

拡散／微小循環画像の基礎的検討

玉川 洋一¹, 佐久間 肇², 木村 浩彦¹
松田 豪¹, 塚元 鉄二³, 河村 泰孝¹
中津川 重一¹, 石井 靖¹

¹福井医科大学放射線科
²三重大学医学部放射線科
³横河メディカルシステムズ

近年、ミクロスコピックな動態，すなわち拡散／微小循環 (diffusion/perfusion : Fig. 1) の画像化の可能性が言われているが¹⁻⁴⁾，これらの組

織内分子拡散と微小循環レベルの計測は，もし可能であれば代謝などの生体機能に直接関連するものとして重要であると考えられる．現在，

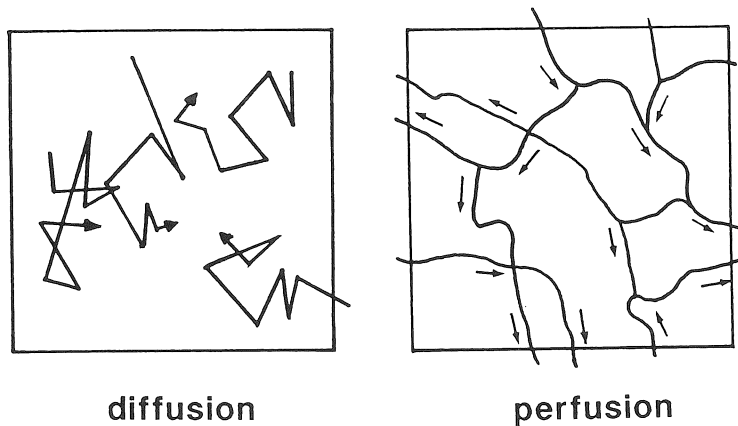


Fig. 1 分子拡散(左)と微小循環(右)の模式図

キーワード MRI, microcirculation, diffusion, perfusion, diffusion anisotropy

MRを用いてこれらを画像に反映させる方法として Intravoxel Incoherent Motion (以下 IVIM) imaging¹⁻²⁾ 及び Intravoxel Coherent (IVCM) imaging⁴⁾ 等が提案されているが、臨床に応用してその意義づけを行うためにはいくつかの問題が残されている。今回我々は IVIM 法をとりあげ、臨床応用に向けて必要と思われる基礎的な問題点を実験を通して明らかにし、検討を行った。まず実験用 MR でファントムを用いて本法を実施する上での技術的な問題点を検討し、さらにヌードマウス移植腫瘍を用いて微小循環の画像化の可能性を検討した。また、臨床機 Signa 1.5 T を用いて拡散が生体内におい

て動きの方向性を持っている現象 (拡散の異方性: diffusion anisotropy) についても検討を加えた。

実験装置および方法

ファントム実験および動物実験

実験に用いた装置は、大塚電子社製 BEM 250/80 型超伝導 MR (磁場強度 2 T, ボア径 30 cm) で、撮像にあたっては通常の SE 法と MPG を付加した SE 法を一組として用いた (Fig. 2)。撮像条件は TR=2 sec, TE=100 msec または 150 ms, 2 nex, matrix 128×128, single slice 10

