

学位論文作成書式

- A 4 版，左綴じ縦長横書とし，日本語または英語で作成する。
- ワードプロセッサ等により黒色楷書で片面印刷とする。
- 英語で論文を作成する場合は，表紙の論文題目に和訳を付記する（附属書類についても同様とする）。
- マージン：左 35 mm，右 25 mm，上下 30 mm
- ページ番号：表紙の次ページ（目次）から 下余白中央に入れる。
- フォント：和文は明朝，英数字&英文は Times New Roman で各 12 ポイント
- 行数：28 行/ページ
- 図表は本文中の適所に挿入する。

- 引用文献は本文末尾に一括して引用順に記載する。本文中においては、引用箇所の右肩に 1), 1, 3), 1 – 4) のように表示する。引用文献表記形式は次のとおり。 著者名：論文題目. 雑誌名, 巻 (号) : 頁, 年.

- 論文構成は下記の通り：

1. 表紙：論文題名, 氏名, 所属, 指導教員名
2. 目次
3. 略語一覧表 (アルファベット順)
4. 序論
5. 方法
6. 結果
7. 考察
8. 謝辞 (必要に応じて)
9. 引用文献

10. 要旨：論文が英文の場合には和文要旨（400 字～1,000 字）を，和文の場合は英文要旨（Times New Roman, 12 point, 200 ～500words）をつける。

【表紙】

「薄層拡散強調磁気共鳴画像から得られる見かけの拡散係数の精度に関する研
究」

弘前大学大学院保健学研究科保健学専攻

提出者氏名： 吉田 司

所 属： 放射線技術科学領域

指導教員： 細川 洋一郎

目次

略語一覧.....	2
序 論.....	3
方 法.....	6
結 果.....	18
考 察.....	24
謝 辞.....	30
引用文献.....	32
英文要旨.....	35

(注) ページ番号については、以下の手順で自動的に反映されます。

上の「略語一覧」から「英文要旨」までをマウスで選択し、【マウス右クリック】→

【フィールド更新】→【ページ番号だけを更新する】→【OK】

略語一覧

ADC : 見かけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient)

CI : 信頼区間 (confidence interval)

CV : 変動係数 (coefficient of variation)

DICOM : 医用画像のフォーマットおよび医用画像機器間の通信プロトコルに関する標準規格 (digital imaging and communications in medicine)

DWI : 拡散強調画像 (diffusion weighted coefficient)

MPG : 拡散を検出するための傾斜磁場 (motion probing gradient)

MRI : 核磁気共鳴画像法 (magnetic resonance imaging)

NSA : 加算回数 (number of signals averaged)

PVE : 部分体積効果 (partial volume effect)

QIBA : 定量画像をバイオマーカーとして利用するための標準化に関する委員会 (quantitative imaging biomarker alliance)

ROI : 関心領域 (region of interest)

SI : 信号強度 (signal intensity)

SNR : 信号対雑音比 (signal-to-noise ratio)

序 論

拡散強調画像(DWI: diffusion weighted imaging)とは核磁気共鳴画像法(MRI: magnetic resonance imaging)の 1 つであり、生体中における組織・臓器の水分子の拡散を画像化する技術である。臨床検査において、DWI は急性期脳梗塞や悪性腫瘍を高信号として描出することができる¹⁾。また、DWI の信号値から得られる定量値についても臨床応用がなされている。DWI から得られる定量値の 1 つである見かけの拡散係数(ADC: apparent diffusion coefficient)は、腫瘍の鑑別診断や治療の効果判定などのバイオマーカーとしての役割を果たしている^{2,3)}。このような背景において、ADC を精度よく測定することは定量評価を行う上で重要である。

現在まで ADC に影響を与える因子はいくつか報告されており、代表的なものとして撮像コイルの種類、撮像パラメータ、脂肪抑制法、DWI の撮像法などが挙げられる^{4,6)}。また、MRI における画質評価として最も一般的な指標である信号対雑音比(SNR: signal-to-noise ratio)もまた、ADC に影響を与えるものとして知られている。Saritas らは、拡散強調の程度を示す b 値とよばれるパラメータを強くした画像において、その SNR が低い場合は、ADC が過小評価されると報告している⁷⁾。さらに、Delakis らは、ADC のばらつきが画像の SNR に反比例すると報告している⁸⁾。加えて、バイオマーカーとして病変のモニタリングや比較研究の用途においては、ADC の再現性についても優れている必要がある^{9,10)}。

最近では、高い静磁場強度のスキャナの登場や多くのチャンネルを有するフェイズドアレイコイルの開発など MRI 装置の進歩が進み、高い SNR を有する画像の提供が可能となっている。一般的な MRI 撮像において、SNR は画像の空間分解能とトレードオフの関係にある。したがって、高い SNR が得られるということは、空間分解能の高い MRI 画像の提供が可能であることを意味する。高分解能撮像については、ピクセルサイズを小さくするという手法のほかに、スライス厚を薄くするという薄層撮像も含まれている。一般的に薄いスライス厚を用いることは、スライスに対して直交する方向の空間分解能向上に寄与するとともに、ADC の計測においては部分容積効果(partial volume effect: PVE)の影響を少なくすることが知られている^{11,12)}。これまでの DWI における薄層撮像に関する報告としては、2-2.5 mm の厚さを用いるものがある^{11,12)}。また、腫瘍イメージングの分野においても前立腺癌の診断では、1 mm スライスの DWI はさらなる診断的な付加価値を与えることが期待されている¹³⁾。

近年、DWI の定量評価について、定量画像をバイオマーカーとして利用するための標準化に関する委員会(quantitative imaging biomarker alliance: QIBA)より測定誤差や再現性の推奨値について提言がなされた¹⁴⁾。上述のように、ADC の精度向上は臨床において意義の高いものであるが、薄層撮像に伴う SNR の低下は ADC に影響を与えることが予想される。我々の知る限りにおいて、QIBA の提言した推奨値と、薄層拡散強調画像から得られる ADC

の測定誤差や再現性を定量的に比較した報告はない。また、我々は3Tのような高い静磁場強度を有するスキャナを使用することで、1mmのような薄層撮像においてもQIBAの提案した基準値と比較しても許容できる測定誤差及び再現性を、現実的な撮像時間内で達成できる可能性があるという仮説を立てた。そこで、本研究ではファントム実験において薄層拡散強調画像においてADCの測定誤差及び再現性を評価することである。

