

[研究助成 (A)]

未病検知を目指した画像診断機器による臓器の生理機能評価
及び加齢性機能低下の検証

2241009



研究代表者

浜松医科大学 放射線診断学講座

准教授

尾崎 公美

[研究の目的]

「未病」は発病には至らないものの健康な状態から離れつつある状態で、「未病」検知は医療が最終的に目指すべき領域である。「未病」は発病していないがために現在は検知ができないが、人類の発展のためには人は健康である必要があり、これを検知できれば人類全体のよりよい未来に直結する。「未病」の検知が困難な理由は、生体に生じている軽微な変化を現在の医療機器で捉えることができなかったためである。

しかし、近年の画像機器の進歩とビッグデータ解析可能な人工知能の発達により未病検知の可能性を模索できると考えられる。画像は生体の内腔を客観性と再現性をもって描出可能であり、人間の目では検知し得ない軽微な変化や臓器の状態を定量的に可視化できる。かつ、剖検解剖や手術検体では評価し得ない生体のリアルタイムでの評価が可能である。本研究の目的は画像診断機器で得られたビッグデータの解析により、生体臓器の生理的状态変化を評価し、これらからわずかに逸脱した状態を検知することで「未病」を検知する指標を確立することである。『人間と機械（画像診断機器）の調和』による近未来の健康『促進』を思い描いている。

[研究の内容、成果]

1. 肝動態解析法の開発

磁気共鳴画像（Magnetic Resonance Imaging; MRI）の技術革新により、自由呼吸下でのMRI撮像が可能となった。この自由呼吸下で肝臓の動態を連続性をもってとらえる動態画像を用いて、未病検知を試みる方針とした。Taggingやoptical flow法などの肝動態解析法は、特別なシーケンスや入手困難な特殊なプログラムが必要である。古典的なレジストレーションを使ったモーション補正技術も利用可能であるが、特微量・類似度尺度のチューニングや、高い計算コストが必要である。一方、近年の深層学習（Deep Learning; DL）ベースの画像処理技術の向上により、教師データがない状況での画像レジストレーションが可能になりつつある。画像レジストレーションでは、画像内のオブジェクトの変形場も副次的に計算される。これをダイナミックMRIデータに適用すれば、動態解析を精緻かつ高速に行える可能性がある。そこで本研究では、DLベースの画像レジストレーションを使った肝動態解析法を提案し、自由呼吸下のボランティア撮像データを解析して、提案手法の妥当性を検証した。

1-1 方法の検証

MR画像から変形場を算出する流れを図1に示す。最初の時刻の画像を基準画像（fixed image）として、後の時刻の画像と基準画像とでレジストレーションを行い、その際に出力さ

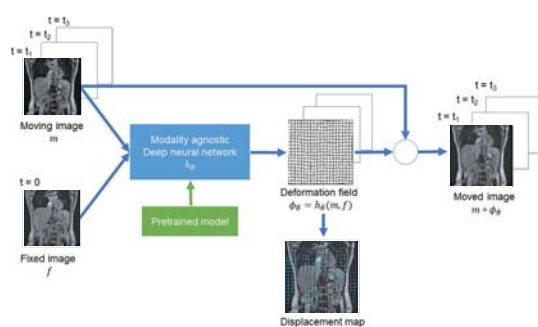


図1 教師なし画像レジストレーションを利用した変位画像 (displacement map) 算出の流れ。レジストレーションモデルからは deformation field (変形場) と moved image (レジストレーション後の画像) が出力される。

