

論文の内容の要旨

論文題目 拡散 MRI における統計解析を目的とした全自動かつ高速な
帯状束の抽出法の開発および臨床例による検証

氏名 伊藤 賢 司

【背景】近年、拡散 MRI の画像解析により、白質線維束の可視化や拡散異方性の定量化が可能である。拡散異方性の指標には、FA (Fractional Anisotropy) が最も一般的に用いられている。神経束の定量解析は、線維追跡により特定線維束の走行経路を可視化した線維束像 (トラクトグラフィ) の平均 FA 値などの算出に基づいており、健常群と疾患群の統計学的検討に用いられている。特に、帯状束を対象とした疾患としては、統合失調症、アルツハイマー病、パーキンソン病 (Parkinson Disease: PD)、認知症を伴うパーキンソン病 (PD with dementia: PDD) などがある。これらの疾患において帯状束の FA 値の低下が報告されており、帯状束の評価は疾患の診断補助に対して有用になると考えられる。

線維追跡は、特定神経束の描出を目的とするため、関心領域 (Region Of Interest: ROI) を設定する必要がある。線維束の抽出問題としては、ROI を手動で設定することによる再現性の低さや多症例解析に要する多大な時間が挙げられる。これまでに、手動 ROI 設定問題に対処するため、アトラスに基づいた方法が報告されている。しかし、アトラス手法の結果は位置合わせやアトラス構築の質に影響されやすい。そこで、帯状束が脳梁の背側上端を走行していることに着目し、脳梁形状を利用した帯状束の自動抽出法を開発する。

【目的】本研究では、拡散 MRI における統計解析を目的とした帯状束の自動抽出法である Auto diffusion tensor Fiber Tracking (AFT) と Voxel Classification (VC) の 2 種類の自動抽出法を開発し、健常群、PD 群と PDD 群の 3 群の臨床データによりその妥当性を検証することを行う。特に、以下の内容を行う。各手法により抽出された帯状束領域の一致率、領域内の FA 値の比較、各群において統計解析した結果と先行文献の内容の

整合性により手法の妥当性の評価を行う。また、比較として、手動 ROI を用いた Manual diffusion tensor Fiber Tracking (MFT) 法も行う。

【提案手法】前処理として、正中矢状断面の検出、脳梁抽出、画像の回転補正を行った。帯状束は、脳梁 (Corpus Callosum: CC) の位置に基づき前部と後部に自動で分けた (図 1)。図 2 に、帯状束の 2 つの自動抽出法のフローチャートを示す。AFT は、Box VOI (Volume Of Interest) 内の FA 値と交差角度のしきい値処理により抽出されたボクセル群を帯状束の ROI に設定し、線維追跡を行う方法である。Box VOI は、帯状束計測境界 (CCa, CCm, CCp) の正中矢状断面の脳梁接点に設定する。交差角度は、脳梁の接方向と白質線維の最大固有値方向の角度差である。一方、VC は、線維追跡を使用せずに帯状束を直接抽出する方法である。

