

博士論文

脳機能磁気共鳴イメージング用気泡圧縮ファントム  
の開発

金沢大学大学院医薬保健学総合研究科

保健学専攻 医療科学領域 機能画像解析学分野

学籍番号 2029022016

氏名 山城 晶弘

主任指導教員 宮地 利明 副指導教員 市川 勝弘

提出年月日 2022年12月18日

## <目次>

要旨	1
1. 緒論	2
2. 方法	5
3. 結果	15
4. 考察	27
5. 結論	31
参考文献	32
謝辞	42
在学中の研究業績	43

## 要旨

**【目的】**Blood oxygen level-dependent (BOLD) 効果を利用した脳機能磁気共鳴イメージング (fMRI) は、脳科学の研究に加えて臨床での適用範囲が広がっている。fMRI では、神経活動に対応した信号強度変化を解析するが、信号強度変化は数%程度と非常に小さく、精度管理および向上のためには多くのパラメータの要因を実測して検証しなければならない。この検証作業を人体で実施するとなると、個体差の影響を排除することができないために適切なファントムが必要になる。しかし、信号強度の微小かつ任意の可変性、汎用性、脳と同等の  $T_1$  と  $T_2^*$  の諸条件を満たす fMRI 用ファントムはこれまでなかった。そこで、これらの条件を満たすために気泡を圧縮した fMRI 用ファントムを開発し、本ファントムの特性を評価した。

**【方法】**ガドリニウム造影剤の水溶液に塩化ナトリウム、寒天、空気を混合して脳を模した fMRI 用ファントムを作製した。本ファントムは気泡を含有するようにし、加圧してファントム内の気泡を圧縮すると、BOLD 効果と同様に  $T_2^*$  が延長して信号変化が生じるようにした。このファントム内圧変化による信号強度変化率を解析した。さらに、長期的な変性を確認するため、本ファントムの  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  を 90 日間に渡って測定した。

**【結果】**本ファントムの  $T_1$  と  $T_2^*$  は先行研究の人間の脳に近い値を示したが、 $T_2$  は一致しなかった。ファントムの加圧に伴ってファントムの信号強度は非線形に増加した。信号強度の変化率は 150.7kPa の加圧で 13.51% であり、人間の脳の fMRI における信号強度変化の範囲を網羅した。ファントムの加圧によるプロトン密度、 $T_1$ ,  $T_2$  に大きな変化はみられなかったが、 $T_2^*$  は 52ms から 85ms に増加した。マイクロスコープで測定した気泡サイズは、非加圧下で 0.13mm, 151.7kPa の加圧下で 0.08mm であった。本ファントムの  $T_1$ ,  $T_2$ ,  $T_2^*$  は、約 60 日間は 5% 以下の変化率、60 日経過後は 5% 以上の増加傾向にあった。

**【結論】**開発した fMRI 用ファントムは、 $T_1$ ,  $T_2^*$  が人間の脳の灰白質と等価で汎用性が高く安定しており、ファントム内に分散させた微小気泡を圧縮する気泡圧縮法によって BOLD 効果と同様の微小信号変化を再現することが可能である。

# 1. 緒論

脳機能磁気共鳴イメージング (fMRI : functional magnetic resonance imaging) は、血液酸素レベル依存性 (BOLD : blood oxygen level-dependent) 効果を利用して脳の活動領域を特定する技術である<sup>1-3</sup>。近年 fMRI は、統合失調症<sup>4-6</sup>、アルツハイマー病<sup>7-10</sup>、てんかん<sup>11-14</sup>を始め、多くの精神疾患の補助的診断法として、また治療薬の効果判定や脳神経外科手術前計画など、脳科学の研究に加えて臨床での利用範囲が広がっている<sup>15-19</sup>。

fMRI では、神経活動に対応した信号強度変化を解析するが、通常、信号強度変化は数%程度と非常に小さいことが知られている。このような微小な信号変化を評価する fMRI の信頼性には多くの課題が存在する。これらの課題を解決するために、画像の前処理<sup>20-24</sup>、品質管理<sup>25-27</sup>、タスクの種類や方法<sup>28-30</sup>、統計解析<sup>31-34</sup>、再現性<sup>35-39</sup>など、様々な研究が実施され、解析結果の信頼性が向上した。しかし、臨床用 fMRI における解析精度管理のためのプロトコルはまだ標準化されておらず、各施設において固有のプロトコルを使用している。このプロトコルの標準化を見据えて、信号雑音比 (SNR : signal-to-noise ratio) やコントラスト雑音比 (CNR : contrast-to-noise ratio) を指標にする研究が行われている<sup>40,41</sup>。これら SNR や CNR に影響を及ぼす因子は、エコー時間 (TE : echo time), 繰り返し時間 (TR : repetition time), フリップ角 (FA : flip angle),

スライス厚，分解能，バンド幅，パラレルイメージング（PI：parallel imaging）や，新たな技術としてマルチバンド-エコープラナーイメージング（EPI：echo-planar imaging）など，極めて多い．そして fMRI の精度管理および向上のために，これら多くのパラメータの要因を実測して検証しなければならない場合がある．この検証作業を人体で実施するとなると，個体差の影響を排除することができないので，適切なファントムが必要になる．

このようなファントムには，緩和時間が人間の脳と等価であり，fMRI 検査で生じる微小な信号変化を再現できなければならない．fMRI 用に開発されたファントムには，いくつかの報告がある<sup>42-47</sup>．これらのファントムに関する報告は，信号変化をコントロール可能なファントムと，コントロール不可能なファントムに分類される．前者は信号変化の制御が可能であるが，特殊な電子回路や煩雑な装置を使用するために，汎用性に乏しい<sup>42, 43, 46, 47</sup>．後者は容易に作成できるが，ゲル濃度を特定しているために fMRI において取得する微小な信号変化を任意に調整することが困難であり，品質管理が主用途となる<sup>44, 45</sup>．さらに，これらのファントムの多くは  $T_1$  値と  $T_2$  値を人体等価としているが<sup>43, 46</sup>，一般に fMRI ではグラディエント・エコー（GRE：gradient-echo）型 EPI を使用するため， $T_2$  値ではなく  $T_2^*$  値が脳と同一でなければならない<sup>48</sup>．

以上のように，信号強度の微小かつ任意の可変性，汎用性，脳と同等の  $T_1$  値

と  $T_2^*$ 値の条件を満たす fMRI 用ファントムはこれまで存在しなかった。そこで意図的に気泡を含有させたファントム内部を圧縮することによって、ファントムの  $T_2^*$ 値を微調整する着想に至った。そして気泡を圧縮した fMRI 用ファントムを開発して諸特性を評価し、先の条件を満たしているか確認した。

## 2. 方法

### 2.1 使用機器

画像はすべて 3.0T の MRI (Ingenia, Philips Healthcare, Amsterdam, Netherlands) を使用して取得した。ファントム材料として寒天 (林純薬, 東京, 日本), 塩化ナトリウム (富田製薬, 徳島, 日本), ガドリニウム造影剤 (ゲルベジヤパン, 東京, 日本), 流動パラフィン (小塚薬品, 東京, 日本) を使用した。計量器にはメスシリンダー (アズワンコーポレーション, 大阪, 日本), 電子天秤 (島津製作所, 京都, 日本), 信号変化ファントム容器には 30mL のシリンジ (テルモコーポレーション, 東京, 日本) を使用した。これらの信号変化ファントムを収納および固定する容器は, 3D プリンタ (ANYCUBIC, Shenzhen, 中国) を用いて作製した。すべての画像の信号強度解析には, ImageJ ソフトウェア (National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA)<sup>49</sup> を使用した。

### 2.2 ファントム構成と概要

Fig. 1 に開発したファントムの概観を示す。本ファントムは, 水圧を変化させることによってファントム内の  $T_2^*$  値を変化させることを目的とし, ファントム本体部分と加圧用のインジェクタ, そしてこれらを接続する接合部から成る

(Fig. 1a). ファントム本体には気泡が含有されており (Fig. 1b), 加圧して  
 ファントム内の気泡を圧縮すると,  $T_2^*$ 値が延長して信号変化が生じるようにし  
 た (Fig. 1c).

