

拡散テンソル MRI によるひずみ推定の可能性の検討

Investigation of Estimating Strain Using Diffusion Tensor Magnetic Resonance Imaging

金子晃久・関野正樹・山口喜久雄・江口和・上野照剛

東京大学大学院医学系研究科医用生体工学講座, 東京都文京区本郷 7-3-1 (〒113-0033)

A. Kaneko, M. Sekino, K. Yamaguchi, Y. Eguchi, and S. Ueno

Department of Biomedical Engineering, Graduate School of Medicine, University of Tokyo

7-3-1 Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-0033

Mechanical stress applied on a living body influences the structure and function of the living body, and knowledge of the spatial distribution of stress in the living body is important for study of a new treatment or prevention of diseases. The mechanical stress has a close relationship to the strain. In this paper, we propose a method to estimate strain distribution in the living body based on the diffusion tensor magnetic resonance imaging technique. The computer simulation and animal experiments showed that the apparent diffusion coefficient (ADC) in the direction of cell compressing decreased when cells were compressed. The smaller the cross-sectional area of cells became, the more mean diffusivity decreased. The change of cells reflects diffusion anisotropy. From these results, we concluded that strain in a living body can be estimated using MRI.

Key Words: magnetic resonance imaging, diffusion tensor, diffusion anisotropy, relationship strain and apparent diffusion coefficient, simulation of magnetic resonance signal

1. はじめに

生体に加わる応力は生体の構造や機能を決定する作用がある。例えば、応力によって骨形成が促進されたり¹⁾、応力によって血管内皮細胞から出てくる生理活性物質の量が調整されたりする²⁾。応力に対する生体の反応が分子や細胞のレベルでさらに研究されれば、応力を利用した新しい治療法や疾患予防が可能になると期待されている。しかし、生体内部で起こる応力に対する反応を研究するためには生体内部の応力分布を調べるのが不可欠であり、生体内の応力分布を調べるには非侵襲的に調べるのが最大の課題となる。応力または応力と密接な関係にあるひずみを測定する方法にはさまざまなものがあるが、非侵襲、非接触で、かつ内部の分布を調べるという条件を満たすことは非常に困難である。しかし、我々は非侵襲、非接触で生体内部の情報を取得できる方法として磁気共鳴画像法 (Magnetic Resonance Imaging: MRI) に着目し、特に生体内部の見かけの拡散係数を測定する方法である拡散テンソル MRI は応力分布の測定に有効であると考えている。見かけの拡散係数は、水分子の自己拡散が障壁によって制限されることに起因する。生体内において水分子の拡散を制限する障壁となっているのは細胞膜であるため、細胞の形状の変化、すなわちひずみが生じれば見かけの拡散係

数は変化すると予想される。つまり拡散係数の変化からひずみを推定できる可能性がある。本研究では、シミュレーションと動物実験によってひずみとみかけの拡散係数 (ADC) の関係を調べ、MRI によるひずみ推定の可能性について検討した。

2. 実験方法

2.1 原理

MRI による拡散係数の測定は、通常の撮像で用いる磁場とは別に、運動検出傾斜磁場 (Motion Probing Gradient: MPG) を印加することによって拡散係数に依存した信号減衰が起こることを利用する。MPG を印加せずに撮像した T2 強調画像の信号と MPG を印加して撮像した拡散強調画像の信号の比から式 (2.1) のように拡散係数を測定することができる^{3,4)}。

$$D = -1/b \ln(S/S_0). \quad (2.1)$$

ここで、 D は拡散係数、 b は MPG の条件によって決まる定数、 S 、 S_0 はそれぞれ MPG を印加した時の信号強度と MPG を印加しない時 (T2 強調画像) の信号強度である。ただし、MRI による測定は灌流等の影響を受けるため、 D は Apparent diffusion coefficient (ADC) と呼ばれる。生体組織の ADC は細胞形状の非対称性のために異方性があるため異方性を考慮してテンソルで表される⁵⁾。2次元の場合は MPG を3方向に印加することによって拡散テンソルを求めることができる。例えば、xy 平面において、MPG を (1,0) 方向、(0,1) 方向、(1,1) 方向の3方向に印加した時に求まる拡散テンソル D は

$$D = \begin{pmatrix} D_{xx} & D_{xy} \\ D_{xy} & D_{yy} \end{pmatrix} \quad (2.2)$$

