

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特 許 公 報(B2)

(11) 特許番号

特許第6084976号
(P6084976)

(45) 発行日 平成29年2月22日 (2017. 2. 22)

(24) 登録日 平成29年2月3日 (2017. 2. 3)

(51) Int. Cl.	F I
A 6 1 B 5/055 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 1 1
A 6 1 B 5/05 (2006.01)	A 6 1 B 5/05 3 8 0
	A 6 1 B 5/05 Z D M

請求項の数 34 (全 14 頁)

(21) 出願番号	特願2014-529843 (P2014-529843)	(73) 特許権者	512218599
(86) (22) 出願日	平成24年9月6日 (2012. 9. 6)		ユニバーシティ オブ フロリダ リサー
(65) 公表番号	特表2014-525340 (P2014-525340A)		チ ファウンデーション インコーポレイ
(43) 公表日	平成26年9月29日 (2014. 9. 29)		テッド
(86) 国際出願番号	PCT/US2012/053916		アメリカ合衆国 フロリダ州 3 2 6 1 1
(87) 国際公開番号	W02013/036607		ゲインズヴィル グリントー ホール
(87) 国際公開日	平成25年3月14日 (2013. 3. 14)		2 2 3
審査請求日	平成27年8月7日 (2015. 8. 7)	(74) 代理人	100079049
(31) 優先権主張番号	61/531, 276		弁理士 中島 淳
(32) 優先日	平成23年9月6日 (2011. 9. 6)	(74) 代理人	100084995
(33) 優先権主張国	米国 (US)		弁理士 加藤 和詳
		(74) 代理人	100085279
			弁理士 西元 勝一

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 組織内の異常物質の存在を検出するシステム及び方法

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

組織内の異常物質の存在を検出する方法であって、前記方法は、
磁気共鳴映像法 (MRI) を使用して患者をスキャンして、MRI データを取得し、
前記 MRI データの個々のボクセルを識別し、
考慮される各ボクセルの複数のパラメータを識別し、
考慮される各ボクセルに関して、識別されたパラメータに基づくスコアを判定すること
を含み、

前記複数のパラメータは、単一指数関数時定数、双指数関数時定数、考慮されるボクセル
における時定数と近隣のボクセルにおける対応する時定数との間の差、及び考慮される
ボクセルの緩和測定信号の単一指数関数曲線に対する適合度、からなる群より選ばれた 2
つ以上のパラメータであり、前記選ばれた 2 つ以上のパラメータにおける各時定数は、T
1 時定数、T 2 時定数、又は T 2 * 時定数であり、各緩和測定信号は、T 1 緩和測定信号
、 T 2 緩和測定信号、又は T 2 * 緩和測定信号であり、

考慮される各ボクセルに関するスコアは、考慮されるボクセルの複数のパラメータの重
み付き和であり、前記スコアは考慮されるボクセルによって表される組織が異常物質を含
む可能性を示す、

方法。

【請求項 2】

患者をスキャンすることは、T 1 緩和測定スキャンを実行することを含む、請求項 1 に

記載の方法。

【請求項 3】

患者をスキャンすることは、T2 緩和測定スキャンを実行することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 4】

患者をスキャンすることは、T2* 緩和測定スキャンを実行することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 5】

複数のパラメータを識別することは、前記ボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数を識別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 6】

前記時定数は、単一指数関数時定数である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 7】

前記時定数は、双指数関数時定数である、請求項 5 に記載の方法。

【請求項 8】

複数のパラメータを識別することは、前記ボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数と、近隣のボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数の平均との間の差を識別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 9】

前記時定数は、単一指数関数時定数である、請求項 8 に記載の方法。

20

【請求項 10】

前記時定数は、双指数関数時定数である、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 11】

近隣のボクセルは、考慮中のボクセルに直接隣接するボクセルである、請求項 8 に記載の方法。

【請求項 12】

複数のパラメータを識別することは、前記ボクセルの T1 緩和測定信号、T2 緩和測定信号、又は T2* 緩和測定信号が、単一指数関数にどれだけ密接に適合するかを識別することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 13】

前記緩和測定信号は、単一指数関数である、請求項 12 に記載の方法。

30

【請求項 14】

前記緩和測定信号は、双指数関数である、請求項 12 に記載の方法。

【請求項 15】

前記組織が異常物質を含む可能性を判定することは、前記組織が鉄を含む可能性を判定することを含む、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 16】

前記組織が異常物質を含む可能性を判定することは、各ボクセルに、前記ボクセルによって表される前記組織が前記異常物質を含む可能性を示すスコアを割り当てることを含む、請求項 1 に記載の方法。

40

【請求項 17】

前記スコアは、前記異常物質の前記存在の予測における前記パラメータの有意性を考慮に入れた重み付け係数によって乗算された後の前記パラメータの合計である、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 18】

各ボクセルについて、前記スコアを閾値と比較し、前記スコアが前記閾値を超過した場合、異常ボクセルのカウントをインクリメントすることを更に含む、請求項 16 に記載の方法。

【請求項 19】

前記異常ボクセルのカウントを更なる閾値と比較し、前記カウントが前記更なる閾値を

50

超過した場合、病気の存在の可能性についての肯定指示を出力することを更に含む、請求項 18 に記載の方法。

【請求項 20】

前記病気は、アルツハイマー病である、請求項 19 に記載の方法。

【請求項 21】

考慮されるボクセルにおける時定数と近隣のボクセルにおける対応する時定数との間の前記差は、前記考慮されるボクセルと前記近隣のボクセルとの間の相互相関を用いて決定される、請求項 1 に記載の方法。

【請求項 22】

前記複数のパラメータの重み付き和における重みは、臨床テストから取得されたトレーニングデータセットに対してロジスティック回帰を適用することによって決定される、請求項 1 に記載の方法。

