

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 特許公報(B2)

(11) 特許番号

特許第6328624号
(P6328624)

(45) 発行日 平成30年5月23日(2018.5.23)

(24) 登録日 平成30年4月27日(2018.4.27)

(51) Int.Cl.

A61B 5/055 (2006.01)
A61B 5/05 (2006.01)

F 1

A 6 1 B 5/05 3 8 2
A 6 1 B 5/05 Z D M

請求項の数 10 (全 23 頁)

(21) 出願番号 特願2015-520119 (P2015-520119)
 (86) (22) 出願日 平成25年6月24日 (2013.6.24)
 (65) 公表番号 特表2015-521891 (P2015-521891A)
 (43) 公表日 平成27年8月3日 (2015.8.3)
 (86) 國際出願番号 PCT/SE2013/050755
 (87) 國際公開番号 WO2014/003643
 (87) 國際公開日 平成26年1月3日 (2014.1.3)
 審査請求日 平成28年5月25日 (2016.5.25)
 (31) 優先権主張番号 1250736-4
 (32) 優先日 平成24年6月29日 (2012.6.29)
 (33) 優先権主張国 スウェーデン(SE)
 (31) 優先権主張番号 61/665,998
 (32) 優先日 平成24年6月29日 (2012.6.29)
 (33) 優先権主張国 米国(US)

(73) 特許権者 511278420
 セエーアール ディベロップメント アク
 チエボラグ
 C R D E V E L O P M E N T A B
 スウェーデン王国 エスー 2 2 1 0 0
 ルンド ボックス 1 2 4
 (74) 代理人 100081961
 弁理士 木内 光春
 (72) 発明者 トップゴード ダニエル
 スウェーデン王国 2 2 2 3 7 ルンド
 ヴェーストラ スターフーンストリイエッ
 ト 1 2

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】組織微小毛細血管網中の水の相対量の定量化

(57) 【特許請求の範囲】

【請求項 1】

磁気共鳴(MR)画像化のための方法であって、
 拡散による信号減衰は引き起こすが、流れによる信号減衰は引き起こさないRF/傾斜
 パルスシーケンスに起因する異なるモーション強調を用いて少なくとも2つのMR画像を
 流れ補正されたデータとして取得すること、

拡散および流れによる信号減衰を引き起こすRF/傾斜パルスシーケンスに起因する異
 なるモーション強調を用いて少なくとも2つのMR画像を補正されていないデータとして
 取得すること、

各前記流れ補正されたデータおよび各前記補正されていないデータに対して、モデルフ
 ィットを実行することであって、各前記モデルフィットの調整可能なモデルパラメータの
 うちの少なくとも1つのパラメータが両方のデータセットで同じになるように制約したモ
 デルフィットを実行すること、

イントラボクセル・インコヒーレント・モーション(IVIM)効果の少なくとも1つ
 のパラメータを前記モデルフィットから抽出することによって、微視的な流れに関する定
 量的情報を得ること

を含む方法。

【請求項 2】

前記流れ補正されたデータおよび前記補正されていないデータに基づいて、擬似拡散係
 数D*に対する拡散の影響と灌流の影響が別々に解析される、請求項1記載の方法。

10

20

【請求項 3】

拡散強調 b および速度分散強調 g が、拡散 - 灌流相關実験を実行する手段として、前記流れ補正されたデータおよび前記補正されていないデータを取得する間に、互いに独立して調整される方法であって、

速度分散強調は

【数 3 9】

$$\alpha = \gamma \int_0^{t_E} G(t') t' dt' = - \int_0^{t_E} q(t') dt' \quad (8) \quad 10$$

であり、 γ は核磁気回転比、 $G(t)$ は磁場傾斜、 t_E はエコー時間、 $q(t)$ はディフェージング因子である、請求項 1 または 2 のいずれかに記載の方法。

【請求項 4】

全信号減衰に対する拡散の寄与と速度分散の寄与を分離することによって速度分散を定量化するように、拡散強調 b および速度分散強調 g が、互いに独立して調整される、請求項 3 に記載の方法。

【請求項 5】

1つまたは複数の拡散成分または速度分散成分が存在するときに、拡散係数と速度分散の間の相関の測定が、速度分散成分と対応する拡散成分とを関連づけることを可能にする、請求項 3 または 4 に記載の方法。 20

【請求項 6】

流れによる前記信号減衰を最小化するために、前記流れ補正されたデータが、流れ補正された 2 重パルス傾斜スピン - エコーである n - P G S E の繰返しまたは振動傾斜シーケンスを用いて記録される、請求項 1 から 5 のいずれかに記載の方法。

【請求項 7】

所与のエコー時間の間、流れによる前記信号減衰を最大化するために、補正されていないデータが、 $\Delta_s > \delta_s$ である、単一パルス傾斜スピン - エコーである単一 P G S E を用いて記録される方法であって、 30

Δ_s は持続期間、 δ_s はパルスの立ち上がりエッジ間の間隔である、請求項 1 から 6 のいずれかに記載の方法。

【請求項 8】

D、 D_f および f が両方のデータセットで同じであるとの制約下で、流れ補正された 2 重パルス傾斜スピン - エコーである n - P G S E データの繰返しに対する回帰式

【数 4 0】

$$I(q_n, \Delta_n, \delta_n) = I_{0n} \left[(1-f) e^{-nq_n^2(\Delta_n - \delta_n/3)D} + fe^{-nq_n^2(\Delta_n - \delta_n/3)D_f} \right] \quad 40$$

および補正されていない単一パルス傾斜スピン - エコーである単一 P G S E データに対する回帰式

【数 4 1】

$$I(q_s, \Delta_s, \delta_s) = I_{0s} \left[(1-f) e^{-q_s^2(\Delta_s - \delta_s/3)D} + fe^{-q_s^2(\Delta_s - \delta_s/3)D_f} e^{-q_s^2 \Delta_s^2 v_d^2} \right]$$

を求めるこことによって、画像強度が解析される方法であって、

q_n 、 Δ_n 、 δ_n はそれぞれ n - P G S E におけるディフェージング因子、パルスの立 50

ち上がりエッジ間の間隔、持続期間を表し、 q_s 、 Δ_s 、 δ_s はそれぞれ単一P G S Eにおけるディフェージング因子、パルスの立ち上がりエッジ間の間隔、持続期間を表し、 f は還流割合、 D および D_f は拡散係数、 I_{n_0} および I_{s_0} はスピン-エコー強度、 v_d は速度分散である、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

【請求項9】

D および f または I_0 が両方のデータセットで同じであるとの制約下で、流れ補正された2重パルス傾斜スピン-エコーであるn-P G S Eデータの繰返しに対する回帰式

【数42】

$$I(q_n, \Delta_n, \delta_n) = I_0 e^{-nq_n^2(\Delta_n - \delta_n/3)D} \quad 10$$

および補正されていない単一パルス傾斜スピン-エコーである単一P G S Eデータに対する回帰式

【数43】

$$I(q_s, \Delta_s, \delta_s) = I_0 \left[(1-f) e^{-q_s^2(\Delta_s - \delta_s/3)D} + f e^{-q_s^2(\Delta_s - \delta_s/3)D} e^{-q_s^2 \Delta_s^2 v_d^2} \right] \quad 20$$

を求めることによって、画像強度が解析される方法であって、

q_n 、 Δ_n 、 δ_n はそれぞれn-P G S Eにおけるディフェージング因子、パルスの立ち上がりエッジ間の間隔、持続期間を表し、 q_s 、 Δ_s 、 δ_s はそれぞれ単一P G S Eにおけるディフェージング因子、パルスの立ち上がりエッジ間の間隔、持続期間を表し、 f は還流割合、 D および D_f は拡散係数、 I_0 はスピン-エコー強度、 v_d は速度分散である、請求項1から7のいずれかに記載の方法。

【請求項10】

M R 画像コントラストを生み出すために、 v_d^2 、

【数44】

$$\sqrt{v_d^2} \quad 30$$

、 D 、 D_f および f のうちのいずれか1つが使用される、請求項8または9に記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【技術分野】

【0001】

本発明は、可変の速度補正(velocity compensation)の量(以後、可変の速度補正量)を用いて記録された拡散強調(diffusion-weighted)磁気共鳴(MR)画像を解析して、組織微小血管系を流れる血液の量および速度を定量化する方法に関する。 40

