

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月21日現在

機関番号：14401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2011

課題番号：21591560

研究課題名（和文） 高磁場タギング MRI を用いた高精度組織弾性イメージング法の開発

研究課題名（英文） Development of highly-precise tissue elasticity imaging using high-field tagging magnetic resonance imaging

研究代表者

村瀬 研也（MURASE KENYA）

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50157773

研究成果の概要（和文）：タギング MRI は格子状の磁気標識を印加することで生体組織内部の動きを高精度に可視化出来る撮像方法である。本研究の目的は、タギング MRI を用いて生体組織内部の弾性定数を画像化する方法を開発することである。本法の精度を評価するために、材料試験機を用いてファントムの圧力とストレインの関係を実測して比較した。また、本法を正常志願者の肝臓および大腿に応用した。本研究の結果から、タギング MRI を用いた我々の方法は組織弾性イメージングに有用であることが示唆された。

研究成果の概要（英文）：Tagging magnetic resonance imaging (MRI) provides a noninvasive means of displaying the internal motion of tissues with high accuracy. The purpose of this study was to develop a method for generating the maps of elastic modulus in internal soft tissues using tagging MRI. To evaluate the accuracy of our method, we actually measured the relationship between the pressure and strain using a material testing machine and compared with the results obtained by our method. We also applied this method to the hepatic and femoral images of human volunteers. These results suggest that our method is useful for tissue elasticity imaging.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,700,000	510,000	2,210,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	900,000	270,000	1,170,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：核磁気共鳴画像、組織弾性イメージング、ストレイン、磁気標識

1. 研究開始当初の背景

近年、磁気共鳴撮像法（MRI）をはじめとした様々な画像診断技術の進歩により、生体

組織における数多くの物理・化学特性を非侵襲的に測定することが可能になってきた。

一般に、乳がんや前立腺がんなどの硬化性

腫瘍や肝硬変、また生活習慣病である動脈硬化症などは、正常組織よりも病変部分が硬くなることが知られている。このように、悪性腫瘍などの病理現象は、生体組織の弾性特性と深く関連がある。このため、生体組織の硬さ情報を精度よく、しかも非侵襲的に取得することはこれらの診断や治療を行う上で非常に重要である。従来の触診による方法は、医師の知識や経験に大きく依存し、対象となる病変も体表付近のある程度大きなものに限られる。そこで、超音波や MRI を用いて組織の硬さを計測して画像化する組織弾性イメージング法に関する研究が盛んに行われている。

超音波を用いた組織弾性イメージング法は実時間による画像化が可能であるが、対象物体の形状によって探触子の向きが制限され、また計測位置を正確に決定することができないため、ある任意の1点に対する3次元的信号を取得することや弾性の3次元的な分布を取得することが困難であるとされている。一方、MRIを用いた組織弾性イメージング法に関しては、1995年に Muthupillai らが MR Elastography (MRE)法を開発した。MRE 法は、外部加振装置を用いて弾性波を発生させ、同時に外部振動と同じ周波数で変調する傾斜磁場を加えることによって生じる弾性波の位相差を検出して生体組織の弾性係数分布を画像化する方法である。MRE 法は計測に時間を要するため実時間で画像を取得することは困難であるが、生体組織の各位置に含有されたプロトンの共鳴信号を取得して画像化するため、超音波画像に比べて歪みの少ない画像が得られ、3次元の弾性情報を取得することが可能である。しかし、MRE 法は特殊なパルスシーケンスだけでなく、高磁場の MRI 装置内で駆動できる外部加振装置が必要となり、更に高速に振動する

外部振動と傾斜磁場を同期させて撮像する必要があるため、まだ広く臨床に普及するまでには至っていない。

ところで、1980年代の後半に、画像化する面内に周期的な飽和パターンを生成して核磁化分布を可視化する空間標識（タギング）MRIの技術が開発され、心筋の動きやストレイン（歪み）を定量化する試みが行われた。近年、臨床現場に3テスラのMRI装置が急速な勢いで普及しているが、高磁場MRIでは縦緩和時間が延長するため、空間標識（タグ）が永く残ることから、タギングMRIを用いたストレイン（歪み）の計算精度が向上することが期待されている。そこで、タギングMRIの有用性が再認識され、心筋をはじめとした種々の臓器への応用が検討されている。我々も高磁場MRIを用いて心筋ストレイン（歪み）を高精度に画像化する方法を開発し、現在臨床的評価を行っているところである。局所のストレイン（歪み）と弾性係数との間には、簡単な関係（フックの法則）があり、したがって生体組織のストレイン（歪み）が分かれば、この関係から組織の弾性係数を求めることができる。そこで、我々が開発した心筋ストレイン（歪み）の画像化法を用いれば、従来のMRE法とは異なったアプローチによる組織弾性イメージング法の開発が可能であると考え、本研究課題を応募するに至った。

