

■受領No.1309

PET/MR 一体機における認知症診療の精度向上を目的とした MRI 吸収補正法の開発

代表研究者

関根鉄朗

日本医科大学 放射線科 講師



1. 研究目的

認知症患者は高齢化が進む先進国で急速に増大してきており、医療及び医療周辺領域(介護を含む社会サービス)にかかる費用は莫大な物になると推測されている。認知症は非可逆的な疾病であり、早期発見及び早期の薬剤介入による治療がスタンダードとされている。この早期発見のためには画像診断が欠かせず、具体的にはPETとMRI画像の組み合わせが有用とされている。

2012年よりPET/MRの商用機が市場に登場し、解剖学的情報が完全に一致したPET画像とMRI画像の同時収集が可能になった。同機は上述の如く、PET及びMRI情報の組み合わせが重要な役割を果たす認知症の研究・診療において有効に活用される事が望まれる。このPET/MR一体機においては、正確なPETのデータを得る際に必要な吸収補正法としてMRIを用いる必要がある。しかし、MRIを用いた吸収補正法は現行では精度が不十分であり、PETの定量値に10%弱程度の誤差が生じる事が明らかになっている。今後、PET/MRを用いた精度の高い認知症研究・診療が広く行われるためには、簡便かつ信頼性のあるMRI吸収補正法を開発する必要がある。申請者はチューリッヒ大学及びGE Healthcareとの共同研究により、MRI吸収補正法の開発・精度検証を行ってきた。本研究の目的は、この経験を更に発展させ、新規のMRI吸収補正法を提案・確立し、その上で、この手法を用いた際の実際の認知症診療へのインパクトを明らかにす

る事である。本手法を広く利用可能な形にする事で、PET/MR研究・診療の精度向上が見込まれる。

2. 研究概要

MRIを用いた正確な吸収補正法のゴールは頭部MRI画像データから正確な“疑似”頭部CT画像を推定する事にある。この疑似頭部CT画像を従来のPET/CT機で用いていた吸収補正アルゴリズムに当てはめる事で、正確な吸収補正が可能となる。これを目的に、申請者は、Single-Atlas based method, Multi-Atlas based method, ZTE-based method, template ZTE-based methodの4種の吸収補正法の開発及び検証を行った。また、これらの吸収補正法の臨床的可用性について検討を行った。

[1] Single-Atlas based method の開発と検証

対象患者の頭部T1強調画像を撮影し、これと頭部Head Atlas(事前に正常volunteer30名の頭部CTをaveragingして得られた画像)との間で非線形変換を行う事で、患者の疑似頭部CT画像を推定する手法である。簡便なアルゴリズムで精度が高いが、頭蓋底骨の様に構造が複雑な部位については、推定が不正確であるとの欠点があった。

[2] Multi-Atlas based method の開発と検証

Single-Atlas based methodを改良した吸収補正法である。Single-Atlas based methodが単一のHead Atlasのみしか用いなかったのに対し、複数のHead Atlasを用い、それぞれと非線形的な変化を行う。これにより得られた複数の疑似CT画像と、

独自のMaximum Likelihoodアルゴリズムと組み合わせ、重み付けを考慮した再構成を行う事で、正確な疑似頭部CT画像を推定する。Single-Atlas based methodと比較し、頭蓋底骨の推定も含め、良好な吸収補正効果が得られ、最終的なPET定量値の誤差が20%程度低減する事が示せた。しかし、手術後に頭蓋骨欠損がある患者など、標準的な解剖構造と大きな乖離がある場合には、対象のT1強調画像とHead Atlasとの間で非線形変換が有効に作用せず、大きな誤差が生じてしまうと言う欠点があった。