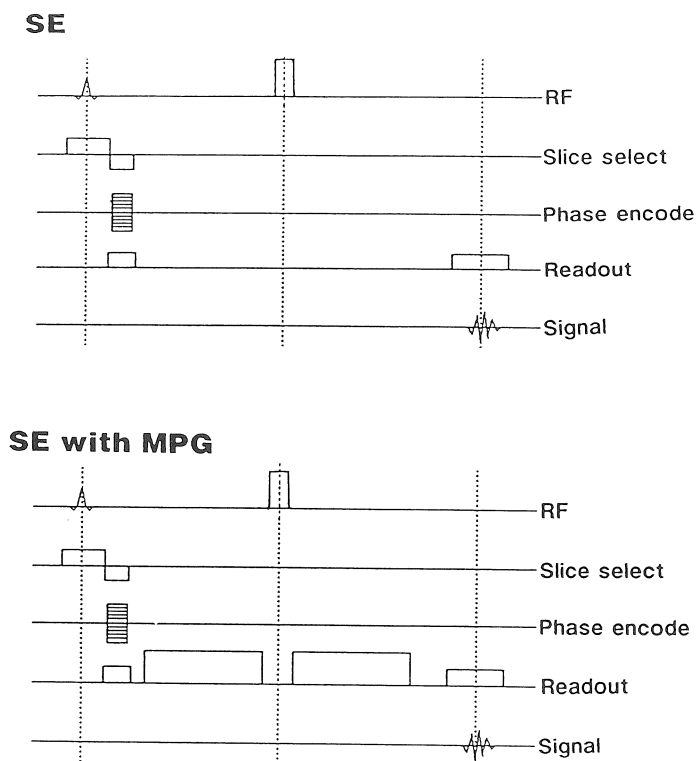


Fig. 2 パルスシーケンス

上段は通常の SE 法、下段は SE 法に Motion Probing Gradient (MPG) を付加したものの。

受付年月日 1990年6月22日

別刷請求先 (〒910-11) 福井県吉田郡松岡町下合目23-3 福井大学放射線科 玉川洋一

mm厚とした。撮像に当たっては、物理的に拡散係数に差があるとされている水とアセトンを満たした円筒形ファントムを計測の対象とした。ついで拡散係数の温度依存性を確認するため、温度の違う2つの水ファントムを計測の対象とした。さらに生体内の微小循環の関与の有無を見るため、人肺腫瘍(AOI株)を大腿部に移植したヌードマウスを計測の対象とし、これの大量の麻酔薬による殺処理前及び直後にMPGの大きさを変化させて複数回の撮像を行い、画像を比較検討した。

拡散異方性の検出実験

ファントムおよび動物実験の検討から、生体の場合ADCが組織により制限され、場合によっては方向付けされている可能性が考えられた。これは拡散の異方性(diffusion anisotropy)と言われている⁹⁾。すなわち拡散が生体組織により制限されその方向にMPGをかけた場合、拡散係数は測定対象物としての水が持つ本来の拡散係数より小さな値として観測されるはずである。そこで我々はファントムおよび植物について拡散の異方性の描出を試み、さらには神経繊維で組織化された人間の脳についても試みた。実験に使用したMR装置は、GE社製Signa(1.5T)で、パルス系列は小動物用機による実験と同じ、SE法とMPGを付加したSE法である。ポラリティを撮像する際には、peripheral gate法を用いた。撮像条件は、TR=1000msまたは2RR、TE=100~150ms、2nex、matrix 192×256、single slice 10mm厚である。撮像対象は蒸留水を満たされた円筒形ファントムと直径3cm人工透析用ダイヤライザー(内径200 μ mのホローファイバー7000本からなる)、セロリ、さらに正常人の頭部である。パルス系列はMPGを周波数、位相、スライスの3軸方向に独立に付加できるように設計しており、ホローファイバー、セロリについては繊維に平行または垂直な方向

にMPGを付加し、正常人頭部では横断像の各軸の一方に付加した場合について比較検討した。

結 果

1) IVIM イメージングを実施するに当たってのハード上の検討

IVIM イメージングを実施するに当たっては、いくつかのハード上の問題点が生じ、その検討と工夫が必要であった。特に小動物用MR装置による実験においては、MPGを大きくして撮像すると、画質は著しく劣化した。また、理論上は、MPGは各軸に独立に付加することができるが、実際の撮像においては次のような問題が起こった。

a) 周波数軸方向にMPGを付加した場合

MPGを大きくして撮像すると、MPGに起因するeddy currentがdephase, rephase pulseの実際の大きさを変えてしまうため(Fig. 3), echo centerのずれを引き起こし、画質を低下させる。また、eddy currentの時定数が大きい場合には、MPGによって生じたeddy currentの尾がreadout pulseに重畳し、結果として周波数軸方向に引き伸ばされた画像が得られることとなり、計算によって得られる拡散係数画像には三日月状のアーチファクトが現れる(Fig. 4)。撮像に当たっては傾斜磁場の大きさ等の調整が必要と

