周波数差に起因したアーチファクト(Dimov et al., 2015)、肝内鉄過剰による1ppmを超える大きな磁化率変化(Sharma et al., 2015)など、頭部にはない特有の課題があり、それらに対処するための技術が開発されてきた。しかし、体幹部における水と脂肪の磁化率差に起因するアーチファクトを検討した論文は見当たらない。水と脂肪の磁化率差は0.61ppm(Szczepaniak et al., 2002)程度と比較的大きく、また皮下脂肪や内臓脂肪は体幹部では大きな面積を占めている。磁化率を正確に計算するためには、対象組織とその周辺の磁場の情報が必要となる(Elkady et al., 2016)が、皮下脂肪や内臓脂肪を十分に含む広い領域でMRI信号を得ることは困難であり、そのため計算誤差が生じる(Sato et al., 2017b; Yang et al., 2018)。またこれらの誤差により、皮下脂肪に接する前立腺など、診断で重要となる領域において不均一な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)が生じる。

近年、頭部のQSM法において、頭蓋内出血と周辺組織の大きな磁化率差に起因するアーチファクトに対処するため、複数の手法が提案されている(Wei et al., 2015; Sun et al., 2016)。これらの手法では出血とそれ以外の領域の磁化率を別々に計算することで、出血から発生する強い筋状のアーチファクト(ストリークアーチファクト)を低減することに成功している。しかし、これらの手法はシェーディングアーチファクトの低減を目的としたものではなく、また前立腺などの体幹部領域では検討されていなかった。

本研究では、体幹部領域におけるQSM法の画質向上を目的として、水と脂肪の磁化率差によるシェーディングアーチファクトを低減する新しい方法を提案

し、前立腺を対象とした数値シミュレーションと健常ボランティア実験を用いて性能を評価した。

## 2. 研究方法

### 2-1. 提案法の処理フロー

脂肪の存在による核スピンの周波数変化は、水と脂肪の化学シフトおよび磁化率差という二つの要因により生じ、これらは周波数画像から算出される磁化率画像上にシェーディングアーチファクトをもたらす。従来の体幹部QSM法は、前者の影響を低減するために、水脂肪分離技術(Yu et al., 2007)を用いて化学シフトを補正した周波数画像から磁化率画像を算出する。しかしこの方法では、水と脂肪の磁化率差の影響が十分に低減されないため、アーチファクトが残存する可能性がある。提案法では、水脂肪分離技術により化学シフトを補正し、水と脂肪の磁化率を別々に算出することにより磁化率差の影響を低減する。これらの両方の処理を行うことで、シェーディングアーチファクトの少ない磁化率画像を得る。

具体的には、水脂肪分離技術(Yu et al., 2007)を用いて得られた周波数画像  $f_0$  から、水領域の磁化率画像  $\chi_w$  と脂肪領域の磁化率画像  $\chi_f$  を別々に計算し、最後にそれらを統合する。水領域の磁化率画像  $\chi_w$  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に、脂肪領域の磁化率の影響を除いた上で計算する。脂肪領域の磁化率画像  $\chi_f$  は、算出精度を向上させるために、水領域のシェーディングアーチファクトを低減する制約のもとに算出する。水領域  $\mathbf{M}_w$  と脂肪領域  $\mathbf{M}_f$  を定義する二値マスクは、水脂肪分離技術で得られる脂肪含有率画像を閾値処理することで得た。閾値は、先行論文(Sharma et al., 2015)を参考に 0.8 に設定した。

これらの処理の流れを図 6 に示す。水領域の磁化率画像  $\chi_w$  の計算では、まず空気領域および脂肪領域を背景とみなした背景磁場除去処理(Sun and Wilman, 2014; Shirai et al., 2018) により、水領域の背景除去後周波数  $\mathbf{f}_w$  を得た。これにより、空気に加えて脂肪領域の磁化率の影響を低減することができる。ここで、背景磁場除去処理には、不均一の低減に効果的な regularization enabled sophisticated harmonic artifact reduction for phase data (RESHARP) 法を用いた(Sun and Wilman, 2014; Shirai et al., 2018)。その後、 $\mathbf{f}_w$  から磁場と磁化率の関係式(1)に基づき、微

小石灰化等の微小组織の描出能に優れる multiple dipole inversion combination with k-space segmentation (MUDICK) 法により磁化率画像  $\chi_w$  を算出した(Sato et al., 2017a)。

脂肪領域の磁化率画像  $\chi_f$  の計算では、まず空気領域を背景とみなした背景磁場除去処理(Sun and Wilman, 2014; Shirai et al., 2018)により、水と脂肪領域の背景除去後周波数  $\mathbf{f}_{w+f}$  を得た。その後、 $\mathbf{f}_{w+f}$  から以下の式で  $\chi_f$  を算出した。

$$\chi_f = \operatorname{argmin}_{\tilde{\chi}} \|(\mathbf{M}_w + \mathbf{M}_f)\mathbf{W}(\mathbf{C}\tilde{\chi} - \boldsymbol{\delta})\|_2^2 + \lambda_w \|\mathbf{M}_w \tilde{\chi}\|_2^2 + \lambda_f \|\mathbf{M}_f \mathbf{G} \tilde{\chi}\|_2^2 \quad (2)$$

ここで、 $\mathbf{W}$  はノイズに重み付けする対角行列(Sato et al., 2017a; Sato et al., 2018b),  $\mathbf{C}$  は双極子磁場の畳み込みを表す行列、 $\boldsymbol{\delta}$  は  $\mathbf{f}_{w+f}$  から計算された局所磁場、 $\mathbf{G}$  は三次元の勾配演算子、 $\lambda_w$  と  $\lambda_f$  は正則化パラメータを表す。式(2)の第2項目は、水領域  $\mathbf{M}_w$  の磁化率を 0 に近づける制約、すなわち水領域のシェーディングアーチファクトが抑制される制約を表している。

最後に、以下の式を用いて、水領域と脂肪領域の磁化率画像を統合した磁化率画像  $\chi$  が算出される。

$$\chi = \mathbf{M}_w \chi_w + \mathbf{M}_f \chi_f \quad (3)$$

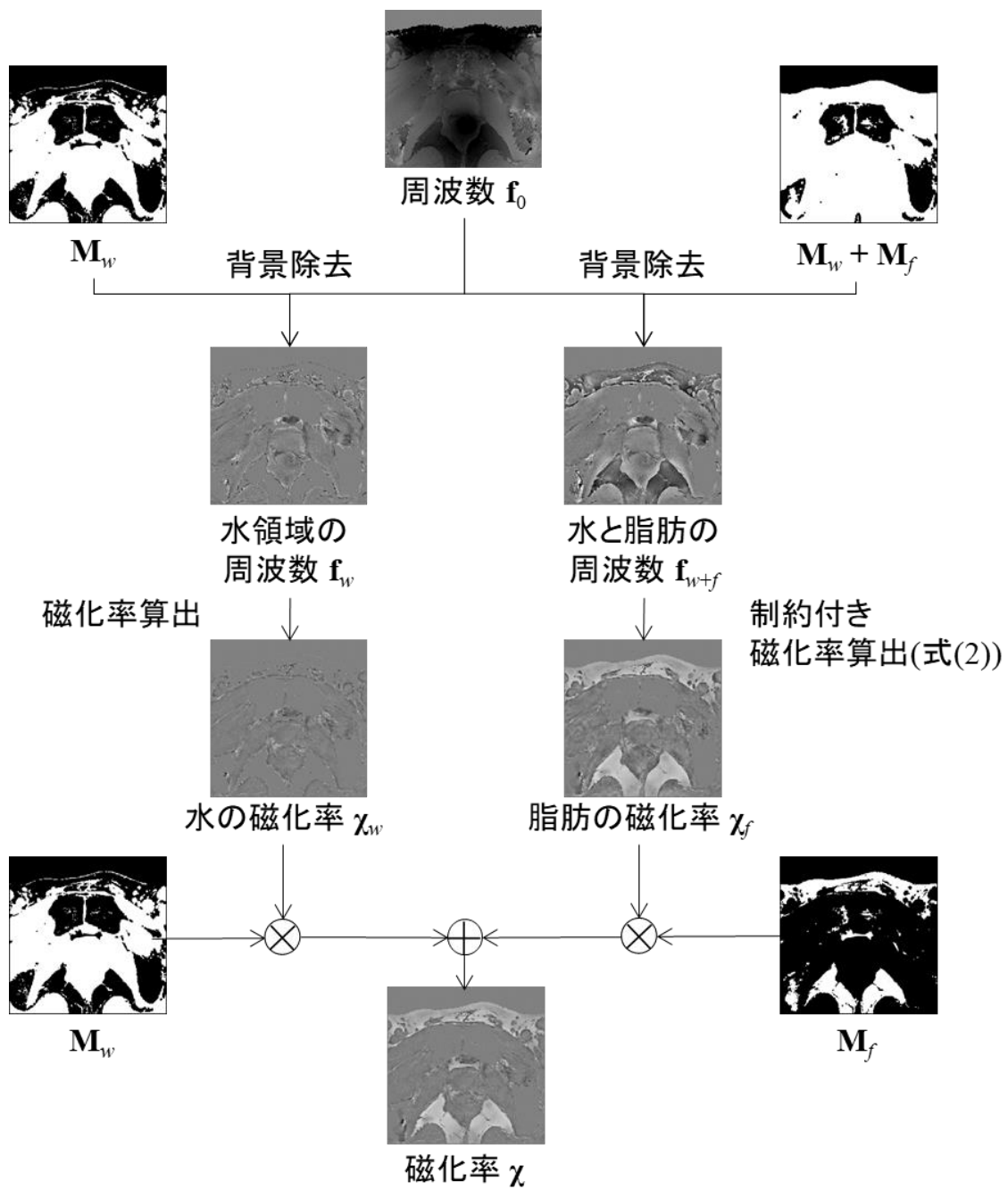


図 6. 提案法の処理フロー

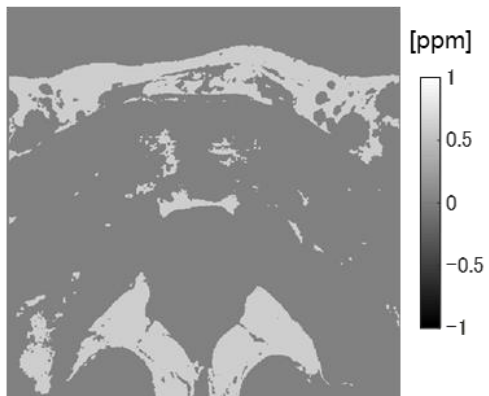
## 2-2. 数値シミュレーションによる評価

前立腺周辺の水と脂肪を模擬したモデルを用いて数値シミュレーションを行い、従来法と提案法の磁化率算出精度を比較した。提案法の目的は、水と脂肪の磁化率差に起因するシェーディングアーチファクトを低減することである。そのため本モデルでは、このアーチファクトを純粹に評価するため、水と脂肪の磁化率のみを含み、他の要素（水と脂肪の共鳴周波数差や空気と水の磁化率差など）は含めないこととした。

まず、磁化率分布と周波数分布のモデル（図 7）を作成した。このモデルは、後述する健常ボランティア実験で得られた脂肪含有率画像に基づき作成した。脂肪含有率が 0.8 よりも小さい信号領域を水領域と定義し、残りの信号領域を脂肪領域と定義した。図 7(a)に示すように、水領域の磁化率は 0 ppm、脂肪領域の磁化率は 0.61 ppm (Szczepaniak et al., 2002)とした。このモデルでは、水と空気の磁化率差は考慮しないため、空気の磁化率は水と同じ 0 ppm とした。このモデルから、磁場強度 3 テスラを仮定した周波数分布を算出(Marques and Bowtell, 2005)し、各ボクセルにガウスノイズ（標準偏差：1.5 Hz）を加え、モデル周波数画像とした（図 7(b)）。

