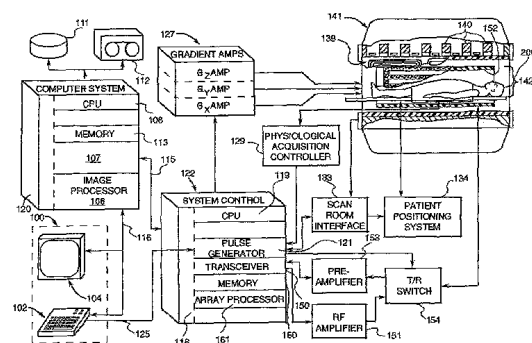




【特許請求の範囲】

【請求項 1】

磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて脳内の鉄を検出するための方法であって、
実質的に高い磁場強度を有するMRIシステムを用いて脳内鉄沈着を強調するように選択したパルスシーケンスによって磁気共鳴（MR）画像を収集する工程（210）と、
前記MR画像内で所与の疾患を指摘するような統計的に妥当な量の脳内鉄沈着を有する関心領域を特徴付けする工程（220）と、
を含む方法。

【請求項 2】

前記選択したパルスシーケンスは、T2強調した実質的に薄層スライスの複数のMR画像を収集するように適合されている、請求項1に記載の方法。 10

【請求項 3】

前記特徴付け工程は、脳内沈着によって生成されるMR信号の変化を計測する工程と、所与の疾患の進行と治療措置に対する応答の少なくとも一方に対する監視において前記信号修正を使用する工程と、を含んでいる、請求項1に記載の方法。

【請求項 4】

前記特徴付け工程は、脳の下位構造内部の脳内鉄を強調するために、画像強度、T2値、強度比及び信号ロスのうちの少なくとも1つに基づいたコンピュータ援用解析を用いて前記関心領域を処理する工程（240）を含んでいる、請求項1に記載の方法。

【請求項 5】

所与の疾患の進行の定量化と治療に対する応答の監視のうちの少なくとも一方で使用される関心領域のボリュメトリック計測値を生成させる工程（250）をさらに含む請求項4に記載の方法。 20

【請求項 6】

前記脳内鉄沈着は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、ハレルフォルデンーシュバツ病、その他の神経変性疾患及びアテローム硬化性疾患を含む疾患を示唆するものである、請求項1に記載の方法。

【請求項 7】

前記実質的に高い磁場強度は約1.5テスラ（1.5T）以上である、請求項1に記載の方法。 30

【請求項 8】

前記薄層スライス約1.5mm以下である、請求項2に記載の方法。

【請求項 9】

疾患の進行の計測と治療に対する応答の計測の少なくとも一方の目的で所与の被検体に対する少なくとも1回の後続の検査において前記収集及び特徴付けの工程を反復する工程（260、270）をさらに含む請求項1に記載の方法。

【請求項 10】

前記特徴付け工程は、同じ被検体の検査データ、前記所与の疾患に関する臨床集団データ及び生命情報科学データのうちの少なくとも1つを含むデータソースとインタフェースをとり、前記関心領域に関して該それぞれのデータソースからのデータとの比較を実行する工程をさらに含んでいる、請求項1に記載の方法。 40

【請求項 11】

磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて鉄を検出するための方法であって、
薄層スライスでT2強調の複数の磁気共鳴（MR）画像を実質的に高い磁場強度で収集する工程（210）と、

鉄依存疾患に関する診断、予後及び進行の予測のうちの少なくとも1つで使用するために前記MR画像内で鉄沈着を有する関心領域を特徴付けする工程（220）と、
を含む方法。

【請求項 12】

鉄沈着を有する前記特徴付けした関心領域をコンピュータ解析を用いて解析する工程（ 50

230) をさらに含む請求項11に記載の方法。

【請求項13】

前記収集の工程(210)は、実質的に薄層スライス画像を収集するように適合させた少なくとも1つのパルスシーケンスを含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項14】

前記収集の工程(210)は、画像強度のT2強調を生成するように適合させた少なくとも1つのパルスシーケンスを含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項15】

前記特徴付け工程は、

前記MR画像をコンピュータ援用解析を用いて処理して鉄沈着の領域を特徴付けする工程(240)と、

前記鉄沈着領域に対するボリュメトリック計測値を生成する工程(250)と、
を含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項16】

前記ボリュメトリック計測値が疾患の進行を定量化するために使用されている請求項15に記載の方法。

【請求項17】

前記ボリュメトリック計測値が治療に対する応答を計測するために使用されている請求項15に記載の方法。

【請求項18】

疾患の進行の計測と治療に対する応答の計測の少なくとも一方の目的で所与の被検体に対する少なくとも1回の後続の検査において前記収集及び特徴付けの工程を反復する工程(260、270)をさらに含む請求項11に記載の方法。

【請求項19】

前記鉄依存疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、ハレルフォルデンーシュバツツ病、その他の神経変性疾患、肝臓疾患及びアテローム硬化性疾患を含む、請求項11に記載の方法。

【請求項20】

前記特徴付け工程は鉄沈着によって生成される信号変化を計測する工程を含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項21】

前記実質的に高い磁場強度は約1.5テスラ(1.5T)以上である、請求項11に記載の方法。

【請求項22】

前記薄層スライス約1.5mm以下である、請求項11に記載の方法。

【請求項23】

前記特徴付け工程は、同じ被検体の検査データ、前記所与の疾患に関する臨床集団データ及び生命情報科学データのうちの少なくとも1つを含むデータソースとインタフェースをとり、前記関心領域に関して該それぞれのデータソースからのデータとの比較を実行する工程をさらに含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項24】

前記特徴付け工程は、

複数の選択した下位構造及び鉄の各々に対応するそれぞれのT2緩和時間に基づいて前記MR画像を下位構造及び鉄に区分けする工程(230)と、

体積、強度及び信号ロスの少なくとも1つに関して前記鉄を解析する工程(240)と、
を含んでいる、請求項11に記載の方法。

【請求項25】

前記MR画像は、プロトン密度強調(PDW)画像及びT2強調画像を含むデュアルエコー・パルスシーケンスを利用して収集されている、請求項24に記載の方法。

【請求項 26】

前記解析は前記鉄に対するコンピュータ援用解析を含んでいる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 27】

