

第73回総会学術大会シンポジウム 2

開催日：2017年4月14日(金)8:50~10:50

会場：パシフィコ横浜会議センター 503 会議室

医用工学と放射線技術科学との融合：期待される新技術

1. 散乱 X 線を用いる新たなモダリティに向けて	戸田尚宏 愛知県立大学情報科学部
2. 光ポンピング原子磁気センサと超低磁場 MRI	小林哲生 京都大学大学院工学研究科
3. 頭部専用 PET 装置の未来	山谷泰賀 量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所
4. 画像ベース計算機支援放射線治療の先端技術	有村秀孝 九州大学大学院医学研究院保健学部門医用量子線科学分野
5. Radiogenomics による診断支援と予後予測	内山良一 熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門
6. 多元計算解剖学が開く新たな医用画像処理技術	森 健策 名古屋大学
座長集約	藤田広志, 原 武史 岐阜大学

1. 散乱 X 線を用いる新たなモダリティに向けて

Symposium

戸田尚宏

愛知県立大学情報科学部

はじめに

X 線画像による診断は医療において必須のものとなっている。特に X 線 computed tomography (CT) の与え得る情報は極めて重要である。X 線 CT は 1970 年代の登場当初から、高速化、高精細化、低被ばく化という軸に沿って開発が進められてきた。また、X 線に情報として含まれているにもかかわらず、最近まであまり利用されてこなかったエネルギー情報を抽出できる装置も開発され、話題を呼んでいる。このように、従来 X 線 CT において利用されてこなかった情報には新たなモダリティの創出が期待される。そうした観点から考えてみると、散乱線が挙げられる。エネルギー情報は有用であると考えられてきたが、これまで散乱線は何らかの情報を含むとは考えられるものの、画像診断情報を乱すものとして位置付けられ、グリッドなどにより除去するのが一般的であった。本報告では、散乱線を利用することを目標とする話題を提供する。

1. 散乱線の影響とその補正

近年、X 線 CT の照射ビームの形状がコーンビーム化するにつれ、散乱線の含有率が增大してきた。単純撮影では、散乱線の存在は、コントラストや鮮鋭度の低下といった形で影響が表れるが、フィルタ逆投影に基づく通常の X 線 CT においては、カップリングや、それに伴うアーチファクトが再構成像上に出現し、診断の妨げとなる¹⁾。

散乱線に対しては古くからグリッドあるいはブッキーと呼ばれる撮像面直前に設置するコリメータによって、散乱線を遮断する設備が用いられてきた。X 線 CT においても、近年、材料の加工技術が向上し、多列化した各検出器に対し X 線管焦点を精密に照準したグリッドが装着されるようになってきた²⁾。

また、グリッドが利用できないような状況において、X 線管と患者の間に直接線を部分的に遮蔽するビームストッパー(あるいはビームブロッカー)と呼ばれるブロックを設置する方法が知られている³⁾。フラットパネルなどの検出器上、ビームストッパーによって直接線の当たらない部分には、散乱線のみが到

達する。したがってビームストッパーを短時間で移動させれば、照射野内のすべての部位で散乱線のみのデータを得ることができるため、直接線と散乱線両方を含むデータとの差を取ることによって、直接線のみのデータを取得できる。この原理に基づいて種々の応用が考えられている。

更に、ポータブル撮影など、グリッドの装着が困難な一般単純撮影の場面において、ソフトウェアによる散乱線の除去を仮想的なグリッドと見立てたアプリケーションが、一部の装置で利用可能となっている。これは、患者の体厚の情報から、散乱線のみの画像をカーネル関数によって推定し、撮影データから差し引くことでグリッド装着時と同様の効果を得る画像処理技術である⁴⁾。

この仮想的なグリッドは患者の厚み情報を利用して、厚みだけでなく、体内の組織分布が判れば更に正確に散乱線の量を見積もることができる。しかし、一方向からの照射による単純撮影では体内の組織分布を正しく推定することは困難である。市販の装置においては、部位ごとに多数の平均的な組織分布のデータを作成して用いていると考えられるが、それでも、個々の患者に対しては平均からの偏差があるため、やはり誤差の発生を完全になくすことはできない。これに対し、X線CTの再構成においては、体内の組織(減弱係数)分布を多方向の投影データから推定するため、この散乱線推定が正確に行える可能性がある。通常ランバートの法則に基づくフィルタ逆投影法や逐次近似法では困難であるが、近年一部のX線CT装置において利用可能となっているモデルを基礎とする逐次近似再構成法(model based iterative reconstruction: MBIR)は、散乱線の推定にも原理的に用いることが可能である。MBIRは基本的に患者のモデル(三次元的な再構成像)とX線管、検出器などの構成要素をできる限り正確にモデルとして計算機内で記述しておき、仮想的な投影データをシミュレーションにより作成する。その際、散乱線発生もシミュレーションにより再現しておけば、散乱線を含む投影データを作成できる。初期の患者のモデルは、フィルタ逆投影法などによりラフなものを採用するので、実際の投影データとは隔たり(誤差)が生じる。何らかの数値的最適化法を用いることで、この誤差が小さくなるように患者のモデルを更新する。この投影シミュレーションと、モデルの更新を計算機内で何度も逐次的に反復することで、散乱線を含む実際の投影データと、モデルの投影データが近づいていく。両者が近くなるということは患者のモデルが実際の患者の組織分布をよく近

似していることを意味する。このシミュレーションには、1次散乱線のみを用いる方法⁵⁾、更には、時間を要するがモンテカルロシミュレーションを用いる方法などが検討されている⁶⁾。

2. 散乱線の利用

前節における散乱線の補正あるいは除去という概念は、散乱線が害をなす不要なものであるという前提に立っている。しかし、散乱線は対象物がなければ発生しないことを考えれば、最低でも、対象物が存在するという情報は含んでいるといえる。

医療以外の領域で散乱X線が利用されている場面として、空港などのセキュリティチェックに後方散乱線を利用する方式がある⁷⁾。これは、ペンシルビームX線で検査領域を二次元的に走査し、広い面積を持つ検出器で散乱線を捕らえることで画像化を行う。銃火器や爆発物などの描出にも優れるとされている。

また、放射線治療の分野における散乱線利用のアイデアもある。放射線治療においては高エネルギーの放射線が人体に照射されるが、その際、照射部位から多くの散乱線が発生する。この散乱線は照射部位との相互作用の結果生じるものであるから、どの部位からの散乱線であるかが判れば照射線量分布を推定することが可能となる。二次元のパネル型検出器に散乱線射入方向を限定するコリメータを装着し、放射線治療中に検出器を回転移動させながら散乱線を計測し、計算機により再構成処理を行うことで、散乱線発生源の三次元分布を求めることができる⁸⁾。

診断領域における散乱線の利用法に関しても、模索が続けられている^{9~11)}。古くは1950年代にまで遡ることができるが、中でもNortonの方法¹⁰⁾はCompton散乱の物理法則をうまく利用した点で興味深いので、以下に紹介する。エネルギー E の入射光子がCompton散乱した後のエネルギー E' と散乱角 θ の関係は

$$E' = \frac{1}{1 + \frac{E}{mC^2}(1 - \cos\theta)}$$

で与えられる。ここで、 m は電子の質量、 C は光速である。すなわち、同じエネルギーで入射した光子による散乱角 θ が等しいならば、散乱光子の持つエネルギーは等しい。したがって対象物体の外に単一エネルギーのX線源と、離れた位置に検出器を置いた場合、X線源と検出器を弦とする円弧上に位置する部位から検出器に届く散乱線のエネルギーは、円周角の定理からすべて等しい。したがってこのエネルギーに限定

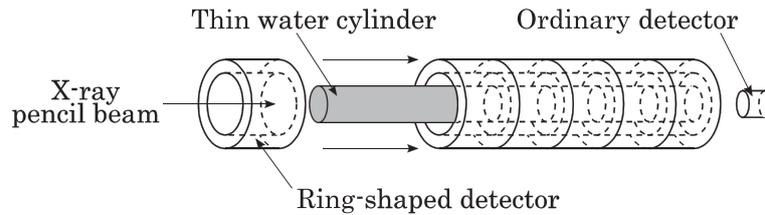


Fig. 1 均質細シリンダと検出器

すれば、この円弧上にある部位からの散乱強度の積分値が検出器で測定できることになる。この原理により、エネルギー分析可能な検出器をこの弦の上に複数個アレイ状に配置すれば、異なる円弧上の散乱強度の積分値を各検出器が測定することになる。これは、通常の第3世代X線CTにおいて、ある走査角度で対象物体を通過する直線状のビームラインが、検出器ごとに異なることに相当する。また、散乱X線光子のエネルギーが異なれば散乱角が異なるので、検出器アレイが測定する円弧の集合も異なる。これは、通常の第3世代X線CTでの走査角を変化させることに相当する。Nortonは、このようにして得られるデータの集合に対して、通常の直線上のフィルタ逆投影のアルゴリズムを円弧上の逆投影に変更することで断層像再構成が可能であることを示した。この方法の特徴としては、回転走査を要しないこと、X線源と検出器の間に患者を挟まなくてよいことなどの利点があるが、高いエネルギー分解能を有する検出器が必要であるため、現時点では研究段階である¹¹⁾。