2. 研究の目的

本研究課題において、タギングMRIを用いた組織弾性イメージング法が開発できれば、従来のストレイン（歪み）と同時に組織の弾性係数も画像化することができ、臨床的にも有用性が高いと考えられる。また、本法は既存のパルスシーケンスやハードウェアを用いて行うことができるため、簡便性、経済性および臨床への普及性の点でMRE法より優れ

ている可能性がある。本研究課題の目的は、高磁場タギング MRI を用いて組織の弾性係数分布を高精度に可視化する組織弾性イメージング法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) タギング MRI を用いた高精度組織弾性イメージング法の原理

本応募研究課題で開発しようとする組織弾性イメージング法は、簡単には硬い組織では歪みが小さく、柔らかい組織では歪みが大きくなるという原理に基づいている。しかし、歪みは組織の圧縮の程度や境界条件によって変化する。また、組織の弾性係数は組織内部に生じた応力と歪みから求められるが、組織内部の応力分布を直接計測することは困難である。そこで、本応募研究課題では、我々の開発した方法を用いてタギング MRI から推定した歪み分布と境界条件（体表での圧分布）を用いて弾性係数を推定する。なお、組織を等方性弾性体と仮定し、かつポアソン比（外力と同方向の歪みと直交する方向の歪みの比）は組織内で一様であると仮定する。具体的な弾性係数分布の計算手順としては、まず一様な弾性係数分布を仮定する。次に、圧力センサーで実測した体表での圧分布を境界条件として、3次元有限要素法を用いて弾性係数、応力および歪みの関係を表わす3次元の弾性（つりあい）方程式から弾性係数分布を推定する。なお、3次元有限要素法では、組織を有限個の直方体要素に分割し、各要素内では弾性係数、応力および歪みは一様であると仮定する。次に、タギング MRI から得られた歪み分布を用いて弾性係数分布を更新し、収束の判定を行う。収束条件を満足しない場合には再度同様の計算を行い、収束条件を満足する場合には、計算を終了して弾性係数分布の画像を得る。

(2) 外部加圧装置とファントム実験

本応募研究課題で開発しようとする組織弾性イメージング法に必要な外部加圧装置は、高磁場の中で使用するため、駆動部および加圧部は全て空気で駆動するように工夫する。エアポンプは偏心カムによって駆動し、カムの回転に同期してエアバッグを拡張、収縮させる。更に、カムの回転に同期させてトリガー信号を発生させ、MRI 装置の心電図同期用端子に接続して心臓シネ MRI と同様のデータ収集を行う。また、組織内部の弾性係数を推定するために境界条件として必要な加圧表面の圧分布は、接触面に配置した圧力センサーを用いて計測する。エアバッグの下には、硬さの異なる、あるいは硬化性腫瘍を模擬したシリコンゲルファントムを配置して使用するが、加圧表面の圧分布をなるべく一様にするためにエアバッグとファントムの間にアクリル板を設置する。シリコンゲルファントムの弾性係数はあらかじめ小型卓上材料試験機で実測しておき、我々の方法で得られた弾性係数と比較することにより、計算精度の検証を行う。

(3) 研究計画・方法（平成 21 年度）

平成 21 年度には、高磁場タギング MRI を用いた高精度組織弾性イメージング法の基礎となるソフトウェアを開発する。また、外部加圧装置を設計して発注する。並行して、硬さの異なるシリコンゲルファントムや硬さの不均一なシリコンゲルファントムを作成し、外部加圧装置が完成次第、これらを用いて実験を行い、計算精度を検証する。なお、本研究に必要なデータは大阪大学医学部附属病院放射線部 MRI 検査室に現存する 3 テスラ MRI 装置を用いる。

(4) 研究計画・方法（平成 22 年度以降）

平成 22 年度には、高精度組織弾性イメージング法のソフトウェアの精度を高めることと解析スピードを上げること、更に可能な

限り自動化を目指して開発を進める。また、ファントム実験による検証も並行して行う。更に、本年度の後半では、外部加压装置の加压部の一部を改造し、健常志願者を対象として肝臓、下腿部および大腿部の筋肉の弾性係数の定量化とそれらの画像化を試みる。

