

広島市立大学審査博士学位論文

生成型 Q 空間学習を用いた拡散尖度推定

令和 5 年 3 月

広島市立大学大学院

情報科学研究科 博士後期課程

情報科学専攻

佐々木 公

論文要旨

現在の医療現場における疾患の診断や治療効果判定のために MRI (magnetic resonance imaging) は欠かせない画像法となっている。MRI では主に目に見える形態的な情報が得られるが、拡散 MRI と呼ばれる手法では生体内の水分子の拡散を反映した拡散強調像を用いて脳の白質線維などの目に見えない微細な構造の情報を得ることができる。拡散 MRI にはいくつかの手法があり、その一つに水分子の拡散の確率分布における非ガウス性を定量化できる拡散尖度画像法 (diffusional kurtosis imaging: DKI) がある。DKI では非ガウス性の指標となる拡散尖度 K を用いた脳疾患の診断における有用性が報告されている。これまで DKI において K を推定するには、一般に複数の拡散強調像の信号値から DKI 信号値モデルの式にフィッティングする方法が主流であった。また、フィッティングには最小二乗法を用いたフィッティング (least-squares fitting: LSF) が用いられてきた。しかし、LSF による K の推定は、拡散強調像に含まれるノイズの影響を受けやすく、推定された K の値に画像の信号対雑音比 (signal-to-noise ratio: SNR) に依存した誤差やバイアスが発生する。

著者らは K 推定における誤差やバイアスの低減のために、生成型 Q 空間学習 (synthetic Q-space learning: synQSL) を用いた研究を行っており、これまでの脳を対象とした実験において LSF と比較して優れた頑健性が得られている。生成型 Q 空間学習 (synQSL) は、フィッティングではなく深層学習を用いた推定法であり、学習に合成データを使用するため、さまざまなバリエーションの学習データを大量に作成できるメリットがある。この学習データの信号値にノイズを加えることにより頑健な推定が可能となる。著者らが以前に行った合成データを用いた実験では、synQSL による K 推定は、テストデータの信号値のノイズ量と学習データの信号値のノイズ量が一致した場合に最も頑健であった。つまり、臨床において頑健な推定のためには、拡散強調像のノイズ量に一致した学習データを用いれば良いことになるが、拡散強調像に含まれるノイズ量を正確に推定することはできない。そのため、synQSL による K 推定では臨床現場に存在するさまざまなノイズ量のデータに対応するために、異なるノイズ量の学習データを複数用意するなどが必要になる。ただし、その推定値にも学習データに加えるノイズ量に依存したバイアスが発生する。著者らは、そのバイアスを補正するために、LSF により推定された K の値を参考情報にする方法を提案した。しかし、前述のように LSF による推定 K 値にも拡散強調像の SNR に依存したバイアスが発生するため、synQSL による K 推定およびそのバイアス補正に関する異なるノイズ量のデータを用いた評価が必要である。

本研究では、synQSL による K 推定の頑健化および臨床応用を目的とし、以下の 3 項目について検討した。最初の検討では、synQSL における K 推定のバイアス補正のための参考情報に使用する LSF による推定値に関するバイアスを調べるために、SNR の異なるデータを用いて LSF による K 推定におけるバイアスを評価した。異なる SNR の合成データと脳の実画像データを用いた実験の結果、LSF による推定 K 値は拡散強調像の SNR が低いほど過大評価されることが定量的に示された。また、その推定 K 値バイアスは SNR だけでなく K の真値にも依存することがわかった。この結

果により, synQSL による推定 K 値に対するバイアス補正の改善に基づく推定の精度向上が期待できる。

次の検討では, synQSL の臨床応用のために, 異なるノイズ量のデータを用いて synQSL により推定された K およびその補正結果における, 外れ値を含む誤差を評価した。その結果, ノイズ量の不明な臨床画像での K の推定において, バイアス補正ありの synQSL は LSF やバイアス補正なしの synQSL と比較して頑健で誤差の小さい推定法であった。つまり, synQSL による K 推定におけるバイアス補正は, 推定の頑健性を向上させることがわかった。また, synQSL による K 推定では, イメージングアーチファクトなどノイズ以外が原因の推定誤差も抑制されることが示唆された。

最後の検討では, synQSL による K 推定のさらなる頑健性の向上のために, 低 SNR の画像に対するデノイズングに着目した。そこで, 拡散強調像に対するデノイズングが K 推定に与える影響を評価した。そして, 拡散強調像に対するデノイズングは, LSF および synQSL による K 推定の頑健性を向上させることを確認した。また, デノイズング後の K 推定においても, synQSL が LSF よりも頑健な方法であることがわかった。さらに, 拡散強調像に対するデノイズングを組み合わせた synQSL では, ノイズ量の異なる学習データを複数用意することなく 1 種類のノイズ量の学習データで, 臨床現場に存在する異なる SNR のデータに対応できることが示唆された。

DKI を含む拡散 MRI では脳を対象とする場合が多い。それは, 動きの影響を受けやすい MRI にとって, 脳は動きが少なく固定も容易な部位である上, 推定対象になる拡散強調像の SNR が他の部位に比べるとやや高いためである。しかし, 脳を対象とした K 推定でも, 拡散強調像の低 SNR による DKI の低頑健性が臨床応用の妨げになっている。その点では, 本研究で用いた拡散強調像に対するデノイズングを組み合わせた synQSL による K 推定は, より頑健性が高く, 脳疾患における DKI の臨床応用に大きく貢献すると考えられる。また, これまで低 SNR の画像となるため DKI が困難であった脳疾患以外の部位でも臨床応用できる可能性がある。例えば, 肝臓では呼吸による動きがあり息を止めての検査となる。そのため, 撮像可能な時間が十数秒程度しかなく, SNR が低くアーチファクトも多い画像になる。また, 乳腺では脂肪が多く測定対象の水分子が少ないため, SNR が低い画像となる。これらの部位に関しても synQSL による K 推定に拡散強調像に対するデノイズングを組み合わせることで, 推定の頑健性の向上やイメージングアーチファクトによる誤差の減少が可能となる。拡散強調像に対するデノイズングを組み合わせた synQSL による K 推定は, 日常診療において多くの病変の診断に役立つことが期待される。

目次

第 1 章 はじめに	1
1.1. MRI.....	1
1.1.1. 原理.....	1
1.1.2. 信号収集および画像再構成.....	3
1.2. 拡散 MRI.....	4
1.2.1. 拡散強調像.....	5
1.2.2. 拡散強調像の Stejskal-Tanner 信号値モデル.....	6
1.2.3. Q 空間.....	7
1.3. 拡散尖度画像法.....	10
1.3.1. 概要.....	10
1.3.2. 最小二乗法フィッティングによる拡散尖度推定の問題.....	11
1.3.3. 拡散尖度推定の頑健化.....	12
1.4. 研究目的.....	13
第 2 章 方法と対象データ	14
2.1. 概要.....	14
2.2. 最小二乗フィッティングによる拡散尖度推定.....	15
2.3. 生成型 Q 空間学習による拡散尖度推定.....	16
2.3.1. 合成学習データの作成.....	16
2.3.2. ディープニューラルネットワークの構造と学習.....	18
2.3.3. 学習ノイズ比に関するこれまでの知見.....	19
2.3.4. 推定値バイアスの補正.....	21
2.4. 対象 DWI データ.....	22
2.4.1. 実画像データ.....	22
2.4.2. 合成テストデータ.....	24
第 3 章 最小二乗フィッティングバイアスの定量評価	26
3.1. 目的.....	26
3.2. 実験方法.....	27
3.3. 結果.....	28

3.3.1. ヒストグラムと RMSE	28
3.3.2. Kの分布評価	31
3.4. 考察.....	33

第 4 章 生成型 Q 空間学習におけるバイアス補正 **35**

4.1. 目的.....	35
4.2. 実験方法.....	36
4.3. 結果.....	37
4.3.1. 合成データにおける推定の外れ値率	37
4.3.2. 合成データにおける推定値の RMSE.....	38
4.3.3. 実画像データにおける推定K画像の評価	39
4.3.4. 実画像データにおける推定の外れ値率	42
4.3.5. 実画像データにおける推定の RMSE.....	44
4.4. 考察.....	45

第 5 章 拡散尖度推定に対する DWI デノイジングの効果 **47**

5.1. 目的.....	47
5.2. 方法.....	48
5.2.1. デノイジング法.....	48
5.2.2. 実験方法.....	49
5.3. 結果.....	51
5.3.1. 学習ノイズ比の評価.....	51
5.3.2. 視覚評価.....	54
5.3.3. 全脳のK値の定量評価	55
5.3.4. ROI 内のK値の定量評価	57
5.4. 考察.....	58

第 6 章 おわりに **59**

6.1. 全体のまとめ.....	59
6.2. 今後の展望と課題	61

謝辭	62
略語一覽	63
参考文献	65
研究業績	69

第1章 はじめに

1.1. MRI

1.1.1. 原理

MRI (magnetic resonance imaging) は、磁場と電磁波により生体内を画像化し、さまざまな病気の発見や診断に用いられる画像法である。人体に使用される MRI は、水素原子の原子核すなわちプロトンを対象としている。プロトンはスピと呼ばれる自転をしており (Fig. 1.1(a)), 右ねじの進む方向に磁場が発生する [1]。このスピンによる磁気的な物理量はベクトルで表現され、磁気モーメントと呼ばれる (Fig. 1.1(b))。しかし生体内に多く存在するプロトンの磁気モーメントは等方向に分布しているため、通常の状態では磁気モーメントの総和は 0 であり、生体内に正味の磁化は生じていない (Fig. 1.2(a))。一方、MRI 装置などの静磁場内に入ると、それまで等方向に分布していた磁気モーメントは、静磁場方向と対側方向に向くものの二つに分かれる (Fig. 1.2(b))。それぞれの磁気モーメントは異なるエネルギー状態であり、その数はわずかに静磁場方向を向くスピが多い。そのため、磁気モーメントの総和である磁化ベクトルが静磁場方向に生じる。

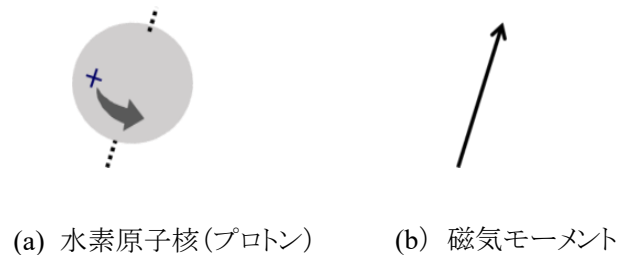


Fig. 1.1 水素原子核 (磁気モーメント)

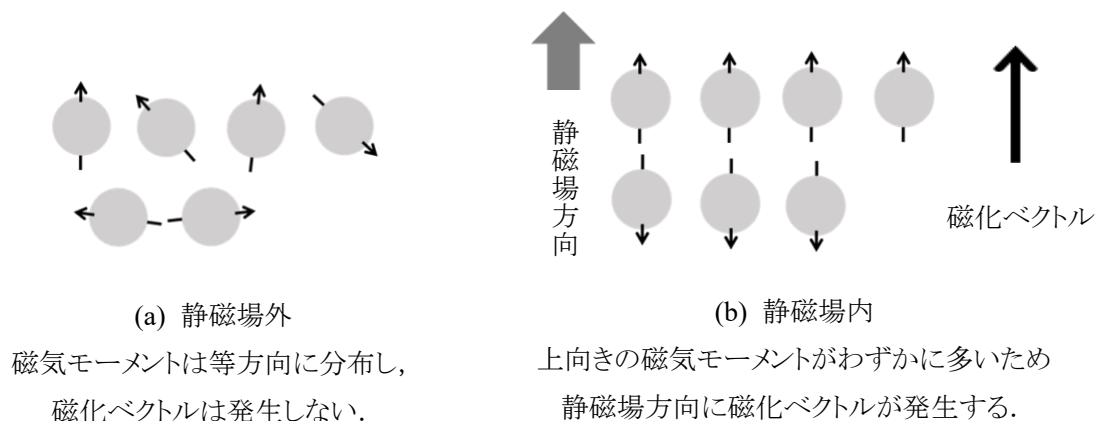


Fig. 1.2 磁場内外でのプロトンの挙動

静磁場内のプロトンは、前述のとおり磁気モーメントが静磁場方向とその反対方向に向くものに分離されるが、さらに静磁場方向を軸に歳差運動を始める。歳差運動する角周波数 ν_0 [MHz]は、次のラーモア方程式で表される。

$$\nu_0 = \gamma B_0 \quad <1.1.1 >$$

ここで、 γ [MHz/T]は磁気回転比と呼ばれる原子固有の定数である。水素原子の磁気回転比は約42.6 MHz/Tである。 B_0 [T]は静磁場強度である。静磁場内でそれぞれのプロトンは、同じ周波数で歳差運動しているが、位相が分散した状態である。このとき、磁気モーメントの総和である磁化ベクトルは静磁場方向を向いている。そこに、歳差運動と同じ角周波数の RF (radio frequency) パルスと呼ばれる電磁波を印加すると共鳴現象が起こり、歳差運動しているプロトンの位相は揃いはじめられる。これを核磁気共鳴(nuclear magnetic resonance: NMR)現象と呼ぶ。NMR現象が起こると、歳差運動するプロトンの位相が揃うだけでなく、同時にプロトンが RF パルスからエネルギーを吸収し、下向きの磁気モーメントを増加させる。この NMR における磁化ベクトルのふるまいを三次元座標で表したものを Fig. 1.3 に示す。静磁場(z 軸)方向だけであった磁化ベクトルは、座標中心から z 軸方向を見た場合に反時計回りでらせん状に回転しながら xy 平面に倒れる。この現象は励起と呼ばれる。RF パルスが切られると、エネルギーを放出しながら、時計回りでらせん状に回転しながら元のエネルギー状態に戻る。これは緩和と呼ばれる。MRI は、この緩和の起こるタイミングで信号を収集して画像を得ることができ、各組織におけるプロトンの密度や緩和の速さが画像のコントラストになる。

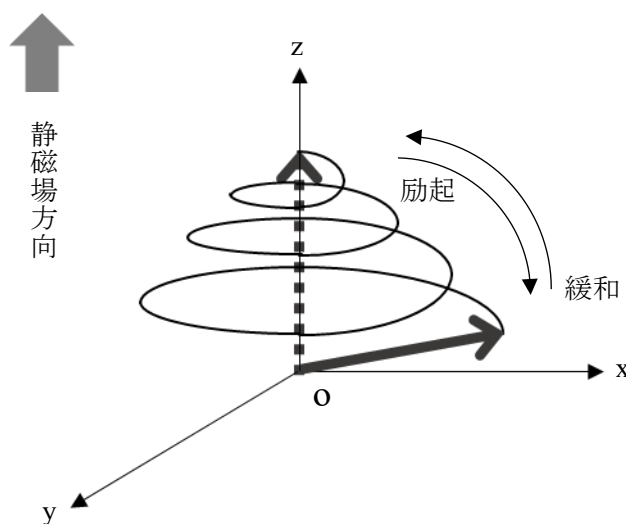


Fig. 1.3 NMR 現象における緩和と励起
(励起と緩和における磁化ベクトルの振る舞い)

1.1.2. 信号収集および画像再構成

MR 信号の測定法の一つにスピネコー (spin echo: SE) 法[2]がある。スピネコー (SE) 信号は、静磁場内のプロトンに 2 種類の RF パルスを印加することにより発生する。SE 法のパルスシーケンス (RF パルスなどを印加するタイミングが時系列で記述されたもの) を Fig. 1.4 に示す。ここで、磁化ベクトルを 90° 倒す (励起する) RF パルスを 90° RF パルス、 180° 倒すものを 180° RF パルスという。SE 法では 90° RF パルスを印加後に 180° RF パルスを印加すると、SE 信号を計測できる。これを繰り返すことで、MR 画像に必要な信号が取得できる。 90° RF パルスから次の 90° RF パルスまでの間隔を繰り返し時間 (repetition time: $]R$)、 90° RF パルスから MR 信号のピークまでの時間をエコー時間 (echo time: $]E$) という。この $]R$ と $]E$ の長さを変化させることで MRI の画像コントラストを得る。短い $]R$ と短い $]E$ の組み合わせで $]1$ 強調像が、長い $]R$ と長い $]E$ の組み合わせで $]2$ 強調像が得られる。例えば、 $]R=500\text{ msec}$ と $]E=10\text{ msec}$ では $]1$ 強調像、 $]R=4000\text{ msec}$ と $]E=100\text{ msec}$ では $]2$ 強調像となる。

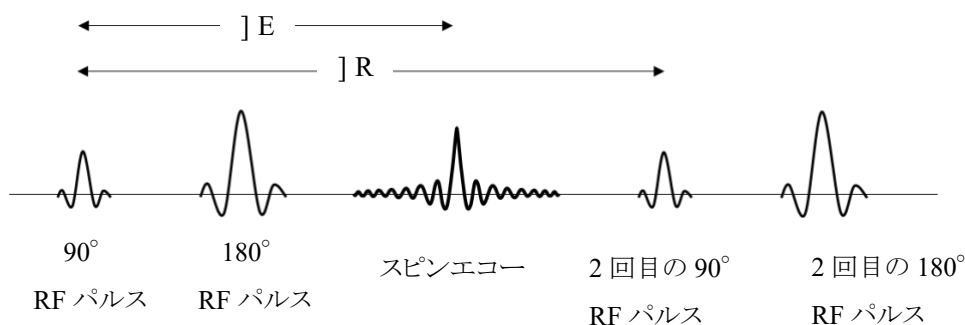


Fig. 1.4 スピネコー法のパルスシーケンス

スピネコー (SE) 信号の空間的な位置を特定するために、傾斜磁場を用いた空間エンコーディングが行われる。傾斜磁場は、静磁場強度が均一な状態から距離に応じて比例した強度をもつ磁場空間を作る。その静磁場強度に応じて式<1.1.1>で示したように、歳差運動するプロトンの周波数が変わる。つまり、空間的な位置に応じて歳差運動の周波数・位相が変化する。その傾斜磁場を空間座標 x, y, z に用いることで、画像上の x, y, z である周波数方向、位相方向、スライス方向の信号を得る。スライス方向の傾斜磁場は RF パルスを印加するタイミングで印加され、RF パルスの周波数に一致した断面のプロトンだけに共鳴現象が起きる。つまり、スライス方向の傾斜磁場によりスライス断面が決定される。周波数方向の傾斜磁場は信号収集時に、位相方向の傾斜磁場は信号収集前に印加される。得られた信号を各方向の周波数・位相の差異ごとに k 空間と呼ばれる周波数空間にデータを埋める。この k 空間のデータをフーリエ変換することにより MR 画像が取得できる。

1.2. 拡散 MRI

拡散 MRI は, MR 画像の一つである拡散強調像 (diffusion weighted image: DWI) [3]を使用して微細な生体構造などを表現する手法である[4]. 拡散 MRI には, 単純なモデルである Stejskal-]anner 信号値モデル[5]や拡散の異方性を扱う拡散テンソル画像法 (diffusion tensor imaging: DTI) [6]があり, 臨床現場で広く利用されている. その他にも拡散の非ガウス性を定量化する拡散尖度画像法 (diffusional kurtosis imaging: DKI) [7], 拡散による水分子の分布を確率密度関数として計算可能な Q 空間画像法 (Q-space imaging: QSI) [8]および脳神経線維構造を描出するより複雑なモデルである NODDI (neurite orientation dispersion and density imaging) [9]などがある. この節では拡散強調像について述べた後, Stejskal-]anner 信号値モデル, Q 空間の順に述べる. なお, 本研究で扱う拡散尖度画像法については 1.3 節で述べる.

1.2.1. 拡散強調像

MR 画像の一つに拡散強調像 (DWI) があり, 空間エンコーディングとは別の傾斜磁場により水分子の拡散を捉えて画像化する. 水分子の拡散は, 水分子がブラウン運動によりランダムな動き (random walk) をしながら広がる現象である (Fig. 1.5). 拡散する水分子の移動 (変位) の距離の指標は, 平均二乗変位が用いられる. 水分子が拡散の計測時間 t_{dif} [s] の間に変位した距離を x [mm] とすると, 平均二乗変位 $\langle x^2 \rangle$ は, 次の Einstein-Smoluchowski の式により表される.

$$\langle x^2 \rangle = 2Dt_{dif} \quad \text{<1.2.1>}$$

ここで, D [mm²/s] は拡散係数で拡散のしやすさを表す. 式<1.2.1>は水分子がコップの中の水のように自由に動き回る場合にのみ成立する. このような拡散は自由拡散と呼ばれ, 変位 x に関する確率密度関数 (probability density function: PDF) は正規分布となる (Fig. 1.6).

MRI による水分子の拡散の計測は, スピンエコー (SE) 法の 180° RF パルスに強度の同じ傾斜磁場を挟むように加える Stejskal-anner 法 [5] が一般的に用いられる (Fig. 1.7). この水分子の拡散を検出するための傾斜磁場は, motion probing gradient (MPG) と呼ばれる. 静止した水分子は, 最初の MPG によりプロトンの歳差運動の位相がずれるが, 2 回目の傾斜磁場により位相が戻されるため, SE 信号を保ったままである. 一方, 移動 (拡散) する水分子は, 2 回目の傾斜磁場で位相が戻されず SE 信号が低下する. つまり, 拡散する水分子を多く含むボクセルではより低信号となる. 反対に拡散の低下した水分子を多く含むボクセルでは高信号となる. DWI は水分子の拡散の MPG による影響が加わった画像コントラストとなる.

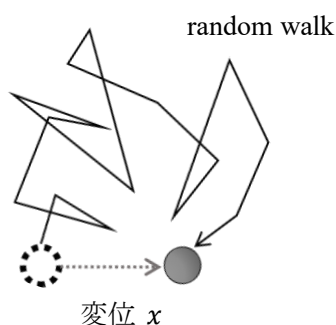


Fig. 1.5 水分子の拡散

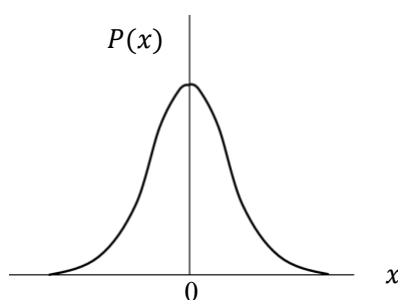


Fig. 1.6 正規分布する変位の確率密度関数

1.2.2. 拡散強調像の Stejskal-Tanner 信号値モデル

Stejskal-Tanner 法における DWI の信号値 S と拡散係数 D の関係は、次の信号値モデルの式により表される。

$$S(b) \cong S_0 \cdot \exp(-bD) \quad <1.2.2>$$

ここで、 $b[\text{sTmm}^2]$ は b 値と呼ばれ、MPG による拡散強調の程度を表す。 $S(b)$ は強さ b で MPG を印加した場合の信号値、 S_0 は MPG を印加しない場合 ($b=0$) の基準信号値である。また、 b は以下の式で表される。

$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad <1.2.3>$$

$\gamma[\text{MHzT}^{-1}]$ はプロトンの磁気回転比、 $G[\text{Tmm}^{-1}]$ は MPG の大きさ、 $\delta[\text{s}]$ は MPG の印加時間、 $\Delta[\text{s}]$ は一対の MPG の間隔である (Fig. 1.7)。

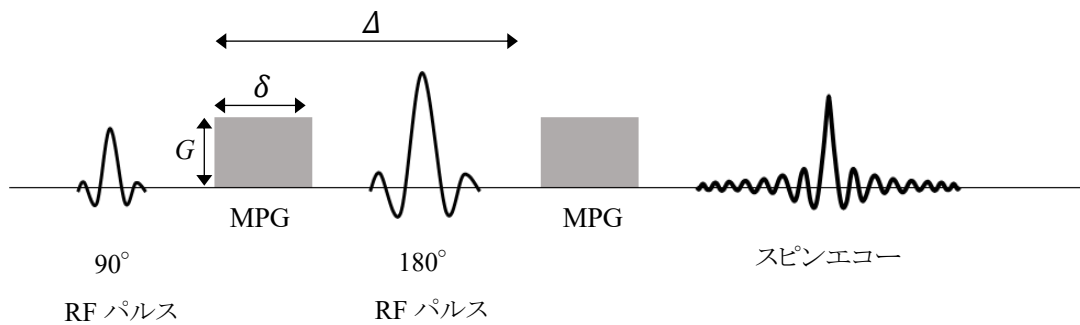


Fig. 1.7 Stejskal-Tanner 法のパルスシーケンス

1.2.3. Q 空間

前述の Einstein-Smoluchowski の式や Stejskal-Janner 法による信号値モデルの式は「水分子の拡散の確率密度関数は正規分布する」ということが前提である。しかし、生体内では水分子が障壁なく自由に拡散する(拡散の確率密度関数が正規分布する)組織や病変は限られる。多くの組織では、細胞外液や細胞内液などの水分子が対象であり、細胞壁や細胞内小器官により移動が制限される。また、脳神経線維のように線維の方向には拡散しやすいが、垂直な方向には拡散が制限されるような組織もある。このように水分子が自由に拡散するのではなく、障壁や物質により水分子の動きが制限される場合の拡散は制限拡散と呼ばれる。制限拡散では、確率密度関数が正規分布から外れた分布となる。この分布を拡散 MRI により表現する概念(データ空間)のひとつが Q 空間である。

一次元の Q 空間は、DWI における MPG を加えた場合の信号値 $S(b)$ と MPG を加えない場合の信号値 S_0 の比である信号減衰比 $E(b) = S(b)/S_0$ に関して、 b 値を q 値に変換して並べた空間である。MPG の影響の強さ q は、以下の式により定義される。

$$q = \frac{\gamma G \delta}{2\pi} \quad <1.2.4>$$

また、 q と b は次式の関係にある。

$$b = 4\pi^2 q^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad <1.2.5>$$

ここで、 $\Delta - \delta/3$ を拡散計測時間 t_{dif} と呼び、この間に移動した水分子の拡散が計測される。実際の DWI の撮像では、撮像パラメタを q 値ではなく b 値として設定し、次式により計算時に b 値を q 値に変換する。

$$q = \frac{\sqrt{b}}{2\pi\sqrt{t_{dif}}} \quad <1.2.6>$$

また、Q 空間の信号減衰比曲線をフーリエ変換したものが水分子の拡散の確率密度関数である (Fig. 1.8)。一次元の Q 空間では、 S_0 画像と複数の $b(q)$ 値による DWI の信号値を用いるが、三次元の Q 空間では、さらに複数の MPG 方向による DWI を組み合わせる。複数方向の MPG による DWI の信号値は、原点を起点として長さが q で方向が MPG の方向と一致するようなベクトル \mathbf{q} に対応させることができる。

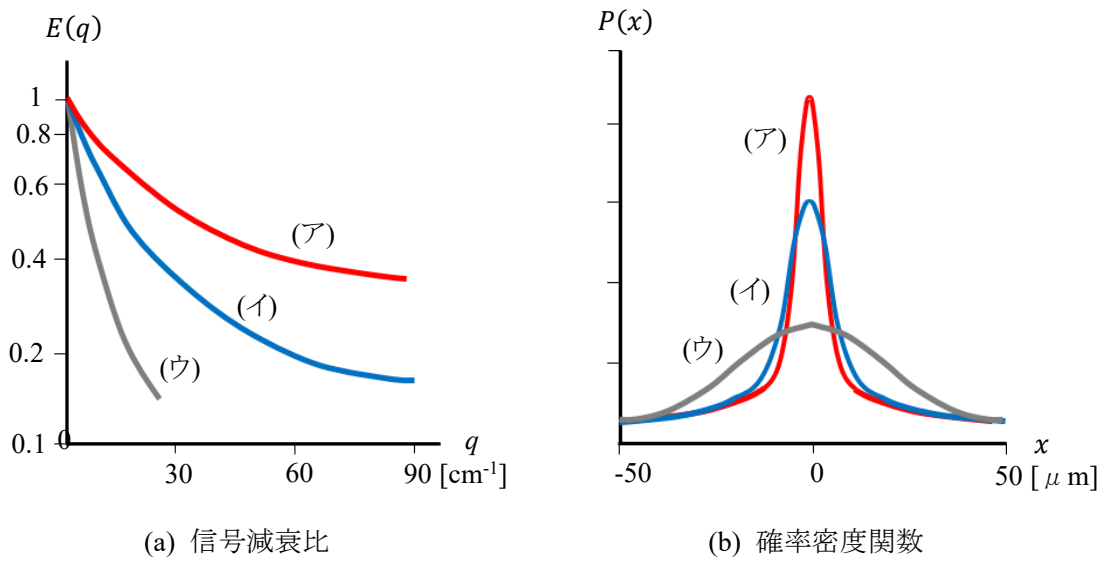


Fig. 1.8 信号減衰比 $E(q)$ と確率密度関数 $P(x)$ (文献[10]の図を一部改変)
 (a)の信号減衰比曲線(ア), (イ), (ウ)をフーリエ変換したものが(b)である.

