

High b-value 拡散強調画像

新本 弘¹, 押尾 晃一²¹防衛医科大学放射線医学講座²慶應義塾大学医学部放射線診断科

はじめに

拡散強調 MRI の臨床への応用は頭部から始まり、現在では躯幹部にまで広く普及している。特に躯幹部拡散強調 MRI は DWIBS (diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression) の登場が契機となり、広く臨床応用されているのは周知のとおりである¹⁾。b-value においても、当初は様々な制約により、特に躯幹部では低い値を選択せざるを得なかったが、最近ではルチンで $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 程度の撮像が可能となってきた。さらに $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ を超えるような拡散強調 MRI の試みも報告されるようになってきている。そこで本稿では $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ を超えるような拡散強調 MRI を便宜的に high b-value 拡散強調 MRI (以下, DWI) とし, high b-value DWI のこれまでの経緯, 議論を紹介し, 我々の初期経験についても若干触れることとする。

High b-value DWI, 特に biexponential な信号変化の成因について

High b-value DWI に関して注目が集まりました

したのは, 1996 年の Niendorf らの論文からと考えられる²⁾。この中で彼らは 4.7T の MRI を用いて, ラットの脳の DWI を $b = 10000 \text{ s/mm}^2$ まで撮像し, この範囲では b の変化に伴う信号変化が biexponential であることを示した。すなわち拡散成分に fast component (速い拡散をする成分) と slow component (遅い拡散をする成分) があることを示した。素直に考えると fast component は細胞外区画, slow component は細胞内区画に相当すると思われるが, 実際の細胞内外の解剖学的比率と fast, slow component との比率が大きく異なることから, そのような単純なモデルで解釈することは困難である。細胞内外の区画でプロトンの交換があることが, このような比率の相違に関係しているとの考え方もできるが, 実際に拡散時間 ($\tau = \Delta - \delta/3$) を変化させてみても ($\tau = 8.4, 18.0, 60.0 \text{ ms}$), biexponential な信号変化に違いは見られなかった。

この論文の後, biexponential な信号変化に関して様々な検証がなされてきた。Mulkern らは T_1 緩和時間や magnetization transfer ratio に関して^{3),4)}, また Clark らは T_2 緩和時間に関して⁵⁾, いずれも fast component と slow component で差がないことを示し, 細胞内外

この総説は, 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会特別講演「拡散強調画像」での講演を中心にまとめたものである。

キーワード MRI, high b-value, diffusion, biexponential decay

でこれらのパラメーターに差がないことは考えにくい。fast component と slow component が細胞内外区画に起因しないことの傍証とした。結局、この biexponential な信号変化の成因は今日に至るまで結論が出ていないが、細胞内外の区画の影響、高分子結合水と自由水、制限拡散の影響など、様々な要因が関与している複雑な機構ではないかと推測されている^{6),7)}。我々はより臨床的な観点から、成因を厳密に定めるよりも、組織の tissue characterization のパラメーターとして利用するのが現実的であると考えている。

Biexponential な信号変化

その後、人間の脳でも high b-value DWI では biexponential な信号変化を示していることが確認されたが^{8),9)}、最近では脳以外の組織（前立腺など）でも同様な信号変化が起きていることが明らかになってきている¹⁰⁾。biexponential な信号変化のグラフを Fig. 1 に示す。このグラフから、臨床で多く用いられてい

る $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 程度ではほとんど fast component しか見えていないことがわかる。また ADC (apparent diffusion coefficient) を計測する際、通常用いられる二点法では b-value を大きく取れば取るほど、ADC 値が低下してくる（直線の傾きがなだらかになる）ことも理解できる。Table は肝臓、脾臓の ADC 値を過去の文献からまとめたものであるが、やはり b-

Table. Previous Reports Regarding ADC of the Liver and Spleen [References 11)~16)]

