ノート

早期アルツハイマー型痴呆診断支援システム
(VSRAD)における撮像方法の検討後藤政実・青木茂樹¹⁾・阿部 修¹⁾・増本智彦・渡辺靖志
佐竹芳朗・西田克次・井野賢司・矢野敬一
飯田恭人・美馬和男・大友 邦¹⁾東京大学医学部附属病院放射線部
1) 東京大学医学部附属病院放射線科論文受付
2006年2月24日論文受理
2006年7月10日

Code No. 261

緒言

早期アルツハイマー型痴呆(以下AD: Alzheimer's disease)診断支援システムとして, MR装置で撮像された3D-T1強調画像(以下3D-T1WI)から海馬の萎縮程度を数値解析するソフトウェアVoxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease(以下VSRAD)が松田博史氏らにより開発された。対象部位の容積を測定する際に視覚評価や関心領域(ROI)法による欠点を補う手法としてvoxel-based morphometry(以下VBM)が利用されている¹⁻³⁾。VSRADはこの一種であり, Fristonらが開発したstatistical parametric mapping(以下SPM)の2002年度版であるSPM2の解析手法を用いている。また, AD診断支援システムに的を絞り, 広く普及しているoperating system(以下OS)

であるWindows(Microsoft社製)において動作可能とし, 非常に簡便な操作で海馬の萎縮程度を数値化できる特徴を持っている。

軽度認知障害概念の提唱⁴⁾, 塩酸ドネペジル長期投与による効果の報告^{5, 6)}, アルツハイマー型痴呆治療剤アリセプト錠(エーザイ株式会社)の発売など, ADの早期診断, 早期治療への関心が高まっている。そこで必要になる早期診断情報を得るためにVSRADが開発された。SPM2を使用したVBMにより, 健常高齢者と早期AD者の識別能が正診率87パーセント⁷⁾と報告されるなど, VBMが有用であることは確立されつつあり, 汎用性の高いVSRADは多くの施設で用いられることが予想される。そこで問題となるのが, 撮像方法の違いによる算出値への影響である。撮像装置や撮像

Examination of an Imaging Method in Early Alzheimer Disease Diagnosis Support System(VSRAD)

Masami Goto, Shigeki Aoki,¹⁾ Osamu Abe,¹⁾ Tomohiko Masumoto, Yasushi Watanabe, Yoshiroh Satake, Katsuji Nishida, Kenji Ino, Keiichi Yano, Kyohhito Iida, Kazuo Mima, and Kuni Ohtomo¹⁾

Department of Radiological Technology, University of Tokyo Hospital

1) Department of Radiology, University of Tokyo Hospital

Received Feb. 24, 2006; Revision accepted July 10, 2006; Code No. 261

Summary

The use of voxel-based morphometry(VBM) has recently become a popular tool for the early diagnosis of Alzheimer disease. The Voxel-Based Specific Regional Analysis System for Alzheimer's Disease(VSRAD) is a clinically useful VBM that employs MRI. However, there has been insufficient information about the influence of the image pickup apparatus and imaging conditions in terms of the value calculated by the sensitivity correction. We therefore reviewed this problem in a volunteer who provided consent. We were able to confirm reproducibility under the same conditions. When changing the image pickup apparatus and conditions, the average Z-score of 0.18 ± 0.21 became larger, and the change in Z-score increased when imaging was done in the axial plane. Further, the average Z-score of 0.06 ± 0.21 for sensitivity correction use was high on average by 0.19 ± 0.16 for phased-array uniformity enhancement(PURE) and low for surface coil intensity correction(SCIC).