前記解析は、ヒストグラム、強度及び統計解析のうちの少なくとも 1 つを含む前記鉄に対する局限性の解析を含んでいる、請求項 24 に記載の方法。

【請求項 28】

磁気共鳴イメージング (MRI) を用いて鉄を検出するためのシステムであって、薄層スライスで T2 強調の複数の磁気共鳴 (MR) 画像を収集するように適合させた、実質的に高い磁場強度を有する磁気共鳴イメージング・デバイスと、

10

前記イメージング・デバイスに結合されており、かつ鉄依存疾患に関する診断、予後及び進行の予測のうちの少なくとも 1 つで使用するために前記 MR 画像内で鉄沈着を有する関心領域を特徴付けするように適合させた画像処理装置 (106) と、を備えるシステム。

【請求項 29】

前記実質的に高い磁場強度は約 1.5 テスラ (1.5 T) 以上である、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 30】

前記薄層スライスは約 1.5 mm 以下である、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 31】

20

前記鉄依存疾患は、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞踏病、ハレルフォルデンーシュパッツ病、その他の神経変性疾患、肝臓疾患及びアテローム硬化性疾患を含む、請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 32】

同じ被検体の検査データ、前記所与の疾患に関する臨床集団データ及び生命情報科学データのうちの少なくとも 1 つを含むデータソースとインタフェースをとり、前記関心領域に関して該それぞれのデータソースからのデータとの比較を実行するために画像処理装置と結合させたインタフェース・ユニット (104) をさらに備える請求項 28 に記載のシステム。

【請求項 33】

30

前記画像処理装置 (106) は、ボリュメトリック計測値、限局性解析、コンピュータ援用解析及び前記関心領域の区分けのうちの少なくとも 1 つを実行するように適合されている、請求項 28 に記載のシステム。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は磁気共鳴イメージング (MRI) 及び画像処理法に関する。本発明は、さらに詳細には、MRI 技法及び画像処理技法を用いた脳内鉄沈着の検出に関する。

【背景技術】

【0002】

40

脳の特定の領域が、関連するたんぱく質と関連づけられかつ該たんぱく質によって大部分が囲繞されている鉱物基質内の鉄原子からなるような貯蔵プール内の鉄の沈着を含むことはかねてから知られている。無機化鉄とたんぱく質からなる錯体全体のことはフェリチン (ferritin) と呼ばれ、また別のケースではヘモシデリン (hemosiderin) と呼ばれている。さらに、磁化された鉄原子は局所磁場を変化させ、またこれによって鉄沈着の近傍にある水分子その他の化合物内の陽子からの MR 信号を低下させる傾向があるため、これらの沈着は MR 画像上である程度まで視覚化されうるものと認識されている。この効果を、局所 T2 緩和時間の鉄依存性の短縮と呼んでいる。磁場強度がより高いほど、この効果はより顕著でありかつ観察が容易であることが知られている。しかし、この画像化現象は、標準的な MR スキャナの感度の限界及び罹患脳領域の形状の複雑さ

50

や不規則さのために診断推論を行うことが困難であるため、診断目的に広範に利用されていない。このため、疾患関連の変化を検出できるように、脳の鉄沈着の有無に関するMR撮像の感度を改善させ、かつMR画像の解析方法を改善させるような発明が必要とされている。神経学における差し迫った要求の1つは、アルツハイマー病や関連する疾患に付随するようなアミロイド・プラークと神経原線維の絡まりなど、脳内の異常な沈着を検出できるように撮像方法である。フェリチンや関連するたんぱく質化合物の形態をした鉄はこれらの沈着に関連することが多いことが知られている。これらの沈着は、MRIによって脳内の個々の構造として撮像するには小さすぎることが多いが、MR撮像ボクセル内にこうした沈着が幾つか存在すると、この鉄成分のためにそのボクセルに対する全体としての信号強度の低下につながる可能性がある。したがって、単一のボクセルにわたる信号平均化の過程によれば、この技法を使用してこれらの病変構造の有無を確認することができる。さらに、多くの変性性の脳疾患（例えば、パーキンソン病、ハレルフォルデンーシュパッツ病及びその他多くの疾患）は、局限性の鉄沈着の増加を伴うことが分かっている。

10

【0003】

今日まで、脳内鉄依存のコントラストを利用しようとする努力の大部分では、視覚的検査によるか、あるいは個々のボクセルの画像強度変動やT2緩和の計測による解析を受ける比較的厚いスライス（例えば、3～5mm）で低磁場（例えば、1.5T）の画像が利用されてきた。この方法は、煩雑でありかつ時間がかかると共に、高分解能イメージングを利用しないと鉄分布の局所的詳細を分解させることができない。

20

【特許文献1】米国特許第5322682号

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

したがって、上述した不備及び問題を克服しているような、神経変性性の脳疾患の診断及び進行の監視で使用するために脳内鉄沈着に対するMR撮像を実行するための方法が必要とされている。さらに詳細には、脳の鉄沈着の有無を検出し、かつ疾患を診断し疾患関連の変化を検出するためのMR画像の解析方法を改善させるために、MR撮像の感度の改良が必要とされている。

【課題を解決するための手段】

【0005】

30

第1の態様では、磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて脳内の鉄を検出するための方法を提供する。本方法は、実質的に高い磁場強度を有するMRIシステムを用いて脳内鉄沈着を強調するように選択したパルスシーケンスによって磁気共鳴（MR）画像を収集する工程と、MR画像内において所与の疾患を指摘するような統計的に妥当な量の脳内鉄沈着を有する関心領域を特徴付けする工程と、を含む。

【0006】

第2の態様では、磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて脳内の鉄を検出するためのシステムを提供する。本システムは、実質的に高い磁場強度を有しており、複数の薄層スライスでT2強調の磁気共鳴（MR）画像を収集するように適合させている磁気共鳴イメージング・デバイスと、このイメージング・デバイスと結合させると共に、鉄依存性疾患