Author	b-value (s/mm ²)	ADC of the liver ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)	ADC of the spleen ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)
Ichikawa	55	2.28 ± 0.07	1.44 ± 0.05
Chow	300	1.70 ± 0.05	1.05 ± 0.08
Our data	300	1.26 ± 0.13	0.75 ± 0.06
Kim	846	1.05 ± 0.30	0.93 ± 0.30
Yamada	1100	0.87 ± 0.26	0.88 ± 0.22
Namimoto	1200	0.69 ± 0.31	0.78 ± 0.35
Murtz	1300	0.96 ± 0.09	0.60 ± 0.04
Our data	2000	0.56 ± 0.24	0.65 ± 0.07

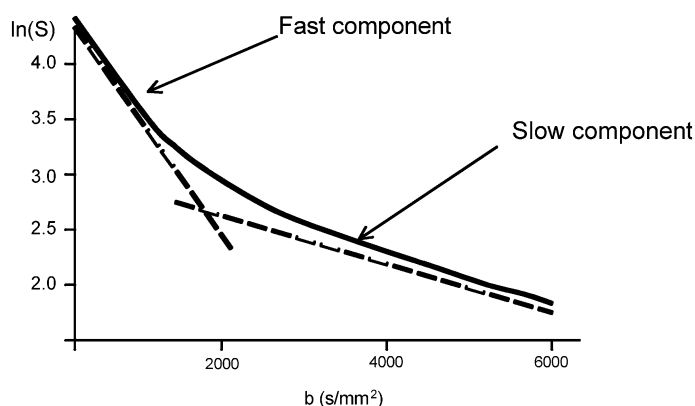


Fig. 1. A diagram showing the signal decay versus b-value over extended range ($b = 6000 \text{ s/mm}^2$). It is obvious that the signal decay is biexponential and there are fast and slow diffusion components.

value が大きくなるほど ADC 値が低下してきている^{11)~16)}。また逆に $b = 50 \text{ s/mm}^2$ 程度の low b-value では毛細血管内の灌流 (perfusion) の影響が大きいと言われている。結局, b-value により DWI は何を見ているかをまとめると, 例えば $b = 0, 50 \text{ s/mm}^2$ 程度では主に perfusion, $b = 50, 1000 \text{ s/mm}^2$ 程度では主に fast component, $b = 50, 4000 \text{ s/mm}^2$ 程度では fast component と slow component, $b = 1000, 4000 \text{ s/mm}^2$ 程度では主に slow component と言うことができるであろう。

Biexponential パラメーター

DWI の biexponential な信号変化は以下の式で示される。

$$S(b)/S_0 = f_{\text{fast}} \exp(-bD_{\text{fast}}) + f_{\text{slow}} \exp(-bD_{\text{slow}})$$

ただし $\tau \ll \tau_{\text{fast(slow)}}$

S : 信号強度, D_{fast} : fast component の ADC, D_{slow} : slow component の ADC, f_{fast} : fast component の比率, f_{slow} : slow component の比率 (1-fast component の比率), τ : 拡散時間 ($\Delta\sigma/3$), $\tau_{\text{fast(slow)}}$: 各コンパートメントの平均存在時間

もし $\tau \gg \tau_{\text{fast(slow)}}$, すなわち各コンパートメントの平均存在時間が拡散時間よりも有意に短ければ, 各コンパートメントは一つのもつと見なすことができ, 以下の式のような monoexponential な信号変化が適用される²⁾。

$$S(b)/S_0 = \exp\{-b(f_{\text{fast}} D_{\text{fast}} + f_{\text{slow}} D_{\text{slow}})\}$$

このように biexponential な信号変化と考えられるときには, 新たなパラメーターが生じてくる。つまり monoexponential の場合には ADC しか拡散のパラメーターはないが, biexponential では ADC_{fast} , ADC_{slow} , さらに fast component や slow component の比率といったパラメーターが利用できることになる。Maier