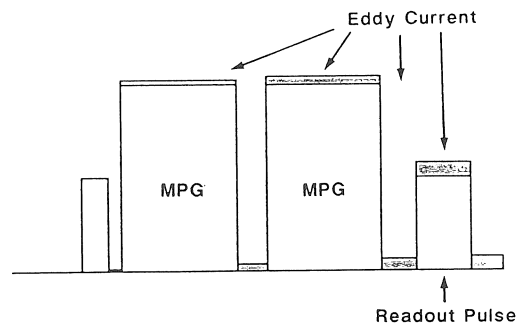


Fig. 3 MPGを周波数軸方向に付加した場合のEddy currentの影響

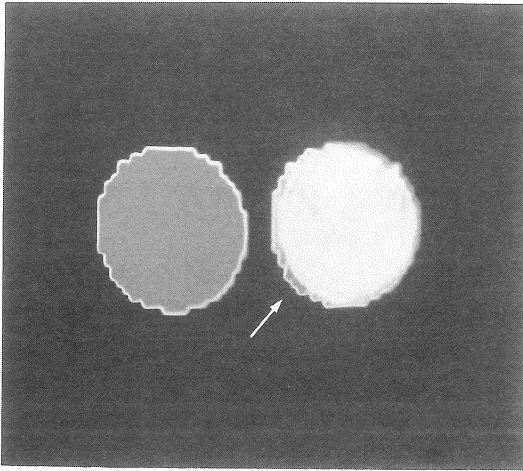


Fig. 4 水 (左), 及びアセトン (右) ファントムの拡散係数画像
Eddy current の影響によって計算画像の端(矢印)にアーチファクトが出現する。

なった。

b) 位相軸, スライス軸方向に MPG を付加した場合

位相軸方向に MPG を付加したときには, eddy current 成分が位相エンコード量に直接寄与するため画質は著しく低下した。また, この現象はスライス軸方向についても同様で, eddy current による位相量を補正する必要がある。

臨床機を用いた実験では, shielded gradient coil の効果により eddy current はほとんど観測されず, 画像の歪みや劣化は見られなかった。

2) ファントム実験

分子拡散の効果を含めた場合のスピネコー法の信号強度式は下記ようになる。

$$S(TE) = S(0) \cdot \exp(-TE/T_2) \cdot (1 - \exp(-TR/T_1)) \cdot \exp(-B \cdot D) \quad (1)$$

$$\text{但し } B = r^2 \left[\int_0^{TE} F^2(t) dt - 4f \int_{TE/2}^{TE} F(t) dt + 4f^2 \cdot TE/2 \right]$$

$$F(t) = \int_0^t G(t') dt' \quad (2)$$

$$f = F(TE/2)$$

ここで, $S(0)$ は励起直後の信号強度, r は核磁

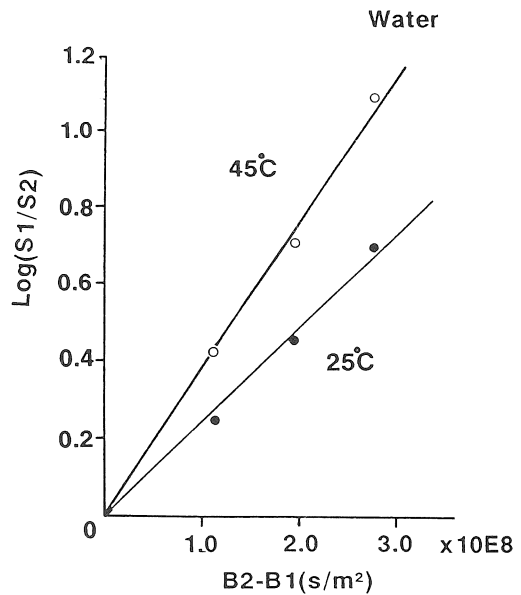
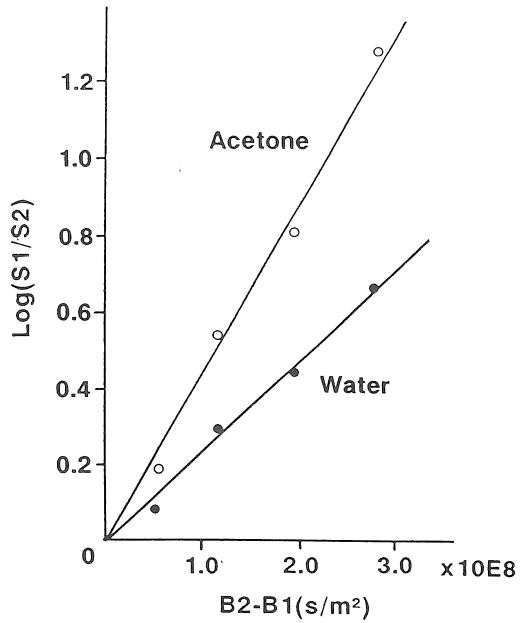


