

MRIを用いた超微小構造物の含有率測定法の研究

有村大喜¹, 竹丸輝政¹, 富口静二², 米田哲也²

New Method for Measurement of Content Rate of Objective Tissue in Single Pixel

Abstract

The information of the diameter or content rate of vessel in a tissue plays important role for the diagnosis of various diseases such as the vascular lesion. However, the accuracy of present measurement methods to detect and decide them in radiological image is restricted by spatial resolution. Therefore, we cannot precisely decide the diameter of vessel by using present measurement methods.

From the diagnostic points of view, information of vessel density in a tissue is important rather than one of vessel diameter, for instance, vessel density is to be regarded as indicator of formation of malignant tumor.

In this paper, we developed new theory and method to calculate the content rate of objective tissue in a single pixel (voxel) in MRI image. In order to check accuracy of measurement of this method, we performed phantom study in which very small vessels as objective tissue had been embedded in gelatin.

Key words : MRI, partial volume effect, content rate, vascular diameter, T_2^* , phase

I 背景

様々なmodalityを用い得られた画像から、組織情報を目的に応じて適切に取捨選択し、診療情報として活用することが、医用画像情報活用の最大の目的である。特に形態画像情報は、病態を知る上で重要な情報であり、ほぼすべてのmodalityで採取・再構成されて診療に用いられている。

特に血管に関する画像情報は、動静脈奇形等の診断をはじめとし、血管に関係する様々な疾病の画像診療情報として非常に重要である。また血管径計測は、直接的には血管そのものがplaqueの存

在などにより狭窄を生じたり、もしくは瘤の前兆として拡張する場合など、さまざまな疾病を特徴づけることができる。現在DSAやCTA、超音波等の様々なmodalityを用い、血管径を計測する方法が数多く存在する^{1,2)}。これらはカテーテル等を用いたキャリブレーション法³⁻⁵⁾、血管像を拡大率補正することで血管径を求める拡大率法^{6,7)}などの血管像撮像時に工夫を加える方法、二値化処理などの画像処理を用いたCADによる計測法、あるいは血管径・血流量測定用装置のような専用の装置を用いるなど、様々な方法で血管径計測が行われている。しかし、いずれの場合も、特殊な処置や装置・

1) 熊本大学大学院保健学教育部, 2) 熊本大学大学院生命科学研究所

ソフトウェア等が必要であり、不必要な被曝等の問題が取りざたされるなど、様々な問題を指摘されてはいるが、画像診断の情報源として活用されているのが現実である。しかしながらいずれの方法も、pixel間の信号変化を用い、コントラストを基に血管が含まれると考えられるpixelの数を数え上げ、血管概径を予測する直接計測法を用いている。このために、計測値はpixel size単位に量子化されており、計測精度は撮像された画像がもつ空間分解能に依存することになる。つまり従来法は、そのほとんどがpixel sizeよりも小さな微小構造物の大きさを特定することが困難であった。

このような中、MRI画像上で二つの違った組織が接している面を的確に区分するために、異なった二つの組織を単一pixelに含む場合に起こる信号変化: Partial Volume効果 (PVE) を利用できることが提案されている^{8,9)}。しかし、これらの手法を用いても、単一pixel内に含まれる組織の割合を特定することはできず、従来通り、境界面はpixel size単位で決まる空間分解能が限界であった。

そこで、MRI画像から、我々は上記PVEを利用して、pixel内に2つの組織が混在する場合に、各組織の含有比を求める理論・技術を開発し、これが実現可能であるかを研究した。本研究により、均一とみなせる組織中に設定した単一pixel内に血管などの組織が含まれる含有率を決定可能になり、従来の直接測定法と違った、新しい画像情報を診断情報として提供できるようになった。さらに本研究によって得られる結果は、原理的に空間分解能に依存せず、低磁場MRIを用いた場合や、高速な撮像のために比較的low空間分解能で得られた画像情報からも、高分解能画像と同じ血管・組織の携帯情報が得られる可能性が指摘できる。

