

氏 名(本籍)	笠原 朗弘 (東京都)		
学 位 の 種 類	博士 (保健衛生学)		
学 位 記 番 号	博保甲第6号		
学位授与の日付	平成29年3月20日		
学位授与の要件	学位規程第5条第1項該当		
学位論文題目	1.5T MRI 装置を使用した Diffusion Kurtosis Imaging における多断面同時 励起を使用した multiband EPI の有用性と注意点		
論 文 審 査 員	主査 駒澤大学教授	博士 (医学)	嶋田 守男
	副査 駒澤大学教授	博士 (医学)	吉川 宏起
	副査 東京大学医学部講師	博士 (医学)	森 壱
	副査 首都大学東京准教授	博士 (工学)	妹尾 淳史

論 文 内 容 の 要 旨

近年、米国で行われている大規模治験である Human Connectome Project (HCP) に使用するシーケンスとして開発された multiband echo planar imaging (MB-EPI) はスライス方向における撮像の高速化を可能にしている。この MB-EPI を functional Magnetic Resonance Imaging (MRI) や diffusion MRI に併用した研究が報告されているが、水分子の非制限拡散を対象とした diffusional kurtosis imaging (DKI) に MB-EPI を併用した報告は見られない。

本研究では MB-EPI を DKI に用いた場合、定量値画像である mean kurtosis (Kmean)、axial kurtosis (Kaxi)、radial kurtosis (Krad) にどのような特徴が現れるかについて検討を行っている。MB-EPI を用いて撮像時間を短縮させたもの (short-DKI) と、motion probing gradient (MPG) の印加軸数を増加させ従来法と同じ撮像時間としたもの (MB-MPG) との2つを撮像し、従来法 (reference DKI: ref.DKI) と比較している。DKI の定量値画像である Mean Kurtosis (MK) map および錐体路の tractography を作成し、後者を関心領域として tract-specific analysis を施行し、定量値画像の平均値の有意差検定を実施した。結果として、全ての定量値画像で従来法 (ref. DKI) に比べて、MB-EPI を用いた場合 (MB-short と MB-MPG) の錐体路の平均 Kmean 値は低下した。Kmean と Kaxi は MB-short と MB-MPG 両者とも ref. DKI と比較して有意差が生じた。Krad においては有意差は生じなかった。

MB-EPI に関する報告の多くが、3 テスラや7 テスラの超高磁場の MRI 装置に 32 チャンネル以上の受信コイルを使用している。一方、本研究では 1.5 テスラ MRI 装置、12 チャンネルの受信コイルを使用している。画像再構成における展開精度に装置やコイルの能力が大きく影響するため、臨床評価に用いられる Kmean に統計学的な有意差が生じたものとする。撮像時間の短縮が可能で、アーチファクトや画質の劣化が少ないことから、定性的な評価には有用性が示唆されるが、撮像環境にお

ける装置の水準によっては定量的な評価を行うには十分な注意が必要である。

論文の内容

本論文は近年、技術的発展が目覚ましい磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging ; MRI) における拡散強調画像法 (diffusion weighted imaging ; DWI) のうち拡散尖度画像法 (diffusion kurtosis imaging ; DKI) の臨床応用へ向けた基礎的研究を纏めたものである。従来の DWI では体内の水拡散が自由拡散すなわちガウス分布と仮定して再構成されていたのに対して、DKI では実際に体内で行われている制限拡散すなわち非ガウス分布を考慮に入れた再構成法が使用されている。この DKI を臨床に応用することで、これまでの DWI では得ることの出来なかった生体内の微細構造、すなわち正常組織構造とは異なる病態組織構造の情報が得られるようになり病態の質的診断能の飛躍的な向上が期待されている。本論文ではこの DKI に近年開発された撮像時間の短縮技術である multiband 撮像法を応用した技術、multiband echo planar imaging (MB-EPI) を 12 チャンネル受信コイル使用の静磁場 1.5 テスラの汎用 MRI 装置で行うための基礎的研究が行われている。