10

【請求項 23】

病気診断システムを記憶する非一過性コンピュータ読み取り可能媒体であって、前記非一過性コンピュータ読み取り可能媒体は、

患者から取得された磁気共鳴映像法 (MRI) データの個々のボクセルを識別するように構成されたロジックと、

考慮される各ボクセルの複数のパラメータを識別するように構成されたロジックと、

考慮される各ボクセルに関して、識別されたパラメータに基づくスコアを判定するように構成されたロジックと、を含み、

20

前記複数のパラメータは、単一指数関数時定数、双指数関数時定数、考慮されるボクセルにおける時定数と近隣のボクセルにおける対応する時定数との間の差、及び考慮されるボクセルの緩和測定信号の単一指数関数曲線に対する適合度、からなる群より選ばれた 2 つ以上のパラメータであり、前記選ばれた 2 つ以上のパラメータにおける各時定数は、T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数であり、各緩和測定信号は、T1 緩和測定信号、T2 緩和測定信号、又は T2* 緩和測定信号であり、

考慮される各ボクセルに関するスコアは、考慮されるボクセルの複数のパラメータの重み付き和であり、前記スコアは考慮されるボクセルによって表される組織が異常物質を含む可能性を示す、

非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

30

【請求項 24】

前記 MRI データは、T1、T2、又は T2* 緩和測定データである、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 25】

複数のパラメータを識別するように構成された前記ロジックは、前記ボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数を識別するように構成されたロジックを含む、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 26】

複数のパラメータを識別するように構成された前記ロジックは、前記ボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数と、近隣のボクセルの T1 時定数、T2 時定数、又は T2* 時定数の平均との間の差を識別するように構成されたロジックを含む、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

40

【請求項 27】

複数のパラメータを識別するように構成された前記ロジックは、前記ボクセルの T1 緩和測定信号、T2 緩和測定信号、又は T2* 緩和測定信号が、単一指数関数にどれだけ密接に適合するかを識別するように構成されたロジックを含む、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 28】

前記組織が異常物質を含む可能性を判定するように構成されたロジックは、前記組織が鉄を含む可能性を判定するように構成されたロジックを含む、請求項 23 に記載の非一過

50

性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 29】

前記組織が異常物質を含む可能性を判定するように構成されたロジックは、各ボクセルに、前記ボクセルによって表される前記組織が前記異常物質を含む可能性を示すスコアを割り当てるように構成されたロジックを含む、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 30】

前記スコアは、前記異常物質の存在の予測における前記パラメータの有意性を考慮に入れた重み付け係数によって乗算された後の前記パラメータの合計である、請求項 29 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

10

【請求項 31】

各ボクセルの前記スコアを閾値と比較し、前記スコアが前記閾値を超過した場合、異常ボクセルのカウントをインクリメントするように構成されたロジックを更に含む、請求項 29 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 32】

前記異常ボクセルのカウントを更なる閾値と比較し、前記カウントが前記更なる閾値を超過した場合、病気の存在の可能性についての肯定指示を出力するように構成されたロジックを更に含む、請求項 31 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【請求項 33】

考慮されるボクセルにおける時定数と近隣のボクセルにおける対応する時定数との間の前記差は、前記考慮されるボクセルと前記近隣のボクセルとの間の相互相関を用いて決定される、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

20

【請求項 34】

前記複数のパラメータの重み付き和における重みは、臨床テストから取得されたトレーニングデータセットに対してロジスティック回帰を適用することによって決定される、請求項 23 に記載の非一過性コンピュータ読み取り可能媒体。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

関連出願の相互参照

30

本出願は、2011年9月6日に提出された、同時係属中の米国仮特許出願第61/531,276号の優先権を主張するものであり、当該出願はその全体が参照によって本明細書中に援用される。

【0002】

連邦政府による資金提供を受けた研究又は開発の記載

本発明は、米国国立衛生研究所によって付与された契約5 R21 NS060304の下で米国政府の支援によって行われた。米国政府は、本発明における特定の権利を有する。

【背景技術】

【0003】

40

アルツハイマー病は、現在、世界中の3500万人を超える人々に影響を及ぼしており、この病気の影響は、患者にとって、並びに、患者の家族、及び介護者にとって深刻なものである。アルツハイマー病の世界的コストは、年間3150億ドルと推定されている。この病気の生化学的基礎の理解において、及び、その進行を遅らせるための化合物の開発において大きな進歩がなされたが、この知識は、治療法、治療薬、又は信頼できる診断技術にさえも、まだ転換されていない。

【0004】

神経科学の有望な一側面は、アルツハイマー病のバイオマーカーとしての鉄の識別である。過去数年にわたって、研究者らは、アルツハイマー病などの神経変性疾患と関連して形成される異常な酸化鉄粒子を位置特定し、特徴付けることに取り組み、そして、マグネ

50

タイト及びその他の酸化鉄が、そのような病気と関連して脳組織内に形成される傾向があることを突き止めた。現在では、アルツハイマー病の過程の初期において、おそらく正常な鉄蓄積タンパク質（フェリチン）の機能不全に起因して、過剰な、又は異常な鉄酸化物（マグネタイトなど）が形成される可能性があるということが、一部の人たちによって信じられている。神経変性と関連する鉄酸化物を、この病気の進行の初期において検出できるならば、新たな治療法が開発されることが可能になり、既存の治療法がより早期に開始されることが可能になる。アルツハイマー病の場合、早期治療が特に重要であり、その理由は、脳の重要部位における組織の多くが、症状が現れるときまでにすでに修復不可能なほどに損傷されている可能性があるからである。

