

MAGNETOM Flash

翻訳版

vol.28

siemens.com/magnetom-world

Page 4

臨床における DTI の先へ：
微細構造 MRI の魅力

Ileana Jelescu, Ph.D.

Page 13
神経疾患における高度拡散 MRI：
多発性硬化症モデル

Simona Schiavi, Ph.D.;
Matilde Inglesi, M.D., Ph.D.

Page 19
2D および 3D エコー・プラナー・イメージ
ング (EPI) シーケンスにおける静磁場補正

Josef Pfeuffer, Thorsten Feiweier,
Heiko Meyer

Page 29

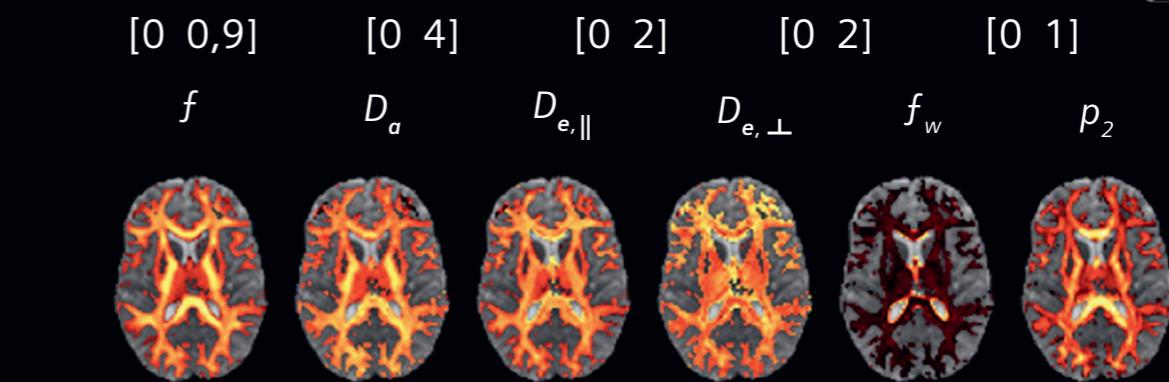
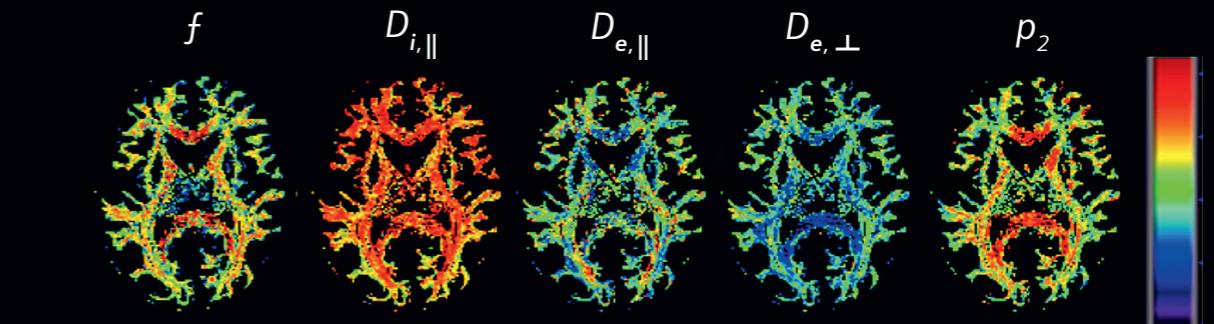
症例報告 腎移植片の機能評価
DTI とトラクトグラフィによる腎移植片
の機能評価

Wenjun Fan; Wen Shen

Page 32
Biexponential モデルによって抽出さ
れた拡散および灌流パラメータは、
ヒト胎盤の健全な発育のマーカーと
なり得る

Lucia Manganaro; Silvia Capuani;
Amanda Antonelli; Michele
Guerreri; Silvia Bernardo; Roberta
Petrillo; Carlo Catalano

Page 39
3 テストにおける乳房の拡散強調画像の最
適化のための多段面同時励起 RESOLVE



超電導磁石式全身用 MR 装置

MAGNETOM Cima.X
MAGNETOM シーマ エックス
認証番号 : 305AABZX00070000

MAGNETOM Vida
MAGNETOM Lumina
MAGNETOM ヴィーダ
認証番号 : 229AABZX00082000

MAGNETOM Skyra
MAGNETOM Skyra Fit BioMatrix
MAGNETOM スカイラ
認証番号 : 222AABZX00033000

MAGNETOM ブリズマ
認証番号 : 225AABZX00152000

マグネットム トリオ a Tim System
認証番号 : 21800BZX10006000

MAGNETOM Avanto Fit BioMatrix
MAGNETOM アバント
認証番号 : 21900BZX00138000

クラス分類 : 管理医療機器 (クラス II)
特定保守管理医療機器 : 該当
設置管理医療機器 : 該当

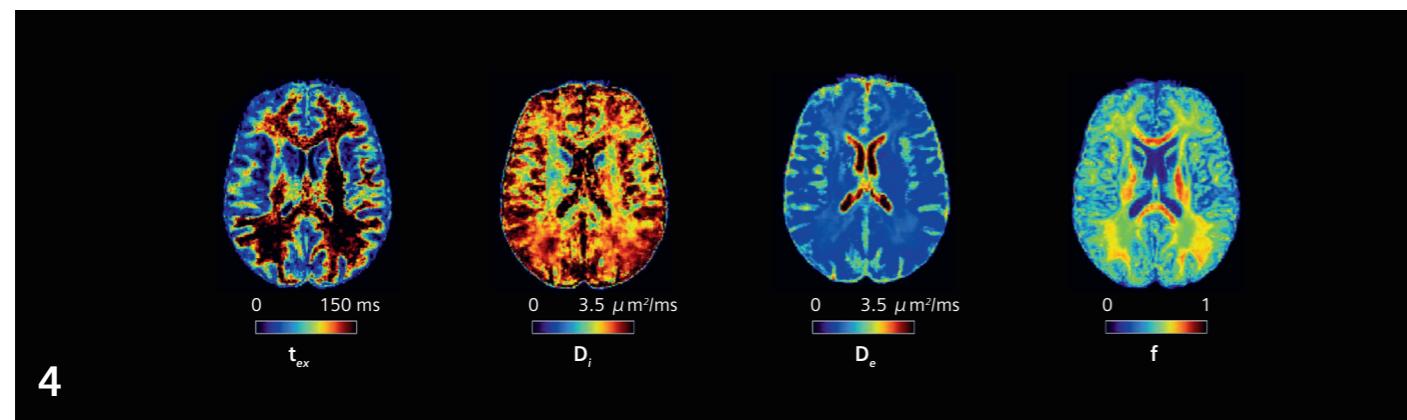
製造販売業者
シーメンスヘルスケア株式会社
〒141-8644
東京都品川区大崎 1-11-1
ゲートシティ大崎ウエストタワー

本冊子に関するお問合せは、下記電話
番号までお願ひいたします。
TEL 03-3493-7500

仕様は予告なく変更する場合があり
ますのでご了承ください。なお、本冊
子にはオプションが含まれています。
詳しくは担当営業におたずねください。

25001A(2502GPJ3K)

SIEMENS
Healthineers



Neurography · Clinical

4 臨床におけるDTIの先へ:微細構造MRIの魅力

Ileana Jelescu, Ph.D.

Microstructure Mapping Lab, Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

Simona Schiavi, Ph.D.¹; Matilde Inglese, M.D., Ph.D.^{1,2}

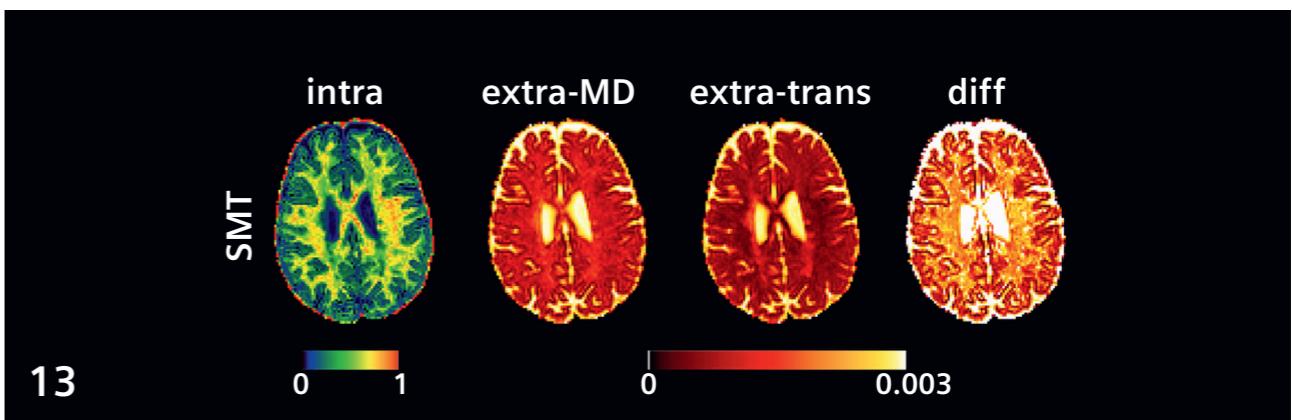
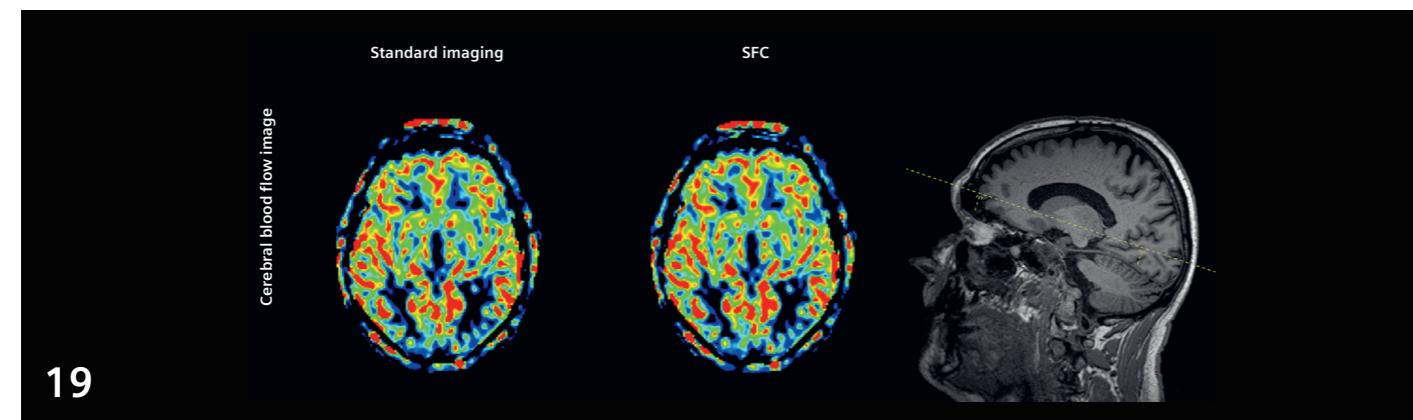
¹ Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGLI), University of Genoa, Italy

² IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

19 2Dおよび3Dエコー・プラナー・イメージング(EPI) シーケンスにおける静磁場補正

Josef Pfeuffer, Thorsten Feiweier, Heiko Meyer

Application Development, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany



Clinical Abdominal Imaging

29 症例報告 腎移植片の機能評価

DTIとトラクトグラフィによる腎移植片の機能評価

Wenjun Fan^{1,2}; Wen Shen¹

¹Department of Radiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin, China

²Armed Police Corps Hospital of Henan, Zhengzhou, Henan, China

Clinical Women's Health

32 Biexponentialモデルによって抽出された拡散および灌流パラメータは、ヒト胎盤の健全な発育のマーカーとなり得る

Lucia Manganaro¹; Silvia Capuani²; Amanda Antonelli¹; Michele Guerreri³; Silvia Bernardo¹; Roberta Petrillo¹; Carlo Catalano¹

¹ Department of Radiological, Oncological, and Pathological Sciences, Sapienza University of Rome, Italy

² CNR-ISC Roma Sapienza, Physics Department, Rome, Italy

³ CNR-ISC Roma Sapienza, Physics Department and SAIMLAL Department, Morphogenesis & Tissue Engineering, Sapienza University of Rome, Italy

39 3テスラにおける乳房の拡散強調画像の最適化のための多段面同時励起RESOLVE

Lukas Filli, M.D.¹; Soleen Ghafoor, M.D.¹; David Kenkel, M.D.¹; Wei Liu, Ph.D.²; Elisabeth Weiland, Ph.D.³; Gustav Andrieseck, M.D., MBA⁴; Thomas Frauenfelder, M.D.¹; Val M. Runge, M.D.⁵; Andreas Boss, M.D., Ph.D.¹

¹ Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGLI), University of Genoa, Italy

² Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland

³ Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China

⁴ Siemens Healthineers, MR Application Development, Erlangen, Germany

⁵ Kantonsspital Münsterlingen, Switzerland

⁵ Inselspital Bern, Switzerland

臨床におけるDTIの先へ：微細構造MRIの魅力

Ileana Jelescu, Ph.D.

Microstructure Mapping Lab, Department of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and University of Lausanne (UNIL), Lausanne, Switzerland

拡散MRIは、組織内の細胞変化の検出や定量化をするための非常に強力なツールとして確立している。拡散強調信号は、組織内の水分子のランダムな動きを鋭敏に感知する。組織内の水分子の動きは、細胞膜やその他の障害物の形態に大きく依存して制限され、その平均二乗変位は数ミクロンから数十ミクロンの程度である。したがって拡散MRIは、画像の空間分解能（臨床MRI装置では通常1.5～2.5 mmの等方性ボクセルサイズ）をはるかに下回る組織微細構造の特徴づけることができる。

特に、1980年代後半から、拡散MRIは急性期脳卒中の診断に活用してきた[1]。脳卒中発症から数分以内に起こる見かけの拡散係数（ADC）の低下は、24時間後に初めて起こるT2値の延長よりも優れた特徴である[2]。拡散MRIのもう一つの臨床的成功例は、外科手術や放射線治療の治療計画におけるトラクトグラフィの使用である[3, 4]。トラクトグラフィは、各ボクセルにおける拡散の主要な方向に基づいて白質線維を再構築することができる。基本的には軸索膜、ミエリン鞘、および非常に曲がりくねった細胞外空間によって水分子の動きが大きく制限されるような軸索に垂直な方向に比べて、軸索に沿った方向への拡散がはるかに速いという仮定に基づいている。

脳や他の臓器全体の拡散異方性を考慮するために、拡散テンソル画像（DTI）の形式論が早くから導入された[5]。Mean Diffusivity (MD)、Fractional Anisotropy (FA)、Axial Diffusivity (AD)、Radial Diffusivity (RD)の4つのスカラーライン指標が一般的にテンソルから導出される。ADは拡散の最も速い方向（例えば、白質束に沿った方向）に沿った拡散率を表し、RDはそれに対する半径/垂直面における拡散率を表す。MDやFAのような指標は、脳の多くの正常な状態や病的な状態の評価・診断に非常に有用となっている。

脳以外では、肝臓[6-8]、前立腺[9]、乳房[10, 11]などにおいて、Trace画像（事実上、MD）が臨床プロトコルの一部となっている。DTIの臨床的価値は圧倒的であるため、「拡散MRI」と「DTI」を同義語として考えることが一般的な近道となっている。

ここでは、拡散MRI（dMRI）の分野はDTIよりもはるかに広がりがあることを主張し、拡散テンソルを超えたデータ解析を可能にする、より高度なdMRIプロトコルの臨床への応用と普及を奨励したい。プロトコルの臨床への導入は、撮像時間と、装置やイメージングセンターによって大きく左右される。最近の技術進歩により、臨床的に実行可能な撮像時間（10分未満）で、DTIよりも包括的なdMRIデータの取得が可能になった[12]。これらの進歩は、特に強い傾斜磁場強度のようなMRI装置のハードウェアや、GRAPPA[13]やマルチバンド[14]などの高速撮像技術、ノイズ除去[15, 16]などのデータ品質を高める処理に関するものである。

DTI推定に必要なデータよりも豊富なデータを取得する利点とは？また、「より豊富なデータ」とは何を意味するのか？

DTIでは、任意のボクセルの拡散の特徴が橿円体としてモデル化できると仮定される。これは一般的に「ガウス位相似似」と呼ばれ、生体内では $b = \sim 1000 \text{ s/mm}^2$ の中程度の拡散重み付けまで保持される¹（図1）。しかし、ボクセルに含まれる生体組織は実際には複雑で不均一である。細胞密度、形態、特徴的な大きさ、髓鞘化などの特徴に関する特定の情報を検索することには大きな価値がある。これこそ、微細構造MRIの分野

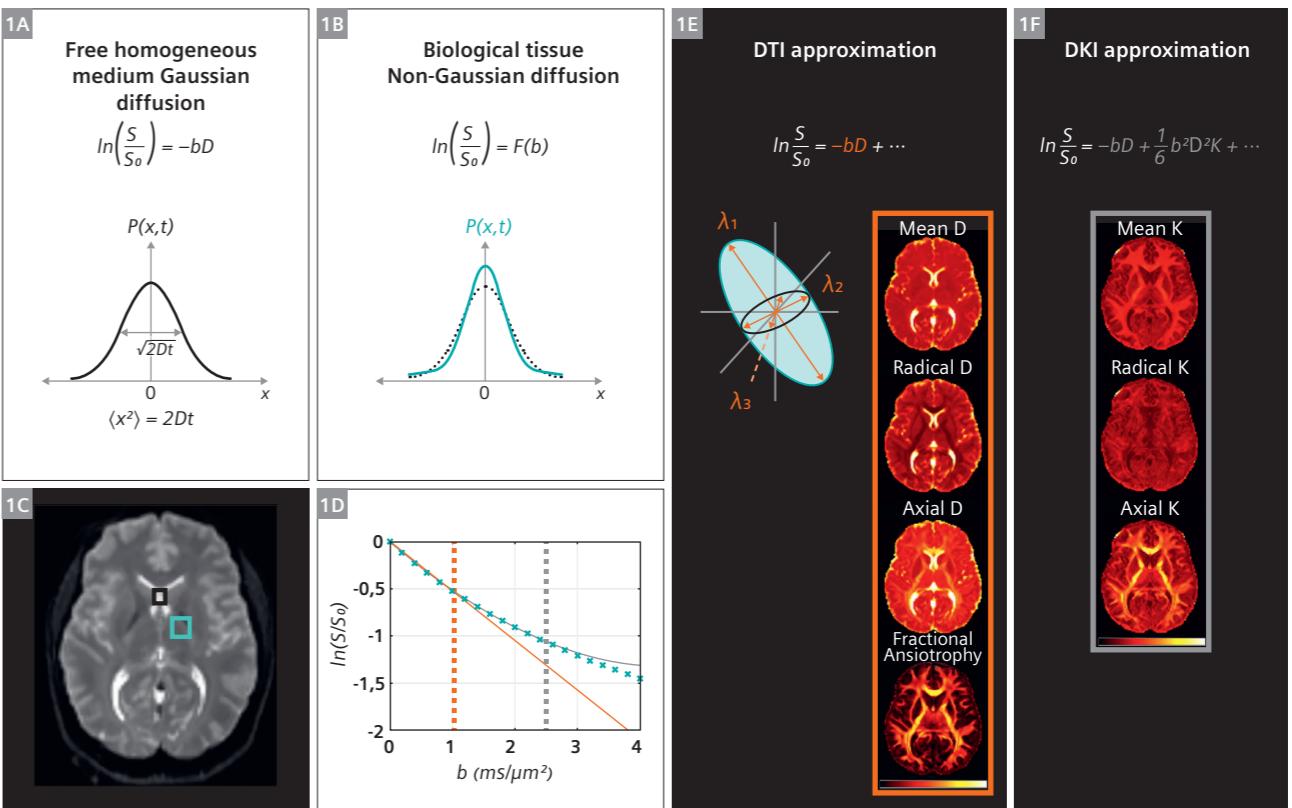
¹ガウス位相似似は等方性を意味しないことに注意が必要である。
媒質はガウシアン異方性である可能性がある。

が過去数年間に目覚ましい進歩と成功例とともに取り組んできた課題である[12, 17-19]。

DTIを超えて：拡散尖度イメージング (Diffusion kurtosis imaging)

第一に、組織の複雑さと不均一性に対する感度は、ガウス位相似似を超えた、すなわち b 値が 1000 s/mm^2 を超えた拡散強調信号の挙動からすでに読み取ることができる。この不均一性は「尖度（kurtosis）」によって測定される（図1）。したがって、DKI（Diffusion Kurtosis Imaging）は、拡散テンソルと一緒に尖度テンソルを推定するDTIの臨床的に実行可能な拡張と言える[21]。尖度テンソルから得られる指標は、Mean Kurtosis、Axial Kurtosis、Radial Kurtosis (MK, AK, RK)である。定性的には、尖度が高いということは、ボクセル内の拡散不均一性が高い、あるいは微細構造が複雑であることを示唆している。例えば、整列した白質線維束では半径方向の尖度が高いが、これは軸索内空間では高度に制限され、軸索外空間ではより可

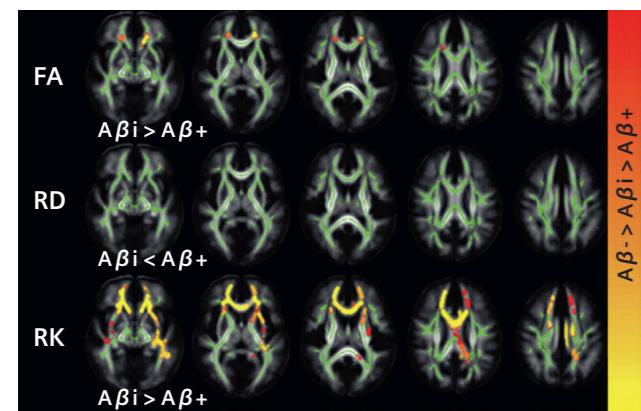
動性が高いという、2つの大きく異なる水分子の集団のためにある。脱髓、軸索喪失、膜透過は尖度を低下させる。一方、炎症は細胞数の増加により尖度を増加させる[20]。拡散率と尖度は通常、生理学的および病理学的プロセスによって逆の変化を示す（すなわち、拡散率が増加すると尖度は減少する）が、DKIは組織の微細構造についてDTIを補完する情報を提供することが多くの研究で示されている。例えば、ボクセルベースまたはROIベースの解析では、DTIの指標では識別できない脳病変において、DKIの指標によって患者とコントロール群の違いを識別することができる（図2）。したがってDKIは、例えば発育期[22, 23]、加齢[24]、初期精神疾患および統合失調症[25-27]、認知障害およびアルツハイマー病[28]、多発性硬化症[29]、神経膠腫[30]、脳卒中[31, 32]、外傷性脳損傷[33, 34]のような脳の変化の検出を向上するために使用され、前立腺およびその他の身体へも応用されている[35]。DTIの推定は、典型的には「シェル」と呼ばれる約30軸の単一非ゼロ b 値（通常、 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ）を使用して行うことができるが、DKI推



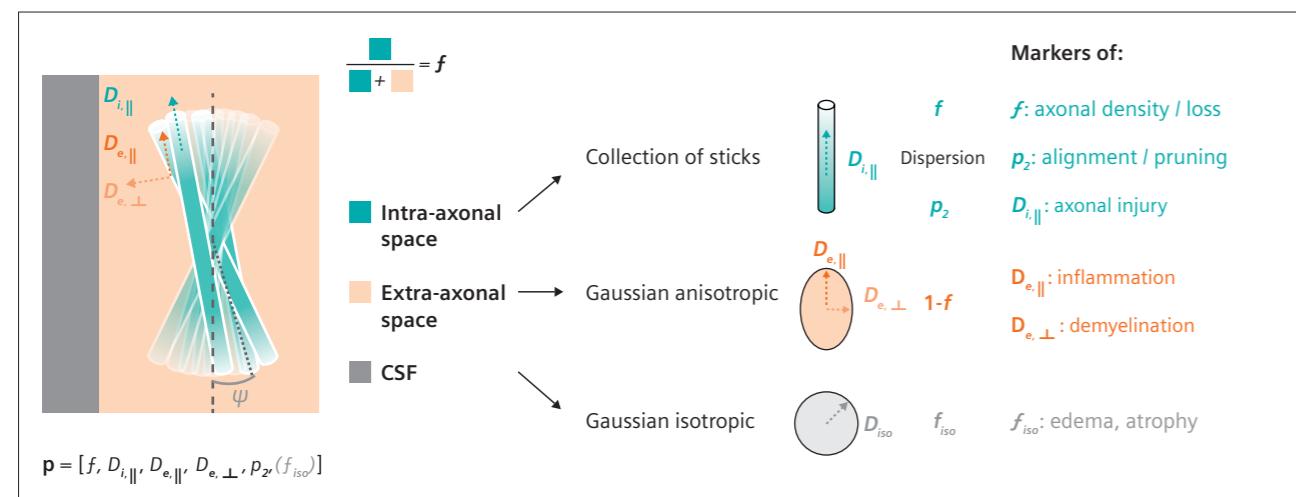
1 (1A)脳脊髄液((1C)の黒ボックス)のような自由で均質な媒体では、変位確率はガウス分布に従うので、拡散過程はガウス分布と呼ばれる。(1B)脳白質((1C)の緑青色ボックス)のような生体組織では、変位確率はもはやガウス分布ではなく、より尖った形(正の尖り)になる。(1D)拡散強調MRI信号(緑青色)は、低い b 値($\sim 1 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ または 1000 s/mm^2 、オレンジの破線縦線)まではガウス関数(オレンジの実線、DTI)に近似できるが、その後は線形パターンから逸脱し、中程度の b 値($\sim 2.5 \text{ ms}/\mu\text{m}^2$ または 2500 s/mm^2 、グレーの破線縦線)では二次関数(グレーの実線、DKI)で近似できる。33歳女性のDTI(1E)とDKI(1F)に対応するパラメトリックマップを示す。各スケールバー: Diffusivity 0~3 $\mu\text{m}^2/\text{ms}$, FA 0~1, Kurtosis 0~3。図は許可を得て[20]から引用した。

定には2つの非ゼロシェルが必要となる。典型的なDKIプロトコルでは、 $b = 2000\text{--}2500 \text{ s/mm}^2$ のシェルを約30軸追加する。全プロトコル ($b = 0, 1000, 2000$) をシングルスキャンとして設定し、すべての拡散強調画像でエコー時間 (TE) が一定になるようにすることが重要である。DKI推定に適合するデータは現在、2 mmの等方性解像度で6-7分の撮像時間で取得できる。

2-シェル（あるいはそれ以上のマルチシェル）のdMRIデータが利用できるようになると、1-シェルと比較して、そのデータ



2 Axial画像では、FA、RD、RKについて、 β アミロイド濃度が中程度の患者 ($A\beta_i$) とアミロイド陽性の患者 ($A\beta_+$) の間に有意差がある。 $A\beta_i$ と比較して $A\beta_+$ ではRKが有意に低下しており、FAの低下やRDの上昇よりも脳内の広範囲に及んでいる。図は許可を得て[28]から引用した。



3 白質における拡散の標準モデル。軸索は無限に長い棒（半径ゼロの円柱）の集合体としてモデル化され、ここでは拡散はDiffusivity $D_{r\parallel}$ で一方向性である。これらの軸索はボクセルの相対的なWater Fraction(f)を占め、そのOrientation Distribution Function (ODF)は球面調和係数の展開を用いてパラメトリック化できる。実際には、最初の係数 p_2 のみが通常推定され、これにより配向分散の測定値が得られる（等方的に分布する軸索では $p_2=0$ 、完全に整列した軸索では $p_2=1$ の範囲）。軸索外の水は、平行方向と垂直方向にそれぞれDiffusivity $D_{i\parallel}$ と $D_{e\perp}$ を持つガウス異方性媒質としてモデル化される。第3のコンパートメントとして考えられるのはCSFで、これは固定のDiffusivity $D_{iso} = 3 \mu \text{m}^2/\text{ms}$ （体温における自由水の拡散率）をもつガウス分布等方性媒質としてモデル化され、ボクセルのrelative Water Fraction(f_{iso})を占める。この場合、分画は合計が1になるように正規化される。 $S_{tot} = (1 - f_{iso})(f \cdot S_{intra} + (1 - f) \cdot S_{extra}) + f_{iso} \cdot S_{CSF}$