3. 散乱線の積極的な利用に向けて

前節の例から、散乱線には対象の情報が含まれ、それによって断層像も描出可能であることがわかった。しかしながら、散乱線に含まれるのはどのような情報なのであろうか。Compton散乱は、光子と電子の衝突によって生じるから、対象物体中の電子密度を反映していることは確かであるが、直接線による情報とは独立な成分を含んでいるのであろうか。もし、含むのであれば、減弱係数の体内分布を推定目標とする通常のX線CTにおいて、散乱線も測定に付け加えることで画質改善、ひいては被ばく低減に繋がると考えられるが、これまでそのような根拠は与えられているのであろうか。われわれはこの点に関して調査を行ったが、これまでそのような根拠を与えた研究を見つけることはできなかった。散乱線を積極的に利用することで対象の情報を得る方法を構築していくための基礎的な知見を蓄積していく必要がある。そこで、独自の

観点から問題を簡略化し、理論的な結果を得たので以下に概略を述べる。

ヒントとなるのは、1で解説したMBIRである。MBIRは散乱現象をシミュレートすることで投影データが合致するように逐次的にモデルを更新していくが、その際、直接線の投影方向の検出器のみではなく、側方散乱や、後方散乱も捕捉する検出器を対象物体の周囲に設置し、そのデータにも合致するように再構成像を更新する方式を想定する。理論的に考察するために、その基本構成を残したまま、最も簡単な形にした体系を考案した。Figure 1に示したように、均質で細いシリンダの長軸に沿って単色X線ペンシルビームを射入し、対向する端から十分離れた位置に設置した小口径の検出器(直接線検出器)で減弱した直接線を計測することで細シリンダの減弱係数の推定問題を考える。

この体系では、直接線検出器には散乱線はほとんど混入しない。したがって散乱線の補正を行う必要はないため、従来のX線CTの観点から立てば、最良、すなわち最も精度が高く減弱係数の推定が可能な状況であるといえる。しかし、われわれの興味は、入射する光子数を同一としたうえで、この直接線の計測に加えてシリンダ中で散乱するX線も計測することで、減弱係数の推定精度が向上するの点にある。シリンダを取り巻くように散乱線検出器を配置し、これを長軸の方向を幾つかのリング状のセグメントに分割して散乱線を計測する。動径方向には一様(等方)に散乱するものとして、更に簡略化したモデル上で理論解析を行った。有限個のX線光子が長さ l cmで減弱係数 μ のセグメントに射入した場合、直接線としてこのセグメントを抜け出る確率は $p=e^{-\mu l}$ と表される。また μ は散乱要素 μ_s と光電吸収要素 μ_p の和として $\mu=\mu_s+\mu_p$ と表され、散乱線として計測される確率 r は、 $r=(1-e^{-\mu l})\frac{\mu_s}{\mu}$ で与えられ、これらを用いて、測定値は多項分布に従う確率変数としてモデル化できる。Figure 2aに一つのセグメントの理論モデル概念図を示した。シンボル“*”は光電効果による光子の消滅を意味する。散乱線検出器を k 個に分割した場

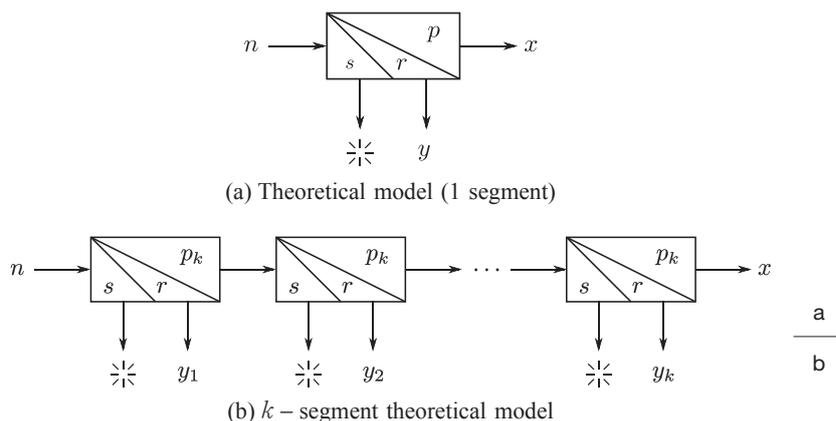


Fig. 2 多項分布を用いた理論モデル
 (a)理論モデル(1セグメント分)
 (b)kセグメント理論モデル

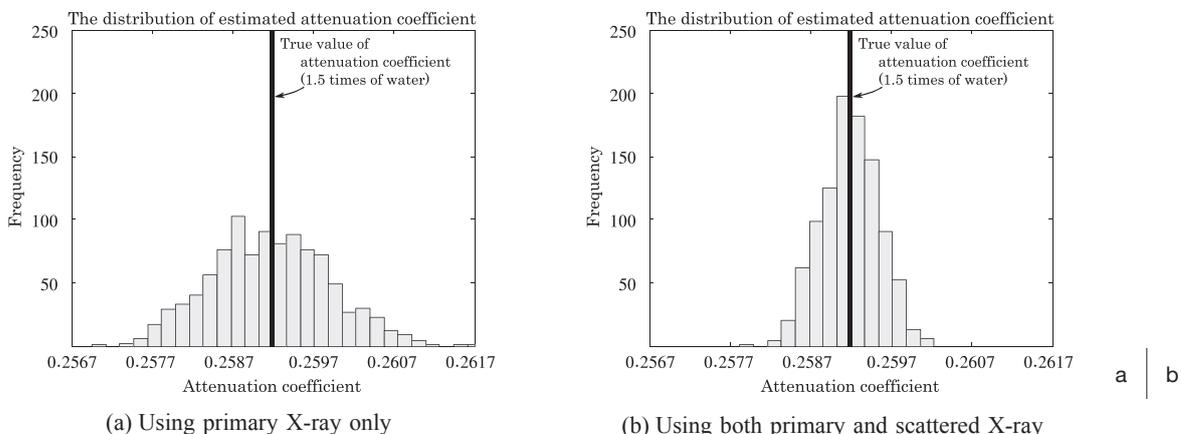


Fig. 3 推定された減弱係数の分布
 (a)直接線のみを用いた場合, (b)直接線と散乱線を用いた場合

合には, Fig. 2b に示したように k 個のセグメントを連結させたモデルとなる.

一般に(不偏)推定量の精度はその分散で評価されるため, この k 連結のセグメント理論モデルの確率関数を導出し, μ と μ_s の有効推定量の共分散行列をFischerの情報行列により解析的に導出した. その結果, 減弱係数 μ の推定値の分散は散乱線検出器の分割数(セグメント数) k を増やせば単調に減少していくことが理論的に証明された¹²⁾. また, 分割数を増加させたとき, 分散はある値(下限)に収束し, 射入した光子数での限界の精度も理論的に知ることができた.

これらのことは Electron Gamma Shower 5 (EGS5)¹³⁾ を用いたモンテカルロシミュレーションによっても確認している. 例として Fig. 1 で表される細シリンダ(長さ 20 cm)を水(通常の 1.5 倍の密度)で構成し, 10^5 個の光子を射入した場合の測定データに対して, 近似的な最尤法により減弱係数を推定した. Figure 3 は推定された減弱係数の散らばりをヒストグラムで表したものである. Figure 3a は直接線のみ

を用いて推定した場合, Fig. 3b は直接線に加えて 10 個に分割した散乱線検出器を用いた場合に推定された減弱係数の分布である. 図中縦軸と平行な実線は真の減弱係数を表す. 同じ入射光子数であっても, 散乱線も用いた方がヒストグラムの幅が狭く, 推定精度が向上していることがわかる.

また, この例の場合, 直接線のみによる分散を, 十分な数の散乱線検出器によって散乱線も計測することによる分散が同程度になるのは, 入射光子数が直接線のみによる測定の場合の約 40% 程度であることがわかった. 更に材質が骨の場合では 3% 程度の光子数で, 直接線のみによる計測と同程度の精度を達成でき, 被ばくを低減させられることがわかった. 散乱線を計測することによって, 減弱係数の推定精度の向上, および被ばく低減できる場合が存在することを初めて示したといえる.