【0005】

シンクロトロン放射が、死後の脳組織内の鉄を位置特定し、特徴付けるために使用されてきた。しかし、そのような放射は、生きている患者に適用されることはできない。磁気共鳴映像法（MRI）を使用して鉄を識別する、いくつかの試みがなされてきたが、そのような試みはおおむね失敗してきた。これらの試みの多くは、局所的な鉄の蓄積に起因するMRI信号における局所的变化に焦点を合わせてきた。そのような試みは、大部分が、コントロール組織、及び病変組織からの信号の間の臨床的に意義がある統計的に有意な差の検出をもたらさなかった。この1つの理由は、局所的变化が疾患過程と十分に相関していないということである可能性がある。加えて、鉄密度を識別するために使用される信号は、組織磁化率又はプロトン濃度における変化などの鉄の変化に類似した変化を生成する他の組織効果によって混乱させられる可能性がある。更に、MRI内で一般に実行される大きな空間規模におけるMRI信号の平均化は、小さな空間規模において集中させられた鉄のシグネチャを曖昧にする可能性がある。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

上記の説明から、脳組織などの組織内の鉄の存在を検出する、代替のシステム及び方法を有することが望ましい、ということがわかる。

【課題を解決するための手段】

【0007】

本開示は、以下の図面を参照することによって、よりよく理解されるであろう。図面を通して、一致する参照番号は、対応する部品を示し、図面は必ずしも一定の縮尺で描かれてはいない。

【図面の簡単な説明】

【0008】

【図1】それぞれ、低分解能（A）、中分解能（B）、及び高分解能（C）で示された、アルツハイマー病組織における鉄異常の画像である。

【図2】組織内の鉄の存在を検出するシステムの実施形態の概略図である。

【図3】図2に示すコンピューティング装置のブロック図である。

【図4】組織内の異常物質の存在を検出する方法の、第1の実施形態のフローチャートである。

【図5A】組織内の異常物質の存在を検出する方法の、第2の実施形態のフローチャートである。

【図5B】組織内の異常物質の存在を検出する方法の、第2の実施形態のフローチャートである。

【発明を実施するための形態】

【0009】

上述のように、脳組織などの組織内の鉄の存在を検知する代替のシステム及び方法を有することが望ましい。本明細書中で開示されるのは、脳組織などの組織内の鉄などの異常物質の存在を検知するシステム及び方法である。一実施形態では、脳組織内の神経変性疾患と関連する、鉄、及び/又は、鉄化合物の影響が複数の異なる解析モードを使用して磁

10

20

30

40

50

気共鳴映像法 (MRI) データの個々のボクセルを評価するプロセスを使用して特徴付けられ識別される。一例示的方法では、T1、T2、及びT2* MRI緩和測定スキャンが実行され、MRIボクセルが個別に解析されて、ボクセルによって表される組織内に鉄の異常な密度、及び/又は、形成が存在するかどうかを示すスコアが構築される。

【0010】

以下の開示では、様々な実施形態が説明される。それらの実施形態は、開示される発明の例示的实施であり、代替の実施形態が可能であるということを理解されたい。全てのそのような実施形態は、本開示の範囲内に入ることが意図される。

【0011】

神経変性の潜在的な生体指標としての脳内鉄の現在の臨床研究は、MRIにおける信号変化が鉄に起因するという仮定に依拠しており、ここで、データの解釈は、多くの場合組織内の鉄の死後測定に基づく。しかし、この解釈は、脳内鉄の蓄積と、組織変性と、病変組織内の異常鉄化合物の、不均一な、かつ高度に局在した分布との競合効果によって、患者解析において複雑化する。これは、アルツハイマー病組織切片内の鉄異常のマップを提供する図1から明らかである。図1Aは、組織切片の初期低分解能(200µm/ピクセル)等高線図であり、図1Bは図1A内の明るいスポットの源が20µmピクセル内に位置することを明らかにする、図1Aにおける領域1の中分解能スキャンであり、図1Cは5µm/ピクセルにおいて高輝度スポットの源の位置を特定する図1B内の高分解能スキャンである。

【0012】

研究者らは、小規模の均一性における変化が、全体的なバルクの鉄組成物より、T2短縮に影響を及ぼすことにおいて重要であることを指摘して、T2データの単純な解釈を更に混乱させた。いくつかのグループは、プラークを含むマウスモデル脳のMRI解析を、鉄及びプラークについての死後ステイニングと比較することによってこれらの混乱させる問題のいくつかを解決することに取り組んできた。他のグループは、複数フィールドMRI(multiple field MRI)を使用して、T2短縮に対する鉄の影響を、粘性の変化などの他の影響からデコンボリュートし、アルツハイマー病と関連するフィールド依存T2短縮における局所的变化を実際に見出した。しかし、これらの発見は、実際の臨床方法に容易には転換されない。

【0013】

アルツハイマー病プラークが、透過型電子顕微鏡(TEM)トモグラフィを使用して、生体外で調べられ、マグネタイトナノ粒子がコア内に見出された。最近の研究では、MRI T2画像が、強度及び位置の放射線判定を組み合わせることによってNBI Aのサブタイプの診断において成功裏に使用された。これら、及び他の研究はT2がプラークを撮像するために使用されることが可能であることを示唆しているが、この効果は、信頼できる臨床診断のための方法にまだ転換されていない。これは、T2短縮における混乱させる要因の複雑さに起因するものと考えられる。加えて、プラークと関連する磁鉄粒子は、多くの場合広く分散されるため、この効果は臨床MRIスキャンにおいて単独ボクセル内でのみ見られることが可能である。これらの個々のボクセルは、ノイズとして切り捨てられる、又は、内部臨床画像処理方法によって平均化される可能性がある。