Fig. 5 ファントムの実験結果
(a)は室温の水およびアセトン, (b)は温度の違う水ファントムのもの。直線の傾きが拡散係数に対応している。

気回転比, D は拡散係数 (以下, 生体の場合には広義の拡散係数という意味で ADC という) である。また, B は拡散の重み付けを行う因子で (2)式によって計算される。いま, B の値を B_1, B_2 とした場合に得られる信号強度を S_1, S_2 とすれば,

$$D = \ln(S_2/S_1) / (B_2 - B_1) \quad (3)$$

となる。

水, アセトンを満たしたファントムを撮像すると, B の値を大きくするにしたがってファントムの信号強度は小さくなり, 特に拡散係数の大きなアセトンではその現象は顕著なものであった。このファントムの場合, 信号強度の減衰には分子拡散の効果だけが関与していると考えられるため, 信号強度比の対数をとればそれは勾配磁場因子 (B) の値に対して直線的に減少し, その傾きが測定対象の拡散係数となる ((4)式, Fig. 5)。我々の実験で求めた拡散係数は, 25°C

の水が $2.4 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{sec}$, アセトンが $4.5 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{sec}$ であり文献上の値とよく一致している¹²⁾⁶⁾。また, 水の拡散係数の温度による変化も確認され, 我々の実験においては, 45°C の水の拡散係数は $3.8 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{sec}$ であり 25°C の値に比べて約 60 % 大きなものとなった (Fig. 6)。

3) 動物実験

ヌードマウスに移植した人肺癌腫瘍 (AOI 株) の画像を Fig. 6 に示す。A は殺処理前, B は殺処理直後の ADC の画像である。この二つの画像には, 組織の拡散係数 (ADC) が水の満たされたファントムの拡散係数より小さな値を持つ領域も認められ, 組織内の水の拡散運動が何らかの障害によって制限されていることが示唆された。また, 殺処理前の画像においては移植腫瘍周囲の部分に ADC が $2 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{sec}$ 程度の比較的高い値を示す部分 (矢印) が不均一にみられたが, 殺処理後ではその部分の ADC は $0.5 \times$

