

厚生労働行政推進調査事業費
地域医療基盤開発推進研究事業

医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究

令和元年度 総括・分担研究報告書

研究代表者 菊地 眞

令和 2 (2020) 年 3 月

目 次

総括研究報告書.....	1
分担研究報告書.....	9
・医療機器の研修・保守点検指針の作成に関する研究 公益財団法人医療機器センター 理事長 菊地 眞	
・MRI装置の安全な運用に関する調査研究 順天堂大学大学院 医学研究科放射線医学 教授 青木 茂樹	
付属資料.....	21
1. 医療機関における生命維持管理装置等の研修および保守点検の指針（案）	
2. 医療機関における放射線関連機器等の研修および保守点検の指針（案）	
3. 臨床MRI安全運用のための指針	
別添	81
研究結果の刊行に関する一覧表	115

医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究

研究代表者

菊地 眞 公益財団法人医療機器センター 理事長

研究要旨

[1] 生命維持管理装置等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

第5次医療法改正（2007年施行）において、医療機関に対して医療機器に係る安全確保のための体制の確保が義務づけられた。しかしながら、具体的な水準を示したものはない。そこで、本研究において、医療法に求められる事項のうち、「従業者に対する医療機器の安全使用のための研修の実施」および「医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施」についてガイドラインなどを作成することとした。

2019年度は、2018年度に作成した人工心肺装置、CT装置、MR装置およびリニアック装置に関するガイドライン案について、学会から聴取した意見を踏まえて、記載内容の再検討を行なった。また、人工呼吸器、血液透析監視装置およびリモートアフターローディング装置のガイドライン案を作成し、関連する学会に対してレビューを依頼した。

研修や保守点検のガイドラインは活用される現場の実情を踏まえたものでなければ形骸化するばかりか、現場の混乱を招くことにもなりうる。本研究では従来の関連する研究で得られた知見なども参考に、社会実装可能な保守点検ガイドラインなどの完成を目指す。

[2] 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

MRI検査を実施するにあたっては、磁場、ラジオ波や造影剤の影響を十分に考慮し安全性に配慮する必要がある。（一社）日本磁気共鳴医学会の安全性評価委員会は、MRI安全性の考え方（第二版）を発行し、安全管理を推奨しているが、実態は不明であった。本研究では、2018年度に実臨床におけるMRI検査の安全管理の現状を調査し、本年度はさらに詳細な解析を続けた。

対象の5914施設のうち2015施設（回答率34%）から回答を得た。38項目の遵守すべき安全管理項目のうち、遵守率が80%を超えていたのは10設問（20.8%）のみであった。MRI検査を安全に施行するための必要な管理体制が不十分であるという実態が明らかとなり、事故との関係性が高い項目として、運用マニュアル、安全管理体制、施設の種別、MRI機器総数、ヒヤリハットが確認された。

この調査を踏まえ、（一社）日本磁気共鳴医学会では、（公社）日本医学放射線学会、（公社）日本放射線技術学会および（特非）磁気共鳴専門技術者認定機構の協力のもとに『臨床MRI安全運用のための指針』を設定した。なお、2020年の診療報酬改定では、診療報酬の管理加算2、3等の施設要件に本指針に基づく運用が求められることになった。

今後は、大規模アンケートのさらなる解析、実際の現場での運用での問題点の拾い上げとその改善、管理加算2、3施設以外でのMRI安全管理の普及、事故情報の拾い上げや安全性情報の周知法などの確立に向けてのシステム構築の指針などが求められる。

○研究分担者

青木 茂樹 順天堂大学大学院 医学研究科放射線医学 教授

A. 研究目的

本研究の目的は生命維持管理装置等や放射線関連機器等の保守点検・研修指針の作成、高度な画像診断検査装置の精度管理の標準化の検討の2つである。

第5次医療法改正（2007年施行）において、医療機関に対して医療機器に係る安全確保のための体制の確保が義務づけられた。また、「医療計画の見直し等に関する意見のとりまとめ（2016年12月26日、医療計画の見直し等に関する検討会）」において、医療の安全の確保等に関して、高度な医療機器については配置状況に加えて稼働状況等も確認し、保守点検を含めた評価を行う旨が記された。しかしながら、個々の医療機器について、研修や保守点検の水準を示したものはない。そこで、医療法において、とくに研修や保守点検が重要であるとされている医療機器を対象に研修および保守点検の指針を作成する。

他方、2017年6月に成立した医療法の付帯決議において、「MRI、CT、PETなど高度な検査機器の精度管理方法・仕様の国際標準化について検討し、必要な措置を講ずること。」とされており、治験を行うような中核病院においても国際的な多施設共同研究などの際のインフラとして重要である。これを受け、MRIなどの高度な画像診断検査機器について、新たに精度管理方法の標準化という視点を加え、その実情の調査と標準化に係る制度設計などの実現性の検討を行う。

B. 研究方法

次の2つの研究グループを置き、個別のテーマについて研究を進めた。

なお、研究班のメンバーは、研究主題が医療機関における生命維持管理装置等や放射線関連機器等の保守点検や精度管理であることから、医療安全や医療機器保守点検の業務経験を有する医師、臨床工学技士および診療放射線技師などの医療従事者とした。さらに、職能団体、病院団体、医療機器団体、研究者、行政関係者（厚生労働省医政局経済課）が参画した。

また、本研究は医療機関における医療機器の保守点検や精度管理などについて検討するものであり、人権擁護上の配慮などを

含む倫理面の問題は一切含まない。

[1] 生命維持管理装置等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

平成29年度厚生労働行政推進調査事業（地域医療基盤開発推進研究事業）「中小医療機関向け医療機器保守点検のあり方に関する研究」において作成した「CT装置およびMR装置の保守点検指針」の作成方法を踏襲するものとした。

具体的な方法については、学会や職能団体などが作成した生命維持管理装置等や放射線関連機器等に関する既存の保守点検ガイドラインや各社製品の取扱説明書など、各種団体の教育コンテンツなどを収集・分析し、医療機関において実施すべき保守点検や研修の内容について検討した。

作成したガイドライン案について、関係学会などに対してレビューを依頼した。

なお、本研究は医療機関における生命維持管理装置や放射線関連機器の保守点検や研修について検討するものであり、医療機関において医療安全や医療機器保守管理の業務経験を有する医師、臨床工学技士および診療放射線技師などの医療従事者、職能団体、病院団体、医療機器団体、研究者、行政関係者（厚生労働省医政局経済課）が参画した。

[2] 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

2018年度に実施した臨床の現場におけるMRI検査の安全管理に関するアンケート結果について、機械学習モデル等を用いて解析を行った。MRI検査に関するヒヤリハットや事故をアウトカムとし、その他のアンケート質問回答（特に安全管理体制の有無など）とアウトカムとの関係性を解析した。

（一社）日本磁気共鳴医学会の『臨床MRI安全運用のための指針』の設定の基礎資料として用いられるように、調査結果を供出する。さらに、本研究班での保守点検指針を供出し、手本として整合性のある指針となるように協力する。診療報酬での安全管理体制への加算の検討や中核病院の施設条件などの設定に役立つことを期待して、各種の情報提供などの協力を行う。

標準化のための検討としてMRIでのT1、T2値などの定量値の機種による違いを検討し、その標準化を試みた。

C. 研究結果

[1] 生命維持管理装置等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

1. 対象製品の選定

平成30年6月12日付医政地発0612第1号・医政経発0612第1号通知では、特定機能病院における定期研修として、とくに安全使用に際して技術の習熟が必要と抽出されている医療機器、特性等に鑑み、保守点検が必要な医療機器が抽出されている。一覧を次表に示す。

<u>生命維持管理装置等</u>
①人工心肺装置および補助循環装置
②人工呼吸器
③血液浄化装置
④除細動装置 (自動体外式除細動器:AEDを除く)
⑤閉鎖式保育器
<u>放射線関連機器等</u>
⑥CTエックス線装置 (医用X線CT装置)
⑦診療用高エネルギー放射線発生装置 (直線加速器等)
⑧診療用粒子線照射装置
⑨診療用放射線照射装置 (ガンマナイフ等)
⑩磁気共鳴画像診断装置(MR装置)

これらのうち、2018年度は生命維持管理装置等から人工心肺装置、放射線関連機器等からCT装置、MR装置およびリニアック装置の保守点検および研修のガイドラインを作成することとした。ただし、CT装置およびMR装置の保守点検ガイドラインについては、2017年度に作成したことから、今後、再検討する予定とした。

2019年度は生命維持管理装置等から人工呼吸器および血液透析監視装置、放射線関連機器等から診断用粒子線照射装置の保守点検および研修のガイドラインを作成することとした。

2. 生命維持管理装置等の研修および保守点検ガイドラインの作成

ガイドラインの記載内容の検討に先立ち、取りまとめの方針について、議論を行った。

また、検討にあたって重要な視点として、2017年度に作成した医療機関における放射線関連機器等の保守点検指針の検討と同様に、医療の安全を確保することは当然のことながら、医療機関の現状を踏まえて過度な負担とならないよう、適切な指針となるように議論を深めることが重要であることを確認した。

(1) 保守点検ガイドラインの作成に関する方向性

取りまとめの方針は、次のとおり決定した。

- ・ 日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準について、まず取りまとめる。それ以外については、今後、さらに検討を深める。
- ・ 点検内容は、施設内で個別のスタッフが目視などで実施できることとし、その他の人員等により実施される可能性のある項目とは分けて記載する。
- ・ 点検頻度に明確な定めがない項目やメーカーや機種ごとに異なっている項目については、保守の範疇として整理できないものも含まれている可能性があるため個別に反映せず、添付文書等を参照する旨を記載する。

(2) 研修ガイドラインの作成に関する方向性

前出の通知に示される研修の項目として、当該機器を安全に使用するために必要となる基礎的な内容について、次の項目に分けて取りまとめることとした。

- ①有効性・安全性に関する事項
- ②使用方法に関する事項
- ③保守点検に関する事項
- ④不具合等が発生した場合の対応(施設内での報告、行政機関への報告等)に関する事項
- ⑤使用に関して特に法令上遵守すべき事項
- ⑥その他

(3) 研修および保守点検に関するガイドラインの記載内容の検討

学会や職能団体などによる生命維持管理装置等に関するガイドラインや講習内容、各社製品の添付文書や取扱説明書などについて、記載内容を分析した。なお、添付文書などは、(一社)日本医療機器テクノロジー協会、(一社)日本医療機器工業会、(一社)米国医療機器・IVD 工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企業が取り扱う代表的な機種のうち、直近の約5年間に製造販売承認等を取得した製品を中心に収集した。

これらの内容を元に、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討し、指針案を作成した。

2019年度は、2018年度に指針案を作成した人工心肺装置について、学会のレビューによって得た意見を踏まえ、研究班において指針案の再検討を行なった。さらに、人工呼吸器および血液透析監視装置について、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討した。そして、指針案を作成し、専門家の意見を聴取するために、次の団体にレビューを依頼した。

- ・(一社)日本医療機器学会
- ・(一社)日本血液浄化技術医学会

付属資料1として、2020年3月末時点の「医療機関における生命維持管理装置等の研修および保守点検の指針案」を示す。

3. 放射線関連機器等の研修および保守点検ガイドラインの作成

(1) 保守点検ガイドラインの作成に関する方向性

生命維持管理措置等と同様の方向性とした。

ただし、2018年度に放射線治療機器の保守点検の検討において、CT装置等の診断機器と同様にすべきか、毎週、毎月および毎年などの精度管理についても記載すべきか、研究班において大いに議論した。

本年度の対象品目についても、昨年同様に、日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準を取りまとめる旨の方針を踏襲することとし、施設の状況に応じて放射線治療の質と安全の確保のために必要に応じて

学会等のガイドラインを参照することとした。

(2) 研修ガイドラインの作成に関する方向性

生命維持管理装置等と同様の方向性とした。

(3) 研修および保守点検に関するガイドラインの記載内容の検討

学会や職能団体などによる放射線関連機器等に関するガイドラインや講習内容、各社製品の添付文書や取扱説明書などについて、記載内容を分析した。なお、添付文書などは、(一社)日本画像医療システム工業会、(一社)米国医療機器・IVD 工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企業が取り扱う代表的な機種のうち、直近の約5年間に製造販売承認等を取得した製品を中心に収集した。

2019年度は、2018年度に指針案を作成したCT装置、MR装置およびリニアック装置について、学会のレビューによって得た意見を踏まえ、研究班において指針案の再検討を行なった。さらに、リモートアフターローディング装置について、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討した。そして、指針案を作成し、専門家の意見を聴取するために、次の団体にレビューを依頼した。

- ・(公社)日本放射線技術学会
- ・(公社)日本医学放射線学会
- ・(公社)日本放射線腫瘍学会
- ・(一社)日本磁気共鳴医学会

付属資料2として、2020年3月末時点の「医療機関における放射線関連機器等の研修および保守点検の指針案」を示す。

[2] 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

平成30年度に実施した臨床の現場におけるMRI検査の安全管理に関するアンケート結果について、すでに発表した通常の集計に加えて、機械学習モデル等を用いて解析を行った。MRI検査に関する事故をアウトカムとし、その他のアンケート質問回答(特に安全管理体制の有無など)とアウトカムとの関係性を解析したところ、Light

Gradient Boosting on ElasticNet Predictions による機械学習アルゴリズムにて最も精度の良いモデル化ができた（交差検定：AUC>0.7）。事故との関係性が高かった質問項目は、体内植込み型医療機器（ペースメーカーなど）の運用マニュアル（特徴量のインパクト値：1.0）、体内磁性体の検査前確認（0.94）、MRI 機器総数（0.93）、ヒヤリハット（0.83）、施設の種別（0.48）、小児患者の鎮静に対する緊急時バックアップ体制（0.27）、薬剤情報の周知体制（0.27）との高い関連性が確認された。

本研究では、この調査や過去の点検指針や解析結果を関連学会と検討した。その結果、（一社）日本磁気共鳴医学会では、（公社）日本医学放射線学会、（公社）日本放射線技術学会および（特非）磁気共鳴専門技術者認定機構の協力のもと『臨床 MRI 安全運用のための指針』を設定した（付属資料 3）。なお、本研究班での保守点検指針と整合性のある指針となっている。

また、MRI の安全管理体制のモデルとなるよう診療報酬の管理加算 2、3 等では施設要件に上記『臨床 MRI 安全運用のための指針』に基づく運用が 2020 年 4 月の診療報酬改定で求められることになった。

高度医療機器の精度管理と標準化のための検討として、今回は MRI での T1、T2 値などの定量値の機種による違い（GE、シーメンス、フィリップス）を明らかとした。また、高分解能撮像である 3D SyMRI も導入し、1.5T Philips と 3T GE でそれぞれ T1 値・T2 値と解剖学的情報をあらかず volumetry の検討を行った。

D. 考察

[1] 生命維持管理等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

医療法などの定めにより、医療現場においては医療機器の研修や保守点検のガイドラインが求められている。しかし、ガイドラインは活用される現場の実情を踏まえたものでなければ形骸化するばかりか、現場の混乱を招くことにもなりうる。

本研究では従来に関連する研究で得られた知見なども参考に、社会実装可能な保守点検ガイドラインなどの完成を目指した。

ガイドライン作成の大きな方針は、2017 年度に作成した CT 装置および MR 装置の保守点検指針を踏襲するものと決定したが、対象製品が生命維持管理装置や放射線治療機器に拡大したため、装置の用途や特性が異なることから、作成にあたっては大いに議論を行った。

[2] 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

本研究班の平成 30 年のアンケート調査をさらに解析し、運用マニュアルや安全管理体制とヒヤリハットに関連が確認された。それらの整備のための指針と体制・制度の必要性が示された。

日本磁気共鳴医学会に協力して設定された『臨床 MRI 安全運用のための指針』では安全管理体制を具体的に示し、マニュアルの制定が求められている。アンケートにより現場を反映した指針が設定されたと考えている。

この指針は診療報酬制度の画像診断管理加算、頭部 MRI 加算、全身 MRI 加算の要件となり、MRI の安全管理の制度化につながったと考えられる。今後は加算 2、3 等の施設のみならず、広く MRI 保有施設に広がるような指針、制度提案に向けての検討を続けることが望まれる。

高度医療機器としての MRI の精度管理として現在求められるのは定量化のための標準化と考えられる。そのための検討として、今回は MRI での T1、T2 値などの定量値の機種による違いをファントムやボランティアで明らかとした。ボランティアでは 5-10%程度、ファントムでは 10-15%程度の誤差があることが明らかとなり、さらなる検討が必要なことが示された。

E. 結論

生命維持管理装置等や放射線関連装置等の研修・保守点検指針のうち、人工心肺装置、CT 装置、CT 装置およびリニアック装置について指針案を作成した。

また、高度な画像診断検査装置の精度管理の標準化の検討に向け、MRI 装置の安全な運用に関する調査研究を実施した。

F. 健康危険情報

とくになし。

G. 研究発表

[1] 生命維持管理等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

1. 論文発表

とくになし。

2. 学会発表

- ・青木郁香, 菊地眞. シンポジウム2 医療機器安全管理における質の向上に向けて: 生命維持管理装置の安全管理の現状. 第94回日本医療機器学会大会. 2019年6月.
- ・青木郁香, 菊地眞. シンポジウム2 隣の医療機器安全管理: 数字で見る: 臨床工学士と医療機器安全管理 (中四国版). 第9回中四国臨床工学会. 2019年9月.

3. その他 (講演など)

とくになし。

[2] 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

1. 論文発表

- ・Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, Horita M, Haruyama T, Andica C, Maekawa T, Kamagata K, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S (2019) Linearity, Bias, Intrascanner Repeatability, and Interscanner Reproducibility of Quantitative Multidynamic Multiecho Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3 T: A Validation Study With a Standardized Phantom and Healthy Controls. *Investigative radiology* 54 (1):39-47. doi:10.1097/RLI.0000000000000510
- ・Fujita S, Hagiwara A, Aoki S, Abe O. Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?. *J Neuroradiol.* 2020;47(2):134-135. doi:10.1016/j.neurad.2020.02.001
- ・Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. Three-dimensional high-resolution

simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study. *Magn Reson Imaging.* 2019;63:235-243. doi:10.1016/j.mri.2019.08.031

- ・Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(6):1834-1842. doi:10.1002/jmri.26744

2. 学会発表

- ・Murata S, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Haruyama T, Andica C, Hamasaki N, Hoshito H, Aoki S. 3D Synthetic MRIにおける Compressed SENSE の reduction factor の定量値への影響. 第47回日本磁気共鳴医学会大会 熊本, 2019.9.20

3. その他 (講演など)

- ・Shohei Fujita. Introduction and recent advances of QIBA/J-QIBA project: focusing on MR relaxometry. 第47回日本磁気共鳴医学会大会 熊本, 2019.9.21

H. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

とくになし。

2. 実用新案登録

とくになし。

3. その他

とくになし。

医療機器の研修・保守点検指針の作成に関する研究

研究分担者

菊地 眞 公益財団法人医療機器センター 理事長

研究要旨

第5次医療法改正（2007年施行）において、医療機関に対して医療機器に係る安全確保のための体制の確保が義務づけられた。しかしながら、具体的な水準を示したものはない。そこで、本研究において、医療法に求められる事項のうち、「従業者に対する医療機器の安全使用のための研修の実施」および「医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施」について、施設の規模や専門家の有無によらず活用可能なガイドラインなどを作成することとした。

ガイドラインの対象として、2018年6月12日付医政地発0612第1号・医政経発0612第1号通知より、特定機能病院における定期研修としてとくに安全使用に際して技術の習熟が必要と抽出されている医療機器、特性等に鑑みて保守点検が必要な医療機器とした。

ガイドラインの作成方法は次のとおりとした。学会や職能団体などが作成した生命維持管理装置等や放射線関連機器等に関する既存のガイドラインや各社製品の取扱説明書、各種団体の教育コンテンツなどを収集・分析した。そして、この分析結果を踏まえ、該当の医療機器を取り扱う臨床工学技士や診療放射線技師、病院団体、医療機器団体および医療機器研究者からなる研究班において本ガイドラインに記載すべき内容を議論し、「医療機関における生命維持管理装置等の研修および保守点検の指針案」および「医療機関における放射線関連機器等の研修および保守点検の指針案」を作成し、専門家の意見を聴取するために関連学会などに対してレビューを依頼した。

2019年度は、2018年度に作成した人工心肺装置、CT装置、MR装置およびリニアック装置に関する研修および保守点検のガイドライン案について、学会から聴取した意見を踏まえて、記載内容の再検討を行なった。また、人工呼吸器、血液透析監視装置およびリモートアフターローディング装置の研修および保守点検のガイドライン案を作成し、関連する学会に対してレビューを依頼した。

今、医療現場では医療機器の研修や保守点検のガイドラインが求められている。しかし、それらは活用される現場の実情を踏まえたものでなければ形骸化するばかりか、現場の混乱を招くことにもなりうる。本研究では従来に関連する研究で得られた知見なども参考に、社会実装可能な保守点検ガイドラインなどの完成を目指す。

○研究協力者

城守 国斗	公益社団法人日本医師会
加納 繁照	四病院団体協議会
熊代 正行	公益社団法人日本診療放射線技師会
那須野 修一	公益社団法人日本臨床工学技士会
青木 茂樹	順天堂大学
石原 美弥	防衛医科大学校
百瀬 直樹	自治医科大学附属さいたま医療センター
安野 誠	群馬県立心臓血管センター

中山 裕一 社会医療法人若竹会 つくばセントラル病院
野村 知由樹 医療法人医誠会 都志見病院
江田 哲男 東京都済生会中央病院
富田 博信 埼玉県済生会川口総合病院
中村 勝 愛知医科大学病院
川守田 龍 社会医療法人きつこう会 多根総合病院

○オブザーバー

一般社団法人日本医療機器産業連合会
一般社団法人日本医療機器工業会
一般社団法人日本医療機器テクノロジー協会
一般社団法人電子情報技術産業協会
一般社団法人日本画像医療システム工業会
一般社団法人米国医療機器・IVD 工業会
欧州ビジネス協会 EBC 医療機器・IVD 委員会

A. 研究目的

第5次医療法改正（2007年施行）において、医療機関に対して医療機器に係る安全確保のための体制の確保が義務づけられた。また、「医療計画の見直し等に関する意見のとりまとめ（2016年12月26日、医療計画の見直し等に関する検討会）」において、医療の安全の確保等に関して、高度な医療機器については配置状況に加えて稼働状況等も確認し、保守点検を含めた評価を行う旨が記された。しかしながら、個々の医療機器について、実施すべき研修や保守点検に関する水準を示したものはない。

本研究においては、医療法による医療機関における医療機器の安全管理の体制確保として求められる事項のうち「医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施」について、施設の規模や専門家の有無によらず活用可能なガイドラインなどを作成することを目的とした。合わせて、「従業者に対する医療機器の安全使用のための研修の実施」に関しても、同様のガイドラインを作成することとした。

B. 研究方法

平成29年度厚生労働行政推進調査事業（地域医療基盤開発推進研究事業）「中小医療機関向け医療機器保守点検のあり方に関する研究」において作成した「CT装置およびMR装置の保守点検指針」の作成方法を

踏襲するものとした。

具体的な方法については、学会や職能団体などが作成した生命維持管理装置等や放射線関連機器等に関する既存の保守点検ガイドラインや各社製品の取扱説明書など、各種団体の教育コンテンツなどを収集・分析し、医療機関において実施すべき保守点検や研修の内容について検討した。

作成したガイドライン案について、関係学会などに対してレビューを依頼した。

なお、本研究は医療機関における生命維持管理装置や放射線関連機器の保守点検や研修について検討するものであり、医療機関において医療安全や医療機器保守管理の業務経験を有する医師、臨床工学技士および診療放射線技師などの医療従事者、職能団体、病院団体、医療機器団体、研究者、行政関係者（厚生労働省医政局経済課）が参画した。

C. 研究結果

1. 対象製品の選定

平成30年6月12日付医政地発0612第1号・医政経発0612第1号通知では、特定機能病院における定期研修として、とくに安全使用に際して技術の習熟が必要と抽出されている医療機器、特性等に鑑み、保守点検が必要な医療機器が抽出されている。一覧を次表に示す。

生命維持管理装置等

- ①人工心肺装置および補助循環装置
- ②人工呼吸器
- ③血液浄化装置
- ④除細動装置
(自動体外式除細動器:AED を除く)

- ⑤閉鎖式保育器

放射線関連機器等

- ⑥CT エツクス線装置
(医用 X 線 CT 装置)
- ⑦診療用高エネルギー放射線発生装置
(直線加速器等)
- ⑧診療用粒子線照射装置
- ⑨診療用放射線照射装置
(ガンマナイフ等)
- ⑩磁気共鳴画像診断装置 (MR 装置)

これらのうち、2018年度は生命維持管理装置等から人工心肺装置、放射線関連機器等から CT 装置、MR 装置およびリニアック装置の保守点検および研修のガイドラインを作成することとした。ただし、CT 装置および MR 装置の保守点検ガイドラインについては、2017年度に作成したことから、今後、再検討する予定とした。

2019年度は生命維持管理装置等から人工呼吸器および血液透析監視装置、放射線関連機器等から診断用粒子線照射装置の保守点検および研修のガイドラインを作成することとした。

2. 生命維持管理装置等の研修および保守点検ガイドラインの作成

ガイドラインの記載内容の検討に先立ち、取りまとめの方針について、議論を行った。

また、検討にあたって重要な視点として、2017年度に作成した医療機関における放射線関連機器等の保守点検指針の検討と同様に、医療の安全を確保することは当然のことながら、医療機関の現状を踏まえて過度な負担とならないよう、適切な指針となるように議論を深めることが重要であることを確認した。

(1) 保守点検ガイドラインの作成に関する方向性

取りまとめの方針は、次のとおり決定し

た。

- ・ 日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準について、まず取りまとめる。それ以外については、今後、さらに検討を深める。
- ・ 点検内容は、施設内で個別のスタッフが目視などで実施できることとし、その他の人員等により実施される可能性のある項目とは分けて記載する。
- ・ 点検頻度に明確な定めがない項目やメーカーや機種ごとに異なっている項目については、保守の範疇として整理できないものも含まれている可能性があるため個別に反映せず、添付文書等を参照する旨を記載する。

(2) 研修ガイドラインの作成に関する方向性

前出の通知に示される研修の項目として、当該機器を安全に使用するために必要となる基礎的な内容について、次の項目に分けて取りまとめることとした。

- ⑦有効性・安全性に関する事項
- ⑧使用方法に関する事項
- ⑨保守点検に関する事項
- ⑩不具合等が発生した場合の対応（施設内での報告、行政機関への報告等）に関する事項
- ⑪使用に関して特に法令上遵守すべき事項
- ⑫その他

(3) 研修および保守点検に関するガイドラインの記載内容の検討

学会や職能団体などによる生命維持管理装置等に関するガイドラインや講習内容、各社製品の添付文書や取扱説明書などについて、記載内容を分析した。なお、添付文書などは、(一社)日本医療機器テクノロジー協会、(一社)日本医療機器工業会、(一社)米国医療機器・IVD工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企業が取り扱う代表的な機種のうち、直近の約5年間に製造販売承認等を取得した製品を中心に収集した。

これらの内容を元に、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討し、指針案を作成した。

2019年度は、2018年度に指針案を作成

した人工心肺装置について、学会のレビューによって得た意見を踏まえ、研究班において指針案の再検討を行なった。さらに、人工呼吸器および血液透析監視装置について、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討した。そして、指針案を作成し、専門家の意見を聴取するために、次の団体にレビューを依頼した。

- ・ (一社)日本医療機器学会
- ・ (一社)日本血液浄化技術医学会

付属資料 1 として、2020 年 3 月末時点の「医療機関における生命維持管理装置等の研修および保守点検の指針案」を示す。

3. 放射線関連機器等の研修および保守点検ガイドラインの作成

(1) 保守点検ガイドラインの作成に関する方向性

生命維持管理措置等と同様の方向性とした。

ただし、2018 年度に放射線治療機器の保守点検の検討において、CT 装置等の診断機器と同様にすべきか、毎週、毎月および毎年などの精度管理についても記載すべきか、研究班において大いに議論した。

本年度の対象品目についても、昨年同様に、日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準を取りまとめる旨の方針を踏襲することとし、施設の状況に応じて放射線治療の質と安全の確保のために必要に応じて学会等のガイドラインを参照することとした。

(2) 研修ガイドラインの作成に関する方向性

生命維持管理装置等と同様の方向性とした。

(3) 研修および保守点検に関するガイドラインの記載内容の検討

学会や職能団体などによる放射線関連機器等に関するガイドラインや講習内容、各社製品の添付文書や取扱説明書などについて、記載内容を分析した。なお、添付文書などは、(一社)日本画像医療システム工業会、(一社)米国医療機器・IVD 工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企

業が取り扱う代表的な機種のうち、直近の約 5 年間に製造販売承認等を取得した製品を中心に収集した。

2019 年度は、2018 年度に指針案を作成した CT 装置、MR 装置およびリニアック装置について、学会のレビューによって得た意見を踏まえ、研究班において指針案の再検討を行なった。さらに、リモートアフターローディング装置について、(1)および(2)の方向性に従い、本ガイドラインに記載すべき内容を検討した。そして、指針案を作成し、専門家の意見を聴取するために、次の団体にレビューを依頼した。

- ・ (公社)日本放射線技術学会
- ・ (公社)日本医学放射線学会
- ・ (公社)日本放射線腫瘍学会
- ・ (一社)日本磁気共鳴医学会

付属資料 2 として、2020 年 3 月末時点の「医療機関における放射線関連機器等の研修および保守点検の指針案」を示す。

D. 考察

医療法などの定めにより、医療現場においては医療機器の研修や保守点検のガイドラインが求められている。しかし、ガイドラインは活用される現場の実情を踏まえたものでなければ形骸化するばかりか、現場の混乱を招くことにもなりうる。

本研究では従来に関連する研究で得られた知見なども参考に、社会実装可能な保守点検ガイドラインなどの完成を目指した。

ガイドライン作成の大きな方針は、2017 年度に作成した CT 装置および MR 装置の保守点検指針を踏襲するものと決定したが、対象製品が生命維持管理装置や放射線治療機器に拡大したため、装置の用途や特性が異なることから、作成にあたっては大いに議論を行った。

E. 結論

本研究では、既存に関連するガイドラインなどの記載内容を元に、研修や保守点検として実施すべき項目を検討している。今後も、職能団体、病院団体、医療機器団体および学会などから広く協力を得ながら、

医療機関で活用可能な研修および保守点検に関するガイドラインの完成を目指す。

F. 研究発表

1. 論文発表

とくになし。

2. 学会発表

- ・青木郁香, 菊地眞. シンポジウム 2 医療機器安全管理における質の向上に向けて：生命維持管理装置の安全管理の現状. 第94回日本医療機器学会大会. 2019年6月
- ・青木郁香, 菊地眞. シンポジウム 2 隣の医療機器安全管理：数字で見る：臨床工学技士と医療機器安全管理（中四国版）. 第9回中四国臨床工学会. 2019年9月

3. その他（講演など）

とくになし。

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

とくになし。

2. 実用新案登録

とくになし。

3. その他

とくになし。

MRI 装置の安全な運用に関する調査研究

研究分担者

青木 茂樹 順天堂大学医学部 放射線診断学講座 教授

研究要旨

MRI 検査を実施するにあたっては、磁場、ラジオ波や造影剤の影響を十分に考慮し安全性に配慮する必要がある。日本磁気共鳴医学会の安全性評価委員会は、適切な安全管理のために MRI 安全性の考え方（第二版）を発行し、安全管理を推奨しているが、実態は不明であった。本研究では、平成 30 年度に実臨床における MRI 検査の安全管理の現状を調査し、本年度はさらに詳細な解析を続けた。

平成 30 年に行われた臨床 MRI の安全管理調査では、本邦において MRI 装置を臨床目的に保有する医療施設すべてを調査対象施設とし、対象となる 5914 施設のうち、2015 施設（回答率 34%）から回答を得た。38 項目の遵守すべき安全管理項目の実施状況を問う設問のうち、遵守率が 80%を超えていたのは 10 設問（20.8%）のみであった。MRI 検査に関する事故およびヒヤリハットが、過去 1 年間（2017 年 10 月—2018 年 9 月）で発生したと答えた施設は、それぞれ 4%、27%であった。MRI 検査を安全に施行するための必要な管理体制に関して、項目によってばらつきがみられたものの、全体的に不十分であるという実態が明らかとなった。本年度に行った機械学習による解析では、事故との関係性が高い項目として、運用マニュアル、安全管理体制、施設の種別、MRI 機器総数、ヒヤリハットが確認された。

この調査を踏まえ、日本磁気共鳴医学会では、公益社団法人日本医学放射線学会、公益社団法人日本放射線技術学会、及び特定非営利活動法人磁気共鳴専門技術者認定機構の協力のもとに『臨床 MRI 安全運用のための指針』を設定した。なお、本研究班での保守点検指針を手本として整合性のある指針となっている。

また、MRI の安全管理体制の手本となるよう診療報酬の管理加算 2、3 等では施設要件に上記『臨床 MRI 安全運用のための指針』に基づく運用が令和 2 年 4 月の診療報酬改定で求められることになった。今後は、大規模アンケートのさらなる解析、実際の現場での運用での問題点の拾い上げとその改善、管理加算 2、3 施設以外での MRI 安全管理の普及、事故情報の拾い上げや安全性情報の周知法などの確立に向けてのシステム構築の指針などが求められる。

○研究協力者

隈丸 加奈子	順天堂大学
平井 俊範	宮崎大学
東 美菜子	宮崎大学
村山 貞之	琉球大学
萩原 彰文	UCLA
藤田 翔平	順天堂大学
伊地知 晋平	DataRobot Japan

また、学会にも協力を得て研究を施行した。

一般社団法人日本磁気共鳴医学会

特定非営利活動法人磁気共鳴専門技術者認定機構

公益社団法人日本放射線技術学会

公益社団法人日本医学放射線学会

A. 研究目的

2017年4月に「医療放射線の適正管理に関する検討会」が厚生労働省医政局にて設置された。医療被ばくの適正化に関する検討が行われ、2019年3月11日に、診療用放射線の安全管理に関する医療法施行規則の改正が公布された。MRI検査を実施するにあたって、磁場、ラジオ波や造影剤の影響を十分に考慮し安全性に配慮する必要がある。日本磁気共鳴医学会の安全性評価委員会は、適切な安全管理のためにMRI安全性の考え方（第二版）を発行し、安全管理を推奨しているが、実際に各施設でMRIの安全管理が適切に行われているのか、実態は不明であったため、平成30年にMRI検査の安全管理の現状の大規模調査を行った。本邦においてMRI装置を臨床目的に保有する医療施設すべてを調査対象施設とし、対象となる5914施設のうち、2015施設（回答率34%）から回答を得た。38項目の遵守すべき安全管理項目の実施状況を問う設問のうち、遵守率が80%を超えていたのは10設問（20.8%）のみであった。MRI検査に関する事故およびヒヤリハットが、過去1年間（2017年10月—2018年9月）で発生したと答えた施設は、それぞれ4%、27%であった。MRI検査を安全に施行するための必要な管理体制に関して、項目によってばらつきがみられたものの、全体的に不十分であるという実態が明らかとなった。

本研究班は、日本磁気共鳴医学会の『臨床MRI安全運用のための指針』の設定の基礎資料としてもちいられるように、調査結果を供出する。さらに、本研究班での保守点検指針を供出し、手本として整合性のある指針となるように協力する。診療報酬での安全管理体制への加算の検討や中核病院の施設条件などの設定に役立つことを期待して、各種の情報提供などの協力を行う。

平成30年度の大規模アンケートのさらな

る解析、高度な画像診断検査装置の精度管理の標準化、適切なプロトコルの管理、放射線機器については被ばくの管理に係る制度設計などの検討も行った。

B. 研究方法

平成30年度に実施した臨床の現場におけるMRI検査の安全管理に関するアンケート結果について、機械学習モデル等を用いて解析を行った。MRI検査に関するヒヤリハットや事故をアウトカムとし、その他のアンケート質問回答（特に安全管理体制の有無など）とアウトカムとの関係性を解析した。

