

機関番号：12501
 研究種目：基盤研究 (B)
 研究期間：2008 ~ 2010
 課題番号：20300151
 研究課題名 (和文) MRI を用いた生体深部組織の局所粘弾性率分布測定システムの開発と臨床応用
 研究課題名 (英文) Development of Magnetic Resonance Elastography System to Observe Deep Inside of the Body
 研究代表者
 菅 幹生 (SUGA MIKIO)
 千葉大学・大学院工学研究科・准教授
 研究者番号：00294281

研究成果の概要 (和文)：病変組織の粘弾性率と悪性度・進行度には相関がある。本研究では、MRI を用いて生体深部組織の局所粘弾性率分布を非侵襲的に測定可能なシステムを構築するために、MRI 装置中で生体に対して正確で十分な振幅の振動を発生可能な加振装置と生体内を伝わる弾性波を画像化する MRI 制御プログラム、弾性波画像から弾性率分布を求める解析手法を研究開発した。構築したシステムの定量性と空間分解能を生体モデルやヒトを対象とした実験によって実証することで、臨床応用への適用可能性を示した。

研究成果の概要 (英文)：Magnetic resonance elastography (MRE) can noninvasively visualize shear waves patterns within tissue. To acquire an accurate shear modulus map in high spatial resolution in deep regions, external drivers must generate a precisely controlled high frequency and a large amplitude vibration. In this study, we develop a simple and robustly designed focused acoustic driver to enhance shear wave amplitude in deep regions and imaging programs. From the results of the experimental studies, it was shown that the system acquire an accurate shear modulus map in high spatial resolution in deep regions.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008年度	5,400,000	1,620,000	7,020,000
2009年度	3,600,000	1,080,000	4,680,000
2010年度	2,700,000	810,000	3,510,000
年度			
年度			
総計	11,700,000	3,510,000	15,210,000

研究分野：複合領域

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：医用・生体画像，生体粘弾性率分布測定，レオメータ，MRI，MR Elastography

1. 研究開始当初の背景

(1) 病変組織の粘弾性率と悪性度・進行度には相関があることから、定量的に生体深部組織の局所粘弾性率が測定できれば、早期がんの発見や良悪性の鑑別、浸潤範囲の確定、治療効果や副作用を評価する新たな指標となる。

(2) 従来から粘弾性率測定には対象の小片を切り出して物理的に測定する方法（レオメータ）が存在するが、小片内の粘弾性率分布を求めることはできない。また、小片を切り出す必要があることから侵襲的であり、切り出すことにより属性が変化する生体組織の測定には向かない。

(3) 近年超音波などによる弾性率分布測定装置が開発されているが、深部領域や骨に囲まれた領域の測定はできない。

2. 研究の目的

(1) 生体深部組織の局所粘弾性率分布を非侵襲的かつ高空間分解能で測定可能な MRE システムを構築するために、MRI 装置中で生体に対して正確で十分な振幅の振動を発生可能な加振装置と生体内を伝わる弾性波を画像化する MRI 制御プログラム、弾性波画像から弾性率分布を求める解析手法を研究開発すること。

(2) 構築したシステムを用いて得られる弾性率分布画像の定量性と空間分解能を検証すること。

(3) ヒトを対象とした実験によって臨床応用への適用可能性を検討すること。

3. 研究の方法

(1) 生体深部領域の局所粘弾性率分布を非侵襲的に高空間分解能で測定可能なシステム (図 1) を構築するために、MRI 装置内で利用可能な外部加振装置の研究開発をした。具体的には、弾性波が測定対象深部領域へ効率的に伝搬するために適した振動子の種類や対象に対する配置の最適化を生体モデルとヒトを対象とした実験で検討した。

(2) 生体内を伝わる弾性波を画像化する MRI 制御プログラム (MRE パルスシーケンス) の研究開発をした。具体的には、ヒトを対象とした撮影を考慮して短時間で弾性波画像を取得可能であること、正確な弾性率分布を求めるために体動を抑制しながら単一周波数の弾性波のみを画像化可能な撮影法を設計し、ヒトを対象とした実験で検討した。

(3) 局所粘弾性率分布推定のための物理モデルに基づく画像解析手法の研究開発をした。具体的には、任意の粘弾性率分布を持つ対象内に発生した反射や屈折を含む弾性波を画像化したデータに対して、ノイズに頑健で高い空間分解能で貯蔵弾性率と損失弾性率を導くことが可能な解析手法を検討した。

(4) 貯蔵弾性率が既知な生体モデルを対象とした実験により、構築した MRE システムの定量性と空間分解能を評価する。また、ヒトを対象とした実験により、生体深部領域の測定が可能かどうかを検証する。