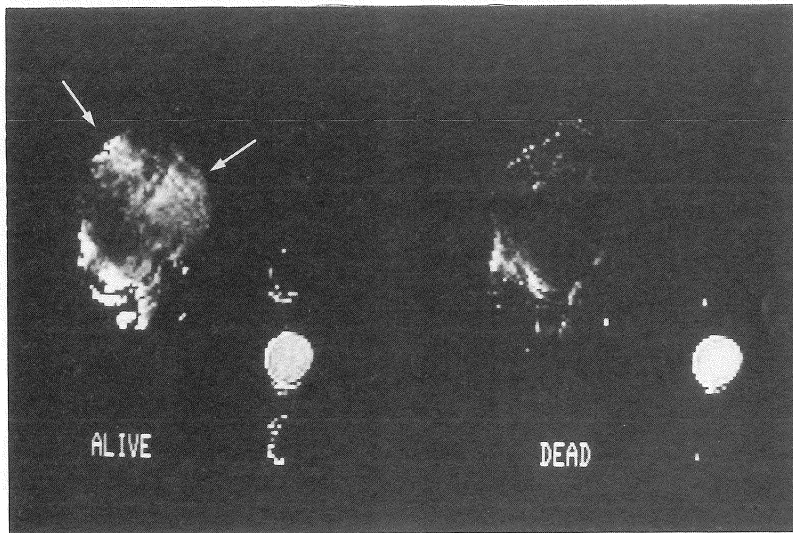


Fig. 6 人肺癌腫瘍 (AOI 株) を移植したヌードマウスの ADC 画像

左は殺処理前, 右は殺処理直後を示す。画像の右下の丸は比較のための水ファントム。殺処理前の

画像において, 腫瘍内に腫瘍血管増生による微小循環に由来すると思われる ADC の高い領域が確認される (矢印の部分)。

$10^{-9} \text{ m}^2/\text{sec}$ 以下という低い値を示した⁷⁾。この ADC の変化を殺処理前後における組織内灌流の違いだけによるものと仮定すると、その領域の capillary density (f) は 20 % 程度であった。

4) Diffusion Anisotropy 実験

この実験で得られた拡散強調画像を Fig. 7(a), (b) に示す。ホローファイバー (内径 $200 \mu\text{m}$) については、MPG を繊維方向にかけた場合と垂直にかけた場合の拡散強調画像に信号強度の差は認められず、拡散の異方性は検出されなかったが、セロリではその異方性が検出された。すなわち繊維走行に平行に MPG を付加した方が垂直に付加する場合に比べて信号強度は著

しく減衰し、繊維に平行な方向の拡散係数が高く観測された。これはセロリを x, y, z の名軸に対して 45° 斜位に置き、MPG を各軸に同時に付加した場合においても同様の結果が得られた (Fig. 8)。すなわち x, y, z の 3 軸に同時に MPG を付加した場合には、MPG の大きさはその合成された量として大きくなり、方向はその合成ベクトルとなるため、MPG の効果は 1 軸に付加したときと同様に空間的に等方的ではないことが確認された。正常ボランティアの頭部の画像を Fig. 9 に示す。実験では、MPG を付加する方向を周波数軸方向、位相軸方向、スライス軸方向と変えることで拡散強調画像の低信号領域のバ

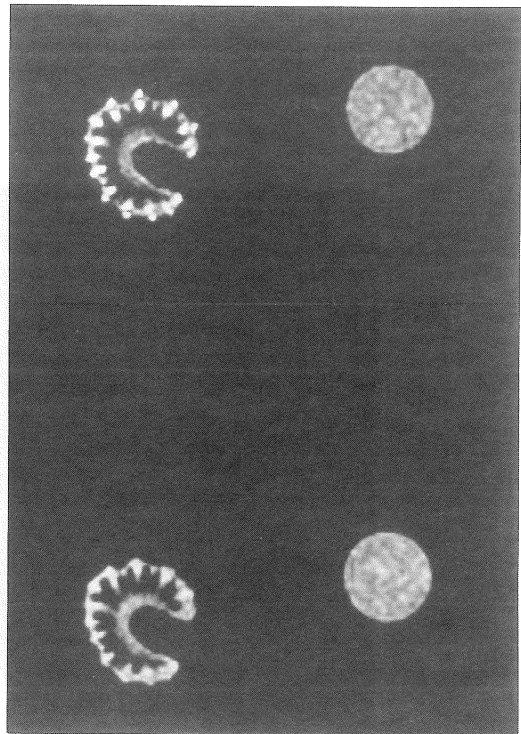
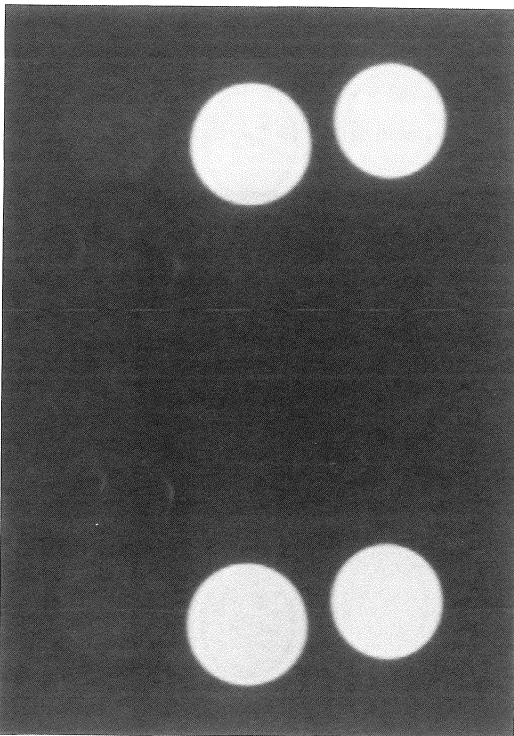
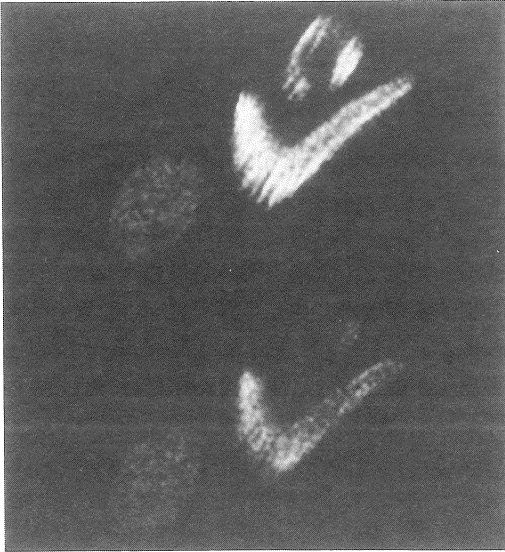