おわりに

X 線診断における散乱線の取り扱い方について

概観した。エネルギー情報と比較すると、その存在は否定的に捉えられているが、現象を理論に組み込めば、有用な存在となり得ると考えられる。われわれは、理想的な状況下においては原理的に散乱線を用いることで減弱係数の推定精度を上げられるという認識

を得た。実際の X 線 CT において、散乱線を用いること、すなわちグリッドやコリメータを取り除き、新たに側方や後方散乱線を捉える検出器を設置することで、断層像再構成精度を向上させられるものと考えているが、それは今後の取組みにかかっている。

参考文献

- 1) J Hsieh. Computed tomography: principles, design, artifacts and recent advances. Bellingham: SPIE Press, 2003.
- 2) Kyriakou Y, Kalender W. Efficiency of antiscatter grids for flat-detector CT. *Phys Med Biol* 2007; 52(20): 6275-6293.
- 3) Yan H, Mou X, Tang S, et al. Projection correlation based view interpolation for cone beam CT: primary fluence restoration in scatter measurement with a moving beam stop array. *Phys Med Biol* 2010; 55(21): 6353-6375.
- 4) 川村隆浩, 内藤 慧, 岡野佳代, 他. 新画像処理「Virtual Grid(バーチャルグリッド)技術」の開発: X 線検査の画質と作業性の向上. *Fujifilm Research & Development* 2015; 10: 21-27.
- 5) 上野功裕(島津製作所). 散乱線補正方法, 画像処理装置および断層撮影装置. 特許公開番号 2014083234, 2014.
- 6) Takemoto K, Yamazaki Y, Toda N. X-ray computed tomography reconstruction using scattered radiation. *KEK Proceedings* 2013; 2013-6: 1-8.
- 7) American Science & Engineering Inc. X-ray imaging particularly adapted for low Z materials. US Patent Number 5313511, Date of Patent May 17, 1994.
- 8) 東芝. 放射線治療用線量分布測定装置及び放射線治療用線量分布測定プログラム. 2013; 特許第 5238242 号.
- 9) Lale PG. The examination of internal tissues, using gamma-ray scatter with a possible extension to megavoltage radiography. *Phys Med Biol* 1959; 4: 159-167.
- 10) Norton SJ. Compton scattering tomography. *J Appl Phys* 1994. doi: 10.1063/1.357668.
- 11) Truong TT, Nguyen MK. New properties of the V-line Radon transform and their imaging applications. *Journal of Physics A: Mathematical and Theoretical* 2015. doi: 10.1088/1751-8113/48/40/405204.
- 12) 中神徹也, 戸田尚宏, 山崎陽一, 他. 散乱線の測定による減弱係数の推定精度向上—光電吸収の導入—. *電子情報通信学会技術研究報告* 2017; MBE 2016-97: 75-78.
- 13) Hirayama H, Namito Y, Bielajew A, et al. The EGS5 code system. *KEK Proceedings* 2005; 2005-2008.

2. 光ポンピング原子磁気センサと超低磁場 MRI

Symposium

小林哲生

京都大学大学院工学研究科

はじめに

現在、医療の現場では磁気共鳴画像(magnetic resonance imaging: MRI)装置が日常的に用いられ、さまざまな疾患の画像診断や治療効果の検証などに利用されている。MRI の原理が最初に米イリノイ大学の Lauterbur 博士により *Nature* に発表されたのが 1973 年であるから、既に 45 年近く経過していることになるが、MRI は現在でもなお日々進化を続けている数少ない技術である。2003 年にはノーベル医学生理学賞が、実用化への道を拓いたこの Lauterbur 博士と英ノッティンガム大学の Mansfield 博士に与えられた。MRI は印加する磁場の制御、磁気共鳴信号の計測、信号処理、画像化などの技術を統合し、一つのハードウェアでさまざまな情報を画像化することが可能なシステムである。

MRI の最前線では、ハードウェア面でも高磁場化やパラレルイメージングによる高分解能化などが図られている。更に新たな展開として、超低磁場 MRI にも

関心が高まってきている。超伝導量子干渉素子(superconducting quantum interference device: SQUID)や本講演で紹介した光ポンピング原子磁気センサ(optically pumped atomic magnetometer: OPAM)といった超高感度の磁気センサを、従来の MR 装置で用いられてきた RF コイルに代えることにより超低磁場 MRI が実現可能であり、装置の小型・低価格化が期待されている。

1. 光ポンピング原子磁気センサ(OPAM)

近年、アルカリ金属原子(K, Rb, Cs などの)スピン偏極を用いた光ポンピング原子磁気センサに注目が集まっている¹⁾。光ポンピング法とは、近接した二つのエネルギー準位における電子の占拠数に光を用いて(近年では円偏光のレーザーを使用)大きな差を作る方法で、1950 年にフランスの Kastler が提案し、1966 年にはノーベル物理学賞を授与されている。

OPAM の感度にはスピンの緩和時間の長さが関

わっており、緩和時間が長いほど感度が高くなる。このスピン緩和時間を決める一因としてスピン交換衝突があるが、スピン交換衝突に伴う緩和が実効的になくなるような (spin-exchange relaxation-free: SERF) 条件を満たせば、 $1 \text{ fT}/\text{Hz}^{1/2}$ オーダの感度を有する SQUID を凌ぐ $10^{-16} \text{ T}/\text{Hz}^{1/2}$ オーダまで到達可能であることが 2002 年に実験的に示された²⁾。これが契機となって、現在 OPAM は生体磁気計測をはじめとして、核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance: NMR) 信号の検出や磁気共鳴画像 (MRI) といった医用イメージング分野への応用研究が進められている。

今回のシンポジウムにおける講演では、この超高感度な OPAM の基本的原理を説明した後、われわれが開発してきた小型モジュール化された OPAM、更にこの OPAM を用いた脳磁図計測と超低磁場 MRI システムについて、その臨床的意義や将来展望も含めて概説した。

2. OPAM の原理

現在 OPAM には、さまざまなタイプのものが提案されている。本稿ではその中で最も感度の高い計測が可能でポンプ用レーザー、プローブ用レーザーの二つを直交させた SERF 条件を満たすポンプ-プローブ型が最も高感度の OPAM である。この SERF 条件は、密度行列式を解くことにより理論的に示されたもので、一つは光ポンピングされる原子密度が極めて高いという条件、もう一つがゼロ磁場に近い (実際には数 nT 以下程度でよい) の静磁場環境において動作させるという条件である。

感度を制限する要因の一つであるスピン偏極の緩和時間を長くするため、アルカリ金属原子が封入されたガラスセルの壁面とアルカリ金属原子の衝突までの時間を長くする目的でセルにはバッファーガス (He や N など) が一緒に封入される。

OPAM は、測定体積が小さくても高い感度を保つことが期待でき、多チャンネル化により高い空間分解能を持った磁場計測が可能になる。理論的に $10^{-17} \text{ T}/\text{Hz}^{1/2}$ オーダの感度が期待できる³⁾。

OPAM では、まずガラスのセルに封入された気体の状態にあるアルカリ金属原子に円偏光のレーザー光をあて、光ポンピングさせることによってスピン偏極 S を生じさせる。この状態で、印加される磁場 B によりスピン偏極がトルクを受けて回転し、円偏光レーザーと直交する方向でアルカリ金属原子にあてられたプローブレーザーの直線偏光面がスピン偏極のプローブ方向成分による磁気光学効果により回転する角度を計測する

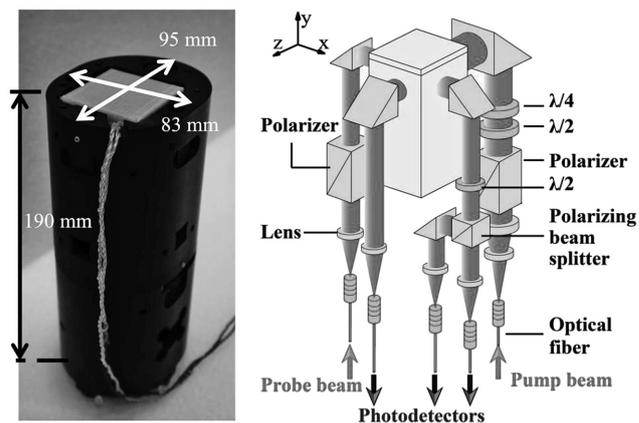


Fig. 4 モジュール型 OPAM の外観 (a) と内部構造 (b)⁴⁾。内部にカリウムを封入した立方体ガラスセルを有す。

という原理で動作する。なお、印加磁場と回転角との関係はセル内部の温度やポンプレーザー強度、プローブレーザー波長、アルカリ金属原子の種類などの計測条件によって変化する。この場合、数 10 pT 以下の磁場においては印加磁場と回転角は比例しているとみなすことができ、1 fT の磁場に対する回転角は約 $0.4 \mu \text{ rad}$ である。

3. OPAM による MEG 計測

OPAM を用いた脳磁図 (magnetoencephalography: MEG) 計測については、これまで Princeton 大学、Physikalisch-Technische Bundesanstalt (PTB), the National Institute of Standards and Technology (NIST), Wisconsin 大学の各研究グループが報告している。われわれも OPAM を用いた MEG 計測の実現に向けてモジュール型の OPAM の高感度化と小型化を図り、このモジュール型 OPAM を用いて、MEG 計測に成功している⁴⁾。

