

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) イメージングにおける b 値の選択：サンプリング数とサンプリングパターンが再現性に与える影響

廣瀬 準司¹, 本杉宇太郎², 佐野 勝廣², 雨宮 良治¹,
依田 芳起¹

¹山梨県厚生連健康管理センター ²山梨大学医学部放射線科

背景

拡散強調像とは生体内の分子拡散を画像化する撮像法であり、急性期脳梗塞の診断をはじめとして臨床現場では広く応用されている。拡散強調像では見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC 値) を算出することができ、定量イメージングの手法としての応用も可能である。ADC 値は分子拡散の程度を示す指標とされているが、厳密にはボクセル内の分子の動きすべての総和である。拡散強調像では分子の動きを位相のずれとして検出しており、このボクセル内の位相ずれを引き起こす分子運動を総称して intravoxel incoherent motion (IVIM) と呼ぶ。IVIM には真の意味の分子拡散のみならず、微小循環 (毛細血管内の血液, ここでは灌流とよぶ) も含まれる。通常、灌流による分子運動の速度は真の分子拡散より大きい。拡散強調像で用いられる b 値は拡散ウィンドウとも呼ばれ、大きくすればするほどよりゆっくりとした分子運動をとらえることができる。従来の拡散強調像では灌流の影響を排除し、真の分子拡散をより正確に定量するためにできるだけ高い b 値を使用するという方向に発展してき

た。しかし、どんなに高い b 値を設定しても灌流の影響を排除することはできない。灌流の影響がある限り、異なる b 値を用いると、同一の検体でも異なる ADC 値が得られることになる。これは拡散強調像を定量イメージングとして利用する上での大きな障害となっている。

1980 年代 Le Bihan らは複数の b 値を用いた拡散強調画像を bi-exponential curve に近似することで灌流と真の拡散の両者を同時に定量する方法を提案した (IVIM imaging)^{1)~3)}。この方法は多数の拡散強調像を得る必要があり撮像時間がかかるなどの理由で、臨床応用は進まず 90 年代以降は話題に上らなかった。しかし、近年ハードウェアの進歩により、高画質な拡散強調像が短時間で撮像可能となり、新たな生体情報が得られる可能性のある手法として再び脚光を浴びている^{4)~11)}。

IVIM model の計算は最小二乗法による bi-exponential curve へのフィッティングで行われる。そのため b 値サンプリング数は多いほど信頼性があるが、多くの b 値の画像を収集することによって撮像時間が延長してしまうために、ある程度の個数に留める必要がある。Lemke A らは、正確なデータを得るためには

キーワード IVIM (intravoxel incoherent motion), bi-exponential curve fitting, b value number of sampling data and sampling data patterns

少なくとも10個以上のb値サンプリングが必要だ、と述べている⁹⁾。しかし、b値の数は何個選択し、どのb値を収集すれば撮像時間を短縮しかつ信頼性を損わない検査ができるかは詳細に検討すべき問題である。この研究では、b値サンプリングデータ数・サンプリングパターンがIVIMイメージングの解析結果に与える影響を検討した。

対象と方法

1. 対象

これまでの先進的なIVIMの研究では、肝臓⁶⁾、脾臓^{7),8)}、腎臓¹¹⁾、前立腺⁴⁾、乳腺⁵⁾など、体幹部の検討が多く報告されているが、今回は呼吸による体動の影響を極力排除するために脳白質を標的臓器とし、撮像範囲は全脳とした。対象は十分な説明をし、同意を得た健常ボランティア1名(37歳男性)とした。本研究はヒト生体データを用いた解析である。

2. 撮像パラメータ

測定装置はPhilips Achieva 1.5T (R2.6)、コイルは頭部用Neuro Vascular Coil 16chを使用し、スピンエコー・エコープラナー法による拡散強調画像を撮像した。Motion proving gradient (MPG) パルスは直交する3軸に印加した。撮像条件は、field of view (FOV)=230 mm×208 mm, voxel size=1.8 mm (Ny)×2.3 mm (Nx)×5.0 mm (Nz), SENSE phase reduction=2.5, Slice thickness=5 mm, slice gap=10 mm, slices=4, TR=5000 ms, TE=70 ms, flip angle=90°, EPI factor=39, Half scan factor=0.62, water fat shift=9.2 pixel, band width=23.8 Hz, Slice gap=10 mm, NEX=1, fat suppression=SPIR, total scan duration=4 min. b値は当装置にて撮像可能最大値の16種類で0/10/20/30/40/50/60/70/80/90/100/