[3] ZTE-MR based method の開発と検証

RFパルス照射直後からMRI信号収集が可能なZero-time echo (ZTE) MRIを用いた吸収補正法である。このMRI撮像法は本来であればMRI信号を取得する事が難しいプロトン密度の低い解剖構造からも正確に信号を収集する事が可能となっている。その上で、MRIで得られた信号の実測値から頭蓋骨及び脳実質の軟部構造を直接推定して疑似頭部CT画像を再構成する手法である。術後の頭蓋骨欠損がある患者に対しても、精度の高い頭蓋骨推定が可能となり、全体的な精度も向上した。但し、骨・軟部・空気構造が複雑に入り交じっている領域(副鼻腔や乳突蜂巣など)では、部分容積効果の影響で正確な推定が出来ず、誤差が大きいと言う欠点があった。

[4] Template ZTE-MR based method の開発と検証

上述の2種の吸収補正法を組み合わせた吸収補正法を開発した。基本はZTE-based methodをベースとする。まず、ZTE-MRI撮像を行い、解剖学的構造の推定に必要なMRI信号値を取得する。従来法では、画一的な変換式を用いる事でMRI信号値を疑似CT画像に変換していた。そのため、解剖学的部位によって、正確に変換が反映される部位(十分な厚みのある骨構造を持つ円蓋部の頭蓋骨など)と誤差が大きくなる部位(副鼻腔や乳突蜂巣など)が混在していた。これを解消するため、

Multi-Atlas based methodをベースにした非線形変換を用いて、頭部の解剖学的構造のprobability mapを得て、それぞれの解剖学的構造毎に個別の推定を行う事を目標とする。具体的には対象の頭部構造を表皮脂肪組織、頭蓋骨3パート(円蓋部・側頭骨・頭蓋底骨)、脳実質、脳脊髄液、鼻腔、副鼻腔、乳突蜂巣の9つのパートに分割を行い、それぞれの領域に付いて、個別の吸収補正変換法を適用する。これにより、現行のZTE法で誤差が大きい領域に付いても正確な推定が出来る事が見込まれた。

申請者は30名の患者に対し、ZTE-MRIを撮像し、従来法のZTE吸収補正とtemplate-based ZTE法の両者を用いた吸収補正を行った。得られたPET画像に対し、Pmod softwareを用いて67個のAutomated VOIを自動的に割り当てる。それぞれのVOI毎の定量値誤差を測定するVOI analysisを行い、領域毎の系統誤差・偶然誤差の有無を測定した。その結果、PET定量値の誤差は $1.6\pm 0.9\%$ から $1.1\pm 0.7\%$ まで誤差が有意に低減した。

[5] 吸収補正の臨床可用性に付いての検討

Pmod softwareにおけるPALZパッケージを用いた検討を行った。PALZは認知症患者においてFDG-PETにおける薬剤集積が特異的に低下する脳の解剖領域を自動的に分割し、同部の集積低下の度合いの分布を計算し、低下の程度の総量を統計学的なZ-scoreとして算出する事が可能な認知症診療ツールである。CT吸収補正を用いたPET画像のPALZデータをgold standardとし、MR吸収補正法を用いたPET画像から算出されたPALZデータとの比較を行った。その結果、感度82.6%、特異度80.3%でAlzheimer's diseaseの弁別が可能であり、実際の認知症診療にMR吸収補正法を用いても診断精度が低下しない事が分かった。

3. 発表 (研究成果の発表)

受賞

- 2018年6月 国際磁気共鳴学会 Clinical stipend award
- 2018年6月 国際磁気共鳴学会 Educational stipend award 受賞者: 織田 絵里香/関根 鉄朗 (大学院生指導)
- 2018年6月 日本磁気共鳴学会 ISMRM travel award 受賞者: 織田 絵里香/関根 鉄朗 (大学院生指導)
- 2018年4月 日本医学放射線学会 Gold Medal
- 2018年2月 血流会 Young Investigators Award
- 2017年12月 北米放射線学会 Trainee research award 受賞者: 織田 絵里香/関根 鉄朗 (大学院生指導)
- 2017年12月 北米放射線学会 Certificate of Merit
- 2017年10月 日本核医学会 リターニー賞
- 2017年4月 日本医学放射線学会 Bronze Medal

