

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6月11日現在

機関番号：21401

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009年～2011年

課題番号：21613005

研究課題名（和文） 脳血管シミュレーションモデルを利用した MRI 拡散画像の解釈

研究課題名（英文） Interpretation for diffusion weighted MRI image by computer simulation with brain blood vessel model

研究代表者

陳 国躍 (GUOYUE CHEN)

秋田県立大学・システム科学技術学部・教授

研究者番号：20282014

研究成果の概要（和文）：

本研究では、脳血液量（CBV）が MRI 拡散画像に与える影響について、その信号帰属を明示することを目的としてシミュレーションモデルによる研究を進めた。その結果、単一収束型スピンエコー法では、CBV の増加に伴い見かけの拡散乗数（ADC）は低下し、特に細い血管本数が増大する影響が大きいことを示した。また、2回収束型スピンエコー法では CBV 変化が ADC 変化に及ぼす影響が少ないことを確認した。

研究成果の概要（英文）：

We performed computer simulation to reveal a relation between cerebral blood volume (CBV) and diffusion weighted magnetic resonance image. Apparent diffusion coefficient (ADC) calculated from typical single refocused pulsed-gradient spin-echo sequence was underestimated by magnetic susceptibility of vascular networks especially from increase number of small vessels in brain. We confirm the influence of ADC can be reduced by using twice-refocused spin-echo sequence.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,600,000	480,000	2,080,000
2010年度	1,000,000	300,000	1,300,000
2011年度	1,000,000	300,000	1,300,000
年度			
年度			
総計	3,600,000	1,080,000	4,680,000

研究分野：時限

科研費の分科・細目：非侵襲的神経イメージング

キーワード：脳機能画像、拡散強調画像、脳血管モデル、シミュレーション、脳血流(CBF)

1. 研究開始当初の背景

脳賦活領域を観察する手法として、機能的MRI (fMRI) では脳血流変化に依存して T_2^* 画像信号値が変化するという Blood Oxygenation Level Dependent (BOLD) 法にもとづいているが、近年、拡散強調画像 (DWI) 信号値も脳賦活領域において変化するという現象が発見され、この現象に基づき拡散画像を利用した機能的MRI (DfMRI) が提案されている。Le Bihan らは DfMRI が神経賦活による細胞の膨潤を直接見ているもので、血管性の成分はないと報告している。一方、Miller らは炭酸ガス負荷をおこなうことで、拡散画像には血管内由来の信号成分が相当量含まれていることを示唆している。また、藤田らはシミュレーションモデルにより、DfMRI に血管内由来の信号成分は含まれないとの報告をしている。しかしながら、これらの先行研究は血管径の増大に関する考慮が不十分で、我々が解析してきたように血管径の増大効果を含めた解釈をおこなうことで、DfMRI の信号に血管内由来信号成分が含まれることをより明快に説明できる可能性がある。

我々は本研究課題の遂行に先立って、ガドリニウム造影剤を用いた動的磁化率コントラスト法および、持続的スピラベリング法によりラット脳虚血領域での脳血流量 (CBF) 推定値を脳血管シミュレーションモデルによる検証実験を用いて解釈してきた。この検証実験は、常磁性体の磁気遮蔽効果とプロトンの拡散距離を考慮にいたしたモデルを基に血管が拡張する影響を考慮したものであり、我々は脳血液量 (CBV) が変化したときの磁気共鳴信号をシミュレーションする技法を確立している。本研究課題では、このシミュレーション技法を活用してMRI 拡散画像の生理学的解釈をおこないたいと考えた。

2. 研究の目的

本研究課題の目的は、脳血管シミュレーションモデルを利用して DfMRI で示される信号が何をみているのか、その信号帰属を明らかにすることであり、血管径増大に伴う CBV 変化を模擬したシミュレーションモデルを利用することで、DfMRI の信号に血管由来の信号成分が含まれる可能性をモデル論的に議論することである。この目的を達成するため、血管の磁化率効果によりみかけの拡散係数が低下するという報告について検証をおこない、この血管由来の ADC 変化が脳賦活領域において拡散強調画像信号値の変化する原因となっている可能性を検討する。また、 180° パルスを用いた 2 回使用し、背景磁場勾配の影響を抑制した Twice refocused spin-echo (TRSE) シーケンスでは、血管に由来する磁化率変化による影響はすくないとされおり、TRSE シーケンスを模擬することで、通常の拡散強調画像との比較をおこなう。特に、神経賦活時における脳血管径増大に伴う CBV の増加を十分に考慮した検証をおこなう。