本論文では、この新しい手法の基礎理論の構築

と方法の確立が主な目的である。構築された理論が正しい結果を導くかを確認するために、既知の血管径を持つ疑似血管ファントムを作成し、得られたデータからピクセル内に含まれる血管の含有率を算出し、既知の径との比較検討を行いながら、理論と手法の問題点を検討した。

II 理論

ある pixel に注目し、そこに含まれる組織が二種類のみであると仮定する。これらを組織 A, B と呼ぶ。組織 A は、ある関心領域 (Region Of Interest: ROI) 内で優位な面積を占めているものと仮定する。そこで、問題設定は測定対象 B が、測定対象とした pixel 内に含まれる割合: 含有率を決定することである。すなわち、

$$\lambda = \frac{\text{pixel 内に含まれる組織 B の面積}}{\text{pixel の面積}}, \quad (0 \leq \lambda \leq 1) \quad (1)$$

を求めることが、本研究の最終目的である。

式(1)の割合に従って、pixel 内の信号は、組織 A と B が持つ信号を幾何学的に配分して実現される。すなわち、Echo Time (T_E) 時での pixel 内信号値 $\rho(T_E)$ は、組織 A と B の T_2^* の相対比が T_E の変化に対して無視できる程度の比を持つと仮定できる場合¹⁰⁾、

$$\rho(T_E) \sim \rho_0 e^{-T_E/T_2^*} \left((1-\lambda) + \lambda e^{i\phi(T_E)} \right), \quad (2)$$

ρ_0 : プロトン密度,

と表記できる。ここで $\phi(T_E) \equiv kT_E$ (k : 定数) は、

組織 A と B の間の相対位相である。さらに、Magnitude 信号値は(2)式の絶対値より得られるので、

$$|\rho(T_E)| = |\rho_0| e^{-\frac{T_E}{T_2}} \times \sqrt{1 + 2\lambda(1-\lambda)(\cos kT_E - 1)}, (3)$$

と表わされる。しかしながら、上式の解 λ を、複数の数値データから代数的に求めることは、方程式が非線形であるために非常に困難である。そこで本研究では、pixel 信号が Echo Time の関数であることを利用し、複数の T_E で得られたデータ点を、(3)式でフィットし、 λ を求める方法をとる。理論的には、 T_E を変数とした関数のフィットを行うと、cosine 振幅を求めることができても、 λ そのものを求めることはできない。そこで、算出された振幅 a から $2\lambda(1-\lambda) = a$ を解くことにより、

$$\lambda = \frac{1 \pm \sqrt{1-2a}}{2}, (4)$$

の二つの解を求めることができる。本研究では、既知のサイズを持つ疑似血管ファントムを作成して、 λ を求める検証実験を行うが、 λ を求める際の簡単のため、復号は既知の径のサイズに従って、 $0 \leq \lambda \leq 1/2$ のとき、

$$\lambda = \frac{1 - \sqrt{1-2a}}{2},$$

$1/2 < \lambda \leq 1$ のとき、

$$\lambda = \frac{1 + \sqrt{1-2a}}{2},$$

と定義する。

a は、 $0 \leq \lambda \leq 1$ であり、実数であることから、自動的に

$$0 \leq a \leq 1/2, (5)$$

の範囲でなければならないが、フィットを行い得られた a が、条件(5)を満たさない場合は棄却する。

式(2)もしくは(3)よりわかるように、フィットを行う関数は基本的に周期関数 cosine であり、この位相でもある相対位相 $\phi(T_E)$ がフィットに際して重要な役割を果たす。そこで、cosine 関数の位相が T_E のどのような関数であるかが、フィットを成功させる重要な要素となるため、(相対)位相の起源と T_E 依存を明らかにする。