150/200/400/800/1000 (s/mm²) とした。MPGパルスの印加時間(δ)と一対のMPGパルス間隔(Δ)は一定で $\delta=24.2$ ms, $\Delta=34.7$ msだった。今回の信号収集に心電同期法は使用しなかった。

3. ADC値, D値, D*値, f値の計算

得られたすべての画像で前頭葉深部白質に3個のregion of interest (ROI)を置きその平均を求めた。Fig. 1に実際の測定した3個のROIの位置と大きさを示した。ROIのサイズはparallel imagingを使用したため、ピクセル数56(7×7以上)の円形とした¹⁴⁾。信号強度を2種類の拡散係数D(true diffusion coefficient)とD*(pseudodiffusion coefficient≡perfusion)を想定した減衰曲線にfittingさせADC値, D値, D*値, およびperfusionの比率f値を算出した。計算には以下の式を用いた。

従来の拡散強調画像によるADC値の算出:

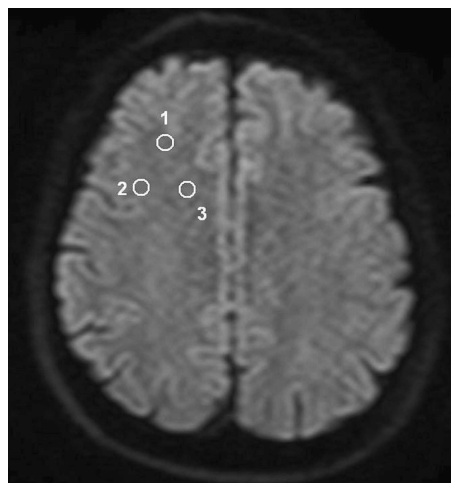


Fig. 1. Measurement position and size
Measurement position and size of ROI. I fixed it in 56pix and measured it in three places of the deep part white matter.

2012年1月12日受理 2012年4月20日改訂

別刷請求先 〒400-0035 山梨県甲府市飯田1-1-26 山梨県厚生連健康管理センター放射線科 廣瀬準司

$$\frac{S_b}{S_0} = \exp(-bADC) \dots\dots\dots \text{式 1}$$

ここでは式 1 より最小二乗法で ADC 値を算出した。

IVIM モデルによる D 値, D*値, f 値の算出:

$$\frac{S_{b>200}}{S_{b=200}} = \exp(-bD) \dots\dots\dots \text{式 2}$$

$$\frac{S_b}{S_0} = (1-f) \times \exp(-bD) + f \times \exp(-b(D+D^*)) \dots\dots\dots \text{式 3}$$

ここでは, まず式 2 より D 値を導いた後, 式 3 より D*値と f 値を導いた. 計算はいずれも最小二乗法を用いた.

同一スキャンを 10 回繰り返し, それぞれのスキャンから ADC 値, D 値, D*値, f 値を算出しその平均値と変動係数 (coefficient of vari-

ation: CV) を求めた. ここで, 変動係数は標準偏差を平均値で除したものである. また, IVIM model の計算は, 山梨大学放射線科のウェブページで提供されている計算ソフトを使用した. このソフトでは, 各 b 値における信号値を入力することで ADC 値, D 値, D*値, f 値を算出することができる. (<http://yamarad.umin.ne.jp/ivim/simplex.html>)

4. 解析方法

検討に用いた 9 種類のサンプリングデータ数・サンプリングデータパターンを Fig. 2 に示した. ここで, 検討した b 値サンプリングデータをすべて用いて計算した結果をもっとも信頼できる計算結果として採用しこれを理想値: full と定義した (ADC_{full}, D_{full}, D*_{full}, f_{full}). 次に b 値のサンプリング数を減らした場合を想定し, b 値 200 未満のうちのいくつかを省き, b 値 200 以上のデータをすべて用いて計算