日本磁気共鳴医学会の『臨床MRI安全運用のための指針』の設定の基礎資料としてもちいられるように、調査結果を供出する。さらに、本研究班での保守点検指針を供出し、手本として整合性のある指針となるように協力する。診療報酬での安全管理体制への加算の検討や中核病院の施設条件などの設定に役立つことを期待して、各種の情報提供などの協力を行う。

標準化のための検討としてMRIでのT1、T2値などの定量値の機種による違いを検討し、その標準化を試みる。

C. 研究結果

平成30年度に実施した臨床の現場におけるMRI検査の安全管理に関するアンケート結果について、すでに発表した通常集計に加えて、機械学習モデル等を用いて解析を行った。MRI検査に関する事故をアウトカムとし、その他のアンケート質問回答（特に安全管理体制の有無など）とアウトカムとの関係性を解析したところ、Light Gradient Boosting on ElasticNet

Predictions による機械学習アルゴリズムにて最も精度の良いモデル化ができた (交差検定: AUC>0.7)。事故との関係性が高かった質問項目は、体内植込み型医療機器 (ペースメーカーなど) の運用マニュアル (特徴量のインパクト値: 1.0)、体内磁性体の検査前確認 (0.94)、MRI 機器総数 (0.93)、ヒヤリハット (0.83)、施設の種別 (0.48)、小児患者の鎮静に対する緊急時バックアップ体制 (0.27)、薬剤情報の周知体制 (0.27) との高い関連性が確認された。

本研究では、この調査や過去の点検指針や解析結果を関連学会と検討した。その結果、日本磁気共鳴医学会では、公益社団法人日本医学放射線学会、公益社団法人日本放射線技術学会、及び特定非営利活動法人磁気共鳴専門技術者認定機構の協力のもとに『臨床 MRI 安全運用のための指針』を設定した (付属資料 3)。なお、本研究班での保守点検指針と整合性のある指針となっている。

また、MRI の安全管理体制のモデルとなるよう診療報酬の管理加算 2、3 等では施設要件に上記『臨床 MRI 安全運用のための指針』に基づく運用が令和 2 年 4 月の診療報酬改定で求められることになった。

高度医療機器の精度管理と標準化のための検討として、今回は MRI での T1、T2 値などの定量値の機種による違い (GE、シーメンス、フィリップス) を明らかとした。また、高分解能撮像である 3D SyMRI も導入し、1.5T Philips と 3T GE でそれぞれ T1 値・T2 値と解剖学的情報をあらわす volumetry の検討を行った。

D. 考察

本研究班の平成 30 年のアンケート調査をさらに解析し、運用マニュアルや安全管理体制とヒヤリハットとに関連が確認された。それらの整備のための指針と体制・制度の必要性が示された。

日本磁気共鳴医学会に協力して設定された『臨床 MRI 安全運用のための指針』では安全管理体制を具体的に示し、マニュアルの制定が求められている。アンケートにより現場を反映した指針が設定されたと考えている。

この指針は診療報酬制度の画像診断管理加算、頭部 MRI 加算、全身 MRI 加算の要件となり、MRI の安全管理の制度化につながったと考えられる。今後は加算 2、3 等の施設のみならず、広く MRI 保有施設に広がるような指針、制度提案に向けての検討を続けることが望まれる。

高度医療機器としての MRI の精度管理として現在求められるのは定量化のための標準化と考えられる。そのための検討として、今回は MRI での T1、T2 値などの定量値の機種による違いをファントムやボランティアで明らかとした。ボランティアでは 5-10% 程度、ファントムでは 10-15% 程度の誤差があることが明らかとなり、さらなる検討が必要なことが示された。

E. 結論

臨床 MRI を安全に施行する上で必要な管理等に関して、項目によってばらつきがみられたが、さらに詳細の解析を続け、ヒヤリハットに関係する因子が明らかとなってきた。

今年度は学会の指針作成との協調を図り、『臨床 MRI 安全運用のための指針』の制定に至り、健康保険の管理制度に組み入れ、MRI の安全管理の制度化に向けた動きを推進した。

F. 研究発表

1. 論文発表

- Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, Horita M, Haruyama T, Andica C, Maekawa T, Kamagata K, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S (2019) Linearity, Bias, Intrascanner Repeatability, and Interscanner Reproducibility of Quantitative Multidynamic Multiecho Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3 T: A Validation Study With a Standardized Phantom and Healthy Controls. *Investigative radiology* 54 (1):39-47. doi:10.1097/RLI.0000000000000510
- Fujita S, Hagiwara A, Aoki S, Abe O. Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?. *J Neuroradiol.*

2020;47(2):134–135.

doi:10.1016/j.neurad.2020.02.001

- Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study. *Magn Reson Imaging*. 2019;63:235–243. doi:10.1016/j.mri.2019.08.031
- Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(6):1834–1842. doi:10.1002/jmri.26744

2. 学会発表

- Murata S, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Haruyama T, Andica C, Hamasaki N, Hoshito H, Aoki S. 3D Synthetic MRIにおける Compressed SENSE の reduction factor の定量値への影響. 第 47 回日本磁気共鳴医学会大会 熊本、2019.9.20

3. その他（講演など）

- Shohei Fujita. Introduction and recent advances of QIBA/J-QIBA project: focusing on MR relaxometry. 第 47 回日本磁気共鳴医学会大会 熊本、2019.9.21

G. 知的財産権の出願・登録状況

1. 特許取得

とくになし。

2. 実用新案登録

とくになし。

3. その他

とくになし。

医療機関における生命維持管理装置等の 研修および保守点検の指針 (案)

指針案の作成およびレビューの履歴

	研修		保守点検	
	作成	レビュー	作成	レビュー
人工心肺装置 及び補助循環装置	2018/08~2019/08	2019/06	2018/08~2019/08	2019/06
人工呼吸器	2019/10~	2020/02~	2019/10~	2020/02~
血液浄化装置	2019/10~	2020/02~	2019/10~	2020/02~
除細動装置				
閉鎖式保育器				

2021年3月 (予定)

平成31~令和2年度厚生労働行政推進調査
「医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究」

研究代表者 菊地 眞

医療機関における生命維持管理装置等の研修および保守点検の指針（案）

目 次

1. 目的	1
2. 人工心肺装置及び補助循環装置の研修・保守点検の実施について	4
1) 人工心肺装置の研修	4
2) 人工心肺装置の保守点検	5
3. 人工呼吸器の研修・保守点検の実施について	8
1) 人工呼吸器の研修	8
2) 人工呼吸器の保守点検	10
4. 血液浄化装置の研修・保守点検の実施について	13
1) 血液透析監視装置の研修	13
2) 血液透析監視装置の保守点検	15
5. 除細動装置の研修・保守点検の実施について	17
1) 除細動装置の研修	17
2) 除細動装置の保守点検	17
6. 閉鎖式保育器の研修・保守点検の実施について	18
1) 閉鎖式保育器の研修	18
2) 閉鎖式保育器の保守点検	18
7. 研修の記録について	19
8. 保守点検の記録について	20
9. 今後、検討すべきこと	21

1. 目的

医療機器を有効かつ安全に使用するためには医療機関における適切な保守点検と正しい使用が重要であり、医療法においては医療機関の管理者に対して医療機器に係る安全管理のための体制を確保することが求められている¹。具体的には従業者に対する安全使用のための研修の実施、保守点検に関する計画の策定および保守点検の適切な実施、安全使用のために必要となる情報の収集などである。

本指針は、これに鑑みて研修の実施と保守点検の計画策定・実施について取りまとめるものである。なお、対象の医療機器は、課長通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」（平成 19 年 3 月発出、平成 30 年 6 月改正）²において、安全使用のための研修、保守点検の計画策定・実施がとくに必要とされている次の生命維持管理装置等とする。

- ・人工心肺装置及び補助循環装置
- ・人工呼吸器
- ・血液浄化装置
- ・除細動装置（自動体外式除細動器：AED を除く）
- ・閉鎖式保育器

■本指針の取りまとめにあたって

本指針の取りまとめにあたっては、はじめに研修および点検項目の整理を行い、本指針取りまとめ方針を研究班により検討して、取りまとめ作業を行った。

1) 研修項目の整理

- ① 【参考】に示す学会や団体が実施している生命維持管理装置等に関する講習会における研修内容などを整理した。
- ② ①の結果について、次の項目に分類し、本指針に記載すべき研修項目を抽出した。
 - ア. 有効性・安全性に関する研修
 - イ. 使用方法に関する研修
 - ウ. 保守点検に関する研修
 - エ. 不具合等発生時の対応に関する研修

¹ 医療法施行規則第 1 条の 11 第 2 項第 3 号ロ 医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施（従業者による当該保守点検の適切な実施の徹底のための措置を含む。）

² 平成 30 年 6 月 12 日付医政地発 0612 第 1 号医政経発 0612 第 1 号通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」

オ. 法令上遵守すべき事項に関する研修

2) 点検項目の整理

- ① 【参考】に示す既存のガイドライン、各社製品の添付文書や取扱説明書の保守点検などの項に記載されている点検項目を整理した。

なお、添付文書や取扱説明書については、直近の5年間程度に製造販売承認あるいは認証を取得した装置のうち、(一社)日本医療機器テクノロジー協会、(一社)日本医療機器工業会、(一社)電子情報技術産業協会、(一社)米国医療機器・IVD工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企業が取り扱う代表的な機種について記載内容を確認した。

- ② ①の結果について、点検箇所および点検項目の2つに着目して再整理を行った。

点検箇所 ア. 装置本体

イ. 関連装置他

点検目的 ア. 装置本体や関連装置の動作など、適切に治療を実施するための項目

イ. アラームや安全機構など、安全に治療を実施するための項目

- ③ さらに、次の点検の頻度によって識別を行い、本指針に記載すべき保守点検項目を抽出した。

ア. 毎日の保守点検（使用前点検、使用后点検）

イ. 週単位の点保守検

ウ. 月単位の保守点検

エ. その他（例えば、各ガイドラインや各取扱説明書などによって、点検の要否や頻度が異なっているなど、分類が困難であった項目）

3) 本指針取りまとめに向けた方針

研修項目に関しては、当該装置を用いた診療を有効かつ安全に実施するために従業者が理解・習得しておくべき基本的な事項について、例示を含めてまとめることとした。

他方、保守点検に関しては、日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準について取りまとめることとした。点検内容は施設内で個別のスタッフが目視で実施できる項目とし、その他の人員等により実施される可能性のある項目とは分けて記載した。

また、点検頻度に明確な定めがない項目やメーカーや機種ごとに異なっている項目については、保守の範疇として整理できないものも含まれている可能性があるため個別的に反映せず、添付文書や各団体によるガイドライン等を参照する旨を記載し、今後、さらに検討を深めることとした。

なお、指針の検討にあたっては、生命維持管理装置等を取り扱う専門家の意見を参考にするために(一社)日本医療機器学会、(一社)日本体外循環技術医学会に意見聴取を実施し、研究班において議論の上、反映などを行った。

2. 人工心肺装置及び補助循環装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、人工心肺装置及び補助循環装置のうち人工心肺装置の安全使用のための研修項目および保守点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。なお、経皮的な心肺補助装置（Percutaneous Cardiopulmonary Support : PCPS）については、基本的構造が人工心肺装置と同様であることから、保守点検や研修の実施についても本指針を参考にするものとする。

ただし、装置の構造や特性による違いから別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考にすることが必要である。その他、団体などが作成している各種のガイドラインなども参考にすることが望ましい。

1) 人工心肺装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担を軽減することについても考慮すべきである。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① 人工心肺の概要

例：適応疾患（術式も含む）

人工心肺による身体への影響

添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：空気誤送、血液凝固による不具合、送血ポンプの異常停止

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

④ トラブルシューティング

例：停電時の対応、空気誤送時や血液凝固時の対応

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

2) 人工心肺装置の保守点検

以下に、A. 電源や医療ガス源に関連する保守点検、B. 人工心肺装置に関する保守点検、C. モニタ・安全装置に関する保守点検、D. 付属装置・他に関する保守点検、E. その他に分けて点検す

べき項目を列挙する。なお、各点検項目の前に記した【使用前】は使用前点検、【使用中】は使用中点検、【使用后】は使用后点検を示している。

なお、使用后はディスプレイの物品を破棄し、各部の清掃、消毒や滅菌を行うこと。

F. 人工心肺装置本体に関する保守点検

(1) 電源、医療ガス源

- ① 【使用前】 電源コードやプラグに破損がないこと
- ② 【使用前】 電源プラグが非常電源コンセントに接続されていること、バッテリーが充電されていること
- ③ 【使用前】 酸素などのアダプタプラグがアウトレットに接続されていること、ガス吹送ラインからガスが流出すること、漏れがないこと
- ④ 【使用中】 電源プラグが非常電源コンセントに接続されていること、バッテリー駆動に切り替わっていないこと

(2) 人工心肺装置、回路

- ① 【使用前】 外装、スイッチやツマミ、各種ケーブルやコネクタなどに破損や傷がないこと
- ② 【使用前】 血液などの汚れがないこと
- ③ 【使用前】 液晶パネルなどの表示器に破損がないこと、表示ランプが点灯・点滅すること
- ④ 【使用前】 チューブのサイズが適切であること
- ⑤ 【使用前】 ポンプチューブの圧閉度が適切であること
- ⑥ 【使用前】 ローラーポンプの回転方向が適切であること
- ⑦ 【使用前】 遠心ポンプはドライブユニットとポンプヘッドとの接合が確実であること
- ⑧ 【使用前】 ポンプの回転を最高速にした時も振動・異常音・異常発熱がないこと
- ⑨ 【使用前】 人工肺や貯血槽などが正しくかつ確実に固定されていること
- ⑩ 【使用前】 人工肺熱交換器のリークがないこと
- ⑪ 【使用前】 回路の接続が確実で漏れがないこと、折れ曲がりがないこと
- ⑫ 【使用前】 貯血槽やベントの安全機構が適切に機能すること
- ⑬ 【使用前】 送血回路内に空気混入がないこと
- ⑭ 【使用前】 鉗子の位置や三方活栓の向きが適正であること
- ⑮ 【使用中】 人工肺が機能的に動作していること
- ⑯ 【使用后】 血液などの汚れがないこと

(3) モニタ、安全装置

- ① 【使用前】 自己診断機能を有する場合は、エラー表示がないこと

- ② [使用前] 各種モニタ（圧力計、温度計、連続式ガスセンサなど）の動作が適切であること、校正が適切に行われていること
- ③ [使用前] 各種安全装置の警報が鳴動し、安全機能が適切に動作すること

G. 付属装置・他に関する保守点検

- ① [使用前] 冷温水槽を接続し、適切に動作すること
- ② [使用前] 陰圧コントローラ（吸引圧調整器）が適切に動作すること
- ③ [使用前] 心筋保護液供給装置が適切に動作すること
- ④ [使用前] 緊急対応用備品が準備されていること、それぞれの動作が適切であること（手回し用ハンドクランク、予備の酸素ポンペ、交換用の貯血槽や人工肺、照明など）

H. その他

(4) その他の人員等による保守点検

- ① 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

3. 人工呼吸器の研修・保守点検の実施について

本指針は、気管挿管あるいは気管切開下に用いる人工呼吸器の安全使用のための研修項目および保守点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。ただし、装置の構造や特性による違いから別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考にする必要がある。その他、団体などが作成している各種のガイドラインなども参考にすることが望ましい。

1) 人工呼吸器の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させることが重要となる。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担を軽減することについても考慮すべきである。人工呼吸器は、生命維持管理装置の中でも多くのヒヤリ・ハットが報告されている。この要因として、長時間稼働する点、医療従事者の監視から離れやすい点、多数の職種が関わる点、関連装置や器材を複合的に使用する点などが挙げられる。さらに、一般病床における人工呼吸管理は常時配置されるスタッフ数が集中治療室に比べると著しく少ないためリスクが高まる³。このため、研修の実施によりヒヤリ・ハットや事故の事例、関連装置や器材を含めた適切な取り扱い、医療事故対策について理解することが特に望まれる。この中で医療事故対策の具体例として、生体情報モニタ（パルスオキシメータやカプノメータなど）の併用⁴、呼吸回路や人工鼻の汚損や閉塞に備えた交換物品の準備、人工呼吸器の停止などに備えた用手換気用具（蘇生バッグやジャクソンリース回路、酸素流量計など）のベッドサイドや病棟内での準備等が挙げられる。このように、十分な計画に基づく研修が重要となる。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① 人工呼吸の概要

例：適応基準（導入やウィーニングの基準）

人工呼吸による身体への影響（加温加湿の目的を含む）

³一般社団法人日本医療安全調査機構：医療事故の再発防止に向けた提言第7号「一般・療養病棟における非侵襲的陽圧換気（NPPV）及び気管切開下陽圧換気（TPPV）に係る死亡事例の分析」

⁴平成13年3月27日付医薬発第248号厚生労働省厚生労働省医薬局長通知「生命維持装置である人工呼吸器に関する医療事故防止対策について」

添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：電源ケーブルのコンセントへの接続忘れ、バッテリー切れによる動作停止、スタンバイ状態にした人工呼吸器の開始忘れ、ホースアッセムブリの医療ガスアウトレットへの接続忘れ、呼吸回路の誤接続やリーク（緩みや破損など）、人工呼吸器の停止、加温加湿器の電源入れ忘れや精製水の不足・過多、人工鼻の吸気抵抗増加・閉塞（加温加湿器との併用によるもの、喀痰などの付着によるもの）、気管チューブの抜去

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

④ トラブルシューティング

例：停電時の対応、換気異常時の対応（用手による換気の維持）

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

③ 廃棄物の処理及び清掃に関する法律（廃棄物処理法）

2) 人工呼吸器の保守点検

以下に、A. 人工呼吸器本体に関する保守点検、B. 付属装置・他に関する保守点検、C. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。なお、各点検項目の前に記した[使用前]は使用前点検、[使用中]は使用中点検、[使用后]は使用后点検を示している。

なお、使用后はディスプレイの物品を破棄し、各部の清掃、消毒や滅菌を行うこと。

A. 人工呼吸器本体に関する保守点検

(1) 電源、医療ガス源

① [使用前] 電源コードやプラグ、医療ガスホースやアダプタプラグに破損がないこと

② [使用前] 電源プラグが非常電源コンセントに接続されていること、バッテリーが充電されていること

③ [使用前] アダプタプラグがアウトレットに接続されていること、漏れがないこと

④ [使用中] 電源プラグが非常電源コンセントに接続されていること、バッテリー駆動に切り替わっていないこと

(2) 人工呼吸器

① [使用前] 外装、スイッチやつまみ、各種ケーブルやコネクタなどに破損や傷などがいないこと

② [使用前] 血液などの汚れがないこと

③ [使用前] 液晶パネルなどの表示器に破損がないこと、表示ランプが点灯・点滅すること

④ [使用前] テスト肺にて換気が行われていること

⑤ [使用前] ファンや弁に異常な動作音がないこと。

- ⑥ [使用前] 手動換気機能を有する場合、手動換気が動作すること。
- ⑦ [使用前] 換気モードや換気条件が医師の指示どおりに設定されていること
- ⑧ [使用中] 換気条件が医師の指示どおりに設定されていること

(3) 呼吸回路

- ① [使用前] 呼吸回路および各種部品などに破損や汚れがないこと
- ② [使用前] 呼吸回路の接続が正しいこと（吸気側・呼気側回路、加温加湿器あるいは人工鼻、各種センサー、呼気弁、フィルターの接続の位置や方向など）、接続箇所から漏れがないこと
- ③ [使用中] 呼吸回路にリークがないこと、チューブ内に水が溜まっていないこと

(4) モニタ、安全装置

- ① [使用前] 自己診断機能を有する場合は、エラー表示などがないこと
- ② [使用前] 各種センサ（酸素センサ、フローセンサなど）の校正が完了していること
- ③ [使用前] 換気量や気道内圧などのモニタ値（実測値）が設定値と一致していること
- ④ [使用前] アラーム条件が医師の指示どおりに設定されていること、アラーム音量が適正であること
- ⑤ [使用中] 換気量や気道内圧などのモニタ値（実測値）が設定値と一致していること
- ⑥ [使用中] アラーム条件が医師の指示どおりに設定されていること
- ⑦ [使用中] 生体情報モニタ（パルスオキシメータ、カプノメータ）の値が適切であること

B. 付属装置・他に関する保守点検

(1) 加温加湿器

- ① [使用前] 加温加湿チャンバーが呼吸回路に接続されていること、チャンバー内に水が注入されていること
- ② [使用前] 自己診断機能を有する場合は、エラー表示などがないこと
- ③ [使用中] チャンバー内に水が注入されていること（持続注水タイプを使用している場合はボトル内の残量も確認すること）
- ④ [使用中] 加温加湿器の温度（実測値）が設定値に達していること

(2) 人工鼻

- ① [使用中] 人工鼻のフィルター部分が汚染されていないこと

(3) その他の物品

- ① [使用前] バックバルブマスクもしくはジャクソンリース回路、酸素流量計が準備されていること
- ② [使用前] 呼吸回路、人工鼻などの予備が準備されていること

C. その他

(1) その他の人員等による保守点検

- ① 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

4. 血液浄化装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、血液浄化の関連する装置のうち透析用監視装置の安全使用のための研修項目および保守点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。なお、個人用透析装置、持続緩徐式血液濾過透析等に用いる血液浄化用装置については、用いる原理が透析用監視装置と同様であることから、保守点検や研修の実施についても本指針を参考にするものとする。

ただし、装置の構造や特性による違いから別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考にすることが望ましい。その他、団体などが作成している各種のガイドラインなども参考にすることが望ましい。

1) 血液透析監視装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担を軽減することについても考慮すべきである。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① 血液浄化の概要

例：適応疾患、血液透析による身体への影響

添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：空気誤送、血液凝固、透析条件の誤設定、留置針の抜去、体重の誤測定

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構のPMDA医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

④ トラブルシューティング

例：停電時の対応、空気誤送時や血液凝固時の対応

⑤ 緊急対応

例：緊急離脱、患者避難搬送

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

③ 水道法および下水道法

④ 廃棄物の処理及び清掃に関する法律（廃棄物処理法）

2) 血液透析監視装置の保守点検

以下に、A. 透析用監視装置本体に関する保守点検、B. 付属装置・他に関する保守点検、C. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。なお、各点検項目の前に記した【使用前】は使用前点検、【使用中】は使用中点検、【使用后】は使用后点検を示している。

なお、使用后はディスプレイの物品を破棄し、各部の清掃、消毒や滅菌を行うこと。

A. 血液透析監視装置本体に関する保守点検

(1) 電源

- ① 【使用前】 電源コードやプラグに破損がないこと、電源プラグが非常電源コンセントに接続されていること

(2) 血液透析監視装置

- ① 【使用前】 外装、スイッチやつまみ、電源コードやプラグなどに破損や傷などがいないこと
- ② 【使用前】 血液などの汚れがないこと
- ③ 【使用前】 液晶パネルなどの表示器に破損がないこと、表示ランプが点灯・点滅すること
- ④ 【使用前】 自己診断が正常に終了していること
- ⑤ 【使用前】 異音、異臭、異常な発熱、液漏れがないこと
- ⑥ 【使用前】 ダイアライザ、抗凝固薬が医師の指示どおりであること
- ⑦ 【使用前】 透析液の濃度が適正であること
- ⑧ 【使用前】 透析条件（血液流量や除水量など）の設定が医師の指示どおりであること
- ⑨ 【使用中】 透析液の温度、給液圧、回路内圧、透析液圧および膜間圧力差が適正であること
- ⑩ 【使用中】 透析条件（血液流量や除水量など）が医師の指示どおりに設定されていること

(3) 血液回路

- ① 【使用前】 血液回路の接続が確実に漏れないこと、屈曲がないこと
- ② 【使用前】 抗凝固薬のシリンジが正しく装着されていること。
- ③ 【使用前】 チャンバーレベルが適切であること
- ④ 【使用前】 鉗子の位置が適正であること
- ⑤ 【使用中】 血液回路と穿刺針の接続が確実に漏れないこと、屈曲がないこと、血液回路内に凝血がないこと

(4) モニタ、安全装置

- ① 【使用前】 自己診断機能を有する場合は、エラー表示などがいないこと
- ② 【使用前】 各種安全装置の警報が鳴動し、安全機能が適切に動作すること
- ③ 【使用中】 生体情報モニターなどの値が適正であること

B. 付属装置・他に関する保守点検

(1) 透析液供給装置

- ① 【使用前】 洗浄・消毒工程が正常に終了していること
- ② 【使用前】 給液および廃液ホースに汚れ、破損、閉塞がないこと、所定の接続位置に接続されていること

(2) その他の物品

- ① 【使用前】 緊急対応用の物品が準備されていること（手動用血液ポンプクランク、緊急離脱用物品、照明など）

C. その他

(1) その他の人員等による保守点検

- ① 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

5. 除細動装置の研修・保守点検の実施について

除細動装置（自動体外式除細動器（AED）を除く、以下、除細動器）

1) 除細動装置の研修

2019-2020 年度に検討予定

2) 除細動装置の保守点検

2019-2020 年度に検討予定

6. 閉鎖式保育器の研修・保守点検の実施について

1) 閉鎖式保育器の研修

2019-2020 年度に検討予定

2) 閉鎖式保育器の保守点検

2019-2020 年度に検討予定

7. 研修の記録について

安全使用のための研修にあたっては、課長通知²において、次のとおり記録することとされている。記録は、以下の事項が把握できるように行うことが求められている。

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">①開催日または受講日時②出席者③研修項目④研修対象とした医療機器の名称⑤研修を実施した場所（当該病院以外の場所での研修の場合） |
|---|

上記③の研修項目については研修の概要を記載するとともに、用いた資料などを保管することが望ましい。

8. 保守点検の記録について

保守点検の適切な実施にあたっては、課長通知²において、次のとおり点検結果を記録することとされている。記録は、以下の事項が把握できるように行うことが求められている。

- | |
|-------------------------------|
| ①医療機器名 |
| ②製造販売業者名 |
| ③型式、型番、購入年 |
| ④保守点検の記録（年月日、保守点検の概要及び保守点検者名） |
| ⑤修理の記録（年月日、保守点検の概要及び保守点検者名） |

上記④の保守点検の記録については、【別添】に例示した様式を参考に作成されたい。なお、記録様式の作成にあたっては、装置の構造や特性による違いから機種別に異なる点検項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考する必要がある。

9. 今後、検討すべきこと

今回、保守点検指針および研修指針を作成するにあたり、機種により異なる内容、その他の人員等により実施される可能性のある事項については議論が不十分であった。また、今後、これらの保守点検のあり方についても、議論を深める必要がある。

医療機関における放射線関連機器等の 研修および保守点検の指針 (案)

指針案の作成およびレビューの履歴

	研修		保守点検	
	作成	レビュー	作成	レビュー
CT エックス線装置	2018/08~2019/08	2019/06		
診療用高エネルギー 放射線発生装置	2018/08~2019/08	2019/06	2018/08~2019/08	2019/06
診療用粒子線照射装置	2019/10~	-	2019/10~	-
診療用放射線照射装置	2019/10~	2020/02~	2019/10~	2020/02~
磁気共鳴画像診断装置	2018/08~2019/08	2019/06		

2021年3月 (予定)

平成31~令和2年度厚生労働行政推進調査
「医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究」

研究代表者 菊地 眞

医療機関における放射線関連機器等の研修および保守点検の指針（案）

目 次

1. 目的	1
2. CT エックス線装置の研修・保守点検の実施について	4
1) CT 装置の研修	4
2) CT 装置の保守点検	5
3. 診療用高エネルギー放射線発生装置の研修・保守点検の実施について	9
1) リニアック装置の研修	9
2) リニアック装置の保守点検	11
4. 診療用粒子線照射装置の研修・保守点検の実施について	14
1) 診療用粒子線照射装置の研修	14
2) 診療用粒子線照射装置の保守点検	14
5. 診療用放射線照射装置の研修・保守点検の実施について	15
1) リモートアフターローディング装置の研修	15
2) リモートアフターローディング装置の保守点検	17
6. 磁気共鳴画像診断装置の研修・保守点検の実施について	21
1) MRI 装置の研修	21
2) MRI 装置の保守点検	22
7. 研修の記録について	26
8. 保守点検の記録について	27
9. 今後、検討すべきこと	28

1. 目的

医療機器を有効かつ安全に使用するためには医療機関における適切な保守点検と正しい使用が重要であり、医療法においては医療機関の管理者に対して医療機器に係る安全管理のための体制を確保することが求められている¹。具体的には従業者に対する安全使用のための研修の実施、保守点検に関する計画の策定および保守点検の適切な実施、安全使用のために必要となる情報の収集などである。

本指針は、これに鑑みて研修の実施と保守点検の計画策定・実施について取りまとめるものである。なお、対象の医療機器は、課長通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」(平成19年3月発出、平成30年6月改正)²において、安全使用のための研修、保守点検の計画策定・実施がとくに必要とされている次の放射線関連機器等とする。

- ・ CT エックス線装置 (医用 X 線 CT 装置)
- ・ 診療用高エネルギー放射線発生装置 (直線加速器等)
- ・ 診療用粒子線照射装置
- ・ 診療用放射線照射装置 (ガンマナイフ等)
- ・ 磁気共鳴画像診断装置 (MRI 装置)

■本指針の取りまとめにあたって

本指針の取りまとめにあたっては、はじめに研修および点検項目の整理を行い、本指針取りまとめ方針を研究班により検討して、取りまとめ作業を行った。

1) 研修項目の整理

- ① 【参考】に示す学会や団体が実施している放射線関連機器等に関する講習会における研修内容などを整理した。
- ② ①の結果について、次の項目に分類し、本指針に記載すべき研修項目を抽出した。
 - ア. 有効性・安全性に関する研修
 - イ. 使用方法に関する研修
 - ウ. 保守点検に関する研修

¹ 医療法施行規則第1条の11第2項第3号ロ 医療機器の保守点検に関する計画の策定及び保守点検の適切な実施(従業者による当該保守点検の適切な実施の徹底のための措置を含む。)

² 平成30年6月12日付医政地発0612第1号医政経発0612第1号通知「医療機器に係る安全管理のための体制確保に係る運用上の留意点について」

- エ. 不具合等発生時の対応に関する研修
- オ. 法令上遵守すべき事項に関する研修

2) 点検項目の整理

- ① 【参考】に示す既存のガイドライン、各社製品の添付文書や取扱説明書の保守点検などの項に記載されている点検項目を整理した。

なお、添付文書や取扱説明書については、直近の約5年間に製造販売承認あるいは認証を取得した装置のうち、(一社)日本画像医療システム工業会、(一社)米国医療機器・IVD工業会および欧州ビジネス協会の協力を得て、加盟企業が取り扱う代表的な機種について記載内容を確認した。

- ② ①の結果について、点検箇所および点検項目の2つに着目して再整理を行った。

点検箇所 ア. 検査室／治療室、設備他
 イ. 装置本体
 ウ. 関連装置他

点検目的 ア. 検査室／治療室内の環境整備、使用物品やリネンの準備などの項目
 イ. 画質や治療の精度、各種の関連装置の動作など、適切に検査を実施するための項目
 ウ. 患者に接する部分の動作や破損の有無など、安全に検査を実施するための項目

- ③ さらに、次の点検の頻度によって識別を行い、本指針に記載すべき保守点検項目を抽出した。

ア. 毎日の保守点検（始業点検、終業点検）
イ. 週単位の点保守検
ウ. 月単位の保守点検
エ. その他（例えば、各ガイドラインや各取扱説明書などによって、点検の要否や頻度が異なっているなど、分類が困難であった項目）

3) 本指針取りまとめに向けた方針

研修項目に関しては、当該装置を用いた診療を有効かつ安全に実施するために従業者が理解・習得しておくべき基本的な事項について、例示を含めてまとめることとした。

他方、保守点検項目に関しては、日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準について取りまとめることとした。点検内容は施設内で個別のスタッフが目視で実施できる項目とし、その他の人員等により実施される可能性のある項目とは分けて記載した。

また、点検頻度に明確な定めがない項目やメーカーや機種ごとに異なっている項目について

は、保守の範疇として整理できないものも含まれている可能性があるため個別的に反映せず、添付文書や各団体によるガイドライン等を参照する旨を記載し、今後、さらに検討を深めることとした。

ただし、リニアック装置等の治療機器の保守点検の検討において、CT装置等の診断機器と同様にすべきか、毎週、毎月および毎年などの精度管理についても記載すべきか、研究班において大いに議論した。放射線治療においては、精度管理（品質保証・品質管理）は保守点検に包含されるものであり、治療成績に直結するものであることから点検項目として欠くことができず、年間の計画の中で実施することが重要である。

しかしながら、本指針においては、日常的に、毎日、実施可能な最低限の要求水準を取りまとめる旨の方針を踏襲することとし、施設の状況に応じて放射線治療の質と安全の確保のために必要に応じて学会等のガイドラインを参照することとした。

なお、指針の検討にあたっては、放射線関連機器等を取り扱う専門家の意見を参考にするために(公社)日本放射線技術学会、(公社)日本医学放射線学会、(公社)日本放射線腫瘍学会、(公社)日本医学物理学会および(一社)日本磁気共鳴医学会に意見聴取を実施し、研究班において議論の上、反映などを行った。

2. CT エックス線装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、医療機関において臨床使用される CT エックス線装置（医用 X 線 CT 装置、以下、CT 装置）の安全使用のための研修項目および保守点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。

なお、装置の構造や特性による違いにより機種別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考にする必要がある。その他、団体などが作成している各種のガイドラインや安全性情報なども参考にすることが望ましい。

1) CT 装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担軽減についても考慮する必要がある。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① CT 撮影の概要

例：放射線による身体への影響、適応部位、撮影方法の概要

添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：患者や撮影部位の間違い、患者の転倒・転落、植込み型電子デバイスの誤動作、造影剤による副作用

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：介助者の被曝に対する防護

企業や行政による適正使用のための情報

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

③ 労働安全衛生法

2) CT 装置の保守点検

以下に、A. 検査室・設備他に関連する保守点検、B. CT 装置に関する保守点検、C. 関連装置に関する保守点検、D. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。各点検項目の前に記した[始業]は始業点検、[終業]は終業点検を示している。

なお、終業時には各部の清掃や消毒などを行うこと。

A. 検査室・設備他に関する保守点検

(1) 検査室内

- ① [始業] 温度・湿度が CT 装置の使用条件を満たしていること
- ② [始業] 各機器の配置が適切であり、動作範囲内に障害物がないこと
- ③ [始業] 検査室内が清掃、整理・整頓され、不審物等がないこと
- ④ [始業] 照明が点灯していること
- ⑤ [始業] 検査室の使用中心灯が点灯していること

(2) 患者用インターホン、患者監視用モニターやマイクシステム、緊急コールボタンなど

- ① [始業] 患者用インターホンが正常に動作すること
- ② [始業] 患者監視用モニターやマイクシステムが正常に動作すること
- ③ [始業] 緊急コールシステムが正常に動作すること

(3) 造影剤や診療材料など

- ① [始業] 造影剤や診療材料などが補充されていること
- ② [始業] 患者急変時に対応するための準備が整っていること（救急カートや医薬品など）
- ③ [始業] シーツ、カバー、検査衣などが交換・補充がされていること

(4) 医療ガス設備

- ① [始業] 医療ガス設備（酸素や吸引など）が正常に機能すること

B. CT 装置に関する保守点検

(1) コンソール

- ① [始業] システム電源 ON 後、コンソールが正常に動作すること
- ② [始業] 各種表示灯が正常に点灯し、警告やエラーメッセージが表示されていないこと
- ③ [始業] 異常音や異臭がないこと
- ④ [始業] ハードディスクの残容量が充分であること
- ⑤ [終業] コンソールが正常に終了すること
- ⑥ [終業] 撮影済みの画像に未転送や未処理がないこと
- ⑦ [終業] システムの時計の時刻に誤差がないこと

(2) X線管ウォームアップ、エア・キャリブレーション

- ① [始業] X線管ウォームアップが正常に終了すること
- ② [始業] エア・キャリブレーションが正常に終了すること

(3) ガントリ、寝台

- ① [始業] ガントリや寝台に破損や変形、汚れ、針などの異物や障害物がないこと
- ② [始業] ガントリチルトが正常に動作すること

- ③ [始業] 寝台の上下動・水平動が正常であること
- ④ [始業] ガントリや寝台のインターロックが正常に動作すること
- ⑤ [始業] 患者周辺部の保護機能（タッチセンサー等）が正常に動作すること