三次元の Q 空間は, MPG の各方向と対応させたベクトル \mathbf{q} に対する信号値 $S(\mathbf{q})$ を S_0 で除した信号減衰比 $E(\mathbf{q})$ が埋められる. つまり, あるボクセルの Q 空間は, \mathbf{q} 値が 0 ($E(\mathbf{q})$ は 1)を原点とし, 原点から MPG の方向に距離 q で $E(\mathbf{q})$ を対応させたものである(Fig. 1.9). すなわち, Q 空間の x', y', z' 方向は, 実空間における x, y, z の各方向に一致する. また, 前述のように Q 空間の信号減衰比曲線をフーリエ変換したものが実空間における水分子の拡散の確率密度関数である. 実空間での原点は拡散による水分子の変位の中心, すなわち各画素の中心と考えることができる.

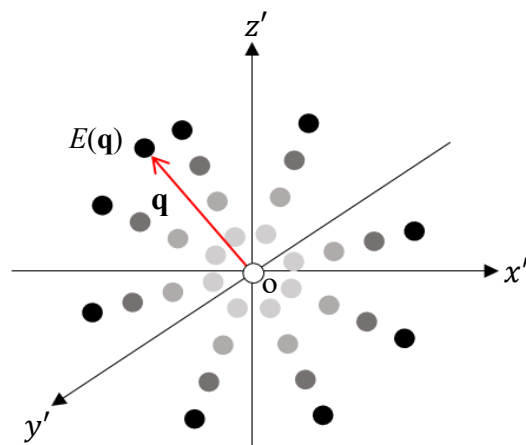


Fig. 1.9 あるボクセルの Q 空間の例
 信号減衰比 $E(\mathbf{q})$ がベクトル \mathbf{q} の位置に対応する.

MRI 装置から取得した DWI の信号減衰比 $E(\mathbf{q})$ を対応させた Q 空間は、疎なデータ空間であるが、放射基底関数(RBF)などを用いた補間[11]により、密なデータの Q 空間を推定することが可能である。さらに、密な空間から異なる DWI を補間前より多く再構成することができる (Fig. 1.10)。Q 空間補間による再構成は、さらに複雑な拡散 MRI の解析モデルを少種類の DWI で計算できる可能性がある[12]。

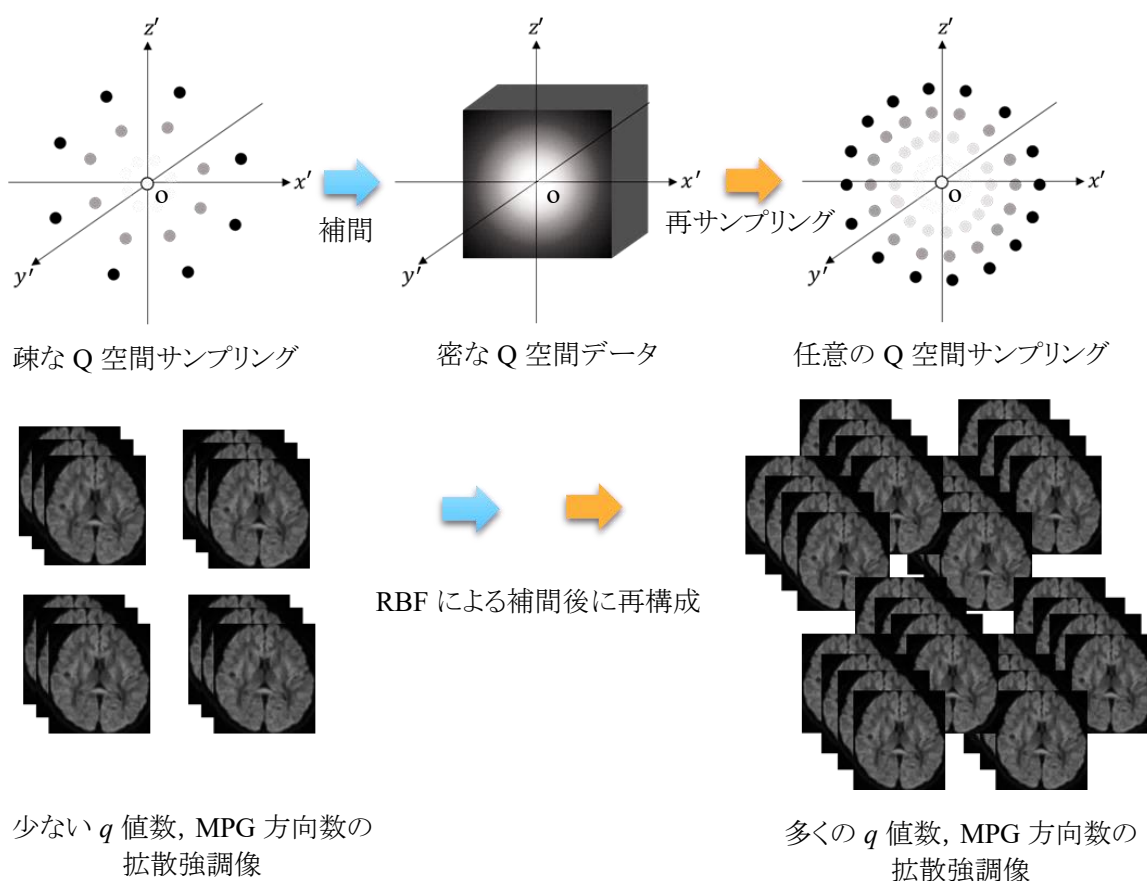


Fig. 1.10 Q 空間補間を用いた少種類から多種類の拡散強調画像への再構成

1.3. 拡散尖度画像法

1.3.1. 概要

拡散尖度画像法 (diffusional kurtosis imaging: DKI) は、複数の拡散強調像 (DWI) を用いて水分子の拡散の非ガウス性を定量化できる[7]. 前述 (1.2.3 項) のように生体内での水分子の確率密度関数は正規分布ではなく様々な要因で変化する. その分布が正規分布からどれだけ逸脱しているかを数値化したものが拡散尖度 (diffusional kurtosis: K) である. 尖度は、確率密度関数の特徴を表現する統計量の一つで、確率分布が正規分布の場合に 0, 鋭いピークかつ長い裾野を持つ場合には大きくなる. しかし、拡散尖度 K の変化が組織の成分や構造の変化にどう関係するかを直感的に判断することは難しい.

拡散強調像 (DWI) から K を求めるには、式<1.2.2>に b 値に関する二次の項を追加した DKI 信号値モデルの式を用いる.

$$S(b) \cong S_0 \cdot \exp\left(-bD + \frac{1}{6}b^2D^2K\right) \quad <1.3.1>$$

この DKI 信号値モデルの式に複数の b 値による DWI の信号値をフィッティングして拡散係数 D と拡散尖度 K を推定する.

DKI で三次元の構造を把握する場合には、複数方向に対して MPG が必要であり、それぞれの MPG 方向の DWI から推定された K すなわち一次元の DKI 信号値モデルにより推定された K から三次元の拡散尖度が推定される. 三次元の拡散尖度の定量値として各 MPG 方向の K を平均した MK (mean kurtosis), DK] (diffusion kurtosis tensor) から算出される線維の方向および垂直な方向の拡散尖度である AK(axial kurtosis) および RK(radial kurtosis) などが使用される. これらの定量値により、さまざまな脳疾患に対して臨床的な有用性を示唆する報告がある. 脳梗塞に関して、DKI パラメタが軸索の構造変化を反映するとされ[13][14], その他にアルツハイマー病[15][16], パーキンソン病[17], 側頭葉てんかん[18]の診断におけるその有用性が報告されている.

単一 MPG 方向の DWI における DKI パラメタ推定には、一般に最小二乗法を用いたフィッティング (least-squares fitting: LSF) が使用される. LSF による推定において、三つの b 値の場合は、単純な閉形式解により一意に解が決まる[19]. 三つを超える b 値の場合には、Levenberg-Marquardt 法などの数値解法が使用される[7]が、閉形式解による方法も提案されている[20]. また、 K を Q 空間画像法 (Q-space imaging: QSI) による確率密度関数から推定する方法もある[8]が、QSI では最大約 $10,000 \text{ sTmm}^2$ までの 10 種類以上の b 値が必要である. その点、DKI は $2000\sim 3000 \text{ sTmm}^2$ までの最低 3 種類以上の b 値で良いため、QSI よりも計算コストが低い[21]. 一般に、三次元の DKI の撮像時間は 15 分程度であるが、多くの b 値の DWI が必要な QSI では DKI よりも約 3 倍時間がかかるため臨床的に適さない.

1.3.2. 最小二乗法フィッティングによる拡散尖度推定の問題

LSF による K の推定では, DWI の信号対雑音比(signal-to-noise ratio: SNR)が低い場合に生体内水分子の拡散の範囲から大きく逸脱する外れ値が増加する. ここで, Fig. 1.11 に単一 MPG 方向(anterior-posterior: AP)の積算回数(number of excitation: NEX)の異なる DWI から LSF により推定された K 画像の例を示す. NEX は撮像のパラメタで, 多いほど SNR の高い(ノイズの少ない)画像となる. これらの K 画像(特に少ない NEX の画像)では, 負のピクセル値や, より高いピクセル値が推定の外れ値であり画像上の黒点や白点として観察される. K が負になる外れ値は, 中間的な b 値でノイズの影響により信号値が高く計測され, b 値に対する対数信号減衰比の曲線が上に凸となる場合に起きる. 反対に正で高い外れ値は, 高い b 値でノイズにより信号値が高く計測された場合に起きる. また, LSF はガウス分布ノイズを想定した推定法のため, ライス分布ノイズを多く含む DWI でノイズ量に依存する推定値バイアスが発生する[19][22]. 特に, K はノイズの影響を受けやすく, そのバイアスが大きい. また, DKI 以外の拡散 MRI でも, 低 SNR が定量値に影響を与えることが知られている[23].

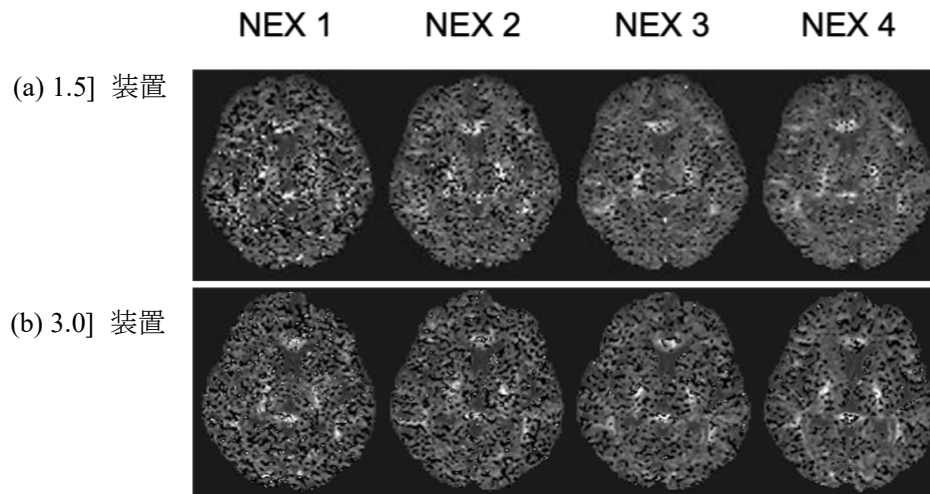


Fig. 1.11 積算回数(NEX)の異なる DWI から LSF により推定された K 画像

1.3.3. 拡散尖度推定の頑健化

ノイズを多く含む DWI における K 推定の頑健化のアプローチには、大別して二つある。一つ目は、より頑健な推定法を用いる方法で、二つ目は、前処理として DWI にデノイズングを用いる方法である。より頑健な推定法として、Jensen らは K の上限値と下限値をもうける方法を提案した[19]。また、Veraart らはライス分布ノイズを想定した制約つき最尤推定を考案した[22]。しかし、この Veraart らの方法は画像の背景(空気領域)からノイズを推定する必要があり、パラレルイメージングが主流である現状では、背景からノイズを正確に推定できない[24]ため実用的でない。二つ目のデノイズングを用いる方法には、非局所平均フィルタ[25]、局所主成分分析[26]、Marchenko-Pastur 分布による主成分分析[27]などがある。近年では、MRI 装置内で deep learning-based reconstruction と呼ばれるデノイズングを含む再構成も可能となっており、拡散 MR パラメタの推定の精度向上が期待される[28]。

近年、 K の推定に深層学習を用いる方法が報告されている。Golkov らは、DWI から K を含む拡散 MRI のパラメタを深層学習により推定する Q 空間学習 (Q-space learning : QSL) を提案し、良好な結果を得た[29]。しかし、QSL は学習データに臨床画像を用いるため、大量かつバリエーションの多い学習データを準備することが難しく、病変をどこまで反映できるか不明である。よって、ディープニューラルネットワーク (deep neural network: DNN) の学習に合成データを用いる生成型 Q 空間学習 (synthetic Q-space learning: synQSL) が提案された[30][31]。この方法は学習に臨床画像ではなくノイズを加えた信号値を含めたパラメタの合成データを用いるため、学習データを大量かつバリエーションも多く準備できるため、QSL の問題を解決できる可能性がある。

著者らは、synQSL を用いた K 推定に関する研究を行っており、これまでの研究で LSF による推定と比較して優れた頑健性が得られている。また、synQSL による K 推定では学習データの信号値に加えたノイズに依存したバイアスが発生するため、LSF による推定 K 値を参考情報にした補正法を提案した。しかし、前述(1.3.2 項)のように LSF による推定 K 値にも DWI の SNR に依存するバイアスが発生するため、そのバイアスについて検討する必要がある。また、synQSL を用いた異なる SNR の DWI における K 推定およびそのバイアス補正の頑健性に関する評価が行われていないのが現状である。

1.4. 研究目的

本研究では、生成型 Q 空間学習 (synQSL) を用いた拡散尖度 K 推定の頑健化と臨床応用を目的とし、以下の 3 項目について検討した。なお、本論文での頑健化とは K 推定における外れ値を含む誤差およびバイアスの抑制である。また、本研究の対象は一次元の K とする。これは、三次元の拡散尖度は複数方向の一次元の K から計算されており、一次元の K の頑健性が重要なためである。

(1) 最小二乗フィッティングバイアスの定量評価

synQSL による K 推定では、学習データに加えるノイズの量に依存するバイアスが発生するため、最小二乗法を用いたフィッティング (LSF) による推定値を参考にして補正を行う。しかし、前述 (1.3.2 項) のように LSF により推定された K の値には、拡散強調像 (DWI) の信号対雑音比 (SNR) に依存する誤差およびバイアスが発生する。この誤差やバイアスを抑制できれば、synQSL に対するバイアス補正の精度向上が期待される。そこで、LSF により推定された K の誤差やバイアスの定量評価に着目する。本章では、synQSL により推定された K の値に対するバイアス補正の改善に基づく推定値の頑健化のために、LSF による K 推定を定量的に評価する。

(2) 生成型 Q 空間学習におけるバイアス補正

項目(1)では LSF による K 推定の誤差およびバイアスを定量的に評価した。synQSL による K 推定における学習データに加えるノイズ量に依存するバイアスの補正は、LSF による推定値を参考に行っている。そのため、バイアス補正ありの synQSL による K 推定においても異なる SNR のデータを用いて検証する必要がある。本章では、synQSL による K の推定およびそのバイアス補正について、LSF による K の推定と比較し評価する。

(3) 拡散尖度推定に対する DWI デノイジングの効果

項目(2)では、syn QSL による K の推定およびバイアス補正について LSF と比較し評価した。しかし、項目(1)で示すように synQSL におけるバイアス補正で参考にする LSF による推定値にも誤差やバイアスが発生する。そこで、低 SNR の DWI における K 推定の頑健化のアプローチ (1.3.3 項) の一つであるデノイジングに着目する。本章では、DWI に対するデノイジングが synQSL による K 推定に与える影響を評価する。

なお本論文では、第 2 章で方法と対象データについて、第 3 章、第 4 章、第 5 章でそれぞれ上記 3 項目の検討結果について記述する。最後に本論文のまとめを第 6 章で述べる。

第2章 方法と対象データ

2.1. 概要

前章で述べたように、拡散尖度画像法(DKI)では、これまで一般にMRIで撮像された複数の b 値による拡散強調像(DWI)の信号値をボクセルごとにDKI信号値モデルの式にフィッティングして拡散係数 D や拡散尖度 K を推定する方法が主流であった。また、フィッティングは最小二乗法を用いたフィッティング(LSF)により行われてきた。本研究で用いる生成型Q空間学習(synQSL)では、フィッティングではなくDKI信号値モデルに基づくパラメタの合成データを学習させたディープニューラルネットワーク(DNN)による回帰を用いて D や K を推定する(Fig. 2.1)。

本章では、最小二乗法を用いたフィッティングおよび生成型Q空間学習による拡散尖度の推定方法について述べたあと、本研究における対象データについて述べる。

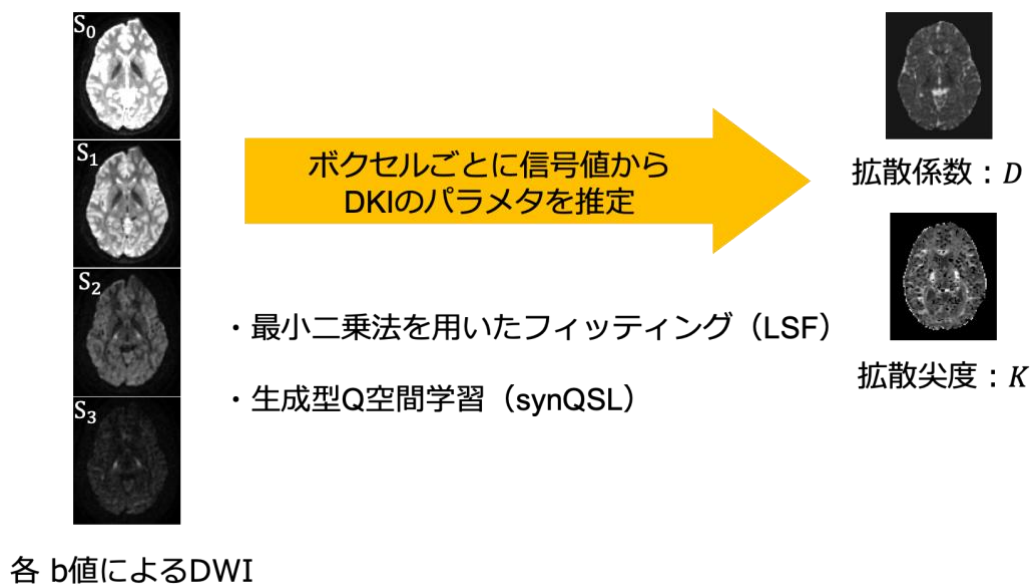


Fig. 2.1 LSF および synQSL による拡散尖度推定の概略

synQSL では DKI 信号値モデルに基づくパラメタの合成データにより学習した DNN を使用する。

2.2. 最小二乗フィッティングによる拡散尖度推定

本研究では, 生成型 Q 空間学習 (synQSL) による拡散尖度 K 推定について詳細な検討を行うが, その比較対象として最小二乗法を用いたフィッティング (LSF) による推定結果を用いた. DKI 信号値モデル (1.3.1 項) における LSF によるパラメタ推定では, N 個の b 値による DWI 撮像において, 使用した b 値が $b_\alpha (\alpha = 1 \dots N)$ の場合の測定信号値を S_α とすると次の目的関数 J を最小化する D, K, S_0 を求める.

$$J(D, K, S_0) \equiv \frac{1}{N} \sum_{\alpha=1}^N \left\{ S_0 \cdot \exp \left(-b_\alpha D + \frac{1}{6} b_\alpha^2 D^2 K \right) - S_\alpha \right\}^2 \quad <2.2.1>$$

この目的関数 J は, DKI 信号値モデルの信号値 $S(b_\alpha)$ と S_α との平均二乗誤差 (MSE) を表す. 計算には Levenberg-Marquardt 法などの数値解法が用いられるが, 本研究では以下の一般化閉形式解 [20] を使用した.

$$D = \frac{(\Lambda_{10}\Lambda_{40} - \Lambda_{20}\Lambda_{30})\Lambda_{01} - (\Lambda_{40} - \Lambda_{20}^2)\Lambda_{11} - (\Lambda_{10}\Lambda_{20} - \Lambda_{30})\Lambda_{21}}{2\Lambda_{10}\Lambda_{20}\Lambda_{30} + \Lambda_{20}\Lambda_{40} - \Lambda_{10}^2\Lambda_{40} - \Lambda_{20}^3 - \Lambda_{30}^2} \quad <2.2.2>$$

$$S_0 = \exp \left\{ \frac{(\Lambda_{10}\Lambda_{40} - \Lambda_{20}\Lambda_{30})D + \Lambda_{40}\Lambda_{01} - \Lambda_{20}\Lambda_{21}}{\Lambda_{40} - \Lambda_{20}^2} \right\} \quad <2.2.3>$$

$$K = 6 \frac{\Lambda_{30}D^{-1} + (\Lambda_{21} - \Lambda_{20} \log S_0)D^{-2}}{\Lambda_{40}} \quad <2.2.4>$$

ここで, Λ_{ij} は次式で定義される.

$$\Lambda_{ij} \equiv \left\{ \sum_{\alpha=1}^N b_\alpha^i \cdot (\log S_\alpha)^j \right\} \frac{1}{N} \quad <2.2.5>$$

2.3. 生成型 Q 空間学習による拡散尖度推定

2.3.1. 合成学習データの作成

生成型 Q 空間学習 (synQSL) は, DKI 信号値モデルに基づくパラメタの合成データを大量に学習させたディープニューラルネットワーク (DNN) を用いて拡散尖度 K を推定する. 学習のための合成データを作成する手順を Fig. 2.2 に示す. 最初に, ①DKI 信号値モデルに含まれるパラメタ S_0 , D , K を一様乱数で生成する. このときの D および K が学習における正解データである. 次に, ②作成した S_0 , D , K に加えて推定に使用する DWI と同じ b 値である b_1, b_2, b_3 を式<1.3.1>に代入し, ③各 b 値の信号値 S_1, S_2, S_3 を計算する. そして, ④ S_0 を含めた信号値 S に次式に示すライス分布ノイズを加えた信号値 S' を作成する.

$$S' = \sqrt{S^2 + N(0, \sigma)^2} \quad <2.3.1>$$

ここで, $N(0, \sigma)$ は平均 0, 標準偏差 σ のガウス分布ノイズである. 加えるノイズ量は, S_0 に対するノイズの標準偏差を学習ノイズ比 (training noise ratio:] NR) と定義する.

$$\text{TNR} = \frac{\sigma}{S_0} \quad <2.3.2>$$

以上のプロセスを繰り返し, 学習データセット ($D, K, S_0', S_1', S_2', S_3'$) を 10^5 サンプル作成する.