となる。ここで、拡散テンソルのそれぞれの成分は

$$D_{xx} = -1/b \ln(S_x/S_0), \quad (2.3)$$

$$D_{yy} = -1/b \ln(S_y/S_0), \quad (2.4)$$

$$D_{xy} = -1/b \ln(S_{xy}/S_0) - (D_{xx} + D_{yy})/2 \quad (2.5)$$

である。ここで、 S_x 、 S_y 、 S_{xy} はそれぞれ (1,0)、(0,1)、(1,1) 方向に MPG を印加した時の信号強度である。拡散テンソルを評価するために Mean Diffusivity (MD) と Fractional Anisotropy (FA) が用いられ、それぞれ

$$MD(D) = (\lambda_1 + \lambda_2)/2, \quad (2.6)$$

$$FA(D) = (\lambda_1 - \lambda_2) / (\lambda_1^2 + \lambda_2^2)^{1/2} \quad (2.7)$$

と表される。ここで λ_1 と λ_2 はそれぞれ拡散テンソル D の固有値である。 MD は異方性を考慮しない拡散そのものの速さの指標となり、 FA は拡散異方性の指標となる。

2.2 シミュレーション

2.2.1 差分法

差分法を用いて MPG による信号の減衰をシミュレーションした。基本となるのは次の3つの式である⁹⁾。ただし、これらは1次元の場合である。

・磁化

$$\mathbf{M}_i = M_i \exp(j\phi_i). \quad (2.8)$$

ここで、 $\mathbf{M}_i$ は格子点*i*における複素数で表された磁化、 M_i は $\mathbf{M}_i$ の絶対値、 ϕ_i は磁化の位相、 j は虚数単位を表す。

・差分拡散方程式

$$\frac{\mathbf{M}_i^{n+1} - \mathbf{M}_i^n}{\Delta t} = D \frac{\mathbf{M}_{i-1}^n - 2\mathbf{M}_i^n + \mathbf{M}_{i+1}^n}{(\Delta x)^2}. \quad (2.9)$$

ここで Δt 、 Δx はそれぞれ差分化された時間間隔、格子点間隔を表す。したがって時刻*t*、位置*x*はそれぞれ $t = n\Delta t$ 、 $x = i\Delta x$ と表される。

・1時刻ステップの間に MPG によって変化する位相

$$\Delta\phi_i = \gamma G(i - N/2)\Delta x \Delta t. \quad (2.10)$$

ここで、 γ 、 G 、 N はそれぞれ水素原子の磁気回転比、MPGの大きさ、全格子点数を表す。

式(2.9)を整理すると次の式が得られる。

$$\mathbf{M}_i^{n+1} = s\mathbf{M}_{i-1}^n + s\mathbf{M}_{i+1}^n + (1-2s)\mathbf{M}_i^n. \quad (2.11)$$

ここで $s = D\Delta t / \Delta x^2$ であり、格子点*i*にある粒子のうち隣の格子点に移動する粒子の割合を表している。時刻*n*において、位置*i*にある磁化の位相変化を式(2.10)を用いて求めて式(2.8)に代入することによって、位置*i*にある磁化 $\mathbf{M}_i^n$ が求まる。 $\mathbf{M}_{i-1}^n$ 、 $\mathbf{M}_{i+1}^n$ も同様に求めて式(2.11)に代入することによって時刻*n+1*における磁化が求まる。

本研究においては、式(2.8)、(2.10)、(2.11)を2次元に拡張した式を用いてシミュレーションを行った。

本研究のシミュレーションにおいてはT2緩和によるMR信号の減衰は計算していない。それは次のような理由による。まず、MR信号から計算される拡散係数は、MPGを印加した時のMR信号強度（すなわち拡散強調画像の信号強度）と、MPGを印加していない時のMR信号強度（すなわちT2強調画像の信号強度）の比から求められる。この時、T2緩和はMPGを印加している場合でもMPGを印加していない場合でも同様に起こるため、両者の信号強度の比を計算するとT2緩和の影響は相殺される。したがってT2緩和の影響は計算する必要がないことがわかる。また、同様の理由から、T2強調画像の信号は常に初期条件のまま一定として扱うことができる。したがって、T2強調画像と拡散強調画像の信号強度の初期条件（90度パルス印加直後の信号）をとともに1と仮定しているので、計算された拡散強調画像の信号強度がそのままT2強調画像の信号強度で割られた値と等しくなる。