【0014】

本明細書中で開示されるのは、アルツハイマー病に関連する磁鉄化合物の化学的性質に基づいて得られた知識と、広く分散される分布とに基づく新規なマルチモーダルのMRIベースの検出技術である。以下で説明するように、開示される技術は、緩和短縮における局所的不均一性と、罹患した人の脳内での磁鉄沈着物の高度に局在する性質との両方を利用する。開示される方法は、脳の局所的領域内に存在する鉄の量には、部分的に基づくのみであり、むしろ、異常な磁鉄を含むMRIボクセルの位置、数、及び分布に焦点を合わせる。T1、T2、及びT2*緩和測定データの局所的比較を個々のボクセル内の緩和の局在変化のテストと組み合わせることによって、MRIのシングルモーダル解析を用いて鉄の変化を調べることによって遭遇される曖昧さの多くが克服されることが可能であり、

10

20

30

40

50

信頼できる、効果的な、かつ非侵襲的な、アルツハイマー病診断テストが達成されることが可能である。

【 0 0 1 5 】

開示されるシステム及び方法では、MRIデータが収集され、最適には、いかなる画像強調よりも前にこのデータが解析されて磁鉄を含む組織を表す個々のボクセルが識別される。一実施形態では、異常鉄が存在する可能性を示すボクセルパラメータの組み合わせに基づいて各ボクセルについてのフィギュアオブメリットスコアが構築される。ボクセルの総数全体にわたって、各ボクセルをその異常性の指標としてこのようにして評価し、これを、その再近隣と比較することによって、患者が、アルツハイマー病、又は別の神経変性疾患を有する可能性に関する判定を行うことが可能になる。

10

【 0 0 1 6 】

図2は、組織内の鉄などの異常物質の存在を検知する例示的システム10を示す。この図に示されているように、システム10は、一般に、MRIマシンの形態での画像取り込み装置12と、画像取り込み装置との通信状態に置かれたコンピューティング装置14とを含む。コンピューティング装置14は、画像取り込み装置12によって取り込まれた画像データを取得し、そのデータを評価してスキャンされた組織内の鉄の存在を識別する。

【 0 0 1 7 】

図3は、図2に示すコンピューティング装置14の例示的アーキテクチャを示す。図3に示されているように、コンピューティング装置14は、一般に、処理装置20と、メモリ22と、ユーザインタフェース24と、少なくとも1つのI/O装置26とを含み、これらのそれぞれは、ローカルインタフェース28に接続される。

20

【 0 0 1 8 】

処理装置20は、実質的に、メモリ22内に記憶された命令を実行することが可能な任意のプロセッサを含んでもよい。メモリ22は、揮発性メモリ要素（例えば、ランダムアクセスメモリ（RAM））、及び不揮発性メモリ要素（例えば、ハードディスク、コンパクトディスク（CD）、フラッシュメモリなど）のうちの任意の1つ、又は、これらの組み合わせを含んでもよい。ユーザインタフェース24は、コンピューティング装置14と相互作用するためにユーザが用いる構成要素を含み、I/O装置26は、他の装置との通信を容易にするように適合される。

【 0 0 1 9 】

メモリ22内に記憶されるのは、オペレーティングシステム30と、病気診断システム32とを含む、様々なプログラム、及び/又は、アルゴリズム（ロジック）である。病気診断システム32は、画像取り込み装置12を用いて取り込まれたデータを解析するように、かつ、スキャンされた組織内の鉄などの異常物質を識別するように構成される。いくつかの実施形態では、異常物質は病気診断システム32の1つ以上のボクセル解析アルゴリズム34を使用して識別される。加えて、病気診断システム32は、ボクセル解析アルゴリズム（1つ又は複数）34によって考慮される様々なパラメータに適用される重み付け因子を決定するために使用される1つ以上のパラメータ評価アルゴリズム34を含んでもよい。病気診断システム32、及びそのアルゴリズムの動作の例については以下で説明する。システム32、及びアルゴリズム34、36は、コンピューティング装置14上に常駐するものとして示されているが、これらは他の場所に記憶され、依然として同じ手法で使用されてもよいということに留意されたい。その上、システム32、及び/又は、アルゴリズム34、36は、独立したソフトウェアパッケージを形成してもよく、又は、MRIソフトウェアパッケージ内に統合されてもよいということにも留意されたい。

30

40

【 0 0 2 0 】

図4は、組織内の異常物質を検出し、従って、患者が病気を有する可能性を判定する方法の実施形態の概要を提供する。図4の説明は、鉄を検出し、アルツハイマー病を診断することに焦点が合わせられているが、説明される方法は鉄の存在が示唆する他の神経変性疾患、又は、頭蓋内出血をもたらす外傷性脳損傷、及び、血液中の鉄に由来する磁鉄化合物の潜在的形成の存在を識別するために使用されてもよいということに留意されたい。そ

50

の上、説明される方法、又はこれに類似するものは、パーキンソン病、ハンチントン病、又は、他の組織を鉄過剰に更に侵す病気（血色素症など）のような、他の疾患過程と関連する可能性がある異常物質の存在を識別するためにより一般的に使用されてもよい。

【0021】

ブロック40で開始し、患者が、MRIマシンを使用してスキャンされ緩和データが記録される。患者は、複数のMRIモダリティのうちの任意の1つを使用してスキャンされてもよい。例えば、T1緩和測定スキャン、T2緩和測定スキャン、又はT2*緩和測定スキャンのうちの任意の1つが実行されてもよい。いくつかの実施形態では、患者は、複数のMRIモダリティを使用してスキャンされる。例えば、T1、T2、及びT2*緩和測定スキャンのそれぞれが実行されてもよい。更に他の実施形態では、患者の組織を評価するのための、追加の、又は代替のデータを提供するために、他のタイプのMRIスキャンが実行されてもよい。複数のスキャンが実行される場合、それらは、MRIデータの位置ずれを最小にするために相次いで実行されてもよい。データの整列を確実にするために、必要に応じて1つ以上の位置合わせアルゴリズムが使用されてもよい。