Key words: Alzheimer disease (AD), voxel-based morphometry (VBM), VSRAD, Z-score, sensitivity revision

別刷資料請求先: 〒113-8655

文京区本郷7-3-1

東京大学医学部附属病院放射線部 後藤政実 宛

コイル，撮像条件，パラレルイメージングにおける感度補正法が変わることによる算出値への影響に関する十分な報告はまだされていない．そこで，研究の内容と撮像に関するリスクを説明し同意を得た健常者により，撮像方法の違いによる算出値への影響と算出値の再現性に関して検討を行った．なお，VSRADにより算出される値は数種類あるが，海馬萎縮診断に一番重要と考えられるROI内のZ-scoreに関して報告する．

1. 方法

1-1 使用機器

撮像装置：GE社製Signa EXCITE version12 1.5T(以下Signa)/SIEMENS社製MAGNETOM VISION 1.5T(以下VISION)

使用コイル：quadrature(以下QD)Head coil, 8ch Neurovascular phased array(以下PA)coil / circularly polarized head coil

解析装置：Dell社製 WORKSTATION PWS650 (OS: Windows XP)

撮像条件：Table参照．VISIONにおける3D-T1WIを得るシーケンスとしてmagnetization prepared rapid gradient echo imaging(以下MPRAGE)を用いた．Signaにおける3D-T1WIを得るシーケンスとしてspoiled gradient recalled acquisition in the steady state(以下SPGR)を用いた．MPRAGEとSPGRでは最短TRが異なり，同じTRにするにはMPRAGEのTRを延長する必要がある．それでは撮像時間が長くなり臨床における撮像条件には適さないため，臨床で使用される撮像条件の設定とした．Signaにおいては，array spatial sensitivity encoding technique(以下ASSET)を併用した場合，ASSET後に感度補正を使用した場合，データ収集マトリックスを変化させた場合の比較をするため，Tableのように条件設定した．

1-2 同一画像再現性の検証

VSRADは当院において初めて使用するソフトであり，その計算過程すべてを把握しきれていない．また，その安定性に関する報告がないため，画像が同じであれば同じ結果になることを検証する必要がある．Tableに示した条件のMPRAGEで撮像した10名の各データを5回ずつVSRADにて解析し，同一画像を解析した際に求められる結果の再現性を検証する．

1-3 同一患者再現性の検証

Tableに示した条件のMPRAGEで，健常者(男性13名，年齢 33 ± 8 歳，24～45歳)を複数回自然体で撮像，うち6名においては顎挙上にて複数回追加撮像し，両ポジショニングにより撮像された画像を解析し

求められた値について比較する．自然体で複数回撮像した画像による結果からポジショニングが変わらないときの再現性を検証し，自然体と顎挙上で複数回撮像した画像による結果からポジショニングが変わったときの再現性を検証する．なお，今回協力を得られた健常者の平均年齢がVSRAD対象年齢より低くなっているが，個人に対する再現性を検証するためには問題ないと考える．

1-4 撮像装置，撮像条件を変化させたときの比較

Tableに表したQD coilはQD Head coilを使用したときの比較，PA coilは8ch Neurovascular PA coilを使用したときの比較，PA coil ASSETはASSETを併用したときの比較，PA coil ASSET256はデータ収集マトリックスを変えたときの比較，PA coil ASSET AXIは撮像断面を水平断に変更したときの比較を行えるよう撮像条件を設定した．MPRAGEの矢状断画像でVSRADの健常者database(以下DB)が作成されているため，MPRAGEで得られた平均データを基準とし，それぞれ一回ずつ方法1-3と同じ健常者を撮像し比較する．

1-5 感度補正使用と未使用の比較

ASSETを用いて撮像された画像において，感度補正なし，画像フィルターを利用した感度補正法であるsurface coil intensity correction(以下SCIC)を使用，body coilの感度マップを利用した感度補正法であるphased-array uniformity enhancement(以下PURE)を使用の三つの方法において健常者(男性9名，年齢 30 ± 7 歳，24～45歳)のPA coil，PA coil ASSET，PA coil ASSET256において比較する．

2. 結果

2-1 同一画像再現性の検証結果

10名の画像をそれぞれ5回ずつVSRADにて解析処理をした結果，5回とも同じ数値が求められた．求められた10名のZ-scoreは，2.28，1.98，2.52，3.85，0.65，3.04，0.67，0.66，3.27，0.98と高い数値から低い数値までを含んでおり，容積変化のあるないにかかわらず，同一画像における再現性を確認できた．

2-2 同一患者再現性の検証結果

Fig. 1にポジショニングを変えないで撮像したときの結果，Fig. 2にポジショニングを変えて撮像したときの結果を示した．ポジショニングが変わらなければZ-scoreの変動は最大で0.18であり，自然体の平均値と顎挙上の平均値の差は最大で0.21であった．

Table Imaging parameters.

