

Diffusion 強調画像の臨床応用 — 成人及び新生児脳白質の diffusion anisotropy —

野村新之¹, 佐久間肇¹, 竹田 寛¹, 多上智康¹,
紀ノ定保臣¹, 中川 毅¹, 玉川洋一², 木村浩彦²,
石井 靖², 塚本鉄二³, 吉留英二³

¹三重大学医学部放射線科

²福井医科大学放射線科

³横河メディカル

方法と対象

はじめに

Magnetic resonance (MR) を用いることにより, diffusion の検出が可能な事は以前より知られている^{1)~3)}. 一方, intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging 法は, 水の diffusion などの microscopic でランダムな動きも検出可能な方法として大きな関心を集めている⁴⁾⁵⁾. 最近 Moseley らは小ボア径で臨床用 MR よりもかなり強い傾斜磁場を発生できる実験用 MR 装置を使用し, 猫の脳白質の water diffusion に神経線維の走行に沿った方向性, 即ち, diffusion anisotropy が存在することを示した⁶⁾. 今回我々は, 臨床用 MR において diffusion 検出用の傾斜磁場 (motion probing gradient, MPG) を X, Y, Z の各軸に付加した場合の diffusion 計測値の信頼性をファントムを用いて検証した. さらに, 成人及び新生児の脳白質の diffusion anisotropy の検出を試み興味ある知見を得たので報告する.

使用した装置は shielded gradient coil を装備した GE 社製 1.5 T SIGNA (performance plus) である.

いま, 異なる強さの diffusion 検出用傾斜磁場 (motion probing gradient) b_0, b_1 を加えた場合の SE 法により得られた信号強度 S_0, S_1 は次の(1), (2)式で示される.

$$S_0 = S(0) \cdot \exp(-b_0 \cdot D) \cdot \exp(-TE/T_2) \quad (1)$$

$$S_1 = S(0) \cdot \exp(-b_1 \cdot D) \cdot \exp(-TE/T_2) \quad (2)$$

(1), (2)式より diffusion 係数 (D) は次の通り求められる.

$$D = (\log(S_0/S_1)) / (b_1 - b_0) \quad (3)$$

(3)式を用いて対象の diffusion 係数を求めた.

又, b 値は以下の式により求めた¹⁾.

$$b = \gamma^2 \delta^2 G^2 (\Delta - \delta/3)$$

(γ : gyromagnetic factor, δ, G : motion probing gradient の幅, 及び強さ, Δ : 各 motion probing gradient の間隔)

motion probing gradient は Fig.1 に示すごとく 180°パルスの前後に, 検出したい diffusion 方向に応じて幅 44 ms, 強さ 0.9 Gauss/cm まで

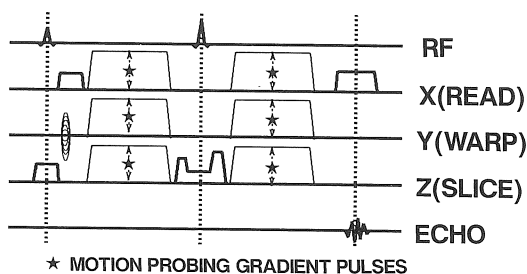


Fig.1. The pulse sequence of diffusion weighted imaging. Motion probing gradients are added on either side of 180 degree pulse in spin echo sequence.

(constant gradient factor $b_1 = 450 \text{ s/mm}^2$, motion probing gradient を付加しない場合 $b_0 = 4 \text{ s/mm}^2$) の傾斜磁場を X, Y, Z のいずれかの軸に付加した。

検討した対象及び diffusion 強調画像の撮影条件は以下の通りである。

(a) ファントム実験：シリンジ内の水を対象とし、繰り返し時間 (TR) 1000 ms, エコー時間 (TE) 120 ms, スライス厚 10 mm, 128 フェーズエンコーディング, 積算回数 2 回を用いた。motion probing gradient を付加する軸方向とその強度を変化させて (3) 式に基き diffusion 係数を測定し, eddy current artifact の影響の有無を検討した。