論文は第 1 章から 8 章で構成され、研究は 3 つに分かれていて第 3 章と 4 章の 2 つの基礎研究と第 5 ～ 8 の本研究からなっている。

第 1 章では研究背景と研究の目的が述べられている。これまで DKI や MB-EPI それぞれに関する報告は見られているが、本論文が主題とする 1.5 テスラ MRI 装置を使用する MB-EPI による DKI の臨床応用への検討を行う報告は見られていない。

第 2 章では、DKI に関する撮像法とそのパラメータに関する基礎的事項が簡潔に纏められている。DKI と従来の DWI の相違が明瞭に解説されていて、DKI で得られる統計量 (尖度 ; Kurtosis) は長軸方向の K_{axi} 、短軸方向の K_{rad} 、統計量の平均の K_{mean} で、Mean Kurtosis (MK) マップは K_{mean} を画像化している。

第 3 章では本研究の第 1 の基礎研究である DKI の撮像精度 (安定性) の検証研究の対象と方法、結果および考察が記されている。対象は健常人男性 4 名 (平均 27.63 ± 5.25 歳) で、使用装置は東京大学附属病院所属の 1.5 テスラ MRI 装置 (Magnetom Avanto B17 Siemens) で受信コイルは 12 チャンネルある。1 被験者あたり 1 日 2 回、連続 5 日間で計 10 回の撮像を行い、画像解析には Diffusion Kurtosis Estimator を用いてそれぞれ K_{mean} と K_{axi} 、 K_{rad} の定量値画像を得た。精度検証の解析には MRICro を用い、大脳全体と小脳全体に関心領域 (ROI) を設定し、それぞれ平均値を計測し、各 ROI 部分の平均信号値と日にち間の変動を検討した。その結果、全ての定量値画像において有意差が認められず、またそれぞれの定量値については P 値が 0.27 ～ 0.81 の範囲に収まっていて安定した信号値の計測が行われていた。このことから 1.5 テスラ MRI 装置においても DKI で安定した精度で再現性の高い信号値および画像が得られることが検証された。大脳に比して小脳の P 値が高い傾向を示したが、これは小脳が大脳に比して小さく、狭い領域で骨に囲まれ、さらに周囲に空気を含む含気骨が多いことから生じる磁化率の影響によっている可能性が考えられた。

第4章では本研究の第2の基礎実験であるDWIにおけるMB-EPIの設定MB factorの影響の検証研究の対象と方法、結果および考察が記されている。対象は健常人男性4名(平均 26.25 ± 4.33 歳)で、使用装置と方法はMB factorを1~4に変化させることとb値を0と 1000 s/mm^2 にする以外は第3章の第1の基礎研究と同じである。画像解析にはTrackVisによって作成したtractographyを使用し、tract-specific analysis (TSA)を実施した。その結果、見かけの拡散係数(apparent diffusion coefficient; ADC)画像と異方性比率(fractional anisotropy; FA)画像ともMB factorが大きくなるほど雑音が目立ち、平均値は低下する傾向となった。MB factorが2ではMB factorが1と有意差が見られなかったが、3、4では有意差が生じた($P < 0.05$)。このことからMB factorは2が妥当であるという結論が得られた。すなわちMB factorが大きくなるほど最短の繰り返し時間(time of repetition; TR)が短縮し、信号が低下するためと考えられた。

第5~8章では、主研究の対象と方法(第5章)、結果(第6章)、考察(第7章)、結論(第8章)が記されている。本研究は、東京大学医学部附属病院(承認番号:3500)および駒澤大学医療健康科学部・医療健康科学研究科倫理委員会の承認(承認日:2012年7月4日)を得て開始されている。対象は健常人男性13名(平均 29.0 ± 5.39 歳)で、使用装置は第3、4章の第1、2基礎研究と同じである。同一被験者でMB-EPIを用いて撮像時間を短縮させたもの(short-DKI; 5分14秒)と、motion probing gradient (MPG)の印加軸数を増加させ従来法と同じ撮像時間としたもの(MPG-DKI; 8分14秒)との2つを撮像し、従来法(ref.DKI; 8分20秒)との比較を行っている。画像解析にはFSL4.0、Diffusion Toolkit、TrackVis、VOLUME-ONE、dTV II .FZR、2nd-order Runge Kutta methodなどを使用した。結果としてMB-shortで従来法と比較して37.2%の撮像時間の短縮が行え、明らかな画像アーチファクトや画質低下は認められなかった。錐体路26パターンにおけるKmean、Kaxi、Kradとも平均値はref.DKIと比較して低下する傾向が見られ、統計学的にはKmean、KaxiについてはMB-short、MB-MPGともref.DKIと比較して有意差があり、KradについてはMB-short、MB-MPGとも有意差は認められなかった。