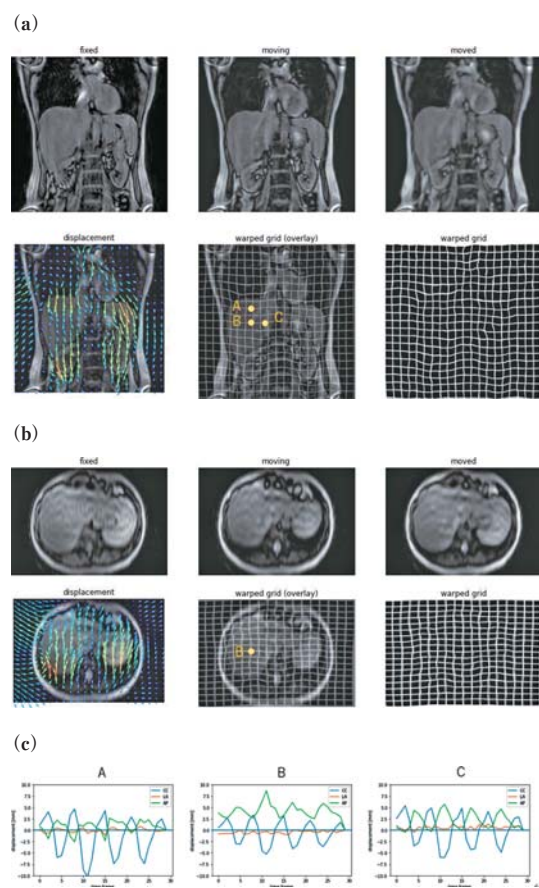
れる変形場から、組織の変位量 (displacement) マップを計算した。この作業をすべての時刻のデータに対して行った。

教師データを必要としない unsupervised 型のレジストレーションモデルとして Synthmorph3 を使用した。これは、画像コントラストや形状情報への依存性が低くなるように改良されている。今回は、手続き簡略化のため、スクラッチからの学習を行わずに、公開されている pre-trained モデルである shapes variant モデルを用いた。レジストレーションの計算時間は1症例当たり10分程度であった (rtx3090 使用)。

3次元 b-FFE シーケンス (FOV=(36 cm) 2, slice thickness/gap=7/3.5 mm, 30 phases) を用いて健常ボランティアにおける検証を行った。

1-2 ボランティアにおける初期検証結果

最大吸気時 (11th phase) の解析結果を図2 (a), (b) に示す。基準画像 (fixed image) とレジストレーション後の画像 (moved image) はよく一致しており、レジストレーションは正確に行われていた。図2(a) の coronal 面を見ると、肝臓内の変位場が頭尾 (CC) 方向に向いており、呼吸に伴って大きく移動している様子が分かる。図中 A, B, C の地点の変位量を時間に対してプロットすると (図2(c)), 肝臓の変形に伴い、地点によって移動量が異なっていた。また、axial 断面や経時プロットを見ると、



fixed: 時刻0の基準画像, moving: 時刻tの画像, moved: レジストレーション後の画像, displacement: カラーコード化した変位ベクトル, warped grid: 変形されたグリッド。
(c) のグラフは画像中の点 A, B, C の変位を時間に対してプロットしたもの。

図2 最大吸気時 (11 フレーム目) の解析結果 (a, b) と変位量の経時変化 (c)

AP 方向にも大きく動いていた。このように、肝臓が三次元的に変形する量を定量化することができた。

他のシーケンスや症例についても、本手法で肝臓の3次元的な変位の経時変化を定量化することも確認した。ただし、画像コントラストによっては、変位量の正確性が低下する場合もあった。今回は、利便性の高い手法の構築を目指して、公開されている学習済のモデルを使ったが、このモデルを改良することで汎化性能を向上できると判断した。

1-3 肝疾患を有さない人を対象とした加齢における変化の検証

上記の方法論で、20-30代の若年者を中心に約20名の健常ボランティア撮像を施行した。

コントロールデータとして利用予定である。

1-4 慢性肝疾患を有さない患者を対象とした加齢における変化の検証

浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を得て、同意を得た慢性肝障害を有していない患者に対し前向きに上記で確立した撮像パラメーターでデータ収集を進めている。幅広い年齢と性別からデータを収集し、総合解析することで、まずは加齢に伴う機能低下を把握する必要がある。

1-5 慢性肝疾患を有する患者を対象とした病的変化の検証

浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を得て、同意を得た慢性肝障害を有する患者に対し前向きに上記で確立した撮像パラメーターでデータ収集を進めている。慢性肝障害を背景とした肝細胞癌の発生は最大の予後不良因子である。肝細胞癌の発生率は慢性肝障害により実質の線維化が進行すると上昇する。線維化の進行とともに、肝実質高度が上昇し、それとともに肝動態は制限されるという仮定し、臨床的肝線維化進行度の指標と肝動態の相関を解析し、現在の臨床的指標よりも早期段階での検知、すなわち「未病」検知の予定である。