(b) 植物における anisotropy の検出：anisotropy の検出を確認するためセロリを対象に diffusion 強調画像を撮像した。撮像条件は (a) と同じである。セロリを水ファントムと並べて diffusion 強調画像の撮像を行い, 線維の方向と平行に motion probing gradient を付加した場合と線維の方向と垂直に motion probing gradient を加えた場合とを視覚的, 及び diffusion 係数から定量的に比較し, diffusion anisotropy が検出可能か検討を行った。

(c) 成人脳の diffusion 強調画像：正常成人脳 6 例 (男性 5 例, 女性 1 例, 平均 25 才) を対象とした。cardiac gating を用い TR は 2 RR 間隔に設定し TE 120 ms, スライス厚 10 mm, 128 フェーズエンコーディング, 積算回数 2 回とした。diffusion 強調画像において神経線維の方向と平行に motion probing gradient を付加した場合と神経線維の方向と垂直に motion probing gradient を加えた場合とを視覚的, 及び diffusion 係数により比較し diffusion anisotropy の評価を行った。

(d) 新生児の diffusion 強調画像：新生児脳 8 例 (修正在胎週数 35 週から生後 7 週, 平均 41 週) を対象とした。cardiac gating を用い TR は 3-4 RR とした。成人例と同様に diffusion anisotropy を視覚的, 定量的に評価した。さらに, T_1 強調画像 (SE 600/20) と T_2 強調画像 (SE 2000/80) を撮像し, 白質の信号強度より myelination の発達の程度を評価した。

結 果

水ファントムにおいて X, Y, Z, 各軸別に motion probing gradient を付加した結果を Fig.2 に示す。横軸に constant gradient factor を, 縦軸に信号強度の減衰率の対数をプロットしてある。直線の傾きが diffusion 係数を表している。X, Y, Z いずれか一軸に motion probing gradient を付加した時に計測される diffusion 係数はいずれも $2.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ で軸方向による差ほとんどみられなかった。shielded gradient coil の効果から eddy current よる測定精度の低下は特に大きな問題とはならないことが示された。

Fig.3 はセロリを対象に motion probing gradient の方向を変化させて, diffusion 強調画像を撮像したものである。Fig.3a において植物線維の方向と平行に motion probing gradient を付加した場合の信号強度の低下は, Fig.3b のご

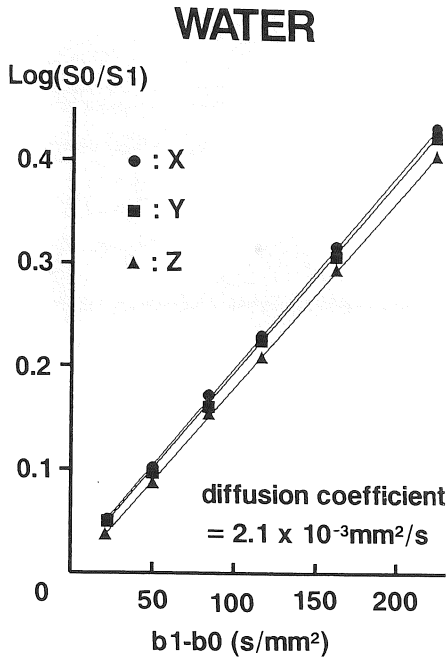


Fig.2. Relationship between constant gradient factor and logarithm of the signal intensity observed. Motion probing gradient was added on X, Y, or Z axes. Fitted slope of lines represents diffusion coefficients.

とく線維の方向と垂直に motion probing gradient を付加した場合に比べ強くなっている。diffusion 係数を比較すると Fig.3a において motion probing gradient が線維の走行と平行になる部位では $2.52 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, Fig.3b の両者の相対的な方向が垂直になる部位では $0.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ となり 10 倍程 diffusion 係数が異なっていた。一方, diffusion の方向性のないファントム内の水には motion probing gradient の方向による差はみられず一定の信号強度を示していた。このように臨床機を用いて diffusion anisotropy を良好に検出できることが確認された。

