

平成 30 年 6 月 25 日現在

機関番号：32644

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K01299

研究課題名(和文) 体内埋込み型医療機器のMRI安全性評価のためのMRI温度分布画像化法

研究課題名(英文) MR Temperature Imaging for Evaluating MR Safety of Implantable Medical Devices

研究代表者

黒田 輝 (KURODA, Kagayaki)

東海大学・情報理工学部・教授

研究者番号：70205243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：体内埋込み型医療機器のMRI安全性のうち、高周波電磁界による発熱の実験法では光ファイバー温度計による複数点測定の方法が記載されているが、温度上昇の空間分布を捉える方法にはなっていない。そこでアーチファクトを低減しつつ、十分な温度感度を有するMRI温度分布画像化法の開発を目指した。エコーシフト・スピンエコー法による磁気共鳴周波数法及び複フリップ角勾配磁場エコー法によるスピン格子緩和時間による温度分布画像化法を検討した。前者では従来の勾配磁場エコー法とアーチファクトの点において有意な差がないこと、ならびに後者では温度分布画像を得られるものの励起磁場の不均一の影響が大きいことがわかった。

研究成果の概要(英文)：Technical descriptions of experimental heating test for MRI safety of implantable medical device is based on fiber-optic thermometry. However, they are not temperature imaging procedures and thus insufficient for detecting unexpected hotspot generated in the body. Therefore, we worked on the development of MRI techniques to image temperature distribution around some IMD without significant artifact and yet with sufficient temperature sensitivity. We have compared the echo-shifted spin echo technique for proton resonance frequency shift and the multiple flip angle gradient echo technique for spin lattice relaxation time (T1). In the results the image artifact in the echo-shifted spin echo technique was not significantly smaller than the conventional gradient echo technique. Although the multiple flip angle technique with compensation for spatial inhomogeneity of flip angle exhibited absolute temperature images, the compensation is not stable enough to detect temperature accurately.

研究分野：生体医工学

キーワード：MRI 体内埋込み 医療機器 安全性 発熱 温度分布 磁気共鳴周波数 スピン格子緩和時間

### 1. 研究開始当初の背景

込まれた、あるいは装着された被験者が MR (Magnetic Resonance) 検査を受ける機会は少なくない。特に高磁場機が普及し、MR 検査の重要性が増している昨今では、体内埋め込み型医療機器を有する場合でもむしろ積極的に検査したいという要求がある。心臓ペースメーカを例にとると、埋め込み患者のうち 1 年以内に 17%、残りの生涯の間では 75% の人に MR 受診の必要性が生じると報告されている[1]。こういった要求に応えるには当該医療機器の MR 環境下での振舞いを知り、安全性を確保することが不可欠である。機器の製造業者にとっても自社製品の MR 安全性を知ること、あるいは MR 対応となるように設計することは、患者安全のためには言うに及ばず、製品の有用性の拡大のためにも重要である。

このような体内デバイスの MR 安全性に関して、その試験方法を記載した規格として、ASTM (American Society for Testing and Materials, 米国材料・試験協会) の規格がある[2-6]。最近ではこの ASTM 規格では網羅しない能動型、すなわち電源を有する体内デバイスの MR 安全性評価が重要になりつつある。これまで原則禁忌とされてきた心臓ペースメーカについて条件付き MRI 対応の製品が 2012 年半ば以降に PMDA (Pharmaceuticals and Medical Device Agency, 医薬品医療機器総合機構) ならびに FDA (Food and Drug Administration, 米食品医薬品局) に承認された。これらの製品の開発過程において能動型機器に対する MR 安全性の性評価技術が大いに発展を遂げ、その成果が ISO (International Organization for Standardization, 国際標準化機構) 及び IEC (International Electrotechnical Commission, 国際電気標準会議) の合同規格に繋がり 2012 年 6 月に技術仕様 ISO TS10974 "Assessment of the safety of magnetic resonance imaging for patients with an active implantable medical device"[7] が公表された。現在は日米欧を中心にこの技術仕様が体内植込み型医療機器の MR 安全性の評価指針として知られ製品の承認過程においても参照されるに至った。

体内埋め込み型医療機器の MRI 安全性においては発熱が最も重要な検討課題である。上述の ISO 及び ASTM における発熱評価法では数値シミュレーションと光ファイバ温度計による点測定の方法が記載されているが、温度上昇の空間分布とその時間変化の「実測」・「可視化」という重要な点が記載されていない。リード線の配置など広い範囲に渡る発熱の観察、数値シミュレーションの妥当性の評価においては、温度分布の空間分布とその時間的推移の実測が不可欠である。一方、申請者は

