

## 論文の内容の要旨

論文題目 **Oscillating gradient spin-echo (OGSE) 法を用いた拡散強調像の  
基礎的検討と臨床応用**

氏名 前川 朋子

magnetic resonance imaging (MRI) で撮像される拡散強調像 (diffusion-weighted imaging, DWI) とは水分子の拡散運動を信号変化として強調した画像のことであり、水分子の拡散が制限された領域を相対的に高信号として描出する。定量的な拡散の大きさを表すために拡散係数という指標を用いる。DWI で拡散係数を扱う場合、純粋な拡散現象のみを表していないため、みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient, ADC) を指標として用いる。

臨床で用いる従来の DWI は主に pulsed gradient spin-echo (PGSE) 法を使用しており、PGSE 法では拡散時間の短縮化に技術的な限度があるため比較的長い拡散時間が使用されている。近年、oscillating gradient spin-echo (OGSE) 法という新しい手法が臨床 MRI 装置でも使用可能となってきた。従来の PGSE 法と比べ OGSE 法による DWI は、motion probing gradient (MPG) の周波数を変化させることにより、拡散時間を短縮化することができる。

自由拡散 (ガウス分布) の場合、ADC は拡散時間に依存しない。すなわち、設定した拡散時間内に水分子が障壁に衝突するほど移動しない場合、測定される ADC は基質固有の拡散係数である。組織内の拡散は、線維組織、細胞膜、細胞内小器官など様々な微細構造を存在するため、自由拡散ではない。そのため、拡散時間が長くなると、前述のような微細構造に由来する障壁と水分子はより衝突し、測定される ADC は漸近的に低下する。反対に、拡散時間が短くなると、障壁と水分子の衝突は減少し、ADC は漸近的に増加する。このように、OGSE 法による DWI を用いて、異なる拡散時間における ADC の変化を検討することにより、病変の微細な内部構造を推定することが期待されている。

ファントムやシミュレーション、培養細胞を用いた先行研究では、OGSE 法によって  $\mu\text{m}$  スケールでのサイズ測定が可能であることを立証している。動物やヒトの脳に対する研究では、OGSE 法で拡散時間が短くなると正常脳組織の ADC が増加するという拡散時間依存性が報告されている。動物の脳虚血モデルやヒトの急性期脳梗塞に対する研究では、ADC の低下は長い拡散時間よりも短い拡散時間においてより小さくなることを明らかにした。特に、Baron らは OGSE 法の diffusion tensor imaging (DTI) による検討とシミュレーションモデルを用いて、急性期脳梗塞で観察される制限拡散が軸索のビーズ状変性に起因するものであることを明らかにした。悪性腫瘍における拡散時間の ADC への影響についても関心が高まってきている。OGSE 法を用いた短い拡散時間によるヒトの悪性腫瘍の検討は、現在のところ頭頸部腫瘍においてのみに対して行われている。飯間らは、OGSE 法と PGSE 法による異なる拡散時間を使用して、良性和悪性の頭頸部腫瘍を区別するのに ADC の変化が有用であることを明らかにした。

このように、微細な内部構造の推定や腫瘍の良悪性の判断のために、ヒトの急性期脳梗塞や頭頸部腫瘍を検討した OGSE 法による DWI の報告がなされているが、臨床応用の有用性についての研究の蓄積はまだ不十分である。また、OGSE 法による DWI の臨床プロトコルの精度評価に有用なファントムも明確にされていない。

本研究では、まず研究 1 で、等方性拡散ファントムとして知られるアルカンが、OGSE 法による DWI の臨床プロトコルの精度評価に有用なファントムであるか検証した。研究 2 では、日常画像診断において比較的遭遇しやすい DWI 高信号病変である脈絡叢嚢胞の内部構造が OGSE 法によって推定可能か検証した。研究 3 では、低悪性度と高悪性度の脳腫瘍を区別するのに OGSE 法を用いた異なる拡散時間における ADC の変化が有用であるか検討した。

## 研究 1 基質粘度の違いによる Oscillating gradient spin-echo (OGSE) 法を用いた拡散強調像の ADC の変化

【目的】等方性拡散ファントムとして知られるアルカンが、OGSE 法による DWI の臨床プロトコルの精度評価に有用なファントムであるか検証した。

【方法】9つのアルカンファントム ( $C_8H_{18}$ ~ $C_{16}H_{34}$ ) を 3T MRI(Prisma, Siemens 社) を用い撮像した。b 値 0, 7000  $s/mm^2$  とした。OGSE 法では拡散時間 4.3、5.1、6.5、9.3ms (周波数 50、40、30、20 Hz)、PGSE 法では拡散時間 20、40、60ms と、合計 7 ポイントの拡散時間を設定した。それぞれのアルカンファントムの ADC を測定した。ADC の安定性は、変動係数を算出して評価した。

【結果】アルカンファントムの ADC は、拡散時間を変化させてもほぼ一定だった。各アルカンファントムの拡散時間の変化に対する変動係数の平均値は 0.90~2.18% であり、いずれも 5%未満と安定していた。