次に成人正常ボランティアの diffusion 強調画像を示す。

25 才男性, 冠状断像 diffusion 強調画像

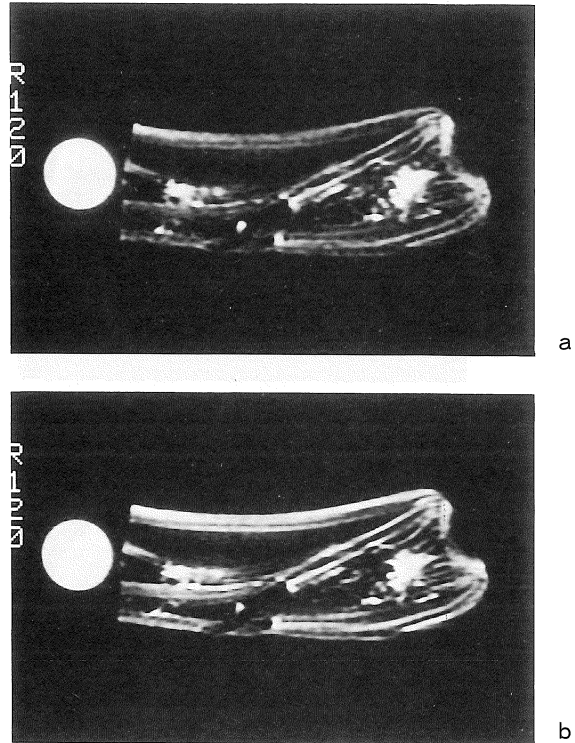


Fig.3. Diffusion weighted images of celery and water phantom. The direction of the gradient was parallel to the celery fibers in Fig.3a and perpendicular in Fig.3b.

(Fig.4b, c) では, diffusion により脳実質の信号は通常の SE 像 (Fig.4a) に比べかなり低下していた。Fig.4b では脳梁の神経線維の方向と垂直に motion probing gradient を付加しているが, 脳梁の diffusion による信号低下は軽度である。一方, 同部の神経線維の方向と平行に motion probing gradient を付加している Fig.4c では前者に比べ脳梁は神経線維に沿った早い diffusion を反映して強い信号低下を示していた。脳梁の diffusion 係数は motion probing gradient が神経線維と平行の場合は $1.1 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であり, 神経線維の方向と垂直に加えた場合の同部位の diffusion 係数 $0.6 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ に比べ高い値を示した。その他, 頭頂葉白質, 深部白質も同様の明瞭な diffusion anisotropy が認め