4. 研究成果

(1) MRI 装置内では地磁気の数万倍の磁場が発生しているため、磁性体材料を含む振動子

は利用できない。また、弾性波を撮影するためには MRI 装置と同期して正確な周波数と位相、振幅で駆動できる必要がある。このような条件を満たす振動子として本研究では積層型の圧電素子と空気圧型の振動装置を採用した。

粘性率が高い生体組織の深部領域に振幅の大きな弾性波を発生させる方法として、振動子が発生する振幅を大きくすることが考えられる。しかし、生体表面に接触させる振動子の振幅を大きくすることは被験者にとって不快であり、安全上の問題も生じる。そこで、ヒト用外部加振装置では生体深部領域にて振幅が増強するように、振動子を凹面に配置した集束型縦波発生用装置を開発した。図 2 は 9 つの積層圧電素子を利用して試作した集束型縦波発生用装置である。本装置を利用することで、深部領域での弾性波の振幅が大きくなり、貯蔵弾性率推定の精度が向上することを弾性率が既知な生体モデルを対象とした実験で明らかにした (図 3)。

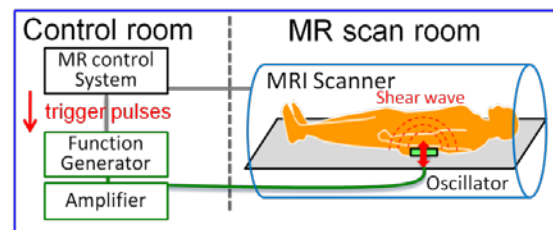


Fig. 1 MRE system.

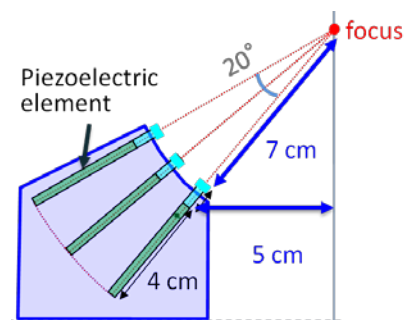


Fig. 2 Focused acoustic oscillator comprising nine (3 x 3) multilayer piezoelectric actuators (green rods).

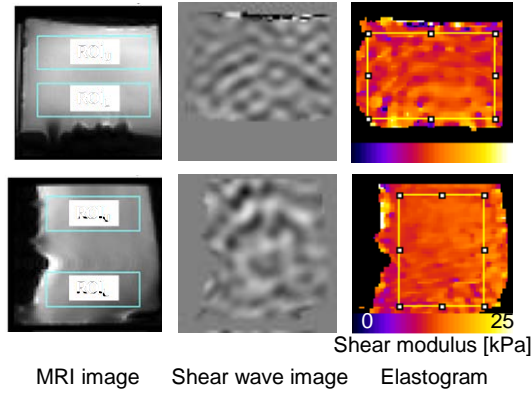


Fig. 3 MRI image, shear wave image (250 Hz) and elastogram of the PAAm gel phantom. Upper row: using nonfocused acoustic driver Lower row: using focused acoustic driver

図3 上段は非集束型縦波発生用装置を、下段は集束型縦波発生用装置を利用して生体モデル底面に振動を与えて得られたMRI画像と弾性波画像、弾性率分布画像である。ここで、非集束型縦波発生用装置は一つの大きな圧電素子で構成されており、非集束型縦波発生用装置が撮像対象に接する面積と集束型縦波発生用装置に利用している9つの振動子が対象に接する面積の総和が一致するようにしている。集束型縦波発生用装置では生体モデルの上方領域における弾性波の振幅が大きく、弾性率分布も均一に再現できていることが確認できた。

ヒトを対象とした撮影において圧電素子では十分な振幅が得られなかったため、音圧型の加振装置を利用して集束型縦波発生用装置を構築した。音圧型の加振装置は、周波数が125 Hz以上では圧電素子と同程度の振幅特性でありながら2倍以上の振幅を発生させることができた。

(2) MRE撮影用の高速撮影パルスシーケンスの研究開発では、MRI装置メーカーの技術者からの研究協力を得て、SE-EPIに外部加振装置と同期して振動する傾斜磁場を追加したシーケンスを開発した(図4)。

