# 生体組織の力学的性質評価を目的とした

gradient echo 法の信号特性評価

# 加藤陽子, 姫野龍太郎\*\*

独立行政法人理化学研究所 生体力学シミュレーション特別研究ユニット 埼玉県和光市広沢 2-1 E-mail: \*, <u>ykato@riken.jp</u>; \*\*, <u>himeno@riken.jp</u>

要旨 生体組織の力学的性質と疾病進展との間には明確な関連性が認められる場合 も少なく無い.個々の患者に適切な治療を行うことを考慮すると,非侵襲的な弾性 率計測手法の必要性は高い.本研究では,MRE の一部である Phase contrast method の精度向上と新しい弾性率計測手法構築を目的として gradient echo 法の信号特性 の評価を行った.その結果,gradient echo 法によって得られる画像では,緩和時間 の長短による輝度変化だけではなく,計測対象に対する密閉の有無によって輝度分 布の空間パターンが異なる事が示された.更に,このパターンは定量的に評価可能 なものであることも示された.このパターンへの寄与が想定される因子は複数個存 在する.これらの因子に基づいて新しい計測手法を構築することが今後の課題であ る.

### 1. 緒言

疾病の進行に伴い,生体組織の力学的性質が変化する場合がある.動脈硬化の場合,その病変部の弾性率は,疾病進行に伴って一旦下がった後上昇するという結果が示されている.また一方で,生体組織の力学的性質は,個体差が大きい為,動物 実験等によって得られた結果を直接的に患者に用いることは難しい.更に,個々の 患者に対して適切な治療を行うことを考えた場合,個々の患者について,組織の弾 性率計測を非侵襲に行うことが望ましい.更に,疾病進行の推移を把握する為には, 定期的に計測を行うことが必要となる.

MRI を用いた非侵襲的弾性率計測法として, MRE (Magnetic Resonance Elastography)がある<sup>[1]-[2]</sup>. MRE では計測対象を振動させ, 伝播速度から弾性率を算出する.しかしながら, この手法の場合, 対象を振動させることが前提となるために, 適用範囲が限定される.

MRE において,波の伝播速度計測に用いられている phase contrast 法は,流速を 計測するシーケンスとして広く知られている.Phase contrast 法は,gradient echo 法に基づいたシーケンスであり,位相が速度に比例した値を示す.速度がゼロ,即 ち静止領域の場合には位相の値もゼロとなる.更に,静止領域の場合,流れを伴う 領域に比べて,位相分散の影響が極めて小さい.従って,静止領域の位相は0度で あり,また,その分布のばらつきは小さいと考えられる.しかしながら,実際のphase contrast 法によって撮影された画像は,部位によって位相値が異なっている様に観 察される.

現在に至るまで,流速計測精度に関する多くの研究が行われてきた<sup>[3]-[15]</sup>.誤差を 生じる代表的な因子として,複雑な流速分布により位相分散,静止領域と血流領域 との境界に生じる partial volume effect (PVE),磁場の不均質性等が挙げられる. 個々の因子に関する対処方法も提案されている.しかしながら,想定することがで きるすべての影響因子に関する対処方法は未だ確定していない.Phase contrast 法 の精度を向上させる方法として,gradient echo 法における信号特性を評価すること が挙げられる.

本研究では, MRE による弾性率計測の一部を成す phase contrast 法の計測精度の 向上,及び,新しい弾性率計測手法構築を目的として,gradient echo 法の信号特性 を評価した.

# 2. 実験方法

## **静止領域における** Gradient echo **法の特性**

全ての実験は,1.5T MR System ExcelART (東芝メディカルシステムズ株式会社) を用いて行われた.エアーコンディショナーを 22 に設定することにより,室内温 度は20 – 24 の範囲内にあった.また,湿度は60 %未満であった.全ての実験は, 上記環境下にて行われた.

