

拡散強調画像の基礎的研究及び臨床応用

恵飛須俊彦¹， 成瀬昭二¹， 堀川義治¹， 上田 聖¹，
田中忠蔵²， 樋口敏宏²， 清水公治³， 西村直二郎³，
岡村昇一³， 橋本泰司³

¹京都府立医科大学 脳神経外科
³島津製作所 医用機器事業部

²明治鍼灸大学 脳神経外科

はじめに

横緩和時間 T_2 を精度良く測定する方法として Hahn¹⁾ の spin echo 法があり、広く臨床応用されているが、実際には、シグナルの信号強度には T_2 以外に傾斜磁場と拡散に依存する項が含まれる。通常の測定時は、磁場の均一性が高く、微弱な傾斜磁場しかかけないので、この項の影響は小さく無視できるが、逆に磁場勾配を強く加えるとこの項が効いてくるためシグナルは減少する。したがって、この減少から逆に拡散係数が求められる。この方法を用いた拡散係数の測定に関しては、古くより多くの報告^{2)~4)}があるが、近年、生体内における水の拡散係数を画像化する試みがなされている^{5)~9)}。しかし、現段階では、ファントムを中心とした基礎的研究の報告が多く、臨床応用には、問題点も多い。また、現在通常使用されている MR 臨床機では、1 軸に付加可能な gradient の高さは比較的 low、拡散強調画像としては弱い。そこで、今回、我々は、3 軸方向に motion-probing gradient (MPG) の傾斜磁場パルスを加えることにより diffusion/perfusion weighted imaging のファ

ントムおよび生体への臨床応用について検討したので報告する。

対象および方法

(a) 対象

水とアセトンのファントム、正常人 5 例、脳腫瘍患者 7 例 (astrocytoma grade 2 2 例, metastatic brain tumor 1 例, acoustic neuroma 2 例, meningioma 2 例)、軽快傾向にある脳膿瘍患者 1 例、脳梗塞患者 1 例を対象とした。

(b) 撮像条件

使用機種は、島津 SMT-100 (1.0 T 超伝導 MR 装置) でパルス系列は、 T_2 強調画像において 180° パルスの前後に 20-40 G/m の MPG の傾斜磁場を Le Bihan の方法に準拠した frequency encoding read-out gradient 方向へ 1 軸方向に加えたものと、xyz 3 軸方向に加えたものとを diffusion/perfusion weighted imaging として用いた (図 1)。測定条件は、TE 140 ms, FOV 30 cm, スライス厚 8 mm, TR は 1600 ms 前後にて 2 拍毎の心電同期をかけて行った。

(c) Apparent diffusion coefficient (ADC)