【背景技術】

【0002】

分子拡散、および灌流(perfusion)、すなわち方向が無秩序な毛細血管網を流れる血液、とともに、拡散強調MR画像化において信号強度を減衰させる。この効果は、「イントラボクセル・インコヒーレント・モーション」(intravoxel incoherent motion: IVIM)として知られている。Le Bihan(参考文献1)の研究を嚆矢として、流水の擬似拡散係数(pseudo-diffusivity) 50

on coefficient) D^* 、灌流割合 (perfusion fraction) f 、ならびに流動していない細胞外水および細胞内水の拡散係数 D が、拡散強調変数 b の関数として記録された拡散強調MR画像の双指数解析 (biexponential analysis) によって推定されている。最近、このような解析が乳癌 (参考文献 2) および肝硬変 (参考文献 3) に応用され、微小血管系内の血流が変化する病的状態を診断するのに、灌流パラメータ (D^* および f) が有用であることがあることが示された。 f の値は、脳における 4 % から脾臓における 25 % までの範囲にある (参考文献 4)。この解析は、雑音の多い多指數 (multi-exponential) 信号減衰データの中から似た減衰定数 (decay constant) を有する指數成分を抽出するというよく知られた課題によって妨げられる (参考文献 5)。拡散時間に依存しない D と拡散時間にほぼ比例する D^* との間の十分な差を得るため、しばしば、長いエコー時間、例えば 100 ミリ秒での拡散強調、したがって追加の信号低減および核スピン - スピン緩和による雑音の影響につながる拡散強調が実行される。

【0003】

一定の速度で流れているスピンの位相シフトが再集束する拡散強調傾斜変調 (gradient modulation) スキームを使用することによって、灌流に起因する信号減衰を部分的に除去することができる (参考文献 6~8)。流れ補正された画像 (flow-compensated image) と補正されていない (non-compensated) 画像の差をとることによって得られた画像は、毛細血管密度に関する情報をもたらす (参考文献 6、7)。残念なことに、この画像の信号対雑音比 (SNR) は通常あまりに低く、そのため、差分画像に基づく解析法を使用して、病的に引き起こされた血管内割合 (intravascular fraction) の変化を正確に定量化することはできない。

【0004】

信号の取得および解析のための既存のプロトコル (信号対 b (signal vs. b) データに対する双指数フィット (fit)、または流れ補正されたデータと補正されていないデータの差分画像) の雑音に対する過度に高い感度が、現在までのところ、潜在的に情報に富む灌流パラメータの広範な臨床利用を妨げている。以上のことを考慮すれば、既存の方法を用いて可能な正確さおよび雑音に対する感度よりも高い正確さおよび低い感度でこれらのパラメータを得る手段を持つことが望ましいであろう。

【0005】

米国特許第 7336072 号には、MRIにおいて巨視的な流れを可視化する方法が提示されている。この方法は、流れ補正された / 補正されていないシーケンスによって得られたデータの解析を提供する。信号の位相には、巨視的な流れについての情報 (速度) が含まれており、この情報は、米国特許第 7336072 号に開示された方法によって抽出される。この信号位相情報に基づいて、巨視的な流れを可視化するように、ファイルされた速度が構築される。米国特許第 7336072 号には、例えば色分けされたマップ (color coded map) またはベクトル場を使用する、異なる可視化法が提示されている。流れ画像データを包括的に読み取るために、解剖学的画像上に速度場が重ねられる。流れおよび静止した組織を含む領域を識別するため、流れ補正されたシーケンスおよび補正されていないシーケンスによって取得された信号の大きさ (magnitude) が差し引かれる。

【発明の概要】

【発明が解決しようとする課題】

【0006】

本発明は、上述の課題を解決するデータ分析法および対応する画像取得プロトコルに関する。本発明は、可変の流れ補正の程度 (以後、可変の流れ補正度) を用いた実験からのデータに基づいて、擬似拡散係数に対する拡散の影響と灌流の影響を別々に解析することを可能にする。流れ補正度を変化させることによって、分散流 (dispersed flow) のよりロバスト (robust) な定量化が可能になる。

10

20

30

40

50

【課題を解決するための手段】**【0007】**

本発明の一態様によれば、磁気共鳴(MR)画像化のための方法であって、

拡散による信号減衰は引き起こすが、流れによる信号減衰は引き起こさないRF/傾斜パルスシーケンスに起因する異なるモーション(motion)強調を用いて少なくとも2つのMR画像(流れ補正されたデータ)を取得すること、

拡散および流れによる信号減衰を引き起こすRF/傾斜パルスシーケンスに起因する異なるモーション強調を用いて少なくとも2つのMR画像(補正されていないデータ)を取得すること、

前記流れ補正されたデータおよび前記補正されていないデータに対して、調整可能なパラメータのうちの少なくとも1つのパラメータが両方のデータセットで同じになるように制約したモデルフィットを実行すること、

イントラボクセル・インコヒーレント・モーション(IVIM)効果の少なくとも1つのパラメータをモデルフィットから抽出することによって、微視的な流れに関する定量的情報を得ること

を含む方法が提供される。

【0008】

当然のことだが、少なくとも1つのパラメータを抽出することを、イントラボクセル・インコヒーレント・モーション(IVIM)効果のいくつかのパラメータを抽出することに関係づけることができるなどを述べておく。さらに、特定の1つの実施形態によれば、この抽出は、イントラボクセル・インコヒーレント・モーション(IVIM)に起因する微小毛細血管水の割合および速度分散(velocity dispersion)または擬似拡散値についての情報を、モデルフィットが実行されたデータセットから抽出することに関係する。

【0009】

米国特許第7336072号に開示された方法と比較したときに、本発明に基づくこの方法も、流れ補正されたシーケンスおよび補正されていないシーケンスによって取得されたデータの解析に基づく。しかしながら、この解析法は、イントラボクセル・インコヒーレント・モーション効果(IVIM効果)を定量化することを目標とする。本発明に基づくこの方法の目標は、確立されたアプローチ、すなわち減衰データの双指数セグメント化(segmented)フィットに比べて高い精度および高い正確さで、組織微小毛細血管網中の水の相対量を定量化することにある。この方法はさらに、微小毛細血管網中の速度分散の定量化を可能にする。対照的に、米国特許第7336072号に開示された方法は、巨視的な流れの速度の定量化を目標としている。さらに、本発明に基づくこの解析は信号の大きさデータに基づき、米国特許第7336072号の方法によって抽出されるファイルされた巨視的な速度は、信号の位相データに基づく。本発明に基づくこの方法は、流れ補正されたデータおよび補正されていないデータの制約条件の付いたフィットに基づく。このようなデータフィッティング(data fitting)法は米国特許第7336072号には示されていない。以上のことから分かるように、本出願の請求項1に開示された本発明に基づく方法は、米国特許第7336072号に開示された方法とは大きく異なる。

【0010】

前述のとおり、本発明によれば、可変の流れ補正度を用いた実験からのデータに基づいて、擬似拡散係数に対する拡散の影響と灌流の影響を別々に解析することができる。特別なケースとして、流れ補正された実験および補正されていない実験からのデータが考慮される。従来の方法に比べて向上した正確さおよび精度で流れを定量化するため、本発明の発明者は、可変の流れ補正度を用いた新規の拡散・灌流実験、および流れ補正されたデータと補正されていないデータの新規の結合解析(joint analysis)を提案する。

【0011】

10

20

30

40

50

変数 b および ν_d^2 における信号減衰データ E (b, ν_d^2) に対する後に示す回帰式(18)を求めるこことによって、確率分布

【数1】

$$P(D, \nu_d^2)$$

についての情報を得ることができる。

【0012】

10

拡散強調 b および速度分散強調 ν_d^2 の独立調整を可能にするパルスシーケンスを使用し、擬似拡散係数 D^* によって特徴づけられる全信号減衰に対する拡散の寄与と速度分散の寄与を分離することによって、速度分散を定量化することができる。実験パラメータ b および ν_d^2 を独立して調整することができる拡散・灌流相関実験 (D-P) では、1つまたは複数の拡散成分または速度分散成分が系中に存在するときに、拡散係数と速度分散の間の相関の測定が、速度分散成分と対応する拡散成分とを関連づけることを可能にする。