試料

緩和時間(縦緩和時間 T1,横緩和時間 T2)の影響を検討するため,個々の緩和時間が数秒を示すと言われる蒸留水と,常磁性体である  $Mn^{2+}$ によって蒸留水よりも短い緩和時間を示す  $MnCl_2$ 水溶液(0.1 mM - 0.2 mM)を用いた. Inversion recovery spine echo 法を用い, TR= 4500 ms, TE= 20ms, TI=10 ms - 50 ms と設定してT1を計測したところ  $MnCl_2$ 水溶液のT1 は 5.4x10<sup>2</sup> ms ~ 1.0x10<sup>3</sup> ms であった.また Agarose は 0.3 % - 3 %の濃度では生体組織と同様の緩和時間を示す<sup>[16]</sup>ことから試料として用いられることが多い.緩和時間が蒸留水に比べて短いという点においては,Agarose を試料として用いることとは  $MnCl_2$ を試料として用いることと同等と言えるが,常磁性体によって緩和時間を短縮するのではなく,分子量が大きな物質の存在によって緩和時間が短縮されている点で大きく異なっている.以上の事から,本実験では,0.5%の Agarose を試料として用いた.

全ての試料は共に 500ml とした.容器は 500ml のガラスビーカーとし,蓋を開いた場合と閉じた場合の2種類について,撮影を行った. 試料配置

上記試料を個々に設置した場合と複数個設置した場合について撮影を行った. 撮影方法

設置後,試料領域における輝度の平均値と標準偏差の推移を観察し,時間経過に よるデータ変動が小さくなった事を確認した後,撮影を開始した.まず,shimming を行い,その直後から gradient echo 法の撮影を開始した.撮影回数は,3~5回と した.TR=200 ms, TE= 9 ms, Flip angle= 90 degree, slice thickness=8 mm, phase encode direction=right -left, read out direction=head-foot とした.RF Spoiling は負荷しないものとした.また,FOV=25.6 cm x 25.6 cm もしくは 33.6 cm x 33.6 cm, Matrix=256 x 256 もしくは 336 x 336 とした.スライスの位置は,液面と容器底面 の中間とした.

評価方法

撮影画像の輝度について,以下の2つの手法を用いて評価を行った.

### (1)パラメータを用いた評価方法

画像の輝度値はレシーバーゲインの大きさによって左右される値である.そこで, 撮影された画像中,対象となる試料の領域における輝度の標準偏差を平均値によっ て規格化した値を評価パラメータとして用いた.統計検定には, t 検定を用いた. 有意水準は5%とした.

(2) 画像処理法による評価方法

輝度値分布の特徴量に基づいて個々の試料を選別するような画像処理法を提案することを考えた.本研究では,撮影画像内における輝度値変化に着目し,空間微分フィルタを用いる事による試料分別を試みた.

# 静止領域における Phase Contrast 法の特性

Gradient echo 法の結果と比較するため, Phase contrast 法を用い,蓋を開けた 場合の蒸留水に対して同様の撮影を行った. TR=200 ms, TE=10 ms, Flip angle =90 degree, slice thickness=8 mm, FOV= 25.6 cm x 25.6 cm, Matrix=256 x 256 とし た.

## 3. 結果

# 3-1.撮影画像から観察される輝度分布の特徴

#### 撮影対象試料配置の影響

Fig. 1 に,蓋が開いた状態における蒸留水の撮影結果を示す.(a)は試料を1個 設置した場合の撮影結果を示し,(b)は試料を9個設置した場合の撮影結果を示す. 共に,試料内の輝度分布の不均質性および特異なパターンを示している.蒸留水に 比べて緩和時間の短い MnCl<sub>2</sub>水溶液と共に配置した場合にも同様の結果が得られた. また,MnCl<sub>2</sub>水溶液に対する影響も観察されなかった.

## 緩和時間の影響

Fig. 2 に,蓋が開いた状態における,蒸留水,0.5 % Agarose,0.2 mM  $MnCl_2$ 水溶液の結果を示す.0.2 mM  $MnCl_2$ 水溶液よりも緩和時間が長い 0.1 mM  $MnCl_2$ 水溶液においても,0.2 mM  $MnCl_2$ 水溶液の場合と同様に一様な輝度分布を示していた.また,蒸留水に蓋を閉じた場合,もしくは,試料表面に食用油を加えた場合には,Agarose や  $MnCl_2$ 水溶液と同様に一様な輝度分布を示していた.Agarose と  $MnCl_2$ 水溶液について,蓋を開けた場合と蓋を閉じた場合について,画像を比較したところ,蓋の開閉による顕著な影響は認められなかった.

## 3-2.輝度の平均値と標準偏差を用いて評価される輝度分布の特徴

撮影画像中,対象試料領域における輝度の標準偏差を,同領域における輝度の平均値によって規格化した値を評価パラメータとして用いた.