らは既に正常の脳や脳腫瘍においてこれらのパラメーターのマッピングを行い, 脳の tissue characterization に有用であると述べている⁹⁾。

脳虚血と biexponential パラメーター

脳虚血と biexponential パラメーターとの関係はどうであろうか。現在理解されている脳虚血 (細胞性浮腫) における ADC 低下のメカニズムは, 1) Na-K ATPase の障害に伴う細胞性浮腫, 2) 細胞膨化に伴う細胞外腔の拡散制限, 3) 細胞内粘稠度の変化や局所温度変化, などが挙げられている。また PRES (posterior reversible encephalopathy syndrome) に代表されるような血管性浮腫に関しては, 血管内皮の障害や BBB (blood brain barrier) の破綻による毛細血管内の水分の間質への移動などにより細胞外腔が拡大し, ADC が上昇してくると理解されている。一方, 脳虚血と biexponential パラメーターではまだ統一した見解がなされていない。Niendorf らは脳虚血に際して ADC_{fast} , ADC_{slow} いずれも低下し, fast component の比率が低下するとしているが²⁾, Brugières らは ADC_{fast} , ADC_{slow} 自体には大きな変化はなく, fast component の比率が低下することで, 全体として拡散低下がおけると述べている¹⁷⁾。なお血管性浮腫では ADC_{fast} 上昇, ADC_{slow} 不変ないし微増, fast component の比率増加ということで一致した見解がなされている^{17),18)}。

悪性腫瘍と biexponential パラメーター

一般に悪性腫瘍においては細胞密度上昇, 細胞腫大により ADC が低下すると考えられている。また腫瘍が壊死に陥ると ADC は上昇する^{19),20)}。これらのことから, 悪性腫瘍の治療効果予測, 治療効果モニタリングに DWI が有用であるという報告が多い。すなわち治療前の ADC が低値を示しているものは, 放射線治療

や化学療法の効果が高いと予測される。また治療効果判定としては、腫瘍縮小に先行してADCが上昇してくる。High b-value DWIを用いた報告では、Mardor らが $R = \text{ADC}_{\text{fast}}/\text{slow component}$ の比率、あるいは $R_0 = \text{biexponential curve}$ 下の面積、といった指標を用いて、治療効果予測および効果のモニタリングを行っている^{21)~23)}。Rの指標で考えると、Rが低値を示すことを治療効果大の予測、Rが高値に変化することを良好な治療効果の指標としているが、その意味は腫瘍細胞が融解することによるslow componentの減少（fast componentの増加）、腫瘍細胞が融解することによる細胞間隙の拡大や腫瘍細胞の細胞膜透過性が亢進するなどによるADC_{fast}上昇ということである。

他の臓器や腫瘍も high b-value DWI では biexponential な信号変化を示すのか？

これまでの研究では、脳や前立腺において high b-value DWI で biexponential な信号変化が示されているが、他の臓器や腫瘍においてもこのような biexponential な信号変化があるのだろうか。我々は line scan DWI の手法を応用して、いくつかの臓器、腫瘍に対して high b-value DWI を試みてみた。通常用いられている line scan DWI では 2D の image が得られるが、今回用いた手法は 1D の imaging であり、一つのコラムからのデータしか得られないが、1回の撮像で b を 0 から 4000 s/mm² まで 16 ステップのデータを得ることが可能である (Fig. 2)。撮像時間は 38 秒であり、上腹部臓器は呼吸停止下に撮像を行った。脂肪肝のない