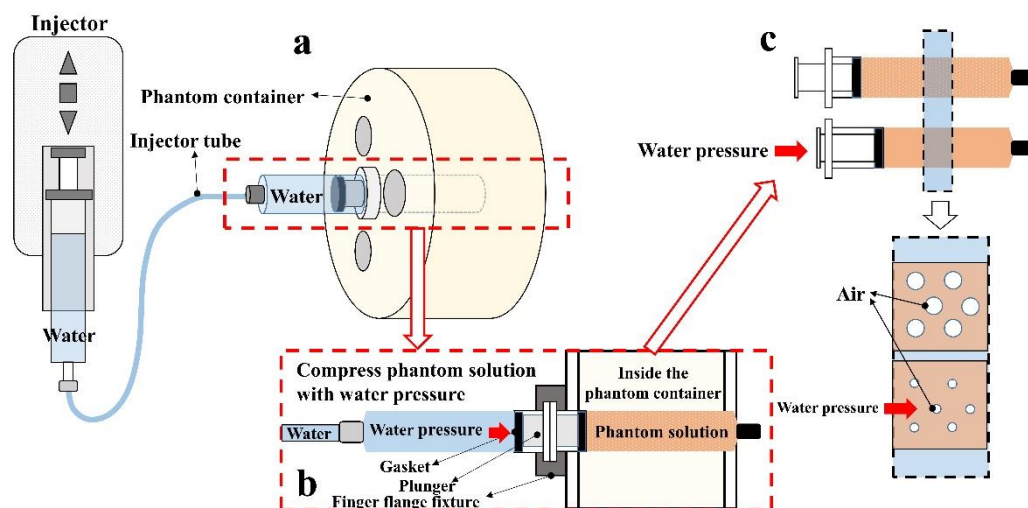


Fig. 1 提案ファントムの概要.

a : ファントムの構成図. b : 灰白質ゲルファントム部の詳細. c : 加圧による空気圧縮の模式図.

## 2.3 ファントム容器の作製

ファントム容器は, ポリ乳酸樹脂を熱溶融して積層する 3D プリンタで作成した. 設計図と作成した物体の画像を Fig. 2 に示す. 容器の内部は, 充填物質を  
 充填可能で 30mL シリンジを 5 本収納できる構造にした. 3T 以上の高磁場 MRI で  
 も画像均一性を低下させないように, 充填物には誘電率の低い鉍物系オイルで  
 ある流動パラフィンを使用した<sup>50</sup>.



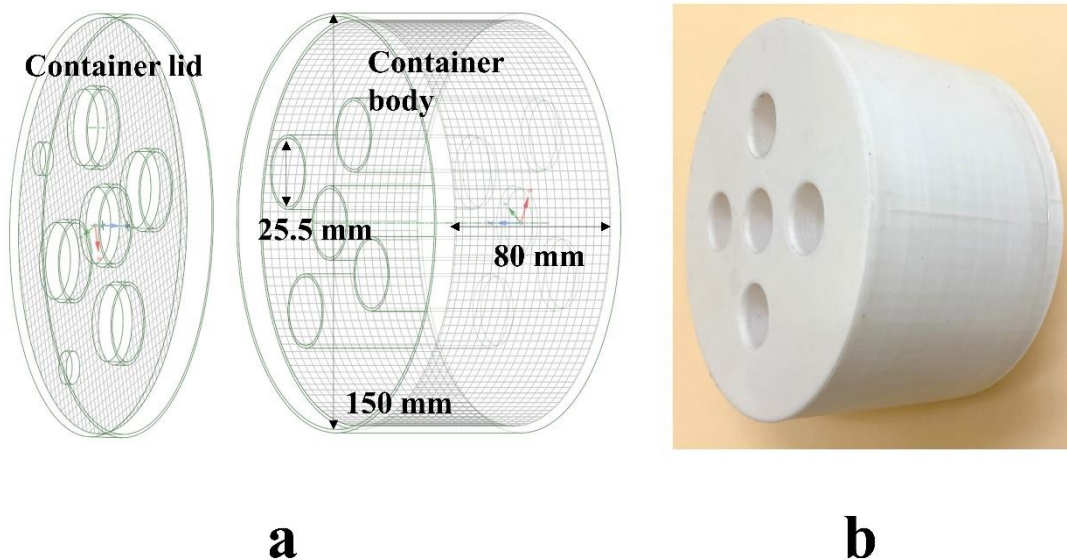


Fig. 2 ファントム容器の概要と写真.

a) ファントム容器の概要. ファントムは直径 150mm, 深さ 80mm の円筒形の容器で 30mL のシリンジを 5 本収納可能である. b) ファントム容器の写真.

## 2.4 灰白質ゲルファントムの作製と緩和時間測定

先行研究<sup>51</sup>の人間の脳における緩和時間を参考に、灰白質を模したゲルファントム（灰白質ゲルファントム）を作製した. 0.017mmol/L のガドリニウム造影剤水溶液に対して、22wt%の塩化ナトリウム、0.5wt%の寒天、0.498v/v%の空気を混合して灰白質ゲルファントムの充填物とし、30mL の注射器に封入した. この際、次に述べる本ファントムの作成手順のように充填物を攪拌して空気を均一に分散させた (Fig. 3) . 最初に寒天を加えたガドリニウム溶液を加

熱沸騰させた後、塩化ナトリウムを加えた。次にこの溶液の温度が 50℃に下がるまで放置した。続いて三方活栓に接続した 2 本の 30mL シリンジのうち 1 本にこの溶液を充填した。併せて 30mL のシリンジに三方活栓を介して接続した 1mL シリンジには、0.15mL の空気を充填した。最後に 1mL シリンジ側の三方活栓を開き、30mL シリンジで 1mL シリンジから空気を吸引し、1mL シリンジ側の三方活栓を閉じた後、2 本の 30mL シリンジを使用して溶液と空気を混合した。この手順によって空気と溶液は三方活栓の狭い内腔を通過するため、均一に混合される。なお本ファントム作成時には、2 本の 30mL シリンジの間を溶液が移動するのを 1 回と数え、この混合操作を 30 回繰り返した後、1 時間冷蔵凝固した。この際、空気を含有しない溶液は透明であるが、空気を分散させると白濁するので、この濁り方にムラがある場合は、さらに何度も混合を繰り返した。以上のようにして 15 個のサンプルを作成し、これらの緩和時間を測定した。この時の室温は 23.9～25.1℃の範囲であった。

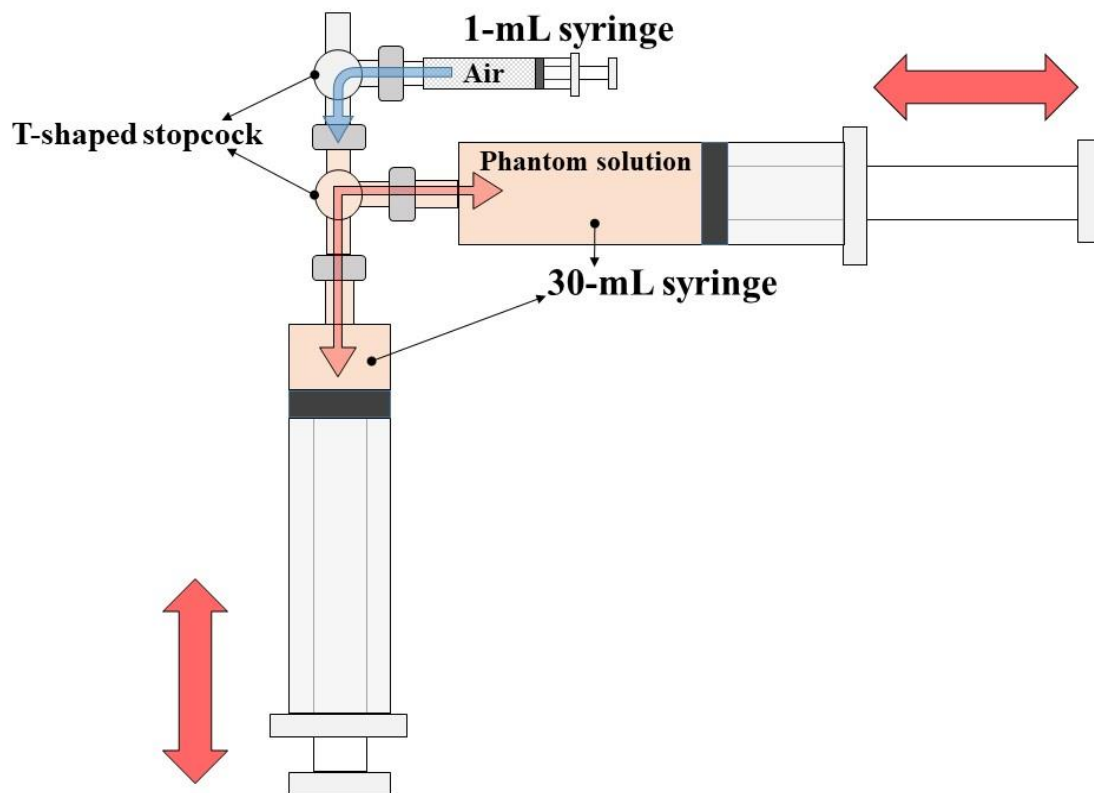


Fig. 3 シリンジ混合法の模式図.