方 法

1. ファントム

本研究において、我々は氷水ファントムを使用した。氷水ファントムは ADC の定量評価において広く用いられているものである。ADC をファントムで測定する場合、拡散係数は温度に依存するため測定環境の温度管理が重要となる¹⁵⁾。QIBA では氷水ファントムのほかに独自で開発した等方性拡散ファントムを提案している。このファントムは、ADC を生体内の組織・臓器が有する範囲において模擬しているものの、高価であることからすべてのサイトが有しているとは限らない。また ADC の測定をする上で重要な均一な温度制御が難しいなどの特徴がある¹⁵⁾。以上のことから QIBA の等方性拡散ファントムが広く普及しているとは言い難い。一方で氷水ファントムは蒸留水を周囲の氷水を用いて 0°C 付近で制御するというものである。0°C 付近に制御された水の拡散係数は既知($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)であり、これが ADC の精度に関する研究において広く用いられている理由である¹⁶⁾。氷水ファントムは、単一の拡散係数のみを有するものであるが、温度管理が容易でありかつ長時間の安定性が報告されている¹⁷⁾。また、ファントムサイズの調整が任意にできるために、コイルの形状によらず利用可能であり、蒸留水を使用することから安価でありかつ安全性が高いという長所がある。本研究では、水を封入した 20 mm 径のロッドを氷水で満たした 3.4 L の体積を有するプラスチック容器中 (幅が 120 mm かつ高さが 140 mm) の中央

に1つ，周辺に4つを図1に示すように配置した．周囲のロッドは中央に配置したロッドから40mm程度となるように配置した．

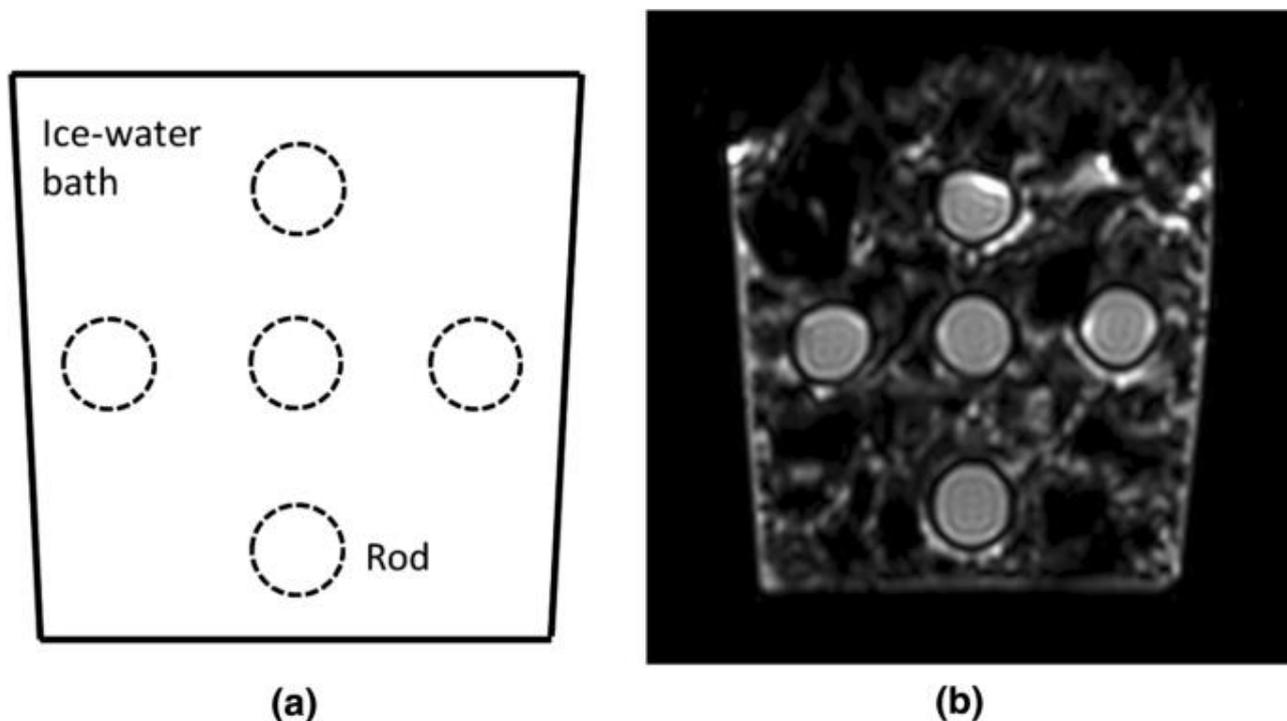


図1 ファントムの構成

2. DWI の撮像

本研究では2種類の静磁場強度（1.5T および 3.0T）のMRI スキャナ(Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands)を使用した．それぞれのスキャナにおける傾斜磁場の最大スルーレート及び傾斜磁場強度は，200 mT/mm/s および 45mT/m である．また撮像に利用したフェイズドアレイコイルは16チャンネルを有する頭頸部撮像用コイルとした．DWIは以下の図2で示すようなエコープラナーイメージングシーケンスを用いた．撮像スライス厚は1, 3, 及び5mmとした．拡散強調の度合いを示すb値は0及び1000 s/mm²,

SNR に関わる撮像パラメータのうち、エコー時間とバンド幅については、それぞれ最小(81-85 ms) 及び最大 (1.5T スキャナ : 1403 Hz / pixel, 3.0T スキャナ : 1675 Hz / pixel)となるように設定した。その他の撮像パラメータとして、繰り返し時間は 10000 ms, 撮像視野は 230 mm, 収集マトリクスサイズは 128×128, 再構成マトリクスサイズは 512×512, 加算回数 (number of signals averaged: NSA) は 1, パラレルイメージングは Sensitivity encoding 法を用いて加速度係数は 2, 信号強度不均一補正として Contrast level appearance 法を使用, 撮像時間は 60 秒, ハーフスキャンファクターは 0.6, 位相エンコード方向は前後方向, 拡散を検出するための傾斜磁場(motion probing gradient: MPG)は直交する 3 軸に印加した。ここで, b 値については, 図 3 に示すように MPG の印加時間や印加間隔によって決定される値であり, スキャナの傾斜磁場の性能を反映する。撮像にあたり, 氷水ファントムの配置については中央のロッドが静磁場中心と一致するように慎重に配置した。撮像はファントムの中央の 1 枚を撮像し, 撮像回数はそれぞれのスライス厚について 5 回ずつとした。

