

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和元年6月6日現在

機関番号：15401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19822

研究課題名(和文)全身循環モデルを用いたMR造影シミュレータ

研究課題名(英文)Contrast enhancement simulator for MRI using circulation model

研究代表者

檜垣 徹 (Toru, Higaki)

広島大学・医歯薬保健学研究科(医)・共同研究講座准教授

研究者番号：80611334

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：全身循環モデルを実装することで、造影MRIの造影効果をシミュレーションするソフトウェアを開発した。物理的なシミュレーションにより、全身の造影剤分布濃度を算出した。人血で希釈した造影剤サンプルをMR撮影することで、造影剤濃度分布とMR信号強度の変換テーブルを作成した。実際に造影MR検査を実施した患者の造影効果のデータと、同様の条件でシミュレーションにより得た造影効果のデータを比較した結果、精度良くシミュレーションできていることが確認できた。造影剤注入速度を変化させる実験においては、CTのヨード造影とMRのガドリニウム造影で造影効果を比較した結果、大きく異なる振る舞いをとることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造影剤を利用したComputed Tomography: CT検査や、Magnetic Resonance: MR検査は、画像上で臓器や病変のコントラストを高めることから、広く臨床で実施されている。造影剤の注入方法は検査目的や患者の条件によって最適化する必要があるが、このような検討は造影CTに対して主に行われてきた。本研究により開発したMR造影シミュレーションソフトウェアを用いることで、MRのガドリニウム造影剤の振る舞いやそこから得られる造影効果を明らかにすることが可能となる。患者ごとに最適な造影法を究明できることから、疾患の診断能を高めるなどの効果が期待される。

研究成果の概要(英文)：By implementing a whole-body circulation model, I developed software that simulates the contrast effect of contrast-enhanced MRI. Whole body contrast agent distribution concentration was calculated by physical simulation. By scanning the contrast agent samples diluted with human blood, the conversion table of contrast agent concentration and MR signal intensity was created. As a result of comparing the data of the contrast enhancement of the patient who actually conducted the contrast MR examination with the data of the contrast enhancement obtained by simulation under the same conditions, it was confirmed that the simulation could be performed with high accuracy. In experiments in which the contrast agent injection rate was changed, it was found that the contrast enhancement was compared between the iodine contrast agent (CT) and the gadolinium contrast agent (MR), and that the behavior was significantly different.

研究分野：医用画像工学

キーワード：ガドリニウム造影 MRI コンピュータシミュレーション

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

造影剤を利用した Computed Tomography: CT 検査や, Magnetic Resonance: MR 検査は, 画像上で臓器や病変のコントラストを高めることから, 広く臨床で実施されている. 一般的に, CT の場合はヨード造影剤, MR ではガドリニウム造影剤が用いられ, 静脈から注入し一定時間経過後に撮影が行われる. 注入された造影剤は血流により全身を循環するため, その体内分布は刻一刻と変化する. 診断に有用なコントラストを持つ造影画像を得るためには, 対象組織に造影剤が十分に分布しているタイミングで撮影することが重要であり, 造影剤の注入方法や撮影タイミングについての研究が広く行われている.

Bae らは, 体内に注入された CT 造影剤の分布をコンピュータ上でシミュレーションするために, 全身の臓器の血流速度や血液含有量を組み込んだ全身循環モデルを作成した[1]. この手法により, 造影剤の注入速度や撮影タイミング等による画像コントラストの変化をシミュレーションすることが可能となった.

このように, CT 造影検査に関する研究は盛んに行われている一方で, MR 造影検査に関する研究は少なく, 慣例的に CT 造影検査における現象論を MR にそのまま当てはめることが多かった. しかし, CT のヨード造影剤と MR のガドリニウム造影剤では物理特性や用量が異なり, CT 造影検査と同じ理論が MR 造影検査にはそのまま当てはまらないと考えられる.