つまり MPG を印加した時の信号のみ計算すればよい。

式(2.11)を用いて $n = 0, 1, 2, \dots, N$ ($N = TE / \Delta t$) の範囲で数値計算を行った。拡散テンソルの各成分は、式(2.3)から式(2.5)のように MPG を印加していない時の信号強度と MPG を印加した時の信号強度の比によって求まる。信号強度は磁化の絶対値の和に比例するため、信号強度の比は磁化の絶対値の和の比と等しくなる。したがって、MPG を印加していない時の磁化を全て1と設定しているので、式(2.11)によって計算された M_i^N の全格子点の平均値を式(2.3)から式(2.5)における信号強度の比として扱った。

なお、数値計算で用いた各パラメータは次の通りである。水素原子の磁気回転比 $\gamma = 2.675 \times 10^{-8} \text{ rad/s/T}$ 、真の拡散係数 $D = 1.95 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、MPGの強度 $g = 5 \times 10^{-2} \text{ T/m}$ 、 $\Delta t = 0.1 \times 10^{-3} \text{ s}$ 、 $\Delta x = \Delta y = 1 \times 10^{-3} \text{ mm}$ 、 $TE = 55 \text{ ms}$ 、1回の MPG の印加時間 $\Delta = 30 \text{ ms}$ 、1回目の MPG と2回目の MPG の間隔 $\delta = 15 \text{ ms}$ 。

2.2.2 カエル腓腹筋モデル

カエル腓腹筋のモデルを次のように設定した。

- ・無負荷の時、一本の筋繊維の断面は $50 \mu\text{m}$ 四方の正方形
- ・細胞内部には細胞内液のみが存在する。すなわち、細胞膜を通る液体の移動は考慮しない。
- ・筋肉の断面にこのモデルが一様に充填している。

これらの条件の下、断面積が等しいまま細胞の縦横比が変化した場合 (Fig. 2.1) と、縦横比が等しいまま断面積が変化した場合 (Fig. 2.2) の2通りについてシミュレーションを行った。それぞれの変化は次のようにした。なお、ひずみは無負荷の状態 ($50 \mu\text{m}$ 四方の正方形) を基準として計算された。

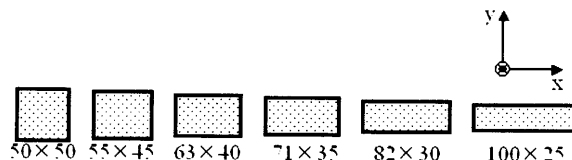


Fig. 2.1 Cell-models when aspect ratio of cells changed (unit: μm).

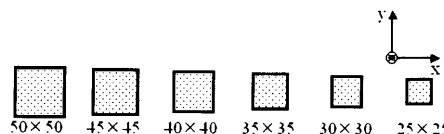


Fig. 2.2 Cell-models when cross-sectional area of cells changed (unit: μm).

2.3 動物実験

測定は主磁場 4.7 T、ボア内径 33 cm の UNITY INOVA MR imaging spectrometer (Varian Associates Inc.)で行った。拡散強調画像はスピンエコー法に加えて MPG を印加することによって撮像した。撮像条件はシミュレーションと一致させた。(TR/TE = 2000/55ms, b = 1006 s/mm² ($\Delta = 30 \text{ ms}$, $\delta = 15 \text{ ms}$, $g = 5 \times 10^{-2} \text{ T/m}$), スライス厚: 5 mm, ピクセル幅: 1 mm.)

カエル腓腹筋を取り出してリンゲル液に浸した後、撮像中はリンゲル液の蒸発を防ぐために腓腹筋をラップで包んだ。2枚

の平板とそれらの平板にネジを通し、ネジを締めることによって平板の間に挟んだ試料を圧縮することができる。腓腹筋をこれらの平板の間に挟み、圧縮していない時と圧縮した時のそれぞれについて T2 強調画像と拡散強調画像を撮像した。撮像したのは腓腹筋の軸と垂直な断面である。運動検出傾斜磁場 (Motion Probing Gradient: MPG) は $b=1000 \text{ s/mm}^2$ とし、断面を xy 平面として (1,0) 方向, (0,1) 方向, (1,1) 方向の 3 方向に印加した。圧縮の方向は x 方向で、この圧縮によって腓腹筋の x 方向の幅は 15 mm から 6 mm に減少し、 y 方向の幅は 11 mm から 19 mm に増加した。

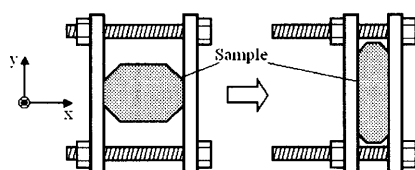


Fig. 2.3 Samples were compressed by two plane plates using screws on the plates.