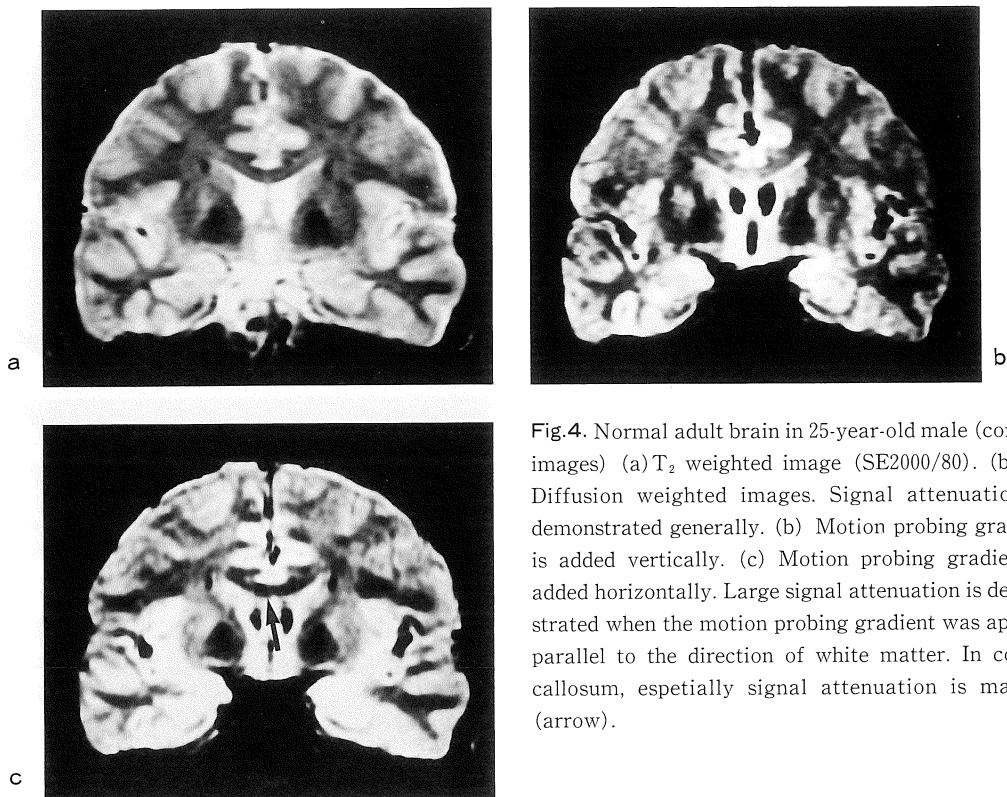


Fig.4. Normal adult brain in 25-year-old male (coronal images) (a) T₂ weighted image (SE2000/80). (b, c) Diffusion weighted images. Signal attenuation is demonstrated generally. (b) Motion probing gradient is added vertically. (c) Motion probing gradient is added horizontally. Large signal attenuation is demonstrated when the motion probing gradient was applied parallel to the direction of white matter. In corpus callosum, especially signal attenuation is marked (arrow).

られた。

25才男性, 先の例と同じく通常のSE像 (Fig.5a) に motion probing gradient を付加した diffusion 強調画像の右側頭葉から後頭葉の拡大像を示した (Fig.5b, c)。Fig.5b は motion probing gradient を画面上下方向, 即ち視放線の神経線維に平行に付加しているが, 神経線維の走行に沿った diffusion を反映し, 強い信号低下がみられる。一方, 線維の方向と垂直に motion probing gradient を付加している Fig.5c では同部位の信号低下は軽度にとどまっている。視放線の diffusion 係数は motion probing gradient が神経線維と平行な場合は $1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であり, 線維の方向と垂直に付加した場合の diffusion 係数 $0.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ とくらべ高値を示した。このように diffusion 強調画像では成人脳白質の神経線維の走行に沿った diffusion

anisotropy が良好に描出された。

成人6例の視放線における diffusion 係数の平均値は, motion probing gradient を神経線維に平行に付加した場合は $1.37 \pm 0.22 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mean \pm SD), 垂直に付加した場合は $0.48 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。前頭葉白質では motion probing gradient と神経線維が平行な場合は $1.36 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (mean \pm SD), 垂直な場合は $0.48 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ となり両者に明らかな差を認めた。

次に新生児の例を示す。

在胎30週, 生後1ヶ月の低体重児の症例で, 修正在胎週数35週に相当する。T₂ 強調画像 (Fig.6a) 及び T₁ 強調画像 (Fig.6b) では, myelination は内包後脚に認められるのみである。Fig.6c は motion probing gradient を画面上下方向即ち視放線の神経線維に平行に, Fig.6d は