40

に関する診断、予後及び進行の予測のうちの少なくとも1つで使用するためにMR画像内で鉄沈着を有する関心領域を特徴付けするように適合させている画像処理装置と、を備える。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明に関する特徴及び利点は、本発明の以下の詳細な説明を添付の図面と共に読むことによって明らかとなろう。

【0008】

医学診断などの様々な分野で利用されているMRIスキャナは、典型的にはコンピュータを使用し、マグネット、傾斜コイル・アセンブリ及び無線周波数コイル（複数のことも

50

ある)の動作に基づいて画像を作成している。このマグネットは、水素原子の原子核などの原子核を無線周波数励起に応答させるようにする均一な主磁場を発生させている。この傾斜コイル・アセンブリは、この主磁場に一連のパルス状の空間傾斜磁場を印加し、撮像パルスシーケンス中に撮像ボリューム内の各点に対して、その一意の1組の磁場に対応した空間的識別性を与えている。無線周波数コイル(複数のこともある)は、無線周波数コイルによって検出されかつ画像作成のためにコンピュータによって使用される振動性の横方向磁化を一時的に生成させるような励起周波数パルスを発生させている。

【0009】

一般に、極めて高い磁場強度とは、1.5テスラ(1.5 T)を超えるものと特徴付けられる。近年では、典型的な1.5テスラを超える磁場強度のMRIシステムの利用の増加が見られる。研究用システムは8テスラ程度の高さで構築されている。今では、3テスラ及び4テスラで利用可能なシステムが市販されている。これらのシステムは主に、ファンクショナルMRI(fMRI)や人体頭部関連のイメージングにおける研究、並びにスペクトロスコピー検査のために使用されている。

【0010】

図1は、本発明の実施形態に従って画像を作成するためのシステムの簡略ブロック図を表している。一実施形態では、このシステムは、本発明を組み込んだMRIイメージング・システムである。このMRIシステムは例えば、本発明の方法を実施するように適合したGE Medical Systems, Inc. から入手可能なGE-Signa MRIスキャナとすることが可能である、ただし別のシステムも同様に使用可能である。

【0011】

MRIシステムの動作は、キーボード/制御パネル102及びディスプレイ104を含むオペレータ・コンソール100から制御を受けている。コンソール100は、オペレータが画像の作成及び画面104上への画像表示を制御できるようにする独立のコンピュータ・システム107と、リンク116を介して連絡している。コンピュータ・システム107は、バックプレーンを介して互いに連絡している多くのモジュールを含んでいる。これらのモジュールには、画像処理装置モジュール106、CPUモジュール108、並びに当技術分野でフレーム・バッファとして知られている画像データ・アレイを記憶するためのメモリ・モジュール113が含まれる。コンピュータ・システム107は、画像データ及びプログラムを記憶するためにディスク記憶装置111及びテープ駆動装置112とリンクしており、さらに高速シリアル・リンク115を介して独立のシステム制御部122と連絡している。

【0012】

システム制御部122は、バックプレーンにより互いに接続させたモジュールの組を含んでいる。これらのモジュールには、CPUモジュール119や、シリアル・リンク125を介してオペレータ・コンソール100に接続させたパルス発生器モジュール121が含まれる。システム制御部122は、実行すべきスキャンシーケンスを指示するオペレータからのコマンドをこのリンク125を介して受け取っている。パルス発生器モジュール121は、所望のスキャンシーケンスを実行させるように各システム・コンポーネントを動作させている。これによって、発生させようとする無線周波数(RF)パルスのタイミング、強度及び形状、並びにデータ収集ウィンドウのタイミング及び長さを指示するデータを発生させている。パルス発生器モジュール121は、スキャン中に発生させようとする傾斜パルスのタイミング及び形状を指示するために1組の傾斜増幅器127と接続させている。パルス発生器モジュール121はさらに、生理学的収集制御器129から被検体データを受け取っており、この生理学的収集制御器129は、電極からのECG信号やベローズからの呼吸信号など被検体200に接続した異なる多数のセンサからの信号を受け取っている。また最終的には、パルス発生器モジュール121は、スキャン室インタフェース回路133(被検体200の状態に関連付けした様々なセンサからの信号を受け取っている)、並びにマグネット系と接続させている。このスキャン室インタフェース回路133を介してさらに、位置決めデバイス134がスキャンのために被検体200を所望の

位置まで移動させるコマンドを受け取っている。

【0013】

パルス発生器モジュール121が発生させる傾斜波形は、 G_x 、 G_y 及び G_z 増幅器から構成される傾斜増幅器システム127に加えられる。各傾斜増幅器は、全体を139で表したアセンブリ内の対応する傾斜コイルを励起させ、収集する信号の位置エンコードのために使用される磁場傾斜を発生させている。この傾斜コイル・アセンブリ139は、偏向用マグネット140及び全身用RFコイル152を含むマグネット・アセンブリ141の一部を形成している。ボリューム142は、マグネット・アセンブリ141の内部の被検体200を受け入れるためのエリアとして表しており、患者ボアを含んでいる。本明細書で使用する場合、MRIスキャナの使用可能なボリュームとは一般に、その主磁場、傾斜磁場及びRF磁場の均一性が既知であり撮像に受け入れ可能なレンジ内にあるような患者ボア内部の連続したエリアであるボリューム142内部のボリュームであると規定している。システム制御部122内にある送受信器モジュール150は、RF増幅器151によって増幅させかつ送信／受信スイッチ154によってRFコイル152に結合させるパルスを発生させている。被検体200内の励起した原子核が放射して得られた信号は、同じRFコイル152によって検知すると共に、送信／受信スイッチ154を介して前置増幅器153に結合させることができる。増幅したMR信号は、送受信器150の受信器セクション内で復調し、フィルタ処理しかつデジタル化している。送信／受信スイッチ154は、送信モードではRF増幅器151をコイル152に電氣的に接続させ、また受信モードでは前置増幅器153とコイル152を電氣的に接続させるように、パルス発生器モジュール121からの信号によって制御している。送信／受信スイッチ154はさらに、送信と受信のいずれのモードにおいても、単独のRFコイル（例えば、頭部専用コイルや表面コイル）の使用が可能である。本明細書で使用する場合、「ように適合させた（adapted to）」、「構成させた（configured）」その他の表現は、記載の効果を提供するように構成要素が協働できるような構成要素同士の機械的または構造的な接続に言及したものであり、またこれらの用語はさらに、与えられた入力信号に応答して出力を提供する手順を実行するようにプログラムしたアナログ式やデジタル式のコンピュータ、特定用途向けデバイス（例えば、特定用途向け集積回路（ASIC））などの電氣的構成要素の動作機能に言及したものである。