	MPRAGE	QD coil	PA coil	PA coil ASSET	PA coil ASSET256	PA coil ASSET AXI
Apparatus	VISION	Signa	Signa	Signa	Signa	Signa
Sequence	MPRAGE	SPGR	SPGR	SPGR	SPGR	SPGR
Coil	QD	QD	PA	PA	PA	PA
Imaging section	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal	sagittal	axial
ASSET	OFF	OFF	OFF	ON	ON	ON
Matrix size	256×200	256×192	256×192	256×192	256×192	256×192
TR(ms)	9.7	14	14	14	14	14
(effective)TE(ms)	4	2.2	2.2	2.2	2.2	2.2
TI(ms)	300					
BW(Hz/pixel), (±kHz)	195	15.6	15.6	15.6	15.6	15.6
FA(°)	12	30	30	30	30	30
Slice thickness(mm)	1.25	1.3	1.3	1.3	1.3	1.3
Slices	128	128	128	128	128	128
FOV(cm)	22	22	22	22	22	22
Number of acquisition	1	1	1	1	1	1
Phase direction	P-A	P-A	P-A	P-A	P-A	R-L
Scan time	5:10	5:48	5:48	2:56	3:53	2:56

Fig. 1 Plasticity in the same patient(same position)

Fig. 2 Plasticity in the same patient(different position)

2-3 撮像装置, 撮像条件を変化させたときの比較結果

各条件で撮像した画像から得られた結果をFig. 3に示した. Fig. 3の表示ではプロット数が多く傾向を把握しづらい. そこで, MPRAGEとの比較を容易にするために, 各撮像条件によるZ-scoreからMPRAGEによるZ-scoreを差分した値をY軸にプロットし, Signa矢状断画像による結果の平均値と各撮像条件における値をFig. 4に示した. また, 撮像条件ごとの傾向を把握するために健常者ごとではなく撮像条件ごとにした結果をFig. 5に示した. Z-scoreの変動傾向を平均値±標準偏差で表すと, QD coilで 0.17 ± 0.28 , PA coilで 0.16 ± 0.24 , PA coil ASSETで 0.25 ± 0.32 , PA coil ASSET256で 0.14 ± 0.18 となり各条件における有意な差はなく, ばらつきの大きいPA coil ASSET AXIを除外して, MPRAGEに対するSPGR全体の変動を求めると, 平均して 0.18 ± 0.21 だった. また, Fig. 4に示し

Fig. 3 Influence of imaging method(original value)

たように, PA coil ASSET AXIでは13人中11人において他の条件で算出されたZ-score平均値からずれ, そのずれの平均値は -0.40 ± 0.41 , 最大で 0.86 ずれていた.

Fig. 4 Influence of imaging method (difference value)

Fig. 5 Influence of imaging method (for each imaging condition)
 Imaging condition 1: QD coil, 2: PA coil, 3: PA coil ASSET, 4: PA coil ASSET256, 5: PA coil ASSET AXI

Fig. 6 Influence of sensitivity revision.

2-4 感度補正使用と未使用の比較結果

PUREを使用した画像, SCICを使用した画像から解析されたそれぞれのZ-scoreの値と, 感度補正を行わない画像から解析された値の差をY軸にプロットし, 感度補正による変動を示した結果をFig. 6に示した. PUREを使用することにより変動したZ-scoreを求めると平均 0.19 ± 0.16 であり, SCICを使用することにより変動したZ-scoreを求めると平均 0.06 ± 0.21 であった.