# 撮影対象試料配置の影響

蓋が開いた状態における蒸留水と 0.2mM MnCl<sub>2</sub>水溶液を個々に撮影した場合と,同時に撮影した場合について比較検討した.その結果,個々に撮影した場合,同時に撮影した場合,共に,蒸留水における平均値によって規格化された標準偏差は,0.2mM MnCl<sub>2</sub>水溶液のそれに比べて有意に大きな値を示していた.

#### 緩和時間の影響

蓋が開いた状態における,蒸留水,0.5 % Agarose,0.1 mM 及び 0.2 mM MnCl<sub>2</sub>水 溶液の計測結果を比較したところ,0.5 % Agarose,0.2 mM MnCl<sub>2</sub>共に,平均値によ って規格化された標準偏差は,蒸留水のそれよりも有意に低い値を示した.また, 蓋を開けた場合の蒸留水と,蓋を閉じた場合のそれについて,平均値によって規格 化された標準偏差を比較したところ,平均値によって規格化された標準偏差は,蓋 を閉じた場合よりも開けた場合に有意に大きな値を示していた.

3-3.空間微分フィルタを用いて評価される輝度分布の特徴

Fig. 1 が示している様に,蓋が開いた場合の蒸留水の輝度は,特異な輝度分布を 示す.更に,Fig.1 (b)より,空間的な分布形態は,パターンは同じとは限らないこ とが考えられる.そこで,緩和時間の長短,蓋開閉の影響の判断基準を,輝度分布 の不均質性を示すパターンの有無とした.前述した通り,輝度値はレシーバーゲイ ン等により影響を受けるので,輝度値そのものを判断基準に据えるのは望ましいと は思われない.そこで,一次空間微分の大きさを示すフィルタ(3×3マスク)を 用いパターンのエッジ成分を強調させ,その結果として得られた画像を更に二値化 することにより,簡便に判断する手法を提案する.

まず,一次空間微分の大きさを示すフィルタ(3×3マスク)を用いてエッジ成 分が強調された画像を作成する.次に,フィルタを通して得られた結果の画像にお ける,輝度の最大値を求め,オーダーの合致する領域は全て,容器の縁に相当する ものとして抽出する.更に,縁の抽出において設定した閾値の半分の値を,試料内 において観察される特異な輝度分布のエッジ成分に相当するものとして抽出する. この手法を適用した例をFig.3に示す.Fig.3が示す様に,本手法によって特異な パターンの選別が適切に行われていることが分かる.試料が複数個設置された場合 の画像についても適用させたところ,適切な抽出が行われた.

#### 4. 考察

本研究では,弾性率計測手法構築を目的として,gradient echo 法の信号特性の評価を行った.

試料を入れた容器の蓋を開けた場合,蒸留水において特異な輝度分布のパターンが観察された.この傾向は,撮影対象が単体である場合,複数個の場合,他の緩和時間を示す試料が混在する場合のいずれの場合においても観察された.一方で, gradient echo 法によって得られる画像上各点の輝度は,個々の領域の緩和時間に 依存することから,蒸留水に比べて短い MnCl<sub>2</sub>水溶液や Agarose において同様のパタ ーンが観察されるかを確認した.その結果,MnCl<sub>2</sub>水溶液や Agarose は一様な輝度分 布を示し,蒸留水が示すようなパターンは観察されなかった.更に,蒸留水の容器 の蓋を閉じた場合,その表面を食用油によって用いて覆った場合には,均一な輝度 分布が観察され,蓋を開けた場合に観察されるパターンは観察されなかった.

画像から観察される現象を定量的に評価するため,画像中の試料領域における輝度の標準偏差を同領域の輝度の平均値により規格化した値を評価パラメータとして用いた.その結果,蓋を開けた場合の蒸留水の画像において観察される輝度分布パターンの有無は,上記評価パラメータの有意差として表せることが示された.更に,空間微分フィルタと,その結果に基づいた二値化を用いることによっても,輝度分布パターンの特異さを評価できる事が示された.

蓋を開けた場合に蒸留水において観察された現象は,撮影対象の緩和時間が長く なることによって観察されている.この現象が発生する原因として,蓋開閉による 蒸発程度の高低,撮影時に発生する熱や振動が挙げられる.蒸発程度の高低が関連 するとした場合,組織毎に表面からの蒸発程度と弾性率の関係を in vitro 実験によ り評価し,そのデータに基づいて弾性率を推定する手法が考えられる.また,撮影 時に発生する熱と振動が関係する場合においても,予めシミュレーションを行った 結果と照らし合わせることによる弾性率推定手法が考えられる.観察された現象は, 個々の因子が原因となっている可能性もあるが,全ての因子と関わりがあるという 可能性もある. In vitro の実験およびシミュレーション等との比較により,手法開 発に取り組んで行くことが,今後の課題と言える.