に適した解析の数が大幅に増加する。DKIの推定が可能になるだけでなく、2つ以上のシェルを使用することで、各ボクセルにおいてOrientation Distribution Function (ODF)の推定が向上し、トラクトグラフィによる再構成を精緻化し[36, 37]、特に微細構造MRIの中核をなす拡散の生物物理学的モデルの推定に適したデータにすることができる。実際、DTIやDKI解析によって得られる指標 (MD、FA、MK) は、生理的・病理学的プロセスに敏感であるが、様々なプロセスがこれらの拡散指標に関して同じ特徴をもたらしうるという意味で、特異性に欠ける。例えば、白質におけるFAの低下は、脱髓、軸索喪失、ミクログリオーシスなど様々なメカニズムによって引き起こされる可能性がある[38]。特異性を得るために、特定の組織タイプにおける拡散の生物物理学的モデルが導入される。

脳白質

最も一般的で研究されているモデルは、白質における拡散の2-コンパートメントまたは3-コンパートメントモデルである（図3）。ここで、第1のコンパートメントは軸索の集まりを表し、第2のコンパートメントは軸索外の空間を表す。したがって、白質における拡散の2-コンパートメントモデルは5つのパラメータ [$f, D_{i\parallel}, D_{e\parallel}, D_{e\perp}, p_2$] を捉え、これらはすべてDKIスキームと同様の2-シェルのデータ取得を用いて独立に推定できる。図3に要約され、いくつかの前臨床およびヒトでの検証研究

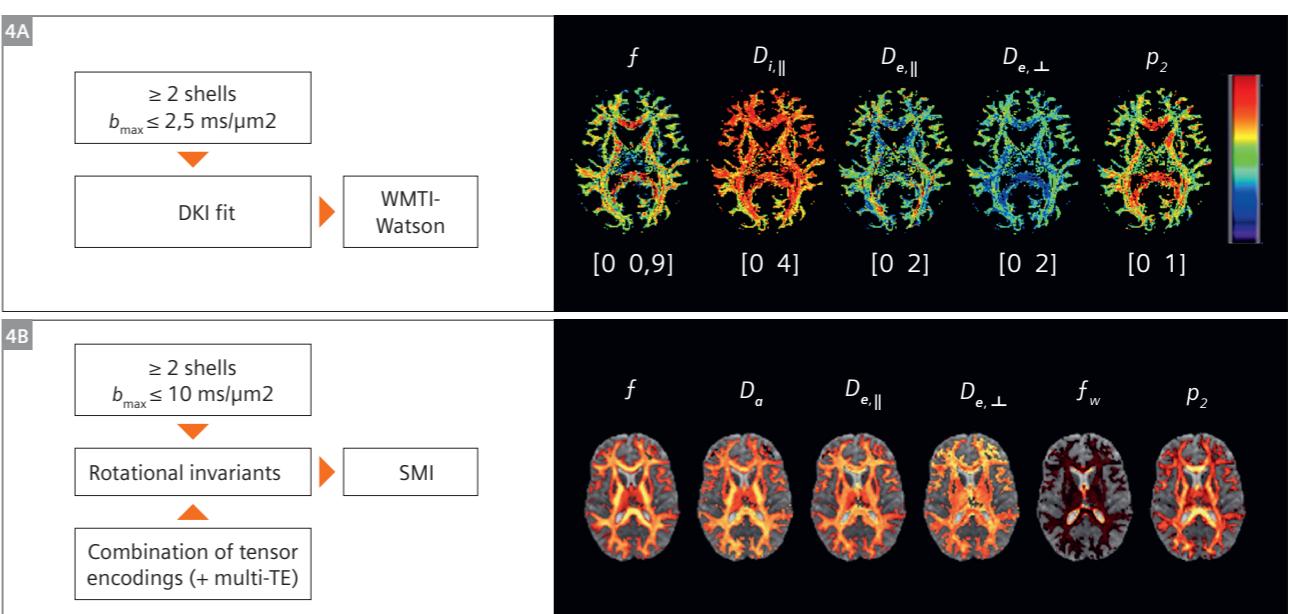
[20, 39-44]によって裏付けられているように、各パラメータはそれぞれ微細構造に関連し、白質病変の特異的な特徴付けを改善する。

第3のコンパートメントは、脳脊髄液 (CSF) 分画容積 fiso を把握するために使用されることがあり、6つ目のパラメータとしてCSF分画のための fiso が追加される。しかし、最近のエビデンスによると、3-コンパートメントモデルを推定するには、シングルTEや線形拡散エンコーディングスキームを超えるデータが必要であることが示唆されている[45]。

したがって、白質の2-コンパートメントモデルは臨床プロトコルと互換性があると考えられる。5つのパラメータの推定には、少なくとも30軸にわたってサンプリングされた b 値 ($1000/2000 \text{ s/mm}^2$ の少なくとも2つのシェルが必要である。NODDI[46]、WMTI[47]、WMTI-Watson[48, 49]、CHARMED[50]などと略される様々なモデルの実装が長年にわたり提案されている。これらはすべて標準モデル[51]の下で統一することができ、一般に利用可能なソフトウェアツールを使用して推定することができる[45, 48]（図4）。重要なことは、これら標準モデル推定に推奨されること、モデルフィットを安定化するためにパラメータを任意の値に固定しないことである。これにより、各パラメータの生物学的描写に対する高い特異性が維持される。実際、病理学的には、例えば、コンパート

メント拡散率を変化させることができる（例えば、軸索損傷により $D_{e\parallel}$ が減少する[52]）が、これは $D_{e\parallel}$ が自由なモデルパラメータである場合にのみ捉えることができる。 $D_{e\parallel}$ が任意の値に固定されている場合、病理学的变化はモデルの別のパラメータによって誤って吸収されてしまう[53]。

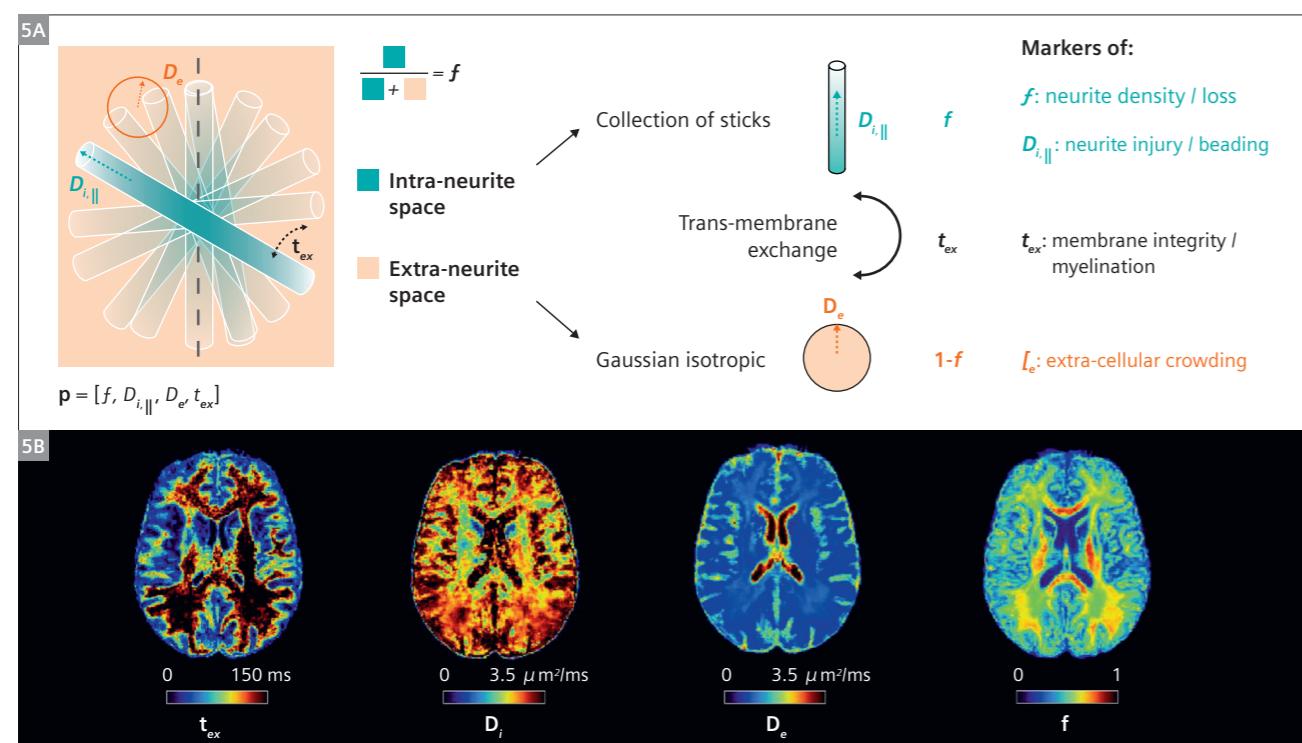
標準モデル対DTIを用いた白質微細構造の特徴づけの価値は、臨床集団を対象としたいくつかの研究で実証されており、特に軽度認知障害、早期精神疾患、急性虚血、多発性硬化症、早期脳発達などの変化の初期段階において顕著である[27, 28, 54]。例えば、標準モデルでは、初期の精神疾患では、コントロール群と比較して、主に軸索の水分率が減少し、軸索外の拡散率が増加することが明らかにされており、おそらくミエリンの損傷を伴う軸索外主導の病態を示唆している[27]。認知機能障害においては、このモデルは、軸索水分率と軸索内拡散率の減少を明らかにし、軸索内が起点となる病態を示唆している[28, 52]。残念ながら、このモデルは、1-シェルの臨床データにレトロスペクティブに適用することはできないことが示唆されている[55]。従って、より広範に使用するためには、1-シェル DTI がデフォルトであった臨床用の拡散プロトコルを2-シェルまたは3-シェル DTI に変更する必要がある。我々は、高速化技術のおかげで撮像時間を延ばすことなく、より洗練された白質の特徴づけの利点が得られることを再度強調する。



4 (4A) 標準モデルのWMTI-Watsonの実装は、例えば、[48]の中で報告された https://github.com/Mic-map/WMTI-Watson_DL で利用可能なディープラーニングを使用して、DKIフィットから直接推定することができる。(4B) Standard Model Imaging (SMI)ツールボックスは、(4A)のような古典的なDKIデータ（2-シェル、 b_{max} は 2500 s/mm^2 まで）、または $b_{max}=10,000 \text{ s/mm}^2$ までのマルチシェル、および線形拡散エンコーディングと球面拡散エンコーディング、またはマルチTE[45]を使用した測定の組み合わせのような、より豊富なデータの両方に適している。ツールボックスは、<https://github.com/NYU-DiffusionMRI/SMI>を利用できる。SMIマップは許可を得て[45]から引用した。

脳灰白質

灰白質における拡散のモデリングは、白質よりも困難である。限定された髓鞘では、臨床で用いられる典型的な拡散時間 ($\Delta > 20$ ミリ秒) 内において、水が同じコンパートメント内に留まることを保証されず、コンパートメント間の水交換をモデル化する必要がある。最近、皮質灰白質に適したモデルである Neurite EXchange Imaging (NEXI)² が提案された。このモデルは、まず前臨床 MRI 装置 [56, 57] で、次に Connectom 装置 (Siemens Healthineers) [58, 59] で、そして最近では 3T MAGNETOM Prisma (Siemens Healthineers) [60, 61] でも実証され、検証されている (図 5)。簡単に説明すると、NEXI は 2-コンパートメントモデルであり、神経突起内・外の水の寄与を分離し、細胞膜を横切る交換時間 t_{ex} を推定する。交換を考慮することで、神経突起密度 (そうでなければ過小評価される) をより正確に推定することができ、交換時間の測定自体は、細胞膜の完全性と灰白質の髓鞘形成に関連する代替的指標と



5 (5A) NEXI は、神経突起内水分率 f 、神経突起内拡散率 D_i (ここで神経突起はランダムに配向した無限に長い棒としてモデル化される)、細胞外拡散率 D_e (等方性と仮定)、および細胞内と細胞外コンパートメント間の水分交換時間 t_{ex} の 4 つのパラメータを持つ 2-コンパートメントモデルである。(5B) ヒト脳の NEXI マップ例。[59] より許可を得て引用した。NEXI は公開されているコード <https://github.com/Mic-map/nexi> で推定できる。

²Siemens Healthineers 免責事項: 本記事は、将来考えられるアイデアやコンセプトについて述べたものです。本記事は、現在計画されている、または将来開発される製品の具体的な性能およびまたは安全特性を説明するものではありません。将来の実現および利用可能性を保証するものではありません。

³pulsed-gradient spin-echo (PGSE) 拡散強調について、ナロー・パルス近似の場合: $b = (\gamma G \delta)^2 (\Delta - \delta/3) = q^2 t$ ここで、 q は空間位相変位、 t は拡散時間。

⁴本製品はまだ開発中であり、市販されていません。将来の入手可能性は保証できません。

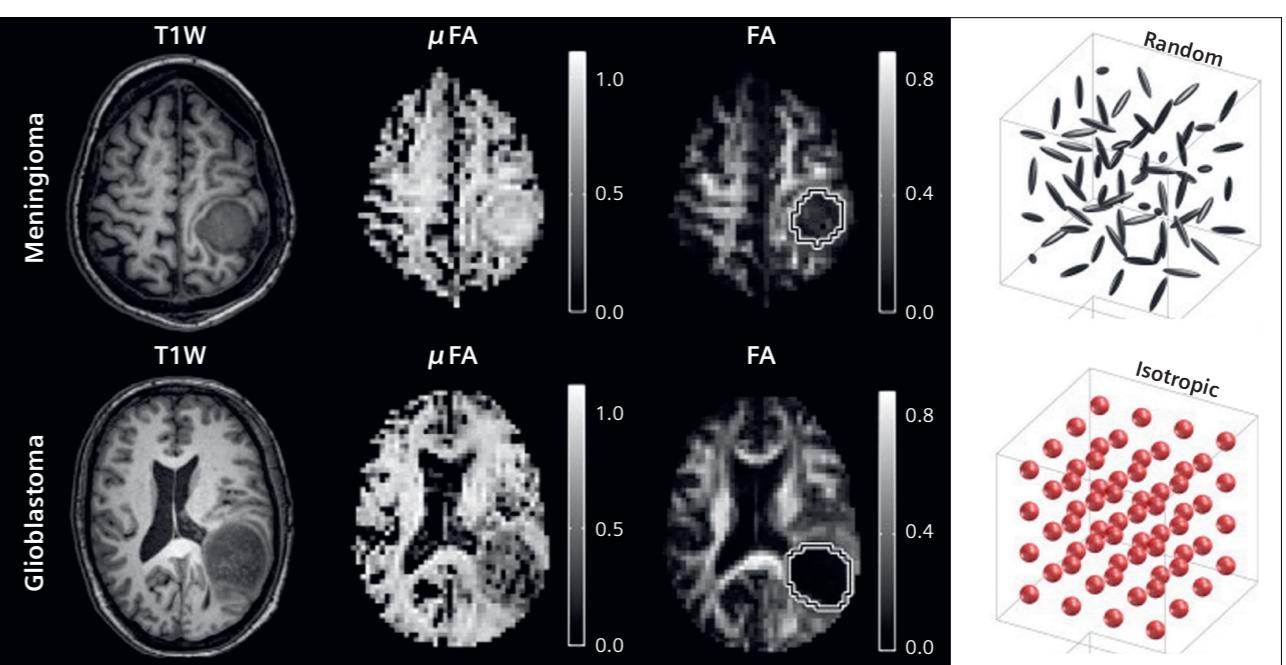
脳を超えて: 脳腫瘍、前立腺、筋肉

脳以外においても、拡散 MRI の生物物理学的モデルは他の組織タイプや臓器用に開発されてきた。しかし、脳以外の領域で微細構造 MRI の可能性を引き出すには、高度な dMRI プロトコルを前向きに確立する必要もある。実際に、脳以外においても拡散モデルの信頼性の高い推定には、製品の拡散シーケンスで通常使用できない複数の拡散時間をカバーするようなデータ収集プロトコルが必要であり、多くの場合、pulsed-gradient spin-echo (PGSE) スキームを超えた、OGSE (Oscillating-Gradient Spin-Echo) ⁴[64] または STEAM (Stimulated Echo) ⁴[65] のいずれかを使用する。

PGSE に比べ、OGSE と STEAM は、それぞれはるかに短い、または長い拡散時間を設定できる。これらの拡散エンコード方式は、研究プロトコルとして利用可能である。線形拡散エンコーディング（すなわち、1 回に 1 つの特定の軸方向に沿って拡散信号を付加させる手法）以外にも、多次元拡散エンコーディングを可能にするように調整された拡散勾配波形が必要とされることがある [66]。これらの波形は C2P (https://github.com/filip-szczepankiewicz/fwf_seq_resources/tree/master/Siemens) から入手できる。

腫瘍は微細構造 MRI の良い応用対象である。その不均一性は DTI の指標だけでは捉えにくい。通常、腫瘍内の環境は、細胞外空間において所定の半径の不透過な球としてモデル化され

る。その後、PGSE または PGSE と OGSE 測定の組み合わせを使用して、サンプリングが必要な時間範囲に応じて拡散時間を変化させることにより細胞サイズを推定することができる。2 つの一般的なモデルは、IMPULSED (Imaging Microstructural Parameters Using Limited Spectrally Edited Diffusion) [67] と POMACE (Pulsed and Oscillating gradient MRI for Assessment of Cell size and Extracellular space) [68] である。いくつかの臨床研究では、神経膠腫 [69, 70] や前立腺がん [71] の特徴を明らかにするために、拡散の時間依存性を利用することに成功している。多次元拡散エンコーディングを使用すると、腫瘍を構成する細胞の形状を調べることも可能である。球状の細胞体からなるボクセルと、等方的に配向した神経突起からなるボクセルを考えてみよう。どちらのボクセル環境でも、単一の拡散エンコーディング (PGSE または OGSE) 法では同様の拡散特性が示される。多次元拡散エンコーディングでは、「microscopic FA」 (μ FA) を抽出することで、これらの 2 つのケースを分離することができる。この μ FA は、球状細胞では非常に低く、神経突起や星状細胞では非常に高くなる (図 6)。多次元拡散エンコーディングの 1 つのアプローチは、 q 空間軌跡イメージング、または拡散テンソル (b -テンソル) エンコーディングであり、これは一度に複数の方向を調べるため、時間によって変化する「自由な」拡散勾配波形を使用することからなる [73, 74]。最も成功した応用例の一つは、異なる細胞形状を特徴とする様々なタイプの腫瘍を識別することであった [72, 75, 76]



6 隹膜腫 (上段) と膠芽腫 (下段) の T1 強調画像のコントラストは類似しており、FA は低い。しかし、線形拡散エンコードと球面拡散エンコードを組み合わせた撮像から推定された μ FA は、隹膜腫では高く、膠芽腫では低い。これは、それらの根底にある最も豊富な微細構造 (右側の列にスケッチ) によるものである。図は許可を得て [86] から引用した。

(図6)。また、腎臓の微細構造の評価 [77] や、白質の標準モデルの推定の改善 [45] にも使用されている。

読者は、腫瘍の微細構造の特徴づけに関する専門的な総説 [76, 78, 79] を参照してほしい。

前立腺の微細構造においては、ランダム透過性バリアモデル (RPBM) を用いて纖維径と膜透過性を推定できる密集した細胞区画（間質と上皮で構成）と、平均内腔径を推定できる水の拡散がほぼ制限されない内腔区画を考慮したモデルが用いられる。そのため、このモデルには、STEAM の撮像スキームを使用して拡散時間を変化させ、T2 値の異なる水プールを分離するためエコー時間 (TE) も変化させた撮像が必要である [80]。このモデルは、健常前立腺と癌性前立腺の特徴づけに成功し [81]、最終的には侵襲的な生検の必要性を回避できる可能性がある。

最後に、time-dependent diffusion MRI は骨格筋の微細構造の定量化にも役立つ。RPBM モデルは、損傷に関連した萎縮とその後の回復による筋線維径の変化を推定するために応用されている [82]。最近では、デュシェンヌ型筋ジストロフィーに対する time-dependent diffusion MRI の臨床応用も行われている [83]。

結論と今後の方向性

拡散 MRI 信号には組織の微細構造に関する非常に貴重な情報が含まれており、ガウス位近似や DTI を超える領域では、細胞レベルの特徴をより精緻かつ特異的に特徴付けることができる。病理に対する感度と特異性を向上させるために、臨床においてマルチシェルデータを日常的に取得することは価値がある。また、拡散時間や拡散エンコードの次元を変更するなど、特に脳の灰白質や体のイメージングに有用な、より高度な研究プロトコルの普及を奨励する。放射線科医や臨床医が利用可能な情報を活用するためには、定量的微細構造マップを臨床のワークフローにどのように統合するのが最善であるかについて、コミュニティ全体で検討する必要がある。例えば、緩和時間測定法 [84] のために開発されたような拡散微細構造パラメータの規範的データベースが現在開発中である [85]。これらのデータベースにより、患者ごとに変化の程度を評価することが可能になる。

References

- Moseley ME, de Crespigny AJ, Roberts TP, Kozniewska E, Kucharczyk J. Early detection of regional cerebral ischemia using high-speed MRI. *Stroke*. 1993;24(12 Suppl):I60–5.
- Lansberg MG, Thijss VN, O'Brien MW, Ali JO, de Crespigny AJ, Tong DC, et al. Evolution of apparent diffusion coefficient, diffusion-weighted, and T2-weighted signal intensity of acute stroke. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2001;22(4):637–644.
- Panesar SS, Abhinav K, Yeh FC, Jacquesson T, Collins M, Fernandez-Miranda J. Tractography for Surgical Neuro-Oncology Planning: Towards a Gold Standard. *Neurotherapeutics*. 2019;16(1):36–51.
- Shahbandi A, Sattari SA, Haghshomar M, Shab-Bidar S, Lawton MT. Application of diffusion tensor-based tractography in treatment of brain arteriovenous malformations: a systematic review. *Neurosurg Rev*. 2023;46(1):115.
- Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B*. 1994;103(3):247–254.
- Chandarana H, Taouli B. Diffusion and perfusion imaging of the liver. *Eur J Radiol*. 2010;76(3):348–358.
- Girardet R, Dubois M, Manasseh G, Jreige M, Du Pasquier C, Canniff E, et al. The combination of non-contrast abbreviated MRI and alpha foetoprotein has high performance for hepatocellular carcinoma screening. *Eur Radiol*. 2023;33(10):6929–6938.
- Sobeh T, Inbar Y, Aptek S, Soffer S, Anteby R, Kraus M, et al. Diffusion-weighted MRI for predicting and assessing treatment response of liver metastases from CRC – A systematic review and meta-analysis. *Eur J Radiol*. 2023;163:110810.
- Padhani AR, Schoots IG. Prostate cancer screening-stepping forward with MRI. *Eur Radiol*. 2023;33(10):6670–6676.
- Iima M, Honda M, Sigmund EE, Ohno Kishimoto A, Kataoka M, Togashi K. Diffusion MRI of the breast: Current status and future directions. *J Magn Reson Imaging*. 2020;52(1):70–90.
- Partridge SC, Nissan N, Rahbar H, Kitsch AE, Sigmund EE. Diffusion-weighted breast MRI: Clinical applications and emerging techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2017;45(2):337–355.
- Jelescu IO, Palombo M, Bagnato F, Schilling KG. Challenges for biophysical modeling of microstructure. *J Neurosci Methods*. 2020;344:108861.
- Griswold MA, Jakob PM, Heidemann RM, Nittka M, Jellus V, Wang J, et al. Generalized autocalibrating partially parallel acquisitions (GRAPPA). *Magn Reson Med*. 2002;47(6):1202–1210.
- Feinberg DA, Setsompop K. Ultra-fast MRI of the human brain with simultaneous multi-slice imaging. *J Magn Reson*. 2013;229:90–100.
- Moeller S, Pisharady PK, Ramanna S, Lenglet C, Wu X, Dowdle L, et al. NOise reduction with DIstribution Corrected (NORDIC) PCA in dMRI with complex-valued parameter-free locally low-rank processing. *Neuroimage*. 2021;226:117539.
- Veraart J, Novikov DS, Christiaens D, Ades-Aron B, Sijbers J, Fieremans E. Denoising of diffusion MRI using random matrix theory. *Neuroimage*. 2016;142:394–406.
- Alexander DC, Dyrby TB, Nilsson M, Zhang H. Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. *NMR Biomed*. 2019;32(4):e3841.
- Novikov DS, Fieremans E, Jespersen SN, Kiselev VG. Quantifying brain microstructure with diffusion MRI: Theory and parameter estimation. *NMR Biomed*. 2019;32(4):e3998.
- Novikov DS, Kiselev VG, Jespersen SN. On modeling. *Magn Reson Med*. 2018;79(6):3172–3193.
- Jelescu IO, Fieremans E. Chapter 2 - Sensitivity and specificity of diffusion MRI to neuroinflammatory processes. In: Laule C, Port JD (Eds.). *Advances in Magnetic Resonance Technology and Applications. Imaging Neuroinflammation*. Academic Press. 2023:31–50. <https://doi.org/10.1016/B978-0-323-91771-1.00010-1>
- Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczkynski K. Diffusional kurtosis imaging: the quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med*. 2005;53(6):1432–1440.
- Jelescu IO, Veraart J, Adisetyo V, Milla SS, Novikov DS, Fieremans E. One diffusion acquisition and different white matter models: how does microstructure change in human early development based on WMTI and NODDI? *Neuroimage*. 2015;107:242–256.
- Paydar A, Fieremans E, Nwankwo JL, Lazar M, Sheth HD, Adisetyo V, et al. Diffusional kurtosis imaging of the developing brain. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2014;35(4):808–814.
- Bernitez A, Jensen JH, Falangola MF, Nietert PJ, Helpern JA. Modeling white matter tract integrity in aging with diffusional kurtosis imaging. *Neurobiol Aging*. 2018;70:265–275.
- Cho KIK, Kwak YB, Hwang WJ, Lee J, Kim M, Lee TY, et al. Microstructural Changes in Higher-Order Nuclei of the Thalamus in Patients With First-Episode Psychosis. *Biol Psychiatry*. 2019;85(1):70–78.
- Kochunov P, Rowland LM, Fieremans E, Veraart J, Jahanshad N, Eskandar G, et al. Diffusion-weighted imaging uncovers likely sources of processing-speed deficits in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2016;113(47):13504–13509.
- Pavan T, Alemán-Gómez Y, Jenni R, Steullet P, Schilliger Z, Dwir D, et al. White Matter Microstructure Alterations and Their Link to Symptomatology in Early Psychosis and Schizophrenia. 2024. <https://doi.org/10.1101/2024.02.01.24301979>
- Dong JW, Jelescu IO, Ades-Aron B, Novikov DS, Friedman K, Babb JS, et al. Diffusion MRI biomarkers of white matter microstructure vary nonmonotonically with increasing cerebral amyloid deposition. *Neurobiol Aging*. 2020;89:118–128.
- de Kouchkovsky I, Fieremans E, Fleysher L, Herbert J, Grossman RI, Inglesse M. Quantification of normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: a diffusion kurtosis imaging study. *J Neurol*. 2016;263(6):1146–1155.
- Bai Y, Lin Y, Tian J, Shi D, Cheng J, Haacke EM, et al. Grading of Gliomas by Using Monoexponential, Biexponential, and Stretched Exponential Diffusion-weighted MR Imaging and Diffusion Kurtosis MR Imaging. *Radiology*. 2016;278(2):496–504.
- Hui ES, Fieremans E, Jensen JH, Tabesh A, Feng W, Bonilha L, et al. Stroke assessment with diffusional kurtosis imaging. *Stroke*. 2012;43(11):2968–2273.
- Umesh Rudrapatna S, Wieloch T, Beirup K, Ruscher K, Mol W, Yanev P, et al. Can diffusion kurtosis imaging improve the sensitivity and specificity of detecting microstructural alterations in brain tissue chronically after experimental stroke? Comparisons with diffusion tensor imaging and histology. *Neuroimage*. 2014;97:363–373.
- Chen J, Chung S, Li T, Fieremans E, Novikov DS, Wang Y, et al. Identifying relevant diffusion MRI microstructure biomarkers relating to exposure to repeated head impacts in contact sport athletes. *Neuroradiol J*. 2023;36(6):693–701.
- Karslen RH, Einarsen C, Moe HK, Häberg AK, Vik A, Skandsen T, et al. Diffusion kurtosis imaging in mild traumatic brain injury and postconcussion syndrome. *J Neurosci Res*. 2019;97(5):568–581.
- Rosenkrantz AB, Padhani AR, Chenevert TL, Koh DM, De Keyzer F, Taouli B, et al. Body diffusion kurtosis imaging: Basic principles, applications, and considerations for clinical practice. *J Magn Reson Imaging*. 2015;42(5):1190–1202.
- Guo F, Leemans A, Viergever MA, Dell'Acqua F, De Luca A. Generalized Richardson-Lucy (GRL) for analyzing multi-shell diffusion MRI data. *Neuroimage*. 2020;218:116948.
- Jeurissen B, Tournier JD, Dhollander T, Connelly A, Sijbers J. Multi-tissue constrained spherical deconvolution for improved analysis of multi-shell diffusion MRI data. *Neuroimage*. 2014;103:411–426.
- Jelescu IO, Budde MD. Design and validation of diffusion MRI models of white matter. *Front Phys*. 2017;28:61.
- Guglielmetti C, Veraart J, Roelant E, Mai Z, Daans J, Van Audekerke J, et al. Diffusion kurtosis imaging probes cortical alterations and white matter pathology following cuprizone induced demyelination and spontaneous remyelination. *Neuroimage*. 2016;125:363–377.
- Jelescu IO, Zurek M, Winters KV, Veraart J, Rajaratnam A, Kim NS, et al. In vivo quantification of demyelination and recovery using compartment-specific diffusion MRI metrics validated by electron microscopy. *Neuroimage*. 2016;132:104–114.
- Mollink J, Kleinnijenhuis M, Cappellen van Walsum AV, Sotiroopoulos SN, Cottaar M, Mirfin C, et al. Evaluating fibre orientation dispersion in white matter: Comparison of diffusion MRI, histology and polarized light imaging. *Neuroimage*. 2017;157:561–574.
- Salo RA, Belevich I, Jokitalo E, Gröhn O, Sierra A. Assessment of the structural complexity of diffusion MRI voxels using 3D electron microscopy in the rat brain. *Neuroimage*. 2021;225:117529.
- Sepehrband F, Clark KA, Ullmann JF, Kurniawan ND, Leanage G, Reutens DC, et al. Brain tissue compartment density estimated using diffusion-weighted MRI yields tissue parameters consistent with histology. *Hum Brain Mapp*. 2015;36(9):3687–3702.
- Veraart J, Fieremans E, Novikov DS. On the scaling behavior of water diffusion in human brain white matter. *Neuroimage*. 2019;185:379–387.
- Coelho S, Baete SH, Lemberskiy G, Ades-Aron B, Barrol G, Veraart J, et al. Reproducibility of the Standard Model of diffusion in white matter on clinical MRI systems. *Neuroimage*. 2022;257:119290.
- Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage*. 2012;61(4):1000–1016.
- Fieremans E, Jensen JH, Helpern JA. White matter characterization with diffusional kurtosis imaging. *Neuroimage*. 2011;58(1):177–188.
- Diao Y, Jelescu I. Parameter estimation for WMTI-Watson model of white matter using encoder-decoder recurrent neural network. *Magn Reson Med*. 2023;89(3):1193–1206.
- Jespersen SN, Olesen JL, Hansen B, Shemesh N. Diffusion time dependence of microstructural parameters in fixed spinal cord. *Neuroimage*. 2018;182:329–342.
- Assaf Y, Freidlin RZ, Rohde GK, Basser PJ. New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magn Reson Med*. 2004;52(5):965–978.
- Novikov DS, Veraart J, Jelescu IO, Fieremans E. Rotationally-invariant mapping of scalar and orientational metrics of neuronal microstructure with diffusion MRI. *Neuroimage*. 2018;174:518–538.
- Tristão Pereira C, Diao Y, Yin T, da Silva AR, Lanz B, Pierzchala K, et al. Synchronous nonmonotonic changes in functional connectivity and white matter integrity in a rat model of sporadic Alzheimer's disease. *Neuroimage*. 2021;225:117498.
- Jelescu IO, Veraart J, Fieremans E, Novikov DS. Degeneracy in model parameter estimation for multi-compartmental diffusion in neuronal tissue. *NMR Biomed*. 2016;29(1):33–47.
- Liao Y, Coelho S, Chen J, Ades-Aron B, Pang M, Osorio R, et al. Mapping tissue microstructure of brain white matter in vivo in health and disease using diffusion MRI. *ArXiv [Preprint]*. 2023;[arXiv:2307.16386v2](https://arxiv.org/abs/2307.16386v2).
- Edwards LJ, Pine KJ, Ellerbrock I, Weiskopf N, Mohammadi S. NODDI-DTI: Estimating Neurite Orientation and Dispersion Parameters from a Diffusion Tensor in Healthy White Matter. *Front Neurosci*. 2017;11:720.
- Jelescu IO, de Skowronski A, Geffroy F, Palombo M, Novikov DS. Neurite Exchange Imaging (NEXI): A minimal model of diffusion in gray matter with inter-compartment water exchange. *Neuroimage*. 2022;256:119277.
- Olesen JL, Østergaard L, Shemesh N, Jespersen SN. Diffusion time dependence, power-law scaling, and exchange in gray matter. *Neuroimage*. 2022;251:118976.
- Lee HH, Olesen JL, Tian Q, Ramos Llorden G, Jespersen SN, Huang SY. Revealing diffusion time-dependence and exchange