Publication

- Orita E, Murai Y, **Sekine T** (Corresponding Author), Takagi R, Amano Y, Ando T, Iwata K, Obara M, Kumita S. Four-Dimensional Flow MRI Analysis of Cerebral Blood Flow Before and After High-Flow Extracranial-Intracranial Bypass Surgery With Internal Carotid Artery Ligation. *Neurosurgery* 2018.
- Sekine T**, Zeimpekis KG, Delso G, Barbosa FG, Ter Voert EE, Huellner MW, Veit-Haibach P. Reduction of (18)F-FDG Dose in Clinical PET/MR Imaging by Using Silicon Photomultiplier Detectors. *Radiology* 2018;286:249-259.
- Sekine T**, Barbosa FG, Delso G, Burger IA, Stolzmann P, Ter Voert EE, Huber GF, Kollias SS, von Schulthess GK, Veit-Haibach P, Huellner MW. Local resectability assessment of head and neck cancer: Positron emission

tomography/MRI versus positron emission tomography/CT. *Head Neck* 2017;39:1550-1558.

- Sekine T**, Takagi R, Amano Y, Murai Y, Orita E, Fukushima Y, Matsumura Y, Kumita SI. 4D Flow MR Imaging of Ophthalmic Artery Flow in Patients with Internal Carotid Artery Stenosis. *Magn Reson Med Sci* 2018;17:13-20.
- Delso G, Kemp B, Kaushik S, Wiesinger F, **Sekine T**. Improving PET/MR brain quantitation with template-enhanced ZTE. *Neuroimage* 2018;181:403-413.

国際学会発表

- Sekine T, Buck A, Delso G, ter Voert E, Huellner M, Veit-Haibach P, Warnock G. Diagnostic accuracy of FDG-PET/MR for dementia— Impact of atlas-based MR attenuation correction. 103th annual meeting of RSNA, Chicago, U.S.A. 2017.12.
- Sekine T, Ando T, Takagi R, Orita E, Iwata K, Kumita S. Brain 4D Flow MRI -Scan parameters, Analysis parameters and Target diseases-. 103th annual meeting of RSNA, Chicago, U.S.A. 2017.12.
- Sekine T, Barbosa F, Delso G, ter Voert E, Veit-Haibach P, Huellner M. Utility of PET/MR in head and neck. 2017th annual meeting of ESMRMB, Barcelona, Spain. 2017.10.
- Sekine T, Buck A, Delso G, ter Voert E, Huellner M, Veit-Haibach P, Warnock G. Diagnostic accuracy of FDG-PET/MR for dementia— Estimation of the impact of commercial atlas-based MR attenuation correction. 2017th annual meeting of EANMMI, Vienna, Austria. 2017.10.
- Sekine T, Takagi R, Amano Y, Murai Y,

Fukushima Y, Orita E, Anodh T, Matsumura Y, Kunita S. 4D Flow assessment of ophthalmic artery flow in patients with atherosclerotic internal carotid artery stenotic disease. 25th annual meeting of ISMRM, Honolulu, U.S.A. 2017. 05.

国内学会発表／招待講演

1. 関根 鉄朗. 4D Flow MRIとPET/MRと留学のお話. 第20回放射線研究セミナー, 名古屋. 2018.04. (招待講演, 日本語, 45分)
2. 関根 鉄朗. 直腸癌と肝転移の画像診断. 日本医科大学 EOB-MRI診断勉強会, 東京. 2017.11. (依頼講演, 日本語, 30分)
3. 関根 鉄朗. PET/MRとの1年半とそれからの1年半とこれから. 57th annual meeting of JSNM. 2017.11. (受賞記念講演, 15分)
4. 関根 鉄朗. 画像検査が有用であった意識障害症例のケースレビュー第6回Cerebral and Cardiac Disease Semminar, 東京. 2017.9. (査読無し, 教育講演, 日本語, 口演30分)
5. 関根 鉄朗. 急性期脳梗塞診療におけるMRIの役割. 救急放射線セミナープレミアム, 東京. 2017.06. (査読なし, 教育講演, 日本語, 口演20分)