10

【0022】

次に、ブロック42を参照すると、記録されたMRIデータのボクセルが識別される。この時点で、ブロック44に示されているように、次に、識別されたボクセルの複数のパラメータが評価されてもよい。いくつかの実施形態では、ボクセルパラメータは、図3に関連して説明したボクセル解析アルゴリズム（1つ又は複数）34を使用して評価される。評価されるパラメータは、ボクセルによって表される組織内の、鉄の存在、又は不在を示してもよいものである。例示的パラメータについては、図5に関連して以下で説明する。

20

【0023】

評価されるパラメータに関わらず、ブロック46に示されているように、ボクセルによって表される組織内に鉄が存在する可能性に関する判定が行われてもよい。いくつかの実施形態では、評価されるパラメータのそれぞれは、鉄の存在を予測することにおけるパラメータの強度に関連する特定の重みを割り当てられる。いくつかの実施形態では、健全な、及び病変した脳組織の両方から収集された臨床データに基づいて、図3で識別されるパラメータ評価アルゴリズム（1つ又は複数）36を使用して重み付け因子又は係数が決定される。いくつかの実施形態では、パラメータ評価アルゴリズム（1つ又は複数）36は、組織内の鉄の存在に各パラメータがいかに密接に相関しているかを判定するために線形回帰法を適用する。重み付け因子が決定されたら、それらは診断される病気についての全ての後続の診断において使用されてもよい。特に、異なる病気について異なる重み付け因子が適用されてもよく、その理由は、異なるパラメータが異なる病気についての異常物質の存在のより良好な予測値である可能性があるからである。

30

【0024】

いくつかの実施形態では、パラメータは、それらの個々の重み付け因子の適用後に合計されて、考慮中のボクセルによって表される組織内に鉄が存在する可能性の指示を提供する数値的フィギュアオブメリットスコアが取得される。例えば、比較的高いスコアは異常鉄が存在する高い可能性を示してもよく、比較的低いスコアは異常鉄が存在する低い可能性を示してもよい。

40

【0025】

ボクセルによって表される組織が鉄を含む可能性が判定された後で、フローは（決定ブロック48を介して）ブロック42に戻ってもよく、MRIデータの次のボクセルが、上述のものと同じ手法で解析されてもよい。フローは全てのボクセルが評価されるまで、このようにして継続される。いくつかの実施形態では、これは各ボクセルにスコアが割り当てられることをもたらず。この時点で、フローはブロック50に続き、ここにおいて患者がアルツハイマー病を有する可能性が判定されてもよい。この判定は、判定されたボクセルスコアに関連して行われてもよい。例えば、閾値スコア（この値を超えると、組織は鉄を含むとみなされる）が確立されてもよい。閾値より大きなスコアを有するボクセルの数

50

が次にカウントされてもよい。鉄を含むボクセルの総数が、更なる閾値を超過した場合、病気診断システム32は患者がアルツハイマー病を有する可能性があることの指示を医師に提供してもよい。もちろん、全てのスコアリングデータは、医師が独自の診断を行うことを可能にするために医師に提供されてもよい。

【0026】

関連する対象領域の容積は病気ごとに異なるため、かつ、脳の総容積は患者間で様々であるため、所与の患者は、考慮中の病気にかかることなく、異なる数の異常なボクセルを許容する可能性があるということに留意されたい。例えば、小さな脳内の中型の海馬は、異常なボクセルの所与の負荷を、大きな脳内の同じ容積の海馬内で、異常なボクセルの同じ負荷が許容されるよりも良好に許容する。いくつかの実施形態では、病気診断システム32は、そのような違いを説明するように構成されてもよい。例えば、システム32は、病気診断を、異常なボクセルの総数にではなく、異常なボクセルの相対密度に基づかせてもよい。特に、有意な臨床的影響を有する可能性がある、加齢に関連する差異などの、その他の要因も考慮に入れられてもよい。

10

【0027】

患者間での生理学的差異（例えば、脳内にどれだけの水が存在するか）があるため、上述の方法を実行する前に、各患者についてシステムを較正することが望ましい場合がある。そのような場合、所与の患者に対する鉄の影響のレベルが、他の患者と比較して、又は、確立された標準と比較して定量化されてもよい。いくつかの実施形態では、そのような較正は、MRIマシン内に追加のコイルを提供し、そのコイルを使用して、既知の磁場を患者に印加することによって実行されてもよい。第1のT2*緩和測定スキャンが、次に、その磁場を印加せずに実行されてもよく、第2のT2*緩和測定スキャンが、その磁場を印加して実行されて、対応する変化が観察され、既知の較正点が提供されてもよい。そのような較正を実行する例示的装置及び方法は米国特許第7,863,896号明細書に記載されており、当該特許文献はその全体が参照によって本開示中に援用される。

20

【0028】

図5A及び図5Bは、組織内の異常物質を検出する更なる方法について説明する。ブロック60で開始し、T1、T2、及びT2*緩和測定スキャンのそれぞれが患者に対して実行され、これにより、ブロック62に示されているように、T1、T2、及びT2*緩和測定データが記録される。次に、ブロック64を参照すると、緩和測定データのボクセルが識別される。この時点で、ブロック66に示されているように、ボクセルの複数のパラメータが次に識別されてもよい。複数の例示的パラメータについて、以下に説明する。