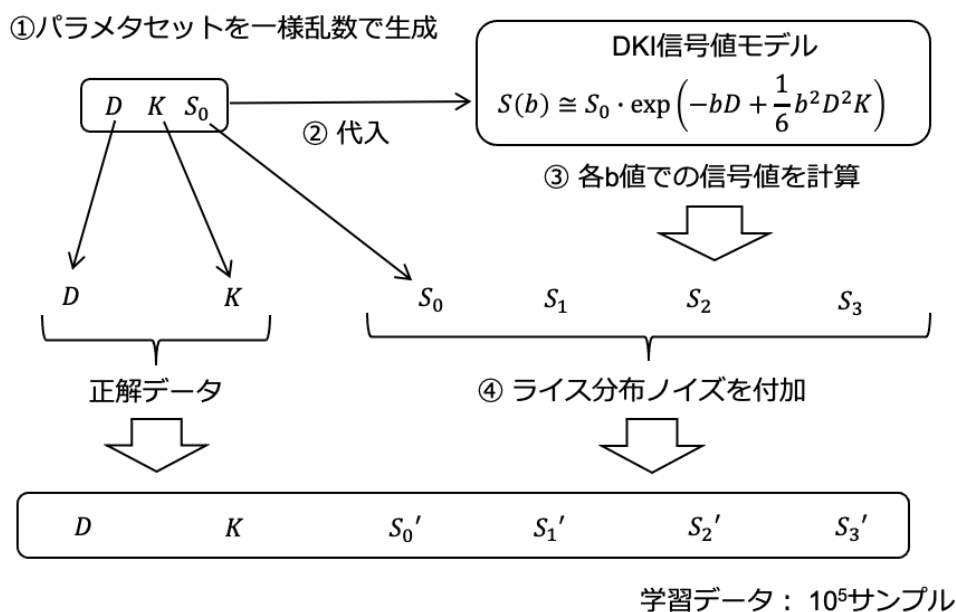


Fig. 2.2 synQSL における学習データセットの作成手順

ここで, Table 2.1 に手順①で生成するパラメタの範囲を示す. また, 本研究で使用了 b 値の範囲で信号値が単調減少となるような拘束条件[19]についても Table 2.1 に示す.

Table 2.1 学習データにおけるパラメタ範囲, 拘束条件および b 値

基準信号値 S_0	500~8000
拡散係数 D	$0.2 \sim 6.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$
拡散尖度 K	0.0~3.0
拘束条件: $D \times K$	$\leq 2.0 \times 10^{-3}$
b 値 (b_1, b_2, b_3)	311, 1244, 2800 s^{-1}mm^2

2.3.2. ディープニューラルネットワークの構造と学習

Keras および tensorflow を用いて実装した DNN の構造を Fig. 2.3 に示す. DNN の構造および学習においては, 活性化関数を ReLU (rectified linear unit), 最適化関数を adam (adaptive moment estimation), 損失関数を mse (mean squared error), drop out なし, batch size を 100, epoch 数を 100 とした. DNN の入力, DWI の b 値 b_1, b_2, b_3 での信号値にノイズを加えた S_1', S_2', S_3' を S_0' で除して対数をとった $\log(S_1'/S_0'), \log(S_2'/S_0'), \log(S_3'/S_0')$ とした. 中間層は 128 ユニットの 3 層で出力は拡散尖度 K とした.

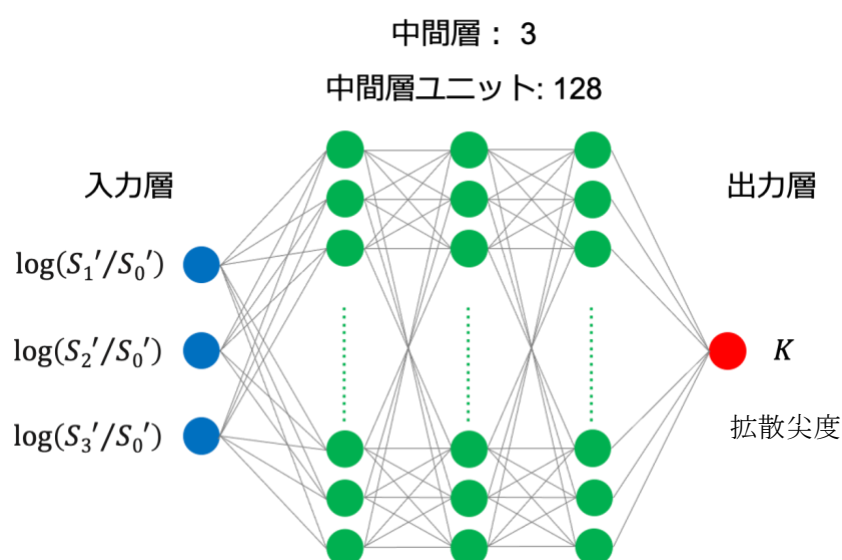


Fig. 2.3 DNN の構造

ここで, 入力信号は式<1.3.1>を次式のように変形した左辺である.

$$\log\left(\frac{S'}{S_0'}\right) \cong -bD + \frac{1}{6}b^2D^2K \quad <2.3.3>$$

本研究で使用した PC は, OS が macOS Catalina (Version 10.15), CPU が Intel Core i7 (クワッドコア 2.7GHz), メモリが 16GB であった. 一つの学習ノイズ比に対する学習時間は, 約 100 秒であった.

2.3.3. 学習ノイズ比に関するこれまでの知見

生成型 Q 空間学習 (synQSL) では、臨床に存在するさまざまなノイズ量のデータに対応するために異なる学習ノイズ比の学習データを複数用意する必要がある。著者らが行った以前の合成データ実験[32]において、テストデータと学習データのノイズ量が一致した場合に正解との最小二乗誤差 (root means square error: RMSE) が最も低いことが示された (Fig. 2.4)。しかし、実画像である DWI では、画像に含まれるノイズ量を正確に推定できない[24]ため、DWI と一致した学習ノイズ比を決定することは困難である。また、synQSL により推定された K の外れ値率は、LSF よりも低く、学習ノイズ比が高いほど低くなった (Fig. 2.5)。ただし、学習ノイズ比が高くなるほど synQSL により推定された K の値のバイアスが大きくなり、 K の値が一定値に収束する傾向がある (Fig. 2.6)。

DNN	training data					LSF※
	Noise Ratio	0.0	0.1	0.5	1.0	
test data	0.0	0.002	0.095	0.327	0.358	0.000
	0.1	0.287	0.158	0.316	0.357	0.695
	0.5	1.809	0.769	0.401	0.426	1.630
	1.0	4.004	1.808	0.520	0.466	1.648

Fig. 2.4 合成データ実験における推定の誤差 (RMSE)

テストデータと学習データのノイズ比 (Noise Ratio) が一致した場合に RMSE が最も低い。

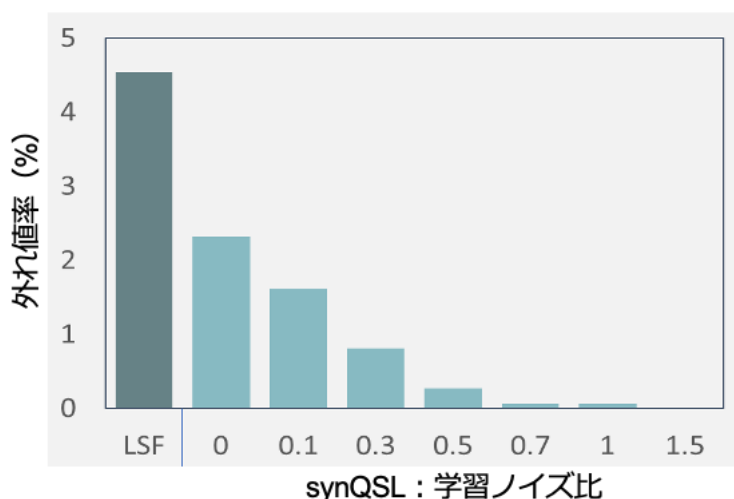


Fig. 2.5 LSF および synQSL により推定された K の外れ値率

外れ値率は LSF (濃緑) よりも syn QSL (薄緑) が低く、学習ノイズ比が高いほど低くなる。

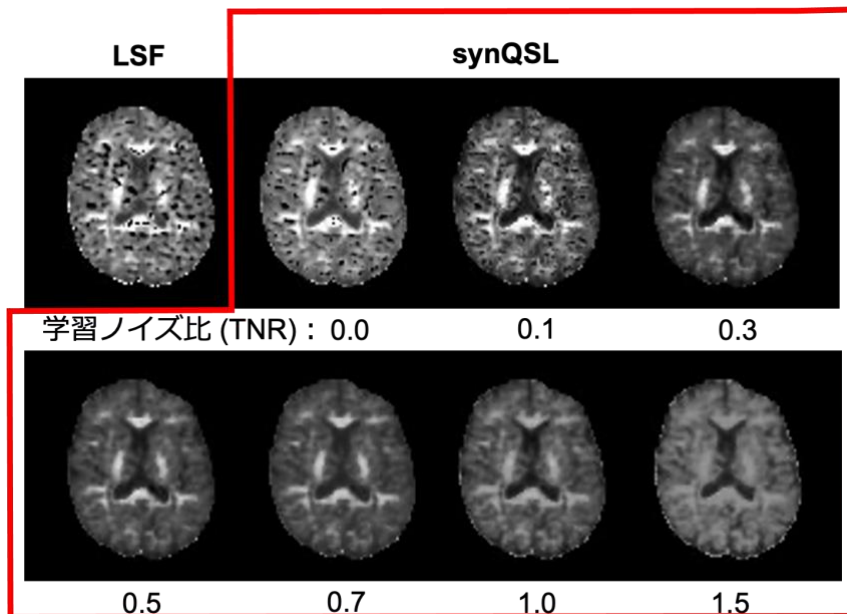


Fig. 2.6 LSF および synQSL により推定された K 画像
 学習ノイズ比が高くなると画像のコントラストが低下，つまり信号値が一定値に収束する傾向にある。

また，著者らが行った別の研究[33]における実画像の実験において 0.1 より低値の学習ノイズ比では，学習ノイズ比 0.1 よりも推定の外れ値率が高くなった (Fig. 2.7)ため，本研究で用いる学習ノイズ比は 0.1 を最低値とした。

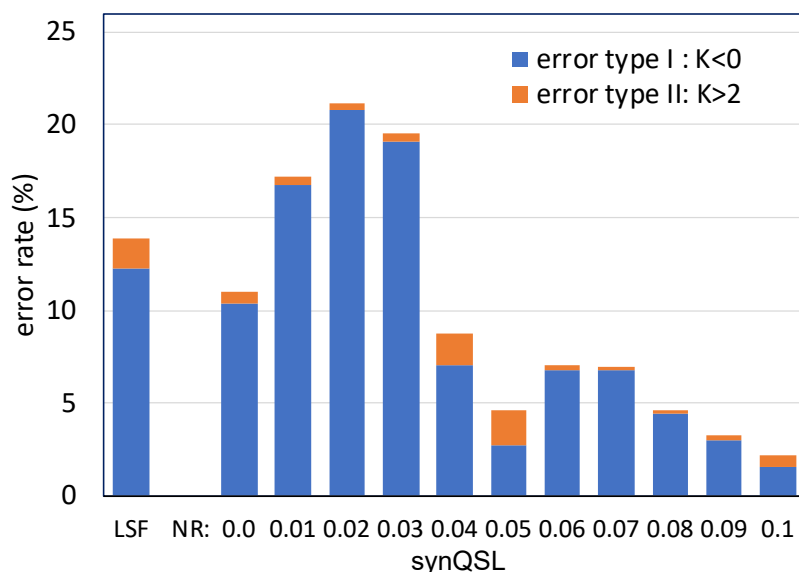


Fig. 2.7 低値の学習ノイズ比 (NR: 0.0~0.1)における推定の外れ値率

2.3.4. 推定値バイアスの補正

synQSL による K の推定では学習ノイズ比に依存するバイアスが発生する. その例として Fig. 2.8 に脳全体の推定された K における synQSL に対する LSF の散布図を示す. 学習ノイズ比が高くなるにつれて synQSL による推定値が過小評価され, 回帰直線(赤線)の傾きが大きくなり, バイアスが大きくなる. このバイアスを回帰直線が対角線に重なるように補正する. 具体的には, synQSL により推定された K を x , LSF により推定された K を y としたときの回帰直線 $y = ax + b$ を利用して, 補正後の K を x_{co} として $x_{co} = ax + b$ から求める. すなわち, 補正後の回帰直線は $y = x_{co}$ となる.

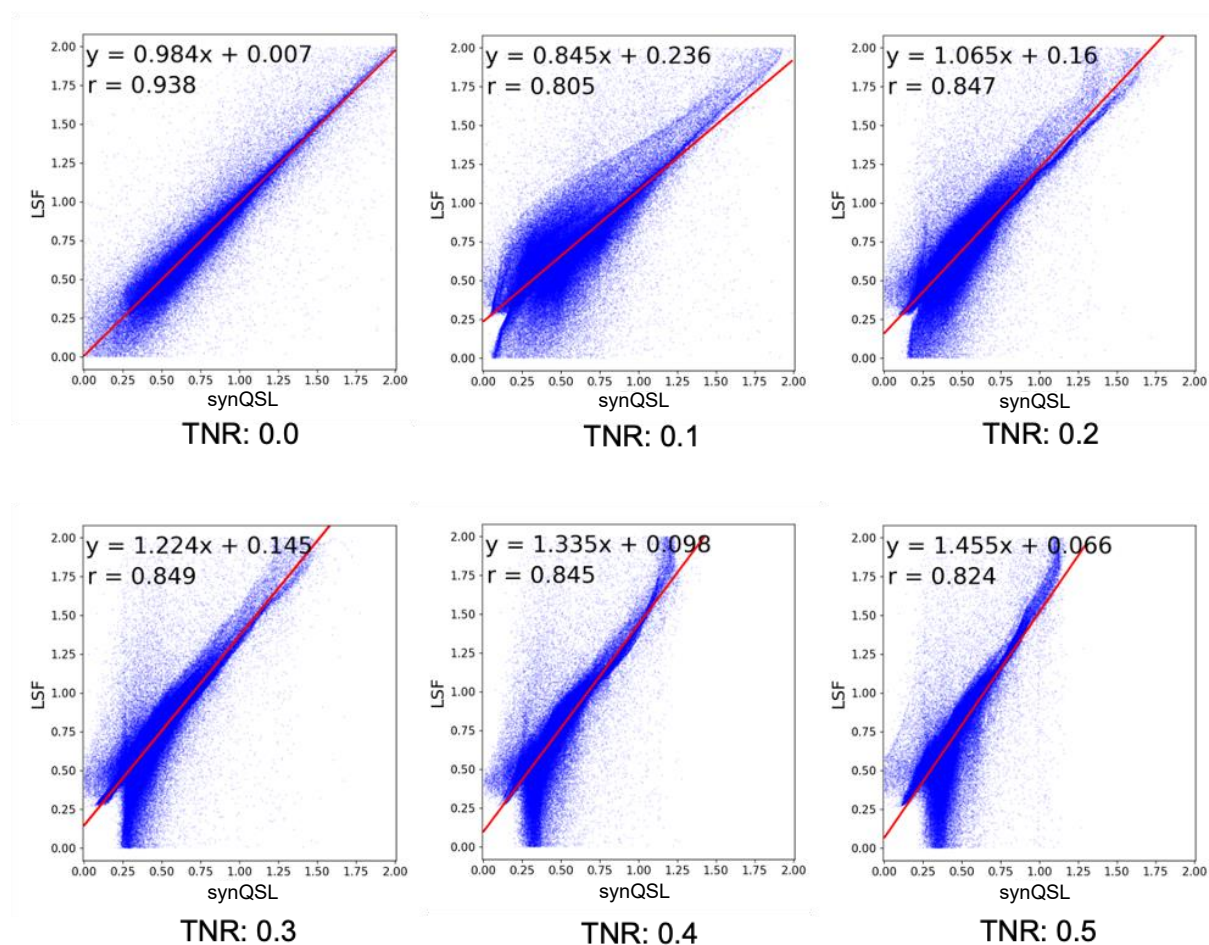


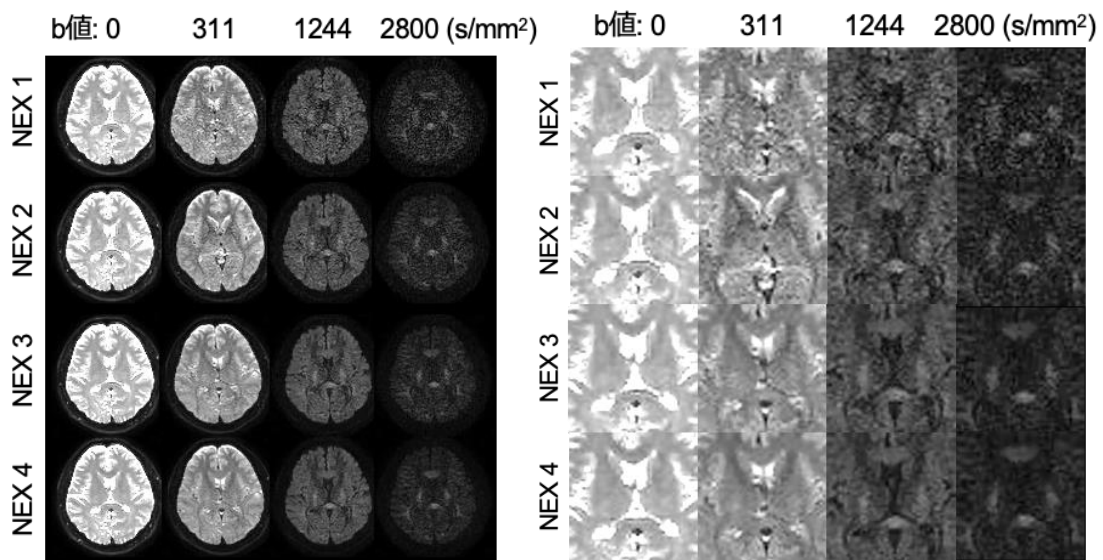
Fig. 2.8 脳全体の推定された K における synQSL に対する LSF の散布図(r:相関係数)
学習ノイズ比(TNR)が大きくなると TNR: 0.1 を除いて回帰直線(赤線)の傾きが大きくなる.

2.4. 対象 DWI データ

2.4.1. 実画像データ

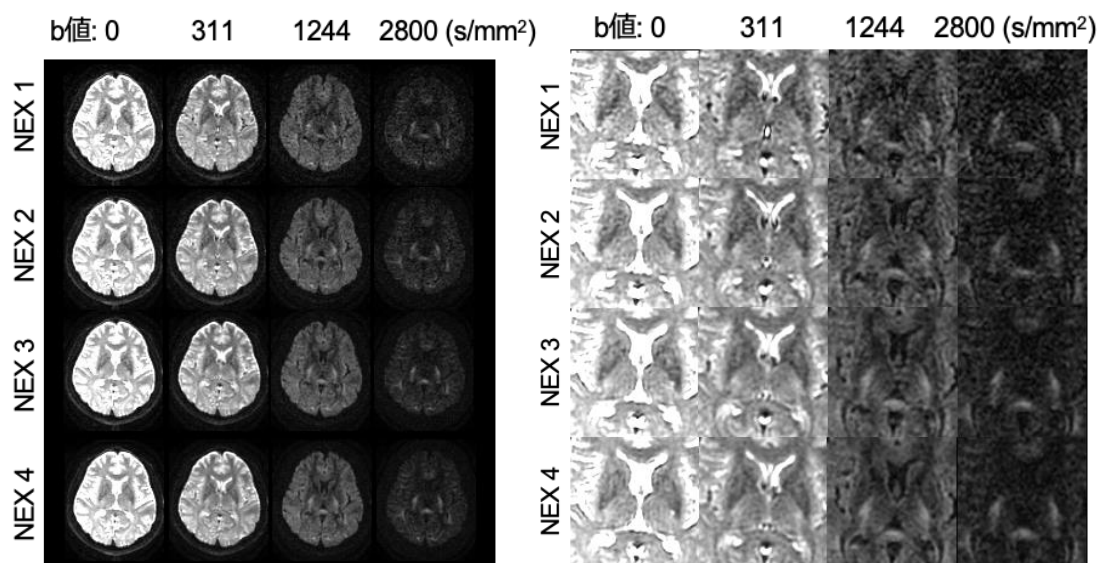
本研究は広島平和クリニックの倫理審査委員会の承認(受付番号:2019001)を得た synQSL による拡散尖度推定に関する研究の一部である。同意を得た 3 名の健常ボランティアにおける頭部の拡散強調像(DWI)を 1.5] 装置(Ingenia, Philips healthcare, Best,] he Netherlands)および 3.0] 装置(Discovery750w, GE healthcare, Milwaukee, EI, US)により取得した。受信コイルは両装置ともに 24-channel phased-array head coil を用いた。DWI は 2D single-shot SE EPI シーケンスで撮像し、以下のような臨床で一般に使用される撮像条件を用いた。]R ,]E をそれぞれ 12000 ms, 93.8 ms, 受信バンド幅を 1.5] で 260 kHz, 3.0] で 500 kHz, 撮像マトリックスサイズを両装置ともに 128×128, 再構成マトリックスサイズを 1.5] で 128×128, 3.0] で 256×256, スライス厚をギャップなしの 2 mm, b 値を 0, 311, 1244, 2800 $s\text{Tmm}^2$ とした。拡散を検出するための傾斜磁場(MPG)は DKI のパラメタ推定における基本的性質を把握するため 1 方向(anterior-posterior)とした。異なるノイズ量(異なる SNR)によるデータ作成のために積算回数(number of excitation: NEX)は 1, 2, 3, 4 の 4 種類とした。NEX は撮像のパラメタで同じ画像を加算平均する回数である。ここで、被検者#2 における DWI を Fig. 2.9 に示す。

解析を脳内に限定するために後処理として、背景および脳脊髄液を除外するマスク処理を行った。背景マスクは、各 NEX の S_0 画像に FMRIB Software Library (FSL)の Brain Extraction]ool (BE)]を用いて作成した[34]。脳脊髄液マスクは、各 NEX の S_0 画像に閾値処理をして作成した。NEX 4 の閾値は全脳における S_0 の信号値のヒストグラムからモード値(最大頻度の値)を算出し、その 1.4 倍とした。NEX 1 の閾値は、選択された全脳の体積が NEX 4 の脳脊髄液マスクと同程度となるような閾値とした。また、パーシャルボリューム効果を避けるため、脳脊髄液マスクに 1 ピクセル分の膨張処理を行った。



(a) 1.5] 装置 DWI

(b) (a)を2倍拡大



(c) 3.0] 装置 DWI

(d) (c)を2倍拡大

Fig. 2.9 被検者#2 における各 b 値の拡散強調像
b 値が高いほど信号が低下.