2. 研究の目的

本研究課題では, MR 造影検査の理論を救命すべく, MR の造影シミュレーションソフトウェアを開発する. MR と CT で大きく異なる点は, 使用される造影剤の量および浸透圧である. CT の造影剤は一般的な検査で 100 ml 前後使用されるのに対し, MR の造影剤は 10 ml 程度しか使用されない. また, MR 造影剤の浸透圧比は製品によって 2~7 程度であり, CT の造影剤の浸透圧比 1~3 と比べて幅が広くその値も高い. 注入する造影剤量が少なくかつ浸透圧が高い場合, 相対的に浸透圧格差による拡散現象の影響が大きくなるため, CT におけるシミュレータでは無視していた現象が無視できなくなる. このことを踏まえ, 本研究課題では, MR 造影剤に特異的な現象を調査し, それらをシミュレーションソフトウェアとして実装することで, 精度の高い造影 MR 画像を生成することのできる手法を開発する.

3. 研究の方法

研究代表者が過去の研究で Bae らの手法[1]をもとに開発した全身循環シミュレータを用い, MR のガドリニウム造影剤のシミュレーションができるよう, 以下の改良および検証実験を行った.

(1) 物理モデルの実装

ガドリニウム造影剤の循環・拡散に関与すると考えられる浸透圧比や粘稠度について調査し, ソフトウェアに実装する.

(2) 造影剤濃度 - MR 信号値変換テーブルの作成

造影剤濃度と MR 信号値の関係を記述した変換テーブルを作成し, ソフトウェアに実装する.

(3) ユーザーインターフェースの実装

様々な条件の MR 造影シミュレーションを行い, 結果を確認するための GUI を実装する.

(4) 精度検証

シミュレーションにより得られた造影効果と, 実際の患者から取得した造影効果の情報と比較することで, シミュレーションソフトウェアの精度を調査する.

(5) ガドリニウム造影 MR とヨード造影 CT の比較

今回新たに開発した MR 造影シミュレーションソフトウェアと, 申請者が以前に開発した CT 造影シミュレーションソフトウェアを用い, 造影剤量や注入速度が造影効果に与える影響について, MR と CT の両方で比較する.

4. 研究成果

(1) 物理モデルの実装

マクロ環構造を持ち安全性が高いとされている 3 種類のガドリニウム造影剤(ガドピスト, プロハンス, マグネスコープ) および臨床的な有用性が高い肝特異性造影剤(プリモピスト)の計 4 剤について, ガドリニウム濃度, 粘稠度, 浸透圧を調査しシミュレーションソフトウェアの物理モデルとして実装した.

(2) 造影剤濃度 - MR 信号値変換テーブルの作成

4 種類の造影剤に関して, 人血を用いて 20 段階の濃度に希釈した造影剤のサンプルを作成した. それぞれのサンプルを 3 機種 of 3 テスラ MRI 装置を用いて T1 強調画像で撮影し, 造影剤濃度と MR 信号強度の関係を算出した. 撮影のパラメータとして, エコー時間 (TE) を 1.6, 2.0, 2.4, 2.8 ms に変化させながらデータを収集した. またフリップ角 (FA) を 10, 15, 20, 25 度の 4 段階に変化させながらデータを収集した. 1 例として図 1 に TE=1.6 ms, FA=15 deg で日立の装置で収集した造影剤濃度と MR 信号強度の関係を示す. 図 2 には, 今回開発した MR 造影シミュレーションソフトウェアを用いて算出した, 時間ごとの造影剤濃度の変化とそれに伴う MR 信号強度の変化を示す.

