

平成 21 年 5 月 29 日現在

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2006 ～ 2008
課題番号：18500351
研究課題名（和文） 磁気共鳴による集束超音波治療のためのホットスポット追尾自己参照式温度分布画像計測
研究課題名（英文） Target-tracking and self-referenced magnetic resonance thermometry for focused ultrasound treatment
研究代表者 黒田 輝（Kagayaki Kuroda） 東海大学・情報理工学部・准教授 研究者番号： 70205243

研究成果の概要：肝臓のように呼吸によって動く腹腔臓器に対する集束超音波治療とその際の非侵襲温度モニタリングを行なうために磁気共鳴画像化（MRI）を用いた方法を検討した。肝臓門脈の断面像の変位から肝組織の動き・変形を実測し、加温目標点を追尾する方法を提案した。複素磁気共鳴信号の位相から温度分布を求める際の、画像引き算過程を排除した方法（自己参照法）と組み合わせ、肝のMRIガイド下集束超音波治療の要素技術を確立した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
平成 19 年度	1,300,000	0	1,300,000
平成 20 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
平成 21 年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	630,000	4,030,000

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用生体工学・生体材料学

キーワード：(A)医用・生体画像，MRI，温度，集束超音波，自己参照

1. 研究開始当初の背景

研究開始当初（平成 19 年現在）は集束超音波治療が子宮筋腫の治療に使われ始めた頃である。悪性腫瘍などの占拠性疾患に対して、光、マイクロ波、ラジオ波、超音波などの波動と組織の相互作用による熱発生を応用した温熱療法は、メスなどの切断器具を用いる外科療法に比べて、低侵襲で組織温存性に優れる。これらの加温方法の中でも体内で超音波を集束させる方法（集束超音波治療、Focused Ultrasound Surgery, FUS）(1)は、加温が完全に非侵襲に行なえると同時に、治療部位に対する熱の局在性が高いという特徴を持つ。さらに超音波が電磁波と干渉しないことから、磁気共鳴画像化法（Magnetic Resonance Imaging, MRI）の温度分布画像化能

力及び軟部組織識別能力を組み合わせることができる。これらの点から MR ガイド下集束超音波治療(MR guided FUS)は特に注目を集めている。現在、MR ガイド下集束超音波治療において使われている温度分布画像化法は、研究代表者らが過去に提案した位相分布画像化法である。この方法は水の水素原子核（プロトン）の共鳴周波数が、温度上昇に伴う水素結合強度の減弱による電子雲中の誘導電流の活性化によって、低周波側にシフトしてゆく現象を利用している。周波数シフトは磁化の励起から信号観測までの遅れ時間（エコー時間）における位相変化として測定することができる。この位相変化は温度変化前後の複素磁気共鳴信号の位相を画素毎に引き算することによって得られるため、勾

配磁場エコー法などの高速なシーケンスで温度を画像化することができる。子宮筋腫などの高含水かつ体外から超音波を照射しやすい臓器に対しては、臨床で実用されている。

しかしながらこの方法では、加温前後の画素毎の位相の引き算を必要とするため、加温中の患者の随意動や臓器の呼吸性移動・変形、静磁場強度の変動などの影響を被る。集束超音波治療の適用範囲を広げ、より有用な治療法としてゆくためには、現在のMR温度計測法の持つこれらの問題点を解決することが鍵であった。

2. 研究の目的

上述のような背景を鑑みて、本研究では集束超音波を加温モダリティとして、それに特化してMRによる温度分布画像計測法の能力を格段に高めるための研究を展開した。すなわち呼吸性移動・変形を伴う肝臓を治療対象として、加温中の臓器の移動・変形に対して、加温目標点（ホットスポット）を追尾して撮像面を変化させると共に、その撮像面で捉えたホットスポット周辺の温度分布を、加温前の画像を参照することなしに画像化することを目指した。これらの要素技術の確立が本研究の目的である。

3. 研究の方法

目的の達成のために行なうべきことは主として(1)臓器の呼吸性移動・変形の解明、(2)k空間トラジェクトリの最適化、(3)加温目標（ホットスポット）位置の推定、(4)同予測、(5)自己参照型温度分布画像化法の最適化、ならびに(6)以上をまとめた加温目標点追尾型集束超音波システムの構築である。以下これらの詳細を述べる。