Figure 4 に、われわれが開発したモジュール型 OPAM を示す⁴⁾。このモジュール型 OPAM では、ガラスセル、光ファイバ、光学系、ヒータ、断熱材などが一体となっており、底面積 64 cm^2 、高さ 19 cm 程度の円筒型であり、内部にセンサ本体となるカリウムを封入した一辺 2 cm の立方体ガラスセルを有している。

このモジュール型 OPAM を用いて、被験者にピープ音を 4 秒ごとに与え、そのたびに開眼と閉眼を繰り返してもらい、その間、後頭部の視覚野近傍に配置したモジュール型 OPAM で脳神経磁場を 800 秒間計測した。その後、8–13 Hz のバンドパスフィルタをかけ、更に 8s ごとに切り出したデータの分散から事象

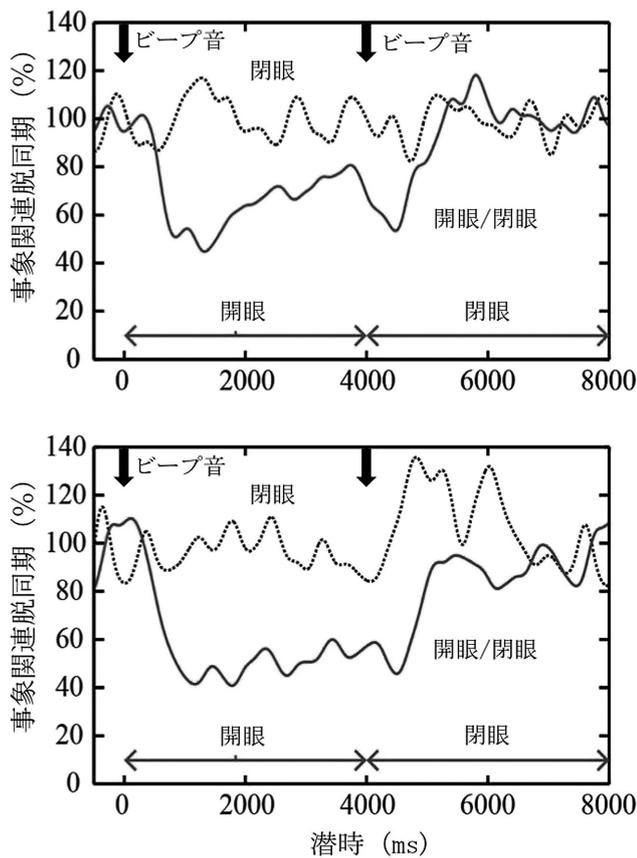


Fig. 5 開眼閉眼(実線)および常時閉眼(破線)実験時の ERD 波形⁴⁾. (a)モジュール型 OPAM による計測結果. (b)SQUID マグネットメータの計測結果.

関連脱同期(event-related desynchronization: ERD)を得た. また, 常時閉眼状態での脳神経磁場も比較のために計測し開眼に伴う ERD を捉えることができた.

Figure 5a は, モジュール型 OPAM で計測した ERD, Figure 5b は, 比較のため, 全頭型の SQUID-MEG システム (Neuromag 社) を用いて計測した ERD であり, 102ch のマグネットメータで計測した結果の中で, 外後頭隆起点 (inion) に最も近い位置での結果を示す. いずれの結果からも開眼後 1000 ms 付近で分散値が減衰する ERD が捉えられている.

われわれは更に, 左右視野に呈示したチェッカーボード刺激に対する, このモジュール型 OPAM を用いた視覚誘発磁界 (visual evoked magnetic fields: VEF) の計測にも成功している. 以上の結果から開発したモジュール型 OPAM は, 1 チャンネルではあるものの既存の SQUID-MEG と同等の性能を有していることが実証できたと考えている. なお, われわれの研究室では, OPAM を用いた生体磁気計測について, 以上に紹介した MEG のほかにも, 心磁図 (magnetocardiography: MCG) 計測を既に実現し, 更に脊髄を伝搬

する活動電位を起源とする脊磁図 (magneto-spinography: MSG) の計測に関しても現在研究を進めている.

4. OPAM による超低磁場 MRI

はじめにも述べたように, OPAM の医療分野への応用において重要なものとして, 静磁場強度が $1 \mu\text{T} \sim 1 \text{ mT}$ で MRI が撮像可能な超低磁場 MRI システムがある. 超低磁場 MRI は, 磁化率アーチファクトが小さくできることや, T_1 強調コントラストが高く腫瘍を高コントラストで表出できるといった高磁場 MRI にはない多くの長所を有しており, SQUID を用いたシステム開発が既に先行して進んでいる.

この超低磁場 MRI においては通常, 撮像時に NMR 信号を増大し S/N を向上することを目的に数 10 mT 以上の pre-polarized 磁場を間欠的に印加する.

われわれは, 前節で述べたモジュール型 OPAM をセンサとし, 前節で紹介した MEG などの生体磁気信号の同時計測も可能なマルチモーダルな超低磁場 MRI システムの実現を目指して研究・開発を進めてきた. 2016 年には, 水冷型の pre-polarized コイル, 2 次微分型の入力側コイルを備えたフラックストランスフォーマ, モジュール型 OPAM を組み合わせた新たな超低磁場 MRI システムのプロトタイプ機を設計・試作し, ラーモア周波数 5 kHz (静磁場強度: 約 $117.5 \mu\text{T}$) において, NMR 信号の計測と MRI の撮像に成功した⁵⁾.

OPAM による超低磁場 MRI は, 液体 He などの冷媒を必要とする SQUID-MRI とは異なり, 装置の小型・低価格化が図れるメリットがあることから, 近所のクリニックなどへの普及が容易で, 更に検診車に搭載することも可能であると考えられることから, その実用化によって各種疾患のスクリーニングや早期発見に寄与することが期待されている.

5. むすび

MRI 技術は医療や福祉に貢献する高齢化社会において必須の技術である. 本講演で紹介したモジュール型 OPAM ならびにそれを用いた超低磁場 MRI には, まだ多くの基礎研究が必要であるが, 液体 He での冷却なしに超高感度を実現できる磁気センサは, 医用イメージング分野に留まらず, 磁気計測に関連するさまざまな分野にイノベーションやパラダイムシフトを起こすことが期待できる. 一方, 科学という側面から見ても, MRI と MEG などを融合一体化したマルチモーダルなイメージングシステムは, 多くの謎に包まれている人間の高次脳機能のメカニズム解明につながるも

のである。

今後、この新技术を核として、超低磁場 MRI をはじめとする新たな光学的生体磁気イメージングシステム

の早期実現に向けて、産官学および国際的な連携強化が望まれる。

参考文献

- 1) 小林哲生. 光ポンピング原子磁気センサ, 電気学会誌 2016; 136(1): 26-29.
- 2) Allred JC, Lyman RN, Kornack TW, et al. High-sensitivity atomic magnetometer unaffected by spin-exchange relaxation. Phys Rev Lett 2002; 89(13): 130801.
- 3) Kominis IK, Kornack TW, Allred JC, et al. A subfemtotesla multichannel atomic magnetometer. Nature 2003; 422(6932): 596-599.
- 4) Kamada K, Sato D, Ito Y, et al. Human magnetoencephalogram measurements using newly developed compact module of high-sensitivity atomic magnetometer. Jpn J Appl Phys 2015. doi: 10.7567/JJAP.54.026601.
- 5) Hilschenz I, Ito Y, Natsukawa H, et al. Remote detected low-field MRI using an optically pumped atomic magnetometer combined with a liquid cooled pre-polarization coil. J Magn Reson 2017; 274: 89-94.