# 参考文献

- 1. Plewes DB, Betty I, Urchuk SN & Soutar I: "Visualizing Tissue Compliance with MR Imaging", JMRI, 5, 733-738(1995).
- Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A & Ehman RL: "Magnetic Resonance Elastography by Direct Visualization of Propagating Acoustic Strain Waves", Science, 269, 1854-1856(1995).
- 3. Muthupillai R, Lomas DJ, Rossman PJ, Greenleaf JF, Manduca A & Ehman RL: "Magnetic Resonance Imaging of Transverse Acoustic Strain Waves", MRM, 36, 266-274 (1996).
- 4. Steinman DA, Ethier CR & Rutt BK: "Combined Analysis of Spatial and Velocity Displacement Artifacts in Phase Contrast Measurements of Complex Flows", JMRI, 7, 339-346 (1997).
- 5. Frayne R, Steinman DA, Ethier CR & Rutt BK: "Accuracy of MR Phase Contrast Velocity Measurements for Unsteady Flow", JMRI, 4, 428-431(1995).
- 6. Wolf RL, Ehman RL, Riederer SJ & Rossman PJ: "Analysis of Systematic and Random Error in MR Volumetric Flow Measurements", MRM, 30, 82-91 (1993).
- Hoogeveen RM, Bakker CJG & Viergever MA: MR Phase-Contrast Flow Measurement With Limited Spatial Resolution in Small Vessels; Value of Model-Based Image Analysis", MRM, 41, 520-528 (1999).
- Oshinski JN, Ku DN, Bohning DE and Pettigrew RI: "Effects of Acceleration on the Accuracy of MR Phase Velocity Measurements", JMRI, 2, 665-670 (1992).
- 9. Ku DN, Biancheri CL, Pettigrew RI, Peifer JW, Markou CP & Engels H: "Evaluation of Magnetic Resonance Velocimetry for Steady Flow", J Biomech Engineering, 112, 464-472 (1990).
- 10. Smith RF, Rutt BK and Holdsworth DW: "Anthropomorphic Carotid Bifurcation Phantom for MRI Applications", JMRI, 10, 533-544(1999).
- Polzin JA, Alley MT, Korosec FR, Grist TM, Wang Y & Mistretta CA: "A Complex-Difference Phase-Contrast Technique for Measurement of Volume Flow Rates", JMRI, 5, 129-137(1995).
- Kaandorp DW, Kopinga K, Kouwenhoven M & Wijn PFF: "Dealing with the Subvoxel Vessel Position Relative to the Reconstruction Voxel Grid in 2D MR Quantitative Flow Measurements", MRI, 18, 49-58(2000).
- 13. Van der Wide R, Viergever MA and Bakker CJG: "Resolution-Insensitive Velocity and Flow Rate Measurement in Low Background Phase Contrast MRA", MRM, 51(4), 785-793(2004).
- 14. 加藤陽子, 姫野龍太郎: MRI 画像における血管領域抽出手法構築を目的と した phase contrast 法の流速計測特性評価,生体医工学,41(2),115-121 (2003)
- 15. 加藤陽子, 姫野龍太郎: Phase Contrast 法による U 字管内流速分布の評価法 の検討, 生体医工学, 41(4), 306-313 (2003).
- 16. Mitchell MD, Kundel HL, Axel L & Joseph PA: "Agarose as a tissue equivalent phantom material for NMR imaging", MRI, 4, 263-266(1986).



Fig. 1 Distilled water without sealing. (a) & (b) shows the same image resolution. The intensity distribution in the sample is not uniform and shows a unique pattern in both of (a) and (b).



Fig. 2 Distilled water 0.5 % Agarose and 0.2mM  $MnCl_2$  solution without sealing. All the images show the same image resolution. (a), distilled water; (b), 0.5 % Agarose; (c), 0.2mM  $MnCl_2$  solution.



Fig.3 Distilled water images and results of intensity pattern extraction. The intensity on the edge of the sample is 100, and the pattern of the inner sample is 50. (a-1), distilled water with sealing; (a-2), the result for (a-1); (b-2), distilled water without sealing; (b-2), the result for (b-1).