平成 23 年度は、平成 21 年度および 22 年度の研究を更に進め、高磁場タギング MRI を用いた高精度組織弾性イメージング法を臨床応用可能なレベルまで完成させる。

4. 研究成果

図 1 と図 2 に、開発した外部加压装置の駆動部および加压部の写真を示す。



図 1 外部加压装置の駆動部

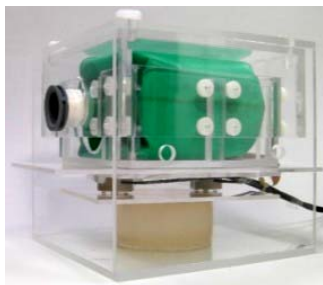


図 2 外部加压装置の加压部

図 3 と図 4 に、一様なファントムおよび中心に球形の硬いシリコンを埋め込んだ不均一ファントムの圧迫時の弾性定数マップを示す。図 4 から硬さの異なる領域が明瞭に描出されていることが分かる。

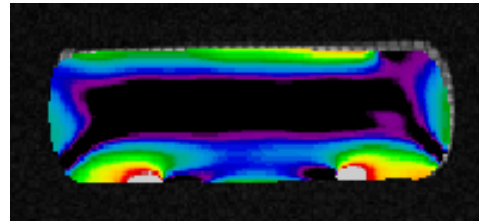


図 3 一様ファントムの圧迫時の弾性定数マップ

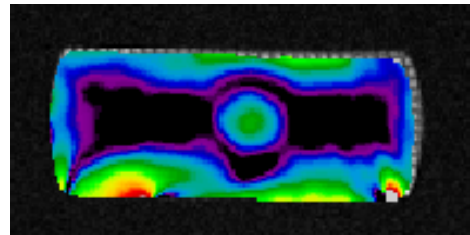


図 4 不均質ファントムの圧迫時の弾性定数マップ

図 5 に材料試験機で測定したストレイン（横軸）とタギング MRI から我々の方法で求めたストレイン（縦軸）との相関（左）および Bland-Altman プロット（右）を示す。両者の間に良好な相関があった。

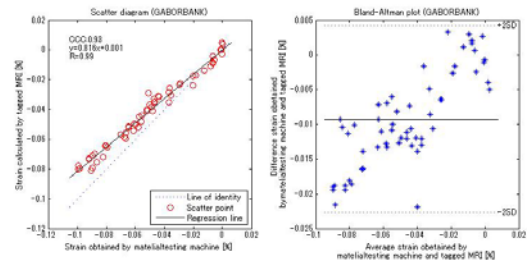


図 5 材料試験機で測定したストレイン（横軸）とタギング MRI から我々の方法で求めたストレイン（縦軸）との相関（左）および Bland-Altman プロット（右）

図 6 と図 7 に我々の方法を正常志願者の肝臓および大腿部に応用して得られた圧迫時の弾性定数マップを示す。

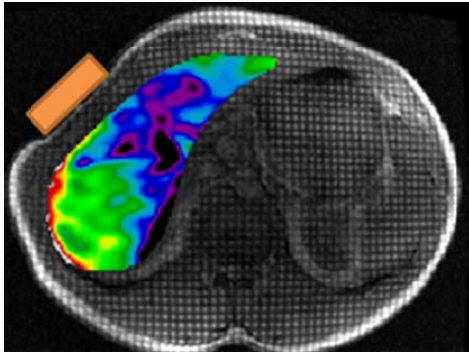


図 6 正常志願者の肝臓を圧迫した時の弾性定数マップ

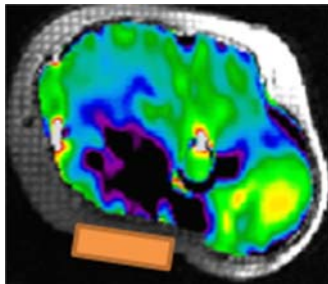


図 7 正常志願者の大腿部を圧迫した時の弾性定数マップ

以上の結果から、タギング MRI を用いた我々の方法は組織弾性イメージングに有用であることが示唆された。

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 1 件)

① Inoue Y, Nagao M, Higashino H, Hosokawa K, Kido T, Kurata A, Okayama H, Yang X, Higaki J, Mochizuki T, Murase K, Peri-infarct dysfunction in post-myocardial infarction: assessment of 3T tagged and late enhancement MRI, Eur Radiol, 査読有, 20 巻, 2010, 1139-1148, DOI:10.1007/s00330-009-1657-2

[学会発表] (計 10 件)

