

特集ルポ／インタビュー

磁化率の定量評価技術を応用し、 認知症の早期診断へ MRIの新アプリケーションQSMの可能性

工藤 與亮 先生

北海道大学病院 放射線診断科 放射線部 診療教授（放射線診断科長）

近年、MRIではさまざまなアプリケーションが開発され、画質向上や検査の効率向上、新たな撮像法の臨床応用が進んでいる。中でも注目されているアプリケーションの一つが、北海道大学と日立が共同開発しているQSM (Quantitative Susceptibility Mapping) である。生体組織の磁化率を定量的に解析し、鉄沈着の検出、出血と石灰化の鑑別、酸素摂取率の描出などを可能にする技術で、その特性を利用してアルツハイマー型認知症の早期診断技術の開発も進む。QSMの有用性と臨床応用の可能性について、北海道大学病院 放射線診断科 診療教授の工藤與亮先生に聞く。

QSMに期待される臨床有用性

——QSMは従来の撮像法とどのように異なるのでしょうか。

工藤 QSMは定量的磁化率マッピングという名称が示すとおり、生体組織の組成によって変化する磁化率にフォーカスし、その分布を定量的に画像化する手法です。MRIにはさまざまな撮像法があり、それぞれコントラスト生成処理の方法や描出するものが異なります。磁化率にフォーカスした撮像法としてはT2*強調画像と磁化率強調画像が挙げられますが、

それらはあくまでも定性的な磁化率の違いを観察するものです。これに対してQSMは、磁化率を定量的に示すことができる点で大きく異なるといえるでしょう。

磁化率は、物質が外部磁場に反応して生じる磁気分極(磁化)の起こりやすさを表す物性値で、その物質の分子構造や化学組成などを反映します。外部磁場に対して順方向に磁化される常磁性体は正の磁化率を示し、逆方向に磁化する反磁性体は負の磁化率を示します。

すべての物質は弱い反磁性を持つため、生体組織は基本的にわずかに負の磁化率を示しますが、フェリチンなどの鉄沈着が起きると正の磁化率を、石灰化や髄鞘化が起きると負の磁化率を示すほか、血中ヘモグロビンは脱酸素化時に正の磁化率を示します。

そのような生体組織の磁化率分布を反映して、MRIの位相画像(磁気共鳴周波数の空間分布)が得られますが、このことを応用して、3Dグラディエントエコー法などで計測された周波数分布から、逆問題解法で元の磁化率分布を求めるとというのがQSMの原理です。処理方式によって磁化率の値や再現性は異なりますが、同一処理方法であれば高い再現性が報告されています。また、定量といっても撮像条件などで値に違いがあるため絶対的な値として扱うことはできないものの、定

量的な測定ができることは、例えば鉄沈着の量やその経時変化が評価できるなど、臨床的に大きな意味があります。

——臨床におけるQSMの具体的な有用性について教えてくださいいただけますか。

工藤 QSMでは基本的に常磁性体と反磁性体の二つの物性からコントラストが得られます。常磁性体は主に鉄(フェリチン)やデオキシヘモグロビンで、それらのコントラストから、例えば大脳皮質、大脳基底核、深部灰白質などにおける鉄沈着が評価でき、パーキンソン病やアルツハイマー型認知症のような脳内への鉄沈着を伴う神経変性疾患の早期鑑別診断に利用され始めています。

また、T2*強調画像や磁化率強調画像では出血も石灰化もすべて黒く描出されるのに対し、QSMでは磁化率の高い出血は白く、磁化率の低い石灰化は黒く描出され、両者の鑑別に有用です。これにより、例えば脳腫瘍内部で出血が起きているのか、石灰化が起きているのかなどを鑑別できます。

日立との共同研究で力を入れてきたテーマの一つが酸素代謝の画像化です。QSMでは、静脈内のデオキシヘモグロビンの量を磁化率変化から算出し、酸素摂取率(Oxygen Extraction Fraction:OEF)として画像化します。デオキシヘモグロビンを利用して脳のOEFを測定する方法は、これまでPETしかありませんでしたが、QSMは簡便な手段として期待されており、われわれの研究でも、PETとQSMのOEFは良好に相関していることが明らかになっています。今後さらに精度向上などを図ることができれば、脳腫瘍における低酸素化の評価などに利用できると考えています。