2.4.2. 合成テストデータ

実験の評価に用いる合成テストデータでは、実画像の DWI 信号値分布を模擬する。したがって、3.0] 装置における NEX 4 の DWI を用いて、全脳の S_0 の分布 (S_0 分布) および LSF により推定した D と K の分布 (D - K 分布) を測定した。これらの分布は、実画像データ実験と同様にマスキングした DWI を用いて測定した。Fig. 2.10 に被験者#2 の D - K 分布 (a) および S_0 分布 (b) を示す。 S_0 分布をガウシアンフィッティングした平均と標準偏差は、それぞれ 1750 と 400 であった。他の被験者でも同様の分布を示したため、この値を採用した。

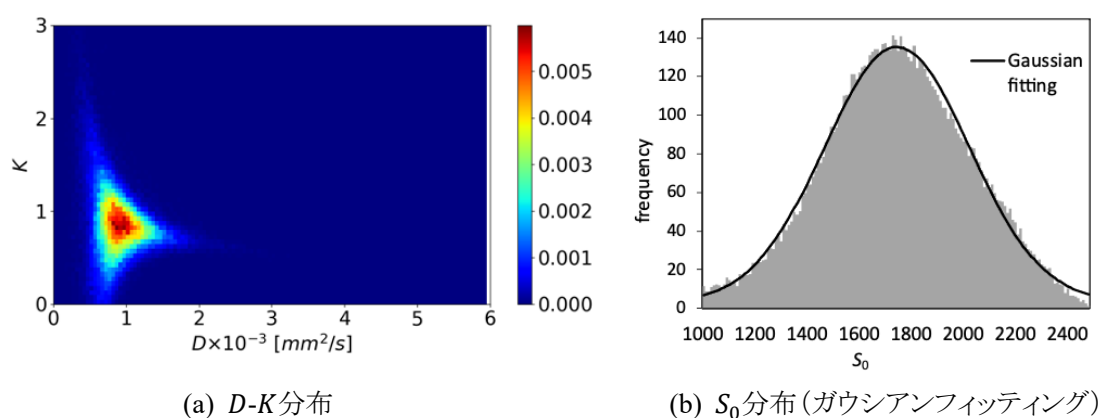


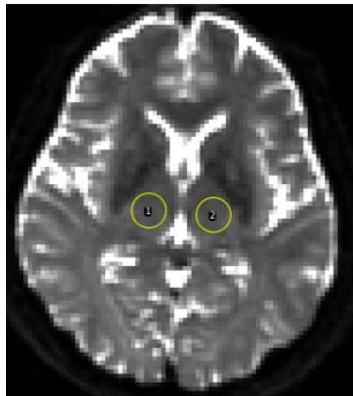
Fig. 2.10 合成データ作成のため調査した被験者#2 の D - K 分布 (a) と S_0 分布 (b)

(a) の右側スケールは全ボクセルに対する頻度の比を示す。

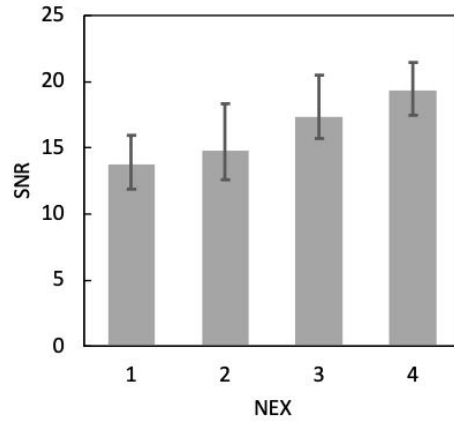
さらに、合成データのノイズ量を決定するために、 S_0 画像の視床に $8\text{mm} \times 8\text{mm}$ の関心領域 (region of interest: ROI) を配置 (Fig. 2.11(a)) して以下の式により SNR を算出した。

$$\text{SNR} = S_{\text{mean}} / S_{\text{SD}} \quad \langle 2.4.1 \rangle$$

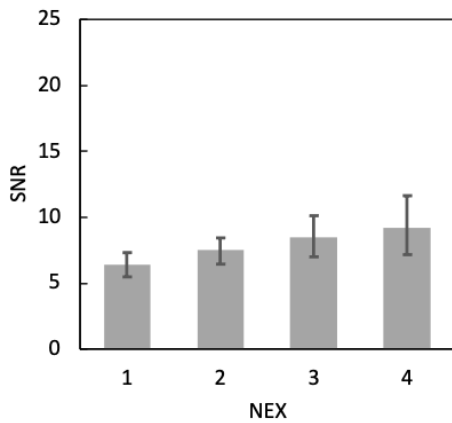
ここで、 S_{mean} は ROI 内の信号値の平均で、 S_{SD} は ROI 内の信号値の標準偏差である。全実画像データの SNR は約 5.0~20.0 であった (Fig. 2.11(b, c))。この値を基に合成データに加えたノイズの σ は 100, 200, 300, 400, 500 とした。これを SNR に換算するとそれぞれ 17.5, 8.6, 5.8, 4.4, 3.5 であった (Fig. 2.11(d))。



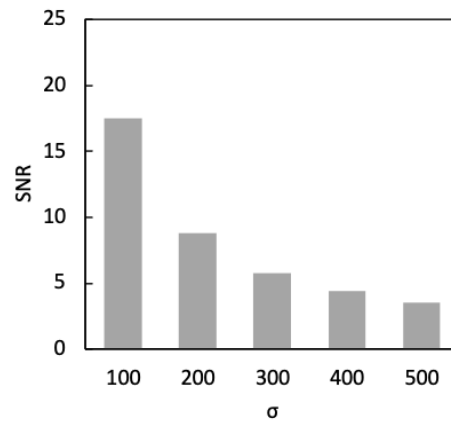
(a) SNR 測定のための ROI



(b) 1.5 装置における ROI 内の SNR



(c) 3.0 装置における ROI 内の SNR



(d) 合成データの SNR

Fig. 2.11 実画像データ(被験者#2)の S_0 における測定に用いた ROI 例と各データの SNR

以上の結果に基づき、以下の方法で合成テストデータを作成した。まず、 S_0 , D , K を一様乱数で生成し、Fig. 2.10(a)で示した D - K 分布の範囲内であれば採用となるが、分布を再分割(区域の幅は D が $0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, K が 0.05)した領域ごとの確率分布を超えた時点以降で不採用となる。 D および K が採用されると Fig. 2.10(b)で示したガウシアンフィッティングに基づき S_0 を正規乱数で生成した。それぞれの組の S_0 , D , K を式<1.3.1>に代入し、実画像データと同じ b 値である b_1 ($311 \text{ s}/\text{mm}^2$), b_2 ($1244 \text{ s}/\text{mm}^2$), b_3 ($2800 \text{ s}/\text{mm}^2$)での信号値 S_1 , S_2 , S_3 を計算した。この S_0 , S_1 , S_2 , S_3 , D , K のデータセット 10^5 組を合成データ実験における gold standard とした。つづいて、ノイズを含む合成テストデータを作成するため S_0 , S_1 , S_2 , S_3 に式<2.3.1>で示したライス分布ノイズを加えた。このときの σ は、予備実験結果で決定した 100, 200, 300, 400, 500(それぞれのノイズ比(σ/S_0)は 0.057, 0.11, 0.17, 0.23, 0.29)である。これらを SNR の異なる 5 種類の合成テストデータセットとした。

第3章 最小二乗フィッティングバイアスの定量評価

3.1. 目的

生成型 Q 空間学習 (synQSL) による拡散尖度 K 推定は, DKI 信号値モデルのパラメタを含む合成データで学習したディープニューラルネットワーク (DNN) を用いる. synQSL は K 推定において最小二乗法を用いたフィッティング (LSF) よりも頑健性に優れた推定法である[35]. また, synQSL による K 推定は, 学習データの信号値に加えるノイズ量 (学習ノイズ比) が適切な場合に推定の外れ値を含む誤差が最小になるが, 学習ノイズ比に依存した推定値バイアスが発生する. 著者らは, この推定値バイアスを LSF により推定された K の値を参考情報として補正する方法を提案した[36]. 一方で, LSF による推定値にも一定のバイアスが存在することが知られており[19][22], synQSL の推定結果に対する補正に影響を与えている可能性がある. そこで, 本章では LSF により推定された K のバイアスの定量評価を行う. これまで, 拡散尖度画像法 (DKI) におけるパラメタ推定バイアスの研究[22][37]では, 合成データやファントム模型の撮像のノイズ量を変化させて評価しているのみであり, さまざまな信号対雑音比 (SNR) の臨床画像を扱う研究は見られない. そのため, 本章では合成データに加えて健常ボランティアの実画像データである拡散強調像 (DWI) を用いて推定値のバイアスを詳細に検討する. 以上より, 本章の目的は, synQSL により推定された K の値に対するバイアス補正の改善に基づく推定値の頑健化のために, LSF による K 推定について定量的に評価することである. [38]

3.2. 実験方法

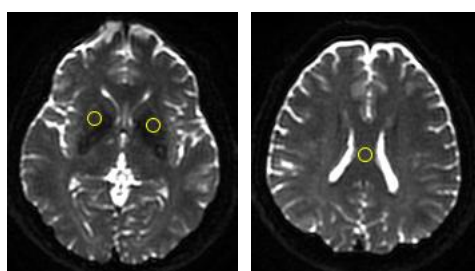
推定対象には、第2章で示した合成データと実画像データであるDWIを用いた。その異なるノイズ量(異なるSNR)のデータとして、合成テストデータではノイズ比(σ/S_0)0.057, 0.11, 0.17, 0.23, 0.29(このときの σ はそれぞれ100, 200, 300, 400, 500)の5種類、実画像データでは積算回数(NEX)1, 2, 3, 4の4種類を準備した。それぞれのデータからLSFにより K を推定し、次の二つの実験により推定バイアスを評価した。 K の評価範囲は、脳の水分子の拡散の範囲である $0 \leq K \leq 3$ とした。この下限値の0は自由拡散を表し、上限値の3は [39]の報告で K の高い脳梁膨大部のRKが 2.7 ± 0.41 であることから決定した。

(1) ヒストグラムとRMSE

LSFによる推定 K 値のバイアスを評価するために、ヒストグラム解析を行った。ヒストグラム解析では、複合ローレンツ関数によるフィッティング[40]により K のモード値(最大頻度の値)を算出した。ここで、この全脳における K のモード値をK-MVB(K-mode value within the brain)と定義した。合成データでは、正解データとの二乗平均平方根誤差(root mean square error: RMSE)についても評価した。

(2) K の分布評価

解剖学的構造に関連する K の真値に対するバイアスを分析するために、合成データおよび実画像データを用いて K の分布を評価した。合成データではgold standardの $0 \leq K \leq 3$ を0.5刻みで6つの範囲に分割し、それぞれの K の範囲に対応する推定値の分布(箱ひげ図)を評価した。実画像データでは、真値が不明のため、 K 値が比較的均一な領域である左右の被殻および脳梁体部に円形ROIを置き(Fig. 3.1), ROI内の K の分布(箱ひげ図)を評価した。ROIの直径は1.5]のデータで10ピクセル, 3.0]で20ピクセルとした。



(a) 被殻

(b) 脳梁体部

Fig. 3.1 K の分布評価のためのROI

3.3. 結果

3.3.1. ヒストグラムと RMSE

合成テストデータにおける, LSF により推定した K のヒストグラムを Fig. 3.2(a)に示す. ノイズ量が高いほどヒストグラムの形状は右側にシフトした. このヒストグラムの K-MVB を Fig. 3.2 (b)に示す. gold standard の K-MVB は 0.8 であり, σ が 100 増加ごとに 0.83, 0.9, 0.96, 1.00, 1.05 とほぼ直線的に高くなった. RMSE は, σ が 100 増加するごとに 0.11, 0.26, 0.41, 0.54, 0.66 と高くなった (Fig. 3.3).

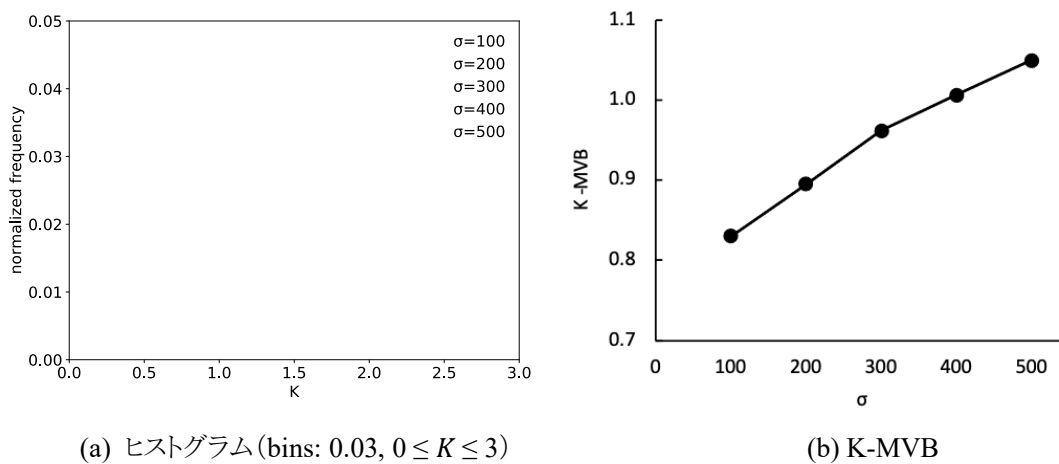


Fig. 3.2 合成データにおける LSF により推定した K のヒストグラム

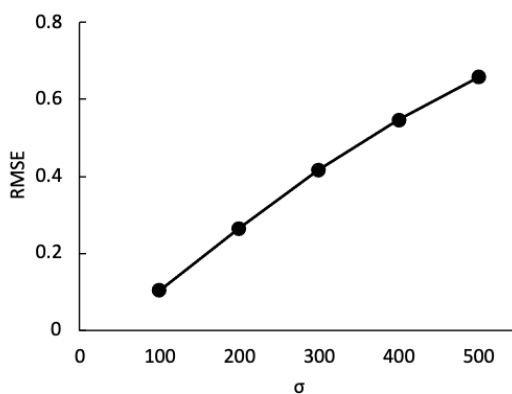
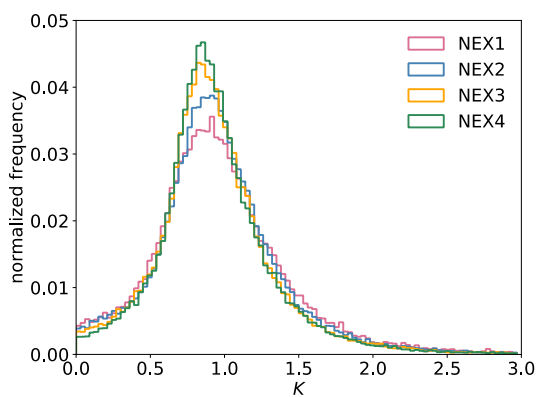
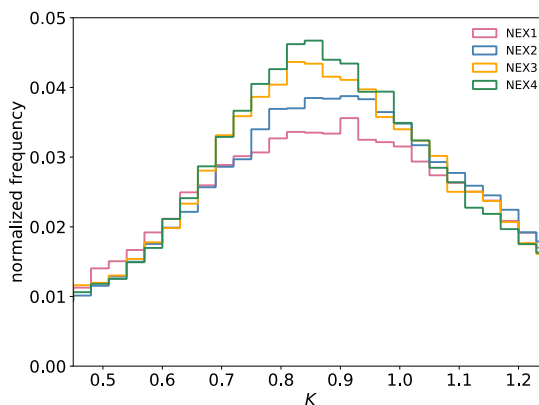


Fig. 3.3 合成データにおける LSF により推定した K の RMSE

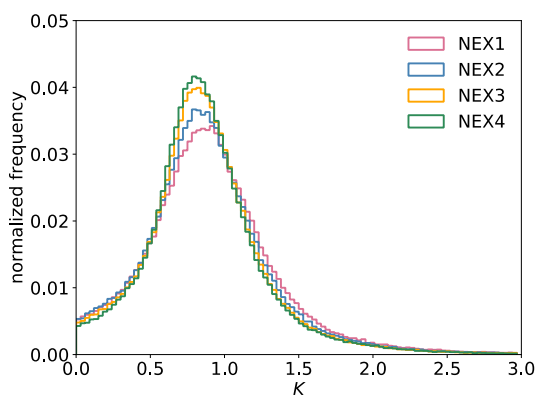
実画像データにおける, 被験者 #2 のヒストグラムを Fig. 3.4 に示す. 1.5] および 3.0] 両装置のデータともに NEX が少ないほどヒストグラムの形状はわずかに右側にシフトした. 他の被験者も同様の傾向を示した.



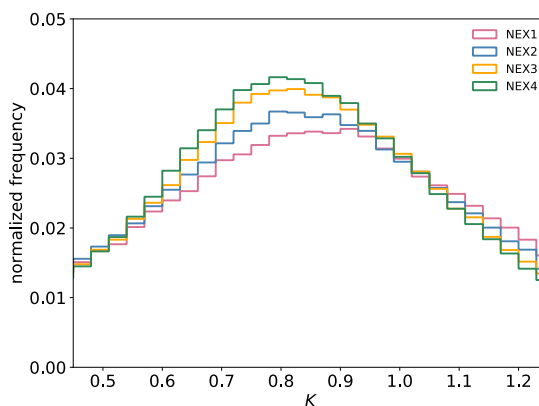
(a) 1.5] 装置



(b) 1.5] 装置 $0.5 < K < 1.2$ 付近を拡大



(c) 3.0] 装置



(d) 3.0] 装置 $0.5 < K < 1.2$ 付近を拡大

Fig. 3.4 被検者#2 における推定 K 値のヒストグラム (bins: 0.03, $0 \leq K \leq 3$)

各 NEX における K-MVB の被験者 3 名の平均を Fig. 3.5 に示す. エラーバーはそれぞれ最大値と最小値を示す. K-MVB は, 両装置ともに NEX が減少すると高くなった. ただし, 1.5] の NEX 3 と NEX 4 の K-MVB は, ほぼ同値となった. また, NEX 1 の K-MVB は, NEX 4 よりも 1.5] で約 0.04, 3.0] で約 0.05 高かった.

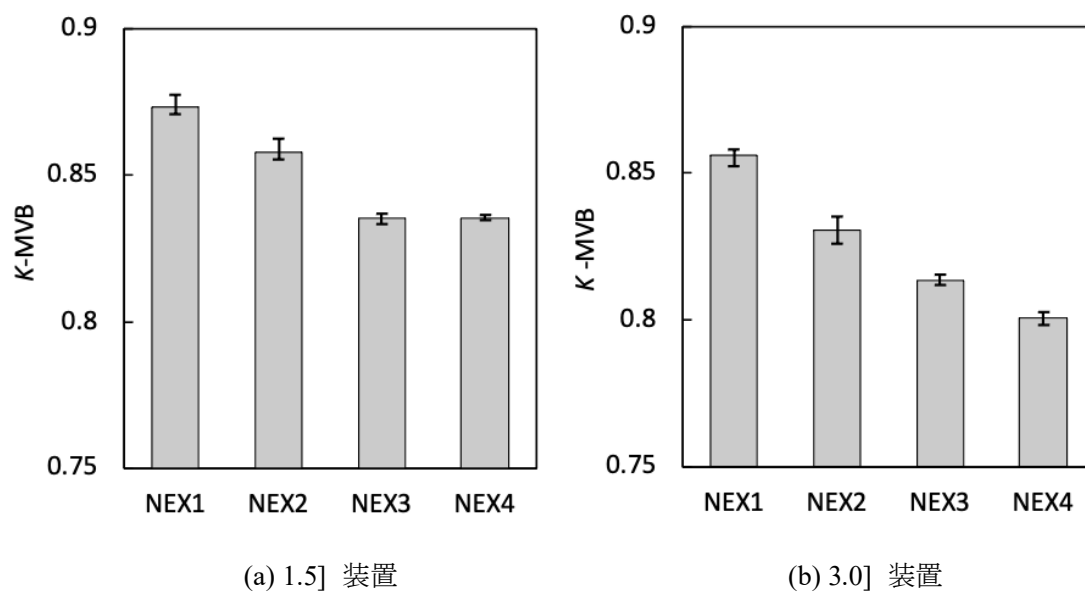


Fig. 3.5 各 NEX の K-MVB における被験者 3 名の平均値

3.3.2. K の分布評価

合成データにおける, K の gold standard を六つの範囲に分割したそれぞれの範囲に対応する LSF による推定 K 値の箱ひげ図を Fig. 3.6 に示す. K の範囲:0-0.5, 0.5-1.0, 1.0-1.5, 1.5-2.0, 2.0-2.5, 2.5-3.0 の体積比はそれぞれ 11.0%, 61.0%, 22.1%, 0.04%, 0.01%, 0.003%であった. 範囲:0-0.5 では, gold standard の中央値が 0.36 で, σ が 100, 200, 300, 400, 500 の場合の推定した K の中央値は, それぞれ 0.43, 0.51, 0.61, 0.72, 0.8 と高くなった (Fig. 3.6(a)). また範囲:0.5-1.0 では, 推定した K の中央値は gold standard の 0.78 に対して 0.82, 0.87, 0.91, 0.94, 0.96 と高くなった (Fig. 3.6(b)). 範囲:1.0-1.5 および 1.5-2.0 では, 推定した K の中央値は各ノイズ量で同程度だった (Fig. 3.6 (c, d)). 範囲:2.0~2.5 および 2.5~3.0 (Fig. 3.6(e, f)) では, σ が 300 までは同程度であるが σ が 400 以上では低くなった. つまり, 合成データ実験において, LSF により推定した K のバイアスは, K の真値に依存して変化した.

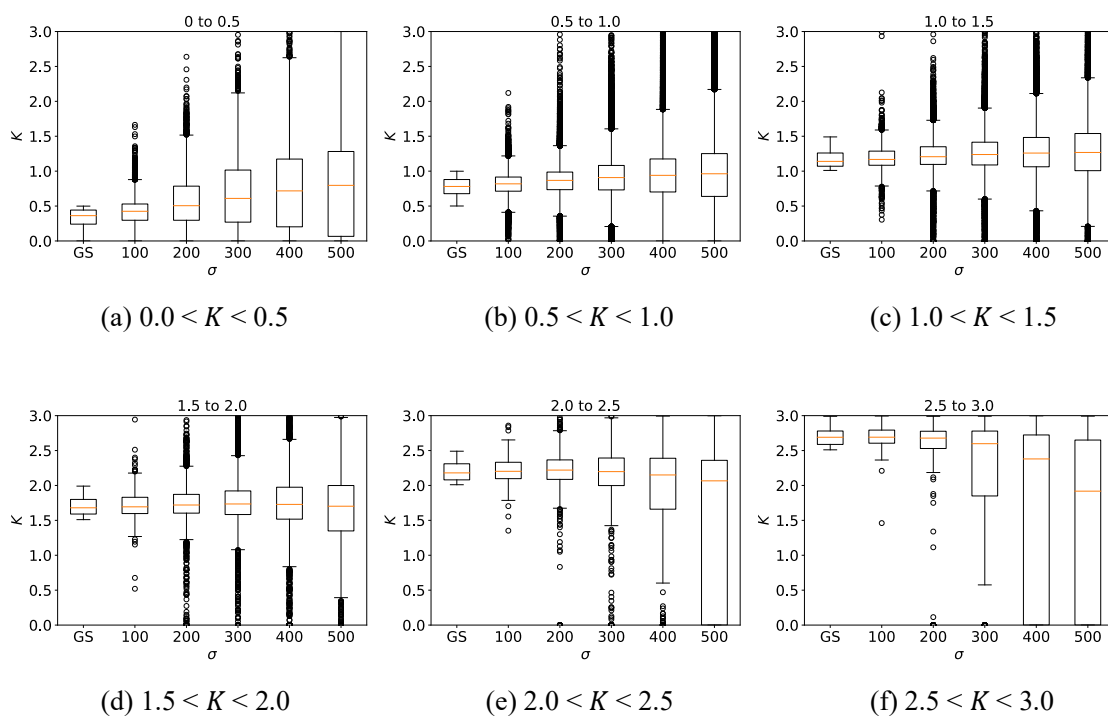


Fig. 3.6 合成データにおけるの gold standard (GS)を六つの範囲に分割した K の箱ひげ図

3.0] 装置の被験者#2と#3のROI内における推定 K 値の箱ひげ図を Fig. 3.7 に示す. 被験者#2の被殻ROI(Fig. 3.7(a))では, K の中央値はNEX4で0.75, NEXが1減るごとに0.81, 0.82, 0.93と高くなった. その他の被験者についても同様の傾向であった. 一方, 被験者#3の脳梁体部ROIにおける推定した K の中央値は, NEX4から1減るごとに2.15, 1.95, 1.59, 1.35と低くなった(Fig. 3.7(d)). ただし, 脳梁体部ROIに関しては K の値のばらつきが大きく, 被験者ごとに異なる傾向となった.

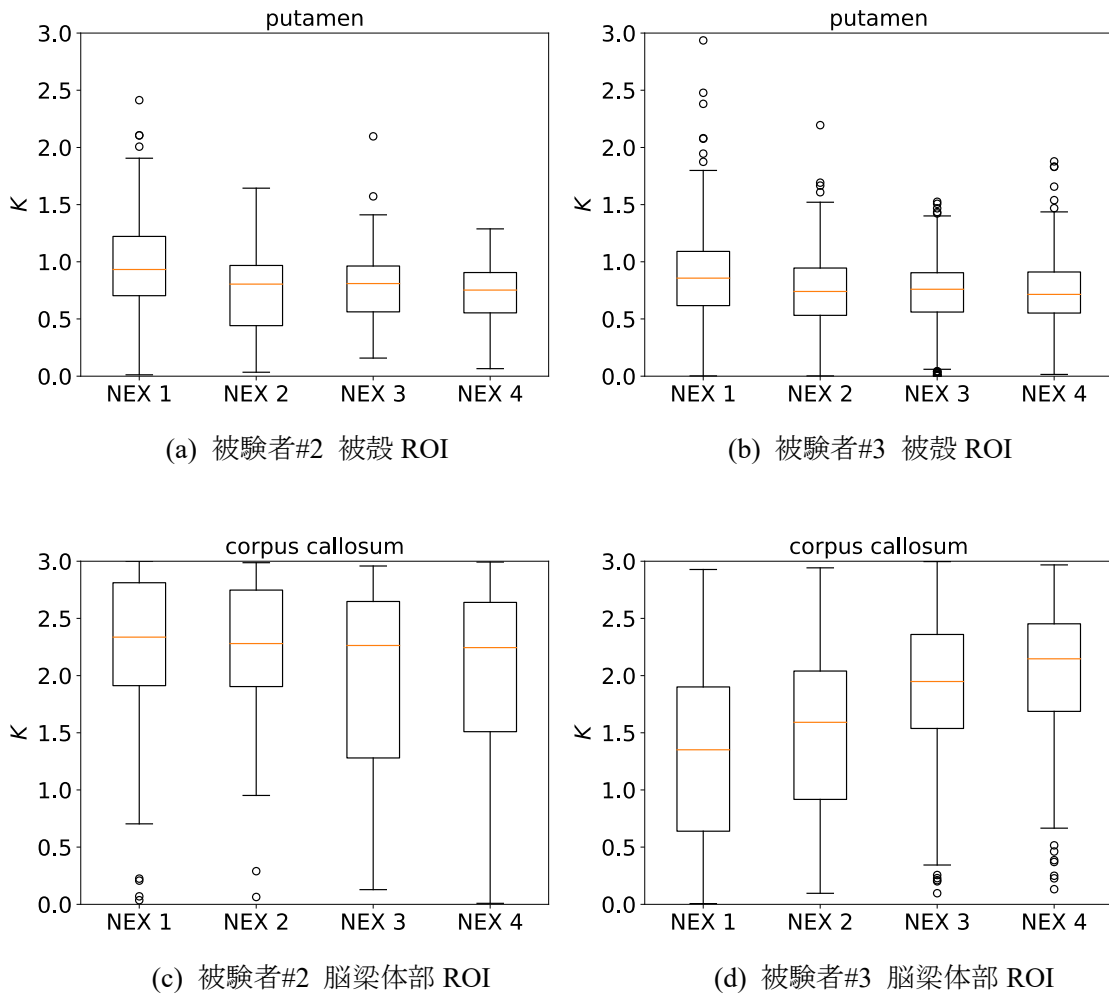


Fig. 3.7 3.0] 装置の被験者#2と#3のROI内における K の値の箱ひげ図 ($0 \leq K \leq 3$)

3.4. 考察

本章では, LSF により推定された K の値には DWI の SNR に依存したバイアスが発生するという傾向を定量的かつ詳細に示した. そこで, 著者らはこの推定値バイアスに関する新しい知見を得た. 例えば, Fig. 3.6 の合成データの実験で示したように, LSF により推定された K の値は, 真値が低い(K が 0 付近)ほど過大評価され, 真値が高い(K が 3 付近)ほど過小評価されるという傾向である. この傾向は Fig. 3.7 の実画像データ実験でも確認された. このような K の真値に依存する推定バイアスは, ライス分布ノイズにより信号値が増加することが主な要因と考えられる. これを検証するため, DKI 信号値モデルに基づく S_0 , D および K における b 値に対する対数信号減衰比について, K の比較的低い脳実質および K の比較的高い脳神経線維を想定したシミュレーションを行った (Fig. 3.8). S_0 を含む信号値 S にライス分布ノイズを加え, b 値に対する対数信号減衰比および推定された D および K を比較した. ノイズを加えた場合の対数信号減衰比は, 式<2.3.2>に式<2.3.1>を代入した以下の式で計算した.

$$\log\left(\frac{S'}{S_0'}\right) = \log\left(\frac{\sqrt{S^2 + N(0, \sigma)^2}}{\sqrt{S_0^2 + N(0, \sigma)^2}}\right) \cong -bD + \frac{1}{6}b^2D^2K \quad <3.4.1>$$

脳実質を想定したシミュレーションでは, D が $1.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{T}\ddot{s}$ K が 0.85, S_0 が 1733 とした. このときの対数信号減衰比は Fig. 3.8(a)の実線である. b 値が 0, 500, 1000, 1500, 2000, 2500, 3000 sTmm^2 の場合の信号値 S と S_0 に σ が 100 と 200 のライス分布ノイズを加えた. その結果, 対数信号減衰比は, $\sigma = 100$ (▲)でやや高値を示し, $\sigma = 200$ (●)でさらに高値となった. この傾向は, b 値が高いほど顕著であった. LSF によるパラメタ推定では, $\sigma = 100$ および 200 の K はそれぞれ 0.86, 0.96 となり, 本来の値 0.85 より過大評価された. 一方, D は過小評価される傾向であった. これらの傾向は, ライス分布ノイズにより b 値が高いほど相対的に対数信号減衰比が増加することで二次曲線の曲率を反映する K が高くなり, それに従って D が低くなるためだと考えられる. 一方で, 脳神経線維を想定した場合 (D が $0.35 \times 10^{-3} \text{ mm}^2\text{T}\ddot{s}$ K が 3.0)には, 脳実質と比べて b 値の増加による対数信号減衰比の低下は小さくなる (Fig. 3.8(b)実線). ここにライス分布ノイズが加わると, LSF により推定された D および K ともに過小評価される傾向であった. これらの傾向は, 各 b 値の信号値が高くなることで D が低くなり, 二次曲線の曲率が小さくなることで K が低くなるためだと考えられる.