(4) ポインタ

- ① [始業] ポインタが点灯し、左右ずれがないこと

(5) 画質

- ① [始業] ファントムをスキャンし、CT 値や SD 値が適正であること
- ② [始業] ファントムをスキャンした画像にムラがないこと
- ③ [始業] ファントムをスキャンした画像にアーチファクトがないこと

(6) 警告ラベル

- ① [終業] 警告ラベルに汚損やはがれがないこと

C. 関連装置に関する保守点検

(1) 造影剤注入器など

- ① [始業] 造影剤注入器や CO₂ 自動注入器が正常に動作すること
- ② [終業] 造影剤注入器や CO₂ 自動注入器が正常に終了すること

(2) HIS-RIS

- ① [始業] HIS-RIS が正常に動作すること
- ② [終業] HIS-RIS が正常に終了すること

(3) イメージャ、現像機

- ① [始業] イメージャや現像機が正常に動作すること
- ② [終業] イメージャや現像機が正常に終了すること

(4) PACS およびワークステーションなど、その他の関連装置

- ① [始業] PACS およびワークステーションなど、その他の関連装置が正常に動作すること
- ② [終業] PACS およびワークステーションなど、その他の関連装置が正常に終了すること

(5) 撮影補助用具、固定用補助具

- ① [始業] 各撮影補助用具および各固定用補助具の定数が揃っており、破損や変形、汚れがないこと

(6) X線プロテクタ

- ① [始業] X線プロテクタの定数が揃っており、破損や汚れがないこと

D. その他

(1) その他の人員等による保守点検

- ① 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

3. 診療用高エネルギー放射線発生装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、医療機関において使用される診療用高エネルギー放射線発生装置（直線加速器等）のうち一般的にリニアックと呼ばれる装置（以下、リニアック装置とする）の安全使用のための研修の項目および保守点検の計画策定における点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。

また、近年のリニアック装置には高精度放射線治療専用機などがいくつか存在するが、汎用型リニアック装置（定位照射、IGRT、IMRTにも対応）を対象としている。

なお、装置の構造や特性による違いにより機種別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考する必要がある。その他、団体などが作成している各種のガイドラインや安全性情報なども参考にすることが望ましい。

1) リニアック装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担軽減についても考慮する必要がある。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① 放射線治療の概要

例：放射線による身体への影響、適応疾患、治療計画および照射技術、治療成績の概要
添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：誤照射（過剰照射、過少照射、照射位置の誤り、照射部位の誤り、線量処方誤り、治療計画の誤り）、リニアック装置との接触（患者、治療台）、治療台からの転落、患者の誤認

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

学会や各種団体による情報

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

学会や各種団体による情報

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

③ 放射性同位元素等の規制に関する法律（RI 規制法）

- ④ 電波法
- ⑤ 労働安全衛生法

2) リニアック装置の保守点検

以下に、A. 治療室・設備他に関連する保守点検、B. リニアック装置に関する保守点検、C. 関連装置に関する保守点検、D. 位置照合装置に関する保守点検、E. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。なお、各点検項目の前に記した[始業]は始業点検、[終業]は終業点検を示している。

なお、終業時には各部の清掃や消毒などを行うこと。

A. 治療室・設備他に関する保守点検

(1) 治療室内

- ① [始業] 気温や湿度が使用条件を満たしていること
- ② [始業] 照明が正常に動作すること
- ③ [始業] 治療室の「使用中灯」・「照射中灯」が点灯すること
- ④ [始業] 室内が清掃、整理・整頓され、不審物などがいないこと
- ⑤ [始業] 機器の動作範囲内に障害物がなく、各機器の配置が正常であること
- ⑥ [始業] 防護扉のインターロック機構が正常に作動すること

(2) 患者用インターホン、患者監視用モニタなど

- ① [始業] 患者用インターホンが正常に作動すること
- ② [始業] 患者用監視モニタが正常に作動していること

(3) 診療材料など

- ① [始業] 診療材料などが補充されていること
- ② [始業] 患者急変時に対応するための準備が整っていること（救急カートや医薬品など）
- ③ [始業] シーツ、タオルが交換・補充がされていること
- ④ [始業] 医療ガス設備（酸素や吸引など）が正常に機能すること

B. リニアック装置に関する保守点検

(1) 機器の外観・動作

- ① [始業] ガントリ・寝台に破損・変形等がないこと
- ② [始業] ペンダントに破損・変形等がないこと
- ③ [始業] 各種ランプが点灯すること
- ④ [始業] ガントリ・コリメータ回転が正常に作動すること
- ⑤ [始業] 寝台の上下動・水平動・アイソセンタ回転が正常に作動すること

- ⑥ [始業] 照射野ランプが点灯すること
- ⑦ [始業] Jaw コリメータ・マルチリーフコリメータが正常に作動すること
- ⑧ [始業] 物理ウェッジ・電子線アプリケーションなどのアクセサリが正常に認識されること
- ⑨ [始業] 冷却水位・水圧・導波管ガス圧が使用条件を満たしていること

(2) システム起動

- ① [始業] 装置・機器が正常に起動すること
- ② [始業] 各種表示灯が正常に点灯し、エラーメッセージが表示されていないこと
- ③ [始業] 異常音や異臭がないこと
- ④ [始業] 治療患者照合システムとの通信が正常であること
- ⑤ [始業] 治療患者照合システムのデータ容量が充分にあること
- ⑥ [終業] 装置・機器が正常に終了すること
- ⑦ [終業] ガントリ周辺の表示やラベルに異常がないこと

(3) 幾何学的精度管理

- ① [始業] アイソセンタでのレーザ位置が正しいこと
- ② [始業] アイソセンタでの距離計の表示値が正しいこと
- ③ [始業] 光照射野サイズと表示値が正しいこと

(4) 線量精度管理

- ① [始業] X線出力が許容値内であること
- ② [始業] 電子線出力が許容値内であること
- ③ [始業] 非物理ウェッジ（1つ以上の角度で）出力が許容値内であること

(5) 安全機能

- ① [始業] ガントリ・寝台のインターロックが正常に作動すること
- ② [始業] ガントリ周辺部の保護機能（タッチセンサなど）が正常に作動すること
- ③ [始業] 定位照射インターロック（照射制限）が作動すること
- ④ [終業] 使用線量（使用時間）を記録すること

C. 関連装置に関する保守点検

- ① [始業] HIS-RIS が正常に起動すること
- ② [始業] その他、治療関連装置が正常に起動すること
- ③ [始業] 各固定用補助具に欠品や破損がないこと
- ④ [終業] HIS-RIS が正常に終了すること
- ⑤ [終業] その他、治療関連装置が正常に終了すること

D. 位置照合装置に関する保守点検〔平面 kV・MV 画像、コーンビーム CT (kV・MV)〕

- ① [始業] 位置照合装置に破損・変形等がないこと
- ② [始業] 位置照合装置が正常に作動すること
- ③ [始業] 衝突防止インターロックが作動すること
- ④ [始業] 位置照合画像と放射線中心またはリニアックの幾何学的中心が、許容値内であること

E. その他

- ① A~E に示した毎日の点検に加え、毎週、毎月および毎年、基本的機能、安全機構、精度管理についても計画的に実施すること。特に線量精度管理においては、1年に1度校正を行った各施設のリファレンス線量計または、リファレンス線量計との相互校正により精度が担保された線量計を使用すること。なお、点検計画の作成にあたっては、学会や団体のガイドラインや製品の取扱説明書などの記載を参考にすること。

例 毎週：マルチリーフコリメータおよびマルチリーフコリメータ間透過線量や静的位置精度の確認、他

毎月、毎年：リニアックの線量精度（出力、線質、平坦度、対称性、照射野サイズ、他）・幾何学的精度の確認、寝台の位置精度の確認、インターロック等安全機構の確認、呼吸同期等の安全機構の確認、ダイナミック／ユニバーサル／バーチャルウェッジやマルチリーフコリメータの精度の確認、各種位置照合装置の精度の確認、他

- ② 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

4. 診療用粒子線照射装置の研修・保守点検の実施について

本装置については設置台数が少なく、研修や保守点検の体制も整っている状況である。このことから、研究班の議論において他の装置と同様の指針は不要とされた。ただし、当該装置に関する研修や保守点検に対する基本的な考え方などに関して取りまとめることとした。

1) 診療用粒子線照射装置の研修

記載について検討中

2) 診療用粒子線照射装置の保守点検

記載について検討中

5. 診療用放射線照射装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、診療用放射線照射装置のうち高線量率密封小線源治療装置（ ^{60}Co 、 ^{137}Cs 、 ^{192}Ir 、Remote After Loading System : RALS、以下、リモートアフターローディング装置）に対する安全使用のための研修の項目および保守点検の計画策定における点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。

さらに、これら装置は密封小線源を使用していることから、指針作成にあたってはRI規制法を遵守するなど、従事者への被ばくへの配慮、安全性の担保も考慮した。

なお、装置の構造や特性による違いにより機種別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考する必要がある。その他、団体などが作成している各種のガイドラインや安全性情報なども参考にすることが望ましい。

1) リモートアフターローディング装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従事者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状況に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。また、研修は施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担を軽減することについても考慮すべきである。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

- ① 密封小線源治療の概要（分類、密封小線源の種類、物理特性、照射技術、適応疾患、治療成績など）

例：低線量率照射、高線量率照射による身体への影響、適応疾患、治療計画および照射技術、治療成績の概要、添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項

(2) 安全性

- ① 不具合や有害事象など（安全機構、構造、機能、インターロック）

例：添付文書や取扱説明書の安全機構、【不具合・有害事象】の記載事項の概要

- ② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：誤照射（過剰照射、過少照射、線源停止位置の誤り、挿入部位の誤り、線量処方誤り、治療計画の誤り、第一停留点設定の誤り、使用アプリケーションの誤り、輸送チューブ接続の誤り）、装置の異常（線源の輸送異常、線源操作PCとHDR装置の通信異常）、治療器具の異常（アプリケーションの破損や変形、気密性の欠如）、線源校正の誤り、寝台からの転落、患者の誤認

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言

学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、安全機構や構造、機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要、治療計画手法の概要と特徴

② 使用方法や使用上の注意（線源データ登録、日付時間登録）

例：添付文書や取扱説明書の【使用方法等】の記載事項の概要、治療装置および治療計画装置の使用方法、線源データ登録、日付時間登録、添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定（保守点検記録の記録内容や保管方法）

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要
学会や各種団体による情報

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要
学会や各種団体による情報

D. 不具合発生時の対応に関する研修

① 緊急事態発生事例

例：停電や火災、地震や装置故障による異常事態、線源搬送トラブルによる回収不能事態

② 緊急時の対応訓練

例：患者とスタッフの被ばく線量を最小限に抑える訓練、線源回収容器への格納訓練

③ 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

④ 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業
放射性同位元素等の規制に関する法律（以下、RI 規制法）に基づき関係機関への連絡等の対応

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

- ① 医療法施行規則
- ② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）
- ③ RI 規制法
- ④ 労働安全衛生法 電離放射線障害防止規則
- ⑤ 放射線障害予防規程や放射線防護規程

2) リモートアフターローディング装置の保守点検

以下に A. 治療室・設備他に関する保守点検、B. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。なお、A~F の各点検項目の前に記した。なお、各点検項目の前に記した[始業]は始業点検、[終業]は終業点検を示している。終業時には各部の清掃や消毒などを行うこと。

A. 治療室・設備他に関する保守点検

(1) 治療室・操作・更衣室・待合室

- ① [始業・終業] 温度、湿度が使用条件を満たしていること（機器指定値があれば従う）
- ② [始業] 照明等に点灯切れがないこと、ダウンライトの調光が正常作動すること
- ③ [始業] 治療室の「使用中灯」・「照射中灯」が点灯すること
- ④ [始業] シーツ、タオル、アプリケーションなどの診療材料の交換・補充がされていること
- ⑤ [終業] 照射室と操作卓の照射中ランプの消灯していること
- ⑥ [終業] 機器類の配置の状態が正常であること

(2) 安全管理など

- ① [始業] 治療室の施錠に異常がないこと
- ② [始業] 室内が清掃、整理・整頓され、不審物などがないこと
- ③ [始業] 機器の動作範囲内に障害物がなく、各機器の配置が正常であること
- ④ [始業] 患者監視モニタが正常に作動していること
- ⑤ [始業] 患者用インターホンが正常に作動すること
- ⑥ [始業] エリアモニタが正常に作動していること

- ⑦ [始業] 酸素、吸引設備等が正常に機能すること
- ⑧ [始業] 工具などの緊急用備品が揃っていること
- ⑨ [始業] サーベイメータが動作していること
- ⑩ [始業] 緊急用線源格納容器や備品が整っていること
- ⑪ [始業] 防護扉のインターロック機構が正常に作動すること
- ⑫ [始業] 患者用監視モニタが正常に作動していること
- ⑬ [終業] 線源が確実に収納されていること
- ⑭ [終業] 室内が整理整頓され、不審物などがいないこと
- ⑮ [終業] 酸素、吸引設備等が後片付けされていること
- 16 [終業] 施錠されていること

(3) 機器の外観・動作など

- ① [始業] 本体・寝台に破損・変形等がないこと
- ② [始業] 線源操作用 PC に破損・変形等がないこと
- ③ [始業] 各種ランプが点灯すること

(4) システム起動

- ① [始業] 装置・機器が正常に起動すること
- ② [始業] セルフテストが正常に終了していること
- ③ [始業] 各種表示灯が正常に点灯し、エラーメッセージが表示されていないこと
- ④ [始業] 異常音、異臭がないこと
- ⑤ [始業] 治療計画装置と照射システム間の通信が正常状態であること
- ⑥ [始業] 照射システムのデータ容量が充分にあること

(5) 線源管理

- ① [始業] 線源強度の表示が正しいこと
- ② [始業] 制御装置の現在日時が正しいこと
- ③ [始業] 簡易的な線源停止位置の精度が適切であること
- ④ [始業] 照射室と操作卓の照射中ランプが点灯していること
- ⑤ [始業] タイマにより照射が終了すること
- ⑥ [始業] テスト照射後の照射室と操作卓の照射中ランプの消灯、線源収納
- ⑦ [始業] テスト照射後の治療システムの異常の有無

(6) 付属機器・その他の関連装置

- ① [始業] HIS-RIS が正常通信して作動していること
- ② [始業] その他、治療関連装置が正常に起動すること

- ③ [始業] 各固定用補助具に欠品や破損がないこと
- ④ [始業] アプリケータに破損・変形がないこと
- ⑤ [始業] アプリケータ支持具に異常がないこと
- ⑥ [始業] 輸送チューブの捻じれ、破損や異常がないこと
- ⑦ [始業] アプリケータ接続部分に破損や異常がないこと
- ⑧ [終業] 装置・機器が正常に終了すること
- ⑨ [終業] 警告、エラーメッセージが表示されていないこと
- ⑩ [終業] 使用線量（使用時間）を記録すること
- ⑪ [終業] 患者監視カメラ・モニタの電源を **OFF** にしていること
- ⑫ [終業] HIS-RIS をシャットダウンして、異常がないこと
- ⑬ [終業] その他、治療関連装置が正常に終了すること
- ⑭ [終業] 各固定用補助具に欠品や破損がないこと

(7) その他治療関連装置（透視装置や CT 装置が同室に設置されている場合）

- ① [始業] 透視装置や CT 装置が正常に起動すること
- ② [終業] 透視装置や CT 装置が正常に終了すること

(8) RI 規制法に基づく確認

- ① [始業] 防護措置（監視カメラ、侵入検知装置）の確認〈検知〉
- ② [始業] 放射性同位元素の固縛状況の確認〈遅延〉
- ③ [始業] アクセスルートの確認〈アクセス規制〉
- ④ [始業] 監視装置（通信機器）の確認〈盗取対応〉
- ⑤ [終業] 放射性同位元素の固縛状況の確認〈遅延〉
- ⑥ [終業] アクセスルートの確認〈アクセス規制〉
- ⑦ [終業] 監視装置（通信機器）の確認〈盗取対応〉

B. その他

- ① A に示した毎日の点検に加え、3 か月、6 か月または線源交換ごとのいずれか短い方、および毎年の安全管理・線源管理、放射性同位元素等の規制に関する法律に準じて、基本的機能、安全機構、精度管理についても計画的に実施すること。特に線量精度管理においては、1 年に 1 度校正を行った各施設のリファレンス線量計または、リファレンス線量計との相互校正により精度が担保された線量計を使用すること。なお、保守管理の計画にあたっては、関連する学会や団体のガイドラインや製品の取扱説明書などの記載を参考にすること。

例 3 か月：非常用バッテリーの動作、HDR 装置と移送チューブ間の接続インターロックの動作、治療中断ボタンの作動と再開、緊急停止ボタンの作動と再開、他

6 か月または線源交換ごとのいずれか短い方：電離箱による線源強度測定（線源仕様書との相違）、簡易的な HDR 装置からの漏れ線量測定、線源停止位置精度の詳細な評価、他

毎年：緊急時対応のスタッフトレーニング、詳細な HDR 装置からの漏れ線量測定、移送チューブの寸法測定、チェックケーブルやアプリケーションなどの放射能汚染検査、他

② 施設の放射線作業従事者以外の人員等により実施される保守点検内容を把握していること。

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

6. 磁気共鳴画像診断装置の研修・保守点検の実施について

本指針は、医療機関において臨床使用される磁気共鳴画像診断装置（MRI 装置）の安全使用のための研修項目および保守点検項目として参考とすべき内容を取りまとめたものである。

なお、装置の構造や特性による違いにより機種別に異なる項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考する必要がある。その他、団体などが作成している各種のガイドラインや安全性情報なども参考にすることが望ましい。

1) MRI 装置の研修

以下に、A. 有効性・安全性に関する研修、B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕、C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕、D. 不具合等発生時の対応に関する研修、E. 法令上遵守すべき事項に関する研修に分けて、従業者が習得すべき項目を列挙する。

なお、研修の実施にあたっては施設の状態に応じて適切な受講対象者を選定し、業務上必要となる内容について研修を受講させなければならない。とくに MRI 装置は検査中以外においても常に強力な磁場が発生しており、吸着事故を防止する観点から、受講対象者には患者搬送を担う看護補助者、さらには清掃や電気設備等の整備を行うスタッフなどを含めることが望ましい。また、施設において実施する種々の研修に合わせて開催するなど、受講者の負担軽減についても考慮する必要がある。

A. 有効性・安全性に関する研修

(1) 有効性

① MRI 撮影の概要

例：適応部位、撮影方法の概要

添付文書や取扱説明書の【使用目的又は効果】の記載事項の概要

(2) 安全性

① 不具合や有害事象など

例：添付文書や取扱説明書の【不具合・有害事象】の記載事項の概要

② ヒヤリ・ハットや医療事故の事例など

例：患者や撮影部位の間違い、患者の転倒・転落、高周波誘導による熱傷、植込み型電子デバイスの誤動作、磁性体の吸引、クエンチによる酸欠、造影剤による副作用

③ 安全性情報など

例：企業による安全性情報

厚生労働省の安全対策通知

(公財)日本医療機能評価機構の医療安全情報

(独)医薬品医療機器総合機構の PMDA 医療安全情報

(一社)日本医療安全調査機構による再発防止に向けた提言
学会や各種団体による安全使用のための情報など

B. 使用方法に関する研修〔関連装置も含む〕

① 基礎原理、構造や機能

例：添付文書や取扱説明書の【形状・構造及び原理等】の記載事項の概要

② 使用方法や使用上の注意

例：添付文書の【使用方法等】の記載事項の概要

添付文書や取扱説明書の【警告】、【禁忌・禁止】、【使用上の注意】の記載事項の概要

③ 適正使用情報、他

例：企業や行政による適正使用のための情報

C. 保守点検に関する研修〔関連装置も含む〕

① 保守点検の計画策定

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

② 保守点検の実施方法

例：添付文書や取扱説明書の【保守点検に関する事項】の記載事項の概要

D. 不具合等発生時の対応に関する研修

① 院内における報告

例：医療機器の不具合やヒヤリ・ハットなどの所属長や医療安全担当部署への報告

② 行政などへの報告制度

例：医薬品医療機器等法第 68 条の 10 第 2 項による医療機器の不具合：安全性情報報告制度

医療法第 6 条の 10 による医療事故：医療事故報告制度

医療法施行規則第 12 条によるヒヤリ・ハットおよび医療事故：医療事故収集等事業

E. 法令上遵守すべき事項に関する研修

① 医療法

② 医薬品、医療機器等の品質、有効性及び安全性の確保等に関する法律（医薬品医療機器等法）

③ 電波法

④ 労働安全衛生法

2) MRI 装置の保守点検

以下に、A. 検査室・設備他に関連する保守点検、B. MR 装置に関する保守点検、C. 関連装置に関する保守点検、D. その他に分けて点検すべき項目を列挙する。なお、各点検項目の前に記した[始

業]は始業点検、[終業]は終業点検を示している。

なお、終業時には各部の清掃や消毒などを行うこと。

A. 検査室・設備他に関する保守点検

(1) 検査室内

- ① [始業] 温度・湿度が MR 装置の使用条件を満たしていること
- ② [始業] 検査室内の酸素濃度が正常であること
- ③ [始業] 各機器の配置が適切であり、動作範囲内に障害物がないこと
- ④ [始業] 検査室内が清掃、整理・整頓され、不審物等がないこと
- ⑤ [始業] 検査室内に磁性体がないこと
- ⑥ [始業] 照明が点灯していること
- ⑦ [始業] 検査室の使用中心灯が点灯していること

(2) 患者用インターホン、患者監視用モニターやマイクシステム、緊急コールシステムなど

- ① [始業] 患者用インターホンが正常に動作すること
- ② [始業] 患者監視用モニターやマイクシステムが正常に動作すること
- ③ [始業] 緊急コールシステムが正常に動作すること

(3) 造影剤や診療材料など

- ① [始業] 造影剤や診療材料などが補充されていること
- ② [始業] 患者急変時に対応するための準備が整っていること（救急カートや医薬品など）
- ③ [始業] シーツ、カバー、検査衣などが交換・補充がされていること

(4) 医療ガス設備

- ① [始業] 医療ガス設備（酸素や吸引など）が正常に機能すること

B. MR 装置に関する保守点検

(1) コンソール

- ① [始業] システム電源 ON 後、コンソールが正常に動作すること
- ② [始業] 各種表示灯が正常に点灯し、警告やエラーメッセージが表示されていないこと
- ③ [始業] 異常音や異臭がないこと
- ④ [始業] ハードディスクの残容量が充分であること
- ⑤ [終業] コンソールが正常に終了すること
- ⑥ [終業] 撮影済みの画像に未転送や未処理がないこと
- ⑦ [終業] システムの時計の時刻に誤差がないこと

(2) ガントリ、寝台

- ① [始業] ガントリや寝台に破損や変形、汚れ、針などの異物や障害物がないこと
- ② [始業] ガントリ内の照明や送風機が正常に動作すること
- ③ [始業] 寝台の上下動・水平動が正常であること
- ④ [始業] ガントリや寝台のインターロックが正常に動作すること
- ⑤ [始業] ケーブル類に挟み込みや折れ、被覆破損がないこと

(3) ポインタ

- ① [始業] ポインタが点灯し、左右ずれがないこと

(4) ヘリウム残量、冷凍機、冷水機など

- ① [始業] 機械室の温度・湿度が装置の使用条件を満たしていること
- ② [始業] ヘリウム残量が十分であり、急激な減少傾向がないこと
- ③ [始業] 冷凍機、冷水機が正常に動作していること
- ④ [始業] 各キャビネットの冷却ファンが正常に動作していること

(5) 画質

- ① [始業] ファントムをスキャンし、SN比が適正であること
- ② [始業] ファントムをスキャンした画像にムラがないこと
- ③ [始業] ファントムをスキャンした画像にアーチファクトがないこと

(6) 警告ラベル

- ① [終業] 警告ラベルに汚損やはがれがないこと

C. 関連装置に関する保守点検

(1) 造影剤注入器

- ① [始業] 造影剤注入器が正常に動作すること
- ② [終業] 造影剤注入器が正常に終了すること

(2) HIS-RIS

- ① [始業] HIS-RIS が正常に動作すること
- ② [終業] HIS-RIS が正常に終了すること

(3) イメージャや現像機

- ① [始業] イメージャや現像機が正常に動作すること
- ② [終業] イメージャや現像機が正常に終了すること

(4) PACS など、その他の関連装置

- ① [始業] PACS およびワークステーションなど、その他の関連装置が正常に動作すること

② [終業] PACS およびワークステーションなど、その他の関連装置が正常に終了すること

(5) 撮影補助用具、固定用補助具

① [始業] 各撮影補助用具および各固定用補助具の定数が揃っており、破損や変形、汚れがないこと

D. その他

(1) その他の人員等による保守点検

① 施設内の個別のスタッフ以外の人員等により実施される可能性のある保守点検内容を把握していること

例 分解作業を伴う機能の確認、入力電圧・漏れ電流の確認、他

7. 研修の記録について

安全使用のための研修にあたっては、課長通知²において、次のとおり記録することとされている。記録は、以下の事項が把握できるように行うことが求められている。

- ①開催日または受講日時
- ②出席者
- ③研修項目
- ④研修対象とした医療機器の名称
- ⑤研修を実施した場所（当該病院以外の場所での研修の場合）

上記③の研修項目については研修の概要を記載するとともに、用いた資料などを保管することが望ましい。

8. 保守点検の記録について

保守点検の適切な実施にあたっては、課長通知²において、次のとおり点検結果を記録することとされている。記録は、以下の事項が把握できるように行うことが求められている。

- | |
|-------------------------------|
| ①医療機器名 |
| ②製造販売業者名 |
| ③型式、型番、購入年 |
| ④保守点検の記録（年月日、保守点検の概要及び保守点検者名） |
| ⑤修理の記録（年月日、保守点検の概要及び保守点検者名） |

上記④の保守点検の記録については、【別添】に例示した様式を参考に作成されたい。なお、記録様式の作成にあたっては、装置の構造や特性による違いから機種別に異なる点検項目もあることから、各装置の添付文書や取扱説明書などを参考する必要がある。

9. 今後、検討すべきこと

今回、保守点検指針および研修指針を作成するにあたり、機種により異なる内容、その他の人員等により実施される可能性のある事項や精度管理に関する事項については議論が不十分であった。また、今後、これらの保守点検のあり方についても、議論を深める必要がある。

追記すべき事柄：リニアック装置等：放射線治療計画装置は対象外としている。

令和元年8月5日

臨床MRI安全運用のための指針

一般社団法人日本磁気共鳴医学会

磁気共鳴イメージング (Magnetic Resonance Imaging ; MRI) 検査は、現代の医療において不可欠で多くの施設で使用されている。MRI検査を実施するにあたっては、磁場、ラジオ波や造影剤の影響を十分に考慮する必要があり、一般社団法人日本磁気共鳴医学会の安全性評価委員会は適切な安全管理のためにMRI安全性の考え方（第二版）を発行し、安全管理を推奨している。

今回、公益社団法人日本医学放射線学会、公益社団法人日本放射線技術学会、及び特定非営利活動法人磁気共鳴専門技術者認定機構の協力のもとに、MRI検査の安全管理の指針を以下のように設定した。本指針では、MRI検査において適切な安全管理が行えるよう、具体的な管理方法を提示する。これらに準じて管理することで、MRI検査がより安全に、精度高く実施されると期待される。

1) 安全管理体制

施設内にMRI検査を管理するチーム（安全管理責任者¹・安全管理担当者²チーム）を作ること。本チームは1名の責任医師¹の下、その他の医師、診療放射線技師もしくは臨床検査技師、看護師などで構成される。その構成員には磁気共鳴専門技術者あるいはそれに準ずる者が含まれることが望ましい。本チームの会合は年1回以上行い、施設内での医療従事者への講習を定期的に行うこと。また、安全管理責任者や安全管理担当者はMRIの関連団体にて安全性に関する講習会に定期的（少なくとも5年に1回）に参加することが望ましい。

2) MRI検査前の安全管理

MRI検査前における患者および医療従事者への安全管理の体制を構築すること。体内植込み型医療機器、体内外金属、入れ墨等を問診票のほか患者の医療機器情報カードや金属探知機などを用いて検査前に把握し、身体への悪影響（臓器損傷や熱傷など）を与える恐れがあるものを適切に管理すること。また、医療従事者および作業従事者³の金属持ち込みを防止する教育および管理体制（マニュアル作りなど）を整備すること。MRI検査に重要な情報を共有する医師、診療放射線技師もしくは臨床検査技師、看護師との連携体制を整えること。

3) MRI検査中の安全管理

検査中は患者の状態を監視し、必要に応じて、心拍数、血液酸素飽和度などの観察を行い、患者からの中止要請（患者緊急コール）を伝えるシステムを利用した運用体制を整えること。緊急時のバックアップ体制を構築し、運用マニュアルを整備すること。

4) 安全性情報の関連学会・関連行政機関への報告を行う体制を整備すること⁴。

5) 鎮静の必要な患者の安全管理

小児や閉所恐怖症の患者を含め鎮静の必要な患者に対しては、緊急時のバックアップ体制を構築すること。（小児の場合はMRI検査時の鎮静に関する共同提言⁵を推奨）

6) 造影剤使用の安全管理

MRI造影剤の使用においては同意書を取得すること。MRI造影剤の副作用への対応、腎性全身性線維症（NSF）防止の対策の教育や対応へのマニュアルを備えていること。また、安全管理責任者や安全管理担当者はMRI造影剤に関する講習会に定期的（少なくとも2年に1回）に参加し、MRI造影剤使用上の注意改訂など、重要な情報の周知を図ること。

7) MRI装置の品質管理

始業時・終業時点検並びに保守点検を適宜実施すること。また始業時にはファントム等の撮影を行い、画質の維持・向上に努めること。なお、定期的（少なくとも6か月に1回）に保守点検が行われていることが望ましい。

8) 非常時の安全管理

患者の安全確保、液体ヘリウム突沸（クエンチ）への対応、地震・火災・浸水・停電などの災害への対応へのマニュアルを備えていること。

-
1. 施設内にてMRI検査の安全管理を統括する医師で、安全管理責任者を指す。
 2. 安全管理担当者は、施設内にてMRI検査の安全管理を担当する医師、診療放射線技師もしくは臨床検査技師、看護師を指す。
 3. MRI装置のメンテナンス関係者および室内の修繕等のために検査室内に立ち入る作業者を指す。
 4. 安全性情報に関しては関連学会、関連行政機関のホームページ <https://www.pmda.go.jp/safety/reports/hcp/pmd-act/0003.html> 等を参考とすること。
 5. MRI検査時の鎮静に関する共同提言（日本小児科学会・日本小児麻酔学会・日本小児放射線学会 2013年）。

以上

OPEN

Linearity, Bias, Intrascanner Repeatability, and Interscanner Reproducibility of Quantitative Multidynamic Multiecho Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3 T

A Validation Study With a Standardized Phantom and Healthy Controls

Akifumi Hagiwara, MD,*† Masaaki Hori, MD, PhD,* Julien Cohen-Adad, PhD,*‡§ Misaki Nakazawa, MS,* Yuichi Suzuki, PhD,† Akihiro Kasahara, PhD,† Moeko Horita, BS,*|| Takuya Haruyama, BS,*|| Christina Andica, MD,* Tomoko Maekawa, MD,*† Koji Kamagata, MD, PhD,* Kanako Kunishima Kumamaru, MD, PhD,* Osamu Abe, MD, PhD,† and Shigeki Aoki, MD, PhD*

Objectives: The aim of this study was to evaluate the linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative values derived from a multidynamic multiecho (MDME) sequence for rapid simultaneous relaxometry.

Materials and Methods: The NIST/ISMRM (National Institute of Standards and Technology/International Society for Magnetic Resonance in Medicine) phantom, containing spheres with standardized T1 and T2 relaxation times and proton density (PD), and 10 healthy volunteers, were scanned 10 times on different days and 2 times during the same session, using the MDME sequence, on three 3 T scanners from different vendors. For healthy volunteers, brain volumetry and myelin estimation were performed based on the measured T1, T2, and PD. The measured phantom values were compared with reference values; volunteer values were compared with their averages across 3 scanners.

Results: The linearity of both phantom and volunteer measurements in T1, T2, and PD values was very strong ($R^2 = 0.973-1.000, 0.979-1.000, \text{ and } 0.982-0.999$, respectively). The highest intrascanner coefficients of variation (CVs) for T1, T2, and PD were 2.07%, 7.60%, and 12.86% for phantom data, and 1.33%, 0.89%, and 0.77% for volunteer data, respectively. The highest interscanner CVs of T1, T2, and PD were 10.86%, 15.27%, and 9.95% for phantom data, and 3.15%, 5.76%, and 3.21% for volunteer data, respectively. Variation of T1 and T2 tended to be larger at higher values outside the range of those typically observed in brain tissue.

The highest intrascanner and interscanner CVs for brain tissue volumetry were 2.50% and 5.74%, respectively, for cerebrospinal fluid.

Conclusions: Quantitative values derived from the MDME sequence are overall robust for brain relaxometry and volumetry on 3 T scanners from different vendors. Caution is warranted when applying MDME sequence on anatomies with relaxometry values outside the range of those typically observed in brain tissue.

Key Words: SyMRI, synthetic MRI, quantitative MRI, brain, relaxometry, automatic brain segmentation, myelin estimation

(*Invest Radiol* 2018;54: 39–47)

In clinical practice, T1-, T2-, and fluid-attenuated inversion recovery, and other contrast-weighted magnetic resonance imaging (MRI) scans are assessed on the basis of relative signal differences. The signal intensity depends on sequence parameters and scanner settings, but also on B0 and B1 inhomogeneity, coil sensitivity profiles, and RF amplification settings, making quantitative comparisons difficult. Tissue relaxometry is a more direct approach to obtaining scanner-independent values. Absolute quantification of tissue properties by relaxometry has been reported in research settings for characterization of disease,¹ assessment of disease activity,² and monitoring of treatment effect.³ A number of methods have been proposed for simultaneous relaxometry of T1 and T2,⁴⁻⁷ but due to the additional scanning time required, these methods had not been widely introduced into clinical practice.

Recently, a multidynamic multiecho (MDME) sequence for rapid simultaneous measurement of T1 and T2 relaxation times and proton density (PD), with correction of B1 field inhomogeneity, was proposed for full head coverage within approximately 6 minutes,⁸ and has shown promising results on 1.5 T and 3 T scanners in healthy subjects⁹ and patients with multiple sclerosis (MS),¹⁰ brain metastases,¹¹ Sturge-Weber syndrome,¹² and bacterial meningitis.¹³ These quantitative values allow postacquisition generation of any contrast-weighted image via synthetic MRI, obviating the need for additional conventional T1-weighted and T2-weighted imaging required in routine clinical settings.¹⁴ The acquired maps are inherently aligned, thus avoiding potential errors due to image coregistration for multiparametric quantification of a certain area. In addition, brain tissue volumes,¹⁵ including myelin,¹⁶ can be automatically calculated and potentially used to assess brain tissue loss associated with normal aging, neuroinflammatory, or neurodegenerative diseases.^{17,18} Myelin estimation based on the MDME sequence has shown high repeatability¹⁹ and good correlation with histological measures in postmortem human brain²⁰ and with other myelin estimation methods.²¹

According to the Quantitative Imaging Biomarkers Alliance of the Radiological Society of North America, 3 metrology criteria are critical to the performance of a quantitative imaging biomarker: accuracy (linearity and bias), repeatability, and reproducibility.²² Previous studies evaluated T1, T2, and PD values acquired with the MDME sequence on a 1.5 T

Received for publication May 24, 2018; and accepted for publication, after revision, July 27, 2018.

From the *Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine; †Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan; ‡NeuroPoly Lab, Institute of Biomedical Engineering, Polytechnique Montreal; §Functional Neuroimaging Unit, CRIUGM, Université de Montréal, Montreal, Quebec, Canada; and ||Department of Radiological Sciences, Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan.

Conflicts of interest and sources of funding: This work was supported by AMED under grant number JP181k1010025; ImPACT Program of Council for Science, Technology, and Innovation (Cabinet Office, Government of Japan); JSPS KAKENHI grant number 16K19852; JSPS KAKENHI grant number JP16H06280, Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas—Resource and Technical Support Platforms for Promoting Research “Advanced Bioimaging Support”; and the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine. The authors declare no conflict of interest.