ファントム溶液を混合するための 30mL シリンジ 2 本と、空気を注入するための 1mL シリンジ 1 本を 3 方活栓 2 個に介して接続した。ファントム溶液と空気は三方活栓の狭い内腔を通過する際に均一に分散される。

$T_1$  値の測定には飽和回復法を使用した<sup>52,53</sup>。撮像条件については TE を 7.5ms, FOV を 180mm, スライス数を 1, スライス厚を 7mm, 位相エンコード数を 115, 周波数エンコード数を 144, 受信バンド幅を 435.9Hz/pixel に設定し, 20 チャンネル頭部用コイルを使用した。 $T_1$  値測定時の TR は, 120, 200, 300, 400,

500, 600, 700, 800, 900, 1,000, 1,500, 2,000, 4,000, 6,000, 8,000, 10,000, 12,500, 15,000, 20,000, 30,000 ms の 20 点とした。

$T_2$  値の測定には、マルチエコー高速スピネエコー法を使用した。撮像条件については、TR を 20,000ms, FOV を 180mm, スライス数を 1, スライス厚を 7mm, 位相エンコード数を 115, 周波数エンコード数を 144, 受信バンド幅を 1,771.3Hz/pixel に設定し、20ch ヘッドコイルを使用した。 $T_2$  値測定時の TE は、15~240ms の範囲で 15ms 刻みの 16 点にした。

$T_2^*$  値測定には、マルチエコー高速 GRE 法を使用した。撮像条件については、TR を 20,000ms, FOV を 180mm, スライス数を 1 枚, スライス厚を 2.5mm, 位相エンコード数と周波数エンコード数を 224, 受信バンド幅を 1,273.9Hz/pixel に設定し、20 チャンネル頭部用コイルを使用した。 $T_2^*$  値測定時の TE は、2.4~38.4ms の範囲で 2.4ms 刻みの 16 点にした。

測定点からの緩和時間の計算は、Excel 2016 Solver (Microsoft, Redmond, WA, USA) を使用し、最小二乗法の非線形近似で算出した。

また、本ファントムの顕微鏡画像を取得し、気泡の分散状態を確認した。試料は厚さ 2mm で、シリンジ中心部、両端の計 3 箇所を選択した。

## 2.5 圧力による信号強度変化率の測定

本ファントムの内圧変化による信号強度変化率を測定した。信号強度変化率の測定には、周波数選択的脂肪抑制法を併用した GRE-EPI 法を使用した。撮像条件については、TR を 3,000ms, FOV を 200mm, スライス数を 1, スライス厚を 3mm, 位相エンコード数と周波数エンコード数を 112, PI を 1.5, TE を 20ms, 受信バンド幅を 0.18Hz/pixel に設定し、20 チャンネル頭部用コイルを使用して 156 回撮像を繰り返した（ダイナミック）。この内訳は、非加圧下で 5 回のダイナミック撮像後、1 回のダイナミック中に加圧を完了させ、5 回のダイナミック分加圧を保持する。その後、1 回のダイナミックで減圧を完了させ、この一連の過程を 1 セットとし、13 セットを繰り返した。13 セットの加圧は 0, 0.5, 1.0 mL で行い、その後 0.2mL 刻みで 3.0mL まで変化させた (Fig. 4)。加圧時の圧力はインジェクタの表示値を使用した。また 1 つの灰白質ファントムに対して 40 回の連続スキャンを行い、安静時とタスク時の信号強度変化率を算出した。また、14 個の作製ファントムについて同一条件で 20 回のスキャンを行い、サンプル間の有意差をクラスカル・ウォリス検定で検討した。すべての統計解析には SPSS (バージョン 25.0, IBM 社, Armonk, NY) を使用し、統計的有意性は  $P < 0.05$  とした。

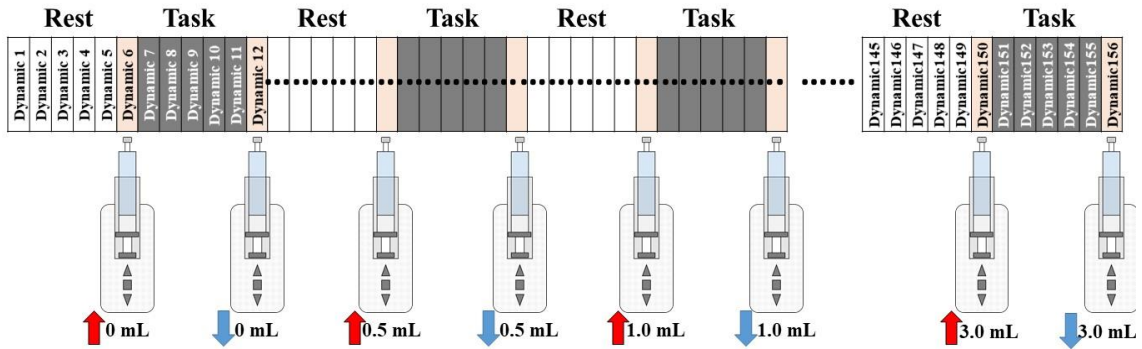


Fig. 4 信号強度変化率測定の様式図.

白のブロックは加圧なし（安静時を模擬），灰色のブロックは加圧中（タスク時を模擬）を示す．ピンクのブロックは加圧または減圧中を示す．

圧力が 96.5kPa で一定の場合，異なるスライス間の信号強度変化率のばらつきを調べるため，複数スライス間の測定を実施した．この評価のための撮像条件は，スライス数を 15 枚に変更した以外は同一にした．

また，加圧時間と信号変化が完了に要する時間を測定した．この測定では，経時的な信号変化を理解しやすくするため，TR を 3,000ms から 1,000ms に短縮した．加圧は 96.5kPa で一定とし，30 回のダイナミック中の 11 回目で加圧を開始した．1 秒あたりの加圧量変化は 0.2, 0.4, 1.0 mL/s, すなわち，それぞれ 10, 5, 2 秒後に加圧を終了するように設定した．

## 2.6 圧力による信号強度変化の原因究明

圧力による信号強度の変化の原因を調べるため、加圧時の  $T_1$  値、 $T_2$  値、 $T_2^*$  値の変化とプロトン密度を測定した。この時の圧力は、0, 6.9, 96.5, 151.7 kPa とした。緩和時間の測定条件は、2.4 節で述べた条件を基本とし、時間を短縮するために若干の修正を加えた。具体的には、 $T_1$  値の測定では、15,000ms 以上の TR の測定点を省略し、位相エンコード数を 76、周波数エンコード数を 96 に短縮した。 $T_2$  値の測定は、位相エンコード数を 89、周波数エンコード数を 112 に変更し、TR を 10,000ms とした。 $T_2^*$  値の測定は、位相エンコード数と周波数エンコード数を 192 に変更し、TR を 10,000ms に設定した。プロトン密度の測定は、 $T_1$  値測定の回復曲線から最大値を算出し、周囲に充填した液体パラフィン を 100% として割合を算出した。

この間接的な方法に加えて、圧力変化に伴う気泡径の変化を示す顕微鏡画像を、0, 6.9, 48.3, 96.5, 124.1, 151.7 kPa の圧力において取得して比較した。

## 2.7 長期変性試験

長期的な変性を確認するため、灰白質ゲルファントムの  $T_1$  値、 $T_2$  値、 $T_2^*$  値を 1, 7, 15, 29, 45, 58, 75, 92 日後に測定した。この測定緩和時間に対して初期値を 100% とし、変化率を算出した。

さらに 1, 3, 7, 14, 21, 28, 35, 43, 51, 59, 65 日後に高解像度 3D-T<sub>1</sub> 強調画像を取得し, 気泡サイズの変化を評価した. この際, TE を 2.8ms, TR を 9.6ms, FOV を 150mm, スライス数を 0.5mm, 位相エンコード数と周波数エンコード数を 320, 受信バンド幅を 433.6Hz/pixel に設定し, 20 チャンネル頭部用コイルを使用した.



### 3. 結果

作成した 15 個の灰白質ゲルファントムの  $T_1$  値,  $T_2$  値,  $T_2^*$  値の平均値を Table 1 に示す.  $T_1$  値と  $T_2^*$  値は先行研究<sup>51</sup>の人間の脳と近い値であったが,  $T_2$  値は大きく異なっていた.

ファントム内の気泡分布を撮影した顕微鏡画像を Fig. 5 に示す. 気泡サイズは最大で 0.069mm, 最小が 0.208mm であり, 平均サイズは 0.130mm であった. また, 気泡はファントムの中央部と両端部で比較的均等に分布していた.

インジェクタの圧力による信号強度の変化率を Fig. 6 に示す. 150.7kPa の圧力で信号強度の変化率は 13.51% であり, 人間の脳の fMRI における信号強度変化の範囲を網羅した. また, 圧力の上昇に伴い変化量は非線形に増加した.

この結果の多項式近似曲線 ( $y = 0.000008x^3 - 0.000771x^2 + 0.034222x - 0.026054$ ) から, 1%, 3%, 5% の信号強度変化を再現できる圧力は, それぞれ 60.7, 93.8, 109.6 kPa であった. これらの圧力を正確に再現することは不可能であったため, 可能な限り近い圧力 (62.1, 96.5, 110.3 kPa) に設定して測定した信号強度変化率を Fig. 7 に示す. 目標値である 1%, 3%, 5% の信号強度変化率に対して, 実測した平均値はそれぞれ 1.08%, 3.08%, 4.98% とほぼ一致した.