(1) 臓器の呼吸性移動・変形の解明

肝を対象として高速撮像法のひとつである TrueFISP (True Fast imaging with steady precession) を用いて様々の呼吸下で、呼吸トリガーからの遅れ時間を変えながら撮像を行い、臓器の外縁や内部の特徴点（血管断面・分岐点など）の変位を求め、動きパターンを抽出した。この際、肝の呼吸性移動は主として頭尾 (Superior-Inferior, SI) 方向であること考え、まず矢状面を撮像して門脈の断面をランドマークとして測定を行ない、その後面外運動の取り扱いを検討した。

(2) k空間トラジェクトリの最適化

上述の動きパターンを捉えるために最適な、k空間データの収集トラジェクトリを検討した。

(3) 加温目標位置の推定

2次元追尾の場合には(1)及び(2)の

結果から、目標物としては門脈像をとるのが有効であることがわかったので、矢状面を撮像して門脈の断面をランドマークとし、加温目標点を推定する方法を検討した。

次に面外運動への追従のための門脈の3次元樹状構造を術前撮像し、術中に得られた2次元画像における血管断面をランドマークとして樹状構造の変位・変形を知ることにより、加温目標点の3次元追尾を検討した。

(4) 加温目標位置の予測

加温目標点の決定から、その目標点への超音波焦点の移動のための遅れ時間を考慮して、事前に様々な呼吸下で撮像した目標血管の断面重心の分布パターンから、現在の血管重心分布パターンと最も近いものを探索し、遅れ時間における各血管重心の変位を推定した。

(5) 自己参照型温度分布画像化法の最適化

自己参照型温度分布画像化法は加温領域を包含するように設定した関心領域の複素信号分布と、その周囲の非加温領域における複素信号分布から複素有理多項式近似により求めた「加温前の」複素信号分布の位相差を求めることで、局所の温度分布を推定する方法である。本法を上述のように目標点追尾した上で適用した際の誤差を検討した。

4. 研究成果

(1) 臓器の呼吸性移動・変形の解明

肝臓内の門脈をランドマークとすれば、臓器の移動・変形量の測定、ならびに加温対象点の決定が可能であることを明らかにした。健常ボランティアに対して矢状面の撮像を行い、最低3本の静脈の断面の重心を求め、それらの位置を追尾した。この結果、表1・2に示すごとく肝の呼吸性移動は頭尾及び腹背方向に各々25mm及び6mm程度であるとともに、最大3mm程度の伸縮と、4°程度の回転をしていることがわかった (業績 J4, J6, C1, C4, C7-8, C10, C14-16)。

Table 1 Translational distance of the liver tissue obtained as displacements of the vessels of interest in the 3 data sets. The mean and standard deviation (SD) in each data set is those for different vessels in different respiratory cycles.

	SI direction		AP	
	Mean±SD	Maximum	Average±SD	Maximum
Set #1	15.38±2.11	19.05	2.39±1.19	4.65
#2	15.10±1.94	17.83	2.17±0.77	3.99
#3	24.01±0.91	25.50	3.10±1.43	6.03

Table 2 Deformations in the liver tissue obtained as the distances between two arbitrary pair of vessels of interest in the 3 data sets.

	SI		AP		Distance	
	Mean±SD	Maximum	Average±SD	Maximum	Average±SD	Maximum
Set #1	0.56±0.39	2.93	0.41±0.22	2.01	0.80±0.34	2.96
#2	0.85±0.28	3.09	0.47±0.17	1.95	1.05±0.21	3.51
#3	0.78±0.11	3.70	0.86±0.42	5.60	1.29±0.40	5.63
Overall	0.72±0.32	3.70	0.57±0.35	5.60	1.03±0.38	5.63

(2) k 空間トラジェクトリの最適化

最近のマルチコイル同時受信による撮像の高速化から平面状の撮像トラジェクトリでも 200ms/枚以上の撮像ができ、呼吸性移動に対する追尾能力を有していることが分かった。したがって以下では最も簡潔な平面状のトラジェクトリを使用した。(業績 J4, J6)