次に、モデル周波数画像から従来法と提案法を用いて磁化率画像を算出し、その精度を比較した。従来法には、MUDICK 法(Sato et al., 2017a)と streaking artifact reduction for QSM (STAR-QSM)法(Wei et al., 2015)を用いた。MUDICK 法は、ストリークアーチファクトを低減しつつ微細な構造を可視化できる(Sato et al., 2017a)ため、前立腺の微小石灰化などの検出に適していると考えられる。STAR-QSM 法は、頭部の出血周辺で発生するストリークアーチファクトを低減するために開発された手法である。提案法の計算では、算出磁化率画像とモデル磁化率画像の脂肪領域における二乗平均平方誤差（root mean square error, RMSE）が最小となるように、式(2)の正則化パラメータ  $\lambda_w$  と  $\lambda_f$  を  $10^{-1.5}$  と  $10^{-4.5}$  に設定した。ただし式(2)の第 2 項目の効果を明らかにするため、 $\lambda_w$  に対する脂肪領域の平均磁化率および RMSE の依存性について調べた。最後に、従来法と提案法の精度を比較するため、各手法の水領域と脂肪領域における誤差（RMSE）を算出した。

(a) モデル磁化率画像



(b) モデル周波数画像

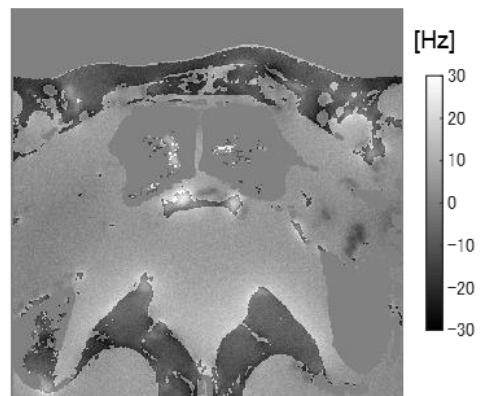


図 7. 数値シミュレーションモデル

### 2-3. 健常ボランティア実験による評価

従来法と提案法のシェーディングアーチファクトについて、健常ボランティア実験を行い比較した。

健常ボランティア 3 例（33 歳，34 歳，49 歳）の前立腺領域を 3 テスラ装置（(株)日立製作所製）で撮像した。主な撮像条件は，シーケンス：3D RF-spoiled gradient echo，繰返し時間：45ms，エコー時間：7.0 / 10.5 / 14.0 / 17.5 / 21.0 / 24.5ms，積算回数：1 回，フリップ角：15 度，計測マトリクス：208×192×20，再構成マトリクス：512×512×20，撮像領域：160×160×66 mm とした。また，前立腺の解剖学的構造を得るために，一般的な撮像条件にて T2 強調画像を取得した。全てのデータは，(株)日立製作所中央研究所で定める倫理審査規定に則り審査され，同意のもとで取得された。

撮像で得られた全エコーの絶対値画像と位相画像を用いて，以下の信号モデルを仮定した水脂肪分離技術(Yu et al., 2007)により，周波数画像と脂肪含有率画像を得た。

$$S(t) = (\rho_W + \rho_F \cdot \sum_p \alpha_p e^{i2\pi f_p t}) \cdot e^{-R_2^* t} \cdot e^{i2\pi f_0 t} \quad (4)$$

ここで， $S(t)$ は時間  $t$  における複素信号， $\rho_W$  と  $\rho_F$  はそれぞれ水と脂肪の信号， $R_2^*$  は緩和定数， $f_0$  は周波数である。脂肪の周波数シフトは  $\alpha_p$  と  $f_p$  で定義され，また水，脂肪，周波数を安定して求めるため  $\exp(-R_2^* t)$  の項は 1 次のテイラー展開で近似した。この式に基づき，パラメータ  $\rho_W$ ， $\rho_F$ ， $R_2^*$ ， $f_0$  を非線形最小二乗法によりボクセル毎に算出した。そして，脂肪含有率を  $|\rho_F|/(|\rho_W|+|\rho_F|)$  として算出した。また，全エコーの絶対値画像の二乗和平方根で算出した画像を閾値処理することで，前立腺とその周辺組織（筋肉，脂肪，膀胱など）を含む二値マスク画像を得た。

得られた周波数画像，脂肪含有率画像，マスク画像から，従来法と提案法を用いて磁化率画像を算出した。従来法の計算には，RESHARP 法による背景磁場除去と MUDICK 法による磁化率算出法を用いた。提案法の計算では，ボランティア 1 例の脂肪領域における磁化率の平均値と標準偏差の比が最大となるように，式(2)の正規化パラメータ  $\lambda_w$  と  $\lambda_f$  をそれぞれ  $10^{-3.0}$  と  $10^{-1.5}$  に設定した。平均値と標準偏差の比を最大化することで，脂肪領域の平均値が文献(Szczepaniak et al., 2002)による標準値(0.61ppm)に近くなり，またノイズや不均一性が低減された。

従来法と提案法を比較するため，シェーディングアーチファクト（脂肪領域周

辺と前立腺内) および水と脂肪の磁化率差について評価した。脂肪領域周辺のシェーディングアーチファクトの評価では、3例のボランティアそれぞれについて4つの関心領域を皮下脂肪周辺に設定し、合計12の関心領域における標準偏差を従来法と提案法とで比較した。比較は、ウィルコクソンの符号順位検定を用いて行った。同様に、前立腺領域のシェーディングアーチファクトを評価するため、3例のボランティアそれぞれについて4つの関心領域を前立腺内(中心域2つ、辺縁域2つ)に設定し、合計12の関心領域における標準偏差を比較した。これらの関心領域は平坦な領域に設定したため、標準偏差が小さいほどシェーディングアーチファクトによる不均一が小さいと評価される。また水と脂肪の磁化率差の評価では、左右の内閉鎖筋(2つの関心領域)と皮下脂肪(4つの関心領域)の平均磁化率をそれぞれ算出し、その差について従来法と提案法で比較した。全ての関心領域は、脂肪含有率画像とT2強調画像を用いて手動で設定した。

### 3. 研究結果

#### 3-1. 数値シミュレーションによる評価

図 8 に、数値シミュレーションにおける正則化パラメータ  $\lambda_w$  と脂肪領域の磁化率の関係を示す。図 8 に示すように、 $\lambda_w$  が増加するに従い平均磁化率は真値 (0.61ppm) に近づき、RMSE は大きく減少している。これは、式(2)の第 2 項を用いることにより脂肪領域の算出精度が向上したことを示している。また RMSE は  $\lambda_w = 10^{-1.5}$  で最小となったため、以降の数値シミュレーションではこの値を用いた。

図 9 に、従来法 (MUDICK 法, STAR-QSM 法) と提案法で得られた磁化率画像を示す。図 9(a)の黒矢印に示すように、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。図 9(b)に示すモデルとの差分画像においても、従来法では水領域、脂肪領域ともにシェーディングアーチファクトが示されたが、提案法では示されなかった。水領域と脂肪領域における算出誤差 (RMSE) に関しては、MUDICK 法 (それぞれ 0.135ppm と 0.325ppm) および STAR-QSM (0.140ppm と 0.273ppm) 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。

#### 3-2. 健常ボランティア実験による評価

図 10 に健常ボランティア実験の結果を示す。図 10 の黒矢印に示すように、従来法 (MUDICK 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、図 10(m)(n)に示すように、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) (Szczepaniak et al., 2002) 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、提案法により脂肪領域の算出精度が向上したことが示唆された。

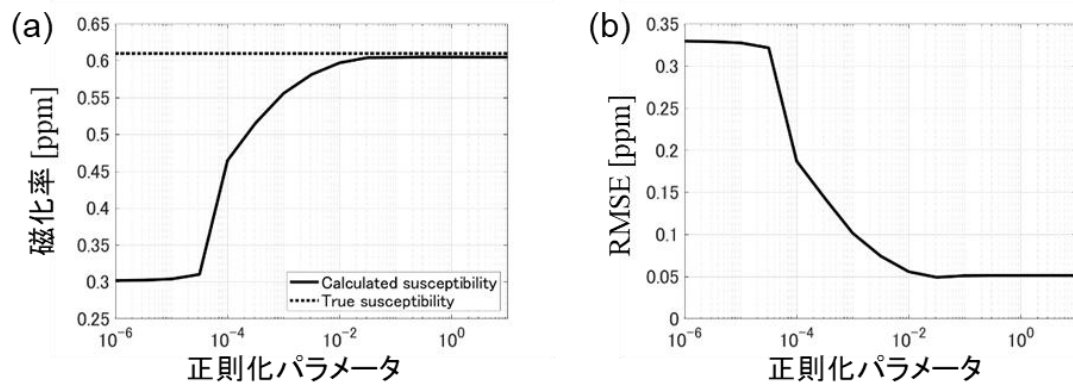


図 8. 数値シミュレーションによる正則化パラメータの最適化結果。正則化パラメータ  $\lambda_w$  に対する脂肪領域の(a)平均磁化率および(b)算出誤差 (RMSE) の変化を示す。

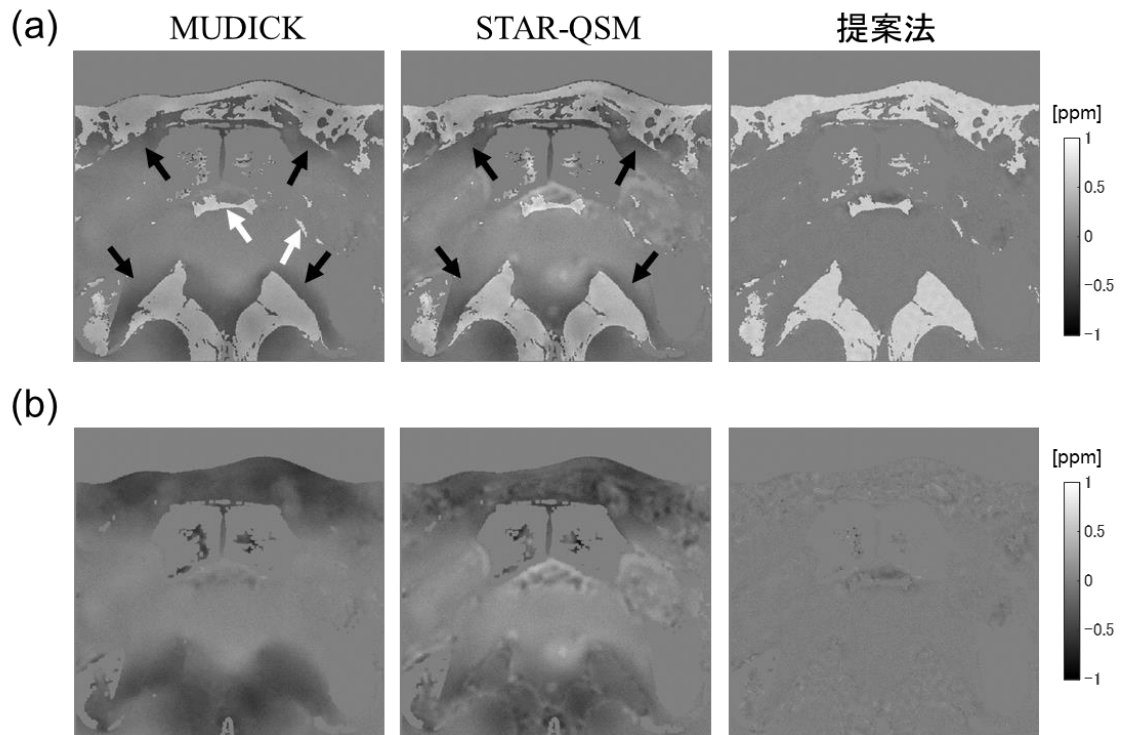


図 9. 数値シミュレーションによる従来法と提案法の比較結果。(a)が算出された磁化率画像, (b)がモデル磁化率画像との差分画像を示す。図 9(a)の従来法では, 小さい面積の脂肪領域 (白矢印) に比べ, 大きい面積の脂肪領域 (黒矢印) においてシェーディングアーチファクトが顕著であった。