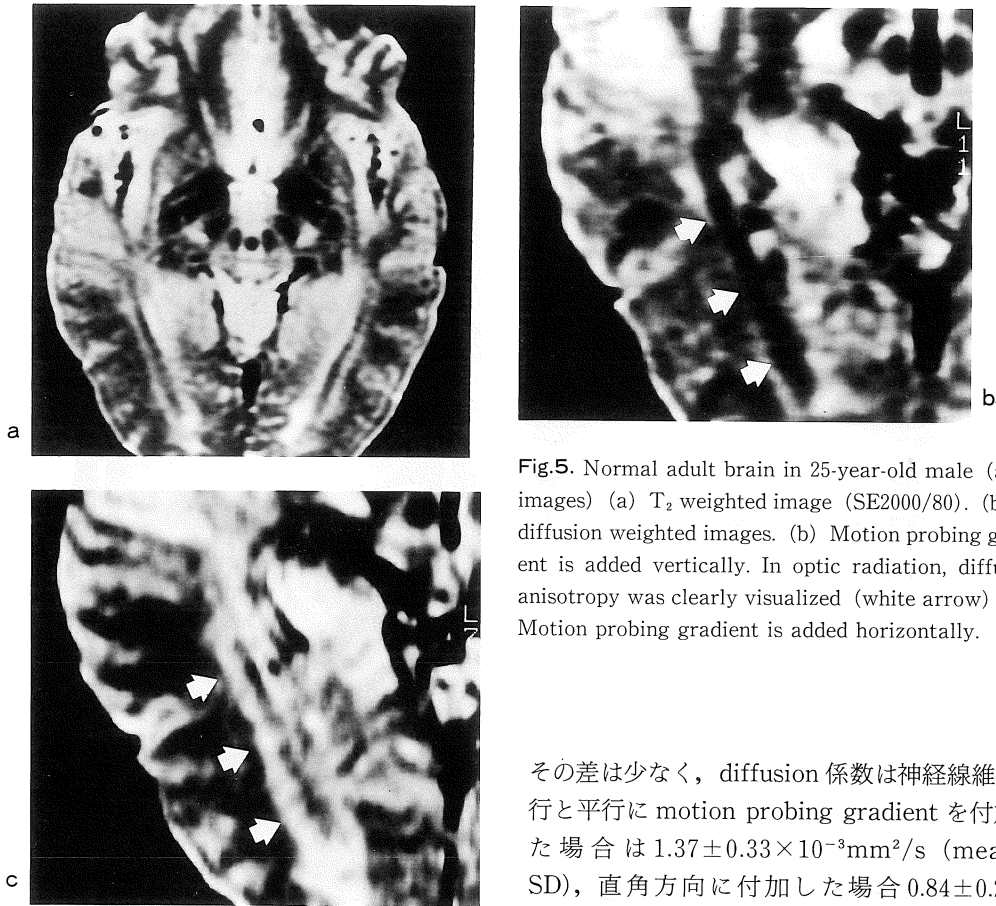


Fig.5. Normal adult brain in 25-year-old male (axial images) (a) T₂ weighted image (SE2000/80). (b, c) diffusion weighted images. (b) Motion probing gradient is added vertically. In optic radiation, diffusion anisotropy was clearly visualized (white arrow) (c) Motion probing gradient is added horizontally.

その差は少なく、diffusion 係数は神経線維の走行と平行に motion probing gradient を付加した場合は $1.37 \pm 0.33 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (mean \pm SD), 直角方向に付加した場合 $0.84 \pm 0.25 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であった。

考 察

Le Bihan らによって提唱された IVIM 法は、通常の SE 法に motion probing gradient pulse を付加し、水の self diffusion などの数十 μm 程度の microscopic motion を検出可能としたものである。しかし diffusion 等の検出には強力な motion probing gradient を付加することが必要である。一般に motion probing gradient をフェーズエンコード軸やスライス軸に加えた場合、リード軸に加えた場合よりも eddy current artifact による定量性の低下をきたしやすいとされている⁷⁾。今回のファントム実験の結果では shielded gradient coil の効果から、motion

垂直に加えた diffusion 強調画像である。脳白質の diffusion anisotropy は成人例に比べ著しく不明瞭であった。このように 7 例の新生児全例で T₁, T₂ 強調画像上, myelination のみられない脳白質の diffusion anisotropy は成人例と比べ一般に著しく弱く視放線にかろうじて神経線維の走行に沿った diffusion anisotropy が認められる程度であった。

新生児 8 例の diffusion 係数の平均値は前頭葉白質では、神経線維と motion probing gradient が平行な場合は $1.49 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (mean \pm SD), 垂直な場合は $1.19 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ であり大人と比べその差はわずかであった。脳白質の中では視放線に比較的明かな anisotropy が認められたが、成人と比較すると

probing gradient を付加する軸方向の違いによる diffusion の測定結果の差はほとんどなく、diffusion anisotropy を検出する上で大きな問題とはならないことがわかった。

MRI による diffusion における anisotropy の存在は、MR 発達の当初より Stejskal が理論的な解析を行っており³⁾、また Cleveland らは1976年ラットの筋肉における diffusion anisotropy の