3. 結果

3. 1 シミュレーション

3. 1. 1 断面積が等しいまま縦横比が変化した場合

図 3.1 に縦横比が変化した場合のシミュレーション結果を示す。細胞を y 方向に圧縮していく過程を考えると、図 3.1 から D_{xx} (x 方向の ADC) が増加し D_{yy} (y 方向の ADC) は減少することがわかる。この時 D_{xx} と D_{yy} の平均である MD はあまり変化せず、拡散異方性の指標である FA は増加する。また、細胞を x 方向に圧縮していく過程を考えると、 D_{xx} が減少し、 D_{yy} は増加することが推測される。

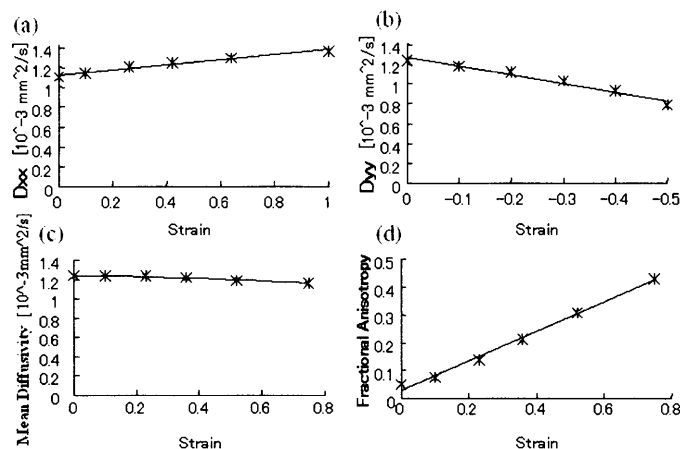


Fig. 3.1 Result of simulation: relationship between strain and apparent diffusion coefficient (ADC) when aspect ratio of cells changed. (a) Change of D_{xx} (ADC in x direction). (b) Change of D_{yy} (ADC in y direction). (c) Change of mean diffusivity. (d) Change of fractional anisotropy.

3. 1. 2 縦横比が等しいまま断面積が減少した場合

図 3.2 に断面積が変化した場合のシミュレーション結果を示す。断面積が減少した場合、 D_{xx} と D_{yy} が同様に減少し、それによって MD も減少した。一方、 D_{xx} , D_{yy} とともに同じ割合で減少したため FA は変化しなかった。

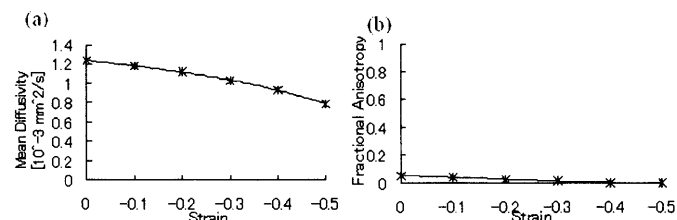


Fig. 3.2 Result of simulation: relationship between strain and apparent diffusion coefficient when cross-sectional area of cells changed. (a) Change of mean diffusivity. (b) Change of fractional anisotropy.

3. 2 動物実験

図 3.3 に圧縮する前と圧縮中の ADC の分布を示す。図 3.3(a) の、 x 方向に圧縮した時の D_{xx} と D_{yy} を見ると、 D_{xx} が減少していることに対して D_{yy} はほとんど変化がないことがわかった。また、 MD , FA は減少した。