(3) 加温目標位置の推定

下図には3つの門脈断面の重心位置から加温目標点を決定する方法を示す。この方法では変位・変形前後に、ランドマークである3つの血管と加温目標点が形成する3角形群に対して下式のような相似性が成立することとした。

$$\angle'_{124} = \frac{\angle_{124} \cdot \angle'_{123}}{\angle_{123}} \quad (1)$$

$$d'_{24} = d_{24} \left(\frac{\angle_{324}}{\angle_{123}} \cdot \frac{d'_{12}}{d_{12}} + \frac{\angle_{124}}{\angle_{123}} \cdot \frac{d'_{23}}{d_{23}} \right) \quad (2)$$

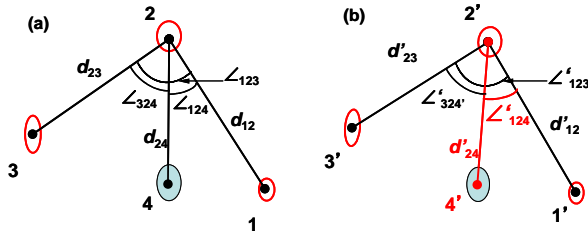


Fig. 1 Schematic diagrams of the criteria for determining the target position from the gravity points of the vessels before (a) and after (b) displacement. The relative positional relationships between the vessels and the target were maintained like those in an elastic four-node mesh. Values of d'_{24} and \angle'_{124} were determined by Eq. (1) in the text.

この加温目標点追尾法の有用性を健常ボランティアによる実験で検証した。静脈重心

Table 3 Errors in the target estimation obtained as the gaps between the actual position of the gravity points of the target-mimicking vessels and the estimated positions.

	SI direction		AP	
	Mean ± SD	Maximum	Average ± SD	Maximum
Set #1	3.02 ± 1.11	5.51	1.90 ± 0.83	3.83
#2	2.43 ± 0.79	4.70	1.93 ± 0.99	4.52
#3	3.15 ± 1.06	4.91	3.30 ± 1.09	6.17

位置から加温目標点を決定した場合の誤差が±2mm程度であることが明らかになった。

(業績 J4, J6, C1, C4, C7-8, C10, C14-16).

さらに臓器の面外運動への対応として Balanced SSFP 法により門脈血管構造の3次元分布を撮像した。血管分岐点付近に着目し、局所組織の圧縮・変形が無視できると仮定した上で、矢状面における分岐点付近の血管断面重心の変位が、組織の左右方向への移動に依るものとして動きを Fig. 2 ならびに次式に示すような方法で定量した。

$$D = d'_b - d_b \quad (3)$$

$$d'_b = \frac{d'_{12}}{d_{12}} \cdot d_b \quad (4)$$

本法の有用性を示すため 1.5T-MRI を用い、人工血管モデルならびに健常ボランティア実験を行なった。これらの結果、Fig. 3 に示すように面外運動を定量することができると共に、加温目標位置の3次元追尾が可能であることが示された(業績 C20)。

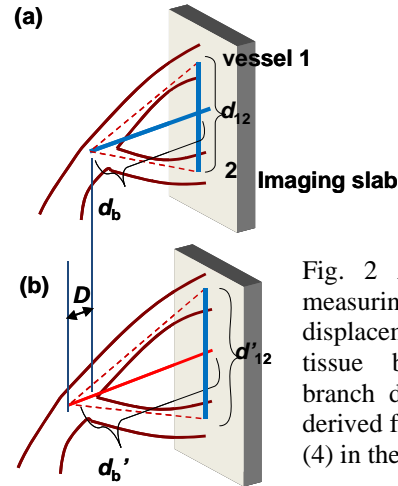


Fig. 2 A strategy for measuring through-plane displacement of the tissue based on the branch displacement, D derived from Eq. (3) and (4) in the text.