一方、主な反磁性体であるミエリンは、灰白質と白質のコントラストだけでなく白質の線維束のコントラストにも影響するといわれています。これを利用して、脱髄性疾患である多発性硬化症の病変評価にQSMを応用する研究が進んでいます。通常のMRI画像では正常に見える大脳白質において異常を検出できた例も報告されており、多発性硬化症病変の早期診断にも活用できる可能性が高いでしょう。



工藤 與亮

平成7年北海道大学医学部卒業、医学博士
放射線科専門医(診断)
研究領域：放射線医学分野・放射線診断学
教育領域：放射線診断学
診療領域：神経放射線
診断研究テーマ：
脳脊髄疾患のCT・MRI診断
CT・MR灌流画像
MRIによる脳機能画像
O-17安定同位体イメージング

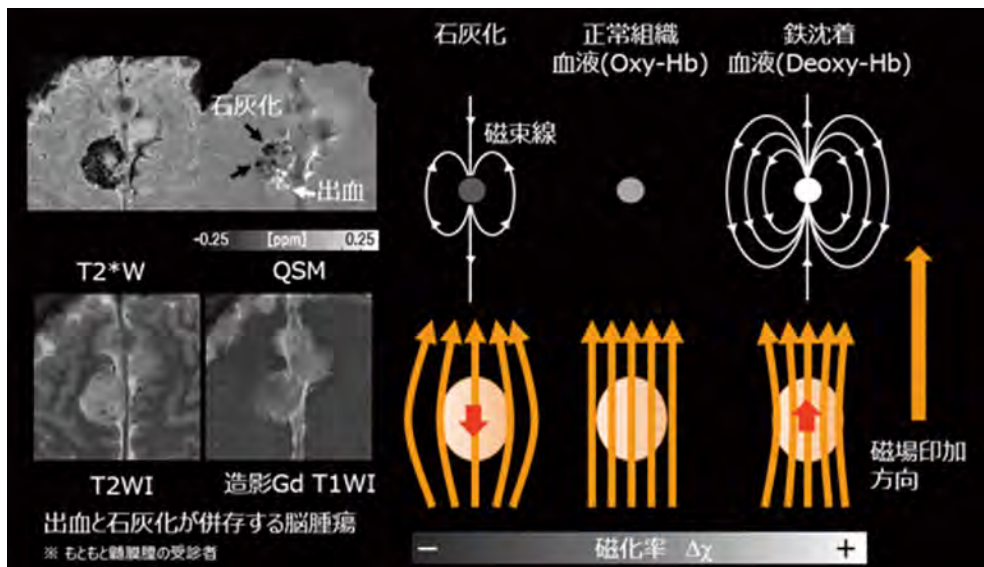
腹部領域への展開にも期待

——頭部領域を中心に開発が進んできたQSMですが、他の領域への臨床応用ではどのような有用性が期待されるでしょうか。

工藤 現在われわれが取り組んでいる肝臓への適用でも、いくつかの興味深い所見が得られています。肝硬変患者さんの肝臓のQSM画像では、部分によって磁化率のばらつきが大きいことが明らかになっています。

鉄沈着や線維化などが関係していると考えられますが、そのあたりの相関性の解明を進め、磁化率を肝硬変のバイオマーカーに利用できるようにしたいと考えています。同様に、腎臓などの他の臓器でも磁化率を病変の有無や進行度の指標として利用できる可能性はあるでしょう。

また、頭部だけでなくいろいろな臓器の静脈を診ることで、その臓器の代謝あるいは、酸素の消費量を可



視化でき、疾患の兆候などの把握につなげられるかもしれません。

——今後QSMが実臨床で広く利用されるために、研究開発ではどのようなことが必要だとお考えですか。

工藤 まず一つは安定性ですね。磁化率の描出にムラがあったりすると、やはり実臨床では使いづらいため、原因となる信号ムラの抑制、アーチファクトの抑制などが必要です。安定性の向上は、最終的には鉄沈着の定量測定の精度向上につながります。

もう一つは、先ほど挙げたOEFの定量化です。他の影響を除外して静脈内のデオキシヘモグロビンに由来する局所磁化率の変化のみを定量計算できるようにするために、精度の向上が必要であると考えています。