キーワード diffusion, MRI, edema, tumor, infarction

Pulse sequence

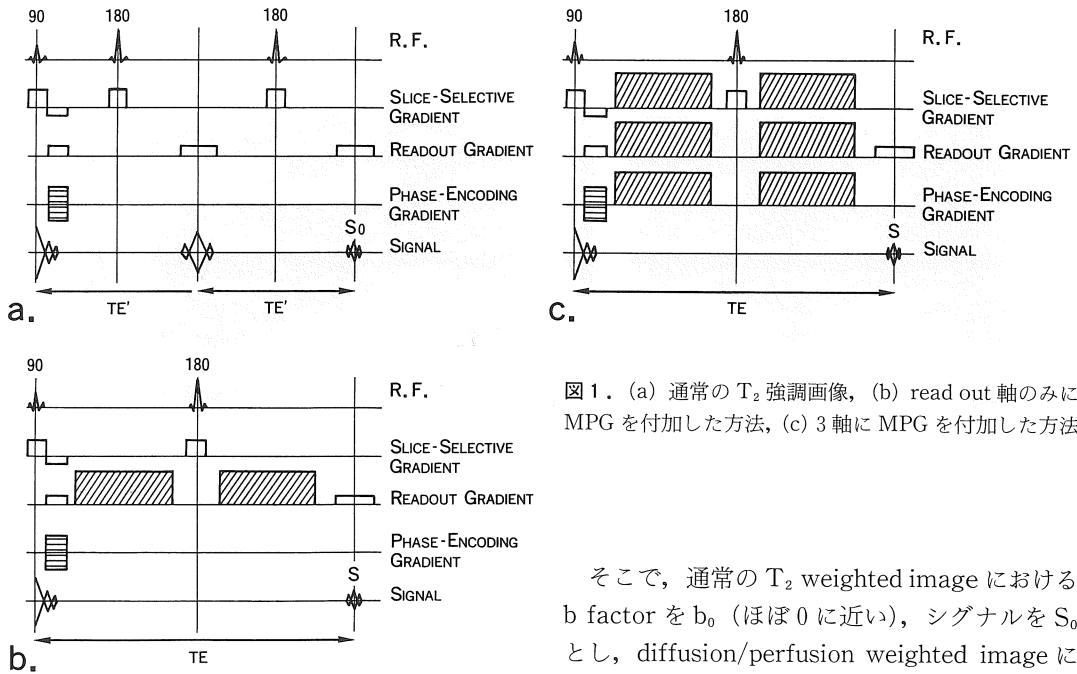


図1. (a) 通常の T_2 強調画像, (b) read out 軸のみに MPG を付加した方法, (c) 3 軸に MPG を付加した方法

spin echo 画像におけるシグナルの値は、次式より得られる²⁾。

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

ここで、 D は、拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) で、 b (gradient factor) は、傾斜磁場総量に gyromagnetic factor γ を乗じたものの自乗の積分値の 3 軸における総和であり、例えば、MPG パルスのみを印加した場合には、次のように求められる。

$$b = \gamma^2 \sum_{l=x,y,z} \{ G_l^2 \cdot d_l^2 \cdot (2 d_l / 3 + I_l) \}$$

但し、 G_l : MPG パルスの磁場強度

d_l : MPG パルスの印加時間

I_l : 2 つの MPG パルスの時間間隔

実際には、MPG パルス以外に画像化のための傾斜磁場も印加されるため、 b factor はこれらの傾斜磁場の効果も含めて算出した。

そこで、通常の T_2 weighted image における b factor を b_0 (ほぼ 0 に近い)、シグナルを S_0 とし、diffusion/perfusion weighted image における b factor を b_1 、シグナルを S_1 とすると、(1) 式により拡散係数 D (ADC) は、以下のごとく求められる。

$$D = \ln(S_0/S_1) / (b_1 - b_0) \quad (2)$$

(2) アーチファクトの問題

180°パルス前後に加える MPG の強い傾斜磁場は eddy current を発生させ画像を変化させる可能性がある。我々は、前もってファントム実験において 180°パルス前後に加える MPG の後者の強度を変化させ、得られるエコー信号が最大となるように微調整を行った。

動きによる artifact に関しては、スポンジを用いることにより、患者の頭をできるだけ強く固定することにより軽減した。

結 果

(1) 水とアセトンのファントム

1990年11月21日受理 1990年12月28日改訂

別刷請求先 〒602 京都市上京区河原町広小路 上 梶井町465 京都府立医大脳神経外科 恵飛須俊彦

通常の T_2 強調画像では、水の緩和時間がアセトンより長いいため水のシグナルの方がアセトンより高いが、逆に、プロトンの拡散係数はアセトンの方が水より高いため、拡散強調画像では

アセトンの方がシグナル減衰が強く、ADC 計算画像では水とアセトンのシグナルは逆転した (図2)。また、ADC は、磁場勾配を1軸方向にかけたもの、3軸方向にかけたもので差はなく、