4. 考察

今回の研究結果から、MRI を用いて生体内のひずみの推定が可能であることが示唆される。

4. 1 シミュレーション

4. 1. 1 断面積が等しいまま縦横比が変化した場合

細胞を圧縮すると、圧縮方向の細胞内領域が狭くなり、圧縮方向に対して垂直な方向の領域は広くなる。したがって、圧縮方向の拡散に対する制限は大きくなるために圧縮方向の ADC は減少し、圧縮方向に対して垂直な方向の拡散の制限は小さくなるため圧縮方向に対して垂直な方向の ADC は増加する。それに伴って MD も変化することになる。 FA は、シミュレーションのようにひずみがない場合を正方形としてひずみが生じた状態を長方形とした場合は増加するが、逆に元々長方形の状態にあったものがひずみによって正方形に近づくならばひずみによって FA は減少することになる。より一般化すると、構造の異方性が増加すれば FA も増加し、構造の異方性が減少すれば FA も減少することになる。

4. 1. 2 縦横比が等しいまま断面積が減少した場合

この場合、 x 方向の領域も y 方向の領域も狭くなるため、 D_{xx} も D_{yy} も減少することになる。したがって、それらの平均である MD は減少する。また、圧縮によって x 方向、 y 方向とも等比率で領域が狭くなったため、異方性に変化はなく、 FA は変化しない。

ここで、断面積が変化することの定性的な意味について考える

ことにする。圧縮によって細胞の体積が変化しないと仮定すると、 xy 平面上で断面積が減少した場合、3 次元的には細胞の体積が減少するのではなく z 方向に細胞が伸展したという解釈をすることができる。したがって z 方向の ADC も考慮すると、 z 方向の ADC が増加することによって D_{yy} の増加は少なくなると考えられる。ただし、これは細胞膜の透過性を無視しているためであり、細胞膜を透過する液体がある場合には必ずしも z 方向に伸展するとは限らない。膜の透過性も考慮する場合は 3 次元モデルのシミュレーションが要求される。

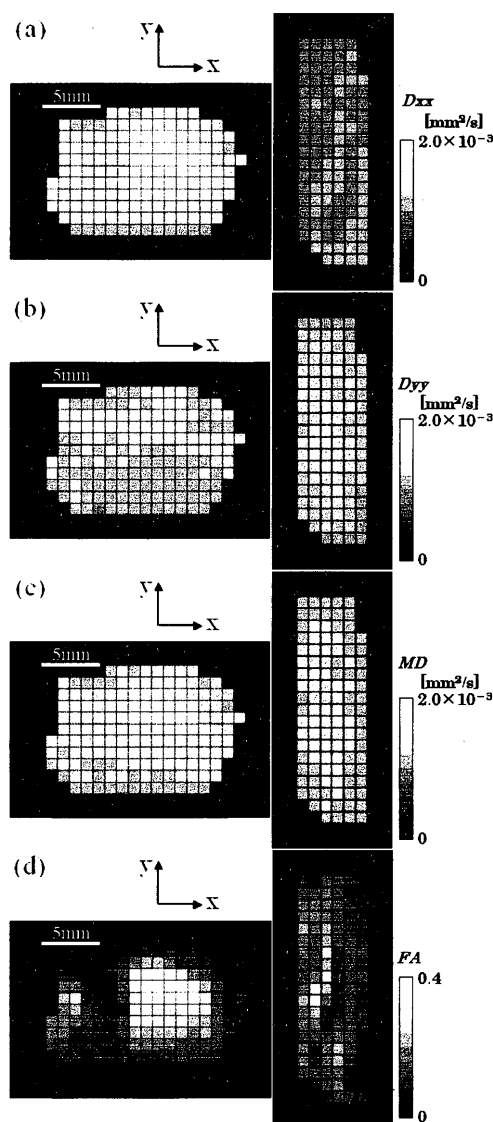


Fig. 3.3 Result of animal experiment: change of ADC when frog gastrocnemius was compressed in x direction. (a) Change of D_{xx} (ADC in x direction). (b) Change of D_{yy} (ADC in y direction) (c) Change of mean diffusivity. (d) Change of fractional anisotropy. The left figure: without compression, and the right figure: with compression.