本研究では、受信コイル12チャンネル使用の1.5テスラの汎用MRI装置でMB-DKIの臨床応用を進めていく上で、MB factorを2とすることで撮像時間の短縮が可能となり、画質低下の少ない画像が得られることが示された。しかしKmean、Kaxi、Kradの定量性についてはMB factorの上昇でKmean、Kaxiが有意に低下を示す結果となった。定量性の低下の原因としてMB factorの上昇で生じるMB-EPIにおけるスライス分離不全の度合い(leakage factor; L-factor)の上昇が主原因と考えられる。また撮像時間の短縮のために使用するparallel imaging(本研究ではGRAPPA (Generalized Autocalibrating Partially Parallel Acquisition)が使用されている)による信号雑音(S/N)比の低下やgeometry factor (g-factor)、L-factorの低下が報告されている。今後の注意点としては、施設におけるMRI装置での至適MB factorの選択とMB-EPIのMB factorとparallel imagingのfactorバランスの最適化の2点が上げられ、技術的にはMB factorに影響を受けないスライス分離不全(L-factor)の最小限化、受信コイルのチャンネル数増加の2点が上げられる。

論文審査結果の要旨

生体内における水の拡散制限を考慮に入れた再構成が行われている DKI の臨床的有用性は高く評価されている。とくに悪性腫瘍の質的診断や腫瘍活性部の検出、化学療法や放射線照射後の治療効果の評価に威力を発揮することが報告されている。これらの報告はほぼ全て 3 テスラや 7 テスラの超高磁場の MRI 装置で受診コイルが 32 チャンネル以上の装置を使用したものである。これは DKI が体内からの非常に小さな信号を画像化しているためである。本研究の主目的は、この DKI を 12 チャンネルの受信コイルを使用する静磁場強度が 1.5 テスラの汎用 MRI 装置で行うための戦略を検討することにある。正常健常者の脳の画像化を行って MB factor の最適化を行うことで、従来の ref.DKI と比較して撮像時間を 37.2%短縮させた MB-short で、定性的には大きな問題のない画質が得られることを検証されている。しかし定量的には臨床で頻繁に用いられる Kmean 値が MB factor を増加することで有意に低下すること示された。この MB factor の増加は撮像時間の短縮に直接関わるため臨床的には問題となるが、同一施設で行う検査データ間での比較には大きな支障とはならないと考えられるが、今後の検証が必要である。他施設における DKI データと比較する上では致命的で、今後の検討により定量値の補正法あるいは MB factor の上昇により定量値が低下しない撮像パラメータの最適化が必要である。DKI への parallel imaging の併用は時間短縮や磁化率効果の低減のために必須とされているが、筆者も reduction factor が MB-short の S/N 比の低下の一因と考察しているように parallel imaging の reduction factor の MB-short へ及ぼす影響の検討が今後の課題となろう。また画像を phase 方向へずらす MB-EPI における MB factor と parallel imaging の reduction factor との相互作用も今後の検討項目と考えられる。

本論文の主要部分は、題名『Usefulness and Consideration of Multi-Band EPI using Simultaneous Multi-Slice for Diffusion Kurtosis Imaging at 1.5 Tesla Magnetic Resonance Imaging』として英文誌 (Austin Journal of Radiology, Vol.3, No.4, id1060, 2016) に掲載されていることから主査および副査のすべての審査委員は博士の学位に値する英語力が十分であると判断した。

以上の諸点に鑑み、本論文は博士 (保健衛生学) の学位に値するものと判断する。