

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2021

課題番号：18K07663

研究課題名(和文) IVIMイメージングによる人組織血液酸素飽和度の定量

研究課題名(英文) Estimation of human blood oxygenation using IVIM imaging.

研究代表者

田村 元 (TAMURA, Hajime)

東北大学・医学系研究科・名誉教授

研究者番号：20333817

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：MRI 拡散強調画像を用いて、体内の血流や酸素代謝を評価できないかを検討した。基礎的な研究として、体内の血流を模した新しいファントム(MRI用の実験装置)を世界で初めて作成することができた。人を対象にした研究では、関連する脳や腎の拡散画像データの性質を明らかにした。血液の酸素飽和度は、まだ確実に得られると言える段階ではないが、データのノイズの影響を抑えるために複数の撮像条件を工夫して組み合わせることが必要と考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

虚血性疾患や腫瘍性疾患の診断や治療において、体内の血流や酸素代謝の評価が有用である。そのためには、これまで、放射性同位元素や造影剤の体内注入が必要とされてきた。この研究では、薬剤注入をせずに、MRI 拡散強調画像を用いて、それらを評価できないかを検討した。基礎的な研究として、体内の血流を模した新しいファントム(MRI用の実験装置)を作成することができた。今後のMRI診断の基礎として利用されることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We investigated whether blood flow and oxygen metabolism in the body could be evaluated using MRI diffusion-weighted images. As basic research, we designed a 3-dimensional unicursal channel phantom to simulate small vessels and obtained diffusion-weighted images with varying infusion rate of water. The signal intensities were compared with theoretical data by numerical computation. Our model may allow for understanding the behavior of IVIM images under various flow conditions and evaluating performance of MRI platforms.

Human studies revealed the nature of the brain and kidney diffusion image data. Although it cannot be said that the oxygen saturation of blood can be surely obtained, suppression of the influence of data noise may be necessary with carefully combining multiple imaging conditions.

研究分野：放射線医学

キーワード：微小流体ファントム 拡散係数 緩和時間 腎機能 拡散強調画像 MRI 酸素代謝 緩和時間

1. 研究開始当初の背景

(1) MRI を用いた血流量、酸素代謝の定量評価:

虚血性疾患や腫瘍性疾患において、治療方針の決定、治療効果判定、予後の推測に組織局所血流量や酸素代謝の評価が有用である。その評価には従来放射性同位元素の投与を行う核医学的手法が用いられてきたが、近年 MRI 技術の進歩により、造影 MRI 灌流画像や、造影剤を用いずに血流評価のできる MRI スピンラベル法が、(定量性に問題が残るが) 臨床的に使用可能となってきた。しかし、MRI を用いた酸素代謝の定量評価について、これまで様々な方法が提案されているが、煩雑な手順や特殊な撮像シーケンスを必要とするなど、いずれにも難点があり、未だ臨床 MRI 検査で広く用いられるような技術にはなっていない。「MRI を用いて簡便に局所酸素代謝を評価する方法はないだろうか」、その開発は長年の懸案となっている。今回新たに考案された方法はその目的にかなうであろうか?

(2) IVIM (intravoxel incoherent motion) イメージングとその特徴:

IVIM イメージングは、画像ボクセル内に含まれる毛細血管全体を、ランダムな方向に折れ曲がりながら走行する管の集合と考え、拡散強調画像を利用してその中を流れる血液を検出するというものである[Le Bihan, et al. Radiology 1988;168:497]。IVIM の利点は (造影剤が不要であることのほか)、組織灌流責任動脈上流からの造影剤あるいはスピンの流入を見る必要が無く、局所の画像のみで血流の情報 (血管床の体積である血流量および血流速度など) が得られることである。IVIM の欠点は、信号全体に占める血流情報の割合が小さいため、その信号雑音比が小さいことで、血管床体積の小さい組織では血流情報の検出が困難となる。

(3) IVIM イメージングの新たな可能性=局所血液酸素飽和度の測定:

IVIM イメージングでは、拡散強調画像の強調の程度を規定する b 値の変化に応じた信号強度の変化を計測し血流情報を得ることができる。このとき、組織や血液の緩和時間が信号強度に影響を与えることが知られているが、その影響はあまり重視されてこなかった。

しかし、これを逆に利用すれば、エコー時間 TE を変えて撮像することにより血液の緩和時間を推定できることが期待される。血液の緩和時間は、血液の酸素飽和度と強い関連があることが知られている[Lu H, et al. (2012) Magn Reson Med 67:42]。血液の緩和時間 T_2 とヘマトクリットが分かれば、その酸素飽和度を推定することができる