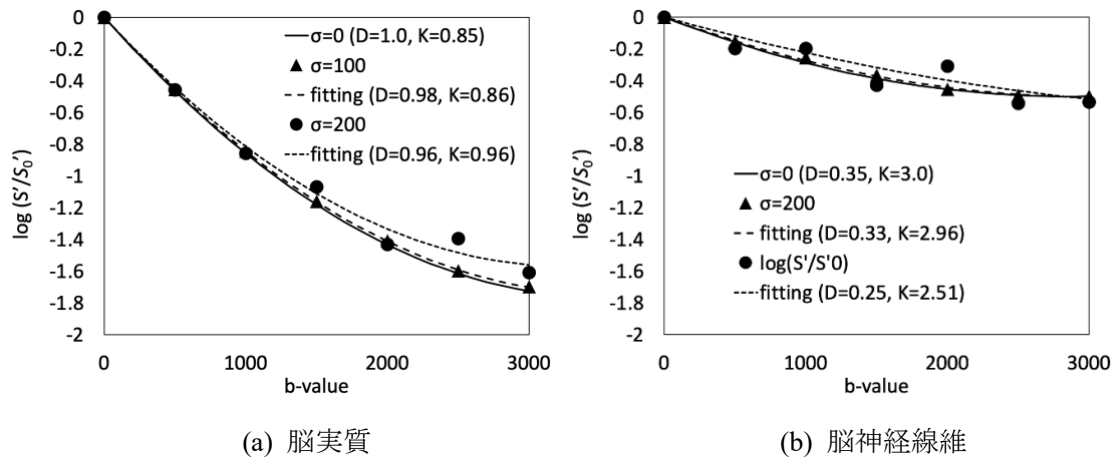


Fig. 3.8 b 値に対する対数信号減衰比の脳実質，脳神経線維を想定したシミュレーション

また，推定値バイアスが DWI の SNR だけでなく，個人差を含む組織の K の真値にも依存することは，さまざまな K の値を持つ脳の部位を対象とした研究にとって重要である。ら[39]は，健康な脳実質の K は 0.5 を超え，MK の低い領域として尾状核(約 0.61 ± 0.08)，被殻(約 0.67 ± 0.08) などがあると報告した。本研究で用いた健常ボランティアの脳でも， K の値が 0.5 未満の部位は存在しなかった。しかし，悪性腫瘍の組織が混合自由拡散に近く，より低い K の値を示す。Van Cauter ら[41]の報告では，神経膠腫のグレード分類における MK の値は，低グレードで 0.43～0.52，高グレードで 0.50～0.68 の範囲内であり，しきい値 0.52 の場合に感度 71%，特異度 82%であった。本実験結果では，真値 0.5 未満の K で最大 0.4 の正のバイアスが発生しており，DWI の SNR が文献のデータより低い場合に低グレードから高グレードへ誤分類する可能性を示唆している。したがって，悪性神経膠腫の診断など， K の値が低い病変を対象とする場合に低 SNR に関して注意が必要である。また， K の値が 2.0 を超える白質などの領域についても，反対に過小評価する可能性があるため注意が必要である。

生成型 Q 空間学習(synQSL)により推定された K の値に対する現在の補正法は，LSF により推定された K の値を参考にしている。そこで，LSF により推定された K のバイアス抑制が synQSL における補正の改善につながると考えられ，LSF による K 推定のバイアスについて評価した本章の結果が重要な意味を持つ。前述のように本章では，LSF により推定された K のバイアスは DWI の SNR だけでなく K の真値にも依存することがわかった。このことは，今後 synQSL により推定された K の値に対する新たな補正法を考える上で重要な知見であると言える。

第 4 章 生成型 Q 空間学習におけるバイアス補正

4.1. 目的

生成型 Q 空間学習 (synQSL) により推定された K の値には, 学習ノイズ比に依存するバイアスが発生する. そのため, このバイアスを LSF により推定された K の値を参考に補正する (2.3.4 項). しかし, 第 3 章で示したように LSF により推定された K の値にも DWI の SNR や K の真値に依存するバイアスが発生する. このことは, synQSL による K 推定におけるバイアス補正において, 磁場強度の異なる装置や異なる撮像パラメタを使用する臨床現場で問題となる可能性がある. この問題を含め, synQSL による K の推定およびそのバイアス補正を臨床応用するためには, 以下を考慮する必要がある. まず, 磁場強度や NEX などの違いによる SNR の異なるデータに対して, synQSL による K の推定およびそのバイアス補正を行う場合に, 推定の頑健性にどのような影響があるか不明である. そして, 実画像データだけを使用した実験では, 推定およびバイアス補正結果に対する SNR の影響の詳細な検討が不十分である. そこで, 実画像データに加えて合成データを用いて synQSL により推定された K およびバイアス補正結果を評価する必要がある. 以上より, 本章の目的は synQSL による K 推定の臨床応用に向けて, synQSL による K 推定およびそのバイアス補正について, LSF による K 推定と比較し評価することである. その評価は, ノイズ量の異なる合成データおよび実画像データを用いて, 外れ値を含む誤差について行う. [42]

4.2. 実験方法

推定対象には、第2章で示した合成データと実画像データであるDWIを用いた。その異なるノイズ量(異なるSNR)のデータとして、合成テストデータではノイズ比(σ/S_0)0.057, 0.11, 0.17, 0.23, 0.29(このときの σ はそれぞれ100, 200, 300, 400, 500)の5種類、実画像データでは積算回数(NEX)1, 2, 3, 4の4種類を準備した。それぞれのデータからLSF, バイアス補正なしのsynQSL, バイアス補正ありのsynQSLの3手法により K を推定し、以下の2項目を評価した。このとき、synQSLの学習に用いる学習ノイズ比(σ/S_0)は0.1, 0.2, 0.3の3種類とした。 K の測定範囲は脳の水分子の拡散の範囲である $0 \leq K \leq 3$ とした。

1) 推定の外れ値率

合成データおよび実画像データを用いて、推定値が $0 \leq K \leq 3$ の範囲外となるボクセル数の全脳に対する割合を外れ値率として推定の頑健性を評価した。 $K < 0$ の外れ値を outlier I, $K > 3$ の外れ値を outlier II として分類した。synQSLでは、同一の学習データにより異なる初期値で10回学習し、推定された K の外れ値率の平均値と標準偏差を算出した。実画像データでは、学習ノイズ比間の有意差を評価するため、対応のあるt検定を行った。

2) 推定の二乗平均平方根誤差

合成テストデータでは推定値と正解との二乗平均平方根誤差(root mean square error: RMSE)を評価した。実画像データでは、SNRの最も高いNEX4のDWIからLSFにより推定した K をリファレンスデータとして、臨床で多く利用されるNEX1およびNEX2から推定された K のRMSEを評価した。

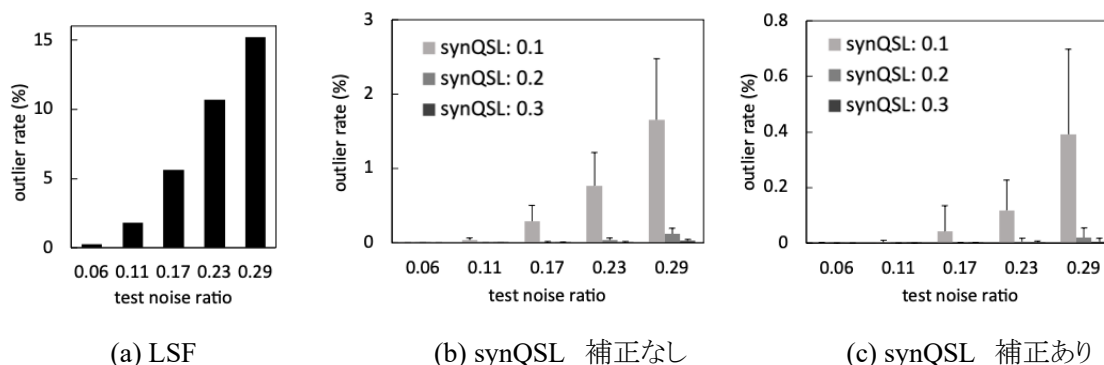
4.3. 結果

4.3.1. 合成データにおける推定の外れ値率

合成データ実験におけるバイアス補正あり/なしの synQSL により推定された K の外れ値率は, outlier I ($K < 0$)と outlier II ($K > 3$)ともに全学習ノイズ比で LSF より大幅に低くなった (Fig. 4.1).

SNR が最も低いテストノイズ比 0.29 ($\sigma = 500$)における outlier I は, LSF では 15.2%, 補正なしの synQSL の学習ノイズ比 0.1 では 1.7%に低下し, 補正により 0.4%まで低下した (Fig. 4.1(a-c)). 学習ノイズ比 0.2 および 0.3 では, バイアス補正あり/なしともに学習ノイズ比 0.1 よりもさらに低値となった. テストノイズ比 0.29 における outlier II は, LSF では 0.9%, バイアス補正なしの学習ノイズ比 0.1 では 0.2%に低下し, 補正により 0.01%にまで低下した (Fig. 4.1(d-f)). 学習ノイズ比 0.2 では, 補正なしで 0.09%だったが, 補正により 0.11%とわずかに高くなった. 学習ノイズ比 0.3 では, バイアス補正なしで 0.01%だったが, 補正により 0.15%まで高くなった. また, バイアス補正ありの synQSL における outlier II は, 全テストノイズ比において学習ノイズ比 0.1 ではほぼ認めないが, 学習ノイズ比 0.2 と 0.3 では 0.1%程度認めた (Fig. 4.1 (f)).

outlier I



outlier II

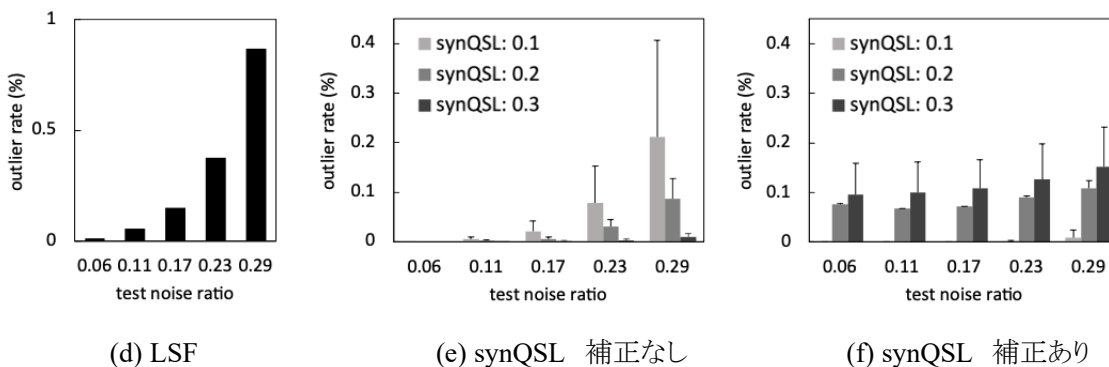


Fig. 4.1 合成データにおける推定の外れ値率

4.3.2. 合成データにおける推定値の RMSE

合成データ実験における各推定法により推定された K の RMSE を Fig. 4.2 に示す. バイアス補正なしの synQSL では, 各テストノイズ比 (test noise ratio) に対する RMSE が最も低かった学習ノイズ比は, テストノイズ比 0.06 で 0.1, 同 0.11 で 0.1, 同 0.17 では 0.2, 同 0.23 と 0.29 で 0.3 であった (Fig. 4.2(a)). つまり, テストデータのノイズ量に近い学習ノイズ比を用いた推定で RMSE が最も低かった.

バイアス補正ありの synQSL で推定した K における RMSE は, 0.06 より大きいテストノイズ比では全学習ノイズ比で LSF より低値となった (Fig. 4.2(b)). また, 学習ノイズ比間の比較では, 全てのテストノイズ比で学習ノイズ比 0.1 の RMSE が最も低くなったが, その差はわずかだった. また, テストノイズ比 0.06 における RMSE は, 学習ノイズ比 0.1 で 0.09, 同 0.2 で LSF とほぼ同値の 0.11, 同 0.3 で 0.14 となった.

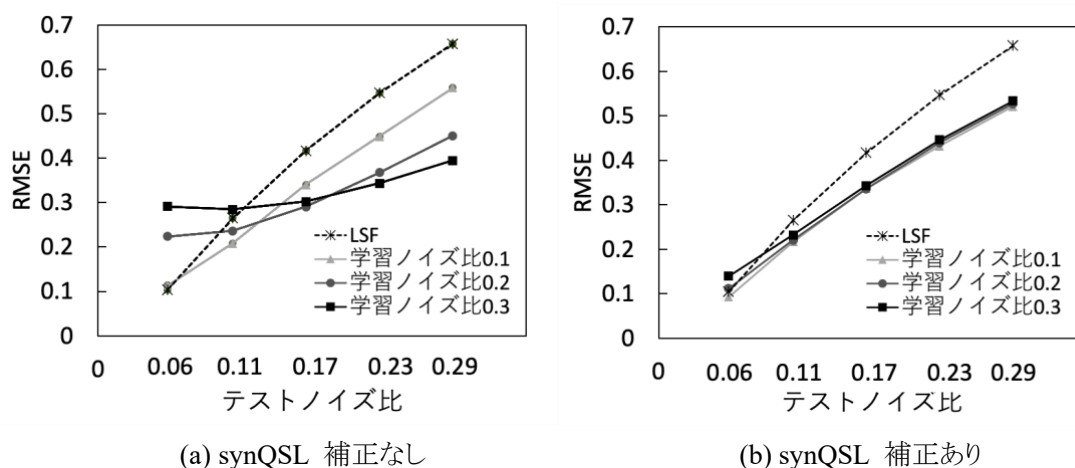


Fig. 4.2 合成データにおける各推定法の RMSE (実線が synQSL による推定結果)

4.3.3. 実画像データにおける推定K画像の評価

各推定法により推定されたKにおける基底核レベルの画像を Fig. 4.3 (1.5T 装置) および Fig. 4.4 (3.0T 装置) に示す. バイアス補正なしの synQSL による推定K画像 (図中の(b)) は LSF (図中の(a)) より低輝度に見えるが, バイアス補正により改善された (図中の(c)). 全脳におけるKの平均値を確認すると NEX 4 の LSF では 0.96 であったが, 補正なしの synQSL では最も低輝度であった学習ノイズ比 0.3 で 0.62 に低下したが, バイアス補正により 0.96 になり, LSF の平均値と同程度まで高くなった. その他の NEX や 3.0T 装置のK画像でもバイアス補正により平均値は LSF と同程度まで改善していた.

3 値化したK画像において, NEX 1 の LSF では多くの外れ値 (outlier I が黒点, outlier II が白点を示す) を認めるが, NEX が高くなるほど外れ値は減少した (図中の(d)). また, synQSL の外れ値は LSF の外れ値と比較して大幅に減少した (図中の(e, f)).

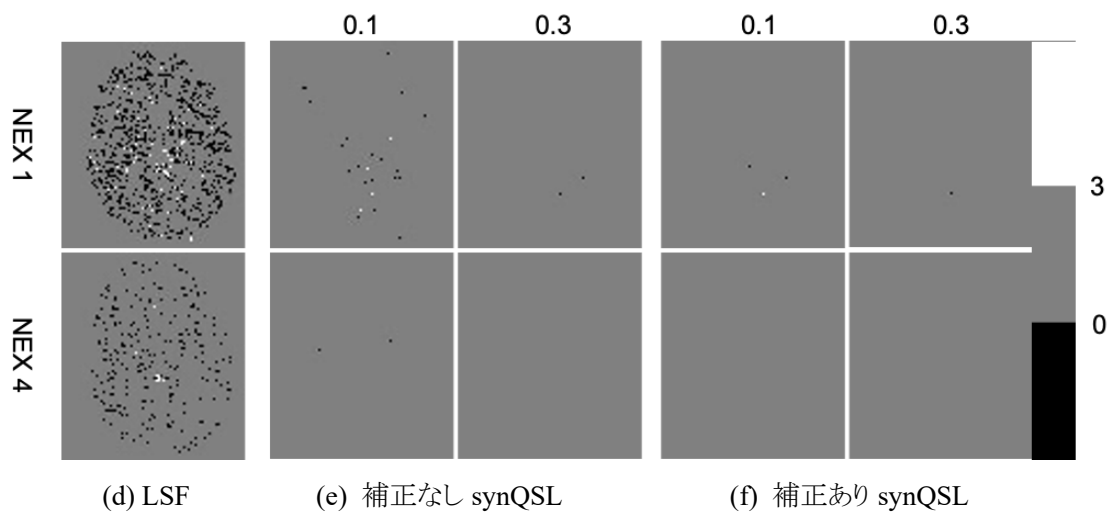
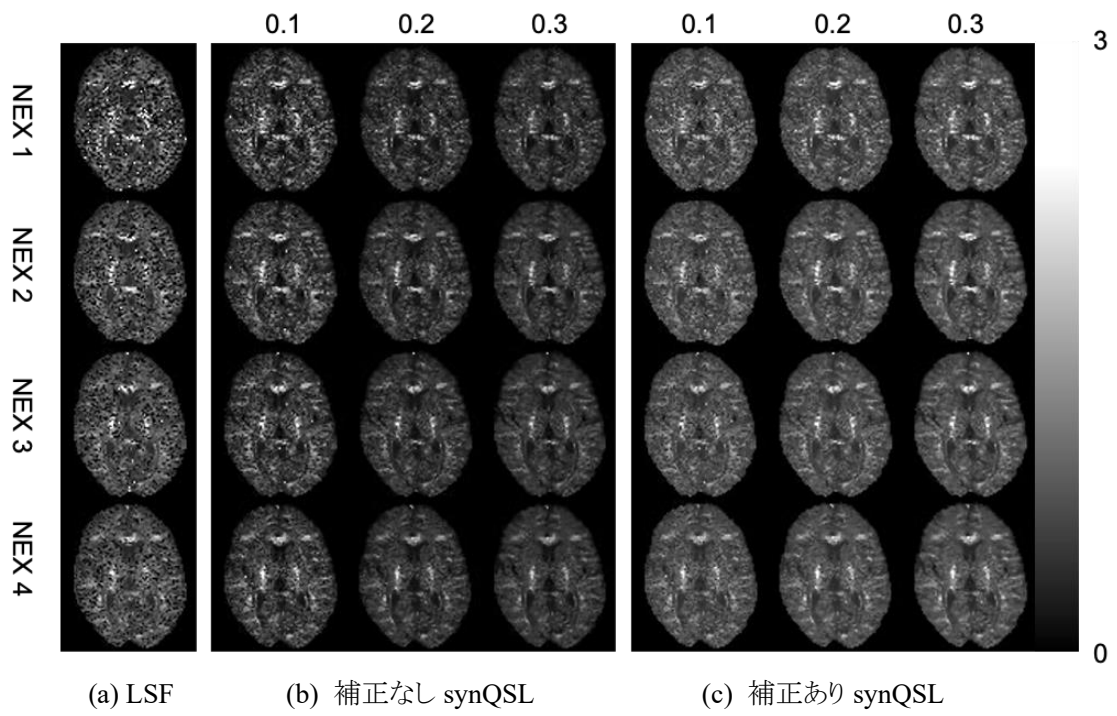


Fig. 4.3 1.5T 装置における基底核レベルのK画像(上段)およびその3値化画像(下段)
 (a, d) LSF による推定, (b, e) 補正なし synQSL による推定, (c, f) 補正あり synQSL による推定
 3 値化画像の黒点が outlier I を白点が outlier II を示す.

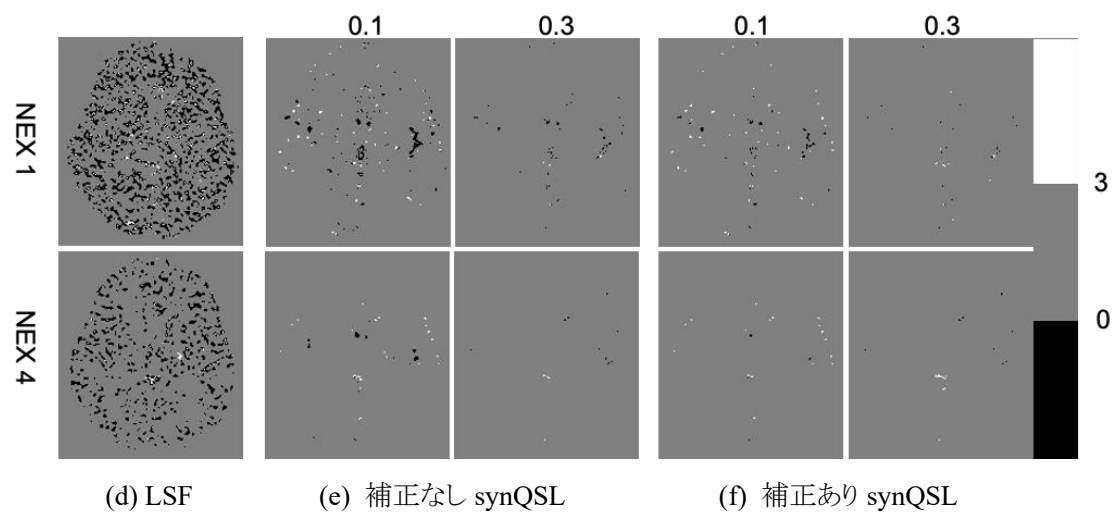
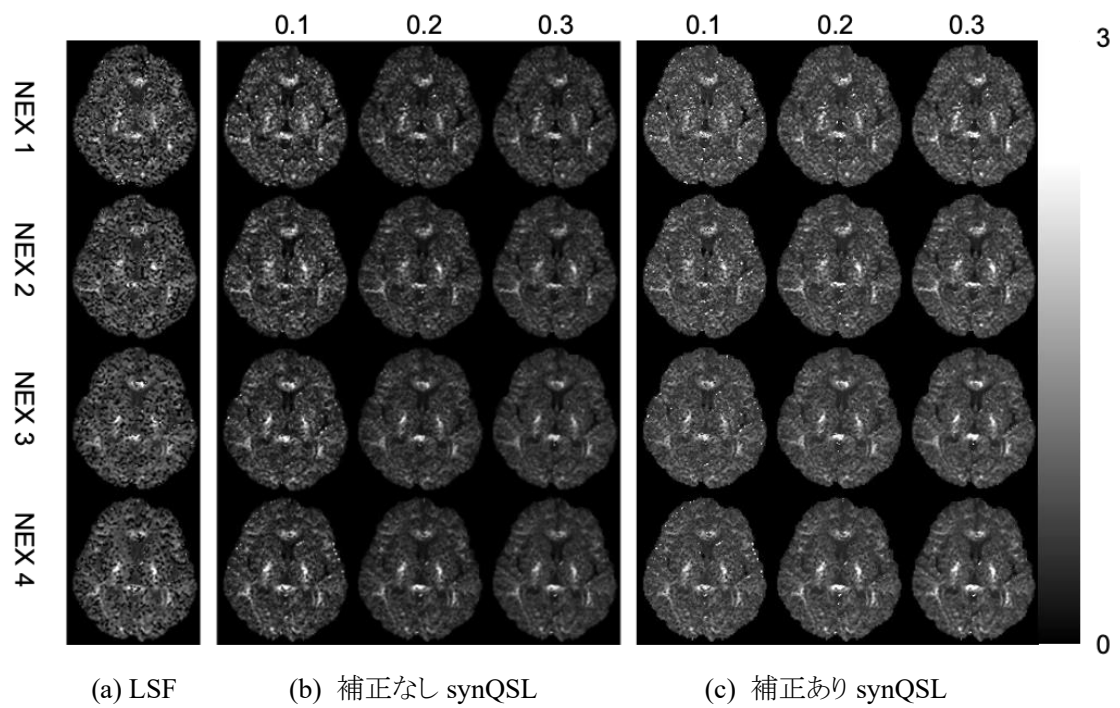


Fig. 4.4 3.0T 装置における基底核レベルのK画像(上段)およびその3値化画像(下段)
 (a, d) LSF による推定, (b, e) 補正なし synQSL による推定, (c, f) 補正あり synQSL による推定
 3値化画像の黒点が outlier I を白点が outlier II を示す.