【0014】

RFコイル152により取り込んだMR信号は、送受信器モジュール150によってデジタル化され、システム制御部122内のメモリ・モジュール160に転送される。スキャンが完了しアレイ状データの全体がメモリ・モジュール160内に収集された時点で、アレイ処理装置161はこのデータを画像データのアレイにするフーリエ変換を行うように動作する。これらの画像データはシリアルリンク115を介してコンピュータ・システム107に送られて、ディスク記憶装置111内に格納される。これらの画像データは、オペレータ・コンソール100から受け取ったコマンドに応じて、テープ駆動装置112上にアーカイブしたり、あるいは画像処理装置106によってさらに処理してオペレータ・コンソール100に送りディスプレイ104上に提示させたりすることができる。画像処理装置106はさらに、画像処理技法を実行するように適合させており、これについては図2を参照しながら以下でより詳細に記載することにする。MRIスキャナは、開放性、速度及びコストに関する所与のスキャナ要件によって磁場均一性を達成するように設計されていることを理解されたい。

【0015】

本明細書で使用する場合、「極めて高磁場（very high field）」とは、MRIシステムにより発生させる約1.5テスラを超えるような磁場のことを意味している。本発明の実施形態では、その高磁場は約3テスラ（3T）であることが望ましい。さらに、本明細書で使用する場合、「極めて高周波数（very high frequency）」とは、約64MHzから約500MHzまでの範囲、望ましくは約128MHzから約300MHzまでの範囲、にあるものと見なすこととする。本発明の実施形態

では、その高周波数は約 1 2 8 M H z であることが望ましい。

【0 0 1 6】

患者に対する複数のスキャンから収集した全データは、1つのデータ組と見なすことができる。各データ組は、ピクセルまたはボクセルのいずれかであるような、より小さい単位にまで分解することができる。データ組が2次元である場合、その画像はピクセルと呼ぶ単位から成り立っている。1つのピクセルは2次元座標（通常は、x 及び y）を用いて表現できるような2次元空間内の1つの点である。画像内の各ピクセルは、8個の別のピクセルによって取り囲まれており、これら9個のピクセルで3×3の1つの正方形を形成している。中央のピクセルを取り囲んでいるこれら8個の別のピクセルは、その中央ピクセルに対する8接続式近隣値と見なされる。データ組が3次元である場合、その画像はボクセルと呼ぶ単位で表示される。1つのボクセルは、3次元座標（通常は、x、y 及び z）を用いて表現できるような3次元空間内の1つの点である。各ボクセルは26個の別のボクセルによって取り囲まれている。この26個のボクセルは、元のボクセルに対する26接続式近隣値と見なすことができる。

10

【0 0 1 7】

本発明の実施形態では、3テスラ以上の磁場強度で高分解能のMR画像を撮像することが好ましい。これらの画像では、1.5mm以下のスライス厚を使用することができる。画像強度の「T2強調」を生成させるような任意のパルスシーケンスが使用されることがある。このパルスシーケンスでは、一般的に言って、高いT2強調の実現を信号対雑音比の保持と均衡させる必要がある。パルス発生器モジュール121は、本発明の実施形態のためにT2強調画像を作成しかつ実質的に薄層スライスのMR画像を収集するように適合されている。

20

【0 0 1 8】

本発明の一実施形態では、磁気共鳴イメージング（MRI）を用いて脳内の鉄を検出するための方法は、実質的に高い磁場強度を有するMRIシステムを用いて脳内鉄沈着を強調するように選択したパルスシーケンスによって磁気共鳴（MR）画像を収集する工程と、その後、このMR画像内で所与の疾患を指摘するような統計的に妥当な量の脳内鉄沈着を有する関心領域を特徴付けする工程と、を含む。脳の鉄沈着は一般に、アルツハイマー病、パーキンソン病、ハンチントン舞蹈病、ハレルフォルデンーシュパッツ病、その他の神経変性性障害、並びに中枢神経系のその他の疾患に付随すると共に、これらに対する指標となる。その疾患に応じて、当該疾患を特徴付けするための統計的に妥当な脳内鉄は多いことや少ないことがある。別の実施形態では、この脳内鉄の特徴付けは、脳沈着によって生じるMR信号の変化を計測すること、並びに所与の疾患の進行と治療措置に対する応答のうちの少なくとも一方を監視する際にこの信号変化を使用すること、を含む。さらに、この脳内鉄の特徴付けは、脳の下位構造内での脳内鉄の検出を強調するために、画像強度、T2値、強度比及び信号ロスに基づいてコンピュータ支援解析を用いてその関心領域を処理することを含む。これ以外に、特徴付けはさらに、当該疾患の進行の定量化及び／または治療に対する応答の監視において使用する関心領域に対するボリュメトリック計測値を生成することを含む。

30

【0 0 1 9】

また別の実施形態では、この収集工程及び特徴付け工程は、所与の被検体に関して疾患の進行の計測及び治療に対する応答の計測のために、少なくとも1回の継続的または連続的検査において（典型的にはもっと後の時点で）反復されている。さらに、本方法は、同じ被検体の検査データ、当該疾患に関する臨床集団データ及び生命情報科学データなどのデータソースとインタフェースをとり、画像処理装置によってその関心領域についてそれぞれのデータソースからのデータとの比較を実行させることを含む。神経変性疾患、並びに対応する妥当な鉄情報に関する知見がどんどん増えるに従って、このデータソースとの比較によって所与の患者に関する疾患段階判定、予測モデル化、並びに疾患の別のこうした追跡が可能となろう。