1-6 今後の課題

現状では1症例の解析時間は約10分程度だが、解析結果と臨床所見の相関関係を解析するにはかなり時間を要している。データ収集は蓄積されているが、現状では解析が追い付いていない。解析の簡略化と収集データ量がトレードオフになっており、今後の現実的な臨床応用の足かせの1つとなっている。

2. リン酸化合物可視化システムによる肝エネルギー代謝による検証

MRIの技術革新の別側面として、2024年3月より薬事承認を得たコイルを用いた生体内のリン酸 (^{31}P) 化合物を評価可能となった。この ^{31}P -MRスペクトロスコピー (^{31}P -MRS) を用いることで、肝エネルギー代謝及びリン脂質

膜の構成成分を可視化し、肝細胞内の代謝物の濃度や酵素反応速度を非侵襲的に解析可能である。

エネルギー代謝の変化は病態においては必須の変化である。リン脂質膜は生体におけるあらゆる細胞膜の構成成分の1つであり、腫瘍性病変で正常とは異なる組成や細胞分解サイクルを呈することが報告されている。これまでこの変化を捉えるには採取された生体組織の質量分析が必要であった。侵襲的であり、かつ時間とコストがかかる検査であり、主に基礎研究でしか用いられていない。

^{31}P -MRSは非侵襲的に繰り返し生体内のリン酸化化合物を可視化可能であり、このデータを「未病」検知へと応用できる指標の確立を試みた。

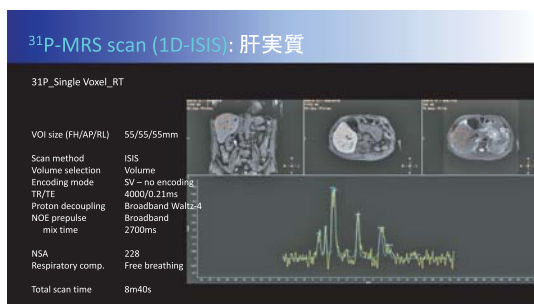
2-1 至適撮像方法の検証

^{31}P -MRSを撮像可能なコイルは薬事承認を得たものだが、ほぼ世界同時リリースであり、実際の至適撮像法は確立されていない。 ^{31}P (リン) の受診感度は ^1H (プロトン) を1とすると0.066しかなく、適切で安定した信号を得るために、まずは至適撮像条件の検証を行った。

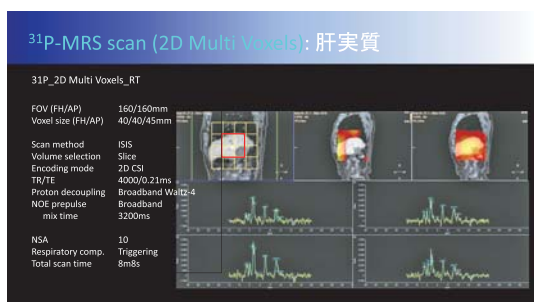
撮像条件には無数のパラメーターが存在し、テストスキャンにて複数のパラメーターの組み合わせを変更しながら検証を行った (図3(a)(b))。具体的なパラメーターは、ポジショニング、2D-chemical shift spectroscopic imaging (2D-CSI) もしくは1D-image selected in vivo spectroscopy (ISIS)、呼吸停止か呼吸同期か、single voxel か multi-voxel か、field of viewの調整、proton decoupling 併用の有無の検証、B1 磁場補正の調整、などである。定量評価を見据えると、高い空間分解能を有する画像が望ましいが、撮像時間延長トレードオフである。臨床応用可能な撮像時間としては10分前後と考えており、この制限時間でできるだけ良好なデータを得る検証を行った。

複数のテストスキャンにより、最終的には1D-ISISを主軸としてその他のパラメーターを

(a)



(b)