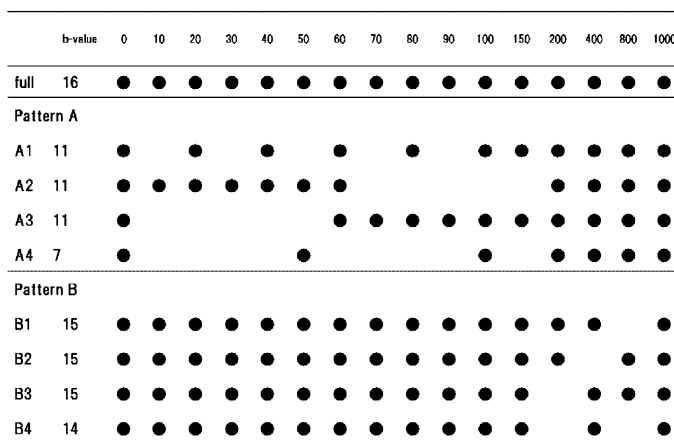


Fig. 2. Nine kinds of patterns for calculating diffusivity values. An ideal acquisition pattern was defined as full representing ideal data acquisition, in which all diffusion-weighted images with 16 b-values were used for calculating diffusivity values. These ideal values were expressed as ADC_{full}, D_{full}, D*_{full}, and f_{full}. In pattern A, all b-value more than or equal to 200 were used for the calculation, while some of the data with b-value of <200 were omitted. On the other hand, some of the data with b-value of ≥200 were omitted, while all b-values of <200 were used.

した結果を A 法 (A1, A2, A3, A4) とし, b 値 200 以上のデータのうちいくつかを省き, b 値 200 未満のデータはすべて用いて計算した結果を B 法 (B1, B2, B3, B4) とした. サンプリグに用いた b 値数は full の 16 個に対し, A1 : 11 個, A2 : 11 個, A3 : 11 個, A4 : 7 個, また B1 : 15 個, B2 : 15 個, B3 : 15 個, B4 : 14 個であった. これらのサンプリグパターンに対して, 10 回のスキャンから得られた ADC 値, D 値, D*値, f 値の平均値, 変動係数を比較した. また, 各サンプリグパターンにおける撮像時間を計算すると, b 値数 16 個の full が 4 分であったのに対し, 15 個が 15 秒短縮の 3 分 45 秒, 14 個が 30 秒短縮の 3 分 30 秒, 11 個が 1 分 15 秒短縮の 2 分 45 秒, 7 個では 1 分 45 秒となった.

結 果

1. 平均値の比較

Table 1 に算出結果の平均値を示す. full の平均値と比較したときに A 法, B 法で値に大差はなく, ADC 値, D 値はサンプリグデータ数やパターンに影響を受けていないという結果となった. また ADC の値は, D 値に比べて常に大きかった.

一方 D*値の平均値は, 理想値である D^*_{full} (10.10[mm²/s]) と比較した場合, A 法では D^*_{A1} (10.50[mm²/s]), D^*_{A2} (11.12[mm²/s]), D^*_{A3} (11.46[mm²/s]), B 法では D^*_{B1} (10.44[mm²/s]), D^*_{B2} (11.86[mm²/s]) が近い値として確認できたが, D^*_{A4} , D^*_{B3} , D^*_{B4} では高い値を示した (12.81~27.40 [mm²/s]). f 値の平均値は, A3 で 1.43 と f_{full} (0.06) と比較して大きく異なっていた.

2. 変動係数の比較

Table 2 に変動係数: CV の算出結果を示す. ADC 値の変動係数はサンプリグパターンによらず低い値を示していた. D 値の変動

Table 1. Mean Value Calculated with Fitting

	ADC	D	D*	f
full	0.69	0.65	10.10	0.06
Pattern A				
A1	0.69	0.65	10.50	0.06
A2	0.69	0.65	11.12	0.06
A3	0.67	0.63	11.46	1.43
A4	0.66	0.64	27.40	0.30
Pattern B				
B1	0.69	0.64	10.44	0.06
B2	0.69	0.65	11.86	0.05
B3	0.69	0.62	12.81	0.08
B4	0.69	0.62	12.91	0.08

The mean values of both pattern A and B were almost same as that of full. Mean of D* was high in D^*_{A4} , D^*_{B3} and D^*_{B4} , when compared with D^*_{full} . Mean of f_{A3} was obviously greater than the others including f_{full} .