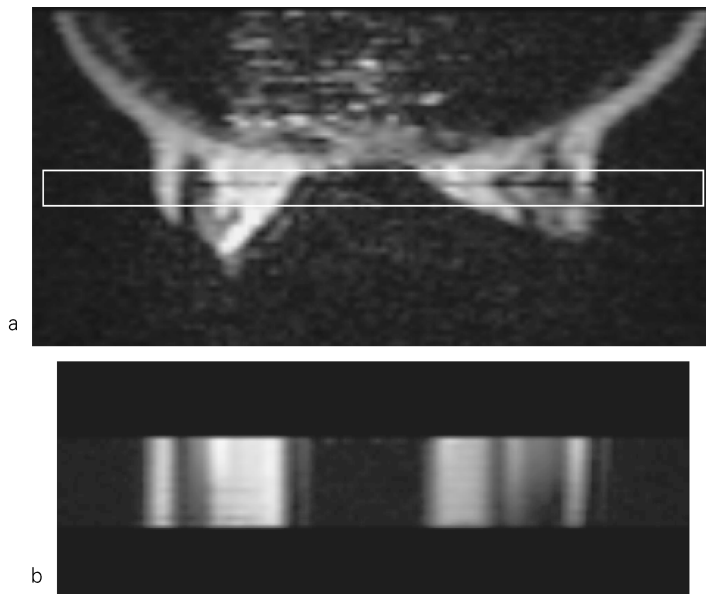


Fig. 2.
a : T1-weighted scout image showing an axial slice of breast tissue with the targeted column. b : Line scan diffusion image obtained from the column shown above. The horizontal axis is spatial and the vertical axis is b-value from 0-4000 s/mm² (top-to-bottom).

ボランティア 8 人の肝臓, 脾臓のデータを Fig. 3 に示す. とともに $b=1000 \text{ s/mm}^2$ を超える付近から monoexponential な直線からはずれ, biexponential な変化を示していることがわかる. また肝臓, 脾臓の $\text{ADC}_{\text{fast, slow}}$, fast component はそれぞれ $\text{ADC}_{\text{fast}} = 1.76 \pm 0.41 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\text{ADC}_{\text{slow}} = 0.39 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, % fast component = $59.9 \pm 14.2\%$ (以上肝臓), $\text{ADC}_{\text{fast}} = 1.50 \pm 0.36 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $\text{ADC}_{\text{slow}} = 0.31 \pm 0.11 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, % fast component = $54.8 \pm 13.4\%$ (以上脾臓) であり, い

ずれにおいても肝臓と脾臓で有意差は認められなかった. 臨床で多く用いられている $b=1000 \text{ s/mm}^2$ 付近の DWI では脾臓が肝臓に比べて高信号に認められるが, これは主に T_2 shine through の影響が大きいとすることができる.

腫瘍性病変では, 前立腺癌においても同様に biexponential な信号変化が認められた. また ADC_{fast} , ADC_{slow} は, いずれも正常前立腺組織に比べて癌において低値を示す傾向があった. また slow component の比率も癌で高いようである (Fig. 4). 我々の経験もまだ十分ではな

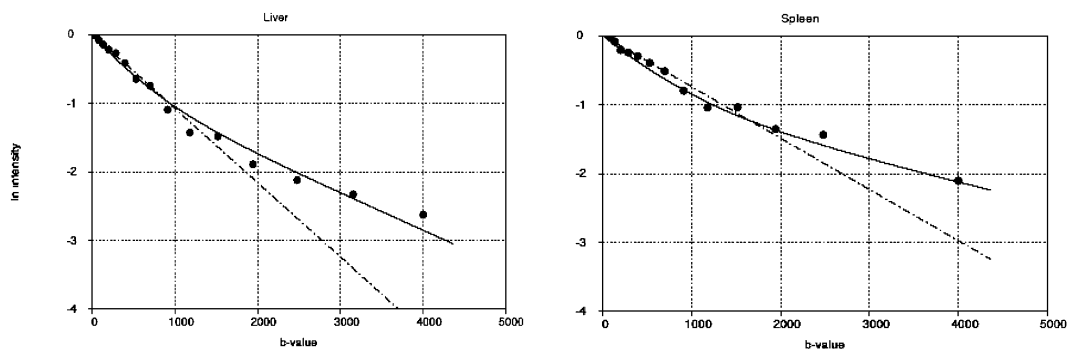


Fig. 3. Typical signal decay curves from the liver and spleen. The decays show curvature (solid lines) on the semi-log plot and are clearly biexponential, not monoexponential (dotted line).