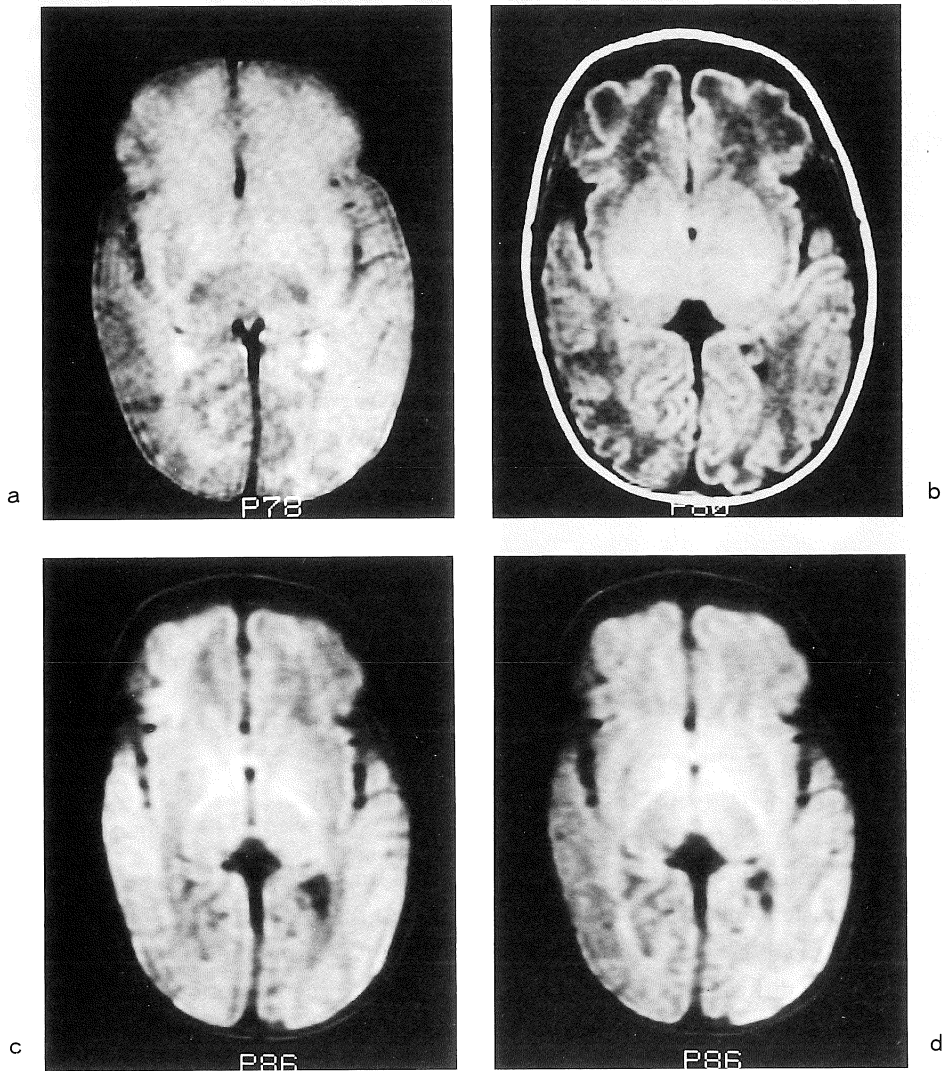


Fig.6. Axial images of neonatal brain 35 weeks after conception. (a) T₂ weighted axial image (SE2000/80). (b) T₁ weighted axial image (SE600/20). Myelination is not observed in frontal and occipital white matter. (c, d) Diffusion weighted images. (c) Motion probing gradient is applied vertically. (d) Motion probing gradient is applied horizontally. Diffusion anisotropy of white matter, which showed no myelination on T₁ weighted image is quite unclear as compared with adult brain.