Supplemental digital contents are available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal’s Web site (www.investigativeradiology.com).

Correspondence to: Akifumi Hagiwara, MD, Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, 1-2-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo, Japan, 113-8421. E-mail: a-hagiwara@juntendo.ac.jp

Copyright © 2018 The Author(s). Published by Wolters Kluwer Health, Inc. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial-No Derivatives License 4.0 (CCBY-NC-ND), where it is permissible to download and share the work provided it is properly cited. The work cannot be changed in any way or used commercially without permission from the journal.

ISSN: 0020-9996/19/5401-0039

DOI: 10.1097/RLI.0000000000000510

scanner, by assessing accuracy,^{23,24} repeatability,²⁴ and reproducibility using different head coils.²⁴ However, to our knowledge, no study has compared quantitative values acquired with the MDME sequence on different scanners.

The aim of this study was to evaluate linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative values derived from the MDME sequence using three 3 T scanners all from different vendors. In addition, we investigated the robustness of brain tissue volume measurements made using the MDME sequence.

MATERIALS AND METHODS

MR Acquisition and Postprocessing

The MDME sequence was performed on GE Healthcare (Discovery 750w, Milwaukee, WI), Siemens Healthcare (MAGNETOM Prisma, Erlangen, Germany), and Philips (Ingenia, Best, the Netherlands) 3 T scanners (scanner α , β , and γ , respectively). This sequence is a multislice, multisaturation delay, multiecho, fast spin-echo sequence, using combinations of 2 echo times and 4 delay times to produce 8 complex images per slice. To retrieve T1, T2, and PD maps while accounting for B1 inhomogeneity, a least square fit was performed on the signal intensity (I) of these images by minimizing the following equation:

$$I = A \cdot PD \cdot \exp(-TE/T2) \frac{1 - \{1 - \cos(B_1\theta)\} \exp(-TI/T1) - \cos(B_1\theta) \exp(-TR/T1)}{1 - \cos(B_1\alpha) \cos(B_1\theta) \exp(-TR/T1)}$$

where α is the applied excitation flip angle 90 degrees and θ is the saturation flip angle of 120 degrees. A is an overall intensity scaling factor that takes into account several elements, including sensitivity of the coil, amplification of the radiofrequency chain, and voxel volume. The details of the sequence composition and postprocessing are described elsewhere.²³ The postprocessing was performed using SyMRI software (version 8.0; SyntheticMR AB, Linköping, Sweden), resulting in T1, T2, and PD maps. The characteristics of the 3 scanners and the detailed acquisition parameters of the MDME sequence are shown in Supplementary Table 1 and Supplementary Table 2 (both in Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/RLI/A400>) for phantom and volunteer studies, respectively. We used the predetermined parameters provided by each vendor without any change. For volunteers, 3-dimensional (3D) T1-weighted images were also acquired on scanner α . The acquisition parameters of the 3D T1-weighted inversion-recovery spoiled gradient echo images were as follows: repetition time, 7.6 milliseconds; echo time, 3.09 milliseconds; inversion time, 400 milliseconds; bandwidth, 244 Hz/pixel; thickness, 1 mm; field of view, 256 × 256 mm; matrix size, 256 × 256; acquisition time, 5 minutes 45 seconds.

Phantom Study

The NIST/ISMRM (National Institute of Standards and Technology/International Society for Magnetic Resonance in Medicine) MRI system phantom (High Precision Devices, Inc, Boulder, CO), consisting of multiple layers of sphere arrays with known T1, T2, and PD values, was used. Reference values, confirmed by magnetic resonance spectroscopy, were provided by NIST.^{25,26} The T1 and T2 spheres were filled with NiCl₂ and MnCl₂ solutions, respectively. We selected 6 T1 spheres and 10 T2 spheres with T1 and T2 values within the clinically relevant dynamic range (300–4300 milliseconds and 20–2000 milliseconds, respectively). All 14 PD spheres from the phantom were used in the study. The PD spheres consisted of different concentrations of water (H₂O) and heavy water (D₂O). The container of the phantom was filled with distilled water. The reference values for T1, T2, and PD at 20°C are shown in Supplementary Table 3 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/RLI/A400>).

The phantom was scanned 10 times each on scanners α , β , and γ over a 2-month period, with an interval of at least 1 day between consecutive scans. The phantom was placed for 30 minutes before each scan. The temperature of the phantom was 20°C ± 1°C, measured after each scan.

A circular region of interest of 1.150 cm² was placed in the center of each sphere on T1, T2, and PD maps using OsiriX Imaging Software, Version 7.5 (<http://www.osirix-viewer.com>), to include as much of the sphere as possible while avoiding partial volume with the edge. Regions of interest on all the spheres were simultaneously copied and pasted on the data acquired at different times, and the mean values were recorded.

Volunteer Study

This study was approved by the institutional review boards, and written informed consent was acquired from all participants. Ten healthy volunteers (3 men; mean age, 24.7 years; age range, 21–32 years) were included. None of the participants had a history of a major medical condition, neurological or psychiatric disorder, and all had normal structural MRIs.

Each participant was scanned twice during each session on scanners α , β , and γ (in that order) over a 1-week period, with sessions at least 1 day apart. The subjects were removed from the scanner after the first scan and repositioned for the second scan.

T1, T2, and PD maps were acquired for all participants and processed using SyMRI software⁸ to obtain gray matter (GM), white matter (WM), and cerebrospinal fluid (CSF) segmentation, volumetry of brain tissues, and myelin estimation. Tissue volume fractions were calculated for each voxel. Voxels not categorized as GM, WM, or CSF were classified as other brain material (NoN). Myelin volume fraction (MVF) in

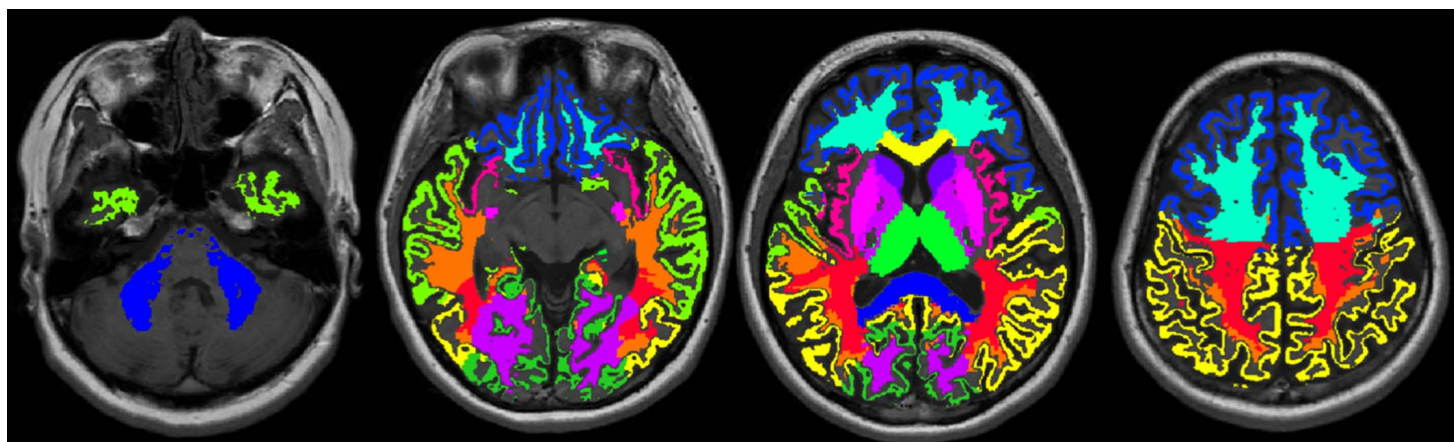


FIGURE 1. Example of volume of interest measurement. Volumes of interest are overlaid on T1-weighted images.

each voxel was estimated based on a 4-compartment model,¹⁶ using T1, T2, and PD values of myelin, excess parenchymal water, cellular water, and free water partial volumes. The 4-compartment model assumes that the relaxation behavior of each compartment contributes to the effective relaxation behavior of each voxel, while considering the magnetization exchange rates between partial volume compartments. The details of brain segmentation and myelin estimation are described elsewhere.^{15,16} The total volumes of GM, WM, CSF, NoN, and myelin (MYV) were calculated by multiplying the aggregated volume fraction of each tissue type and the voxel volume.^{15,16} The brain parenchymal volume (BPV) was calculated as the sum of GM, WM, and NoN. The borderline of intracranial volume (ICV) was defined at points where PD = 50%.²⁷

T1, T2, PD, and MVF maps were used for the volume of interest (VOI) analysis. We created 16 VOIs: 8 GM (frontal, parietal, temporal and occipital GM, insula, caudate, putamen, and thalamus) and 8 WM (frontal, parietal, temporal and occipital WM, genu and splenium of corpus callosum, internal capsules, and middle cerebellar peduncles) VOIs in the Montreal Neurological Institute space. Other than those of splenium, VOIs from the left and right were combined for analysis. Aggregate GM and WM VOIs were also created by combining these regional VOIs. Volume of interest analysis was performed using FMRIB Software Library (FSL, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FSL>). We transformed VOIs created in the Montreal Neurological Institute space to the space of each subject using the FSL linear and nonlinear image registration tool (FLIRT and FNIRT), based on the synthetic T1-weighted (TR, 500; TE, 10) and 3D T1-weighted images. The GM and WM masks were generated from the synthetic T1-weighted images using FMRIB's Automated Segmentation Tool (FAST). These masks were then thresholded at 0.9 and used on the T1, T2, PD, and MVF maps to compute average values within the GM and WM. Figure 1 shows an example of VOI measurements.

Statistical Analysis

Ten measurements of the spheres in the phantom were averaged for each of the 3 scanners. Linear regression was performed for these values versus the reference values. Bland-Altman analysis was performed to assess agreement between the reference values and those acquired on each scanner. Linear regression was also performed for the values from the first scans of volunteers on scanners α , β , and γ versus the average values obtained from these scanners.

Coefficients of variation (CVs) were calculated within each scanner (intra-scanner CV) and across scanners (inter-scanner CV). For the phantom study, the intra-scanner CV was calculated based on the

10 scans. The inter-scanner CV was calculated using the average values from each of the 3 scanners. For the volunteer study, the intra-scanner CVs were calculated per subject (based on the scan and rescan) and then averaged across subjects. Inter-scanner CVs were calculated for each subject using the data of the first scan, then averaged into a single inter-scanner CV value.

RESULTS

Phantom Study

The temperature of the phantom after imaging was $19.76^{\circ}\text{C} \pm 0.23^{\circ}\text{C}$ (mean \pm SD) on scanner α , $20.06^{\circ}\text{C} \pm 0.59^{\circ}\text{C}$ on scanner β , and $19.57^{\circ}\text{C} \pm 0.28^{\circ}\text{C}$ on scanner γ .

Figure 2 shows mean values of T1, T2, and PD acquired over 10 times on each scanner plotted against the known reference values. The regression analysis showed strong linear correlation ($R^2 = 0.973$ – 0.998 for T1; $R^2 = 0.989$ – 1.000 for T2; $R^2 = 0.982$ – 0.991 for PD).

Figure 3 shows Bland-Altman plots for the values acquired on each scanner and the reference values of the phantom. Overall, trends of biases for T1, T2, and PD showed similar patterns across different vendors. All data points were within the 95% limits of agreement, except the longest T1 value (reference value, 1838 milliseconds) on scanner α , the longest T2 value (reference value, 645.8 milliseconds) on all scanners, 1 PD point (reference value, 60%) for scanner α , and the highest PD value (reference value, 100%) for scanner β . Higher T1 and T2 values outside the range of those observed in the brain tissue (see Supplementary Table 4, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/RLI/A400>) showed greater bias. On the other hand, PD values less than 60% (reference value), which were outside the range of values observed in the brain tissue, showed smaller bias than higher PD values, except PD 5% (reference value), which was measured as 0% on all 3 scanners.

Table 1 shows the intra-scanner and inter-scanner CV of phantom T1, T2, and PD measurements. The highest intra-scanner CV of T1 values was 2.07% (scanner β). Intra-scanner CVs of T2 values were less than 4.25% on scanners α and β , and less than 7.60% on scanner γ ; those of PD values were less than 3.71%, except the CV for a PD reference value of 10%, which was 12.86% on scanner α , and for a PD reference value of 100%, which was 5.13% on scanner β .

The inter-scanner CV was higher than intra-scanner CV for all ranges of T1 (3.25%–10.86%), T2 (4.28%–15.27%), and PD (1.35%–9.95%) values, except PD 10% (reference value). Within the range of brain tissue properties (see Supplementary Table 4, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/RLI/A400>),

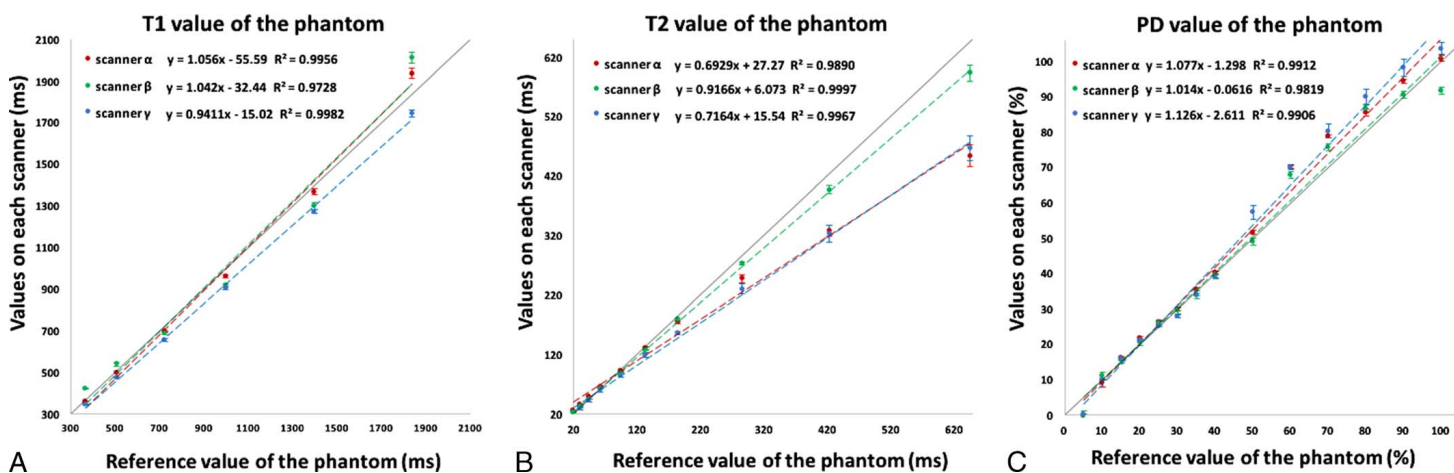


FIGURE 2. Scatterplots showing linearity of measured T1 (A), T2 (B), and proton density (C) values of the NIST/ISMRM phantom averaged across 10 acquisitions, plotted against reference values. Error bars represent one standard deviation. Dashed lines represent linear regression fits (red for scanner α , green for scanner β , and blue for scanner γ), whereas the solid lines represent identity.

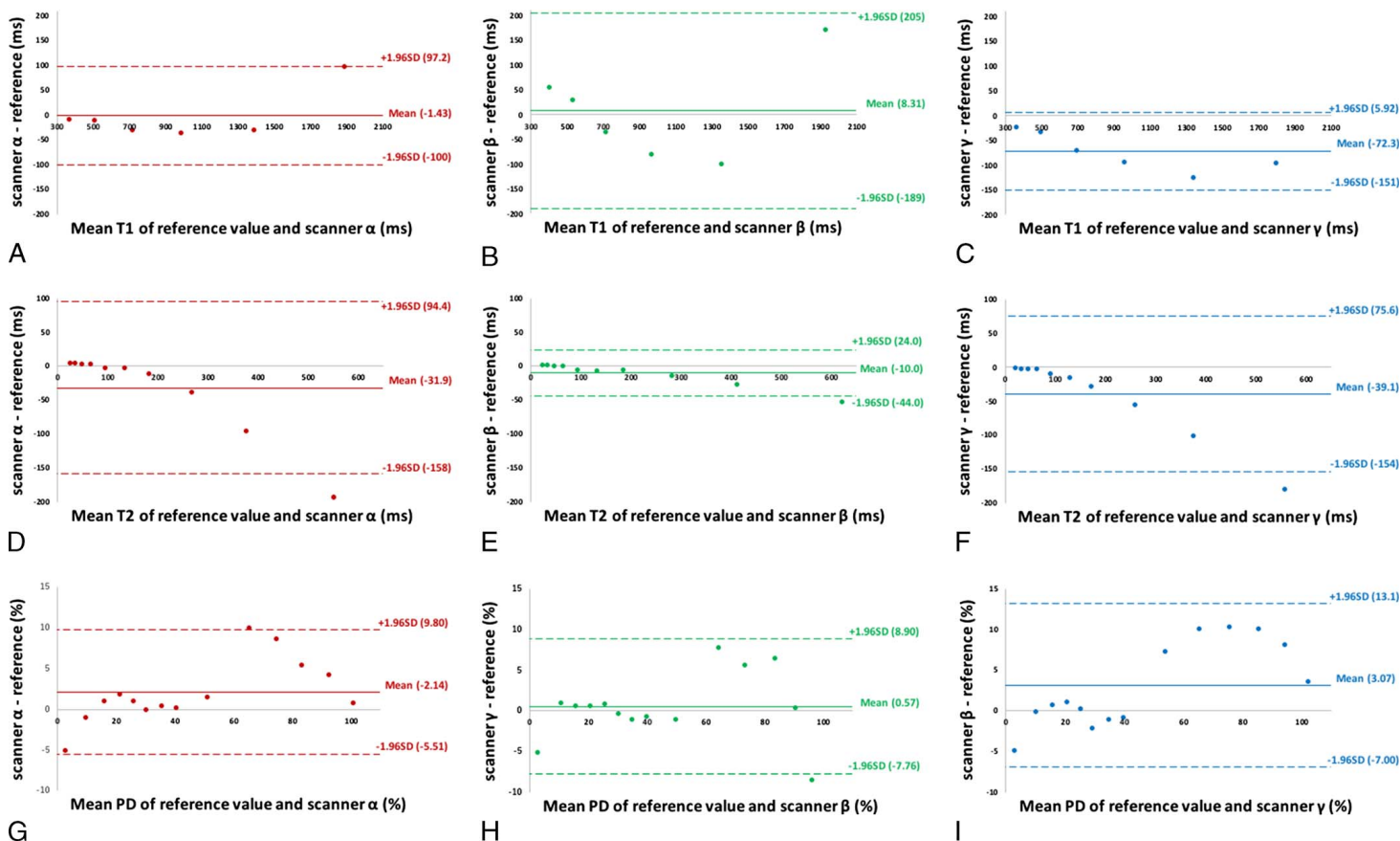


FIGURE 3. Bland-Altman plots showing bias of measurements of T1 (A, for scanner α; B, for scanner β; and C, for scanner γ), T2 (D, for scanner α; E, for scanner β; and F, for scanner γ), and proton density (G, for scanner α; H, for scanner β; and I, for scanner γ) for the NIST/ISMRM phantom.

TABLE 1. Mean Values of All Measurements and Their Intrascanner and Interscanner CV on the NIST/ISMRM Phantom for T1, T2, and PD

Sphere No.	T1					T2				
	Mean ± SD, ms	Scanner α Intrascanner CV, %	Scanner β Intrascanner CV, %	Scanner γ Intrascanner CV, %	Interscanner CV, %	Mean ± SD, ms	Scanner α Intrascanner CV, %	Scanner β Intrascanner CV, %	Scanner γ Intrascanner CV, %	Interscanner CV, %
1	376 ± 40.9	0.96	1.01	0.50	10.86	22.7 ± 3.25	1.26	1.18	7.60	14.28
2	506 ± 31.8	0.98	2.07	0.77	6.29	32.9 ± 3.77	1.05	0.91	5.90	11.44
3	682 ± 22.4	0.70	1.16	1.14	3.28	45.9 ± 3.25	1.05	0.95	5.27	7.09
4	930 ± 30.2	0.71	0.97	0.67	3.25	63.7 ± 2.87	1.02	0.85	4.71	4.51
5	1324 ± 49.6	1.02	1.33	0.73	3.77	89.4 ± 3.83	1.38	0.90	4.48	4.28
6	1897 ± 138	1.21	1.31	0.92	7.27	127 ± 5.81	1.69	0.90	3.71	4.59
7						171 ± 12.0	1.87	1.14	1.76	7.05
8						251 ± 21.4	2.79	1.21	4.01	8.53
9						350 ± 41.2	2.99	1.69	4.45	11.79
10						505 ± 77.0	4.25	2.45	4.64	15.27
11										
12										
13										
14										

For PD value 5% (reference value), measurement yielded 0% on all scanners, so CV was not calculated.

CV indicates coefficient of variation; PD, proton density; SD, standard deviation.

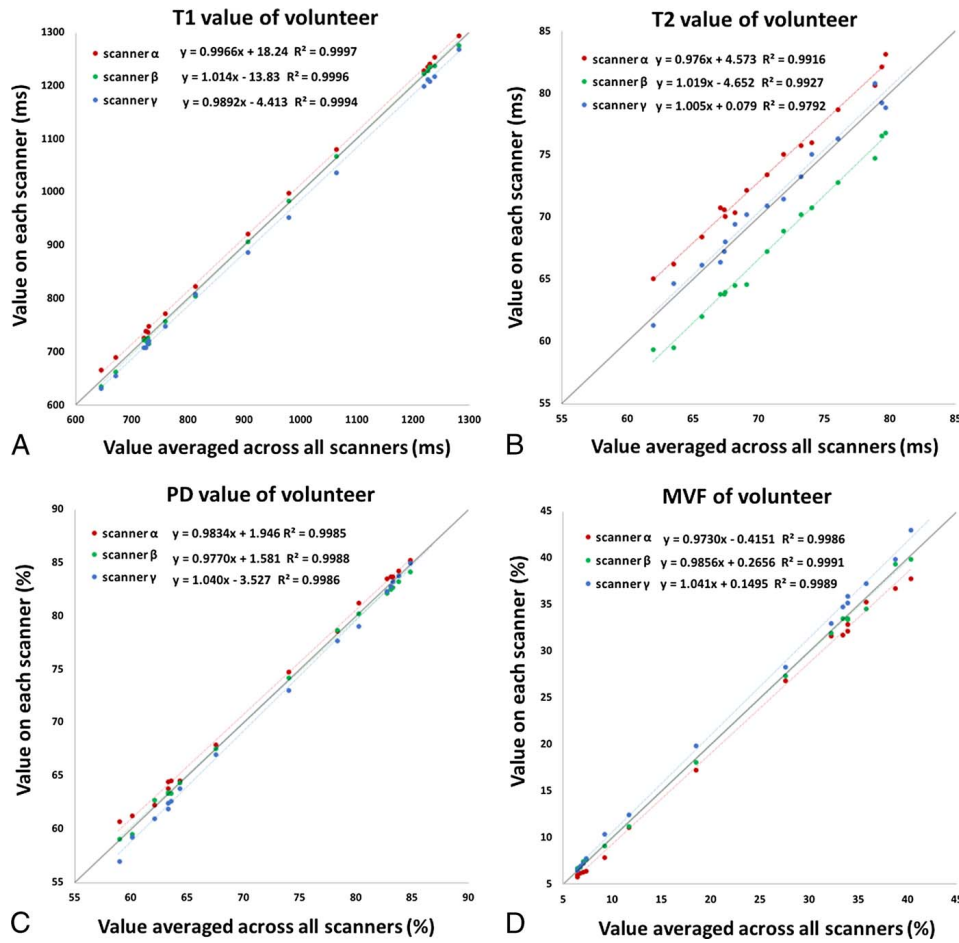


FIGURE 4. Scatterplots showing linearity of measured T1 (A), T2 (B), proton density (C), and myelin volume fraction (D) values of the brains of healthy volunteers, plotted against averaged values across all 3 scanners. Only the data of the first acquisition was used. Dashed lines represent linear regression fits (red for scanner α , green for scanner β , and blue for scanner γ), whereas the solid lines represent identity.

PD	Scanner α	Scanner β	Scanner γ	Interscanner
Mean \pm SD, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	CV, %
0	N/A	N/A	N/A	N/A
10.0 \pm 1.00	12.86	2.38	1.37	9.95
15.9 \pm 0.21	1.24	1.05	0.66	1.35
21.2 \pm 0.60	1.09	1.03	0.86	2.83
25.8 \pm 0.45	1.84	1.41	1.05	1.75
29.2 \pm 1.10	1.68	0.40	1.52	3.76
34.5 \pm 0.89	1.49	1.45	1.11	2.59
39.6 \pm 0.56	1.31	1.37	1.32	1.42
52.7 \pm 4.27	1.06	1.11	3.71	8.11
69.4 \pm 1.26	0.76	3.50	1.11	1.82
78.3 \pm 2.31	0.62	1.36	2.72	2.95
87.4 \pm 2.36	1.23	0.73	2.56	2.70
94.3 \pm 3.83	0.73	1.20	2.59	4.06
98.7 \pm 6.26	0.98	5.13	1.73	6.35

TABLE 2. Mean Values in the GM and WM Based on the First Scan on 3 Scanners and Intrascanner and Interscanner CV of T1, T2, PD, and MVF for 3 Scanners Averaged Across 10 Subjects

VOI	T1	Scanner α	Scanner β	Scanner γ	Interscanner CV, %	T2	Scanner α	Scanner β	Scanner γ	Interscanner CV, %
	Mean, ms	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %		Mean \pm SD, ms	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	
Aggregate GM VOIs	1062 \pm 23.3	0.51 \pm 0.57	0.30 \pm 0.24	0.43 \pm 0.31	1.33 \pm 0.54	73.3 \pm 2.80	0.57 \pm 0.43	0.20 \pm 0.11	0.60 \pm 0.64	4.15 \pm 0.36
Aggregate WM VOIs	725 \pm 21.8	0.67 \pm 0.62	0.38 \pm 0.23	0.52 \pm 0.53	1.89 \pm 0.62	69.0 \pm 2.94	0.52 \pm 0.40	0.26 \pm 0.12	0.37 \pm 0.29	4.63 \pm 0.31

Values are mean \pm SD. Size of the VOIs are also shown in the last column.

CV indicates coefficient of variation; GM, gray matter; PD, proton density; SD, standard deviation; VOI, volume of interest; WM, white matter.

interscanner CVs of T1 (645–1280 milliseconds) were less than 6.3%, interscanner CV of T2 (61.9–79.6 milliseconds) was 4.51% and interscanner CVs of PD (58.9–84.8 milliseconds) were less than 3.0%.

Volunteer Study

Figure 4 shows T1, T2, PD, and MVF values for the first acquisition on each scanner plotted against the mean of the 3 scanners. The regression analysis showed strong linear correlation ($R^2 = 0.999$ – 1.000 for T1; $R^2 = 0.979$ – 0.993 for T2; $R^2 = 0.999$ – 0.999 for PD; $R^2 = 0.999$ – 0.999 for MVF).

Supplementary Table 4 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/RLI/A400>) shows the intrascanner and interscanner CVs of T1, T2, PD, and MVF, and the values for aggregate GM and WM VOIs are extracted and shown in Table 2. The highest intrascanner CVs of T1, T2, PD, and MVF were 1.33%, 0.89%, 0.77%, and 4.56%, respectively, across all VOIs. The interscanner CV was higher than the intrascanner CV for all ranges of T1, T2, PD, and MVF (1.06%–3.15%, 3.61%–5.76%, 0.68%–3.21%, and 2.53%–14.6%, respectively).

Figure 5 shows volumetric data (GM, WM, CSF, NoN, BPV, ICV, MYV) for the first acquisition on each scanner plotted against the mean of the 3 scanners. The regression analysis showed strong linear correlation for GM, WM, CSF, BPV, ICV, and MYV ($R^2 = 0.966$ – 0.999). NoN showed a weaker linear correlation ($R^2 = 0.791$ – 0.856).

Table 3 shows the intrascanner and interscanner CVs of volumetric data from the 3 scanners. The intrascanner CVs were 0.11% to 1.17% for GM, WM, BPV, ICV, and MYV, 0.16 to 2.50% for CSF, and 3.43% to 10.8% for NoN. The interscanner CVs were in the range 0.42% to 5.74% for all measures except NoN (16.3%), and thus higher than the corresponding intrascanner CVs for all tissue volumes.

DISCUSSION

In this study, we evaluated linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of multiple quantitative values acquired by the MDME sequence, with 3 scanners from different vendors, in both standardized NIST/ISMRM phantom and 10 healthy volunteers. Although the phantom study showed some bias with respect to the reference values, linearity was very strong in all the measurements, indicating that the MDME sequence can differentiate materials with different tissue properties. Trends of biases for T1, T2, and PD shown as Bland-Altman plots were similar in the 3 scanners, which could also demonstrate the robustness of the MDME sequence even across different vendors.

The T1, T2, and PD values acquired in vivo in our study fell in the same order of magnitude as those reported in previous studies using 3 T scanners,^{6,28–31} which reported a wide range of T1 and T2 values (eg, T1 600–1100 milliseconds, T2 50–80 milliseconds, and 67%–73% in the

WM) for healthy controls, largely depending on the choice of acquisition method. To date, only a few studies have investigated interscanner reproducibility of specific MR relaxometry methods for human subjects across different vendors. Bauer et al³² demonstrated that T2 values quantified with dual echo fast spin-echo on scanners from 3 different vendors showed variability up to 20%, and Deoni et al³³ validated driven equilibrium single pulse observation of T1 and T2 with interscanner CVs of approximately 6.5% and 8% for scanners from 2 different vendors. The results of our volunteer study (T1, highest CV 3.15%; T2, highest CV 5.60%) were comparable or better, even with different acquisition parameters and coils across scanners to reflect daily radiological practice.

The intrascanner and interscanner CVs in our study were lower than the changes in T1 and PD values of normal-appearing brain tissue in patients with MS^{34,35} and in the T2 values of the limbic system in patients with Alzheimer disease.³⁶ Our results suggest that MDME sequence could thus be of clinical value in multicenter and longitudinal studies, taking disease-specific within-group variation into account.³⁷

The intrascanner CVs of T1, T2, and PD measurements in volunteer data were very low (less than 1.4%) and lower than those in phantom data. However, the variation in phantom data acquired over 10 days could be partly explained by day-to-day variation in scanner performance, whereas the volunteers were scanned twice in the same session on the same day. In addition, the size of the region of interest used in phantom study was much smaller than those of the VOIs used in volunteer study. Thus, we cannot simply compare the results of the volunteers and the phantom studies. Notably, interscanner CVs of T1 and T2 values in phantom data outside the range of the volunteer data were mostly higher than those of T1 and T2 values within the volunteer data range. These results could be attributed to the fact that the MDME sequence was developed for the analysis of the brain tissue, and the commercial version of the MDME sequence may not have been fully optimized for materials with different relaxation properties.

The T2 measurements showed larger interscanner CV than those of T1. Every vendor uses their own RF pulse shapes and specific absorption rate reduction models to decrease the 180-degree refocusing pulses during the TSE readout. This could also explain the differences in the intrascanner CVs of the T2 measurements across scanners, with scanner γ showing higher values than scanners α and β . Moreover, the B1 inhomogeneity profiles differ per scanner and even per object, and imperfect gradient refocusing due to eddy currents may decrease signal intensity. These factors affect the signal amplitude during the multiecho readout, potentially resulting in an apparently altered T2 relaxation. In the postprocessing, RF pulse shape, B1 amplitude, and B1 inhomogeneity are taken into account and corrected for, but this may not be perfect. It should be noted that long T2 times were mainly affected, beyond the typical T2 values of brain tissue, suggesting that T2 measurement of CSF would be less reliable. To improve the interscanner CV of T2, more echoes than the current 2 could potentially be added to the sequence,

PD	Scanner α	Scanner β	Scanner γ		MVF	Scanner α	Scanner β	Scanner γ		
Mean \pm SD, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Interscanner CV, %	Mean \pm SD, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Interscanner CV, %	Size of VOI, cm ³
77.2 \pm 1.13	0.15 \pm 0.17	0.12 \pm 0.09	0.12 \pm 0.11	1.20 \pm 0.30	16.4 \pm 1.54	0.68 \pm 0.60	0.63 \pm 0.50	0.76 \pm 0.44	5.76 \pm 1.13	492 \pm 41.1
63.3 \pm 1.25	0.36 \pm 0.32	0.22 \pm 0.10	0.32 \pm 0.29	1.55 \pm 0.32	33.9 \pm 1.91	1.11 \pm 1.07	0.64 \pm 0.30	0.81 \pm 0.75	4.46 \pm 0.82	240 \pm 26.8

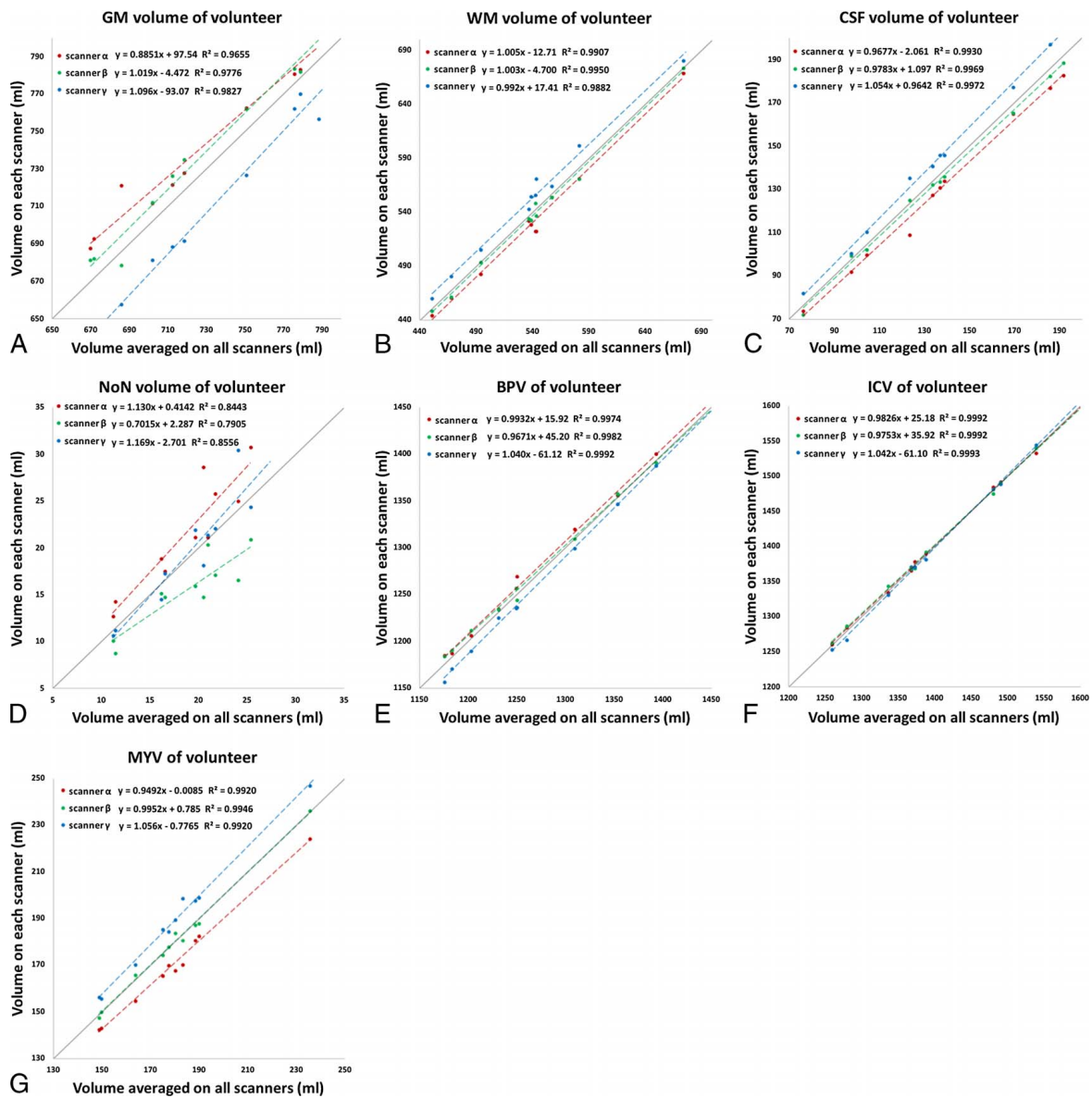


FIGURE 5. Scatterplots showing linearity of volumetric measurements of gray matter (A), white matter (B), cerebrospinal fluid (C), other brain materials (D), brain parenchymal volume (E), intracranial volume (F), and myelin volume (G) of the volunteer brains, plotted against the average of the values across all 3 scanners. Only the data of the first acquisition was used. Dashed lines represent linear regression fit (red for scanner α , green for scanner β , and blue for scanner γ), whereas the solid lines represent identity.