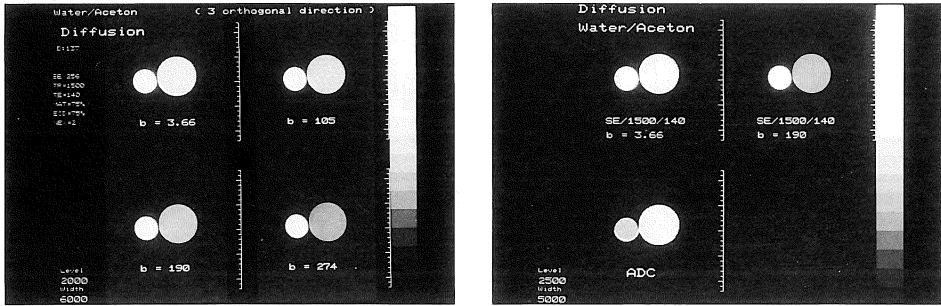
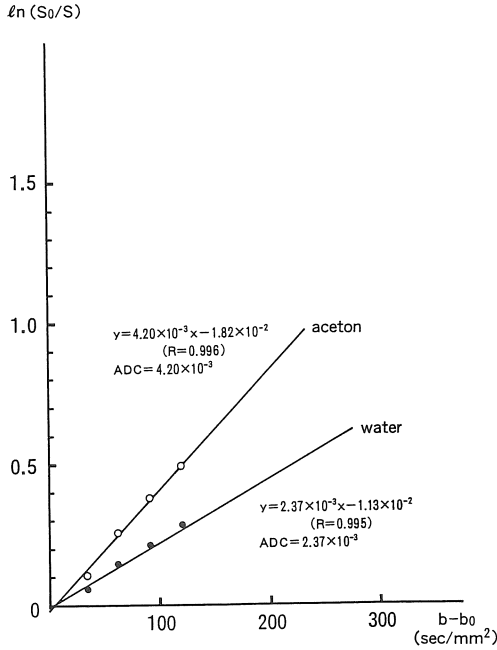


図2. (1) b factor を高くするにしたがって、シグナルは減少するが、アセトン(右)の拡散係数は水(左)の拡散係数より高いためシグナルの低下は大きい。(2) 拡散係数計算画像 (ADC 画像) では各々の拡散係数の差異により T_2 強調画像 ($b=3.66$) とシグナルは逆転した。

Phantom (one direction)



Phantom (three orthogonal direction)

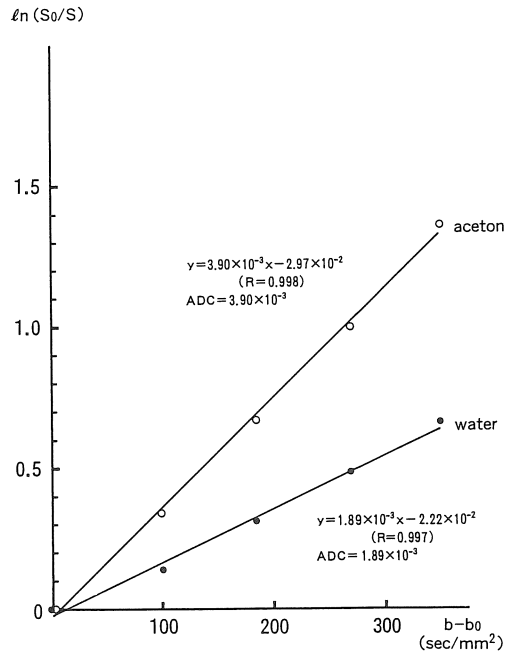


図3. 縦軸に $\ln(S_0/S)$ をとり、横軸に $b-b_0$ をとると拡散係数は傾きとなる。水の拡散係数は、約 $2 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であり、アセトンの拡散係数は、約 $4 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

水の ADC は、 $1.89-2.37 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、アセトンの ADC は $3.90-4.20 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ と従来の報告とほぼ同等であった (図 3)。

(b) 健常正常人

図 4 は、健常正常人において拡散強調画像におけるシグナルのグラフであり、ROI におけるシグナル比の対数 $\ln(S_0/S)$ [但し、 S_0 は MPG の傾斜磁場パルスが 0、即ち通常の T_2 強調像におけるシグナル、 S は拡散強調画像におけるシグナル] を y 軸に、b factor の差 $b-b_0$ [但し、 b_0 は T_2 強調画像における b factor、 b は拡散強調画像における b factor] を x 軸にとった。勾配は、(2) 式により ADC となり、 $b=3.66$, $b=274$ の 2 点から ADC を算出すると、灰白質は $1.11-1.92 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ 、白質は、 $0.675-1.26 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ で、灰白質がやや高い傾向にあった。