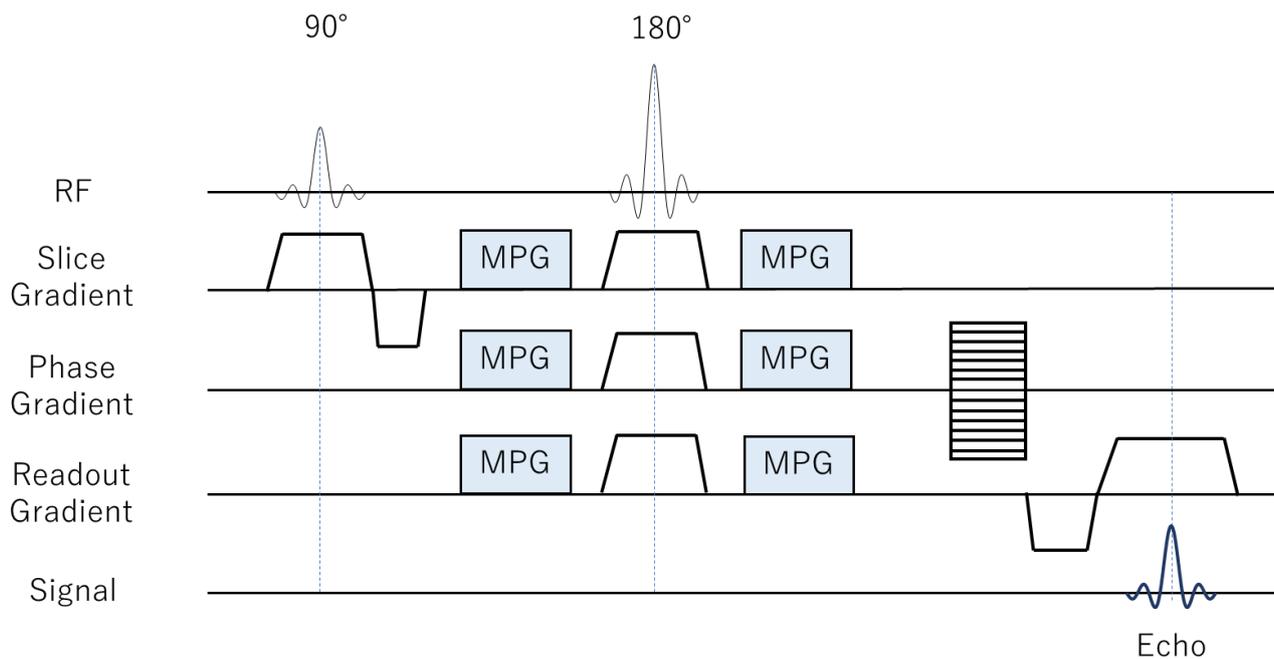
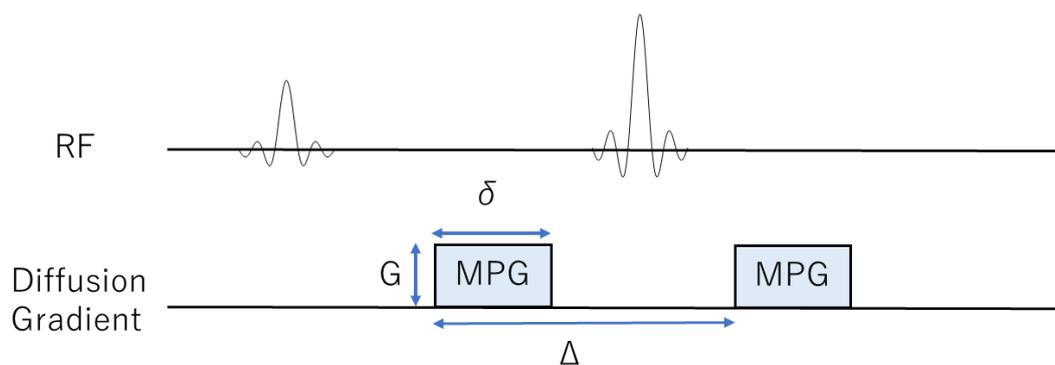


図2 拡散強調画像の撮像シーケンスチャート



$$b = \gamma^2 G^2 \delta^2 \left(\Delta - \frac{\delta}{3} \right) [s/mm^2]$$

- δ : 拡散検出用傾斜磁場の印加時間 (msec)
- Δ : 拡散検出用傾斜磁場の印加間隔 (msec)
- G : 傾斜磁場の振幅 (mT / m)
- γ : 磁気回転比 (MHz)

図3 b 値について

3. ADC

DWI の信号値は，拡散係数の強調度である b 値に対して指数関数的な減衰を示すことが知られている． 図 4(a)に示すように，横軸と縦軸にそれぞれ b 値および信号値をプロットすると，信号値は式 1 に示す指数関数に従う．

$$SI(b) = SI(b_0)e^{-b \cdot ADC} \quad (1)$$

ここで， $SI(b)$ は任意の b 値のときの画像の信号値， $SI(b_0)$ は b 値が 0 のとき，すなわち拡散強調をしていない画像(以下， b_0 画像)の信号値である． また， ADC は見かけの拡散係数を示しており，指数関数の肩に相当する． 実用的には，図 4(b)に示すように，縦軸の信号値に対して対数変換を施し，直線の傾きを ADC とすることが多い． 複数の b 値を用いて ADC を推定することは， ADC のばらつきの低減に寄与するが，撮像時間が延長するという欠点がある． そこで臨床使用においては，2 点の b 値における信号値を用いて以下の式 2 より ADC を求めることが多い．

$$ADC = -\frac{1}{b} \cdot LN\left(\frac{SI(b_0)}{SI(b)}\right) \quad (2)$$

ここで LN は自然対数を示す． この式から得られた ADC をピクセル毎にマッピングしたものを ADC マップという．

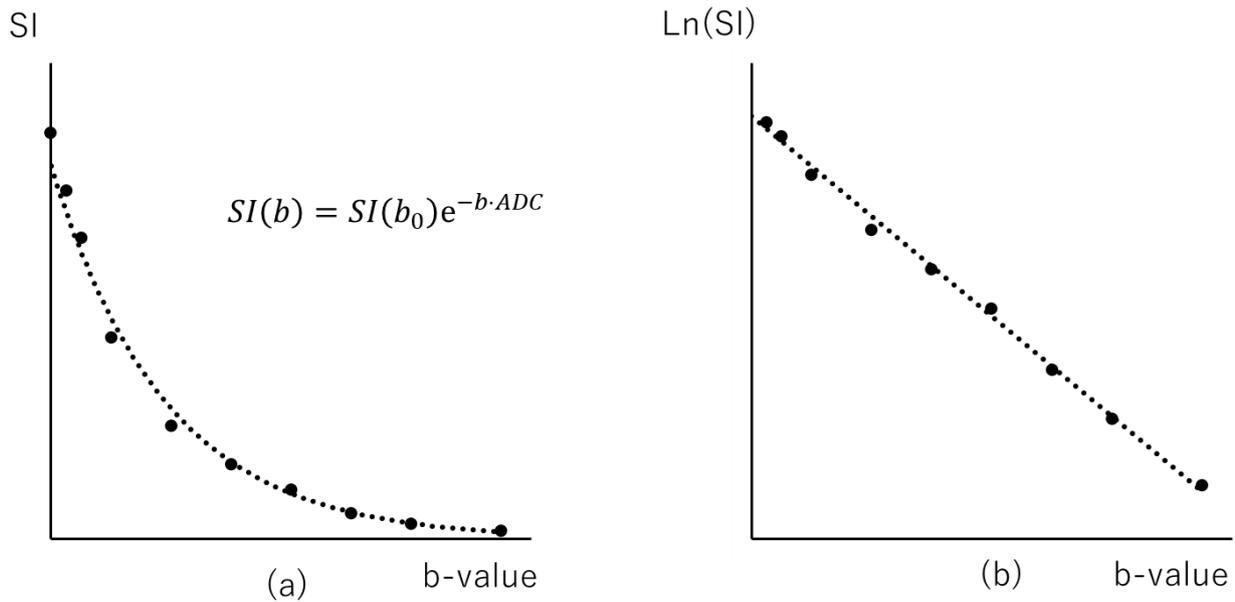


図4 信号値と b 値との関係

(a) 線形軸表示 (b) 対数軸表示

5, ADC と SNR との関係

2 点の b 値から算出した ADC と SNR との関係についてはいくつかの報告がある。Sartis らは 2 点の b 値から算出された ADC において、測定に関わる雑音は ADC の過小評価をもたらすとしている⁷⁾。これは ADC に付加された雑音の統計的性質に起因して、常に雑音値が負の値をとるため過小評価となるとされている。また、図 5 に示すように、高い b 値における信号値は noise floor によって制約を受ける。これは、MRI 画像の信号値がライス分布に従うためである。ライス分布においては、雑音が多い、すなわち SNR が低い状況下で、平均値が正の値をとることが知られている。図 5 の(b)に示すように、真の信号が noise floor より小さい場合は、信号値に正のバイアスがかかる。この時、このバイアスのかかった信号値を用いて ADC を算出すると、ノイズのない場合と比べて、対数軸上における信号値の傾きである ADC は小さい値となる、すなわち過小評価となる¹⁸⁾。