40

【0 0 2 0】

50

図2を参照すると、T2デュアルエコーMR画像から脳構造（より具体的には、脳内鉄沈着）を区分けしかつ定量化するMR画像の区分けのための実施形態を提供している。本明細書で使用する場合、「T2」、「T2パラメータ」その他の表現は、MRIイメージングの技術分野でよく知られている時定数（あるいは、スピンスピン緩和時間）T2を意味している。T2は、MRスキンのRFパルスシーケンスが終了した後に所与の原子核が静磁場（「B」と云われる）の周りで均一に分布するまで戻るための時間計測値である。所与の組織種別または脳構造に関連付けされる1つのT2値が存在しており、このためこのT2値は、MR画像内の選択した組織種別の識別において有用である。鉄沈着が存在するとT2緩和時間が短縮することが知られている。この効果のことを局所T2緩和時間の鉄依存性短縮と呼んでいる。さらに、この所与のT2値はデュアルエコー画像間で異ならせて視覚化することができる。例えば、脳脊髄液（CSF）は、第2のエコーでより大きな値を有するのが典型的であり、また顔面などの別の頭蓋組織は第1のエコーでより大きな値を有している。

10

20

30

40

50

【0021】

図2に示した方法に対する入力は、例えばGeneral Electricから市販されている例えば3T MRIシステムなど3Tの磁場強度を有するMRスキャナを用いたMRIスキャンによって工程210で収集された画像である。このデュアルエコーはT2スピネコー・パルスシーケンスを用いた周知の方法によって収集される。例示的な一実施形態では、その第1のエコーはプロトン密度強調（PDW）パルスであり、かつその第2のエコーはT2強調（T2W）パルスである。当業者であれば、別の修正式パルスシーケンスも本明細書に記載した方法に適用可能であることを理解されよう。

【0022】

さらに図2を参照すると、この収集画像は望ましくは、対象の鉄沈着を含む関心領域を包含させて被検体の脳の連続した領域をカバーさせるべきである。大部分の臨床条件下では、これらの領域には、大脳基底核、視床、中脳、内側側頭葉、並びに大脳皮質及び小脳のうちの指定領域が含まれる。これらの画像は、鉄沈着の領域を特徴付けるためにコンピュータ援用解析220を受ける。コンピュータ援用解析は、230及び240に示す周知の様々な区分けアルゴリズム及びコンピュータ解析アルゴリズムを含むことがある。この特徴付けは、画像関連の多数のパラメータに基づいて実施することがある。区分け230は、解析の一部であって、T2強調、領域成長、強度しきい値など多くの周知の区分け技法のうちのいずれかとすることができる。鉄解析工程240は多くの方法で実施することができる。一実施形態では、T2強調画像上での信号強度のロスによって鉄沈着の存在が検出される。これらの領域に対するコンピュータ解析は、画像強度（後期エコー画像上の鉄高濃度領域で低下する）、計算したT2値（鉄高濃度領域で低下する）、後期エコー画像の画像強度を早期エコー画像の強度で割り算して得られる比画像に関する領域の分類によるか、あるいは鉄沈着によって生じた信号強度ロスを表示するための別の数学的手続きによって実行することができる。鉄解析のまた別の実施形態では、区分けによって収集したコンピュータ処理済み画像が、個々の鉄含有脳領域に関するボリュメトリック計測値、鉄沈着の局所的変動（近傍のボクセルの強度の標準偏差など）、及び脳の内部における鉄粒子の限局的濃度や集積状態に関連する信号ロスの総強調（鉄のない領域と比較される）などのパラメータを決定するために追加のコンピュータ解析を受けることがある。これら高分解能の鉄強調画像に対するコンピュータ解析の結果は、鉄高濃度領域（例えば、黒質及び淡蒼球）の体積、鉄沈着の範囲（局所的T2など限局性信号ロスの様々な定量的決定による計測に従う）に関する定量的報告やその他のデータ提示250となる。例えば鉄沈着を示す色相コード化エリアを伴う画像、あるいは鉄沈着の範囲を示すボリュメトリック計測値などのデータ提示250に関しては様々な実施形態が存在することを理解すべきである。

【0023】

多くの変性性の脳疾患（例えば、パーキンソン病、ハレルフォルデンーシュパッツ病及びその他多くの疾患）では、局限性の鉄沈着の増加を伴うことが分かっている。本明細

書に記載したような高分解能MRイメージング及びコンピュータ解析を用いると、高い鉄沈着を伴う多くの新たな脳領域が発見されて特徴付けられ、これによってこの診断技法が別の疾患状態にまで拡張される可能性が高い。さらに、罹患脳領域に対するボリュメトリック解析などコンピュータ作成による情報の利用、並びにコンピュータ画像位置調整技法を用いることによる所与の患者に対する一連検査でのこのパラメータの追跡能力によって、疾患の進行及び治療に対する応答を定量化する手段が提供される。

【0024】

さらに図2を参照すると、所与の患者に対する一連の検査には、後の時点におけるMRIシステムによる第2のすなわち後続のスキャン260が必要となる。後続のスキャンが実施される際に、この後続の画像収集では、後続のスキャン画像データを以前の画像データと位置合わせするための何らかの位置調整（収集及び位置合わせ工程270）も必要となる。さらに、この位置調整では、後続のスキャンに関するスキナ関連の変動を較正するために所与のMRスキナに対する位置合わせが必要となることがある。MRイメージング分野の当業者には、後続のスキャンの画像を位置合わせして時間関連及びスキナ関連の変動を補償するために利用できる周知の多くの位置調整技法が存在することが理解されよう。

【0025】

上述した処理によって画像データを収集し解析し終わると、疾患の診断及び追跡の様々な面でこの画像データを使用することができる。例えば、鉄沈着の定量的な特徴付けによれば、医師は疾患の進行や患者の治療に対する応答を追跡することが可能となる。この収集及び特徴付けは反復し、また画像位置調整技法を用いることによって所与の患者に関して患者画像データを連続して追跡することができる。別の利点は、鉄沈着の空間的範囲及び強度の定量化が可能となること、またこれにより不規則な形状をした脳の原子核に対する定量的ボリュメトリック計測を提供できることである。本方法は、疾患の発症、進行及び治療に関連した鉄沈着の変化に関する便利なコンピュータ支援による追跡を提供している。