以下、各疾患について、同様に ADC を算出した。

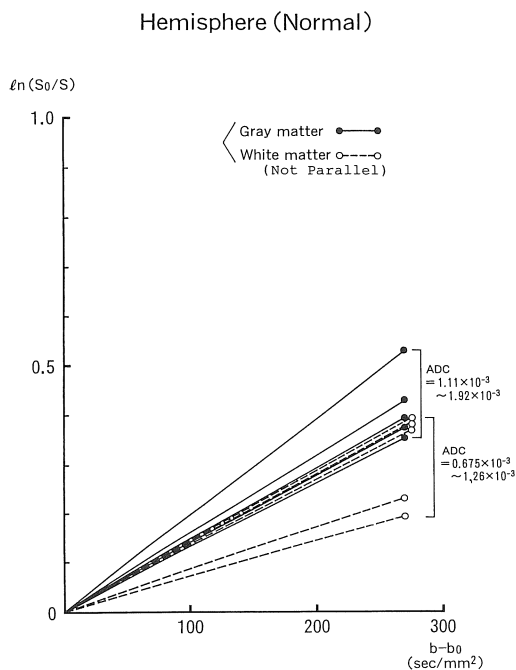


図 4. 正常人の灰白質の拡散係数は白質より高い傾向にあった。

(c) 脳腫瘍

脳腫瘍の ADC は、正常灰白質、白質に比べ高い傾向にあった (図 5)。組織別では、astrocytoma 及び metastatic tumor (adenocarcinoma) の ADC は、meningioma や acoustic neurinoma に比べやや高い傾向にあった。図 6 は、脳浮腫を伴う再発髄膜腫の症例である。ADC の差異により、拡散強調画像では腫瘍、浮腫のコントラストが明瞭であった。

(d) 脳浮腫

腫瘍、膿瘍周囲の脳浮腫の ADC も、正常灰白質、白質より高い傾向にあった。しかし、軽快傾向にある脳腫瘍周囲の脳浮腫は、正常白質に近似した ADC を示した (図 7)。図 8 は、抗生物質にて軽快しつつある脳膿瘍の症例であり、軽快傾向にある周囲脳浮腫は、ADC 計算画像にて正常白質に近いことが示されている。

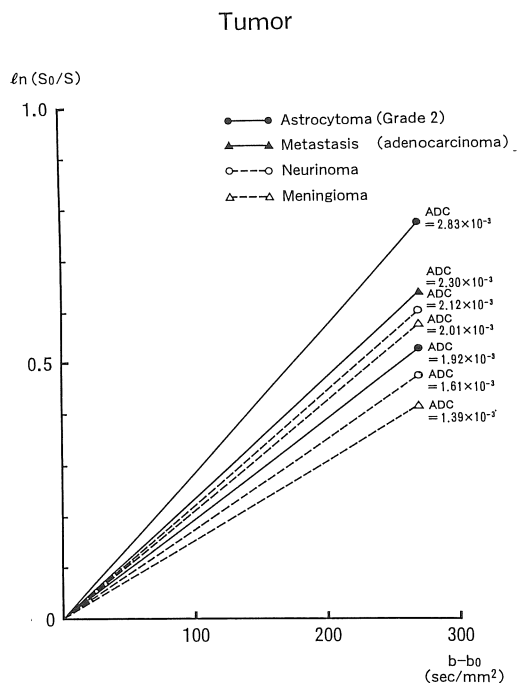


図 5. 脳腫瘍では、astrocytoma や metastasis は正常組織より拡散係数は比較的高い傾向にあり、meningioma や neurinoma では正常灰白質とほぼ同等であった。