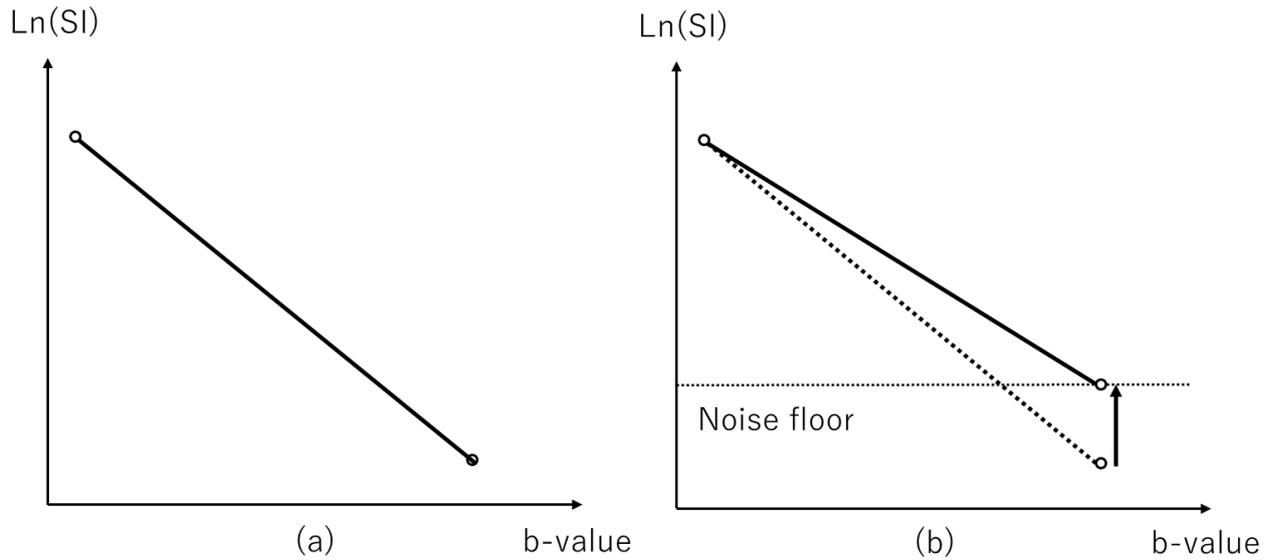


図5 ノイズの有無による ADC の違い

(a) ノイズがない場合の ADC (b) ノイズがある場合の ADC

* ノイズがある場合、信号値は noise floor による正のバイアスを含む。すなわち、ノイズの無い場合の信号値より高くなる。このとき ADC を示す傾き((b)の実線)は、ノイズの無い場合と比較して((b)の点線)、過小評価となる。

また、Delakis らは、 $b=0$ ともうひとつの高い b 値の 2 点の信号値から算出した ADC のばらつきは以下の式によって定義されるとしている⁸⁾。

$$\delta(ADC) = \frac{\sqrt{1+\exp(b \cdot ADC)^2}}{b} \cdot \frac{1}{SNR_0} \quad (3)$$

ここで、 $\delta(ADC)$ は ADC のばらつき、 b は b 値、および SNR_0 は b_0 画像における SNR である。この式より ADC のばらつきは b 値の値 (間隔) および b_0 画像の SNR に依存することが示唆されている。

4. SNR の評価

全ての DWI 画像は医用画像のフォーマットおよび医用画像機器間の通信プロトコルに関する標準規格(digital imaging and communications in medicine: DICOM)で保存され，画像処理ソフトウェアである ImageJ (version 1.45; National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA) を用いて評価した．本研究において SNR は以下の式(3)で定義されるような連続撮像法で算出した．連続撮像法とは，信号画像および雑音画像に設定した関心領域内の平均信号値の比を SNR とする手法である．信号強度不均一補正やパラレルイメージング使用下においてはノイズの空間分布が不均一となることから，SNR の位置依存が生じることが知られている¹⁹⁾．そのため，一般的には信号強度不均一補正やパラレルイメージングを使用しない状況下で SNR を算出することが望ましい．一方で，DWI の画質の観点からは信号強度不均一補正やパラレルイメージングを使用すべきであり，この状況下においては，連続撮像法による SNR の算出が標準的な手法とされている¹⁹⁾．なお，本研究において，SNR は b0 及び b1000 画像を用いて算出した．

$$\text{SNR} = \frac{\text{信号画像における空間平均ピクセル値}}{\text{雑音画像における空間平均ピクセル値}} \quad (3)$$

ここで，信号画像及び雑音画像はそれぞれ，経時的に連続撮像した 5 画像のピクセル値の平均値及び標準偏差の値をマッピングしたものである．関心領域の設定は 10×10 ピクセルの矩形のものを信号画像及び雑音画像の 5 つのロッドの中央付近でアーチファクトを含まないように慎重に配置した (図 6)．平均信号値として，信号画像及び雑音画像それぞれの

ロッドに設置された関心領域中の平均値とした。信号対雑音比の評価について QIBA¹⁴⁾が示しているように SNR の測定精度を示すために 95%信頼区間 (confidence interval: CI) を以下の式 4 で算出した。

$$95\% CI = \pm 1.96 \cdot \frac{\sigma_{SNR}}{\sqrt{N}} \quad (4)$$

ここで、N は関心領域の含まれるピクセル数、 σ_{SNR} は以下の式 5 で定義される標準偏差である。

$$\sigma_{SNR} = SNR \cdot \sqrt{sCV^2 + nCV^2} \quad (5)$$

ここで、sCV と nCV はそれぞれ信号画像と雑音画像に設定された関心領域中の変動係数である。ここで、変動係数は、関心領域内の標準偏差の値を平均値で除したものと定義した。図 6 に示すようなファントムにおいて、中央部と辺縁部の値を求めた。ここで中央部の値は中央にあるロッドを、辺縁部の値は周辺にある 4 つのロッドの値を平均したものと定義した。