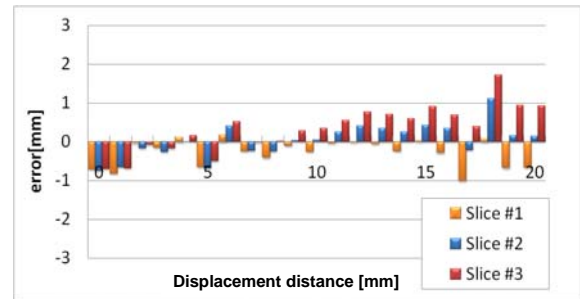


Fig. 3 Errors between the estimated and the actual distances of the branch point from the mid-plane of the imaging slab.

(4) 加温目標位置の予測

加温前に被験者の肝臓の動きを様々な呼吸周期・深度において数分間撮像し、画像セットを得た。ある時点における3つ以上の血管重心から加温目標点を求めると同時に、それら血管の相対位置と最も近い血管分布を有した画像を画像セットから検索し、その後の血管の動きは画像セットにおける当該画像の後の画像における動きと類似すると考えて、1.2秒先までの動きを予測した。3名の健常ボランティアに対して、実験を行なった結果、予測誤差は1-3mmであることがわかった。このことは加温目標点追尾から集束超音波加温装置の焦点位置移動までに時間遅れが存在してもそれを補償しうることを意味した(業績 C15-16)。

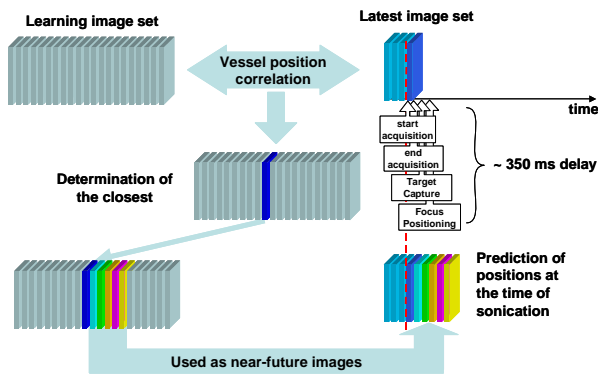


Fig. 4 Method for predicting near-future position of the target point.

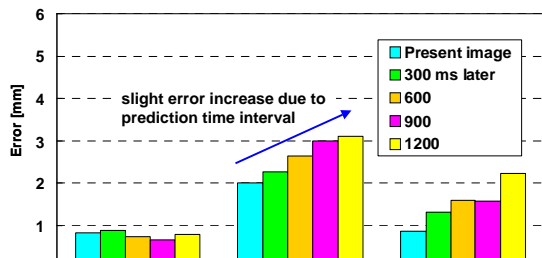


Fig. 5 Errors between the actual and predicted positions of the gravity points of the cross-sectional contours of the target-mimicking vessels.

(5) 自己参照型温度分布画像化法の最適化

加温前の参照画像を必要としない自己参照型温度分布画像化法に関する詳細な検討を行い、加温点を含む関心領域及び関心領域内の加温前信号分布を推定するための領域の大きさと数の最適値、推定に用いる信号の最適属性、信号分布のモデル関数(有理式)の最適次数などを決定する指針を得た。その指針を適用することによって、参照画像を使用した場合と同等の温度分布計測能力を有することを明らかにした(業績論文 P1, J1, J3, J6, C1-2, C5, C11-12, C16)。

さらに上述のように加温目標点追尾を行

ったうえで集束超音波加温を行なった際の温度上昇を、完全な息止めならびに自由呼吸下で追尾を行なわない場合と比較するため、生体熱伝導方程式に肝臓の熱力学的定数ならびに血流量を与え、集束超音波を熱源としたときのシミュレーションを行なった。結果を下図に示す(業績 J6, C1, C6-7, C11-12, 14)。