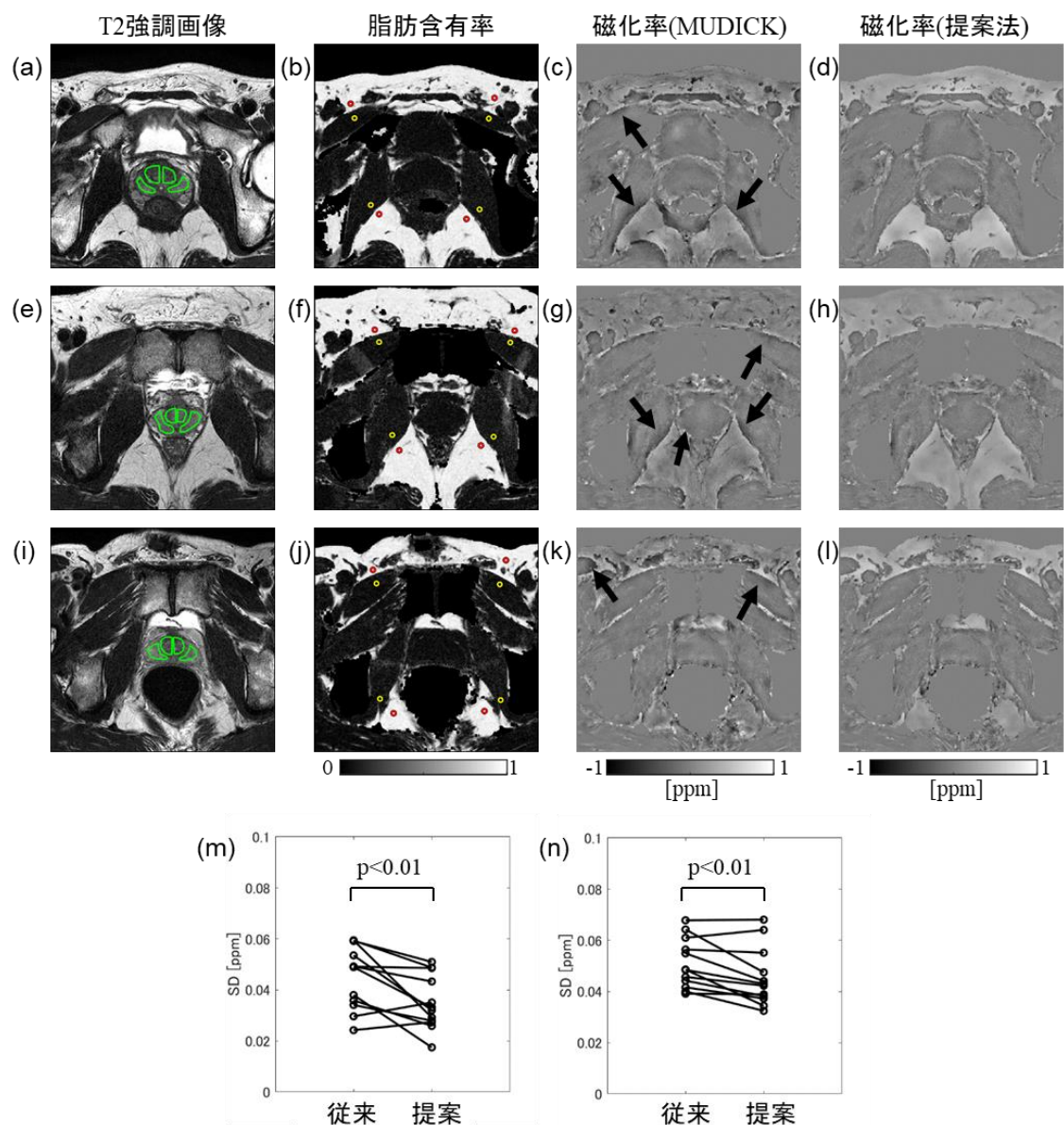


図 10. 健常ボランティア実験による従来法と提案法の比較結果。(a-l) 3 例における T2 強調画像, 脂肪含有率画像, 従来法 (MUDICK 法) で算出した磁化率画像, 提案法で算出した磁化率画像を示す。黒矢印はシェーディングアーチファクトを示す。(m,n) (m)脂肪領域周辺と(n)前立腺領域の標準偏差を従来法と提案法で比較した結果を示す。(a)(e)(i)の緑の実線は前立腺内の関心領域, (b)(f)(j)の黄色と赤の実線はそれぞれ脂肪領域周辺と脂肪内領域の関心領域 (半径 5 ピクセルの円) を示す。

#### 4. 考察

本研究では、体幹部領域の QSM 法の画質向上を目的として、水領域と脂肪領域に分けて磁化率を計算する新しい画像再構成アルゴリズムを提案した。提案法は、従来法に比べ、脂肪領域や前立腺におけるシェーディングアーチファクトを低減した (図 9, 10)。従来法では、水と脂肪の磁化率差により、水と脂肪の境界領域におけるシェーディングアーチファクトが大きくなっていた。提案法では、脂肪領域を背景とした背景磁場除去により、水と脂肪の磁化率差に起因する周波数変化を除去した。その結果、シェーディングアーチファクトを大幅に低減することができた。

シェーディングアーチファクトの主な原因は、水と脂肪の磁化率差に加え、空気や骨の信号欠損により皮下脂肪周辺の磁場情報が十分に得られないためと考えられる。磁化率は周囲の磁場情報から計算されるため、正確な磁化率の算出には、対象組織の周囲の信号取得が必要となる。頭部 QSM に関する先行研究では、正確な計算を行うためには、磁場方向において対象組織の大きさの約 5.6 倍の信号領域が必要とされている(Elkady et al., 2016)。実際、シミュレーションにおける従来法の画像 (図 9) に示されたように、面積の大きい脂肪領域 (黒矢印) では、小さな脂肪領域 (白矢印) に比べてシェーディングアーチファクトが顕著であった。また、図 11 に示した追加の数値シミュレーションでは、空気や骨の信号が仮想的に得られていれば、従来法でもシェーディングアーチファクトは全く生じなかった。これらの結果から、従来法におけるシェーディングアーチファクトの原因は、空気や骨の信号不足であり、主にノイズに起因するストリークアーチファクト(Wang et al., 2013)とは異なることが示唆された。提案法では、十分な信号が得られない場合でも、水と脂肪を別々に計算するアルゴリズム (図 6) やシェーディングアーチファクトに対する制約 [式(2)の第 2 項] を用いることでこのアーチファクトが低減した。

図 9 に示すように、提案法によるシェーディングアーチファクトは、頭蓋内出血によるアーチファクト低減を目的として開発された STAR-QSM 法に比べ低減されている。この結果には三つの理由が考えられる。第一に、頭部向けである STAR-QSM 法の再構成パラメータは前立腺向けに最適化されていない可能性がある。第二に、STAR-QSM 法では事前に推定した磁化率画像に基づき出血とそれ以外の領域を分割している。しかし、水と脂肪の磁化率差を対象とした場合、

提案法のように脂肪含有率画像を用いた方が正確に領域を分割できると考えられる。第三に、STAR-QSM 法はシェーディングアーチファクトではなく、ストリークアーチファクトを低減するように設計されている。STAR-QSM 法はシェーディングアーチファクトに特有の制約を課していないのに対し、提案法は、水領域でシェーディングアーチファクトが抑制されるという制約[式(2)の第2項]を用いている。この制約により、脂肪領域の精度が向上し (図 8), 脂肪領域のアーチファクトが改善された (図 9)。第三の理由により、単純に STAR-QSM 法の再構成パラメータや領域分割処理を修正するだけでは、アーチファクトの低減には不十分と考えられる。

本研究の限界は、健常ボランティア実験において、脂肪領域の磁化率が標準値 (0.61ppm) に達していなかった (51%) ことである。数値シミュレーションにおいて、提案法は正確に磁化率算出を行えることが確認されたため、健常ボランティア実験における精度低下は磁化率算出以外の処理 (背景磁場除去法または水脂肪分離技術) が原因と考えられる。以前の報告(Fortier and Levesque, 2018)では、背景磁場除去法に関して、複数の手法が比較されている。その結果、本研究で用いている RESHARP 法は不均一性を効果的に低減させる一方で、磁化率を低く推定する傾向があることが示されている。これらのことから、本研究で用いた背景磁場除去法が健常ボランティア実験における誤差の主な原因であることが推測される。背景磁場除去のための手法は数多く提案されているが、体幹部領域での最適な手法の開発は現在進行中の課題であり (Fortier and Levesque, 2018), 本研究の範囲を超えている。

近年、体幹部領域における QSM 法として、前立腺における improved sparse linear equation and least-squares (iLSQR) 法(Straub et al., 2017b)や肝臓における正則化法(Sharma et al., 2015)など、複数の手法が試行されている。提案法を iLSQR 法と比較すると、iLSQR 法では MUDICK 法と同じように水領域と脂肪領域を分離せず磁化率を計算する(Li et al., 2015)ため、iLSQR 法に比べシェーディングアーチファクトの低減に有効であると考えられる。また正則化法と比較すると、前立腺における微小な石灰化のような小さな組織や病変の描出に有効と考えられる。これは、提案法で水領域の計算に用いた MUDICK 法が、正則化法に比べて微小な物質の描出能が優れているためである(Sato et al., 2017a)。体幹部領域における QSM 法では、シェーディングアーチファクト、水と脂肪の共鳴周波数差、体動アーチファクトなどの様々な課題がある。このような問題を包括的に比較

するためには更なる研究が必要と考えられる(Dimov et al., 2015; Sharma et al., 2015; Straub et al., 2017b)。

将来的には、提案法は、肝臓(Sharma et al., 2015; Li et al., 2018; Lin et al., 2018)や乳房(Dimov et al., 2015)など他の領域にも適用される予定である。提案法は、二値の脂肪マスクを用いて、二つの領域(水領域と脂肪領域)に分離している。前立腺画像では皮下脂肪が大きな領域を占めるため、それを対象として脂肪含有率の閾値を高い値(80%)に設定している。しかし、肝臓や乳房では、脂肪肝や乳腺のように水と脂肪の両方を含むボクセル(脂肪含有率で20から80%程度)が存在する。提案法を他の部位に適用する場合には、こうした水と脂肪の混在するボクセルの影響を考慮するために更なる手法の改善が必要と考える。

本研究の結論として、体幹部におけるQSM法の画質向上を目的として、新しいQSMアルゴリズムを提案した。提案法では、水領域と脂肪領域の磁化率を別々に計算し、それらを統合することによりシェーディングアーチファクトを低減した。数値シミュレーションと健常ボランティア実験の結果から、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ことが示唆された。