(c)

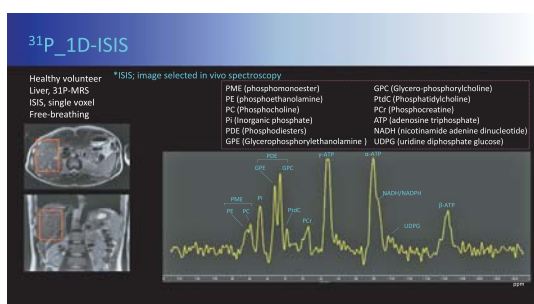


図 3

変更する検証を施行した。

2-2 肝実質信号取得における至適撮像方法の健常ボランティアによる検証

1D-ISIS を用いた肝実質からの信号取得を呼吸同期、自由呼吸下の双方で検証した (表 1)。対象は 21 名の健常ボランティア (表 2) である。呼吸同期撮像は上腹部において一般的に利用され、高い SNR が期待できる。一方で、自由呼吸下では呼吸の乱れや呼吸の深さの個人差に影響を受けやすい。

肝実質で対象となるリン酸化合物は phosphoethanolamine (PME), phosphocholine (PC), inorganicphosphate (Pi), glycerophosphorylethanolamine (GPE), glycerophosphorylcholine (GPC), phosphocreatine (PCr),

表 1

Parameters	Respiratory triggering	Free breathing
Scan method	ISIS	
Volume selection	Volume	
Encoding mode	Single-voxel — no encoding	
Voxel size (FH/AP/RL)	55/55/55 mm	
Repetition time (ms)	4000	
Echo time (ms)	0.09	
Proton decoupling	broadband Waltz-4	
NOE prepulse mix time (ms)	Broadband 2700	
Respiratory comp.	Respiratory trigger	Free breathing
NSA	128	192
Decouple duration (ms)	234	
Expected examination time (min)	13	

表 2

Number of the subjects	21
Age	30.0±6.9
Sex ; male/female	15/6
Body composition	
Hight (m ²)	168.1±7.5
Body weight (kg)	57.2±9.2
Body mass index (kg/m ²)	20.2±2.7
Body surface area (m ²)	1.64±0.15
Liver enzymes	
Alanine aminotransferase (U/L)	16.5±7.1
Aspartate aminotransferase (U/L)	19.9±4.5
γ-glutamyltransferase (U/L)	24.0±13.8
Serum lipids	
Triglycerides (mmol/L)	73.5±31.5
High-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	66.7±21.1
Low-density lipoprotein cholesterol (mmol/L)	111.0±26.9
Glycemic parameters	
Plasma glucose (mmol/L)	83.2±6.1
Glycosylated hemoglobin (%)	5.2±0.2
Completebloodcount	
Hematocrit (%)	44.7±3.2
Hematocrit (g/dL)	14.7±1.2

nicotinamide adenine dinucleotide phosphate (NADPH), uridine diphosphoglucose (UDPG), γ-adenosine triphosphate (ATP), α-ATP, and β-ATP (図 3(c)), とこれらから計算可能な以下の比率である ; PME/PDE, NADPH/PME+PDE, PME/γ-ATP, Pi/γ-ATP, PDE/γ-ATP, α-ATP/γ-ATP, NADPH/γ-ATP である。更には信号取得の指標として下記の計算式から算出される signal-to-noise ratio (SNR)

がある。SNR=the maximum magnitude of the signal estimate in the frequency domain per noise standard deviations in the frequency domain。

これらの指標に関して、2種の撮像法の比較検証したところ、ほぼ同等のデータが自由呼吸下ではより短い検査時間で得られることが判明した（表3、図4）。

呼吸同期では、個人によって呼吸感覚が異なり、呼吸パターンが乱れると、その時間の撮像がスキップされることがある。その結果「実際の撮像時間」は延長し、撮像終了時間を予測できず、ワークフローが煩雑になる可能性があること判断した。自由呼吸では常にデータを取得し続けるため撮像時間の延長はない。総合的には自由呼吸下において、類似のデータが呼吸同期での撮像よりも短時間で得られた。