報告を行っている⁸⁾。近年 Moseley らは小ボア径で臨床機よりもかなり強い motion probing gradient を発生できる 2T CSI の装置を用いて、セロリ及び猫の脳白質の diffusion anisotropy を MR イメージにより視覚的に示し、この現象が myelination を反映しているのではないかと考察している⁶⁾。彼らの用いた装置はボア径が小さく、motion probing gradient の強度を 5 Gauss/cm と臨床用 MR の数倍とることができる。このため gradient factor が 1000 s/mm^2 以上の高度の diffusion 強調画像を短いエコー時間で得ることができる。我々の用いたシーケンスでは、エコー時間 120 ms における constant gradient factor は約 450 s/mm^2 であり Moseley らのイメージと比較すると小さいが、人の脳白質の diffusion anisotropy を十分明瞭に検出することができた。脳白質の diffusion による水の分子運動は神経線維の走行方向には大きく、垂直方向は制限されていた。自由な場での水の分子運動は一定の方向性はなくランダムな方向に運動し、エコー時間 100 ms の間に数 $10 \mu\text{m}$ 前後の範囲内を確率的に移動すると言われている (Fig.7a)。神経線維内の axon ないし myelin sheath の直径は数 μm ~ $20 \mu\text{m}$ 程度であるため線維の方向と垂直な方

向への水の分子運動は膜により制限を受けるが、線維と平行な方向の運動は制限を受けず、水の diffusion は神経線維の走行に沿った方向性を持つことになる (Fig.7b)。このため myelin に囲まれた神経線維が規則正しく配列した脳白質では神経線維の方向と motion probing gradient が平行になる部位では信号低下が強く、垂直になる部位では軽度の信号低下しか示さないものと考えられる。又、diffusion anisotropy の成因には上述の restricted diffusion の効果以外にも一種の flow とみなすことのできる axoplasmic flow や extracellular water の関与も考えられ、今後さらに検討を要すると思われる。

7 例の 42 週までの新生児白質の diffusion anisotropy は全例成人に比して極めて弱かった。同時に撮像された T_1 , T_2 強調画像では myelination は内包後脚にまで達していたがそれ以上の大脳半球白質には到達していなかった。これらの所見は diffusion anisotropy は myelination をはじめとする白質の成熟と密接な関連を有することを示唆している。さらに一方、本法を施行した新生児 7 例全例で T_2 , T_1 強調画像では全く myelination の認められない視放線に他の部位よりは明かな diffusion anisotropy が観察され

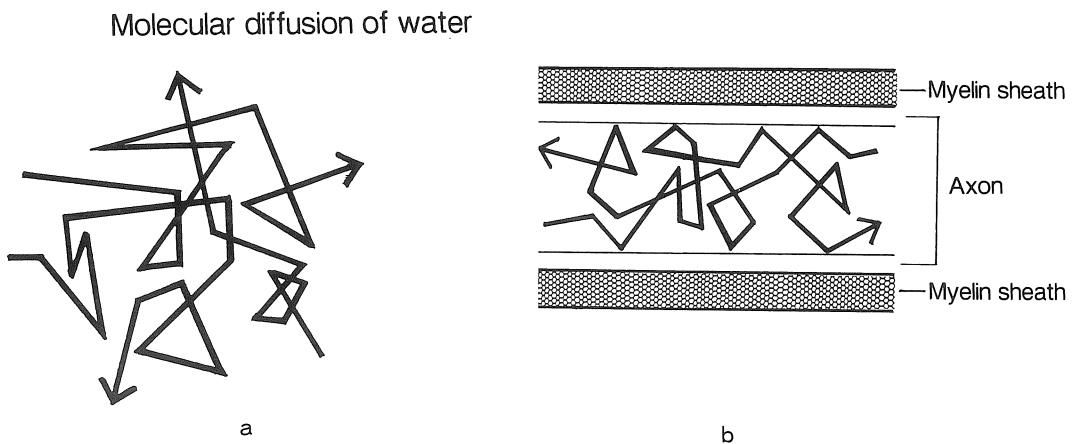


Fig.7. (a) Molecular diffusion of free water. (b) Restricted water diffusion in white matter.