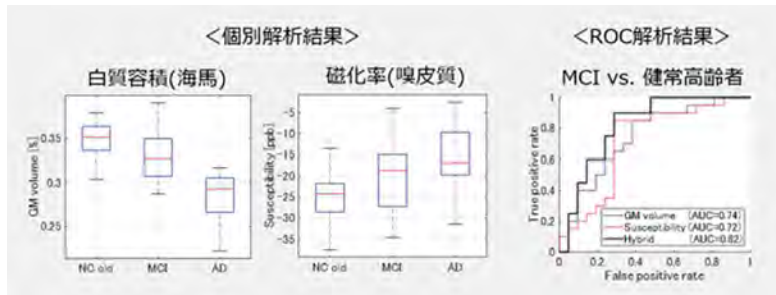
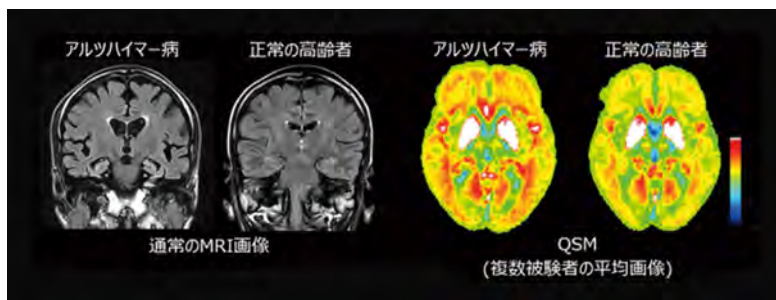
VBMとQSMを組み合わせたハイブリッド撮像・解析法を共同開発

——国立研究開発法人日本医療研究開発機構 (AMED^{*1}) のプロジェクトとして、QSMを応用した認知症の早期診断MRIの開発を日立と共同で進めておられますが、ねらいや成果について教えてください。

工藤 共同研究では認知症の半数以上を占めるアルツハイマー型をターゲットとしています。アルツハイマー型認知症では、病理学的変化としてアミロイドベータやタウなどのタンパク質の蓄積が起きますが、大脳基底核や扁桃体などの特定領域に鉄が沈着することも報告されています。その鉄沈着に伴う磁化率の変化をQSMで捉えることができれば、診断能が向上し早期診断につながると考えました。

アルツハイマー型認知症の画像診断で主に用いられているのは、MRIの3次元画像から脳の萎縮の程度を客観的に評価するVBM (Voxel Based Morphometry) です。われわれはこのVBMとQSMを組み合わせたハイブリッド撮像・解析法を共同開発し、早期かつ精度の高い診断と検査時間の短縮を可能にしました。これまでの臨床研究で、VBM単独よりもQSMとVBMのハイブリッド撮像・解析法のほうが判別の精度が高いことを確認しています。鉄沈着は脳の萎縮という形態変化よりも早い段階で起きると考えられ、特にMCI (軽度認知障害) の診断能が向上すると期待されます。

患者さんの負担軽減につながる検査時間の短縮については、QSMとVBMを同時撮像することにより、別々だと10分程度かかっていた撮像時間を5分以内に短縮できました。また、これまで計算上の制約で難しかった脳の表面付近のQSM解析を可能にする方法も新たに開発し、アルツハイマー型認知症の初期段階で病理学的変化が現れる内側側頭葉を含め、脳の全領域でVBMとのハイブリッド解析が可能になりました。



現在は、臨床有用性の検証を加速するため2018年7月に開始した多施設臨床研究を実施中です。その中で、アミロイドベータの蓄積をPETで検出するアミロイドPETとQSMの間に、有意な相関関係があることも確認されています。アミロイドPET実施前のスクリーニング検査として、あるいはより簡便で負担の少ない検査方法として、開発したハイブリッド撮像・解析法が貢献できる可能性は高いと考えます。これにより、アミロイドPETの検査は高額のため、PET検査を実施する前に、MRI検査によるハイブリッド撮像・解析を実施することにより、磁化率が上がっている可能性がある受診者や、アミロイドタンパク質が溜まっている可能性のある受診者を鑑別できることに期待しています。

——多施設研究で成果が得られ始めている中、今後の展開はどのようにお考えでしょうか。

工藤 展開としてはいくつかの方向性があると思います。サイエンティフィックな面をさらに追求するという方向では、アミロイドPETだけではなくタウPETとの相関も検証したいですね。

臨床実装を加速するという方向では、診断法として確立していく作業が必要です。アルツハイマー型認知症のような神経変性疾患の診断に利用する場合、平均値からのズレを見るため、統計分析における標準化を行い、Zスコアによる評価を可能にすることも必要です。これに関しては、プロジェクトの中でノーマルデータベースを構築しプロトタイプを開発しました。今後ソフトウェアに組み込み、VSRAD^{*2} (早期アルツハイマー型認知症診断支援システム) のように、Zスコアによる評価を示せるようにしていきます。

