

早稲田大学審査学位論文(博士)の要旨

内99-35

早稲田大学大学院理工学研究科
2940

博士論文概要

論文題目

ポジトロン画像を用いた
脳機能の定量的解析法の開発

(A study for quantitative analysis method of brain)
function with Positron Emission Tomography)

申請者

上村 幸司

Koji UEMURA

電子・情報通信学専攻・生物電子工学研究

1999年12月

PET(Positron Emission Tomography: 陽電子放出断層撮影法)検査では生体内に投与された放射性薬剤の濃度分布およびその時間変化から、臓器組織の生理・生化学的機能情報を局所的、定量的に得ることができる。例えば局所血流量、酸素消費量、ブドウ糖消費量、神経伝達物質の受容体分布等の測定が可能であり、脳疾患、心疾患、腫瘍の診断等に有効に応用されている。また痴呆症としてよく知られているアルツハイマー病をはじめとする中枢神経変性疾患の早期診断、病態の解明や治療法の開発においても PET 検査が活用されており、病気の実態を診断しその原因に迫ることができると期待されている。PET 検査から得られる生体機能画像の解析には、大きく分けて 2 つの方法が一般的かつ有効である。1 つは、PET 画像の生体機能を反映した特徴的な放射能分布(テクスチャ) パターンを、定量的な数値で表す、テクスチャ解析である。医用画像のテクスチャを定量的に評価する方法の 1 つとして、従来は周波数解析が用いられてきた。しかし、周波数解析は画像全体としての特徴を表すのに用いられ、局所的な特徴を画像として捉えることはなされていない。また、医用画像は、測定系や測定された信号の処理系などで生じるノイズを多く含んでいる。特に、PET などの核医学画像は放射線を計測することから他のモダリティに比べてノイズが多く、適切な定量的テクスチャ解析方法はなかった。もう 1 つは、動脈血漿中の時間-放射能曲線を入力、対象臓器中の時間-放射能曲線を出力とし、動脈と機能別に区分した臓器組織を独立したコンパートメントと見なしてモデルを設定する手法であり、コンパートメントモデル解析と呼ばれる。モデル解析を臨床データに応用する場合には主に 2 つの方法がある。1 つは関心領域 (region of interest: ROI) を選択して領域内における平均時系列データを対象とする ROI 解析法であり、もう 1 つは対象臓器内のあらゆる部位 (ピクセル) に対して解析を行ってパラメトリック・イメージを作成する方法である。ピクセルごとの解析の場合、ノイズの影響が大きく、推定された移行速度定数の精度も良くない。このため、通常は簡便で統計精度の良い ROI 解析が行われる。しかし、ROI 解析を行った場合、部分容積効果の影響は、ピクセルごとの解析よりも大きく、設定した ROI の大きさにより、ROI 中の対象組織と周りの組織との混合比率が変わってくるため、ROI 中の平均時系列データは変動し、対象組織のパラメータは正しく推定されない。したがって、PET データから、モデル解析を行い定量的な生理・生化学的パラメータを得るために、パラメータに含まれる部分容積効果の補正が必要となる。

部分容積効果は撮影装置の分解能と対象の大きさによってその量が決まり、対象が小さければ小さいほど、分解能が低ければ低いほど部分容積効果を受けやすい。あらかじめ被写体の形状および大きさと装置の分解能がわかっているれば、部分容積効果を理論的に予測することが出来、部分容積効果を受けた場合の真値との比をリカバリ係数として算出できる。したがって、脳 PET 画像における線条体や大脳皮質のように様々な形状を持つものの補正には、MRI や X 線 CT な

どの形態情報が必要であり、形態画像との正確な位置合わせが不可欠である。

一方、PET 画像は、空間分解能が約 7~8[mm FWHM]と低くこと、更に、機能に応じて特異的に集積することから解剖学的情報に乏しい。従って、PET を用いて機能診断を行う際には、別途撮影した MRI(Magnetic Resonance Imaging: 核磁気共鳴画像撮影装置)などの高分解能な形態画像を参照することが多い。すなわち、PET と MRI 画像を重ね合わせて表示することにより、局所機能と形態情報の両方を同時に得ることができる。

医用画像の位置合わせの方法はいくつか提案されているが、最近は画像間の相関をとり、脳全体を合わせ込んでいく方法がよく用いられている。しかし、画像の相関をとる方法には、位置合わせの精度を悪くする大きな問題が 1 つある。MRI は形態画像であるため、脳実質の外側に頭皮、脳膜などが画像中に描出されるが、PET の場合脳実質しか描出されない。そのため、両画像の相関を取る際に、頭皮、脳膜の部位が妨げとなり位置合わせの精度が低下する。したがって、あらかじめ前処理として、MRI から脳実質以外の部位を除去(皮剥ぎ)して位置合わせが行われている。皮剥ぎの方法はいくつか提案されているが、精度よくできる方法はまだなく、位置合わせの精度向上のためにも、よりよい皮剥ぎ法が求められている。本論文では、ポジトロン画像を用いて脳機能の定量的な解析を行うために解決しなくてはいけない基本的な解析法の開発を目的とし、そのために必要な脳 MRI 画像の前処理の方法、新しいテクスチャ解析方法、モデル解析におけるパラメータの部分容積効果の補正に関して検討を行った。