Table 2. Coefficient of Variation (CV) of Diffusivity Values

	ADC	D	D*	f
full	0.02	0.04	0.56	0.38
Pattern A				
A1	0.02	0.04	0.60	0.38
A2	0.02	0.04	0.48	0.36
A3	0.02	0.05	1.40	0.60
A4	0.03	0.04	2.94	0.59
Pattern B				
B1	0.03	0.05	0.62	0.41
B2	0.02	0.03	0.58	0.30
B3	0.02	0.10	1.37	0.59
B4	0.03	0.10	1.29	0.60

When compared with full, CV was high in D_{B3} , D_{B4} , D^*_{A3} , D^*_{A4} , D^*_{B3} , and D^*_{B4} .

係数は D_{B3} , D_{B4} で 0.10 を示し, 他の方法 (0.03~0.05) に比べて高かった. D*値の変動係数は D^*_{full} (0.56) に対して D^*_{A1} (0.60), D^*_{A2} (0.48), D^*_{B1} (0.62), D^*_{B2} (0.58) が近い数値を示したが, D^*_{A3} (1.40), D^*_{A4} (2.94), D^*_{B3} (1.37), D^*_{B4} (1.29) は高い値を示した. f 値の

変動係数も同様に f_{A1} (0.38), f_{A2} (0.36), f_{B1} (0.41), f_{B2} (0.30) では, f_{full} (0.38) と近い数値であったが, f_{A3} (0.60), f_{A4} (0.59), B 法では f_{B3} (0.59), f_{B4} (0.60) で高い値を示した.

考 察

今回の計算結果の平均値と変動係数をまとめると A 法では A1 と A2 が, B 法では B1 と B2 が, 再現性が良好だったことになる. A 法の A1, A2 は A3, A4 に比べ b 値 50 以下の値を密にサンプリングしたものであり, また, B 法の B1, B2 が B3, B4 と異なるのは b 値 200 を含めてサンプリングした点である. すなわち再現性を良好に保つひとつの方法は b 値 50 以下を多くすること, b 値 200 を含めることであるといえる. 後者の点においては今回使用した計算アルゴリズムがまず b 値 ≥ 200 のデータで D 値を計算した後に, D*値と f 値を求めるという 2 段階のステップで行われているのが影響しているのかもしれない. つまり, 今回の b 値 200 が重要であるという結論は, この D 値を b 値 200 以上の値から求めるという今回の計算方法が影響していた可能性もある. 今後は, D 値を求めるときの b 値の閾値を変化させて検討してみる必要があるだろう.

Lemke A らは, 臨床現場では少なくとも 10 個以上の b 値収集が望ましいと報告している⁹⁾. b 値のサンプリング数から結果を観察してみると, パターン A は平均検討数 10 個, パターン B は平均検討数 14.75 個である. Table 1 の平均値でみると, f において A3, A4, D*において A4 が外れているものの, その他の値については ADC, D, D*, f でパターン A とパターン B に大きな変化はない. また Table 2 の CV でみてみると, D*, f の A3, A4, B3, B4 が外れているものの, やはりパターン A とパターン B に大きな変化はない. このことから 10 個以上の b 値をサンプルするのであれば, 10 個と 14.75 個では大きな変化がないといえ

る. また A4 では, 平均値, CV 値, 共に値は full から大きく外れており, Lemke A らと同様に 7 個のサンプリング数では不足であると言える. Lemke A らはまた, 低い b 値のサンプルが必要であるとも言っている. 今回我々の結果からは b 値 50 以下を密にサンプリングする必要があることがわかった. 例えば A2 や B1~B4 のように b 値 50 以下を 10 刻みでサンプリングしたなら, それだけで 6 個収集することとなる. b 値 1000 までの間にあと 4 個収集する, と考えると, やはり b 値収集数は 50 から 1000 までの間を 4 個以上, すなわち全体で 10 個以上サンプリングすることが望ましいといえる.