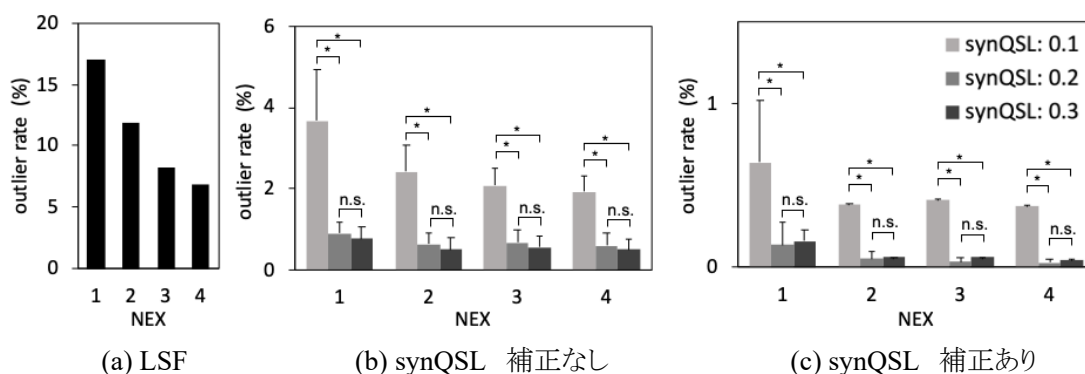
4.3.4. 実画像データにおける推定の外れ値率

被験者#2 における各推定法による K の外れ値率を Fig. 4.5(1.5T 装置)および Fig. 4.6(3.0T 装置)に示す. バイアス補正ありなしの synQSL により推定された K の外れ値率は, 1.5T, 3.0T とともに全学習ノイズ比で LSF よりも大幅に低くなった.

synQSL による推定 K 値のバイアス補正の効果について, バイアス補正により全 NEX および全学習ノイズ比で outlier I はさらに低くなった(図中(b, c)). 一方, outlier II は学習ノイズ比 0.1 では低くなり, 学習ノイズ比 0.2, 0.3 ではわずかに高くなった. しかし, 学習ノイズ比 0.2, 0.3 における outlier II の増加はいずれも 0.1%未満であった(図中(e, f)). これらの傾向は合成データと同様であった.

バイアス補正ありなしの synQSL における学習ノイズ比間の比較では, バイアス補正ありの 1.5T の outlier II は全学習ノイズ比間に有意差を認めなかったが(Fig. 4.5(f)), その他の 1.5T の outlier I や 3.0T の結果では, 学習ノイズ比 0.1 よりも 0.2 と 0.3 が有意に低かった(Fig. 4.5(b, c, e), Fig. 4.6(b, c, e, f)). 学習ノイズ比 0.2 と 0.3 の間に有意差は認めなかった. その他の被験者の結果でも同様の傾向であった.

outlier I



outlier II

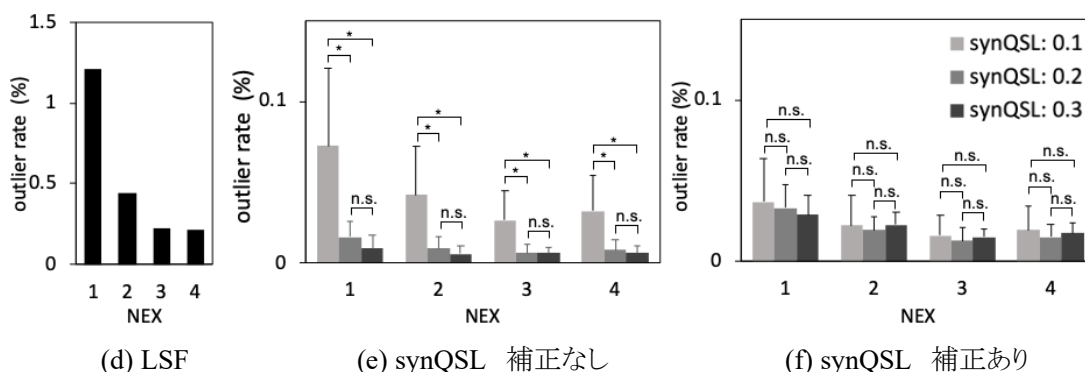
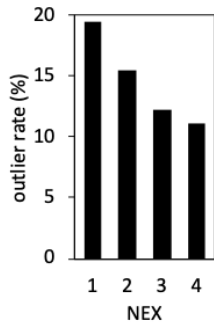


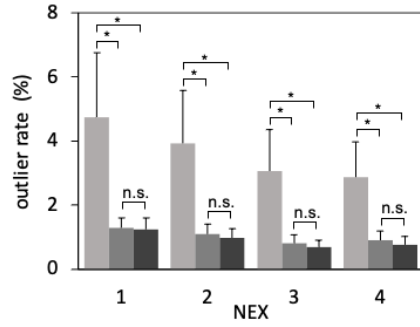
Fig. 4.5 1.5T 装置の被験者#2 における K の外れ値率

n.s.: not significant, * $p < 0.05$, synQSL: 0.1(学習ノイズ比 0.1)

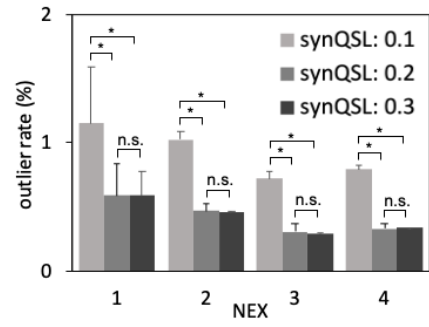
outlier I



(a) LSF

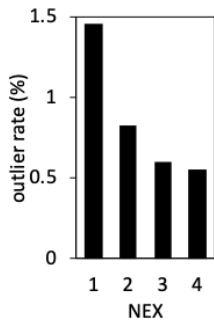


(b) synQSL 補正なし

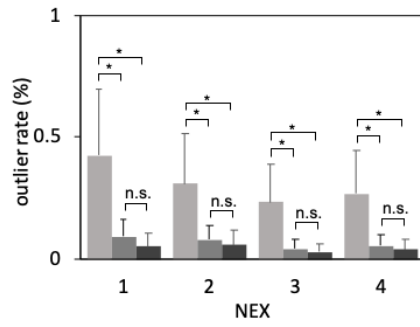


(c) synQSL 補正あり

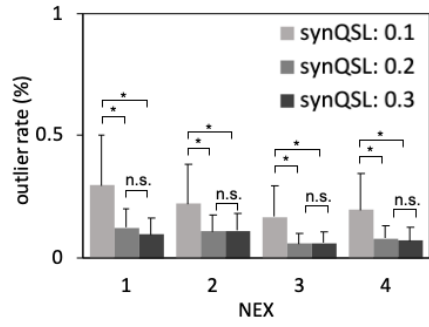
outlier II



(d) LSF



(e) synQSL 補正なし



(f) synQSL 補正あり

Fig. 4.6 3.0T 装置の被験者#2 におけるKの外れ値率
n.s.: not significant, * $p < 0.05$, synQSL: 0.1 (学習ノイズ比 0.1)

4.3.5. 実画像データにおける推定の RMSE

被験者#2 NEX 1 の DWI から推定した K における学習ノイズ比(training noise ratio)ごとの RMSE を Fig. 4.7 に示す. バイアス補正なしの synQSL における RMSE は, 1.5T 装置(a), 3.0T 装置(b) ともに全学習ノイズ比で LSF よりも低くなった. バイアス補正により RMSE はさらに低くなった. 他の被験者でも同様の結果となった. また, 学習ノイズ比間の比較では, バイアス補正のありなしともに, 学習ノイズ比が高くなるほど RMSE は低下した. ただし, バイアス補正後では学習ノイズ比が 0.2 と 0.3 間の差はわずかであった. その他の被験者および NEX 2 のデータでも同様の結果となった.

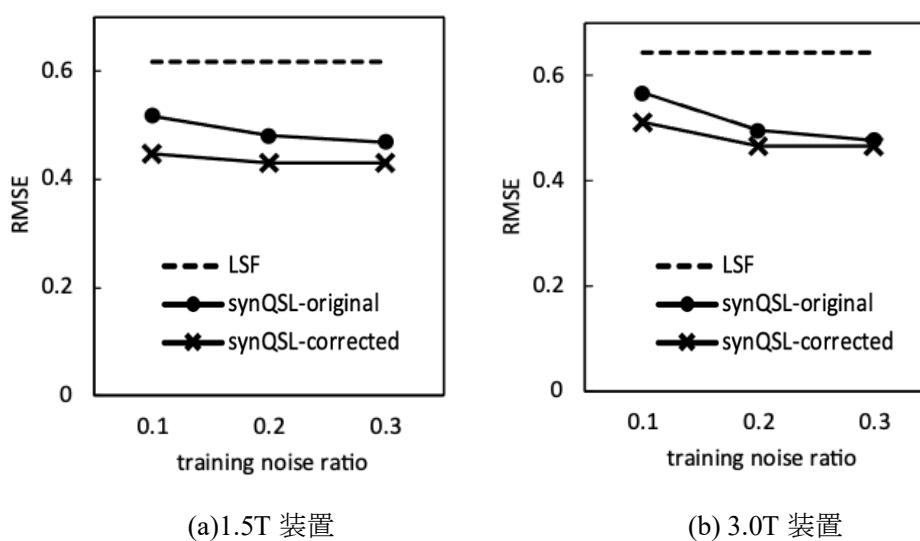


Fig. 4.7 学習ノイズ比(training noise ratio)ごとの RMSE (被験者#2 における NEX 1 の DWI)

4.4. 考察

本章では、合成データと実画像データを用いて、LSF および補正あり/なしの synQSL により推定された拡散尖度 K における外れ値率を評価した。LSF の結果では、同程度の SNR である合成データと実画像データで推定の外れ値率が大きく異なっていた。例えば、第 2 章で示したように、 $\sigma = 200$ (テストノイズ比 0.11) の合成データと実画像データである被験者#2 3.0T NEX 2 の DWI では、それぞれの SNR が 8.8, 8.5 と同程度であった (Fig. 2.11(c, d))。しかし、LSF による K の外れ値率を比較すると、outlier I では、合成データが 0.81% (Fig. 4.1(a))、実画像データが 15.0% (Fig. 4.6(a)) と実画像データの外れ値率が大幅に高かった。outlier II でも同様に実画像データの外れ値率が高かった (Fig. 4.1(d), Fig. 4.6(d))。つまり、合成したテストデータと実画像データが同程度の SNR であるにもかかわらず、実画像データで推定の外れ値率が高かった (Table 4.1)。これは、実画像に含まれるノイズ以外が要因の推定誤差によるものと考えられる。Jensen らは、ノイズ以外の誤差要因として不均一な T2 緩和、MPG 持続時間効果、体動、イメージングアーチファクト、灌流、脳脊髄液のパーシャルボリューム効果、フィッティングモデルの不正確さ、 b 値が MPG の効果と合致しないことを挙げており、これらによる誤差を考慮する必要性について言及している[19]。それに対し、ノイズ以外による推定誤差を含む実画像データ実験において、synQSL による K 推定の外れ値率は、LSF による K 推定の外れ値率より大幅に低かった (Fig. 4.5, 4.6)。このことは、synQSL による K の推定は、ノイズによる推定誤差だけでなくノイズ以外による推定誤差も減少させる可能性があることを示唆している。

Table 4.1 LSF により推定された K の外れ値率

	synthetic data	real image data
SNR	8.8	8.5
outlier I (%)	0.81	15.0
outlier II (%)	0.06	0.82

合成データと実画像データの SNR が同程度であるが外れ値率は大幅に異なる。

本章では、synQSL の学習ノイズ比に依存するバイアスを補正し、異なる SNR のデータを用いて K 推定の誤差を評価した。正解が既知の合成データによる実験において、synQSL では先行研究 [32]と同様、テストデータに含まれるノイズ量に近い学習ノイズ比を用いた場合に K 推定の RMSE は小さくなった (Fig. 4.2(a))。このことは、臨床画像で用いる DWI に含まれるノイズを推定できれば、それと同程度の学習ノイズ比の synQSL を用いることで、誤差の小さな推定が行えることを意味する。しかし、パラレルイメージングを使用した DWI ではノイズを正確に推定できず、DWI のノイズから学習ノイズ比を決めるのは難しい。また、実画像データ実験における K 推定の RMSE は、いずれの学習ノイズ比でもバイアス補正ありの synQSL が LSF やバイアス補正なしの synQSL よりも低く

なった (Fig. 4.7). 一方で, 合成データ実験において, synQSL ではバイアス補正により outlier I は低下するものの outlier II は学習ノイズ比 0.2 と 0.3 で 0.1% 程度高くなった (Fig. 4.1). これは, バイアス補正なしの synQSL で外れ値ではなかった 3 付近の K がバイアス補正により過補正となり K が 3 を超えたため外れ値となったと考えるが, 0.1% 程度の増加であり臨床的に問題とならない. したがって, 正確なノイズ量の推定が難しい臨床画像では synQSL により推定された K のバイアス補正は有用な手法であると考えられる.

臨床で synQSL により推定された K 画像を診断に用いるためには基本的に一つの学習ノイズ比を選択する必要がある. その場合に, あらゆる学習ノイズ比で学習した DNN を用意して推定された K の中から最適な学習ノイズ比の K 画像を選択する手法が考えられる. 学習ノイズ比を選択するためには, 推定の外れ値率や誤差などの基準が必要であるが, 診断のたびにそれを計算するのは現実的でない. それよりも, あらかじめ最適な学習ノイズ比を決めておいて K を推定しバイアスを補正する方が現実的である. 本章の実画像データ実験における学習ノイズ比についての評価では, バイアス補正ありの synQSL により推定された K の外れ値率は, 全 NEX で学習ノイズ比 0.2 と 0.3 が 0.1 より有意に低かったが, 0.2 と 0.3 の間に有意差を認めなかった (Fig. 4.5, Fig. 4.6). また, RMSE についても, NEX 1 および NEX 2 の DWI では学習ノイズ比 0.2 と 0.3 が最も小さくなった (Fig. 4.7). ただし, 合成データによる実験では, 低いテストノイズ比 (高い SNR) の場合に学習ノイズ比 0.1 の RMSE が最も低くなった. 高い SNR は NEX 4 での撮像と想定されるが, DKI のように多くの DWI を必要とする場合には一つの DWI に費やせる撮像時間は限られているため, 実際の撮像には NEX 1 か 2 が利用される. また, DWI の空間分解能を下げ SNR を高くするのも診断能に影響するため現実的ではない. 以上より, 臨床で用いる撮像条件下すなわち NEX 1 や NEX 2 での最適な学習ノイズ比は 0.2 もしくは 0.3 であると考えられる.

第 5 章 拡散尖度推定に対する DWI デノイズングの効果

5.1. 目的

第 4 章では, 生成型 Q 空間学習 (synQSL) を用いた拡散尖度 K 推定およびそのバイアス補正について, 最小二乗法を用いたフィッティング (LSF) と比較評価し, バイアス補正が推定の頑健性を向上させることを確認した. 本章では低 SNR の拡散強調像 (DWI) における K 推定の頑健化のアプローチの一つである DWI に対するデノイズングに着目する. synQSL による K 推定においても DWI デノイズングは, 頑健性のさらなる向上につながると考えられる. また, 第 3 章で示したように synQSL に対するバイアス補正で参考にする LSF による推定 K 値にも外れ値を含む誤差やバイアスが発生する. そのため, LSF による K 推定の前処理にも DWI デノイズングを行うことで, 補正の精度も高くなると考えられる. そこで, 補正ありの synQSL による K 推定に DWI のデノイズングを組み合わせる方法を試みた. 本章の目的は, synQSL による K 推定のさらなる頑健性の向上のために, DWI デノイズングが synQSL による K 推定に与える影響を評価することである. 比較対象として LSF による K 推定に対しても同様の評価を行う.

5.2. 方法

5.2.1. デノイジング法

著者らは以前の研究[43]において、LSF による K 推定に DWI デノイジングを組み合わせる実験を行った。使用したデノイジング法は、Marchenko-Pastur 分布による主成分分析 (Marchenko-Pastur principal component analysis: MPPCA) [27], 局所主成分分析 (local principal component analysis: LPCA) [26], 非局所平均 (non local means: NLM) [25], 深層学習 (denoising convolution neural networks: DnCNN) [44]であった。その推定の外れ値率を比較した実験結果の一部を Fig. 5.1 に示すが、外れ値率は LPCA が最も低く、次いで MPPCA が低かった。NLM と DnCNN の外れ値率はデノイジングなしと同程度であった。そこで、本研究で使用するデノイジングは、LPCA と MPPCA を採用することとし、DIPY library[45]を用いて処理を行った。

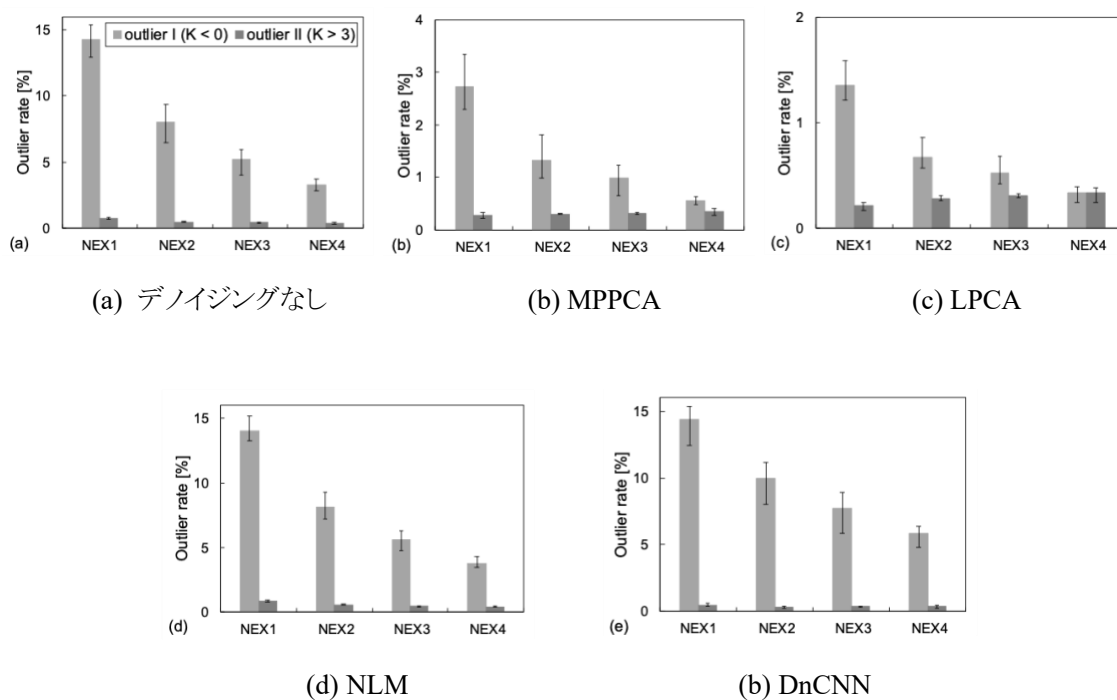


Fig. 5.1 各デノイジング法を組み合わせた LSF により推定された K の外れ値率の比較 (3.0] 装置)

5.2.2. 実験方法

推定対象は、第 2 章で示した実画像データのうち NEX 1 の DWI に対して、デノイズなし、LPCA および MPPCA によるデノイズの 3 種類の処理を行ったデータとした。それぞれのデータに対して、LSF およびバイアス補正付きの synQSL により K を推定した。このとき、synQSL の学習に用いる学習ノイズ比 (σ/S_0) は 0.1~1.0 (0.1 ステップ) の 10 種類とした。バイアス補正に用いる LSF による推定結果の前処理にも同様のデノイズを行った。また、NEX 4 の DWI から LSF により推定した K を実験のリファレンスデータとした。ここで、本実験では synQSL における合成する学習データの範囲をこれまでは $0 \leq K \leq 3$ としていたが、本研究では $0 \leq K \leq 4$ とした。これは、リファレンスデータの一部に K が 3 を超える領域を認めたためである。 K 推定における頑健性の評価は以下の 4 項目で行った。

(1) 学習ノイズ比の評価

synQSL による K 推定の評価における学習ノイズ比 (J NR) を決定するために、学習ノイズ比ごとの二乗平均平方根誤差 (root mean square error: RMSE) を比較した。RMSE の計算はリファレンスデータを用い、 $0 \leq K \leq 4$ の値域内で行った。また、synQSL により推定した K 画像についても学習ノイズ比ごとに比較した。

(2) 視覚評価

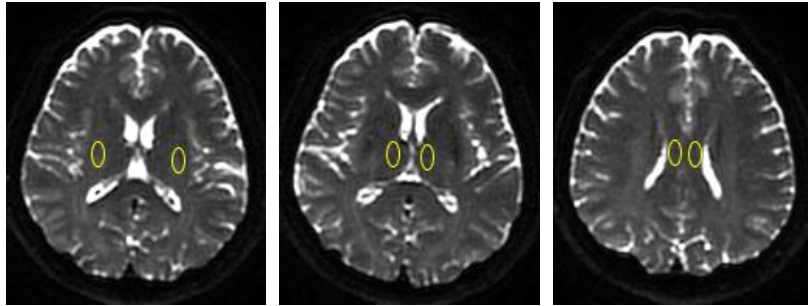
推定された各 K 画像について視覚による定性的な評価を行った。

(3) 全脳の K 値の定量評価

全脳の推定された K における RMSE および外れ値を評価した。外れ値は、学習データの生成範囲である $0 \leq K \leq 4$ を外れたものとした。外れ値の評価は、外れ値となったボクセル数の全脳における体積率 (外れ値率) で行った。このとき、 $K < 0$ を outlier I, $K > 4$ を outlier II として分類した。

(4) ROI (region of interest) 内の K 値の定量評価

推定 K 値のバイアスを評価するために 3 箇所 ROI を設置し、ROI 内の K の中央値におけるリファレンスデータとの回帰直線を作成した。回帰直線が $y = x$ に近いほどバイアスが小さいことを示し、その定量評価として RMSE を計算した。ROI の設置部位は、視床 (ROI-1)、基底核レベルの錐体路 (ROI-2)、脳梁体部 (ROI-3) の 3 箇所 (Fig. 5.2) とし、それぞれ左右を合わせて一つの ROI とした。各 ROI は $6 \times 3 \text{ mm}^2$ の楕円で、それぞれ 3 slice で測定した。各 ROI の全ボクセル数は 1.5] で 84 ボクセル、3.0] で 336 ボクセルであった。



(a) 視床 (ROI-1) (b) 錐体路 (ROI-2) (c) 脳梁体部 (ROI-3)

Fig. 5.2 推定 K 値のバイアスを評価するための ROI 設定箇所

5.3. 結果

5.3.1. 学習ノイズ比の評価

デノイジングありなしの 1.5] DWI から synQSL により推定された K における, 学習ノイズ比 (J NR) ごとの RMSE を Fig. 5.3 に示す. いずれのデータの RMSE も J NR0.1 が最も高く, デノイジングなし(●)では J NR0.5 付近が最も低値となり, LPCA(▲)と MPPCA(■)では学習ノイズ比が増加するとわずかに低下する傾向であった. RMSE における最大値 (J NR0.1)と最小値との差は, デノイジングなしで 0.03 程度, デノイジングありで 0.02 未満と小さかった. これらの結果は 3.0] でも同様の傾向であった. つづいて, 学習ノイズ比ごとの K 画像を Fig. 5.4(1.5] 装置)および Fig. 5.5(3.0] 装置)に示す. いずれのデノイジング法でも, 視覚における学習ノイズ比の違いによる大きな差は認められなかった.

以上の結果および, 以前の研究[32]において学習ノイズ比が高すぎると推定値が一定値に近づく傾向にあった結果をふまえ, 以降の評価に用いる学習ノイズ比は 0.5 と決定した.