本論文の構成と各章の概要を以下に記す。本論文は全 6 章から成る。

第 1 章は「序論」であり、研究の背景および研究目的について述べると共に、論文の構成について記している。

第 2 章「PET, MRI の原理」では、本研究で使用された、医療用画像撮影装置 PET および MRI の基本的な原理と特徴を示してある。

第 3 章「フラクタル次元を用いたテクスチャ解析」では、病態によって特徴的な機能分布パターンを表す PET データの新しい定量解析の試みとして、フラクタル次元を用いたテクスチャ解析を行った。PET などの核医学画像は放射線を計測することからノイズが多い。そこで、これらの画像には通常、スムージングを行ってノイズを低下する方法が用いられる。しかし、それによって、算出されるフラクタル次元の絶対値も変化する。また、SPECT, PET, X 線 CT, MRI, エコーなど、モダリティにより分解能が様々である。分解能の高い画像では、少しのスムージングを行ってもテクスチャを壊すことはないが、低分解能の画像では、スムージングを行うことにより、テクスチャを変えてしまうことが考えられる。これらのノイズや分解能が、算出されたフラクタル次元にどのような影響を与えているかは明らかではない。そこで、本研究ではまず、PET 画像と MRI 画像を対象としてスムージングを行い、スムージングの回数によるノイズと分解能とフラ

クタル次元の関係について検討した。フラクタル次元の算出には Boxcount 法を用いた。対象画像に対して 3×3 スムージングフィルタを 1 回～10 回適用し、各々のフラクタル次元画像を作成して、フラクタル次元とスムージング回数との関係を調べた。その結果、ノイズの影響を除去し、テクスチャは失われないという適当なスムージング回数があると考えられ、その回数は対象画像の空間分解能とも関連することが分かった。その後、実際の臨床データに対してテクスチャ解析を行い、フラクタル次元を用いて脳機能を評価できるかどうか検討した。その結果、正常例と疾患例との間には、フラクタル次元値に差が見られたため、対象（正常者）と比較した相対的フラクタル次元値を用いることによりフラクタル次元を用いたテクスチャ解析を行うことが有効であることが示された。

第 4 章「MRI 画像における脳表部の自動輪郭抽出」では、PET-MRI 画像の位置合わせの精度低下の大きな原因となる、脳 MRI 画像中の脳実質の周りの組織（頭皮、脳膜）を自動的に除去し、脳実質を抽出する方法を検討した。形態構造の定量化によく用いられるフラクタル次元の概念をもとに、新しい輪郭強調フィルタを Boxcount 法をモディファイして開発した。このフィルタを T1 強調 MRI 画像に適用することで、脳実質の周りにある頭皮や脳膜などの幅の狭い領域を選択的に強調することができた。輪郭強調された画像からは、簡単なしきい値処理を行うだけで、脳実質の外側を自動的に除去する事ができ、その結果、脳実質も自動的に抽出することが出来た。この結果、PET-MRI 画像の位置合わせの精度が向上すると期待できる。また、得られた脳実質画像に対して、ピクセルの等濃度追跡法を適用することで、脳表部の輪郭を自動的に抽出する事が可能となった。得られた脳表部の輪郭データは、脳の診断を行うのに重要な脳表部の情報を、3D サーフェス表示するのにも適用できた。

第 5 章「コンパートメントモデル解析における部分容積効果の定量的評価」では、モデル解析において推定された移行速度定数に含まれる部分容積効果の影響について定量的な評価を行った。 ^{18}F -FDG PET データを、コンパートメントモデルを用いて ROI 解析した場合、推定された移行速度定数は、空間分解能と ROI の大きさ双方に依存する ROI 中の組織混合比率(FTC)の影響を受ける。そこで、様々な分解能をもつ脳動態デジタルファントムを作成し、推定した ^{18}F -FDG の移行速度定数、空間分解能、ROI の大きさとの関係を調べた。移行速度定数 ($K_1, k_2, k_3, \text{CMRGlc}$) は修正マルケート法を用いて推定し、ROI 中の対象とする組織の FTC は、解析に用いた ROI 中の total volume と対象組織の volume との割合として算出した。その結果、様々なサイズの ROI で推定されたパラメータ値は ROI 中の対象組織の FTC と非常によい相関を示し、FTC が 100% のところで部分容積効果による組織混合の影響のないパラメータを推定できた。臨床データに対しても同様の解析を行ったところ、組織混合の影響のないパラメータを推定できた。

第 6 章は「結論」であり、本論文で検討した内容を総括している。