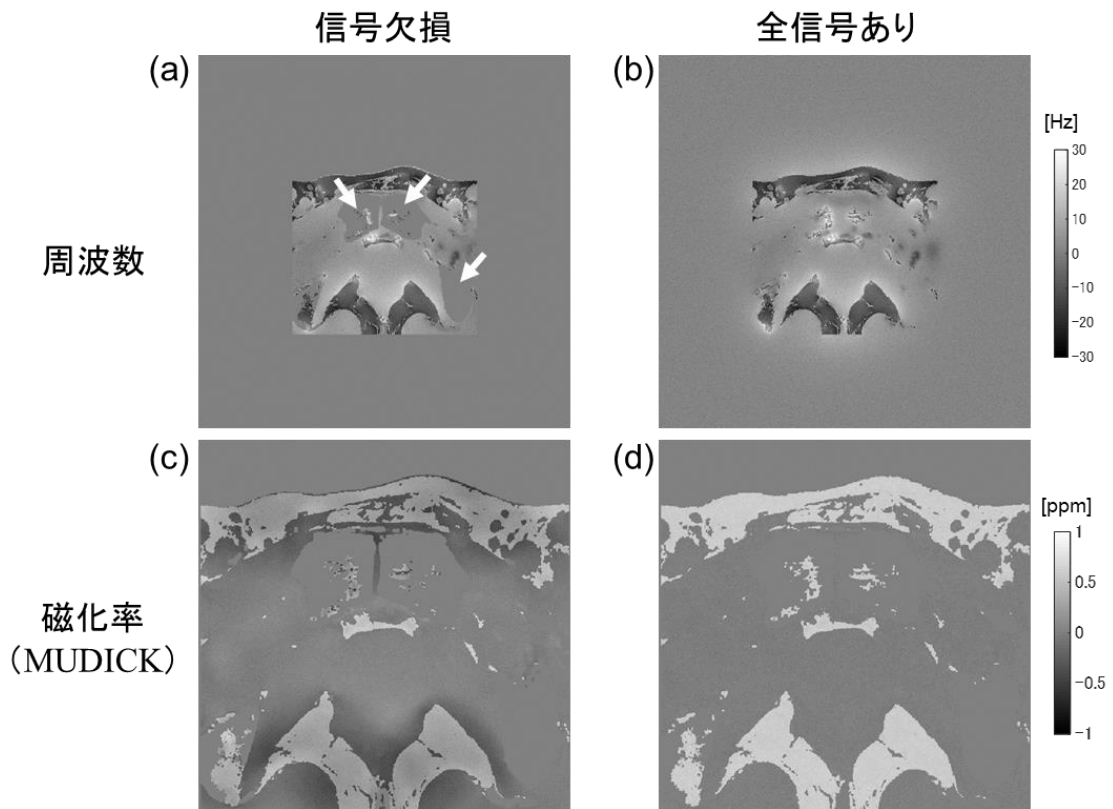


図 11. 信号欠損がシェーディングアーチファクトに与える影響。(a)骨(白矢印)と空気の信号欠損を考慮した周波数画像。この画像は図 7 の周波数画像と同じであり、信号欠損の状況は実際の前立腺画像に近い。(b)信号欠損のない周波数画像。この画像では、シェーディングアーチファクトの原因を調べるために、空気と骨の周波数を仮想的に算出している。(c)周波数画像(a)から従来法 (MUDICK 法) により算出された磁化率画像。これは、図 9(a)に示す磁化率画像と同じである。(d)周波数画像(b)から従来法で算出した磁化率画像。空気と骨の信号欠損がある磁化率画像(c)ではシェーディングアーチファクトが発生したが、信号欠損がない磁化率画像(d)では従来法でもアーチファクトは発生しなかった。これらの結果から、空気と骨の信号欠損がシェーディングアーチファクトを引き起こすことが示唆される。

## 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

### 1. 緒言

第一章および第二章において、QSM 法を認知症や体幹部疾患へ応用できる可能性が明らかとなった。本章では、使用装置の観点で QSM 法の応用拡大を進める。具体的には、磁場方向依存性の少ない QSM 法の利点を活かし、これまで実現困難であった垂直磁場型 MRI 装置における磁化率強調画像化 (susceptibility weighted imaging, SWI) 法について検討する。

SWI 法は、MRI の位相画像を利用して、静脈や鉄沈着など周囲より磁化率の高い領域のコントラストを強調する手法である (Haacke et al., 2009; Haacke et al., 2004)。SWI 法は、通常 1.5 または 3 テスラの水平磁場 MRI に搭載されており、脳卒中、外傷性脳損傷、血管奇形、血管性認知症など多くの疾患の診断に用いられている (Mittal et al., 2009; Liu et al., 2017)。

しかし SWI 法は、水平磁場 MRI で幅広く使用されている一方で、垂直磁場 MRI ではほとんど使用されていない。垂直磁場 MRI で用いられる磁石の磁場方向は水平磁場 MRI の磁場方向と直交しており、また磁場方向によって位相画像のコントラストが変化する。従って、垂直磁場 MRI の SWI 法のコントラストは、水平磁場 MRI のコントラストと大きく異なることが知られている (Sato et al., 2014)。これが、垂直磁場 MRI で SWI が用いられてこなかった主な理由である。近年、位相画像の代わりに磁化率画像を用いた方法が提案されている (Gho et al., 2014; Liu et al., 2014; Liu et al., 2017; Nam et al., 2017) が、ストリークアーチファクトや長い計算時間の問題 (Wang and Liu, 2015) があるため、これらの方法も垂直磁場 MRI では利用されていない。

本研究では、垂直磁場型 MRI 装置における SWI 法を実現するために、磁化率画像を用いた新しい画像処理法を開発した。提案法では、反復回数の少ない重み付き最小二乗法を用いて算出された磁化率画像に基づきコントラストを強調する。提案法は、短時間かつストリークアーチファクトを生じることなく、垂直磁場 MRI で静脈や鉄沈着を描出する。提案法の有用性を明らかにするために、健常ボランティア実験を行い従来 SWI 法と提案法の画質を比較した。

## 2. 研究方法

### 2-1. 垂直磁場 MRI における従来 SWI 法のコントラスト

図 12 は、二種類の装置における位相画像を用いた従来 SWI 法のコントラストを模式的に示したものである。単純な状況で説明するため、対象とする組織は球状かつ周囲の組織よりも磁化率が大きいもの（微小出血など）を想定した。また、局所磁場の増加により MRI の位相値が負になる座標系（右手系）を仮定している（本論文ではこの右手系を一貫して使用する）。

このような仮定の下では、水平磁場 MRI では、スライス方向に沿って組織の周囲の領域で位相値が負になる（図 12(a)）。この負の位相値は、スライス厚を面内分解能よりも大きく設定することで部分容積効果によりボクセル内で平均化され(Xu and Haacke, 2006), 対象組織内部も負の位相値となる。従って、水平磁場 MRI の従来 SWI 法では、負の位相を強調する位相マスクを用いることで対象組織のコントラストが強調される（図 12(c)）。一方、垂直磁場 MRI では、スライス方向に垂直な領域で位相値が負になる（図 12(b)）。そのため、負の位相マスクでは対象組織のコントラストが強調されず、周辺領域だけが強調されてしまう（図 12(d)）。

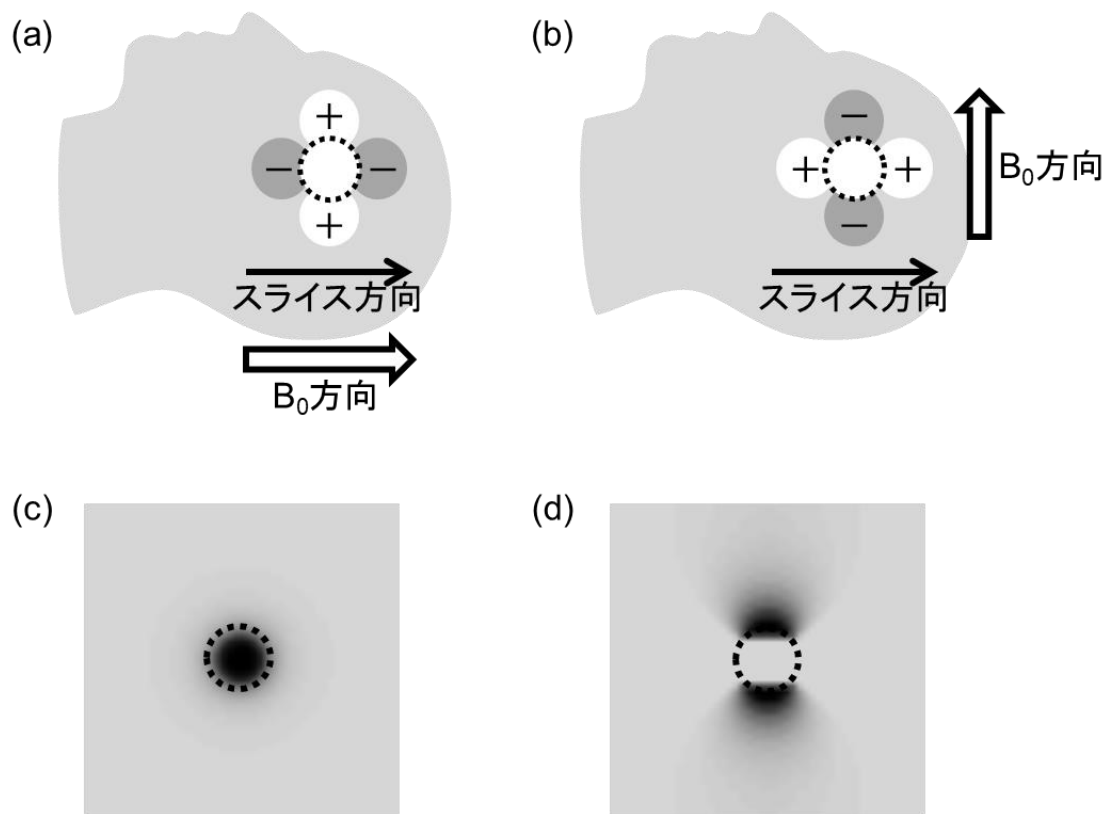


図 12. 従来 SWI 法のコントラストの模式図。(a,b)水平磁場 MRI と垂直磁場 MRI における位相分布の模式図。破線は対象組織の位置を示す。磁場( $B_0$ )方向に沿った周辺領域では位相値が負になる。(c,d) (c)水平磁場 MRI と(d)垂直磁場 MRI の従来 SWI コントラストの模式図。

## 2-2. 提案法の処理フロー

2-1 節で説明した垂直磁場 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方法を提案する。磁化率は理論的には磁場方向などの外部条件に影響されないため、磁化率画像を用いることで水平磁場でも垂直磁場でも同様にコントラストを強調できると考えられる。しかし QSM 法では、一般的にストリークアーチファクトの抑制と計算時間の短縮を同時に実現することは困難である。ストリークアーチファクトを抑制するためには、ノイズに重み付けする最小二乗法が有効である(Wang et al., 2013)が、この方法は反復計算を必要とするため計算時間を要する。一方、計算時間を短縮するためには、反復計算を用いない方法(Shmueli et al., 2009)が有効であるが、この方法は磁化率画像上に強いストリークアーチファクトを発生させる(Wang and Liu, 2015)。

この問題に対応するため、本研究では小さな反復回数による重み付き最小二乗法を使用した。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用いる。最初の数回の反復計算で対象組織（出血など）と脳実質の間の磁化率差が得られれば、解が収束する前であっても、組織のコントラストを強調できると考える。以降は、この提案アルゴリズムを磁化率”差”強調画像化（susceptibility difference weighted imaging, SDWI）法と呼ぶ。

SDWI 法では、まず、式(5)に従って磁化率画像を計算する。

$$\chi = \arg \min_{\chi} \left\| \mathbf{W} (\mathbf{F}^{-1} \mathbf{D} \mathbf{F} \chi - \delta) \right\|_2^2 \quad (5)$$

ここで、 $\mathbf{W}$  は位相画像から得られた重み(Sato et al., 2017a)、 $\mathbf{F}$  と  $\mathbf{F}^{-1}$  はそれぞれ三次元フーリエ変換と逆フーリエ変換演算子、 $\mathbf{D}$  は  $\mathbf{k}$  空間における双極子磁場カーネル、 $\chi$  は磁化率画像、 $\delta$  は位相画像から計算された局所磁場を表している。式(5)は、ゼロベクトルを初期条件として線形共役勾配法(Bertero and Boccacci, 1998)を用いて解かれる。反復回数は、定量的な精度ではなく、対象組織のコントラスト対ノイズ比（contrast-to-noise ratio, CNR）により設定される。

次に、得られた磁化率値  $\chi$  から閾値  $\chi_M$  を用いて、磁化率の高い領域を強調するための磁化率マスク  $\mathbf{M}$  を算出する。

$$M = \begin{cases} 1 & (\chi < 0) \\ -\chi/\chi_M + 1 & (0 \leq \chi < \chi_M) \\ 0 & (\chi \geq \chi_M) \end{cases} \quad (6)$$

閾値  $\chi_M$  は、式(7)に従って計算される。

$$\chi_M = \pi \cdot \sigma_\chi / \sigma_p \quad (7)$$

ここで、 $\sigma_\chi$ 、 $\sigma_p$  はそれぞれ磁化率分布、位相分布のヒストグラムにフィッティングした 1 次元ガウス関数の標準偏差を表す。式(7)において、 $\chi_M$  は従来の SWI (Haacke et al., 2004)法で用いられている位相マスクの閾値 ( $\pi$ ) に係数  $\sigma_\chi/\sigma_p$  を乗じた値と解釈できる。