【0013】

流れ補正された傾斜変調スキームと補正されていない傾斜変調スキームの両方によって取得された信号減衰データの結合双指数解析は、微小毛細血管網を流れる水の2乗平均平方根 (root-mean-square) 流速 v および部分分布 (fractional population) f 、ならびに周囲組織の「静止した」水の拡散係数 D の推定値を与える。流れ補正されたスキームおよび補正されていないスキームはそれぞれ、ハードウェア性能および核緩和時間に関する与えられた制約条件で、流れに対する非感受性および感受性が最大になるように最適化される。

20

【発明の効果】

【0014】

本発明の他の特定の実施形態は、以下の説明および特許請求の範囲に示されている。本発明は、可能な多くの応用領域を有する。例えば、得られた微視的な流れに関する定量的情報を使用して病気を診断することができる。血液量割合 (blood volume fraction) および / または微小血管流速などの腫瘍血管特性を、例えばパラメータ CBV (cerebral blood volume (脳血液量)) および / または CBF (cerebral blood flow (脳血液流量)) を使用することによって診断する方法としても使用可能である。診断する適応症の例は乳癌または肝硬変である。

30

【図面の簡単な説明】

【0015】

【図1】式(19)（下記参照）によって記述された2つの信号寄与を有する例について、確率分布

【数2】

40

$$P(D, \nu_d^2)$$

を概略的に示す図である。

【図2】モーション強調核磁気共鳴 (NMR) または磁気共鳴画像化 (MRI) のためのパルスシーケンスの略図である。

【図3】モーション強調核磁気共鳴 (NMR) または磁気共鳴画像化 (MRI) のためのパルスシーケンスの略図である。

【図4】モーション強調核磁気共鳴 (NMR) または磁気共鳴画像化 (MRI) のため的一般的に知られているパルスシーケンスを示す図である。

50

【図5】流れ補正されたパルスシーケンスおよび補正されていないパルスシーケンスに対するシミュレーションされたデータを示す図である。

【図6】従来のプロトコル（「標準」および「セグメント化」）を用いて定量化された灌流割合 f 、ならびに本発明に従って定量化された灌流割合 f の正確さおよび精度を示す図である。

【発明を実施するための形態】

【0016】

組織中の血液の灌流は重要な生理的パラメータである。血管血流量および流速は、腫瘍診断および治療における指示パラメータとして十分に確立されている。多くの努力にも関わらず、灌流を調査する非侵襲性の方法は、常磁性造影剤に基づくMRI法または例えば放射性トレーサを使用する方法のような臨床的に有益だが侵襲性の方法に比べて、進歩が非常にゆっくりである（参考文献9）。拡散ベースの非侵襲性の方法は非常に有望だが、雑音に対するその過度に高い感度のため、現在までのところ、日常的な臨床診療において妥当であると立証されるには至っていない。ランダムな方向に流れる流れの影響が信号減衰に寄与することは、通常の拡散実験で示されている（参考文献6～8）。その結果として、分子拡散の影響に重ね合わされ、その結果、双指数信号減衰を与える、ランダムな流れの影響を観察することができる（参考文献1）。「イントラボクセル・インコヒーレント・モーション」（IVIM）として知られるこの効果は、灌流割合 f およびいわゆる擬似拡散係数 D^* に換算して定量化される。

【0017】

放射性トレーサの取込みまたは洗い流しに基づく従来の灌流測定は、脳血流量（CBF）および脳血流量（CBV）についての情報を提供する。IVIM効果による灌流割合 f はCBVパラメータに比例し、積 $f D^*$ は、CBFパラメータに比例する（参考文献10）。CBF/CBVとIVIMパラメータの間、すなわちCBF/CBVと f および D^* の間の正確な関係は、組織および微小循環特性に依存する。同様に、本発明に基づく新しい解析プロトコルによって得られるパラメータも、CBVおよびCBFに密接に関係する。IVIM解析に基づく拡散強調動脈スピニラベリング（arterial spin labeling）MRI技法を用いても、CBVおよびCBFパラメータのin vivo評価が可能であることが示されている（参考文献10、11）。上述のことに関して、本発明に基づく方法は、腫瘍系を評価することを対象とすることができる。したがって、本発明の特定の1つの実施形態によれば、定量的情報が、例えば少なくともパラメータCBV（脳血流量）および/またはCBF（脳血流量）からなる血流量割合および/または微小血管流速などの腫瘍血管特性に関係する。

【0018】

一方、流れ補正されたNMR拡散実験では、灌流による追加の減衰を回避することができ、これによって、潜在的に、流れの影響と拡散の影響を分離することができる（参考文献7）。流れ補正されたPGSE-NMR技法と補正されていないPGSE-NMR技法の組合せを使用して、時間的相関および空間的相関に関する分散流の基本的な記述を表す非局所的分散テンソルについての情報を抽出することができる（参考文献12）。組織中では、擬似拡散係数が、正規の拡散係数よりも1桁大きいが、観察可能な信号に対する灌流の寄与は小さな割合（約10%）でしかなく、したがって灌流を確實に検出することは非常に難しい。緩和効果を考慮した拡散強調MRIでのIVIM効果の解析によれば、臍臓における灌流割合は約25%、脳における灌流割合はわずか約4%である。モンテカルロ誤差解析によれば、灌流割合の正確な推定のためには大きな信号対雑音比が必要である（参考文献13）。この限界にもかかわらず、拡散ベースの灌流検出は、さまざまな生理状態および病的状態において血流量および毛細血管量の寄与を非侵襲的に分離することができるため、魅力的である。

【0019】

時間変位相関に関して、動力学の極端な2つのケース、すなわち無相関の拡散モーションとコヒーレント（coherent）な流れを識別することができる。不均質な磁場中

10

20

30

40

50

における共振周波数の空間的変動のため、観察可能なNMR信号は、NMR実験の時間スケール上で、モーションの平均特性についての情報を伝達する。スピニエコー実験では、エコー減衰が拡散係数に比例し、信号位相が平均流速に比例する。流れ補正されたNMR拡散実験は、流れによる位相シフトを排除するように設計される。いくつかのケースでは、核のいくつかの部分集合の動的特性がNMR信号に影響を及ぼす。このようなケースは例えば、例えば分子種が異なるために拡散特性が異なる核を調査する場合、または、NMR実験の間、調査対象の試料体積内の形態学的に異なる複数の環境内に核が隔離されているときに生じる。組織中の細胞外水および細胞内水による2成分拡散は、後者のケースのよく知られた例である。一定であるが多様な速度を有する核のいくつかの部分集合が共存する分散流は、いくつかの部分集合の寄与のさらに別の例である。これらの寄与の速度が、実験の時間スケール上で一定であるとしても、それらの位相寄与は、速度分散のために非コヒーレントとなり、流れ補正をしない実験に追加の減衰因子を持ち込むであろう。これはIVIMモデルとして知られており、このモデルは、双指数スピニエコー減衰を、灌流のない静止した組織の拡散係数に換算して、擬似拡散係数 D^* として定量化される流れ(灌流)による追加の減衰として記述する。可変の流れ補正度を用いた実験からのデータに基づいて、擬似拡散係数に対する拡散の影響と灌流の影響を別々に解析することができる。流れ補正度を変化させることによって、分散流のよりロバストな定量化が可能になる。特別なケースとして、流れ補正された実験および補正されていない実験からのデータが考慮される。従来の方法に比べて向上した正確さおよび精度で流れを定量化するため、本発明の発明者は、可変の流れ補正度を用いた新規の拡散・灌流実験(D-P実験)、および流れ補正されたデータと補正されていないデータの新規の結合解析を提案する。

【0020】

理想的に均質の磁場中では、スピニエコーはコヒーレントであり、磁化は、ラーモラ振動数 $\omega_0 = \gamma B_0$ で回転している。この式で、 γ は、核磁気回転比(nuclear gyromagnetic ratio)、 B_0 は磁場強度である。平均磁場 B_0 によって定義される回転座標(rotating frame)では、観察可能なNMR信号が、スピニエコー平均(spin ensemble average)

$$S(t) = S_0 e^{-i\omega_0 t} \quad (1)$$

によって与えられる。上式で、 S_0 は、緩和および初期スピニエコー分布の影響を含む励起後の信号の大きさであり、 $i\omega_0 t$ は、変化する磁場傾斜 $G(t)$ と、その傾斜に沿った相対スピニエコー変位 $z(t)$ とによって、