た。視放線はすぐ次の段階で myelinization の出現してくる部位であり⁹⁾、diffusion 強調画像は T_2 、 T_1 強調画像よりも早期に脳白質の発達を検出している可能性がある。

diffusion 強調画像による脳白質の diffusion anisotropy の検出は、新生児の脳白質の発達の評価の他、脱髄疾患をはじめとする白質病変にも有用な情報を与えるものと考えられ期待される。

結 語

- 1) 臨床用 1.5 T MR を用い diffusion 強調画像の基礎的検討及び、臨床応用を行った。
- 2) shielded gradient coil により、eddy current による影響が現れやすいフェーズエンコード軸やスライス軸に motion probing gradient を加えても、特に補正を加えることなくリード軸に付加した場合と変わらぬ水の diffusion 計測値を得ることが出来た。
- 3) 正常成人では、脳白質内の神経線維の走行が motion probing gradient と平行になる部位では diffusion による信号低下が強いものに対して、線維が motion probing gradient と垂直になる部位では信号低下は弱く、明瞭な diffusion anisotropy が検出された。
- 4) T_1 、 T_2 強調画像上 myelination の認められない新生児脳白質の diffusion anisotropy は成人に比べ著しく弱かった。
- 5) 本法で検出できた diffusion anisotropy は脳白質の成熟を反映しているものと思われ、神経系発達の評価に有用な情報を与え得るものと思われた。

文 献

- 1) H. Y. Carr, E. M. Purcell : Effect of diffusion on free precession in nuclear magnetic resonance experiments. *Phys Rev*, 94 : 630-638, 1954.
- 2) E. O. Stejskal, J. E. Tanner : Spin diffusion measurements : Spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys*, 42 : 288-292, 1965.
- 3) E. O. Stejskal : Use of spin echo in pulsed magnetic-field gradient to study anisotropic, restricted diffusion and flow. *J Chem Phys*, 43 : 3597-3603, 1965.
- 4) 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.
- 5) 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.
- 6) M. E. Moselay, Y. Cohen, J. Kucharczyk, et al. : Diffusion-weighted MR imaging of anisotropic water diffusion in cat central nervous system. *Radiology*, 176 : 439-445, 1990.
- 7) C. B. Ahn, S. Y. Lee, O. Nalcioglu, et al. : An improved nuclear magnetic resonance diffusion coefficient imaging method using an optimized pulse sequence. *Med Phys*, 13 : 789-793, 1986.
- 8) G. G. Cleveland, D. C. Chang, C. F. Hazelwood, et al. : Nuclear magnetic resonance measurements of skeletal muscle anisotropy of the diffusion coefficient of the intracellular water. *Biophys J*, 16 : 1043-1053, 1976.
- 9) R. B. Dietrich, W. G. Bradley, E. J. Zeragoza IV, et al. : MR evaluation of early myelination patterns in normal and developmentally delayed infants. *AJR*, 150 : 889-896, 1988.

Diffusion Anisotropy in Adult and Neonatal Human Brain -Assessment with Diffusion Weighted Imaging

Yoshiyuki NOMURA¹, Hajime SAKUMA¹, Kan TAKEDA¹,
Tomoyasu TAGAMI¹, Yasuomi KINOSADA¹, Tuyoshi NAKAGAWA¹,
Youichi TAMAGAWA², Hirohiko KIMURA², Yasusi ISHII²,
Tetuji TUKAMOTO³, Eiji YOSHITOME³

¹*Department of Radiology Mie University School of Medicine
2-174 Edobashi, Tsu, Mie 514*

²*Department of Radiology Fukui Medical School*

³*Yokokawa Medical System*

Diffusion anisotropy in adult and neonatal brain white matter was evaluated with diffusion weighted MR imaging. 6 healthy adults and 8 premature-born neonates were studied using GE 1.5T SIGNA equipped with self shielded gradient coil. Cardiac gated diffusion weighted images were obtained with TR of 2 cardiac cycles in adults, 3 or 4 cardiac cycles in neonates, TE of 120ms, and gradient factor of 450s/mm². The direction of motion probing gradient was changed among the readout, phase encoding, or slice selection axes. Diffusion anisotropy was clearly demonstrated in all adults. Large signal attenuation was observed, when the motion probing gradient was applied in parallel orientation to white matter fibers. In all neonates, diffusion anisotropy was unclear in cortical and deep white matter where no myelination was demonstrated on T₁ and T₂ weighted images.

Detection of diffusion anisotropy using diffusion weighted MR imaging was thought to be useful for the evaluation of neonatal white matter development.