14 個のサンプルの信号強度変化率についてクラスカル・ウォリス多群検定を

行ったが、有意差は認められなかった ( $P > 0.05$ , Fig. 8) .

96.5kPa の圧力における信号強度変化率は、スライス間でほぼ一致していた (Fig. 9) . この時の平均信号強度変化率は、 $3.17 \pm 0.14$  であった.

インジェクタによる加圧時間と、信号変化の開始から完了までに要する時間の関係を Fig. 10 に示す. 加圧時間が 1 秒, 5 秒, 10 秒の場合, 信号変化が完了するまでに要する時間は、加圧時間とほぼ同じであった.

加圧が緩和時間に与える影響を Fig. 11 に示す. プロトン密度,  $T_1$  値,  $T_2$  値に大きな変化は見られなかったが,  $T_2^*$ 値は加圧に伴って 52ms から 85ms に増加した.

圧力と気泡サイズの変化を可視化した顕微鏡画像を Fig. 12 に示す. 画像中央部の気泡は非圧力下では 0.13mm だったが, 151.7kPa の圧力で 0.08mm に変化した.

長期変性試験の結果を Fig. 13 の上段に示す. 約 60 日間は 5% 以下の変化率で推移したが, 60 日経過後には  $T_1$  値,  $T_2$  値,  $T_2^*$ 値が初期値に対して 5% 以上変化した. また, それぞれの緩和時間は時間の経過とともに増加する傾向であった. Fig. 13 の下段は高解像度 3D- $T_1$  強調画像の拡大図である. 21 日までは概ね安定した画像であったが, その後, 膨張した気泡が無信号になった.

Table 1 文献値<sup>51</sup>と灰白質ゲルファントムの T<sub>1</sub>値, T<sub>2</sub>値, T<sub>2</sub>\*値

	Literature	Gray matter gel phantom
T <sub>1</sub> value (ms)	1,395 ± 227	1,388.87 ± 67.85
T <sub>2</sub> value (ms)	63 ± 10	218.69 ± 5.85
T <sub>2</sub> * value (ms)	51 ± 9	52.50 ± 2.97

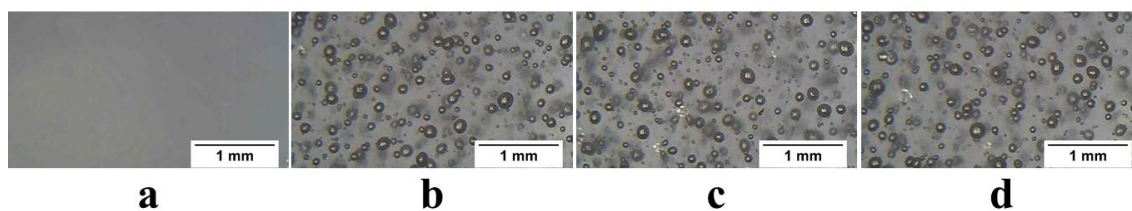


Fig. 5 ファントム内の気泡分布の顕微鏡画像.

a: 気泡を含有させていない基準ファントム画像. b: シリンジ先端部. c: シリンジ中央部. d: シリンジ下端部.

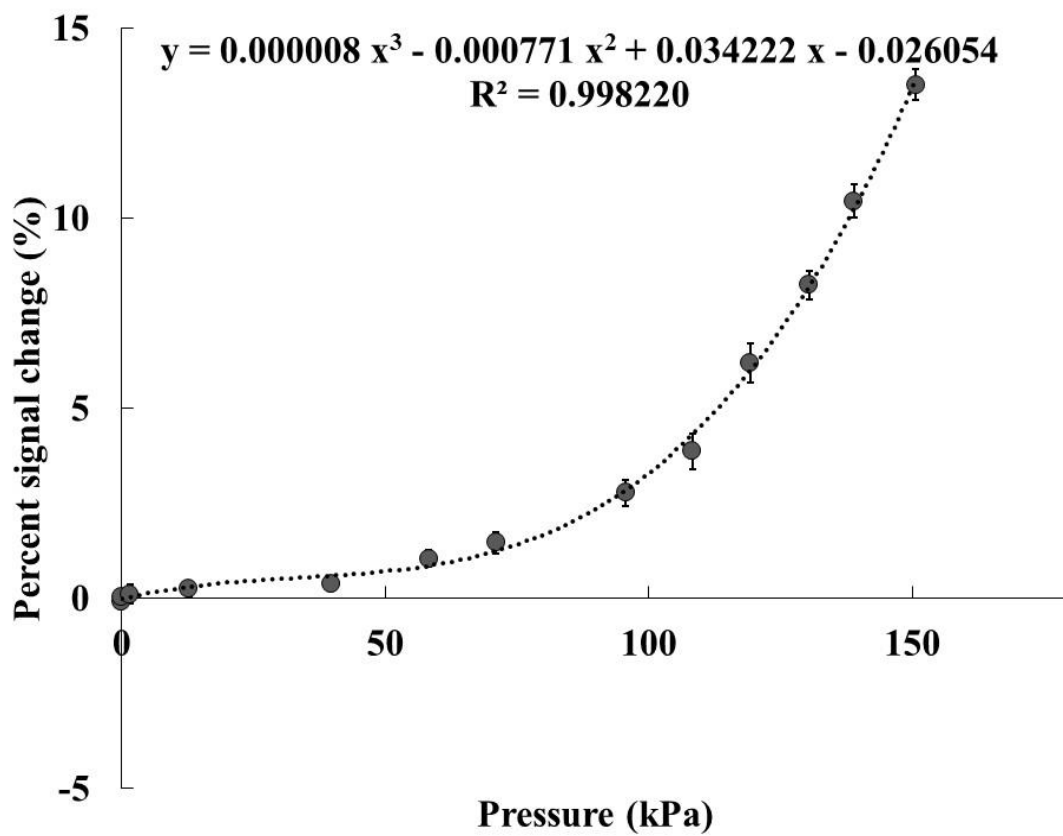


Fig. 6 圧力変化と信号強度変化率の関係.

縦軸は信号の変化率，横軸は圧力を示す．縦線とひげは標準偏差を示す．

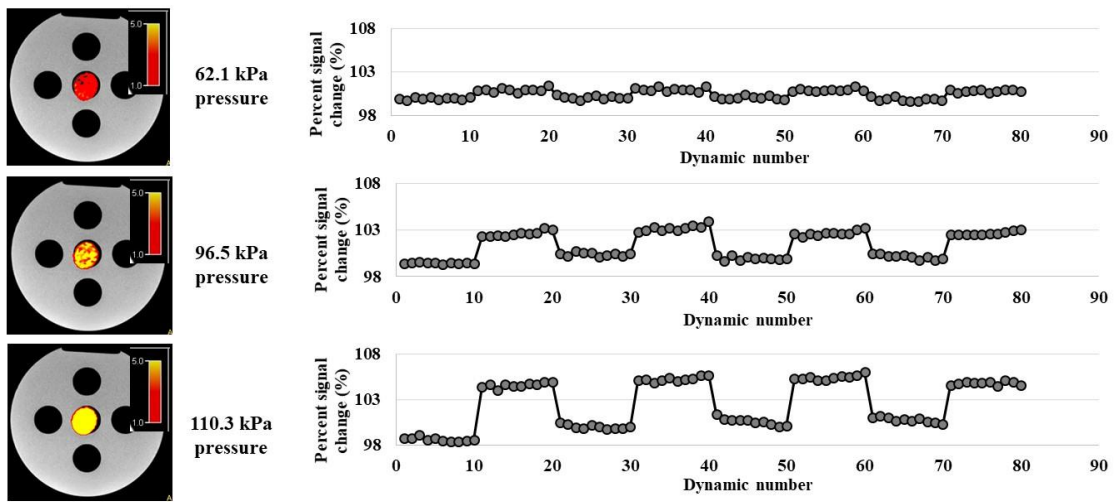


Fig. 7 作製したファントムにおいて1%, 3%, 5%の信号強度変化率を再現した結果.

グラフは上から順に 1%, 3%, 5%の信号強度変化に相当し, 左に示す画像は各々の fMRI 解析時の t-test マップを示す.