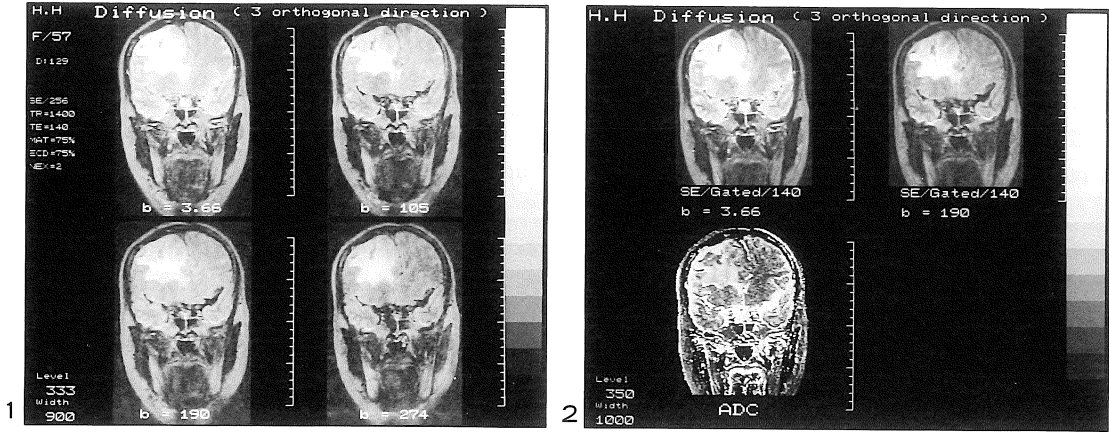


図6. (1) meningioma の症例. 拡散強調画像 ($b=274$) では腫瘍と浮腫の境界が通常の T_2 強調画像 ($b=3.66$) より明瞭となった. (2) ADC 計算画像.

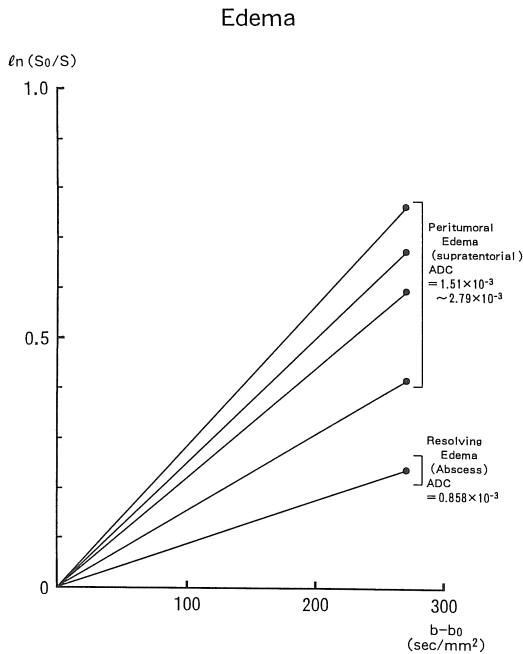


図7. 脳腫瘍周囲の脳浮腫 (血管原性) の拡散係数は、正常組織に比べ、高い傾向にあった. しかし、抗生物質で軽快傾向の脳膿瘍周囲の脳浮腫 (血管原性) では低く、正常白質とほぼ同等であった.

(e) 脳梗塞

脳梗塞 (発症 7 日目) の ADC は、正常灰白質、白質より低い傾向があった (図9). 強い傾斜磁場をかけると正常組織のシグナル減衰に比べ、梗塞部位のシグナル減衰は低かった (図10).

考 察

近年、傾斜磁場パルスを加えることにより、生体内の微小で、ランダムなプロトン (主として水) の動きを拡散係数として画像化する試みがなされている^{5)~9)}が、実際の臨床応用に関する報告は少ない⁹⁾. 今回我々は、拡散強調画像の臨床応用に関して検討した.

(a) 3 軸法の有用性

これまで Le Bihan らの報告^{5),6)} などのように frequency encoding read-out gradient 方向のみに傾斜磁場パルスをかける方法 (以下 1 軸法) が施行されてきた. しかしながら、今回我々が用いた x, y, z, 3 方向に傾斜磁場パルスをかける方法 (3 軸法) は、通常臨床で用いられている MRI 機種で現在ハードウェア上使用できる程度の各軸における傾斜磁場パルスでも 3 次元で