3. 頭部専用 PET 装置の未来

Symposium

山谷泰賀

量子科学技術研究開発機構放射線医学総合研究所

はじめに

Positron emission tomography (PET) は、がん診断や分子イメージング研究に不可欠な画像診断法である。陽電子放出核種である ^{18}F (半減期約 110 分) で目印したブドウ糖類似体であるフルデオキシグルコース (fludeoxyglucose: FDG) を少しだけ注射する。がん細胞は、正常な細胞よりも多くのエネルギーを消費するので、1 時間ほど経つと、がんに FDG が集中した状態になる。そして、核種の崩壊に伴って同時にほぼ正反対に発生する一対の消滅放射線 (511 keV の放射線) を同時計数法の原理で計測することで、薬剤の体内分布を断層像として画像化する。がんの性状診断やアルツハイマー病の早期診断などを目的とした新しい PET 薬剤の研究開発も盛んである¹⁾。特にアルツハイマー病診断に関しては、原因物質の一つとして考えられているアミロイド β タンパクやタウタンパクに特異的に結合する PET 診断薬の研究開発が進んでおり、一部は実用化に至っている。

PET 装置は年々高性能化してきたが、1975 年の誕生以来変わっていないことが一つある。それは円筒状の検出器配置である。これは、シンチレータ (放射線感受部) の厚みによって斜め入射の放射線がうまく検出できないという、従来検出器の特性に一因がある。そのため、これまでの PET 装置では、検出器になるべく垂直に放射線が入射するように大きな円筒状に検出器を並べてきたが、この検出器配置が PET カメラの進化を妨げてきた。そこでわれわれは、シンチレータ内の放射線位置を三次元的に検出できる depth-of-

interaction (DOI) 検出器を世界に先駆けて開発してきた。DOI 検出器は、あらゆる方向から入射した放射線も正しく検出できる。

本章では、DOI 検出器が可能にする PET イノベーションについて、事例を交えながら解説する。

1. DOI 検出器

PET の検出器は、放射線を微弱な可視光に変換するシンチレータと、その光を電気信号に変換する光電子増倍管などの受光素子から構成されるが、シンチレータの厚みにより解像度と装置感度が両立できないという問題を抱えていた。すなわち、511 keV の消滅放射線を十分に検出するためには、PET 専用開発された高密度シンチレータでさえも、厚みを 2-3 cm 厚にする必要がある。よって、検出器を体に近づけて感度を高めようとすると、シンチレータの厚みによって斜め方向から入射する消滅放射線に対する位置精度が劣化してしまう (Fig. 6a)。

これを解決するために、シンチレータ内の深さ方向の相互作用位置 (DOI) を弁別する技術が切望されてきた。放射線医学総合研究所 (放医研) では、産学協力体制のもと、反射材制御型による 4 層 DOI 検出器 (Fig. 6b) を世界に先駆けて開発し^{2,3)}、頭部用試作装置「jPET-D4」にてその効果を実証した^{4,5)}。DOI 検出器は、体に近づけても位置検出精度が劣化しないため、感度と解像度を共に高めることができる。DOI 検出器は、jPET-D4 による実証を受け、OpenPET⁶⁾ に応用されたほか、島津製作所により乳房専用の PET 装置

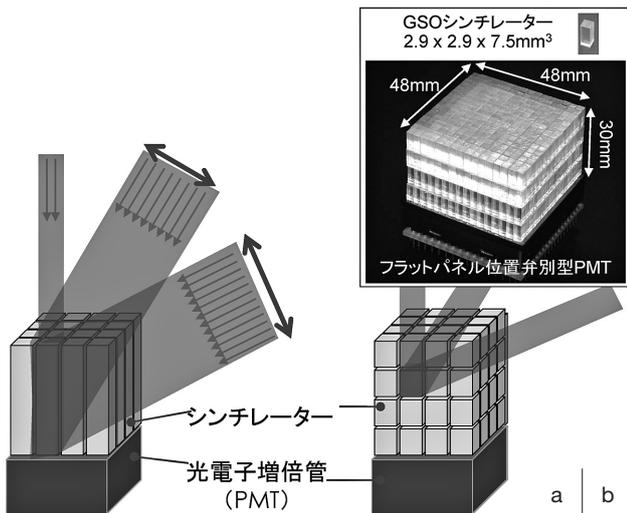


Fig. 6 PET用検出器の比較
(a)従来の検出器, (b)DOI検出器

としての実用化が進められた⁷⁾。

2. ヘルメット型PET

DOI検出器が可能にする未来のPET装置の姿として、われわれによる最近の開発を紹介する。それは、頭部専用のヘルメット型PETである。頭部に特化した検出器配置によって、解像度、感度、コスト、サイズといった従来のPET装置の問題を一気に解決する世界初のアイデアである⁸⁾。株式会社アトックスとの共同研究として実証機を開発した(Fig. 7a)⁹⁾。

近づけても解像度を維持できるDOI検出器の特徴を活かして、頭部に最も検出器を近づけるようにしている(Fig. 7b)。これは、半径・高さが同じ場合、円筒と半球は表面積が同じになることが発想のもとになっている。すなわち、頭部専用装置なら、半球形状のほ

うが、検出器を増やすことなく放射線計測感度を高めることができる。具体的には、半球状に検出器を並べたヘルメット部(内径25cm, 外径50cm)のほかに、あご部にも帽子のあごひものように検出器を追加配置することで、脳の中心部の感度も高めた。検出器の使用数(54個)は、一般的な従来装置に比べて約1/5と少ないため、装置価格を下げるのが期待できる。

性能試験の結果、装置感度は脳中央部で5%、脳表部で10%(従来装置の約3倍)と高く、場所によらず均一な3mm以下の解像度が達成できた(Fig. 7c)。逐次近似画像再構成法を使えば、1mm台にまで解像度を高めることもできる。

外観については、検出器部の小型化や座位型設計によって、市販PET/CTに比べ、大幅な小型化も実現した。PET装置は放射線管理区域内に設置する必要があるが、一般的に院内の放射線管理区域スペースは限られているため、装置小型化も普及の鍵となるだろう。

3. まとめ

超高齢化社会を目前にした認知症対策として、PETによる早期診断などの実現が期待されている。感度の高い本装置により、認知症の発症前から早期では蓄積量がわずかであると考えられている脳内の原因タンパク質の量や分布を画像化できると期待されるほか、感度が高い分だけ、検査時間の短縮やPET薬剤の少量化による被ばくの低減も可能になる。PET薬剤の少量化や検査時間の短縮は患者にとって有益であるだけでなく、検査機関においては検査の回転を上げられる点も利点となろう。これらを可能にする高性能、小型で低価格化も見込めるヘルメット型PETは、認知症PET診断の普及に役立つと期待される。

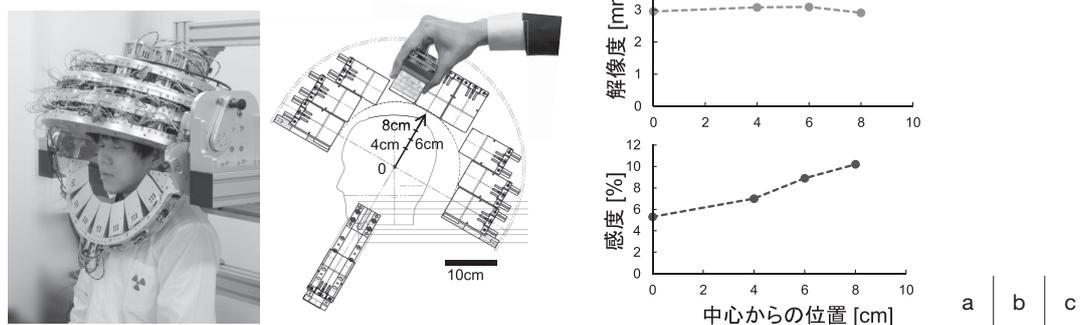


Fig. 7 開発したヘルメット型PET
(a)外観, (b)検出器配置, (c)性能試験の結果

参考文献

- 1) 藤林靖久. 分子イメージングの今と未来. INNERVISION 2014; 29(7): 4-5.
- 2) Murayama H, Ishibashi H, Uchida H, et al. Depth encoding multiscrystal detectors for PET. IEEE Trans Nucl Sci 1998; 45(3): 1152-1157.
- 3) Inadama N, Murayama H, Omura T, et al. A depth of interaction detector for PET with GSO crystals doped with different amounts of Ce. IEEE Trans Nucl Sci 2002; 49(3): 629-633.
- 4) Yamaya T, Yoshida E, Obi T, et al. First human brain imaging by the jPET-D4 prototype with a pre-computed system matrix. IEEE Trans Nucl Sci 2008; 55(5): 2482-2492.
- 5) Yamaya T, Yoshida E, Toramatsu C, et al. Preliminary study on potential of the jPET-D4 human brain scanner for small animal imaging. Ann Nucl Med 2009; 23(2): 183-190.
- 6) 山谷泰賀. 開放型 PET 装置による粒子線治療の照射野イメージング. Isotope News. 2012 年 7 月号, No. 699, pp. 2-7, 2012.
- 7) Miyake K, Matsumoto K, Inoue M, et al. Performance evaluation of a new dedicated breast PET scanner using NEMA NU4-2008 standards. J Nucl Med 2014; 55(7): 1198-1203.
- 8) Tashima H, Yamaya T. Proposed helmet PET geometries with add-on detectors for high sensitivity brain imaging. Phys Med Biol 2016; 61(19): 7205-7220.
- 9) Yamaya T, Yoshida E, Tashima H, et al. First prototype of a compact helmet-chin PET for high-sensitivity brain imaging. J Nucl Med 2015; 56: 317.

