

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 29 日現在

機関番号：12501

研究種目：挑戦的萌芽研究

研究期間：2014～2016

課題番号：26670299

研究課題名(和文) エラストグラフィの特性と安全性評価のための長期安定高粘性ゲルファントムの開発

研究課題名(英文) Development of long-term stability high-viscosity gel phantom for evaluation of elasticity and safety

研究代表者

菅 幹生 (Suga, Mikio)

千葉大学・フロンティア医工学センター・准教授

研究者番号：00294281

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)：臨床において非侵襲的に生体組織の粘弾性を評価するために、エラストグラフィが利用されている。エラストグラフィの定量性や再現性を評価したり、異なるシステム間で粘弾性パラメータを比較したりするためには、粘弾性が既知なファントムが必要である。これまでのファントムには生体と比較して粘性が低い問題がある。本研究では、生体組織を模擬した経時的安定性を有するファントムを開発することを目的とした。高粘性を達成するために溶媒にグリセリンを付加するなどの薬品配合量や作成法の最適化を行った。本研究では、生体組織を模擬したファントムの作成に成功すると共に、経時的安定性を有することを確認できた。

研究成果の概要(英文)：It has become common in clinical practice to use magnetic resonance elastography (MRE) for noninvasive evaluation of tissue elasticity. To assess quantitativity and repeatability of MRE systems and to compare viscoelastic parameters between different MRE systems, a quantitative phantom is required. We have developed phantoms for this purpose. However, the phantoms were not suitable for clinical practice because the viscosity is lower than those of human tissue. The purpose of this study was to develop a tissue-simulating tough and stable phantom for MRE. To increase the viscosity, 40wt% glycerin was added to phantom. MRE measurements were performed on a 3 T and 0.3 T MRI using a spin-echo (SE) EPI-MRE pulse sequence. The loss tangent (ratio of the loss and storage moduli) of the new gel was significantly larger than that of the polyacrylamide gel by itself. In this study, we successfully increased the viscosity of a phantom by adding glycerin, and assess stability of the phantom.

研究分野：生体工学

キーワード：生体物性計測 粘弾性 定量評価 ファントム エラストグラフィ MRI 超音波診断装置

1. 研究開始当初の背景

肝線維症のステージ判定，早期がんの発見や良悪性の鑑別，浸潤範囲の確定，治療効果や副作用の評価には，形態情報に加えて組織の粘弾性情報が有用である．エラストグラフィでは，測定対象に対して静的な圧力や動的な振動，集束超音波を加え，MRI や超音波診断装置を用いて内部の変位や弾性波の伝搬を捉えることで粘弾性情報を画像化する．超音波エラストグラフィ(USE)は簡便性やリアルタイム性に優れているが，深部の測定が困難であるなど撮像可能領域が狭く，測定結果は操作の習熟度や操作方法に依存する [Timothy 他, UMB, pp.427-435, 2003]．一方，MR エラストグラフィ(MRE)は，一般的なMRI 検査に 5 分程度追加撮像することにより，対象内の粘弾性波の 3 次元的な分布を測定し，運動方程式を基にした解析手法を用いることで，USE より深部領域においても物理量(貯蔵弾性率，損失弾性率)の絶対値を求めることができる [Muthupillai 他, SCIENCE, pp.1854-1857, 1995]．エラストグラフィは測定時の加振・加圧方法や撮像パラメータ，粘弾性率への変換アルゴリズムの組み合わせにより定量性や空間分解能，再現性，安全性に差があることが定性的には知られているが，エラストグラフィシステムや撮像パラメータによる特性の定量的評価や，撮像部位や疾患ごとの最適撮像法の検討は十分にされていない．

上記検討には，ファントムの利用が有効であるが，国内外で利用されている寒天やゼラチン，シリコンなどのファントムは生体組織特有の高い粘性と低い弾性を同時に再現できず，圧迫に対する強度不足，経時的変化による低い再現性などの問題があり，評価・検討に適したファントムは存在しない．