TABLE 3. Mean of All Volumetric Measurements Based on the First Scan, and the Intrascanner and Interscanner CV of Volunteers for GM, WM, CSF, NoN, BPV, ICV, and MVF

Tissue Type	Mean, mL	Scanner α		Scanner β		Scanner γ	
		Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Intrascanner CV, %	Interscanner CV, %
GM	727 \pm 48.1	1.10 \pm 0.90	0.50 \pm 0.44	0.99 \pm 0.72	2.94 \pm 1.22		
WM	537 \pm 61.3	1.15 \pm 1.04	0.54 \pm 0.52	1.11 \pm 0.69	2.40 \pm 1.30		
CSF	136 \pm 37.0	2.50 \pm 1.00	0.16 \pm 0.10	1.22 \pm 0.80	5.74 \pm 2.36		
NoN	18.2 \pm 5.3	10.8 \pm 17.4	3.43 \pm 3.39	5.63 \pm 3.62	16.3 \pm 6.76		
BPV	1282 \pm 96.1	0.40 \pm 0.64	0.11 \pm 0.10	0.25 \pm 0.16	0.73 \pm 0.40		
ICV	1418 \pm 121	0.33 \pm 0.47	0.11 \pm 0.10	0.18 \pm 0.12	0.42 \pm 0.17		
MYV	179 \pm 25.0	1.17 \pm 1.01	0.70 \pm 0.52	1.06 \pm 0.85	5.20 \pm 1.11		

Values are mean \pm SD.

CV indicates coefficient of variation; GM, gray matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; NoN, other brain material; BPV, brain parenchymal volume; ICV, intracranial volume; MYV, myelin volume.

but this would increase the total scan time, which would be detrimental for introduction of the sequence into clinical routine. Application of the MDME sequence to objects other than the brain has been reported for T2 measurement of musculoskeletal tissue.^{38–40} Although the MDME and multiecho spin-echo sequence showed good agreement with each other for T2 measurement of phantom, knee cartilage, and muscle, mean T2 value of bone marrow measured by multiecho spin-echo was significantly higher than that measured by the MDME sequence.³⁸ This discrepancy was assumed to be because of the varying contributions from water and lipid protons, which resulted in multiexponential decay.³⁹ The quantitative values acquired by the MDME sequence should be cautiously assessed when used to other tissues than brain.

We also observed low interscanner and intrascanner CV of tissue volumes calculated using the T1, T2, and PD maps acquired by the MDME sequence. The interscanner CVs of all tissue volumes were higher than the intrascanner CVs, reflecting the higher interscanner CVs of T1, T2, and PD measurements. Our intrascanner CVs were comparable to those reported in previous studies using 3D T1-weighted images acquired on 1.5 T and 3 T scanners based on various segmentation algorithms.^{41–44} Further, our interscanner CVs for GM, WM, CSF, BPV, and ICV were slightly lower than those shown by Huppertz et al⁴³ for a single subject using 3D T1-weighted images acquired on 6 scanners with field strength of 1.5 T and 3 T. The NoN volume, which is the smallest compartment, showed the highest variability among all types of tissue volume, consistent with previous reports.^{15,19,45} Granberg et al⁴⁵ showed lower intrascanner CV of NoN volume in MS patients than in healthy controls, indicating clinical utility of NoN volume as measures of lesion load. The algorithm implemented in the SyMRI software only uses quantitative values of each voxel for segmentation,¹⁵ and utilization of structural information, by, for example, a deep learning approach,⁴⁶ might further improve the segmentation.

The repeatability of MVF in healthy volunteer data was high, with the intrascanner CVs lower than 4.6%, but higher than those of T1, T2, and PD, probably reflecting small errors in measurement of each quantitative value. The interscanner reproducibility of MVF in the WM was overall higher than that in the GM, with the highest interscanner CVs being 6.67% and 14.60%, respectively. The intrascanner CV of MVF in WM was slightly lower than the results reported (1.3%–2.4%) by Nguyen et al⁴⁷ for the myelin water fraction in WM. To our knowledge, no previous study has evaluated the interscanner reproducibility of myelin imaging for different vendors.

There are some limitations to our study. First, we only used 3 T scanners, hence our results cannot be generalized to scanners with different field strength. Second, we did not include patients with any brain disease. A cerebral lesion would affect T1, T2, and PD values and

consequently the repeatability and reproducibility measurements. Hagiwara et al¹⁰ showed focal MS plaques in the WM to have mean T1 value of 1111 milliseconds, T2 value of 91.9 milliseconds, and PD value of 78.86% using the MDME sequence on a 3 T MR scanner. In our study using the phantom, intrascanner and interscanner CV at these T1, T2, and PD values were at the same order of magnitude as the range of T1, T2, and PD in the normal WM, indicating that the MDME sequence may reliably be used in the evaluation of WM demyelinating lesions.

In conclusion, brain quantitative values derived from the MDME sequence at 3 T are overall robust even across different scanners. Caution is warranted when applying MDME sequence to anatomies with different relaxation properties compared with brain tissue.

REFERENCES

- West J, Aalto A, Tisell A, et al. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. *PLoS One*. 2014;9:e95161.
- Horsthuis K, Nederveen AJ, de Feiter MW, et al. Mapping of T1-values and gadolinium-concentrations in MRI as indicator of disease activity in luminal Crohn's disease: a feasibility study. *J Magn Reson Imaging*. 2009;29:488–493.
- Wagner MC, Lukas P, Herzog M, et al. MRI and proton-NMR relaxation times in diagnosis and therapeutic monitoring of squamous cell carcinoma. *Eur Radiol*. 1994;4:314–323.
- Ma D, Gulani V, Seiberlich N, et al. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature*. 2013;495:187–192.
- Newbould RD, Skare ST, Alley MT, et al. Three-dimensional T(1), T(2) and proton density mapping with inversion recovery balanced SSFP. *Magn Reson Imaging*. 2010;28:1374–1382.
- Ehnes P, Seiberlich N, Ma D, et al. IR TrueFISP with a golden-ratio-based radial readout: fast quantification of T1, T2, and proton density. *Magn Reson Med*. 2013;69:71–81.
- Deoni SC, Rutt BK, Arun T, et al. Gleaning multicomponent T1 and T2 information from steady-state imaging data. *Magn Reson Med*. 2008;60:1372–1387.
- Hagiwara A, Wartjes M, Hori M, et al. SyMRI of the brain: rapid quantification of relaxation rates and proton density, with synthetic MRI, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol*. 2017;52:647–657.
- Lee SM, Choi YH, You SK, et al. Age-related changes in tissue value properties in children: simultaneous quantification of relaxation times and proton density using synthetic magnetic resonance imaging. *Invest Radiol*. 2018;53:236–245.
- Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis: a feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38:237–242.
- Hagiwara A, Hori M, Suzuki M, et al. Contrast-enhanced synthetic MRI for the detection of brain metastases. *Acta Radiol Open*. 2016;5:2058460115626757.
- Hagiwara A, Nakazawa M, Andica C, et al. Dural enhancement in a patient with Sturge-Weber syndrome revealed by double inversion recovery contrast using synthetic MRI. *Magn Reson Med Sci*. 2016;15:151–152.

13. Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, et al. Synthetic MR imaging in the diagnosis of bacterial meningitis. *Magn Reson Med Sci.* 2017;16:91–92.
14. Blystad I, Warntjes JB, Smedby O, et al. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53:1158–1163.
15. West J, Warntjes JB, Lundberg P. Novel whole brain segmentation and volume estimation using quantitative MRI. *Eur Radiol.* 2012;22:998–1007.
16. Warntjes M, Engström M, Tisell A, et al. Modeling the presence of myelin and edema in the brain based on multi-parametric quantitative MRI. *Front Neurol.* 2016;7:16.
17. Jack CR Jr, Shiung MM, Gunter JL, et al. Comparison of different MRI brain atrophy rate measures with clinical disease progression in AD. *Neurology.* 2004;62:591–600.
18. Miller DH, Barkhof F, Frank JA, et al. Measurement of atrophy in multiple sclerosis: pathological basis, methodological aspects and clinical relevance. *Brain.* 2002;125(pt 8):1676–1695.
19. Andica C, Hagiwara A, Hori M, et al. Automated brain tissue and myelin volumetry based on quantitative MR imaging with various in-plane resolutions. *J Neuroradiol.* 2018;45:164–168.
20. Warntjes JBM, Persson A, Berge J, et al. Myelin detection using rapid quantitative MR imaging correlated to macroscopically registered luxol fast blue-stained brain specimens. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38:1096–1102.
21. Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, et al. Myelin measurement: comparison between simultaneous tissue relaxometry, magnetization transfer saturation index, and T1w/T2w ratio methods. *Sci Rep.* 2018;8:10554.
22. Raunig DL, McShane LM, Pennello G, et al. Quantitative imaging biomarkers: a review of statistical methods for technical performance assessment. *Stat Methods Med Res.* 2015;24:27–67.
23. Warntjes JB, Leinhard OD, West J, et al. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. *Magn Reson Med.* 2008;60:320–329.
24. Krauss W, Gunnarsson M, Andersson T, et al. Accuracy and reproducibility of a quantitative magnetic resonance imaging method for concurrent measurements of tissue relaxation times and proton density. *Magn Reson Imaging.* 2015;33:584–591.
25. Russek S, Boss M, Jackson E, et al. Characterization of NIST/ISMRM MRI System Phantom. In: *In Proceedings of the 20th Annual Meeting of ISMRM.* Melbourne, Victoria, Australia; 2012: Abstract 2456.
26. Keenan K, Stupic K, Boss M, et al. Multi-site, multi-vendor comparison of T1 measurement using ISMRM/NIST system phantom. In: *Proceedings of the 24th Annual Meeting of ISMRM.* Singapore; 2016: Abstract 3290.
27. Ambarki K, Lindqvist T, Wahlin A, et al. Evaluation of automatic measurement of the intracranial volume based on quantitative MR imaging. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2012;33:1951–1956.
28. Stikov N, Boudreau M, Levesque IR, et al. On the accuracy of T1 mapping: searching for common ground. *Magn Reson Med.* 2015;73:514–522.
29. McPhee KC, Wilman AH. Transverse relaxation and flip angle mapping: evaluation of simultaneous and independent methods using multiple spin echoes. *Magn Reson Med.* 2017;77:2057–2065.
30. Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, et al. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med.* 1997;37:34–43.
31. Abbas Z, Gras V, Mollenhoff K, et al. Analysis of proton-density bias corrections based on T1 measurement for robust quantification of water content in the brain at 3 Tesla. *Magn Reson Med.* 2014;72:1735–1745.
32. Bauer CM, Jara H, Killiany R, et al. Whole brain quantitative T2 MRI across multiple scanners with dual echo FSE: applications to AD, MCI, and normal aging. *Neuroimage.* 2010;52:508–514.
33. Deoni SCL, Williams SCR, Jezzard P, et al. Standardized structural magnetic resonance imaging in multicentre studies using quantitative T1 and T2 imaging at 1.5 T. *Neuroimage.* 2008;40:662–671.
34. Davies GR, Hadjiprocopis A, Altmann DR, et al. Normal-appearing grey and white matter T1 abnormality in early relapsing-remitting multiple sclerosis: a longitudinal study. *Mult Scler.* 2007;13:169–177.
35. Reitz SC, Hof SM, Fleischer V, et al. Multi-parametric quantitative MRI of normal appearing white matter in multiple sclerosis, and the effect of disease activity on T2. *Brain Imaging Behav.* 2017;11:744–753.
36. Wang H, Yuan H, Shu L, et al. Prolongation of T(2) relaxation times of hippocampus and amygdala in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett.* 2004;363:150–153.
37. Tofts PS. Measurement in MRI. In: Cercignani M, Dowell NG, Tofts PS, eds. *Quantitative MRI of the Brain.* 2nd ed. Boca Raton, FL: CRC Press; 2018:10–11.
38. Park S, Kwack KS, Lee YJ, et al. Initial experience with synthetic MRI of the knee at 3T: comparison with conventional T1 weighted imaging and T2 mapping. *Br J Radiol.* 2017;90:20170350.
39. Chougar L, Hagiwara A, Andica C, et al. Synthetic MRI of the knee: new perspectives in musculoskeletal imaging and possible applications for the assessment of bone marrow disorders. *Br J Radiol.* 2018;91:20170886.
40. Lee SH, Lee YH, Song HT, et al. Quantitative T2 mapping of knee cartilage: comparison between the synthetic MR imaging and the CPMG sequence. *Magn Reson Med Sci.* 2018. [Epub ahead of print].
41. Landman BA, Huang AJ, Gifford A, et al. Multi-parametric neuroimaging reproducibility: a 3-T resource study. *Neuroimage.* 2011;54:2854–2866.
42. Sampat MP, Healy BC, Meier DS, et al. Disease modeling in multiple sclerosis: assessment and quantification of sources of variability in brain parenchymal fraction measurements. *Neuroimage.* 2010;52:1367–1373.
43. Huppertz HJ, Kroll-Seger J, Kloppel S, et al. Intra- and interscanner variability of automated voxel-based volumetry based on a 3D probabilistic atlas of human cerebral structures. *Neuroimage.* 2010;49:2216–2224.
44. de Boer R, Vrooman HA, Ikram MA, et al. Accuracy and reproducibility study of automatic MRI brain tissue segmentation methods. *Neuroimage.* 2010;51:1047–1056.
45. Granberg T, Uppman M, Hashim F, et al. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: a diagnostic and volumetric validation study. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2016;37:1023–1029.
46. Akkus Z, Galimzianova A, Hoogi A, et al. Deep learning for brain MRI segmentation: state of the art and future directions. *J Digit Imaging.* 2017;30:449–459.
47. Nguyen TD, Deh K, Monohan E, et al. Feasibility and reproducibility of whole brain myelin water mapping in 4 minutes using fast acquisition with spiral trajectory and adiabatic T2prep (FAST-T2) at 3T. *Magn Reson Med.* 2016;76:456–465.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Editorial

Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?

Simultaneous relaxometry techniques to map relaxation parameters in tissues are attracting widespread interest owing to the objective quantification of tissue properties and potential reduction in the scan time. So far, synthetic MRI and MR fingerprinting (MRF) are the two major simultaneous relaxometry techniques with regulatory approval. Synthetic MRI maps T1 and T2 relaxation times and proton density and synthesizes various contrast-weighted images, including T1- and T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images within a single 6-min acquisition [1–3]. MRF is another promising approach to simultaneously quantify tissue properties in a clinically feasible time. Instead of performing curve fitting, as in conventional relaxometry techniques, MRF adopts a unique approach in which acquisition parameters are simultaneously varied across repetition times to generate signal evolutions that characterize the various relaxation processes unique to each tissue [4]. The acquired signal is pattern-matched to a dictionary of simulated signal evolutions to acquire various quantitative metrics, such as T1 and T2 values. Both synthetic MRI and MRF show high repeatability and reproducibility of T1 and T2 values for standardized phantoms [5–7] and in vivo [6–9]. Moreover, recent efforts have enabled high-resolution three-dimensional volume coverage of the whole brain on both synthetic MRI [10,11] and MRF [12–14]. In addition, acceleration techniques, such as simultaneous multi-slice acquisition [15], have been implemented to further accelerate scanning, making these relaxometry techniques more usable in clinical settings.

In this issue of *Journal of Neuroradiology*, Ryu et al. reported their initial experience with contrast-weighted images obtained using synthetic MRI as a routine neuroimaging protocol in daily clinical practice [16]. Contrary to many previous studies that used synthetic MRI in the research protocol, this study was unique in that it implemented synthetic MRI as the routine protocol by replacing some conventional sequences, such as T1 and T2-weighted images, with synthetic MRI. Two radiologists retrospectively reviewed the imaging data of 89 patients, rated the overall image quality and anatomical delineation, and found that the image qualities of synthetic T1- and T2-weighted images were adequate for clinical use. FLAIR images showed pronounced artifacts but without any significant impact on the diagnosis. Further, they also evaluated images obtained with synthetic phase-sensitive inversion recovery (PSIR), which is a T1-weighted sequence with a greater signal intensity range, and found that the overall image quality with anatomical delineation of PSIR was superior to that of other synthetic images. They concluded that synthetic MRI can be accepted as a routine neuroimaging protocol in the clinical practice.

Then, why have synthetic MRI and MRF not been widely accepted in the clinics, despite their potential and promising performance reported in the literature? A major challenge is the generation of high-quality synthetic images from the quantitative maps. In general, the quality of FLAIR images generated from quantitative relaxation maps is inferior to that of conventional FLAIR images, which is an essential sequence in neuroradiology. Although Ryu et al. [16] and previous studies [17,18] reported that the inferior quality of synthetic FLAIR images did not affect the diagnostic ability, clinicians may not be confident regarding its use yet. The acquisition is rapid, but adding the sequence to the protocol will prolong the total scan time. To implement synthetic MRI or MRF in a time-limited clinical workflow, some existing sequences should be replaced so that the entire protocol is not elongated. Hence, improvement of the image synthesis technique to generate high-quality contrast-weighted images would be a key step for a wide clinical implementation. Approaches that rely on a multi-component model may potentially mitigate artifacts seen on synthetic FLAIR images [19]. Adopting deep learning to directly generate contrast-weighted images while bypassing T1 and T2 maps has also been gathering considerable interest for several years [20–22]. This approach improves the FLAIR image quality and, furthermore, generates MR angiography images, which are also important in the clinical practice. Implementation of these techniques is expected to further accelerate the use of synthetic MRI and MRF in the routine clinical practice.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Grant support

This work was supported by JSPS KAKENHI grant number 18H02772 and 19K17177; and AMED under grant number 19dm0307101h0001.

References

- [1]. Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. *Magn Reson Med*. 2008;60(2):320–329.
- [2]. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino S, Maekawa T, et al. Review of synthetic MRI in pediatric brains: basic principle of MR quantification, its features, clinical applications, and limitations. *J Neuroradiol*. 2019;46(4):268–275.
- [3]. Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, Andica C, Nakazawa M, Kumamaru KK, et al. SyMRI of the brain: rapid quantification of relaxation rates and proton density,

- with synthetic mri, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol.* 2017;52(10):647–657.
- [4]. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, et al. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature.* 2013;495(7440):187–192.
- [5]. Jiang Y, Ma D, Keenan KE, Stupic KF, Gulani V, Griswold MA. Repeatability of magnetic resonance fingerprinting T1 and T2 estimates assessed using the ISMRM/NIST MRI system phantom. *Magn Reson Med.* 2017;78(4):1452–1457.
- [6]. Kato Y, Ichikawa K, Okudaira K, Taoka T, Kawaguchi H, Murata K, et al. Comprehensive evaluation of B1(+)-corrected FISP-based magnetic resonance fingerprinting: accuracy, repeatability and reproducibility of T1 and T2 relaxation times for ISMRM/NIST system phantom and volunteers. *Magn Reson Med Sci.* 2019. <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.mp.2019-0016> [Online ahead of print].
- [7]. Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, et al. Linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative multidynamic multiecho sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3T: a validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol.* 2019;54(1):39–47.
- [8]. Buonincontri G, Biagi L, Retico A, Cecchi P, Cosottini M, Gallagher FA, et al. Multi-site repeatability and reproducibility of MR fingerprinting of the healthy brain at 1.5 and 3.0T. *Neuroimage.* 2019;195:362–372.
- [9]. Korzdorfer G, Kirsch R, Liu K, Pfeuffer J, Hensel B, Jiang Y, et al. Reproducibility and repeatability of MR fingerprinting relaxometry in the human brain. *Radiology.* 2019;292(2):429–437.
- [10]. Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(6):1834–1842. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.26744>.
- [11]. Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: an accuracy and repeatability study. *Magn Reson Imaging.* 2019;63:235–243.
- [12]. Cao X, Ye H, Liao C, Li Q, He H, Zhong J. Fast 3D brain MR fingerprinting based on multi-axis spiral projection trajectory. *Magn Reson Med.* 2019;82(1):289–301.
- [13]. Ma D, Jiang Y, Chen Y, McGivney D, Mehta B, Gulani V, et al. Fast 3D magnetic resonance fingerprinting for a whole-brain coverage. *Magn Reson Med.* 2018;79(4):2190–2197.
- [14]. Liao C, Bilgic B, Manhard MK, Zhao B, Cao X, Zhong J, et al. 3D MR fingerprinting with accelerated stack-of-spirals and hybrid sliding-window and GRAPPA reconstruction. *Neuroimage.* 2017;162:13–22.
- [15]. Ye H, Ma D, Jiang Y, Cauley SF, Du Y, Wald LL, et al. Accelerating magnetic resonance fingerprinting (MRF) using t-blipped simultaneous multislice (SMS) acquisition. *Magn Reson Med.* 2016;75(5):2078–2085.
- [16]. Ryu KH, Baek HJ, Moon JI, Choi BH, Park SE, Ha JY, et al. Initial clinical experience of synthetic MRI as a routine neuroimaging protocol in daily practice: a single-center study. *J Neuroradiol.* 2020;47(2):151–160.
- [17]. Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, Naidich TP, DeLano MC, Melhem ER, et al. Synthetic MRI for Clinical Neuroimaging: Results of the Magnetic Resonance Image Compilation (MAGiC) Prospective, Multicenter, Multireader Trial. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2017;38(6):1103–1110.
- [18]. Blystad I, Warntjes JB, Smedby O, Landtblom AM, Lundberg P, Larsson EM. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. *Acta Radiol.* 2012;53(10):1158–1163.
- [19]. Cencini M, Buonincontri G, Biagi L, Gómez PA, Schulte RF, Tosetti M. Chasing true FLAIR: a three-component magnetic resonance fingerprinting approach to synthetic MRI. *Proceedings of the 27th Annual Meeting of ISMRM.* 2019:0816.
- [20]. Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Tachibana Y, Yokoyama K, Fujita S, et al. Improving the quality of synthetic FLAIR images with deep learning using a conditional generative adversarial network for pixel-by-pixel image translation. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2019;40(2):224–230.
- [21]. Fujita S, Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Takei N, Hwang K-P, et al. Deep learning approach for generating MRA images from 3D quantitative synthetic MRI without additional scans. *Invest Radiol.* 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000628> [Online ahead of print].
- [22]. Virtue P, Tamir JJ, Doneva M, Yu SX, Lustig M. Learning Contrast Synthesis from MR Fingerprinting. *Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM.* 2018:0676.





Shohei Fujita^{a,b,*}
Akifumi Hagiwara^b
Shigeki Aoki^b
Osamu Abe^a

^a Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^b Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. E-mail address: shifujita-tky@umin.ac.jp (S. Fujita)

3D Quantitative Synthetic MRI-Derived Cortical Thickness and Subcortical Brain Volumes: Scan–Rescan Repeatability and Comparison With Conventional T₁-Weighted Images

Shohei Fujita, MD,¹  Akifumi Hagiwara, MD, PhD,^{1,2*}  Masaaki Hori, MD, PhD,¹ Marcel Warntjes, PhD,^{3,4} Koji Kamagata, MD, PhD,¹ Issei Fukunaga, PhD,¹ Masami Goto, PhD,⁶ Haruyama Takuya, BS,^{1,5} Kohei Takasu, BS,⁶ Christina Andica, MD,¹  Tomoko Maekawa, MD,^{1,2} Mariko Yoshida Takemura, MD, PhD,¹ Ryusuke Irie, MD,^{1,2} Akihiko Wada, MD, PhD,¹ Michimasa Suzuki, MD, PhD,¹ and Shigeki Aoki, MD, PhD¹ 

Background: Previous quantitative synthetic MRI of the brain has been solely performed in 2D.

Purpose: To evaluate the feasibility of the recently developed sequence 3D-QALAS for brain cortical thickness and volumetric analysis.

Study Type: Reproducibility/repeatability study.

Subjects: Twenty-one healthy volunteers (35.6 ± 13.8 years).

Field Strength/Sequence: 3D T₁-weighted fast spoiled gradient recalled echo (FSPGR) sequence was performed once, and 3D-QALAS sequence was performed twice with a 3T scanner.

Assessment: FreeSurfer and FIRST were used to measure cortical thickness and volume of subcortical structures, respectively. Agreement with FSPGR and scan–rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS.

Statistical Tests: Percent relative difference and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to assess reproducibility and scan–rescan repeatability of the 3D-QALAS sequence-derived measurements.

Results: Percent relative difference compared with FSPGR in cortical thickness of the whole cortex was 3.1%, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.65, and 74% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. For volumes of subcortical structures, the median percent relative differences were lower than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area, and all structures showed ICCs of substantial to almost perfect agreement. For the scan–rescan test, percent relative difference in cortical thickness of the whole cortex was 2.3%, and 97% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.73, and 80% showed substantial to almost perfect agreement. For volumes of subcortical structures, relative differences were less than 10% across all subcortical structures except for the accumbens area, and all structures showed ICCs of substantial to almost perfect agreement.

Data Conclusion: 3D-QALAS could be reliably used for measuring cortical thickness and subcortical volumes in most brain regions.

Level of Evidence: 3

Technical Efficacy: Stage 1

J. MAGN. RESON. IMAGING 2019.

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/jmri.26744

Received Sep 13, 2018, Accepted for publication Mar 26, 2019.

*Address reprint requests to: A.H., Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, 1-2-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.
E-mail: a-hagiwara@juntendo.ac.jp

From the ¹Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan; ²Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ³SyntheticMR AB, Sweden; ⁴Center for Medical Imaging Science and Visualization (CMIV), Sweden; ⁵Department of Radiological Sciences, Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan; and ⁶School of Allied Health Sciences, Kitasato University, Kanagawa, Japan

Additional supporting information may be found in the online version of this article

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

TISSUE RELAXOMETRY can provide quantitative values for the evaluation of diseases,¹ development,² and aging,³ as opposed to arbitrary signal intensities of conventional magnetic resonance imaging (MRI) such as T₁-weighted, T₂-weighted, and FLAIR images. However, its use in human brain imaging has mostly been limited to research applications because of additional lengthy scan times. Recently, quantitative synthetic MRI, enabling simultaneous quantification of T₁ and T₂ relaxation times and proton density (PD) with high reliability,⁴ has been proposed for whole brain coverage.^{5,6} The technique also allows for the creation of any contrast-weighted image that is used routinely in clinical settings,⁷ rendering its clinical application highly feasible. Quantitative synthetic MRI has been applied to a variety of diseases, such as multiple sclerosis,^{8,9} meningitis,¹⁰ and brain infarctions,¹¹ with promising results. The original sequence used for quantitative synthetic MRI was based on a multislice 2D acquisition, providing a relatively low resolution in the slice direction in comparison to conventional 3D T₁-weighted acquisitions. Recently, however, 3D-QALAS (3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with T₂ preparation pulse) has been developed for simultaneous quantification of T₁ and T₂ in cardiac imaging, showing high accuracy and precision in the heart and phantoms with various tissue properties.^{12,13}

As opposed to relaxometry, volumetric analysis of the brain has already been widely performed in clinical settings, such as for the evaluation of patients with neurodegenerative¹⁴ and demyelinating disorders.¹⁵ Additionally, regional volumetric analysis has been extensively performed in research settings. Changes in cortical thickness and subcortical volumes are related to aging^{16–18} and in a wide variety of neurological disorders.^{14,16,19} Taken together, differences in regional cortical thickness and subcortical volume may indicate the state of neurological health, and their accurate measurements may lead to a better understanding of patients' conditions.

Here, we propose application of the 3D-QALAS sequence for simultaneous acquisition of relaxometry parameters as well as for obtaining volumetric information in high-resolution 3D. Therefore, the purpose of this study was to show the validity of volumetric information acquired with 3D-QALAS by 1) evaluating the reproducibility of 3D-QALAS sequence-derived volumetric brain measurements using conventional T₁-weighted imaging-derived measurements as reference standards, and 2) evaluating the repeatability of 3D-QALAS sequence-derived measurements by scan–rescan tests, on healthy subjects.

Materials and Methods

Subjects

This study was approved by our Institutional Review Board and written informed consent was acquired from all participants. Twenty-one healthy volunteers were included in this study (14 women and 7 men; mean age, 35.6 ± 13.8 years). None of the participants had a history of a major medical condition including neurological or psychiatric disorders. Two

radiologists (S.F. and A.H.) performed a blind examination on all volunteer exams and confirmed that all had normal structural MRI results.

Image Acquisition

All participants were scanned with a 3T scanner (Discovery 750w; GE Healthcare, Milwaukee, WI) with a 12-channel head coil. A 3D T₁-weighted fast spoiled gradient recalled echo (FSPGR) sequence was performed once, and the 3D-QALAS sequence was performed twice (to test scan–rescan) in the same session on all the participants. Between scan–rescan of the 3D-QALAS sequence, the subjects were taken out of the MRI room and repositioned on the scanner. The scan parameters of FSPGR were as follows: sagittal acquisition; repetition time / echo time / inversion time (TR/TE/TI), 7.7/3.1/400 msec; field of view (FOV), 256 × 256 mm; matrix size, 256 × 256; section thickness, 1.0 mm; flip angle, 11°; receiver bandwidth, 244.1 Hz/pixel; averages, 1; acquisition time, 5 min 45 sec. 3D-QALAS is based on a multiacquisition 3D gradient echo, with five acquisitions equally spaced in time, interleaved with a T₂ preparation pulse and an inversion pulse. Briefly, T₁ fitting was performed on four acquisitions after the inversion pulse, and T₂ fitting was performed on extrapolation of the signal intensity straddling the T₂ prep pulse. Instead of a cardiac trigger, an internal trigger started each of the five acquisitions every 900 msec, making the total cycle time 4.5 sec. Further details of the 3D-QALAS sequence and its postprocessing are available in a previous study.¹² The scan parameters of 3D-QALAS were as follows: axial acquisition; TR/TE/TI, 8.6/3.5/100 msec; FOV, 256 × 256; matrix size, 256 × 256; section thickness, 1.0 mm; flip angle, 5°; receiver bandwidth, 97.7 Hz/pixel; averages, 1; acquisition time, 11 min 41 sec. We set the spatial resolution of the FSPGR imaging, standard reference in this study, as 1.0 mm isotropic, since the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)²⁰ study recommended the usage of 1.0 mm isotropic data at 3T. All 3D-QALAS and FSPGR images were visually examined for artifacts such as ringing, blurring, and ghosting on site upon image acquisition. Images exhibiting these common artifacts were excluded from this study and subjects with such artifacts were rescanned.

Image Postprocessing

Images obtained from the 3D-QALAS sequence were processed on a prototype version 0.45.5 of the SyMRI software (SyntheticMR, Linköping, Sweden) to synthesize 3D synthetic T₁-weighted images. TR and TE were virtually set to the default values of 500 msec and 10 msec, respectively. These 3D synthetic T₁-weighted images and FSPGR images were used for subsequent analyses. Noncommercial automatic brain parcellation programs, described below, were used to measure cortical thickness and the volume of subcortical structures on the basis of 3D T₁-weighted images for each subject.

MEASUREMENT OF CORTICAL THICKNESS AND VOLUME.

The pipeline of FreeSurfer (v. 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) was used to obtain cortical thickness and volume for each sequence. FreeSurfer utilizes affine transformations and combines information about voxel intensity relative to a probability distribution for tissue classes with information about the spatial relationship of the voxel to the location of neighboring structures obtained from a manually labeled atlas.^{21,22} The Desikan-Killiany Atlas, consisting of 34 regions per hemisphere,

was used to measure average cortical thickness and volume in each area.¹⁸ Further details of FreeSurfer are available in previous articles,^{21,22} and in the documentation provided by the developers (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). The default analysis settings were used in running the “recon-all” command. Bilateral regional values were averaged for further analysis. Previous research has shown that brain mask cleaning was the only type of manual intervention that improved FreeSurfer-derived results.²³ Therefore, manual brain mask assessment was performed in this study. For each subject, the brain mask was visually assessed on axial, sagittal, and coronal images. Brain masks excluding brain tissue (overcropping) were manually corrected using the Freeview application. A brain mask including extracerebral tissue, such as orbit (undercropping), was not corrected because it still allowed accurate surface demarcation.

VOLUMETRY OF SUBCORTICAL STRUCTURES. Due to high variability in the spatial location and extent of subcortical gray matter segmentations produced by FreeSurfer,²¹ the volumes of subcortical gray matter structures were obtained using the pipeline of FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>) implemented in the FMRIB Software Library v. 5.0.9.²⁴ The volumes of subcortical white matter structures were obtained based on FreeSurfer using the Desikan-Killiany Atlas. Volumes of subcortical structures were measured for each sequence. All segmentation results performed on FreeSurfer and FIRST were visually screened for gross errors.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with R program v. 3.3.0 (R Core Team [2016]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Agreement to measurements obtained from FSPGR and scan–rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS. Percent relative difference and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to assess reproducibility and repeatability of the 3D-QALAS sequence-derived measurements. Within-subject coefficient of variation (wCV) was also used in assessing repeatability. ICC is a measure of within-subject relative to between-subject variability. The ICC estimates of agreement were categorized as the following: slight (0.01–0.20), fair (0.21–0.40), moderate (0.41–0.60), substantial (0.61–0.80), and almost perfect agreement (0.81–1.0).²⁵ Percent relative difference was calculated

by dividing the absolute difference by the mean of two measurements, defined as follows:

$$\text{percent relative difference} = \frac{2|X - Y|}{X + Y} \times 100$$

where X and Y are the measured values. The wCV was defined as follows:

$$\text{wCV} = \frac{\sigma_w}{\mu} \times 100$$

where σ_w is the within-subject standard deviation and μ is the overall mean of the measured values.

Results

Representative FreeSurfer and FIRST outputs from 3D-QALAS sequence-derived T₁-weighted images are shown in Fig. 1.

Measurement of Cortical Thickness

REPRODUCIBILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED CORTICAL THICKNESS AND VOLUME: COMPARISON WITH CONVENTIONAL FSPGR. Figure 2 shows a histogram of 3D-QALAS and FSPGR sequence-derived cortical thickness estimated using FreeSurfer across all regions in the Desikan-Killiany Atlas in all subjects. The range of the cortical thicknesses in this study was consistent with previous studies, reporting cortical thickness ranging from 1–4.5 mm (both of postmortem and FreeSurfer-based findings).^{18,23,26} In Fig. 3a, regional percent relative differences between 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical thicknesses are overlaid on an inflated brain. Figure 3b shows the boxplots for percent relative differences. Percent relative difference of the whole cortex was 3.1%, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. Cortical thickness of the temporal pole, inferior temporal, pericalcarine, fusiform, and entorhinal cortex showed relatively low agreement. Table 1 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.65, and 74% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Cortical thickness of the temporal pole, entorhinal, lateral orbitofrontal, pars orbitalis, inferior temporal, pericalcarine, and the fusiform cortex showed particularly low

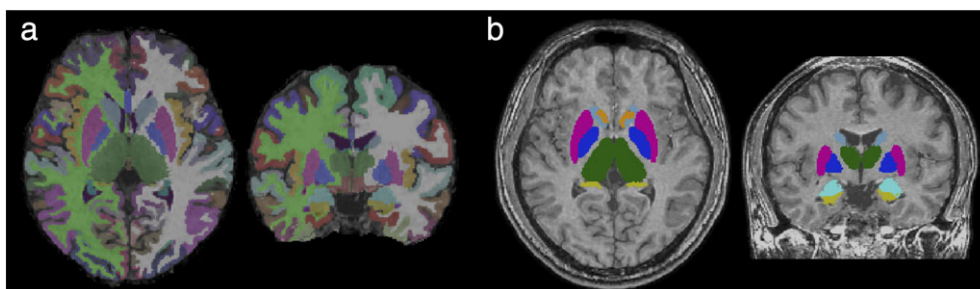


FIGURE 1: Representative labels created from automated parcellation of brain regions using (a) FreeSurfer and (b) FIRST. Results of segmentation are overlaid on synthetic T₁-weighted images.