4. 画像ベース計算機支援放射線治療の先端技術

Symposium

有村秀孝

九州大学大学院医学研究院保健学部門医用量子線科学分野

はじめに

放射線治療は手術と比較して患者の身体機能温存と負担軽減の点で優れている。特に高齢化社会に向かっている日本、米国などの先進国では高齢者に対するがん治療として重要である。従来の放射線治療は「腫瘍への線量を高め、正常組織への線量を可能な限り減らす」ことを目的とし、物理的側面に重点を置いて発展してきた。例えば、高線量域を腫瘍形状に合うように治療する intensity modulated radiotherapy (IMRT) や、動く腫瘍を追跡し、腫瘍の位置決め精度を高めた real-time radiotherapy (RT-RT) である。現在の放射線治療技術では医用(特に画像)工学が重要であり、応用例を以下に示す。

- (1) 治療方針決定のための画像診断
- (2) 治療計画の際の腫瘍領域とリスク臓器の領域抽出
- (3) cone-beam computed tomography (CBCT) 画像や正面・側面の画像による患者位置決め
- (4) 照射中の透視画像による腫瘍追跡

最近、筆者は“Image-based Computer-Assisted Radiation Therapy”という本を Springer 社から出版した。この本では多くの研究者に、放射線治療における画像工学の応用例を、基礎知識を含めて理論的な側面を中心に執筆して頂いた。この講演記録では、この本の内容の一部を含めて期待される以下の新技術を紹介する。

- (1) 病理画像におけるコンピュータ支援鑑別診断
- (2) 深層学習を用いた領域抽出
- (3) 点分布モデルを用いた計画標的体積マージンの決定
- (4) 位相制御リスクマニングによる重粒子線治療
- (5) MRI を用いたリアルタイム腫瘍追跡
- (6) X 線と陽子線治療における 4 次元線量分布推定

更に、放射線治療の予後を予測するための新しい画像解析の手法であるレディオミクス (radiomics) を紹介する。

1. 期待される新技術

1-1 病理画像におけるコンピュータ支援鑑別診断

バーチャルスライド技術の進歩は目覚ましく、デジタル病理画像に基づくコンピュータ支援鑑別診断システムが研究開発されており¹⁾、デジタル病理学と呼ばれている。現在のがん治療では、病理画像によって治療方針が決定するが、今後は病理画像を積極的に利用した放射線治療が進むと考えられる。例えば、Lin らは、マウスに移植した前立腺がん領域の半分を放射線で照射し、照射領域と非照射領域で、種々の MR 画像と病理組織画像における MR 信号、細胞のサイズや数などの情報を調べ、二つの領域で有意差があることを示した²⁾。

1-2 深層学習を用いた領域抽出

放射線治療の領域でも深層学習を用いた応用研究が行われている。Ibragimov らは、Markov random field に基づく周辺ピクセルとの連結性と、深層学習の一つ

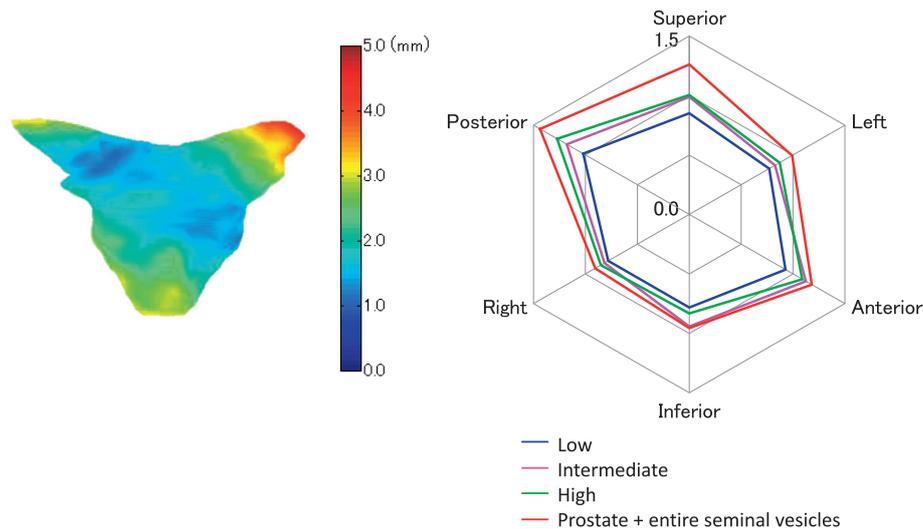


Fig. 8 前立腺癌 CTV 表面における偶然誤差のカラーマッピング(左)と 6 方向の偶然誤差(右)

である畳み込みニューラルネットワーク (convolutional neural network: CNN) の出力を含む目的関数を定義し、リスク臓器(下顎骨, 視神経, 脊椎, 眼球, 視神経, 視神経交叉など)の領域抽出を試みた³⁾。その結果, 視神経と視神経交叉では 0.7 未満の DSC となり, CNN の限界の一部を示した。

1-3 点分布モデルを用いた計画標的体積マージンの決定

計算解剖学の手法の一つである点分布モデルが, 計画標的体積 (planning target volume: PTV) の決定に応用されている。一般に, 放射線治療で起こる位置の不確かさなどを考慮して PTV マージンを決定するが, 現状では標的(腫瘍領域)の形状変動は考慮されていない。Shibayama らは, 標的の形状変動を考慮した PTV マージンを求めることを最終目標とし, 前立腺癌放射線治療計画における標的の形状変動のシステムティックエラーとランダムエラーの算出法を提案した⁴⁾。照射前に位置照合のために撮影された CBCT 画像上で, 手動によって描出した clinical target volume (CTV) の輪郭データを点分布モデルに変換し, 共分散行列を求め, それを用いて形状変動のシステムティックエラーとランダムエラーを計算した。Figure 8 に形状変動のランダムエラーの表面分布(左)とランダムエラーの標準偏差(右)を示す。その結果, 標的の形状変動は PTV マージンの決定において無視できないことを彼らは示した。

1-4 位相制御リスキニングによる重粒子線治療

重粒子線治療では, 三次元スキニング照射が実用化されている。三次元スキニング照射は, 動的照射野形成技術で, ブラッグピークを拡大することなく細

いまのビームを用い, 高速制御によって縦, 横, 深さの三次元方向にスキニングし, 複雑な形状の腫瘍領域を塗りつぶすように照射する⁵⁾。しかし, 腫瘍の移動位相とスキニングの位相が同期しない場合, 塗りムラが生じ線量分布が劣化する可能性があることが問題となっていた。そこで, スキニング速度の高速化とビーム強度を照射中に変化させる位相制御リスキニング法が開発された⁶⁾。この先端技術によって線量分布の均一性が向上した。

1-5 MRI を用いたリアルタイム腫瘍追跡

現在, リニアック(直線加速器)には CBCT 装置が装備され, 患者の位置合わせに必須の装置となっており, 適応型放射線治療への応用が期待されている。しかし, 被ばくの問題, 軟組織の認識が難しいなどの問題があり, 近年, 軟組織のコントラスト分解能が高く, 被ばくしない MR 装置と, リニアックを融合するための研究開発が行われている⁷⁾。MRI を用いた腫瘍位置合わせ, 線量分布計算, 適応型放射線治療など多くの用途が考えられる。そのような状況で MRI を用いたリアルタイム腫瘍追跡法が研究されている⁸⁾。研究方法は, 多くの腫瘍と血管のテンプレートを用意しリアルタイムに追跡するという方法である。

1-6 X線と陽子線治療における四次元線量分布推定

現在, 放射線治療時の線量分布は確認されておらず, 治療計画に従って線量分布が投与されているかの精度検証はされていない。放射線治療の「物理的な質」を保証するための研究が行われているが, その中から, 二つの放射線物理と画像工学の融合研究を紹介する。一つは体幹部定位放射線治療における患者体内四次元線量分布モニタリング法の開発である⁹⁾。ここで

は、electronic portal imaging device (EPID) 二次元の動画画像から推定した射出線量分布画像 (portal dose image: PDI) と治療計画 CT 画像間の 2D/3D レジストレーションを用いて、四次元の治療時の CT 画像を推定し、線量分布計算を行った。もう一つは、患者体内中での陽子線照射領域を可視化する研究である¹⁰⁾。陽子線照射時に体内で起こる標的原子核破砕反応から生成されるポジトロン放出核の消滅放射線を用いて照射領域を画像化する。画像化の方法は PET の原理と同じである。

2. レディオミクス

個々の患者の医用画像に基づいて精密医療 (precision medicine) を実践できるレディオミクス (radiomics) が放射線治療の分野でも注目されている¹¹⁾。従来のオーダーメイド医療では遺伝子情報などに従って患者を個別化する。一方、精密医療では、遺伝子情報などに基づいて患者群を層別化し、それぞれのサブタイプごとに診断や治療法を決定する概念である。したがって、遺伝子情報が必要となる。しかし、従来の精密医療にはいくつかの問題点がある。遺伝子情報を抽出するための生検が侵襲的であり、生検から得た一部の腫瘍組織情報は不正確な場合がある。なぜなら、腫瘍は空間的かつ時間的に不均一な遺伝子変異を起していることが分かっているからである¹²⁾。更に、一般