30

【0029】

考慮されてもよい1つのパラメータは、T1、T2、又はT2*緩和測定信号の減衰速度である。これらのパラメータは、単一指数関数減衰(monoeponential decay)の時定数であり、これは、各時点における信号減衰の速度を規定する。これらのパラメータは、それぞれ、T1単一指数関数時定数、T2単一指数関数時定数、及びT2*単一指数関数時定数と呼ばれてもよい。これらのパラメータは、数学的に、次のように定義されてもよい。

$$m_1 = -\ln[I(t)/I_0]/t \quad [\text{式1}]$$

40

上式で、 m_1 は、単一指数関数時定数であり、 I は、緩和測定信号の強度であり、 I_0 は、ある初期時間における強度であり、 t は時間である。一般的に言えば、緩和測定信号の減衰の速度がより速ければ、ボクセルによって表される組織が鉄などの異常物質を含む可能性はより高い。

【0030】

前述のパラメータのそれぞれについて、単一指数関数時定数が考慮される。しかし、記録される減衰曲線は、双指数関数(biexponential)である可能性があるということに留意されたい。具体的には、鉄などの異常物質の近くのB1ベクトルの減衰は、第2の重畳減衰時定数を生成するのに十分なほど歪んでいる可能性があり、これは、減衰曲線が、異なる時定数を有する2つの重畳された減衰率の結果であることを意味する。

50

従って、考慮されてもよい3つのその他のパラメータは、 T_1 、 T_2 、及び T_2^* 双指数関数時定数である。

【0031】

考慮されてもよいその他のパラメータは、 T_1 、 T_2 、及び T_2^* 単一指数関数及び双指数関数時定数と、近隣のボクセルの対応する時定数との間の差である。特に、考慮中のボクセル p と近隣のボクセル q との間の相互相関 $CC(p, q)$ は、次の関係を使用して判定されてもよい。

【数1】

$$CC(p, q) = \frac{(I_p - \bar{I}_p) \cdot (I_q - \bar{I}_q)}{|I_p - \bar{I}_p| |I_q - \bar{I}_q|}, \quad 10$$

[式2]

上式で、

【数2】

$$I_p = (I_p(t_1), \dots, I_p(t_n)), \bar{I}_p = \frac{1}{n} \sum_{i=1}^n I_p(t_i) \quad 20$$

であり、 $I_p(t_i)$ は、時間 $t = t_i$ ($i = 1, \dots, n$)において測定されたボクセル p における強度である。 I_q は、同様に定義される。次に、ボクセルの間の差が次のように定義されてもよい。

【数3】

$$m_2 = \sum_{q \in O_p} CC(p, q) / |O_p|$$

[式3]

上式で、 $|O_p|$ は、 p の近隣のボクセルの総数を示す。このようにして、考慮中のボクセルの時定数が近隣のボクセルの対応する時定数の平均と比較されることが可能になる。 30

「近隣の」ボクセルであると考えられるものは、例えば、3次元において、考慮中のボクセルと直接隣接する(すなわち、物理的に近位の)各ボクセルであってもよい。他の実施形態では、近隣のボクセルは直接隣接するボクセルを越えたボクセルも含んでもよい。そのような場合、近隣として含まれるべきボクセルは最適化を介して決定されてもよい。更に他の実施形態では、近隣のボクセルは周波数領域にわたって規定されてもよく、この場合、近隣のボクセルは物理的に近位であるものに限定されなくてもよい。一般に、考慮中のボクセルの時定数がその近隣のボクセルの時定数より急速に減衰する場合、考慮中のボクセルに関連付けられた組織が異常物質を含む可能性はより高い。

【0032】

同様の時定数の比較(例えば、考慮中のボクセルの T_1 時定数の、近隣のボクセルの T_1 時定数との比較)について上述したが、いくつかの実施形態では異なる時定数を比較することが有益である可能性があるということに留意されたい。例えば、考慮中のボクセルの T_1 時定数を、その近隣の T_2 時定数又は T_2^* 時定数と比較することが有益である可能性がある。更なる例として、考慮中のボクセルの T_2 時定数の、その近隣との相関を、その近隣の T_1 時定数又は T_2^* 時定数の同様の相関と比較することが有益である可能性がある。 40

【0033】

考慮されてもよい他のパラメータは、 T_1 、 T_2 、及び T_2^* 単一指数関数又は双指数関数緩和測定信号が、単一指数関数にどれだけ密接に適合するかを表すものである。上述のように、組織が鉄などの異常物質を含む場合、緩和測定信号はマルチ指数関数減衰(m 50

ultiexponential decay)の結果となる可能性がある。従って、緩和測定信号が単一指数関数曲線により良好に適合可能ならば、ボクセルに関連付けられた組織が異常物質を含む可能性はより低い。緩和測定信号の適合は、信号と単一指数関数曲線との間の最小二乗誤差を計算することによって判定されてもよい。これは、最初に、次の目的関数を最小化して、最適な単一指数関数適合曲線を得ることによって達成されてもよい。

【数4】

$$\left(\hat{A}, \hat{B}, \hat{C}\right) = \operatorname{argmin}_{A, B, C} \sum_i \left| I(t_i) - \left(A + B \exp\{-C t_i\} \right) \right|$$

10

[式4]

上式で、 $(A + B \exp\{-C t_i\})$ は、単一指数関数であり、A、B、及びCは、減衰曲線と指数関数との間の距離を最小化するために選択される変数である。

【0034】

様々なパラメータが識別されたら、ブロック68に示されているように、各パラメータが重み付け因子又は係数によって乗算されて複数の重み付けされたパラメータが取得されてもよい。上述のように、重み付け係数は各パラメータについて異なってもよく、診断される特定の病気に関連する臨床テストを介して決定されてもよい。特に、重み付けは、臨床テストから取得されたトレーニングデータセットに対してロジスティック回帰を適用することによって決定されてもよい。

20

【0035】

次に、ブロック70を参照すると、重み付けされたパラメータが次に合計されて、ボクセルについてのスコアが取得される。このスコア S_p は、数学的に、次のように記述されてもよい。