4. 2 動物実験

まず、圧縮前と圧縮中の断面積を比較すると、 156 mm^2 から 108 mm^2 に減少している。したがってこの圧縮によって縦横比が変化し、断面積は減少していることがわかる。 x 方向に圧縮した時の D_{xx} と D_{yy} の平均値を比較すると、 D_{xx} は $1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ から $1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ まで減少し、 D_{yy} は $1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ のまま変化がなかった。 D_{xx} の減少は x 方向の領域が小さくなったために拡散がより制限されて ADC も減少したと考えられる。これはシミュレーションと一致した。一方、 D_{yy} の変化がほとんどない理由は前述の通り、断面積が減少しているために z 方向の ADC が増加したためだと考えられる。 D_{xx} が減少し、 D_{yy} が変化しなかったため、両者の平均値である MD は $1.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ から $1.09 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ まで減少した。

また、圧縮前と圧縮中の D_{xx} と D_{yy} をそれぞれ比較すると、圧縮前は D_{xx} ($1.38 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) の方が D_{yy} ($1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) よりも大きかったが、圧縮中は D_{xx} ($1.00 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) が D_{yy} ($1.19 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) より小さくなっていった。このことから、この圧縮によって筋繊維ははじめ x 方向に伸びていた状態から縦横比が等しいかわずかに y 方向に伸びている状態へ変形したことがわかる。つまり、一部の場所では「楕円から円への変形」をしたことがわかる。したがって一部の場所では構造の異方性は低下しているため FA は減少した（全体の平均は 0.15 から 0.14 ）と考えられる。

このように、ひずみによって ADC が変化するため、逆に ADC の変化からひずみを知ることができる可能性があると考えられる。今回の実験のように、 D_{xx} が減少、 MD が減少、 FA が減少した場合、 x 方向に圧縮されており、断面積は小さくなり、楕円状から円状に近づいたことがわかる。

4. 3 定量化のための課題

シミュレーションと動物実験においてひずみと ADC の変化の定性的な関係は一致した。今後ひずみと ADC の関係を定量化することによって MRI によるひずみの測定が可能となる。

MRI によってひずみを推定するためには拡散テンソルの変化とひずみテンソルを一対一に対応させる必要がある。本研究のシミュレーションにおける仮定（細胞の形状が長方形、細胞膜の透過性は無視、細胞内部の拡散係数が既知、細胞の回転は無視）であれば、拡散テンソルの変化からひずみテンソルを一意に決定することはできる。また、細胞の形状が楕円であっても同様にひずみテンソルを一意に決定することは可能である。

しかし、一般にひずみテンソルを一意に決定するためには、まず任意の形状の細胞で変形の前後の形状を推定する必要があり、さらに回転とひずみを区別するために変形による細胞の変位を知る必要がある。任意の形状の細胞で変形前後の形状をシミュレーションによって推定するためには MPG を印加する方向を現在の 3 方向からさらに増やすことが必要である。また、膜の透過性や細胞内外の空間における ADC の計算も要求される。また、変形による細胞の変位を調べるためには本研究とは別の手法を用いることが要求される。

5. まとめ

本研究では, MRI によるひずみ推定の可能性を検討するために, シミュレーションと動物実験の両方向からひずみと ADC の関係を調べた. その結果, 細胞に外力が加わった時, 圧縮方向の ADC が減少することが確かめられた. また, シミュレーションと動物実験を比較したところ, 両者の結果は定性的には一致した. ひずみと ADC の関係を定量化すれば, MRI を用いて ADC を測定することによって生体内部のひずみを非侵襲的に測定することができると言える.

謝辞 本研究は, 文部科学省科学研究費補助金特別推進研究 (No. 12002002) の援助によった.

文 献

- 1) Chamay A and Tschantz P. Mechanical influences in bone

remodeling. Experimental research on Wolff's law. *J. Biomech.* 1972; 5(2): 173-180

- 2) Akimoto S, Mitsumata M, Sasaguri T, and Yoshida Y. Laminar shear stress inhibits vascular endothelial cell proliferation by inducing cyclin-dependent kinase inhibitor p21(Sdi1/Cip1/Waf1). *Circ. Res.* 2000 Feb 4; 86(2): 185-90.

- 3) Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin-echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J. Chem. Phys.* 1965; 42: 288-292.

- 4) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, and Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology* 1986; 161: 401-407.

- 5) Basser PJ, and Pierpaoli C. A simplified method to measure the diffusion tensor from seven MR images. *Magn. Reson. Med.* 1998; 39: 928-934.

- 6) Chih-Liang Chin. Biexponential diffusion attenuation in the rat spinal cord: computer simulations based on anatomic images of axonal architecture. *Magn. Reson. Med.* 2002; 47: 455-460.

2003 年 10 月 30 日受理, 2004 年 1 月 15 日採録