磁場中におかれた物質は、その構成物質や分子構造から、外部磁場に反応して物質自身が磁場を作り出し、結果的に外部磁場を物質内部で変化させる効果をもたらす。この効果を磁化率： χ によって表現し、外部磁場 B_0 （正確には磁束密度であるが、本論文では磁場と呼ぶことにする）を受けた場合、内部磁場は

$$\Delta B = \chi B_0, \quad B_0 : \text{静磁場}, (6)$$

の変化を受ける。一般的に磁化率は位置の関数であり、撮像対象の位置に依存して磁化率が変化しているため、強い磁化率を持つ組織は、局所的に大きな磁束密度変化を与え、Magnitude 画像の歪みや極端な信号低下の原因になる。強い磁化率の影響は、位相情報にも現れる。Gradient Echo (GRE) シーケンスを用いて撮像して得られた位相値は、Echo Time (T_E) と磁場に比例して

$$\theta(T_E) = -\gamma \cdot B \cdot T_E, (7)$$

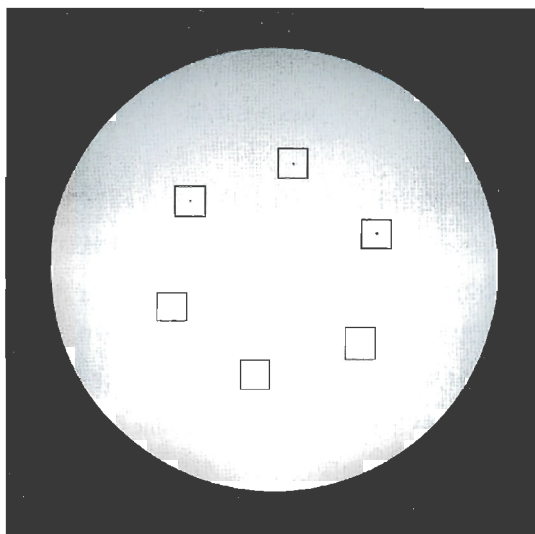


Figure 1. Matrix size=512 の画像 ($T_E=18$)。正方形の ROI で囲んである部分の中央付近に右上から反時計まわりに 1.0mm, 0.7mm, 0.5mm, 0.4mm, 0.3mm, 0.2mm の直径を持つ疑似血管が存在する。ゼラチン信号は、truncation によるものと考えられる低信号アーチファクトが観測される。

となる。ここで、比例定数 γ は核磁気回転比($2.678 \times 10^8 \text{ rad/s}\cdot\text{T}$)である。これより、静磁場 B_0 からのずれ ΔB によって生ずる位相 $\Delta\theta(T_E)$ は、(7)式より

$$\Delta\theta(T_E) = -\gamma \cdot \Delta B \cdot T_E, \quad (8)$$

となる。

以上のように、磁化率を持つ組織は、その磁化率に応じて組織が感じる磁場が変化し、位相(差)も変化する。しかしながら、この効果は物質の違いを反映した、ミクロな磁性の反映である。マクロにも、磁性物質がもつ形状に依存して生じる磁化率効果が存在する。例えば、cylinder 状の形態を持つ磁性体は、その内部と外部に静磁場との角度に依存したマクロな磁化率効果を表す。この効果を最小に



Figure 2. Matrix size=512 の直径 0.2mm の疑似血管の部分拡大した図。中心(矢印部)に疑似血管と思われる低信号域が存在する。

抑えるためには、cylinder の対称軸を静磁場の方向と一致させる必要がある。cylinder を血管と見立てた場合は、血管の走行方向が Head-Foot (HF) 方向であると言い換えられる。

組織 A, B 共に、式(8)に従って位相を生じるが、生じた位相の差分から相対位相 $\phi(T_E)$ ができあがる。いずれにしても、相対位相は T_E の一次関数である式(8)の線形結合であるため、相対位相も T_E の一次関数であると結論できる。フィットは、以上の考察と事実を考慮して行われる。