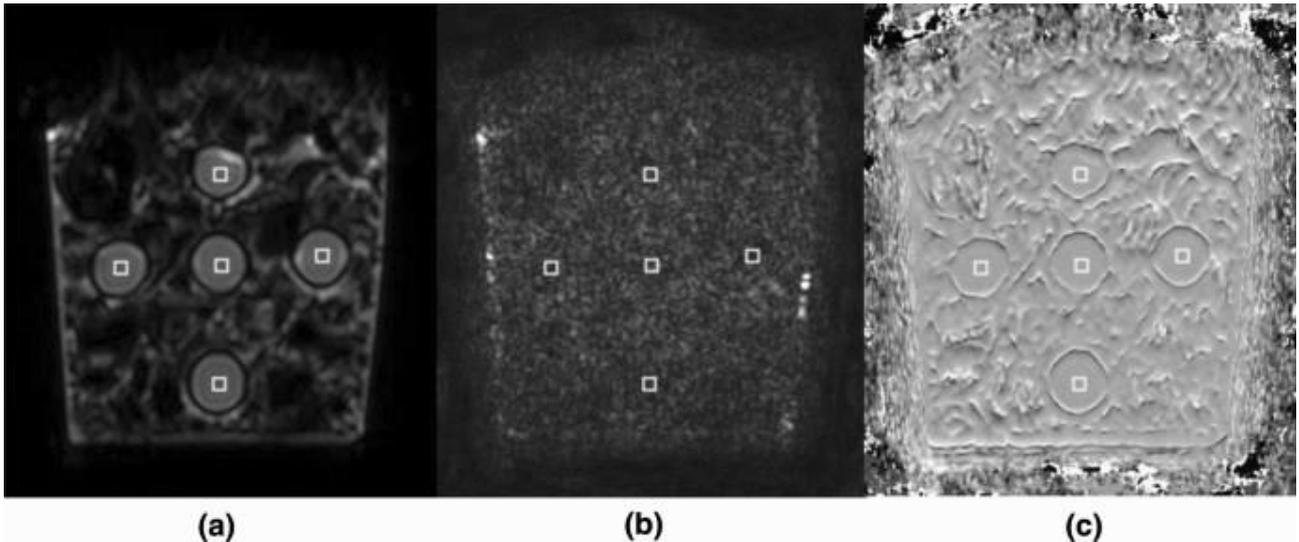


図 6 ROI の設定

(a) 信号画像, (b) 雑音画像, (c) ADC マップ

*それぞれの画像において 10×10 ピクセルの矩形 ROI が設定されている.

5. ADC の定量評価

本研究では ADC マップは画像処理ソフトウェアの ImageJ を用いて生成した. また, ROI に設定については SNR の評価と同様の箇所とした. ADC の定量評価については QIBA の方法に従って行った¹⁴⁾. ADC に対する定量評価として正確度(accuracy), 精密度(precision), および繰り返し再現性(repeatability)を 5 回の測定画像より求めた.

正確度とは, 既知の値もしくは標準とされる定量値に対して, 測定した定量値がどれだけずれているかという指標である. 本研究では正確度を式 6 から算出した.

$$Accuracy (\%) = 100 \cdot \frac{ADC_{measure} - ADC_{true}}{ADC_{true}} \quad (6)$$

ここで Accuracy は正確度を示し， ADC_{measure} と ADC_{true} はそれぞれ，測定した平均 ADC および既知の ADC，ここでは 0°C の蒸留水の ADC であるとした．本式が示すように，測定値が既知と一致すれば 0 となる指標であり，値が小さければ正確度が優れていると見なすことができる．

次に，精密度とは測定値のばらつきの程度を示す指標である．本研究においては精密度を式 7 から算出した．

$$\text{Precision (\%)} = 100 \cdot \frac{\sigma}{ADC_{\text{measure}}} \quad (7)$$

ここで，Precision は精密度を示し， σ は関心領域内の ADC の標準偏差である．本指標は測定した平均 ADC に対する関心領域内の標準偏差の比を示しており，1 回あたりの測定がどれだけばらついているかを示すものである．すなわち，Precision の値が小さいほど測定のばらつきは少ないものと見なすことができる．

また，測定の再現性の評価としてファントム内の繰り返し再現性を以下に示す式を用いて算出した．

$$\text{wCV (\%)} = 100 \cdot \frac{\sigma_w}{\mu} \quad (8)$$

ここで，wCV は被写体内の変動係数を示す．また μ および σ_w はそれぞれ 5 回の測定から得られる平均値および標準偏差の値である．

6. 統計処理

それぞれのスキヤナで得られた、各スライス厚に対する ADC は平均値±標準偏差の形式で示した。各スライス厚における平均 ADC は、0°Cの水の拡散係数である $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ と比較をするために 1 標本 t 検定を施行した¹⁷⁾。すべての統計解析において有意水準 0.05 未満を統計学的に有意とした。またすべての統計処理はフリーソフトウェアである R(version 3.2.3, R Project for Statistical Computing, Vienna, Austria)を用いて行った。

結 果

1. SNR の測定結果

表 1 にそれぞれのスキャナにおいて得られた各スライス厚に対する、中央部および辺縁部の SNR を示したものである。それぞれのスライス厚に対して、3.0T スキャナで得られた SNR は、1.5T のそれと比べて約 2-3 倍高い値を示した。中央部と辺縁部の比較については、辺縁部の SNR は中央部の SNR に対して約 1.2-1.5 倍高い値を示した。更に、b0 画像における SNR は b1000 画像における SNR と比べて約 3 倍高い値を示した。

表 1. それぞれのスキャナにおける SNR

	厚さ (mm)	SNR			
		中央		辺縁	
		b0	b1000	b0	b1000
1.5 T	1	34.24 (32.13, 36.37)	11.37 (10.66, 12.08)	51.05 (48.99, 53.12)	17.4 (16.69, 18.1)
	3	100.39 (92.76, 108.02)	48.73 (45.02, 52.43)	119.44 (114.70, 124.19)	57.45 (55.12, 59.79)
	5	178.03 (164.48, 191.57)	59.28 (54.77, 63.79)	260.15 (252.04, 268.26)	86.95 (84.21, 89.69)
3.0 T	1	111.94 (104.54, 119.34)	36.26 (33.86, 38.66)	130.32 (125.43, 135.22)	42.34 (40.74, 43.95)
	3	262.03 (246.71, 277.36)	86.06 (81.03, 91.09)	313.83 (300.60, 327.06)	102.34 (98.02, 106.65)

5	360.58	118.25	491.18	161.09
	(341.89, 379.28)	(112.12, 124.38)	(471.15, 511.21)	(154.43, 167.74)

*SNR は 5 回のスキャンから計算された。表中の数字は平均値を示しており、括弧内は 95%信頼区間を示している。

*辺縁における SNR は 4 か所のロッドの値の平均とした。

2. ADC の測定値

図 7 (a)および(b)はそれぞれ 1.5T および 3.0T で得られた各スライス厚に対する ADC の平均値をプロットしたものである。1.5T および 3.0T の平均 ADC はそれぞれ $1.092 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (範囲, $1.075\text{--}1.101 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) と $1.120 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ (範囲, $1.113\text{--}1.127 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)であった。全体の平均値として、3.0T スキャナの ADC は 0°Cの水の ADC と比べて統計学的な有意差を持って約 2.0%高い値を示した ($P<0.001$)。