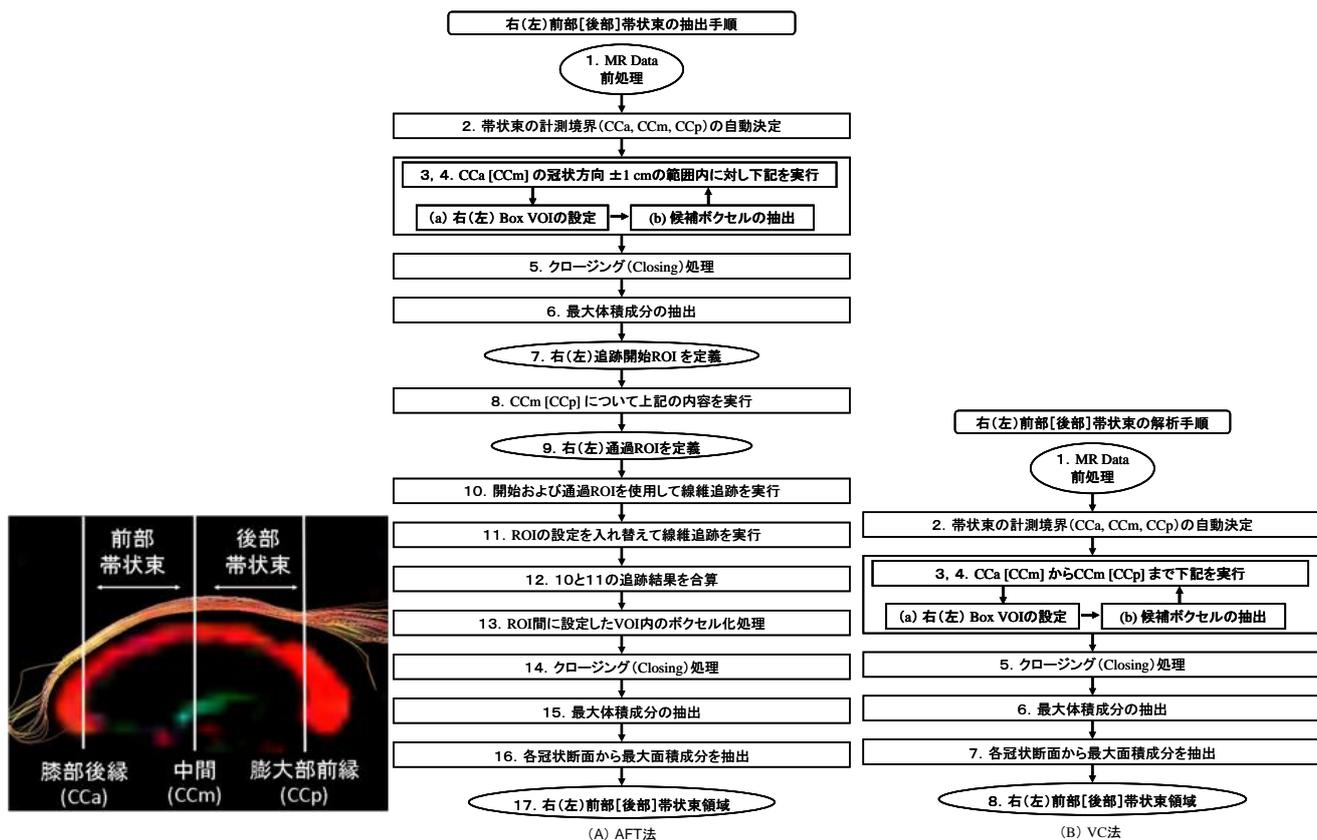


図 1 帯状束の計測領域

図 2 帯状束の自動抽出法のフローチャート

【基礎実験】対象は、順天堂大学医学部附属順天堂医院の神経内科の専門医により診断された probable PDD である PDD 群 10 名と、健常者 (Normal Control : NC) 群 10 名である。MFT 法は、入力者間のばらつきを評価するため、3 人 (診療放射線技師 1 名、放射線科医 2 名) が行った。各手法により抽出された領域は、Jaccard 係数 (一致率)、未抽出および過抽出のボクセル数により評価した。また、NC 群と PDD 群において抽出された帯状束領域内の平均 FA 値を用いて、統計学的検討 (Student の t 検定、JMP 9.0.2) を行った。

MFT 法により抽出された帯状束領域の一致率は入力者間で平均 0.70 とそれほど高くはなく、入力者間のばらつきを抑制するのが困難であるとわかる。これは ROI の入力スライス位置や ROI の形状などが入力者間で異なることに起因している。一方、AFT 法と MFT 法による一致率は平均 0.72 と入力者間の結果と同程度であったが、VC 法と AFT 法、VC 法と MFT 法の結果は約 0.60 と低かった。AFT 法と MFT 法を比較したときの過抽出および未抽出のボクセル数は、VC 法と AFT 法、VC 法と MFT 法のものよりも多かった。これは、

抽出アルゴリズムの違いに起因している。AFT 法と MFT 法では同一の線維追跡アルゴリズムを使用しているため、VC 法よりも類似した領域が抽出されたと考えられる。図 3 に、MFT 法を基準にしたときの AFT 法と VC 法の抽出結果を示す。