科研費の支援を得て、これまでに主として温熱治療のモニタリングのための MRI による非侵襲体内温度分布画像化法の研究に従事し、多くの実用性のある成果を挙げてきた。このような体内温度分布画像化法の技術は当然 MR 安全性試験における発熱評価にも使われるものであるが、このような検討はごくわずかな検討例しかない[9]。最も重要な課題は、体内デバイスでは周囲の組織が発熱するが、そこでは当該デバイスによるアーチファクトも生じており、近傍の最も知りたい領域の温度が分かりづらいという点である。

### 2. 研究の目的

そこで本研究では、申請者らがこれまで術中 MRI 技術として研究してきた MRI 温度画像化技術の、安全性評価への応用を検討する。水プロトンの磁気共鳴周波数ならびにスピン格子緩和時間を指標として用い、体内医療機器によるアーチファクトを低減すべくスピネコ法のエコーシフトなどを利用した新しい温度分布画像化法を検討すると共にその安全性試験への実用化を目指す。

### 3. 研究の方法

#### 3.1 導電体によるアーチファクト耐性の高いシーケンスの検討

(1) エコーシフトスピネコ法の検討  
エコーシフトスピネコ法のシーケンスの概要を下図に示す。通常のスピネコ法ではスピネコ信号のピーク位置により、スピンエコーと勾配磁場エコーの重なった信号を得る。これに対して読み出し勾配磁場の位置を前後にシフトさせ、スピネコと勾配磁場エコーの中心を意図的にずらせるのがエコーシフトスピネコである。

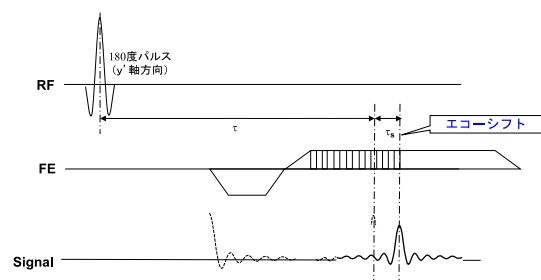


図1 エコーシフト・スピネコ法の原理

撮像対象として F2119-07-reapproved 2013 に準拠してアーチファクト測定用ファントムを作成し、ここに F2182-11a に準拠して作成した発熱試験用のゲルを入れたものを使用した。インプラントには直径 3mm・長さ 100mm の黄銅ならびにステンレスの丸棒を

設置した。インプラント片端には、中心軸上端面から 1mm 及び 5mm の距離に光ファイバー温度プローブを設置した。反対端にも同様に端面から 1mm の距離にプローブを設置した。ファントム外観、プローブの設置、ならびにゲルで満たした様子を図に示す。エコーシフト・スピンエコー法の撮像条件は以下の通りとした。TR, 500ms; TE, 30 及び 45ms; FOV 250 x 250mm, acquisition matrix, 160 x 160, slice thickness, 5 mm.

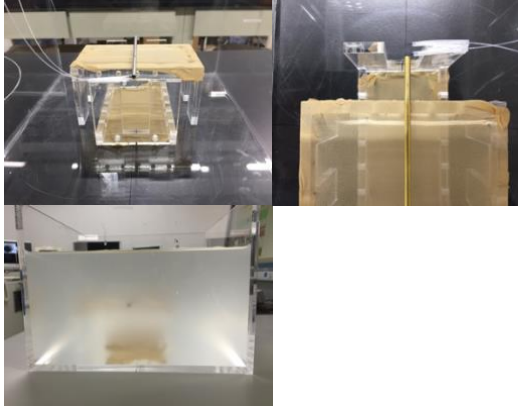


図 2 作成したファントムの外観(a), 光ファイバー温度計の設置の様子(b)ならびに発熱試験用ゲルを満たした様子(c).