2-3 慢性肝疾患を有さない患者を対象とした加齢における変化の検証

上記で確立した撮像パラメーターを持ちいて、浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を得て、同意を得た慢性肝障害を有していない患者に対し前向きデータ収集を施行している。幅広い年齢と性別からデータを収集し、総合解析することで、まずは加齢に伴う機能低下を把握する必要がある。

2-4 慢性肝疾患を有する患者を対象とした病的変化の検証

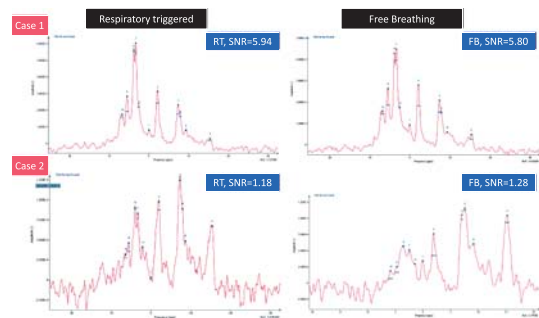
浜松医科大学生命科学・医学系研究倫理委員会の承認を得て、同意を得た慢性肝障害を有する患者に対し前向きに、上記で確立した撮像パラメーターでデータ収集を進めている。慢性肝障害でのデータ収集の理由は肝動態解析における検証と同様である。すなわち、慢性肝障害を背景とした肝細胞癌の発生は最大の予後不良因子である。肝細胞癌の発生率は慢性肝障害により実質の線維化が進行すると上昇する。線維化の進行とともに、細胞膜には変化がもたらされ、リン脂質にもその変化が生じる。リン脂質の変化は線維化の進行に先立って生じる可能性があ

表3

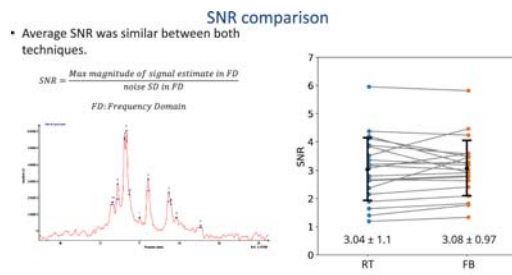
	Respiratory triggering	Free breathing	p value
Ratio of metabolite peak area			
PME/PDE	0.434 ± 0.314	0.489 ± 0.291	0.046
NADPH/PME+PDE	0.312 ± 0.216	0.391 ± 0.396	0.931
PME/ γ -ATP	0.76 ± 0.64	0.72 ± 0.52	0.556
Pi/ γ -ATP	0.70 ± 0.34	0.74 ± 0.31	0.931
PDE/ γ -ATP	1.68 ± 0.47	1.35 ± 0.41	0.003
α -ATP/ γ -ATP	0.66 ± 0.39	0.67 ± 0.35	0.332
NADPH/ γ -ATP	0.64 ± 0.29	0.59 ± 0.33	0.394
SNR	2.941 ± 1.151	2.989 ± 1.052	0.570

Peaks of GPE and PDE (the sum of GPE and GPC) of RT are significantly larger than those of FB. Whereas, there are no significant differences of peaks of others in between RT and FB. PME=phosphomonoester, Pi=inorganic phosphate, GPE=glycerophosphoethanolamine, GPC=glycerophosphocholine, PDE=phosphodiester, PCr=Phosphocreatine, ATP=adenosine triphosphate, NADPH=nicotinamide adenine dinucleotide phosphate, UDPG=uridine diphosphoglucose, SNR=signal-to-noise ratio.