III 方法

組織 A, B を、疑似血管を含むゼラチンファントムで表現し、含有率測定理論を検証する。ゼラチンファントム中の疑似血管を測定対象である組織 B

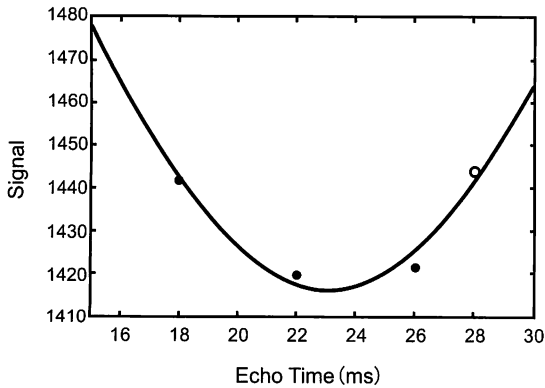


Figure 3. 計測された Magnitude 信号値を理論式(3)によってフィットを行った。Magnitude 信号値が、 T_E に依存して周期的に変化していることが分かる。

とし、バックグラウンドであるゼラチンを組織 A とみなす。撮像に用いたファントムは以下の手順で作成した。

直径真値 D_i が、それぞれ $0.204 \pm 0.005\text{mm}$, $0.297 \pm 0.004\text{mm}$, $0.404 \pm 0.003\text{mm}$, $0.467 \pm 0.004\text{mm}$, $0.674 \pm 0.003\text{mm}$, $1.02 \pm 0.002\text{mm}$ のチューブを、重量パーセント濃度 20% の円柱状のゼラチン (ナカライテスク) 内に挿入して固める。その後チューブを抜き出すことで、ゼラチン内にチューブと同じ直径の空洞を含むゼラチンファントムを作成した。このファントムを空洞の軸方向が静磁場方向と一致するように配置し、撮像を行う。

撮像は Philips 社製 MRI 装置 Achieva 3.0T で行った。撮像シーケンスは 3D-GRE を用い、FOV : $200 \times 200\text{mm}^2$, Scan Matrix (pixel size) : 64×64 (3.13mm), 128×128 (1.56mm), 256×256 (0.781mm), 512×512 (0.391mm), Reconstruction Matrix は Scan Matrix と同一に設定した。Flip Angle : 10° , SENSE は用いず、Axial 像でスライス厚 2mm、スライス枚数 50 枚を $T_R/T_E=25/20, 27/22, 29/24, 31/26$ (ms) (Repetition Time (T_R) は各 T_E に対して最短で設定

した) の 4 通りで撮像する (Figure 1, 2)。 T_R についての検討は考察で詳しく議論する。

各 T_E 毎に、撮像した疑似血管を含む pixel の信号値を測定し、それらの連続する 5 枚のスライスの平均値より各 pixel の信号値を得る。gnuplot (ver.4.2, Thomas Williams et al.) を用い、信号値を理論式(3)でフィットさせ、得られた式のパラメタから pixel size あたりの疑似血管の含有率 λ を得た (Figure 3)。このとき、 λ は理論で議論した基準で決定した。

このようにして求めた λ が正確に測定されているかを検討するため、疑似血管の形状が真円であると仮定し、以下式を用いて、疑似血管の直径の算出値 D を決定した。

$$D = 2\sqrt{\frac{\lambda}{\pi}S}, \quad S : \text{pixel の面積}, \quad (9)$$

求めた直径 D の測定値を真値と比較し、精度を調べた。百分率誤差は、

$$(\text{測定値} - \text{真値}) / (\text{真値}) \times 100(\%)$$

を用いて計算を行った。

IV 結果

実際の撮像によって得られた画像を Figure 1 に示す。6 つの正方形で囲んだ部分にそれぞれの外径を持つ疑似血管が存在する。直径 (外径) 1.0mm の疑似血管は低信号 pixel の存在から、容易に肉眼でも存在を確認できるが、径が小さくなるにつれて、拡大しなければ視認が困難である (Figure 2)。

本手法を用いて得られた疑似血管直径の算出値を、Matrix size、疑似血管径ごとにまとめ、Table 1 に示す。今回は理論から血管の直径が pixel size よ