### 3. 2. 複フリップ角法によるスピン格子緩和時間 (T1) 測定シーケンスの開発

異なる複数のフリップ角によって得られた、勾配磁場エコー法（厳密には Spoiled Gradient Echo Acquisition in Steady State, SPGR）の信号から T1 を算出することができる。1 つのフリップ角によって得られた信号強度は次式のように表すことができる。

$$S = M_0 \frac{(1 - E_1) \sin a}{1 - E_1 \cos a} \quad [1]$$

$$E_1 = \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \quad [2]$$

ここで  $S$  はあるフリップ角で得られた信号強度である。この式を、未知数  $T_1$  を含む  $E_1$  とする一次方程式に直すと、式[3]のように表すことができる。

$$\frac{S}{\sin(a)} = E_1 \frac{S}{\tan(a)} + M_0(1 - M) \quad [3]$$

この式は  $S/\sin(a)$  を  $x$  軸（横軸）、 $S/\tan(a)$  を  $y$  軸（縦軸）と考えた以下のような直線の式と同等である。

$$y = a \cdot x + b \quad [4]$$

式[2]の  $E_1$  は式[4]の傾き  $a$  に対応するので、式[3]の形で表したデータを 1 次回帰することによって  $E_1$  を推定できる。

$$a = E_1 = \exp\left(\frac{-TR}{T_1}\right) \quad [5]$$

式[5]の両辺の対数をとることにより  $T_1$  が求められる。

$$\ln(a) = -\frac{TR}{T_1} \quad [6]$$

$$T_1 = -\frac{TR}{\ln(a)} \quad [7]$$

励起磁場の空間的不均一は、予め装置上で定めたフリップ角が、対象の中で均一とはならず、 $T_1$  測定の誤差に直接つながる。この問題を解決するためには、対象各部における信号強度から実際に生じているフリップ角を求め、 $T_1$  を測定するのに最適な角度に補正する必要がある。

$$\frac{S_{a_2}}{S_{a_1}} = \frac{\sin(C(r)a_2)(1 - E_1 \cos(C(r)a_1))}{\sin(C(r)a_1)(1 - E_1 \cos(C(r)a_2))} \quad [7]$$

ここで  $r$  は空間座標、 $C$  はフリップ角の補正係数である。この  $C$  を求めることにより、実測信号強度から所望のフリップ角における信号強度を推定することができる。ただし、上式から  $C$  を解析的に求めることはできないため、 $C$  を 0 から 2 の間で 0.1 刻みずつ変化させ、補正前後の画像の各ボクセルにおける 2 乗誤差が最小になったときの  $C$  を補正係数と定めた。

$T_1$  を測定するのに最適なフリップ角の組み合わせを求める必要があるため、補正後の複フリップ角を使った勾配磁場エコー法による  $T_1$  測定の特性を解析した。9.4T の動物実験用 MRI を使って、TR/TE=30ms/5ms とした上で、フリップ角を 10 度から 90 度まで 10 度刻みで設定した。これらの中から 2 つないしは 3 つのフリップ角を利用した際に、 $T_1$  の測定精度が最も高くなるフリップ角の組み合わせを求めた。 $T_1$  の真値はあらかじめ反転回復法にて実測した。また比較のため Modified Look-Locker 法による  $T_1$  分布画像化も行った。

### 3. 3 金属インプラントを対象とした温度分布・SAR 分布の画像化と数値シミュレーションの比較

MRI を用いた体内埋め込み型医療機器周辺の温度分布を求めるための先験情報として、多くの機器の基本形状が、円筒、円柱ならびに円盤で近似できることに着目し、これらの形状における磁束密度、電界ならび SAR の分布を、有限差分時間領域法で求め、機器周辺の発熱ならびにアーチファクトの生じ

具合を評価した。

1.5T (水素原子核共鳴周波数 64MHz)あるいは3T (同 128MHz)に置かれた ASTM ファントムを8エレメントのバードケージ全身コイルで励起する場合を想定し、有限差分時間領域 (FDTD) 法による解析を行った。解析領域壁は完全吸収境界面とした。

インプラントの簡易モデルは図2に示すようなものとした。これら以外に図3に示す歯科インプラントならびに図4に示すオクルーダーモデルを作成した。各インプラントは完全導体とした。簡易モデル及びオクルーダーモデルはファントムの脇腹付近に (図5(a)), 歯科インプラントモデルは頭部付近 (図5(b))に配置した。主たるモデル要素の電磁気定数を表1に示す。解析には Sim4Life Ver 3.4 (Schmid & Partner Switzerland) を使用した。動作環境は OS, Windows10 professional; CPU, Intel Xeon E5606; GPU, NVIDIA Quadro4000 (1基), NVIDIA Tesla C 2075 (3基); Memory, 48GB とした。