【数3】

$$\varphi(t) = -\gamma \int_0^t G(t') z(t') dt' \quad (2)$$

として与えられる個々のスピニエコーの相対位相である。

【0021】

変位と速度は、

【数4】

$$z(t) = \int_0^t v(t') dt' \quad (3)$$

によって関係づけられることに留意されたい。

10

20

30

40

50

【0022】

ディフェージング因子 (d e p h a s i n g f a c t o r) $q(t)$ を、
【数5】

$$q(t) = \gamma \int_0^t G(t') dt' \quad (4)$$

10

として導入することによって、位相は、速度を用いて表現することができる。このディフェージング因子 $q(t)$ は、スピン - エコー時間 t_E にゼロになる。すなわち $q(t_E) = 0$ である。

【0023】

したがって、スピン - エコー時間 t_E に、式2の相対位相は、
【数6】

$$\varphi(t_E) = \int_0^{t_E} q(t) v(t) dt \quad (5)$$

20

によって与えられる。

【0024】

式1の指數の集合平均は、キュムラント級数 (c u m u l a n t s e r i e s) について平均の指數として表現することができる（参考文献14）。ガウス近似では、すなわち2次よりも高い次数のキュムラント寄与を無視すると、スピン - エコー時間 t_E における観察可能な信号は、

【数7】

$$S(t_E) = \sum_k S_k e^{-i\phi_k(t_E) - \beta_k(t_E)} \quad (6)$$

30

によって与えられる。上式で、この和は、異なる重み S_k 、累積位相因子 ϕ_k および減衰因子 β_k を有する全ての部分集合寄与にまたがる。 S_k 係数においては緩和時間の可能な部分集合差が考慮されることに留意されたい。累積位相は、部分集合平均速度に比例し、

$$\phi_k(t_E) = v_k \quad (7)$$

【数8】

$$\alpha = \gamma \int_0^{t_E} G(t') t' dt' = - \int_0^{t_E} q(t') dt' \quad (8)$$

40

である。

【0025】

流れ補正されたシーケンスについては $= 0$ であることに留意されたい。一方で、減衰は、速度変動 $u_k = v_k - v_{k-1}$ によって与えられ、速度自己相関関数 ($v e l o c i$)

50

ty autocorrelation function(VACF)) $u_k(t_1) u_k(t_2)$ に関して、

【数9】

$$\beta_k = \frac{1}{2} \int_0^{t_E} dt_1 \int_0^{t_E} dt_2 q(t_1) \langle u_k(t_1) u_k(t_2) \rangle q(t_2) \quad (9)$$

として表現される。

10

【0026】

無相関の速度変動に関しては、VACFを、拡散係数 D_k を含むディラック(Dirac)のデルタ関数として、

$$u_k(t_1) u_k(t_2) = 2 D_k (t_2 - t_1) \quad (10)$$

と近似することができ、これは減衰

【数10】

$$\beta_k = D_k \int_0^{t_E} q(t)^2 dt = D_k b \quad (11)$$

20

を与えることに留意されたい。上式で b は拡散強調因子である。

【0027】

流れ分散の場合、異なる速度を有する式6の部分集合に対する平均算出は、追加の減衰項を与える。追加の信号減衰につながる分散流による位相コヒーレンス(coherence)損の程度は、流速に対する観察時間、およびその上で流速変化が起こる特性長さスケール l に依存する。実験時間中に、例えば位置 / モーションエンコーディング傾斜に対する流れの方向の変化によって、流速が変化する場合、位相コヒーレンスは失われ、それによって拡散に似た信号減衰が起こる。このような場合、速度 v を有する流れによる見掛けの拡散係数は、 $D_v = 1/v/6$ として近似することができる(参考文献1)。しかしながら、正味の流れ(net flow)の存在が、 > 0 のときに累積位相シフトを与える。ここで、異なる部分集合が、実験時間の間、一定だが異なる速度を有すると仮定する別の極端なケースを考える。このケースは、実験時間の間、血流の方向が変化しないような十分に長いまっすぐなセグメントからなる毛細血管網モデルに対応する(参考文献1の図3b参照)。

30

【0028】

共通の拡散係数 D を有する一組の部分集合に関して、式6は、

【数11】

$$S(t_E) = e^{-bD} \sum_k S_k e^{-i\alpha \langle v_k \rangle} = S_0 e^{-bD} \int_{-\infty}^{\infty} P_v e^{-i\alpha v} dv \quad (12)$$

40

と書くことができる。上式で、 $P(v)$ は、速度の確率密度である。関数 $p(v)$ は、組織中の流れに対応する異なる速度分散モデルを考慮することができる(参考文献1、6)。簡単にするために、幅 v^2 を有するガウス分布を仮定した場合、

【数12】

$$P_v = \frac{1}{\sqrt{2\pi} \langle v^2 \rangle} e^{-\frac{v^2}{2\langle v^2 \rangle}} \quad (13)$$

となり、その結果、式12は、

【数13】

10

$$S(t_E) = S_0 e^{-bD} e^{-\frac{1}{2}\alpha^2 \langle v^2 \rangle} \quad (14)$$

となる。

式14の全減衰因子はしばしば、擬似拡散係数 D^* に関して表現され、

$$S(t_E) = S_0 e^{-b D^*} \quad (15)$$

となる。

式(14)と式(15)の比較により、擬似拡散係数は、

【数14】

20

$$D^* = D + \frac{\alpha^2}{b} v_d^2 \quad (16)$$

として与えられる。

【0029】

比 α^2 / b は、傾斜パルスシーケンス設計に依存することに留意されたい。擬似拡散係数中に示される流れの影響を最大にするため、この比 α^2 / b を最大化するように、パルスシーケンスを設計することができる。式16では、速度分散の尺度として、 v_d^2 を導入した。 v_d^2 は、特定の速度分散モデルに依存して速度とともにスケーリングする。ガウス速度分布を仮定した場合、式13および後続の式14によれば、 v_d^2 は、

【数15】

30

$$v_d^2 = \frac{\langle v^2 \rangle}{2} \quad (17)$$

40

によって与えられる。

【0030】

v_d^2 と流れの実際の微視的特性との関係を反映する式17のスケーリング因子は複雑なことがある、本発明に基づく解析とは無関係であることに留意されたい。例えば、栓流および一様な角分布を有するまっすぐな毛細血管セグメントを仮定した場合、結果として生じるエコー - 減衰は、栓流速度の $\sin c$ 関数によって与えられ（参考文献6）、ガウス近似では、これが、 $1/2$ （式17参照）の代わりに $1/6$ のスケーリング因子を与え、 v_d^2 が、栓流速度の2乗を表す。

50

【0031】

式(14)は、単一のDおよび v_d^2 寄与を有するケースを記述する。系中に、より多くの拡散成分または速度分散成分が存在するとき、式(14)を、確率分布

【数16】

$$P(D, v_d^2)$$

のラプラス変換として一般化することができ、その場合、実験パラメータbおよび v_d^2 は、系パラメータDおよび v_d^2 に対して相互的(reciprocal)である。多成分系に対しては、正規化された信号減衰が、

【数17】

$$E(b, \alpha) = \frac{S(b, \alpha)}{S_0} = \int_0^\infty \int_0^\infty P(D, v_d^2) e^{-bD} e^{-\alpha^2 v_d^2} dD dv_d^2 \quad (18)$$