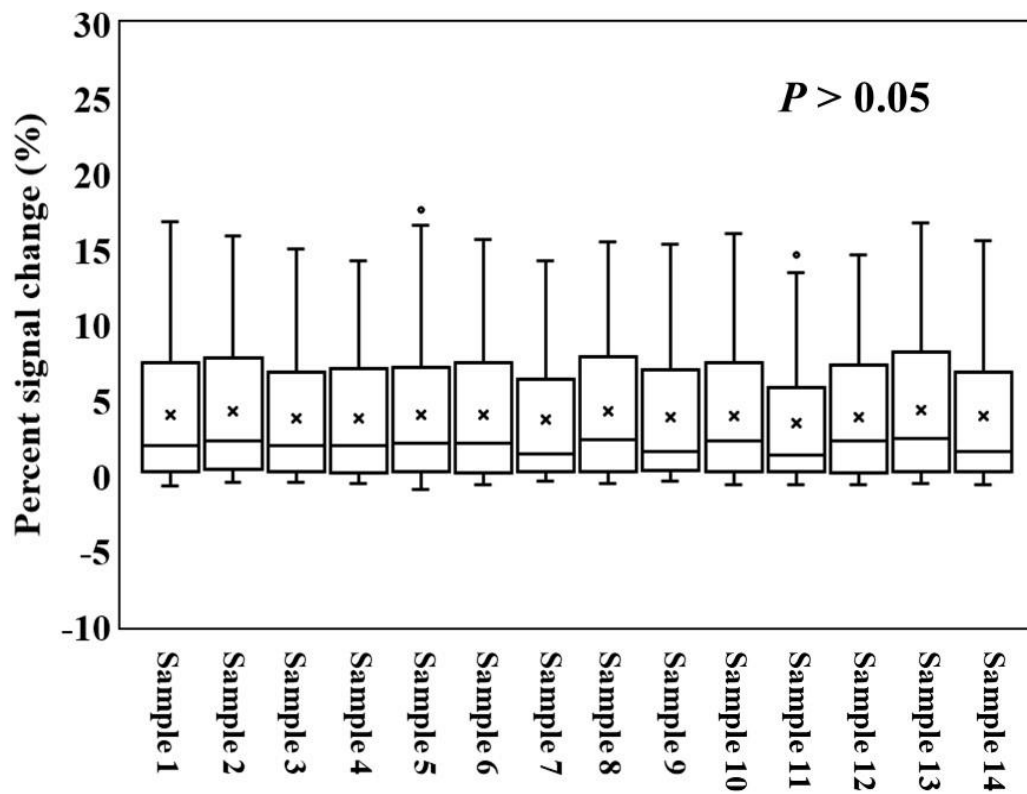


Fig. 8 同一圧力に設定した14個のファントムの信号強度変化率.

縦軸は信号強度変化率，横軸はサンプル数である．箱ひげ図の上端と下端は最大値と最小値，箱は上から第3四分位，中央値，第1四分位を，十字は平均値を，アスタリスクは外れ値を示す．

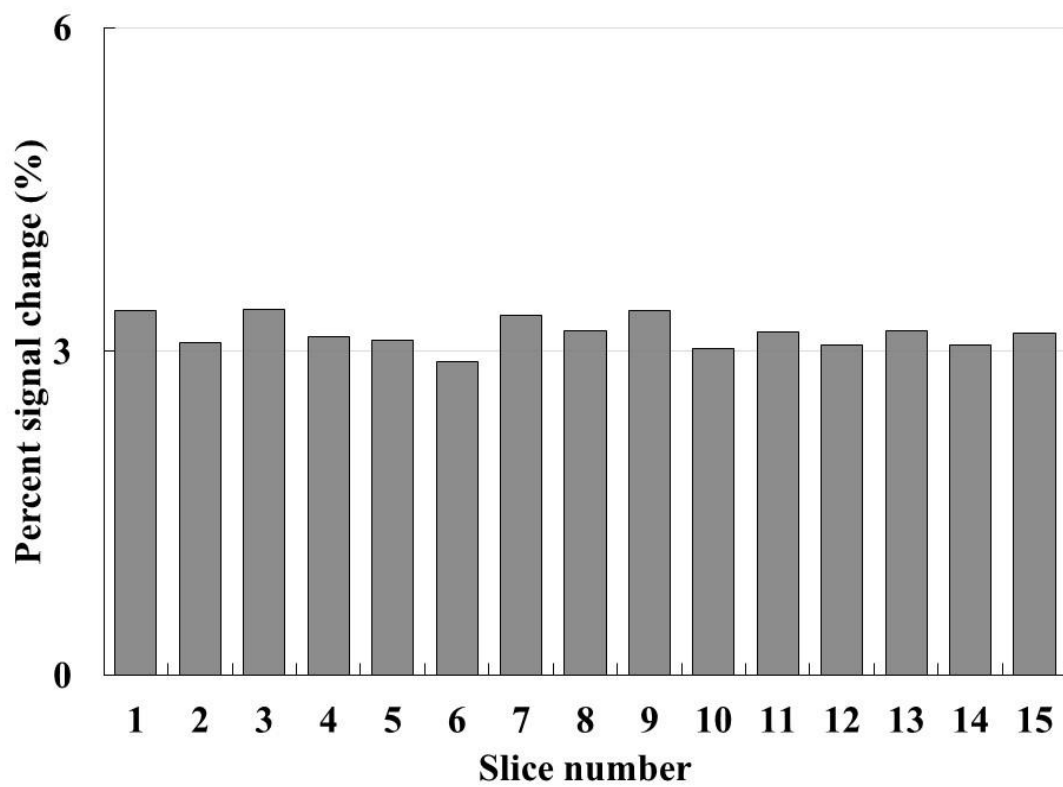


Fig. 9 96.5kPa の圧力下における信号強度変化率とスライス位置との関係.



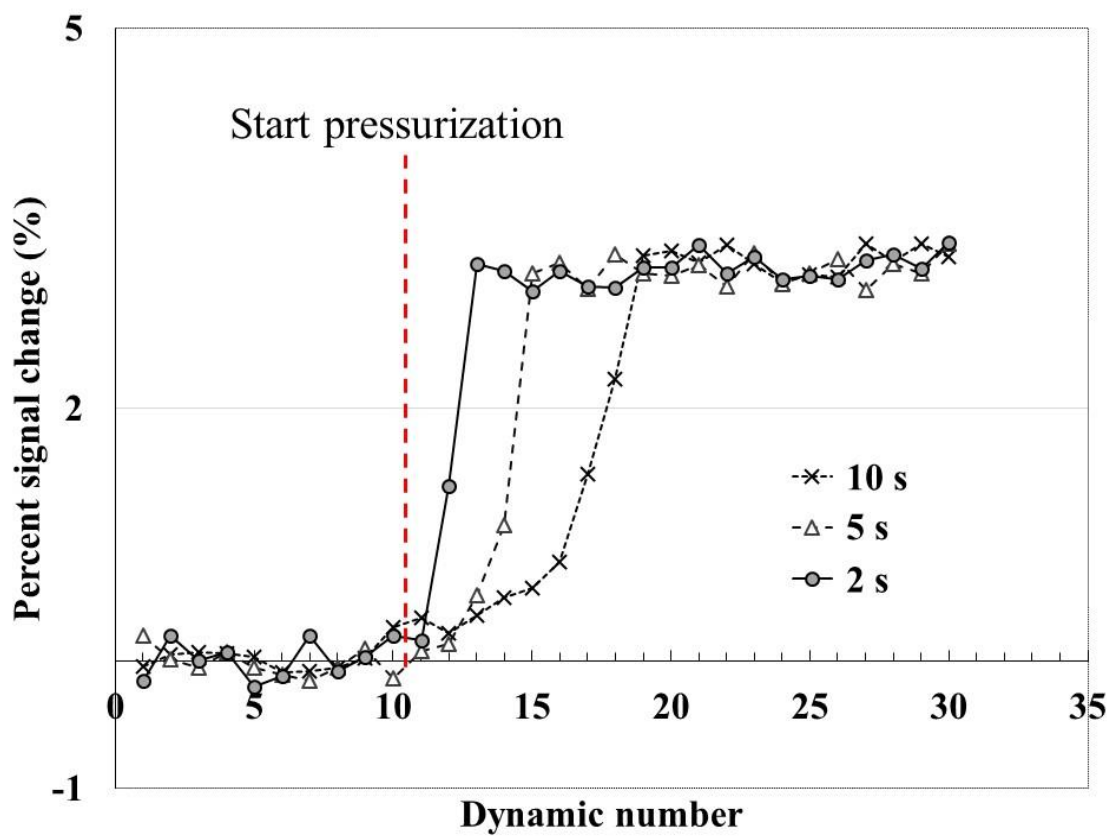


Fig. 10 加圧時間と信号変化完了時間の関係.

縦軸は信号の変化率，横軸はダイナミック番号を示す.