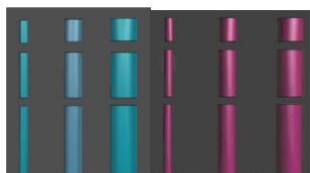


図2 円筒・円柱モデル

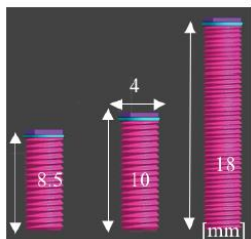


図3 歯科インプラントモデル

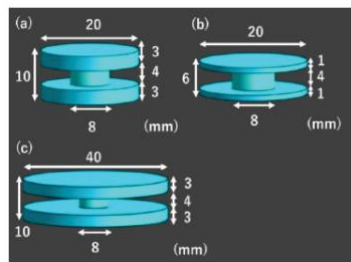


図4 オクルーダーモデル

表1 各簡易モデルの形状

	直径 [mm]	長さ [mm]	角度 [°]
円筒	5-15	50-250	0
円柱	5-15	50-250	0
円盤	5-15	0.5	0
リード線	1-3	400, 500	0, 30, 45, 60, 90

表2 主たるモデル要素の電磁気定数

	導電率 [S/m]	比誘電率	透磁率
ポリアクリルゲル	0.448	80.48	1
インプラント	$\infty$	1	1

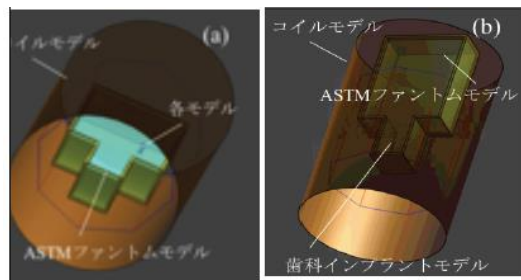


図5 RF コイルを含むシミュレーションモデル概要

#### 4. 研究成果

##### 4.1 導電体によるアーチファクト耐性の高いシーケンスの検討

###### (1) エコーシフトスピネコー法の検討

図6における勾配磁場エコー法とエコーシフトスピネコー法におけるアーチファクトを比較すると、前者では画像では周波数エンコード方向において、インプラントを乗せたネットの下側にアーチファクトを認めるが、後者においてはそれを認めない。ただし全体に渡るアーチファクトの程度は同等であった。また画像における SN 比はそれぞれ 36.4 及び 57.6 であった。

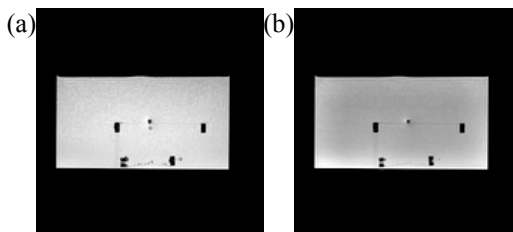


図6 1.5T における勾配磁場エコー法 (TR/TE=500/8) (a) ならびにエコーシフトスピネコー法 (TR/TE=2000/30) (b) によって得られた振幅画像におけるアーチファクトの比較。

##### 4.2 スピン格子緩和時間 (T1) 測定シーケンスの最適化

まず励起磁場 B1 の不均一によるフリップ角の不均一の補正について補正係数マップを下図に示す。

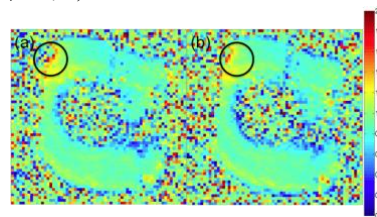


図7 式[7]に基づいて得られた補正係数マップ。加温前 (a), 冷却後 (b)。

2つのフリップ角の組み合わせを変化させた際の  $T_1$  マップの例を示す。事前の反転回復法による結果では、室温における使用した試料の  $T_1$  は 2.7s であった。  $T_1$  値が長いため、複フリップ角法において SN 比をある程度高く保つためには TR を長くする必要があった。得られた画像から TR が 100~150 ms のときに良好な  $T_1$  マップが得られた。