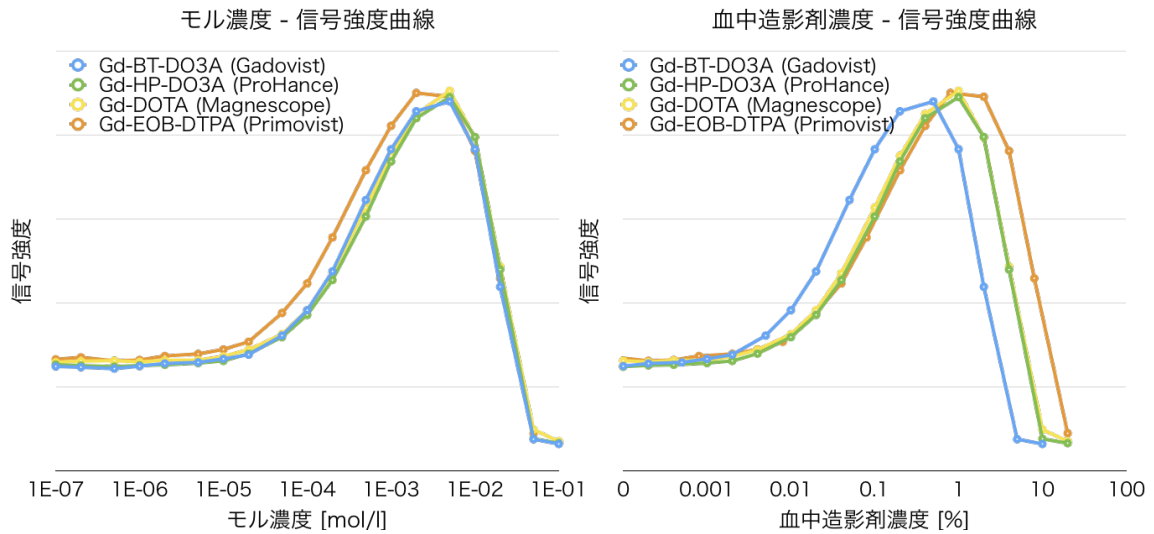


図 1: 造影剤濃度と MR 信号強度の関係 (日立 3T、TE=1.6 ms、FA=15 deg)

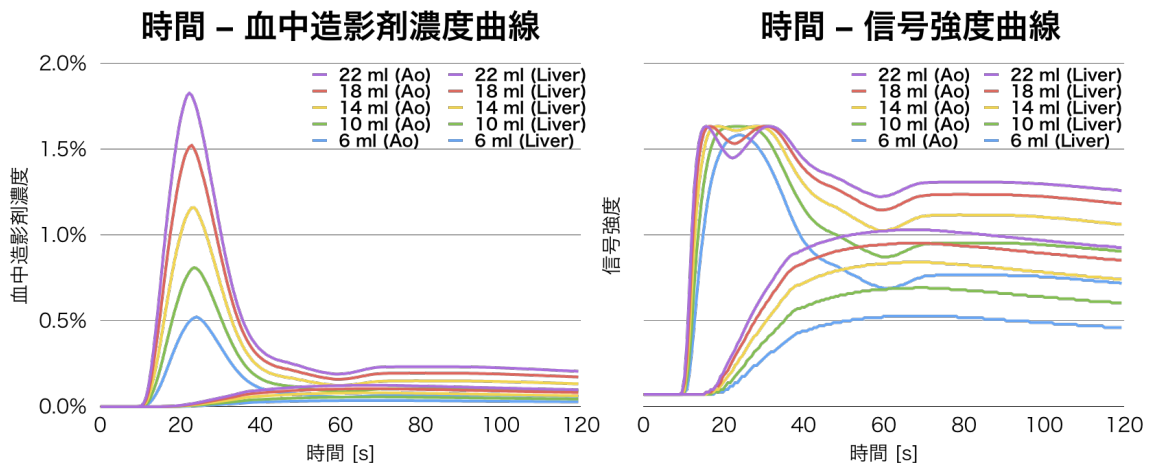


図 2: MR 造影シミュレーションソフトウェアを用いて算出した腹部大動脈と肝実質の時間-造影剤濃度曲線および時間-MR 信号濃度曲線

(3) ユーザーインターフェースの実装

図 3 に示すように、MR 造影シミュレーションソフトウェアの GUI を実装した。申請者が過去に開発した CT 造影シミュレーションソフトウェアをもとに、ガドリニウム造影に特異的な項目を追加した。