最後に、QSM 法に基づく SWI に関する先行研究 (Haacke et al., 2010; Gho et al., 2014; Liu et al., 2014)と同様に、磁化率マスク  $M$  を絶対値画像に数回乗算する。これにより、絶対値画像では、磁化率の高い領域 (静脈や鉄沈着など) のコントラストが強調される。

### 2-3. 健常ボランティア実験による評価方法

健常ボランティアを対象とした実験を行い、反復回数に対する磁化率画像の CNR の依存性を評価した。次に、反復回数を最適化した提案法 (SDWI) を従来の SWI 法と比較した。

本研究では、2 例の男性ボランティアを対象とした。1 例 (31 歳) は 1.5 テスラ水平磁場型 MRI 装置 ((株)日立製作所製) で、もう 1 例 (40 歳) は 1.2 テスラ垂直磁場型 MRI 装置 ((株)日立製作所製) で撮像した。撮像条件は、シーケンス : 3D multi-shot gradient-echo echo-planar imaging (GE-EPI), 繰り返し時間 : 65 ms, 実効エコー時間 : 40 ms, フリップ角 : 23 度, 積算回数 : 2 回, エコートレイン長 (1 回の励起で取得した k 空間のライン数) : 5, 撮像時のボクセルサイズ :  $0.50 \times 0.61 \times 2.00$  mm (再構成後は  $0.43 \times 0.43 \times 1.00$  mm), 撮像範囲 :  $220 \times 187 \times 100$  mm (再構成後は  $220 \times 220 \times 100$  mm), 撮像時間 : 5 分 39 秒とした。

得られた位相画像は、ハイパスフィルタによって磁場不均一に起因する低周波数成分を除去した後、自作した従来 SWI 法 (Haacke et al., 2004) と SDWI 法で処理した。従来 SWI 法の処理では、負の位相マスク (Haacke et al., 2004) を絶対値画像に 4 回乗算した。SDWI 法の処理では、まず磁場不均一の大きい空気と脳の境界領域から発生するアーチファクトを防ぐため、これらの領域の位相値

を 0 とした。式(5)の  $\mathbf{W}$  は、以前の報告(Sato et al., 2017a)に記載される方法を用いて位相画像から計算した。式(5)における反復回数は、後述する評価に基づいて選択した。磁化率マスクは絶対値画像に 4 回乗算した。また各手法で得られた磁化率強調画像を評価する際は、連続する 10mm 内のスライスで最小値投影法により投影した 1 枚の画像で評価した。全ての計算には、インテル® Xeon® プロセッサー E5-2623 v3 と 32GB の random access memory (RAM) を搭載したワークステーション上の MATLAB R2015a を使用した。

反復回数に対する磁化率の依存性は、垂直磁場 MRI の磁化率画像において視覚的および定量的に評価した。視覚的評価では、深部灰白質組織のコントラストとストリークアーチファクトをそれぞれ評価した。定量的評価では、深部灰白質組織の CNR を算出した。CNR は、 $(m_G - m_W)/\sigma_W$  により定義した。ここで、 $m_G$  と  $m_W$  はそれぞれ深部灰白質と白質の関心領域における磁化率の平均値、 $\sigma_W$  は白質の複数の関心領域における標準偏差を平均した値を表す。図 13(a)に示すように、関心領域は L1 ノルム正則化法(Kressler et al., 2010)を用いて得られた磁化率画像を参照して手動で設定した。深部灰白質の関心領域は淡蒼球、赤核、黒質に組織形状に合わせて設定し、白質の関心領域は 7×7 ピクセルの正方形を 4 箇所を設定した。

SDWI の反復回数を最適化した後、従来 SWI と SDWI で得られた画像コントラストを比較した。水平磁場 MRI と垂直磁場 MRI それぞれについて、静脈と深部灰白質組織のコントラストを評価した。静脈の評価では、2 名の神経放射線科医（実務経験 9 年と 4 年）による読影実験を実施した。この読影実験では、まず被験者ごとに等間隔 (10mm) の 6 つのスライスに 4 個の静脈が選択され、合計 24 個の静脈が定義された。読影者は、方法（従来 SWI または SDWI）と装置（水平磁場または垂直磁場 MRI）の両方について情報が伏せられ、ランダムに提示されたスライスにおける静脈の描出能を評価するよう指示された。静脈の描出能は、サンプル画像（図 14）に基づき、グレード 1 = 「ほとんど見えない」または「見えない」、2 = 「曖昧に見える」、3 = 「見える」の 3 段階にて採点された。ウィルコクソンの符号順位検定を用いて、2 つの方法間で 24 本の静脈のスコアを比較した。2 名の読影者間のスコアの一致度は、重み付け  $\kappa$  統計量を用いて評価した。

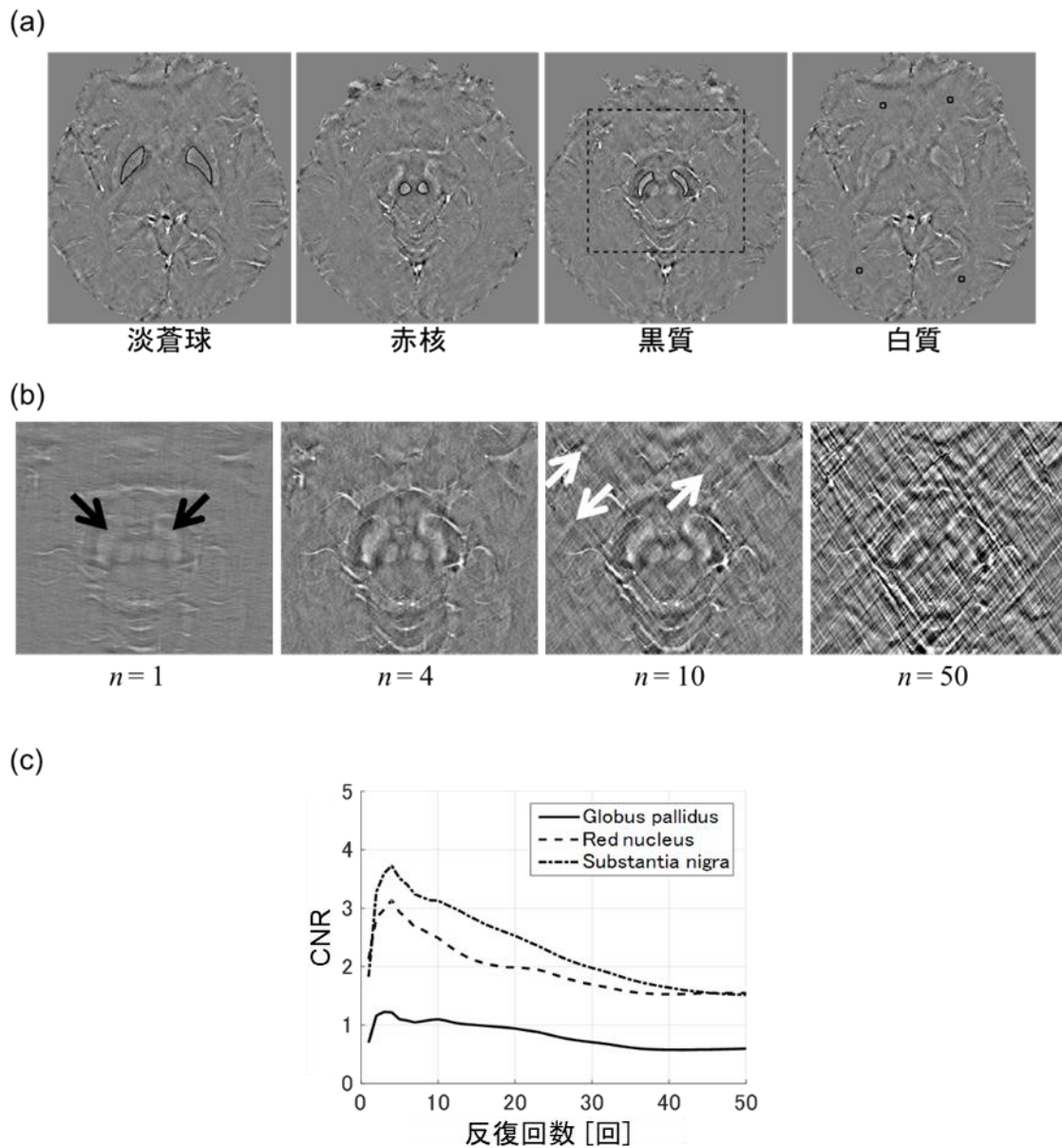


図 13. 垂直磁場 MRI における磁化率の反復回数依存性。(a)CNR 評価用の関心領域の位置を実線で示す。破線はパネル(b)の位置を示す。(b)黒質周辺における磁化率画像コントラストの反復回数依存性。黒矢印は黒質，白矢印はストリークアーチファクトを示す。(c)深部灰白質組織と白質間の CNR の反復回数依存性。

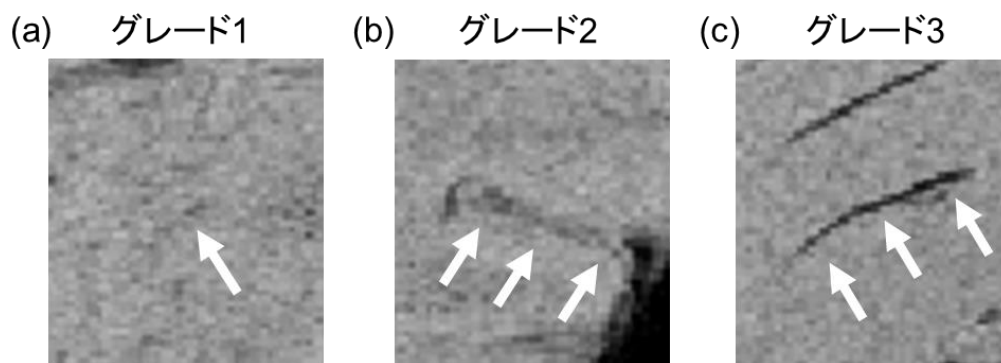


図 14. 画像評価に使用したサンプル画像。(a)グレード1の静脈（「ほとんど見えない」または「見えない」），(b)グレード2の静脈（コントラストが弱いため「曖昧に見える」），(c)グレード3の静脈（「見える」）を示す。矢印は静脈を示す。これらの静脈はサンプルとしてのみ用いており，評価対象ではない。

### 3. 研究結果

磁化率画像の反復回数に対する依存性を図 13(b)に示す。反復回数 1 回では黒質と白質のコントラストが不明瞭であったが、10 回では強いストリークアーチファクトが発生し、50 回で更に増加した。反復回数を 4 回とした場合、1 回の場合に比べて黒質と白質のコントラストが改善され、10 回で示されるような強いストリークアーチファクトは生じなかった。図 13(c)に示すように、反復回数を 3 回（淡蒼球）または 4 回（赤核、黒質）とした場合、深部灰白質組織の CNR が最大となった。全ての深部灰白質組織における平均 CNR は、反復回数を 4 回に設定した場合に最大となった。磁化率画像の計算時間は、1 回の反復あたり平均 2.0 秒増加し、反復回数 4 回とした場合には 9.7 秒であった。以上より、反復回数を 4 回に設定することで、短い計算時間（10 秒以内）で画像のコントラストと CNR を向上させることができた。

従来 SWI と SDWI の比較結果を図 15 に示す。SDWI は、反復回数を 4 回とした。図 15(a)および(b)に示すように、水平磁場 MRI において、SDWI は従来 SWI と同じように静脈（白矢印）や黒質（黒矢印）を明瞭に描出した。垂直磁場 MRI において、SDWI は従来 SWI で描出されない一部の静脈を明瞭に描出した（図 15(c)(d)の白矢印）。また、SDWI は従来 SWI より明瞭に黒質を描出した（図 15(c)(d)の黒矢印）。