3. 研究の方法

本研究課題では、CBV の変化が DWI 信号値にどのような影響を及ぼしているかを調べるために、生体の脳内を模擬した 3 次元のシミュレーション空間内に複数の血管を模擬した磁化率の異なる円柱 (模擬血管) をランダムに配置するモデルを用いた。各模擬血管の配置にあたってはラットの測定データに基づきその模擬血管径に分布を持たせて配置し、シミュレーションで想定する MRI 装置は一般的に臨床用に用いられる静磁場強度 1.5T の装置を模擬した。また、生体内の血管は大きささまざまかつ複雑な形をしているが、本研究では拡散係数と計測時間で決定される限定的な範囲で CBV 変化を再現すれば十

分であるため、空間内の模擬血管は直線上に配置した。

シミュレーションプログラムは、まずステップ1として、水プロトンを原点に置き、模擬血管を一定範囲内にランダムに配置する。模擬血管配置においては、血管の空間内に占める距離と、仮定した模擬血管半径から模擬血管の体積を計算して、全体のボクセルに対しある割合になるまで配置を続ける。ステップ2として、時間 Δt (本研究課題では 50 μ sec) 毎に水プロトンを x, y, z 各方向に平均0、標準偏差 $\sqrt{2D\Delta t}$ でランダムに移動する。ステップ3として、個々の模擬血管が水プロトンに及ぼす磁気じょう乱の総和から、水プロトン移動先の磁界を求める。N 個の水プロトンのシミュレーションにより、それぞれの位相変化は異なり、この位相分散が信号減衰量を決めることになる。N 個の水プロトンからの信号強度 $S_N(t)$ は(1)式で表わされ、位相分散が無ければ(1)式は常に1であるが、位相分散があればその分散量に応じて $S_N(t)$ が低下することになる

$$S_N(t) = \frac{1}{N} \sum_{n=1}^N e^{i\phi_n(t)} \quad (1)$$

Motion Probing Gradient(MPG)を加えることにより増加する磁場成分は局所磁場のじょう乱と独立かつ線形に加えられると考えた。

この、ステップ2~3を繰り返し個々の水プロトンの位相変化量を 100ms まで計算した。スピンエコー法では、50ms で反転パルスが印加されるが、反転パルスの印加は 50ms 以降、位相変化量を(-1)倍することで模擬する。また、ステップ1~3を N 回繰り返すことで水プロトン N 個の位相変化を求めた。今回は N を 40000 回に固定している。信号強度は $\Delta \phi_n$ に基づき計算され、1ms ごとに信号強度を算出する。シミュレーションは C 言語を用い

て作成し、位相変化 $\phi_n(t)$ の計算は t と t- Δt の 2 点の磁場変化の値から台形積分を利用して求めた。180° パルスを 2 回使用した 2 回収束スピンエコー法では、2 つの 180° パルスをエコー時間 TE の半分の時間で前後に等間隔に配置し、TE が 50msec のシミュレーションにおいて 25msec、75msec の 180° パルスを配置した。

4. 研究成果

(1) シミュレーションプログラム解析方法の検討

本研究課題で用いる脳血管シミュレーションモデルでは、より生理的なモデルに近づくため、異なる模擬血管径を用いて推定を行った。このように生理的条件に近いシミュレーションを行おうとすると計算時間が長くなってしまふ。そのため本研究課題では、大規模科学計算システム (SX-9, Express5800; 東北大学サイバーサイエンスセンター) を用いてシミュレーション時間を短縮させる手法を検討した。プロトンの動きに関する繰り返し数と計算時間の関係を図1に示す。今まで汎用パーソナルコンピュータ (汎用パソコン) で利用してきた C 言語のプログラムをそのまま、大規模科学計算システムへ移植したところ、プログラム実行時間は高速化されず、研究室内の汎用パソコンよりも計算に時間がかかった。特定の関数について、計算時間がかかっていることが判明したため、プログラムの最適化をおこない、プログラム実行時間が高速化されるように修正した。図1に示すプログラム修正後の計算時間を比較すれば、確かに大規模科学計算システムを利用してシミュレーションを行ったほうが、高速にプログラムを実行できていることがわかる。しかし大規模科学計算システムの演算性能に比べると、その短縮時