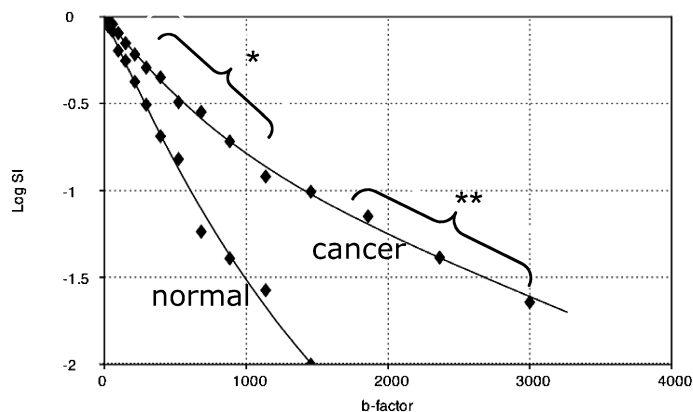


Fig. 4. Typical signal decay curves from normal prostate gland and prostate cancer. Both decay curves are well fitted with biexponential functions. The ADC_{fast} (*) and ADC_{slow} (**) are lower in prostate cancer than in normal prostate gland.

いが、一般に生体組織、腫瘍性病変（良悪性にかかわらず）は high b-value DWI で biexponential な信号変化を示すのは確かなことであると思われる。その原因として悪性腫瘍における細胞密度上昇が細胞外腔の拡散低下をまねき、 ADC_{fast} の低下、slow component の比率増加に結びつくことは容易に想像できる。今後、biexponential パラメーターがどれほど臨床にインパクトを与えるかは未知数であるが、生体組織や病変に新しい生理的、形態的情報を与えることが期待される。

まとめ

High b-value DWI によって biexponential パラメーターという新しい生体情報が付加される。その成因に関してはまだ不明瞭な点も多いが、生体組織が biexponential な信号変化でうまく fit できることから、組織の characterization のパラメーターとして積極的に利用して行くのが得策であろう。今後の知見の積み重ねが期待される分野である。

文 献

- 1) Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M : Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS) : technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004 ; 22 : 275-282
- 2) Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, van Lookeren Campagne M, Nicolay K : Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue : implication for diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med* 1996 ; 36 : 847-857
- 3) Mulkern RV, Zengingonul HP, Robertson RL, et al. : Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain : relationship to spin-lattice relaxation. *Magn Reson Med* 2000 ; 44 : 292-300
- 4) Mulkern RV, Vajajeyam S, Haker SJ, Maier SE : Magnetization transfer studies of the fast and slow tissue water diffusion components in the human brain. *NMR Biomed* 2005 ; 18 : 186-194
- 5) Clark CA, Le Bihan D : Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med* 2000 ; 44 : 852-859
- 6) Sukstanskii AL, Yablonskiy DA : Effects of restricted diffusion on MR signal formation. *J Magn Reson* 2002 ; 157 : 92-105
- 7) Schwarcz A, Bogner P, Meric P, et al. : The existence of biexponential signal decay in magnetic resonance diffusion-weighted imaging appears to be independent of compartmentalization. *Magn Reson Med* 2004 ; 51 : 278-285
- 8) Mulkern RV, Gudbjartsson H, Westin CF, et al. : Multi-component apparent diffusion coefficients in human brain. *NMR Biomed* 1999 ; 12 : 51-62
- 9) Maier SE, Bogner P, Bajzik G, Mamata H, Mamata Y, Repa I, Jolesz FA, Mulkern RV : Normal brain and brain tumor : multicomponent apparent diffusion coefficient line scan imaging. *Radiology* 2001 ; 219 : 842-849
- 10) Mulkern RV, Barnes AS, Haker SJ, Hung YP, Rybicki FJ, Maier SE, Tempny CM : Biexponential characterization of prostate tissue water diffusion decay curves over an extended b-factor range. *Magn Reson Imaging* 2006 ; 24 : 563-568
- 11) Ichikawa T, Haradome H, Hachiya J, Nitatori T, Araki T : Diffusion-weighted MR imaging with single-shot echo-planar imaging in the upper abdomen : preliminary clinical experience in 61 patients. *Abdom Imaging* 1999 ; 24 : 456-461
- 12) Chow LC, Bammer R, Moseley ME, Sommer FG : Single breath-hold diffusion-weighted imaging of the abdomen. *J Magn Reson Imaging* 2003 ; 18 : 377-382
- 13) Kim T, Murakami T, Takahashi S, Hori M, Tsuda K, Nakamura H : Diffusion-weighted single-shot echoplanar MR imaging for liver disease. *AJR Am J Roentgenol* 1999 ; 173 : 393-398
- 14) Yamada I, Aung W, Himeno Y, Nakagawa T, Shibuya H : Diffusion coefficients in abdominal organs and hepatic lesions : evaluation with intravoxel incoherent motion echo-planar MR