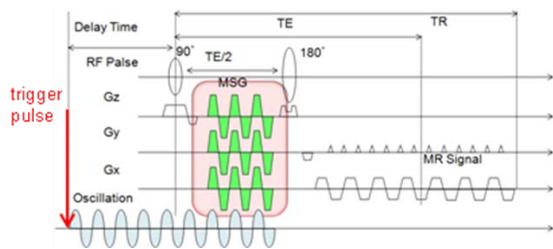


Fig. 4 SE-EPI-MRE pulse sequence

弾性率分布を推定するにあたり、弾性波画像には単一周波数の剛性波のみが表れていることが前提条件となっている。実際に取得できる弾性波画像には、外部加振装置の振幅特性に従った高調波成分を含んだり、体動による変位を含むため、推定された剛性率分布に誤差が生じる。このような問題を解決するために、単一周波数の弾性波のみを画像化可能な振動増感傾斜磁場を設計するプログラムを作成した。振動増感傾斜磁場の形状をハードウェアの制限の下で正弦波に近似するようにシーケンスのパラメータを最適化することで、弾性波画像から高調波成分を除くことに成功した。また、撮影対象をヒトにした場合、これまでの撮影手法では体動(呼吸や拍動を含む)が弾性波画像に重畳していたが、振動増感傾斜磁場の形状を余弦波に近似することで、体動による変位が抑制可能であることを実験によって明らかにした。

(3) 局所粘弾性率分布推定のための画像解析手法の研究開発の基礎として、はじめに測定条件に則した物理モデルを構築した。外部加振装置による縦波に付随して発生する横波について、MRIを用いた実測実験によって得られた弾性波画像と、物理モデルに基づく高精度な数値シミュレーションによって求めた弾性波画像とを比較することで、測定条件に則した物理モデルの正当性を示した。これらの結果に基づき、圧縮性物体を縦波加振したときに発生する弾性波に対して適用可能な物理モデルに基づく画像解析手法を開発した。具体的には、ノイズの大きい弾性波画像に対して、縦波成分を削除するための積分型 curl-operator (式1)を適用した後に、波動方程式から導かれる3次元積分型公式(式2)を適用する手法を構築した。

$$q^{-} = - \left(\int_D v dx dy dz \right)^{-1} \left(\int_D \nabla v dx dy dz \right) \times \phi \quad (1)$$

$$\mu = -\rho\omega^2 \frac{\int_D \phi(\Delta v) dx dy dz \int_D \phi v dx dy dz + \int_D \psi(\Delta v) dx dy dz \int_D \psi v dx dy dz}{\left\{ \int_D \phi(\Delta v) dx dy dz \right\}^2 + \left\{ \int_D \psi(\Delta v) dx dy dz \right\}^2} \quad (2)$$

ここで、 μ は貯蔵弾性率、 ρ は密度、 ω は加振周波数、 ϕ と ψ はそれぞれ位相が 90° 異なる弾性波の変位(弾性波画像)、 v はテスト関数である。テスト関数 v は式3の条件を満たすテスト関数である。本研究では式4の三角関数型のテスト関数を利用した。ここで、 R はテスト関数の台(support)のサイズである。

$$v|_{\partial D} = \frac{\partial v}{\partial n}|_{\partial D} = 0 \quad (3)$$

$$v(r) = \begin{cases} 1 + \cos \pi \frac{r}{R} & r < R \\ 0 & r \geq R \end{cases} \quad (4)$$

(4) 粘弾性率が既知な生体モデルを対象とした実験によって得られた弾性波画像に対して物体の圧縮性を考慮した画像解析手法を適用することで、従来法と比較して提案手法の推定精度と空間分解能が高いことを確認した (図5)。

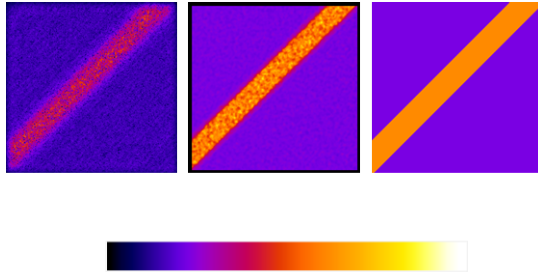


Fig. 5 Comparison of the elastogram by the proposed method and conventional methods

また、ヒトを対象とした実測実験によって得られた弾性波画像に対して提案手法を適用することで、従来よりも小さな振幅で生体深部領域の弾性率分布測定が可能であることを示した (図6)。従来法と比較して粘弾性率分布画像の均一領域での分散が小さくなり、領域ごとの境界が明瞭となった。

以上の結果より、本研究で構築した MRE システムにより、被験者にとって不快感が少なく、安全性が高い撮影環境で、空間分解能と定量性が高い弾性率分布画像が得られることから、提案システムの臨床応用への適用可能性が高いことを示した。

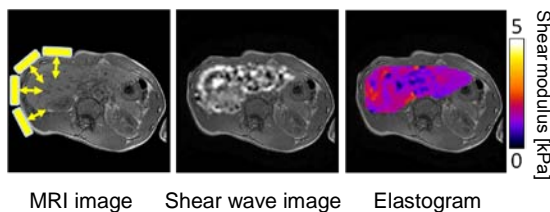


Fig. 6 MRI image, shear wave image (62.5 Hz) and elastogram of the human liver.