Table 1. 本手法によって得られた疑似血管の算出値 D と真値

matrix size	血管径 (mm)	D (mm)	D _i (mm)	測定誤差 (%)
512×512	0.2	0.157	0.204 ± 0.005	-22.95
	0.3	0.191	0.297 ± 0.004	-35.83
256×256	0.2	0.226	0.204 ± 0.005	10.88
	0.3	0.226	0.297 ± 0.004	-23.84
	0.4	0.333	0.404 ± 0.003	-17.51
	0.5	0.292	0.467 ± 0.004	-37.59
	0.7	-	0.674 ± 0.003	-
128×128	0.4	0.221	0.404 ± 0.003	-45.23
	0.5	0.379	0.467 ± 0.004	-18.98
	0.7	0.245	0.674 ± 0.003	-63.59
	1.0	0.308	1.020 ± 0.002	-69.85
64×64	1.0	0.897	1.020 ± 0.002	-12.08

りも小さい場合のみを考えた。また、画像上でほぼ確実に疑似血管が含まれると確信できる pixel でのみ計測を行ったため、Matrix size が大きい場合の小さい直径の血管では疑似血管の存在を特定することができず、測定が行えなかった。

Table 1 の結果より、Matrix size による違いは、Matrix size 間で測定誤差に大きな差は見られなかったが、Matrix size=128 の場合のみに大きな測定誤差を示した。また、いずれの Matrix size の場合も、血管径が小さい程、測定誤差は小さい傾向にある。全体的に D は D_i に比べ過小評価するという結果になった。

Matrix size=256、直径 0.7mm の血管の λ は、フィットの際にパラメタ a の値が基準を満たさなかったため、棄却した。

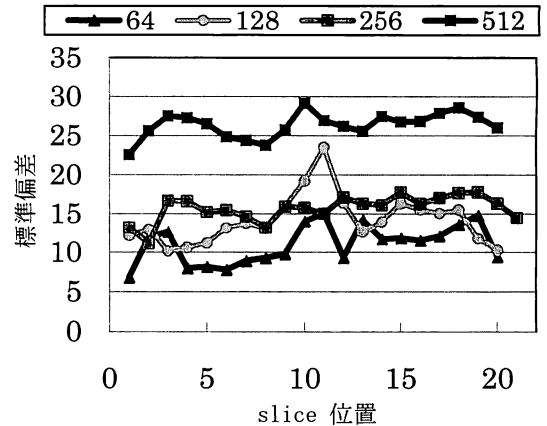


Figure 4. Matrix size を 64, 128, 256, 512 と変化させた場合の、各 Matrix size と測定値の標準偏差の関係。Matrix size が小さいほど標準偏差は低下するが、Matrix size = 128 のスライス方向中心付近では大きな値を示す。

V 考察

本手法は、対象組織と周囲組織の Magnitude 信号値の PVE を利用して、含有率 λ を求める方法である。このため本手法は、データ点と理論式(3)とをフィットさせたときの精度が、算出値の精度に大きく関わってくる。

画像上の noise が、フィットを行う際の精度に影響することを確認するため、各 Matrix size での noise を計測した (Figure 4)。noise 測定は、ファントム中心付近の、信号値が均一な部分に約 100pixels の円形の ROI をとり、スライス方向中心のスライスの前後 10 枚ずつの計 20 スライス採取した信号の Standard Deviation (SD) を noise とした。結果より、Matrix size を小さくしていくと noise の低下が見られるが、Matrix size=128 の場合、スライス位置によって noise に大きな差が見られ、スライス方向の中心付近では、特に高い noise を示した。