ICC. Supplementary Table 1 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical volume. The mean ICC across all regions was 86%, and 97% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Cortical thickness of the temporal pole showed particularly low ICC.

SCAN-RESCAN REPEATABILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED CORTICAL THICKNESS AND VOLUME. In Fig. 4a, regional percent relative differences between scan and rescan of 3D-QALAS-derived cortical thicknesses are overlaid on an inflated brain. Figure 4b shows the boxplots for percent relative differences. Relative percent difference in thickness of the whole cortex was 2.3%, and 97% of the regional cortical thickness showed less than 10% relative difference. Cortical thickness of the temporal pole showed relatively low agreement. Table 1 shows ICCs and wCV for scan-rescan cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.73, and 80% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Temporal pole, entorhinal, pars orbitalis, inferior temporal, and the orbitofrontal cortical thickness showed particularly low ICC and/or wCV. Supplementary Table 1 shows ICCs and wCV for scan-rescan cortical volume. The mean ICC across all regions was 87%, and 94% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Temporal pole and entorhinal cortical volumes showed particularly low ICC and wCV. The 3D-QALAS sequence-derived cortical volume of each region is listed in Supplementary Table 2.

Volumetry of Subcortical Structures

REPRODUCIBILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED SUBCORTICAL STRUCTURAL VOLUMES: COMPARISON WITH CONVENTIONAL FSPGR. Figure 5a shows the percent relative differences between 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements in subcortical gray matter structural volumes. The median percent relative differences were lower than 10% across

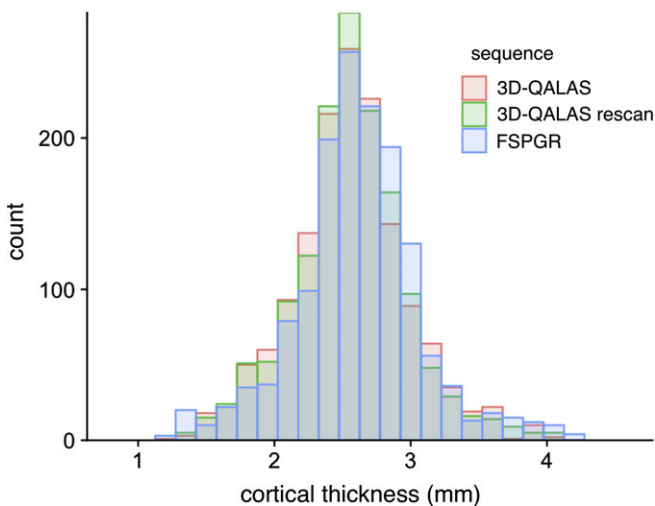


FIGURE 2: Histograms of cortical thicknesses derived from 3D-QALAS scan-rescan and FSPGR in all subjects measured using FreeSurfer.

all subcortical structures, except for the accumbens area. ICC for 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements are shown in Table 2. All structures showed substantial or almost perfect agreement. Supplementary Table 3 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived white matter volume. All structures except subcortical white matter of the temporal pole showed substantial or almost perfect agreement.

SCAN-RESCAN REPEATABILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED SUBCORTICAL STRUCTURAL VOLUMES. Figure 5b shows the percent relative difference between scan and rescan of 3D-QALAS-derived measurements in subcortical gray matter structural volumes. Percent relative differences were less than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area. ICC and wCV for 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements are shown in Table 2. All structures showed substantial to almost perfect agreement. The wCVs were lower than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area. Supplementary Table 3 shows the ICCs and wCV for scan-rescan white matter volume. All structures except subcortical white matter of entorhinal and frontal pole showed substantial or almost perfect agreement. The 3D-QALAS sequence-derived volume of each subcortical structure is listed in Supplementary Table 4.

Discussion

In this study, 3D synthetic T_1 -weighted images showed good agreement with the FSPGR 1.0 mm isotropic images in measuring regional cortical thickness and subcortical volumes in most of the brain regions. High repeatability of the 3D synthetic MRI-derived brain measurements was demonstrated in the scan-rescan test.

The 3D isotropic acquisition of 3D-QALAS allows high resolution multiplanar reconstruction, without additional scans from different directions. This capability not only provides the advantage in visual assessment and delineation of lesions, but also enables to accurately segment regional structures. With the quantification of T_1 , T_2 , and PD in these regional structures, 3D-QALAS may enable detecting and describing changes within regional structures, which could be obscured when averaging values over gross anatomic regions. Hence, 3D-QALAS has a potential to provide thorough and comprehensive characterization of brain lesions as well as the entire brain.

Cortical thickness derived from 3D synthetic T_1 -weighted and FSPGR images showed a percent relative difference of 3.1% in the whole cortex, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. Although high agreements were shown in the majority of the brain regions, low agreements were found in cortical thickness of temporal pole, inferior temporal, pericalcarine, and fusiform, as shown by their median percent relative differences of more than 10%. This observation is consistent with previous studies using FreeSurfer that reported a negative relationship between cortical volume/surface

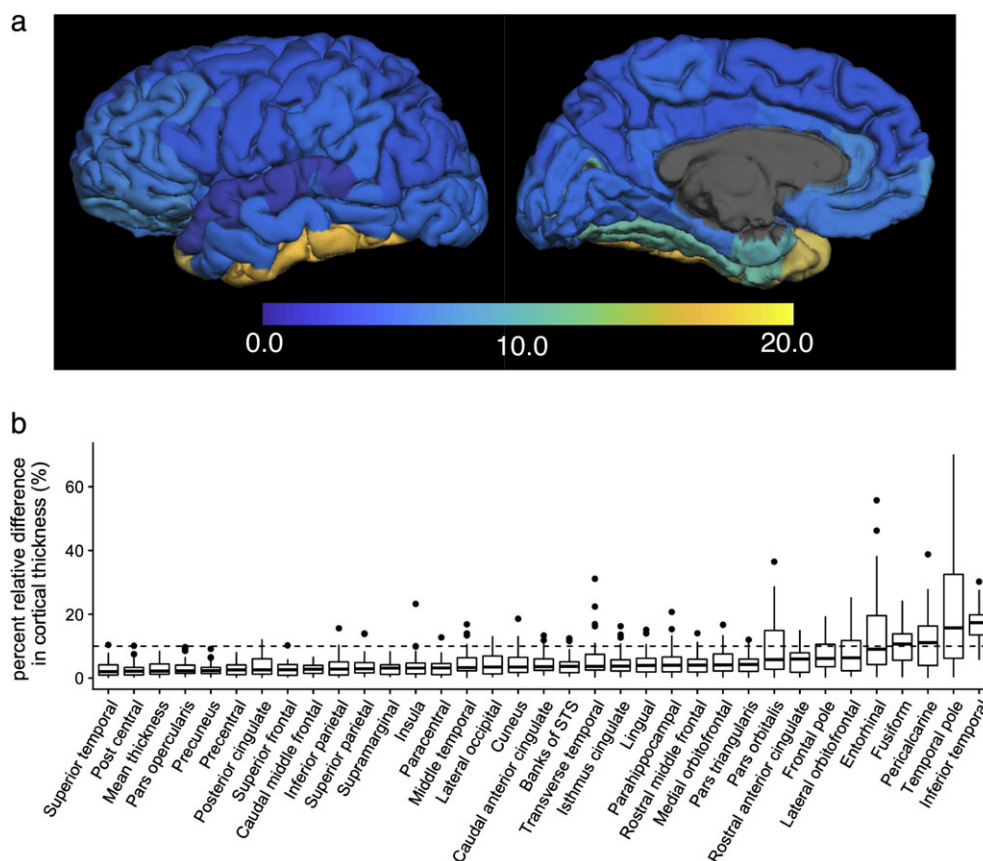


FIGURE 3: Percent relative difference in cortical thickness for 3D-QALAS and FSPGR measured using FreeSurfer. Regional percent relative difference is overlaid on an inflated brain surface (a). Median values and interquartile ranges are shown in boxplots (b). Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

area and relative error of measured cortical thickness,^{23,27} which can explain low agreement in the small structures in the current study. It has also been reported that the boundaries of the temporal pole and occipital lobe were not defined precisely using FreeSurfer,²⁸ which may explain the low agreement in thickness of the temporal pole and pericalcarine.

Another possibility of the low agreements in lower parts of the brain structure is the effects of B_0 inhomogeneities due to susceptibility differences between bone and air, which could cause fitting errors upon quantifying T_1 , T_2 , and PD, and affect the subsequent synthetic T_1 -weighted images.²⁹

The cortical thickness derived from scan–rescan of 3D synthetic T_1 -weighted images showed less than a 10% relative percent difference across all regions except the thickness of the temporal pole. A previous study that included a large collection of cortical thickness data based on scan–rescan of conventional 3D magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE) images showed overall percent relative differences of 2.5–2.8% using FreeSurfer.²⁷ The median percent relative differences of 3D synthetic T_1 -weighted image-derived cortical thickness in our study was 2.9%, which is comparable to the repeatability achieved when using conventional 3D T_1 -weighted images.

Subcortical volumes derived from 3D synthetic T_1 -weighted and FSPGR images showed a percent relative difference lower than 10% across all structures except the nucleus accumbens, and the scan–rescan test of 3D synthetic T_1 -weighted images showed a percent relative difference lower than 10% across all subcortical structures. Segmentation of the accumbens and amygdala showed relatively low agreement both in scan–rescan and comparison with FSPGR in this study, which is consistent with previous studies reporting that segmentation of these area was generally unreliable compared with other subcortical regions.^{30,31} One factor that may have contributed to this lower reliability in measurements is that they are the smallest subcortical structures. Morey et al³¹ reported that the percent relative difference of the accumbens and amygdala volumes, calculated from scan–rescan of 3D T_1 -weighted images with 1.0 mm isotropic voxel based on FIRST analysis, were both higher than 10%. Taken together, 3D synthetic T_1 -weighted imaging-based subcortical volume measurement can be assumed to be as reliable as conventional 3D T_1 -weighted imaging-based measurement.

Although the in-plane resolution of 1.0 mm used in this study is low compared with that of commonly used 2D sequences, high spatial resolution in the slice-select direction enables reliable detection and reproducible measurements

TABLE 1. Intraclass Correlation Coefficients and Within-Subject Coefficients of Variation Between 3D-QALAS and FSPGR, and Scan-Rescan of 3D-QALAS for Cortical Thicknesses Measured Using FreeSurfer

Measurement	FSPGR	Rescan	ICC
	ICC	wCV (%)	
Thickness			
Mean thickness	0.79	2.1	0.81
Caudal anterior cingulate	0.75	3.9	0.73
Caudal middle frontal	0.84	2.3	0.86
Cuneus	0.63	3.5	0.75
Entorhinal	0.28	9.4	0.50
Frontal pole	0.65	8.0	0.59
Fusiform	0.44	3.2	0.68
Inferior parietal	0.73	3.0	0.79
Inferior temporal	0.47	5.0	0.36
Insula	0.66	3.9	0.65
Isthmus cingulate	0.79	3.9	0.83
Lateral occipital	0.61	2.8	0.78
Lateral orbitofrontal	0.38	6.1	0.52
Lingual	0.62	3.0	0.72
Medial orbitofrontal	0.51	4.9	0.58
Middle temporal	0.75	4.1	0.66
Parahippocampal	0.86	3.4	0.90
Paracentral	0.77	3.8	0.75
Pars opercularis	0.79	2.2	0.87
Pars orbitalis	0.38	9.7	0.43
Pars triangularis	0.76	3.5	0.80
Pericalcarine	0.49	5.5	0.68
Postcentral	0.87	2.5	0.86
Posterior cingulate	0.71	3.1	0.81
Precentral	0.70	2.3	0.77
Precuneus	0.78	1.7	0.91
Rosterior anterior cingulate	0.63	4.8	0.69
Rostral middle frontal	0.55	3.1	0.75
Superior frontal	0.80	1.9	0.87
Superior parietal	0.78	1.9	0.90
Superior temporal	0.80	2.9	0.78
Supramarginal	0.84	2.8	0.81
Temporal pole	0.00	12.3	0.48
Transverse temporal	0.62	5.0	0.70

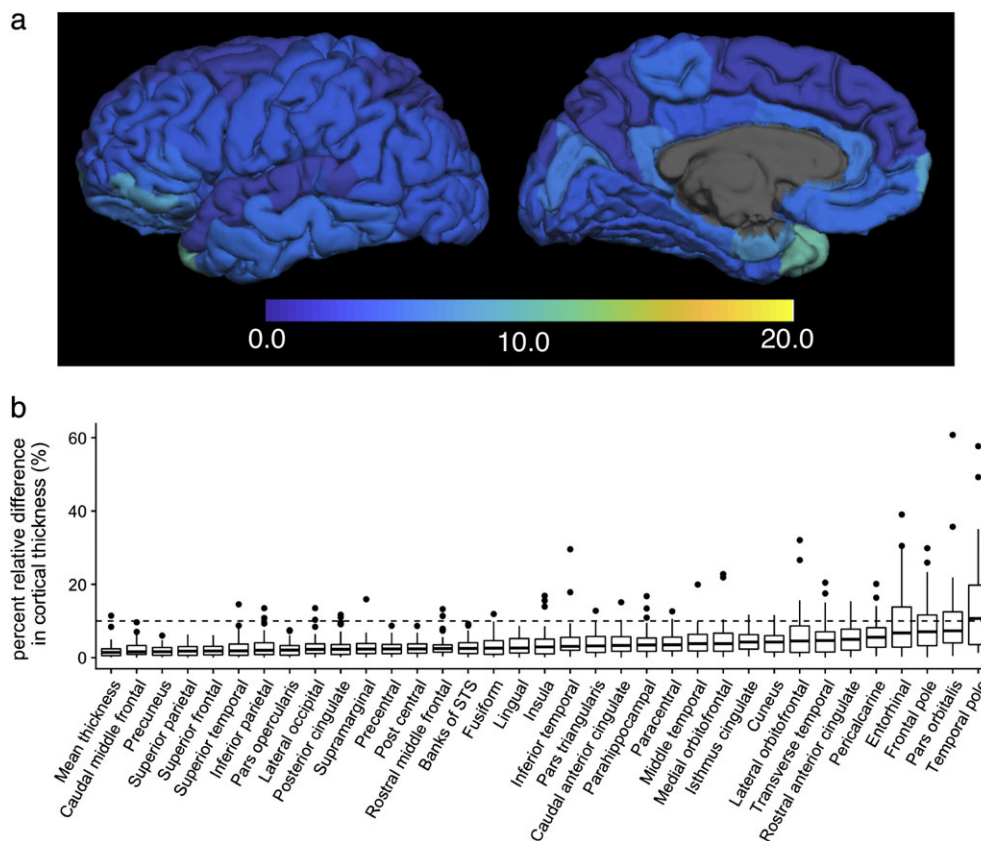


FIGURE 4: Percent relative difference in cortical thickness for 3D-QALAS scan-rescan, measured using FreeSurfer. Regional percent relative difference is overlaid on an inflated brain surface (a). Median values and interquartile ranges are shown in boxplots (b). Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

among various slice positions and alignments. In fact, previous studies have shown that 3D imaging could be superior in detecting multiple sclerosis lesions and brain metastases than 2D imaging, even with lower in-plane resolutions.^{32,33}

We used T₁-weighted images only with fixed TR and TE for segmentation in this study. Using multichannel inputs (eg, T₁, T₂, and PD maps), obtained from a single 3D-QALAS sequence scan, could improve the accuracy of current segmentation algorithms that rely heavily on T₁-weighted image contrasts,

without elongating scanning times. Furthermore, even with only T₁-weighting, combining T₁-weighted images with different parameters might improve the overall segmentation, since T₁-weighted images with fixed TR and TE may not be optimal for all brain structures. An additional advantage of synthetic MRI based on relaxation parameters is that the effects of B₁ inhomogeneities and coil sensitivity profiles on the T₁-weighted images are removed.³⁴ This is expected to provide a more stable result in volumetric analysis.

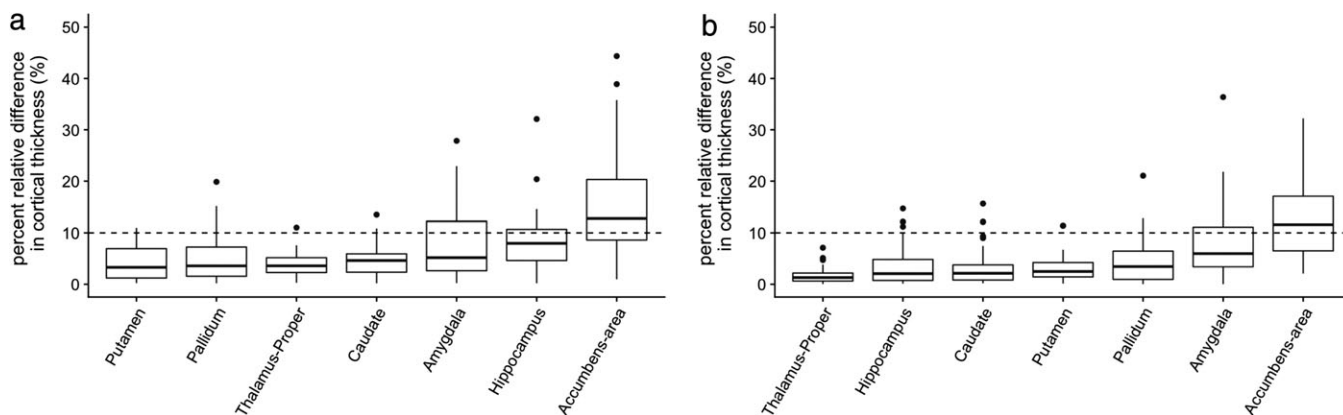


FIGURE 5: Percent relative difference of subcortical volumes measured using FIRST. (a) and (b) show comparisons between 3D-QALAS and FSPGR, and scan-rescan of 3D-QALAS, respectively. Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

TABLE 2. Intraclass Correlation Coefficients and Within-Subject Coefficients of Variation Between 3D-QALAS and FSPGR, and Scan–Rescan of 3D-QALAS for Subcortical Volumes Measured Using FIRST

Measurement	FSPGR	Rescan	ICC
	ICC	wCV (%)	
Volume			
Putamen	0.86	2.9	0.91
Caudate nucleus	0.89	3.3	0.89
Nucleus accumbens	0.82	13.3	0.80
Globus pallidus	0.86	4.5	0.87
Hippocampus	0.84	3.5	0.91
Amygdala	0.66	7.6	0.72
Thalamus	0.91	1.5	0.96

Absolute quantification of tissue properties using relaxometry has been previously reported to be useful for the characterization of disease, assessment of disease activity, and monitoring of treatment.^{35,36} With accurate volumetric segmentation, 3D synthetic MRI could provide quantitative values of each brain substructure based on a single scan, which could allow for a more quantitative understanding of the brain.

The current study has several limitations. First, we only used a single 3T scanner, hence our results cannot be generalized to scanners with different field strengths. Previous studies have revealed certain biases between 1.5T and 3T for cortical thickness analysis and brain volumetry performed on FreeSurfer using 3D T₁-weighted images.^{37,38} Further research is needed to determine whether cortical thickness analysis and subcortical brain volumetry based on 3D-QALAS differ between different field strengths. Second, we used FSPGR as a standard reference, not with ground truth postmortem values. Although the ground truth for cortical thickness and subcortical volumes were not available, our results showed agreement with previous studies that compared FreeSurfer-derived measurements with postmortem values. Third, the scanning time in this study was relatively long for a routine clinical scan, making it difficult to use in clinical settings. Combining techniques such as compressed sensing³⁹ and multiband imaging⁴⁰ may further reduce scan times to a clinically applicable level. Fourth, only healthy volunteers were enrolled in this study. Although our goal in this study was not to compare patients and volunteers, future studies focusing on patients using 3D-QALAS are desired.

In conclusion, the current study may support the use of 3D quantitative synthetic MRI for reliably measuring cortical thickness and subcortical volumes in human brain, with the exceptions

of the nucleus accumbens, and thickness of temporal pole, entorhinal, inferior temporal, pericalcarine, and the fusiform.

Acknowledgment

Contract grant sponsor: Program for Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS) from Japan Agency for Medical Research and Development, AMED; Contract grant sponsor: IMPACT Program of Council for Science, Technology and Innovation (Cabinet Office, Government of Japan); Contract grant sponsor: JSPS KAKENHI; Contract grant numbers: 16K10327, 19K17150, 19K17177, JP16H06280; Contract grant sponsor: Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, Resource and technical support platforms for promoting research “Advanced Bioimaging Support.”

Conflict of Interest

Marcel Warntjes is currently employed part-time at SyntheticMR and has stock in SyntheticMR.

References

- Bottomley PA, Hardy CJ, Argersinger RE, Allen-Moore G. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are T1 and T2 diagnostic? *Med Phys* 1987;14:1–37.
- Lee SM, Choi YH, You SK, et al. Age-related changes in tissue value properties in children: simultaneous quantification of relaxation times and proton density using synthetic magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2018;53:236–245.
- Kumar R, Delshad S, Woo MA, Macey PM, Harper RM. Age-related regional brain T2-relaxation changes in healthy adults. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:300–308.
- Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, et al. Linearity, bias, intra-scanner repeatability, and inter-scanner reproducibility of quantitative multi-echo sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3T: A validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol* 2019;54:39–47.
- Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: Optimization for clinical usage. *Magn Reson Med* 2008;60:320–329.
- Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, et al. SyMRI of the brain: Rapid quantification of relaxation rates and proton density, with synthetic MRI, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol* 2017;52:647–657.
- Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, et al. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: Results of the Magnetic Resonance Image Compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1103–1110.
- Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Synthetic MRI in the detection of multiple sclerosis plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:257–263.
- Granberg T, Uppman M, Hashim F, et al. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: A diagnostic and volumetric validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1023–1029.
- Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, et al. Synthetic MR imaging in the diagnosis of bacterial meningitis. *Magn Reson Med Sci* 2017;16:91–92.
- Wallaert L, Hagiwara A, Andica C, et al. The advantage of synthetic MRI for the visualization of anterior temporal pole lesions on double inversion recovery (DIR), phase-sensitive inversion recovery (PSIR), and myelin images in a patient with CADASIL. *Magn Reson Med Sci* 2018;17:275–276.

12. Kvernby S, Warntjes MJ, Haraldsson H, Carlhall CJ, Engvall J, Ebberts T. Simultaneous three-dimensional myocardial T1 and T2 mapping in one breath hold with 3D-QALAS. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:102.
13. Kvernby S, Warntjes M, Engvall J, Carlhall CJ, Ebberts T. Clinical feasibility of 3D-QALAS — Single breath-hold 3D myocardial T1- and T2-mapping. *Magn Reson Imaging* 2017;38:13–20.
14. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4703–4707.
15. Sinnecker T, Granziera C, Wuerfel J, Schlaeger R. Future brain and spinal cord volumetric imaging in the clinic for monitoring treatment response in MS. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:17.
16. Fotenos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology* 2005;64:1032–1039.
17. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *J Neurosci* 2003;23:3295–3301.
18. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968–980.
19. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:1–37.
20. Jack CR Jr, Bernstein MA, Fox NC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:685–691.
21. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179–194.
22. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 2012;62:774–781.
23. Iscan Z, Jin TB, Kendrick A, et al. Test-retest reliability of *FreeSurfer* measurements within and between sites: Effects of visual approval process. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3472–3485.
24. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907–922.
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–174.
26. Salat DH, Lee SY, van der Kouwe AJ, Greve DN, Fischl B, Rosas HD. Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray to white matter contrast. *Neuroimage* 2009;48:21–28.
27. Tustison NJ, Cook PA, Klein A, et al. Large-scale evaluation of ANTs and *FreeSurfer* cortical thickness measurements. *Neuroimage* 2014;99:166–179.
28. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 2010;53:1–15.
29. Huang H, Ceritoglu C, Li X, et al. Correction of B0 susceptibility induced distortion in diffusion-weighted images using large-deformation diffeomorphic metric mapping. *Magn Reson Imaging* 2008;26:1294–1302.
30. Nugent AC, Luckenbaugh DA, Wood SE, Bogers W, Zarate CA Jr, Drevets WC. Automated subcortical segmentation using FIRST: Test-retest reliability, interscanner reliability, and comparison to manual segmentation. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2313–2329.
31. Morey RA, Selgrade ES, Wagner HR 2nd, Huettel SA, Wang L, McCarthy G. Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1751–1762.
32. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, Ader HJ, Barkhof F. Serial isotropic three-dimensional fast FLAIR imaging: Using image registration and subtraction to reveal active multiple sclerosis lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:777–782.
33. Takeda T, Takeda A, Nagaoka T, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo (3D MP-RAGE) imaging is superior to spin-echo imaging in delineating brain metastases. *Acta Radiol* 2008;49:1167–1173.
34. Warntjes JB, Dahlqvist O, Lundberg P. Novel method for rapid, simultaneous T1, T2*, and proton density quantification. *Magn Reson Med* 2007;57:528–537.
35. West J, Aalto A, Tisell A, et al. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. *PLoS One* 2014;9:e95161.
36. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis: A feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:237–242.
37. Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, Sullivan EV. Combining atlas-based parcellation of regional brain data acquired across scanners at 1.5 T and 3.0 T field strengths. *Neuroimage* 2012;60:940–951.
38. Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32:180–194.
39. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007;58:1182–1195.
40. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One* 2010;5:e15710.



Original contribution

Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study



Shohei Fujita^{a,b}, Akifumi Hagiwara^{a,*}, Masaaki Hori^c, Marcel Warntjes^{d,e}, Koji Kamagata^a, Issei Fukunaga^a, Christina Andica^a, Tomoko Maekawa^{a,b}, Ryusuke Irie^{a,b}, Mariko Yoshida Takemura^a, Kanako Kunishima Kumamaru^a, Akihiko Wada^a, Michimasa Suzuki^a, Yutaka Ozaki^a, Osamu Abe^b, Shigeki Aoki^a

^a Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

^b Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^c Department of Radiology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

^d SyntheticMR AB, Sweden

^e Center for Medical Imaging Science and Visualization (CMIV), Sweden

ARTICLE INFO

Keywords:

Myelin
Proton density
Quantitative magnetic resonance imaging
Relaxation time
Relaxometry
Synthetic magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Background: Previous methods for the quantification of brain tissue properties by magnetic resonance imaging were mainly based on two-dimensional acquisitions and were thus limited to a relatively low resolution in the slice direction compared to three-dimensional (3D) acquisitions. The 3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with a T2 preparation pulse (3D-QALAS) sequence may allow for simultaneous acquisition of relaxometry parameters in high spatial resolution.

Purpose: To evaluate bias, linearity, and day-to-day repeatability of relaxometry parameters, as well as tissue fraction maps, acquired with 3D-QALAS.

Materials and methods: Scan-rescan test of the 3D-QALAS sequence was performed on a 1.5-T scanner with the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National Institute of Standards and Technology system phantom and 10 healthy volunteers (7 male, 3 female; mean age, 23.2 ± 3.6 years). Simple linear regression analysis, Bland-Altman plots, and intrasubject coefficients of variation (CV) were used to assess the reliability of 3D-QALAS sequence-derived parameters. The T1, T2, proton density (PD), and myelin volume fraction (MVF) of *in vivo* brain regions were compared with values obtained using the multidynamic multi-echo sequence.

Results: In the phantom study, the T1, T2, and PD values measured by 3D-QALAS showed strong linearity with the reference values ($R^2 = 0.998, 0.998, \text{ and } 0.960$ for T1, T2, and PD, respectively) and high repeatability (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9% for T1, T2, and PD, respectively). The T1, T2, PD, and MVF values of *in vivo* brain regions obtained with 3D-QALAS were highly consistent within subjects, with mean intrasubject CVs of 0.5%, 0.5%, 0.4%, and 1.6% for the T1, T2, PD, and MVF values, respectively.

Conclusion: 3D-QALAS enables reliable measurement of T1, T2, PD, and MVF values of the whole brain in high spatial resolution across a clinically-relevant dynamic range.

1. Introduction

Quantification of brain tissue properties using magnetic resonance imaging (MRI) has been widely used for the assessment of normal development [1,2], aging [3–5], and diseases [6–9]. Quantitative MRI

approaches allow for more objective, repeatable, and reliable evaluation of the tissue than does conventional MRI, which only allows for assessment based on the arbitrary signal contrast between tissues. Despite their potential benefits, quantitative MR techniques, such as obtaining T1, T2, and proton density (PD) values of tissue, are not

Abbreviations: BPV, Brain parenchymal volume; CSF, Cerebrospinal fluid; CV, Coefficient of variation; GM, Gray matter; ICC, Intraclass correlation coefficient; LOA, Limits of agreement; MDME, Multidynamic multi-echo; MRI, Magnetic resonance imaging; MVF, Myelin volume fraction; NoN, Other intracranial material; PD, Proton density; SD, Standard deviation; VOI, Volume of interest; WM, White matter

* Corresponding author at: Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, 1-2-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.

E-mail address: a-hagiwara@juntendo.ac.jp (A. Hagiwara).

<https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.08.031>

Received 9 June 2019; Received in revised form 19 August 2019; Accepted 19 August 2019

0730-725X/© 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

performed in routine clinical examination, likely due to the low resolution of conventional mapping methods.

Several quantitative multiparametric approaches have been proposed to obtain high spatial resolution maps of the brain [10–13]. One such method uses a multidynamic multi-echo (MDME) sequence, which enables simultaneous tissue relaxometry of T1 and T2 relaxation times and PD, providing quantitative maps that are inherently aligned [10,14–17]. Myelin volume fraction (MVF) in a voxel can also be estimated, based on the acquired T1, T2, and PD values, assuming four compartments in brain tissues [18,19]. The MDME sequence has been used for evaluation in various brain diseases, such as multiple sclerosis [20,21], brain infarctions [22], and meningitis [23].

The MDME sequence used for quantitative synthetic MRI was based on a multi-slice 2D acquisition, which provided a relatively low resolution in the slice direction compared with 3D acquisitions. Recently, 3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with a T2 preparation pulse (3D-QALAS) sequence has been developed for simultaneous quantification of T1 and T2 in cardiac imaging and showed high accuracy and precision in the heart as well as in phantoms with various tissue properties [24,25]. A previous study showed that 3D-QALAS can be reliably used for measuring cortical thickness and subcortical volumes in most brain regions [26]. However, no study to date has investigated the reliability of MR property quantification based on 3D-QALAS in the brain.

Here, we propose the application of the 3D-QALAS sequence for simultaneous acquisition of relaxometry parameters at high spatial resolution in the brain. The purpose of this study was to evaluate bias, linearity, and day-to-day repeatability of relaxometry parameters (i.e., T1, T2, and PD values) of the brain acquired with 3D-QALAS by (a) evaluating T1, T2, and PD values of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National Institute of Standards and Technology (ISMRM/NIST) MRI system phantom measured by 3D-QALAS on different days and (b) evaluating T1, T2, PD, MVF, and tissue fraction maps of brain tissues *in vivo*.

2. Materials and methods

In phantom studies, the accuracy and repeatability of the T1, T2, and PD measurements were evaluated using an ISMRM/NIST system phantom containing spheres with standardized values [27,28]. Evaluation *in vivo* was performed with volunteers using volume of interest (VOI) analysis on T1, T2, PD, and MVF maps of the brain.

2.1. MR protocol

All scans were performed on a 1.5-T scanner (A patched R5.3.0 Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with a 12-channel head coil. The 3D-QALAS sequence is based on multi-acquisition 3D gradient echo, with five acquisitions equally spaced in time, interleaved with a T2 preparation pulse and an inversion pulse. Briefly, the four acquisitions after the inversion pulse are used to determine the apparent T1* relaxation time approaching the saturated M0* magnetization. T1* and M0* must be corrected for the effect of the semi-continuous series of RF flip angles during the acquisition time to retrieve the actual T1 and M0. All M0 values are then scaled to PD such that 100% PD corresponds to the M0 of pure water. The T1 data curve is extrapolated to just prior to the T2-prep pulse. T2 relaxation is then found using the ratio of the signal intensity just prior and just after the T2-prep pulse. An internal trigger started each of the five acquisitions every 900 ms, amounting to a total cycle time of 4.5 s. Further details of the 3D-QALAS sequence have been provided by previous studies [24,25]. The substantial difference between our study and the previous cardiac 3D-QALAS studies involves the spatial and temporal resolution: imaging of the brain requires higher spatial resolution than that of the heart, but no breath hold is required. The voxel size in the cardiac study was $2 \times 2 \times 12$ mm, while that in our study was $1.2 \times 1.2 \times 1.2$ mm.

In terms of volume, the voxel size used in our study was only 3.6% ($1.728/48 \text{ mm}^3$) of that used in the cardiac study. With a longer acquisition time per beat and many more cycles, we obtained a higher resolution. Accordingly, the scan parameters of the 3D-QALAS were as follows: axial acquisition; TR/TE, 6.6/3.0 ms; inversion delay times 100, 1000, 1900, 2800 ms; T2-prep echo time 100 ms; field-of-view (FOV), $250 \times 250 \times 168$ mm; matrix size, $208 \times 208 \times 140$; section thickness, 1.20 mm; flip angle, 4°; receiver bandwidth, 230 Hz/pixel; acceleration factor = 1.7, averages, 2; acquisition time, 20 min 34 s. The scan parameters of the quantification of relaxation times and proton density by MDME [10] were as follows: axial acquisition; TR/TE1/TE2, 4000/22/99 ms; FOV, 230×230 mm; matrix size, 192×192 ; section thickness, 5 mm; flip angle, 90°; receiver bandwidth, 158.5 Hz/pixel; acceleration factor = 2, averages, 1; acquisition time, 5 min 29 s.

2.2. Phantom evaluation

The ISMRM/NIST system phantom (High Precision Devices, Inc., Boulder, Colorado, USA) consisted of multiple layers of sphere arrays that contain standardized T1 and T2 relaxation times and PD. T1 spheres consisted of different concentrations of NiCl₂ solutions, with T1 ranging from 24 to 2640 ms. T2 spheres consisted of different concentrations of MnCl₂ solutions, with T2 ranging from 8 to 1542 ms. PD spheres consisted of different concentrations of H₂O and D₂O, with PD ranging from 5 to 100% water. Reference values were measured by magnetic resonance spectroscopy at 20 °C and were provided by the Physical Measurement Laboratory at NIST [27,28]. Six T1 spheres and seven T2 spheres with T1 and T2 values within the clinically-relevant dynamic range (200–1400 ms and 50–400 ms, respectively) were evaluated in the study. All 14 PD spheres of the phantom were used. The outer and inner diameter of each sphere were 20 mm and 15 mm, respectively. The reference values of the spheres are shown in Table 1.

The NIST/ISMRM system phantom was scanned with the 3D-QALAS sequence seven times on different days over a 1-month period. The phantom was placed in position 30 min prior to each scan to reduce the effect of motion on measurements. T1, T2, and PD maps were generated using the SyMRI software (version 0.45.5) [29]. A spherical VOI with a 10-mm diameter was manually placed at the center of each sphere on the T1, T2, and PD maps, and the mean values were recorded using ITK-SNAP (version 3.6.0.).

2.3. Healthy volunteer evaluation

The local review board approved this study, and written informed consent was acquired from all participants. Ten healthy volunteers were included in this study (7 male, 3 female; mean age, 23.2 ± 3.6 [SD] years). None of the participants had a history of a major medical condition or neurological or psychiatric disorder. Two radiologists (A.H. and S.F.) blindly assessed all volunteer examinations and confirmed that none had structural abnormalities.