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 41 件)

- ① 荒井謙, 菅幹生, 小澤慎也, 平野勝也, 小林英津子, 小島隆行, MR elastography 用パルスシーケンスの最適化による弾性波画像上の高調波歪み抑制, 生体医工学, 査読有, 2011, 印刷中
- ② Jiang Yu, Nakamura Gen, Viscoelastic Properties of Soft Tissues in a Living

Body Measured by MR Elastography, Journal of Physics, 査読有, 2011, 印刷中

- ③ Jishan Fan, Michele Di Cristo, Yu Jiang and Gen Nakamura, Inverse viscosity problem for the Navier-Stokes equation, Journal of Mathematical Analysis and Applications, 査読有, Vol.365, No.2, 2010, pp.750-757
- ④ Jishan Fan, Yu Jiang and Gen Nakamura, Inverse problems for the Boussinesq system, Inverse Problems, 査読有, Vol.25, pp.1-10, 2009
- ⑤ 菅幹生, 生体組織の定量的粘弾性率分布測定法—MR Elastography—, 生体医工学, 査読無, Vol. 46, 2008, pp.181-182

[学会発表] (計 56 件)

- ① 菅幹生, MR Elastography による生体弾性情報の定量測定 (基調講演), 第 60 回理論応用力学講演会, 2011 年 3 月 9 日, 東京工業大学 (東京都)
- ② 山本隆夫, MRE による異方性剛性率の計測理論, 第 60 回理論応用力学講演会, 2011 年 3 月 9 日, 東京工業大学 (東京都)
- ③ 菅幹生, MR Elastography —粘弾性率分布定量測定法— (特別講演), 第 14 回 NMR マイクロイメージング研究会, 2010 年 8 月 6 日, 東京海洋大学 (東京都)
- ④ 中村玄, MRE データ解析手法の数理, 第 14 回 NMR マイクロイメージング研究会, 2010 年 8 月 6 日, 東京海洋大学 (東京都)
- ⑤ M. Suga, Focused Acoustic Driver to Generate High-Frequency Shear Waves in Deep Regions for Magnetic Resonance Elastography, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 18th Scientific Meeting and Exhibition, 2010 年 5 月 6 日, Stockholm Messe (Sweden)
- ⑥ 藤原宏志, MRE に対する多倍長精度スペクトル法による 3 次元数値シミュレーション, 第 59 回理論応用力学講演会, 2010 年 6 月 9 日, 日本学術会議 (東京都)
- ⑦ M. Suga, Inversion Algorithm by Integral Type Reconstruction Formula for Magnetic Resonance Elastography, Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB, 17th Scientific Meeting and Exhibition, 2009 年 4 月 22 日, Hawaii Convention Center (USA)
- ⑧ 藤原宏志, MRE の実現のための粘弾性方程式の数値計算の問題点, 第 59 回理論応用力学講演会, 2009 年 9 月 28 日, 大阪大学 (大阪府)
- ⑨ 山本隆夫, 一般化された MRE システム

の数理模型, 第 58 回理論応用力学講演会,
2009 年 6 月 10 日, 日本学術会議 (東京
都)

- ⑩ Nakamura Gen, Mathematical Data
Analysis for MRE, SIAM Conference on
the Life Sciences, 2008 年 8 月 4 日,
Montreal (Canada)
- ⑪ 藤原宏志, 積分型公式による MRE での
剛性率の再構成, 第 57 回理論応用力学講
演会講演会, 2008 年 6 月 11 日, 日本学
術会議 (東京都)
- ⑫ 山本隆夫, 縦波誘起横波による MRE,
2008 年 6 月 11 日, 日本学術会議 (東京
都)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称: 集束型加振装置

発明者: 菅幹生, 小島隆行, 関根雅

権利者: 千葉大学, 放射線医学総合研究所

種類: 特願

番号: 2009-080401

出願年月日: 2009 年 3 月 27 日

国内外の別: 国内

[その他]

ホームページ等

<http://www.tms.chiba-u.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 幹生 (SUGA MIKIO)

千葉大学・大学院工学研究科・准教授

研究者番号: 00294281

(2) 研究分担者

小島 隆行 (OBATA TAKAYUKI)

独立行政法人放射線医学総合研究所・分子
イメージング研究センター・チームリーダ
ー

研究者番号: 00285107

研究分担者:

中村 玄 (NAKAMURA GEN)

北海道大学・理学研究院・教授

研究者番号: 50118535

研究分担者:

山本 隆夫 (YAMAMOTO TAKAO)

群馬大学・工学研究科・教授

研究者番号: 80200814

研究分担者:

藤原 宏志 (FUJIWARA HIROSHI)

京都大学・情報学研究科・助教

研究者番号: 00362583