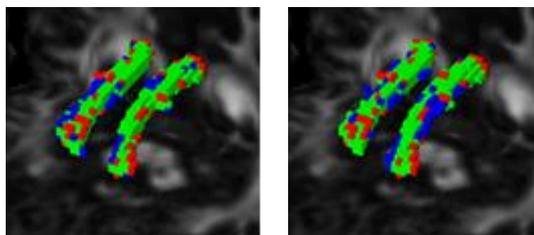


図 3 MFT 法を基準にしたときの AFT 法と VC 法の抽出領域
左：AFT 法の結果，右：VC 法の結果
緑色：一致領域，赤色：未抽出領域，青色：過抽出領域

しかし、FA をしきい値に用いる MFT 法や AFT 法の線維追跡には、ノイズや部分体積効果により追跡が早期に停止し、その結果、停止直前までの追跡経路が抽出されないことにより、带状束が過小評価される場合がある。一方、VC 法でも FA 値、交差角度、および Box VOI の大きさの平均分布から逸脱した領域があると未抽出が生じる場合がある。図 4 に、VC 法を基準にしたときの AFT 法の抽出結果を示す。

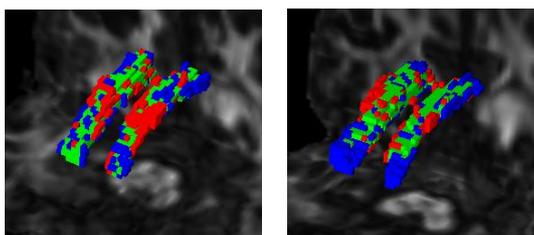


図 4 VC 法を基準にしたときの AFT 法の抽出領域（2 症例）
緑色：一致領域，赤色：未抽出領域，青色：過抽出領域

表 1 に、健常群と疾患群における FA 値の結果を示す。AFT、VC、MFT いずれの手法においても前部および後部带状束の FA 値が NC 群よりも PDD 群で有意に低下した。この傾向は Kamagata らの報告内容と一致しており、AFT 法と VC 法の 2 つの自動抽出法には NC 群と PDD 群を識別する能力があることが示された。

表 1 健常群と疾患群における FA 値の比較

带状束	Method	NC ($n = 10$)	PDD ($n = 10$)	NC > PDD
前部	VC	0.366 ± 0.022	0.342 ± 0.022	$P = 0.0252^*$
	AFT	0.360 ± 0.017	0.336 ± 0.016	$P = 0.0057^*$
	MFT	0.368 ± 0.012	0.345 ± 0.015	$P = 0.0038^*$
後部	VC	0.409 ± 0.022	0.378 ± 0.008	$P = 0.0005^*$
	AFT	0.400 ± 0.019	0.379 ± 0.010	$P = 0.0061^*$
	MFT	0.403 ± 0.017	0.379 ± 0.013	$P = 0.0025^*$

【臨床実験】本実験では、NC 群、PD 群、PDD 群の各 15 名を用いて、AFT 法と VC 法の 2 つの自動抽出法を比較した。各群において抽出された带状束領域内の平均 FA 値を用いて、統計学的検討（多重比較における Tukey HSD 補正をした t 検定、JMP 9.0.2）を行った。表 2 に、健常群と疾患群における FA 値の結果を示す。AFT、VC いずれの手法においても、前部带状束の FA 値は NC 群よりも PD 群、PDD 群で有意に低下し、後部带状束の FA 値は NC 群よりも PDD 群で有意に低下した。この傾向は、Kamagata らの報告内容と一致する。また、VC 法の結果のみに、PD 群よりも PDD 群で後部带状束の FA 値の有意な低下が見られた。この結

果は、AFT 法だけでなく、MFT 法による Kamagata らの研究内容でも観察されなかった。しかし、この傾向は、ROI ベースによる方法を用いた Matsui らの報告と一致している。同報告で Matsui らは、PDD 群において後部帯状束の FA 値が PD 群よりも有意に低下し、PD の認知症発症に伴い後部帯状束の FA 値が低下することを示唆している。従って、VC 法は Matsui らの報告を支持し、AFT 法よりも有用性が高いと考えられる。