静脈の読影実験結果を表 3 に示す。水平磁場 MRI では、いずれの方法においてもほぼ全ての静脈が「見える」（グレード 3）と評価され、方法間に有意差は認められなかった。垂直磁場 MRI では、SDWI では全ての静脈が「見える」（グレード 3）と評価されたのに対し、従来 SWI では多くの静脈が「曖昧に見える」（グレード 2）と評価された。またいずれの読影者においても、従来 SWI と比較して SDWI のスコアは有意に高かった ( $p < 0.05$ )。重み付け  $\kappa$  統計量は 0.79 であり、両読影者間で良好な一致を示した。

図 15 と表 3 の結果をまとめると、SDWI 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 SWI 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。

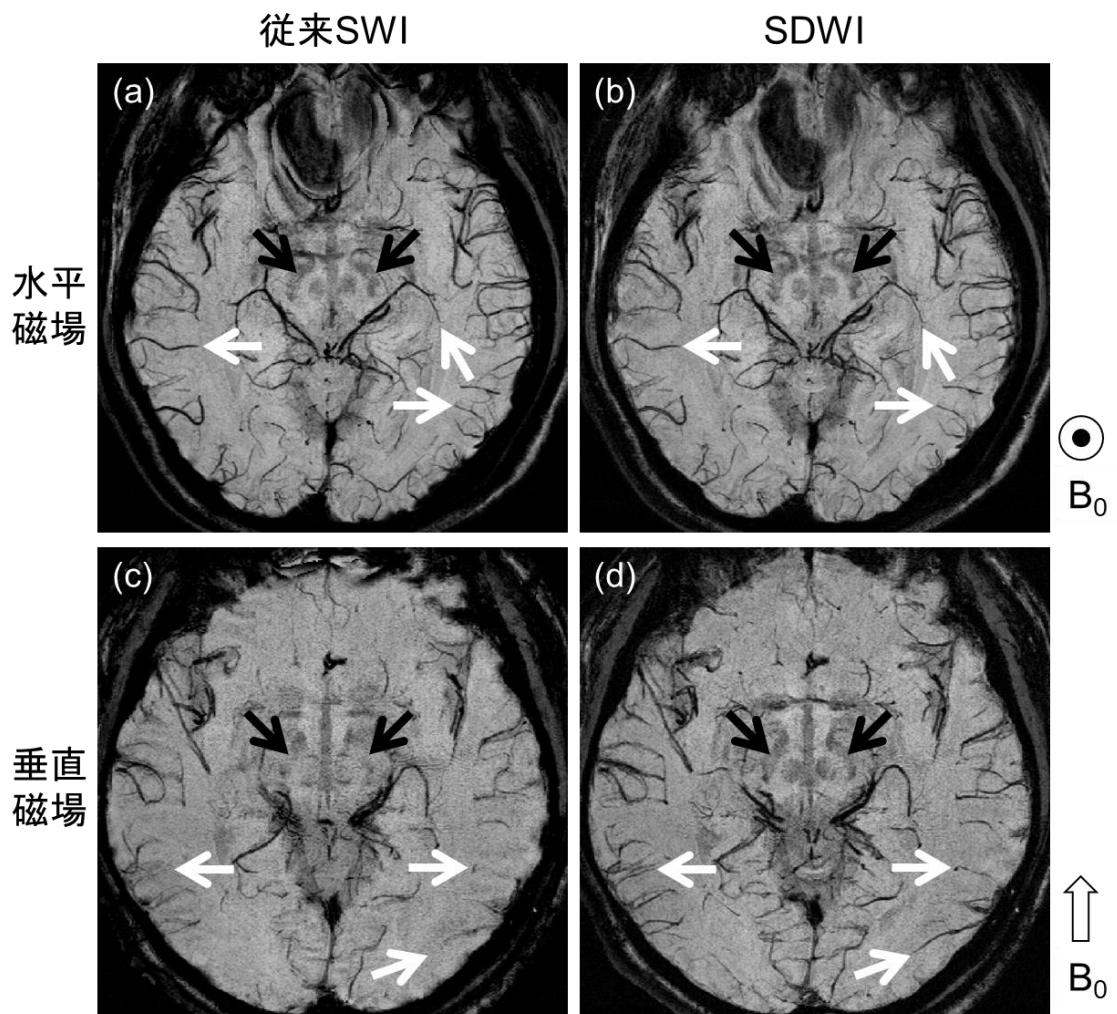


図 15. 従来 SWI 法と提案法 (SDWI) の画像コントラストの比較。(a,b) (a)従来 SWI と (b)SDWI で得られた水平磁場 MRI の画像。(c,d) (c)従来 SWI と (d)SDWI で得られた垂直磁場 MRI の画像。白矢印は静脈の位置を示し、黒矢印は全ての画像で黒質を示す。(a)(b)では磁場( $B_0$ )方向が紙面とほぼ垂直であり、(c)(d)では磁場方向が紙面とほぼ平行である。

表 3. 放射科医による静脈描出能の評価結果。グレード別に採点した静脈の数を従来 SWI 法と SDWI 法，水平磁場と垂直磁場の MRI 装置で示した。グレードは，1 は「ほとんど見えない」または「見えない」，2 は「曖昧に見える」，3 は「見える」を意味する。

グレード		従来SWI			SDWI		
		1	2	3	1	2	3
水平磁場MRI	読影者1	0	1	23	0	1	23
	読影者2	0	0	24	0	0	24
垂直磁場MRI	読影者1	0	16	8	0	0	24
	読影者2	2	15	7	0	0	24

#### 4. 考察

本研究では、垂直磁場 MRI における磁化率強調画像化法を実現するため、磁化率画像を用いた新しい SWI 法 (SDWI) を開発した。水平磁場 MRI において、SDWI は従来 SWI と同様に静脈や深部灰白質組織を描出した。垂直磁場 MRI において、SDWI では静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出したが、従来 SWI では一部の静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出しなかった。また、読影実験の結果から、垂直磁場 MRI では、従来 SWI に比べて SDWI の静脈の描出能が向上することが統計学的に示された。これらの結果から、SDWI は水平磁場 MRI だけでなく、垂直磁場 MRI においても磁化率強調画像化法を実現できることが示唆された。

SDWI の最も新しい点は、少ない反復回数で計算された磁化率画像を用いている点である。以前の論文(Sato et al., 2017a)で報告された磁化率画像の計算方法では、非線形な正則化を用いて収束するまで反復計算を行い、高精度かつ少ないストリークアーチファクトを実現させていた。しかし、この方法では、計算時間が 20 分以上必要であった。本研究では、少ない反復回数に設定することで、磁化率の高い領域のコントラストを強調でき、計算時間の短縮とストリークアーチファクトの低減を両立できることが明らかとなった。

図 15(c)の白矢印で示すように、垂直磁場 MRI において、従来 SWI は左右に走行する静脈を描出できなかった。理論的には、磁場方向に垂直に走行する静脈は正の位相を持ち、平行な静脈は負の位相を持つ(Haacke et al., 2009)。垂直磁場 MRI では、左右に走行する静脈は磁場方向に垂直であるため、従来 SWI の負の位相マスクでは強調できなかったと考えられる。一方、磁化率は組織固有の物性値であるため、走行方向や磁場方向に影響されない。そのため、磁化率に基づく SDWI は垂直磁場 MRI において、走行方向と関係なく静脈を描出した。

図 13 に示すように、反復回数が少ない ( $n=4$ ) と画像のコントラストと CNR が向上することが分かった。以前の数値シミュレーションの研究(Sato et al., 2017a)では、反復回数を 2 回から 4 回程度に設定した場合に静脈の描出能が向上することが示されたが、本研究でも CNR は反復回数 4 回で最大となった。これは、先行研究(Wang and Liu, 2015)で述べられているように、ノイズやアーチファクトは主に後半 ( $n>4$ ) の反復計算で増幅する傾向があるためと考

えられる。以上より、数値シミュレーションを用いた以前の報告でも健常ボランティアを対象とした本研究でも、反復回数1回や10回と比べて、画像コントラストには4回が最適であることが示された。

本研究にはいくつかの限界がある。第一に、本研究では健常ボランティアを対象とした点である。静脈の直径や走行方向に対する依存性を詳細に調べるためには、数値シミュレーションやファントムによる検討が必要である。第二に、臨床例を対象とした評価も必要である。第三に、本研究では撮像条件が十分に最適化されておらず、特にボクセルサイズの検討が不十分と考えられる点である。本研究では、水平磁場MRIにおける従来SWIで至適とされる異方ボクセル（面内解像度とスライス間解像度の比が約1:4）を選択した(Xu and Haacke, 2006)。しかし、QSM法を用いた磁化率強調画像では、異方ボクセルより等方ボクセルの方が静脈の描出に適するとされている(Liu et al., 2014)。従って、SDWIのコントラストも等方ボクセルを用いることで更に改善する可能性がある。第四に、磁場強度が小さいMRI（1.0テスラ以下）への適用については検討していない。基本的に、SDWIのアルゴリズムは磁場強度に影響されないと考える。しかし、磁場強度の低下に伴い、信号対ノイズ比や共鳴周波数が低下するため、磁化率画像のノイズが増加すると予想される。このノイズの増加に対するSDWIの描出能の変化について更なる検討が必要である。

本研究の結論として、垂直磁場MRIにおけるSWI法の実現を目的として、磁化率画像を用いた新しい画像処理法（SDWI）を開発した。SDWI法では、少ない反復回数の重み付き最小二乗法を用いて計算された磁化率画像を用いて、磁化率の高い組織のコントラストを強調する。SDWI法は、静脈や深部灰白質組織を明瞭に描出し、また短い計算時間と少ないストリークアーチファクトの両立を可能とした。以上より、QSM法を用いた画像処理法（SDWI）により垂直磁場MRIで磁化率強調画像法が実現する可能性が示された。

## 総括および結論

### 1. 本研究から得られた新しい知見

- 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。
- 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処理法を提案し、その効果を評価した(Sato, et al., 2020)。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。
- 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(Sato, et al., 2018b)。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。

### 2. 新知見の意義

第一章では、QSM 法を用いることでアルツハイマー病の早期診断能が向上する可能性が明らかとなった。これにより、従来正確な診断が困難であった軽度認知障害などの患者に対して、より早く適切な処置を行える可能性がある。例えば、症状の進行を遅らせるための適切な治療や、患者本人やその家族の病気に対する理解を深めることにつながると考えられる。これらは患者や家族の負担を軽減し、医療費や介護費の削減にも貢献すると考えられる。また近年アルツハイマー病の疾患修飾薬の開発において、発症前から正確な診断を行い、介入することが重要と考えられている(Suzuki et al., 2017)。その方法の一つとして、アルツハイマー病に伴うアミロイド  $\beta$  蓄積を検出するアミロイド PET があるが、高額な検査費用や放射線被ばくなどの問題がある。MRI で早期診断が可能となれば、疾患修飾薬の開発加速に貢献できる可能性がある。

第二章では、高画質な体幹部 QSM 法を実現できる見込みが明らかとなった。これにより、体幹部における様々な疾患の診断に役立てることができる。例えば

前立腺がんにおいては、低酸素状態を明らかにすることで放射線治療後の再発可能性を予測できることが報告されている(Milosevic et al., 2012)。QSM 法で求めた酸素摂取率から前立腺腫瘍の低酸素状態が検出できれば、放射線治療の計画策定や予後評価に役立つと期待される。また肝臓では、肝硬変の診断に有用となる可能性がある。肝硬変の評価は、現在肝生検による線維化の評価がゴールドスタンダードだが、サンプリングエラーや侵襲性などの問題がある。QSM 法を用いて、鉄沈着やコラーゲンの沈着など肝硬変に伴う磁化率変化を非侵襲に評価することで、その重症度を評価できると期待される。

第三章では、垂直磁場 MRI において SWI 法を実現できる見込みを得た。SWI 法は、脳卒中や血管奇形など様々な疾患の診断に有用な方法である。水平磁場 MRI で撮像が困難な閉所恐怖症や体格の大きい患者に対し、提案する SWI 法を垂直磁場 MRI で適用することで、正確な診断と適切な治療へつなげられると考える。