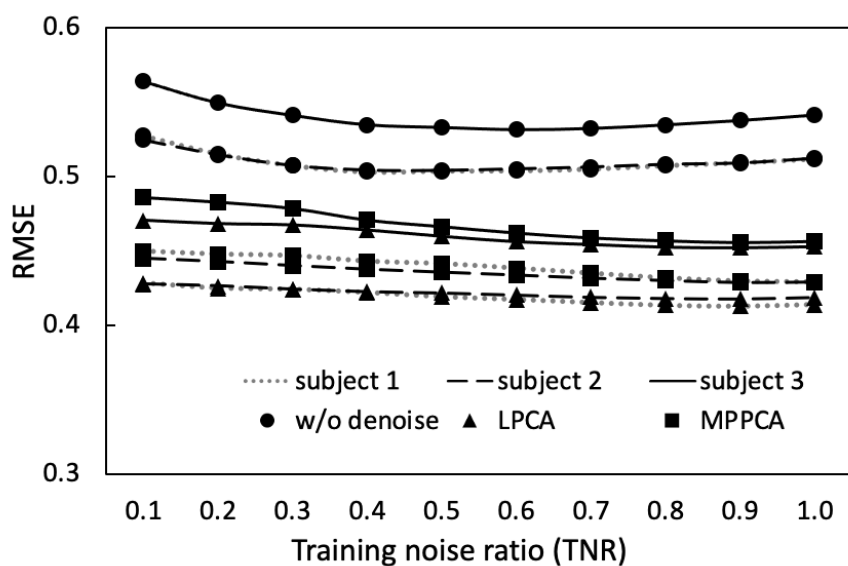
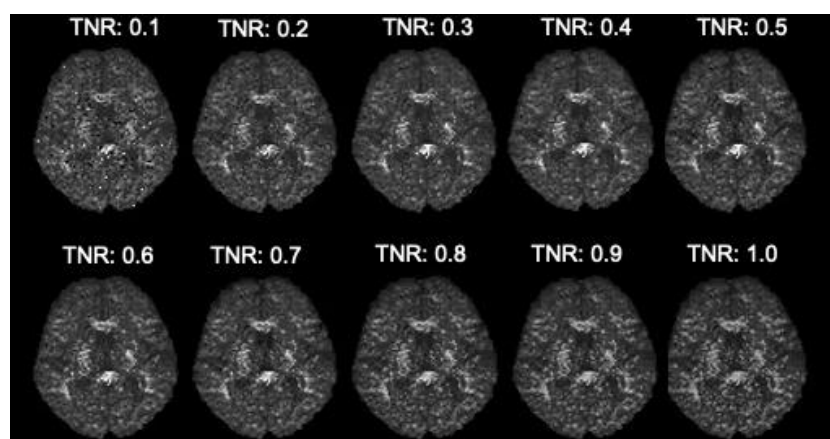
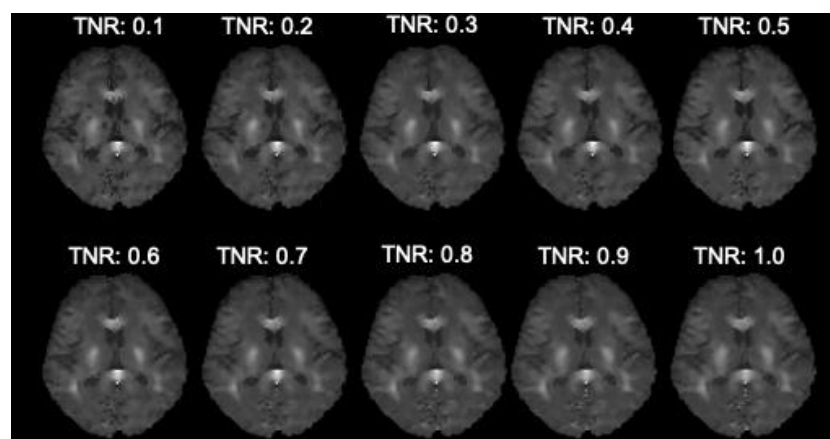


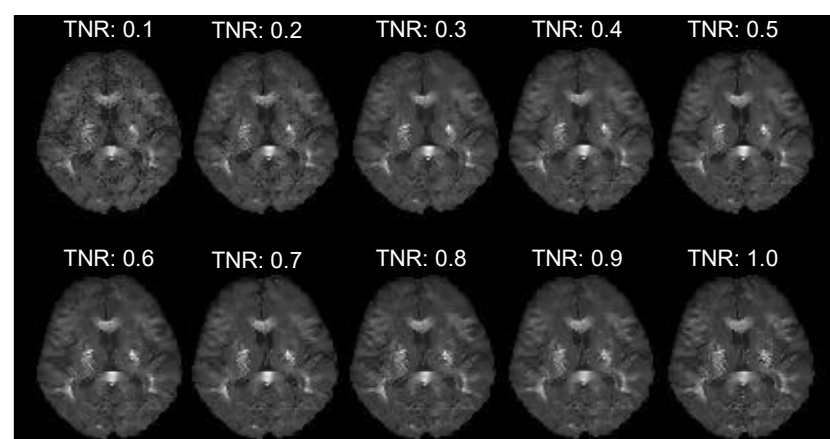
Fig. 5.3 synQSL により推定された K における, 学習ノイズ比 (J NR) ごとの RMSE (1.5] 装置)



(a) デノイジングなし

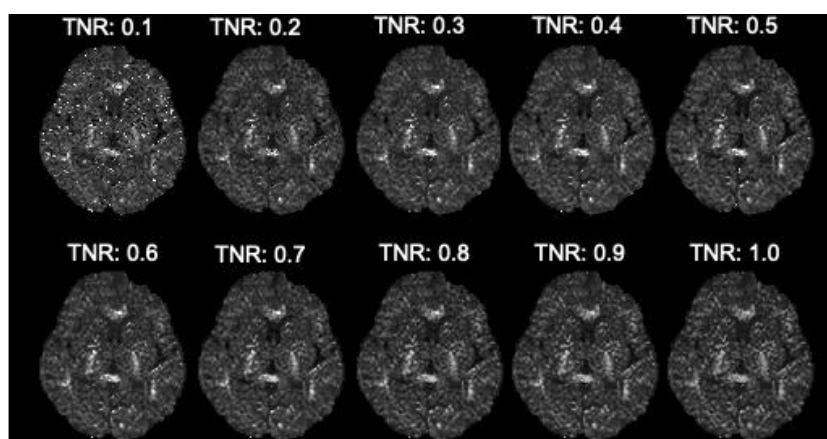


(b) LPCA

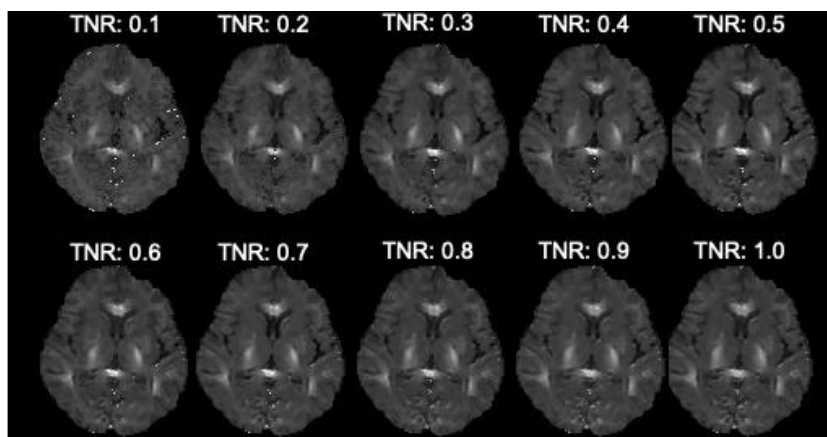


(c) MPPCA

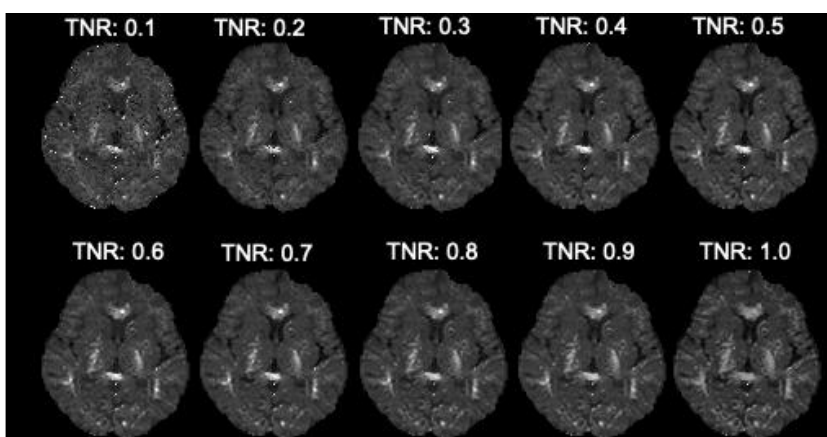
Fig. 5.4 学習ノイズ比 (γ NR) ごとの K 画像 (1.5] 装置)



(a) デノイジングなし



(b) LPCA

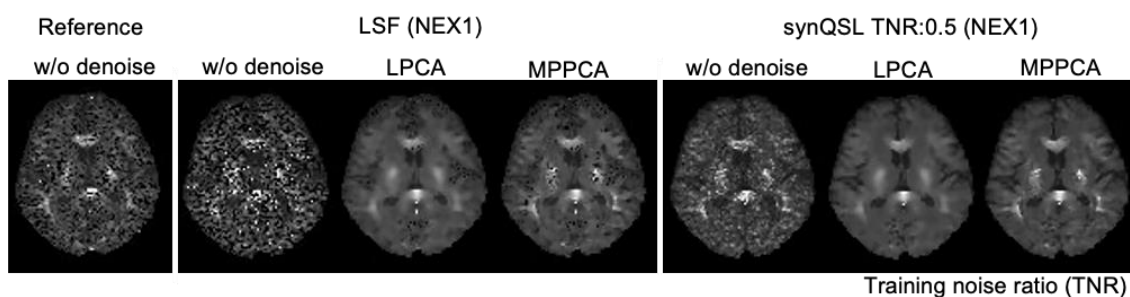


(c) MPPCA

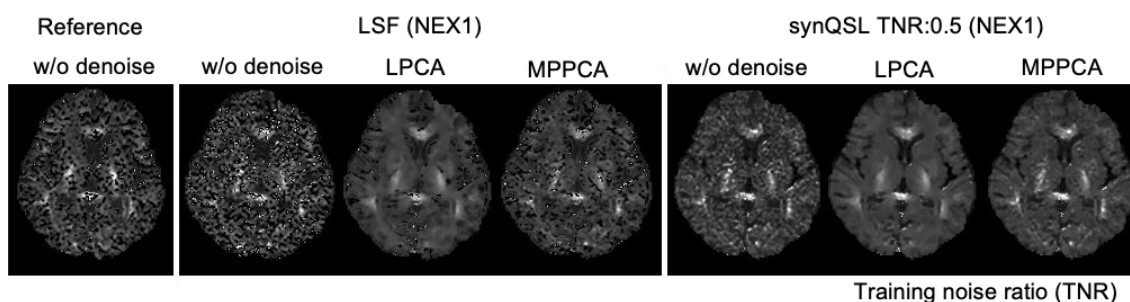
Fig. 5.5 学習ノイズ比(γ NR)ごとのK画像(3.0] 装置)

5.3.2. 視覚評価

デノイズありなしの DWI から LSF および synQSL により推定された K 画像を Fig. 5.6 に示す。推定 K 画像に対するデノイズ効果について、LSF と synQSL ともに LPCA が MPPCA よりもノイズが目立たないが、LPCA では過度の平滑化による見た目の空間分解能とコントラストの低下を認めた。推定法の比較では、デノイズなし、LPCA、MPPCA のいずれも synQSL は LSF よりもノイズが目立たなかった。特に MPPCA でその傾向が顕著だった。



(a) 1.5] 装置



(b) 3.0] 装置

Fig. 5.6 デノイズありなしの DWI から推定された K 画像
Reference: NEX 4 の DWI から LSF により推定された K

5.3.3. 全脳のK値の定量評価

デノイジングありなしの DWI から推定されたKの全脳における RMSE (3 名の平均) を Fig. 5.7 に示す. LSF によるK推定では, RMSE が 1.5], 3.0] とともにデノイジングなしで 0.8 程度だったが, LPCA で 0.34 程度, MPPCA で 0.30 程度低下し, デノイジングの効果は高かった (Fig. 5.7 black bar). 一方, synQSL によるK推定では, RMSE が 1.5], 3.0] とともにデノイジングなしで 0.5 程度だったが, 1.5] の LPCA で 0.08 程度, 1.5] の MPPCA で 0.07 程度, 3.0] の LPCA で 0.06 程度, 3.0] の MPPCA で 0.03 程度の低下であり, synQSL におけるデノイジングの効果は LSF の場合ほど高くなかった (Fig. 5.7 gray bar).

RMSE における二つの推定法 LSF と synQSL の比較では, 磁場強度によらずデノイジングありなしともに LSF よりも synQSL の方が低かった. そのうち, デノイジングなしと MPPCA は LSF と synQSL に有意差を認めしたが, LPCA は LSF と synQSL に有意差を認めなかった. 一方, RMSE における二つのデノイジング法 LPCA と MPPCA の比較では, 1.5], 3.0] とともに LSF は LPCA が MPPCA よりも有意に低かったが, synQSL は LPCA と MPPCA の間に有意差を認めなかった.

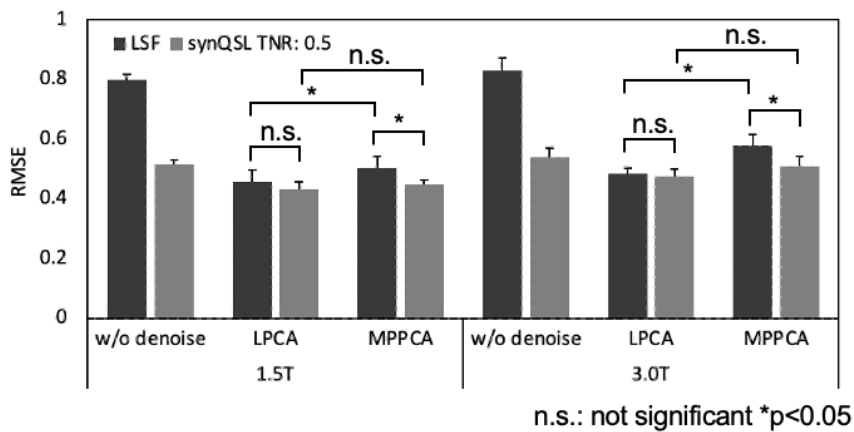
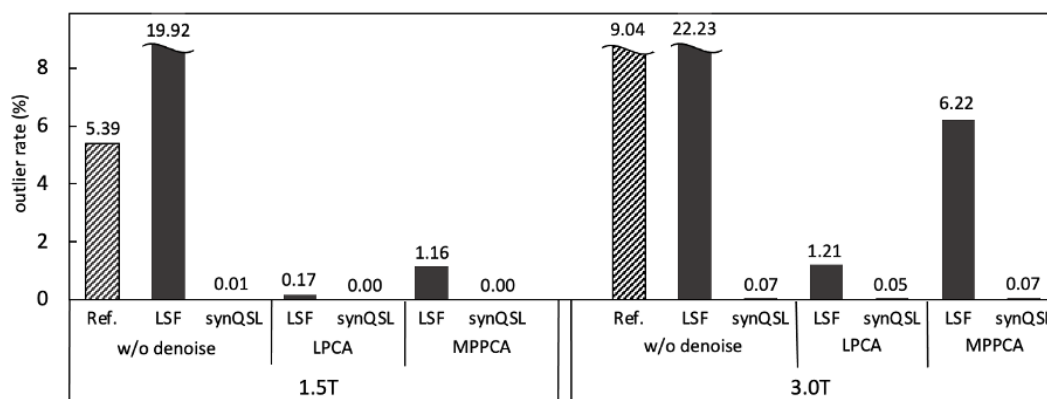


Fig. 5.7 デノイジングありなしの DWI から推定されたKの全脳における RMSE

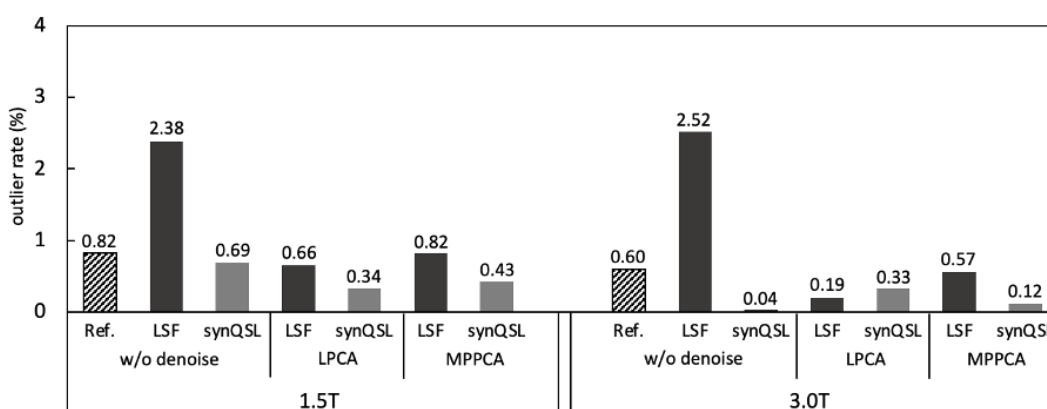
n.s.: not significant, * p < 0.05

デノイズングありなしの DWI から推定された K の全脳における外れ値率 (3 名の平均) を Fig. 5.8 に示す. LSF による推定 K 値における outlier I は, デノイズングにより大幅に低下した (Fig. 5.8(a) black bar). また, デノイズングなしの synQSL における outlier I は, 1.5] で 0.01%, 3.0] で 0.07% とわずかであり, デノイズングありの LSF よりもさらに低かった (Fig. 5.8(a)). デノイズングありの synQSL における outlier I も, LPCA と MPPCA とともにデノイズングなしの synQSL よりもさらに低かった.

outlier II では, デノイズングなしの LSF が 1.5] で 2.38%, 3.0] で 2.52% であったが, デノイズングによりリファレンスデータ (Fig. 5.8(b) diagonal line bar) よりも低値となった (Fig. 5.8(b) black bar). synQSL はデノイズングありなしともに, いずれのデータもリファレンスデータ (Fig. 5.8(b) diagonal line bar) よりも低かった (Fig. 5.8(b) gray bar).



(a) outlier I ($K < 0$)

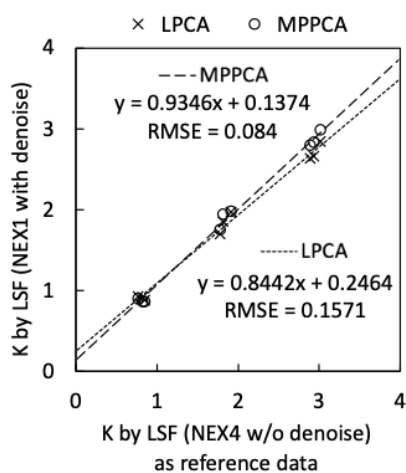


(b) outlier II ($K > 4$)

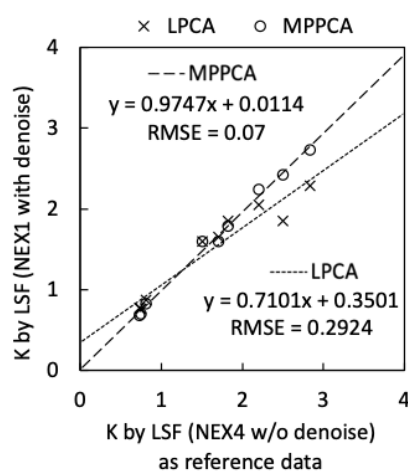
Fig. 5.8 デノイズングありなしの DWI から推定された K の全脳における外れ値率 (3 名の平均)

5.3.4. ROI 内のK値の定量評価

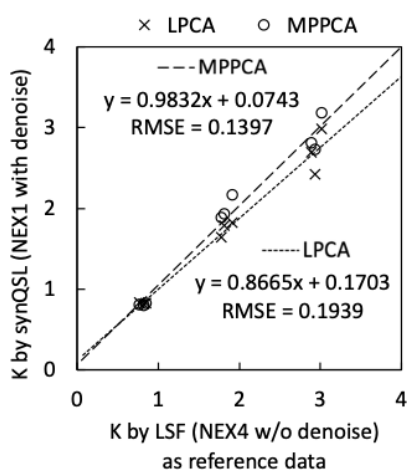
脳内に設置した ROI(ROI-1:視床, ROI-2:錐体路, ROI-3:脳梁体部)内の LSF および synQSL により推定されたKの中央値におけるリファレンスデータとの回帰直線と RMSE を Fig. 5.9 に示す. ここで, リファレンスデータの各 ROI 内の中央値は, ROI-1 が 1 付近, ROI-2 が 2 付近, ROI-3 が 3 付近であった. LSF による推定K値における ROI 内の中央値の RMSE は, 1.5] では LPCA が 0.15 程度, MPPCA が 0.08 程度, 3.0] では LPCA が 0.29 程度, MPPCA が 0.07 程度となり, いずれの磁場強度でも MPPCA の回帰直線が対角線に近かった(Fig. 5.9(a, b)). 一方, synQSL の RMSE は, 1.5] では LPCA が 0.19 程度, MPPCA が 0.14 程度となり, MPPCA の回帰直線が対角線に近かった(Fig. 5.9(c)). 3.0] では LPCA が 0.07 程度, MPPCA が 0.11 程度となり, LPCA が対角線に近かった(Fig. 5.9(d)). ただし, 3.0] における MPPCA と LPCA の差はわずかだった.



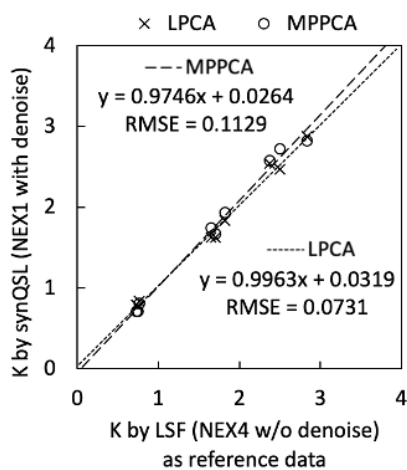
(a) 1.5] 装置 LSF



(b) 3.0] 装置 LSF



(c) 1.5] 装置 synQSL



(d) 3.0] 装置 synQSL

Fig. 5.9 ROI 内のKの中央値におけるリファレンスデータとの回帰直線と RMSE

5.4. 考察

本章では LSF および synQSL による拡散尖度 K の推定に, LPCA と MPPCA による DWI デノイジングを組み合わせることで推定の頑健性について評価した. K の推定に DWI デノイジングを組み合わせる場合, いずれの評価結果においても頑健性は向上した.

LSF による推定 K 値におけるデノイジング法の比較について, 全脳の外れ値率は LPCA が MPPCA よりも低くなり(Fig. 5.8(a, b)), 以前の研究[43]と同様の結果となった. 本実験で新たに行った RMSE による評価でも, LPCA が低かった(Fig. 5.8 black bar). これらのことは, LPCA のデノイジング効果が MPPCA よりも高いことを示す. 一方で, 視覚評価(Fig. 5.6)では, LPCA に過度の平滑化を認めており, MPPCA が見た目の空間分解能や画像のコントラストが高かった. また, ROI 内の K の中央値におけるリファレンスデータとの回帰直線や RMSE (Fig. 5.9(a, b))でも, MPPCA の評価が高かった. 以上より, LSF による K の推定における DWI に対するデノイジング法は, MPPCA が LPCA よりも適していると考えられる.

synQSL による推定 K 値におけるデノイジング法の比較について, 全脳の RMSE は LPCA と MPPCA の間に有意差を認めなかった. (Fig. 5.8 gray bar). また, 全脳の外れ値率の評価では, outlier I は LPCA と MPPCA とともにほぼ消失し(Fig. 5.8(a)), outlier II は最大でも 1.5] の MPPCA の 0.43%だった(Fig. 5.8(b) gray bar). さらに, 視覚評価(Fig. 5.6)や ROI 内の K の中央値におけるリファレンスデータとの回帰直線と RMSE (Fig. 5.9(c, d))では, 1.5] で MPPCA の評価が高く, 3.0] で同程度の評価であった. つまり, synQSL による K の推定における DWI に対するデノイジング法は, MPPCA が安定していると考えられる. ただし, ノイズを多く含むデータについては, デノイジングの効果の高い LPCA の使用も考慮される.

拡散尖度 K 推定と DWI デノイジングの組み合わせによる LSF と synQSL の比較について, 全脳の RMSE は, LPCA で LSF と synQSL の間に有意な差を認めず, MPPCA で synQSL が LSF よりも有意に低かった(Fig. 5.7). outlier I については, どちらのデノイジング法でも synQSL が LSF よりも低かった(Fig. 5.8(a)). outlier II では, 3.0] の LPCA を除き synQSL が LSF よりも低かった(Fig. 5.8(b)). したがって, DWI デノイジングを組み合わせる K 推定において, synQSL は LSF よりも頑健な推定法であると言える.