2. 研究の目的

エラストグラフィは，粘弾性という物理情報が非侵襲的に得られる画像診断法として，研究開発や臨床利用が進んでいる．原理的には Pa 単位の絶対値(一部は速度や相対値)で測定可能な手法であるが，測定時の加振・加圧方法や撮像パラメータ，粘弾性率への変換アルゴリズムの組み合わせにより定量性や空間分解能，再現性に差が生じる．また，撮像に伴う対象内部の温度上昇など，安全性についても十分な検討が必要である．本研究では，エラストグラフィの特性と安全性評価，および，最適撮像条件，システムチェックに利用可能な長期安定で生体と同等の粘性と弾性を併せ持つ粘弾性ゲルファントムを研究開発することを目的とし，これを用いて複数のエラストグラフィシステムを評価することで，本ファントムの有用性を示す．

3. 研究の方法

申請者がこれまでに MR エラストグラフィ用

に開発してきたポリアクリルアミドゲルの溶媒にグリセリンなどを加えることにより，生体と同程度の粘性率と弾性率を併せ持つゲルを開発する．また，最適撮像パラメータを検討可能とするために，MR 信号の緩和時間(T1 値,T2 値)が生体と同程度となるように不純物を加えたり，超音波診断装置用に散乱体を加える．作成したサンプルは，物理測定装置であるレオメータを用いて，粘弾性率の周波数特性と各材料の混合比との関係を調べたり，経時的安定性を検討する．また，測定部位に適した撮像法の検討のために，生体を模擬した大きさや形状のファントムを作製する．最後に，各撮像法の安全性を撮像領域内での温度上昇により評価できるように，光ファイバ温度計をファントムに組み込み，各測定装置の特性や安全性を評価したり，最適撮像条件を検討する．

4. 研究成果

薬剤の配合量や作製プロトコルを改良することでグリセリン濃度を下げても生体組織と同程度の粘弾性率を達成可能とした．光ファイバ温度計を利用することで，作成時の温度とゲルの粘弾性との関係性を明らかにした．新しい配合量のファントムでも 1 年は経時変化をしないことを確認した．また，このゲルに散乱体を加えることで，MRI 装置だけでなく超音波診断装置でも測定可能なファントムの作成に成功した．

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 24 件)

- (1) Riwa Kishimoto, Mikio Suga, Atsuhisa Koyama, Tokuhiko Omatsu, Yasuhiko Tachibana, Daniel K Ebner and Takayuki Obata Measuring shear-wave speed with point shear-wave elastography and MR elastography: a phantom study, 査読有, BMJ Open. 2017 Jan 5;7(1):e013925. doi: 10.1136/bmjopen-2016-013925, 2017
- (2) Mikio Suga, Hiroki Yoshida, Assessment of a MR Elastography System using Low Static Magnetic Field Open MRI, Proc. The 5th International Congress on Magnetic Resonance Imaging, 査読有, p.150, 2017
- (3) Urume R, Suga M, Maekawa S, Fujiwara H, Development of Local Integral Type Reconstruction Formula for Magnetic Resonance Elastography, Proc. International Forum on Medical Imaging in Asia, 査読有, pp.60-62, 2017
- (4) 大橋幸司, 菅幹生, 石井孝樹, 岸本理和, Stephan Kannengiesser, 小島隆行, MR エラストグラフィ用パルスシーケンスの位相数削減による撮像時間短縮の検討,