【0026】

図3は、本発明の実施形態を適用できる3テスラ（3T）の磁場強度で撮像した脳内鉄のMR画像の一例である。画像310は、鉄の存在を示すT2が短縮した領域である多数の斑点状領域330を有するアルツハイマー病の被検体の脳に関するMR画像である。画像320は、正常な脳のMR画像であり、同様に幾つかの斑点状領域330を有しているが、AD対象と比べてその数や分布は実質的に少ない。したがって、上述した本発明による方法を用いることによって、疾患関連の変化を診断し検出する能力を提供するような脳構造内部での脳内鉄の検出が可能となる。

【0027】

上述した実施形態では、神経変性疾患の診断及び検出を目的として脳内鉄の検出を強調するための方法に焦点を当ててきた。しかし、本発明の方法は、脳以外の構造（例えば、肝臓）の撮像にも同様に適用できることを理解すべきである。当業者であれば、鉄沈着を強調するためのこの収集及び特徴付けの方法は、肝臓その他の組織における鉄過剰につながるような遺伝性ヘモクロマトーシスや続発性ヘモクロマトーシスなどの疾患にも同様に適用することが可能であることを理解されよう。同様に、本発明の方法はT2の短縮によって示される疾患に応用されることもある。例えば、アテローム硬化性脳疾患やアテローム硬化性心血管疾患の場合などアテローム硬化性プラークを有する患者の画像内ではT2短縮を示すという証拠が存在している。本発明の方法を応用すれば、脳卒中、心臓疾患の発症や別の疾患の進行の可能性に関する予測値が提供されることを理解すべきである。

【0028】

本発明の好ましい実施形態について図示すると共に本明細書に記載してきたが、こうした実施形態が単に一例として提供されていることは明らかであろう。当業者であれば、本明細書で示した発明を逸脱することなく、多くの変形形態、変更形態及び置換形態を生じさせるであろう。したがって、本発明は添付の特許請求の範囲の精神及び趣旨によつての