第 6 章 おわりに

6.1. 全体のまとめ

本研究では、生成型 Q 空間学習 (synQSL) による拡散尖度 K 推定の頑健化および臨床応用を目的に検討を行った。

第 3 章では、synQSL における補正の参考情報となる最小二乗法を用いたフィッティング (LSF) による K 推定について、信号対雑音比 (SNR) に依存する推定バイアスを合成データと実画像データである頭部の拡散強調像 (DWI) を用いて評価した。その結果、LSF により推定された K のバイアスは、DWI の SNR だけでなく K の真値にも依存することを定量的に示した。この結果により、synQSL による推定 K 値に対するバイアス補正の改善に基づく推定の精度向上が期待できる。

第 4 章では synQSL による K 推定の臨床応用に向けて、異なる SNR のデータを用いて synQSL により推定された K およびその補正における推定誤差を評価した。その結果、SNR の不明な臨床画像での K の推定において、バイアス補正ありの synQSL は LSF や補正なしの synQSL と比較して誤差の小さい推定法であった。つまり、synQSL による K 推定におけるバイアス補正は、推定の頑健性を向上させることがわかった。また、synQSL による K 推定では、イメージングアーチファクトなどノイズ以外が原因の推定誤差も抑制されることが示唆された。

第 5 章では、synQSL による K 推定のさらなる頑健性の向上を目的に、DWI に対するデノイズングが LSF および synQSL による K 推定に与える影響について、外れ値を含む誤差やバイアスにより評価した。その結果、両推定法に対する DWI デノイズングは、推定誤差やバイアスを低下させることを確認した。また、synQSL による拡散尖度推定に組み合わせるデノイズング法は、Marchenko-Pastur 分布による主成分分析 (MPPCA) が局所主成分分析 (LPCA) よりも適していた。

生成型 Q 空間学習 (synQSL) における学習ノイズ比に依存するバイアス補正では、参考情報にする LSF により推定された K の値にも第 3 章で示したような SNR に依存するバイアスが発生するにもかかわらず、第 4 章で示したように推定の頑健性が向上した。この理由は、LSF による K の推定に外れ値は多いが、推定値のバイアスは synQSL より LSF の方が小さいためであると考えられる。つまり、synQSL による K の推定では、LSF による外れ値に左右されない範囲内で synQSL と LSF によるそれぞれの推定 K 値の回帰直線により補正を行うことでバイアスが低減され、頑健性が向上した。つづく第 5 章では、synQSL に加えて参考情報にする LSF にも DWI デノイズングを組み合わせることにより LSF の推定バイアスも抑制され、synQSL におけるバイアス補正の精度が上がったことにより K 推定の頑健性もさらに向上したと考えられる。

本研究による検討では、臨床現場に存在する異なる SNR のデータに対応するため、複数の学習ノイズ比の学習データを準備した。推定の頑健性を評価した第 4 章のバイアス補正ありの synQSL による複数の学習ノイズによる検討では、臨床で主に使用される撮像条件下において、synQSL の学習データに加える最適なノイズ比は 0.2 および 0.3 であることが示唆された。また、第 5 章での

synQSL に DWI デノイジングを組み合わせる方法では、5.3.1 項で示したように、異なる学習ノイズ比における推定誤差の変化は小さかった。このことは、学習ノイズ比の異なる学習データを複数用意することなく 1 種類の学習ノイズ比で、臨床現場に存在する異なる SNR のデータに対応できる可能性があることを示唆している。しかし、今回の評価のみでは最適な学習ノイズ比を決定するには至らず、最適な学習ノイズ比に関する詳細な分析は今後の課題である。

本研究で行った synQSL による K 推定では、脳を対象に検討を行った。DKI を含む拡散 MRI では脳を対象とする場合が多い。それは、動きの影響を受けやすい MRI にとって、脳は動きが少なく固定も容易な部位である上、推定対象になる DWI の SNR が他の部位に比べるとやや高いためである。しかし、脳を対象とした K 推定でも、DWI の低 SNR による DKI の低頑健性が臨床応用の妨げになっている。その点では、本研究で用いた DWI デノイジングを組み合わせた synQSL による K 推定は、DKI の臨床応用に大きく貢献すると考えられる。また、これまで低 SNR の画像となるため DKI が困難であった脳疾患以外の部位でも臨床応用できる可能性がある。例えば、肝臓では呼吸による動きがあり息を止めての検査となる。そのため、撮像可能な時間が十数秒程度しかなく、SNR が低くアーチファクトも多い画像になる。また、乳腺では脂肪が多く測定対象の水分子が少ないため、SNR が低い画像となる。これらの部位に関しても DWI デノイジングを組み合わせた synQSL による K 推定を用いることにより、推定の頑健性の向上やイメージングアーチファクトによる誤差の減少が期待できる。本法により DKI パラメタ推定の頑健性が向上し、日常診療において多くの病変の診断に役立つことが期待される。

本研究では実験に関するいくつかのリミテーションがある。最初のリミテーションは、実画像データ実験において、誤差やバイアスを評価するためのリファレンスデータとして NEX 4 のデータを用いたことである。NEX 4 のデータが最小のノイズ量であり、少量のノイズが実験結果に影響を与えた可能性がある。ただし、LSF により推定された K のバイアスについては、合成データの結果において同様の傾向を示しているため、全体的な傾向を把握できたと考えられる。次に、合成テストデータの生成を実画像データの D と K から DKI 信号値モデルに基づき信号値を計算したことである。その D と K は少量のノイズを含む NEX 4 のデータから LSF により推定したものであるため、合成データ実験におけるバイアスは実際のバイアスを過小評価している可能性がある。最後のリミテーションは、合成テストデータに用いた D - K 分布は 1 名の被験者の分布より作成したものであること、および生成した K の上限値を 3 としたことにより、一般性のある信号値モデルパラメタの分布が得られていない可能性があることである。ただし、 K の上限値については、推定された K の真値が不明なため、推定の外れ値と真値との判別が困難であり、他のリミテーションも含め今後の検討課題である。

6.2. 今後の展望と課題

近年, 生成型 Q 空間学習 (synQSL) の他にも深層学習による拡散 MRI のパラメタ推定に関する多数の報告がある[46-50]. それらの多くは, 既存のモデルである D] I, DKI, NODDI などのパラメタ推定を LSF などの従来法で行い, その推定されたパラメタを教師データとして学習する手法を用いている. これらの手法では, 学習データにおける脳領域や疾患による個人差を含む変化がパラメタ分布に大きな影響を与える. その点, 本研究で採用している synQSL では, 拡散 MRI のパラメタの合成データを用いて学習を行うため, モデルにフィットしたあらゆるデータを生成できるメリットがある. また, synQSL に関する他の研究では, NODDI や Free Water Imaging (FWI) などの計算コストの高い複雑なモデルに対して, より短時間で既存の推定方法と同程度の結果得られており [51-53], 今後の発展が期待される.

本研究では, 推定された K のバイアスの基本的な特性を理解するために, 単一の MPG 方向である一次元の DKI を対象にした. 臨床での診断に用いられる三次元の DKI の定量値による臨床的な評価は, 前述の従来法で推定されたパラメタを教師データとする深層学習による推定との比較も含めて検討予定である. また, synQSL の臨床応用のためには, さまざまな MRI 装置や撮像条件による SNR の異なるデータでの評価や臨床データを用いた病変の診断に関する評価が必要である.

謝辞

私は社会人大学院生として広島市立大学で7年間研究活動させていただきました。その間、多くの方々にご指導、ご協力を承りました。

増谷佳孝教授には大学院入学の道筋を作ってください、7年間ご指導承りました。そのおかげで、日本磁気共鳴医学会大会で大会長賞をいただくことができました。学位取得予定の半年前に退職されることとなりましたが、リモートで指導していただくなど、大変お世話になりました。長期にわたりご指導いただきましたことに感謝申し上げます。

鷹野優教授には、増谷教授の退職に伴い急遽指導教官をお願いすることになりました。異なる分野の研究内容で大変ご足労をお掛けいたしました。短い時間でしたが、お忙しい中のご指導に感謝申し上げます。

樋脇治教授、福田浩士准教授には、専門分野が異なるにもかかわらず副査を引き受けていただきました。的確な助言をいただいたことに感謝申し上げます。

在籍した医用画像工学研究室の青山正人准教授、藤原久志准教授には、直接指導していただく機会は少なかったですが、いつも優しい言葉をかけていただきました。おかげで安心して研究を続けることができました。厚く御礼申し上げます。また、学生の皆さんには、親子ほど年齢が離れているにもかかわらず丁寧に相手をしていただきました。本当にありがとうございました。

私の職場である広島平和クリニックでは、廣川裕院長をはじめ同僚の皆さんに多大なご協力をいただきました。特に廣川院長には大学院入学の際に推薦人になっていただきました。また、いつも進捗状況を気にかけていただきました。感謝申し上げます。

最後になりましたが、いつも支えになってくれた家族には感謝しかありません。特に妻には大変な我慢をさせてしまいました。これから感謝を込めて恩返しをします。本当にありがとうございました。

略語一覧

略語	英語表記	日本語表記
adam	adaptive moment estimation	適応的モーメント推定
AK	axial kurtosis	線維の方法の拡散尖度
AP	anterior-posterior	前後
DKI	diffusional kurtosis imaging	拡散尖度画像法
DKT	diffusion kurtosis tensor	拡散テンソル画像法
DnCNN	denoising convolution neural networks	深層学習
DNN	deep neural network	ディープニューラルネットワーク
DTI	diffusion tensor imaging	拡散テンソル画像法
DWI	diffusion weighted image	拡散強調像
K-MVB	K-mode value within the brain	全脳におけるモード値
LPCA	local principal component analysis	局所主成分分析
LSF	least-squares fitting	最小二乗法を用いたフィッティング
NLM	nonlocal means	非局所平均
NMR	nuclear magnetic resonance	核磁気共鳴現象
NODDI	neurite orientation dispersion and density imaging	神経突起方位分散・密度イメージング
MK	mean kurtosis	平均の拡散尖度
MPG	motion probing gradient	移動検出傾斜磁場
MPPCA	Marchenko-Pastur principal component analysis	Marchenko-Pastur 分布による主成分分析
MRI	magnetic resonance imaging	磁気共鳴画像法
MSE	mean squared error	平均二乗誤差
NEX	number of excitation	積算回数
PDF	probability density function	確率密度関数
RBF	radial basis function	放射基底関数
ReLU	rectified linear unit	正規化線形関数
RF	radio frequency	ラジオ波
RK	radial kurtosis	線維に垂直な方向の拡散尖度
RMSE	root means square error	最小二乗誤差
ROI	region of interest	関心領域
SE	spin echo	スピンエコー
SNR	signal-to-noise ratio	信号対雑音比
TE	echo time	エコー時間

TNR	training noise ratio	学習ノイズ比
TR	repetition time	繰り返し時間
synQSL	synthetic Q-space learning	生成型 Q 空間学習
QSI	Q-space imaging	Q 空間画像法

固有名詞略語一覧

略語	英語表記
BET	brain extraction tool
FSL	FMRIB Software Library

参考文献

- [1] Bloch F. Nuclear induction, *Phys. Rev.*, 70(7), 260-273, 1946.
- [2] Hahn EL. Spin echoes, *Phys. Rev.*, 80(4), 580-594, 1950.
- [3] Le Bihan D, Brenton E, Lallemand D, et al. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders, *Radiology*, 161(2), 401-407, 1986.
- [4] 青木茂樹, 阿部修, 増谷佳孝, 高原太郎. これでわかる拡散 MRI, 秀潤社, 2013.
- [5] Stejskal EO, J. Tanner E. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient, *J. Chem. Phys.*, 42(1), 288-292, 1965.
- [6] Basser PJ, Mattiello J, Le Bihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging, *Biophys. J.*, 66(1), 259-267, 1994.
- [7] Jensen JH, Helpem JA, Ramani A, et al. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-Gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging, *Magn. Reson. Med.*, 53(6), 1432-1440, 2005.
- [8] Lätt J, Nilsson M, Wirestam R, et al. In vivo visualization of displacement-distribution-derived parameters in q-space imaging, *Magn. Reson. Imaging*, 26(1), 77-87, 2008.
- [9] Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, et al. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain, *Neuroimage*, 61(4), 1000-1016, 2012.
- [10] 荒木力. パワーアップ拡散 MRI 臨床と基礎原理: 拡散現象から QSI まで, 秀潤社, 2014.
- [11] Masutani Y. Unstructured sampling and RBF-based ODF reconstruction in Q-space for MR tractography, *Int. J. Comp. Assist Rad. Surg.*, 10(S1), S192-S193, 2015.
- [12] 佐々木公. 拡散 MRI における放射基底関数を用いた Q 空間補間の精度評価, 広島市立大学, 修士論文, 2018.
- [13] Jensen JH, Falangola MF, Hu C, et al. Preliminary observations of increased diffusional kurtosis in human brain following recent cerebral infarction, *NMR Biomed.*, 24(5), 452-457, 2011.
- [14] Hui ES, Fieremans E, Jensen JH, et al. Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging, *Stroke*, 43(11), 2968-2973, 2012.
- [15] Gong NJ, Wong CS, Chan CC, et al. Correlations between microstructural alterations and severity of cognitive deficiency in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment: a diffusional kurtosis imaging study, *Magn. Reson. Imaging*, 31(5), 688-694, 2013.
- [16] Falangola MF, Jensen JH, Tabesh A, et al. Non-Gaussian diffusion MRI assessment of brain microstructure in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease, *Magn. Reson. Imaging*, 31(6), 840-846, 2013.
- [17] Wang JJ, Lin WY, Lu CS, et al. Parkinson disease: diagnostic utility of diffusion kurtosis imaging, *Radiology*, 261(1), 210-217, 2011.
- [18] Bonilha J, Lee CY, Jensen JH. Altered microstructure in temporal lobe epilepsy: a diffusional

- kurtosis imaging study, *Am. J. Neuroradiol*, 36, 719-724, 2015.
- [19] Jensen JH, Helpert JA. MRI quantification of non-Gaussian water diffusion by kurtosis analysis, *NMR Biomed.*, 23(7), 698-710, 2010.
- [20] Masutani Y, Aoki S. Fast and robust estimation of diffusional kurtosis imaging (DKI) parameters by general closed-form expressions and their extensions, *Magn. Reson. Med. Sci.*, 13(2), 97-115, 2014.
- [21] Hori M, Fukunaga I, Masutani Y. Visualizing non-Gaussian diffusion: clinical application of q-space imaging and diffusional kurtosis imaging of the brain and Spine, *Magn. Reson. Med. Sci.*, 11(4), 221-233, 2012.
- [22] Veraart J, Van Hecke W, Sijbers J. Constrained maximum likelihood estimation of the diffusion kurtosis tensor using a Rician noise model, *Magn. Reson. Med.*, 66(3), 678-686, 2011.
- [23] Jones DK, Basser PJ. Squashing peanuts and smashing pumpkins: how noise distorts diffusion-weighted MR data, *Magn. Reson. Med.*, 52(5), 979-993, 2004.
- [24] Reeder SB. Measurement of signal-to-noise ratio and parallel imaging. In: Schoenberg SO, Dietrich O, Reiser MF, editors. *Parallel imaging in clinical MR applications*, Springer; Heidelberg, 49-61, 2007.
- [25] Coupé P, Yger P, Prima S, et al. An optimized blockwise nonlocal means denoising filter for 3-D magnetic resonance images, *IEEE Trans. Med. Imaging*, 27(4), 425-441, 2008.
- [26] Manjón JV, Coupé P, Concha L, et al. Diffusion weighted image denoising using overcomplete local PCA, *PLoS ONE*, 8(9), 2013.
- [27] Veraart J, Fieremans E, Novikov DS. Diffusion MRI noise mapping using random matrix theory, *Magn. Reson. Med.*, 76(5), 301-314, 2016.
- [28] Sagawa H, Fushimi Y, Nakajima S, et al. Deep learning-based noise reduction for fast volume diffusion tensor imaging: assessing the noise reduction effect and reliability of diffusion metrics, *Magn. Reson. Med. Sci.*, 20(4), 450-456, 2020.
- [29] Golkov V, Dosovitskiy A, Sperl JI, et al. Q-space deep learning: twelve-fold shorter and model-free diffusion MRI scans, *IEEE Trans. Med. Imaging*, 35(5), 1344-1351, 2016.
- [30] 増谷佳孝, 佐々木公. Deep Regression による拡散 MRI の各種モデルパラメータ推定のための学習データの生成と拡張, 第 2 回人工知能応用医用画像研究会, 2018.
- [31] Ye C, Cui Y, Li X. Q-space learning with synthesized training data, *Proc. Computational Diffusion MRI (MICCAI workshop)*, 2018.
- [32] Masutani Y. Noise level matching improves robustness of diffusion MRI parameter inference by synthetic Q-space learning, *Proc. IEEE 16th International Symposium on Biomedical Imaging, Venice, Italy*, 2019.
- [33] 佐々木公, 増谷佳孝, 木下祐介, 他. 生成型 Q 空間学習を用いた拡散尖度推定における低ノイズ学習時の低頑健性の分析, 第 48 回 日本磁気共鳴医学会大会, 岩手(ハイブリッド),

2020.

- [34] Jenkinson M, Beckmann CF, Behrens TEJ, et al. FSL, *NeuroImage*, 62(2), 782-790, 2012.
- [35] Sasaki K and Masutani Y. DKI parameter inference by deep neural networks trained by synthetic data, *Proc. 27th Ann Mtg ISMRM Montreal, Canada*, 2019.
- [36] 佐々木公, 増谷佳孝, 廣川裕. 生成型 Q 空間学習を用いた拡散尖度パラメータ推定における定量性向上のための補正の検討, 第47回 日本磁気共鳴医学会大会, 熊本, 2019.
- [37] Zhou M, Yan X, Xie H, et al. Evaluation of Non-local means based denoising filters for diffusion kurtosis imaging using a new phantom, *PLoS ONE*, 10(2): e0116986, 2015.
- [38] 佐々木公, 増谷佳孝, 木下佳祐, 他. 生成型 Q 空間学習およびバイアス補正を用いた拡散尖度推定の評価, *日放技学誌*, 78(6), 569-581, 2022.
- [39] Lätt J, Nilsson M, Wirestam R, et al. Regional values of diffusional kurtosis estimates in the healthy brain, *J. Magn. Reson. Imaging*, 37(3), 610-618, 2013.
- [40] Peter P, Michal C, Marek L, *Applications of numerical methods in molecular spectroscopy*, In: resolution of spectra. Boca Raton: CRC Press, 29-67, 1994.
- [41] Van Cauter S, Veraart J, Sijbers J, et al. Gliomas: diffusion kurtosis MR imaging in grading, *Radiology*, 263(2), 492-501, 2012.
- [42] 佐々木公, 増谷佳孝. 生成型 Q 空間学習による拡散尖度推定の精度向上を目的とした最小二乗フィッティングバイアスの定量評価, *医用画像情報会誌*, 39(3), 49-56, 2022.
- [43] 岩部ななせ, 佐々木公, 増谷佳孝. The effect of DWI denoising on diffusional kurtosis inference by least-squares fitting, 第 60 回日本生体医工学大会, オンライン, 2021.
- [44] Zhang Z, Zuo W, Chen Y, et al. Beyond a Gaussian denoiser: residual learning of deep CNN for image denoising, *IEEE J. Trans. Imaging*, 26(7), 3142-3155, 2017.
- [45] Garyfallidis E, Brett M, Amirkekanian B, et al. Dipy, a library for the analysis of diffusion MRI data. *Front. Neuroinform.*, 8(8), 2014.
- [46] Ye C, Li Y, Zeng X. An improved deep network for tissue microstructure estimation with uncertainty quantification, *Med. Image Anal.*, 61, 101650, 2020.
- [47] de Almeida Martins J P, Nilsson M, Lampinen B, Neural networks for parameter estimation in microstructural MRI: application to a diffusion-relaxation model of white matter, *NeuroImage* 244, 118601, 2021.
- [48] Barbieri S, Gurney-Champion O J, Klaassen R, et al. Deep learning how to fit an intravoxel incoherent motion model to diffusion-weighted MRI, *Magn. Reson. Med.*, 83(1), 312-321, 2020.
- [49] Park J, Jung W, Choi E J, et al. DIFFnet: Diffusion parameter mapping network generalized for input diffusion gradient schemes and b-values, *IEEE Trans. Med. Imaging* 41(2), 2022.
- [50] Zheng T, Zheng W, Sun Y, et al. An adaptive network with extragradient for diffusion MRI-based microstructure estimation, *MICCAI 2022, LNCS 13431*, 153-162, 2022.
- [51] 福永一星, 堀正明, 増谷佳孝, 他. diMaRIA NODDI と AMICO NODDI の比較:2-shell

dMRI を用いた検討, 第 47 回 日本磁気共鳴医学会大会, 熊本, 2019.

[52] 山崎奎吾, 増谷佳孝, 内田航, 他. 生成型 q 空間学習を用いた Free water imaging におけるパラメタ推定. 第 50 回 日本磁気共鳴医学会大会, 名古屋(ハイブリッド), 2022.

[53] Masutani Y, Sasaki K. Single-Shell Free Water Imaging by Synthetic Q-Space Learning. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting, London, UK, May 2022.

研究業績

学術論文

- [1] 佐々木公, 増谷佳孝, 木下佳祐, 他. 生成型 Q 空間学習およびバイアス補正を用いた拡散尖度推定の評価, 日放技学誌, 78(6), 569-581, 2022.
- [2] 佐々木公, 増谷佳孝. 生成型 Q 空間学習による拡散尖度推定の精度向上を目的とした最小二乗フィッティングバイアスの定量評価, 医用画像情報会誌, 39(3), 49-56, 2022.

国際学会発表

- [1] Masutani Y, Sasaki K.]oward Analytic Computation of Fiber-Radial Diffusional Kurtosis by Q-Space Data Representation with Radial Basis Functions International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 25th Annual Meeting & Exhibition, Hawaii, USA, Apr. 2017.
- [2] Sasaki K, Masutani Y. DKI parameter inference by deep neural networks trained by synthetic data, International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 27th Annual Meeting & Exhibition, Montreal, Canada, May 2019.
- [3] Masutani Y, Fujiwara], and Sasaki K. Synthetic Q-Space Learning with Mixture Distribution Noise for Robust DKI Parameter Inference International Forum on Medical Imaging in Asia (IFMIA) 2021,]aiwan (online), Jan. 2021.
- [4] Masutani Y, Fujiwara], and Sasaki K. Synthetic Q-space learning with mixture distribution noise for robust DKI parameter inference, Proc. SPIE 11792, International Forum on Medical Imaging in Asia 2021, 117920Y (20 April 2021).
- [5] Masutani Y, and Sasaki K. Single-Shell Free Water Imaging by Synthetic Q-Space Learning, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMR] 31st Annual Meeting, London, UK, May 2022.

国内学会発表

- [1] 増谷佳孝, 佐々木公. 拡散 MRI の Q 空間データにおける補間および線積分に基づく線維方向およびその垂直方向の拡散尖度の計算方法, 電子情報通信学会医用画像研究会 (信学技報, vol. 116, no. 298, MI2016-70, pp. 33-34), 鳥取, 2016年11月.
- [2] 増谷佳孝, 佐々木公. 拡散 MRI の Q 空間データにおける補間および線積分に基づく線維に垂直な方向の信号減衰比の再構成法の比較, 電子情報通信学会医用画像研究会, 仙台, 2017年7月.
- [3] 佐々木公, 増谷佳孝. 放射基底関数を用いた Q 空間補間の精度評価: 単一 b 値の拡散 MRI データにおける実験, 日本磁気共鳴医学会, 宇都宮, 2017年9月.
- [4] 増谷佳孝, 佐々木公. Deep Regression による拡散 MRI の各種モデルパラメタ推定のための学習データの生成と拡張, 第2回人工知能応用医用画像研究会, 東京, 2018年6月.
- [5] 増谷佳孝, 佐々木公. Deep Regression による拡散 MRI の各種モデルパラメタ推定 ~ 生成型学習データの分布が及ぼす影響について ~, 電子情報通信学会医用画像研究会, 岩手, 2018年7月.
- [6] 佐々木公, 増谷佳孝, 廣川裕. Estimation of diffusional kurtosis using deep regression neural network (DRNN): experiments with synthetic training data, 第46回日本磁気共鳴医学会, 金沢, 2018年9月.
- [7] 増谷佳孝, 佐々木公. Model parameter inference for diffusion MRI signal models by using deep regression neural network and its validation, 第46回日本磁気共鳴医学会, 金沢, 2018年9月.
- [8] 増谷佳孝, 佐々木公. Deep Regression Neural Network による拡散 MRI の信号値モデルパラメタの推定: 合成データのみによる学習における学習パラメタの効果, 第1回 日本医用画像人工知能研究会, 福岡, 2018年10月.
- [9] 佐々木公, 増谷佳孝, 廣川裕. 生成型 Q 空間学習を用いた拡散尖度パラメタ推定における定量性向上のための補正の検討, 第47回 日本磁気共鳴医学会大会, 熊本, 2019年9月.
- [10] 佐々木公, 増谷佳孝, 木下祐介, 他. 生成型 Q 空間学習を用いた拡散尖度推定における低ノイズ学習時の低頑健性の分析, 第48回 日本磁気共鳴医学会大会, 岩手(オンライン), 2020年9月.
- [11] 増谷佳孝, 藤原崇人, 佐々木公. 生成型 Q 空間学習における DKI パラメタの推定において混合分布雑音を与える影響について, 第48回 日本磁気共鳴医学会大会, 岩手(オンライン), 2020年9月.
- [12] 岩部ななせ, 佐々木公, 増谷佳孝.] he effect of DWI denoising on diffusional kurtosis inference by least-squares fitting, 第60回日本生体医工学大会, オンライン, 2021年6月.

- [13] 佐々木公, 岩部ななせ, 増谷佳孝. 拡散尖度推定における2つのアプローチの比較: 生成型 Q 空間学習と DWI デノイジング, 第49回 日本磁気共鳴医学会大会, 横浜(ハイブリッド), 2021年9月.
- [14] 佐々木公, 増谷佳孝, 廣川裕. 生成型 Q 空間学習と DWI デノイジングの組み合わせによる拡散尖度推定の頑健化. 第48回 日本磁気共鳴医学会大会, 名古屋(ハイブリッド), 2022年9月.
- [15] 山崎奎吾, 増谷佳孝, 内田航, 他. 生成型 q 空間学習を用いた Free water imaging におけるパラメタ推定. 第 50 回 日本磁気共鳴医学会大会, 名古屋(ハイブリッド), 2022年9月.