- 電子情報通信学会技術研究報告, 査読有, 116(292), pp.59-60, 2017
- (5) 菅幹生, 磁気共鳴エラストグラフィ: 技術と応用, MEDICAL IMAGING TECHNOLOGY, 査読有, 34(4), pp.217-225, 2016
- (6) Yohei Itoh, Yasuo Takehara, Naoki Ooishi, Masanori Kawade, Tetsuya Wakayama, Mikio Suga, Takasuke Ushio, Yuki Hirai, Nobuko Yoshizawa, Shuhei Yamashita, Hatsuko Nasu, and Harumi Sakahara, MR Elastography using SS-SE-EPI with reduced FOV: phantom study and preliminary volunteer study for the pancreas, Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 査読有, p.1955, 2016
- (7) R. Kishimoto, T. Omatsu, Y. Tachibana, T. Obata, M. Suga, H. Tsuji, Comparison of ShearWave Velocity measurement using VTQ and VTIQ: Phantom and Cervical Lymph Node Studies, 査読有, European Congress of Radiology, DOI: 10.1594/ecr2015/C-0757, 2016
- (8) 稲葉大貴, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, 超音波エラストグラフィと MR エラストグラフィで利用可能な生体組織を模擬した高粘性ファントムの開発, 日本超音波医学会第 28 回関東甲信越地方会学術集会論文集, 査読有, p133, 2016
- (9) 吉田洋樹, 菅幹生, 関根雅, 0.3 T オープン型 MRI による MR エラストグラフィシステムの評価, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 36(sup.), 査読有, p164, 2016
- (10) 石井孝樹, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, 低グリセリン濃度で高粘性な MR エラストグラフィ用生体模擬ファントムの開発, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 36(sup.), 査読有, p165, 2016
- (11) 護摩堂和剛, 菅幹生, 村上顕央, 山口匡, MR 顕微鏡における複数針刺し振動子を用いた MR エラストグラフィシステムの開発, 第 35 回日本医用画像工学会大会予稿集, 査読有, PP-17, 2016
- (12) 吉田洋樹, 菅幹生, 関根雅, 0.3 T オープン MRI を用いた MR エラストグラフィシステムの開発, 第 35 回日本医用画像工学会大会予稿集, 査読有, PP-18, 2016
- (13) 潤米亮, 菅幹生, Stephan Kannengiesser, 發田英華, 岸本理和, 小島隆行, 高分解能 MR エラストグラフィのための積分型再構成手法の改良, 第 35 回日本医用画像工学会大会予稿集, 査読有, PP-24, 2016
- (14) T. Mori, M. Suga, D. Inaba, T. Kurokawa, R. Kishimoto, T. Obata, H. Tsuji, Development of a tissue-mimicking polyacrylamide gel phantom for MR elastography, Proc. International Symposium on Info Comm and Medical Technology in Bio-Medical and Healthcare Application, 査読有, p.102, 2015
- (15) M. Suga, R. Urume, R. Kishimoto, T. Obata, Improvement of Inversion Algorithm for Magnetic Resonance Elastography, Proc. International Symposium on Info Comm and Medical Technology in Bio-Medical and Healthcare Application, 査読有, 28-29, 2015
- (16) 潤米亮, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, MR Elastography における積分型粘弾性率分布推定手法の波長依存パラメータの自動推定化, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 35(sup.), 査読有, 0-2-059, 2015
- (17) 稲葉大貴, 菅幹生, 森昂也, 黒川孝幸, 築根まり子, 小林洋, 藤江正克, 岸本理和, 小島隆行, 辻比呂志, 生体組織の粘性を模擬した高粘性 MRE 用ゲルファントムの開発, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 35(sup.), 査読有, 0-2-061, 2015
- (18) 島崎晋平, 菅幹生, 森昂也, 関根雅, 岸本理和, 小島隆行, 高粘性組織測定のための2つの凹面型振動子を用いた MR エラストグラフィシステムの評価, 電子情報通信学会技術研究報告, 査読有, 115(301), pp.5 -8, 2015
- (19) 菅幹生, MRI と MR エラストグラフィ, メディカル& イメージング, 査読無, No.2, p.51-57, 2015
- (20) 菅幹生, MRI および X 線 CT の画像生成, 光技術コンタクト誌, 査読無, p.43, 2015
- (21) Suga M, Mori T, Kishimoto R, Kurokawa T, Abe T, Tsuji H, Obata T, Development of a tissue-simulating viscoelastic gel phantom for MR elastography, European Congress of Radiology, 査読有, DOI: 10.1594/ecr2015/C-0757, 2015
- (22) Mikio Suga, Riwa Kishimoto, Atsuhisa Koyama, Tetsuya Wakayama, Takayuki Obata, and Hiroshi Tsuji, Cross-Validation of Magnetic Resonance Elastography by Continuous Acoustic Vibration and Ultrasound Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse: a Phantom Study, Proceedings of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 査読有, p.1295, 2014
- (23) 水野僚介, 菅幹生, 小島隆行, 中牟田隆司, 吉満研吾, MR elastography における粘弾性率分布推定手法の特性評価, 生体医工学シンポジウム予稿集, 査読有, 2A-17, p.112, 2014
- (24) 森昂也, 菅幹生, 黒川孝幸, 阿部貴之, 築根まり子, 森直宜, 小林洋, 藤江