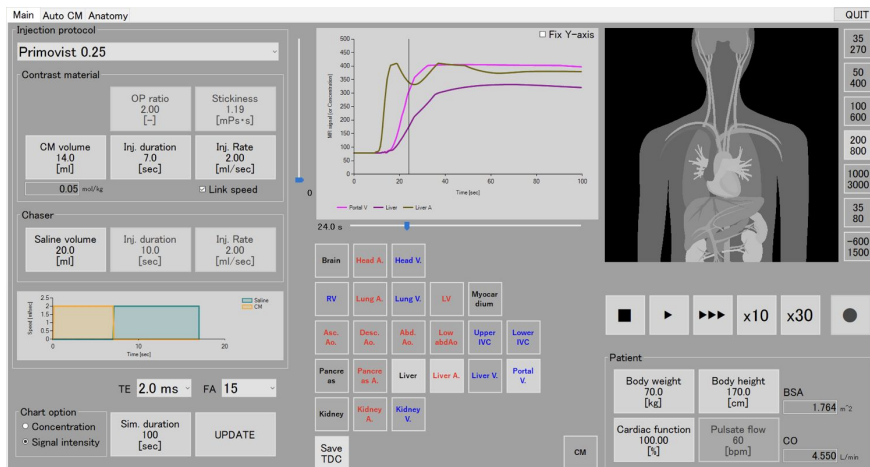


図 3: MR 造影シミュレーションソフトウェアの GUI

(4) 精度検証

開発したMR造影シミュレーションソフトウェアの精度を検証するため、造影MR検査を行った89名の患者の造影効果のデータと、シミュレーションの結果を比較した。造影剤が腹部臓器に到達する時刻、造影効果がピークとなる時刻、および造影効果の振幅比の3項目について、実際の検査とシミュレーションとで比較した。表1に示すように、シミュレーションにより得られた結果は患者データとよく一致することが確認できた。

表1: MR造影シミュレーションソフトウェアの精度検証

	患者データ (平均)	患者データ (95%CI)	シミュレーション (平均)
造影剤到達時刻[s]	12.7	12.1-13.3	12.2
造影剤ピーク時刻[s]	17.9	17.2-18.6	18.0
造影効果の振幅比	0.82	0.78-0.85	0.82

(5) ガドリニウム造影MRとヨード造影CTの比較

図4に、ヨード造影・ガドリニウム造影の比較の1例として、注入速度を変化させた場合の腹部大動脈の時間-造影効果曲線を示す。ヨード造影剤の場合、注入速度が遅くなるにつれてピーク造影効果が低くピーク時間が遅く変化するのに対し、ガドリニウム造影剤の場合には、ヨード造影剤ほどのダイナミックな変化が見られないことがわかる。これは注入する造影剤の量の違いや、濃度と信号値の関係性の違いから生じる現象と考えられ、ヨード造影剤の造影理論をそのままガドリニウム造影剤には当てはめられないことが明らかとなった。