2. 研究の目的

IVIM イメージングを利用した脳血流量や血液酸素飽和度測定法の実用化・最適化を目標に、信号強度モデル計算、ファントムや健常ボランティアを対象にした基礎研究を行う。さらに、IVIM イメージングの臨床応用が期待されている虚血性疾患(特に脳と腎臓の動脈狭窄例)および腫瘍性病変(食道癌)において、基礎研究の結果を適用し、脳虚血性疾患ではゴールドスタンダードである核医学的手法 ^{15}O -PET と比較検証し、腎動脈狭窄例と食道癌症例では臨床像と比較し、その有用性を検討する。

3. 研究の方法

本研究は関係施設の倫理規定に従って行われた。

(1) IVIM イメージング法の精度の検討 (in silico)

モデル計算：血管と周囲組織からなる複数のコンパートメントモデルを構築し、雑音を加えた計算機シミュレーションにより、様々な組織パラメータ（血液量、血流速度、緩和時間、拡散係数、拡散尖度）や撮像条件（ b 値、TR、TE など）で得られる信号強度を計算し、それを非線形最小 2 乗法により解析した場合に得られる血流情報（血液量、拡散係数、緩和時間）の信頼性を求めた。この研究に基づき、臨床用に最適な撮像法と画像解析法を決定した。オフラインのワークステーションと市販のソフト（Mathematica、Wolfram 社）を用いた。

(2) 流体ファントムによる検証

PDMS を用いて血管網を模したファントムを作成し（図 1）、MRI 用の液体注入装置を用いて、図 2 に示すように設置し、流路に水を流しながら東北大学病院 MRI 装置を用いて撮像した。流路内の信号のみを取り出して測定し拡散係数を得た場合（これが Ground truth に相当する）と、ファントム外の液体（PVA gel）を含めた信号強度を測定して IVIM 解析をし、拡散係数を得た場合とを比較することにより、IVIM 解析結果の妥当性を検討した。

図 1 流路の様子

Phantom: Unicursally connected curved channel (200 μm in width and 400 μm in depth) consisted of 5 layers was designed and fabricated from PDMS by means of photolithography and soft lithography.

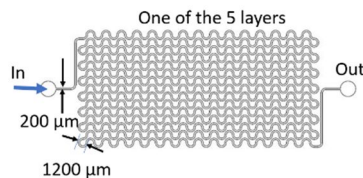
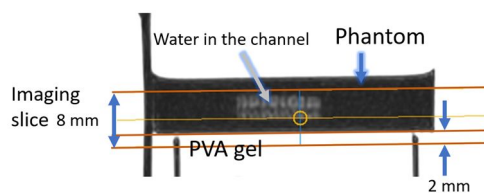


図 2 流路に垂直な断面



(3) 健常ボランティアを対象とした検証

臨床 3T MRI 装置を用い、健常ボランティア 8 名を対象に脳を撮像した。 $b = 0, 50, 100, 200, 600, 1000 \text{ s/mm}^2$ 、TE = 64 ms、画素数 64、FOV = 230 mm、厚さ 6 mm のスライス 14 枚（間隔 3 mm）。通常の spin - echo (SE) -EPI (TR=3000 ms、20 回繰返し) と脳脊髄液抑制のため FLAIR-EPI (TR/TI = 8000/2450 ms、5 回繰返し) とを撮像した。Bootstrap 法を用い、通常の IVIM では 20 個のデータから、1, 2, 4, 6, 8, 10, 20 個を重複を許して選んだ 100 回分、FLAIR -IVIM では 5 個のデータから、1 - 5 個を重複を許して選んだ 100 回分のデータを作成した。通常の IVIM モデルに組織拡散尖度(K)を加えた： $(M_b \exp[-bD^*] + M_t \exp[-bD + Kb^2D^2/6])$ 。ここで示されている 5 個のパラメータ（血液成分 M_b 、血流による疑似拡散係数 D^* 、血管外組

織成分 M_v 、組織の拡散係数 D 、 K を推定し、その変動係数 (CV) も計算した。SE-DWI の信号強度と、 $K > 0.9$ という条件を仮定して、白質領域を決めた。残りを皮質とした。画像の中心を原点とし、左真横から 30 度ごとに扇状の 12 領域をとった。その他に、左右の基底核域に関心領域を取った。 M_b について、領域ごとに、一定の CV を得るためには何回加算すれば良いか計算した。

臨床 3T MRI 装置を用い、健常ボランティア 20 名を対象に腎臓を撮像した。これまでの研究で、健常腎では、飲水により腎の組織酸素飽和度が上昇することが知られているので、飲水負荷 (20 ml/kg) の前後で撮像して IVIM による酸素飽和度測定の妥当性を検証した。