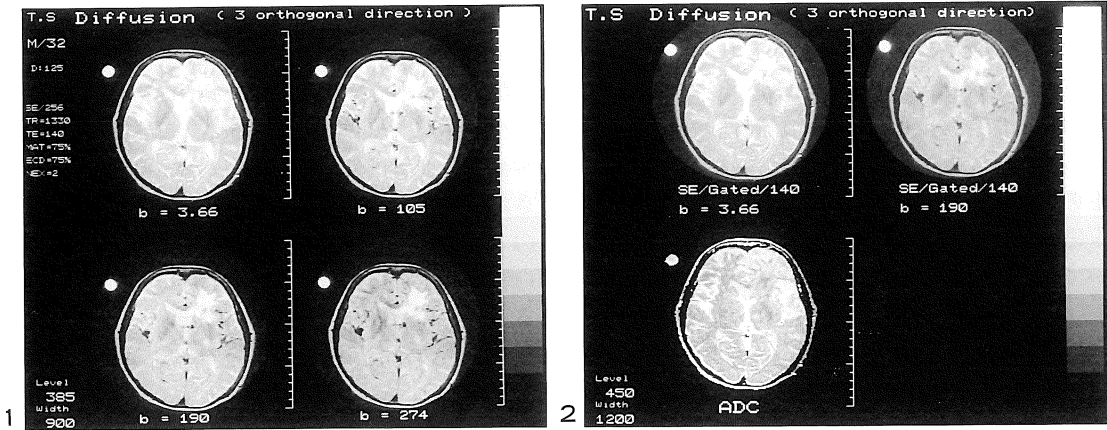


図 8 . (1) 軽快傾向の脳腫瘍周囲の脳浮腫における拡散強調画像 ($b=274$). (2) ADC 計算画像では、脳浮腫部位の拡散係数は正常白質とほぼ同等と考えられた。

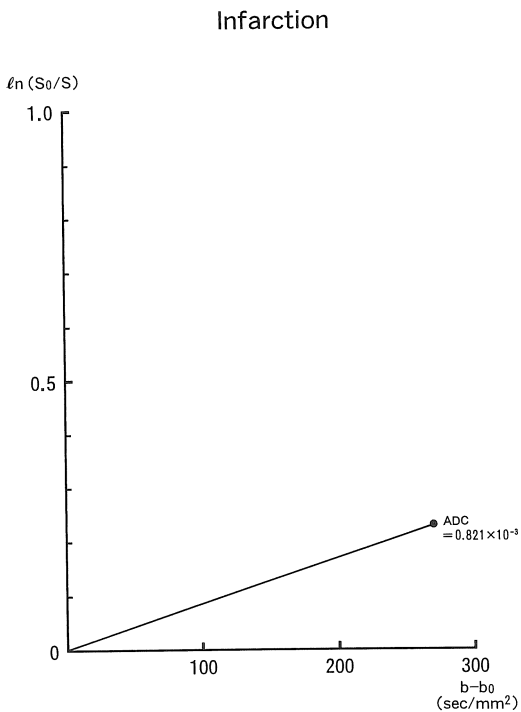


図 9 . 脳梗塞(亜急性期)の拡散係数は、正常組織より低い傾向にあった。

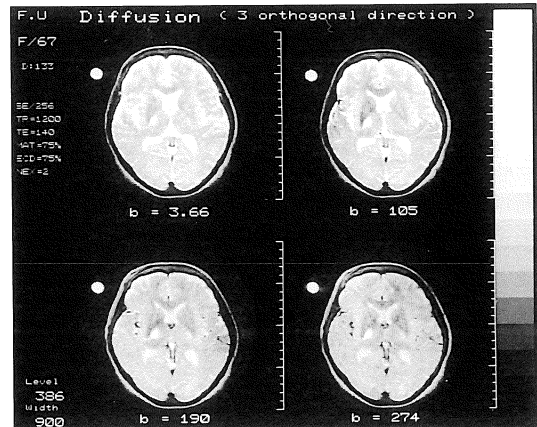


図 10 . 拡散強調画像($b=274$)では、脳梗塞部分の拡散係数が低いため T_2 強調画像 ($b=3.66$) よりコントラストのついた像となった。

は、より強い傾斜磁場が得られ、拡散強調の意味では有用な方法と考えられた。

(b) Eddy current artifact の問題

MR の信号強度は、磁場の静特性と動特性によって大きく左右される。静特性は、マグネットの磁場均一性及び傾斜コイルからのオフセット磁場によって決定される。本法は、SE法を用いているため、これらの影響は軽減されるが、実験に先立ち傾斜コイルからのオフセット磁場調整を実施した。

一方、動特性は、印加する傾斜磁場によって、誘導される eddy current によって左右される。通常のイメージングにおいては、無視できるが、180°パルス前後に加える MPG の強い傾斜磁場によって生じる eddy current は不要な傾斜磁場を発生させ、画像に悪影響を与える。