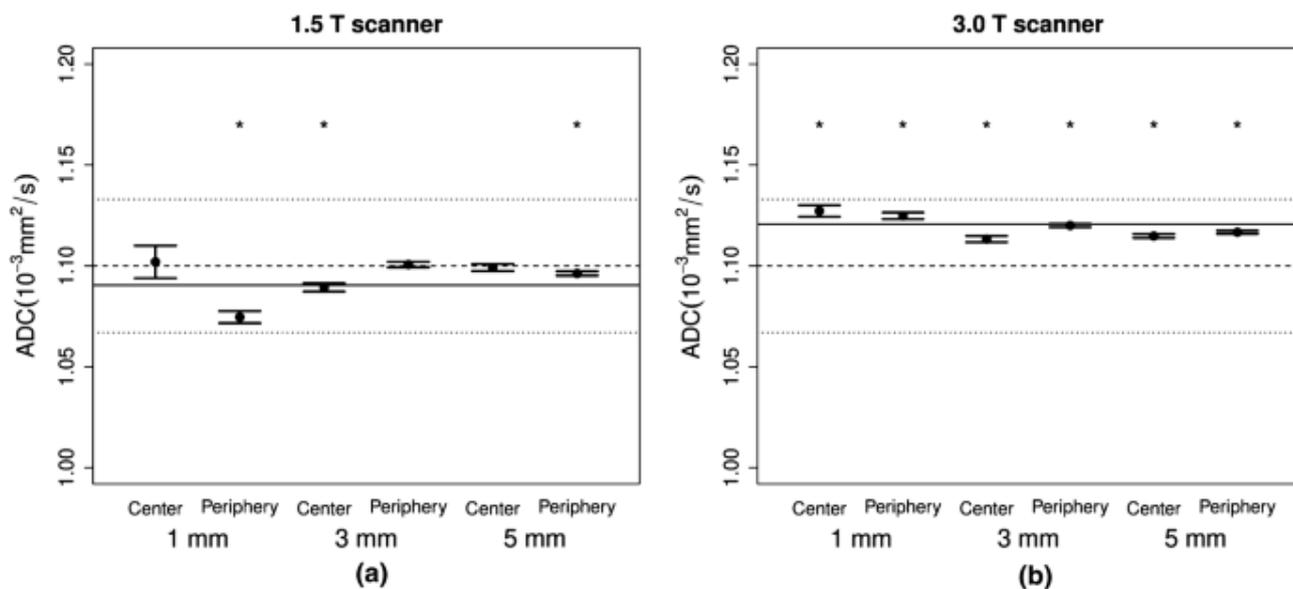


図7 それぞれのスキャナにおける ADC

(a) 1.5T スキャナ (b) 3.0T スキャナ

*グラフ中における点およびエラーバーはそれぞれ、平均値および95%信頼区間に対応している。

*グラフ中の実線はスキャナ全体の平均ADC、破線は0°Cの水のADC($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、および点線は±3.6%の偏位に相当する。

グラフ中のアスタリスク () は測定ADCと0°Cの水のADC($1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)との間に統計学的な有意差があることを示唆している ($P < 0.001$)。

3. ADCの定量評価

表2は、ADC測定の正確度および精密度を示したものである。それぞれのスライス厚において中央のロッドにおける正確度は、スキャナおよび測定箇所によらず±2.5%以内と

なった。 精密度については、3.0T スキャナは 1.5T スキャナと比較して約 1.3-3.0 倍向上した。 また精密度はスライス厚が薄くなるに伴い悪化した。 1mm 厚における 1.5T および 3.0T スキャナの精密度は、中央でそれぞれ 8.35% および 2.86%、辺縁でそれぞれ 6.34% および 3.34% であった。

表 2. それぞれのスキャナにおける正確度および精密度

	厚さ (mm)	正確度 (%)		精密度 (%)	
		中央	辺縁	中央	辺縁
1.5 T	1	0.16	-2.31	8.35	6.34
	3	-0.96	0.05	2.16	2.85
	5	-0.07	-0.35	1.79	2.2
3.0 T	1	2.47	2.26	2.86	3.34
	3	1.22	1.88	1.58	1.87
	5	1.35	1.51	0.97	1.6

*正確度は $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ からのパーセント偏位で定義される。

*精密度は ROI 中の平均 ADC に対する標準偏差のパーセント比で定義される。

*辺縁における正確度および精密度は4か所のロッドの値を平均したものである。

表3は、5回の測定から得られたADCの繰り返し再現性を示したものである。繰り返し再現性は両スキャナにおいてスライス厚の増加に伴い改善した。1.5Tおよび3.0Tスキャナの再現性は、中央でそれぞれ3.4%以下および1.3%以下であり、辺縁でそれぞれ2.5%以下および1.7%以下であった。

表3. それぞれのスキャナにおけるADCの繰り返し再現性

		繰り返し再現性 (%)	
	厚さ (mm)	中央	辺縁
1.5 T	1	3.37	2.53
	3	1.09	1.95
	5	0.54	1.46
3.0 T	1	1.3	1.73
	3	0.74	1.06
	5	0.25	0.95

*繰り返し再現性は、5回の測定から得られる変動係数と定義した.

*辺縁における繰り返し再現性は4か所のロッドの値を平均した.

考 察

本研究は、温度が制御されている氷水ファントムに対して薄層撮像の DWI から得られた ADC の測定誤差および繰り返し再現性を評価した研究である。両方のスキャナにおいて ADC は良好な正確度を示し、そして低 SNR による ADC の過小評価を示さなかった。ADC の精密度および繰り返し再現性は 3.0T スキャナにおいて向上した。さらに、3.0T スキャナは 1mm スライスであっても、先行研究における文献値と比較して、精密度および繰り返し再現性は適度な値を示した。我々の結果は 3.0T スキャナが合理的なスキャン時間で、信頼性の高い 1mm スライスの ADC 測定の可能性を示唆した。

両スキャナはすべてのスライスとすべての測定位置にて 2.5% 以内の良好な正確度を示した。これは QIBA¹⁴⁾ が推奨する値 (3.6%) と比較して優れた値であった。この結果はどちらのスキャナにおいても、薄層撮像に伴う低 SNR による ADC の過小評価をもたらさない可能性を示している。一方で 1.5T スキャナにおける 1 mm スライスの平均 SNR は、QIBA¹⁴⁾ における推奨値よりも低い値を示している (b0 画像において SNR=50)。この b0 画像における SNR の乖離は、ADC の算出に用いる DWI の撮像パラメータである最大 b 値の違いによって説明可能である。QIBA における提言においては、ADC の計算のために用いられる DWI の最大 b 値が 2000 mm²/s を想定している。この値は我々の研究で用いられる最大 b 値と比べて大きい値である。b 値が高くなるほど、SNR は低下することから最