Table 2 をみると, ADC 値と D 値に比べて D*値と f 値の変動係数は明らかに大きいことが分かる. 原因の一つとして対象の灌流自体が時間によって一定していない可能性が考えられる. これは, functional MRI で機能領域の脳血流が増加することを考えれば容易に想像できる. また, 動脈系の循環が拍動流であることが原因になっている可能性も否定できない. 拍動流では拡張期と収縮期で血流の速度が大きく異なり, どちらの時相で画像が得られたかによって測定値が大きくばらつく可能性がある. その他, MR 信号の再現性も原因として考えられ, 磁化率効果による画像の歪みや位相ずれによる信号減衰低減などは一因となり得る. 画像歪みの低減には echo space を短くするなどの対応が考えられる¹²⁾. また, air と接する領域が多い臓器は磁化率の変化が大きく artifact の原因となり再現性にも影響があるであろう. 今回の検討で置いた ROI の位置は air の影響を受けにくい深部白質であったが, 頭部領域でも例えば, 鼻腔に接する下垂体などは air による磁化率の影響に注意が必要である. 加えて, 胸部や腹部領域にも, 肺や腸管の air による影響に注意しなければならない. 室らによれば, 伸縮や捻じれない単純な動きで, 対象物が capsule に含まれているような場合, ADC 値は臓器の

動きに影響を受けないという¹³⁾。しかし、早い動きにより鋭敏な低い b 値の画像では、わずかな体動で信号が減少する可能性は否定できない。

MR 信号自体の再現性はどの程度あるのかを明確にするため、 $b=0$ 画像の CV を計算してみた。その結果 10 回測定 of CV は 0.009 であった。このことから、10 回の測定で MR 信号の再現性は良好だったといえる。Lemke A らはまた、SNR が IVIM 測定にとって非常に重要であるとしている⁹⁾。小さい b 値での D^* 計算結果は雑音に影響されやすい部分であり、おのおのの b 値で得られた画像について SNR の測定を組織差分法で行った¹⁴⁾。10 回の全く同じ撮像方法で得られた画像を 2 枚ずつ組にして差分し、差分画像の脳実質内に ROI を設定し標準偏差を測定した。信号と雑音の比を計算し 5 つの組の平均を求めた。この時の雑音は ROI 内の標準偏差/ $\sqrt{2}$ 、ピクセル数は 7×7 とした。結果は以下のものであった； b 値 = 1000/800/400/200/150/100/90/80/70/60/50/40/30/20/10/0 (s/mm²) のとき、SNR = 0.8/1.3/3.9/7.6/6.5/14.1/10.3/10.0/12.0/13.1/13.9/11.8/4.4/4.2/5.6/4.3。 b 値が 1000 から小さくなるにしたがって SNR は上昇していたが、 b 値が 40 を境に b 値 30 以下では SNR が急激に低下した。低い b 値の SNR も低下はノイズ成分が多くなるということを示しており、これが D^* 値の CV が ADC 値や D 値と比較して相対的に大きかった理由の一つと考えることができる。今回の検討では限られた数のパターンを比較しただけであるため、最適なデータ収集法を確立するには至らなかった。より多くの撮像パターンを比較し、より短時間で撮像できる方法を模索する必要がある。また今後は多くの臨床例の解析を行い、解析結果の平均値の違いや変動係数がどの程度まで許容できるのかを考える必要もあると思われる。

結 論

IVIM イメージングの解析結果の再現性を確保するためには、 $b=50$ 以下のサンプル数を多くすることと $b=200$ の画像を得ることが必要である。

文 献

- 1) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Lavel-Jeantet M : MR imaging of intravoxel incoherent motions application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986 ; 161 : 401-407
- 2) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Audin ML, Vignaud J, Lavel-Jeantet M : Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 1988 ; 168 : 497-505
- 3) Tuner RT, Le Bihan D, Maier J, Vavrek R, Hedges LK, Pekar J : Echo-planar imaging of intravoxel incoherent motion. *Radiology* 1991 ; 177 : 407-414
- 4) Döpfert J, Lemke A, Weidner A, Schad LR : Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging. *Magn Reson Imaging* 2011 ; 29 : 1053-1058
- 5) Sigmund EE, Cho GY, Kim S, et al. : Intravoxel incoherent motion imaging of tumor microenvironment in locally advanced breast cancer. *Magn Reson Med* 2011 ; 65 : 1437-1447
- 6) Luciani A, Vignaud A, Cavet M, et al. : Liver cirrhosis intravoxel incoherent motion MR imaging pilot study. *Radiology* 2008 ; 249 : 891-899
- 7) Lemke A, Laun FB, Simon D, Stieltjes B, Schad LR : An *in vivo* verification of the intravoxel incoherent motion effect in diffusion-weighted imaging of the abdomen *Magn Reson Med* 2010 ; 64 : 1580-1585
- 8) Lemke A, Laun FB, Klauss M, Re TJ, Simon D, Delorme S, Schad LR, Stieltjes B : Differentiation of pancreas carcinoma from healthy pancreatic tissue using multiple b -values : comparison of apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion derived parameters. *Invest*