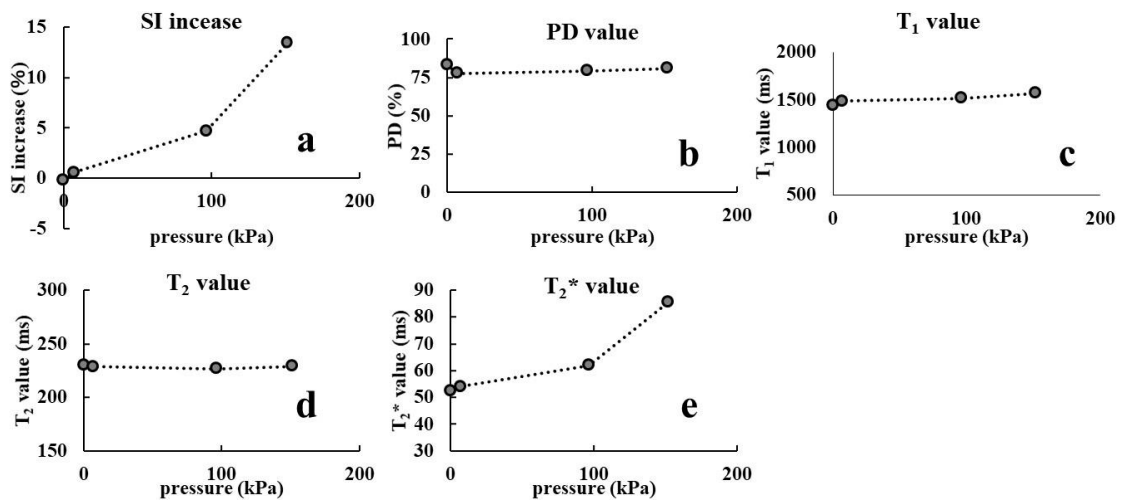


Fig. 11 圧力の変化に対する各緩和時間の変化.

a : 信号強度変化率 (SI: signal intensity) . b : プロトン密度変化率 (PD: proton density) . c : T<sub>1</sub> 値の変化. d : T<sub>2</sub> 値の変化. e : T<sub>2</sub>\* 値の変化. 各グラフの縦軸は信号強度変化率または緩和時間を, 横軸は圧力を示す.

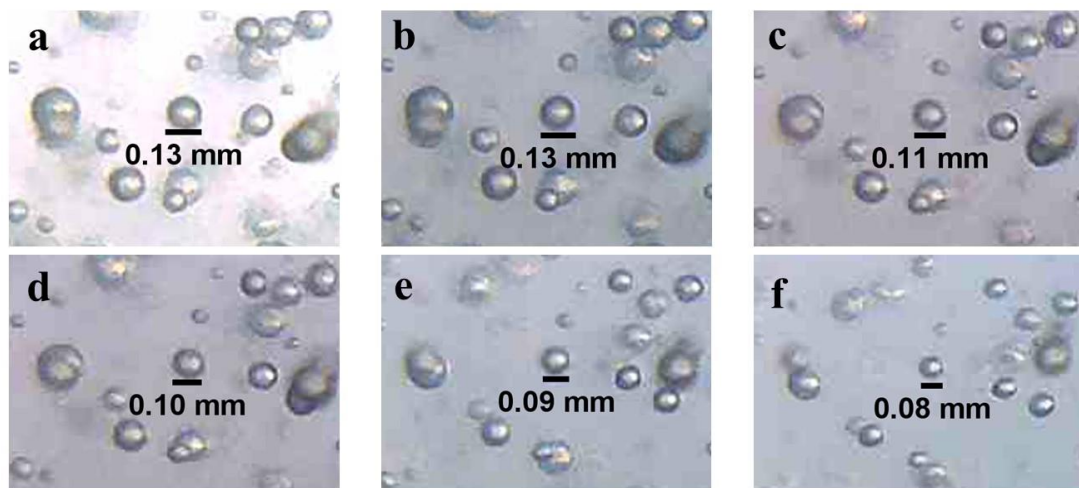


Fig. 12 圧力上昇に伴う気泡サイズ変化を表した顕微鏡画像.

a: 圧力 0kPa. b: 圧力 6.9kPa. c: 圧力 55.2kPa. d: 圧力 96.5kPa. e: 圧力 124.1kPa. f: 圧力 151.7kPa.

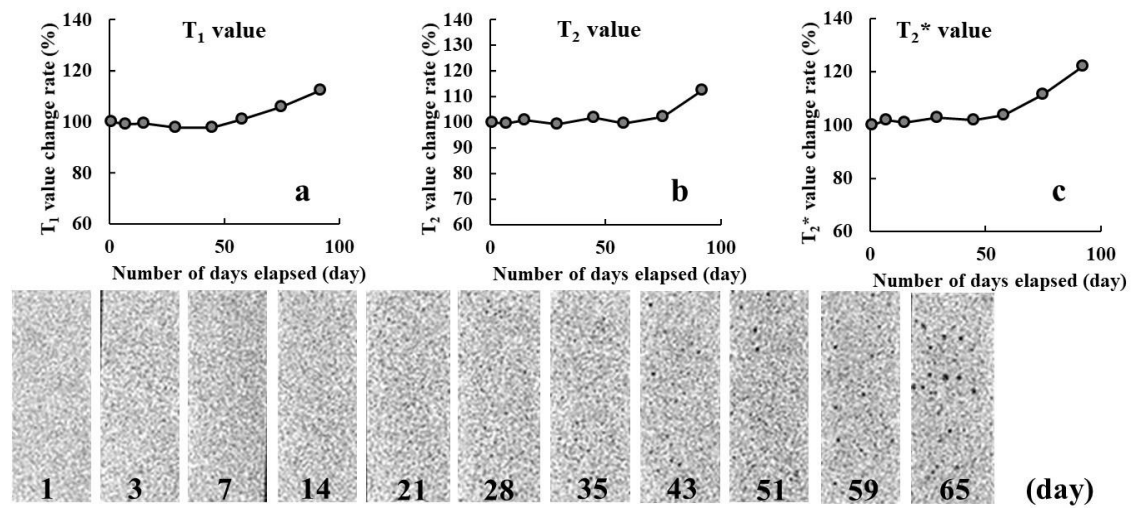


Fig. 13 長期変性試験の結果.

上段は緩和時間の径時変化を示す．縦軸は各緩和時間の変化率，横軸は作製日からの経過日数を示す．下段は時系列で取得した気泡の 3D-T<sub>1</sub> 強調画像を示す．

## 4. 考察

本研究は、fMRI の撮像条件の最適化、新規技術の検証、および施設間差の検証や校正を目的とし、fMRI 用のファントム開発にあたった。開発した灰白質ゲルファントムは  $T_1$  値、 $T_2^*$  値が人間の脳の灰白質と等価で、ファントム内に分散させた微小気泡を圧縮する気泡圧縮法によって BOLD 効果と同様の微小信号変化を再現することができた。fMRI の多くは GRE-EPI が使用される。この撮像方法はスピンエコー信号が収集されないため、パラメータを変更しても  $T_2$  値の影響は極めて小さい。したがって、ファントムの  $T_2$  値が人間の脳の灰白質と一致しなくても支障ないと考える。また、ファントム内の気泡サイズは 0.069mm から 0.208mm の範囲であった。このサイズのばらつきが大きい許容範囲かは議論の余地がある。

灰白質ゲルファントムは、151.7kPa の圧力で 13.51% の信号増加率を再現することが可能であった。この変化を 3 次多項式でフィッティングしたところ、信号の変化率と圧力変化の間には高い相関がみられた。また、連続撮像で得られた標準偏差は小さく再現性が高いこと示された。灰白質ゲルファントムには微小気泡が含まれており、圧力変化により膨張、収縮させて  $T_2^*$  値を制御している。予備実験でファントム内の気泡が徐々にゲルに溶け込み、圧力の上昇とともに気泡が減少することが目視で確認されたため（ヘンリーの法則によって圧

力の上昇に伴って気泡の溶解度が増加<sup>54)</sup>，飽和濃度より僅かに高濃度の塩化ナトリウムを添加した．塩化ナトリウムは緩和時間に大きな影響を与えないが，飽和濃度で溶解させることでゲルファントムへの気泡の溶解を防ぐ効果があった．そのため，40回の連続加圧スキャンにおける信号強度変化率は安定していた．しかし，塩化ナトリウムは導電性を変化させることも知られている．人体と同等の導電率を再現する塩化ナトリウムの量は0～0.7wt%の範囲であるが<sup>55)</sup>，このファントムで使用した量はこれをはるかに超えている．したがって，ファントムの導電率がヒト生体脳の導電率と異なることは明白であり，この事象が実験系にどのような影響を及ぼすかについては，さらなる検証が必要となる．

本実験によって任意の信号強度変化率を再現する圧力を推定可能なことが明らかになった．しかし，今回の撮像条件では0～151.7kPaの圧力下で信号強度変化率が0～13.51%と変化していることが判明した．このため，生体のように1～5%の信号強度変化率を得るために必要な圧力は非常に小さいと考えられる．また，インジェクタの加圧設定の最小値は小数点以下1桁であるため信号強度変化率はおおよそ再現できるが，詳細な再現には至らない可能性がある．また，このファントムの信号強度変化率は，各施設の基本的な撮像条件の相違や静磁場強度などによって異なることが予想される．したがって，各施設の撮像条件

のもとで圧力と信号強度変化率の関係を測定して換算式を導出することが望ましい。

灰白質ゲルファントムの信号変化完了時間は、加圧完了までの時間とよく一致した。つまり、圧力による気泡の圧縮に時間差がないことが説明できる。このファントムでインジェクタの加圧時間を制御することによって、信号変化時間を任意に調整可能である。脳血液量や脳血流に個人差があるため信号の応答も異なることが予想される。このファントムでは応答の個体差の検証にも適用可能である。また信号強度変化率が異なるスライス間でほぼ一致していたことは、気泡分布がファントム内で均一であり、スライス位置を同一にできない実験条件下においても解析値を比較可能であることを示している。