- imaging. *Radiology* 1999 ; 210 : 617-623
- 15) Namimoto T, Yamashita Y, Sumi S, Tang Y, Takahashi M : Focal liver masses : characterization with diffusion-weighted echo-planar MR imaging. *Radiology* 1997 ; 204 : 739-744
- 16) Mürtz P, Flacke S, Träber F, van den Brink JS, Gieseke J, Schild HH : Abdomen : diffusion-weighted MR imaging with pulse-triggered single-shot sequences. *Radiology* 2002 ; 224 : 258-264
- 17) Brugières P, Thomas P, Maraval A, et al. : Water diffusion compartmentation at high b values in ischemic human brain. *AJNR Am J Neuroradiol* 2004 ; 25 : 692-698
- 18) Schwarcz A, Ursprung Z, Berente Z, Bogner P, Kotek G, Meric P, Gillet B, Beloeil JC, Dóczi T : *In vivo* brain edema classification : new insight offered by large b-value diffusion-weighted MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007 ; 25 : 26-31
- 19) Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK : Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenografts by diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med* 2000 ; 43 : 828-836
- 20) Kamel IR, Bluemke DA, Ramsey D, Abusedera M, Torbenson M, Eng J, Szarf G, Geschwind JF : Role of diffusion-weighted imaging in estimating tumor necrosis after chemoembolization of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2003 ; 181 : 708-710
- 21) Mardor Y, Roth Y, Ochershvilli A, et al. : Pretreatment prediction of brain tumor' response to radiation therapy using high b-value diffusion-weighted MRI. *Neoplasia* 2004 ; 6 : 136-142
- 22) Mardor Y, Pfeffer R, Spiegelmann R, et al. : Early detection of response to radiation therapy in patients with brain malignancies using conventional and high b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *J clin Oncol* 2003 ; 21 : 1094-1100
- 23) Roth Y, Tichler T, Kostenich G, Ruiz-Cabello J, Maier SE, Cohen JS, Orenstein A, Mardor Y : High-b-value diffusion-weighted MR imaging for pretreatment prediction and early monitoring of tumor response to therapy in mice. *Radiology* 2004 ; 232 : 685-692

High b-value Diffusion-weighted MR Imaging

Hiroshi SHINMOTO¹, Koichi OSHIO²

*¹Department of Radiology, National Defense Medical College
3-2 Namiki, Tokorozawa, Saitama 359-8513*

²Department of Diagnostic Radiology, Keio University School of Medicine

With the advent of faster imaging techniques, diffusion-weighted magnetic resonance (MR) imaging (DWI) has been used to characterize not only brain, but also abdominal organs. DWI is usually performed with the b-value range less than 1000 s/mm²; however, several papers have shown that signal decay with b-factor over an extended b-factor range is better modeled with a biexponential rather than a monexponential function. In this report, we reviewed the arguments of high b-value DWI with an emphasis on biexponential function. In addition, we showed detailed diffusion measurements of the liver, spleen, and prostate gland using multiple b-factors ranging up to 3000 s/mm². The signal decays of these organs were clearly biexponential. We conclude that biexponential parameters with high b-value DWI will offer new and unique information for tissue characterization.