- Radiol 2009 ; 44 : 769-775
- 9) Lemke A, Stieltjes B, Schad LR, Laun FB : Toward an optimal distribution of b values for intravoxel incoherent motion imaging. Magn Reson Imaging. 2011 ; 29 : 766-776
 - 10) Koh DM, Collins DJ, Orton MR : Intravoxel incoherent motion in body diffusion-weighted MRI : reality and challenges. AJR Am J Roentgenol 2011 ; 196 : 1351-1361
 - 11) Chandarana H, Lee VS, Hecht E, Taouli B, Sigmund EE : Comparison of biexponential and monoexponential model of diffusion weighted imaging in evaluation of renal lesions : preliminary experience. Invest Radiol 2011 ; 46 : 285-291
 - 12) 小林正人 : 拡散強調画像の上手な使い方—設定編—. 日放技学誌 2008 ; 64 ; 7 : 862-871
 - 13) 室伊三男, 高原太郎, 堀江朋彦, 本田真俊, 神谷 陽, 奥村康裕, 花木 昭, 今井 裕 : 自由呼吸下一躯体部拡散強調画像における動きの影響について (動物ファントム実験). 日放技学誌 2005 ; 61 ; 11 : 1551-1558
 - 14) 小倉明夫, 宮地利明, 小林正人, 今井 広, 清水幸三, 土橋俊男, 土井 司, 町田好男 : 臨床 MR 画像における SNR 測定法に関する考察. 日放技学誌 2007 ; 63 ; 9 : 1099-1104

Selection of b-value Number and Pattern for Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) Imaging: Effect on Reproducibility

Junji HIROSE¹, Utaroh MOTOSUGI², Katsuhiro SANO²,
Ryoji AMEMIYA¹, Yoshioki YODA¹

¹*Yamanashi Koseiren Health Care Center
1-1-26 Iida, Kofu, Yamanashi 400-0035*

²*Department of Radiology, University of Yamanashi Hospital*

Background and purpose: Intravoxel incoherent motion (IVIM) imaging uses diffusion-weighted imaging (DWI) with several b-values to separately quantify true diffusion and perfusion. We examined how the number and pattern of b-value sampling affect diffusivity values calculated by IVIM imaging.

Materials and Methods: We used an IVIM model to obtain images of the brain of a healthy volunteer using 16 types of b-values, i.e. $b = 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 400, 600, 800, 1000$, to ascertain the molecular diffusion coefficient (D), perfusion related coefficient (D^*), and perfusion fraction (f) and a monoexponential model to calculate the conventional apparent diffusion coefficient (ADC). Scanning was repeated 10 times to calculate the mean and coefficient of variation (CV) of the diffusivity values. The diffusivity values calculated using all data of the 16 b-values was defined as the ideal value (Full: $ADC_{full}, D_{full}, D^*_{full}, f_{full}$). We compared the mean and CV of $ADC_{full}, D_{full}, D^*_{full}$, and f_{full} with the following results calculated using undersampling data: Group A1-A4, not using some of the images of b-values of < 200 ; Group B1-B4, not using some of the images of b-values of ≥ 200 .

Results: The mean ADC and D values did not differ among the groups. The mean D^* value of Group A4 (4 types of b-values of < 50 were sampled) and Group B3 and B4 (not including the image of b-value of 200) was obviously higher than those of the other Groups. The CV of the D value was higher in Groups B3 and B4 than in the other groups. The CV of the D^* value was high in Groups A3 and A4 (excluding all types of b-values of < 50), and B3 and B4. The CV of the f value was also high in Groups A3, A4, B3, and B4.

Conclusion: Acquiring images with types of b-value of < 50 and 200 are essential to maintain the reproducibility of the diffusivity values measurement by IVIM imaging.