間は不十分であり、汎用パソコンの計算時間に比べ、約2分の1程度しか短縮されなかった。この理由としては、今回シミュレーションに利用したプログラムが大規模科学計算システム用に最適化されなかったと推測している。十分な速度向上が期待できないことから本研究課題では汎用パーソナルコンピュータを利用して研究を進めることとした。

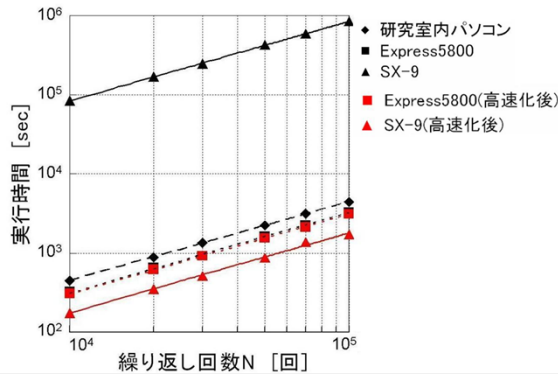


図1：大規模科学計算システムと汎用パソコンとのシミュレーションプログラム実行時間の比較

(2) 構築血管径の変化を考慮した拡散強調画像の検討

CBVによる血管半径の変化に伴いADCがどのように変化するか検討を行った。模擬血管径増大によりCBV値を変化させたシミュレーションの結果、ADC値は、模擬血管径の増大率1.0のとき $0.98 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ 、1.2のとき $0.914 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ 、1.4のとき $0.843 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ となり、定義した拡散係数、 $1.0 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ より小さい値となり、その差は模擬血管径により変化した。

次に、模擬血管体積率を4%に固定して、模擬血管の半径を $2 [\mu\text{m}] \sim 100 [\mu\text{m}]$ まで変化させ、シミュレーションを行った結果を図2に示す。模擬血管半径はガウス分布を仮定し、その標準偏差を $2.15 [\mu\text{m}]$ とした。図2において血管半径が $20 [\mu\text{m}]$ 以下であれば、ADCの低下が顕著に表れる。この結果から、ADCの低

下に対しては血管体積率の増加や血管径増大の効果より、血管本数の増大の影響が大きいと考えられる。

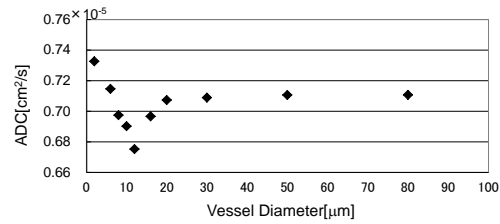


図2：模擬血管体積率を4%に固定して、模擬血管の半径を変化させた時のADCの変化

(3) 拡散強調画像を用いた脳機能画像取得法の検討

近年は、脳賦活領域において、DWI信号値が変化するという報告があり、新しい脳機能画像法として期待されている。しかしながら、脳賦活領域でDWI信号値が変化する理由については、未だはっきりされていない。神経賦活時では、CBV増大と同時に血中酸素化率が変化し、磁化率 $\Delta\chi$ が変化する。そこで、生理的血管分布を考慮した血管シミュレーションモデルを使用し、 $\Delta\chi$ を生理的条件において変化させADCの変化をみることで、脳賦活領域におけるDW信号変化が、CBV増大による血管由来成分の影響を受けるか検討を行った。

CBV増大による血管拡張時の信号変化を調べるため、模擬血管径の増大率が1.0の時の信号強度を基準としてその信号強度比を血管径増大率1.2、1.4のそれぞれの状態で計算した結果を図3、図4に示す。炭酸ガス負荷を模擬した $\Delta\chi$ を変化させない状態を模擬した図3においては、b値が大きくなるにつれて、信号強度比が大きくなっている様子が顕著に観察されるが、図4に示すように $\Delta\chi$ を変化させ神経賦活負荷を模擬した場合は、b値が大きくなるにつれて信号強度比はそれほど変化していない。このシミュレーション結果から、脳賦活領域におけるDW信号