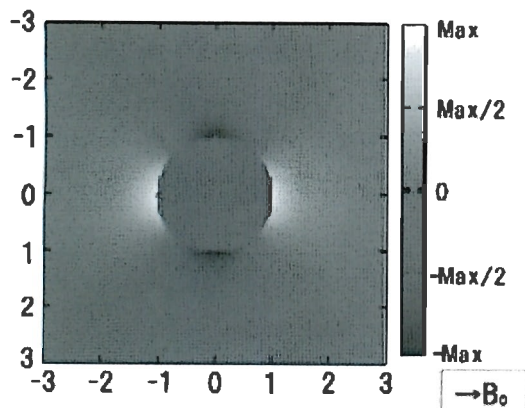


Figure 5. 血管を半径1の cylinder であると仮定し、静磁場方向（图中 B_0 ）と垂直に配置した場合に発生する血管内外の磁場のずれ ΔB のシミュレーション。ずれの最大値、最小値を max,-max と表記してある。血管の周囲には角度に依存して正・負の磁場シフトが生じ、この単一 pixel 内での積分値が、pixel 信号が持つ相対位相を決定する。

この中心付近のスライスの画像上には、ファントムを構成するゼラチンそのものに起因する noise だけでなく、ファントムの内部に truncation によると思われるアーチファクトが見られた (Figure 1)。このアーチファクトの影響により、中心スライス付近の画像上の noise は大きく、このため目的とするピクセル信号値に影響し、 T_E 以外の要因で信号が変化することとなり、フィットの精度が低下したと考えられる。実際、Matrix size=128 でもスライス方向で中心付近のデータを用いなかった場合、 $D_t=0.5\text{mm}$ を撮像した時の算出直径は、高い精度で一致している。

さらに、血管形状に依存して磁場が変化する効果が、測定精度に影響した可能性を指摘できる。理論で紹介したように、血管が静磁場方向と完全に平行な場合、血管周辺磁場 ΔB_{out} は、血管軸からの距離と角度に依存して変化する。

一般的には、静磁場と垂直な面上の内部磁場 ΔB_{in} と外部磁場 ΔB_{out} は、

$$\Delta B_{\text{in}} = \Delta\chi(3\cos^2\alpha - 1)B_0/6 \quad (10)$$

$$\Delta B_{\text{out}} = \frac{\Delta\chi}{2} B_0 \frac{a^2}{r^2} \sin^2\alpha \quad (11)$$

a : 血管の半径、

r : 血管軸からの垂直距離、

α : 血管軸と静磁場のなす角度、

$\Delta\chi$: 血管内部と外部との磁化率の差

と記述される。これからわかるように、微小にでも静磁場に対して血管軸が、静磁場方向に対して角度微小角 α をもつ場合、磁場は、

$$\Delta B_{\text{in}} \sim \Delta\chi B_0/3 \quad (12)$$

$$\Delta B_{\text{out}} \sim \frac{\Delta\chi}{2} B_0 \frac{a^2}{r^2} \alpha^2 \quad (13)$$

の変化を受ける。このため血管外部に、想定されていた磁場分布が生じた恐れがある。(11)もしくは(13)式から、血管の周囲には四方に正と負の磁場の変化が、血管軸対称に1対ずつ現れる (Figure 5)。単一 pixel 中に一つの血管が存在し、正確に中心に存在する場合は、血管周辺の正負の磁場分布は、互いに相殺しあい、その結果 pixel の積分された血管から作り出された位相は、 T_E によらず一定である。しかし、少しでも傾いてピクセル内に存在する場合は、正負の磁場分布はピクセル内で積分しても相殺されず、 T_E 変化に応じた位相を生じることになる。この効果は血管軸の静磁場に対する傾きが $\alpha \ll 1$ である場合は無視できるが、これを満たさない場合は、最低2次の order で T_E 依存が表れてくる。この結果は、理論関数の cosine 周期

に変化をもたらすため、フィットにずれが生じ、結果的に λ の算出値にもずれを生じることになる。式(13)から、この効果は血管径の二乗に依存するため、各 Matrix size で血管径が小さいほど精度が高い傾向にあったと考えられる。

さらに、血管と周辺組織の T_2^* 値が等しいという近似の妥当性も検討を必要とする。空気の T_2^* 値は周囲組織の T_2^* 値とは大きく異なるため、本来(6)式は疑似血管の T_2^* と周囲組織の T_2^* を別に定義しなければ λ は厳密な解を得られない。従って、この近似も計測精度を低下させる一因と考えられる。