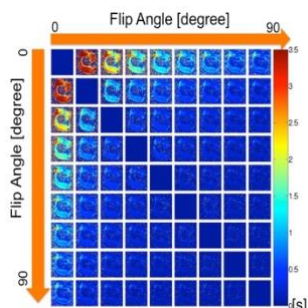


図 10 TR 100ms のときの  $T_1$  マップ

TR=150ms ならびに 200ms の中では、10度と 50 度の組み合わせが最も  $T_1$  の測定精度が高く、3 つ目のフリップ角を組み合わせても余り精度の向上に寄与しないことが分かった。次に整形関係のインプラントを想定し、ブタ膝骨頭軟骨の温度を変化させた際の、水プロトンの磁気共鳴周波数と  $T_1$  の相関を求めた。室温から 60°C の範囲で両者が、相関係数 0.99 以上で相関することがわかった。

これに基づいて温度分布を画像化したところ図 13 のように温度画像が得られた。以上より複フリップ角法が、発熱評価に使うことが可能であることはわかったが、フリップ角の補正精度に依存すること、ならびにプロトン共鳴周波数による方法に比べて温度画像における空間的ばらつきが大きいことが明らかになった。

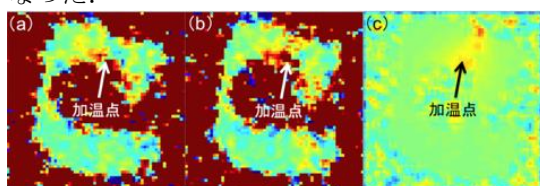


図 13  $T_1$  から求められた絶対温度画像ならびにプロトン磁気共鳴周波数から求めた相対的温度変化の温度画像の例。加温 70sec 後、加温前画像によるフリップ角補正の結果(a)、励冷却後画像による補正の結果(b)、プロトン磁気共鳴周波数による結果(c)。

#### 4. 3 エコーシフト・スピンエコー法による水プロトン共鳴周波数法と複フリップ角による $T_1$ 法の比較

エコーシフト・スピンエコー法による水プロトン共鳴周波数に基づく温度計測法を比較検討した。前者における実験結果からは、励起 RF 磁場 (B1) の不均一の影響が大きく、最適化されたフリップ角の組み合わせ (10°・50°) を使った場合においても、温度分布推定

誤差が著しいことがわかった。特に体内埋め込み型医療機器が存在する場合には近傍における磁化率効果が、温度係数 -0.01ppm/°C を 2 桁以上上回るため、近傍の温度分布が測定できないという結果になった。

また当初計画したエコーシフト・スピンエコー法においては、温度指標に水プロトンの磁気共鳴周波数を用いるが、この方法においても磁化率効果の影響が大きいことが明らかとなった。

#### 4. 4 金属インプラントを対象とした温度分布・SAR 分布の画像化と数値シミュレーションの比較

各形状の簡易モデルにおいて最大の SAR を呈した場合の画像を図 5 に示す。各場合における最大の局所 SAR 値を表 2 に示す。歯科インプラントモデルならびにオクルーダーモデルについても同様に図 5, 6 ならびに表 3 に示す。

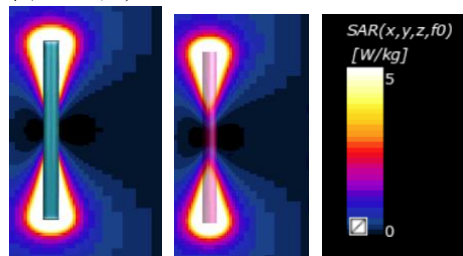


図 14 最大局所 SAR を示した円筒及び円柱モデルにおける SAR 分布

表 2 簡易モデルにおいて最大の局所 SAR を呈した場合の形状ならびに SAR 値

	円筒	円柱	円盤	リード線
直径 [mm]	5	5,	15	1
長さ [mm]	150	150		400
SAR [W/Kg]	505	338.2	59.6	503.2

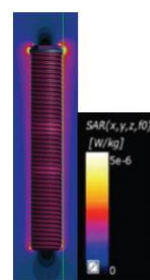


図 15 最大局所 SAR を示した歯科インプラントモデルにおける SAR 分布(直径:18 mm)

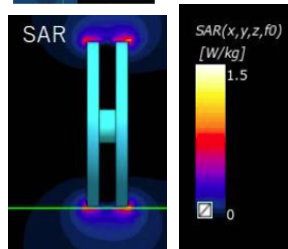


図 16 最大局所 SAR 分布を示したオクルーダーモデルにおける SAR 分布

表4 歯科インプラント及びオクルーダーモデルにおける最大局所 SAR を呈した場合の形状ならびに最大 SAR 値

	直径 [mm]	長さ [mm]	SAR [W/Kg]
歯科 インプラント	3.3	18	$1.6 \times 10^{-6}$
オクルーダー	40, 8, 40	3, 4, 3	1.05