大 b 値の画像において SNR を担保するためには、 b_0 画像において高い SNR が必要とされる。したがって、QIBA の推奨する SNR と我々の SNR との間に乖離が生じたものと考えられる。Paudyal らは、3.0T スキャナを用いて QIBA ファントムから得られた 0°C の水の ADC が $1.09\text{-}1.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であることを報告している⁹⁾。彼らはこの ADC の測定結果をかなり優れているとみなしていた。我々の結果は、3.0T スキャナにおいてやや系統的に高い ADC を示したものの、彼らの報告した値と類似していた。したがって、我々はこの 3.0T スキャナにおける ADC のバイアスは先行研究において報告されている値の中に包括されていることから、あまり重要ではなく良好な正確度であると考えている。

3.0T スキャナはその高い SNR によって、すべてのスライス厚において 1.5T スキャナと比べて優れた精密度を示した。QIBA は ADC の精密度は磁場の中央付近において 2.0% 未満であることを推奨している¹⁴⁾。我々の結果は、1.5T スキャナにおける 1 mm スライスの ADC の精密度が明らかに QIBA の推奨値¹⁴⁾ や Malyarenko らの報告⁴⁾ と比べて悪化していることを示している。一般的に ADC の精密度は、 b_0 画像の SNR と b 値の間隔によって決定されることが、Delkis らによって報告されている⁸⁾。また、Xing らは以前の研究において、ADC とその算出に使用した 2 つの b 値の間隔の最適な組み合わせは、以下の式より算出されると報告している²⁰⁾。

$$D(b_2 - b_1) = 1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s} \quad (9)$$

ここで、 D は ADC であり、 b_2 および b_1 はそれぞれ ADC 算出に使用した b 値のうち高い値および低い値にそれぞれ対応する。氷水ファントムの ADC が $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ であることを考慮すると、本研究で使用した b 値である 0 および $1000 \text{ mm}^2/\text{s}$ は最適な組み合わせであることが示唆される。以上のことより、本研究における ADC の精密度は b 値が最適な組み合わせであることから SNR のみに依存していることを意味している。SNR を増加させる単純な方法は、NSA を増加させることである。しかしながら、1.5T において 1mm スライスを用いる場合に、QIBA の推奨値を満たすためには、かなりの長いスキャン時間が必要となる。対照的に、3.0T スキャナでは 1 mm スライスを用いた場合に精密度が QIBA の基準値と比べてわずかに低下した。3.0T スキャナにおいても、1.5T スキャナの場合と同様に NSA の増加が、精密度の向上に繋がる。しかしながら、3.0T スキャナにおける本来の高い SNR は 1.5T スキャナを用いた場合に必要とされる加算回数よりも少ない加算回数でもって精密度の向上が可能となる。このことは、3.0T スキャナが 1mm スライスを用いた場合において許容可能なスキャン時間のなかで、QIBA が規定する精密度を達成できる可能性を示唆している。

3.0T スキャナ 1 mm スライスを用いた場合に、適度な繰り返し再現性を示した。両方のスキャナにおいて、スライス厚の増加に伴う SNR の増加によって、繰り返し再現性は改善した。我々の結果では、両方のスキャナにおける再現性は、QIBA の推奨値¹⁴⁾と比べて

低下したことを示している。一方で、Paudyal らは繰り返し再現性の値として 1.07%以内であることを示しており、良好な再現性であると結論づけた⁹⁾。彼らの報告した値と比較をすると、3.0T スキャナにおける 1 mm スライスでの繰り返し再現性は適度な値であり、一方 1.5T スキャナにおける再現性はかなり低い値であると考えられる。また、Grech-Sollars らは、同一スキャナで得られる ADC のスキャナ内の変動は、1.5T および 3.0T スキャナを用いた場合、脳の白質で 1.0% および灰白質で 2.9% であると報告している²¹⁾。彼らはスキャナ内の変動に関与する因子は、生体においては画像ノイズだけでなく呼吸や心拍動などの生理的な動きによる影響もあると述べていた。対照的に、我々の測定結果は理想的なファントムから得られたものであり、この測定系においては画像ノイズが ADC の再現性に影響を与える主たるものである。したがって、我々の結果における繰り返し再現性は、少なくとも、画像ノイズ以外の因子も含まれることが想定される彼らの報告している値よりは優れているべきであり、1.5T スキャナにおける 1 mm スライスでは十分な SNR がないために、ADC の繰り返し再現性は悪いと考える。

本研究にはいくつかの制限があると考えられる。まずは、本研究の結果は単一ベンダーのスキャナによって得られたものである。つまり、我々の研究における 1.5T と 3.0T のスキャナの間での ADC の測定の差は、異なるベンダーにおけるスキャナもしくはコイルシステムを用いて得られた結果を正確に予測できないかもしれない。2つ目に、我々のファ

ントムは生体組織が有する ADC を十分に網羅できていない。SNR の低下は ADC が本研究で使用された $1.1 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ よりも大きい領域において生じやすい。そこで高い ADC を持つ物体で測定をすることによってより臨床応用のために現実的なデータとなり得る。加えて、我々のファントムは生体においてみられるような PVE を反映していない。こちらについても PVE を反映するような専門的なファントムを用いた追加研究によって、より有用な情報が追加されると考えている。

3つ目として、我々のファントムは均一でかつ定常状態のために、アーチファクトに起因する ADC の測定誤差については十分に調査されていない。生体においては心拍動もしくは呼吸によるモーションアーチファクトや脂肪抑制不良に伴うケミカルシフトアーチファクトもまた測定誤差のソースになりうる。最後に、ファントムのセットアップエラーやファントム作成を包括した再現性については評価がなされていない。これらについても将来の研究において議論されるべきと考えている。

結論として、我々はファントム実験において 1.5T スキャナおよび 3.0T スキャナを用いた ADC は QIBA の基準値と比べて良好な正確性を示した。我々はまた、1.5T スキャナと比べて 3.0T スキャナはよりよい精密度および繰り返し再現性を示した。特に、3.0T スキャナは 1 mm スライスを用いたときに許容可能なスキャン時間内で、許容可能な精密度と

繰り返し再現性を達成できる可能性が示された。従って、3.0T スキャナは、1 mm スライスを用いた ADC に対する信頼性の高い測定のために使用できる可能性がある。

謝 辞

本論文の執筆にあたり、多くの方々に多くのご助言を賜り、またご支援いただきました。

ここに深く感謝の意を表します。

主指導教員の細川洋一郎教授には、研究指導はじめ論文掲載に至るまで懇切丁寧にご指導くださいました。大学院への進学についてご助言をいただいたことから私の学術研究への道が始まったと改めて実感しております。

千葉大学医学部附属病院 画像診断センター 遠藤正浩特任教授におかれましては、継続することの重要性を教えてくださいました。社会人大学院生として、限られた時間のなかで研究を進めることは、まさに小さなことの積み重ねの繰り返しであると改めて実感しております。また、研究活動の傍ら、体力づくりのために始めたランニングについても多くのことを教えてくださいました。

静岡がんセンター画像診断科 瓜倉厚志氏におかれましては、日常業務と研究活動とを両立することの大切さを教えてくださいました。診療放射線技師として、日常業務に取り組む心構えはもちろんのこと、論文作成において多くのご助言を賜りましたことは業務と研究との両立において欠かせないものでした。さらに結果が出ない日々の中、いつも叱咤・激励していただいたことに深く感謝しております。