によって与えられる。

【0032】

この確率分布は正規化され、そのため、

【数18】

$$\int_0^\infty \int_0^\infty P(D, v_d^2) dD dv_d^2 = 1$$

である。

【数19】

$$P(D, v_d^2)$$

は、測定された信号強度E(b,)の逆ラプラス変換によって与えられる。異なる拡散成分(D)と速度分散成分(v_d^2)の間の相関は、

【数20】

$$P(D, v_d^2)$$

によって明らかにすることができる。変数bおよび v_d^2 における信号減衰データE(b,)に対する回帰式(18)を求ることによって、確率分布

【数21】

$$P(D, v_d^2)$$

についての情報を得ることができる。

10

20

30

40

50

【0033】

拡散強調 b および速度分散強調 の独立調整を可能にするパルスシーケンスを使用し、擬似拡散係数 D^* によって特徴づけられる全信号減衰に対する拡散の寄与と速度分散の寄与を分離することによって、速度分散を定量化することができる。実験パラメータ b および を独立して調整することができる拡散・灌流相関実験 (D-P) では、1つまたは複数の拡散成分または速度分散成分が系中に存在するときに、拡散係数と速度分散の間の相関の測定が、速度分散成分と対応する拡散成分とを関連づけることを可能にする。

【0034】

組織中には異なる信号寄与が存在する可能性があり、その一部は灌流と拡散の両方の影響を受け、一部は拡散の影響だけを受ける。例えば2つの信号寄与を考える。1つは、拡散係数 D_f と速度分散 v_d^2 の両方によって減衰が与えられる信号寄与、もう1つは、拡散係数 D だけによって減衰が与えられる信号寄与である。この場合、正規化された信号強度は、
10

【数22】

$$E(b, \alpha) = f e^{-bD_f} e^{-\alpha^2 v_d^2} + (1-f)e^{-bD} \quad (19)$$

によって与えられる。

ここで、 f は、灌流による寄与の割合である。式19によって要約されたこの例に対する確率分布
20

【数23】

$$P(D, v_d^2)$$

が図1に概略的に示されている。

【数24】

$$P(D, v_d^2)$$

30

等高線プロット上の座標 (D_f 、 v_d^2) のピークおよび (D , 0) のピークとして表された2つの寄与は、 v_d^2 に対して相互的な v_d^2 軸に沿ってのみ分解することができることに留意されたい。したがって、異なる拡散強調 b において を変更することは、速度分散成分を分解する手段、したがって速度分散成分と拡散成分を相関させる手段を提供する。2つの拡散成分および1つの速度分散成分によって系を記述することができる場合、信号減衰データに対する回帰式(19)を求めることによって、拡散係数 D および D_f 、速度分散 v_d^2 ならびに比 f を定量化することができる。

【0035】

40

いくつかのパルスシーケンスは、D-P実験を達成するための および b の独立した変更を可能にする基準を満たす。異なる振動傾斜波形を含む異なる傾斜変調スキームを使用することができ、図2および3に示した例はパルス傾斜を使用する。

【0036】

図2に示したD-Pパルスシーケンスの例は、一方は流れ補正されており ($= 0$)、もう一方は補正されていない2つの連続するモーションセンシタイジング (motion sensitizing) ブロックからなると考えることができる。図2.1では、D-Pシーケンスが、2つの異なる2重PGSEブロックからなり、それらのブロックはそれぞれ、それ自体の傾斜振幅 G_{d_1} および G_{d_2} ならびにタイミングパラメータ d_1 、 d_2 、 d_1 、 d_2 を含む。最初のブロックは流れ補正されておらず、2番目のブロ
50

ックは流れ補正されている ($\gamma = 0$)。 および b は、傾斜振幅 G_{d_1} 、 G_{d_2} および / または持続時間 t_{d_1} 、 t_{d_2} および / またはパルス間隔 τ_{d_1} 、 τ_{d_2} のうちの 2 つを変更することによって、独立して調整することができる。図 2.2 の D - P シーケンスは、単一 PGSE ブロックおよび 2 重 PGSE ブロックからなり、それらのブロックはそれぞれ、それ自体の傾斜振幅 G_s および G_d ならびにタイミングパラメータ Δ_s 、 Δ_d 、 s 、 d を含む。最初のブロックは流れ補正されておらず、2 番目のブロックは流れ補正されている ($\gamma = 0$)。 および b は、傾斜振幅 G_s 、 G_d および / または持続時間 t_s 、 t_d および / またはパルス間隔 τ_s 、 τ_d のうちの 2 つを変更することによって、独立して調整することができる。この例の特別なケースは、傾斜パルス持続時間が全てのパルスで全く同じとき、すなわち $\Delta_s = \Delta_d$ であるときである。その場合、ディフェージングの大きさは、 $q_{s,d} = G_{s,d}$ によって与えられ、速度分散強調は $\gamma = q_s$ によって与えられ、拡散強調は、

【数 25】

$$b = q_s^2 \left(\Delta_s - \frac{\delta}{3} \right) + 2q_d^2 \left(\Delta_d - \frac{\delta}{3} \right)$$

10

によって与えられる。 および b は、 q_s および q_d を調整することによって独立して調整することができる。

【0037】

図 3 に示した例は、 および b を独立して調整することができる单一ブロック設計を考えることができる。図 3.1 の D - P シーケンスは、2 つの単一 PGSE ブロックからなり、それらのブロックはそれぞれ、それ自体の傾斜振幅 G_1 および G_2 ならびにタイミングパラメータ Δ_1 、 Δ_2 、 τ_1 、 τ_2 を含む。全体ブロックは可変の流れ補正 (γ) を可能にする。 および b は、傾斜振幅 G_1 、 G_2 および / または持続時間 t_1 、 t_2 および / またはパルス間隔 τ_1 、 τ_2 のうちの 2 つを変更することによって、独立して調整することができる。この例の特別なケースは、傾斜パルス持続時間が全てのパルスで全く同じであり、すなわち $\Delta_1 = \Delta_2$ であり、パルス間隔が 2 つの PGSE ブロックで全く同じであり、すなわち $\tau_1 = \tau_2$ であり、そのため、ディフェージングの大きさが、 $q_{1,2} = G_{1,2}$ によって与えられ、速度分散強調が $\gamma = (q_1 - q_2)$ によって与えられ、拡散強調が、

【数 26】

$$b = \left(q_1^2 + q_2^2 \right) \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right)$$

30

によって与えられるときである。 および b は、 q_1 および q_2 を調整することによって独立して調整することができる。図 3.1 に示した例のさらに別の特別なケースが図 3.2 に示した例である。この例では、傾斜パルス持続時間が短く、すなわち $\Delta_1 = \Delta_2 = 0$ であり、傾斜の大きさが全て全く同じであり、すなわち $|G_1| = |G_2| = G$ であり、そのため、ディフェージングの大きさが $q = G$ によって与えられ、パルス間隔が、パルス間隔の和が一定の拡散時間 $t_d = \tau_1 + \tau_2$ になるように変更され、 $\gamma = \tau_1 - \tau_2$ として表現される差が、間隔 $0 - t_d$ をまたぐことができる。そして速度分散強調は $\gamma = q$ によって与えられ、拡散強調は $b = q^2 t_d$ によって与えられる。 および b は、 q および γ を調整することによって独立して調整することができる。図 3.3 に示した

40

50

D - P シーケンスの例では、傾斜変調が、振幅 G_1 、 G_2 および G_3 ならびにタイミングパラメータ τ_1 、 τ_2 、 τ_3 、 δ_1 、 δ_2 を有する 3 つの傾斜パルスからなる。全体プロックは可変の流れ補正()を可能にする。エコー条件

【数 2 7】

$$q(t_E) = \int_0^{t_E} G(t') dt' = 0$$

10

が、3 つの傾斜パルス振幅 G_1 、 G_2 および G_3 と持続時間 τ_1 、 τ_2 、 τ_3 の間の関係を制約する。および b は、傾斜振幅 G_1 、 G_2 および G_3 ならびに / または持続時間 τ_1 、 τ_2 、 τ_3 ならびに / またはパルス間隔 δ_1 、 δ_2 のうちの 2 つを変更することによって、独立して調整することができる。この傾斜変調例の特別なケースは、傾斜パルス持続時間が 3 つのパルスで全く同じであり、すなわち $\tau_1 = \tau_2 = \tau_3$ であり、パルス間隔が全く同じである、すなわち $\delta_1 = \delta_2$ であるときである。この場合、傾斜振幅は、 $G_2 = - (G_1 + G_3)$ によって関係づけられ、ディフェージングの大きさは、 $q_1 = q_3 = G_1 = G_3$ によって与えられ、速度分散強調は、