【考察】アルカンは OGSE 法による DWI の臨床プロトコルの精度評価に有用なファントムといえる。DWI で高信号を示す病変に対し、OGSE 法による短い拡散時間の DWI を追加することは、内部構造に基づく空間的制限拡散と基質粘度の ADC への寄与を区別するのに役立つ可能性がある。

## 研究 2 短い拡散時間を用いた拡散強調像による脈絡叢嚢胞の検討

【目的】脈絡叢嚢胞は両側側脳室において拡散強調像で高信号を示し、MRI で高頻度に認められる。脈絡叢嚢胞の内部構造を推定するために、OGSE 法で拡散時間を短くした DWI を撮像して脈絡叢嚢胞の ADC の変化を評価した。

【方法】脈絡叢嚢胞を認めた 27 名を後方視的に評価した。MRI 撮像には 3T (Prisma, Siemens 社) を用い、b 値 0, 1000  $s/mm^2$  とした。周波数は 0Hz (拡散時間 35.2ms)、30Hz (拡散時間 6.5ms) に設定して撮像した。各々の拡散強調像で脈絡叢嚢胞、白質、脳脊髄液に ROI

を設定し ADC を求め、異なる拡散時間における各構造の ADC の変化を検討した。

【結果】脈絡叢嚢胞および白質の ADC の平均値は、拡散時間 35.2ms と比較して、拡散時間 6.5ms で有意に高かった。脳脊髄液の ADC の平均値は、拡散時間 35.2ms と比較して、拡散時間 6.5ms で有意に低かった。脈絡叢嚢胞の ADC の平均値は、拡散時間 35.2ms と 6.5ms のいずれの場合も、脳脊髄液より低かった。

【考察】脈絡叢嚢胞における ADC の拡散時間依存性は、空間的制限拡散を示唆する。短い拡散時間による ADC が脳脊髄液よりも脈絡叢嚢胞で低いのは、空間的制限拡散の存在と嚢胞内の粘度に由来する可能性がある。脈絡叢嚢胞における基質粘度と空間制限拡散の ADC への寄与を区別するには、6.5ms より短い拡散時間で検討する必要がある。

### 研究 3 短い拡散時間を用いた拡散強調像による高悪性度と低悪性度の脳腫瘍の鑑別

【目的】脳腫瘍は病理組織学的な悪性度や予後などによって WHO 分類に基づき grade I～IV に分類される低悪性度脳腫瘍 (WHO grade I、II) と高悪性度脳腫瘍 (WHO grade III、IV) を区別するのに OGSE 法を用いた異なる拡散時間における ADC の変化が有用か検討した。

【方法】高悪性度の脳腫瘍 11 名 (WHO grade IV 8 名、grade III 3 名)、低悪性度の脳腫瘍 10 名 (WHO grade II 7 名、grade I 3 名) を後方視的に評価した。撮像方法は研究 2 と同様である。拡散時間 6.5ms の ADC map から拡散時間 35.2ms の ADC map を減算し、ADC subtraction map を作成し、ADC subtraction map における腫瘍の ROI 内の最大値 ( $\Delta ADC_{max}$ ) を測定した。低悪性度と高悪性度の脳腫瘍における  $\Delta ADC_{max}$  に違いがあるか比較した。

【結果】高悪性度脳腫瘍は低悪性度脳腫瘍よりも有意に  $\Delta ADC_{max}$  が高かった。

【考察】6.5～35.2ms における拡散時間依存性は低悪性度脳腫瘍よりも高悪性度脳腫瘍のほうが強く、内部組織構造の違いが示唆された。この拡散時間依存性の違いは、脳腫瘍の grade 分類に役立つ可能性がある。

本研究では、拡散時間の短縮が可能となった Oscillating gradient spin-echo (OGSE) 法を用いた拡散強調像の基礎的検討と臨床応用を試みた。基礎的検討では、等方性拡散アルカンファントムの ADC は拡散時間に依存しないことを確認し、アルカンが臨床プロトコルの精度評価に有用な等方性拡散ファントムであることを実証した。臨床応用では、内部構造の推定のために、脈絡叢嚢胞に対し短い拡散時間を用いて ADC の変化を評価したところ、ADC の拡散時間依存性を認め、空間的制限拡散の存在が示唆された。また、高悪性度と低悪性度の脳腫瘍に対し短い拡散時間を用いて ADC の変化を比較検討したところ、6.5～35.2ms における拡散時間依存性は低悪性度脳腫瘍よりも高悪性度脳腫瘍のほうが強く、内部組織構造の違いが示唆された。

しかしながら、臨床 MRI 装置では OGSE 法による拡散時間の短縮化に限度がある。そのため、ヒトにおける *in vivo* の細胞サイズの定量化には至っていない。また、観察された拡散時間依存性が具体的にどのような内部構造から由来しているかはまだ不明確である。*in vivo* における拡散時間依存性の原因として、細胞サイズや細胞内変化だけでなく、細胞外組織や組織自体の不均一性の影響も考えられる。これらの検討には議論の余地があるが、さらなる内部構造の推定には、より短い拡散時間の使用、複数の拡散時間の使用、DTI による解析を加えることが望ましい。

臨床画像診断において、OGSE 法が DWI 高信号病変の鑑別診断に寄与するためには、今後さらなる OGSE 法による知見を蓄積していくことが望まれる。