【数5】

$$S_p = \sum_{i=0}^4 \beta_i m_i$$

30

[式5]

上式で、 β_i は、重み付け係数であり、 m_i は、パラメータである。いくつかの実施形態では、重み付け係数は既存のデータの学習プロセスから最適化される。 β_i の決定には、十分なデータと、良好な学習モデルと、効率的な最適化アルゴリズムとが必要とされる。

【0036】

取得されたスコアは、考慮中のボクセルに関連付けられた組織が鉄などの異常物質を含む可能性を示す。いくつかの実施形態では、スコアがより高ければ組織が異常物質を含む可能性はより高い。スコアを評価するために使用されてもよい閾値が、やはり臨床データに基づいて構築されてもよい。例えば、スコアが閾値を超過した場合、組織は異常物質を含むとみなされてもよい。他方、スコアが閾値以下である場合、組織は臨床的に有意な異常物質を含まないとみなされてもよい。図5Aを続けて参照すると、スコアが閾値を超過した場合(ブロック74)、フローはブロック76に続き、異常ボクセルのカウントが反復される(iterated)。しかし、スコアが閾値を超過しない場合は、カウントは反復されない。いくつかの実施形態では、スコアは、それらの有意性によって重み付けされてもよい。例えば、閾値を大幅に超過するスコアを有するボクセルは、閾値をわずかに超過するスコアを有するボクセルより多く合計スコアに寄与するように重み付けされてもよい。そのような重み付けは、また、試験における臨床的に関連するグループの分離に基づいて最適化されてもよい。

40

【0037】

カウントが反復されるかどうかに関わらず、フローは図5Bのブロック78に続き、考

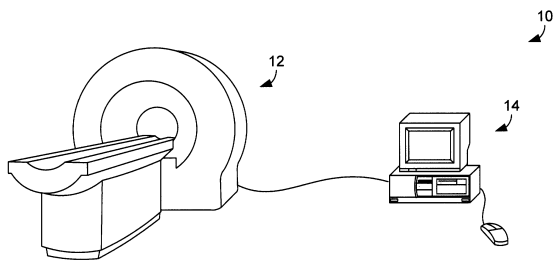
50

慮すべき更なるボクセルが存在するかどうか判定されてもよい。存在する場合、フローは図5Aのブロック64に戻り、上述のプロセスが繰り返されてもよい。しかし、存在しない場合は、フローはブロック80に続き、ここにおいて、異常ボクセルカウントは更なる閾値と比較される。決定ブロック82を参照すると、カウントが閾値を超過した場合、患者は診断される病気（例えば、アルツハイマー病）を有するとみなされてもよい。そのような場合、フローはブロック84に続き、病気の存在の可能性の肯定指示が医師に出力されてもよい。しかし、カウントが閾値を超過しない場合は、患者は、病気を有しないとみなされてもよく、ブロック86に示されているように、病気の存在の可能性の否定指示が医師に出力されてもよい。

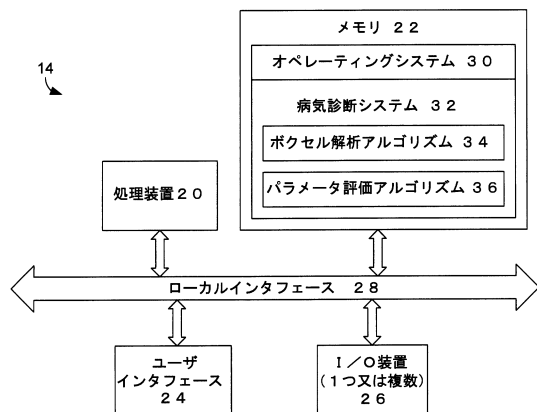
【0038】

上述のシステム及び方法は、アルツハイマー病を診断する文脈において説明されたが、これらは、脳卒中、冠動脈疾患、癌、及び、その他の神経変性障害（パーキンソン病など）に関連して発生する他の病理学的鉄沈着物に拡張されてもよいということが強調される。上述のシステム及び方法は、組織内の鉄を検出する文脈において説明されたが、これらのシステム及び方法は、そのような組織内の他の異常物質の存在を検出するために使用されてもよいということが更に強調される。