【数 2 8】

20

$$\alpha = \frac{1}{2} (q_1 - q_3) \Delta$$

によって与えられ、拡散強調は、

【数 2 9】

$$b = \frac{1}{6} (q_1^2 + q_3^2) (3\Delta - 2\delta) - \frac{1}{3} q_1 q_3 \delta$$

30

によって与えられる。および b は、 q_1 および q_3 を調整することによって独立して調整することができる。

【0038】

臨床スキャナ上で D - P 実験を実施する目的には、シーケンス 3 . 1 および 3 . 3 は最も適している可能性がある。これらのシーケンスは、さまざまな読出しプロトコルと組み合わせて都合よく実施することができるためである。これらのシーケンス、特に図 3 . 3 に示したシーケンスは、シーケンスのタイミングパラメータを適切に選択することによって、傾斜の切換えが最小限で済み、したがって傾斜スルーレート(slew rate)および臨床スキャナでしばしば遭遇する振幅制限の点で有利なことがある。

40

【0039】

この実験は、パラメータ の値を 2 つだけ使用し、一方の値をゼロにセットし、もう一方の値をゼロ以外の値にセットすることによって実行することができる。このような実験は、流れ補正されたシーケンス($= 0$)を使用し、補正されていないシーケンスを使用することにより、2 つのパートで実行することができる。いくつかのパルスシーケンスを、流れ補正されたシーケンスまたは補正されていないシーケンスとして使用することができる。このようなシーケンスのいくつかの例が図 4 に示されている。

50

【0040】

強度 G_s を有し、持続時間が τ_s 、パルスの立ち上がりエッジ間の間隔が τ_s である一对の幅の狭いパルスを含む单一パルス傾斜スピニ - エコー（单一PGSE）シーケンス（図4.1参照）では、ディフェージングの大きさが、

$$q_s = G_s \tau_s \quad (20)$$

によって与えられ、拡散強調因子および速度強調因子は、

$$b = q_s^2 (\tau_s - \tau_s / 3) \quad (21)$$

および

$$= - q_s \tau_s \quad (22)$$

によって与えられる。

10

【0041】

擬似拡散係数（式16参照）は、

【数30】

$$D^* = D + \frac{\Delta_s^2}{\Delta_s - \delta_s / 3} v_d^2 \quad (23)$$

によって与えられる。

20

【0042】

自由拡散の場合、Dはから独立しており、制限された拡散ではDはに反比例するのに対して、 D^* は、流れの効果が優勢であるために概ね比例する（式23参照）。式23は、 $\tau_s > > \tau_s$ であるような長いパルス間隔時間を使用することによって、流れによるエコー減衰を最大化することができるということを含意していることに留意されたい。

【0043】

流れ補正是、条件 $= 0$ が真である任意の振動傾斜シーケンスによって達成することができる。このようなシーケンスは、調和振動する傾斜、または拡散強調と流れ補正を同時に達成する任意の種類の傾斜波形を使用することができる。流れ補正された2重PGSEシーケンス（図4.3）、または図4.4にn-PGSE ($n = 2, 4, 6, \dots$ は、シーケンスの傾斜パルス対の数に対応する偶数である）として示された流れ補正された2重PGSEの繰返しは、この説明で使用される流れ補正されたシーケンスの一例でしかない。 n -PGSEシーケンスの場合には、拡散強調が、

$$b_n = n q_n^2 (\tau_n - \tau_n / 3) \quad (24)$$

によって与えられる。上式で、 q_n 、 τ_n および τ_n は、2重PGSEシーケンスに対する対応するパラメータを示す（図4.4参照）。

30

【0044】

单一PGSEとn-PGSE実験とで拡散強調 b を等しくするためには、条件

【数31】

$$q_n = q_s \sqrt{\frac{(\Delta_s - \delta_s / 3)}{n(\Delta_n - \delta_n / 3)}} \quad (25)$$

40

が満たされなければならない。加えて、单一PGSEとn-PGSEで全く同じであるように、ディフェージングの大きさおよびパルス持続時間が選択される場合に、条件（25）中で $q_n = q_s$ および $\tau_n = \tau_s$ とセットすることは、

【数32】

$$\Delta_n = \frac{\Delta_s}{n} + \delta_s / 3 \left(1 - \frac{1}{n} \right) \quad (26)$$

であることを含意する。

【0045】

式6にならって、信号減衰の上記の記述（式14）を、異なる拡散係数を有する流れているポピュレーション（population）および流れていないポピュレーションを含むように拡張することができる。ここで、流れているポピュレーションおよび流れていないポピュレーションによって生じる双峰減衰（bi-modal attenuation）を考え、実験時間中、これらの2つのポピュレーション間の分子交換を無視できると仮定する。fを、灌流割合として示し、1-fを、拡散割合として示す。この場合、スピニ-エコー強度は、補正されていない単一PGSEについては

【数33】

$$I_s(q_s, \Delta_s, \delta_s) = I_{0s} \left[(1-f) e^{-q_s^2 (\Delta_s - \delta_s/3) D} + f e^{-q_s^2 (\Delta_s - \delta_s/3) D_f} e^{-q_s^2 \Delta_s^2 v_d^2} \right] \quad (27) \quad 20$$

によって、流れ補正されたn-PGSEについては

【数34】

$$I_n(q_n, \Delta_n, \delta_n) = I_{0n} \left[(1-f) e^{-n q_n^2 (\Delta_n - \delta_n/3) D} + f e^{-n q_n^2 (\Delta_n - \delta_n/3) D_f} \right] \quad (28)$$

によって与えられる。DとD_fが全く同じ場合、流れ補正された強度式28は、単一指数減衰（mono-exponential decay）によって記述されることに留意されたい。

【0046】

本発明に基づくこの解析は、特定の拡散強調または流れ補正傾斜シーケンスに関係しない。補正されていないデータセットおよび流れ補正されたデータセットの解析では、式27および28でタイミングパラメータ、拡散強調因子およびディフェージング因子がどのように計算されるのかに応じた調整が必要となることがある。

【0047】

流れ補正されていない（IVIM）データセットに対する双指数回帰式27からD*またはv_d²およびfを抽出することの難点は、雑音に対する感度が過度に高いことである。流れ補正されたデータセットは、拡散の影響から流れの影響を分離することで追加の情報を提供する。ここで、流れ補正されたデータセットと補正されていないデータセットの両方の同時解析を提案する。この解析は、推定された関心のパラメータの正確さおよび精度をかなり向上させる。パラメータD、D_fおよびfが、流れ補正されたデータセットと補正されていないデータセットの両方で全く同じであるとする制約条件を付けることによって、推定されたパラメータの雑音に対する感度は、IVIMデータセットの標準解析に比べてかなり低減する。図5は、従来のプロトコル（「標準」および「セグメント化」）に対する流れ割合fの推定値と本発明に基づく流れ割合fの推定値の正確さおよび精度の比較を示す。この解析は、実験によって抽出されたSignal他（参考文献2）によるパラメータに基づくシミュレーションされたデータに対して適用されたものである。

【0048】

本発明の有効性を証明するため、モンテカルロ誤差推定を使用した。シミュレーションされたデータにランダム雑音を追加し、次いで異なるプロトコルを用いてそのデータの回

10

30

40

50

帰式を求めて、フィットパラメータを得る。この手順を、信号対雑音レベルごとに 100 回繰り返して、フィットパラメータに対する平均値および誤差推定値を得る（参考文献 15）。異なる解析プロトコルの公正な比較を保証するため、従来のプロトコルでは、新しいプロトコルと同じ量のデータ点を使用する。新しいプロトコルにおいては、流れ補正されたデータセットでは、（従来のプロトコルで使用される）元の一連の b 値の中から、1つおきの（偶数番目の） b 値に対応するデータ点だけを使用し、補正されていないデータセットでは、元の一連の b 値の中から奇数番目の b 値のデータ点だけを使用する（図 5 a と図 5 b を比較されたい）。図 6 a では、「標準」解析が f 値を過大に推定し、「セグメント化」解析が f 値を過小に推定するのに対して、新しいプロトコルは、雑音レベルの範囲全体にわたってかなり向上した正確さを与えることが分かる。図 6 b に示されているように、「セグメント化」プロトコルは、「標準」プロトコルに比べて精度をわずかに向上させるだけであり、それに対して、新しいプロトコルは、雑音レベルの範囲全体にわたって、 f 値の大幅に精度の高い推定値を与える。
10