の血管由来成分による影響は相対的に小さいと考えられた。

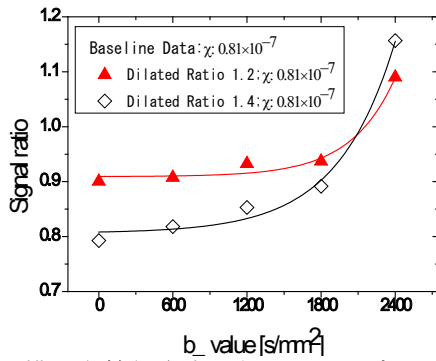


図 3：模擬血管径増大に伴い $\Delta \chi$ が変化しないと仮定した時の模擬血管径の増大率 1.0 で得られた信号値を基準とした血管径の増大率 1.2 および 1.4 における信号強度の比率

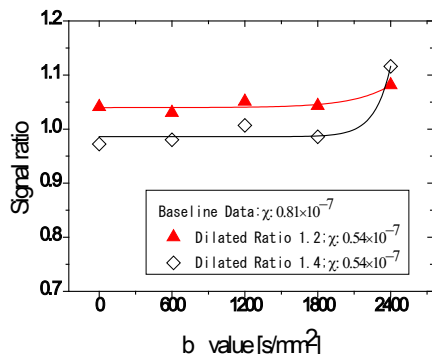


図 4：模擬血管径増大に伴い $\Delta \chi$ が変化すると仮定した時の模擬血管径の増大率 1.0 で得られた信号値を基準とした血管径の増大率 1.2 および 1.4 における信号強度の比率

(4) 2 回収束スピンエコー法による拡散強調画像の検討

通常の DWI 撮像では単一収束スピンエコー法の DWI (SRSE-DWI) により行われるが、 180° パルスを 2 回使用する 2 回収束スピンエコー法の DWI (TRSE-DWI) では、血管内の磁化率効果による影響を低減することが可能になる。脳賦活領域において DWI 信号値が変化するという報告では TRSE-DWI 法で測定されており、シミュレーションモデルによる解析において、TRSE-DWI 法を使用した場合、血管内の磁化率変化による影響は少ないという報告も

ある。そこで、SRSE-DWI, TRSE-DWI の両手法を比較検討するためプログラムに改良を加え、TRSE-DWI 法のシミュレーションプログラムの基礎的評価を行った。図 5 に TRSE-DWI 法に基づくシミュレーション結果を示す。各模擬血管径の増大率に対応した b 値と DW 信号強度の対数比を示した。TRSE-DWI 法では、模擬血管径の増大率 1.0 のとき $0.815 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ 、1.1 のとき $0.801 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ 、1.2 のとき $0.812 \times 10^{-5} [\text{cm}^2/\text{s}]$ となった。この結果から、TRSE-DWI 法では CBV を変化しても ADC はほぼ同じ値を示し、CBV が ADC に与える影響が SRSE-DWI 法よりも小さくなったことが理解された。このことは、TRSE-DWI 法で血管内の磁化率効果の影響が低減されていることを確認した結果であり、作成したシミュレーションから妥当な結果が得られたといえる。今後、作成したシミュレーションプログラムを利用して、DfMRI における DWI 信号値に対する CBV の変化の影響を検討する必要がある。

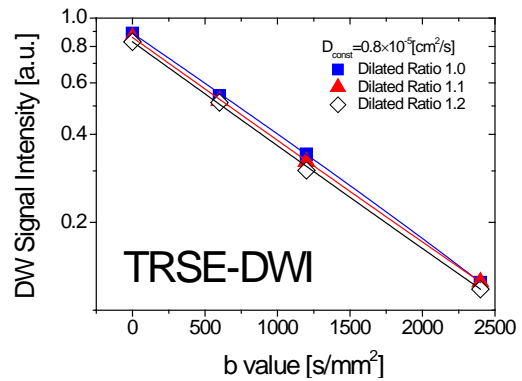


図 5：模擬血管径の増大率を変化させたときの b 値と信号強度の片対数の関係 (TRSE-DWI から算出したもの)

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 3 件)