MPG の eddy current によって発生する frequency encoding 方向及び phase encoding 方向の不要な磁場は本来の傾斜磁場に畳重され、エコー発生中心の移動や画像の空間的歪みを引き起こす。また、slice-selective 方向の不要磁場は、スライス方向のスピンの位相の分散を発生させ、信号の著しい低下を引き起こす。特に、後者の信号低下が MPG の磁場強度に依存する場合、計測される拡散係数の値は真の値と異なったものとなる。我々は、ファントム実験において、180°パルス前後に加える MPG の強度を変化させ、得られる信号が最大となるように微調整を行った。この時の調整量は、MPG の 0.5% 以下であった。このことは、主たる eddy current 発生源であるマグネット熱シールド板と傾斜コイルの間隔が十分とられており、不要な eddy current の発生が設計上極力抑えられていることによるものと考えられる。

水とアセトンの ADC 計算画像では、phase encoding 方向に僅かな位置ずれのためのアーチファクトが認められるが、ADC の値は従来の報告⁵⁾ とほぼ同等であり、定量化に問題ないと考えられた。

(c) Diffusion weighted image と ADC

生体において ADC を測定した場合、voxel 内の incoherent motion のすべてを含んでおり、実際には真の分子拡散 (true diffusion) のほかに微小循環 (microcirculation, perfusion)、軸索流動や血管内外、細胞内外の水の流動も反映されていると考えられる。健常正常人においての ADC は、灰白質において高い傾向にあった。白質は、主として有髄線維により構成されている。軸索の口径は、約 1×10^{-3} mm とされており¹⁰⁾、線維の走行に垂直な方向の軸索内の拡散に関しては、軸索の直系を A とすると diffusion time (T_d) は、 $1+2d/3$ であるから、拡散に関するアインシュタインの関係式より計算上、最大でも、

$$\begin{aligned} A^2/2 T_d &= A^2/2 (1+2d/3) \\ &= (1 \times 10^{-3})^2 / (2 \times 0.0547) \\ &= 9.14 \times 10^{-6} \text{ mm}^2/\text{s} \end{aligned}$$

以下に制限されることになる。一方、灰白質には、神経細胞と神経膠細胞が存在するが、一般に正常細胞膜は、単純拡散によっても水を透過しうるので、組織構築によってもミエリン鞘を有する白質ほど拡散は制限を受けない。このことは、MPG を白質線維に平行にかけないかぎり灰白質の拡散係数が拡散制限の方向性をもつ白質より高い1つの理由と考えられる。

また、脳血流は、一般に、灰白質で約 40 ml/100 g/min、白質で約 20 ml/100 g/min であり¹¹⁾、灰白質の方が高い。今回、ADC 算出に使用した傾斜磁場は、b factor で 3.66 と 274 であり従来の報告⁶⁾ によれば、ADC に脳循環が影響をおよぼすであろうが、実際には、脳の毛細血管の全体に対して占める割合は高々数%であり、脳循環の ADC に対する影響は少ないと考えられる。

脳腫瘍に関しては、ADC が正常組織よりやや高い傾向にあったが、特に、microcyst など細胞外腔を豊富に持つ low grade astrocytoma などは、拡散が制限されにくいために正常組織より高い ADC を示すと考えられた。一方、meningioma や neurinoma では、細胞間は比較的密

に配列しており、このような腫瘍組織では、拡散は正常灰白質と同等であり、正常灰白質と同等の ADC を示すと考えられた。

脳浮腫（血管原性）に関しては、細胞外腔の増大により分子拡散は制限されにくくなるためと考えられた。また、血液脳関門の開大により血管内腔より細胞外腔への拡散制限がなくなることもいづらか影響していると考えられた。一方、抗生物質などで軽快傾向にある脳膿瘍周囲の脳浮腫では、細胞外腔は減少し、血管内外の動きも消失するため正常白質の ADC と同等の値を示すものと考えられた。

脳梗塞の症例（亜急性期）は、1例のみであったが、正常白質より低い ADC が得られた。Moseley ら⁷⁾は、超急性期における拡散係数の低下による脳梗塞の描出について報告しているが、今回の結果は同様のものではあった。超急性期に関しては、細胞内浮腫による拡散制限や組織内温度の低下が推定されている⁷⁾が、理由解明に関して今後検討を要すると考えられた。