(4) 虚血性および腫瘍性疾患における臨床研究

前向き研究として、ルーチンの臨床 MRI 形態画像撮影に加え上記の方法 1 で最適化し定量可能となった撮像法・解析法を施行し、その妥当性、有用性を検討した。具体的には、 ^{15}O -PET 検査が施行されている数少ない医療施設の一つである秋田県立脳血管研究センターにて、一側内頸動脈高度狭窄例 9 例に適用し、核医学的手法 ^{15}O による PET 検査で得られる脳組織酸素代謝量と比較した。一側腎動脈高度狭窄 14 例に適用し、臨床的に得られる血流・代謝評価と比較した。食道癌症例 26 例を撮像した。

4. 研究成果

(1) IVIM イメージング法の精度の検討 (in silico)

脳の場合、臨床的に許される時間を考慮した撮像条件として、 b 値が 6 点の 10 (20), 30, 200, 300, 800, 1400 s/mm² とした場合に得られるパラメータの精度・確度が最も良くなる結果となった。

(2) 流体ファントムによる検証

流路外の信号を含めた信号強度から得られる拡散係数は、流路内の信号のみを取り出して測定して得られる拡散係数より大きくなる傾向を示した。また、血液量に相当する f は、小さくなる傾向を示した。今後さらに測定を積み重ねる必要がある。

(3) 健常ボランティアを対象とした検証

脳

脳血液量に相当する $f = M_b / [M_b + M_v]$ について、SE-DWI では 20 回加算しても、白質や前頭部の大部分で変動係数 CV = 0.3 を得る事が困難であった。FLAIR-DWI では 4 回加算すると、白質や前頭部の一部を除き CV = 0.3 を得ることができた(図 4、5)。

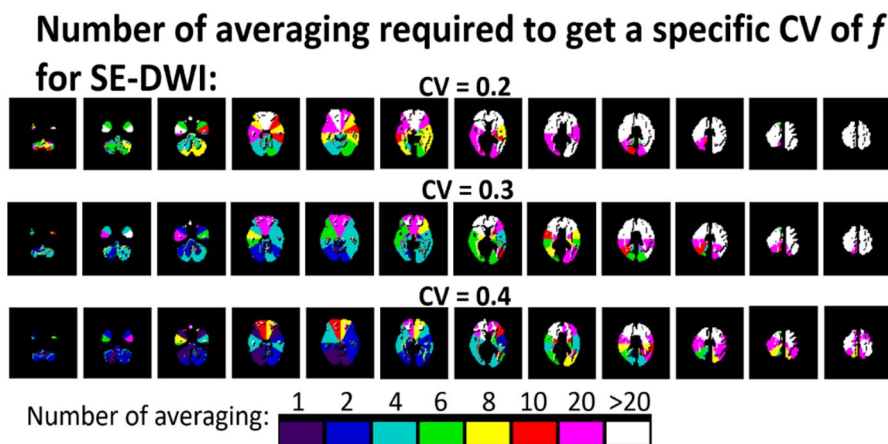
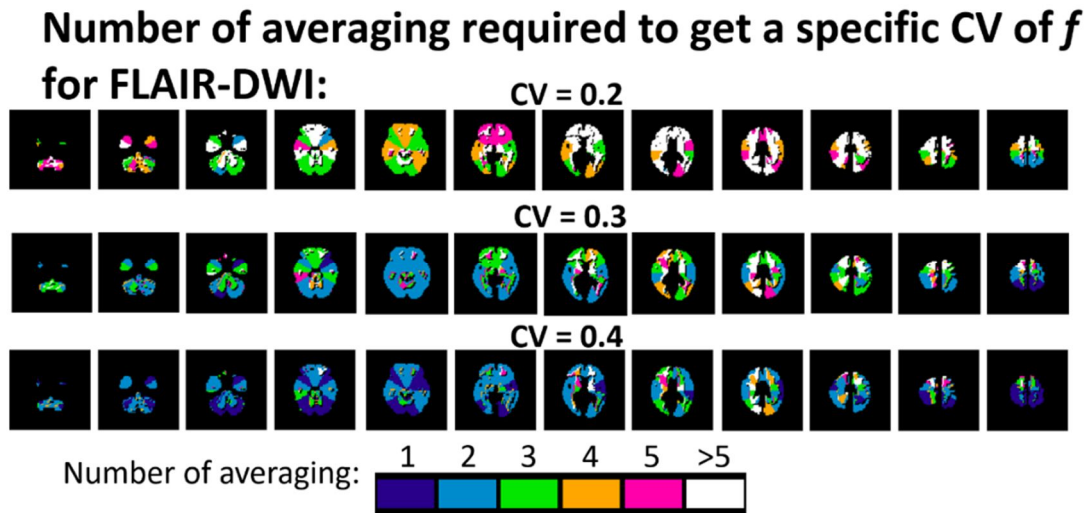