A scan–rescan test, as well as comparison with the 2D-MDME sequence results, was performed for each volunteer. A 2D-MDME sequence was performed once, and the 3D-QALAS sequence was performed twice (for scan–rescan) in the same session, for all volunteers. Between the scan–rescan of the 3D-QALAS sequence, the volunteers exited the scanner and were asked to rest for a few minutes T1, T2, PD, and MVF maps were generated using the SyMRI software [29] for the VOI analysis. We performed VOI analysis based on a previous study [14]. In brief, we created 16 VOIs: 8 of white matter (WM; frontal, parietal, temporal, and occipital WM; genu and splenium of the corpus callosum, internal capsules, and middle cerebellar peduncles) and 8 of gray matter (GM; frontal, parietal, temporal, and occipital GM; insula, caudate, putamen, and thalamus) VOIs in the Montreal Neurological Institute space [30–32]. VOIs of the left and right sides were combined for analysis, except for those of the splenium. For each VOI, the mean

Table 1

Mean values of 7-day measurements of T1 and T2 relaxation times and proton density (PD) and their coefficients of variation (CVs) of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National institute of Standards and Technology system phantom. Reference values measured with magnetic resonance spectroscopy at 20 °C were provided by National institute of Standards and Technology.

Sphere no.	T1 (ms)			T2 (ms)			PD (%)		
	Reference	Mean ± SD	CV (%)	Reference	Mean ± SD	CV (%)	Reference	Mean ± SD	CV (%)
1	272.3	285 ± 2	0.6	43.84	42 ± 1	2.9	5	NA	NA
2	384.1	389 ± 4	1.1	62.82	61 ± 1	1.3	10	NA	NA
3	527	505 ± 5	0.9	89.52	89 ± 1	1.1	15	10.5 ± 0.4	3.5
4	751	683 ± 7	1.0	137	122 ± 1	1.0	20	14.4 ± 0.2	1.1
5	1027	934 ± 7	0.7	186.1	163 ± 3	1.8	25	16.5 ± 1.1	6.9
6	1432	1334 ± 34	2.6	258.4	212 ± 8	3.8	30	18.7 ± 0.6	3.4
7				428.3	365 ± 26	7.4	35	22.1 ± 0.5	2.1
8							40	27.2 ± 0.8	2.8
9							50	31.4 ± 0.5	1.5
10							60	38.1 ± 0.6	1.5
11							70	44.6 ± 0.5	1.1
12							80	63.5 ± 5.4	8.4
13							90	82.7 ± 1.2	1.5
14							100	89.0 ± 0.8	0.8

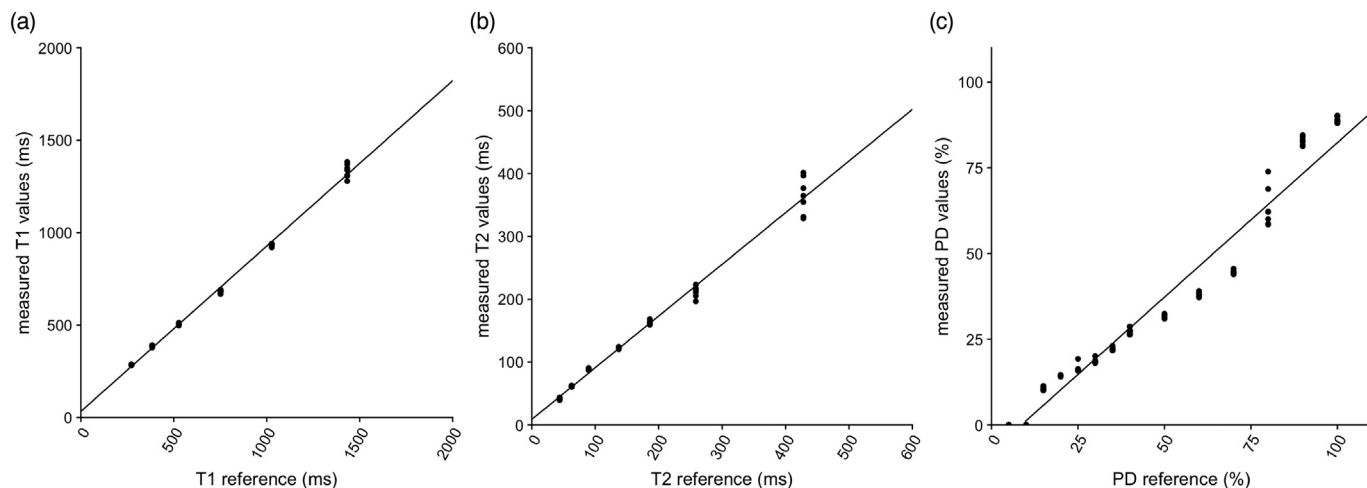


Fig. 1. Correlation plots comparing mean T1 (a), T2 (b), and PD (c) values to the reference values, showing linearity of measurements obtained with the 3D-QALAS sequence. Solid black lines represent the linear regression fit.

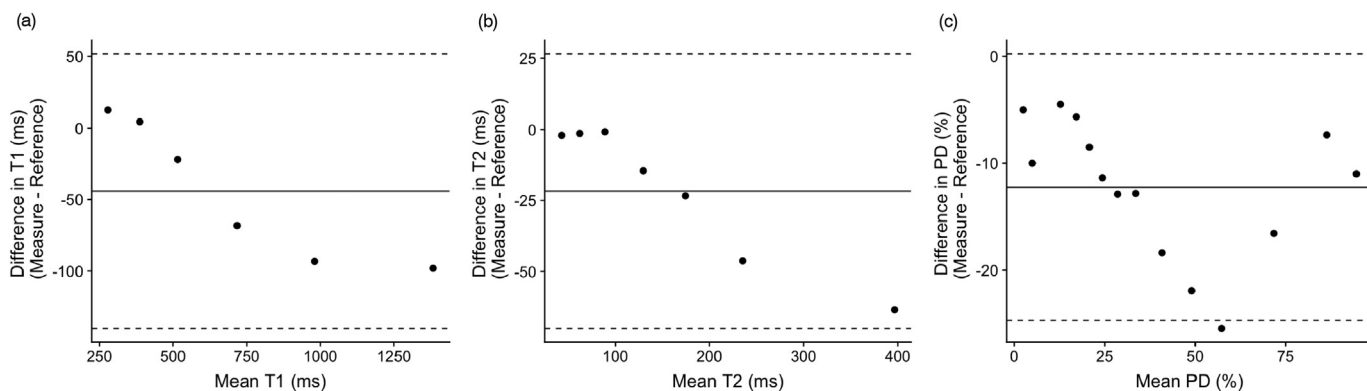


Fig. 2. Bland–Altman plots comparing T1 (a), T2 (b), and PD (c) values to the reference values, showing bias of measurements obtained with the 3D-QALAS sequence. The center solid lines represent mean differences. Upper and lower dotted lines represent the LOA, defined as the mean difference ± 1.96 × SD of the difference between the measurement and reference values. LOA, limit of agreement; SD, standard deviation.

T1, T2, PD, and MVF values were measured. *In vivo* repeatability and agreement with values obtained from MDME were evaluated for 3D-QALAS.

Based on the T1, T2, and PD values measured by the 3D-QALAS sequence, brain tissue segmentation was performed using the SymMRI

software. The details of the brain segmentation algorithm using SymMRI are described elsewhere [19]. In brief, the measured quantitative values of brain tissues were used as coordinates in a 3D feature space (*i.e.*, R1–R2–PD space). This coordinate was referred to as a lookup grid, which shows the related partial tissue volumes to the 3D space [19]. We

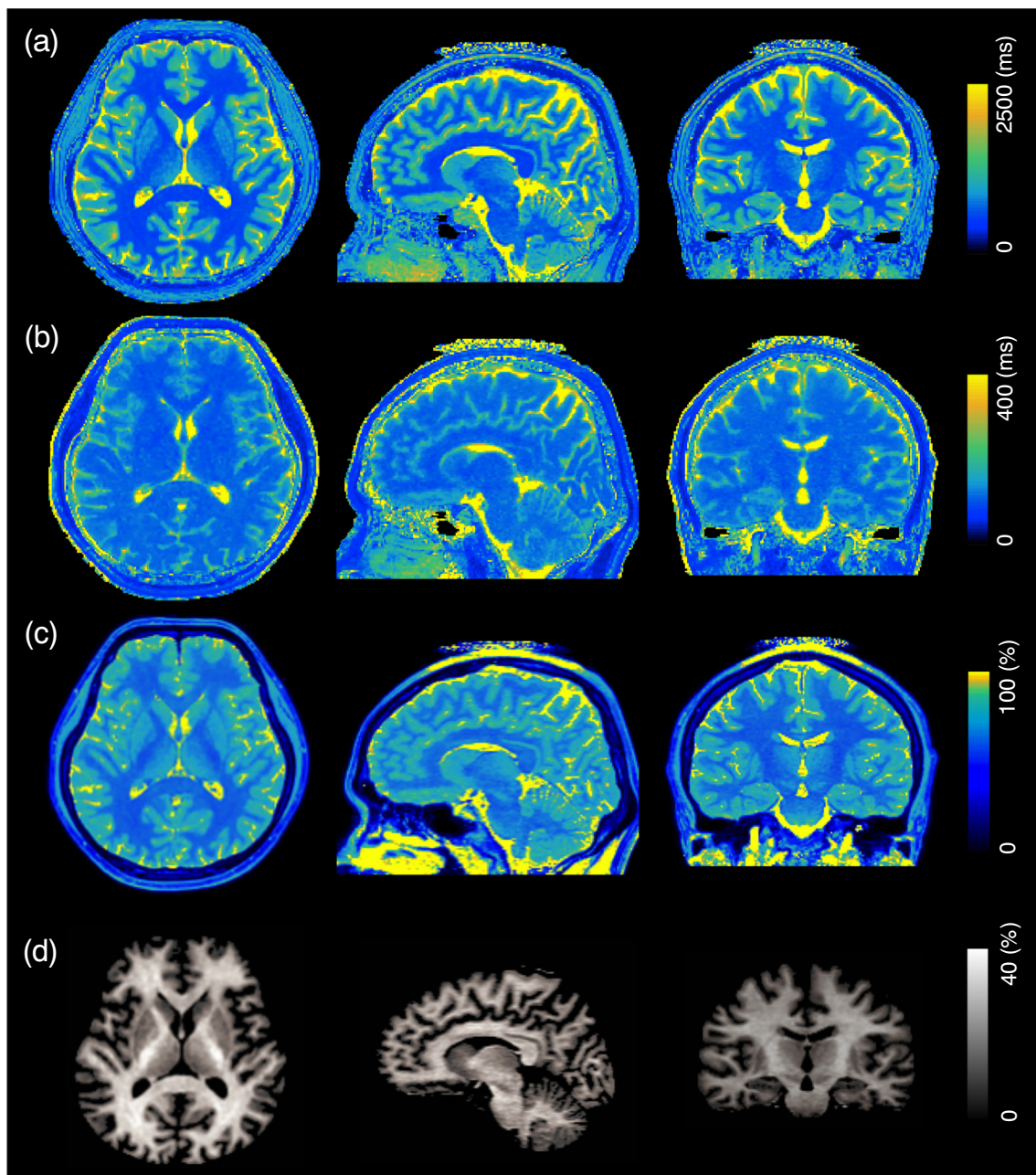


Fig. 3. Representative example of three-dimensional quantification maps of the brain. T1 maps (a), T2 maps (b), PD maps (c), and MVF maps (d) are shown in multi-planar reconstruction views. PD, proton density; MVF, myelin volume fraction.

performed brain tissue segmentation based on the same data to obtain GM, WM, and cerebrospinal fluid (CSF) volumes, and myelin volume (MYV) by multiplying the aggregated volume fraction of each tissue type in the whole brain and the voxel volume. Voxels not categorized as GM, WM, or CSF were classified as other intracranial material (NoN). The brain parenchymal volume (BPV) was calculated by summing the GM, WM, and NoN. The intracranial volume (ICV) was calculated by defining the borderline at PD = 50%. Agreement with volumes obtained from MDME and scan–rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS.

2.4. Statistical analysis

To assess linearity, simple linear regression analysis was performed between the mean of 7 measurements and the reference values that were provided by NIST [27,28]. For assessment of bias, Bland–Altman

plots were obtained between the measurements and the reference values. The coefficients of variation (CVs) of the 7 measurements of the spheres in the phantoms was obtained to assess day-to-day repeatability. In the volunteer study, intrasubject CVs of T1, T2, and PD based on the scan–rescan tests were calculated for each VOI per subject (based on the scan–rescan tests) and then averaged across subjects. Percentage relative difference was used to assess reproducibility of the 3D-QALAS sequence-derived brain quantitative values and tissue volumes compared with those derived from MDME. For brain tissue volumes, intraclass correlation coefficients (ICCs) were also calculated to assess reproducibility.

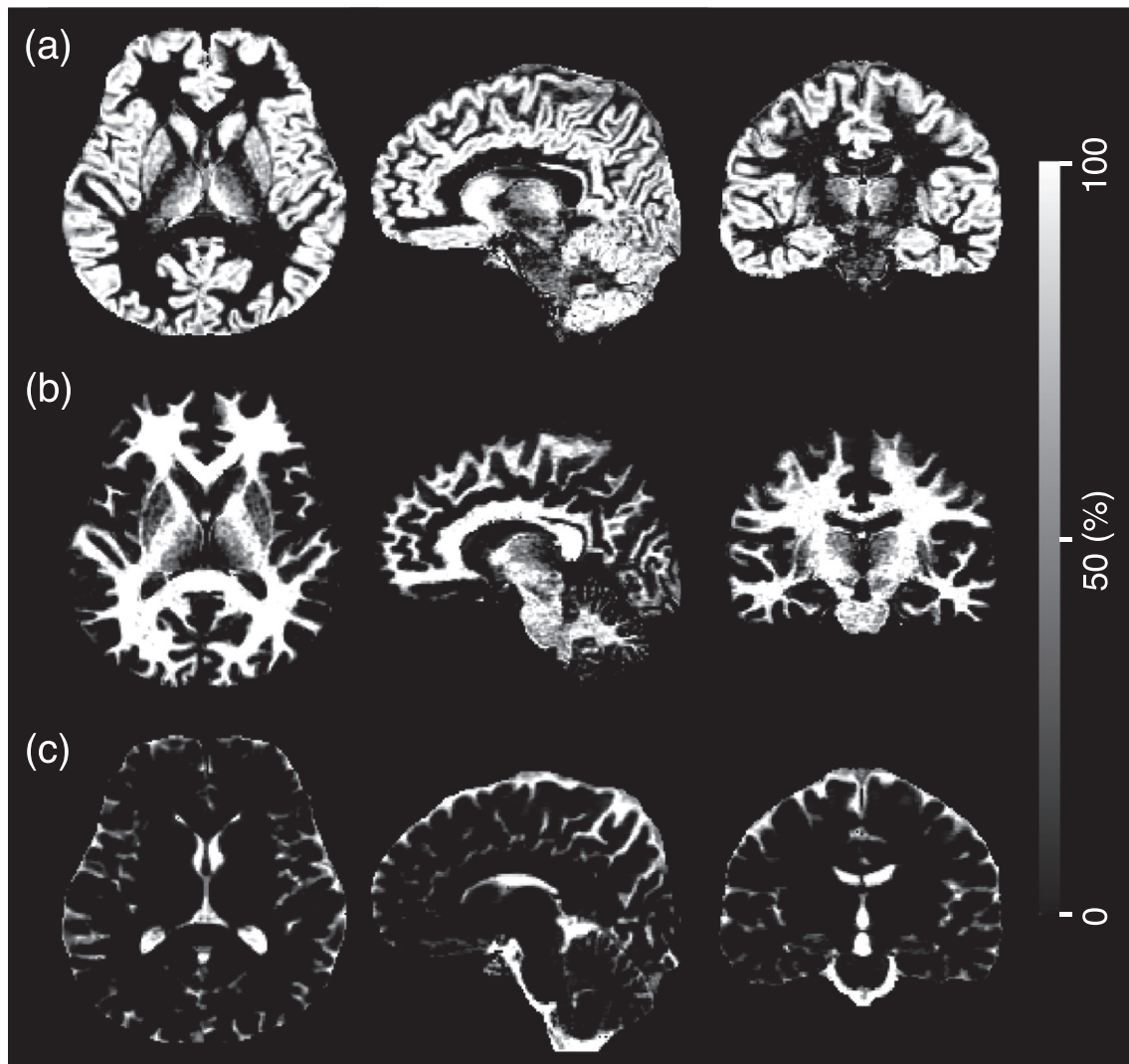


Fig. 4. Representative example of three-dimensional tissue fraction maps of the brain. GM (a), WM (b), and CSF (c) maps are shown in multi-planar reconstruction views. GM, gray matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid.

3. Results

3.1. ISMRM/NIST MRI system phantom study

The temperature of the phantom after image acquisition was 19.1 ± 0.5 °C. The mean, SD, and CV of the repeated measurements of T1, T2, and PD of each sphere are reported in Table 1. All CVs of the T1, T2, and PD measurements based on 3D-QALAS were lower than 10% (mean CV: 1.2%, 2.8%, and 2.9%, respectively). Fig. 1 shows the simple linear regression analysis performed between the mean of the measurements and the reference values. The T1, T2, and PD values measured by 3D-QALAS all showed strong linearity with the reference values ($R^2 = 0.998, 0.998, \text{ and } 0.960$, respectively). The linear regression fit had slopes of 0.89, 0.82, and 0.90, and intercepts of 33, 9.0, and -7.8 for T1, T2, and PD, respectively. Fig. 2 shows the Bland–Altman plots obtained between the measurements and the reference values; the difference between the measurements and reference values are plotted against the mean. The mean bias was -44 ms, -22 ms, and -12% for T1, T2, and PD, respectively. The limits of agreement (LOAs), defined as the mean difference $\pm 1.96 \times$ SD of the difference between the measurements and reference values, were -140 to 51 , -70 to 27 , and -25 to 0.24 for T1, T2, and PD, respectively. All data points were within the LOAs, except for one data point of PD (reference value, 80% H₂O).

3.2. Healthy volunteer evaluation

Fig. 3 shows representative 3D T1, T2, PD, and MVF maps of the brain obtained from a healthy volunteer using 3D-QALAS. Fig. 4 illustrates tissue fraction maps obtained from a volunteer's scan. Fig. 5 shows a representative example of VOI placements in a multi-planar view.

Table 2 reports the mean, SD, and intrasubject CV of T1, T2, PD, and MVF values of each anatomic VOI across 10 healthy volunteers. Values obtained with the MDME sequence, and the relative difference between 3D-QALAS and MDME are also shown. Supplementary Table 1 shows the T1, T2, and PD values for representative anatomical parts of the brain obtained with 3D-QALAS along with values from the literature [10,11,33–38]. The T1, T2, PD, and MVF values of brain regions obtained with 3D-QALAS were highly consistent within volunteers, with mean intrasubject CVs of 0.5, 0.5, 0.4, and 1.6% for T1, T2, PD, and MVF, respectively. All *in vivo* measured values were within the dynamic range evaluated in the phantom study.

Table 3 reports the overall mean, intrasubject CV, ICC, and percentage relative difference of WM, GM, CSF, NoN, MYV, BPV, and ICV volumes based on 3D-QALAS and the 2D-MDME sequence for the 10 healthy volunteers. The WM, GM, MYV, BPV, and ICV values showed high agreement between the values obtained with 3D-QALAS and 2D-

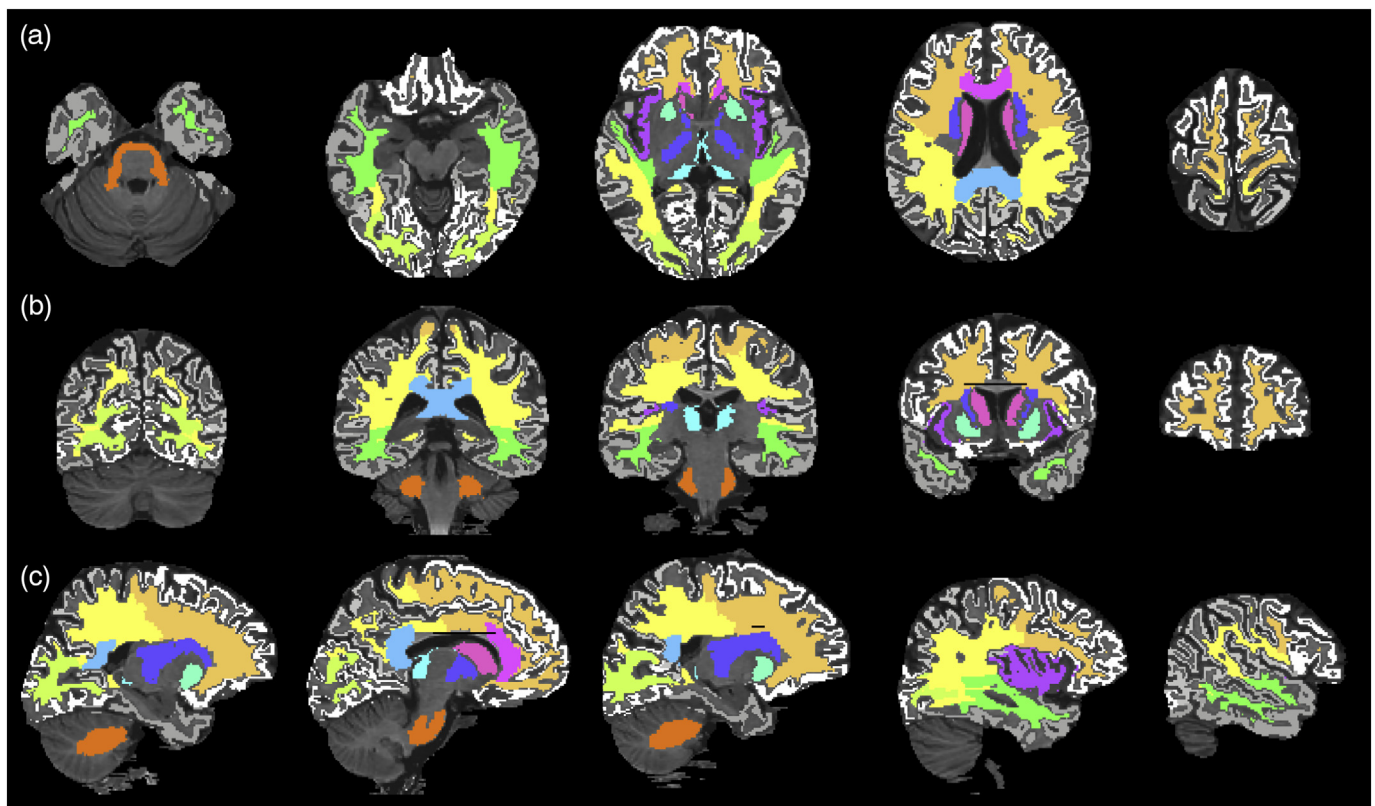


Fig. 5. Representative example of volume of interest (VOI) placement. VOIs are overlaid on a T1-weighted image in axial (a), coronal (b), and sagittal (c) views.

MDME, with percentage relative difference of 7.4%, 4.0%, 3.4%, 4.5%, and 1.3%, and ICCs of 0.97, 0.97, 0.95, 0.99, and 0.99, respectively. The CSF and NoN showed relatively low agreement between 3D-QALAS and 2D-MDME. The tissue volumes obtained with 3D-QALAS showed high repeatability, with a mean intrasubject CV of 1.9%.

4. Discussion

We presented the accuracy and repeatability of a relaxometry technique for 3D simultaneous quantification of T1, T2, PD, and MVF values of the whole brain. The T1, T2, and PD values obtained using the 3D-QALAS sequence showed high repeatability and strong linear correlation with the reference values of the standardized ISMRM/NIST system phantom. Although some biases were present with respect to the reference values, measurements were strongly linear, indicating that the 3D-QALAS sequence allows for adequate quantitative characterization. The T1, T2, and PD values of the healthy participants were in good agreement with the literature values, with high repeatability.

The 3D-QALAS sequence provides both quantitative values (*i.e.*, T1 and T2 relaxation times, PD, and MVF) and morphologic information of the whole brain in high spatial resolution. The method has the advantage that it can measure not only T1, T2, and PD values, but also MVF, which is considered to be important clinically. Another advantage of 3D-QALAS compared to other mapping techniques, which usually require multiple scans and registration, is that 3D-QALAS achieves perfect alignment among the obtained quantitative MR property maps and tissue fraction maps. Since the acquisition is performed slice-by-slice, only the effects of subject movement that occurred during the slice acquisition would be evident. The registration error should be eliminated, as long as the patient did not move during data acquisition within a slice.

Absolute quantification of MR properties using relaxometry has previously been reported to be useful for characterization of disease, assessment of disease activity, and monitoring of treatment [39–41].

The 3D isotropic acquisition with 3D-QALAS allows for generation of images from arbitrary views, without requiring additional scans from different directions. This property not only provides the advantage of visual characterization and detection of lesions, but also allows for accurate segmentation of small regional structures. This enables detecting and describing T1, T2, and PD changes within regional structures, which could be masked when averaging values over gross anatomic regions. Hence, 3D-QALAS has the potential to provide thorough and comprehensive characterization of brain lesions, as well as of the entire brain.

The validation of accuracy and repeatability of 3D-QALAS in a standardized phantom is a prerequisite for its clinical use. In our study, we compared the T1, T2, and PD values obtained using 3D-QALAS with the reference values in NIST/ISMRM phantoms across seven days. Day-to-day repeatability was lower than 3% for the T1, T2, and PD values. In the phantom study, we did not correct for temperature in T1 and T2 measurements. The correction would have lowered the reported CVs, because without the correction, the measurements would include error of the measurements and error originating from the temperature difference. However, in clinical practice, it is difficult and impractical to obtain the exact temperature of a subject. Because the CVs without temperature corrections were acceptable (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9%, for T1, T2, and PD, respectively) in our observation, we decided not to perform temperature correction.

The values acquired with 3D-QALAS showed a strong linear correlation ($R^2 = 0.98–0.99$) with the standardized values for the physiological range of structures of the brain. Our results indicate that 3D-QALAS covers the physiological range of T1, T2, and PD values in brain structures. PD values lower than 10% were estimated as 0%, suggesting that measurements of extremely low PD values would be less reliable. However, precise quantitative values of such tissues would be of less importance in the clinical setting; the PD values in the healthy human brain measured by MDME were reported to be 77% and 62% for GM and WM, respectively [14]. Further, PD values in various brain tumors

Table 2
Mean values and intrasubject coefficients of variation (CVs) of T1, T2, PD, and MVF for 10 healthy subjects, based on the 3D-QALAS sequence.

Volume of interest	T1 (ms)			T2 (ms)			PD (%)			MVF (%)						
	MDME			3D QALAS			MDME			3D QALAS						
	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)				
Gray matter																
Frontal GM	1044 ± 21	0.4 ± 0.3	1067 ± 29	1.9 ± 1.4	93 ± 2	0.9 ± 0.8	90 ± 2	4.2 ± 1.4	81 ± 0.7	0.4 ± 0.4	83 ± 1.1	2.2 ± 1.3	8.1 ± 0.7	2.9 ± 2.5	6.7 ± 0.7	15.6 ± 10.3
Parietal GM	1028 ± 22	0.6 ± 0.5	1068 ± 25	3.0 ± 1.3	90 ± 2	0.9 ± 0.7	87 ± 2	4.3 ± 1.0	79 ± 0.7	0.3 ± 0.1	83 ± 0.6	3.5 ± 0.7	8.8 ± 0.8	3.0 ± 2.2	6.0 ± 0.4	34.9 ± 6.1
Temporal GM	1092 ± 17	0.3 ± 0.3	1123 ± 31	2.6 ± 1.8	96 ± 2	0.5 ± 0.2	90 ± 2	5.8 ± 1.8	83 ± 0.5	0.4 ± 0.3	85 ± 0.6	2.6 ± 1.0	6.5 ± 0.5	1.2 ± 1.0	5.3 ± 0.5	19.2 ± 6.4
Occipital GM	1035 ± 22	0.6 ± 0.5	1079 ± 25	3.5 ± 1.0	87 ± 1	0.5 ± 0.4	85 ± 1	2.6 ± 1.1	80 ± 0.7	0.3 ± 0.2	83 ± 0.7	2.6 ± 0.6	8.3 ± 0.8	3.5 ± 1.6	6.7 ± 0.6	18.5 ± 7.8
Insular cortex	1048 ± 21	0.3 ± 0.2	1065 ± 29	1.3 ± 1.2	96 ± 2	0.4 ± 0.5	93 ± 2	4.0 ± 2.4	79 ± 0.5	0.3 ± 0.3	83 ± 0.8	4.8 ± 1.1	8.8 ± 1.0	0.8 ± 0.8	5.8 ± 0.8	35.9 ± 8.3
Caudate	918 ± 17	0.6 ± 0.5	878 ± 28	5.3 ± 2.0	85 ± 2	0.5 ± 0.4	82 ± 1	4.1 ± 1.6	77 ± 1.1	0.4 ± 0.4	79 ± 1.4	2.4 ± 1.4	12.4 ± 1.3	2.9 ± 2.8	10.1 ± 1.9	21.5 ± 15.1
Putamen	831 ± 15	0.7 ± 0.6	795 ± 22	5.3 ± 2.0	77 ± 2	0.6 ± 0.6	75 ± 2	2.3 ± 1.3	75 ± 0.5	0.3 ± 0.2	77 ± 0.6	2.1 ± 0.8	16.5 ± 0.9	1.6 ± 1.4	13.7 ± 0.8	16.7 ± 6.1
Thalamus	780 ± 13	0.5 ± 0.3	763 ± 20	2.9 ± 1.4	81 ± 1	0.4 ± 0.3	79 ± 1	2.3 ± 1.4	73 ± 0.5	0.3 ± 0.2	73 ± 0.7	0.6 ± 0.5	19.4 ± 0.6	1.1 ± 1.0	19.8 ± 1.1	4.7 ± 2.6
Aggregate of GM	910 ± 20	0.4 ± 0.3	904 ± 18	1.6 ± 1.0	88 ± 1	0.5 ± 0.5	83 ± 1	5.8 ± 0.8	77 ± 0.7	0.3 ± 0.3	77 ± 0.7	0.9 ± 0.4	14.1 ± 0.9	1.2 ± 1.0	15.2 ± 0.6	9.4 ± 4.8
White matter																
Frontal WM	581 ± 20	0.7 ± 0.4	615 ± 15	4.4 ± 1.2	76 ± 2	0.6 ± 0.6	76 ± 1	1.0 ± 0.6	65 ± 0.4	0.3 ± 0.2	63 ± 0.9	2.6 ± 0.9	31.1 ± 0.6	1.0 ± 0.7	33.9 ± 1.3	8.2 ± 2.5
Parietal WM	575 ± 20	0.3 ± 0.3	625 ± 16	7.2 ± 1.2	79 ± 1	0.4 ± 0.5	77 ± 1	2.4 ± 0.8	64 ± 0.3	0.2 ± 0.1	64 ± 0.8	0.7 ± 0.6	32.3 ± 0.5	0.6 ± 0.4	33.2 ± 1.2	2.3 ± 2.0
Temporal WM	599 ± 20	0.7 ± 0.6	637 ± 20	5.3 ± 1.3	78 ± 2	0.6 ± 0.7	76 ± 1	2.5 ± 1.3	66 ± 0.8	0.5 ± 0.4	65 ± 1.1	2.4 ± 1.0	28.9 ± 1.1	1.5 ± 1.4	31.6 ± 1.7	9.2 ± 2.9
Occipital WM	587 ± 20	0.7 ± 0.4	667 ± 12	11.9 ± 1.2	81 ± 1	0.4 ± 0.4	79 ± 1	3.2 ± 1.0	65 ± 0.7	0.4 ± 0.2	66 ± 0.6	1.5 ± 0.7	31.1 ± 1.0	1.0 ± 0.6	30.1 ± 1.0	3.7 ± 1.9
Genu of the CC	530 ± 18	0.5 ± 0.4	539 ± 16	1.0 ± 0.9	73 ± 2	0.8 ± 0.8	75 ± 1	2.3 ± 1.4	66 ± 1.5	0.5 ± 0.4	58 ± 1.2	11.4 ± 2.4	29.0 ± 2.3	1.5 ± 1.2	41.3 ± 1.8	29.7 ± 5.8
Splenium of the CC	540 ± 17	0.2 ± 0.2	584 ± 16	6.6 ± 1.8	79 ± 1	0.4 ± 0.5	78 ± 1	2.6 ± 1.8	65 ± 0.8	0.6 ± 0.4	61 ± 0.8	5.7 ± 2.3	30.8 ± 1.1	1.4 ± 1.0	36.9 ± 1.2	16.4 ± 5.8
Internal capsule	580 ± 21	0.6 ± 0.6	615 ± 19	4.5 ± 1.6	76 ± 2	0.7 ± 0.6	75 ± 1	2.2 ± 0.9	64 ± 0.7	0.3 ± 0.3	63 ± 0.9	1.1 ± 0.8	33.0 ± 1.0	0.9 ± 0.8	34.1 ± 1.4	3.7 ± 2.3
Middle cerebellar peduncle	631 ± 16	0.3 ± 0.3	684 ± 22	7.5 ± 1.8	83 ± 1	0.3 ± 0.2	81 ± 2	2.1 ± 1.3	67 ± 0.9	0.4 ± 0.3	66 ± 0.9	2.0 ± 0.9	28.0 ± 1.2	1.3 ± 1.1	29.9 ± 1.3	7.4 ± 3.0
Aggregate of WM	580 ± 19	0.4 ± 0.3	624 ± 14	6.1 ± 1.1	78 ± 1	0.4 ± 0.6	77 ± 1	1.8 ± 0.7	65 ± 0.4	0.3 ± 0.2	64 ± 0.8	1.7 ± 0.8	31.1 ± 0.5	0.8 ± 0.5	33.2 ± 1.2	6.0 ± 2.3

GM, gray matter; WM, white matter; CC, corpus callosum; MVF, myelin volume fraction.

Table 3
Volumetric measurements of healthy volunteers based on the 3D-QALAS sequence.

Tissue type	3D QALAS		MDME		
	Overall mean (ml)	Intrasubject CV	Overall mean (ml)	Relative difference (%)	ICC
WM	618 ± 64	0.8 ± 0.7	572 ± 59	7.4 ± 2.3	0.97
GM	722 ± 75	0.7 ± 0.7	694 ± 65	4.0 ± 2.4	0.97
CSF	137 ± 35	2.0 ± 1.4	212 ± 52	43.6 ± 5.4	0.93
NoN	39 ± 6	8.2 ± 5.9	50 ± 14	33.7 ± 18.6	0.04
MYV	197 ± 23	0.8 ± 0.8	199 ± 23	3.4 ± 1.5	0.95
BPV	1378 ± 128	0.5 ± 0.4	1317 ± 131	4.5 ± 1.0	0.99
ICV	1515 ± 151	0.4 ± 0.3	1529 ± 163	1.3 ± 0.6	0.99

MDME, multidynamic multi-echo; GM, gray matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; NoN, other brain material; BPV, brain parenchymal volume; ICV, intracranial volume; MYV, myelin volume; ICC, intraclass correlation coefficient.

have been previously reported by Just et al., who showed that tumors have higher PD values than does WM [42].

The T1, T2, and PD values obtained with 3D-QALAS showed good overall agreement with MDME sequence-derived values, as shown by relative differences. However, the MVF values in gray matter regions differed substantially between 3D-QALAS and MDME. One possible reason may be the low absolute value of MVF in gray matter (mean MVF value of 15.2% in gray matter compared to 33.2% in white matter), which may have made the relative differences sensitive to small changes. Despite the high absolute value of the MVF in the corpus callosum, values obtained with 3D-QALAS and MDME differed substantially. One possible reason for this could be the effects of incomplete elimination of B1 inhomogeneity and coil sensitivity, because the corpus callosum is located in the center of the field-of-view that is likely to be affected by these effects. Special attention is required when applying 3D-QALAS to the corpus callosum. In spite of these discrepancies, 3D-QALAS sequence-derived T1, T2, PD, and MVF values showed high repeatability. The measured values often differ even among well-established methods and pursuing the true value may be impractical for clinical use. When performing an examination in a clinical context to monitor subtle changes in subjects' MR values, repeatability is more important than accuracy, as repeatability is associated with the smallest change that can be detected using the measurement. As long as the measurement is consistent and shows high repeatability, it could be used to depict the differences among tissues.

The 3D-QALAS sequence was constructed for analyzing brain tissue and may not be suitable for quantifying MR properties of materials that differ greatly from the brain. Our data show that 3D-QALAS slightly underestimates the values of T1, T2, and PD. However, the repeatability of these measurements was high (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9% for T1, T2, and PD values, respectively), indicating that 3D-QALAS is suitable for longitudinal studies.