10

20

30

40

50

み限定させるように意図している。

【図面の簡単な説明】

【0029】

【図1】本発明の実施形態が有用となるような磁気共鳴イメージング・システムの簡略ブロック図である。

【図2】本発明の方法に従った鉄沈着の解析で使用するためのMR画像を区分けするための方法の例示的な一実施形態の概要図である。

【図3】本発明の実施形態を適用できる3テスラ（3T）の磁場強度で撮像した脳内鉄のMR画像の一例である。

【符号の説明】

10

【0030】

100 オペレータ・コンソール

102 キーボード／制御パネル

104 画面、ディスプレイ

106 画像処理装置モジュール

107 コンピュータ・システム

108 CPUモジュール

111 ディスク記憶装置

112 テープ駆動装置

113 メモリ・モジュール

20

115 高速シリアルリンク

116 リンク

119 CPUモジュール

121 パルス発生器モジュール

122 システム制御部

125 シリアルリンク

127 傾斜増幅器

129 生理学的収集制御器

133 スキャン室インタフェース回路

134 位置決めデバイス

30

139 傾斜コイル・アセンブリ

140 偏向用マグネット

141 マグネット・アセンブリ

142 ボリューム

150 送受信器モジュール

151 RF増幅器

152 RFコイル

153 前置増幅器

154 送信／受信スイッチ

160 メモリ・モジュール

40

161 アレイ処理装置

310 アルツハイマー病の脳のMR画像

320 正常な脳のMR画像

330 斑点状領域

【図 1】

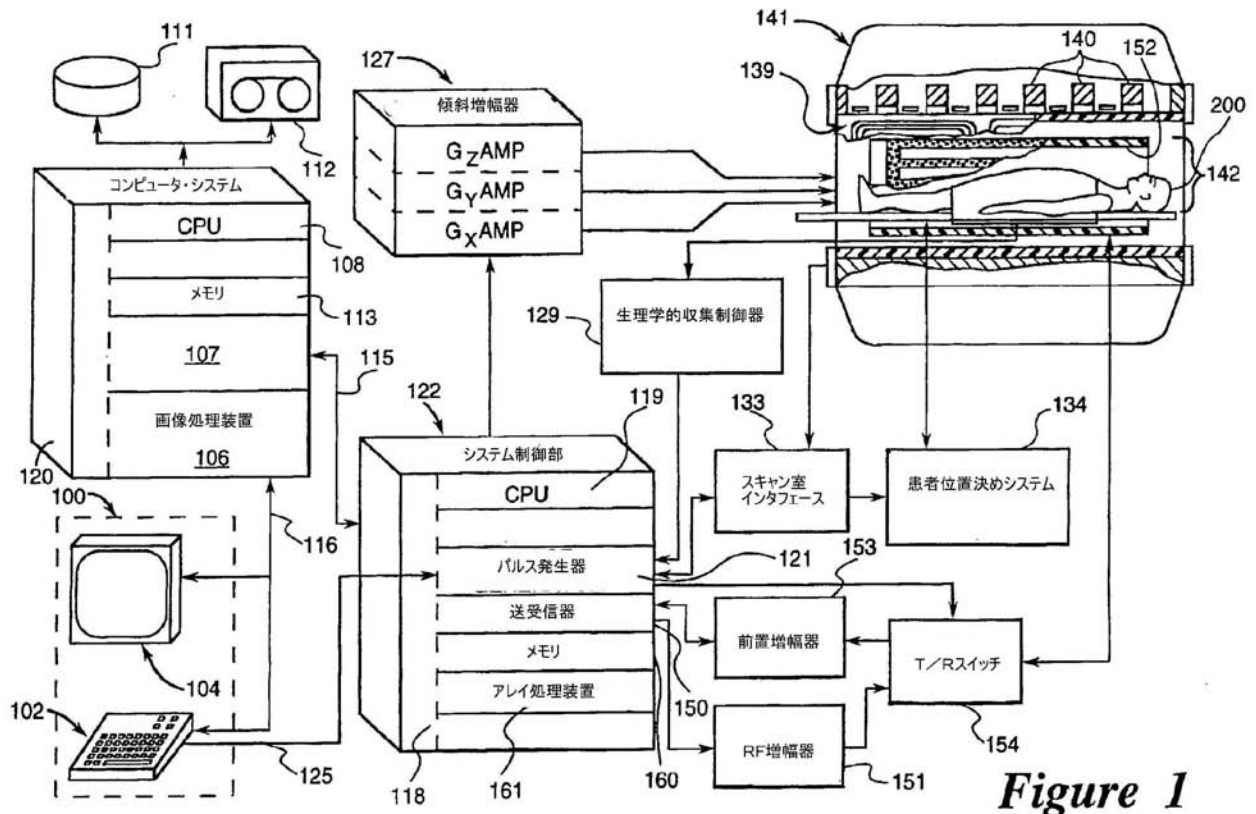
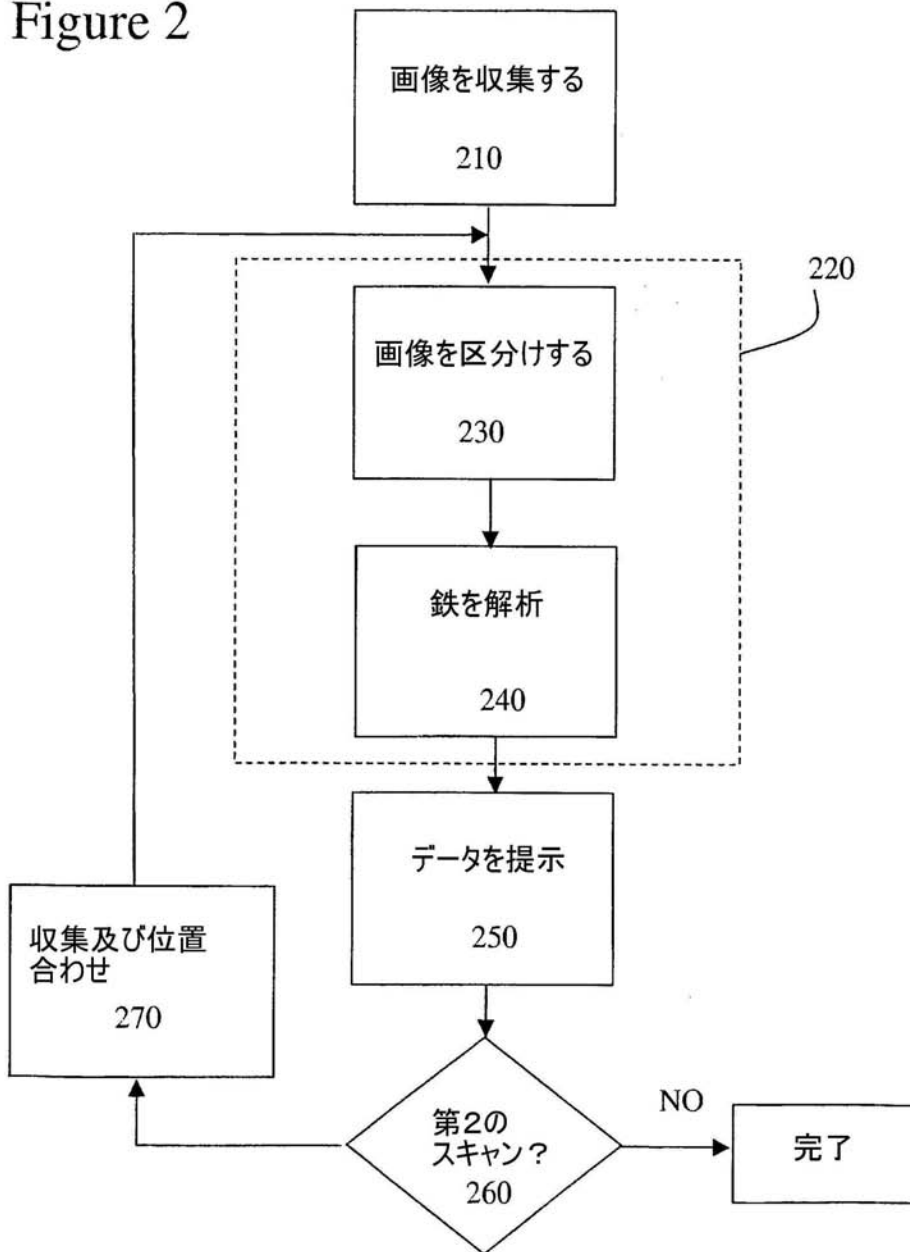