このファントムの信号強度の変化は、 $T_2^*$ 値の変動によるものであった。これは、 $T_2^*$ 値測定と圧力による気泡サイズ変化から明らかである。したがって BOLD 効果と同様に、臨床における fMRI 撮像に極めて近い状態を再現することが可能である。従来報告されている fMRI 用ファントム<sup>42-46</sup>は、複雑なシステムを必要とし汎用性に欠ける、 $T_2^*$ 値が生体脳と一致しない、 $T_2^*$ 値自体が議論されていない、信号強度変化率を自在に制御できないなど、多くの問題点が存在した。今回開発した方法は、これらすべての課題を克服した。これにより人体に近い条件下で、再現性の高い信号強度変化のもと撮像パラメータの最適化が可能にな

ると考える。また、撮像プロトコルの確立、マルチバンド-EPI を含めた新規技術の検証、ベンダーや撮像条件、解析手法など異なる解析結果を比較可能にする校正ファントムとして幅広い研究に貢献することが期待できる。

本研究には幾つかの制限事項がある。ゲルファントムの主成分である寒天は天然由来の物質であり、変性する可能性があるために理想的ではない。長期間の変性試験から使用期限は60日程度と考えられる。また、気泡の均一性も経時的に変化した。このため、気泡の均一性が崩れスライス面内のボクセルの信号強度変化率に不均一性が生じる可能性がある。緩和時間と気泡の変化から有効使用期限はさらに短く、21日程度と考える。ただし、気泡の均一性の問題は三方活栓を用いたシリンジ混合法を再度行うことで改善可能である。さらに、このファントムは比較的容易に作成できるため、実験のたびに新しい灰白質ゲルファントムを準備することが可能である。今後、寒天の代替となる安定したゲル化剤の探索が必要といえる。また本研究は、3.0TのMRIにおいてGRE-EPIシーケンスだけを使用したため、他の静磁場強度や撮像条件、異なるベンダーのMRIに適応範囲を広げるための追加検証が必要である。



## 5. 結論

開発した灰白質ゲルファントムは、 $T_1$  値、 $T_2^*$ 値が人間の脳の灰白質と等価で汎用性が高く安定しており、ファントム内に分散させた微小気泡を圧縮する気泡圧縮法によって BOLD 効果と同様の微小信号変化を再現することが可能である。

## 参考文献

1. Ogawa S, Lee TM, Kay AR, Tank DW. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1990;87(24):9868-9872. doi: 10.1073/pnas.87.24.9868.
2. Belliveau JW, Kennedy DN Jr, McKinstry RC, et al. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science*. 1991;254(5032):716-719. doi: 10.1126/science.1948051. PMID: 1948051.
3. Belliveau JW, Kwong KK, Kennedy DN, et al. Magnetic resonance imaging mapping of brain function. Human visual cortex. *Invest Radiol*. 1992;27(suppl 2):S59-S65. doi: 10.1097/00004424-199212002-00011.
4. Golby A, Silverberg G, Race E, et al. Memory encoding in Alzheimer's disease: an fMRI study of explicit and implicit memory. *Brain*. 2005;128(4):773-787. doi: 10.1093/brain/awh400.
5. Mwansisya TE, Hu A, Li Y, et al. Task and resting-state fMRI studies in first-episode schizophrenia: A systematic review. *Schizophr Res*. 2017;189:9-18. doi: 10.1016/j.schres.2017.02.026.
6. Kottaram A, Johnston LA, Cocchi L, et al. Brain network dynamics in schizophrenia: reduced dynamism of the default mode network. *Hum Brain Mapp*. 2019;40(7):2212-

2228. doi: 10.1002/hbm.24519.

7. Swanson SJ, Sabsevitz DS, Hammeke TA, Binder JR. Functional magnetic resonance imaging of language in epilepsy. *Neuropsychol Rev.* 2007;17(4):491-504. doi: 10.1007/s11065-007-9050-x.
8. Dickerson BC, Sperling RA. Functional abnormalities of the medial temporal lobe memory system in mild cognitive impairment and Alzheimer's disease: insights from functional MRI studies. *Neuropsychologia.* 2008;46(6):1624-1635. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2007.11.030.
9. Chhatwal JP, Sperling RA. Functional MRI of mnemonic networks across the spectrum of normal aging, mild cognitive impairment, and Alzheimer's disease. *J Alzheimers Dis.* 2012;31(suppl 3):S155-S167. doi: 10.3233/JAD-2012-120730.
10. Terry DP, Sabatinelli D, Puente AN, Lazar NA, Miller LS. A meta-analysis of fMRI activation differences during episodic memory in Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *J Neuroimaging.* 2015;25(6):849-860. doi: 10.1111/jon.12266.
11. Szaflarski JP, Holland SK, Jacola LM, Lindsell C, Privitera MD, Szaflarski M. Comprehensive presurgical functional MRI language evaluation in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008;12(1):74-83. doi: 10.1016/j.yebeh.2007.07.015.
12. Spritzer SD, Hoerth MT, Zimmerman RS et al. Determination of hemispheric

- language dominance in the surgical epilepsy patient: diagnostic properties of functional magnetic resonance imaging. *Neurologist*. 2012;18(5):329-331. doi: 10.1097/NRL.0b013e31826ac675.
13. Chaudhary UJ, Duncan JS. Applications of blood-oxygen-level-dependent functional magnetic resonance imaging and diffusion tensor imaging in epilepsy. *Neuroimaging Clin N Am*. 2014;24(4):671-694. doi: 10.1016/j.nic.2014.07.001.
  14. Kokkinos V, Selviaridis P, Seimenis I. Feasibility, contrast sensitivity and network specificity of language fMRI in presurgical evaluation for epilepsy and brain tumor surgery. *Brain Topogr*. 2021;34(4):511-524. doi: 10.1007/s10548-021-00839-z.
  15. Krings T, Schreckenberger M, Rohde V, et al. Functional MRI and 18F FDG-positron emission tomography for presurgical planning: comparison with electrical cortical stimulation. *Acta Neurochir (Wien)*. 2002;144(9):889-99; discussion 899. doi: 10.1007/s00701-002-0992-8. PMID: 12376770.
  16. Li ZX, Dai JP, Jiang T, et al. [Function magnetic resonance imaging and diffusion tensor tractography in patients with brain gliomas involving motor areas: clinical application and outcome]. *Zhonghua Wai Ke Za Zhi*. 2006;44(18):1275-1279.
  17. Hall WA, Kim P, Truwit CL. Functional magnetic resonance imaging-guided brain tumor resection. *Top Magn Reson Imaging*. 2009;19(4):205-212. doi:

10.1097/RMR.0b013e3181934a09.

18. Gasco J, Tummala S, Mahajan NM, Weinberg JS, Prabhu SS. Simultaneous use of functional tractography, neuronavigation-integrated subcortical white matter stimulation and intraoperative magnetic resonance imaging in glioma surgery: technical note [technical note]. *Stereotact Funct Neurosurg.* 2009;87(6):395-398. doi: 10.1159/000258080.
19. Giussani C, Roux FE, Ojemann J, Sganzerla EP, Pirillo D, Papagno C. Is preoperative functional magnetic resonance imaging reliable for language areas mapping in brain tumor surgery? Review of language functional magnetic resonance imaging and direct cortical stimulation correlation studies. *Neurosurgery.* 2010;66(1):113-120. doi: 10.1227/01.NEU.0000360392.15450.C9.
20. Penny WD, Trujillo-Barreto NJ, Friston KJ. Bayesian fMRI time series analysis with spatial priors. *Neuroimage.* 2005;24(2):350-362. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.034.
21. Weibull A, Gustavsson H, Mattsson S, Svensson J. Investigation of spatial resolution, partial volume effects and smoothing in functional MRI using artificial 3D time series. *Neuroimage.* 2008;41(2):346-353. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.02.015.
22. Geissler A, Lanzenberger R, Barth M, et al. Influence of fMRI smoothing procedures

- on replicability of fine scale motor localization. *Neuroimage*. 2005;24(2):323-331.  
doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.08.042.
23. Caballero-Gaudes C, Reynolds RC. Methods for cleaning the BOLD fMRI signal. *Neuroimage*. 2017;154:128-149. doi: 10.1016/j.neuroimage.2016.12.018.
24. Esteban O, Markiewicz CJ, Blair RW, et al. fMRIPrep: a robust preprocessing pipeline for functional MRI. *Nat Methods*. 2019;16(1):111-116. doi: 10.1038/s41592-018-0235-4.
25. Weisskoff RM. Simple measurement of scanner stability for functional NMR imaging of activation in the brain. *Magn Reson Med*. 1996;36(4):643-645. doi: 10.1002/mrm.1910360422.
26. Friedman L, Glover GH. Report on a multicenter fMRI quality assurance protocol. *J Magn Reson Imaging*. 2006;23(6):827-839. doi: 10.1002/jmri.20583.
27. Lu W, Dong K, Cui D, Jiao Q, Qiu J. Quality assurance of human functional magnetic resonance imaging: a literature review. *Quant Imaging Med Surg*. 2019;9(6):1147-1162. doi: 10.21037/qims.2019.04.18.
28. Dale AM. Optimal experimental design for event-related fMRI. *Hum Brain Mapp*. 1999;8(2-3):109-114. doi: 10.1002/(SICI)1097-0193(1999)8:2/3<109::AID-HBM7>3.0.CO;2-W.