3. 考 察

同一画像再現性の検証では同じ数値となり, VSRADで同じ画像を処理すれば同じ結果になることが確認できた. 同じポジショニングにより撮像した画像ではZ-scoreが最大で0.18変動した. この結果から, Z-scoreが変動した理由として, 撮像前のシミングが変化することによる影響とデータを収集した際に含まれるアーチファクトが考えられる. 前者に関しては, 各健常者でのばらつき程度が異なることから, 後者と比較し影響は少ないと考えた. 後者に関しては, 画像に含まれるランダムノイズ, 眼球からのモーションアーチファクト, 血管からのフローアーチファクトが考えられるが, モーションアーチファクトが原画像上で確認され, それが海馬に重なる場合にはその影響が非常に大きくなる. 位相方向をH-Fにすることでモーションアーチファクトを回避できるが, 非選択的に励起パルス印加しているMPRAGEでは折り返しアーチファクトが発生してしまう. したがって, 眼球からのモーションアーチファクトを避けることを第一とするならば, 撮像断面を水平断か冠状断にする必要がある. しかし, VSRADでは冠状断の画像が解析できないため, 水平断において位相方向をR-Lにする必要がある. ただし, 今回得られたFig. 4, 5の結果が示すように, 断面を水平断にしたPA coil ASSET AXIによる値は, 矢状断画像から求めたSigna平均値からず

れるため, 現在の健常者DBを用いたのではアーチファクトを回避できずれた値になってしまう. そこで, 水平断による健常者DBの作成が必要と考えた.

全く同じポジショニングで経過観察をするのは非常に難しいため, ポジショニングに影響されない再現性の高い結果が求められる. 今回の健常者では, Z-scoreは0から1.4に分布し, 臨床においてZ-score 2.0以上を有意な萎縮と考えるならば, 0.2程度の変動は問題とならない. したがって, Fig. 2に示した結果から, ポジショニングが少し変化しても高い再現性で経過観察することが可能と考えられる.

VSRADは汎用性が高く多施設での使用が可能であるが, 健常者DBはVISIONを使ったMPRAGEで撮像された矢状断画像を使っている. つまり, Z-scoreを求める際の基準となる平均ボクセル値は, MPRAGE画像のコントラストにより灰白質抽出し求められているため, 同じ状態の脳であったとしても, 撮像シーケンスやコントラストが変化することによる算出値の変動が考えられる. Fig. 4の結果を見ると, SPGRを使用し同じ断面で撮像されたQD coil, PA coil, PA coil ASSET, PA coil ASSET256においては各健常者でかなり近い値となっていることから, ASSET併用によるSNR低下の影響やデータ収集マトリックスの影響は, 今回行った撮像条件の範囲では小さいと考えた. MPRAGEに比較しSPGRでの値が高い傾向になることがFig. 5から読み取れるが, その原因としてはポジショニングの変化とコントラストの変化が考えられる. しかし, ポジショニングが変化したときの影響を原因とするには, 平均的に大きな値になった説明としては不十分であり, コントラストの変化が原因と考えた.

パラレルイメージングの利用が盛んになるにつれ, 頭部撮像用のコイルはQD型からPA型へと変わりつつある. ここで問題となるのが両者の感度分布の違いである. VSRADの健常者DBはQD型のコイルを使用し

た画像であるため、PA型で撮像された画像を解析すると感度分布の違いによるZ-scoreへの影響が予想される。しかし、Fig. 5の結果におけるQD coilとPA coilに有意な差を確認できなかったことから、コイルの中心付近に存在する海馬においてはコイルの違いによる影響が少ないと考えた。