どのモデルにおいてもインプラントの長軸方向の先端部分で最大の局所 SAR が観測された。これはファントム内のゲルよりもインプラントの方が導電率が高く電流が集中し、その集中した電流が導体から周囲媒体へ流出する端部において電流密度が高くなるためである。この程度は直径が小さいほど、長さが長いほど強くなるため、各基本形状において細く、長いモデルにおける SAR の値が高くなったものと考えられる。以上のように近似モデルを使った解析によって、長さや直径の異なるインプラントの発熱特性の概略を可視化すると共に、実際のインプラントにおける発熱を予測することができた。

#### 4. 5 実用化に向けた技術の改良

エコーシフト・スピンエコー法、マルチフリップアングル法とも、体内医療機器近傍における誤差が大きいことが判明した。このためさらに撮像方法の幅を広げて比較検討を行った。その結果、反転回復法を準備パルスとして勾配磁場エコー法で信号読み出しを行なう方法、ならびに勾配磁場に対する RF パルスの中心周波数をずらせながら信号読み出しを行なう方法にメリットが見られたが、実験に用いた MRI 装置のソフトウェアの制約上、シーケンスを実装するには至らなかった。

一方、MRI によって生じる RF 電磁界ならびに SAR 分布、その結果として求められる温度分布について、計算機シミュレーションで求める方法は確立できており、一度シーケンスが確定すれば検証が出来る状態にはなっている。本研究においては最終的な体内埋込み型医療機器近傍のアーチファクトを低減すると同時に、十分な温度感受性を持つ撮像法の開発はまだ途上にある状態で研究期間が終了したが、本テーマは今後も追及する必要があると考えている。

#### <引用文献>

[1]Karaoguz MR et al. Turk Kardiyol Dern Ars 2012;40(1):69-75.  
 [2]American Society for Testing and Materials (ASTM) International 2014;F2052-14.  
 [3]ASTM International 2011;F2213-06 (reapproved 2011).

[4]ASTM International 2015;F 2182-15.  
 [5]ASTM International 2013;F2119-07 (reapproved 2013).  
 [6]ASTM International 2008;F 2503-08.  
 [7]ISO/TS 10974 1st edition 2012.  
 [8]日本磁気共鳴医学会・安全性評価委員会監修. MR 安全性の考え方 第 2 版. 学研メディア  
 カル秀潤社. 2014.  
 [9]Alon L et al. Proc ISMRM 2013;p. 4482.  
 [10]黒田 輝. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2016;36(3): 85-97.

#### 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 2 件)

(1)Kuroda K. MR techniques for guiding high-intensity focused ultrasound (HIFU) treatments. J Magn Reson Imag 2018 Feb;47(2):316-331.  
 (2)黒田 輝. 医療機器埋め込み患者の MR 安全性評価に必要な電磁気学の基礎. 日本磁気共鳴医学会雑誌 2016;36(3):85-97.  
 (3)黒田輝. 国際規格に基づく体内埋め込み型デバイスの MR 安全性.インナービジョン 2015;30(5):31-35.  
 (4)黒田輝. SAR と B1+RMS.インナービジョン 2015;30(9):56-58.

〔学会発表〕 (計 11 件)

(1)Kimura T, Shiina A, Takahashi K, Kuroda K. Feasibility of Absolute Thermometry of Knee Joint Cartilage using Spin-lattice Relaxation Time. Proc 24th Annual Meeting Int Soc Mag Reson Med, Singapore 2016;p. 2098.  
 (2)Shiina A, Takahashi K, Nakano J, Kuroda K. Feasibility of Temperature Imaging of Knee JointCartilage Under Thermal Therapy Using Water Proton Resonance Frequency Shift. Proc 23rd Annual Meeting & Exhibition, Int Soc MagnReson Med, Toronto 2015;p. 4057.他 9 件

〔図書〕 (計 1 件)

(1)Kuroda K. Temperature Monitoring UsingChemical Shift. In: Bottomley P, Griffiths J, editors. Handbook of Magnetic ResonanceSpectroscopy In Vivo: MRS Theory, Practice andApplications (eMagRes Books) Chichester, UK: John Wiley & Sons Ltd; 2016. p 401-414. (1 つの章の執筆)

#### 6. 研究組織

(1)研究代表者

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

以上