正克, 岸本理和, 伊藤浩, 小島隆行, 辻比呂志, 生体組織の緩和時間と粘弾性を模擬した MRE 用ファントムの開発, 日本磁気共鳴医学会雑誌, 34(sup.) p.171, 2014

〔学会発表〕(計 20 件)

- (1) Mikio Suga, Hiroki Yoshida, Assessment of a MR Elastography System using Low Static Magnetic Field Open MRI, The 5th International Congress on Magnetic Resonance Imaging, 2017/3/23-25, Grand Hilton Hotel, Seoul, Korea
- (2) Urume R, Suga M, Maekawa S, Fujiwara H, Development of Local Integral Type Reconstruction Formula for Magnetic Resonance Elastography, Proc. International Forum on Medical Imaging in Asia, 2017/1/18-19, Tenbusu Naha, Okinawa
- (3) 大橋幸司, 菅幹生, 石井孝樹, 岸本理和, Stephan Kannengiesser, 小島隆行, MR エラストグラフィ用パルスシーケンスの位相数削減による撮像時間短縮の検討, メディカルイメージング連合フォーラム, 2017/1/18, 那覇市ぶんかテンブス館
- (4) Yohei Itoh, Yasuo Takehara, Naoki Ooishi, Masanori Kawade, Tetsuya Wakayama, Mikio Suga, Takasuke Ushio, Yuki Hirai, Nobuko Yoshizawa, Shuhei Yamashita, Hatsuko Nasu, and Harumi Sakahara, MR Elastography using SS-SE-EPI with reduced FOV: phantom study and preliminary volunteer study for the pancreas, The ISMRM 24th Annual Meeting & Exhibition, 2016/5/7-13, Suntec Singapore Convention & Exhibition Centre, Singapore
- (5) R. Kishimoto, T. Omatsu, Y. Tachibana, T. Obata, M. Suga, H. Tsuji, Comparison of ShearWave Velocity measurement using VTQ and VTIQ: Phantom and Cervical Lymph Node Studies, European Congress of Radiology, 2016/3/2-6, Austria Center Vienna, Austria
- (6) 稲葉大貴, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, 超音波エラストグラフィと MR エラストグラフィで利用可能な生体組織を模擬した高粘性ファントムの開発, 日本超音波医学会第 28 回関東甲信越地方会学術集会, 2016/10/22, ビッグサイト TFT ホール, 東京
- (7) 吉田洋樹, 菅幹生, 関根雅, 0.3 T オープン型 MRI による MR エラストグラフィシステムの評価, 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, 2016/9/9-11, 大宮ソニックシティ, 埼玉
- (8) 石井孝樹, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, 低グリセリン濃度で高粘性な MR エラストグラフィ用生体模擬ファントムの開発, 第 44 回日本磁気共鳴医学会大会, 2016/9/9-11, 大宮ソニックシティ, 埼玉
- (9) 護摩堂和剛, 菅幹生, 村上顕央, 山口匡, MR 顕微鏡における複数針刺し振動子を用いた MR エラストグラフィシステムの開発, 第 35 回日本医用画像工学会大会, 2016/7/21-23, 千葉大学, 千葉
- (10) 吉田洋樹, 菅幹生, 関根雅, 0.3 T オープン MRI を用いた MR エラストグラフィシステムの開発, 第 35 回日本医用画像工学会大会, 2016/7/21-23, 千葉大学, 千葉
- (11) 潤米亮, 菅幹生, Stephan Kannengiesser, 發田英華, 岸本理和, 小島隆行, 高分解能 MR エラストグラフィのための積分型再構成手法の改良, 第 35 回日本医用画像工学会大会, 2016/7/21-23, 千葉大学, 千葉
- (12) T. Mori, M. Suga, D. Inaba, T. Kurokawa, R. Kishimoto, T. Obata, H. Tsuji, Development of a tissue-mimicking polyacrylamide gel phantom for MR elastography, International Symposium on Info Comm and Medical Technology in Bio-Medical and Healthcare Application, 2015/11/15-18, Chiba Univ., Chiba
- (13) M. Suga, R. Urume, R. Kishimoto, T. Obata, Improvement of Inversion Algorithm for Magnetic Resonance Elastography, International Symposium on Info Comm and Medical Technology in Bio-Medical and Healthcare Application, 2015/11/15-18, Chiba Univ., Chiba
- (14) 潤米亮, 菅幹生, 岸本理和, 小島隆行, MR Elastography における積分型粘弾性率分布推定手法の波長依存パラメータの自動推定化, 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会, 2015/9/10-12, 東京ドームホテル, 東京
- (15) 稲葉大貴, 菅幹生, 森昂也, 黒川孝幸, 築根まり子, 小林洋, 藤江正克, 岸本理和, 小島隆行, 辻比呂志, 生体組織の粘性を模擬した高粘性 MRE 用ゲルファントムの開発, 第 43 回日本磁気共鳴医学会大会, 2015/9/10-12, 東京ドームホテル, 東京
- (16) 島崎晋平, 菅幹生, 森昂也, 関根雅, 岸本理和, 小島隆行, 高粘性組織測定のための 2 つの凹面型振動子を用いた MR エラストグラフィシステムの評価, 電子情報通信学会医用画像研究会, 2015/11/11, 奈良先端科学技術大学院大学, 奈良
- (17) Suga M, Mori T, Kishimoto R, Kurokawa T, Abe T, Tsuji H, Obata T, Development of a tissue-simulating viscoelastic gel phantom for MR elastography, European Congress of

Radiology, 2015/3/4-8, Austria Center Vienna, Austria

- (18) Mikio Suga, Riwa Kishimoto, Atsuhisa Koyama, Tetsuya Wakayama, Takayuki Obata, and Hiroshi Tsuji, Cross-Validation of Magnetic Resonance Elastography by Continuous Acoustic Vibration and Ultrasound Elastography by Acoustic Radiation Force Impulse: a Phantom Study, The ISMRM 22th Annual Meeting & Exhibition, 2014/5/10-16, Milan, Italy
- (19) 水野僚介, 菅幹生, 小島隆行, 中牟田隆司, 吉満研吾, MR elastographyにおける粘弾性率分布推定手法の特性評価, 生体医工学シンポジウム 2014, 査読有, 2A-17, p.112, 2014/9-26-27, 東京農工大学, 東京
- (20) 森昂也, 菅幹生, 黒川孝幸, 阿部貴之, 築根まり子, 森直宜, 小林洋, 藤江正克, 岸本理和, 伊藤浩, 小島隆行, 辻比呂志, 生体組織の緩和時間と粘弾性を模擬した MRE 用ファントムの開発, 第 42 回日本磁気共鳴医学会大会, 2014/9/18-20, ホテルグランヴィア京都, 京都

〔図書〕(計 1 件)

- (1) 菅幹生, 弾性算出法(執筆担当), 肝臓疾患診断における MRE ハンドブック, 診断と治療社, pp.9-13, 2015

〔産業財産権〕

出願状況(計 2 件)

名称: MRE 用の加振装置, 加振システム, および加振方法

発明者: 但野茂, 梶原逸朗, 藤崎和弘, 高尾聖心, 中村玄, 江渝, 菅幹生

権利者: 北海道大学, 千葉大学

種類: 特願

番号: 2012-530715

出願年月日: 2014/8/1

国内外の別: 国内

名称: ファントムの製造方法及びこれにより製造されるファントム

発明者: 菅幹生

権利者: 千葉大学

種類: 特願

番号: 2016-206251

出願年月日: 2016/10/20

国内外の別: 国内

取得状況(計 0 件)

なし

〔その他〕

ホームページ等

<https://www.cfme.chiba-u.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

菅 幹生 (SUGA MIKIO)

千葉大学・フロンティア医工学センター・
准教授

研究者番号: 00294281

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

黒川 孝幸 (KUROKAWA TAKAYUKI)

北海道大学・大学院先端生命科学研究所・
准教授

研究者番号: 40451439

(4) 研究協力者

なし