

拡散強調画像によるプリオン病早期病変の診断能向上に関する研究

研究分担者：佐々木真理 岩手医科大学医歯薬総合研究所
研究協力者：山下典生 岩手医科大学医歯薬総合研究所

研究要旨 我々は拡散強調画像(DWI)を用いたプリオン病早期の客観的判定法を検討してきたが、早期病変の定量的判定法は確立されていない。そこで、独自の信号正規化法・非線形変換法・脳領域マスク法を用いた DWI 異常信号およびその変化の自動検出プログラムを開発するとともに改良を加えた。本手法によって、プリオン病の早期病変を正確に検出するとともに、その出現・消褪を高精度に判定することが可能となった。本指標はプリオン病の早期診断基準の一つとして有望であることが示唆された。

A. 研究目的

MRI 拡散強調画像(diffusion weighted image: DWI)はプリオン病の早期診断に広く用いられており、最も重要な診断基準の一つと考えられている。

我々は以前より DWI の診断精度向上に取り組んでおり、脳実質の正常部位で表示条件を正規化する独自の標準化法 1) を本症に適用し、DWI による早期病変診断能が向上することを多施設研究によって明らかにした 2)。また、磁場強度やスライス厚の違いによる診断能の差異を明らかにするため、プリオン病班・サーベイランス班合同画像委員会による多施設研究を実施してきた。

一方、DWI では超高速撮像法である echo planar 法を用いるため、空間分解能が低く磁化率アーティファクトも顕著であり、他の MRI 画像に比し基本画質が不良である。そのため、プリオン病早期の軽微な異常信号の視覚的判定は容易ではなく、しばしば偽陰性・偽陽性が生じうる。また、異常信号が大脳皮質に局限する場合、プリオン病と他疾患との鑑別も時に困難である。病変の出現・消退や萎縮の進行の有無が鑑別に有効と考えられるが、視覚的判定は必ずしも容易ではない。

そこで、画像統計解析の技術を独自に改良し、DWI 異常域の自動検出・定量化法、ならびに経時的变化の定量化法を開発し、その客観的評価法としての精度を検証した。

B. 研究方法

DWI を継時的に複数回撮像することができた早期孤発性 Creutzfeldt-Jakob (CJD) 病患者 4 例(55-76 才、男性 2 例、女性 2 例)と健常ボランティアを後方視的に検討した。MRI は 1.5 Tesla 装置(Signa HDxt, GE Healthcare)または 3 Tesla 装置(Discovery MR750, GE Healthcare)を用い、DWI は $b=1000\text{s/mm}^2$, matrix 128x128, FOV 22cm, スライス厚は 3mm~6mm 厚で撮像した。一部では 3mm 厚と 5mm 厚の両者を撮像した。撮像間隔は 2 週から 2 か月であった。

Isotropic DWI 画像および b_0 画像を匿名化 DICOM 形式ファイルで収集し、NifTI 形式に変換後、SPM8 (Statistical Parametric Mapping 8)を用いて解析した。

異常域の自動検出に関しては、 b_1000 画像の信号むら補正および灰白質・白質・脳脊髄液オブジェクトの抽出を行い、灰白質・白質オブジェクトから作成した脳マスクを適用後に b_0 画像の脳脊髄液で脳実質の信号輝度を正規化した。さらに、平滑化と定量用脳マスクを適用し、Z 値 2.0 以上の領域を病変として自動抽出し、カラー表示と体積自動算出を行った。

経時的变化の自動解析に関しては、同一患者の 2 時点のデータを SPM8 を用いて灰白質・白質・脳脊髄液の抽出とリアライメントを行い、 b_0 画像の脳脊髄液で信号輝度を正規化した後に、SPM realign, SPM longitudinal に加え、ANTs

(Advanced Normalization Tools)を用いて非線形変換によるワーピング(重ね合わせ)を行い、差分画像を作成した。次いで、信号上昇部位・低下部位および萎縮部位のカラー表示および体積自動算出を行った。

(倫理面への配慮)

画像データは匿名化を行った後に画像処理に供した。

C. 研究結果

独自の信号正規化処理と脳マスク処理の組み合わせによって、CJD患者における大脳皮質および線条体の早期病変を安定して自動検出することができた。自動検出された異常域の分布は、視覚的な評価と概ねよく一致していた。通常の5mm厚画像と薄切3mm厚画像の比較では、自動検出された病変の分布や体積には明らかな差異を認めず、通常の5mm厚画像を対象としても十分な精度が達成可能であることが示された。

SPM8による処理にANTsによる非線形変換を加えることによって、2時点間の画像重ね合わせの精度がSPM8単独に比し大幅に向上した。ANTsによる重ね合わせ後の差分画像では、異常信号出現部位、消褪部位をより明瞭に描出するとともに、ミスレジストレーションや擬陽性・偽陰性の箇所が減少した。

D. 考察

今回開発した手法によって、DWIにおけるプリオン病早期病変の自動検出が可能となった。DWIは他の撮像法に比し基本画質が不良なため、従来手法では異常信号域の自動解析は困難である。今回、独自の信号正規化法、非線形変換法、脳領域マスク法を組み合わせることで、安定かつ正確な横断・縦断自動解析を実現することができた。

一般に、薄いスライスほど病変の検出能や定量性は向上するが、今回の検討では通常の5mm厚画像であっても十分な病変検出能を達成することができ、本手法は日常診療でも広く使用することが可能と思われた。

今後、解析アルゴリズムのさらなる改良、多施設研究による精度検証、解析ソフトウェアの

公開と普及を進めていきたい。

E. 結論

プリオン病のDWI早期病変を自動検出する画像解析法を確立することで、病変の分布・広がり・経時的变化を高精度に定量評価することが可能となった。本指標は、早期プリオン病の診断基準の指標の一つとして有望である事が示唆された。

[参考文献]

- 1) Sasaki M, Ida M, Yamada K, Watanabe Y, Matsui M. Standardizing display conditions of diffusion-weighted images using concurrent b0 images. *Magn Reson Med Sci* 6:133-137, 2007.
- 2) Fujita K, Harada M, Sasaki M, Yuasa T, Sakai K, Hamaguchi T, Sanjo N, Shiga Y, Satoh K, Atarashi R, Shirabe S, Nagata K, Maeda T, Murayama S, Izumi Y, Kaji R, Yamada M, Mizusawa H. Multicentre multiobserver study of diffusion-weighted and fluid-attenuated inversion recovery MRI for the diagnosis of sporadic Creutzfeldt-Jakob disease. *BMJ Open* 2:e000649, 2012.

F. 健康危険情報

撮像は体内・体外金属が無いことを確認の上、1.5T以下は通常操作モード、3Tは第一水準管理操作モードで行われており、安全性に問題はない。

G. 研究発表

1. 論文発表

なし

2. 学会発表

- 1) 佐々木真理. プリオン病の早期画像診断の現状. シンポジウム「革新的医療研究開発で挑む神経変性疾患—プリオン病治験体制の確立に向けて—」, 名古屋, 2.14, 2015.

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし