

目次

第1章	序論.....	1
1.1	本論文の背景.....	1
1.2	本論文の目的.....	3
第2章	総論.....	4
2.1	Diffusion phenomenon	5
2.2	拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging : DWI).....	6
2.3	b-value	8
2.4	拡散係数 (Diffusion coefficient)	9
2.5	拡散テンソル (Diffusion tensor).....	10
2.6	Bi-exponential change	15
第3章	実験用 7T MRI を用いた, b-value, diffusion-time の要因も含めた DTI QC ファントムの拡散特性に関する検討.....	17
3.1	緒言	17
3.2	方法.....	19
3.2.1	ファントム作成.....	19
3.2.2	DTI 撮像.....	21
3.2.3	一般的な拡散パラメータの解析	23
3.2.4	Multiple b-value での diffusion-time 依存性の解析	24
3.3	結果.....	25
3.3.1	一般的な拡散パラメータの解析	25
3.3.2	Multiple b-value での diffusion-time 依存性の解析	28
3.4	考察.....	31
3.5	結論.....	35
第4章	臨床用 3T MRI を用いた DTI QC ファントムの有用性と再現性に関する検討.....	36

4.1	緒言	36
4.2	方法	37
4.2.1	ファントム作成	37
4.2.2	DTI 撮像	37
4.2.3	一般的な拡散パラメータの解析	37
4.3	結果	40
4.3.1	一般的な拡散パラメータの解析	40
4.4	考察	44
4.5	結論	45
第5章	結語	46
引用文献	47
謝辞		

第 1 章 序論

1.1 本論文の背景

一般的に臨床で用いる拡散強調画像 (diffusion weighted imaging : DWI) とは, 拡散強調のために使用する 1 対の傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) を加えて撮像した元画像を示しており, とくに, 水拡散のみをとらえる程度の MPG の強さ (b-value) を用いる場合を示す. 脳白質のように神経線維が多く存在する領域では, 水分子の運動方向が制限され, 傾斜磁場と線維方向の関係で信号が変化する. この現象を異方性拡散 (anisotropic diffusion) と呼ぶ. 一方, 脳梗塞病変を評価する場合には, 正常な脳白質の信号変化が大きい事は好ましくなく, 異方性拡散の影響を排除した画像を用いる.

Diffusion tensor imaging (DTI) は異方性拡散を対象としており, 神経線維の隙間を移動する水分子などは, 細胞膜によって水の拡散方向が制限されるため, 多方向へ MPG を印加することで, 水拡散の速度とその方向性を定量解析する事が可能である¹⁾. DTI を用いた脳神経に関する研究は数多く報告されており^{2,3)}, 発達過程において, 脳白質における軸索の髄鞘化は拡散異方性の上昇に寄与すると考えられる. また, 臨床における DTI の利用用途は脳神経分野のみならず, 膝の軟骨評価⁴⁾, 心疾患における心筋の走行方向評価など多岐にわたる^{5,6)}.

臨床における DTI の撮像では, 一般的な MRI パラメータの他に, 拡散強調の程度を決める b-value を設定する必要がある. b-value は静磁場強度, MPG の大きさや印加する時間などから計算されるパラメータであり, 各装置の能力に応じて最大値やその精度は大きく変動する. よって, DTI の画質やそのコントラストは, 使用するパルスシーケンスや装置固有のパフォーマンスにより異なるため, 装置毎, 施設毎に標準ファントムを利用した quality control (QC) を行う必要がある⁷⁾. 特に, 多施設研究のように異なる施設, 異なる機種による MRI 画像を同列に扱っていくためには, 画質やコントラストに大きな差が発生しないよう, QC の実施は重要である^{8,9)}. DTI の主な対象は脳白質であるため, ファントムは脳白質と類似した拡散特性を持つことが望ましい. また, b-value のコンポーネントの 1 つである拡散時間 (diffusion-time) は装置の能力により自動的に決定されるため, diffusion-time の違いが測定値, 計算値に大きく影響を与えない事は, ファントムの性質として重要である.

DTI ファントムとして最も古典的に利用されているのは繊維野菜や動物組織を用いた生物由来のファントムである. これらは高い拡散異方性を示し, DTI 解析における拡

散パラメータが生体と近い値を示す点で有用性がある¹⁰⁻¹²⁾。しかし、これらのファントムは再現性、安定性が低く、また保存期間も限られているため、標準ファントムには不向きである。この問題を克服するため、再現性の高い、**capillary plate** や化学繊維を材料とした、非生物 DTI ファントムが提案され、DTI ファントムへの適用性がこれまでに報告されている¹³⁻¹⁵⁾。しかし、前臨床試験や日常の臨床において、**multiple b-value** や **multiple diffusion-time** を用いた DTI 撮像が実施される傾向にあるが、過去の DTI ファントムに関する報告ではこれらの条件下においてもファントムとして妥当かどうかを確認されておらず、**capillary plate** ファントム、化学繊維ファントムにおける詳細な拡散制限の特性に関しては、未だ十分な調査がされていない。

1.2 本論文の目的

拡散異方性を示すファントムとして、多数のガラス製毛細管構造をもつ plate を連結した capillary plate ファントム (CP), polyethylene fiber の束からなる Dyneema ファントム (Dy) をそれぞれ作成し、DTI QC 用の標準ファントムとして有用であるか評価する事を目的として、以下2つのテーマについて検討を行った。

1. 実験用 7T MRI を用いた、b-value, diffusion-time の要因も含めた DTI QC ファントムの拡散特性に関する検討
2. 臨床用 3T MRI を用いた DTI QC ファントムの有用性と再現性に関する検討

1つ目のテーマでは、実験用 7T MRI を用いて CP, Dy の詳細な拡散特性を評価し、DTI QC 用の標準ファントムとして有用であるか検討を行った。

2つ目のテーマでは、臨床用 MRI での有用性を評価するため、一般的な臨床用 3T MRI を用いて CP, Dy を撮像し、実験用 7T MRI で得られた結果が再現されるか検討を行った。また、ファントムの時間経過に対する普遍性 (経時的再現性) と、Dy を複数作成した際の個体差に関する再現性について、3T MRI データを用いて検討を行った。

第2章 総論

MRIによる拡散現象の観測は、1965年に Stejskal & Tanner らにより、パルス型傾斜磁場を利用して微粒子群の拡散係数を求める方法が提案され¹⁶⁾、その後、1980年以降に Le Bihan ら、Moseley らにより拡散 MRI の有用性が報告され¹⁷⁻¹⁹⁾、その後の臨床へと広く応用されてきた。

第2章では総論として、本論文に関係のある拡散現象とその観測手法である DWI について解説する。とくに、拡散を観測する際に重要となる、b-value, diffusion coefficient, diffusion tensor の詳細について解説する。また、これら DWI は、水分子の拡散は正規分布に従うという原理に基づいているが、複雑な人体組織における水拡散をこれら mono-exponential change にあてはめるにはやや無理がある。そこで、水拡散を複数のコンパートメントに分けた、混合ガウシアンモデルが考案された。本章では水拡散を2つのコンパートメントに分けた、bi-exponential change に関して解説する。

2.1 Diffusion phenomenon

拡散現象とは、エネルギーがランダムな熱運動 (ブラウン運動) により、高い部分から低い部分へと流れ、均一な定常状態へと向かう現象である。MRI で観測している拡散現象は、コップの中に水を入れて、その中にインクを一滴たらした時に広がっていく様子と似ている。これは、インクが周囲の水分子と衝突し、広がるためであり、生体での拡散とは、水分子そのものの拡散である。つまり、水分子が他の水分子と衝突し、広がる現象である。

一般的に MRI で観測している拡散とは、この拡散現象は正規分布するという拡散方程式から導出された、 $\langle x^2 \rangle = 2Dt$ という、Einstein-Smoluchowski の式を基本としている ($\langle x^2 \rangle$: 変位の平均二乗変位, D : 拡散係数, t : 拡散時間)。前述の式は 1 次元での様子を示しており、2 次元では $\langle x^2 \rangle = 4Dt$, 3 次元では $\langle x^2 \rangle = 6Dt$ と示される。なお、このモデルは水分子が障壁に衝突する事のない自由拡散を示している。一方、生体を構成する組織はそのほとんどが細胞膜などの障壁をもっており、水分子の拡散はさまざまな障壁にぶつかりながら移動する拡散制限であり、常に正規分布するわけではない。

2.2 拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging : DWI)

MRI における拡散強調画像 (DWI) とは、測定対象に含まれる水の拡散を反映した画像であり、一般的に臨床で用いる DWI とは、拡散強調のために使用する 1 対の傾斜磁場 (MPG) を印加して撮像した元画像を示す。

MRI で水分子の拡散を計測する基本的な方法は Stejskal & Tanner によって報告された¹⁶⁾。これは、spin echo (SE) 法の位相収束用 180 度 RF パルスの前後に、1 対の MPG を時間幅 5 – 50 ms 程度のパルス状に印加する手法である。G は MPG の大きさ、 δ は MPG の印加時間、 Δ は 1 対の MPG の間隔時間をそれぞれ示す (Fig. 2-1)。1 つ目の 90 度 RF パルス照射により各スピンの位相はそろい (Fig. 2-1, Phase 1)、次に、1 つ目の MPG を印加すると、磁気モーメントを有する水分子内のプロトンの位相は位置に比例してずれる (Fig. 2-1, Phase 2)。次に、180 度 RF パルスの照射により、プロトンの位相は 180 度回転し (Fig. 2-1, Phase 3)、2 つ目の MPG を 1 つ目の MPG と同符号で印加するとプロトンの位相は位置に比例してずれる (Fig. 2-1, Phase 4)。この時、静止している水分子のプロトンの位相変化は全体として影響を受けないため、信号強度が高くなる。一方、1 対の MPG 間で移動した水分子は、そのプロトンの位相が変化し、180 度 RF パルスでも位相はそろわないため、結果的に信号強度が低下する。

実際に DWI を得るには、ある一定の強さ (b-value) をもつ MPG を印加し、水の拡散をとらえる。脳のある横断面において、左右方向に MPG を印加すると左右方向に走る脳白質の信号が低下し、相対的にその垂直方向である、上下、前後に走行する脳白質の信号が増す。脳白質のように神経線維が水分子の運動方向を制限する場合には、MPG の印加方向と脳白質の走行方向の関係によって、その信号強度は変化する。この現象は異方性拡散 (anisotropic diffusion) と呼ばれ、DTI にて広く応用されている。しかし、実臨床では脳梗塞などの病変検出には、正常な脳白質からの信号は邪魔となるため、x, y, z 軸の 3 方向へそれぞれ MPG を印加し、得られた画像を合成したものが一般的に利用されている²⁰⁾。

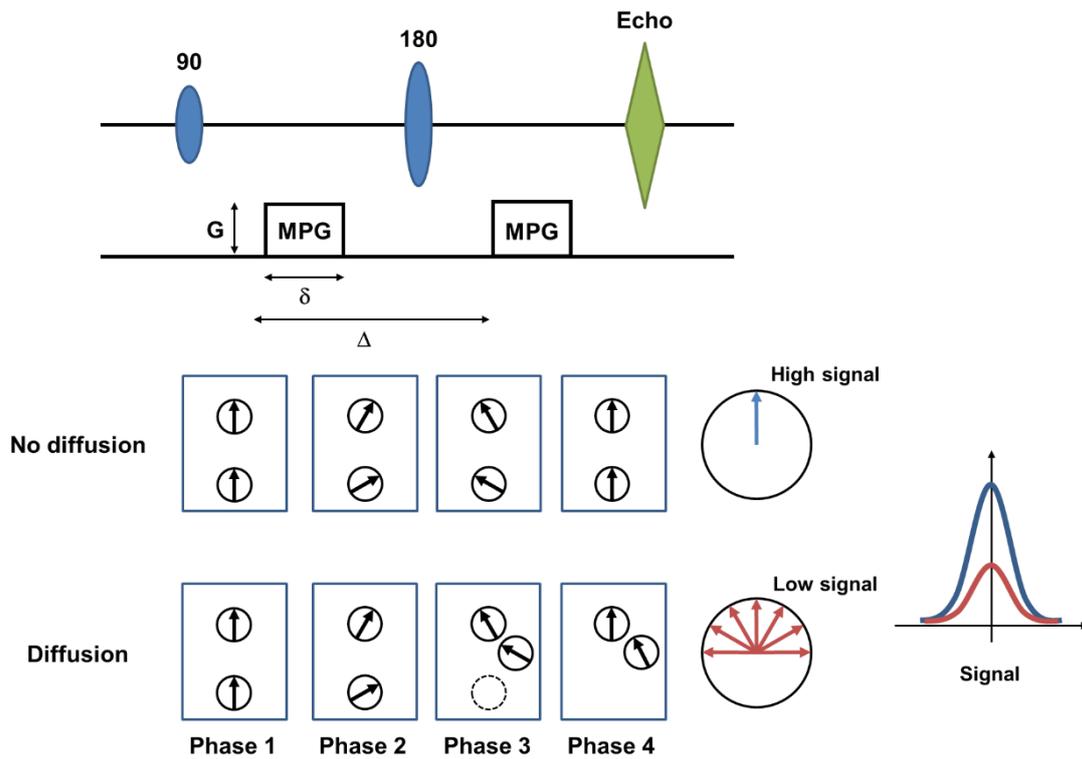


Fig. 2-1. Detection of diffusion using a pair of MPG pulses in MRI

Sensitivity to the random molecular displacements of water molecules is achieved through the use of two MPG pulses with magnitude G , duration δ , and the time between the onsets of MPG pulses Δ .

Abbreviations: MPG, motion probing gradient

2.3 b-value

DWIの撮像は1対のMPG印加を行い、その期間に拡散により移動した水分子のプロトンは位相分散を生じ、信号低下をきたす。よって、移動距離が大きく、位相分散が大きい場合には、より信号が低下し、一方、移動距離が小さく、位相分散が小さい場合には、信号低下は生じにくい。この時のMPGの影響の強さを**b-value**と呼び、以下の式で示される。

$$b\text{-value} = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) \quad [2-1]$$

なお、 γ (MHz) は磁気回転比、 G (mT/m) はMPGの大きさ、 δ (ms) はMPGの印加時間、 Δ (ms) は1対のMPGの間隔時間をそれぞれ示す。**b-value**を構成するコンポーネントのうち、 γ は静磁場強度に依存するため装置固有の値である。よって、実際に**b-value**を設定する際は、 G , δ , Δ を変化させ調節を行うが、これら値の最大値や精度は装置固有の能力に依存するため、複数の臨床機において、**b-value** = 1000 (s/mm²) としても、その各コンポーネントの値は装置により異なる点に注意が必要である。

b-valueの式のうち、 $\Delta - \delta/3$ (ms) はdiffusion-time (T_{diff}) と呼ばれ、実際に拡散の挙動を観測している時間を示す。通常の臨床機では $T_{diff} = 50$ ms 程度であり、細胞内の水分子は近くにある細胞膜などに衝突するチャンスが十分にあるため、DWIにて異方性が観測可能となる。仮にdiffusion-timeを無限小にする事が可能であれば、水分子の平均移動距離も無限に短くなるため、異方性は消失し、正規分布する水の自由拡散が観測可能と考えられる。

2.4 拡散係数 (Diffusion coefficient)

DWI の基本的な概念に従い、水分子の拡散は正規分布に従うランダムな分子の移動とした時、その定量的な拡散の大きさは拡散係数 (D) で示される。第 2 章で紹介したように、拡散現象は Einstein-Smoluchowski の式を基本としており、ある 3 次元空間での拡散は $\langle x^2 \rangle = 6Dt$ ($\langle x^2 \rangle$: 変位の平均二乗変位, D : 拡散係数, t : 拡散時間) で示される (D の単位は mm^2/s となる)。なお、MPG 印加時のエコー信号の低下の原因となる水分子のプロトンの運動には、ブラウン運動のような純粋な拡散以外に、毛細血管内の血流などの灌流が混在していると考えられる。灌流現象は純粋な拡散と比較して速度が速いため、位相分散が速く、印加する MPG をある程度大きくすれば、灌流現象に由来する信号は減衰し、純粋な拡散のみを反映すると考えられる。このように、MRI では純粋な拡散以外の因子も影響するため、測定される係数はみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : ADC) と呼ばれる²¹⁾。

臨床の DWI において、MPG を印加しない場合の画像の信号強度を S_0 、MPG を印加した場合の画像の信号強度を $S(b)$ とした場合、次式の mono-exponential な関係が得られる。

$$\frac{S(b)}{S_0} = \exp(-b \cdot ADC) \quad [2-2]$$

なお、多方向に MPG を印加し、得られた画像の平均化された拡散係数は mean diffusivity と呼ばれる。

2.5 拡散テンソル (Diffusion tensor)

生体内における水分子を考えた場合、細胞膜によって自由な拡散が制限されるため、拡散しやすい方向と拡散しにくい方向が発生する。神経軸索のように細胞膜が細い管状になっていると、水分子は管と平行な方向には拡散しやすいが、管と垂直な方向には細胞膜と衝突するため拡散しにくい。このように、方向によって拡散の速さが異なる性質を拡散異方性 (diffusional anisotropy) と呼ぶ。とくに、神経軸索のような、方向による拡散の速さの差が非常に大きいことを、拡散異方性が強いと表現する。

拡散の異方性を表現する場合、1次元のベクトルでは不十分であり、テンソルを用いる必要がある。例えば、神経軸索が z' 軸方向を向いていると仮定すると、拡散異方性を表現するには、神経軸索方向 (z' 軸方向) の拡散の速さ、神経軸索と直交する 2 方向 (x', y' 軸方向) の拡散の速さ、そして、神経軸索の方向ベクトル (z' 軸が MRI 装置の x, y, z 軸座標からみてどちらを向いているか) を表現する必要がある。

ここからは数式を用いて、拡散異方性におけるテンソルの概念を示す。はじめに、 x, y, z 軸の各方向に異なる割合で伸縮したような楕円体の拡散を仮定する。ここで、 x, y, z 軸の各方向における拡散係数をそれぞれ、 D_1, D_2, D_3 として、右辺を 1 とすると、

$$\frac{x^2}{D_1} + \frac{y^2}{D_2} + \frac{z^2}{D_3} = 1 \quad [2-3]$$

と表現できる。この場合、 x, y, z 軸方向の半径は、それぞれ $\sqrt{D_1}, \sqrt{D_2}, \sqrt{D_3}$ となる。

[2-3]式をベクトルと行列を用いて表現すると、

$$(x \ y \ z) \begin{pmatrix} 1/D_1 & 0 & 0 \\ 0 & 1/D_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/D_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = r^T D_0^{-1} r = 1 \quad [2-4]$$

となる。なお、ここで

$$r = \begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix}, D_0 = \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix} \quad [2-5]$$

と定義する。 γ^T はベクトル γ の転置行列である。この場合、 D_1 が D_2 や D_3 に比べて非常に大きければ、 x 軸の方向に長く伸びた楕円体となる。

以上の例では楕円体が x, y, z 軸に沿った場合を仮定しているが、臨床で拡散を観測する場合は、各画素における拡散異方性の方向はバラバラなため、楕円体が MRI 装置

の x, y, z 軸に対して傾いている場合の解析手法を理解する必要がある。

ここからは、拡散異方性をもつ楕円体が MRI 装置の x, y, z 軸に対して傾いている場合について、式の導出を行う。MRI 装置の x, y, z 軸方向の単位ベクトルを、それぞれ e_x, e_y, e_z とする。そして、拡散異方性を表す楕円体の拡散係数、 D_1, D_2, D_3 を与える向きを、それぞれ e'_x, e'_y, e'_z とする。ここで、楕円体の向きは次式で与えられる。

$$\begin{aligned} \dot{e}'_x &= \varepsilon_{11}e_x + \varepsilon_{12}e_y + \varepsilon_{13}e_z \\ \dot{e}'_y &= \varepsilon_{21}e_x + \varepsilon_{22}e_y + \varepsilon_{23}e_z \quad [2-6] \\ \dot{e}'_z &= \varepsilon_{31}e_x + \varepsilon_{32}e_y + \varepsilon_{33}e_z \end{aligned}$$

ここで、この係数行列を P と置く。

$$P = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \quad [2-7]$$

また、各 e は単位ベクトルであり、 $|\dot{e}'_x|^2 = |\dot{e}'_y|^2 = |\dot{e}'_z|^2 = 1$ となるため、

$$\begin{aligned} \varepsilon_{11}^2 + \varepsilon_{12}^2 + \varepsilon_{13}^2 &= 1 \\ \varepsilon_{21}^2 + \varepsilon_{22}^2 + \varepsilon_{23}^2 &= 1 \quad [2-8] \\ \varepsilon_{31}^2 + \varepsilon_{32}^2 + \varepsilon_{33}^2 &= 1 \end{aligned}$$

また、 e'_x, e'_y, e'_z は互いに直交するため、内積の定理より $e'_x \cdot e'_y = e'_y \cdot e'_z = e'_z \cdot e'_x = 0$ なので、

$$\begin{aligned} \varepsilon_{11}\varepsilon_{21} + \varepsilon_{12}\varepsilon_{22} + \varepsilon_{13}\varepsilon_{23} &= 0 \\ \varepsilon_{21}\varepsilon_{31} + \varepsilon_{22}\varepsilon_{32} + \varepsilon_{23}\varepsilon_{33} &= 0 \quad [2-9] \\ \varepsilon_{31}\varepsilon_{11} + \varepsilon_{32}\varepsilon_{12} + \varepsilon_{33}\varepsilon_{13} &= 0 \end{aligned}$$

となる。よって、[2-8]式、[2-9]式から、次式の関係が得られる。

$$PP^T = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{21} & \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{12} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{13} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 0 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix} \quad [2-10]$$

なお、 P と P^T の積が単位行列になるという事は、 P^T は P の逆行列 ($P^{-1} = P^T$) となる。

ある空間上に存在する同じ点を、MRI 装置座標 $\gamma = (x, y, z)^T$ と楕円体座標 $\gamma' = (x', y', z')^T$ で表すと、その間には、

$$xe_x + ye_y + ze_z = x'e'_x + y'e'_y + z'e'_z \quad [2-11]$$

の関係がある。以上より、次式の関係が得られる。

$$\begin{pmatrix} x \\ y \\ z \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{21} & \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{12} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{13} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix}, \quad (x \ y \ z) = (x' \ y' \ z') \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \quad [2-12]$$

すなわち,

$$r = P^T r' \quad r^T = r'^T P \quad [2-13]$$

また, $P^{-1} = P^T$ の関係より,

$$r' = Pr \quad r'^T = r^T P^T \quad [2-14]$$

が成り立つ.

MRI 装置座標に対して傾いた楕円体の方向を, e_x', e_y', e_z' によって新たに定義しなおした事によって, 楕円体の方程式は[2-4]式の代わりに,

$$(x' \ y' \ z') \begin{pmatrix} 1/D_1 & 0 & 0 \\ 0 & 1/D_2 & 0 \\ 0 & 0 & 1/D_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} x' \\ y' \\ z' \end{pmatrix} = r'^T D_0^{-1} r' = 1 \quad [2-15]$$

と示す. なお, [2-14]式を代入すれば, この楕円体の方程式を MRI 装置座標に変換することが可能である.

$$r^T (P^T D_0^{-1} P) r = 1 \quad [2-16]$$

ここで, $D^{-1} = P^T D_0^{-1} P$ とおき, I を単位行列とすると, $(P^T D_0^{-1} P)(P^T D_0 P) = I$ となるこ

とから, D^{-1} の逆行列である D は,

$$D = P^T D_0 P = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{21} & \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{12} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{13} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix} \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{12} & \varepsilon_{13} \\ \varepsilon_{21} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{23} \\ \varepsilon_{31} & \varepsilon_{32} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \quad [2-17]$$

と定義する. これを拡散テンソルと呼ぶ. なお, D は対象行列であり, 一般的には,

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} & D_{xz} \\ D_{xy} & D_{yy} & D_{yz} \\ D_{xz} & D_{yz} & D_{zz} \end{pmatrix} \quad [2-18]$$

と表す.

[2-17]式の右辺から P^T をかけると, 関係式, $DP^T = P^T D_0$ が得られる. よって,

$$D \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{21} & \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{12} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{13} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} & \varepsilon_{21} & \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{12} & \varepsilon_{22} & \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{13} & \varepsilon_{23} & \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \begin{pmatrix} D_1 & 0 & 0 \\ 0 & D_2 & 0 \\ 0 & 0 & D_3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} D_1 \varepsilon_{11} & D_2 \varepsilon_{21} & D_3 \varepsilon_{31} \\ D_1 \varepsilon_{12} & D_2 \varepsilon_{22} & D_3 \varepsilon_{32} \\ D_1 \varepsilon_{13} & D_2 \varepsilon_{23} & D_3 \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \quad [2-19]$$

これを書き直して、次式を得る.

$$D \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \end{pmatrix} = D_1 \begin{pmatrix} \varepsilon_{11} \\ \varepsilon_{12} \\ \varepsilon_{13} \end{pmatrix}, \quad D \begin{pmatrix} \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \end{pmatrix} = D_2 \begin{pmatrix} \varepsilon_{21} \\ \varepsilon_{22} \\ \varepsilon_{23} \end{pmatrix}, \quad D \begin{pmatrix} \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \end{pmatrix} = D_3 \begin{pmatrix} \varepsilon_{31} \\ \varepsilon_{32} \\ \varepsilon_{33} \end{pmatrix} \quad [2-20]$$

この時、 D_1, D_2, D_3 を拡散テンソル D の固有値 (eigenvalue) と呼び、対応するベクトル $(\varepsilon_{11}, \varepsilon_{12}, \varepsilon_{13})^T, (\varepsilon_{21}, \varepsilon_{22}, \varepsilon_{23})^T, (\varepsilon_{31}, \varepsilon_{32}, \varepsilon_{33})^T$ を固有ベクトル (eigenvector) と呼ぶ. なお、固有ベクトルはMRI装置座標からみた、楕円体の向き、つまり単位ベクトル e_x', e_y', e_z' の向きを与えている.

実際の拡散 MRI 解析においては、始めに拡散テンソル D が得られ、 D の固有方程式を解くことで、固有値と固有ベクトルを得る. なお、一般的に固有値は $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ ($\lambda_1 \geq \lambda_2 \geq \lambda_3$) と表記され、対応する固有ベクトルは v_1, v_2, v_3 と表記される (Fig. 2-2).

DTI で用いる拡散パラメータには、拡散異方性の強さである fractional anisotropy (FA), 拡散の方向とは無関係に拡散の大きさを示す mean diffusivity (MD) があり、以下の式で定義される²²⁾.

$$MD = \frac{\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3}{3} = \langle D \rangle \quad [2-21]$$

$$FA = \sqrt{\frac{3}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_2 - \langle D \rangle)^2 + (\lambda_3 - \langle D \rangle)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}} \quad [2-22]$$

なお、固有値 $\lambda_1, \lambda_2, \lambda_3$ と、拡散テンソル D の対角成分 D_{xx}, D_{yy}, D_{zz} の間には、

$$\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3 = D_{xx} + D_{yy} + D_{zz} \quad [2-23]$$

の関係がある.

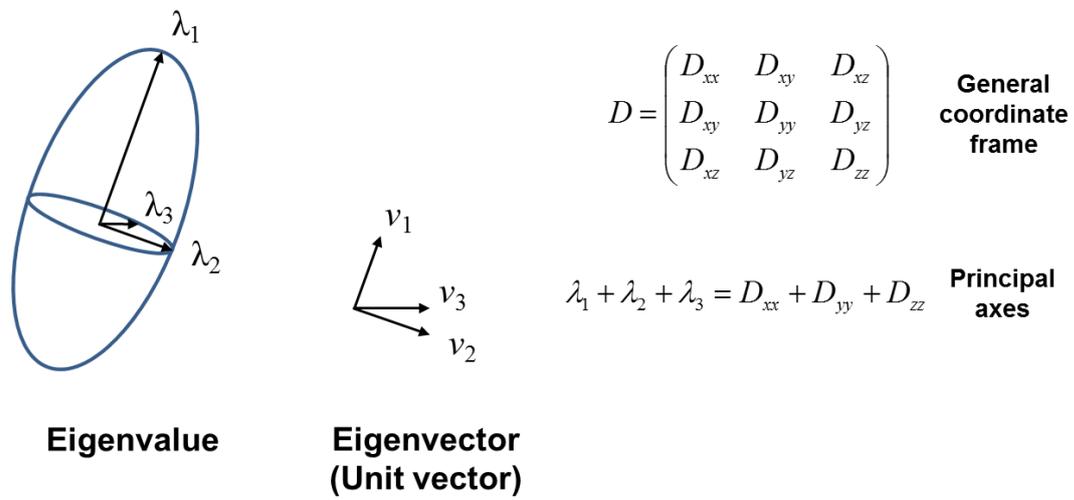


Fig. 2-2. The ellipsoid model for anisotropic diffusion

The eigenvalue describes the length of the three axes of the ellipsoid, and the eigenvector describes the orientation of these axes in space.

2.6 Bi-exponential change

DWI では前提として、水分子が自由に拡散する正規分布を過程しており、拡散は mono-exponential change に従うと考えられてきた。しかし、b-value が臨床で使用する範囲を越えると、生体内ではこの近似があてはまるとは言い難い。そこで、組織における水拡散を、拡散の速いものと遅いものに分けた、次式で示される bi-exponential change に当てはめる方法が考案された¹⁾。

$$\frac{S(b)}{S_0} = (f_{fast}) \cdot \exp(-bD_{fast}) + (1 - f_{fast}) \cdot \exp(-bD_{slow}) \quad [2-24]$$

なお、 $S(b)/S_0$ は正規化後の信号変化、 b はb-value、 D_{fast} 、 D_{slow} は速い拡散コンポーネントと遅い拡散コンポーネントの拡散係数、 f_{fast} は速いコンポーネントのフラクシオンを示す。

血管外、つまり、組織における水拡散を前提とした場合、拡散の速いコンポーネントは、拘束されない比較的自由な水が主な要素として考えられる。拡散の遅いコンポーネントに関しては、水分子が細胞内に拘束されることにより生じる制限拡散 (restricted-diffusion)、細胞の外において細胞間壁にぶつかりながら拡散する水 (hindered-diffusion) が要因として考えられる (Fig. 2-3)。その他にも、細胞膜の周囲に拘束される水や、細胞膜の水透過性も要因として関与していると考えられる。なお、restricted-diffusion は細胞内の拡散のため、水の平均移動距離には制限があると考えられ、一方、hindered-diffusion は細胞外の拡散であり、水分子は細胞の隙間をぬうようにして移動するため、平均移動距離にはその制限がないと考えられる。

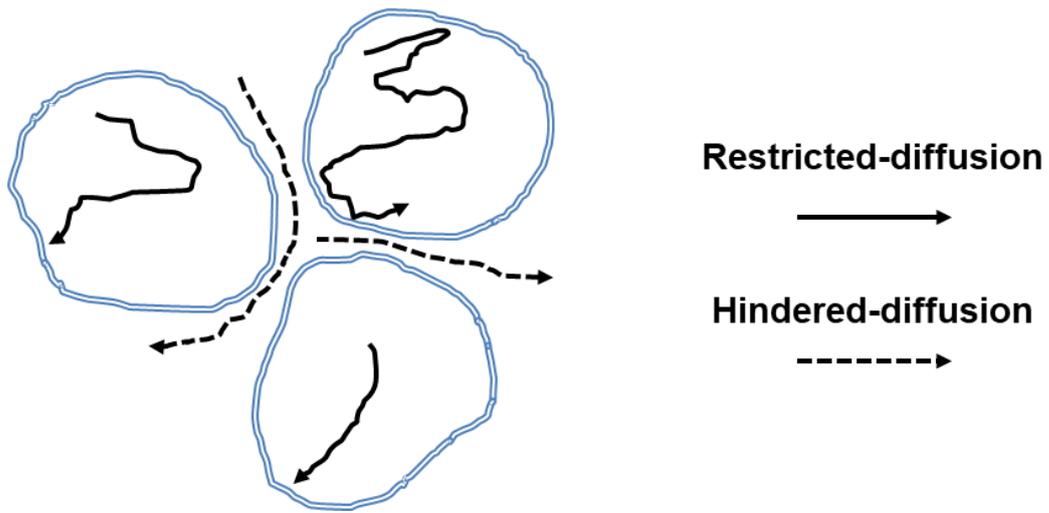


Fig. 2-3. Slow diffusion components in bi-exponential change

The diffusion in the intracellular space has been assumed to be restricted-diffusion. On the other hand, the diffusion in the extracellular space is considered to be hindered-diffusion because the cell membranes form obstacles for the water molecules.

第3章 実験用 7T MRI を用いた, b-value, diffusion-time の要因も含めた DTI QC ファントムの拡散特性に関する検討

3.1 緒言

DTIは水拡散の異方性や拡散方向を定量的に評価できる撮像法である¹⁾。臨床画像診断においては、神経線維が豊富な脳白質においてとくにその有用性が知られており、拡散異方性 (FA)、平均拡散 (MD) などの計算値が神経線維の密度や走行など組織のマイクロ構造を反映する定量的指標として用いられている^{2, 3, 22)}。一方、DTIの画質やコントラストはMRI装置固有のパフォーマンスや静磁場強度、使用するパルスシーケンスに大きく左右される事から、装置毎、また、施設毎に撮像プロトコルや撮像条件の調整が必要である。したがって、画質やコントラストが均一となるように標準ファントムを利用したQCを行う必要がある⁷⁾。特に、多施設研究のように異なる施設、異なる機種によるMRI画像を同列に扱っていくためには、画質やコントラストに大きな差が発生しないよう、QCの実施は重要である^{8, 9)}。QCは一般的な日常点検でも行われるが、通常用いられる水ファントムには拡散異方性がないため、DTIの検証にはもちいることはできない。すなわち、DTIのQCのためには、安定した拡散異方性をもつ、専用ファントムが必要である。加えて、DTIの主な対象は生体の中でも脳(とくに脳白質)である事から、ファントムは脳白質と類似した拡散特性をもつことが望ましい²³⁾。

DTIファントムとして最も古典的に利用されているのは繊維野菜や動物組織を用いた生物由来のファントムである。これらは高い拡散異方性を示し、FA、MD等の拡散パラメータが生体と近い値を示す点で優れている¹⁰⁻¹²⁾。しかし、これらのファントムは再現性、安定性が低く、また保存期間も限られているため、標準ファントムには不向きである。この問題を克服するため、再現性の高いcapillary plateや、化学繊維を材料とした非生物DTIファントムが提案されている。ガラス製、及びプラスチック製のcapillary plateファントムは再現性、安定性がきわめて高く、また、高い拡散異方性を示す事が知られているが、その一方で、曲げにくい構造から、ファントム作成時の幾何学的構造に制限をもつ^{7, 24, 25)}。一方、化学繊維ファントム、特にDyneemaは有用な高い拡散異方性を示し、その柔らかい材質から、capillary plateと比べて幾何学的拡張性が高い。また、FA、MD等も生体組織と近い値を示す事から、DTIファントムへの適用性が報告されている¹³⁻¹⁵⁾。しかし、前臨床試験や日常の臨床において、最新のMRI装置を用いたDTIに関する研究が進む一方で、capillary plateファントム、化学繊維ファントムに

おける詳細な拡散制限の特性に関しては、未だ十分な調査がされていない。第一に、臨床機の性能向上に伴い、日常の routine 検査において、より拡散強度の強い high b-value や multiple b-value を用いた DTI 検査が実施される傾向にあるが、これらの条件下においてもファントムとして妥当かどうかを確認されていない。第二に、拡散時間 (diffusion-time) の違いによって測定値や計算値がどう変化するかが未知である。Diffusion-time は拡散を測定する上で重要なパラメータであるにもかかわらず、現在の臨床機においてはグラディエントの性能に従い、自動的に決定される。また、その値が非表示であることも一般的であり、このために適用された diffusion-time の把握すら困難である場合も多い。すなわち、diffusion-time の違いが測定値、計算値に大きく影響を与えない事は、DTI ファントムの一つの性質として重要である。加えて、DTI の主な対象である脳白質では、その拡散パラメータは diffusion-time に対して変動が少ない事が知られている²⁶⁾。

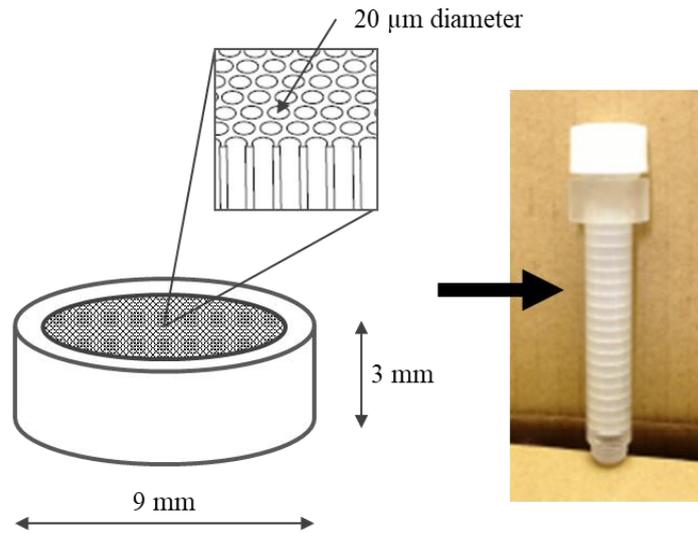
本検討の目的は、capillary plate や化学繊維を用いたファントムが multiple b-value や multiple diffusion-time においてどのような測定結果を示すかを調査し、DTI QC 用の標準ファントムとして有用であるかを評価することである。

3.2 方法

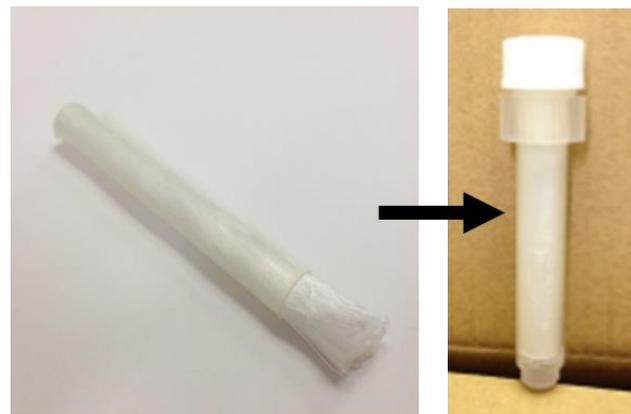
本検討では、以降のセクションに詳細を記述するように、capillary plate, Dyneema fiber を材質とした DTI ファントムを作成し、7T MRI を用いてファントムとしての性質を評価した。7T MRI のデータはファントムの拡散特性を詳細に調べるために用い、multiple diffusion-time における一般的な拡散パラメータ (FA, MD を含む) や、multiple b-value, multiple diffusion-time において、b-value-dependent signal change を bi-exponential の式へ fitting することで求められるパラメータの評価を行った。

3.2.1 ファントム作成

DTI ファントムとして、以下の材質を使用した。一つ目は、多数のガラス製毛细管 (20 μm diameter) 構造をもつ plate を連結した capillary plate (Hamamatsu Photonics, Shizuoka, Japan) ファントム (CP) を作成した (Fig. 3-1a)。CP は円柱状ケース (10 mm diameter) に超純粋と共に密閉した。二つ目は、疎水性の polyethylene fiber である、Dyneema® (1760 dtex, 1560/filament, TOYOBO, Osaka, Japan) ファントム (Dy) を作成した (Fig. 3-1b)。160 本の繊維束を熱収縮チューブにより、95°C の熱湯下にて結束した。空気の混入を防ぐため、全ての工程は超純水の中で行った。さらに、微細な気泡を取り除くため、超純水に浸した状態の Dy を真空ポンプ内へ留置し、20 分間脱気を行った。Dy の束は CP と同様に円柱状ケース (10 mm diameter) に超純粋と共に密閉した。



a



b

Fig. 3-1. Capillary plate phantom (CP) and Dyneema phantom (Dy)

(a) The illustrated plate is made of glass, and has many micro pores (20 μ m diameter) that are uniformly oriented in parallel (Hamamatsu Photonics, Shizuoka, Japan). To create CP, several plates were stacked in a plastic tube with ultra-pure water. (b) A bundle of polyethylene fibers (Dyneema®, 1760 dtex, 1560/filament, TOYOBO, Osaka, Japan) were bunched together with a thermal shrinkage tube to create a Dy.

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

3.2.2 DTI 撮像

実験用 7T MRI (Magnet: Jastec and Kobalco, Hyogo, Japan; Console: Bruker Biospin, MA, USA) にて撮像を行った (Fig. 3-2a). 受信コイルは small rodent brain surface coil (Rapid Biomedical, Rimpar, Germany) を使用し, 送信コイルは 12 cm inner diameter volume coil (Rapid Biomedical, Rimpar, Germany) を使用した. CP と Dy のファントムケースを MRI ガントリーの z 軸方向に対して平行に配置して撮像を行った (Fig. 3-2b). DTI 撮像には, 14 steps の異なる b-value (0, 2, 250, 500, 750, 1000, 1500, 2000, 3000, 4000, 5000, 6000, 7000 and 8000 s/mm²), 30 軸の異なる MPG, 2 種類の異なる diffusion-time length (T_{diff}) = $\Delta - \delta/3$, 37.7 and 97.7 ms を用いた. なお, MPG の印加時間 (δ) = 7ms を固定し, 1 対の MPG における間隔 (Δ) = 70 and 100 ms をそれぞれ使用した. 撮像には, 高分解能 multi-shot echo planner imaging (EPI) DTI acquisition を使用し, 以下の撮像条件を用いた. TR = 3000 ms, TE = 115 ms, average = 1, EPI factor = 4, FOV = 25.6 × 25.6 mm, matrix size = 128 × 128, resolution = 0.2 × 0.2 × 2.0 mm, temperature of magnet room = approximately 22°C, total scan time = 78 min.



a

CP Dy



b

Fig. 3-2. DTI scanning using preclinical 7T MRI

(a) A preclinical 7T MRI (Magnet: Jastec and Kobalco, Hyogo, Japan; Console: Bruker Biospin, MA, USA) was used for the main acquisitions of this study. (b) The phantoms of CP and Dy were placed parallel with the z axis direction of the MRI gantry. Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom

3.2.3 一般的な拡散パラメータの解析

このセクションでは 7T MRI のデータを用いて、画像に設定した region-of-interest (ROI) ベースに以下のパラメータ解析を行った。FA map においてファントムが最も大きく表示されるスライスを選択し、解析に使用する ROI をマニュアルにて設定した。同様の ROI を他の全ての解析においても使用した。ROI の詳細な位置と大きさを、FA map に示した (Fig. 3-3)。

第一に、一般的によく用いられる拡散パラメータとして b-value = 0, 1000 s/mm² における, FA, MD をそれぞれ pixel-by-pixel に求め、ROI 内で平均化した。また、異方性や値の均一さを視覚的に評価するため、FA map, MD map, FA color map を出力した。第二に、さらにファントムにおける拡散異方性の均一性を定量評価するため、AD₅₀ という指標を設定し求めた。AD₅₀ は以下のような計算で定義する。

はじめに、ROI 内の巨視的な第一固有ベクトルとして、mean principal eigenvector (MPEV) を次式により設定した。

$$MPEV = \frac{\sum_{i=1}^n (V_{li})}{\left| \sum_{i=1}^n (V_{li}) \right|} \quad [3-1]$$

V_{li} は各画素 i における第一固有ベクトルを示し、 n は ROI 内における画素数を示す。次に、各画素 i における第一固有ベクトルと MPEV とのなす角度 (angular dispersion : AD) として、 AD_i を次式により設定した。

$$\cos(AD_i) = \frac{|V_{li} \cdot MPEV|}{|V_{li}| \cdot |MPEV|} \quad [3-2]$$

なお、 AD_i は 0 to 90 degrees の間で分布し、その値がより小さい程、MPEV に対して平行であると言える。

そして、ROI における AD の中央値を AD₅₀ とした。すなわち、AD₅₀ は ROI 内のピクセルにおける第一固有ベクトルのバラつきを表す指標である。

これら、上記にて計算されたパラメータ (FA, MD, AD₅₀) が CP と Dy の間でどう違うか、また、diffusion-time を変えることでどう変化するかを検討した。

3.2.4 Multiple b-value での diffusion-time 依存性の解析

以下の解析は 7T MRI のデータにおいて、前セクションで設定したものと同一 ROI を用いて行った。まず、2つの diffusion-time ($T_{diff} = 40, 100$ ms) ごとに、 z 軸に対して平行な MPG (Axial)、垂直な MPG (Radial) での multiple b-value-dependent signal change をそれぞれ抽出した。そして、それらを以下のように pixel-by-pixel にて、bi-exponential の式へ fitting した。

$$\frac{S(b)}{S_0} = (f_{fast}) \cdot \exp(-bD_{fast}) + (1 - f_{fast}) \cdot \exp(-bD_{slow}) \quad [3-3]$$

$S(b)/S_0$ は正規化後の信号変化、 b は b-value、 D_{fast} 、 D_{slow} は速い拡散コンポーネントと遅い拡散コンポーネントの拡散係数、 f_{fast} は速いコンポーネントのフラクションを示す。得られた値 (D_{fast} 、 D_{slow} 、 f_{fast}) を ROI 内でそれぞれ平均化し、CP と Dy のそれぞれで diffusion-time の違いがこれらのパラメータにどのように反映されているかを評価した。全ての解析は MATLAB (version R2016b, MathWorks Inc., MA, USA) を用いて行った。

3.3 結果

3.3.1 一般的な拡散パラメータの解析

7T MRI のデータより計算された, FA map, MD map, FA color map において, ファントムの均一さと異方性の高さが視覚的に確認できた (Fig. 3-3). また, 算出された拡散パラメータにおける比較的小さい標準偏差は, これらファントムの均一さと異方性の高さを裏付けている (Table 3-1).

7T MRI のデータより算出された拡散パラメータ (FA, MD, AD_{50}) の詳細を Table 3-1 に示す. Dy での $T_{diff} = 37.7$ ms における拡散パラメータは, MD = 1.2×10^{-3} mm²/s, FA = 0.55 となった (Table 3-1). また, Dy での $T_{diff} = 97.7$ ms における拡散パラメータは, MD = 1.1×10^{-3} mm²/s, FA = 0.61 となった (Table 3-1). CP での $T_{diff} = 37.7$ ms における拡散パラメータは, MD = 1.1×10^{-3} mm²/s, FA = 0.68 となった (Table 3-1). また, CP での $T_{diff} = 97.7$ ms における拡散パラメータは, MD = 0.83×10^{-3} mm²/s, FA = 0.89 となった (Table 3-1). このときの変化の割合は, Dy と比較して CP にて大きな値となった. すなわち, CP と Dy の両方において, T_{diff} が 37.7 ms から 97.7 ms へ増加すると, MD は低下し, FA は増加する傾向にあった.

AD_{50} の解析において, Dy での結果 ($AD_{50} = 2.4 - 2.9$) は, CP での結果 ($AD_{50} = 1.7 - 2.2$) と比較してやや高い傾向にあった (Table 3-1). この違いはファントムの構造が反映していると考えられ, CP は非常に高い均一性の下で配列された多数のガラス製毛細管から構成されており, 一方, polyethylene fiber の束からなる Dy においては, 小さいながらもその配列にバラつきがあると考えられる. しかし, AD_{50} は 0 to 90 degrees の範囲を分布する中で, 本検討で得られた CP と Dy における AD_{50} の差は, 非常に小さいものと考えられる.

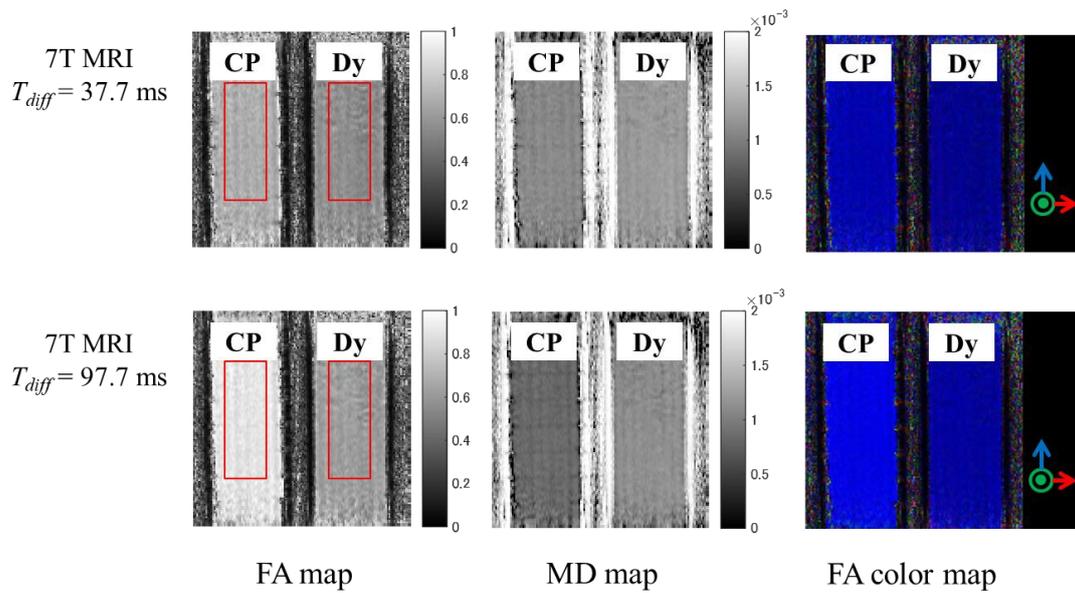


Fig. 3-3. Maps of estimates FA, MD, and FA color map

The maps were obtained in preclinical 7T MRI. In FA color maps, diffusivity in the x , y , and z directions are coded by red, green, and blue colors, respectively. The maps demonstrated the highly homogeneous diffusional anisotropy of both CP and Dy. The value (color) differed between different T_{diff} s, but visual homogeneity was consistent. The red rectangle drawn on the FA maps indicate the ROIs set for the ROI based studies.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; T_{diff} , diffusion-time length applied for scanning; FA, fractional anisotropy

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

Table 3-1. Diffusion estimates obtained from the CP and Dy using preclinical 7T MRI

	$T_{diff} = 37.7$ ms		$T_{diff} = 97.7$ ms	
	CP	Dy	CP	Dy
FA	0.68 ± 0.030	0.55 ± 0.040	0.89 ± 0.030	0.61 ± 0.030
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.1 ± 0.040	1.2 ± 0.050	0.83 ± 0.040	1.1 ± 0.050
AD ₅₀ (degrees)	2.2	2.9	1.7	2.4

Numbers indicate mean and standard deviation of the estimates.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; T_{diff} , diffusion-time length applied for scanning; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; AD₅₀, angular dispersion, a measure of uniformity of diffusion anisotropy which was defined in this study (see main body)

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

3.3.2 Multiple b-value での diffusion-time 依存性の解析

Axial 方向のデータにおいては, CP と Dy の b-value-dependent signal change は類似しており, diffusion-time による変化は少なかった (Fig. 3-4). これらを bi-exponential の式へ fitting して得られた結果は, 速い拡散コンポーネントの係数 (f_{fast}) はいずれも 1 に近い値となり, その拡散係数 (D_{fast}) は $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ に近い値となった (Table 3-2).

一方, Radial 方向のデータにおいて, CP と Dy では異なる signal-change pattern を示した. Dy では, diffusion-time による信号変化は, Axial 方向での結果と同様に少なく, fitting した値の差は小さかった. CP では, diffusion-time の違いによる結果の変動が大きく, $T_{diff} = 97.7 \text{ ms}$ では信号変化曲線が上に凸の形状となり, bi-exponential fitting は不可能であった (Fig. 3-4). CP での $T_{diff} = 37.7 \text{ ms}$ の時の fitting 結果は, f_{fast} は 1 に近い値となり (0.99), Dy では $T_{diff} = 37.7 \text{ ms}$, 97.7 ms において, いずれも 0.78 となった. Dy での $T_{diff} = 37.7 \text{ ms}$ の時の fitting 結果は, $D_{fast} = 1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D_{slow} = 0.10 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ となり, $T_{diff} = 97.7 \text{ ms}$ の時のフィッティング結果は, $D_{fast} = 0.91 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D_{slow} = 0.084 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ となった (Table 3-2).

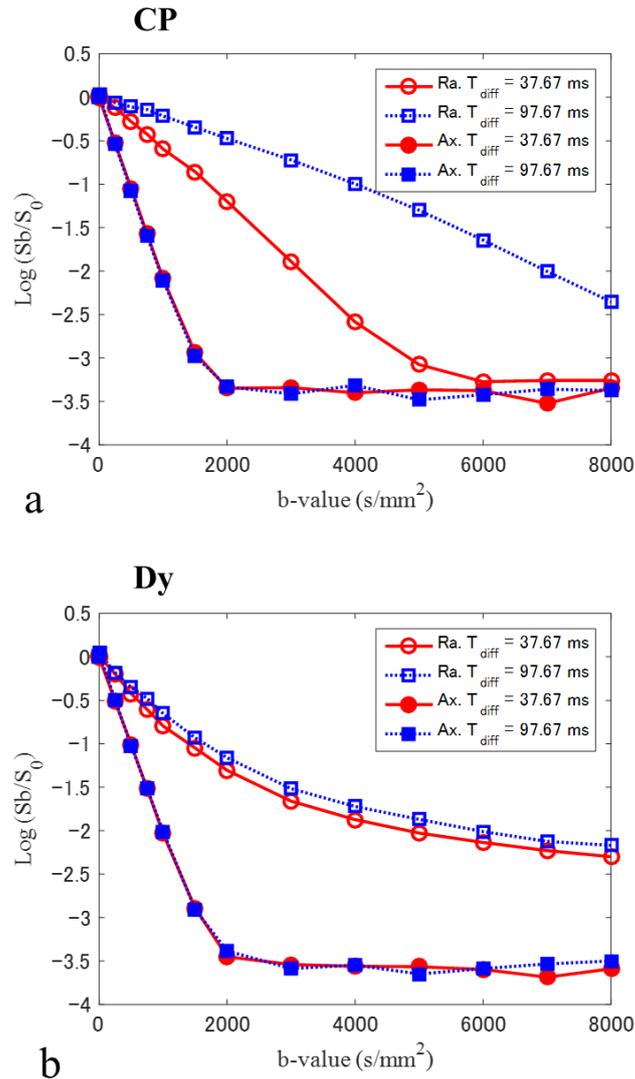


Fig. 3-4. The b-value-dependent signal attenuations of CP and Dy using preclinical 7T MRI. The graphs indicate the b-value-related signal change patterns of (a) CP and (b) Dy at $T_{diff} = 37.7$ ms and 97.7 ms. Signal changes in the axial direction were similar between CP and Dy, and they were less dependent on T_{diff} . Signal changes in the radial direction were similar in Dy at $T_{diff} = 37.7$ ms and 97.7 ms, while they were different in CP between different T_{diff} s. Especially, the curve at $T_{diff} = 97.7$ ms in CP formed an upward convex shape that was different from others.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; T_{diff} , diffusion-time length applied for scanning; Ra., radial DWI; Ax., axial DWI

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

Table 3-2. Diffusion estimates obtained by fitting multiple b-value signals to a bi-exponential curve

	$T_{diff} = 37.7$ ms		$T_{diff} = 97.7$ ms	
	CP	Dy	CP	Dy
Axial				
f_{fast}	0.99	1.0	0.99	1.0
D_{fast} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	2.1	2.1	2.0	2.0
D_{slow} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.00	0.00	0.00	0.00
Radial				
f_{fast}	0.99	0.78	N/A (*)	0.78
D_{fast} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.60	1.1	N/A (*)	0.91
D_{slow} ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	0.00	0.10	N/A (*)	0.084

Diffusion coefficients (D_{fast} and D_{slow}) and the fraction of fast diffusion compartment (f_{fast}) were obtained by fitting the multiple b-value diffusion weighted images to a bi-exponential curve.

(*) The signals of CP at $T_{diff} = 97.7$ ms were unable to be fitted.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; T_{diff} , diffusion-time length applied for the scanning

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

3.4 考察

一般的な拡散パラメータに関する解析結果より, D_y は標準的な DTI QC ファントムとして適していると考えられた. 第一に, FA map, MD map, FA color map を用いた視覚的評価では, CP と D_y において, 同様に高い均一性が得られた. また, AD_{50} の評価でも, D_y の結果は CP と比較すればやや高かったものの (Table 3-1), 差は比較的小さく, CP と D_y におけるファントムの均一さが示されたと考えられる. 第二に, D_y では DTI QC ファントムとして有益な拡散パラメータを示すと考えられる. D_y では計算された FA (0.55 – 0.61) や MD ($1.1 - 1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) の値は CP と比較して脳白質と近く (FA = 0.60, MD = $1.2 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)²⁶⁾, 異方性の高さをふくめ, 脳白質へのパラメータの類似は標準ファントムとしての要件を満たすと考えられる. また, これらの拡散パラメータの検討において, D_y の diffusion-time 依存性は CP と比較して小さかった (Table 3-1). Introduction で述べたように, diffusion-time 依存性が小さいことは標準ファントムとして重要なポイントであり, D_y は CP と比較して有益だと考えられる. 臨床機における diffusion-time は装置固有のパフォーマンスにより, b-value の設定値に従い自動的に決まるため任意設定が不可能であり, 正確な値の把握も困難である事から, 特に多施設研究など複数機種 MRI を用いた研究を行う際に問題となる. 従って, この点で D_y は CP よりも優れていると言えるだろう.

Multiple b-value を用いた撮像データの検討で, CP と D_y の間で大きく異なっていた点は, Radial 方向における diffusion-time 依存性であった. D_y での信号変化は $T_{diff} = 40 \text{ ms}$ と $T_{diff} = 100 \text{ ms}$ 間で同様であり, diffusion-time に対しての依存性は小さいと考えられたが, CP では信号変化の変動が大きく, diffusion-time 依存性が高いと言えた. さらに, CP での Radial 方向における b-value-dependent signal change curve の形が大きく異なった. 本検討で用いた bi-exponential の式 (Eq. 3-3) は経験的に脳白質における multiple b-value-dependent signal change によく適合することが知られている¹⁾. D_y ではいずれの diffusion-time でもまさに bi-exponential の式に, より良好に fitting される信号変化であったのに対し, CP では $T_{diff} = 97.7 \text{ ms}$ でこれとは全く違う上に凸の形状を示した. そして結果的に, D_y ではどちらの diffusion-time でも脳白質での報告例に近いパラメータが得られたが ($f_{fast} = 0.80$, $D_{fast} = 0.82 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $D_{slow} = 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)²⁷⁾, CP では $T_{diff} = 97.7 \text{ ms}$ では fitting すらできなかった (Table 3-2). また, $T_{diff} = 40 \text{ ms}$ では fitting は可能であったが, パラメータは脳白質のものとはかけ離れていた. すなわち, diffusion-time への依存性の小ささ, 脳白質に類似した拡散パラメータを得られるかどうかの両方の点において, D_y の方が CP と比較して DTI QC 標準ファントムとして適切であると考えられる.

CP と Dy の Radial 方向のデータでこのような違いが生じた原因は各ファントムの構造が影響していると考えられる。まず, Dy は疎水性 polyethylene fiber の束からなる構造である。その Radial 方向に水が拡散するとき, 水分子は Dy 繊維にぶつかることで動きを制限されながらも, 移動距離には制限がない, いわゆる hindered-diffusion の状態であったと想像される²⁸⁾。Hindered-diffusion は脳白質の主たる拡散様式としてしばしば説明されており, 本検討で使用した範囲では diffusion-time に影響されないことが特徴である²⁹⁾。すなわち, この類似が本検討の範囲において, Dy が脳白質に比較的類似した結果を示した理由であろう。一方, CP は不浸透性のガラス製毛細管から構成されており, Radial 方向においてそれぞれの毛細管内部の水が移動できる距離は制限されている。これはいわゆる restricted-diffusion に相当すると考えられ, 本検討の実験結果で diffusion-time の影響を強く受けていたことはそれに一致する。これらの観点からみて, CP の拡散は脳白質で認められる拡散とは大きく異なるため, DTI ファントムとしては最適ではないと考えられる。

CP の拡散が pure-restricted-diffusion に近いことをさらに明確にするため, 拡散解析手法の一つである Q-space 法を用いて CP の $T_{diff} = 40, 100$ ms における Radial 方向の信号変化を考察する³⁰⁾。Q-space は制限拡散の変位量を評価する際に用いられ, DWI シーケンスの diffusion-time を固定し, MPG 強度を段階的に増加させた際の信号変化を対象とする。q-value は次式により示される。

$$q\text{-value} = \frac{1}{2\pi} \gamma G \delta \quad [3-4]$$

γ は磁気回転比, G は MPG の大きさ, δ は MPG の印加時間を示す。b-value は次式により示され, b-value から q-value への変換が可能である。

$$b\text{-value} = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) = 4\pi^2 q^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3}\right) \quad [3-5]$$

Δ は 1 対の MPG の間隔時間, $\Delta - \delta/3$ は diffusion-time を示す。CP の Radial における $T_{diff} = 37.7, 97.7$ ms の信号変化を, 横軸を q-value に変換してプロットした結果, 両者で差は少なかった (Fig. 3-5)。これは, 拡散変位量が近い事を示しており, 水分子の移動できる距離が明確に制限されているガラス管内で, restricted-diffusion が優位である事を示している。

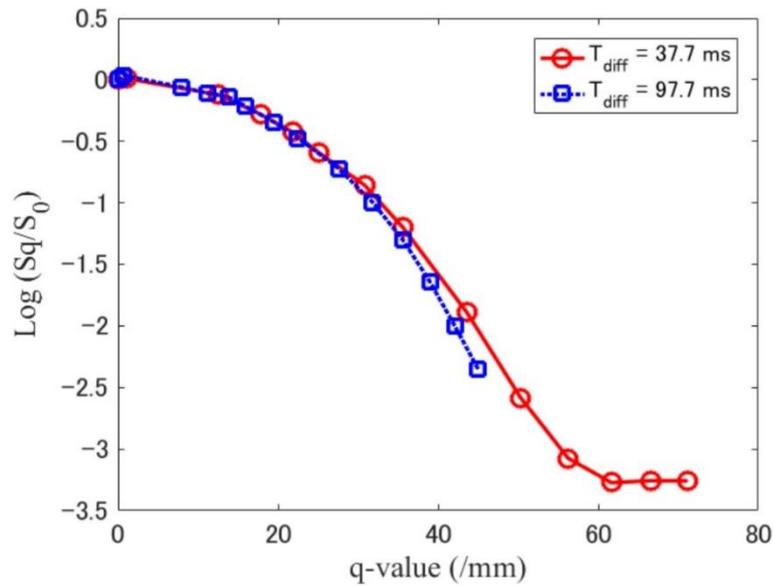


Fig. 3-5. Preclinical 7T MRI signal changes plotted as a function of q-value for the CP in radial direction

The q-value-related signal changes at $T_{diff} = 37.7$ and 97.7 ms are similar when plotted as a function of q. This indicates that the majority of the difference between the radial signal decay curves when plotted against b-value (Fig. 3-4), is due to the different T_{diff} s.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; T_{diff} , diffusion-time length applied for the scanning (Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

Axial 方向のデータでは, CP と Dy のいずれにおいても diffusion-time 依存性が小さいが, 速い拡散コンポーネントの係数が 1 に近く, その拡散係数が非常に大きかったこと (more than $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, Table 3-2), また, b-value = $2000 \text{ s}/\text{mm}^2$ で信号の強さが noise floor に達してしまったと考えれば, 自由水に近い拡散であったと言えるだろう.

3.5 結論

結論として、本検討の結果より、CP は restricted-diffusion 優位なファントムとして使用可能であり、一方で、Dy は hindered-diffusion 優位なファントムとして利用する事が可能である。また、CP, Dy は共に拡散パラメータ map において高い均一性を示した。Dy は CP と比較して、diffusion-time 依存性の小ささ、拡散パラメータの範囲が生体、とくに脳白質に近い特徴を持つことから、DTI QC ファントムに適していると考えられた。

第4章 臨床用 3T MRI を用いた DTI QC ファントムの有用性と再現性に関する検討

4.1 緒言

DTI は水拡散の異方性を解析する手法として広く利用されており、拡散の方向や拡散の速さを定量的に評価する事が可能である¹⁾. DTI の撮像は MRI の静磁場強度、傾斜磁場のパフォーマンスにより、撮像条件が自動的に決まるため、施設毎、装置毎において専用の DTI ファントムを用いたキャリブレーションが必要である. 第3章において、拡散異方性をもつファントムとして、多数のガラス製毛細管構造をもつ plate を連結した capillary plate ファントム (CP), polyethylene fiber Dyneema を熱収縮チューブで結束したファントム (Dy) をそれぞれ作成し、DTI QC 用標準ファントムとしての有用性を実験用 7T MRI を用いて評価した. Dy における拡散パラメータの計算結果は、CP のそれらと比較して、より脳白質に近い結果となり、Dy の DTI QC 用ファントムとしての有用性が示された. また、multiple b-value, multiple diffusion-time を用いた検討において、Dy は脳白質と類似した b-value-dependent signal change を示し、bi-exponential の式を用いた fitting では、その係数も先行研究にて報告されている脳白質の値と類似していた.

実験用 7T MRI を用いた検討では、diffusion-time などを任意で設定する事が可能であり、また、高分解能での評価が可能であった. 一方で、一般的な臨床用 MRI では diffusion-time の設定や確認は難しく、また、実験用 MRI と比較して最大傾斜磁場の立ち上がりやその精度には限界があるため、制限された条件下での撮像となる. よって、臨床用 MRI を用いた一般的な日常検査で使用される撮像条件において、DTI QC ファントムの有用性を検証する事は重要である.

本検討の目的は、DTI QC ファントムである CP, Dy を用いて、7T MRI で得られた結果が、3T MRI でも再現するか検討を行い、臨床用 MRI での有用性を考察する事である. また、ファントムの再現性を明かにするため、CP, Dy の時間経過に対する普遍性 (経時的再現性) と、Dy の複数作成時の個体差に関する再現性について、3T MRI データを用いて検討を行った.

4.2 方法

本検討では、第3章にて紹介したDTI QCファントムであるCP, Dyを用いて、臨床用3T MRIにおけるファントムとしての性質を評価した。ファントムの経時的再現性を評価するため、ファントム作成後、0, 150日目におけるCP, Dyの拡散パラメータを計算し、比較を行った。また、Dyの複数作成時の個体差に関する再現性を評価するため、4本のDyにおける拡散パラメータの比較を行った。

4.2.1 ファントム作成

DTIファントムとして、第3章にて紹介したCP, Dyを使用した。なお、Dyに関しては複数作成時の再現性評価を行うため、同様の工程にて4本作成した。

4.2.2 DTI 撮像

代表的な臨床機での例として、3T MRI (MAGNETOM Verio 3T, Siemens Healthcare, Erlangen, Germany) にて撮像を行った。超純水で満たしたholder boxへCPとDyのファントムケースを固定し、MRIガントリーのz軸方向に対して平行に配置した (Fig. 4-1a)。受信コイルには12ch Head coilを用いた。アーチファクトを最小限に抑えるため、segmented multi-shot EPI (RESOLVE) DTI acquisitionを使用した³¹⁾。なお、この3T MRIは一般的な臨床機のため、diffusion-timeは装置により自動的に決定され、また、値の確認は不可能であった。その他の主要な撮像条件は以下を用いた。

TR = 5000 ms, TE = 72 ms, average = 2, FOV = 200.0 × 200.0 mm, matrix size = 100 × 100, resolution = 2.0 × 2.0 × 2.0 mm, b-value = 0 and 1000 s/mm², and 12 diffusion encoding directions, temperature of magnet room = approximately 22°C, total scan time = 13 min.

経時的再現性の評価を行うため、CP, Dyを用いて0, 150日目でのDTI撮像を行い、拡散パラメータの計算を行った。さらに、Dyを複数作成した場合における再現性評価を行うため、4本のDyを一行に配置して撮像を行い (Fig. 4-1b)、拡散パラメータの計算を行った。

4.2.3 一般的な拡散パラメータの解析

このセクションでは3T MRIのデータを用い、画像に設定したregion-of-interest (ROI) ベースに以下のパラメータ解析を行った。FA mapにおいてファントムが最も大きく表示されるスライスを選択し、解析に使用するROIをマニュアルにて設定した。同様のROIを他の全ての解析においても使用した。ROIの詳細な位置と大きさを、FA mapに示した (Fig. 4-2)。

一般的によく用いられるDTIパラメータとしてb-value = 0, 1000 s/mm²における、FA,

MD をそれぞれ pixel-by-pixel に求め, ROI 間で平均した. また, 異方性や値の均一さを視覚的にも評価するため, FA map, MD map, FA color map を出力した. さらにファントムにおける拡散異方性の均一性を評価するため, AD_{50} を設定し求めた (AD_{50} の詳細は第 3 章を参照).

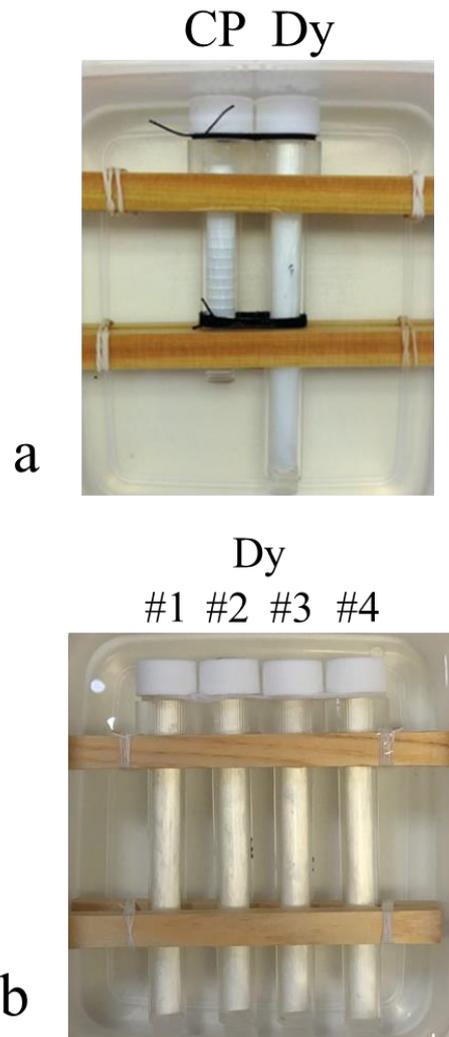


Fig. 4-1. DTI scanning using clinical 3T MRI

(a) The phantoms of CP and Dy were placed parallel with the z axis direction of the MRI gantry to assess the long-term stability. (b) Four Dys (#1 to #4) were placed same as (a) to measure the reproducibility.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom

4.3 結果

4.3.1 一般的な拡散パラメータの解析

3T MRI のデータより計算された, FA map, MD map, FA color map において, ファントムの均一さと異方性の高さが視覚的に確認できた (Fig. 4-2). また, 算出された拡散パラメータにおける比較的小さい標準偏差は, これらファントムの均一さと異方性の高さを裏付けている (Table 4-1).

3T MRI のデータより算出された拡散パラメータ (FA, MD, AD_{50}) の詳細を Table 4-1 に示す. Dy において, 0 日目における拡散パラメータは, $MD = 1.3 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $FA = 0.53$ となった (Table 4-1). また, CP において, 0 日目での拡散パラメータは, $MD = 1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$, $FA = 0.72$ となった (Table 4-1). また, 150 日目における拡散パラメータは, CP, Dy とともに 0 日目の結果と近い値を示した. 本結果は, CP, Dy における経時的再現性が高いことを示している.

AD_{50} を用いた検討において, Dy (2.1 – 3.5) での結果は, CP (1.9 – 2.2) と比較して高い傾向があった (Table 4-1). この違いはファントムの構造が反映していると考えられる. CP は非常に高い均一性の下で配列された多数のガラス製毛細管構造をもつ plate から構成されており, 一方, polyethylene fiber の束からなる Dy は, 小さいながらもその配列にバラつきがあると考えられる. しかし, AD_{50} は 0 to 90 degrees の範囲を分布する中で, 本検討で得られた CP と Dy における AD_{50} の差は, 非常に小さいものと考えられる.

Dy を複数作成した際の再現性評価において, 4 本の Dy における拡散パラメータの差は非常に小さく, また, 0 日目の Dy の結果と比較しても, その差は非常に小さいことから, Dy の高い再現性が示された (Table 4-2).

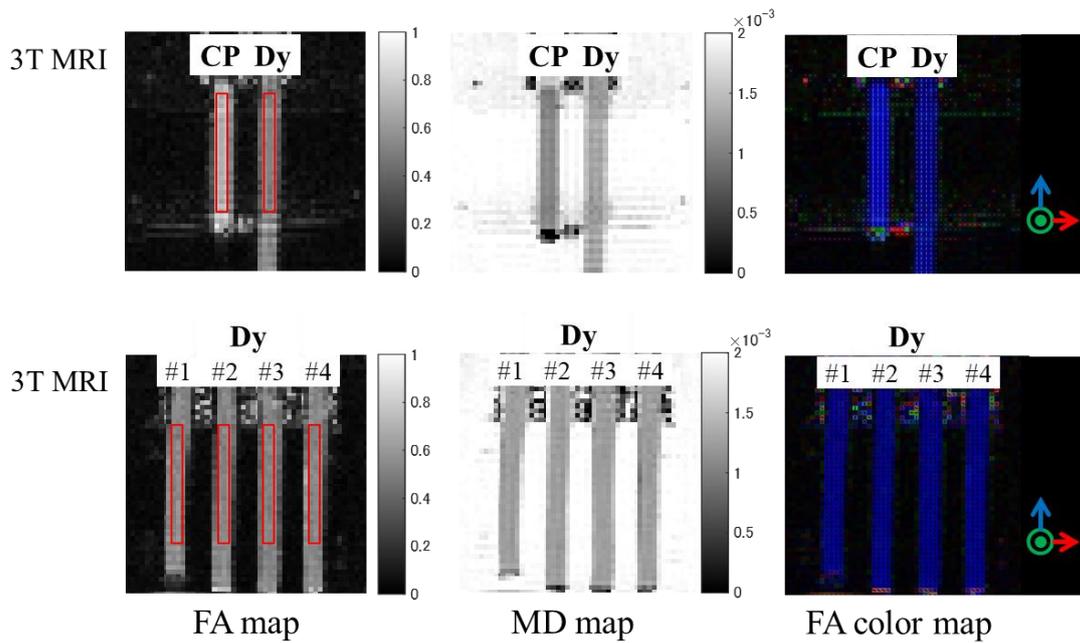


Fig. 4-2. Maps of estimates FA, MD, and FA color map

The maps were obtained in clinical 3T MRI. In FA color maps, diffusivity in the x , y , and z directions are coded by red, green, and blue colors, respectively. The maps demonstrated the highly homogeneous diffusional anisotropy of both CP and Dy. The red rectangle drawn on the FA maps indicate the ROIs set for the ROI based studies.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity

Table 4-1. Diffusion estimates obtained from the CP and Dy at Day 0 and 150 using clinical 3T MRI

	CP		Dy	
	Day 0	Day 150	Day 0	Day 150
FA	0.72 ± 0.035	0.70 ± 0.028	0.53 ± 0.042	0.53 ± 0.035
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.1 ± 0.055	1.0 ± 0.081	1.3 ± 0.070	1.2 ± 0.038
AD ₅₀ (degrees)	1.9	2.2	2.1	3.5

Numbers indicate mean and standard deviation of the estimates.

Abbreviations: CP, capillary plate phantom; Dy, Dyneema phantom; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; AD₅₀, angular dispersion, a measure of uniformity of diffusion anisotropy defined in this study (see main body)

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

Table 4-2. Diffusion estimates obtained from four different Dys using clinical 3T MRI

	Dy #1	Dy #2	Dy #3	Dy #4
FA	0.52 ± 0.048	0.53 ± 0.030	0.53 ± 0.025	0.52 ± 0.029
MD ($\times 10^{-3}$ mm ² /s)	1.2 ± 0.056	1.2 ± 0.037	1.2 ± 0.027	1.2 ± 0.041
AD ₅₀ (degrees)	3.9	2.8	2.6	2.7

Numbers indicate mean and standard deviation of the estimates.

Abbreviations: Dy, Dyneema phantom; FA, fractional anisotropy; MD, mean diffusivity; AD₅₀, angular dispersion, a measure of uniformity of diffusion anisotropy defined in this study (see main body)

(Reference source: Tachibana A, et al. Magn Reson Med Sci. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0079.)

4.4 考察

3T MRI データより計算された CP, Dy の一般的な拡散パラメータの計算結果は, 7T MRI で得られた結果を再現しており, とくに, Dy より計算した拡散パラメータは, 静磁場強度による変動は非常に小さいと考えられる. また, 3T MRI データを用いたファントムの再現性評価において, CP, Dy の 150 日間における拡散パラメータの経時的変化は小さく, 同様に, Dy を複数作成した場合での拡散パラメータの変動も小さいことから, 本検討で使用したファントムの高い経時的再現性, Dy の複数作成時の再現性が示された. 本検討で使用した DTI QC ファントムは, 一般的な臨床用 MRI でも十分に利用可能だと考えられる.

3T MRI データより計算された FA map, MD map, FA color map を用いた視覚的評価では, CP と Dy において高い均一性を示し, 拡散パラメータの標準偏差は 7T MRI の結果と同様に小さいことから, 本検討の結果は, 7T MRI データより計算した拡散パラメータを再現していると考えられる. なお, 本検討で使用した MRI 装置は一般的な臨床用 3T MRI であり, 詳細な diffusion-time の確認は不可能であったが, 3T MRI データより計算された拡散パラメータの結果は, 7T MRI データにおける $T_{diff} = 37.7$ ms の結果と比較的近い値を示した.

ファントムの再現性評価において, 本検討で計測を行った 150 日での期間では, CP, Dy から計算した拡散パラメータの変化は非常に小さく, 経時的再現性が高いと考えられる. なお, 150 日間での Dy における AD_{50} の変化 (2.1 – 3.5) は, CP のそれら (1.7 – 2.2) と比較して大きな値となったが, AD_{50} は 0 to 90 degrees で変化する値であり, 本検討で得られた変化は非常に小さいと考えられる. 次に, Dy を複数作成した場合の再現性評価において, 4 本の Dy より計算された FA map, MD map, FA color map は, CP と Dy において高い均一性を示し, 拡散パラメータはファントム間での差は非常に小さく, 高い再現性があると考えられる.

本検討における Limitation として, 以下が考えられる. 第一に, 一般的な臨床用 MRI として本検討では 3T MRI を使用しているが, 施設によっては, より低い静磁場強度の装置も使用されている. よって, 一般的な DTI QC ファントムとして評価を行うには, 本検討で使用した 3T MRI と合わせて, 他の静磁場強度の装置においても, 同様の評価が必要であると考えられる. また, 同じ 3T MRI においても, 機種のパフォーマンスにより, 最大傾斜磁場の立ち上がりやその精度にはバラつきがあり, diffusion-time やその他の DTI に関連したパラメータには変化が生じると予測されるため, 同じ 3T MRI でも, 他機種, 他メーカーの MRI を用いた評価が必要だと考えられる. 第二に, 本検討では 3T MRI のデータを用いたファントムの経時的再現性評価, また, Dy を複数作成した場合の再現性評価を行ったが, これらは $b = 0, 1000$ s/mm² の条件における一般的な拡散パラメータの評価にとどまる. 臨床用 MRI と Head-coil を用いる事で, 比較的均一な静磁場強度, RF 分布において, 4 本の Dy を一列に配置して撮像する事が可能であったが, 一方で, multiple b-value, multiple diffusion-time を用いた詳細な拡散特性の比較は十分には行えていない. よって, この点においては限定的な評価にとどまると考えられる.

4.5 結論

結論として、本検討の結果より、3T MRI データより計算された CP, Dy の拡散パラメータは、7T MRI データより計算された結果を再現できた。一般的な臨床用 3T MRI における、均一な拡散異方性が確認でき、とくに、Dy より計算した拡散パラメータは静磁場強度の違いによる変動が小さいことから、臨床用 MRI でも十分に利用が可能である。

また、CP, Dy の 150 日間における拡散パラメータの変化は非常に小さく、高い経時的再現性が得られた。同様に、Dy を複数作成した場合における、ファントム間の拡散パラメータの変動は非常に小さく、高い再現性が確認できた。

第5章 結語

本検討において、拡散異方性を示すファントムとして、多数のガラス製毛細管構造をもつ plate を連結した capillary plate ファントム (CP), polyethylene fiber Dyneema を熱収縮チューブで結束したファントム (Dy) をそれぞれ作成し、DTI QC 用の標準ファントムとして有用であるか評価した。

第一に、実験用 7T MRI による multiple b-value, multiple diffusion-time を用いた検討結果より、CP は restricted-diffusion 優位な拡散特性をもつファントムとして利用可能であり、一方で、Dy は hindered-diffusion 優位な拡散特性をもつファントムとして利用可能であった。Dy は CP と比較して、diffusion-time 依存性が小さく、拡散パラメータの範囲が脳白質に近い特徴をもつことから、DTI QC ファントムに適していると考えられた。

第二に、一般的な臨床用 3T MRI を用いた検討結果は、実験用 7T MRI で得られた結果を再現する事ができた。とくに、Dy の結果から計算した拡散パラメータは静磁場強度による変動が小さく、臨床用 MRI でも広く利用可能な DTI QC ファントムとして有用であった。また、CP, Dy の時間経過に対する高い普遍性 (経時的再現性)、Dy の複数作成時の高い再現性が確認できた。

引用文献

- 1) Le Bihan D: The 'wet mind': Water and functional neuroimaging. *Phys Med Biol.*, 52:R57-90, 2007.
- 2) Shizukuishi T, Abe O, Aoki S: Diffusion tensor imaging analysis for psychiatric disorders. *Magn Reson Med Sci.*, 12:153-159, 2013.
- 3) Tachibana Y, Obata T, Yoshida M, et al.: Analysis of normal-appearing white matter of multiple sclerosis by tensor-based two-compartment model of water diffusion. *Eur Radiol.*, 25:1701-1707, 2015.
- 4) Filidoro L, Dietrich O, Weber J, et al.: High-resolution diffusion tensor imaging of human patellar cartilage: Feasibility and preliminary findings. *Magn Reson Med.*, 53:993-998, 2005.
- 5) Mekkaoui C, Reese TG, Jackowski MP, et al.: Diffusion mri in the heart. *NMR Biomed.*, 30, 2017.
- 6) Mekkaoui C, Reese TG, Jackowski MP, et al.: Diffusion tractography of the entire left ventricle by using free-breathing accelerated simultaneous multisection imaging. *Radiology.*, 282:850-856, 2017.
- 7) Yanasak N, Allison J: Use of capillaries in the construction of an mri phantom for the assessment of diffusion tensor imaging: Demonstration of performance. *Magn Reson Imaging.*, 24:1349-1361, 2006.
- 8) Wang ZJ, Seo Y, Babcock E, et al.: Assessment of diffusion tensor image quality across sites and vendors using the american college of radiology head phantom. *J Appl Clin Med Phys.*, 17:442-451, 2016.
- 9) Kamagata K, Shimoji K, Hori M, et al.: Intersite reliability of diffusion tensor imaging on two 3t scanners. *Magn Reson Med Sci.*, 14:227-233, 2015.
- 10) Sigmund EE, Song YQ: Multiple echo diffusion tensor acquisition technique. *Magn Reson Imaging.*, 24:7-18, 2006.
- 11) Freidlin RZ, Ozarslan E, Komlosh ME, et al.: Parsimonious model selection for tissue segmentation and classification applications: A study using simulated and experimental dti data. *IEEE Trans Med Imaging.*, 26:1576-1584, 2007.
- 12) Leergaard TB, White NS, de Crespigny A, et al.: Quantitative histological validation of diffusion mri fiber orientation distributions in the rat brain. *PLoS One.*, 5:e8595, 2010.
- 13) Watanabe M, Aoki S, Masutani Y, et al.: Flexible ex vivo phantoms for validation of diffusion tensor tractography on a clinical scanner. *Radiat Med.*, 24:605-609, 2006.

- 14) Fieremans E, De Deene Y, Delputte S, et al.: The design of anisotropic diffusion phantoms for the validation of diffusion weighted magnetic resonance imaging. *Phys Med Biol.*, 53:5405-5419, 2008.
- 15) Fieremans E, De Deene Y, Delputte S, et al.: Simulation and experimental verification of the diffusion in an anisotropic fiber phantom. *J Magn Reson.*, 190:189-199, 2008.
- 16) Stejskal EO, Tanner JE: Spin diffusion measurements: Spin echos in the presence of a time-dependent field gradient. *J Chem Phys.*, 42:288-292, 1965.
- 17) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, et al.: MR imaging of intravoxel incoherent motions: Application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology.*, 161:401-407, 1986.
- 18) Moseley ME, Kucharczyk J, Mintorovitch J, et al.: Diffusion-weighted mr imaging of acute stroke: Correlation with t2-weighted and magnetic susceptibility-enhanced mr imaging in cats. *AJNR Am J Neuroradiol.*, 11:423-429, 1990.
- 19) Moseley ME, Cohen Y, Mintorovitch J, et al.: Early detection of regional cerebral ischemia in cats: Comparison of diffusion- and t2-weighted mri and spectroscopy. *Magn Reson Med.*, 14:330-346, 1990.
- 20) Schaefer PW, Grant PE, Gonzalez RG: Diffusion-weighted mr imaging of the brain. *Radiology.*, 217:331-345, 2000.
- 21) Burdette JH, Elster AD, Ricci PE: Calculation of apparent diffusion coefficients (adcs) in brain using two-point and six-point methods. *J Comput Assist Tomogr.*, 22:792-794, 1998.
- 22) Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al.: Diffusion tensor imaging: Concepts and applications. *J Magn Reson Imaging.*, 13:534-546, 2001.
- 23) Melhem ER, Mori S, Mukundan G, et al.: Diffusion tensor mr imaging of the brain and white matter tractography. *AJR Am J Roentgenol.*, 178:3-16, 2002.
- 24) Yanasak NE, Allison JD, Hu TC: An empirical characterization of the quality of dti data and the efficacy of dyadic sorting. *Magn Reson Imaging.*, 26:122-132, 2008.
- 25) Oida T, Nagahara S, Kobayashi T: Acquisition parameters for diffusion tensor imaging to emphasize fractional anisotropy: Phantom study. *Magn Reson Med Sci.*, 10:121-128, 2011.
- 26) Clark CA, Hedehus M, Moseley ME: Diffusion time dependence of the apparent diffusion tensor in healthy human brain and white matter disease. *Magn Reson Med.*, 45:1126-1129, 2001.
- 27) Niendorf T, Dijkhuizen RM, Norris DG, et al.: Biexponential diffusion attenuation in various states of brain tissue: Implications for diffusion-weighted imaging. *Magn*

- Reson Med.*, 36:847-857, 1996.
- 28) Assaf Y, Freidlin RZ, Rohde GK, et al.: New modeling and experimental framework to characterize hindered and restricted water diffusion in brain white matter. *Magn Reson Med.*, 52:965-978, 2004.
 - 29) Clark CA, Le Bihan D: Water diffusion compartmentation and anisotropy at high b values in the human brain. *Magn Reson Med.*, 44:852-859, 2000.
 - 30) Cohen Y, Assaf Y: High b-value q-space analyzed diffusion-weighted mrs and mri in neuronal tissues - a technical review. *NMR Biomed.*, 15:516-542, 2002.
 - 31) Porter DA, Heidemann RM: High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med.*, 62:468-475, 2009.

謝辞

本稿を終えるにあたり、御指導を賜りました、首都大学東京大学院 人間健康科学研究科教授 福士政広先生に深く感謝いたします。また、副査として御指導を賜りました、量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 小畠隆行先生、首都大学東京大学院 人間健康科学研究科教授 妹尾淳史先生に深く感謝いたします。

また、研究構成や論文作成に多くのアドバイスを頂きました、量子科学技術研究開発機構 放射線医学総合研究所 立花泰彦先生に厚く御礼申し上げます。

最後に、博士後期課程の4年間を温かく見守ってくれた、妻、両親、その他多くの関係者の皆様に、深く感謝申し上げます。