このような評価システムをより広く利用可能にするためには、日立のMRIだけでなく、どのメーカーのどの機種でも同様の結果が得られるよう、マルチベンダー環境で検証を進めることも不可欠です。メーカーそれぞれ特徴があるためまったく同一の結果を出すのは難しいと思いますが、どの程度

まで精度の均一化が図れるかなど、今後の課題として検討していかなければならないでしょう。

さらに、アルツハイマー型だけでなく、前頭側頭型やレビー小体型など他の認知症や、他の神経変性疾患への適用も課題です。こうした多角的なアプローチで今後も研究開発を進め、臨床面での期待に応えていきたいと考えています。

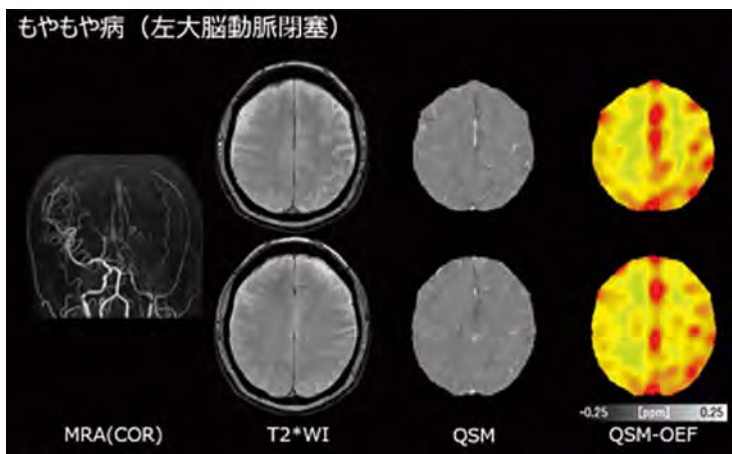
早期に兆候を捉えることで、 早期の対処も可能に

—— QSMによるOEFの解析結果をPETと比較した場合にどういった結果が得られているのでしょうか。

工藤 QSMによるOEFの解析と、PETによるOEFの解析は原理が異なり、違うものを見ています。QSMによるOEF解析の結果は、PETのOEF解析の結果とも、患者間もある程度、一致しています。貧困灌流によりOEFが上昇している症例に関しては、PETでのOEFでも、QSMのOEFでもある程度捉えることができます。さらに、血液検査や脳血流のSPECTや、FDG-PETなどに、MRIの情報を加えることで、臨床診断の確信度を上げることが重要と考えています。

—— 認知症の早期診断には先ほど挙げられたタウPETや血液検査などのさまざまなアプローチが提案されていますが、その中でMRIを用いた早期診断はどのような役割を担っていくとお考えでしょうか。

工藤 病理学的変化を最も精度よく捉えられるのはPETなのですが、認知症に関していえば、どのモダリティも確定診断ができるわけではありません。それは認知症が、連続的な病理学的変化が閾値を超えると症状を呈する疾患であり、症状や経過などと併せて診断する必要があるためです。そうした観点から見ると、血液検査も含めて検査手段が増えることは、



診断の精度を上げるという点で貢献できるといえます。

その中でMRI診断は、脳ドックでも、もの忘れ外来でも最初に必ず実施する、外せない手段となっています。そのような早い段階で認知症の兆候を捉え、種類も含めてある程度の可能性を示すことができれば、その後の検査や治療の方針決定において有用であるはずで、非侵襲で検査時間も短く患者さんに優しいという特長もあり、診断支援情報を提供するツールとして優れていると思います。

特にQSMを用いることで脳の萎縮が顕著になる前の段階で病理学的変化を発見できるようになると、認知症やその一歩手前のMCIの早期診断が実現し、早期の対処により進行や発症を遅らせることも可能になるでしょう。今後、高齢化の進行するアジア諸国などでも認知症の増加が予想され、日本が課題先進国として認知症の早期診断システムを開発する意義は大きいと思います。できるだけ多くの方々のQoL向上に貢献するために、今後もQSMの臨床応用に向けた研究を加速していきます。

※1 AMEDは国立研究開発法人日本医療研究開発機構の略称および登録商標です。

※2 VSRADはエーザイ・アール・アンド・ディー・マネジメント株式会社の登録商標です。