Fig. 7
 (a) アセトン, ホローファイバー (直径 $200 \mu\text{m}$), 水の横断像.
 (b) セロリ, 水の横断像.
 いずれも上段が MPG を周波数軸に付加した SE 画

像, 下段がスライス軸 (繊維方向) に付加したもの。セロリには拡散の異方性が見られるが直径が大きなホローファイバーには見られない, $\text{TR}/\text{TE} = 1000/150 \text{ ms}$, B 因子は $7.35 \times 10^8 \text{ sec}/\text{m}^2$ 。



ターンが違っており,MPGの方向が脳内の神経繊維の方向に平行な場合,その部分のADCは大きく,神経繊維に垂直な場合には小さいという結果が得られた。

考 察

MR信号におけるスピン拡散の効果については1950年Hahnらによって報告されている⁹⁾.その後Stejskal and Tannerらによって傾斜破

Fig. 8 セロリ,水の斜位断層像
MPGは3軸同時にかけられている.上段はMPGの合成ベクトルがセロリの繊維方向に平行,下段は垂直になるようにかけられている。

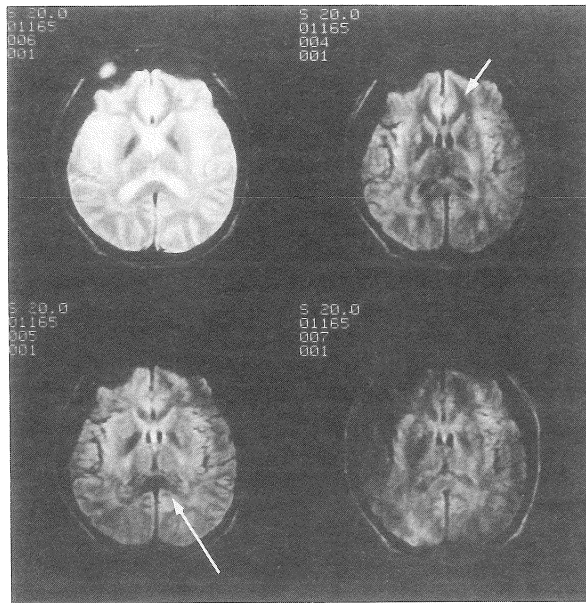


Fig. 9 正常人頭部の横断像
SE像(左上)とMPGを付加したSE像. MPGは画像上での上下方向(右上の画像),左右方向(左下),スライス軸方向(右下)にかけられている。

神経繊維に沿って拡散の異方性が顕著に現れている(矢印の部分). TR/TE=1000/150 ms. Bファ

場パルスを積極的に用いて拡散運動の効果を強調する方法が考案され⁹⁾、さらに、Le. Bihan らによって画像化に應用された。

IVIM imaging はこれまでの MR パラメータに加えて拡散係数という新たなパラメータを画像上に提供している。拡散については、我々の行ったファントム実験においても水、アセトンの拡散係数が定量的に画像化され、またその計測値はこれまでに報告されているものとよく一致した。また、水の温度の違いによる拡散係数の違いが確認された。