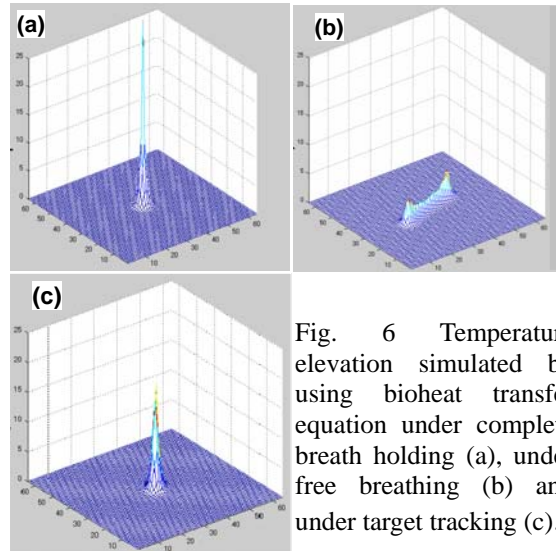


Fig. 6 Temperature elevation simulated by using bioheat transfer equation under complete breath holding (a), under free breathing (b) and under target tracking (c).

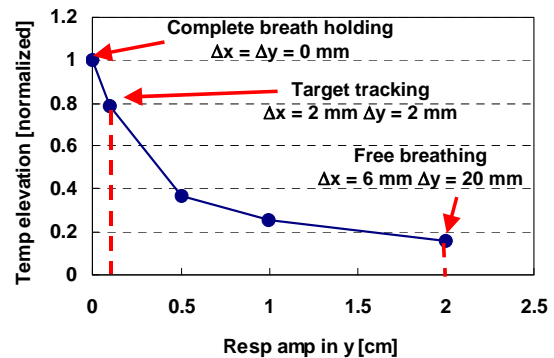


Fig. 7 Decay of the temperature elevation as a function of the amplitude of target motion. Values were derived from the series of the simulation results, a few of which (annotated in the graph) are depicted in Fig. 6.

(6) まとめと今後の課題

以上の研究により呼吸性移動をする肝臓の動き・変形のトラッキングならびに温度分布画像化の要素技術が確立でき、ほぼ所期の目標を達成した。研究実施中に挙げていた、血管像の抽出と温度分布の交互撮像を行なうシーケンスの開発については、本研究完了際に、Balanced SSFPにおけるエコーシフトを利用することでシーケンスの切り替えが必要なくなることに気がついた。このため、両者を交互撮像するシーケンスの開発からエコーシフトした Balanced SSFP の開発に切

り替えた。施設におけるシーケンスコンパイル環境も整ったため、まもなくこのシーケンスの試験を行う予定である。

また本研究の派生・応用として乳がん集束超音波治療で問題となる脂肪温度計測技術を検討した。ウシならびにブタ摘出脂肪の脂肪酸成分を ¹H-NMR 分光器により分離検出し、プロトン共鳴周波数、振幅、T1、T2 の温度依存性を調べた。脂肪酸成分のうち、最も大きなメチレン信号における T1 及び T2 の温度係数が、同じく 2 番目に大きなメチル信号のそれらと著しく異なる (T1、T2 共に約半分程度) であることを見出し温度分布定量画像化のためにはメチレン信号の分離抽出が有用であることが分かった。このことに着目し乳房の温度計測を目指した研究は 2009 年度科学研究費補助金の課題として採択頂いた。今後はこの研究も力を入れて行ない、MR による温度分布画像化法をさらに実用性の高いものにしてゆく所存である。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 6 件)

(J1) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Suzuki K, Matsuoka Y, Keserci B. Optimization of Self-reference Thermometry using Complex Field Estimation. Magn Reson Med 2006;56(4):835-843.

(J2) Keserci B, Kokuryo D, Suzuki K, Kumamoto E, Okada A, Khankan AA, Kuroda K. Quasi Real-Time Feedback Control System for Liver Thermal Ablations based upon Self-Referenced Temperature Imaging. Eur J Radiol 2006;59(2):175-182.

(J3) 国領大介, 貝原俊也, 熊本悦子, 藤井進, 岡田篤哉, Bilgin Keserci, 黒田 輝. 自己参照法による温度分布画像化における信号処理. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2007;27(1):1-12.

(J4) 国領大介, 貝原俊也, 熊本悦子, 藤井進, 黒田輝. 腹腔臓器のMRガイド下集束超音波治療のための温度分布ならびに臓器移動・変形量の計測. 神戸大学大学院自然科学研究科紀要 2007;25-B:11-20.