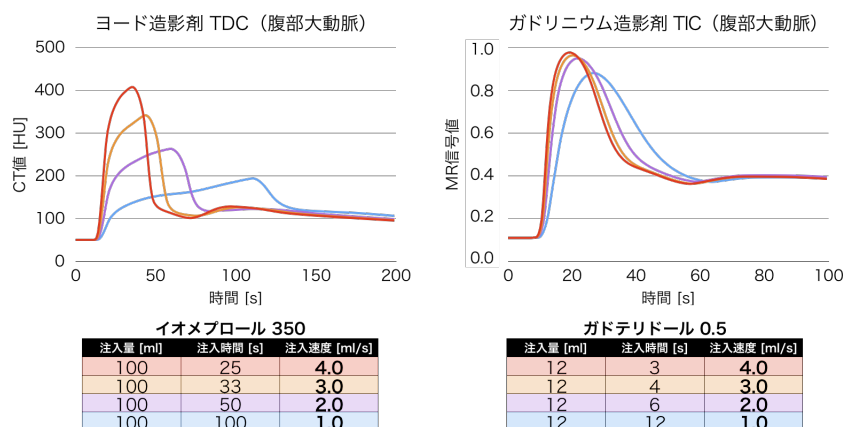


図4: 造影剤注入速度を変化させた時のヨード造影・ガドリニウム造影の比較

<引用文献>

[1] Bae, et al., "Aortic and Hepatic Contrast Medium Enhancement at CT Pt.1", Radiology, vol.207, pp.647-655, 1998.

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計1件)

[1] Higaki T, Nakaura T, Kidoh M, Yuki H, Yamashita Y, Nakamura Y, Tatsugami F, Baba Y, Ida M, Awai K. Effect of contrast material injection duration on arterial enhancement at CT in patients with various cardiac indices: Analysis using computer simulation. PLOS ONE. 2018; 13: e0191347. (査読あり)
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0191347>

[学会発表](計8件)

[1] 檜垣 徹. Contrast enhancement optimizer がもたらす造影プロトコルの個別化. 第78回日本医学放射線学会総会ランチョンセミナー21, 2019.4.13, 神奈川.

[2] Higaki T, Matsumoto Y, Masuda T, Nakamura Y, Tatsugami F, Awai K. Development a software which assists radiologists to determine optimal contrast material administration protocol at CT: Validation study using a computer simulation. RSNA2018. Chicago. 2018.11.25-30.

[3] Higaki T, Nakamura Y, Tatsugami F, Honda Y, Iida M, Awai K. Imaging Physiology of Contrast Agent: Difference in Pharmacokinetic and Signal Characteristics Between Gadolinium and Iodine Contrast Agent. RSNA2018. Chicago. 2018.11.25-30.

- [4] 檜垣徹. 循環動態シミュレータを用いたヨード・Gd 造影の最適化 . 第 77 回日本医学放射線学会総会ランチョンセミナー01, 2018.4.13, 神奈川 .
- [5] 檜垣徹. Essential Knowledge About Gadolinium Contrast Agents on Magnetic Resonance Imaging to Plan Optimal Contrast Enhancement Protocols: Graphic Demonstration Using a Computer Simulation. 造影剤を語る会 in Chicago. 2017.11.28, Chicago, USA.
- [6] Higaki T, Nakamura Y, Tatsugami F, Honda Y, Akiyama Y, Awai K. Essential Knowledge About Gadolinium Contrast Agents on Magnetic Resonance Imaging to Plan Optimal Contrast Enhancement Protocols: Graphic Demonstration Using a Computer Simulation. RSNA2017. Chicago. 2017.11.26-12.1.
- [7] 檜垣徹. コンピュータシミュレーションによる Gd 造影剤の体内動態解析, 第 45 回日本核磁気共鳴医学会大会 (ランチョンセミナー8), 2017.9.15, 栃木 .
- [8] Higaki T, Nakaura T, Kidoh M, Yuki H, Yamashita Y, Awai K, et al. Contrast material injection protocols at coronary CT angiography with short injection duration can yield sufficient arterial enhancement in wide range of cardiac output value: computer simulation study. RSNA2016. Chicago. 2016.11.27-12.2.

〔産業財産権〕

出願状況 (計 1 件)

名称: シミュレータ、該シミュレータを備える注入装置又は撮像システム、及びシミュレーションプログラム .

発明者: 檜垣徹, 中村優子, 粟井和夫, 他 .

権利者: 檜垣徹, 中村優子, 粟井和夫, 他 .

種類: 特許

番号: 2018-200816

出願年: 2018

国内外の別: 国内

6 . 研究組織

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 粟井 和夫

ローマ字氏名: AWAI, Kazuo

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。