29. Visscher KM, Miezin FM, Kelly JE, et al. Mixed blocked/event-related designs separate transient and sustained activity in fMRI. *Neuroimage*. 2003;19(4):1694-1708. doi: 10.1016/s1053-8119(03)00178-2.
30. Petersen SE, Dubis JW. The mixed block/event-related design. *Neuroimage*. 2012;62(2):1177-1184. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.09.084.
31. Nichols TE, Poline JB. Commentary on Vul et al.'s (2009) "Puzzlingly High Correlations in fMRI Studies of Emotion, Personality, and Social Cognition". *Perspect Psychol Sci*. 2009;4(3):291-293. doi: 10.1111/j.1745-6924.2009.01126.x.
32. Cole DM, Smith SM, Beckmann CF. Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front Syst Neurosci*. 2010;4:8. doi: 10.3389/fnsys.2010.00008.
33. Woo CW, Krishnan A, Wager TD. Cluster-extent based thresholding in fMRI analyses: pitfalls and recommendations. *Neuroimage*. 2014;91:412-419. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.12.058.
34. Infantolino ZP, Luking KR, Sauder CL, Curtin JJ, Hajcak G. Robust is not necessarily reliable: From within-subjects fMRI contrasts to between-subjects comparisons. *Neuroimage*. 2018;173:146-152. doi: 10.1016/j.neuroimage.2018.02.024.
35. Vlioger EJ, Lavini C, Majoie CB, den Heeten GJ. Reproducibility of functional MR

- imaging results using two different MR systems. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2003;24(4):652-657.
36. Gountouna VE, Job DE, McIntosh AM, et al. Functional magnetic resonance imaging (fMRI) reproducibility and variance components across visits and scanning sites with a finger tapping task. *Neuroimage.* 2010;49(1):552-560. doi: 10.1016/j.neuroimage.2009.07.026.
37. Bennett CM, Miller MB. How reliable are the results from functional magnetic resonance imaging? *Ann N Y Acad Sci.* 2010;1191:133-155. doi: 10.1111/j.1749-6632.2010.05446.x.
38. Glover GH, Mueller BA, Turner JA, et al. Function biomedical informatics research network recommendations for prospective multicenter functional MRI studies. *J Magn Reson Imaging.* 2012;36(1):39-54. doi: 10.1002/jmri.23572.
39. Fostering reproducible fMRI research. *Nat Neurosci.* 2017 February 23;20(3):298. doi: 10.1038/nn.4521.
40. Murphy K, Bodurka J, Bandettini PA. How long to scan? The relationship between fMRI temporal signal to noise ratio and necessary scan duration. *Neuroimage.* 2007;34(2):565-574. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.09.032.
41. Geissler A, Gartus A, Foki T, Tahamtan AR, Beisteiner R, Barth M. Contrast-to-noise



- ratio (CNR) as a quality parameter in fMRI. *J Magn Reson Imaging*. 2007;25(6):1263-1270. doi: 10.1002/jmri.20935.
42. Renvall V, Joensuu R, Hari R. Functional phantom for fMRI: a feasibility study. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(3):315-320. doi: 10.1016/j.mri.2005.07.012.
43. Cheng H, Zhao Q, Duensing GR, et al. SmartPhantom—an fMRI simulator. *Magn Reson Imaging*. 2006;24(3):301-313. doi: 10.1016/j.mri.2005.12.012.
44. Olsrud J, Nilsson A, Mannfolk P, Waites A, Ståhlberg F. A two-compartment gel phantom for optimization and quality assurance in clinical BOLD fMRI. *Magn Reson Imaging*. 2008;26(2):279-286. doi: 10.1016/j.mri.2007.06.010.
45. Renvall V. Functional magnetic resonance imaging reference phantom. *Magn Reson Imaging*. 2009;27(5):701-708. doi: 10.1016/j.mri.2008.11.007.
46. Tovar DA, Zhan W, Rajan SS. A rotational cylindrical fMRI phantom for image quality control. *PLOS ONE*. 2015;10(12):e0143172. doi: 10.1371/journal.pone.0143172.
47. Chen T, Zhao Y, Jia C, Yuan Z, Qiu J. BOLD signal simulation and fMRI quality control base on an active phantom: a preliminary study. *Med Biol Eng Comput*. 2020;58(4):831-842. doi: 10.1007/s11517-020-02133-9.
48. Boxerman JL, Bandettini PA, Kwong KK, et al. The intravascular contribution to

- fMRI signal change: Monte Carlo modeling and diffusion-weighted studies in vivo. *Magn Reson Med.* 1995;34(1):4-10. doi: 10.1002/mrm.1910340103.
49. Rasband W. ImageJ, U.S. <https://rsb.info.nih.gov/ij>. *National Institutes of Health*. Accessed May 30, 2018. 1997-2012.
50. Gach HM [technical note:1785-1792]. Technical Note:  $T_1$  and  $T_2$  and complex permittivities of mineral oil, silicone oil, and glycerol at 0.35, 1.5, and 3 T. *Med Phys.* 2019;46(4):1785-1792. doi: 10.1002/mp.13429.
51. Wang CY, Coppo S, Mehta BB, Seiberlich N, Yu X, Griswold MA. Magnetic resonance fingerprinting with quadratic RF phase for measurement of  $T_2^*$  simultaneously with  $\delta_f$ ,  $t_1$ , and  $T_2$ . *Magn Reson Med.* 2019;81(3):1849-1862. doi: 10.1002/mrm.27543.
52. McDonald GG, Leigh JS. A new method for measuring longitudinal relaxation times. *J Magn Reson (1969)*. 1973;9(3):358-362, ISSN 0022-2364. [https://doi.org/10.1016/0022-2364\(73\)90177-7](https://doi.org/10.1016/0022-2364(73)90177-7).
53. Hsu JJ, Glover GH, Zaharchuk G. Optimizing saturation-recovery measurements of the longitudinal relaxation rate under time constraints. *Magn Reson Med.* 2009 November;62(5):1202-1210. doi: 10.1002/mrm.22111.
54. Dukes, III AD. Measuring the Henry's law constant for carbon dioxide and water

with UV-visible absorption spectroscopy. *Anal Sci.* 2020;36(8):971-975. doi:

10.2116/analsci.19P477.

55. Hattori K, Ikemoto Y, Takao W, et al. Development of MRI phantom equivalent to

human tissues for 3.0-T MRI. *Med Phys.* 2013;40(3):032303. doi:

10.1118/1.4790023.

## 謝辞

本研究を遂行するにあたり，懇切なるご指導とご鞭撻を賜りました金沢大学大学院医薬保健学総合研究科保健学専攻の宮地利明教授，市川勝弘教授に心より厚くお礼申し上げます．

本研究を遂行するにあたり，多大なご協力を賜りました長野赤十字病院関係諸氏に深謝いたします．

数々の有益なご討論をいただいた金沢大学の宮地研究室の皆様にご感謝いたします．

## 在学中の研究業績

### 学術論文

1. Yamashiro A, Saito T, Miyati T. Development of a novel task-based functional magnetic resonance imaging phantom based on a bubble-compression approach. *Med Phys.* 2022 Jun;49(6):3717-3728. doi: 10.1002/mp.15599. Epub 2022 Mar 23. PMID: 35287246.
2. 佐藤一樹, 山城晶弘, 小山登美夫. CT-MRI 画像レジストレーション用非剛体ファントム開発に向けた素材調査. *日本放射線技術学会誌*, 2022 Jun 20;78(6):615-624. doi: 10.6009/jjrt.2022-1241. Epub 2022 May 16. PMID: 35569958.

### 招待講演

1. 山城晶弘. ファントム寺子屋 ～初めてのファントム作製のアドバイス～.  
*第15回 PHILIPS ユーザーズミーティング Gyro ibaraKI - for the tomorrow*  
-, Web 開催, 2020.

## 学術集会における発表

1. 山城晶弘, 五月女康作, 小池進介. 任意の  $T_1 \cdot T_2$  値を作成可能な革新的 MRI ファントムの開発. 第 77 回日本放射線技術学会総会学術大会, 横浜, 2020.
2. 山城晶弘, 齋藤孝明, 宮地利明. 気泡圧縮法を取り入れた機能的磁気共鳴イメージングファントム. 第 50 回日本磁気共鳴医学会大会, 名古屋, 2022.