Figure 1

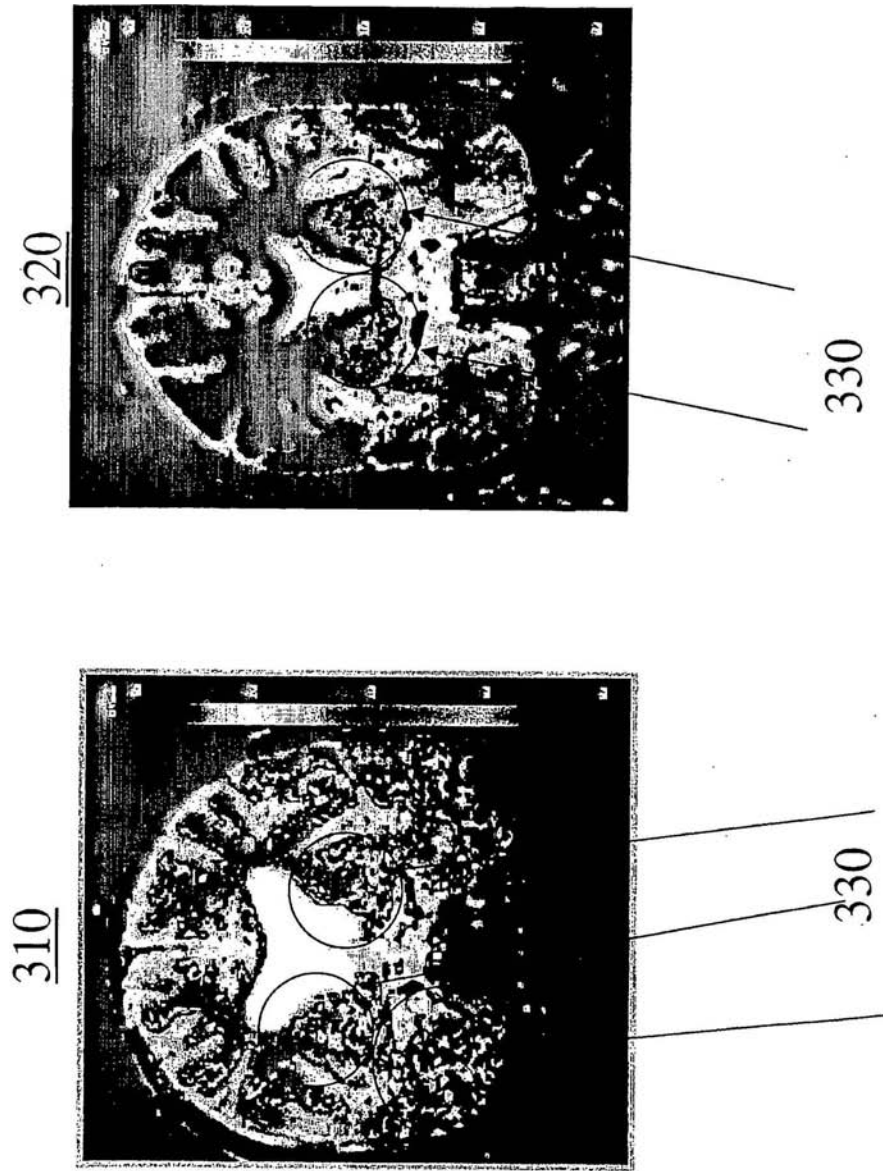
【図 2】

Figure 2



【図 3】

Figure 3



【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.
PCT/US 03/37740

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 7 A61B5/055 G01R33/465		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 7 A61B G01R		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used) EPO-Internal, INSPEC		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 322 682 A (BARTZOKIS GEORGE ET AL) 21 June 1994 (1994-06-21) column 1, line 20 - line 26 column 5, line 6 - line 36 column 8, line 46 - line 60 column 11, line 26 - line 67; figure 1	28-33
X	ORDIDGE R J ET AL: "ASSESSMENT OF RELATIVE BRAIN IRON CONCENTRATIONS USING T2-WEIGHTED AND T2*-WEIGHTED MRI AT 3 TESLA" MAGNETIC RESONANCE IN MEDICINE, ACADEMIC PRESS, DULUTH, MN, US, vol. 32, no. 3, 1 September 1994 (1994-09-01), pages 335-341, XP000470229 ISSN: 0740-3194 the whole document	28, 29, 31, 32
-/-		
☒ Further documents are listed in the continuation of box C. ☒ Patent family members are listed in annex.		
* Special categories of cited documents : *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance *E* earlier document but published on or after the international filing date *L* document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed *T* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention *X* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone *Y* document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art *A* document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search 26 April 2004		Date of mailing of the international search report 07/05/2004
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo.nl, Fax. (+31-70) 340-3018		Authorized officer Manschot, J

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

JP 03/37740

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	VYMAZAL ET AL.: "Magnetic resonance imaging of brain iron in health and disease" JOURNAL OF THE NEUROLOGICAL SCIENCES, vol. 134 (suppl), 1995, page 19-26 XP002275228 the whole document	28,29,31
X	VYMAZAL J ET AL: "DIFFERENTIATION BETWEEN HEMOSIDERIN- AND FERRITIN-BOUND BRAIN IRON USING NUCLEAR MAGNETIC RESONANCE AND MAGNETIC RESONANCE IMAGING" CELLULAR AND MOLECULAR BIOLOGY, CMB ASSOCIATIONS, NOISY-LE-GRAND, FR, vol. 46, no. 4, June 2000 (2000-06), pages 835-842, XP000986539 ISSN: 0145-5680 the whole document	28,29,31
A	US 6 366 797 B1 (FISHER ELIZABETH ET AL) 2 April 2002 (2002-04-02) column 1, line 50 -column 2, line 21	28,31-33
A	US 6 385 479 B1 (PETROPOULOS HELEN ET AL) 7 May 2002 (2002-05-07) column 7, line 57 -column 10, line 20	28,31-33

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (January 2004)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/US 03/37740

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☒ Claims Nos.: 1-27
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:
Rule 39.1(iv) PCT - Diagnostic method practised on the human or animal body
2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:
4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

ational Application No

.../US 03/37740

Patent document cited in search report		Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5322682	A	21-06-1994	WO 9403109 A1	17-02-1994
US 6366797	B1	02-04-2002	NONE	
US 6385479	B1	07-05-2002	NONE	

フロントページの続き

- (74)代理人 100093908
弁理士 松本 研一
- (74)代理人 100105588
弁理士 小倉 博
- (74)代理人 100106541
弁理士 伊藤 信和
- (74)代理人 100129779
弁理士 黒川 俊久
- (72)発明者 アリーヤシン, アブダルマジェイド・ムサ
アメリカ合衆国、1 2 3 0 9、ニューヨーク州、ニスカユナ、レッド・オーク・ドライブ、8 1 7 番
- (72)発明者 クライン, ハーヴェイ・エリス
アメリカ合衆国、1 2 3 0 9、ニューヨーク州、ハリス・ドライブ、8 4 5 番
- (72)発明者 ロレンセン, ウィリアム・エドワード
アメリカ合衆国、1 2 0 1 9、ニューヨーク州、ボールストン・レイク、ハースサイド・ドライブ、1 4 番
- (72)発明者 アルソップ, デイビッド・チャールズ
アメリカ合衆国、0 2 4 5 9、マサチューセッツ州、ニュートン、ウィーラー・ロード、2 9 番
- (72)発明者 シェンク, ジョン・フレドリック
アメリカ合衆国、1 2 1 8 6、ニューヨーク州、ヴォアーヘスヴィル、イースト・クレアモント・ドライブ、2 2 番
- Fターム(参考) 4C096 AA04 AB38 AC01 AD06 AD07 AD14 BA05 BA07 BB14 DC20
DC21 DC22 DC28