【0049】

図面の詳細な説明

図 1 は、式 (19) によって記述された 2 つの信号寄与を有する例について、確率分布
【数 35】

$$P(D, v_d^2)$$

20

を概略的に示す。

【数 36】

$$P(D, v_d^2)$$

は、測定された信号 $E(b, \dots)$ の逆ラプラス変換によって与えられる。 $E(b, \dots)$ と
【数 37】

30

$$P(D, v_d^2)$$

の間の関係は、式 (18) によって与えられる。等高線は、確率密度が等しい点を結んでいる。等高線プロットの頂部および右側の実線は、確率密度関数の射影、すなわち、それぞれ拡散係数 D の確率分布および速度分散 v_d^2 の確率分布を表す。

【数 38】

$$P(D, v_d^2)$$

40

の等高線プロット上では、(D_f, v_d^2) のピークおよび ($D, 0$) のピークとして 2 つの寄与が識別される。これらの 2 つの寄与は、拡散強調 b に対して相互的な D 軸に沿って分解することはできないが、 v_d^2 に対して相互的な v_d^2 軸に沿って分解することはできる。

【0050】

図 2 は、モーション強調核磁気共鳴 (NMR) または磁気共鳴画像化 (MRI) のためのパルスシーケンスの略図を示す。モーションエンコーディングブロックの拡大図は、拡
50

散 - 灌流相関実験の 2 つの例の有効傾斜波形およびディフェージングを示し、これらの例は、拡散強調 b および速度分散強調 α を独立して調整することができる 2 つのモーションエンコーディングブロックからなると考えることができる： 1 . 2 重 - 2 重 P G S E。最初の 2 重 P G S E は補正されておらず（拡散および灌流による信号減衰）、2 番目の 2 重 P G S E は流れ補正されている ($\alpha = 0$ 、拡散による信号減衰は生じるが、灌流による減衰は生じない）； 2 . 単一 - 2 重 P G S E。最初の単一 P G S E は補正されておらず（拡散および灌流による信号減衰）、2 番目の 2 重 P G S E は流れ補正されている ($\alpha = 0$ 、拡散による信号減衰は生じるが、灌流による減衰は生じない）。

【 0 0 5 1 】

図 3 は、モーション強調核磁気共鳴 (N M R) または磁気共鳴画像化 (M R I) のためのパルスシーケンスの略図を示す。モーションエンコーディングブロックの拡大図は、拡散 - 灌流相関実験の 3 つの例の有効傾斜波形およびディフェージングを示し、これらの例は、拡散強調 b および速度分散強調 α を独立して調整することができる 1 つのモーションエンコーディングブロックからなるとみることができる： 1 . 長い傾斜パルスを含む 2 重 P G S E。独立したタイミングパラメータ $\tau_1, \tau_2, \tau_1, \tau_2$ および傾斜の大きさ G_1 および G_2 が、拡散強調 b および速度分散強調 α の独立調整を可能にする； 2 . 短い傾斜パルスを含む 2 重 P G S E。独立したタイミングパラメータ τ_1, τ_2 およびディフェージングの大きさ q が、拡散強調 b および速度分散強調 α の独立調整を可能にする； 3 . 3 パルス P G S E。独立したタイミングパラメータ $\tau_1, \tau_2, \tau_3, \tau_1, \tau_2$ および傾斜の大きさ G_1 および G_2 が、エコー条件による制約条件であり（モーションエンコーディングの終わりのディフェージングがゼロである）、拡散強調 b および速度分散強調 α の独立調整を可能にする。

【 0 0 5 2 】

図 4 は、モーション強調核磁気共鳴 (N M R) または磁気共鳴画像化 (M R I) のためのパルスシーケンスの略図を示す。モーションエンコーディングブロックの拡大図は、一般的に知られている 4 つのモーションエンコーディングスキームの有効傾斜波形を示す： 1 . 補正されていない単一 P G S E（拡散および灌流による信号減衰）； 2 . 補正されていない 2 重 P G S E（拡散および灌流による信号減衰）； 3 . 流れ補正された 2 重 P G S E（拡散による信号減衰は生じるが、灌流による減衰は生じない）； 4 . 流れ補正された n - P G S E（拡散による信号減衰は生じるが、灌流による減衰は生じない）。それぞれの傾斜パルス対は、その振幅 G 、パルス持続時間 τ 、および立ち上がりエッジ間の間隔によって特徴づけられる。

【 0 0 5 3 】

図 5 は、図 4 のパルスシーケンスのうちのいくつかのパルスシーケンスについて、シミュレーションされた M R 信号を、拡散強調 b に対して示す。このシミュレーションは、浸潤性腺管癌に関して推定された S i g m u n d 他（参考文献 2）による以下のパラメータに基づいて実施した：灌流割合 $f = 10.5\%$ 、組織拡散係数 $D = 1.14 \mu m^2 / \text{ミリ秒}$ 、灌流割合の擬似拡散係数 $D^* = 14.9 \mu m^2 / \text{ミリ秒}$ 。

(a) 拡散および灌流による信号減衰を与える補正されていない単一 P G S E モーションエンコーディングスキームを使用する（参考文献 2 から得た）従来のプロトコルを用いて得られたデータ。丸：シミュレーションされた雑音が多いデータ、実線：灌流割合 f 、灌流割合の擬似拡散係数 D^* および組織拡散係数 D の推定値を与える従来の最小自乗フィットの結果、破線：拡散割合の信号減衰。灌流割合は、実線の $b = 0$ 切片と破線の $b = 0$ 切片の差に等しい。

(b) 補正されていない単一 P G S E プロトコルによる結果と流れ補正された 2 重 P G S E プロトコルによる結果が同時に解析される本発明に基づくプロトコルを用いて得られたデータ。丸：シミュレーションされた雑音が多い補正されていないデータ、四角：シミュレーションされた雑音が多い流れ補正されたデータ、実線および一点鎖線：灌流割合 f 、灌流割合に対する v_d^2 および拡散割合の拡散係数 D の推定値を与える、補正されていないデータと流れ補正されたデータに対する本発明に基づく同時最小自乗フィットの結果、

10

20

30

40

50

破線：拡散割合の信号減衰。灌流割合は、破線と一点鎖線の差に等しい。

【0054】

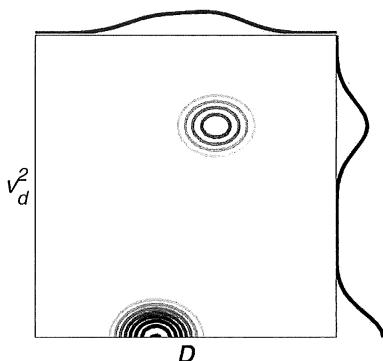
図6は、従来のプロトコル（「標準」および「セグメント化」）を用いて定量化された灌流割合 f 、ならびに本発明に従って定量化された灌流割合 f の正確さ（a）および精度（b）を示す。正確さおよび精度は、未加工のMR信号データの信号対雑音比の関数としてプロットされている。従来のプロトコルと比べると、信号対雑音比の範囲全体にわたって、本発明の正確さおよび精度の方が優っていることに注目されたい。