的に費用と時間が掛かる。これらの問題点を克服するために、レディオミクスの概念が考え出された。

レディオミクスは、「放射線画像」を意味する radio と「遺伝子・タンパク質・代謝産物・糖鎖などを大規模・網羅的に扱う研究分野」を意味するオミックス (omics) から作られた造語である。レディオミクスは、大規模な医用画像データベースから求めた大量の画像特徴量 (通常、400 以上) を網羅的に解析し、臨床情報 (予後など) との関係性を調べる分野である。レディオミクスでは、医用画像を表現型「フィノタイプ」(オミックス分野の用語で、遺伝子型「ゲノタイプ」が形質として表現されたもの。形態、構造などを含む) とみなしている。

レディオミクスの特徴量は形状解析、濃度ヒストグラム解析、テクスチャ解析、ウェーブレット解析などから求める¹³⁾。求めた特徴量は、腫瘍の予後と関連する性質 (特に不均一性) を反映していると考えており、レディオミクスの特徴量から予後を予測できると思われる。レディオミクスの利点は、医用画像から求めるため時空間的な腫瘍の情報を得ることができること、通常診療で撮像されている画像を用いるため安価であることなどである。レディオミクスでは、患者群をクラスター分析などの方法を用いて層別化し、臨床情報との関連性を調べる。更に遺伝子変異との関連も調べることもある¹³⁾。

参考文献

- 1) Yamaguchi M. Chapter 4 Computer-aided differentiation for pathology images. Image-based computer-assisted radiation therapy. Edited by Arimura H. Springer 2017: 67-84.
- 2) Lin YC, Lin G, Hong JH, et al. Diffusion radiomics analysis of intratumoral heterogeneity in a murine prostate cancer model following radiotherapy: Pixelwise correlation with histology. J Magn Reson Imaging 2017; 46(2): 483-489.
- 3) Ibragimov B, Xing L. Segmentation of organs-at-risks in head and neck CT images using convolutional neural networks. Med Phys 2017; 44(2): 547-557.
- 4) Shibayama Y, Arimura H, Hirose TA, et al. Investigation of interfractional shape variations based on statistical point distribution model for prostate cancer radiation therapy. Med Phys 2017; 44(5): 1837-1845.
- 5) 竹下英里, 草野陽介, 山田 聡, 他. 神奈川県重粒子線治療プロジェクトの現状. 放射線化学 2016; 101: 23-30.
- 6) Mori S. Chapter 7 Computer-assisted treatment planning approaches for carbon-ion beam therapy. Image-based computer-assisted radiation therapy. Edited by Arimura H. Springer 2017: 131-182.
- 7) Lagendijk JJ, Raaymakers BW, van Vulpen M. The magnetic resonance imaging-linac system. Semin Radiat Oncol 2014; 24(3): 207-209.
- 8) Brix L, Ringgaard S, Sørensen TS, et al. Three-dimensional liver motion tracking using real-time two-dimensional MRI. Med Phys 2014; 41(4): 042302. doi: 10.1118/1.4867859.
- 9) Nakamoto T, Arimura H. Chapter 12 Visualization of dose distributions for photon beam radiation therapy during treatment delivery. Image-based computer-assisted radiation therapy. Edited by Arimura H. Springer 2017: 293-318.
- 10) Nishio T, Nishio-Miyatake A. Chapter 13 Visualization of dose distributions for proton. Image-based computer-assisted radiation therapy. Edited by Arimura H. Springer 2017: 319-354.
- 11) Naqa IE. Chapter 14 Computerized prediction of treatment outcomes and radiomics analysis. Image-based computer-assisted radiation therapy. Edited by Arimura H. Springer 2017: 357-375.
- 12) Gerlinger M, Rowan AJ, Horswell S, et al. Intratumor heterogeneity and branched evolution revealed by multiregion sequencing. N Engl J Med 2012; 366(10): 883-892.
- 13) Aerts HJ, Velazquez ER, Leijenaar RT, et al. Decoding tumour phenotype by noninvasive imaging using a quantitative radiomics approach. Nat Commun 2014; 5: 4006. doi: 10.1038/ncomms5006.

5. Radiogenomics による診断支援と予後予測

Symposium

内山良一

熊本大学大学院生命科学研究部先端生命医療科学部門

はじめに

近年、ヒトゲノム計画で明らかになったヒトの全塩基配列から疾患に関連した遺伝子などを解析するポストゲノム研究が盛んに行われている。ポストゲノム研究の進展によって遺伝子の解析コストも急速に低下しており、2002年には約95億円であった解析コストは、2013年には約10万円になった。そのため、臨床現場で遺伝子検査が日常的に行われる日も近いと予測できる。このような背景のもと、これまで画像を中心に展開されてきた放射線医学の研究に、遺伝子という新しい視点を加える Radiomics と呼ばれる研究分野が広がりを見せつつある。ここでは、画像検査と遺伝子検査の融合による、近未来型の診断支援と予後予測の技術について述べる。

1. Radiomics・Radiogenomics とは

ポストゲノム研究の主体であるオミックス研究と Radiomics の関係を Fig. 9 に示す。遺伝子の総体をゲノム (genome)、タンパク質の総体をプロテオーム (proteome) とそれぞれ呼ぶ。そして、それらの網羅的な解析技術やそれによって得られた情報を、語尾にオミックス (omics) を付けて、Genomics, Proteomics と呼ぶ。これらの定義に従えば、Radiomics とは、医用画像を網羅的に解析する技術やそれによって得た情報の総称ということになる。医用画像は、病変の分子レベルの活動から最終的な形になるまでの過程を画像化したものであるから、細胞の多階層の活動情報が記録されたものであるといえよう。つまり、医用画像は、各階層のオミックス情報と包含関係にあり、各階層のオミックス研究との融合が可能である。特に、医用画像とゲノムの関係を調べる研究は Radiogenomics と呼ばれ、医用画像とタンパク質の関係を調べる研究は Radioproteomics と呼ばれている。Radiomics 研究では、病変の形状、濃度、テクスチャ、ウェーブレット変換に基づく解像度の特徴など、数百もの高次元画像特徴量 (radiomic features) を抽出して研究が展開されている。病態の形態的特徴を定量化した radiomic features と遺伝子やタンパク質との関係を明らかにすることによって、これまで病態の形態学的特徴を中心に進められてきたさまざまな疾患の診断に対する理解を深めるとともに、個人に適した治療法の選択などが可能になると期待されている。

遺伝子検査には、①遺伝学的検査と②体細胞遺伝子検査がある。前者は、被験者のゲノムが対象であり、血液から遺伝子情報を収集することができる。ゲノムは生涯変わることはないが、ゲノムに生じた変異が多因子疾患の原因となる。一方、後者は、がん細胞のゲノムが対象であってがん細胞から遺伝子情報を取得する。がんはゲノムに生じた遺伝子変異が原因であり、変異した遺伝子から産生される細胞が異常増殖したものである。そのため、治療法の選択には変異した遺伝子の同定が鍵になる。以下に、①個人のゲノムと画像検査を融合することによるアルツハイマー型認知症の診断支援に関する研究、および②がんのゲノムと画像検査を融合することによる脳腫瘍患者の予後予測に関する研究について述べる。

2. アルツハイマー型認知症の早期診断のためのコンピュータ支援診断

これまでのコンピュータ支援診断 (computer-aided diagnosis: CAD) に関する多くの研究は、年齢や喫煙歴といった環境因子と画像特徴量の関係を分析し、病気の存在診断や鑑別診断の支援を行うものであった。本研究の目的は、遺伝子という新しい視点を加えることによって個別化医療を支援する次世代型の CAD に関する研究開発を行うことである。まず、三次元脳 MR 画像の大きさや位置を揃える脳形態標準化処理を施した。つぎに、複数の正常症例から正常標準脳を作成したのち、正常標準脳との差を Zスコアマップで表示する機能を構築した。アルツハイマーの関連遺伝子として APOE を選択し、遺伝子タイプの違いによって、軽度認知障害、アルツハイマー型認知症の患者群で脳の萎縮部位が異なるかを検討した。実験の結果、APOE ϵ 4 の軽度認知障害患者は、APOE ϵ 3 の患者と比較して頭頂葉から萎縮が進むこと、APOE ϵ 3 の患者は、軽度認知障害からアルツハイマー型認知症になる際に脳全体で萎縮が進むが、APOE ϵ 4 の患者は、萎縮が海馬などの領域に留まる傾向があることが明らかになった。遺伝子タイプによる画像所見の違いをコンピュータで学習すれば、個人の体質を考慮した次世代型の CAD システムが開発できる可能性がある。個人のゲノム情報と画像スクリーニング検査を組み合わせることによって、現在よりも早期にアルツハイマー型認知症と診断できる可能性があることが明らかになった。