図 4



腎臓

通常の拡散強調画像と FLAIR (液体の水の信号を抑制する撮像法) を取り入れた拡散強調画像とを撮像し、血管外実質組織成分、血流 (腎臓内を循環している血液) 成分、および尿細管内の水成分からなる 3 コンパートメントモデルを用いた解析を行った。これにより、腎実質組織に含まれる水の拡散係数と緩和時間、腎の血流成分の体積比とその横緩和時間 (これが血液酸素飽和度に対応する)、尿細管内水成分の割合、などを推定することができた。血液酸素飽和度の飲水前後での変化は統計学的有意性を持つには至らなかった。さらに対象を増やして検討中である。

(4) 虚血性および腫瘍性疾患における臨床研究

脳

脳実質のパラメータは、上記の健常ボランティアを対象とした検討などから、磁場の不均一性や脳脊髄液の動きの影響を受けることがわかり、それらの影響を取り入れて解析中である。

腎臓

腎実質組織に含まれる水の拡散係数と緩和時間、腎の血流成分の体積比とその横緩和時間、尿細管内水成分の割合を推定した。14 例について、腎シンチグラフィと比較し、分腎機能 (GFR [glomerular filtration rate]) と、腎実質組織の拡散係数が良く相関することが確認された。腎組織横緩和率 (血液の酸素飽和度に対応する指標) については分腎機能との逆相関が見られた。さらに症例を増やして検討中である。

食道癌症例については解析中である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Naoko Mori, Chihiro Inoue, Hajime Tamura, Tatsuo Nagasaka, Hainan Ren, Satoko Sato, Yu Mori, Minoru Miyashita, Shunji Mugikura, Kei Takase	4. 巻 90
2. 論文標題 Apparent diffusion coefficient and intravoxel incoherent motion-diffusion kurtosis model parameters in invasive breast cancer: Correlation with the histological parameters of whole-slide imaging.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 53-60
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2022.04.003	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計10件（うち招待講演 0件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka, Ryuichi Mori, Chihiro Kato, Kohsuke Gonda and Kenichi Funamoto.
2. 発表標題 A small-vessel MRI phantom for quantitative analysis of diffusion-weighted images:validation study with numerical computation.
3. 学会等名 2021 ISMRM & SMRT Annual Meeting & Exhibition. (国際学会)
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 田村 元, 豊嶋 英仁, 高橋 一広, 松原 佳亮, 中村 和浩, 茨木 正信, 木下 俊文.
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion imaging of the cerebrospinal fluid (脳脊髄液のIVIMイメージング)
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会・第3回アジア磁気共鳴医学会合同大会.
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka Ryuichi Mori, Yuki Ichinoseki, Kenichi Funamoto.
2. 発表標題 Intravoxel incoherent motion imaging of a small-vessel MRI phantom: Preliminary study.
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB & ISMRT 31st Annual Meeting. (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka, Eikan Mishima
2. 発表標題 Non-invasive assessment of renal function using intravoxel incoherent motion imaging taking account of renal tubular water and relaxation times.
3. 学会等名 ISMRM & SMRT Virtual Conference & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Asari Mami, Fumio Maeyatu
2. 発表標題 Non-Gaussian diffusion restriction effect should be taken into account when analyzing IVIM data even with b values less than 1000 [s/mm ²].
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka
2. 発表標題 Renal intravoxel-incoherent-motion analysis with a three-compartment model taking into account the renal tubules.
3. 学会等名 ISMRM 27th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Tatsuo Nagasaka, Hideki Ota
2. 発表標題 Assessment of intra-tubular urinary water fraction in the renal tissue with MRI.
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Hajime Tamura, Hideki Ota, Tatsuo Nagasaka, Naoki Mori, Shunji Mugikura.
2. 発表標題 Non-Gaussian diffusion restriction effects in intravoxel incoherent motion imaging acquired at b-values below 1000 s/mm ² .
3. 学会等名 Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2018. (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 田村 元、山中一臣、小森芳秋、麦倉俊司、大田英揮。
2. 発表標題 脳IVIMイメージングの精度 加算は何回必要か。
3. 学会等名 第46回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	神宮 啓一 (Jingu Keiichi) (00451592)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	麦倉 俊司 (Mugikura Shunji) (20375017)	東北大学・東北メディカル・メガバンク機構・教授 (11301)	
研究分担者	大田 英揮 (Ota Hideki) (40586905)	東北大学・医学系研究科・准教授 (11301)	

6. 研究組織（つづき）

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	木下 俊文 (Kinoshita Toshibumi) (70314599)	秋田県立循環器・脳脊髄センター（研究所）・放射線医学研究部・副病院長 (81404)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関