最後に、私の進路や進学について常に温かい目で見守ってくださり、そしてなかなか結果が出ない日々が続いたときにも、いつも支えとなり励ましてくれた家族に深く感謝申し上げます。

引用文献

- 1) Padhani AR, Liu G, Koh DM, et al.: Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia*. 11:102–25, 2009.
- 2) She D, Liu J, Zeng Z, et al.: Diagnostic accuracy of diffusion weighted imaging for differentiation of supratentorial pilocytic astrocytoma and pleomorphic xanthoastrocytoma. *Neuroradiology*. 60:725–33, 2018.
- 3) Kim BS, Kim ST, Kim JH, et al.: Apparent diffusion coefficient as a predictive biomarker for survival in patients with treatment naive glioblastoma using quantitative multiparametric magnetic resonance profiling. *World Neurosurg*. 122:e812–20, 2019.
- 4) Malyarenko D, Galban CJ, Londy FJ, et al.: Multi-system repeatability and reproducibility of apparent diffusion coefficient measurement using an ice-water phantom. *J Magn Reson Imaging*. 37:1238–46, 2013.
- 5) Yoshida T, Urikura A, Shirata K, et al.: Image quality assessment of single-shot turbo spin echo diffusion-weighted imaging with parallel imaging technique: a phantom study. *Br J Radiol*. 89:20160512, 2016.
- 6) Yoshida T, Urikura A, Shirata K, et al.: Short tau inversion recovery in breast diffusion weighted imaging: signal-to-noise ratio and apparent diffusion coefficients using a breast phantom in comparison with spectral attenuated inversion recovery. *Radiol Med (Torino)*. 123:296–304, 2018.
- 7) Saritas EU, Lee JH, Nishimura DG: SNR dependence of optimal parameters for apparent diffusion coefficient measurements. *IEEE Trans Med Imaging*. 30:424–37, 2011.

- 8) Delakis I, Moore EM, Leach MO, et al.: Developing a quality control protocol for diffusion imaging on a clinical MRI system. *Phys Med Biol.* 49:1409–22, 2004.
- 9) Paudyal R, Konar AS, Obuchowski NA, et al.: Repeatability of quantitative diffusion weighted imaging metrics in phantoms, head-and-neck and thyroid cancers: preliminary findings. *Tomography.* 5:15–25, 2019.
- 10) Lavdas I, Miquel ME, McRobbie DW, et al.: Comparison between diffusion-weighted MRI (DW-MRI) at 1.5 and 3 tesla: a phantom study. *J Magn Reson Imaging.* 40:682–90, 2014.
- 11) Khalil AA, Hohenhaus M, Kunze C, et al.: Sensitivity of diffusion-weighted STEAMMRI and EPI-DWI to infratentorial ischemic stroke. *PLoS ONE.* 11:e0161416, 2016.
- 12) Choi S, Cunningham DT, Aguila F, et al.: DTI at 7 and 3 T: systematic comparison of SNR and its influence on quantitative metrics. *J Magn Reson Imaging.* 29:739–51, 2011.
- 13) Medved M, Soyulu-Boy FN, Karademir I, et al.: High-resolution diffusion-weighted imaging of the prostate. *AJR Am J Roentgenol.* 203:85–90, 2014.
- 14) RSNA Quantitative imaging Biomarkers Alliance (QIBA). Diffusion-weighted magnetic resonance imaging profile;
2019. https://qibawiki.rsna.org/images/7/7e/QIBADWIPProfile_as_of_2019-Feb-05.pdf.
Accessed 14 May 2020.

- 15) Keenan KE, Ainslie M, Barker AJ, et al.: Quantitative magnetic resonance imaging phantoms: A review and the need for a system phantom. *Magn Reson Med.* 79:48-61, 2017.

- 16) Holz M, Stefan RH, Antonio S. Temperature-dependent self-diffusion coefficients of water and six selected molecular liquids for calibration in accurate ^1H NMR PFG measurements. *Phys Chem Chem Phys*. 20:4740–2, 2000.
-
- 17) Chenevert TL, Galbán CJ, Ivancevic MK, et al. Diffusion coefficient measurement using a temperature-controlled fluid for quality control in multicenter studies. *Magn Reson Imaging*. 34: 983-7, 2011.
- 18) Prah, D. E, Paulson, E. S, Nencka, A. S, et al.: A simple method for rectified noise floor suppression: phase-corrected real data reconstruction with application to diffusion-weighted imaging. *Magn Reson Med*. 64: 418-429, 2010.
-
- 19) Dietrich O, Raya JG, Reeder SB, et al.: Measurement of signal-to-noise ratios in MR images: influence of multichannel coils, parallel imaging, and reconstruction filters. *J Magn Reson Imaging*. 26: 375-85, 2007.
- 20) Xing D, Papadakis NG, Huang CL, et al. : Optimised diffusion-weighting for measurement of apparent diffusion coefficient (ADC) in human brain. *Magn Reson Imaging*. 15:771–84, 1997.
- 21) Grech-Sollars M, Hales PW, Miyazaki K, et al. : Multi-centre reproducibility of diffusion MRI parameters for clinical sequences in the brain. *NMR Biomed*. 28:468–78, 2015.
-

Abstract

Assessment of measurement errors and repeatability in
apparent diffusion coefficient obtained with diffusion-weighted
magnetic resonance imaging

Abstract text

This study investigates the measurement errors and repeatability of apparent diffusion coefficient (ADC) values from diffusion-weighted images acquired at different slice thicknesses and field strengths. Diffusion-weighted images of an ice-water phantom were acquired on 1.5 T and 3.0 T MRI scanners at slice thicknesses of 1, 3, and 5 mm. The signal-to-noise ratio (SNR) and ADC were assessed at both the image center and periphery. The SNRs at $b = 0$ and $b = 1000$ were calculated using the images from five consecutive scans, and ADC maps were generated for these two b -values. The ADC measurement errors were assessed in terms of the accuracy and precision. The repeatability was assessed based on the within-subject coefficient of variation from five consecutive scans. SNRs were roughly 2–3 times higher in the 3.0-T scanner than those in the 1.5-T scanner. Peripheral SNRs were approximately 1.2–1.5 times higher than those at the center. The ADC at 3.0 T was 2.0% higher than that of water at 0 °C ($P < 0.001$ for all thickness). The ADC accuracy of

both the scanners was within $\pm 2.5\%$ for all slice thicknesses at both positions. The precision degraded with reduced slice thickness on both the scanners. An improved precision of approximately 1.3–3.0 times was obtained on the 3.0 T scanner as compared with the 1.5 T scanner. The repeatability at 3.0 T was 1.5–2.6 times greater than that at 1.5 T for all slice thicknesses and positions. Smaller measurement errors and better repeatability of ADC values, even at a 1-mm slice thickness, were obtained on the 3.0 T scanner. Therefore, more reliable ADC measurements might be feasible at 3.0 T compared with 1.5 T.

The name of the author: Tsukasa Yoshida

Institutions, Departments: Department of Radiation Science, Hirosaki University Graduate School of Health Sciences, 66-1 Hon-cho, Hirosaki, 036-8564, Japan.