- ① 中村和浩, 吉田純子, 近藤靖, 水沢重則, 宮田元, 木下俊文, “過渡的脳虚血モデルラット再灌流 1 週間の変化”, 日磁医誌, 査読無, 30S, pp. 317, 2010
- ② 下野泰裕, 武藤憲司, 近井聖崇, 柴山秀雄, 八木一夫, 江口健太郎, 高野邦彦, 陳国躍, “MR I 装置の周囲における駆動音の音響インテンシティ計測”, 電子情報通信学会論文誌, 査読有, J93-A, No.11, pp.785-788, 2010.
- ③ Zhang Yu, Peng yingyin, Chen Guoyue, Chen Wufan, Cerebral blood flow, “Cerebral blood volume, Oxygen utilization and oxygen extraction fraction: the influence of age”, Journal of Southern Medical University, 査読有, Vol. 30, No. 6, pp. 1237-1239, 2010.

[学会発表] (計 9 件)

- ① Kazuhiro Nakamura, Yasushi Kondoh, Shigenori Mizusawa, Toshibumi Kinoshita, “Hyperpolarized 129Xe spectra from transient ischemic tissue with delayed hyperperfusion in rat brain”, Proc WMIC, 912B, 2010.
- ② 中村和浩, 近藤靖, 水沢重則, 曾雌泰央, 陳国躍, 木下俊文, “血管径の変化によるガドリニウム造影剤濃度推定誤差の検討” NMR 討論会, Vol. 48. 福岡, 2009, pp. 370-371.
- ③ 中村和浩, 近藤靖, 水沢重則, 木下俊文, “ラット中大脳動脈閉塞 48 時間後において観察される過渡的脳虚血領域の血流自動調節能”, 生体生理工学シンポジウム論文集, 仙台, 24, 401 - 404, 2009.
- ④ Kazuhiro Nakamura, Yasushi Kondoh, Shigenori Mizusawa, Junko Yoshida, Hajime Miyata, Toshibumi Kinoshita, “Cerebral blood flow autoregulation in transient ischemic tissue expressed delayed hyperperfusion two days after middle cerebral arterial occlusion”, Proc ISMRM, 18, 2235, 2010.
- ⑤ Muto Kenji, Yagi Kazuo, Hata Jun'ichi, Takano Kunihiro, Guoyue CHEN, “Analysis of the MRI driving sound in case of gradient magnet field controlled by the original sequence”, The 20th International Congress on Acoustics, Sydney, Australia, 2010.
- ⑥ 中村和浩, 高橋琢己, 近藤靖, 水沢重則,

豊島英仁, 陳国躍, 木下俊文, シミュレーションモデルにおける脳血液量変化とみかけの拡散係数の関係, 第39回日本磁気共鳴医学会大会, 2011年9月.

- ⑦ 高橋琢己, 中村和浩, 近藤靖, 水沢重則, 木下俊文, 陳国躍, “拡散強調脳機能MRI 信号における血管由来成分のシミュレーションモデルによる検討”, 生体医工学シンポジウム, 2011年9月.
- ⑧ 高橋琢己, 中村和浩, 田村元, 木下俊文, 陳国躍, “拡散MRI 信号強度評価を目指したシミュレーション手法の検討”, 平成23年度電気関係学会東北支部連合大会, 2011年8月.
- ⑨ Kazuhiro Nakamura, Takumi Takahashi, Yasushi Kondoh, Guoyue Chen, Toshibumi Kinoshita, “Availability for brain ischemic lesions validation from diffusion weighed image difference between single-refocused and twicerefocused spin-echo sequence”, 20th International Society for Magnetic Resonance in Medicine Annual Meeting, Melbourne, Australia, 2012.

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 0 件)

○取得状況 (計 0 件)

[その他]

特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

陳国躍 (GUOYUE CHEN)

秋田県立大学・システム科学技術学部・教授

研究者番号: 20282014

(2) 研究分担者

中村和浩 (KAZUHIRO NAKAMURA)

秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・放射線医学研究部・主任研究員

研究者番号: 10312638

水沢重則 (SHIGENORI MIZUSAWA)

秋田県立脳血管研究センター (研究部門)・循環器内科学研究部・主任研究員

研究者番号: 80360361