また、今回の実験では設定した T_E に対してそれぞれ最短の T_R を用いたため、各画像の T_R が一定ではない。そのため、各 T_E での画像の MR 信号値は、 T_1 緩和による T_R の違いによって影響をうける。ここで MR 信号値 $\rho(x)$ は、 T_1 緩和によって、

$$\rho(x) \propto (1 - e^{-T_R/T_1}), \quad (14)$$

に従い変化するため、今回の実験で得られた信号値を(3)式でフィットさせる上で、厳密には信号値間の T_R による変化をなくすために、(14)式で決定される信号値の規格化を行う必要がある。しかし各画像間の T_R の差を ΔT_R とした場合、本研究で用いたゼラチン（濃度 20%）が持つ T_1 値が約 1000ms と考えられ、 $\Delta T_R \ll T_1$ であるため、画像間の T_R の違いによる信号値の変化 $\Delta\rho$ は、

$$\begin{aligned} \Delta\rho(x) &\propto \left(\left(1 - e^{-(T_R+\Delta T_R)/T_1} \right) - \left(1 - e^{-T_R/T_1} \right) \right) \\ &\approx \Delta T_R / T_1 \rightarrow 0, \end{aligned} \quad (15)$$

と近似できる。すなわち、本研究で用いた T_R 設定の範囲では、 T_R の変化による信号変化はないと結論付けられる。しかしながら、本技術の医療現場での汎用性を考慮すると、 T_R を統一することによって余分な誤差を抑え、かつ、Multi-Echo シーケンス等を用いて T_R を短縮することで、撮像時間の短縮を実現しながら測定精度の向上が見込まれるため、より実際的であると考えられる。

VI 結論

本研究は、MRI 画像信号の PVE を利用して、pixelあたりの測定対象組織の含有率 λ を求める方法を開発した。組織含有率を正確に把握することは、対象が血管である場合には、血管に由来する動静脈奇形などの新しい診断情報を与えることができる。

血管径算出結果から、今回の実験を通して単一ピクセル、空間分解能を超えた微小組織の含有率を算出できることが分かった。

今後、単一ピクセルだけでなく、ROI を広げた任意のピクセルに含まれる組織の含有率の二次元・三次元的特定や、同時に三種類以上一つのピクセルに含有されている場合の含有率の算出など、多くの改良点があり、測定技術の改良を行っていききたい。

謝辞

実験に協力いただいた熊本脳神経外科病院の北島陽子氏に深謝の意を表す。

引用文献

1. 飯田泰治, 他 : DSAにおける血管径計測法の開発, 日本放射線技術学会雑誌, 57, 223-233, 2001.
2. Garrett H. E. et al. : Intravascular ultrasound aids in the performance of endovascular repair of abdominal aortic aneurysm, J Vasc Surg, 37, 615-618, 2003.
3. Patrick et al. : Quantitative Coronary Angiography in Clinical Practice. pp., Kluwer Academic Publishers, 1-719, 1994.
4. 山口徹, 他:冠動脈インターベンション, 77-79, 南江堂, 東京, 1995.
5. 加藤京一:3 軸回転アームを用いたQCAキャリブレーションの検討-第一報-, 日放技学誌, 54(6), 784-791, 1998.
6. 田邊智晴, 他 : シングルプレーンアンギオシステムにおける幾何学的拡大率の補正方法の検討, 全循研誌, 10, 23-26, 1998.
7. 田邊智晴, 他 : IVR時における幾何学的拡大率の補正プログラムの開発にむけて, 全循研誌, 11, 27-30, 1999.
8. Monziols M., et al. : Muscle and fat quantification in MRI gradient echo images using a partial volume detection method. Application to the characterization of pig belly tissue, Magn Reson Imaging, 23, 745-755, 2005.
9. Shattuck D. W., et al. : Magnetic resonance image tissue classification using a partial volume. Neuroimage, 13, 856-876, 2001.
10. Haacke E. M., et al : Magnetic resonance imaging: physical principles and sequence design, 751-772, J. Wiley & Sons, New York, 1999.