【0055】

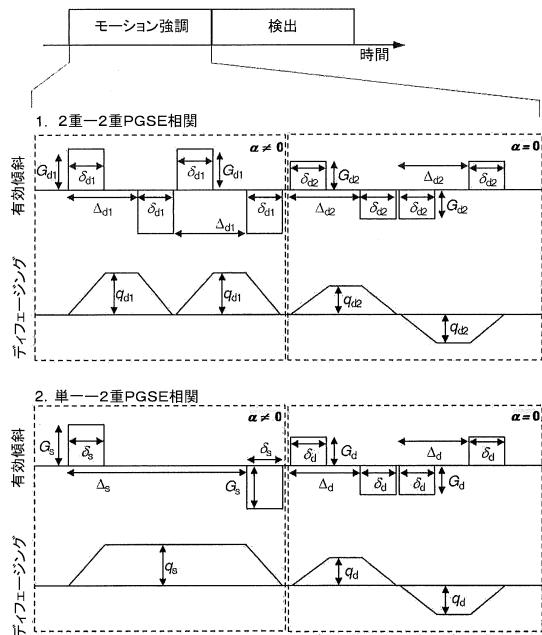
参考文献

1. Le Bihan D, et al. (1988) Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging. *Radiology* 168:497-505. 10
2. Sigmund EE, et al. (2011) Intravoxel Incoherent Motion Imaging of Tumor Microenvironment in Locally Advanced Breast Cancer. *Magn. Reson. Med.* 65:1437-1447.
3. Luciani A, et al. (2008) Liver Cirrhosis: Intravoxel Incoherent Motion MR Imaging-Pilot Study. *Radiology* 249:891-899.
4. Lemke A, Laun FB, Simon D, Stieltjes B, & Schad LR (2010) An In Vivo Verification of the Intravoxel Incoherent Motion Effect in Diffusion-Weighted Imaging of the Abdomen. *Magn. Reson. Med.* 64:1580-1585.
5. Provencher SW (1982) A constrained regularization method for inverting data represented by linear algebraic or integral equations. *Computer Phys. Comm.* 27:2 20
13-227.
6. Ahn CB, Lee SY, Nalcioglu O, & Cho ZH (1987) The effects of random directional distributed flow in nuclear magnetic resonance imaging. *Med. Phys.* 14:43-48.
7. Maki JH, MacFall JR, & Johnson GA (1991) The use of gradient flow compensation to separate diffusion and microvasculatory flow in MRI. *Magn. Reson. Med.* 17: 95-107.
8. Callaghan PT, Codd SL, & Seymour JD (1999) Spatial coherence phenomena arising from translational spin motion in gradient spin echo experiments. *Conc. Magn. Reson.* 11(4):181-202.
9. Wang Z, Su M-Y, & Nalcioglu O (1998) Measurement of Tumor Vascular Volume and Mean Microvascular Random Flow Velocity Magnitude by Dynamic Gd-DTPA-Albumin Enhanced and Diffusion-Weighted MRI. *Magn. Reson. Med.* 40:397-404. 30
10. Le Bihan D & Turner R (1992) The Capillary Network: A Link between IVIM and Classical Perfusion. *Magn. Reson. Med.* 27:171-178.
11. Kim T & Kim S-G (2006) Quantification of Cerebral Arterial Blood Volume Using Arterial Spin Labeling With Intravoxel Incoherent Motion-Sensitive Gradients. *Magn. Reson. Med.* 55:1047-1057.
12. Hunter MW, Jackson AN, & Callaghan PT (2010) PGSE NMR measurement of the non-local dispersion tensor for flow in porous media. *J. Magn. Reson.* 204:11-20.
13. Le Bihan D, Turner R, Moonen CTW, & Pekar J (1991) Imaging of Diffusion and Microcirculation with Gradient Sensitization: Design, Strategy, and Significance. *J. Magn. Reson. Imaging* 1:7-28. 40
14. van Kampen NG (1981) *Stochastic Processes in Physics and Chemistry* (North-Holland, Amsterdam).
15. Alper JS & Gelb RI (1990) Standard errors and confidence intervals in nonlinear regression: Comparison of Monte Carlo and parametric statistics. *J. Phys. Chem.* 94:4747-4751.

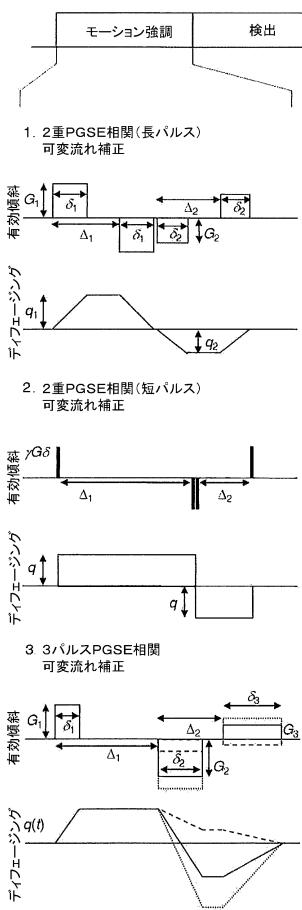
【図1】



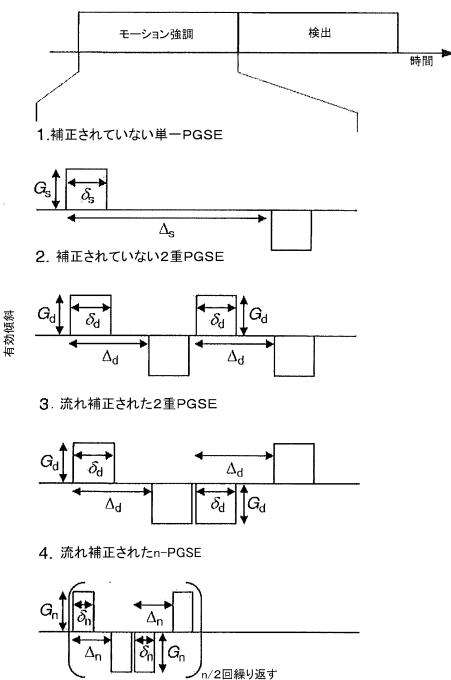
【図2】



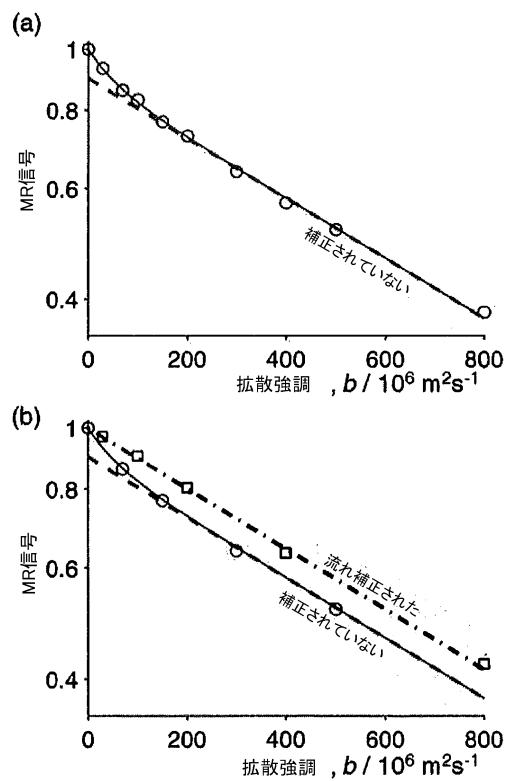
【図3】



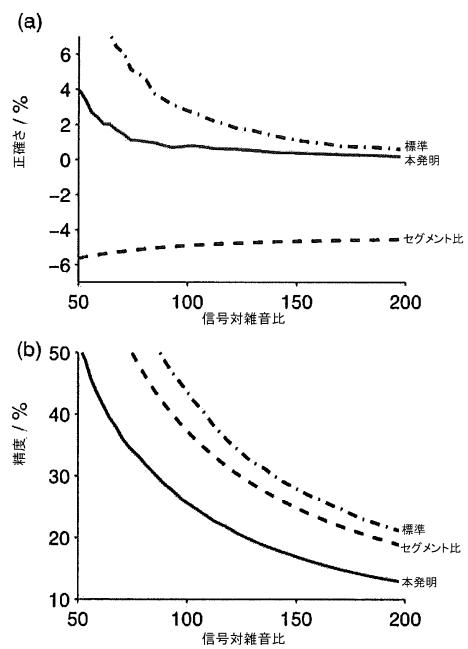
【図4】



【図5】



【図6】



フロントページの続き

(72)発明者 ラシック サーモ

スウェーデン王国 224 79 ルンド エルゲーホー 1305 ネヴァースヴェーゲン 3
3

審査官 荒井 隆一

(56)参考文献 特開平04-357934 (JP, A)

特開平05-031099 (JP, A)

特開平05-123312 (JP, A)

特開平10-075938 (JP, A)

特開2008-119514 (JP, A)

国際公開第2007/046172 (WO, A1)

米国特許第7336072 (US, B2)

(58)調査した分野(Int.Cl., DB名)

A 61 B 5 / 055

G 01 R 33 / 20 - 33 / 64