ヌードマウスを用いた実験においては、生体組織内に捕らえられた水の拡散が制限されて ADC が小さく描出される現象がみられた。さらに、この現象は植物やホローファイバーを使った実験によっても確認された。

ある分子がある時間内に拡散によって広がる範囲は $R=2(Dt)^{1/2}$ の程度である。いま水の拡散係数として $D=2.4 \times 10^{-9} \text{ m}^2/\text{s}$ 、 $t=TE=100 \text{ ms}$ を代入すれば R は約 $30 \mu\text{m}$ となり、我々の実験系においては拡散を妨げているものの間隔が最大 $30 \mu\text{m}$ 程度であれば、それによる拡散の異方性が検出できると考えられる。実際セロリの繊維の横断面を顕微鏡によって観察すると、異方性が現れる部分の細胞は直径が約 $10 \mu\text{m}$ であり、直径 $200 \mu\text{m}$ のホローファイバーでは拡散の異方性はみられなかったという事実は、上記の見積の正常性を裏付けている。また、人頭部の画像についてもミエリン鞘が水分子の拡散領域に制限を加えていることが、拡散の異方性として検出されている可能性が考えられる。

Le. Bihan らによれば、生体における ADC には微小循環の効果も反映されており、 B の値を変化させて複数回の拡散強調画像を撮像することで微小循環画像を得ることができるとされているが、本法の S/N 比があまり良くないことと組織中の capryaly dencity が数パーセント程度であることから、本法によって微小循環を画像

化することは困難であるという報告もある¹⁰⁾。われわれの実験においても、マウスの殺処理前後での ADC の値の変化は得られたものの、 B 値と信号強度の関係から微小循環のパラメータを導出することは motion artifact が大きく不可能であった。また、殺処理前後の ADC の値の変化についても、その原因としては、微小循環の有無ばかりでなく、組織の部分的な温度低下、組織の動きの有無によるもの等も考えられる。これらのことから、in vivo において SE 法に基づく IVIM imaging によって微小循環の画像化を行うことは困難と思われる。

IVIM imaging については観測の実態について未だ解明されない点が多いが、ADC という新しい情報を提供する方法として重要であることは間違いなく、本法の臨床応用は生体という場での新しい情報を提供する可能性がある。例えば、脳内の虚血の早期検出における IVIM 画像の有用性が M.E. Moseley らによって示唆されているし⁹⁾、脳内の変性や痴呆などについて特別な情報を提供することが期待されている。ただし、本法は本来動きに対して敏感な撮像法であるために、被検者の随意／不随意運動も画像に反映しがちである。従って、本法の腹部への適用は現在のところ不可能であるし、頭部においても臨床応用に向けての、検査部位の固定法を含めた改善が必要である。しかしながら最近では、超高速撮像を本法に應用することなども提案されており、その面での工夫によってこの新しい領域の測定法が定着していく可能性がある¹¹⁾。

結 論

動物用 MRI を用いて IVIM imaging に関する実験をおこなったところ、得られた水、アセトンの拡散係数は、これまでに報告されているものとよく一致した。さらに、拡散係数の温度

依存性についても確認された。

ヌードマウスに移植した腫瘍部分の ADC は、殺処理前に比べて、殺処理直後では著しく低下し、ADC が組織内の微小血管流を含めた生体の状態を反映している可能性が示唆された。

また、拡散領域に制限がある場合の拡散係数の変化についても検討を行い、脳組織内の拡散の異方性の存在が確認された。

IVIM imaging はこれまでの MR からは得られなかった拡散／微小循環に関する情報を画像として我々に与えており、これからさらに臨床的な検討を加えていくことにより、临床上の有用性を検討していく必要がある。