- effect in the in vivo human brain gray matter by using high gradient diffusion MRI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2022; London, UK, p. 254.
- 59 Uhl Q, Pavan T, Molendowska M, Jones DK, Palombo M, Jelescu I. Quantifying human gray matter microstructure using Neurite Exchange Imaging (NEXI) and 300 mT/m gradients. *Imaging Neuroscience*. 2024;2:1–19.
- 60 Uhl Q, Pavan T, Feiweier T, Piredda GF, Jespersen SN, Jelescu I. NEXI for the quantification of human gray matter microstructure on a clinical MRI scanner. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2024. Singapore.
- 61 Uhl Q, Pavan T, Feiweier T, Canales-Rodríguez EJ, Jelescu I. Optimizing The NEXI Acquisition Protocol For Quantifying Human Gray Matter Microstructure On A Clinical MRI Scanner Using Explainable AI. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2023. Presented at the Annual Meeting of the ISMRM, Toronto, Canada, p. 948.
- 62 Williamson NH, Ravin R, Cai TX, Falgairette M, O'Donovan MJ, Bassar PJ. Water exchange rates measure active transport and homeostasis in neural tissue. *PNAS Nexus*. 2023;2(3):pgad056.
- 63 Hertanu A, Uhl Q, Pavan T, Lamy CM, Jelescu IO. Quantifying features of human gray matter microstructure postmortem using NeuriteExchange Imaging (NEXI) at ultra-high field. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2023. Toronto, Canada.
- 64 Xu J, Does MD, Gore JC. Quantitative characterization of tissue microstructure with temporal diffusion spectroscopy. *J Magn Reson.* 2009;200(2):189–197.
- 65 Merboldt KD, Hänicke W, Bruhn H, Gynge ML, Frahm J. Diffusion imaging of the human brain in vivo using high-speed STEAM MRI. *Magn Reson Med.* 1992;23(1):179–192.
- 66 Szczepankiewicz F, Sjölund J, Ståhlberg F, Lätt J, Nilsson M. Tensor-valued diffusion encoding for diffusional variance decomposition (DIVIDE): Technical feasibility in clinical MRI systems. *PLoS One*. 2019;14(3):e0214238.
- 67 Jiang X, Li H, Xie J, McKinley ET, Zhao P, Gore JC, et al. In vivo imaging of cancer cell size and cellularity using temporal diffusion spectroscopy. *Magn Reson Med.* 2017;78(1):156–164.
- 68 Reynaud O, Winters KV, Hoang DM, Wadghiri YZ, Novikov DS, Kim SG. Pulsed and oscillating gradient MRI for assessment of cell size and extracellular space (POMACE) in mouse gliomas. *NMR Biomed.* 2016 Oct;29(10):1350–1363.
- 69 Zhang H, Liu K, Ba R, Zhang Z, Zhang Y, Chen Y, et al. Histological and molecular classifications of pediatric glioma with time-dependent diffusion MRI-based microstructural mapping. *Neuro Oncol.* 2023;25(6):1146–1156.
- 70 Zhu A, Shih R, Huang RY, DeMarco JK, Bhushan C, Morris HD, et al. Revealing tumor microstructure with oscillating diffusion encoding MRI in pre-surgical and post-treatment glioma patients. *Magn Reson Med.* 2023;90(5):1789–1801.
- 71 Wu D, Jiang K, Li H, Zhang Z, Ba R, Zhang Y, et al. Time-Dependent Diffusion MRI for Quantitative Microstructural Mapping of Prostate Cancer. *Radiology*. 2022;303(3):578–587.
- 72 Szczepankiewicz F, van Westen D, Englund E, Westin CF, Ståhlberg F, Lätt J, et al. The link between diffusion MRI and tumor heterogeneity: Mapping cell eccentricity and density by diffusional variance decomposition (DIVIDE). *Neuroimage*. 2016;142:522–532.
- 73 Topgaard D. Multidimensional diffusion MRI. *J Magn Reson.* 2017;275:98–113.
- 74 Westin CF, Knutsson H, Pasternak O, Szczepankiewicz F, Özarslan E, van Westen D, et al. Q-space trajectory imaging for multidimensional diffusion MRI of the human brain. *Neuroimage*. 2016;135:345–362.
- 75 Szczepankiewicz F, Lasić S, van Westen D, Sundgren PC, Englund E, Westin CF, et al. Quantification of microscopic diffusion anisotropy disentangles effects of orientation dispersion from microstructure: applications in healthy volunteers and in brain tumors. *Neuroimage*. 2015;104:241–252.
- 76 Nilsson M, Englund E, Szczepankiewicz F, van Westen D, Sundgren PC. Imaging brain tumour microstructure. *Neuroimage*. 2018;182:232–250.
- 77 Nery F, Szczepankiewicz F, Kerkelä L, Hall MG, Kaden E, Gordon I, et al. In vivo demonstration of microscopic anisotropy in the human kidney using multidimensional diffusion MRI. *Magn Reson Med.* 2019;82(6):2160–2168.
- 78 Fokkinga E, Hernandez-Tamames JA, Janus A, Nilsson M, Tax CMW, Perez-Lopez R, et al. Advanced Diffusion-Weighted MRI for Cancer Microstructure Assessment in Body Imaging, and Its Relationship With Histology. *J Magn Reson Imaging.* 2023. doi: 10.1002/jmri.29144. Epub ahead of print.
- 79 Reynaud O. Time-Dependent Diffusion MRI in Cancer: Tissue Modeling and Applications. *Front. Phys.* 2017;5. <https://doi.org/10.3389/fphy.2017.00058>
- 80 Lemberskiy G, Fieremans E, Veraart J, Deng FM, Rosenkrantz AB, Novikov DS. Characterization of prostate microstructure using water diffusion and NMR relaxation. *Front Phys.* 2018;6:91.
- 81 Lemberskiy G, Rosenkrantz AB, Veraart J, Taneja SS, Novikov DS, Fieremans E. Time-Dependent Diffusion in Prostate Cancer. *Invest Radiol.* 2017;52(7):405–411.
- 82 Lemberskiy G, Feiweier T, Gyftopoulos S, Axel L, Novikov DS, Fieremans E. Assessment of myofiber microstructure changes due to atrophy and recovery with time-dependent diffusion MRI. *NMR Biomed.* 2021;34(7):e4534.
- 83 McDowell AR, Feiweier T, Muntoni F, Hall MG, Clark CA. Clinically feasible diffusion MRI in muscle: Time dependence and initial findings in Duchenne muscular dystrophy. *Magn Reson Med.* 2021;86(6):3192–3200.
- 84 Piredda GF, Hilbert T, Granziera C, Bonnier G, Meuli R, Molinari F, et al. Quantitative brain relaxation atlases for personalized detection and characterization of brain pathology. *Magn Reson Med.* 2020;83(1):337–351.
- 85 Pavan T, Alemán-Gómez Y, Jenni R, Cleusix M, Alameda L, Do KQ, et al. Normative Modelling of White Matter Microstructure in Early Psychosis and Schizophrenia. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 2023. Toronto, Canada, p. 651.
- 86 Szczepankiewicz F, Lasić S, van Westen D, Sundgren PC, Englund E, Westin CF, et al. Quantification of microscopic diffusion anisotropy disentangles effects of orientation dispersion from microstructure: applications in healthy volunteers and in brain tumors. *Neuroimage*. 2015;104:241–252.

Contact

Ileana Jelescu, Ph.D.
Assistant Professor, SNSF Eccellenza, and ERC Starting Fellow
Microstructure Mapping Lab
Dept of Radiology, Lausanne University Hospital (CHUV) and
University of Lausanne (UNIL)
Centre de Recherche en Radiologie PET3, CHUV
Rue du Bugnon 46
1011 Lausanne
Switzerland
Tel.: +41 21 314 6020
Ileana.Jelescu@chuv.ch



神経疾患における高度拡散MRI: 多発性硬化症モデル

Simona Schiavi, Ph.D.¹; Matilde Inglese, M.D., Ph.D.^{1,2}

¹Department of Neuroscience, Rehabilitation, Ophthalmology, Genetics, Maternal and Child Health (DINOGENI), University of Genoa, Italy

²IRCCS Ospedale Policlinico San Martino, Genoa, Italy

はじめに

多発性硬化症（MS）は、若年および中年成人における非外傷性障害の最も一般的な中枢神経系の慢性炎症性脱髓および神経変性疾患である [1]。MS 病変は、炎症、脱髓、軸索損傷、グリオーシス、再髓鞘化の有無と程度により、非常に不均一である。normal appearing white matter (NAWM) と normal appearing grey matter (NAGM) のような一見正常に見える脳病変においても、程度は低いものの、同様の病理学的特徴が報告されている [1]。これまででも MRI (T2 強調画像、造影前後の T1 強調画像を含む) は、MS の早期診断を可能にし、現在の疾患修飾治療や今後開発される実験的薬剤に対する反応をモニターするための代用マーカーの役割を果たすなど、大きな影響を与えてきた。MS の臨床管理および科学的研究において MRI の役割は増大しているが、従来の MRI は病理学的特異性が低く、NAWM および NAGM のびまん性損傷に対する感度が低いという制約がある。さらに、臨床状態との関連性が限られている。

拡散 MRI (dMRI) は、脳組織内の水分子の運動に関する情報を探索する強力な定量的手法であり [2]、その結果、さまざまなタイプの微細構造の変化を示すマーカーを提供することができる。dMRI が導入され、マルチシェルシーケンスが確立されて以来、多くの微細構造モデルと信号表現が提案され [3–5]、さまざまな神経疾患が脳組織の統合性にどのような影響を及ぼすかを研究するために応用されている。dMRI は水分子の微視的な運動に対して感度が高いため、この技術を使って拡散の主要な方向を表現でき、その方向は白質線維の方向と一致すると仮定できる。これは拡散トラクトグラフィ [6] の基礎をなすもので、主要な白質纖維方向を 3 次元的に再構築できる手法であり、それによって解剖学的構造を合理的に表現することができる。最

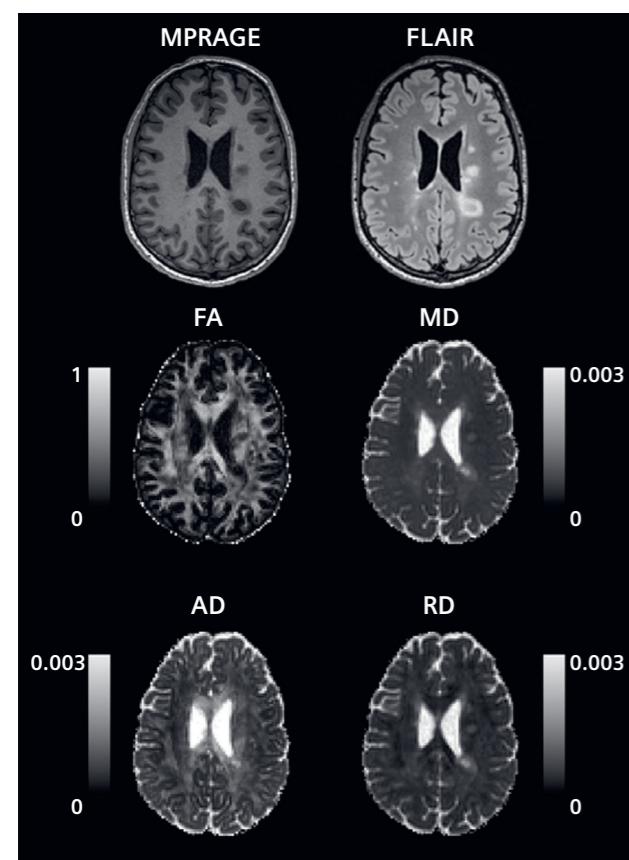
近では、拡散トラクトグラフィを用いて再構築された白質纖維の結合が、ネットワーク解析やグラフ理論と組み合わされ、中枢神経系内のすべての神経結合、すなわち脳コネクトームのマッピングを目的とするコネクトミクスという分野が形成されている [7]。ここでは、MS における dMRI の応用例を要約し、Siemens Healthcare の MAGNETOM MRI 装置 (3T および 7T) を用いた実際の撮像をいくつか紹介する。

病変と normal-appearing white matter (NAWM) の微細構造

MS は、dMRI を用いて研究された最初の神経疾患の一つである。実際、拡散テンソル画像 (DTI) が導入されて以来、ボクセル内での拡散の大きさを量量化する Axial Diffusivity、Radial Diffusivity、Mean Diffusivity (それぞれ AD、RD、MD)、また拡散の方向性を測定する fractional anisotropy (FA) など、テンソルから得られるスカラー指標は、MS 単独の研究や、他の神経病態による微細構造の変化との比較に応用してきた [8–11]。DTI は、T2 強調画像で確認できる病変の多様な病理学的特徴を調べるために貴重なツールであることが証明されている。MD と RD の増加、FA の減少は、NAWM よりも病変部において常に顕著であるが、その値は非常に不均一であり、MS 病変部内で起こる組織損傷の程度が様々であることを示している [9]。3T MAGNETOM Prisma (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) で得られた MS 患者の DTI 指標の例を図 1 に示す。これらの結果は、水分量の増加、ミエリンと軸索の減少、グリオーシスの存在と一致している。さらに興味深いことに、DTI パラメータ値の異常は、年齢をマッチさせた健常対照群と比較して、MS 患者の NAWM に典型的に認められ、微妙な変化ではあるが広範囲にわたる損傷と一致している。これらの初期所見は、これらの異常の根底にある基質についての明

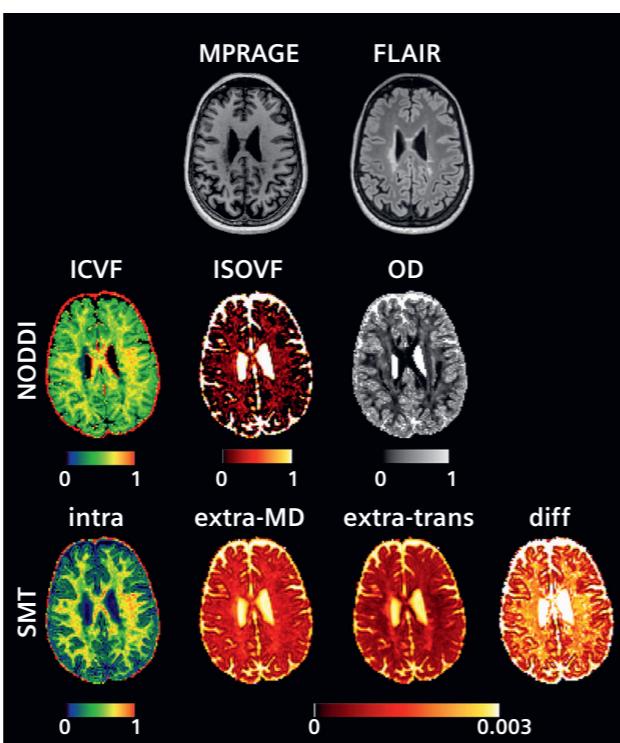
確な定義を与えるものではなかったが、MS の初期段階において白質障害が広範囲に及ぶという知見の提供に貢献した [8-12]。

DTI は経時的な疾患変化に対して良好な感度を持つことが証明されているが、病理学的特異性は低く、MS 発症の根底にある異なる病理学的プロセスを識別することはできない [13]。これらの問題を克服するために、マルチシェル dMRI シーケンスと多くのマルチコンパートメント微細構造モデルが提案されている [3-5]。2 シェルシーケンスを用いて得られる臨床的に実現可能で非常によく知られた 2 つのモデルは、Neurite Orientation Dispersion and Density Imaging (NODDI) [14] モデルと multicompartiment Spherical Mean Technique (SMT) [15] モデルであり、これら 2 つのモデルも MS に対する感度が高いことが証明されている [16]。簡単に説明すると、NODDI は 3 つの微細構造環境：細胞内（または軸索内）、細胞外（または軸索外）、脳脊髄液コンパートメントを区別する。



1 MS に罹患した 1 人の患者について抽出された DTI 微細構造的指標。上段には、T1 および T2 の病変が明瞭に見える MPRAGE および FLAIR の Axial 画像を示す。下段には、ほぼ同じスライスの fractional anisotropy (FA)、Mean Diffusivity (MD)、Axial Diffusivity (AD)、Radial Diffusivity (RD)。Diffusivity の単位は mm^2/s 。

これらのコンパートメントはすべて固定の Diffusivity (AD と RD の関係) を持ち、拡散に独特の影響を与える幾何学的な仮定を持つため、3 つの別々の dMRI 信号が得られる。同様に、マルチコンパートメント SMT は、白質の神経突起内・外のコンパートメントに特有の微視的特徴を推定する。フィッティングに球面平均を用いることで、軸索線維の交差、湾曲、方位分散に由来する交絡効果を最小化することができる。さらに、NODDI と比較すると、自由水の潜在的な存在を間接的にしか捉えることができないが、神経突起内・外の AD を固定しないので、測定された信号からそれらを推定することができる。図 2 には、同じ被検者に対して同じマルチシェル dMRI シーケンスを用いて推定した NODDI と SMT の微細構造マップを示す。著者らは、MAGNETOM Prisma 3T を用いて、マルチシェル拡散 (TR / TE / 分解能 = 4.5 s / 75 ms / $1.8 \times 1.8 \times 1.8 \text{ mm}^3$ 、b 値 0 / 700 / 1000 / 2000 / 3000 s/mm^2 、各シェル 12 / 6 / 20 / 45 / 66 測定)、および拡散の重みづけをしない b 値 0 s/mm^2 において逆向きに位相エンコードした撮像を 12 回行い、異な



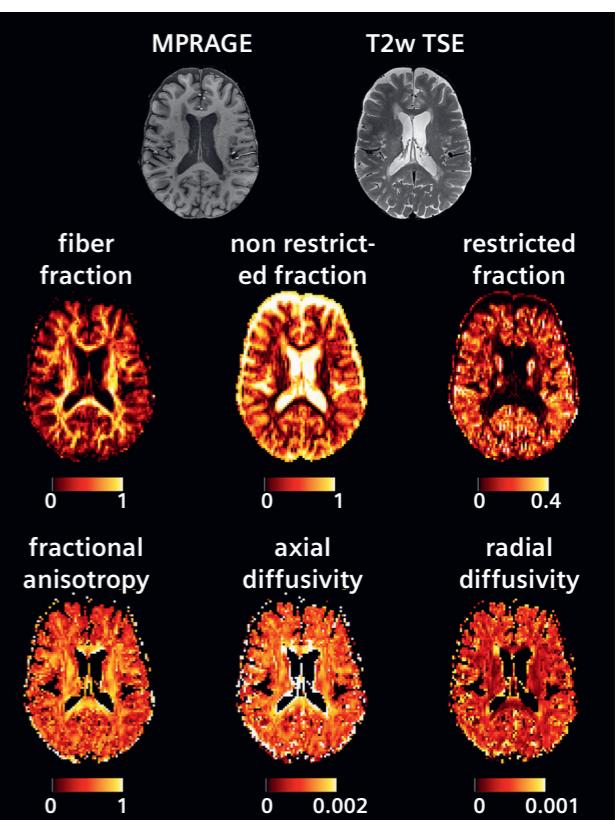
2 同じ MS 患者の NODDI モデルと SMT モデルから得られた微細構造マップ。上段は、T2 および T1 病変が見える FLAIR および MPRAGE シーケンスの Axial 画像を示す。中段は、軸索内および等方性信号分画 (ICVF および ISOVF) と NODDI から得られた Orientation Dispersion index (OD) の Axial 画像。下段は intra-axonal signal fraction (intra)、軸索外 Mean Diffusivity (extra-MD) および軸索外 Transversal Diffusivity (extra-trans)、SMT から得られた Axial Diffusivity (diff) の Axial 画像。Diffusivity の単位は mm^2/s 。ICVF: 細胞内体積分率、ISOVF: 等方性体積分率

る病変タイプ間、NAWM、MS 臨床サブタイプ間、および健常対照 (HC) 間における軸索損傷を量量化した。軸索の完全性を反映する拡散指標と MRI より得られるミエリンマップを比較した結果、著者らは、MS におけるミエリンと軸索の病理は、病変と正常に見える組織の両方で幅広く、ある種の病変は他の病変よりもミエリンと軸索により大きな損傷を示すこと、病変におけるミエリンと軸索の病理は、神経軸索損傷の臨床的欠陥および生物学的測定値を有する患者の障害に関連していると報告した。

健康な組織だけでなく、軸索損傷、炎症、脱髓から生じる可能性のある、複数のテンソル状の水の集団を表現するために提案されたもう一つのマルチコンパートメントモデルは、拡散基底スペクトルイメージング (DBSI) である [18, 19]。簡単に説明すると、DBSI は拡散を複数の離散異方性テンソルと等方性拡散テンソルのスペクトルの組み合わせとしてモデル化する。離散的な異方性テンソルは、有髓軸索と無髓軸索をさまざまな方向に配向して表現する。等方性テンソルは、複数の水プールの統合を表し、通常、細胞性を反映すると思われる制限されたスペクトルに分離される。非制限的等方拡散スペクトルは細胞外浮腫と脳脊髄液を反映する。したがって、DBSI では、拡散信号は多くの拡散テンソルの和としてモデル化され、様々な拡散率を持つ自由水の積分としてモデル化される。DBSI は多くの自由変数の複雑な信号フィッティングを伴う。このモデルを適用することで、各ボクセルにおいて、Fiber Fraction (線維密度を反映)、Non-Restricted Fraction (組織破壊を反映)、Restricted Fraction (細胞性を反映)、Axial Diffusivity および Radial Diffusivity (DBSI AD および DBSI RD、線維の完全性と脱髓を反映)、および fractional anisotropy (DBSI FA、無傷の線維の完全性を反映) の測定値が得られる。このモデルは、MS における炎症、軸索、ミエリン損傷の非侵襲的量量化に使用できる。この例では、MAGNETOM 7T (Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) と 32 ch ヘッドコイルを使用し、ヒト脳の DBSI [21] で規定されている 99 のエンコード方向スキーム（前 - 後および後 - 前の両方の位相エンコード方向で取得）、最大 b 値 = 2000 s/mm^2 (TR / TE : 4,000/62 ms、分解能 $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}^3$) を用いて、MS 患者と健常対照群において、異なる病変間や NAWM の微細構造の違いを比較した。この研究で得られた結果は、疾患のさまざまな段階における病変と NAWM 組織の特徴づけにおいて、DBSI 由來の評価指標が果たす役割を確認するものであった。このことはまた、DBSI が MS の病態生理学を研究し、疾患の進行と治療反応をモニタ

リングするための有望なツールであることを示唆している。さらに、この種のプロトコルは 3T 装置に容易に適応できる。

最後に、臨床的に実現可能なもう一つの例は、Diffusion Kurtosis Imaging (DKI) である [22]。DKI は、少なくとも 1 つの $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像に加えて、 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ と $b = 2000 \text{ s/mm}^2$ の 2 つのシェルと複数の MPG 軸を持つ標準的な spin-echo EPI シーケンスを使用して得ることができる。このような撮像により、white matter tract integrity (WMTI) モデルを用いて組織の微細構造をモデル化し、各ボクセルにおける intra-axonal diffusivity (D_{axon}) および extra-axonal diffusivity (Radial Diffusivity および Axial Diffusivity の両方；それぞれ D_{radial} および D_{axial})、Axonal Water Fraction (AWF)、および軸索外空間の屈曲度を量量化することが可能になる。先に述べたすべてのモデルとは対照的に、WMTI には前提条件が含まれるため、病変の特徴付けには使用できない。



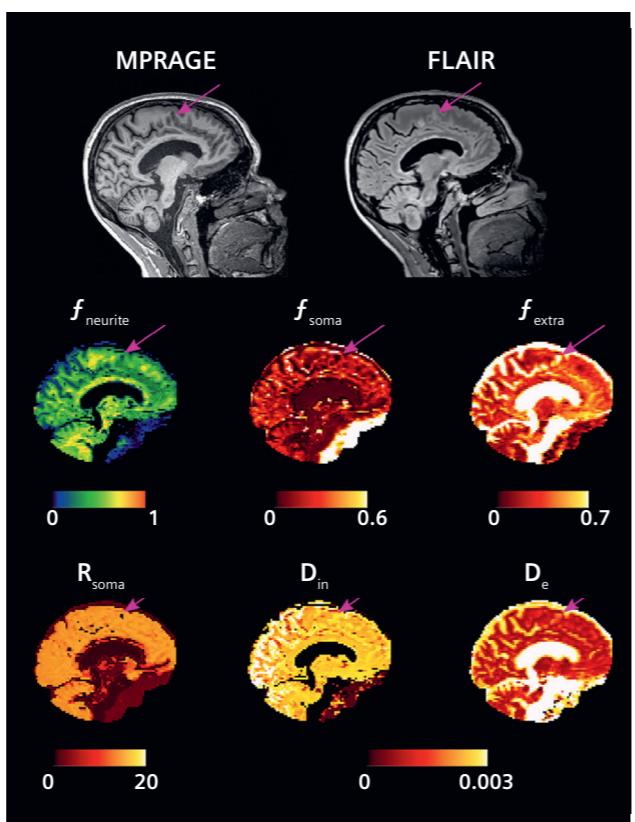
3 ある MS 患者の DBSI モデルを用いて推定した微細構造マップの指標。上段は、T1 と T2 の病変が見える MPRAGE と T2 強調 TSE の Axial 画像を示す。他は、拡散空間内のほぼ同じ位置で得られたすべての DBSI 微細構造メトリックスを示す。拡散率の単位は mm^2/s 。

しかし、NAWM の変化には非常に敏感である。[23] では、著者らは MAGNETOM Trio, A Tim System(Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) を使用して、DKI 用の twice refocused spin-echo EPI シーケンスで、 b 値 1000 および 2000 s/mm²、各 30 軸（繰り返し 2 回）と 11 回の $b = 0$ s/mm² 画像（TR / TE: 3700 / 96 ms, FOV 222 × 222 mm², matrix 82 × 82, 28 スライス, 2.7 mm スライス厚）を取得し、32 人の再発寛解患者と 19 人の年齢・性別一致健常対照群（HC）を WMTI 指標で比較した。著者らは、WMTI の指標は MS 患者の NAWM の変化に敏感であり、さまざまな臨床スコアと関連していることを示した。このことは、WMTI の指標が、標準的な DTI によって得られる指標を、より病理学的に特異的で、臨床的に意味のある、実用的な指標で補完できることを示唆している。

病変と normal-appearing grey matter (NAGM) の微細構造

WM 病変と NAWM の微細構造変化に関する結果は、臨床的欠陥と高い相関があることが証明されているが、MS における慢性炎症過程は、皮質および深部灰白質にも関与している。したがって、臨床的欠陥を引き起こす役割を判断する際には、WM と GM の病変 / 変化の両方の影響の可能性を考慮しなければならない [24]。しかし、先に述べた dMRI モデル（DTI、DKI、NODDI、SMT）のいくつかは、MS に起因する GM の組織変化を捉るために適用されているが [9, 11, 12]、それらは WM に特有の仮定に基づいている。GM の研究に適用させる場合、結果の解釈には特に注意が必要である。ごく最近、脳内の見かけの神経突起と細胞体密度の MRI 指標を非侵襲的に推定する Soma And Neurite Density Imaging (SANDI) [25] モデルが提案された。このモデルは、ソーマ（神経細胞体およびグリア細胞体）と神経突起（軸索、樹状突起、グリア突起）が、それぞれ一定の大きさの球と半径ゼロの円柱（「棒」）としてモデル化された変化しない 2 つの区画として近似できると仮定している。これらの仮定の下で、神経突起、ソーマ、細胞外シグナル分率 ($f_{neurite}$, f_{soma} , と f_{extra})、見かけのソーマ半径 (R_{soma})、Intra-Neurite Diffusivity (D_{in})、Extra-Cellular Diffusivity (D_e) を求めることができる。このモデルには、臨床で使用されるものより少なくとも 6 倍高い b 値を含むマルチシェル dMRI 撮像が必要であるが、最近の研究 [26] では、Connectom 装置（3T 装置の MAGNETOM Skyra がベース、Siemens Healthcare, Erlangen, Germany）を使用し、最大 b 値 = 6000 s/mm² で撮像した画像を用いた SANDI による

f_{soma} , $f_{neurite}$, R_{soma} の測定が、複数の GM 領域にわたって高い信頼性を持つことが実証された。我々は最近、64 ch の受信コイルを備えた 3T MAGNETOM Prisma で、spin-echo EPI シーケンス [27-29] に基づく 10 分間のプロトコルを提案した：TR / TE = 2600 / 80 ms、分解能 2 × 2 × 2 mm³、GRAPPA 2、SMS factor 4、 b 値 0 / 500 / 1000 / 2000 / 3000 / 4000 / 6000 s/mm²、前後方向の位相エンコーディングで各シェルあたり 15 / 6 / 32 / 40 / 40 / 40、および逆位相エンコーディングで 1 つの $b = 0$ s/mm² を撮像した。このシーケンスを用いることで、臨床用 MRI 装置で SANDI モデルに従って GM と WM の微細構造を確実に評価できることを示した。さらに、病変による GM の微細構造の変化に対する感度を示し（図 4）、FLAIR と MPRAGE では同じようなコントラストに見えるが実際には微細構造が異なる病変を識別できる可能性を示すこと



4 ある MS 患者の SANDI モデルを用いて推定された微細構造指標。上段は MPRAGE と FLAIR の Sagittal 画像で、紫色の矢印は GM 病変の位置を示す。その下に、神経突起、ソーマ、細胞外シグナル分率 ($f_{neurite}$, f_{soma} , f_{extra})、平均ソーマ半径 (R_{soma})、および Intra-Neurite Diffusivity • Extra-Cellular Diffusivity (D_{in} , D_e) のほぼ同じ Sagittal 画像を示す。病変に対応して、 $f_{neurite}$, f_{soma} , R_{soma} が減少し、 f_{extra} と D_e が増加している。拡散率の単位は mm²/s, R_{soma} の単位は μm。

¹MAGNETOM Connectom は現在研究中です。Siemens Healthcare ではこのシステムを商品化する予定はありません。

で、GM と WM を同時に調べることの臨床的影響の可能性を示した。

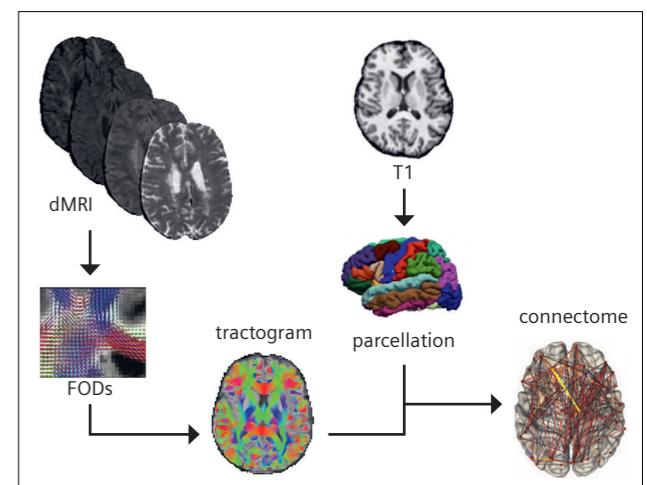
トラクトグラフィと構造的連結性

dMRI では、微細構造の推定だけでなく、脳内の軸索がたどる主要な軌跡を推定し、構造的な連結性を調べることもできる（図 5）。最近のトラクトグラフィ・アルゴリズムの開発により、最も一般的なマルチシェル撮像を使用して、WM 病変があつてもトラクト再構築ができるようになった [30]。これらの進歩により、特定の関心領域の面積、体積、厚さ、あるいは平均ボクセル単位の微細構造損傷として表される線維損失の間接的な量量化だけでなく、被検者固有の纖維束の再構成を用いることによっても、MS に起因する潜在的な断絶の研究が可能になった。トラクトグラフィを用いると、特定の関心神経線維をセグメンテーションし、その特性（再構築された流線の数、dMRI からの微細構造パラメータの平均値、および／または他の定量的シーケンス、ボリュームなど）のみを研究することも、グラフ理論 [7] を用いてグローバルな構造的連結性の乱れを分析することもできる。3T MAGNETOM Prisma で実行されたマルチシェル dMRI シーケンスからの同じデータを用いて、以下のように使用された例がある [31, 32, 33]

1. 流線密度によって脳染の各部分の断絶の程度を調べる；
2. MS 患者と健常者の感覚運動変化を特徴づけるため、微細構造情報に基づくトラクトグラフィによって得られた定量的コネクトームにグラフ理論を適用する；
3. 定量的構造コネクトームにロバストな特徴選択手順を適用することにより、MS 患者の分類をする

さらに、これらすべての研究において、dMRI から得られた特徴を臨床尺度と比較したところ、強い関係が確認された。このことは、この種の分析が、MS における障害の発現の根底にあるメカニズムを理解するのに有用であることを示している。

別の例としては、[17] と同じ 3T MAGNETOM Prisma で実施されたマルチシェル dMRI シーケンスのデータを使用して、MS 患者と HC 間のグローバルネットワークメトリクスの違いとその感度を調査し、コネクトームの構築に使用された拡散ベースの微



5 構造連結パイプラインの例。マルチシェルの dMRI データから開始し、線維配向分布 (FOD) 関数を推定して主要な経路を再構築し、脳内の軸索ス（ストリームライン）に続いてトラクトグラムを作成する。T1 画像を用いて灰白質をパーセレーションし、トラクトグラムと組み合わせてコネクトームを作成する：脳内のすべての結合とその強さを表すグラフ。

細構造マップの MS に対する感度を、臨床スコアとの相関を介して評価した報告がある [34]。その結果、軸索内微細構造成分で重み付けされたコネクトームから抽出されたグラフ指標は、MS の病態に最も敏感であり、臨床的障害に最も関連していることが示された。対照的に、細胞外拡散性を記述するマップによって重み付けされたコネクトームから抽出されたネットワーク分離の指標は、ニューロフィラメント軽鎖の血清濃度と最も関連していた。

まとめ

dMRI は、MS の病態生理をよりよく理解し、疾患の経過や、場合によっては治療に対する反応をモニターする上で、重要な役割を果たすことができる。ここでは、これまで十分に活用されてこなかったこの技術の研究応用例と潜在的な臨床的影響の例を示した。マルチシェルシーケンスを高度な微細構造モデルや定量的トラクトグラフィと組み合わせることで、多発性硬化症の病態生理の解明や構造的結合の変化的モニタリングに大いに役立つ可能性がある。

References

- 1 Inglese M, Petracca M. MRI in multiple sclerosis: Clinical and research update. *Curr Opin Neurol.* 2018;31(3):249–255.
- 2 Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J.* 1994;66(1):259–267.
- 3 Novikov DS, Kiselev VG, Jespersen SN. On modeling. *Magn Reson Med.* 2018;79(6):3172–3193.
- 4 Alexander DC, Dyrby TB, Nilsson M, Zhang H. Imaging brain microstructure with diffusion MRI: practicality and applications. *NMR Biomed.* 2019;32(4):e3841.
- 5 Jelescu IO, Budde MD. Design and Validation of Diffusion MRI Models of White Matter. *Front Phys.* 2017;28:61. Epub 2017 Nov 28.
- 6 Basser PJ, Pajevic S, Pierpaoli C, Duda J, Aldroubi A. In vivo fiber tractography using DT-MRI data. *Magn Reson Med.* 2000;44(4):625–632.
- 7 Zhang F, Daducci A, He Y, Schiavi S, Seguin C, Smith RE, et al. Quantitative mapping of the brain's structural connectivity using diffusion MRI tractography: A review. *Neuroimage.* 2022;249:118870.
- 8 Cercignani M, Lannucci G, Filippi M. Diffusion-weighted imaging in multiple sclerosis. *Ital J Neurol Sci.* 1999;20(5 Suppl):S246–249.
- 9 Inglese M, Bester M. Diffusion imaging in multiple sclerosis: Research and clinical implications. *NMR Biomed.* 2010;23(7):865–872.
- 10 Filippi M, Cercignani M, Inglese M, Horsfield MA, Comi G. Diffusion tensor magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neurology.* 2001;56(3):304–311.
- 11 Hygino da Cruz LC, Batista RR, Domingues RC, Barkhof F. Diffusion magnetic resonance imaging in multiple sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am.* 2011;21(1):71–88, vii–viii.
- 12 Cercignani M, Gandini Wheeler-Kingshott C. From micro- to macro-structures in multiple sclerosis: what is the added value of diffusion imaging. *NMR Biomed.* 2019;32(4):e3888.
- 13 Pagani E, Bammer R, Horsfield MA, Rovaris M, Gass A, Ciccarelli O, et al. Diffusion MR imaging in multiple sclerosis: technical aspects and challenges. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2007;28(3):411–420.
- 14 Zhang H, Schneider T, Wheeler-Kingshott CA, Alexander DC. NODDI: Practical in vivo neurite orientation dispersion and density imaging of the human brain. *Neuroimage.* 2012;61(4):1000–1016.
- 15 Kaden E, Kelm ND, Carson RP, Does MD, Alexander DC. Multi-compartment microscopic diffusion imaging. *Neuroimage.* 2016;139:346–359.
- 16 Lakhani DA, Schilling KG, Xu J, Bagnato F. Advanced Multicompartment Diffusion MRI Models and Their Application in Multiple Sclerosis. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2020;41(5):751–757.
- 17 Rahmazadeh R, Lu PJ, Barakovic M, Weigel M, Maggi P, Nguyen TD, et al. Myelin and axon pathology in multiple sclerosis assessed by myelin water and multi-shell diffusion imaging. *Brain.* 2021;144(6):1684–1696.
- 18 Wang X, Cusick MF, Wang Y, Sun P, Libbey JE, Trinkaus K, et al. Diffusion basis spectrum imaging detects and distinguishes coexisting subclinical inflammation, demyelination and axonal injury in experimental autoimmune encephalomyelitis mice. *NMR Biomed.* 2014;27(7):843–852.
- 19 Chiang CW, Wang Y, Sun P, Lin TH, Trinkaus K, Cross AH, et al. Quantifying white matter tract diffusion parameters in the presence of increased extra-fiber cellularity and vasogenic edema. *Neuroimage.* 2014;101:310–319.
- 20 Schiavi S, Petracca M, Sun P, Fleysher L, Cocozza S, El Mendili MM, et al. Non-invasive quantification of inflammation, axonal and myelin injury in multiple sclerosis. *Brain.* 2021;144(1):213–223.
- 21 Wang Y, Wang Q, Haldar JP, Yeh FC, Xie M, Sun P, et al. Quantification of increased cellularity during inflammatory demyelination. *Brain.* 2011;134(Pt 12):3590–3601.
- 22 Jensen JH, Helpern JA, Ramani A, Lu H, Kaczynski K. Diffusional kurtosis imaging: The quantification of non-gaussian water diffusion by means of magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 2005;53(6):1432–1440.
- 23 de Kouchkovsky I, Fieremans E, Fleysher L, Herbert J, Grossman RI, Inglese M. Quantification of normal-appearing white matter tract integrity in multiple sclerosis: a diffusion kurtosis imaging study. *J Neurol.* 2016;263(6):1146–1155.
- 24 Todea RA, Lu PJ, Fartaria MJ, Bonnier G, Du Pasquier R, Krueger G, et al. Evolution of Cortical and White Matter Lesion Load in Early-Stage Multiple Sclerosis: Correlation With Neuroaxonal Damage and Clinical Changes. *Front Neurol.* 2020;11:973.
- 25 Palombo M, Ianus A, Guerreri M, Nunes D, Alexander DC, Shemesh N, et al. SANDI: A compartment-based model for non-invasive apparent soma and neurite imaging by diffusion MRI. *Neuroimage.* 2020;215:116835.
- 26 Genc S, Chamberland M, Koller K, Tax CMW, Zhang H, Palombo M, et al. Repeatability of soma and neurite metrics in cortical and subcortical grey matter. *bioRxiv.* 2020.
- 27 Xu J, Moeller S, Auerbach EJ, Strupp J, Smith SM, Feinberg DA, et al. Evaluation of slice accelerations using multiband echo planar imaging at 3 T. *Neuroimage.* 2013; 83:991–1001.
- 28 Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, Auerbach E, Ramanna S, Gunther M, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One.* 2010;5(12):e15710.
- 29 Moeller S, Yacoub E, Olman CA, Auerbach E, Strupp J, Harel N, et al. Multiband multislice GE-EPI at 7 tesla, with 16-fold acceleration using partial parallel imaging with application to high spatial and temporal whole-brain fMRI. *Magn Reson Med.* 2010;63(5):1144–1153.
- 30 Lipp I, Parker GD, Tallantyre EC, Goodall A, Grama S, Patitucci E, et al. Tractography in the presence of multiple sclerosis lesions. *Neuroimage.* 2019;116471.
- 31 Petracca M, Schiavi S, Battocchio M, El Mendili MM, Fleysher L, Daducci A, et al. Streamline density and lesion volume reveal a postero-anterior gradient of corpus callosum damage in multiple sclerosis. *Eur J Neurol.* 2020;27(6):1076–1082.
- 32 Schiavi S, Petracca M, Battocchio M, El Mendili MM, Paduri S, Fleysher L, et al. Sensory-motor network topology in multiple sclerosis: Structural connectivity analysis accounting for intrinsic density discrepancy. *Hum Brain Mapp.* 2020;41(11):2951–2963.
- 33 Schiavi S, Azzari A, Mensi A, et al. Classification of multiple sclerosis patients based on structural disconnection: a robust feature selection approach. *J Neuroimaging.* 2022.
- 34 Bosticardo S, Schiavi S, Schaederlin S, Lu PJ, Barakovic M, Weigel M, et al. Microstructure-Weighted Connectomics in Multiple Sclerosis. *Brain Connect.* 2021;12(1):6–17.



Contact

Professor Matilde Inglese, M.D., Ph.D.
University of Genoa, DINOGMI
Largo Paolo Daneo 3
16134, Genoa
Italy
m.inglese@unige.it

2Dおよび3Dエコー・プラナー・イメージング (EPI) シーケンスにおける静磁場補正

Josef Pfeuffer, Thorsten Feiweier, Heiko Meyer

Application Development, Siemens Healthineers AG, Erlangen, Germany

目的

- Echo-Planar Imaging (EPI) シーケンスにおけるオフレゾナンス（オフ共鳴）に起因する画像歪みの原因に関する背景を説明し、補正戦略について説明する。
- 製品 (2D-EPI) および研究パッケージ¹ (3D-EPI、3D GRAdient-And-Spin-Echo、3D Arterial Spin Labeling) における補正のアプリケーションを実証する。

本稿で紹介するデータは、3T MRI 装置 MAGNETOM Vida を使用し、ソフトウェアバージョン syngo.MR XA60 を用いて実施した研究シーケンス¹ および装置内でインライン再構成を適用したものである。2D エコー・プラナー・イメージング (2D-EPI)、3D エコー・プラナー・イメージング (3D-EPI)、3D Arterial Spin Labeling /3D GRAdient-And-Spin-Echo (3D-ASL/3D-GRASE) シーケンスの適用に焦点を当てており、ASL の後処理には、研究用パッケージ「syngo.via Frontier MR Arterial Spin Labeling (ASL) Perfusion Analysis¹」を使用した。

はじめに

エコー・プラナー・イメージングやスパイラルイメージングなどの高速イメージング技術は、長いリードアウトにより磁場中のオフレゾナンスの静的・動的撮影の両方に影響を受けやすい。このようなオフレゾナンスは、磁場中の空気・組織界面の存在や呼吸のような生理学的变化に起因しており [1, 2]、3T や 7T のような高磁場強度でより関連性が高くなる。

静的オフレゾナンスに対処するため、「シミング」として知られる磁場均一化プロセスが行われる。このルーチンは、静的オフレゾナンスを最小化するために、特に閑心領域に対して BO 磁場を最適化する。シミングは、利用可能な補正コイルの数によって制限され、通常は大規模な磁場変動を打ち消すように設

計されている。しかし、シミングを行っても、高速撮像シーケンスでは、特に空気・組織界面によって引き起こされる強い局所磁場歪みのために、依然としてオフレゾナンスの影響を受けやすい [3]。

主に呼吸によって誘発される動的オフレゾナンスは、被検者の頭部が静止したままであっても、経時的に脳領域内でも共鳴周波数を変動させる一因となる [4]。これらの位相変動は時間と共に直線的に変化し、呼吸によって駆動される胸腔や腹腔内の臓器の動きや、呼吸ガスの酸素化状態の変化に起因する。シングルショットエコー・プラナー・イメージング (EPI) では、共鳴周波数の変化は、主に位相エンコード方向に沿ったボクセル位置の空間的なズレをもたらす [4]。逆に、スパイラルイメージングでは、このような周波数変化は時間的に変化するブレにつながり、いずれの場合も時系列ノイズの増加をもたらす [2]。分割撮像では、周波数シフトがゴーストアーチファクトを誘発することもある。

EPI 撮像の場合、位相エンコード (y) 方向の画素シフトは $\Delta y/p \approx \Delta f \cdot Tacq$ と近似できる。ここで、p は画素サイズ、f は周波数シフト、Tacq はリードアウト時間を示す。スパイラルイメージングの場合、r/p の比が約 $2 \Delta f \cdot Tacq > 1$ (r は半径) であるときに、ほかし点応答関数の有意なサイドロープが明らかになる [5]。磁化率の局所的な変動に起因する静的なオフレゾナンスに対応するために、様々な幾何学的歪み補正法が開発されてきた [1, 3, 6-9]。さらに、磁場ドリフトを補正するために、ナビゲータエコーの位相情報を用いた補正も実装されている [2, 10]。

中でも EPI ベースの構造 MRI、functional - MRI (f-MRI) 及び拡散 MRI では、様々な後処理技術が採用されている。歪み補正法には、英国オックスフォードの Wellcome Center for

¹研究用アプリケーションは現在開発中であり、米国およびその他の国では販売されていません。将来の入手可能性は保証できません。

Integrative Neuroimaging が公開している FSL の「FUGUE」や、英国ロンドン UCL Queen Square Institute of Neurology が公開している Functional Imaging Laboratory (FIL) の SPM 「FieldMap toolbox」のようなフィールドマップが特に使用されている。

FSL の FUGUE は、EPI 画像の歪みを補正するための包括的なツールセットとして機能する。特に副鼻腔の空気・骨、空気・組織界面での磁場不均一性による f-MRI 画像の歪みに適応する。これらの不均一性は、特に前頭葉下部および側頭葉領域において、幾何学的な歪みと信号損失をもたらす。フィールドマップを用いて不均一性を量化し、測定されたフィールド値から幾何学的歪みと信号損失を計算する。アーチファクトを完全に除去することはできないが、補正用にこの情報が用いられる。この補正是、EPI 画像の幾何学的歪みをなくし、コスト関数マスキングを適用して信号損失による影響を受けた領域を無視するように設計されている。後処理では信号損失が生じた領域を回復することはできないことを強調しておくことが重要である。これらの領域の信号を回復する唯一の方法は、別の撮像技術を利用することである [3, 11]。

同様に、SPM ツールボックスは参考文献 [1] に従ってフィールドマップを生成するように作られている。歪み補正のためにこの方法を適用することで、EPI 画像と解剖学的画像の幾何学的な位置合わせが向上することが研究で実証されている [12]。Siemens Healthineers 社の syngo.MR 製品の最近のアップデートで、BOLD、拡散および灌流シーケンスを含む 2D-EPI シーケンスに「Static Field Correction」という新機能が導入された。シーケンスプロトコルのユーザーインターフェース上でこのオプションを選択すると、インラインで補正が行われる。これは、よ

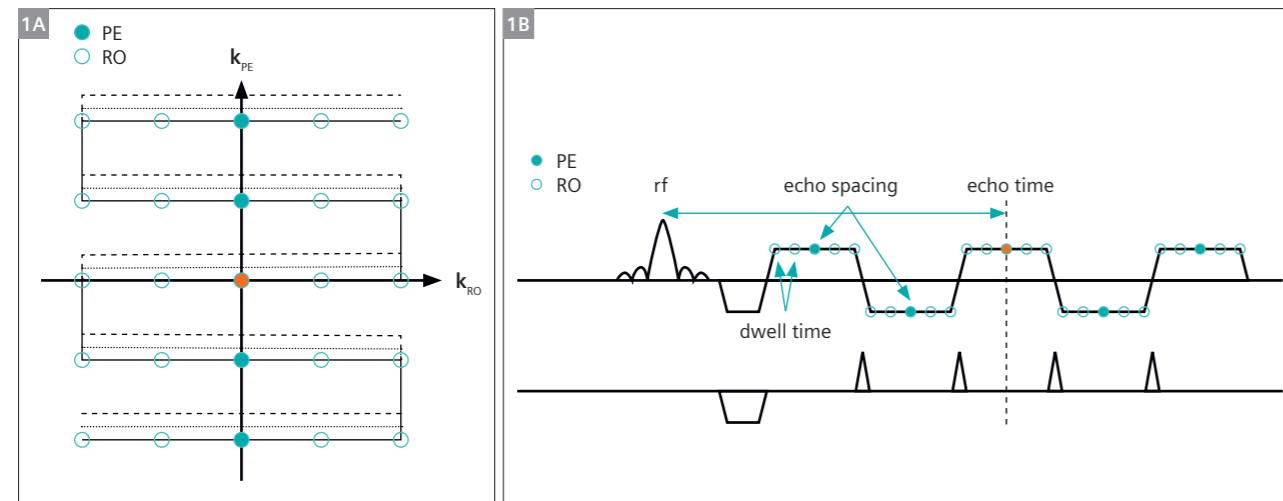
り広い関心領域のシミングと絶対 B0 マップの計測を含み、それを適応のターゲットとなるプロトコルで使用される特定のスライスに補間するものである。この情報は 2D および 3D 歪み補正の後処理に組み込まれ、EPI の歪みを除去・補正することができる [13, 14]。空間的に正確な位置に画像情報をシフトさせるだけでなく、対応する画素密度の変化を補正する輝度補正も含まれる。

さらに、以下に示す研究パッケージでは、この方法を 3D-EPI や 3D-ASL のような 3D シーケンスに拡張している。この拡張により、静磁場補正の利点がより幅広い撮像シーケンスに適用できるようになり、2D と 3D の両方で歪み補正の改善に期待できる。

磁場の不均一性と歪み

EPI リードアウトにおける歪みの原因は、磁場不均一性と EPI サンプリングスキームの位相エンコード方向の帯域幅の狭さにある。

図 1 は、リードアウト (RO) と位相エンコード (PE) の両方向における EPI サンプリング方式を示している。セグメント化された k 空間サンプリングは、EPI ファクターが 5 の場合で描かれており、1 回の励起で 5 ラインが取得されることを示している (1A)。さらにサンプリングスキームは時間領域で図示されており (1B)、RO 傾斜磁場および PE 傾斜磁場と対応するサンプリングポイントが示されている。塗りつぶされた “点” は、PE 方向のサンプリングの 1 ラインを表し、RO サンプリングに比べてサンプリング距離が著しく大きい。その結果、PE 方向の帯域幅



1 リードアウト方向 (RO) と位相エンコード方向 (PE) の両方向における EPI サンプリングスキーム (1A)。分割された k 空間サンプリングは、EPI ファクターが 5、つまり 1 回の励起で 5 ラインが取得される例を示している (1B)。サンプリングスキームを時間領域でさらに図解すると、RO と PE の勾配と対応するサンプリングポイントが示されている。塗りつぶされたドットは PE 方向のサンプリングを表し、サンプリング距離 (echo spacing) は RO サンプリング (dwell time) に比べて顕著に大きい。その結果、PE 方向の帯域幅 (Bandwidth In Phase Encode, BW_{PE}) は、RO 方向の帯域幅 (BW_{RO}) よりもかなり狭く、通常 1~2 衍異なる。

(Bandwidth In Phase Encode, BW_{PE}) は、RO 方向の帯域幅 (BW_{RO}) よりもかなり狭くなり、通常は 1~2 衍異なる。

前述したように、これらの歪みを補正する一つの方法は、まずフィールドマップを用いて変位量と信号変化量を量化化することである。フィールドマップはデュアルまたはトリプルグラジエントエコーモードで取得できる。この種の補正に必要な絶対フィールドマップの計算には、ケミカルシフトに関連した位相変化と潜在的な位相ラップを適切に考慮する必要がある [15-18]。これは、位相差マップ $\Delta \phi$ から磁場マップ、すなわち B0 磁場変動 ΔB_0 を用いて計算される：

$$\Delta B_0 [\text{Hz}] = \Delta \phi / (2\pi \Delta TE)$$

位相エンコード方向の画素シフト Δy は次式で与えられる：

$$\Delta y = \Delta B_0 / BW_{PE}$$

図 2 は、フィールドマップ (Hz) と位相エンコード (PE) 方向の変位 (mm) の相関関係を示している。この関係は Bandwidth In Phase Encode (BW_{PE}) によって決定され、この例では図 3 のデータから 12 Hz/mm となる。3T における脳の局所的なオフレゾナンス (例えは前頭葉や外耳道など) は、最大 100 Hz になることがある。これを説明するために、フィール

ドオフセットが 48 Hz のボクセルを考えてみる。変位量は 48 Hz ÷ 12 Hz/mm で 4 mm となる。変位マップは 1 mm 単位で離散化され、等しい変位を表す等高線で表現される。

BW_{PE} の計算には、インターリーブ数 (セグメント化 EPI の場合) と PAT の加速係数が含まれる：

$$Effective Echo Spacing = \frac{\text{Echo Spacing}}{(\text{NumInterleaves} \times \text{PatFactor})}$$

$$BW_{PE} [\text{Hz/mm}] \approx (\text{FOV} \times \text{Effective Echo Spacing})^{-1}$$

BW_{PE} のもう一つのよく使われる定義は、Hz/Px の単位で与えられる。ここでは、位相オーバーサンプリング、位相方向の分解能、および位相方向の分解能補間を考慮して実際のターゲット画像マトリックスに変換する必要がある。これは次式で近似することができる：

$$BW_{PE} [\text{Hz/Px}] \approx \frac{\text{BaseRes} \times \text{InterpolFactor} \times \text{Effective Echo Spacing}}{(\text{BaseRes} \times \text{InterpolFactor} \times \text{Effective Echo Spacing})^{-1}}$$

図 3 のシングルショット EPI の例では、 BW_{RO} は 1144 Hz/Px、esp は 960 μ s、PAT ファクターは 3、FOV は 256 mm、ベース分解能は 208、補間ファクターは 2 である：

$$Effective Echo Spacing = \frac{\text{esp } 960 \mu\text{s}}{\text{PAT } 3} = 320 \mu\text{s}$$

$$BW_{PE} [\text{Hz/mm}] \approx (256 \text{ mm} \times 320 \mu\text{s})^{-1} = 12 \text{ Hz/mm}$$

位相部分フーリエとエコー時間はこの式に含まれず、 BW_{PE} については歪みに影響しないことに注意する。また、一般的に使用

EPIにおける脂肪-水シフト

ケミカルシフトアーチファクトは、周波数エンコード方向では最小になるが、位相エンコード方向では大きくなる可能性がある。この違いは、 BW_{PE} の狭さにある。EPI プロトコルでは通常、画像内の異なる位置にある脂肪信号が水の信号に重なることを避けるために脂肪信号を抑制する。



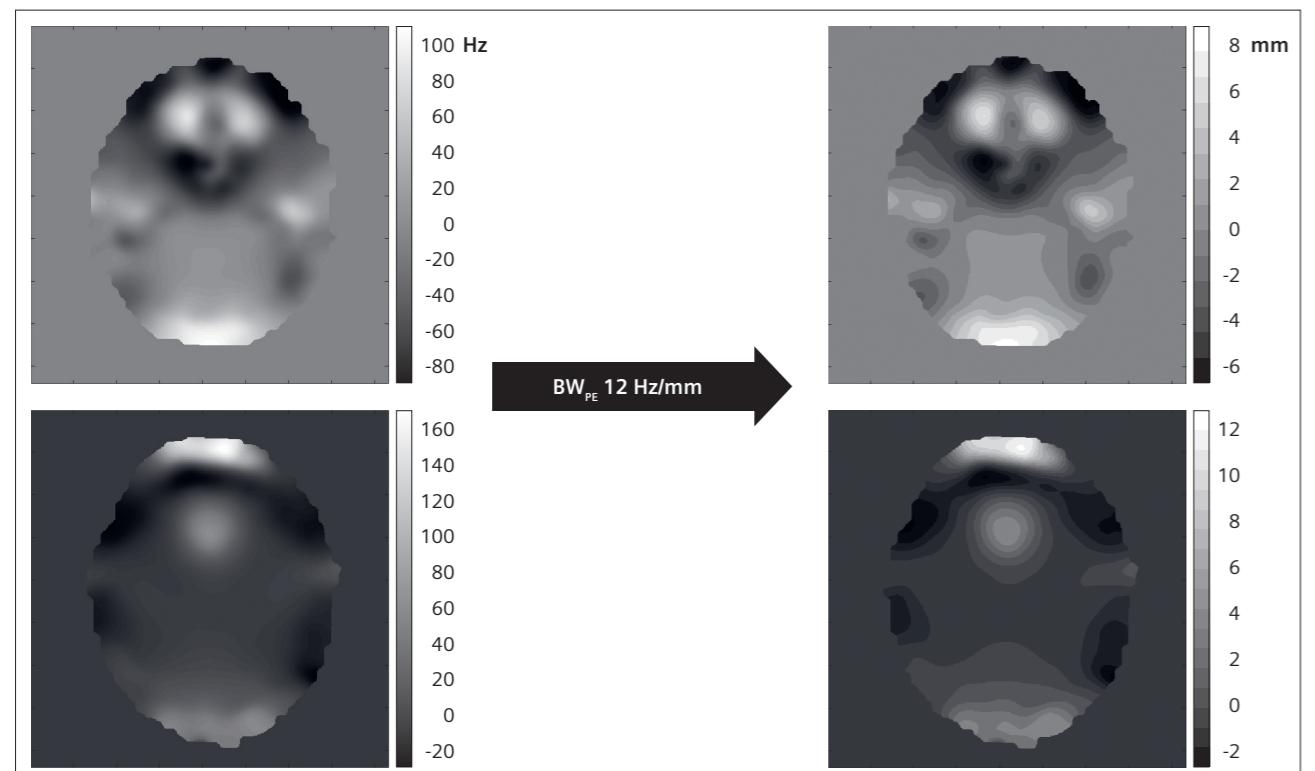
3.3 ppm の脂肪-水シフトは、周波数単位では 407 Hz (3T において) である。EPI シーケンスの UI ツールチップの「Echo Spacing」は、脂肪-水シフトを Px 単位で表示し、そこから BW_{PE} を計算することができる：

$$BW_{PE} [\text{Hz/Px}] = \frac{\text{Fat-Water Shift [Hz]}}{\text{Fat-Water Shift [Px]}}$$

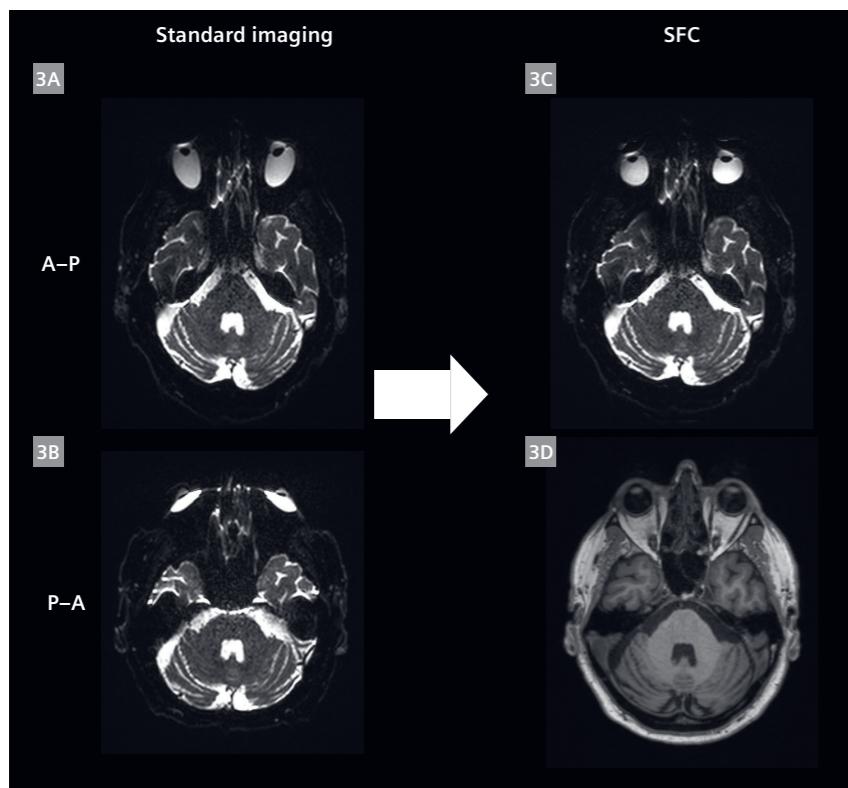
本文で概説した図 3 のシングルショット EPI プロトコルの例では、ツールチップは 54.64 Px の脂肪-水シフトを示している。この結果

$$BW_{PE} [\text{Hz/Px}] \approx \frac{407 \text{ Hz}}{54.64 \text{ Px}} = 7.4 \text{ Hz/Px}$$

$$BW_{PE} [\text{Hz/mm}] \approx \frac{7.4 \text{ Hz/Px} \times 208 \text{ Px} \times \frac{2}{256 \text{ mm}}}{12 \text{ Hz/mm}} = 12 \text{ Hz/mm}$$



2 フィールドマップ (Hz) と位相エンコード (PE) 方向の変位 (mm) (等高線: 1 mm) の相関を2つのスライス断面 (下方のスライス (上段)、上方のスライス (下段)) について示す。この関係は12 Hz/mmのBW_{PE}によって決定される。上段のスライスは、図3に示した画像から得られたものである。



3 2Dスピニエコー系エコー・プランナー・イメージング (2D-SE-EPI) における歪みと補正 (3A, 3B)。位相エンコード方向を前-後 (A-P) から後-前 (P-A) へ交互に変えると、歪みの向きが反転する。計算されたボクセル変位マップを利用してすることで、解剖学的基準MPRAGE (3D) に近い、より歪みの少ない画像 (3C) を作成することができる。
画像パラメータ: 2D-SE-EPI, FOV 256 × 256 mm², 100スライス、解像度 0.62 × 0.62 × 1.3 mm³ (interpolated), TE 81 ms, TR 18.4 s, BW_{RO} 1144 Hz/Px, esp 0.96 ms, BW_{PE} 7.4 Hz/Px (12 Hz/mm), PAT 3, EF 70, TA 1分 52秒

されている2D-EPIから3D-EPIに拡張すると、3D-EPIでのzエンコードは、セグメント間で新たな励起が行われるため、位相エンコード方向の「面内」歪みに変化や影響はない。

Siemens Healthineersのシーケンスの場合、BW_{PE}に関する情報はソフトウェアプラットフォーム syngo.MR Numaris 4とNumaris XのDICOMタグ(0019, 1028)と(0021, 1153)に「Bandwidth Per Pixel Phase Encode」というDICOMヘッダーネームで、それぞれ格納されている。

まとめると、EPIプロトコルのBW_{PE} (Hz/mm)で示されるように、歪みには影響するものは以下となる:

- リードアウトの帯域幅と分解能、つまりFOVとマトリックスによって変化するエコー間隔。

- PAT 加速係数とインターリーブ数 (セグメント化EPIの場合)。

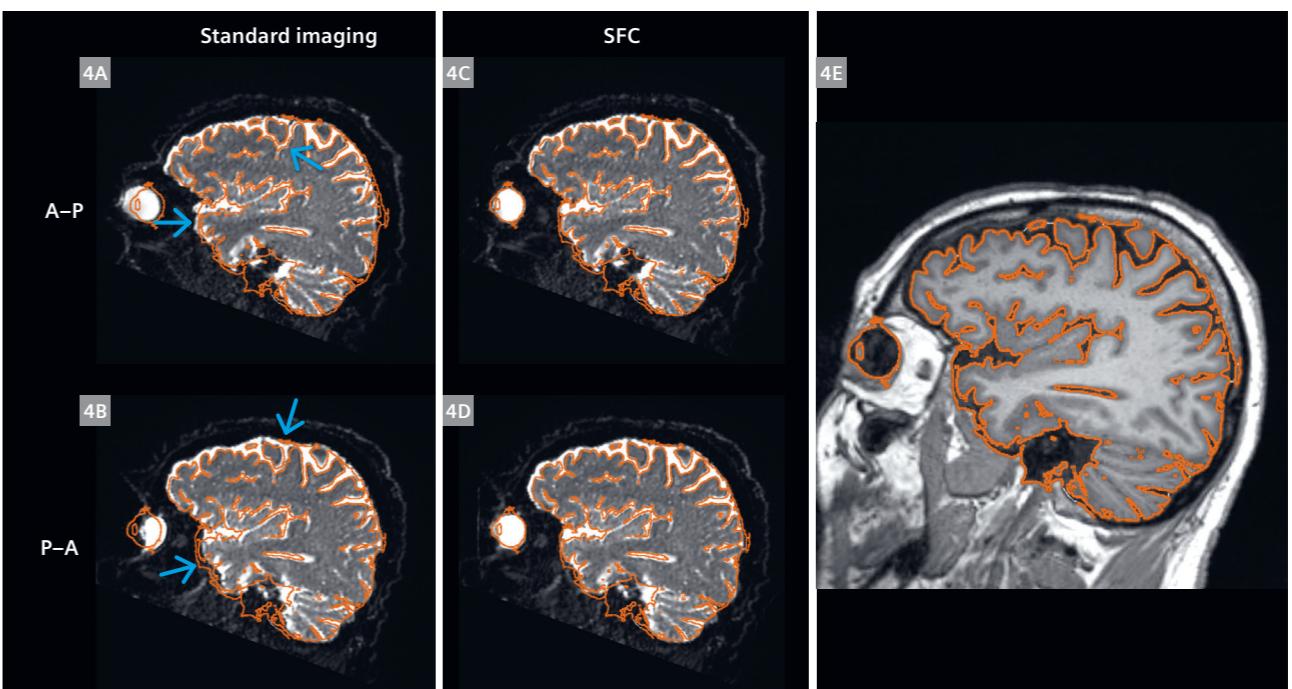
一方、位相部分フーリエを使用し、最小エコー時間も短縮しても、EPIにおける歪みは影響を受けず、低減しない。エコー時間を短縮するだけでは、歪みには影響せず、T2*コントラスト

と画像SNRにのみ影響する。EPIの歪みの程度は、(実効)エコー間隔、すなわち隣接するk空間ラインがどの程度の速さで取得されるかによってのみ決まる。

2D-SE-EPIのEPI歪み補正の例

図3は、2Dスピニエコー系エコー・プランナー・イメージング (2D-SE-EPI) における歪みと補正についての検討を示す。図3Aおよび図3Bは、位相エンコード方向を前-後 (A-P) から後-前 (P-A) に交互に変えた場合の影響を示しており、その結果、歪みの方向が反転し、つぶれるような歪みが伸展方向の歪みに変化し、またその逆も見られる。

図2に描かれているように、測定された△B0フィールドと位相エンコード方向のサンプリング速度を活用することで、位相エンコード方向のボクセル変位マップを計算することができる。このマップを利用して画像を補正すると、図3Cおよび3Dに示すように、解剖学的基準となるMPRAGEとよく一致する、より歪みの少ない画像が得られる。

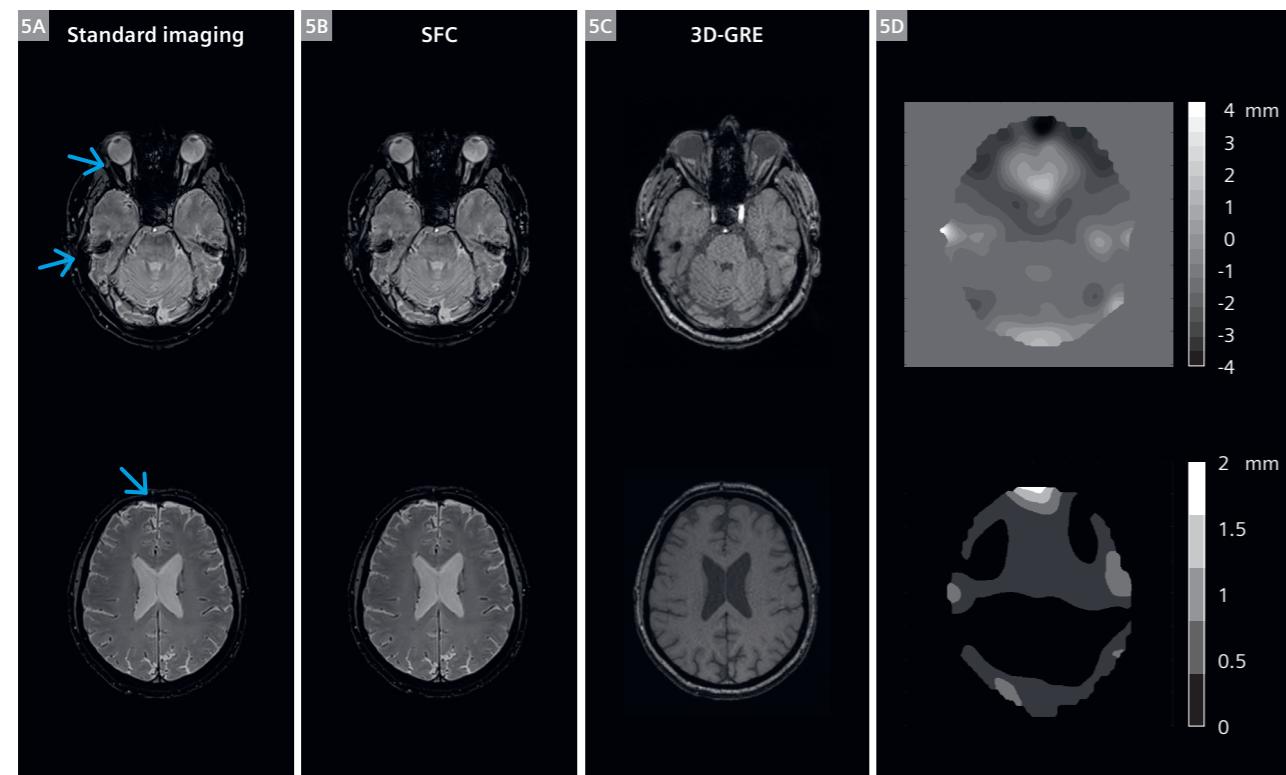


4 2D-SE-EPIの矢状断リフォーマット画像。(4E)は解剖学的参照となるMPRAGE画像を示す。オレンジの輪郭は灰白質と脳脊髄液(CSF)の境界の形状を示す。4A, 4B)は、標準的な撮像において、それぞれ前-後 (A-P) および後-前 (P-A) 位相エンコード方向で撮像された補正前の画像を示し、歪みが顕著である。幾何学的な不一致がある領域が明らかになる(青矢印)。(4C, 4D)は同じデータにStatic Field Correctionを適用したもので、参照画像との空間的な位置関係が改善されていることがわかる。

画像パラメータ: 図3と同じ2D-SE-EPIデータ。

プロトコルの設定は、デモンストレーションのために意図的に大きな歪みを強調する値に設定されていることに注意してほしい。典型的な臨床プロトコルでは、歪みはより小さくなる。

図4は、同じ2D-SE-EPIデータから矢状断リフォーマットした画像の歪みと補正の結果を示す。右側は解剖学的参照となるMPRAGE画像で、オレンジの輪郭は灰白質と脳脊髄液(CSF)の境界の形状を示す。左の列は、それぞれ前-後(A-P)および後-前(P-A)位相エンコード方向で撮像された補正前の画像を示し、歪みが顕著である。解剖学的輪郭を重ねることで、幾何学的な不一致がある領域が明らかになる。中央の列は、Static Field Correctionを適用した後の同じデータを示しており、参照画像との空間的位置関係が改善されていることがわかる。



5 3D-EPIシーケンスで撮像された2つのスライス断面、通常の画像(5A)とStatic Field Correction(SFC)を行った画像(5B)。比較として、実質的に「歪みのない」3Dグラジエントエコーシーケンスを(5C)に示す。(5D)は0.5mm間隔の等高線によるmm単位の変位マップである。この変位マップから、上部(頭蓋)スライスと脳内の変位は最小であることがわかる。しかし、鼻腔領域、前頭葉、眼球(青矢印)では有意に大きな変位がみられる。

画像パラメータ: 3D-EPI、FOV 256 × 256 mm²、112スライス、分解能 0.62 × 0.62 × 1.3 mm³
(interpolated)、TE 23 ms、TR 58 ms、FA 10°、BWRO 422Hz/Px、esp 2.62 ms、BWPE 21.2 Hz/Px
(34.5 Hz/mm)、PAT 2、EF 9、seg 12、TA 1分20秒

3D エコー・プラナー・イメージング (3D-EPI) のための Static Field Correction (SFC)

3D-EPIのプロトコルパラメータ例は、歪みに対する感度の低さを重要視し、より臨床的な使用例に近いものを選択した。デモンストレーションのために12 Hz/mmを使用した前の例とは対照的に、BW_{PE}値が35 Hz/mmと高めに設定されていることからも明らかである。

3D-EPIシーケンスで撮像した2つの断面を図5に示す。最初の画像は通常の画像(5A)を示し、2番目はStatic Field Correction(SFC)を行った画像を示す(5B)。比較のために、実質的に「歪みのない」3Dグラジエントエコーシーケンスを示す(5C)。

さらに、空間的位置における歪みを確認するために、0.5 mmの等高線による変位マップを示す(5D)。上部(頭蓋)スライス断面や脳内においては、変位マップは、わずかなずれ

を示している。しかし、鼻腔や前頭葉、眼球のあたりでは、より実質的なシフトが明らかである。この可視化により、3D-EPIシーケンスの歪み、特に大きなシフトが生じやすい領域の歪みを軽減する上で、Static Field Correctionの効果が強調された。

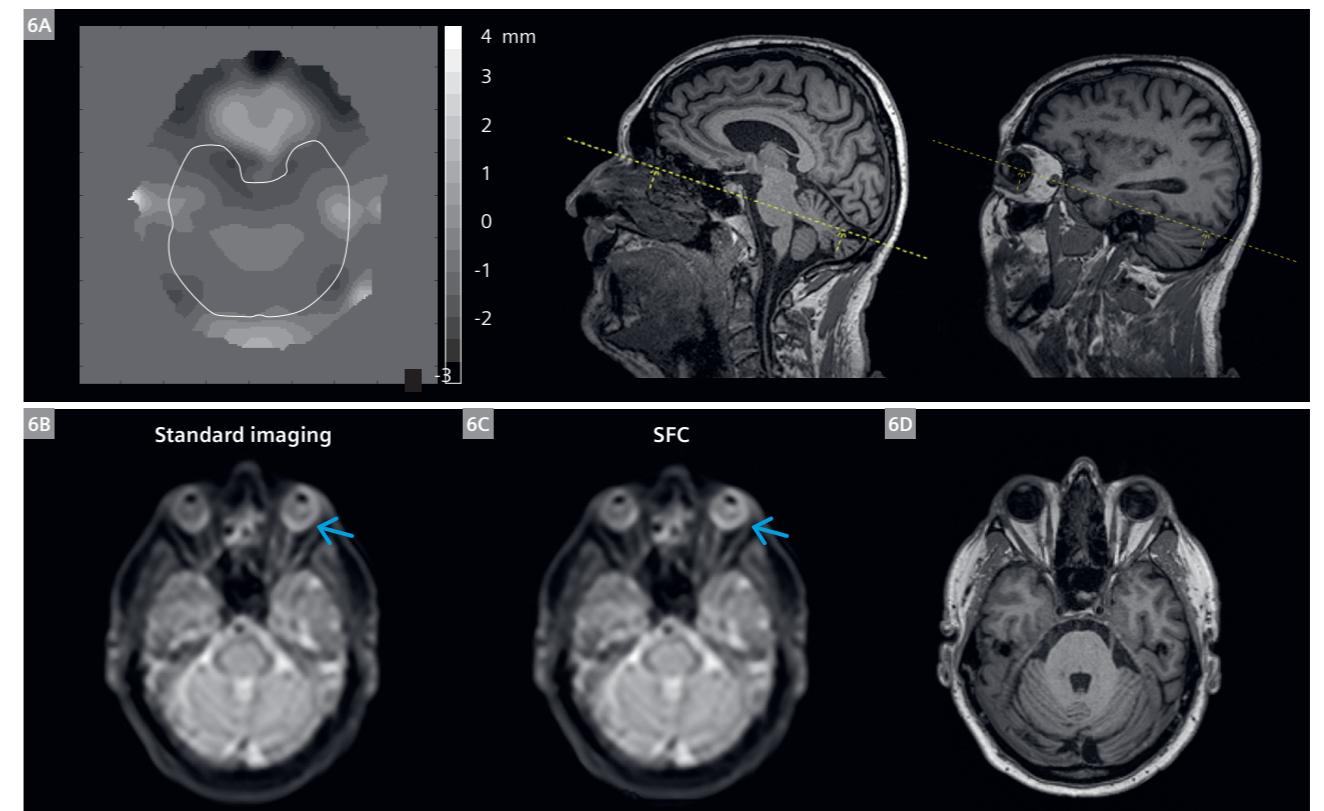
3D-GRASE および 3D-Arterial Spin Labeling (ASL) の SFC

3D-ASLのシーケンスである3D-GRASE画像において、ASLラベルをオフにしたM0画像の標準画像とStatic Field Correctionを適応した画像をそれぞれ図6に示す。6Dは、同じスライスの解剖学的MPRAGE画像を示す。0.5 mm間隔で表示した等高線による変位マップから脳内の変位は最小限であるが、鼻腔領域と眼球では有意な変位が示唆される。3 mm等方性分解能のこのASLプロトコルでは、エコー間隔は0.54 ms、BW_{PE}値は39 Hz/mmであり、微細な構造を表現できる撮像と、歪

みに対する感度の低さに寄与し、ASL撮像の要件に合致したパラメータ選択である。

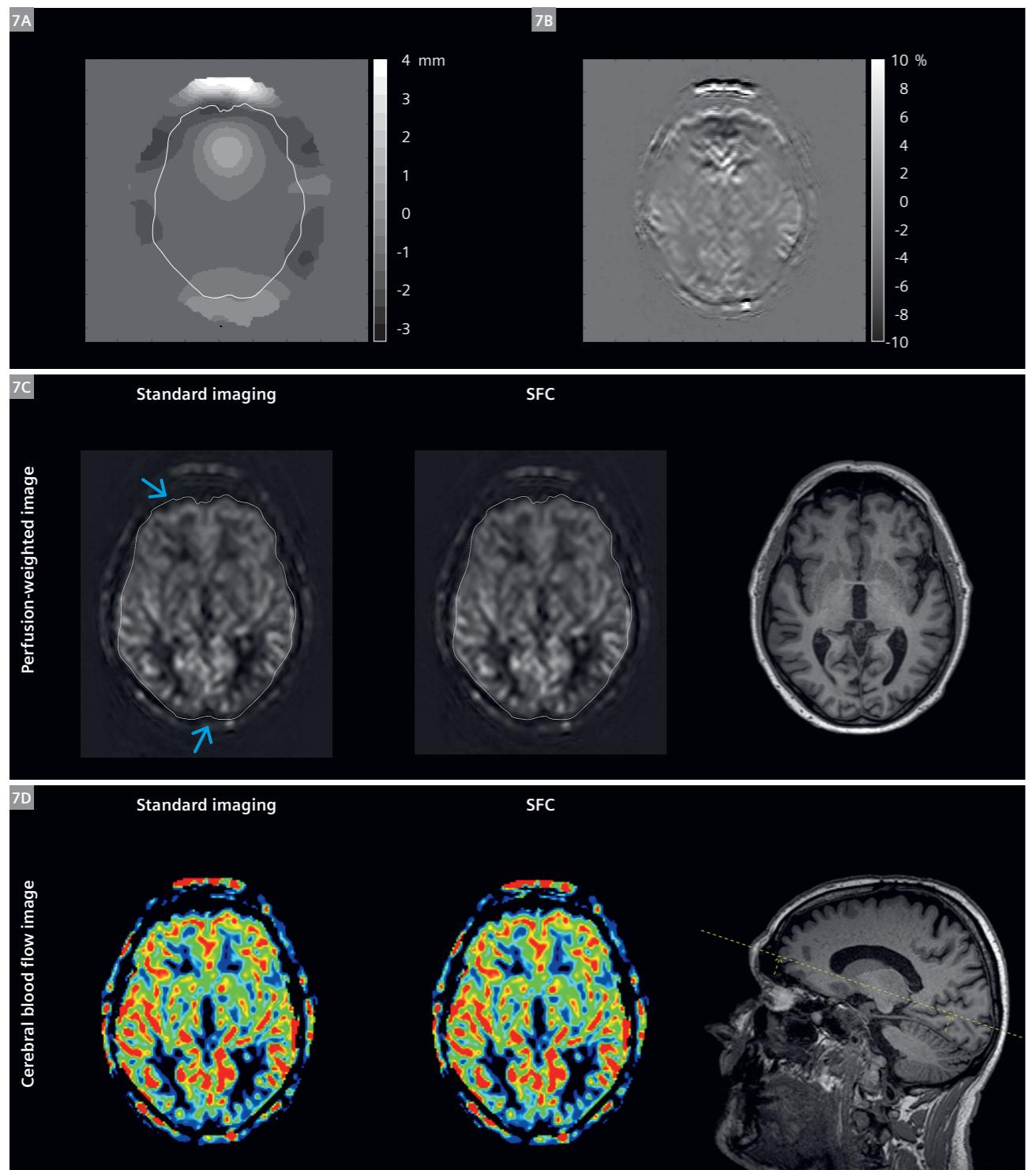
SFCを適用すると、眼球の歪みが矢印で示すように後ろに移動し、その結果、歪みが解剖学的な「真の」サイズに近づいた。Arterial Spin Labeling (ASL)画像では、3D-GRASEシーケンスと同じイメージングパラメータを使用した。pseudo-continuous ASL(pCASL)のラベリング時間とラベリング後の遅延時間はそれぞれ1800msとした。図7に3D-ASLの画像を示す。

図7の7C、7Dは、それぞれ灌流強調(PWI)画像と脳血流(relCBF)画像の詳細を示し、1列目は、通常の画像、2列目はSFCを適応した画像を示している。参考として、3列目は解剖学的MPRAGE画像を示す。



6 SFC前後の3D-ASLシーケンスの3D-GRASE画像(M0画像、ASLラベリングはオフ)(6B, 6C)。同じスライスの解剖学的MPRAGE画像(6D)。変位マップ(0.5 mmの等高線)(6A)は、頭蓋内での変位はほとんどないが、鼻腔領域と眼球の変位が著しいことを示している。SFCでは、眼球の歪みが矢印で示すように後ろに変位し、解剖学的な「真の」物体サイズに近くなっている。

画像パラメータ: 3D-GRASE、FOV 256 × 256 mm²、42スライス、分解能 1.5 × 1.5 × 3.0 mm³(interpolated)、PAT 2、TE 14 ms、TR 4100 ms、FA 90/160°、BWRO 2380 Hz/Px、esp 0.54 ms、BWPE 58.8 Hz/Px(38.6 Hz/mm)、TF 26、EF 15、seg 6、rep 1、TA 0分28秒



7 71歳男性の3D-ASL GRASE法によるArterial Spin Labeling (ASL) 画像。
1列目は、通常の画像、2列目はSFCを適応した画像を示している。参考として、3列目は解剖学的MPRAGE画像を示す。灌流強調 (PWI) 画像と脳血流 (relCBF) 画像を、それぞれ(7C)行と(7D)行に示す。0.5 mm間隔の等高線で示した変位マップ(7A)は、前頭部と後頭部において最も顕著な変位を示し、伸展方向の歪みと圧縮方向の歪みとして画像に表れている。灌流強調画像の差分画像 (単位: %) でも、SFCを用いた画像と通常の画像とで、信号強度の変化が効果的に確認できる(7B)。

図6と同じ撮像パラメータ: PCASLのラベリング時間 (LD) 1800 ms、ラベリング後の遅延時間 (PLD) 1800 ms、バックグラウンド抑制あり、繰り返し回数8、TA7分12秒。

0.5 mm 間隔の等高線による変位マップ (7A) では、前頭部と後頭部に顕著な変位がみられ、伸展方向の歪みと圧縮方向の歪みとして画像に表れている。SFC 前後の PWI の信号変化率 (7B) から、SFC の効果が信号強度の変化として確認できる。変位マップと PWI 変化率マップの空間的特徴がよく似ていることに注目してほしい。

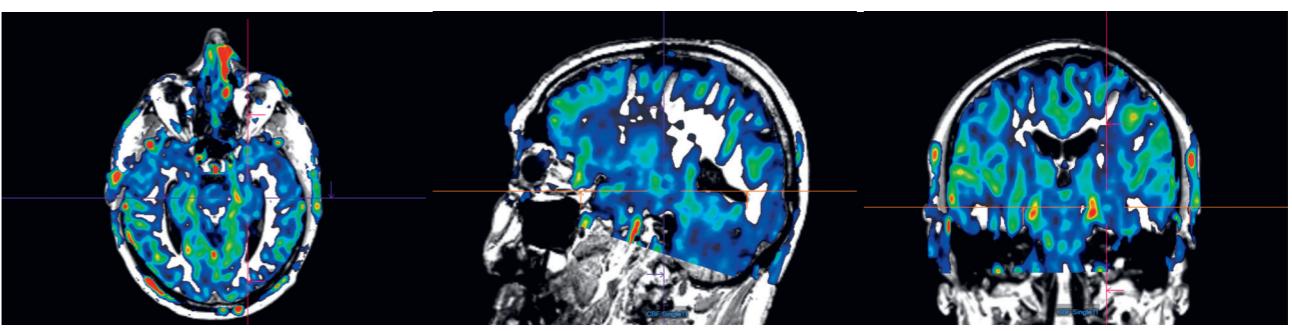
図 8 の 3D-ASL 画像は、脳血流マップ (relCBF) を重ね合わせたもので、解剖学的灰白質 / 白質 (GM/WM) コントラストとの優れた一致を示している。これは、正確で信頼性の高い画像を得るために補正技術の有効性を示している。

後処理研究/パッケージを利用して、形態学的解析、特に解剖学的構造の灰白質／白質セグメンテーションを行った。図 9A、

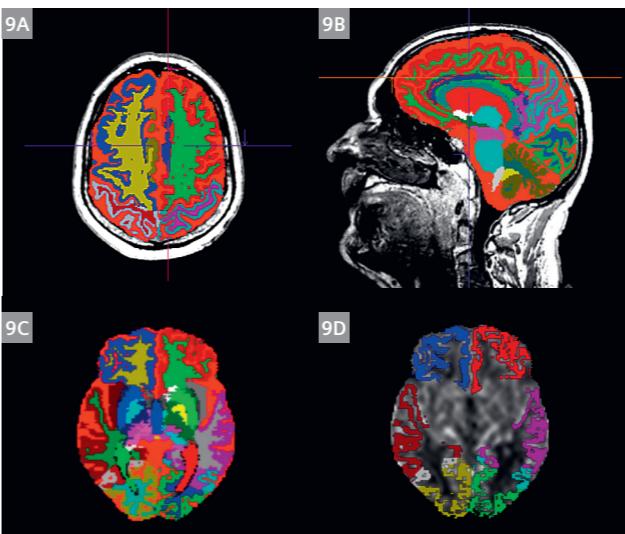
9B、9C は、脳全体の形態学的領域をそれぞれ異なる色で表している。図 9D は、あるスライスにおいて領域ごとの特に灰白質領域をサブセットとして選択し、relCBF 画像に重ねたものである。

表は SFC 後の脳血流値を示し、灰白質の部分体積解析に続いて、脳全体にわたる形態学的に標識された領域の自動統計解析を行った。

SFC 後、すべての灰白質領域において、relCBF の平均値は顕著に増加し、標準偏差が減少した。この改善は、relCBF マップと灰白質ピクセルの解剖学的画像との位置関係が改善されたことに起因すると考えられる。



8 71歳男性の3D-ASL GRASE法によるASL画像。脳血流マップ (relCBF) のオーバーレイは、解剖学的灰白質/白質 (GM/WM) コントラストと優れた一致を示している。
図7と同じ画像パラメータ。



9 71歳男性の3D-ASL GRASE法によるASL画像。
後処理研究パッケージを使用して、年齢依存アトラスを利用した解剖学的構造の灰白質／白質セグメンテーションが行われた。(9A、9B、9C)は脳全体にわたるすべての形態学的領域を示し、それぞれ異なる色で表示している。(9D)は、あるスライスにおいて領域ごとの特に灰白質領域をサブセットとして選択し、relCBF 画像に重ねたものである。

	GM statistics relCBF [mL/(100 g min)], mean ± std			
	substructure right GM		substructure left GM	
	Standard	with SFC	Standard	with SFC
Total GM	33.1 ± 13.4	33.3 ± 13.3	33.3 ± 13.2	33.5 ± 13.0
Occipital GM	28.3 ± 14.4	28.7 ± 14.0	28.2 ± 14.1	28.6 ± 13.9
Parietal GM	34.7 ± 13.0	34.9 ± 12.9	33.9 ± 13.5	34.1 ± 13.4
Frontal GM	36.3 ± 11.2	36.6 ± 11.0	37.5 ± 11.5	37.7 ± 11.3
Temporal GM	34.3 ± 14.3	34.4 ± 14.2	31.9 ± 14.0	32.1 ± 13.8
Cerebellum GM	22.9 ± 9.6	23.1 ± 9.6	25.3 ± 8.4	25.5 ± 8.4

Table 1: Static Field Correction (SFC) 適応前後の脳血流 (relCBF) 値。灰白質 (GM) 部分体積解析に続いて、脳全体にわたる形態学的に標識された領域の自動統計解析が行われた。SFC の適用後、すべての灰白質領域において、relCBF の平均値は顕著に増加し、標準偏差が減少した。これは、CBF マップと灰白質ピクセルの解剖学的画像との整合性が改善されたことに起因すると考えられる。

3D-ASL シーケンスに SFC を適用することで、解剖学的構造、特に大きくシフトしやすい領域における歪みが効果的に低減した。その結果、reICBF マップと解剖学的画像とのアライメントが改善し、灰白質セグメンテーションの精度が向上することが、3 mm 等方解像度のプロトコルで実証された。

まとめ

結論として、この論文では、エコー・プラナー・イメージングのような高速イメージング技術において、磁場の不均一性と歪みがもたらす課題を取り上げた。歪みを軽減する方法には、シミング、フィールドマップの利用、幾何学的歪み補正技術などがある。syngo.MR 製品における「Static Field Correction」機能の導入は、当初は 2D-EPI シーケンス用であったが、ここでは 3D 研究用シーケンスにも適応し、歪み補正の大きな利点を示している。2D と 3D の両シーケンスにおける歪みの影響を、例を通して説明し、SFC の有効性を示した。さらに、EPI プロトコルの歪みに対する BWPE の影響を調べ、画質に影響を与える要因を包括的に概説した。最後に、3D-ASL シーケンスに対して SFC を適応し、脳血流マッピングの改善と灰白質セグメンテーションを用いた自動レポート作成における SFC の有効性を示した。全体として、本研究では、様々な MRI シーケンスにおける歪み補正技術とその画質への影響に関する貴重な洞察に貢献している。

謝辞

PAT と CAIPRINHA を用いた 3D-EPI 研究シーケンスは、Siemens Healthineers 社の Jin Jin 氏（オーストラリア）と共同研究者により開発された [19, 20]。著者らは、pseudo-continuous arterial spin labeling (PCASL) イメージング法について共同研究を行い、貴重な議論を交わしてくれた Siemens Healthineers 社の Marta Vidorreta 氏（スペイン）に感謝する。

References

- 1 Jezzard P, Balaban RS. Correction for geometric distortion in echo planar images from B0 field variations. *Magn Reson Med.* 1995;34(1):65–73.
- 2 Pfeuffer J, Van de Moortele PF, Ugurbil K, Hu X, Glover GH. Correction of physiologically induced global off-resonance effects in dynamic echo-planar and spiral functional imaging. *Magn Reson Med.* 2002;47(2):344–353.
- 3 Andersson JL, Skare S, Ashburner J. How to correct susceptibility distortions in spin-echo echo-planar images: application to diffusion tensor imaging. *Neuroimage.* 2003;20(2):870–888.
- 4 Raj D, Paley DP, Anderson AW, Kennan RP, Gore JC. A model for susceptibility artefacts from respiration in functional echo-planar magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.* 2000;45(12):3809–3820.
- 5 Glover GH, Lai S. Self-navigated spiral fMRI: interleaved versus single-shot. *Magn Reson Med.* 1998;39(3):361–368.
- 6 Noll DC, Pauly JM, Meyer CH, Nishimura DG, Macovski A. Deblurring for non-2D Fourier transform magnetic resonance imaging. *Magn Reson Med.* 1992;25(2):319–333.
- 7 Irarrazabal P, Meyer CH, Nishimura DG, Macovski A. Inhomogeneity correction using an estimated linear fieldmap. *Magn Reson Med.* 1996;35(2):278–282.
- 8 Andersson JL, Hutton C, Ashburner J, Turner R, Friston K. Modeling geometric deformations in EPI time series. *Neuroimage.* 2001;13(5):903–919.
- 9 Durand E, Van De Moortele PF, Pachot-Clouard M, Le Bihan D. Artifact due to B(0) fluctuations in fMRI: correction using the k-space central line. *Magn Reson Med.* 2001;46(1):198–201.
- 10 Liu HL, Kochunov P, Lancaster JL, Fox PT, Gao JH. Comparison of navigator echo and centroid corrections of image displacement induced by static magnetic field drift on echo planar functional MRI. *J Magn Reson Imaging.* 2001;13(2):308–312.
- 11 Holland D, Kuperman JM, Dale AM. Efficient correction of inhomogeneous static magnetic field-induced distortion in Echo Planar Imaging. *Neuroimage.* 2010;50(1):175–183.
- 12 Hutton C, Bork A, Josephs O, Deichmann R, Ashburner J, Turner R. Image distortion correction in fMRI: A quantitative evaluation. *Neuroimage.* 2002;16(1):217–240.
- 13 Tong A, Lemberskiy G, Huang C, Shanbhogue K, Feiwei T, Rosenkrantz AB. Exploratory study of geometric distortion correction of prostate diffusion-weighted imaging using B0 map acquisition. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(5):1614–1619.
- 14 Graunhan NF, Grünebach N, Brockstedt L, Sanner A, Feiwei T, Schöffling V, et al. Reduction of Distortion Artifacts in Brain MRI Using a Field Map-based Correction Technique in Diffusion-weighted Imaging: A Prospective Study. *Clin Neuroradiol.* 2023. doi: 10.1007/s00062-023-01338-3. Epub ahead of print.
- 15 Dagher J, Reese T, Bilgin A. High-resolution, large dynamic range field map estimation. *Magn Reson Med.* 2014;71(1):105–117.
- 16 Fautz HP, Gross P, Gumbrecht R. Method and computer to determine a B0 field map with a magnetic resonance apparatus. United States patent US 20150077115A1. 2015.
- 17 Gumbrecht R, Koehler M, Schneider R. Method and magnetic resonance apparatus for correction of a B0 map for chemical shifts. United States patent US 9830711B2. 2015.
- 18 Bredfeldt JS, Miao X, Kaza E, Schneider M, Requardt M, Feiwei T, et al. Patient specific distortion detection and mitigation in MR images used for stereotactic radiosurgery. *Phys Med Biol.* 2022;67(6):10.1088/1361-6560/ac508e.
- 19 Jin J, Tourell M, Sati P, Patil S, Liu K, Derbyshire J, et al. Segmented 3D EPI with CAIPRINHA for Fast, High-Resolution T2*-weighted Imaging. Proceedings ISMRM 2021.
- 20 Jin J, O'Brien K, et al. Fast, High-resolution Whole Brain SWI and QSM with CAIPRINHA 3D-EPI and Deep Learning Reconstruction. Proceedings ISMRM 2024.



Heiko Meyer



Thorsten Feiwei



Josef Pfeuffer

Contact

Dr. Josef Pfeuffer
Siemens Healthineers AG
SHS DI MR RCT CLS NEUR
Erlangen
Germany
josef.pfeuffer@siemens-healthineers.com

症例報告 腎移植片の機能評価

DTI とトラクトグラフィによる腎移植片の機能評価

Wenjun Fan^{1,2}; Wen Shen¹

¹Department of Radiology, Tianjin First Center Hospital, Tianjin, China

²Armed Police Corps Hospital of Henan, Zhengzhou, Henan, China

はじめに

腎移植は、末期の慢性腎臓病患者に対して選択される治療法である。当院では年間約 150 例の腎移植を行っている。手術後の腎移植片の嚴重なモニタリングは、腎移植片の機能障害を早期に発見し、重篤な副作用を予防する適切な治療を行うために極めて重要である。磁気共鳴画像法 (MRI) を用いた機能的画像診断は、臨床応用において急成長している分野であり、機能パラメータとその変化を特徴付けることを目的としている。拡散テンソルイメージング (DTI) は、少なくとも 6 軸の拡散計測によって得られる。DTI から得られる情報には、拡散量だけでなく、0 (優先拡散方向なし、等方拡散) から 1 (拡散方向は 1 つだけ、完全に異方拡散) で定量化される Fractional Anisotropy (FA) がある。近年、DTI は慢性腎実質疾患や糖尿病性腎症の腎障害の評価に用いられ

ている [1-3]。ここでは、移植後早期の腎移植片の機能評価に DTI とトラクトグラフィを用いた。

患者の病歴

腎臓移植を受けた 3 名の患者と健康なボランティア 1 名を対象に、移植後早期の同種移植片の機能評価における DTI の実現可能性を調査した。MRI 検査と同日に血清クレアチニン濃度を測定し、MDRD (Modification of Diet in Renal Disease) を用いて推定糸球体濾過量 (eGFR) を算出した。

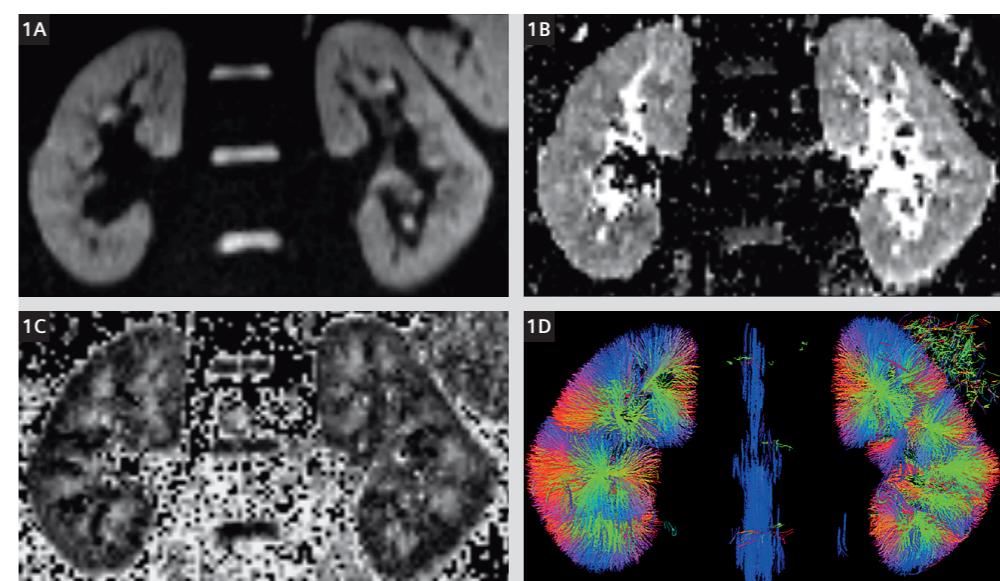
被検者 1 (25 歳、女性) は、腎疾患、高血圧、糖尿病、その他の血管疾患の既往歴のない健康なボランティアである。

被検者 2 (31 歳、男性、腎移植後 14 日目、eGFR = 93.5 ml/min / 1.73 m²) は、良好

な機能を有するレシピエントである (eGFR ≥ 60 ml/min / 1.73 m²)。

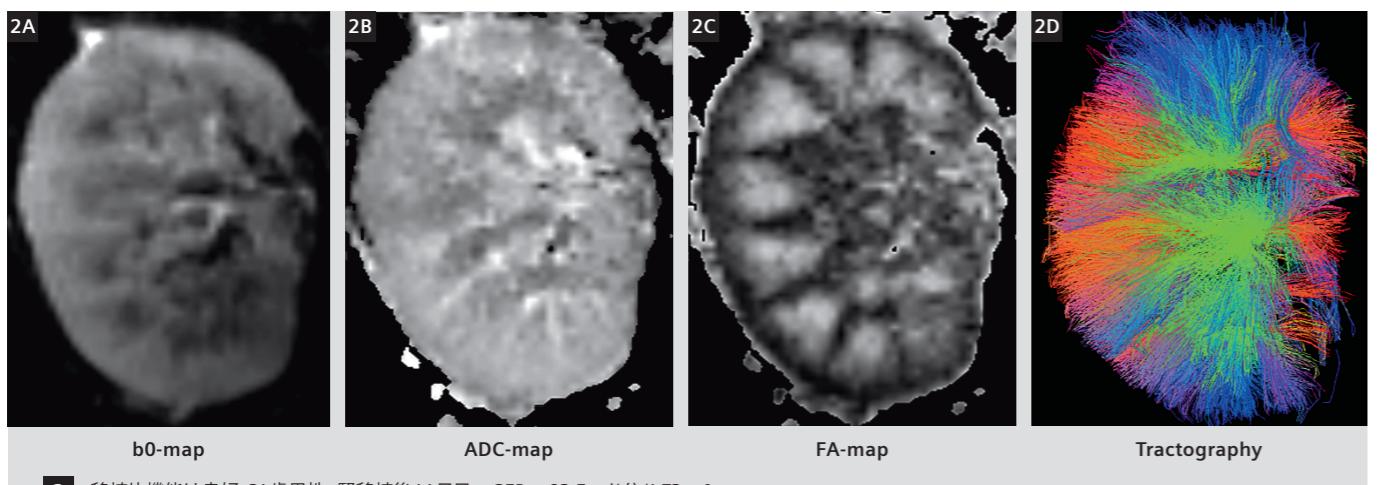
被検者 3 (24 歳、女性、腎移植後 20 日、eGFR = 53.6 ml/min / 1.73 m²) は、移植片機能が中等度障害 (30 ≤ eGFR < 60 ml/min / 1.73 m²) のレシピエントである。

被検者 4 (28 歳、女性、腎移植後 17 日目、eGFR = 7.23 ml/min / 1.73 m²) は、重度の同種移植片機能障害 (eGFR < 30 ml/min / 1.73 m²) を有するレシピエントである。

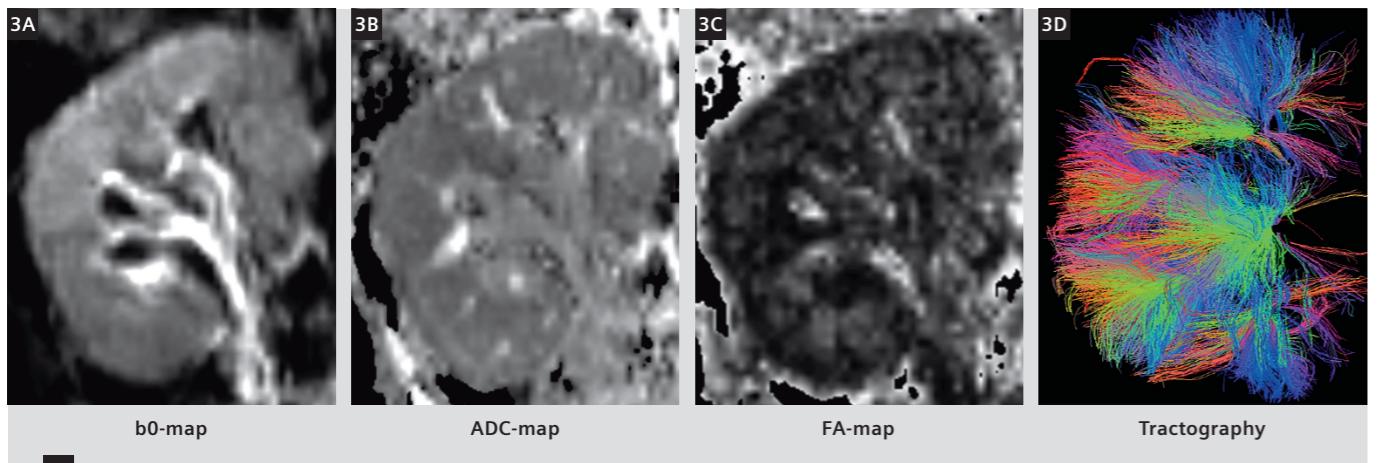


1

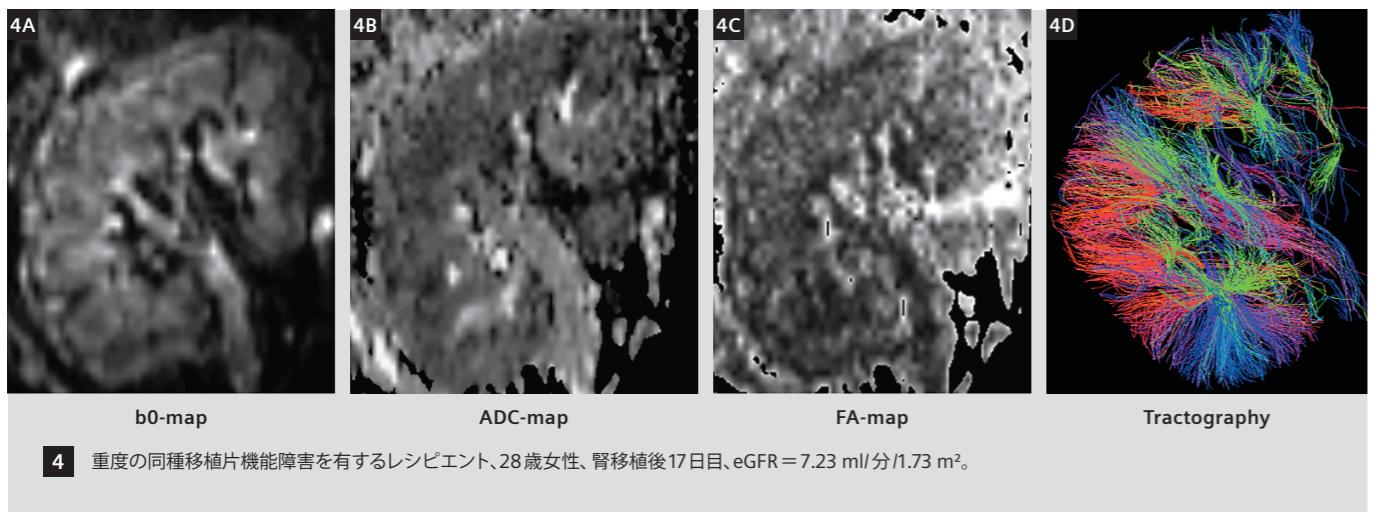
疾患、高血圧、糖尿病、その他の血管疾患の既往歴のない健康なボランティア (25歳女性)。



2 移植片機能は良好、31歳男性、腎移植後14日目、eGFR = 93.5 ml/分/1.73 m²。



3 移植片機能は良好、31歳男性、腎移植後14日目、eGFR = 93.5 ml/分/1.73m²。



4 重度の同種移植片機能障害を有するレシピエント、28歳女性、腎移植後17日目、eGFR = 7.23 ml/分/1.73 m²。

シーケンスの詳細

腎臓のMR画像は、3T MRI装置(MAGNETOM Trio a Tim System, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)で、32chのサーフェスコイルと、テープルと一体化したスピニンコイルを用いて撮像した。すべての被検者において、形態学的解析のために、ターボスピニエコー法によるAxial断面の息止めT1強調画像と脂肪抑制併用シングルショットスピニエコー法を用いたCoronal断面のT2強調画像が得られた。DTI画像は、Coronal断面にて脂肪抑制併用のエコーブラナーメージングシーケンスを用い、以下のパラメータで取得した：6軸の拡散方向、b値は0および300 s/mm²、TR1800 ms、TE103 ms、加算回数9、スライス厚1.8 mmで30スライス、スライス間のギャップなし、FOV230 × 230 mm²、マトリックス128 × 128、ボクセルサイズ1.8 × 1.8 × 1.8 mm³、パラレルイメージングのアクセラレーションファクターは2倍速を使用。呼吸による影響を弱めるため、健常ボランティアでは呼吸トリガー法を併用した。移植腎は腸骨窩に位置するため、呼吸運動はごくわずかである。

DTIデータ解析にはNeuro 3Dソフトウェア(MAGNETOM Trio a Tim System, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany)を使用した。Diffusion Toolkitソフトウェアパッケージ(<http://trackvis.org/>)を用いて、FA閾値0.1、角度閾値60°の3D全腎トラクトグラフィを作成した。

画像所見

健康なボランティアの場合、FA-mapでは皮質と髓質の識別が完璧で、髓質の信号が非常に高いが、ADC-mapでは皮質の信号が非常に高い。トラクトグラフィは、放射状に配置され、ピラミッド状に密接に収束する多数の管路を示し、腎実質の解剖学的位置と一致する(図1)。良好な機能を有する移植腎では、FA-mapとトラクトグラフィの兆候は健常腎とほぼ同じである。ADCマップでは、皮質と髓質の差が不明瞭で、健常腎に比べて皮質と髓質の信号がわずかに高い程度である(図2)。機能が中等度に低下した移植片では、ADCマップとFAマップの信号が明らかに低下し、皮質と髓質の識別は悪い。一方、トラクトグラフィでは、放射状の管路の数と密度が減少し、部分的に緩い配置となっている(図3)。機能が著しく低下した移植片では、ADC-mapとFA-mapがともに有意に低い信号を示し、健常な腎臓や機能の良好な移植片と比較して、皮質と髓質の識別が非常に悪くなっている。トラクトグラフィは、他の3つの症例に比べ、特に上極に空隙が多く、より緩やかに放射状の管路が配列している(図4)。

結論

これらの症例が示すように、DTIとトラクトグラフィは、腎移植後の腎移植片機能を定量的かつ視覚的に評価する有望な方法である。

References

- 1Levey AS, Bosch JP, Lewis JB, Greene T, Rogers N, Roth D: A more accurate method to estimate glomerular filtration rate from serum creatinine: a new prediction equation. Modification of Diet in Renal Disease Study Group. Ann Intern Med 1999, 130(6):461-470.
- 2Aimes C, Darge K, Khrichenko D, Carson RH, Berman JI: Diffusion tensor imaging and tractography of the kidney in children: feasibility and preliminary experience. Pediatr Radiol 2013.
- 3Lanzman RS, Ljimani A, Pentang G, Zgoura P, Zenginli H, Kropil P, Heusch P, Schek J, Miese FR, Blondin D et al: Kidney transplant: functional assessment with diffusion-tensor MR imaging at 3T. Radiology 2013, 266(1):218-225.



Contact

Shen Wen, M.D.
Chief Radiologist
Dept. of Radiology
Tianjin First Center Hospital
24 Fukang road, Nankai district,
Tianjin, China, 300192
Phone: +86-11-22-23626583
shenwen66happy@163.com

Biexponential モデルによって抽出された拡散および灌流分画パラメータは、ヒト胎盤の健全な発育のマーカーとなり得る

Lucia Manganaro¹; Silvia Capuani²; Amanda Antonelli¹; Michele Guerreri³; Silvia Bernardo¹; Roberta Petrillo¹; Carlo Catalano¹

¹ Department of Radiological, Oncological, and Pathological Sciences, Sapienza University of Rome, Italy

² CNR-ISC Roma Sapienza, Physics Department, Rome, Italy

³ CNR-ISC Roma Sapienza, Physics Department and SAIML Department, Morphogenesis & Tissue Engineering, Sapienza University of Rome, Italy

はじめに

胎盤は、妊娠中に子宮内に形成される一時的な器官である。胎盤の主な機能は、胎児と母体の血液の代謝およびガス交換を可能にし [1]、胎児に栄養を与え、保護し、成長を支えることである。

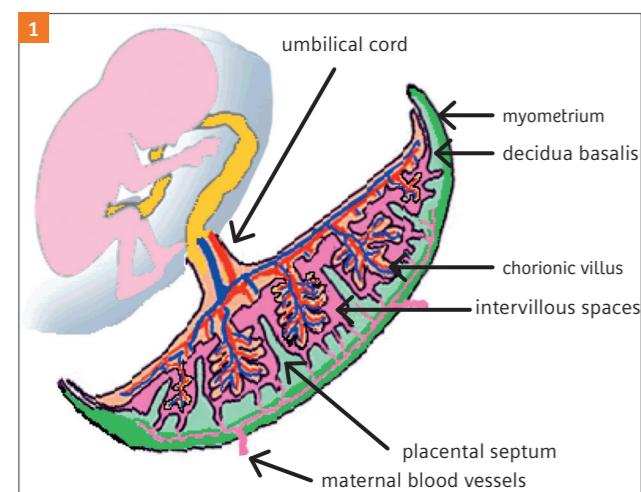


図1: 複雑な胎盤組織の模式図。胎盤で繰り返される主な構造はプラセントである（プラセントとは絨毛と絨毛間隙の関連部分）。胎盤組織にはさまざまな拡散と灌流の区画がある。灌流過程は主に臍帯と絨毛に関係し、拡散過程は主に基底部脱落膜と胎盤中隔に関係する。絨毛間隙では、拡散と灌流が等しく存在する。

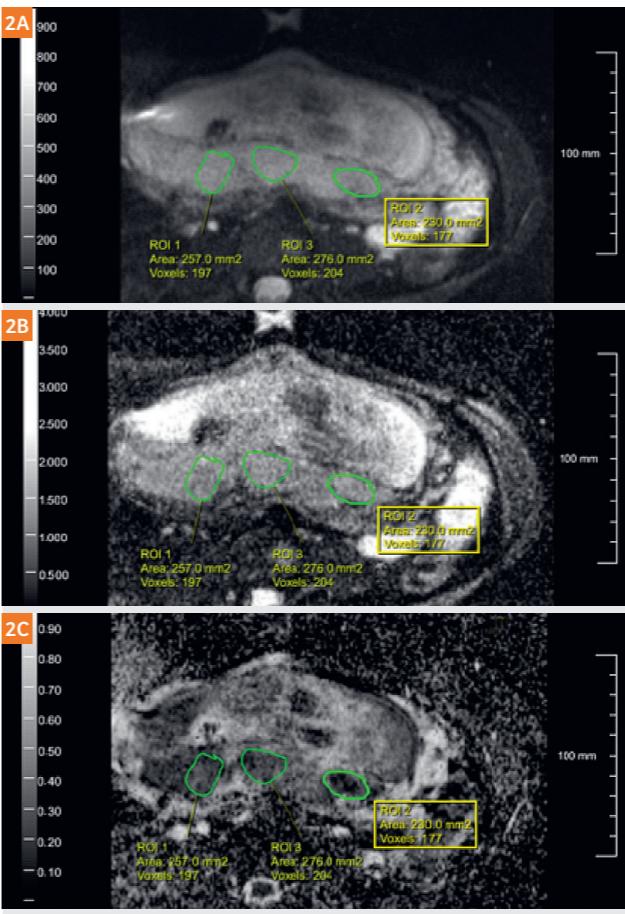
この機能を果たすために、胎盤は多種多様な異なる構造の絨毛を持つ複雑な組織微細構造からなり、灌流機能を備えている。（図1）。螺旋動脈によって供給され、母体静脈 [2] によって排出される母体血の溜まりには絨毛があり、その内部を胎児血液が臍動脈から胎児毛細血管を通って臍静脈に移動する。母体の血液は、外側の同じ絨毛構造を通って浸透する [3]。

胎盤の異常は、子癪前症、重度の発育制限、子宮内後期死亡などの妊娠合併症の原因となっている [4, 5]。さらに、胎盤の形態学的および生理学的特徴は、新生児と将来の成人の健康に関係している [6]。

超音波検査では、胎盤機能不全の兆候を巨視的なレベルで早期に発見することには限界があるため [7, 8]、高感度かつ早期診断のための代替手段を見つける必要がある。

拡散強調画像（DWI）は、磁気共鳴画像法（MRI）の強力な撮像技術¹であり、外因性造影剤を必要とせずに、ヒト組織の微細構造および生理学的情報を提供する [9]。DWIは、マイクロメートルスケールの分子運動を調べることにより、組織内の水のプロトンの動きを測定することができる。したがって、胎盤組織に見られる拡散と灌流のコンパートメント（図1）は、微視的な組織の変化に特に敏感な拡散と灌流のパラメータを用いて調べることができる。

¹MRI検査は、胎児や2歳未満の乳幼児の撮像に対する安全性は確立されていない。
責任医師は、MRI検査の有益性を他の画像診断法と比較して評価しなければならない。



研究では、DWIを用いて、正常妊娠の胎盤における水のADCと血液灌流の両方を、胎児の妊娠年齢（GA）の関数として定量化した。妊婦の胎盤を1.5Tで検査し、拡散のbiexponentialモデルを用いて、胎盤の異なる部位における水のADCと血液の灌流パラメータfとD*を定量化し、それぞれのGAとの関連を評価した。

方法

最初の研究対象基準を満たした正常単胎妊娠38例（GA範囲19～37週）に、母体胎児鎮静なしでMRI検査を実施した。本研究は現地の倫理委員会により承認され、研究開始前にすべての被検者から書面によるインフォームドコンセントを得た。

研究参加者は、2016年7月から2017年3月にかけて、イタリアのローマ・サピエンツア大学総合病院で募集した。我々のコホートのすべての被検者は、正常妊娠かどうかを評価するために、異なるGAで少なくとも2回の超音波評価（臍動脈および子宮動脈ドプラを含む）を受けた。

子宮胎盤不全または胎盤異常が疑われる被検者は除外した。慢性高血圧、糖尿病、腎疾患の既往のある被検者、およびMRIの禁忌のある被検者は研究に含まれなかつた。正常妊娠は、GAに適切な新生児（出生体重が新生児の標準的な基準から標準偏差±2以内）[16]（分娩後の基準）を正期産（妊娠37週以上）で出産した被検者の単胎妊娠と定義した。妊娠第2期早期の超音波検査と最終月経（LMP）日付によりGAを評価した。

1.5T装置（MAGNETOM Avanto, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany）を用いて、母親の体位を仰臥位にて撮像を行った。MRIプロトコルは、拡散強調スピinnエコー系エコープラナーメージングで、繰り返し時間 / エコー時間はTR 4000 ms、TE 79 ms、バンド幅は1628 Hz/px、マトリックスは192×192であった。スライス数は18から30。面内分解能は2.0×2.0 mm²、スライス厚は4 mmであった。拡散プロトコルは、3つのノンコプラナー軸で、7つの異なるb値（0, 50, 100, 150, 400, 700, 1000 s/mm²）を適用した。各b値における加算回数（NSA）は4であり、DWIプロトコルの総撮像時間は6分であった。

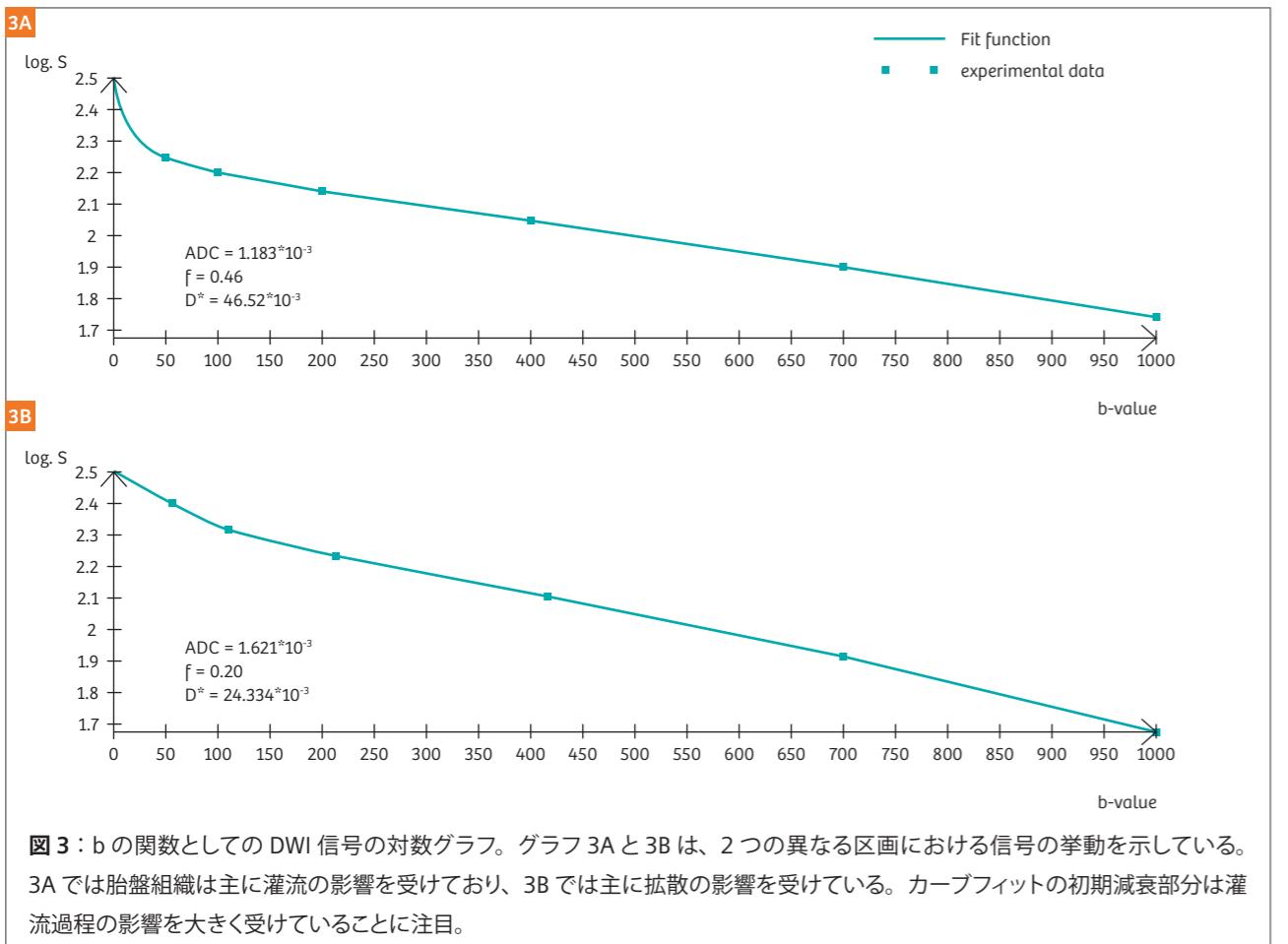


図 3 : b の関数としての DWI 信号の対数グラフ。グラフ 3A と 3B は、2 つの異なる区画における信号の挙動を示している。3A では胎盤組織は主に灌流の影響を受けており、3B では主に拡散の影響を受けている。カーブフィットの初期減衰部分は灌流過程の影響を大きく受けていることに注目。

子宮と胎盤組織の解剖学的な視覚評価は、すべての症例で T2 強調画像の冠状断像および横断像を用い、それぞれ TE/TR 118/1100 ms および 149/1000 ms であった。

DWI の DICOM 画像は、適切なソフトウェアを用いてオフラインで生成し、MATLAB (MathWorks 8.1, R2013a, 1994-2017, MathWorks, Natick, MA, USA) の自作スクリプトを使用した。胎盤の研究では、母体と胎児¹の動きが Limitation となるため、各 DWI 画像は 2 名の放射線科医により、あらゆる方向への動きがないか確認された。

FMRIB Software Library v5.0 (FSL, Oxford, UK) を用いてデータの前処理を行った。DWI 画像は、FLIRT tool の Degrees of

¹MR検査は、胎児や2歳未満の乳幼児の撮像に対する安全性は確立されていない。
責任医師は、MR検査の有益性を他の画像診断法と比較して評価しなければならない。

Freedom 6(6 DOF) を用いて、 $b = 0$ 画像に対して補正した。FSL は脳用に最適化されているにもかかわらず、質の高い結果が得られた。DWI 画像の信号雑音比 (SNR) が低いことは明らかな欠点であるため、各 b 値で取得した DWI 画像の SNR を評価した。SNR を推定するために、胎盤内の領域から信号強度を、バックグラウンドノイズには被検者の体外に配置された領域を選択した。次に、信号の平均とノイズの標準偏差 (SD) の比をとり、それに 0.655 を乗じた。0.655 は MR 画像の背景ノイズの Rician 分布によるものである。次に、コホート全体の SNR の平均値を算出した。

胎盤の水の ADC と血液の灌流の両方を定量化するための biexponential モデルの可能性を調べるために、灌流と拡散の相対的寄与が異なる胎盤領域を調査した (図 1)。胎盤の辺縁領域は、より明確に分離していたが、胎盤の厚い中央部では、ほとんどの絨毛が重なり合っているため、胎盤内の母体の流入部と流出部の差があまりはっきりしない [17]。そこで、子宮壁

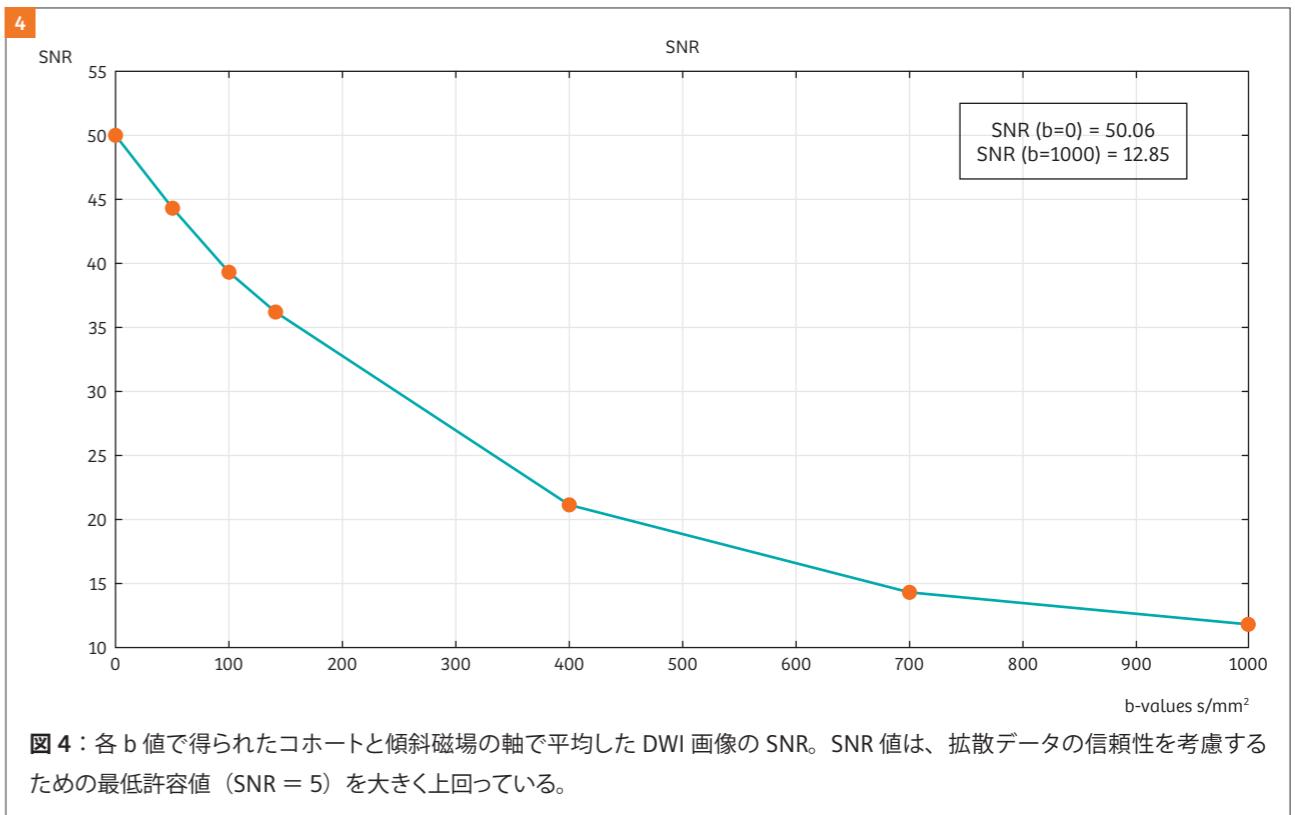


図 4 : 各 b 値で得られたコホートと傾斜磁場の軸で平均した DWI 画像の SNR。SNR 値は、拡散データの信頼性を考慮するための最低許容値 (SNR = 5) を大きく上回っている。

からの側方距離に応じて 3 つの関心領域 (ROI) を選択した。具体的には、各胎盤でほぼ同じ面積の 3 つの ROI を専門の放射線科医が、図 2A に示すように中央 ROI (C-ROI)、辺縁 ROI (P-ROI)、臍部 ROI (U-ROI) として設定した。

データは、半値全幅 (FWHM) が 3.2 mm のガウスフィルターを用いて空間的に平滑化した。各 ROI の信号強度を平均し、データを biexponential 関数 [17-19] に当てはめた。

$$S(b)/S(0) = f \cdot \exp(-b \cdot D^*) + (1-f) \cdot \exp(-b \cdot ADC)$$

ここで、 $S(b)$ は減衰した信号値、 b は b 値、 $S(0)$ は拡散傾斜磁場がない場合の信号値、 ADC 、 D^* 、 f はそれぞれ見かけの拡散係数、pseudo Diffusion Coefficient、Perfusion Fraction である。図 3 は信号の減衰の例と、各 ROI の ADC 、 D^* 、 f を抽出するために使用したフィッティング手順である。図 3 の 2 つのグラフ A および B は、信号値の対数を b 値の関数として示したもので、灌流の影響を最も受けたときの信号減衰曲線が、拡散のみの影響を受けた信号の典型である線形減衰から大きく逸脱することを強調できる。カーブフィッティングの初期減衰部分は、速度を持つ「非常に速い拡散」コンパートメントに対応しており、灌流過程に強く影響される pseudo Diffusion Coefficient (D^*) として知られている。図 1 を参照すると、この信号挙動は胎盤と臍帯、すなわち血管の豊富な組織で最も容易に確認できる。 $\ln(S(b)) - b$ 値グラフにおいて曲線の第 2 部分の線形減衰は、標準的な ADC の拡散コンパートメントに対応する。この信号の挙動は、主に基底部十二指腸と胎盤中隔に見られる (図 1)。

Fractional Blood Volume(f)、または Perfusion Fraction は、速度 D^* で拡散する水分子の割合である。 f と ADC の適合値は通常再現性があり、組織構造に基づいて解釈できるが、 D^* の適合値は信頼性が低い [10]。

各被検者の ADC 、 D^* 、 f の平均値と SD を求めた。 ADC 、 D^* 、 f と GA との相関を調べるために、Bonferroni 補正を加えた Pearson 検定を行った。第一段階では、全 GA 範囲 (19-37 週) を考慮して相関を調べた。次に、妊娠第 3 期 ($GA > 30$ 週) における相関を検討した。

調査した3つのROIおよび第2期と第3期のADC、D*、fの差は、分散分析(ANOVA)検定を用いて評価した。すべての解析はSPSS Statistics 17(IBM SPSS Inc. Chicago, IL, USA)を用いて行った。

結果

2名の被検者が分娩後の基準を満たさず、3名の被検者はMR画像がアーチファクトを伴う低画質のため除外された。そのため、正常単胎妊娠の胎盤33例を調査した。

ADC、D*、f測定の信頼性はDWI画像のSNRに依存する。DWI画像のSNRは約50($b=0$ の場合)から12($b=1000\text{s/mm}^2$ で取得したDWIの場合)であることがわかった。これらのSNR値は、DWIデータの信頼性を考慮するための最低許容値(SNR 5)を大きく上回っている[20, 21]。

被検者の胎盤のADCマップとfマップをそれぞれ図2のBとCに示す。

ADCマップは、羊水の速い拡散(およそ $3 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)と、胎盤組織で妨げられたり制限される生体水の遅い拡散(およそ $1 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ から $2 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)とを識別できる。fマップでは、胎盤における臍帯の挿入部(U-ROIとC-ROIの間)がはつきりと見える。実際、予想通り、胎盤に見られる値よりも高いf値が特徴的である。

選択された3つの胎盤ROIにおけるADC、D*、fの平均値の間、および妊娠第2期と第3期におけるADC、D*、fの平均値の間に有意差は認められなかった。

C-ROIにおけるfとGA($r=0.61, p<0.03$)、P-ROIにおけるfとGA($r=0.59, p<0.05$)の間には、GA ≥ 30 週において正の直線相関が認められた。P-ROIにおけるGA ≥ 30 週では、ADCとGAとの間に有意な負の相関($r=-0.76, p<0.02$)が認められたが、GAが19~29週の範囲では、ADCのGAに対する依存性はなかった(図5)。図5は、中央と辺縁のROIにおけるGAの関数としてのADCとfの平均値である。

考察

ヒト胎盤は急速に発達する臓器であり、妊娠期間を通じて構造的・機能的な変化を遂げる。我々の目的は、胎盤の発育による微細構造の変化を検出するために、biexponential拡散モデルを用いて得られたパラメータADC、D*、fの可能性を評価することであった。biexponentialモデルは、灌流の影響のないADCを定量化できる。また、パラメータfにより、水の総量と比較した灌流プロトンの割合を定量化することができる。最後に、D*は灌流に強く影響され、擬似拡散パラメータとして定量化される。

ADC、D*、fの平均値は文献[10, 11, 13, 22, 23]に見られる値と概ね一致しており、解析したROI間で差はない。図1に示された胎盤組織のマルチコンパートメント化に関して、我々のサンプルの平均ADC値は、水の拡散が妨げられていることを反映しており、(水がランダムに拡散する)絨毛間腔の大きさが約 $100\mu\text{m}$ である胎盤組織学と一致している[2-4]。

しかし、健常胎盤で行われた先行研究[13, 14]とは対照的に、また我々の最近の論文[23]と一致するように、我々は妊娠30週目からADCの有意な減少を認めた(図5)。 $b=1000\text{s/mm}^2$ でSNR >12 を得たように、GAが増加するにつれてADCが減少するのは、SNRが不十分であることによる偏りではない。むしろ、妊娠後期に起こり、より線維化した環境で特徴付けられる生理的な実質の変化を反映しているのかもしれない[2]。特に、カルシウムの沈着は胎盤の小さな部分を死滅させ、その結果、いくつかの部分が線維性組織に置き換わる可能性がある。線維性実質組織の異常増殖は拡散の障壁を増加させるため、ADC値を低下させる[24]。したがって、妊娠第30週以降、線維性組織の増加は胎盤の動態をより緩慢にし、ADC値を低下させる。

我々の結果[23]と以前のADCの結果[13, 14]との違いは、胎盤ADCを推定するために使用した拡散モデルに起因する。以前の研究[13, 14]とは異なり、我々はADC量化から灌流の影響を除去するためにbiexponentialモデルを使用した。

さらに、biexponentialモデルを用いて行われた正常胎盤における先行研究[10, 11, 15]とは対照的に、そして我々の最近の論文[23]と一致するように、我々は胎盤中央部および30週目以降の胎盤周辺部において、fとGAとの間に正の直線相関が

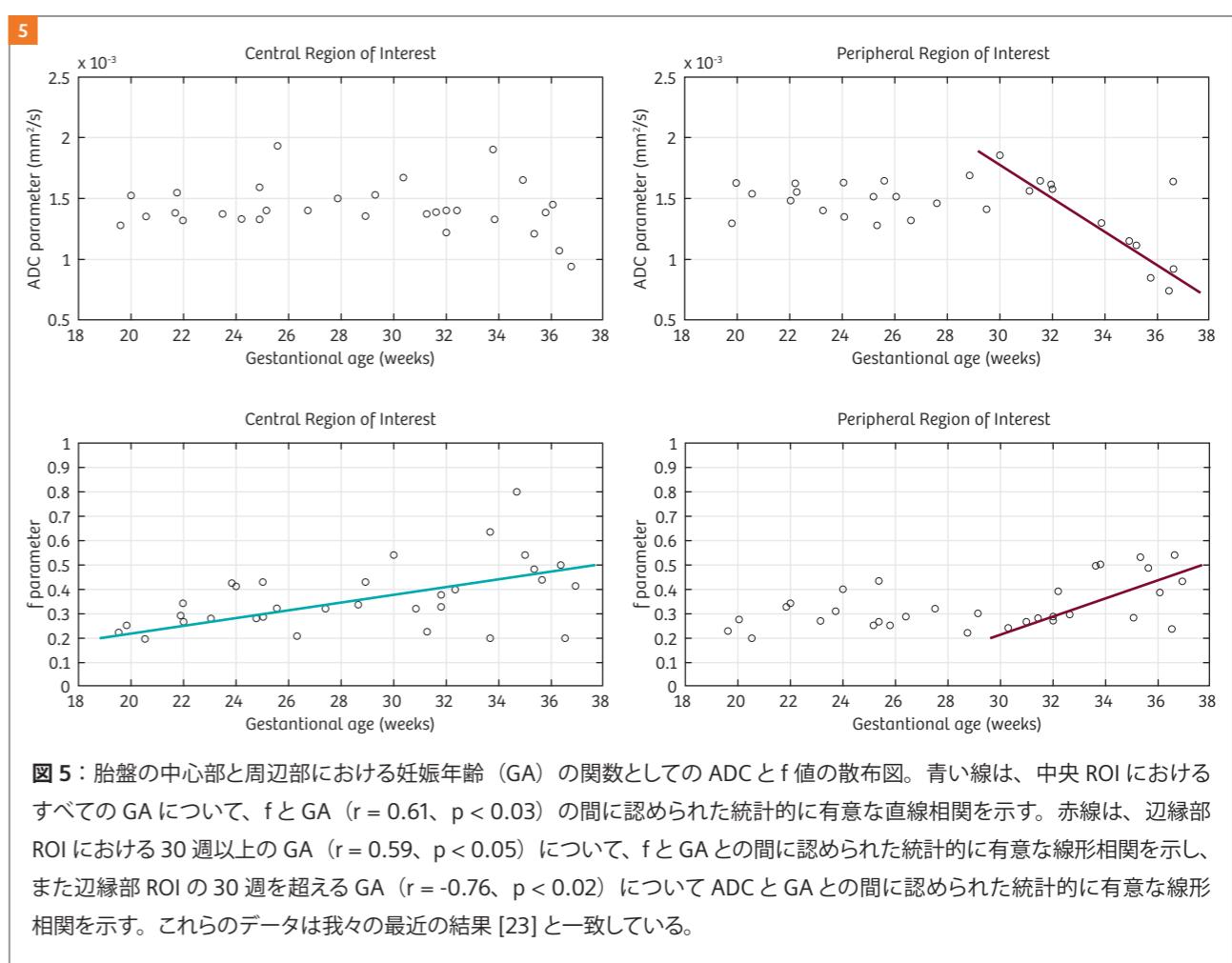


図5：胎盤の中心部と周辺部における妊娠年齢(GA)の関数としてのADCとf値の散布図。青い線は、中央ROIにおけるすべてのGAについて、fとGA($r=0.61, p<0.03$)の間に認められた統計的に有意な直線相関を示す。赤線は、辺縁部ROIにおける30週以上のGA($r=0.59, p<0.05$)について、fとGAとの間に認められた統計的に有意な直線相関を示し、また辺縁部ROIの30週を超えるGA($r=-0.76, p<0.02$)についてADCとGAとの間に認められた統計的に有意な直線相関を示す。これらのデータは我々の最近の結果[23]と一致している。

あることがわかった。fとGAとの関係は、胎盤の容積が大きくなるにつれて絨毛の容積、表面、長さが増加することを反映しているのかもしれない[2, 24]。特に、絨毛は妊娠30週目以降に成熟し、母体と胎児の胎盤物質の接触/交換を最大化し、灌流を促進するために大きくなる[24]。D*はADCより約1桁大きいと推定される。しかし、そのSDは平均値のほぼ50%で、ADCとfの平均値のSDは、それぞれおよそ12%と20%未満である。

DWIのb値は、予想される拡散値と組織の特徴に基づいて選択されるべきである。原則的に、最適なb値は推定しようとするADC値の逆数にほぼ等しい[27]。この研究では、ADC値 $0.7-1.7 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$ の範囲を推定し、 $600-1400\text{s/mm}^2$ の範囲のb値を必要とした。したがって、十分なSNRと十分な拡散量との間の最良の妥協点である $400-1000\text{s/mm}^2$ の範囲のb値を使用した。胎盤水のADC値は正しく推定できたと言えるが、ばらつきの大きい灌流パラメータ(特にD*)については同じことは言えない。灌流パラメータを推定するために、

0、50、100、150 s/mm²のb値を用いた。しかし、ある程度の信頼性をもってD*とfを求めるには、非常に低いb値、特に $b=0$ と $b=50\text{s/mm}^2$ の範囲でデータを取得する必要がある[22, 28]。最後に、biexponentialモデルは複雑な胎盤組織の特徴を正確に反映していないことを強調することが重要である。動物モデルで得られた最近の結果によると、3つの異なる拡散コンパートメントに基づく拡散モデルが、胎盤組織のモデル化にはより適切であろう[25, 26]。

結論として、我々の以前の研究[23]と同様に、本研究は、biexponential拡散モデルを用いて33例の正常妊娠の胎盤周辺部で行われたADC測定が、妊娠第3期に起こる組織変化を検出することを示している。特に、ADCは妊娠期間が長くなるにつれて減少する。逆に、灌流によって影響を受ける水分子を表す分画fは、妊娠期間中は胎盤中央部で、妊娠第3期は周辺部で、妊娠年齢とともに増加する。しかし、ADC、f、GA間の相関は有意であるが、ADCとf对GAのグラフにはデータの著しい広がりが観察される。さらに、fとD*は、胎盤の発育に

より微細な構造変化の潜在的なマーカーと考えるには、標準偏差も変動幅も大きすぎる。

これらの結果を踏まえ、我々は、 b 値を 0 と 150 s/mm^2 の範囲でより多くの DWI データを取得することにより、灌流パラメータ f と D^* をよりよく推定するためのさらなる研究を計画している。さらに、胎盤組織は複雑で不均一であるため、より拡散性の高い区画やより灌流性の高い区画に近い ROI を選択する予定である。

References

- 1 Regnault TR, Galan HL, Parker TA, Anthony RV. Placental development in normal and compromised pregnancies—a review. *Placenta*. 2002; 23 Suppl A:S119-29.
 - 2 Benirschke K, Burton GJ, Baergen RN. *Pathology of the Human Placenta*. 6th ed. Springer; 2012.
 - 3 Serov AS, Salafia CM, Filoche M, Grebenkov DS. Analytical theory of oxygen transport in the human placenta. *J Theor Biol*. 2015; 368:133-44.
 - 4 Broses I, Pijnenborg R, Vercruyse L, Romero R. The "Great Obstetrical Syndromes" are associated with disorders of deep placentation. *Am J Obstet Gynecol*. 2011; 204(3):193-201.
 - 5 Baschat AA, Hecher K. Fetal growth restriction due to placental disease. *Semin Perinatol*. 2004; 28(1):67-80.
 - 6 Serov AS, Salafia C, Grebenkov DS, Filoche M. The role of morphology in mathematical models of placental gas exchange. *J Appl Physiol*. 2016; 120:17-28.
 - 7 Siauve N, Chalouhi GE, Deloison B, Alison M, Clement O, Ville Y, Salomon LJ. Functional imaging of the human placenta with magnetic resonance. *Am J Obstet Gynecol*. 2015; 213 Suppl 4:S103-14.
 - 8 Blaicher W, Brugge PC, Mittermayer C, Schwindt J, Deutinger J, Bernaschek G, Prayer D. Magnetic resonance imaging of the normal placenta. *Eur J Radiol*. 2006; 57(2):256-60.
 - 9 Bassar JP. Inferring microstructural features and the physiological state of tissues from diffusion-weighted images. *NMR Biomed*. 1995; 8(7-8):333-44.
 - 10 Moore R, Issa B, Tokarczuk P, Duncan KR, Boulby P, Baker PN, Bowtell RW, Worthington BS, Johnson IR, Gowland PA. In vivo intravoxel incoherent motion measurements in the human placenta using echo-planar imaging at 0.5T. *Magn Reson Med*. 2000; 43(2):295-302.
 - 11 Moore RJ, Strachan BK, Tyler DJ, Duncan KR, Boulby P, Baker PN, Worthington BS, Johnson IR, Gowland PA. In utero Perfusion Fraction Maps in Normal and Growth Restricted Pregnancy Measured Using IVIM Echo-Planar MRI. *Placenta*. 2000; 21:726-32.
 - 12 Linduska N, Dekan S, Messerschmidt A, Kasprian G, Brugge PC, Chalubinski K, Weber M, Prayer D. Placental pathologies in fetal MRI with pathohistological correlation. *Placenta*. 2009; 30(6):555-9.
 - 13 Manganaro L, Fierro F, Tomei A, La Barbera L, Savelli S, Sollazzo P, Sergi ME, Vinci V, Ballesio L, Marini M. MRI and DWI: feasibility of DWI and ADC maps in the evaluation of placental changes during gestation. *Prenat Diagn*. 2010; 30(12-13):1178-84.
 - 14 Sivrioglu AK, Özcan ÜA, Türk A, Ulus S, Yıldız ME, Sönmez G, Mutlu. Evaluation of the placenta with relative apparent diffusion coefficient and T2 signal intensity analysis. *Diagn Interv Radiol*. 2013; 19:495-500.
 - 15 Sohlberg S, Mulic-Lutvica A, Lindgren P, Ortiz-Nieto F, Wikström AK, Wikström J. Placental perfusion in normal pregnancy and early and late preeclampsia: a magnetic resonance imaging study. *Placenta*. 2014; 35(3):202-6.
-
- Contact**
Lucia Manganaro, M.D.
Department of Radiological,
Oncological and Pathological
Sciences
Sapienza University of Rome
Vle Regina Elena 324
00161 Roma
Italy
Phone +39 06 49972639
lucia.manganaro@uniroma1.it



3テスラにおける乳房の拡散強調画像の最適化のための多段面同時励起 RESOLVE

Lukas Filli, M.D.¹; Soleen Ghafoor, M.D.¹; David Kenkel, M.D.¹; Wei Liu, Ph.D.²; Elisabeth Weiland, Ph.D.³; Gustav Andreisek, M.D., MBA⁴; Thomas Frauenfelder, M.D.¹; Val M. Runge, M.D.⁵; Andreas Boss, M.D., Ph.D.¹

¹ Institute of Diagnostic and Interventional Radiology, University Hospital Zurich, University of Zurich, Switzerland

² Siemens Shenzhen Magnetic Resonance Ltd., Shenzhen, China

³ Siemens Healthineers, MR Application Development, Erlangen, Germany

⁴ Kantonsspital Münsterlingen, Switzerland

⁵ Inselspital Bern, Switzerland

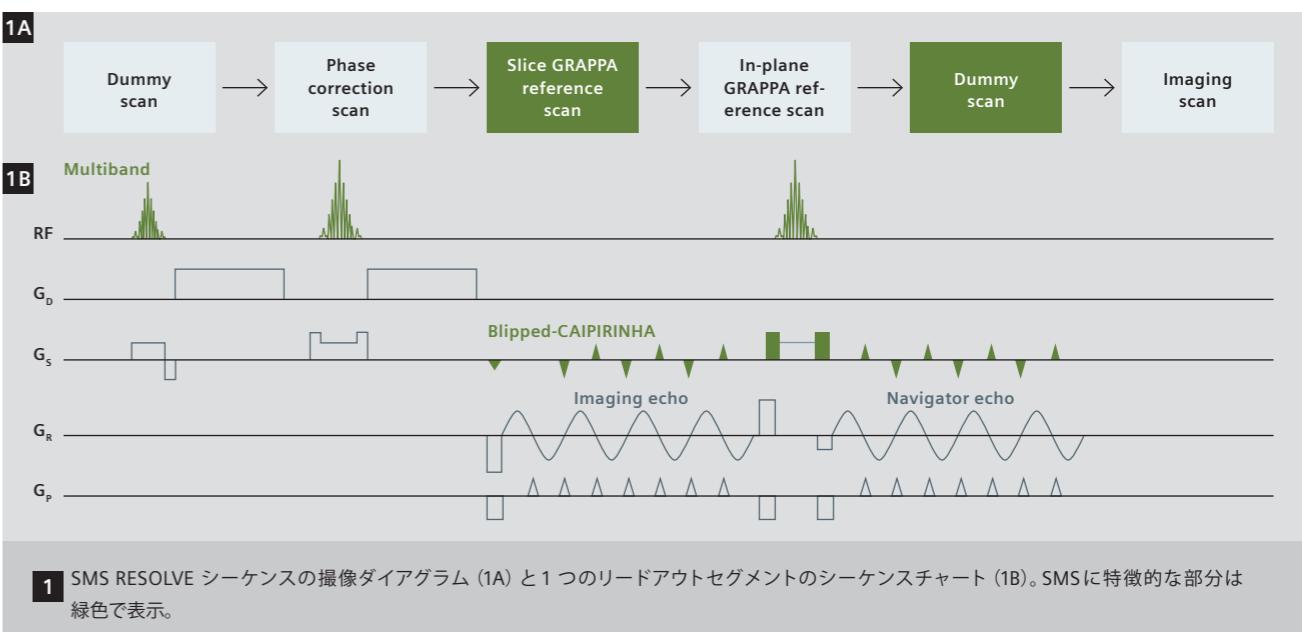
要旨

多段面同時励起 (SMS) 撮像は、臨床 MRI においてスキャン時間を大幅に短縮する。Readout segmented echo planar imaging (RESOLVE) は高い空間分解能でシャープな拡散強調画像を得ることができる。本稿では、乳房の拡散強調画像を最適化するために SMS RESOLVE を使用した経験について述べる。SMS RESOLVE は高画質と撮像時間の大幅な短縮という利点を兼ね備えている。

はじめに

拡散強調画像は、乳房 MRI の診断精度を向上させ [1-3]、乳癌の治療成績の予測に利用できる [4, 5]。従来、拡散強調画像は single-shot echo planar imaging (EPI) に基づいている。この技術では、1 回の T_2^* 減衰の間に k 空間全体が充填されるため、ブーリングや磁化率アーチファクトが生じやすい。これらの技術的弊害は、リードアウト方向に沿って k 空間の軌跡を分割し、短いエコー時間で可能にする Readout segmented EPI (RESOLVE) により克服することができる [6]。RESOLVE によって得られる画像は非常に鮮明で空間分解能が高いため、乳房画像診断においてシングルショット EPI と比較して優れた診断性能を有する [7]。

RESOLVE は、セグメント化されたリードアウト毎に個別の高周波パルスが先行するため、撮像時間が比較的長いという制限がある。これを補う興味深い方法として、3 次元パラレルイメージング法である多段面同時励起 (SMS) 撮像がある。簡単に説明すると、SMS はフェーズドアレイコイルの多数のチャンネルを利用し、複数のライスから一度に信号を取得することで、より高速な画像取得を可能にする。SMS のコンセプトは MAGNETOM Flash (63)3/2015 版で詳しく解説されている。同号には、2014 年に SMS RESOLVE を開発した Frost らの論文も掲載されている [8]。ここでは、このパルスシーケンスを用いた乳房拡散強調画像の最適化の経験を紹介する。



画像取得

18 ch 乳房コイル (Siemens Healthcare 社製) を使用し、臨床用 3 テスラ装置 (MAGNETOM Skyra with TimTX TrueShape) で乳房 MRI 検査を日常的に行っている。syngo.MR VE11A プラットフォーム上で動作する専用の work-in-progress パッケージにより、乳房の SMS RESOLVE 画像を取得した。このシーケンスでは、EPI リードアウト時の従来の位相エンコード blip に加え、スライス方向に追加の blip (「blipped CAIPIRINHA」) が印加される [9]。さらに、従来の RESOLVE シーケンスと同様に、2D ナビゲータ補正 [6] を含んでいる (図 1)。

RESOLVE と SMS RESOLVE の比較

最近発表された研究では、乳房の横断面の拡散強調画像について、従来の RESOLVE と SMS RESOLVE (2 倍および 3 倍のスライス加速を使用) の画質を比較した [10]。すべての撮像パラメータは、スライス加速因子とそれに伴う繰り返し時間 (装置コンソールで決定される最短値) とエコー時間の調整以外は一定とした。撮像パラメータの詳細は表 1 に示す。2 倍および 3 倍のスライス加速では、従来の RESOLVE と比較して S/N 比がわずかに低下することがわかったが、統計的に有意ではなかった ($p = 0.83$)。つまり、SMS RESOLVE は単位時間あたりの信号雑音比 (SNR) を大幅

Parameter	RESOLVE (no slice acceleration)	SMS RESOLVE (2-fold acceleration)	SMS RESOLVE (3-fold acceleration)
	4 min 21 sec	2 min 35 sec	1 min 44 sec
Echo time [ms]	56	55	55
Distance factor		20%	
Readout segments		5	
Field-of-view [mm ²]		340 x 136	
Echo spacing [ms]		0.38	
Averages	b=50 (1), b=800 (4)		

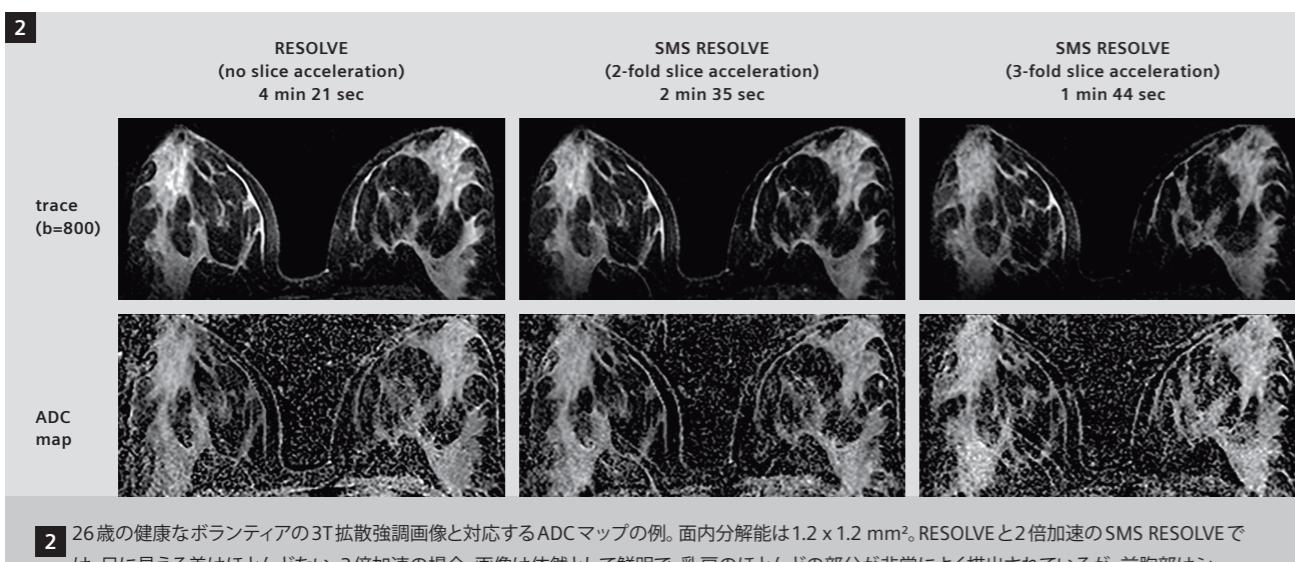
Table 1: Imaging parameters of conventional RESOLVE and SMS RESOLVE at our institution.

に向上させることができる。乳腺線維組織の平均 ADC 値は $1.62 \pm 0.29 \times 10^{-3}$ mm²/s であり、各シーケンス間でほとんど差は認められなかった ($p=0.99$) (図 2)。

考察

最近の研究で、RESOLVE は乳房の拡散強調画像においてシングルショット EPI と比較して多くの利点を示されている。これには、ブラーの減少、幾何学的歪みの減少、乳房病変のより良い描出、良性病変と悪性病変の識別の向上などが含まれる [7]。SMS RESOLVE は、この画像の最適化を一步前進させる：適度なアクセラレーションファクターを適用することで、

乳房画像を最適化できることが示唆された。



従来の RESOLVE と同等の画質と ADC 精度を維持しながら、撮像時間を短縮することができる。

乳房の SMS RESOLVE に関して、SMS の主な利点は撮像時間の短縮にある。あるいは、体の部位によっては、SMS によって得られる SNR 効率の利点を、撮像時間を一定に保ちながら、スライス範囲の拡大や空間分解能の向上に利用することもできる。結論として、SMS RESOLVE は高画質の拡散強調画像の撮像時間を大幅に短縮することが可能である。SMS RESOLVE を乳房画像に使用した最初の経験は、将来に向けて非常に有望である。

References

- Bickel H, Pinker-Domenig K, Bogner W, Spick C, Bago-Horvath Z, Weber M, et al. Quantitative apparent diffusion coefficient as a noninvasive imaging biomarker for the differentiation of invasive breast cancer and ductal carcinoma in situ. Invest Radiol. 2015;50(2):95-100.
- Bogner W, Gruber S, Pinker K, Grabner G, Stadlbauer A, Weber M, et al. Diffusion-weighted MR for differentiation of breast lesions at 3.0 T: how does selection of diffusion protocols affect diagnosis? Radiology. 2009;253(2):341-51.
- Pinker K, Bogner W, Baltzer P, Karanikas G, Magometschnigg H, Brader P, et al. Improved differentiation of benign and malignant breast tumors with multiparametric 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography magnetic resonance imaging: a feasibility study. Clin Cancer Res. 2014;20(13):3540-9.
- Iacconi C, Giannelli M, Marini C, Cilotti A, Moretti M, Viacava P, et al. The role of mean diffusivity (MD) as a predictive index of the response to chemotherapy in locally advanced breast cancer: a preliminary study. Eur Radiol. 2010;20(2):303-8.
- Liu S, Ren R, Chen Z, Wang Y, Fan T, Li C, et al. Diffusion-weighted imaging in assessing pathological response of tumor in breast cancer subtype to neoadjuvant chemotherapy. Journal of magnetic resonance imaging : JMRI. 2015;42(3):779-87.
- Porter DA, Heidemann RM. High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. Magnetic resonance in medicine. 2009;62(2):468-75.
- Bogner W, Pinker-Domenig K, Bickel H, Chmelik M, Weber M, Helbich TH, et al. Readout-segmented echo-planar imaging improves the diagnostic performance of diffusion-weighted MR breast examinations at 3.0 T. Radiology. 2012;263(1):64-76.
- Frost R, Jezzard P, Douaud G, Clare S, Porter DA, Miller KL. Scan time reduction for readout-segmented EPI using simultaneous multislice acceleration: Diffusion-weighted imaging at 3 and 7 Tesla. Magnetic resonance in medicine. 2014;67(5):1210-24.
- Setsumpop K, Gagoski BA, Polimeni JR, Witzel T, Wedeen VJ, Wald LL. Blipped-controlled aliasing in parallel imaging for simultaneous multislice echo planar imaging with reduced g-factor penalty. Magnetic resonance in medicine. 2012;67(5):1210-24.
- Filli L, Ghafoor S, Kenkel D, Liu W, Weiland E, Andreisek G, et al. Simultaneous multi-slice readout-segmented echo planar imaging for accelerated diffusion-weighted imaging of the breast. Eur J Radiol. 2016;85(1):274-8.

Contact

Lukas Filli, M.D.
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology
University Hospital Zurich, University of Zurich
Raemistrasse 100
CH-8091 Zurich
Switzerland
Phone: +41 44 225 11 11
lukas.filli@usz.ch



磁氣共鳴診斷裝置

MAGNETOM Cima.X with Gemini Gradients

Make the difference

www.siemens-healthineers.com/jp



Groundbreaking Technology

MAGNETOM Cima.XはSiemens Healthineersがもつ技術を結集して開発された研究用MRI装置

最大の特長は1軸あたりの最大傾斜磁場強度200 mT/mを誇る強力な傾斜磁場コイル(Gemini Gradients)にあります。

これにより、非常に高い β 値における拡散強調画像の画質向上が可能となり、

Human Connectome Projectにより注目された複雑な神経纖維の描出の個々人における応用や画像の

空間分解能を超えるようなマイクロストラクチャの描出など、医療における課題に立ち向かいます。

脳神経領域において、特に力を発揮する装置ですが、MAGNETOM Cima.Xは全身における検査も可能であり、

幅広い領域での活躍が期待できるMRI装置です。

Memo