(J5) Kuroda K. Role of Magnetic Resonance Imaging in Guiding Thermal Therapies: A Brief Technical Review. Therm Med 2007;23(2):71-84.

(J6) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Rojas J, Okada A, Murakami T. A Target Tracking Technique for Use with Noninvasive Magnetic Resonance Self-reference Thermometry with

Focused Ultrasound Surgery. Thermal Medicine 2007;23(4):181-193.

[学会発表] (計 20 件)

(C1) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Jonathan R, Keserci B, Okada A. MR Thermometry for Focused Ultrasound Surgery. Proc 4th Asian Congress of Hyperthermic Oncology (ACHO) and 23th Japanese Congress of Hyperthermic Oncology (JSHO), Nara, Jpn J Hyperthermic Oncol 2006:p 38.

(C2) Kokuryo D, Kuroda K, Kumamoto E, Keserci B, Okada A, Kaihara T, Fujii S. Optimization of the Self-reference Thermometry using Isolated Regions for Complex Signal Estimation. Proc 14th Annual Meeting ISMRM, Seattle 2006:p 198.

(C3) Keserci B, Kumamoto E, Kuroda K. An Electromagnetic Model for Cool-tip RF Needle Artifacts in Magnetic Resonance Imaging. Proc 14th Annual Meeting ISMRM 2006, Seattle 2006:p 141

(C4) 国領大介, 黒田 輝, Keserci B, 岡田篤哉, 熊本悦子, 藤井進, 貝原俊也. 血管マーカを用いた肝臓の呼吸性移動・変形解析. 第34回日本磁気共鳴医学会大会 (2006/9/14-16, つくば国際会議場, 茨城県つくば市) 講演抄録集, 日本磁気共鳴医学会雑誌 2006;Suppl 26:p.327.

(C5) 黒田 輝 国領大介, Keserci B, 岡田篤哉, 熊本悦子. MRIによる生体内温度分布の非侵襲画像化: 腹腔臓器を対象とした治療部位追尾と自己参照型温度分布画像化 (招待講演). 第33回日本低温医学会総会, 東京 2006;p 88.

(C6) Kuroda K. Technical Developments for Interventional MR. Proc Joint JSPS-SNSF Seminar on Computer-Aided Surgery 2007:65-66.

(C7) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Jonathan R, Keserci B, Murakami T, Okada A. Motion analysis and target tracking for focused ultrasound surgery of liver using magnetic resonance filtered venography. Proc The 19th International Conference of Society for Medical Innovation and Technology (SMIT) 2007:p. 270.

(C8) Kokuryo D, Kaihara T, Kumamoto E, Fujii S, Kuroda K. A Method for Target Tracking in Focused Ultrasound Surgery of Liver using Magnetic Resonance Filtered Venography. Proc 29th Annual Int Conf IEEE EMBS, Lyon 2007:2614-2617.

(C9) 黒田輝, ロハス・ジョナタン, 国領大介, 熊本悦子. 脂質MR信号の温度依存性に関する基礎検討. 第35回日本磁気共鳴医学会大会 (2007/9/27-29, 神戸ポートピアホテル, 神戸市中央区) 講演抄録集, 日本磁気共鳴医学会雑誌 2007;27 suppl:440.

(C10) 国領大介, 黒田 輝, Bilgin Keserci, 岡田篤哉, 藤井進, 熊本悦子, 貝原俊也. 腹腔臓器に対するMRガイド下集束超音波治療のための照射位置推定の検討. 第 35 回日本磁気共鳴医学会大会 (2007/9/27-29, 神戸ポートピアホテル, 神戸市中央区) 講演抄録集, 日本磁気共鳴医学会雑誌 2007;27 suppl:430.

(C11) 黒田 輝, 国領大介, 熊本悦子, ロハスジョナタン, ビルギン ケセルジ, 岡田篤哉, 村上卓道. 集束超音波治療のための磁気共鳴による非侵襲・自己参照型温度分布画像化法. 日本ハイパーサーミア学会第 24 回大会 (2007/9/14-15, 前橋テルサ, 群馬県前橋市) 抄録集, Thermal Medicine 2007;23 suppl:68.