文 献

- 1) Le. Bihan D, Breton E, Lallemand E et al. : MR Imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 161 : 401-407, 1986
- 2) Le. Bihan D, Breton E, Lallemand D et al. : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168 : 497-505, 1988
- 3) Ann CB, Lee SY, Nalcioğlu O et al. : The effect of random directional distributed flow in nuclear magnetic resonance imaging. *Med Phys* 14(1) : 43-48, 1987
- 4) Young IR, Hall AS, Bryant DJ et al. : Assessment of brain perfusion with MR imaging. *J Compt Assist Tomogr* 12(5) : 721-727, 1988
- 5) Moseley ME : Anisotropic diffusion: In Proceeding of 'Future direction in MRI' SMR Mworkshop, Bethesda, MD, USA, Jun 7-8, 1990, 260-266
- 6) Cantor DM, Jonas J : Automated measurement of self-diffusion coefficients by the spin-Echo method. *J Magn Reson* 28 : 157-162, 1977
- 7) 佐久間肇, 玉川洋一, 木村浩彦, 他 : 2 T 小ボア径超伝導実験用 MR による intravoxel incoherent motion imaging の検討. *日本医放会誌* 49(7) : 941-943, 1989
- 8) Hahn EL : Spin Echo. *Physical Review* 80(4) : 580-594, 1950
- 9) Stejskal EO, Tanner JE : Spin diffusion measurements: Spin echos in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys* 42(1) : 288-292, 1965
- 10) Pekar J, Ziji V, Turner R, et al. : Perfusion measurement by Diffusion/Perfusion NMR imaging (monte carlo simulation): In Proceeding of 'Future direction in MRI' SMRM workshop, Bethesda, MD, USA, Jun 7-8, 1990
- 11) Turner R, Le. Bihan D : Echo-planar imaging of diffusion and perfusion. In Proceeding of 'Future direction in MRI' SMRM workshop, Bethesda, MD, USA, Jun 7-8, 1990, 111-122
- 12) Turner R, Le. Bihan D : Echo-planar imaging of diffusion and perfusion. In Proceeding of 'Future direction in MRI' SMRM workshop, Bethesda, MD, USA, Jun 7-8, 1990, 111-122

Basic Consideration of Diffusion/Perfusion Imaging

YOICHI TAMAGAWA,¹ HAJIME SAKUMA²
HIROHIKO KIMURA,¹ TSUYOSHI MATSUDA¹
TETSUJI TSUKAMOTO,³ YASUTAKA KAWAMURA¹
SHIGEKAZU NAKATSUGAWA¹ and YASUSHI ISHII¹

¹*Department of Radiology, Fukui Medical School*

²*Department of Radiology, School of Medicine, Mie University*

³*Yokogawa Medical System co. ltd*

In magnetic resonance imaging (MRI), microscopic motion of biological system such as molecular diffusion of water and microcirculation of blood in the capillary network (perfusion) has been proposed to cause signal attenuation as an intravoxel incoherent motion (IVIM). At present, quantitative imaging of the IVIM phenomenon was attempted to generate from a set of spin-echo (SE) sequences with or without sensitization by motion probing gradient (MPG). The IVIM imaging is characterized with a parameter, apparent diffusion coefficient (ADC), which is an integration of both the diffusion and the perfusion factor on voxel-by-voxel basis. First of all, hard ware was adjusted to avoid image artifact mainly produced by eddy current. Then, feasibility of the method was tested using bottle phantom filled with water at different temperature and acetone, and the calculated ADC values of these media were corresponded well with accepted values of diffusion. The method was then applied to biological system to investigate mutual participation of diffusion/perfusion on the ADC value. The result of tumor model born on nude mouse suggested considerable participation of perfusion factor which was immediately disappeared after sacrificing the animal. Meanwhile, lower value of sacrificed tissue without microcirculation was suggested to have some restriction of diffusion factor by biological tissue. To substantiate the restriction effect on the diffusion, a series of observation have made on a fiber phantom, stalk of celery with botanical fibers and human brain with nerve fibers, in applying unidirectional MPG along the course of these bunch of fiber system. The directional restriction effect of diffusion along the course of fiber (diffusion anisotropy) was clearly visualized as directional change of ADC value. In spite of premature state, the present method for tissue characterization by diffusion/perfusion on microscopic level will provide a new insight for evaluation of functional derragement in human brain and other organs.