### 3. 本研究で得られた新知見から今後どのような研究が展開されうるか

認知症の診断に関しては、今回はアルツハイマー病を対象として診断指標算出アルゴリズムを作成したが、本技術は他の神経変性疾患に応用することもできる。例えば、前頭側頭型認知症やレビー小体型認知症など変性性認知症の鑑別診断への応用が考えられる。これまで MRI で計測可能な脳萎縮、脳血流、水の拡散係数などに基づき鑑別する方法(Bron et al., 2017)が提案されているが、ここに磁化率変化という新しい軸を加え、多変量で高精度に変性性認知症を鑑別できる可能性があると考ええる。

体幹部の QSM 法に関しては、肝硬変への臨床応用が考えられる。肝硬変では、肝臓内の線維構造に沿って鉄沈着がまばらに生じることが知られている。この特徴を活かして肝臓の磁化率画像にテクスチャ解析を適用することにより、健常者と肝硬変患者でテクスチャ値が変化すること、テクスチャ値が超音波エラストグラフィの肝硬度と相関することが共同研究で明らかになりつつある(Yoshikawa et al., 2019)。このように、磁性体が関わる様々な体幹部疾患に対して、QSM 法の有効性を明らかにする研究が今後展開されると考える。

#### 4. 今後の課題

第一章では、同一のデータに対して診断指標の最適化および評価を行った。今後は、新たな前向き研究に基づき、最適化した診断指標を再評価する必要がある。また、比較的コホートが小さいことを考慮して線形SVMに基づく診断指標を提案した。今後は、より大きいコホートを対象として、ニューラルネットワークなど非線形性の高い判別法を用いて精度を向上させる。また、今回の技術を項3で述べたように変性性認知症の鑑別診断支援に応用する。

第二章では、前立腺を対象として手法を評価した。今後は、肝臓や乳房などを含む体幹部全体を対象として評価と改良を進める。また、項3で記載したように肝硬変や前立腺がんなど様々な体幹部疾患の臨床評価を推進する。

第三章では、主に健常例を対象として手法を評価した。今後は、数値シミュレーションやファントム実験を行い、幅広い条件（静脈の太さや角度など）に対して提案法の効果を明らかにする必要がある。また臨床例へ適用し、健常例と同様の効果が得られるかを確認する必要がある。

以上のように、QSMの適用を拡大し、臨床現場で普及させることにより、磁性体の異常な欠乏や蓄積に起因する様々な疾患の診断に役立てていく。

## 謝辞

本研究を行うにあたり、多くの方々にご協力を頂きました。

北海道大学大学院医理工学院生物指標画像科学分野のタキンキン准教授には、画像解剖や診断の基礎、画像診断分野における最先端の研究手法についてご指導頂くとともに、本研究全般に関して多くのご指導とご助言を頂きました。また、北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室の工藤與亮教授には、研究計画の立案、臨床研究の進め方、医療技術に対する高い視点での姿勢や考え方等を教えて頂いたとともに、本研究の全体的なご指導を頂きました。また、医理工学院長の白土博樹教授には本論文をまとめるにあたり貴重なご指導を頂きました。心より深く感謝申し上げます。

北海道大学大学院医学研究院放射線科学分野画像診断学教室の先生方やスタッフの皆様、北海道大学病院放射線診断科の技師の皆様、スタッフの皆様には本研究を進めるにあたり様々なご指導やサポートを頂きました。特に、本研究に関するご支援やサポートを頂きました原田太以佑先生、亀田浩之先生、吉川仁人先生、山口晃典先生、石坂欣也様、藤原太郎様、宮崎茜様、川端由紀様、河田久美子様に深く感謝申し上げます。

北海道大学大学院医理工学院生物指標画像科学分野の澤村大輔様、濱口裕行様、李忻南様には、分野を超えた様々な討論を通じて多くの刺激を頂きました。また学生生活をサポート頂きました北海道大学大学院医理工学院教務担当の皆様、岸真智子様、高山園枝様に深く感謝いたします。

株式会社日立製作所研究開発グループおよびヘルスケアビジネスユニットの皆様には、本研究や博士課程進学に関して多くのご助言やご支援を頂きました。特に本研究について多大なご指導とご支援を頂きましたヘルスケアビジネスユニット越智久晃主管研究長、尾藤良孝主管技師長、五月女悦久革新技術研究所所長、白猪亨主任研究員に深く感謝申し上げます。また有益な討論を頂きましたヘルスケアビジネスユニット革新技術研究所放射線診断グループの皆様に感謝いたします。

本研究は、これらの各位の多くのご指導とご支援の下に行われたものであり、ここに深く感謝の意を表します。また、常に励まし協力してくれた妻満奈美をはじめとする家族に深く感謝いたします。

なお本研究の一部は、AMED「JP18he1402002」の支援を受けました。

## 引用文献

- Acosta-Cabronero, J., Williams, G.B., Cardenas-Blanco, A., Arnold, R.J., Lupson, V., and Nestor, P.J. (2013). In vivo quantitative susceptibility mapping (QSM) in Alzheimer's disease. *PLoS One* 8, e81093.
- Ashburner, J. (2007). A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage* 38, 95-113.
- Ashburner, J., and Friston, K.J. (2000). Voxel-based morphometry--the methods. *Neuroimage* 11, 805-821.
- Ayton, S., Fazlollahi, A., Bourgeat, P., Raniga, P., Ng, A., Lim, Y.Y., Diouf, I., Farquharson, S., Fripp, J., Ames, D., et al. (2017). Cerebral quantitative susceptibility mapping predicts amyloid-beta-related cognitive decline. *Brain* 140, 2112-2119.
- Bertero, M., and Boccacci, P. (1998). *Introduction to Inverse Problems in Imaging* (Bristol: Institute of Physics Publishing).
- Bron, E.E., Smits, M., Papma, J.M., Steketee, R.M.E., Meijboom, R., de Groot, M., van Swieten, J.C., Niessen, W.J., and Klein, S. (2017). Multiparametric computer-aided differential diagnosis of Alzheimer's disease and frontotemporal dementia using structural and advanced MRI. *Eur. Radiol.* 27, 3372-3382.
- Chen, W., Zhu, W., Kovanlikaya, I., Kovanlikaya, A., Liu, T., Wang, S., Salustri, C., and Wang, Y. (2014). Intracranial calcifications and hemorrhages: characterization with quantitative susceptibility mapping. *Radiology* 270, 496-505.
- Deistung, A., Schweser, F., and Reichenbach, J.R. (2017). Overview of quantitative susceptibility mapping. *NMR Biomed.* 30.
- Dimov, A.V., Liu, T., Spincemille, P., Ecanow, J.S., Tan, H., Edelman, R.R., and Wang, Y. (2015). Joint estimation of chemical shift and quantitative susceptibility mapping (chemical QSM). *Magn. Reson. Med.* 73, 2100-2110.
- Elkady, A.M., Sun, H., and Wilman, A.H. (2016). Importance of extended spatial coverage for quantitative susceptibility mapping of iron-rich deep gray matter. *Magn. Reson. Imaging* 34, 574-578.
- Falangola, M.F., Lee, S.P., Nixon, R.A., Duff, K., and Helpem, J.A. (2005). Histological co-localization of iron in A $\beta$  plaques of PS/APP transgenic mice. *Neurochem. Res.* 30, 201-205.

- Farooq, A., Anwar, S., Awais, M., and Rehman, S. (2017). A deep CNN based multi-class classification of Alzheimer's disease using MRI. 2017 IEEE International Conference on Imaging Systems and Techniques (IST). doi 10.1109/IST.2017.8261460.
- Fortier, V., and Levesque, I.R. (2018). Phase processing for quantitative susceptibility mapping of regions with large susceptibility and lack of signal. *Magn. Reson. Med.* 79, 3103-3113.
- Gho, S.M., Liu, C., Li, W., Jang, U., Kim, E.Y., Hwang, D., and Kim, D.H. (2014). Susceptibility map-weighted imaging (SMWI) for neuroimaging. *Magn. Reson. Med.* 72, 337-346.
- Haacke, E.M., Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., and Cheng, Y.C. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 1. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30, 19-30.
- Haacke, E.M., Tang, J., Neelavalli, J., and Cheng, Y.C. (2010). Susceptibility mapping as a means to visualize veins and quantify oxygen saturation. *J. Magn. Reson. Imaging* 32, 663-676.
- Haacke, E.M., Xu, Y., Cheng, Y.C., and Reichenbach, J.R. (2004). Susceptibility weighted imaging (SWI). *Magn. Reson. Med.* 52, 612-618.
- Hon, M., and Khan, N.M. (2017). Towards Alzheimer's disease classification through transfer learning. *IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM)*. doi 10.1109/BIBM.2017.8217822
- Ito, K., Ohtsuka, C., Yoshioka, K., Kameda, H., Yokosawa, S., Sato, R., Terayama, Y., and Sasaki, M. (2017). Differential diagnosis of parkinsonism by a combined use of diffusion kurtosis imaging and quantitative susceptibility mapping. *Neuroradiology* 59, 759-769.
- Kan, H., Uchida, Y., Arai, N., Ueki, Y., Aoki, T., Kasai, H., Kunitomo, H., Hirose, Y., Matsukawa, N., and Shibamoto, Y. (2020). Simultaneous voxel-based magnetic susceptibility and morphometry analysis using magnetization-prepared spoiled turbo multiple gradient echo. *NMR Biomed.*, e4272.
- Kim, H.G., Park, S., Rhee, H.Y., Lee, K.M., Ryu, C.W., Rhee, S.J., Lee, S.Y., Wang, Y., and Jahng, G.H. (2017). Quantitative susceptibility mapping to evaluate the early stage of Alzheimer's disease. *Neuroimage Clin.* 16, 429-438.
- Kressler, B., de Rochefort, L., Liu, T., Spincemaille, P., Jiang, Q., and Wang, Y. (2010).

Nonlinear regularization for per voxel estimation of magnetic susceptibility distributions from MRI field maps. *IEEE Trans. Med. Imaging* 29, 273-281.

Kudo, K., Liu, T., Murakami, T., Goodwin, J., Uwano, I., Yamashita, F., Higuchi, S., Wang, Y., Ogasawara, K., Ogawa, A., et al. (2016). Oxygen extraction fraction measurement using quantitative susceptibility mapping: Comparison with positron emission tomography. *J. Cereb. Blood. Flow. Metab.* 36, 1424-1433.

Langkammer, C., Schweser, F., Krebs, N., Deistung, A., Goessler, W., Scheurer, E., Sommer, K., Reishofer, G., Yen, K., Fazekas, F., et al. (2012). Quantitative susceptibility mapping (QSM) as a means to measure brain iron? A post mortem validation study. *Neuroimage* 62, 1593-1599.

Li, J., Lin, H., Liu, T., Zhang, Z., Prince, M.R., Gillen, K., Yan, X., Song, Q., Hua, T., Zhao, X., et al. (2018). Quantitative susceptibility mapping (QSM) minimizes interference from cellular pathology in R2\* estimation of liver iron concentration. *J. Magn. Reson. Imaging* 48, 1069-1079.

Li, W., Wang, N., Yu, F., Han, H., Cao, W., Romero, R., Tantiwongkosi, B., Duong, T.Q., and Liu, C. (2015). A method for estimating and removing streaking artifacts in quantitative susceptibility mapping. *Neuroimage* 108, 111-122.

Lin, H., Wei, H., He, N., Fu, C., Cheng, S., Shen, J., Wang, B., Yan, X., Liu, C., and Yan, F. (2018). Quantitative susceptibility mapping in combination with water-fat separation for simultaneous liver iron and fat fraction quantification. *Eur. Radiol.* 28, 3494-3504.

Liu, S., Buch, S., Chen, Y., Choi, H.S., Dai, Y., Habib, C., Hu, J., Jung, J.Y., Luo, Y., Utriainen, D., et al. (2017). Susceptibility-weighted imaging: current status and future directions. *NMR Biomed.* 30.