表 2 健常群と疾患群における FA 値の比較

帯状束	Method	NC (n = 15)	PD (n = 15)	PDD (n = 15)	NC > PD	NC > PDD	PD > PDD
前部	VC	0.366 ± 0.019	0.352 ± 0.016	0.344 ± 0.019	<i>P</i> = 0.0312*	<i>P</i> = 0.0020*	<i>P</i> = 0.5615
	AFT	0.360 ± 0.015	0.343 ± 0.020	0.338 ± 0.021	<i>P</i> = 0.0073*	<i>P</i> = 0.0008*	<i>P</i> = 0.7197
後部	VC	0.406 ± 0.019	0.393 ± 0.018	0.379 ± 0.014	<i>P</i> = 0.0712	<i>P</i> < 0.0001*	<i>P</i> = 0.0408*
	AFT	0.399 ± 0.016	0.391 ± 0.022	0.379 ± 0.018	<i>P</i> = 0.3220	<i>P</i> = 0.0058*	<i>P</i> = 0.1738

【全体の考察・結論】提案手法の利点は、拡散 MRI における統計解析を目的とした帯状束の自動抽出法を実現した点である。一般に、手動で作成した ROI の線維追跡による抽出法には、再現性や作業効率が低いという問題がある。これまでに、アトラスに基づいた研究が行われているが、位置合わせの精度や解析時間、およびアトラス構築の質が問題になる場合がある。本研究では、アトラスを構築せずに帯状束と脳梁の位置関係に着目し、世界で初めて脳梁形状を利用して帯状束を抽出する 2 種類の自動抽出法を開発した。また、高速な処理を実現した点も本手法の利点である。本研究で開発した方法は、一般的なラップトップパソコンを用いて 1 症例あたり VC 法では約 30 秒、AFT 法では約 40 秒で全処理を行うことができ、臨床での利用が十分に可能である。MFT 法の実務作業時間は約 10 分である。従って、本手法を用いれば、全自動かつ高速に多症例データを解析できる。

本手法の現時点の限界は、VC 法を基準にすると AFT 法では線維追跡の早期停止による抽出不足がある。これはノイズなどが原因であるため、平滑化などの改善方法によりある程度解決可能であると考えられる。また、AFT を基準にした VC 法では Box VOI の大きさや交差角度などのしきい値による抽出不足がある。これは患者個々の頭部の大きさに合わせた Box VOI のパラメータ調整、および帯状束領域を細分割し、各領域での最適なしきい値の調整を行うことで、この問題は解決可能であると考えられる。

神経束においては gold standard を定義するのは困難であり、現在のところ、生体内の特定神経束の構造が正しく抽出されたかを判断するには十分である方法はなく、必要条件である方法を用いて評価することが重要である。そのため、本研究で用いた異なる症例群を識別する能力により、開発した手法を評価することは重要性が高いと言える。しかし、専門的知識を有する複数の者が合議により定義した領域を用いて、抽出領域を評価する方法も十分ではないが、今後の検討では必要条件を積み重ねる上で重要であると考えられる。

本研究では、NC 群、PD 群、PDD 群の 3 群の症例データを使用し、帯状束の FA 値による群間比較の結果と先行文献の内容の整合性により、開発した手法の妥当性を評価した。AFT、VC いずれの方法を用いても、前部帯状束においては NC 群と 2 つの疾患群の FA 値に有意な差が認められ、後部帯状束では NC 群と PDD 群の間のみ FA 値に有意な差が認められた。また、VC 法により抽出された後部帯状束のみに、2 つの疾患群の FA 値に有意な差が認められた。これらの傾向は過去の報告と一致しており、VC 法は AFT 法よりも疾患の診断補助に対する有用性が高いと示唆される。以上の結果より、開発した手法の臨床での有用性が明らかになった。今後は更に提案手法の改善を行い、多症例および多疾患の症例データに基づく検証を行う。