(C12) 黒田 輝, 国領大介, 熊本悦子, ロハスジョナタン, 岡田篤哉, 村上卓道. 磁気共鳴による非侵襲・自己参照型温度分布画像化法の実用化. 日本ハイパーサーミア学会第 24 回大会 (2007/9/14-15, 前橋テルサ, 群馬県前橋市) 抄録集, Thermal Medicine 2007;23 suppl:101.

(C13) Kuroda K, Obara M, Caeteren Marc Van. Effect of different fatty acid components in imaging temperature of adipose tissues. Proc 1st MRgFUS International Symposium 2008.

(C14) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Okada A, Murakami T. Target-Tracking Thermometry for Focused Ultrasound Therapy of Liver based on Filtered Venography and Self-reference Techniques. Proc 10th International Congress on Hyperthermic Oncology 2008;1:29.

(C15) Kokuryo D, Kumamoto E, Okada A, Murakami T, Fujii S, Kaihara T, Kuroda K. Hot Spot Tracking for Focused Ultrasound Surgery of Liver Using Filtered Venography. Proc 16 th Annual Meeting ISMRM, Toronto 2008:p. 1229.

(C16) Kuroda K, Kokuryo D, Kumamoto E, Okada A, Murakami T, Moving-organ Thermal MRI for Liver FUS based on Filtered Venography and Self-reference Techniques, Insightec-BWH/HMS Symposium on, Focused Ultrasound in Moving Organs, 2008.

(C17) 黒田 輝, 小原 真, Caeteren MV. 脂質各成分の緩和時間の温度依存性とその温度分布画像化への応用. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2008;28 Supplement:240.

(C18) 黒田 輝, 小原 真, Caeteren MV. 磁気共鳴を用いた非侵襲温度分布画像計測の高度化: 乳がん治療モニタのための脂肪温度計測法の検討. Thermal Medicine 2008;24 Supplement:56.

(C19) 黒田 輝. MRIによる生体内温度分布の非侵襲画像計測. 第 126 回 温度計測部会講演会—健康・安全・衛生に役立つ温度計測—資料 2008:p 13.

(C20) Kumamoto E, Takao Y, Kokuryo D, Okada

A, Murakami T, Kaihara T, Kuroda K. Three Dimensional Liver Motion Tracking Based on Vessel Structure Information for MRgFUS. Proc 17th Annual Meeting ISMRM, Honolulu 2009:p. 3293.

〔図書〕 (計 3 件)

(B1) 黒田 輝. 第 1 章 MRIを用いる形態, 機能, 代謝の可視化, 第 10 節 MRI法の新しい展開, 4. 温度の可視化, MRIによる体内温度分布の非侵襲画像化技術. In: 小川誠二 上, editor. 非侵襲・可視化技術ハンドブック—ナノ・バイオ・医療から情報システムまで—. 東京: エヌ・ディー・エス; 2007. p. 148-150.

(B2) 黒田 輝. 15.1.6 非侵襲温度計測を基にした熱物性計測: 核磁気共鳴を応用した非侵襲温度計測, 15.1 生体物質, C. 15 生体・バイオ・医学. In: 日本熱物性学会, editor. 新編熱物性ハンドブック. 東京: 養賢堂; 2008 年 4 月. p. 590-593.

(B3) 黒田 輝. 第 4 章 11 節 非侵襲的测温技術 (MRI・超音波・電磁波). In: 日本ハイパーサーミア学会, editor. ハイパーサーミアがん温熱療法ガイドブック. 東京: 神陵文庫; 2008 年 5 月.

〔産業財産権〕

○取得状況 (計 1 件)

(P1) Kuroda K, Self-referencing/Motion-tracking noninvasive internal temperature distribution measurement method and apparatus using magnetic resonance tomographic imaging technique, US Patent, US 7,505,805B2, 3/17/2009.

6. 研究組織

(1)研究代表者

・東海大学情報理工学部・准教授
黒田 輝 (研究者番号: 70205243)

(2)研究分担者

(該当なし)

(3)連携研究者

・近畿大学医学部・教授
村上 卓道 (研究者番号: 20252653)
・神戸大学情報教育センター・准教授
熊本 悦子 (研究者番号: 00221383)