(a)



(b)



(c)

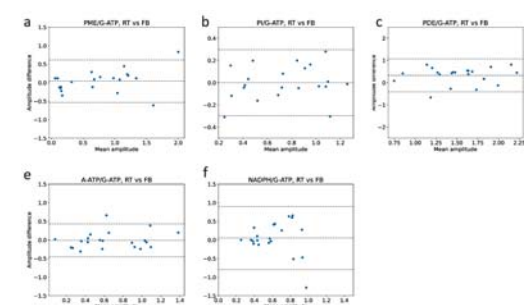


図4

ると仮定し、 ^{31}P -MRS で得られる各リン酸化化合物と臨床的肝線維化進行度の指標と肝動態の相関を解析し、現在の臨床的指標よりも早期段階での検知、すなわち「未病」検知の指標確立を目指している。

3. その他の画像を用いた解析

肝動態解析及び ^{31}P -MRS はこれまでにない全く新しい指標から確立しようという試みである。その他、既存の使いやすい指標を用いた検証も行った。当初は CT 画像を用いた肝容量解析も考慮していたが、プレリミナリーデータ検証では、容量変化は実質の変化がかなり進行してから顕在化することが判明した。そこで、CT で計測可能な他の定量値を用いた検証を試みた。

3-1 Dual-energy CT による定量解析

Dual-energy CT 装置は 2 管球からデータを取得することで物質弁別手法によって、肝内脂肪量、炎症の程度、線維化量などの定量化できる。

これまで報告がある物質弁別手法に加えて、元素の質量減弱係数を混合物にも適用したもので実効原子番号画像は基準物質画像の比率をカラーコード化して表した指標である実効原子番号 (Z effective) 検証を行った。

3-2 実効原子番号の肝実質における計測

臨床例を中心に後方視解析を施行した。肝機能異常を有さない症例 30 例、慢性肝障害を有する症例 60 例 (ALBI grade 1, 2, 3 各約 20 例) の計測を行ったが、実効原子番号と肝障害の相関は現時点では判明しなかった (7.23 ± 2.63 vs 7.12 ± 3.17 , $p > 0.05$)。CT 機器、機器に応じた解析手法、撮像条件にも影響を受ける値である可能性があるが、CT は放射線被曝を伴うために健常ボランティアでの撮像パラメーターの検証が難しい。本件に関しては指標として組み込んでいくかどうかも含めた再検証が必要と考えている。

[今後の予定と展望]

現状今回の 1 年という短期間では未病検知のための手法確立の検証にとどまっている。各手法でのデータ収集と解析による未病検知への指標の確立、またより至適な手法の模索を続ける予定である。

[成果の発表、論文など]

1. 教師なし深層学習ベースのレジストレーションを用いた新しい肝動態解析法の提案。寺田康彦, 藤田直人, 尾崎公美, 五島聡。第 52 回日本磁気共鳴医学会大会 2024 年 9 月 20 日 (金)~22 日 (日) (幕張)
2. 肝実質における single voxel ^{31}P -MRS のための至適撮像方法の健常ボランティアによる検証。尾崎公美, 権池勲, 勝又康友, Marc Van Cauteren, 大石直樹, 山田洋次, 米山正巳, 舟山慧, 棚橋裕吉, 五島聡。第 53 回日本磁気共鳴医学会大会 2025 年 8 月 29 日 (金)~31 日 (日) (姫路) にて発表予定
3. Tanahashi Y, Kubota K, Nomura T, Ikeda T, Kutsuna M, Funayama S, Kobayashi T, **Ozaki K**, Ichikawa S, Goshima S: Improved vascular depiction and image quality through deep learning reconstruction of CT hepatic arteriography during transcatheter arterial chemoembolization. Jpn J Radiol. 1243-1254, 42(11), 2024.
4. **Ozaki K**, Ohtani T, Ishida T, Takahashi K, Ishida S, Kutsuna M, Kubota K, Funayama S, Tanahashi Y, Ichikawa S, Goshima S: Hepatic extracellular volume fraction obtained by dual-energy CT: a comparison of 3 and 5 minute delayed phases and correlation with clinical data. Br J Radiol. 2025 Apr 12, in press.
5. Miyake K, **Ozaki K**, Maehigashi A, Yamada S: Adjusting Doctor's Reliance on AI Through Labeling for Training Data and Modification of AI Output in a Muscle Tissue Detection Taske. 837-844, 2025
6. Komura K, **Ozaki K**, Yamada S: Robot can reduce superior's dominance in group discussions with human social hierarchy. Proceedings of the 12th International Conference on Human-Agent Interaction 242-249, 2024.