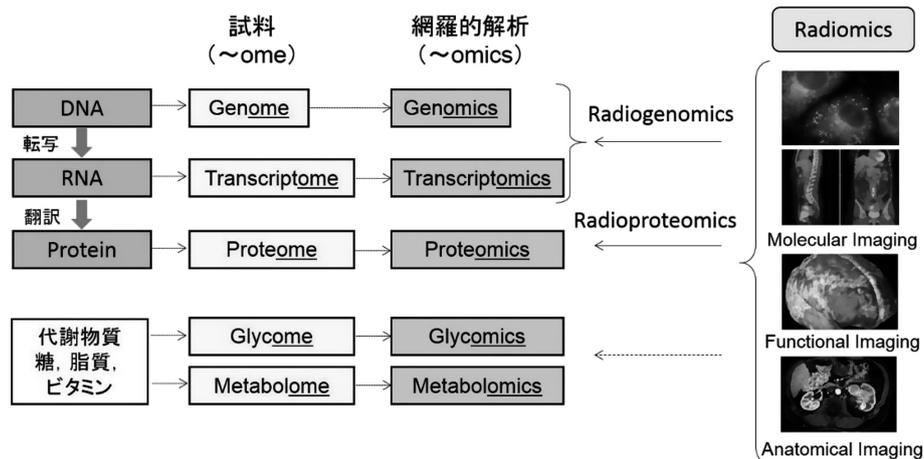


Fig. 9 オミックス研究と Radiomics 研究の関係¹⁾

3. 脳腫瘍患者の予後予測

これまでの CAD 技術は、病変の存在診断や鑑別診断の支援を目的に研究開発が進められてきた。しかし、CAD 技術を患者の予後予測に応用した例は少ない。本研究の目的は、脳腫瘍患者の予後予測を行い、治療計画の支援システムを開発することである。神経膠芽腫の患者から拡散強調画像、mRNA、生存期間のデータを収集し、拡散強調画像から見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient: ADC) 画像を生成したのち、腫瘍領域の ADC の最小値を求めた。ADC の値は腫瘍のグレード評価にしばしば用いられる。つぎに、12,042 個の mRNA 量から生存期間に関係する 20 個の遺伝子を選択し、それら 20 個の遺伝子の mRNA 量と ADC の最小値を入力したコックス回帰モデルを用いて被験者の生存関数を推定した。時間依存性 ROC 解析を用いて、推定した生存関数の精度を評価したところ、400 日までの生存関数の推定精度は area under the curve (AUC) の値が 0.8 以上となる結果を得

た。この手法は、遺伝子のみを用いた場合の生存時間の推定や、画像のみを用いた場合の生存時間の推定、およびその評価に応用できる。手術によって、がん細胞が常に取得できるとは限らないから、がん細胞のゲノムに生じた遺伝子の変化が、radiomic features のみを用いて推定できるようになれば、画像検査の持つ意味合いは現在とは異なるものになるであろう。

4. まとめ

Radiogenomics による診断支援と予後予測に関する研究について述べた。画像と遺伝子データを統合解析することによって、既存の分類を補う高精度な分類を行う研究、疾患のサブタイプを推論する研究、治療法の効果を予測するシステムの開発など、多くの研究が展開できる。また、画像と遺伝子データの統合解析には、新しい数理的・情報科学的手法の開発が必要である。

参考文献

1) Lambin P, Rios-Velazquez E, Leijenaar R, et al. Radiomics: extracting more information from medical images using

advanced feature analysis. Eur J Cancer 2012; 48(4): 441-446.

6. 多元計算解剖学が開く新たな医用画像処理技術

Symposium

森 健策
名古屋大学

本講演では多元計算解剖学に基づいた新しい医用画像処理手法の展開について述べるとともに、3D プリ

ンタや virtual reality (VR) など新しい技術を活用した医用画像可視化手法について述べる。多元計算解剖学

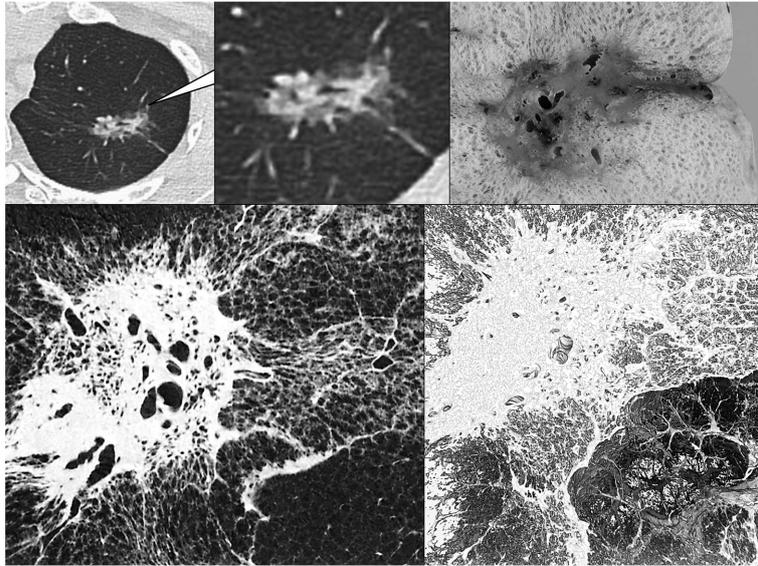


Fig. 10 肺がんの臨床 CT 像, 拡大 CT 像, 肺標本写真, マイクロ CT 像
ならびにその三次元表示像

は, 従来の医用画像処理に対する概念を「時間軸」「空間軸」「病理軸」「機能軸」の四つの要素から拡張したものである. ここではマクロ構造からミクロ構造まで, 正常組織からがん組織までのシームレスな解剖構造の認識理解とナビゲーションに関する研究開発が行われている. そのため多様な解像度の画像をシームレスに位置合わせするスケールシームレスレジストレーション技術が重要となる. 本講演では, このような多元計算解剖学における研究成果を紹介するとともに, 3D プリンタや VR 技術を利用した新しい医用画像認識理解結果の利用例を示し, 今後の医用画像処理の展開について考察した.

講演中では, 空間軸, 時間軸, 病理軸, 機能軸から張られる空間で定義される多元計算解剖モデルについて述べるとともに, 深層学習による医用画像の自動認

識処理手法, 臓器領域セグメンテーション結果を用いた 3D プリンタによって造形した臓器モデルについて解説した. その後, 空間軸におけるスケールシームレスナビゲーション¹⁾として, 肺摘出標本のマイクロ CT 画像, 臨床 CT 画像, 病理標本画像を対象とした画像処理手法について解説した. ここでは, 肺標本のマイクロ CT 画像とその三次元表示について提示するとともに, これらの三つのモダリティによって撮影された画像のレジストレーション手法とその結果について示した (Fig. 10). また, 肺がんの進展度を肺胞単位で観察する手法, およびマイクロ解剖学の可能性についても俯瞰した. 更に, 心臓標本のマイクロ CT 画像も提示し, マイクロ CT 画像上において心臓筋繊維束も追跡できることを示した.

参考文献

1) Mori K. From macro-scale to micro-scale computational anatomy: perspective of the next 20 years. Med Image Anal

2016; 33: 159-164

座長集約

Symposium
藤田広志, 原 武史
岐阜大学

本シンポジウムでは, イメージング技術からその応用に関して, 各分野からの新技術を取り上げた. もう

既に臨床現場で利用が始まっているものから, 今後の展開が楽しみなテーマまで含んでいる. 理事会で本シ

ンポジウムテーマが決定され、コーディネータを依頼されたのが、シンポジウム開催日の1年以上前に遡る。その後、約半年をかけて関係者に推薦していただいたテーマ群・シンポジストで構成したという経緯がある。なお、人工知能(AI)についてもイメージング技術に関わりのある興味深いテーマが多くあるが、別のシンポジウム企画があるため、本件には組み入れていない。質問事項を以下に記載する。

戸田氏の散乱線イメージングについては、被ばく低減に関する質問があり、シミュレーションでは、骨は3%程度の線量で画像化可能であると回答があった。小林氏の微弱なMR信号の計測に関しては、磁場と製品コストに関連する質問があった。山谷氏の頭部専用PETに関しても、製品化に関する質問があり、更に高

感度な検出器を利用する予定であると回答があった。有村氏の治療に関する内容では、臓器分割に関する質問があり、リスク臓器と一般的な臓器はほぼ自動化が達成されているが、病変部位はまだ手動であると回答があった。内山氏のRadiogenomicsに関しては、ゲノム情報と画像の融合の有効性に関する質問があった。森氏の計算解剖学に関する発表については、マイクロCTのデータ量、表示技術、必要性に関する質問があった。

これらの新技術が臨床現場で利用される日は、そんなに遠くないと思われる。最後に、本シンポジウム開催にあたり、ご助言・ご支援いただきました関係各位に感謝申し上げます。