(d) 今後の問題点

本手法を用いる場合、最も問題となるのは、患者の動きや脳の呼吸性拍動などによるアーチファクトである。今回、我々は、前述したとうり患者の動きに対してスポンジで固定することのみで対処したが、既に、Le Bihan ら^{8),9)}により報告されているように echo-planar などの超高速イメージングの応用が必要であろうと思われる。

結 語

- (1) スピンエコー法で3軸方向に傾斜磁場パルスを付加することにより脳内拡散係数を画像化することができた。
 - (2) 脳内拡散係数 (ADC) は、脳内組織特性、組織内温度の他に、volume flow として脳循環、や血管内外の水の動きを反映しており、脳内諸疾患の質的診断に有用と考えられた。
- (なお、本研究の1部は平成2年度文部省科学

研究費 (No.02671042) の助成を受けた。)

文 献

- 1) E. L. Hahn : Spin echoes. *Phys Rev*, 80 : 580-594, 1950.
- 2) H. Y. Carr, E. M. Purcell : Effect of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev*, 94 : 630-635, 1954.
- 3) E. O. Stejskal, J. E. Tanner : Spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 42 : 288-292, 1965.
- 4) E. O. Stejskal : Use of spin echoes in a pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow. *J Chem Phys*, 43 : 3957-3606, 1965.
- 5) D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, et al. : MR imaging of intravoxel incoherent motions : Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*, 161 : 401-407, 1986.
- 6) D. Le Bihan, E. Breton, D. Lallemand, et al. : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology*, 168 : 497-505, 1988.
- 7) M. E. Moseley, Y. Cohen, J. Mintorovitch, et al. : Early detection of regional cerebral ischemia in cats : Comparison of diffusion- and T₂-weighted MRI and spectroscopy. *Magn Reson Med*, 14 : 330-336, 1990.
- 8) R. Turner, R. Vavrek, J. Maier, et al. : EPI diffusion imaging of the brain at 1.5 tesla without motion artifact using a localized head gradient coil. Abstract of SMRM 8th Ann. Meeting. SMRM, Berkeley, California, 1989, p1123.
- 9) D. Le Bihan, N. Patronas, G. Di Chiro, et al. : Diffusion/perfusion imaging in the evaluation of brain tumors. Abstract of SMRM 8th Ann. Meeting. SMRM, Berkeley, California, 1989, p82.
- 10) M. L. Feldman : Neocortical pyramidal neuron morphology. In A. Peters and E. G. Jones, ed. *Cerebral Cortex*, Vol 1, Plenum, New York, 1984, p161-170.
- 11) T. Yamaguchi, I. Kanno, K. Uemura, et al. : Reduction in regional cerebral metabolic rate of oxygen during human aging. *Stroke*, 6 : 1220-1228, 1986.

Fundamental Study and Clinical Application of Diffusion/Perfusion Image

Toshihiko EBISU¹, Syoji NARUSE¹, Yoshiharu HORIKAWA¹,
Satoshi UEDA¹, Chuzo TANAKA², Toshihiro HIGUCHI²,
Koji SHIMIZU³, Naojiro NISHIMURA³, Syoichi OKAMURA³,
Yasushi HASHIMOTO³

¹*Department of Neurosurgery, Kyoto Prefectural University of Medicine
465 Kajii-cho, Hirokoji, Kawaramach, Kamigyo, Kyoto 602*

²*Meiji College of Oriental Medicine*

³*Medical Systems Division, Shimadzu Corporation*

We have developed a magnetic resonance (MR) method to diffusion/perfusion imaging by using gradient pulses in three orthogonal directions.

Phantoms containing water and acetone, normal volunteers and patients with cerebral infarction, brain edema and brain tumor were examined. MRI was performed at 1.0 T (SMT-100, Shimadzu Corp., Japan) with cardiac gating spin echo sequences, with or without additional motion-probing gradients on the readout axis or three orthogonal axes. TE was 140ms.

Three orthogonal gradients method was useful to demonstrate the difference of apparent diffusion coefficient (ADC) more clearly because of totally larger attenuation value (b value) . The lesion of brain tumor, brain edema and infarction were demonstrated clearly according to difference of ADC value and moreover, resolving edema was also detected because of its lower ADC value. Diffusion/perfusion imaging will become useful clinically if the problem of artifacts of motion are overcome.