パラレルイメージングを使用することにより感度補正が自動的に入る装置があるため、感度補正が使用されたときの影響も確認する必要がある。Signaでは、感度補正なし、PURE使用、SCIC使用それぞれの画像を作ることができるため、それぞれを解析処理し比較したが、その影響は異なる結果であった。平均的なずれとしては、PUREの 0.19 ± 0.16 に対しSCICが 0.06 ± 0.21 であり、各健常者における値の分布はPUREに比較しSCICのほうが広く、感度補正による影響が一定していない。したがって、SCICのような画像フィルターを使用してしまうと算出値の補正は難しいが、PUREのようなbody coilの感度マップを利用し感度補正が行われた場合には、補正係数を用いることによって対処可能であると考えた。

4. 結 語

VSRADを用いることにより海馬の萎縮をZ-scoreとして知ることができ、その情報は臨床的にも価値があ

る。しかし、その数値は、撮像装置、撮像シーケンスが変わったことにより 0.18 ± 0.21 、パラレルイメージングにおける感度補正法であるPURE処理を行うことにより 0.19 ± 0.16 変化する。したがって、各施設で撮像された値を比較するには撮像方法を確認し、Z-scoreへの影響を把握したうえで値を評価しなければならない。また、現在使用されている健常者DBは矢状断であるため矢状断画像で安定した結果となったが、位相方向をA-Pとしたデータ収集法は眼球からのモーションアーチファクトに弱い傾向がある。そこで、水平断による解析の可能性について検討を進めていきたいと考えた。

謝 辞

MR研究を進めるにあたり、日頃からご指導をいただいている東京大学医学部附属病院放射線部の技師諸兄、同放射線科の先生方、埼玉医科大学病院 松田博史先生、国立精神・神経センター武蔵病院 大西 隆先生、大日本印刷株式会社小野徹太郎氏にこの場を借りて深謝いたします。

なお、本論文の要旨は、日本放射線技術学会第33回秋季学術大会(2005年10月、鹿児島)において発表した。

参考文献

- 1) Baron JC, Chetelat G, Desgranges B, et al.: In vivo mapping of gray matter loss with voxel-based morphometry in mild Alzheimer's disease. *Neuroimage*, 14(2), 298-309, (2001)
- 2) Matsuda H, Kitayama N, Ohnishi T, et al.: Longitudinal evaluation of both morphologic and functional changes in the same individuals with Alzheimer's disease. *J Nucl Med*, 43(3), 304-311, (2002)
- 3) Ohnishi T, Matsuda H, Tabira T, et al.: Changes in brain morphology in Alzheimer disease and normal aging: is Alzheimer disease an exaggerated aging process? *AJNR Am J Neuroradiol*, 22(9), 1680-1685, (2001)
- 4) Petersen RC, Smith GE, Waring SC, et al.: Aging, memory, and mild cognitive impairment. *Int Psychogeriatr*, 9(Suppl 1), 65-69, (1997)
- 5) Winblad B, Engedal K, Soininen H, et al.: A 1-year, randomized, placebo-controlled study of donepezil in patients with mild to moderate AD. *Neurology*, 57(3), 489-495, (2001)
- 6) 杉山恒之, 渡部廣行, 山口 登: 軽度アルツハイマー型痴呆患者の認知機能障害に対する塩酸ドネペジル長期投与の効果. *老年精神医学雑誌*, 15(2), 201-210, (2004).
- 7) 松田博史: MRIの画像統計解析によるアルツハイマー型痴呆の早期診断. *老年精神医学雑誌*, 15, 21-28, (2004).

図表の説明

- Fig. 1 同一患者における再現性(同じポジショニング)
 Fig. 2 同一患者における再現性(異なるポジショニング)
 Fig. 3 撮像方法による影響(Z-score)
 Fig. 4 撮像方法による影響(Z-scoreの差分値)
 Fig. 5 撮像方法による影響(撮像条件ごとに表示)
 撮像方法 1: QD coil, 2: PA coil, 3: PA coil ASSET, 4: PA coil ASSET256, 5: PA coil ASSET AXI
 Fig. 6 感度補正による影響

Table 撮像条件