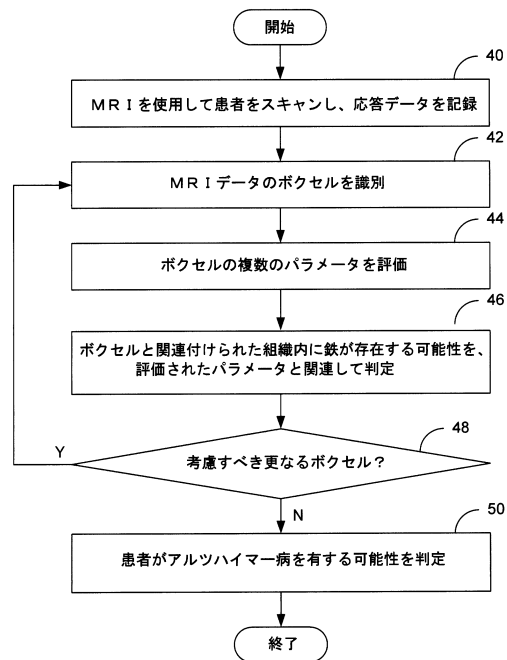
【図2】



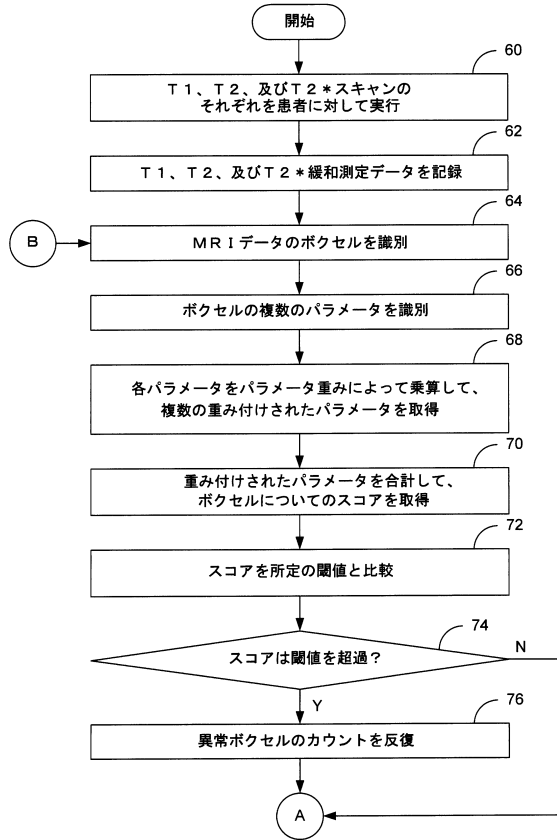
【図3】



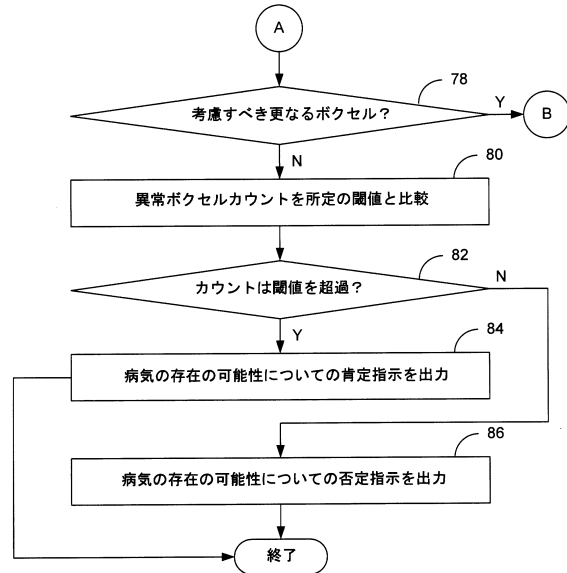
【図4】



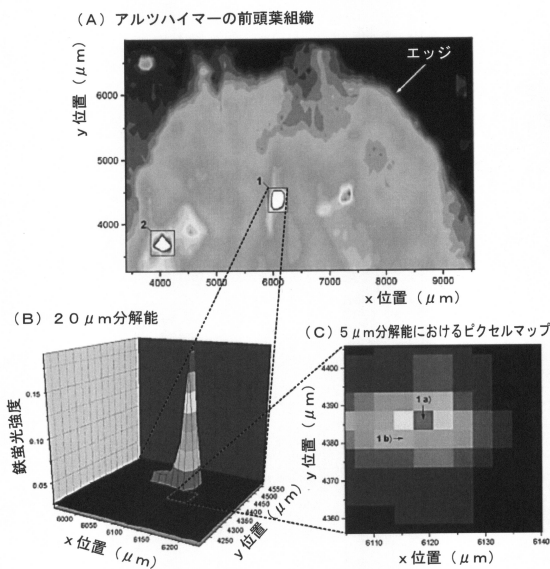
【図5A】



【図5B】



【図1】



フロントページの続き

- (72)発明者 デビッドソン マーク ロジャース
アメリカ合衆国 3 2 1 4 0 フロリダ州 フローラホーム ティンズリー レーン 1 2 4
- (72)発明者 ホワイト キース デビッド
アメリカ合衆国 3 2 6 1 1 フロリダ州 ゲインズビル ピー . オー . ボックス 1 1 2 2
5 0
- (72)発明者 チェン ユンメイ
アメリカ合衆国 3 2 6 5 3 フロリダ州 ゲインズビル ノースウエスト 4 5 番 ドライブ
5 5 0 5
- (72)発明者 ドブソン ジョン ポール
アメリカ合衆国 3 2 6 0 8 フロリダ州 ゲインズビル サウスウエスト 4 9 番 レーン 1
0 2 0 3

審査官 安田 明央

- (56)参考文献 特表2006-507902(JP,A)
特表2001-515736(JP,A)
特開2004-174218(JP,A)
特開2005-028151(JP,A)
特表2010-521268(JP,A)
特表2012-521244(JP,A)
米国特許出願公開第2010/0127704(US,A1)
国際公開第2010/109346(WO,A1)
Aline Hocq et al., Variable-field relaxometry of iron-containing human tissues: a preliminary study, Contrast Media Mol. Imaging, 2009年 7月 1日, vol. 4, no. 4, pages 157-164
E. Mark Haacke et al., Imaging iron stores in the brain using magnetic resonance imaging, MAGNETIC RESONANCE IMAGING, 米国, 2005年 1月 1日, vol. 23, no. 1, pages 1-25
Z. J. Wang et al., Evaluation of Iron Overload by Single Voxel MRS Measurement of Liver T2, JOURNAL OF MAGNETIC RESONANCE IMAGING, 2002年 4月27日, vol. 15, no. 4, pages 398-399
HuaFu Chen et al., An Integrated Neighborhood Correlation and Hierarchical Clustering Approach of Functional MRI, IEEE TRANSACTIONS ON BIOMEDICAL ENGINEERING, 2006年 3月 1日, vol. 53, no. 3, pages 452-458
John F. Schenck et al., High-field Magnetic Resonance Imaging of Brain Iron in Alzheimer Disease, Topics in Magnetic Resonance Imaging, 2006年, vol. 17, no. 1, pages 41-50

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 6 1 B 5 / 0 5 5
G 0 1 R 3 3 / 2 0 - 3 3 / 5 8