① 奥田靖夫、名定良祐、Song Ruixiao、齋藤茂芳、村瀬研也、Tagged MRI を用いた組織弾性イメージング法開発—周波数フィルタリングに関する検討、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月 29 日 (リーガロイヤルホテル小倉、福岡県北九州市)

② 名定良祐、奥田靖夫、高田浩成、徳野貴士、多田充徳、山寄洋一、村瀬研也、Tagged MRI

を用いた組織弾性イメージングにおける撮像体位、加圧法の検討、第 38 回日本磁気共鳴医学会大会、2010 年 10 月 2 日 (つくば国際会議場、茨城県つくば市)

③ 名定良祐、竹内知輝、張君鋒、徳野貴士、多田充徳、山寄洋一、村瀬研也、Tagged MRI を用いた組織弾性イメージング法の開発—最適タグ間隔に関する検討—、第 99 回日本医学物理学会学術大会、2010 年 4 月 10 日 (パシフィコ横浜、横浜市)

④ 竹内知輝、名定良祐、張君鋒、山寄洋一、村瀬研也、Rosette 解析を用いた心筋の主歪みの大きさと方向の算出、第 37 回日本磁気共鳴医学会大会、2009 年 10 月 1 日-3 日 (パンパシフィック横浜ベイホテル東急、神奈川県横浜市)

⑤ 名定良祐、竹内知輝、張君鋒、上口貴志、山寄洋一、村瀬研也、Tagging MRI を用いた組織弾性イメージング法の開発及び検討、第 37 回日本磁気共鳴医学会大会、2009 年 10 月 2 日 (パンパシフィック横浜ベイホテル東急、神奈川県横浜市)

⑥ 井上祐馬、長尾充展、細川浩平、城戸輝仁、東野博、望月輝一、岡山英樹、檜垣實男、楊曉梅、村瀬研也、3T MRI を用いた陳旧性心筋梗塞と心筋局所壁運動の関係の検討、第 37 回日本磁気共鳴医学会大会、2009 年 10 月 1 日 (パンパシフィック横浜ベイホテル東急、神奈川県横浜市)

⑦ 井上祐馬、長尾充展、細川浩平、城戸輝仁、倉田聖、東野博、望月輝一、岡山英樹、檜垣實男、Xiaomei Yang、村瀬研也、3.0T MRI による陳旧性心筋梗塞症例における心筋 strain と遅延造影の検討、第 17 回日本 MR Angiography 研究会、2009 年 6 月 13 日 (千里ライフサイエンスセンター 5F ライフホール、豊中市、大阪府)

⑧ 井上祐馬、Xiaomei Yang、城戸輝仁、倉田聖、長尾充展、岡山英樹、東野博、檜垣實男、望月輝一、村瀬研也、3.0T MRI を用いた cine-tagging MRI による左室心筋 strain の定量評価法の検討、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009 年 4 月 19 日 (パシフィコ横浜、横浜市)

⑨ 名定良祐、竹内知輝、吉田啓太、上口貴志、山寄洋一、村瀬研也、タギング MRI を用いた組織弾性イメージング法の開発 (1) 組織弾性の画像化、第 97 回日本医学物理学会学術大会、2009 年 4 月 18 日 (パシフィコ横浜、横浜市)

⑩竹内知輝、名定良祐、吉田啓太、上口貴志、山寄洋一、村瀬研也、タギングMRIを用いた組織弾性イメージング法の開発（2）精度検証と弾性定数の算出、第97回日本医学物理学学会学術大会、2009年4月17日（パシフィコ横浜、横浜市）

〔図書〕（計1件）

①村瀬研也、他、大阪大学出版会、臨床医工学スキルアップ講座 画像診断 磁気共鳴撮像法（MRI）、2009、312

〔産業財産権〕

○出願状況（計2件）

①名称：磁気粒子イメージング装置及び磁気粒子イメージング方法

発明者：村瀬研也

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願2011-242929号

出願年月日：2011年11月5日

国内外の別：国内

②名称：磁気加温装置及び磁気加温方法

発明者：村瀬研也

権利者：大阪大学

種類：特許

番号：特願2011-274437号

出願年月日：2011年12月15日

国内外の別：国内

〔その他〕

ホームページ等

<http://sahswww.med.osaka-u.ac.jp/~med-anal/>

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村瀬 研也 (MURASE KENYA)

大阪大学・大学院医学系研究科・教授

研究者番号：50157773

(2) 研究分担者

山寄 洋一 (YAMAZAKI YOUICHI)

大阪大学・大学院医学系研究科・助教

研究者番号：70379270

(辞退 2011年9月6日)