Liu, S., Mok, K., Neelavalli, J., Cheng, Y.C., Tang, J., Ye, Y., and Haacke, E.M. (2014). Improved MR venography using quantitative susceptibility-weighted imaging. *J. Magn. Reson. Imaging* 40, 698-708.

Liu, T., Liu, J., de Rochefort, L., Spincemaille, P., Khalidov, I., Ledoux, J.R., and Wang, Y. (2011). Morphology enabled dipole inversion (MEDI) from a single-angle acquisition: comparison with COSMOS in human brain imaging. *Magn. Reson. Med.* 66, 777-783.

Liu, T., Spincemaille, P., de Rochefort, L., Kressler, B., and Wang, Y. (2009). Calculation of susceptibility through multiple orientation sampling (COSMOS): a method for conditioning the inverse problem from measured magnetic field map to susceptibility

source image in MRI. *Magn. Reson. Med.* 61, 196-204.

Lovell, M.A., Robertson, J.D., Teesdale, W.J., Campbell, J.L., and Markesbery, W.R. (1998). Copper, iron and zinc in Alzheimer's disease senile plaques. *J. Neurol. Sci.* 158, 47-52.

Marques, J.P., and Bowtell, R. (2005). Application of a Fourier-based method for rapid calculation of field inhomogeneity due to spatial variation of magnetic susceptibility. *Concepts Magn. Reson. Part B Magn. Reson. Eng.* 25B, 65-78.

Matsuda, H., Mizumura, S., Nemoto, K., Yamashita, F., Imabayashi, E., Sato, N., and Asada, T. (2012). Automatic voxel-based morphometry of structural MRI by SPM8 plus diffeomorphic anatomic registration through exponentiated lie algebra improves the diagnosis of probable Alzheimer Disease. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 33, 1109-1114.

Milosevic, M., Warde, P., Ménard, C., Chung, P., Toi, A., Ishkanian, A., McLean, M., Pintilie, M., Sykes, J., and Gospodarowicz, M. (2012). Tumor hypoxia predicts biochemical failure following radiotherapy for clinically localized prostate cancer. *Clin. Cancer Res.* 18, 2108-2114.

Mittal, S., Wu, Z., Neelavalli, J., and Haacke, E.M. (2009). Susceptibility-weighted imaging: technical aspects and clinical applications, part 2. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 30, 232-252.

Moon, Y., Han, S.H., and Moon, W.J. (2016). Patterns of brain iron accumulation in vascular dementia and Alzheimer's dementia using quantitative susceptibility mapping imaging. *J. Alzheimers Dis.* 51, 737-745.

Nakada, T., Matsuzawa, H., Igarashi, H., Fujii, Y., and Kwee, I.L. (2008). In vivo visualization of senile-plaque-like pathology in Alzheimer's disease patients by MR microscopy on a 7T system. *J. Neuroimaging* 18, 125-129.

Nam, Y., Gho, S.M., Kim, D.H., Kim, E.Y., and Lee, J. (2017). Imaging of nigrosome 1 in substantia nigra at 3T using multiecho susceptibility map-weighted imaging (SMWI). *J. Magn. Reson. Imaging* 46, 528-536.

Rolls, E.T., Joliot, M., and Tzourio-Mazoyer, N. (2015). Implementation of a new parcellation of the orbitofrontal cortex in the automated anatomical labeling atlas. *Neuroimage* 122, 1-5.

Sato, R., Kudo, K., Kawata, Y., Udo, N., Matsushima, M., Yabe, I., Yamaguchi, A., Shirai, T., Bito, Y., and Ochi, H. (2018a). Hybrid sequence and analysis of T1-weighted imaging

and quantitative susceptibility mapping for early diagnosis of Alzheimer's diseases. Proc. AAIC 2018, P2-384.

Sato, R., Shirai, T., Soutome, Y., Bito, Y., and Ochi, H. (2020). Quantitative susceptibility mapping of prostate with separate calculations for water and fat regions for reducing shading artifacts. *Magn. Reson. Imaging* 66, 22-29.

Sato, R., Shirai, T., Taniguchi, Y., Murase, T., Bito, Y., and Ochi, H. (2017a). Quantitative susceptibility mapping using multiple dipole-inversion combination with k-space segmentation. *Magn. Reson. Med. Sci.* 16, 340-350.

Sato, R., Shirai, T., Taniguchi, Y., Murase, T., Bito, Y., Soutome, Y., and Ochi, H. (2018b). Susceptibility difference weighted imaging in vertical-field MRI. *Radiol. Phys. Technol.* 11, 255-261.

Sato, R., Shirai, T., Taniguchi, Y., Murase, T., Kuratani, A., Ueda, T., Tsuneki, T., Bito, Y., Ochi, H., and Soutome, Y. (2017b). Quantitative susceptibility mapping with separate calculation in water and fat regions. Proc. 25th Annual Meeting of ISMRM, 3652.

Sato, R., Shirai, T., Taniguchi, Y., Murase, T., and Ochi, H. (2014). Fast calculation of susceptibility weighted imaging in arbitrary slice orientation. Proc. 22nd Annual Meeting of ISMRM, 3186.

Schenck, J.F. (1996). The role of magnetic susceptibility in magnetic resonance imaging: MRI magnetic compatibility of the first and second kinds. *Med. Phys.* 23, 815-850.

Sharma, S.D., Hernando, D., Horng, D.E., and Reeder, S.B. (2015). Quantitative susceptibility mapping in the abdomen as an imaging biomarker of hepatic iron overload. *Magn. Reson. Med.* 74, 673-683.

Shirai, T., Sato, R., Murase, T., Bito, Y., and Ochi, H. (2018). Whole brain background field removal using spherical mean value filtering and local polynomial approximation for quantitative susceptibility mapping. Proc. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 4990.

Shmueli, K., de Zwart, J.A., van Gelderen, P., Li, T.Q., Dodd, S.J., and Duyn, J.H. (2009). Magnetic susceptibility mapping of brain tissue in vivo using MRI phase data. *Magn. Reson. Med.* 62, 1510-1522.

Straub, S., Emmerich, J., Schlemmer, H.P., Maier-Hein, K.H., Ladd, M.E., Rothke, M.C., Bonekamp, D., and Laun, F.B. (2017a). Mask-adapted background field removal for artifact reduction in quantitative susceptibility mapping of the prostate. *Tomography* 3,

96-100.

Straub, S., Laun, F.B., Emmerich, J., Jobke, B., Hauswald, H., Katayama, S., Herfarth, K., Schlemmer, H.P., Ladd, M.E., Ziener, C.H., et al. (2017b). Potential of quantitative susceptibility mapping for detection of prostatic calcifications. *J. Magn. Reson. Imaging* 45, 889-898.

Sun, H., Kate, M., Gioia, L.C., Emery, D.J., Butcher, K., and Wilman, A.H. (2016). Quantitative susceptibility mapping using a superposed dipole inversion method: Application to intracranial hemorrhage. *Magn. Reson. Med.* 76, 781-791.

Sun, H., and Wilman, A.H. (2014). Background field removal using spherical mean value filtering and Tikhonov regularization. *Magn. Reson. Med.* 71, 1151-1157.

Suzuki, K., Iwata, A., and Iwatsubo, T. (2017). The past, present, and future of disease-modifying therapies for Alzheimer's disease. *Proc. Jpn. Acad. Ser. B Phys. Biol. Sci.* 93, 757-771.

Szczepaniak, L.S., Dobbins, R.L., Stein, D.T., and McGarry, J.D. (2002). Bulk magnetic susceptibility effects on the assessment of intra- and extramyocellular lipids in vivo. *Magn. Reson. Med.* 47, 607-610.

Tao, Y., Wang, Y., Rogers, J.T., and Wang, F. (2014). Perturbed iron distribution in Alzheimer's disease serum, cerebrospinal fluid, and selected brain regions: a systematic review and meta-analysis. *J. Alzheimers Dis.* 42, 679-690.

Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., and Joliot, M. (2002). Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 15, 273-289.

Uwano, I., Kudo, K., Sato, R., Ogasawara, K., Kameda, H., Nomura, J.I., Mori, F., Yamashita, F., Ito, K., Yoshioka, K., et al. (2017). Noninvasive assessment of oxygen extraction fraction in chronic ischemia using quantitative susceptibility mapping at 7 tesla. *Stroke* 48, 2136-2141.

van Bergen, J.M., Li, X., Hua, J., Schreiner, S.J., Steininger, S.C., Quevenco, F.C., Wyss, M., Gietl, A.F., Treyer, V., Leh, S.E., et al. (2016). Colocalization of cerebral iron with amyloid beta in mild cognitive impairment. *Sci. Rep.* 6, 35514.

van Bergen, J.M.G., Li, X., Quevenco, F.C., Gietl, A.F., Treyer, V., Meyer, R., Buck, A., Kaufmann, P.A., Nitsch, R.M., van Zijl, P.C.M., et al. (2018). Simultaneous quantitative

susceptibility mapping and Flutemetamol-PET suggests local correlation of iron and beta-amyloid as an indicator of cognitive performance at high age. *Neuroimage* 174, 308-316.

Wang, S., Liu, T., Chen, W., Spincemaille, P., Wisnieff, C., Tsiouris, A.J., Zhu, W., Pan, C., Zhao, L., and Wang, Y. (2013). Noise effects in various quantitative susceptibility mapping methods. *IEEE Trans. Biomed. Eng.* 60, 3441-3448.

Wang, Y., and Liu, T. (2015). Quantitative susceptibility mapping (QSM): Decoding MRI data for a tissue magnetic biomarker. *Magn. Reson. Med.* 73, 82-101.

Wang, Y., Spincemaille, P., Liu, Z., Dimov, A., Deh, K., Li, J., Zhang, Y., Yao, Y., Gillen, K.M., Wilman, A.H., et al. (2017). Clinical quantitative susceptibility mapping (QSM): Biometal imaging and its emerging roles in patient care. *J. Magn. Reson. Imaging* 46, 951-971.

Wei, H., Dibb, R., Zhou, Y., Sun, Y., Xu, J., Wang, N., and Liu, C. (2015). Streaking artifact reduction for quantitative susceptibility mapping of sources with large dynamic range. *NMR Biomed.* 28, 1294-1303.

Xu, Y., and Haacke, E.M. (2006). The role of voxel aspect ratio in determining apparent vascular phase behavior in susceptibility weighted imaging. *Magn. Reson. Imaging* 24, 155-160.

Yang, E., Kirkham, A.A., Grenier, J., and Thompson, R.B. (2018). Measurement and correction of the bulk magnetic susceptibility effects of fat: application in venous oxygen saturation imaging. *Magn. Reson. Med.* 81, 3124-3137.

Yoon, J., Gong, E., Chatnuntawech, I., Bilgic, B., Lee, J., Jung, W., Ko, J., Jung, H., Setsompop, K., and Zaharchuk, G. (2018). Quantitative susceptibility mapping using deep neural network: QSMnet. *Neuroimage* 179, 199-206.

Yoshikawa, M., Kudo, K., Harada, T., Ogawa, K., Fujiwara, T., Nishida, M., Sato, R., Shirai, T., and Bito, Y. (2019). Texture information from MRI-based liver quantitative susceptibility mapping: comparison with ultrasound transient elastography and fat fraction. *Proc. 5th International Workshop on MRI Phase Contrast & Quantitative Susceptibility Mapping*.

Yu, H., McKenzie, C.A., Shimakawa, A., Vu, A.T., Brau, A.C., Beatty, P.J., Pineda, A.R., Brittain, J.H., and Reeder, S.B. (2007). Multiecho reconstruction for simultaneous water-fat decomposition and T2\* estimation. *J. Magn. Reson. Imaging* 26, 1153-1161.

Zhu, W.Z., Zhong, W.D., Wang, W., Zhan, C.J., Wang, C.Y., Qi, J.P., Wang, J.Z., and Lei,

T. (2009). Quantitative MR phase-corrected imaging to investigate increased brain iron deposition of patients with Alzheimer disease. *Radiology* 253, 497-504.