We also assessed the *in vivo* repeatability of 3D-QALAS with 10 healthy volunteers. The T1, T2, and PD values acquired with 3D-QALAS showed good agreement with the results of previous studies reporting values of structures of the normal brain at 1.5 T (Supplementary Table 1) [10,11,33–38]. The CVs of T1, T2, and PD values in volunteer data were lower than those measured in the phantom study. This may be because the size of the VOIs used in the phantom study was smaller than those used in the volunteer study. The tissue volume based on 3D-QALAS showed low intrasubject CV, lower than 1%, except for NoN. NoN showed intrasubject CVs of 8.2%, which was much higher than that of the other tissue volumes. Because the CV is sensitive to small changes when the mean value used as the denominator approaches zero, the small absolute volume of NoN may have contributed to the relatively large intrasubject CV.

This study had several limitations. First, the scanning time in this study was relatively long in terms of incorporation into a routine clinical scan. Using a 3-T MRI scanner, as well as combining it with acceleration techniques, such as compressed sensing [43], may reduce

scan times to a clinically-applicable level. Second, only healthy volunteers and no patients were enrolled in the *in vivo* study. Although our goal was to validate the accuracy and repeatability of 3D-QALAS, future studies focusing on patients are required. Third, although we have validated the reliability of 3D-QALAS using the standardized phantom with reference values, the *in vivo* values were not compared with those acquired by gold-standard methods, such as IR-based T1 mapping and multi-echo T2 mapping, which requires an excessive scan time. However, the T1, T2, and PD values acquired with 3D-QALAS showed good agreement with values obtained with the well-established MDME sequence, as well as with values reported previously.

In conclusion, the three-dimensional relaxometry method, 3D-QALAS, allows for reliable measurement of T1, T2, and PD values across a clinically-relevant dynamic range, with high spatial resolution, while concurrently providing morphological information of the whole brain.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.08.031>.

Grant support

This work was supported by JSPS KAKENHI grant number 19K17177, 19K17150, 18K07692, 16K10327, and JP16H06280; Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas- Resource and technical support platforms for promoting research 'Advanced Bioimaging Support'; the Budget for promotion of strategic international standardization given by the Ministry of Economy, Industry, and Trade (METI); the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under grant number 18lk1010025s0101 and 19lk1010025h9902; Brain/MINDS Beyond program from AMED under Grant Number JP19dm0307024h002; and the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine.

Declaration of competing interest

Marcel Warntjes is currently employed part-time at SyntheticMR and has a stock in SyntheticMR.

Acknowledgements

We gratefully appreciate the cooperation of Ukihide Tateishi (Tokyo Medical and Dental University), the chair of Japan Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (J-QIBA), and other J-QIBA members.

References

- [1] Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb Cortex* 1996;6(4):551–60.
- [2] Grossman R, Hoffman C, Mardor Y, Biegan A. Quantitative MRI measurements of human fetal brain development in utero. *Neuroimage* 2006;33(2):463–70.
- [3] Kumar R, Delshad S, Woo MA, Macey PM, Harper RM. Age-related regional brain

- T2-relaxation changes in healthy adults. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(2):300–8.
- [4] Callaghan MF, Freund P, Draganski B, Anderson E, Cappellelli M, Chowdhury R, et al. Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 2014;35(8):1862–72.
- [5] Carey D, Caprini F, Allen M, Lutti A, Weiskopf N, Rees G, et al. Quantitative MRI provides markers of intra-, inter-regional, and age-related differences in young adult cortical microstructure. *Neuroimage* 2018;182:429–40.
- [6] Bottomley PA, Hardy CJ, Argersinger RE, Allen-Moore G. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T1 and T2 diagnostic? *Med Phys* 1987;14(1):1–37.
- [7] Manfredonia F, Ciccarello O, Khaleeli Z, Tozer DJ, Sastre-Garriga J, Miller DH, et al. Normal-appearing brain T1 relaxation time predicts disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(3):411–5.
- [8] Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993;43(9):1793–9.
- [9] House MJ, St Pierre TG, Foster JK, Martins RN, Clarnette R. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(2):430–9.
- [10] Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. *Magn Reson Med* 2008;60(2):320–9.
- [11] Deoni SC, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magn Reson Med* 2005;53(1):237–41.
- [12] Ehse P, Seiberlich N, Ma D, Breuer FA, Jakob PM, Griswold MA, et al. IR TrueFISP with a golden-ratio-based radial readout: fast quantification of T1, T2, and proton density. *Magn Reson Med* 2013;69(1):71–81.
- [13] Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, et al. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature* 2013;495(7440):187–92.
- [14] Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, et al. Linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative multidynamic multiecho sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3 T: a validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol* 2019;54(1):39–47.
- [15] Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, Andica C, Nakazawa M, Kumamaru KK, et al. SyMRI of the brain: rapid quantification of relaxation rates and proton density, with synthetic MRI, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol* 2017;52(10):647–57.
- [16] Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, Naidich TP, DeLano MC, Melhem ER, et al. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: results of the magnetic resonance image compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(6):1103–10.
- [17] Blystad I, Warntjes JB, Smedby O, Landtblom AM, Lundberg P, Larsson EM. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012;53(10):1158–63.
- [18] Warntjes M, Engstrom M, Tisell A, Lundberg P. Modeling the presence of myelin and edema in the brain based on multi-parametric quantitative MRI. *Front Neurol* 2016;7:16.
- [19] West J, Warntjes JB, Lundberg P. Novel whole brain segmentation and volume estimation using quantitative MRI. *Eur Radiol* 2012;22(5):998–1007.
- [20] Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Tabata T, et al. Synthetic MRI in the detection of multiple sclerosis plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(2):257–63.
- [21] Granberg T, Uppman M, Hashim F, Cananau C, Nordin LE, Shams S, et al. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: a diagnostic and volumetric validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(6):1023–9.
- [22] Wallaert L, Hagiwara A, Andica C, Hori M, Yamashiro K, Koshino S, et al. The advantage of synthetic MRI for the visualization of anterior temporal pole lesions on double inversion recovery (DIR), phase-sensitive inversion recovery (PSIR), and myelin images in a patient with CADASIL. *Magn Reson Med* 2018;17(4):275–6.
- [23] Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Kumamaru KK, Hori M, Ikeno M, et al. Synthetic MR imaging in the diagnosis of bacterial meningitis. *Magn Reson Med* 2017;16(2):91–2.
- [24] Kvernby S, Warntjes MJ, Haraldsson H, Carlhall CJ, Engvall J, Ebberts T. Simultaneous three-dimensional myocardial T1 and T2 mapping in one breath hold with 3D-QALAS. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:102.
- [25] Kvernby S, Warntjes M, Engvall J, Carlhall CJ, Ebberts T. Clinical feasibility of 3D-QALAS - single breath-hold 3D myocardial T1- and T2-mapping. *Magn Reson Imaging* 2017;38:13–20.
- [26] Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging* 2019. (Epub ahead of print).
- [27] Russek SBM, Jackson E, et al. Characterization of NIST/ISMRM MRI system phantom. Proceedings of the 20th annual meeting of ISMRM Melbourne, Victoria, Australia. 2456. 2012.
- [28] Keenan KSK, Boss M, et al. Multi-site, multi-vendor comparison of T1 measurement using ISMRM/NIST system phantom. Proceedings of the 24th annual meeting of ISMRM. 3290. 2016.
- [29] User manual, version 8.0.0, SyMRI 8. Linko'ping: SyntheticMR AB. 2016.
- [30] Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1412):1293–322.
- [31] Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8(5):401–30.
- [32] Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998;2(1):1–36.
- [33] Neeb H, Zilles K, Shah NJ. A new method for fast quantitative mapping of absolute water content in vivo. *Neuroimage* 2006;31(3):1156–68.
- [34] McKenzie CA, Chen Z, Drost DJ, Prato FS. Fast acquisition of quantitative T2 maps. *Magn Reson Med* 1999;41(1):208–12.
- [35] Deichmann R. Fast high-resolution T1 mapping of the human brain. *Magn Reson Med* 2005;54(1):20–7.
- [36] Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997;37(1):34–43.
- [37] Oh J, Cha S, Aiken AH, Han ET, Crane JC, Stainsby JA, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(6):701–8.
- [38] Ernst T, Kreis R, Ross BD. Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. I. Compartments and water. *J Magn Reson* 1993;102(1):1–8.
- [39] West J, Aalto A, Tisell A, Leinhard OD, Landtblom AM, Smedby O, et al. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. *PLoS One* 2014;9(4):e95161.
- [40] Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Kumamaru KK, et al. Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis: a feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(2):237–42.
- [41] Wang H, Yuan H, Shu L, Xie J, Zhang D. Prolongation of T(2) relaxation times of hippocampus and amygdala in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004;363(2):150–3.
- [42] Just M, Thelen M. Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors. *Radiology* 1988;169(3):779–85.
- [43] Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007;58(6):1182–95.



Available online at
ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France
EM|consulte
www.em-consulte.com



Editorial

Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?

Simultaneous relaxometry techniques to map relaxation parameters in tissues are attracting widespread interest owing to the objective quantification of tissue properties and potential reduction in the scan time. So far, synthetic MRI and MR fingerprinting (MRF) are the two major simultaneous relaxometry techniques with regulatory approval. Synthetic MRI maps T1 and T2 relaxation times and proton density and synthesizes various contrast-weighted images, including T1- and T2-weighted and fluid-attenuated inversion recovery (FLAIR) images within a single 6-min acquisition [1–3]. MRF is another promising approach to simultaneously quantify tissue properties in a clinically feasible time. Instead of performing curve fitting, as in conventional relaxometry techniques, MRF adopts a unique approach in which acquisition parameters are simultaneously varied across repetition times to generate signal evolutions that characterize the various relaxation processes unique to each tissue [4]. The acquired signal is pattern-matched to a dictionary of simulated signal evolutions to acquire various quantitative metrics, such as T1 and T2 values. Both synthetic MRI and MRF show high repeatability and reproducibility of T1 and T2 values for standardized phantoms [5–7] and in vivo [6–9]. Moreover, recent efforts have enabled high-resolution three-dimensional volume coverage of the whole brain on both synthetic MRI [10,11] and MRF [12–14]. In addition, acceleration techniques, such as simultaneous multi-slice acquisition [15], have been implemented to further accelerate scanning, making these relaxometry techniques more usable in clinical settings.

In this issue of *Journal of Neuroradiology*, Ryu et al. reported their initial experience with contrast-weighted images obtained using synthetic MRI as a routine neuroimaging protocol in daily clinical practice [16]. Contrary to many previous studies that used synthetic MRI in the research protocol, this study was unique in that it implemented synthetic MRI as the routine protocol by replacing some conventional sequences, such as T1 and T2-weighted images, with synthetic MRI. Two radiologists retrospectively reviewed the imaging data of 89 patients, rated the overall image quality and anatomical delineation, and found that the image qualities of synthetic T1- and T2-weighted images were adequate for clinical use. FLAIR images showed pronounced artifacts but without any significant impact on the diagnosis. Further, they also evaluated images obtained with synthetic phase-sensitive inversion recovery (PSIR), which is a T1-weighted sequence with a greater signal intensity range, and found that the overall image quality with anatomical delineation of PSIR was superior to that of other synthetic images. They concluded that synthetic MRI can be accepted as a routine neuroimaging protocol in the clinical practice.

Then, why have synthetic MRI and MRF not been widely accepted in the clinics, despite their potential and promising performance reported in the literature? A major challenge is the generation of high-quality synthetic images from the quantitative maps. In general, the quality of FLAIR images generated from quantitative relaxation maps is inferior to that of conventional FLAIR images, which is an essential sequence in neuroradiology. Although Ryu et al. [16] and previous studies [17,18] reported that the inferior quality of synthetic FLAIR images did not affect the diagnostic ability, clinicians may not be confident regarding its use yet. The acquisition is rapid, but adding the sequence to the protocol will prolong the total scan time. To implement synthetic MRI or MRF in a time-limited clinical workflow, some existing sequences should be replaced so that the entire protocol is not elongated. Hence, improvement of the image synthesis technique to generate high-quality contrast-weighted images would be a key step for a wide clinical implementation. Approaches that rely on a multi-component model may potentially mitigate artifacts seen on synthetic FLAIR images [19]. Adopting deep learning to directly generate contrast-weighted images while bypassing T1 and T2 maps has also been gathering considerable interest for several years [20–22]. This approach improves the FLAIR image quality and, furthermore, generates MR angiography images, which are also important in the clinical practice. Implementation of these techniques is expected to further accelerate the use of synthetic MRI and MRF in the routine clinical practice.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no competing interest.

Grant support

This work was supported by JSPS KAKENHI grant number 18H02772 and 19K17177; and AMED under grant number 19dm0307101h0001.

References

- [1]. Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. *Magn Reson Med*. 2008;60(2):320–329.
- [2]. Andica C, Hagiwara A, Hori M, Kamagata K, Koshino S, Maekawa T, et al. Review of synthetic MRI in pediatric brains: basic principle of MR quantification, its features, clinical applications, and limitations. *J Neuroradiol*. 2019;46(4):268–275.
- [3]. Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, Andica C, Nakazawa M, Kumamaru KK, et al. SyMRI of the brain: rapid quantification of relaxation rates and proton density,

- with synthetic mri, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol*. 2017;52(10):647–657.
- [4]. Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, et al. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature*. 2013;495(7440):187–192.
- [5]. Jiang Y, Ma D, Keenan KE, Stupic KF, Gulani V, Griswold MA. Repeatability of magnetic resonance fingerprinting T1 and T2 estimates assessed using the ISMRM/NIST MRI system phantom. *Magn Reson Med*. 2017;78(4):1452–1457.
- [6]. Kato Y, Ichikawa K, Okudaira K, Taoka T, Kawaguchi H, Murata K, et al. Comprehensive evaluation of B1(+)-corrected FISP-based magnetic resonance fingerprinting: accuracy, repeatability and reproducibility of T1 and T2 relaxation times for ISMRM/NIST system phantom and volunteers. *Magn Reson Med Sci*. 2019. <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.mp.2019-0016> [Online ahead of print].
- [7]. Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, et al. Linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative multidynamic multiecho sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3T: a validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol*. 2019;54(1):39–47.
- [8]. Buonincontri G, Biagi L, Retico A, Cecchi P, Cosottini M, Gallagher FA, et al. Multi-site repeatability and reproducibility of MR fingerprinting of the healthy brain at 1.5 and 3.0T. *Neuroimage*. 2019;195:362–372.
- [9]. Korzdorfer G, Kirsch R, Liu K, Pfeuffer J, Hensel B, Jiang Y, et al. Reproducibility and repeatability of MR fingerprinting relaxometry in the human brain. *Radiology*. 2019;292(2):429–437.
- [10]. Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging*. 2019;50(6):1834–1842. <http://dx.doi.org/10.1002/jmri.26744>.
- [11]. Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: an accuracy and repeatability study. *Magn Reson Imaging*. 2019;63:235–243.
- [12]. Cao X, Ye H, Liao C, Li Q, He H, Zhong J. Fast 3D brain MR fingerprinting based on multi-axis spiral projection trajectory. *Magn Reson Med*. 2019;82(1):289–301.
- [13]. Ma D, Jiang Y, Chen Y, McGivney D, Mehta B, Gulani V, et al. Fast 3D magnetic resonance fingerprinting for a whole-brain coverage. *Magn Reson Med*. 2018;79(4):2190–2197.
- [14]. Liao C, Bilgic B, Manhard MK, Zhao B, Cao X, Zhong J, et al. 3D MR fingerprinting with accelerated stack-of-spirals and hybrid sliding-window and GRAPPA reconstruction. *Neuroimage*. 2017;162:13–22.
- [15]. Ye H, Ma D, Jiang Y, Cauley SF, Du Y, Wald LL, et al. Accelerating magnetic resonance fingerprinting (MRF) using t-blipped simultaneous multislice (SMS) acquisition. *Magn Reson Med*. 2016;75(5):2078–2085.
- [16]. Ryu KH, Baek HJ, Moon JI, Choi BH, Park SE, Ha JY, et al. Initial clinical experience of synthetic MRI as a routine neuroimaging protocol in daily practice: a single-center study. *J Neuroradiol*. 2020;47(2):151–160.
- [17]. Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, Naidich TP, DeLano MC, Melhem ER, et al. Synthetic MRI for Clinical Neuroimaging: Results of the Magnetic Resonance Image Compilation (MAGiC) Prospective, Multicenter, Multireader Trial. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2017;38(6):1103–1110.
- [18]. Blystad I, Warntjes JB, Smedby O, Landtblom AM, Lundberg P, Larsson EM. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. *Acta Radiol*. 2012;53(10):1158–1163.
- [19]. Cencini M, Buonincontri G, Biagi L, Gómez PA, Schulte RF, Tosetti M. Chasing true FLAIR: a three-component magnetic resonance fingerprinting approach to synthetic MRI. *Proceedings of the 27th Annual Meeting of ISMRM*. 2019:0816.
- [20]. Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Tachibana Y, Yokoyama K, Fujita S, et al. Improving the quality of synthetic FLAIR images with deep learning using a conditional generative adversarial network for pixel-by-pixel image translation. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2019;40(2):224–230.
- [21]. Fujita S, Hagiwara A, Otsuka Y, Hori M, Takei N, Hwang K-P, et al. Deep learning approach for generating MRA images from 3D quantitative synthetic MRI without additional scans. *Invest Radiol*. 2020. <http://dx.doi.org/10.1097/RLI.0000000000000628> [Online ahead of print].
- [22]. Virtue P, Tamir JJ, Doneva M, Yu SX, Lustig M. Learning Contrast Synthesis from MR Fingerprinting. *Proceedings of the 26th Annual Meeting of ISMRM*. 2018:0676.





Shohei Fujita^{a,b,*}
Akifumi Hagiwara^b
Shigeki Aoki^b
Osamu Abe^a

^a Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan

^b Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

* Corresponding author. Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, 7-3-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8655, Japan. E-mail address: shifujita-tky@umin.ac.jp (S. Fujita)

3D Quantitative Synthetic MRI-Derived Cortical Thickness and Subcortical Brain Volumes: Scan–Rescan Repeatability and Comparison With Conventional T₁-Weighted Images

Shohei Fujita, MD,¹  Akifumi Hagiwara, MD, PhD,^{1,2*}  Masaaki Hori, MD, PhD,¹ Marcel Warntjes, PhD,^{3,4} Koji Kamagata, MD, PhD,¹ Issei Fukunaga, PhD,¹ Masami Goto, PhD,⁶ Haruyama Takuya, BS,^{1,5} Kohei Takasu, BS,⁶ Christina Andica, MD,¹  Tomoko Maekawa, MD,^{1,2} Mariko Yoshida Takemura, MD, PhD,¹ Ryusuke Irie, MD,^{1,2} Akihiko Wada, MD, PhD,¹ Michimasa Suzuki, MD, PhD,¹ and Shigeki Aoki, MD, PhD¹ 

Background: Previous quantitative synthetic MRI of the brain has been solely performed in 2D.

Purpose: To evaluate the feasibility of the recently developed sequence 3D-QALAS for brain cortical thickness and volumetric analysis.

Study Type: Reproducibility/repeatability study.

Subjects: Twenty-one healthy volunteers (35.6 ± 13.8 years).

Field Strength/Sequence: 3D T₁-weighted fast spoiled gradient recalled echo (FSPGR) sequence was performed once, and 3D-QALAS sequence was performed twice with a 3T scanner.

Assessment: FreeSurfer and FIRST were used to measure cortical thickness and volume of subcortical structures, respectively. Agreement with FSPGR and scan–rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS.

Statistical Tests: Percent relative difference and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to assess reproducibility and scan–rescan repeatability of the 3D-QALAS sequence-derived measurements.

Results: Percent relative difference compared with FSPGR in cortical thickness of the whole cortex was 3.1%, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.65, and 74% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. For volumes of subcortical structures, the median percent relative differences were lower than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area, and all structures showed ICCs of substantial to almost perfect agreement. For the scan–rescan test, percent relative difference in cortical thickness of the whole cortex was 2.3%, and 97% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.73, and 80% showed substantial to almost perfect agreement. For volumes of subcortical structures, relative differences were less than 10% across all subcortical structures except for the accumbens area, and all structures showed ICCs of substantial to almost perfect agreement.

Data Conclusion: 3D-QALAS could be reliably used for measuring cortical thickness and subcortical volumes in most brain regions.

Level of Evidence: 3

Technical Efficacy: Stage 1

J. MAGN. RESON. IMAGING 2019.

View this article online at wileyonlinelibrary.com. DOI: 10.1002/jmri.26744

Received Sep 13, 2018, Accepted for publication Mar 26, 2019.

*Address reprint requests to: A.H., Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, 1-2-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.
E-mail: a-hagiwara@juntendo.ac.jp

From the ¹Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan; ²Department of Radiology, Graduate School of Medicine, University of Tokyo, Tokyo, Japan; ³SyntheticMR AB, Sweden; ⁴Center for Medical Imaging Science and Visualization (CMIV), Sweden; ⁵Department of Radiological Sciences, Graduate School of Human Health Sciences, Tokyo Metropolitan University, Tokyo, Japan; and ⁶School of Allied Health Sciences, Kitasato University, Kanagawa, Japan

Additional supporting information may be found in the online version of this article

This is an open access article under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited and is not used for commercial purposes.

TISSUE RELAXOMETRY can provide quantitative values for the evaluation of diseases,¹ development,² and aging,³ as opposed to arbitrary signal intensities of conventional magnetic resonance imaging (MRI) such as T_1 -weighted, T_2 -weighted, and FLAIR images. However, its use in human brain imaging has mostly been limited to research applications because of additional lengthy scan times. Recently, quantitative synthetic MRI, enabling simultaneous quantification of T_1 and T_2 relaxation times and proton density (PD) with high reliability,⁴ has been proposed for whole brain coverage.^{5,6} The technique also allows for the creation of any contrast-weighted image that is used routinely in clinical settings,⁷ rendering its clinical application highly feasible. Quantitative synthetic MRI has been applied to a variety of diseases, such as multiple sclerosis,^{8,9} meningitis,¹⁰ and brain infarctions,¹¹ with promising results. The original sequence used for quantitative synthetic MRI was based on a multislice 2D acquisition, providing a relatively low resolution in the slice direction in comparison to conventional 3D T_1 -weighted acquisitions. Recently, however, 3D-QALAS (3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with T_2 preparation pulse) has been developed for simultaneous quantification of T_1 and T_2 in cardiac imaging, showing high accuracy and precision in the heart and phantoms with various tissue properties.^{12,13}

As opposed to relaxometry, volumetric analysis of the brain has already been widely performed in clinical settings, such as for the evaluation of patients with neurodegenerative¹⁴ and demyelinating disorders.¹⁵ Additionally, regional volumetric analysis has been extensively performed in research settings. Changes in cortical thickness and subcortical volumes are related to aging^{16–18} and in a wide variety of neurological disorders.^{14,16,19} Taken together, differences in regional cortical thickness and subcortical volume may indicate the state of neurological health, and their accurate measurements may lead to a better understanding of patients' conditions.

Here, we propose application of the 3D-QALAS sequence for simultaneous acquisition of relaxometry parameters as well as for obtaining volumetric information in high-resolution 3D. Therefore, the purpose of this study was to show the validity of volumetric information acquired with 3D-QALAS by 1) evaluating the reproducibility of 3D-QALAS sequence-derived volumetric brain measurements using conventional T_1 -weighted imaging-derived measurements as reference standards, and 2) evaluating the repeatability of 3D-QALAS sequence-derived measurements by scan–rescan tests, on healthy subjects.

Materials and Methods

Subjects

This study was approved by our Institutional Review Board and written informed consent was acquired from all participants. Twenty-one healthy volunteers were included in this study (14 women and 7 men; mean age, 35.6 ± 13.8 years). None of the participants had a history of a major medical condition including neurological or psychiatric disorders. Two

radiologists (S.F. and A.H.) performed a blind examination on all volunteer exams and confirmed that all had normal structural MRI results.

Image Acquisition

All participants were scanned with a 3T scanner (Discovery 750w; GE Healthcare, Milwaukee, WI) with a 12-channel head coil. A 3D T_1 -weighted fast spoiled gradient recalled echo (FSPGR) sequence was performed once, and the 3D-QALAS sequence was performed twice (to test scan–rescan) in the same session on all the participants. Between scan–rescan of the 3D-QALAS sequence, the subjects were taken out of the MRI room and repositioned on the scanner. The scan parameters of FSPGR were as follows: sagittal acquisition; repetition time / echo time / inversion time (TR/TE/TI), 7.7/3.1/400 msec; field of view (FOV), 256×256 mm; matrix size, 256×256 ; section thickness, 1.0 mm; flip angle, 11° ; receiver bandwidth, 244.1 Hz/pixel; averages, 1; acquisition time, 5 min 45 sec. 3D-QALAS is based on a multiacquisition 3D gradient echo, with five acquisitions equally spaced in time, interleaved with a T_2 preparation pulse and an inversion pulse. Briefly, T_1 fitting was performed on four acquisitions after the inversion pulse, and T_2 fitting was performed on extrapolation of the signal intensity straddling the T_2 prep pulse. Instead of a cardiac trigger, an internal trigger started each of the five acquisitions every 900 msec, making the total cycle time 4.5 sec. Further details of the 3D-QALAS sequence and its postprocessing are available in a previous study.¹² The scan parameters of 3D-QALAS were as follows: axial acquisition; TR/TE/TI, 8.6/3.5/100 msec; FOV, 256×256 ; matrix size, 256×256 ; section thickness, 1.0 mm; flip angle, 5° ; receiver bandwidth, 97.7 Hz/pixel; averages, 1; acquisition time, 11 min 41 sec. We set the spatial resolution of the FSPGR imaging, standard reference in this study, as 1.0 mm isotropic, since the Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI)²⁰ study recommended the usage of 1.0 mm isotropic data at 3T. All 3D-QALAS and FSPGR images were visually examined for artifacts such as ringing, blurring, and ghosting on site upon image acquisition. Images exhibiting these common artifacts were excluded from this study and subjects with such artifacts were rescanned.

Image Postprocessing

Images obtained from the 3D-QALAS sequence were processed on a prototype version 0.45.5 of the SyMRI software (SyntheticMR, Linköping, Sweden) to synthesize 3D synthetic T_1 -weighted images. TR and TE were virtually set to the default values of 500 msec and 10 msec, respectively. These 3D synthetic T_1 -weighted images and FSPGR images were used for subsequent analyses. Noncommercial automatic brain parcellation programs, described below, were used to measure cortical thickness and the volume of subcortical structures on the basis of 3D T_1 -weighted images for each subject.

MEASUREMENT OF CORTICAL THICKNESS AND VOLUME.

The pipeline of FreeSurfer (v. 5.3.0, <http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu>) was used to obtain cortical thickness and volume for each sequence. FreeSurfer utilizes affine transformations and combines information about voxel intensity relative to a probability distribution for tissue classes with information about the spatial relationship of the voxel to the location of neighboring structures obtained from a manually labeled atlas.^{21,22} The Desikan-Killiany Atlas, consisting of 34 regions per hemisphere,

was used to measure average cortical thickness and volume in each area.¹⁸ Further details of FreeSurfer are available in previous articles,^{21,22} and in the documentation provided by the developers (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). The default analysis settings were used in running the “recon-all” command. Bilateral regional values were averaged for further analysis. Previous research has shown that brain mask cleaning was the only type of manual intervention that improved FreeSurfer-derived results.²³ Therefore, manual brain mask assessment was performed in this study. For each subject, the brain mask was visually assessed on axial, sagittal, and coronal images. Brain masks excluding brain tissue (overcropping) were manually corrected using the Freeview application. A brain mask including extracerebral tissue, such as orbit (undercropping), was not corrected because it still allowed accurate surface demarcation.

VOLUMETRY OF SUBCORTICAL STRUCTURES. Due to high variability in the spatial location and extent of subcortical gray matter segmentations produced by FreeSurfer,²¹ the volumes of subcortical gray matter structures were obtained using the pipeline of FMRIB Integrated Registration and Segmentation Tool (FIRST, <http://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/FIRST>) implemented in the FMRIB Software Library v. 5.0.9.²⁴ The volumes of subcortical white matter structures were obtained based on FreeSurfer using the Desikan-Killiany Atlas. Volumes of subcortical structures were measured for each sequence. All segmentation results performed on FreeSurfer and FIRST were visually screened for gross errors.

Statistical Analysis

All statistical analyses were performed with R program v. 3.3.0 (R Core Team [2016]. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. URL <https://www.R-project.org/>). Agreement to measurements obtained from FSPGR and scan-rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS. Percent relative difference and intraclass correlation coefficient (ICC) were used to assess reproducibility and repeatability of the 3D-QALAS sequence-derived measurements. Within-subject coefficient of variation (wCV) was also used in assessing repeatability. ICC is a measure of within-subject relative to between-subject variability. The ICC estimates of agreement were categorized as the following: slight (0.01–0.20), fair (0.21–0.40), moderate (0.41–0.60), substantial (0.61–0.80), and almost perfect agreement (0.81–1.0).²⁵ Percent relative difference was calculated

by dividing the absolute difference by the mean of two measurements, defined as follows:

$$\text{percent relative difference} = \frac{2|X - Y|}{X + Y} \times 100$$

where X and Y are the measured values. The wCV was defined as follows:

$$\text{wCV} = \frac{\sigma_w}{\mu} \times 100$$

where σ_w is the within-subject standard deviation and μ is the overall mean of the measured values.

Results

Representative FreeSurfer and FIRST outputs from 3D-QALAS sequence-derived T₁-weighted images are shown in Fig. 1.

Measurement of Cortical Thickness

REPRODUCIBILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED CORTICAL THICKNESS AND VOLUME: COMPARISON WITH CONVENTIONAL FSPGR. Figure 2 shows a histogram of 3D-QALAS and FSPGR sequence-derived cortical thickness estimated using FreeSurfer across all regions in the Desikan-Killiany Atlas in all subjects. The range of the cortical thicknesses in this study was consistent with previous studies, reporting cortical thickness ranging from 1–4.5 mm (both of postmortem and FreeSurfer-based findings).^{18,23,26} In Fig. 3a, regional percent relative differences between 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical thicknesses are overlaid on an inflated brain. Figure 3b shows the boxplots for percent relative differences. Percent relative difference of the whole cortex was 3.1%, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. Cortical thickness of the temporal pole, inferior temporal, pericalcarine, fusiform, and entorhinal cortex showed relatively low agreement. Table 1 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.65, and 74% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Cortical thickness of the temporal pole, entorhinal, lateral orbitofrontal, pars orbitalis, inferior temporal, pericalcarine, and the fusiform cortex showed particularly low

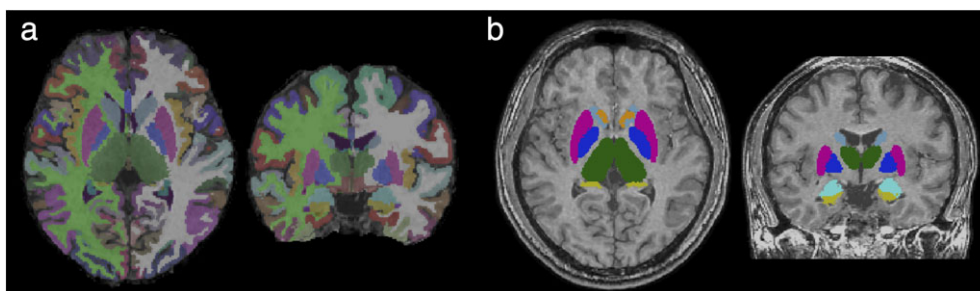


FIGURE 1: Representative labels created from automated parcellation of brain regions using (a) FreeSurfer and (b) FIRST. Results of segmentation are overlaid on synthetic T₁-weighted images.

ICC. Supplementary Table 1 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived cortical volume. The mean ICC across all regions was 86%, and 97% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Cortical thickness of the temporal pole showed particularly low ICC.

SCAN-RESCAN REPEATABILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED CORTICAL THICKNESS AND VOLUME. In Fig. 4a, regional percent relative differences between scan and rescan of 3D-QALAS-derived cortical thicknesses are overlaid on an inflated brain. Figure 4b shows the boxplots for percent relative differences. Relative percent difference in thickness of the whole cortex was 2.3%, and 97% of the regional cortical thickness showed less than 10% relative difference. Cortical thickness of the temporal pole showed relatively low agreement. Table 1 shows ICCs and wCV for scan-rescan cortical thickness. The mean ICC across all regions was 0.73, and 80% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Temporal pole, entorhinal, pars orbitalis, inferior temporal, and the orbitofrontal cortical thickness showed particularly low ICC and/or wCV. Supplementary Table 1 shows ICCs and wCV for scan-rescan cortical volume. The mean ICC across all regions was 87%, and 94% of the structures showed substantial to almost perfect agreement. Temporal pole and entorhinal cortical volumes showed particularly low ICC and wCV. The 3D-QALAS sequence-derived cortical volume of each region is listed in Supplementary Table 2.

Volumetry of Subcortical Structures

REPRODUCIBILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED SUBCORTICAL STRUCTURAL VOLUMES: COMPARISON WITH CONVENTIONAL FSPGR. Figure 5a shows the percent relative differences between 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements in subcortical gray matter structural volumes. The median percent relative differences were lower than 10% across

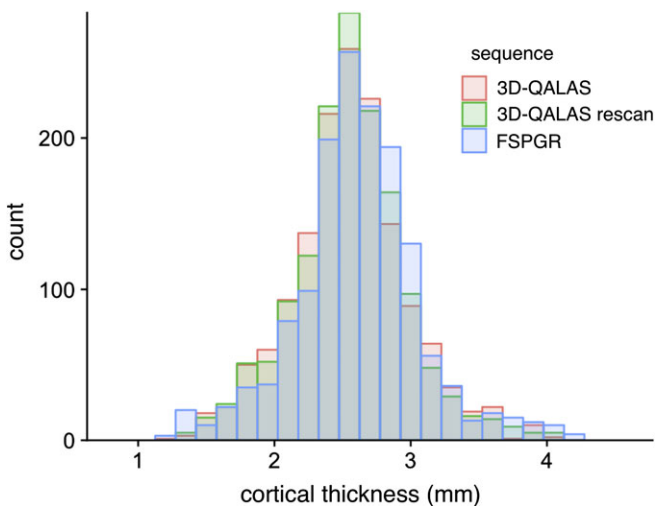


FIGURE 2: Histograms of cortical thicknesses derived from 3D-QALAS scan-rescan and FSPGR in all subjects measured using FreeSurfer.

all subcortical structures, except for the accumbens area. ICC for 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements are shown in Table 2. All structures showed substantial or almost perfect agreement. Supplementary Table 3 shows the ICCs for 3D-QALAS and FSPGR-derived white matter volume. All structures except subcortical white matter of the temporal pole showed substantial or almost perfect agreement.

SCAN-RESCAN REPEATABILITY OF 3D-QALAS SEQUENCE-DERIVED SUBCORTICAL STRUCTURAL VOLUMES. Figure 5b shows the percent relative difference between scan and rescan of 3D-QALAS-derived measurements in subcortical gray matter structural volumes. Percent relative differences were less than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area. ICC and wCV for 3D-QALAS and FSPGR-derived measurements are shown in Table 2. All structures showed substantial to almost perfect agreement. The wCVs were lower than 10% across all subcortical structures, except for the accumbens area. Supplementary Table 3 shows the ICCs and wCV for scan-rescan white matter volume. All structures except subcortical white matter of entorhinal and frontal pole showed substantial or almost perfect agreement. The 3D-QALAS sequence-derived volume of each subcortical structure is listed in Supplementary Table 4.

Discussion

In this study, 3D synthetic T_1 -weighted images showed good agreement with the FSPGR 1.0 mm isotropic images in measuring regional cortical thickness and subcortical volumes in most of the brain regions. High repeatability of the 3D synthetic MRI-derived brain measurements was demonstrated in the scan-rescan test.

The 3D isotropic acquisition of 3D-QALAS allows high resolution multiplanar reconstruction, without additional scans from different directions. This capability not only provides the advantage in visual assessment and delineation of lesions, but also enables to accurately segment regional structures. With the quantification of T_1 , T_2 , and PD in these regional structures, 3D-QALAS may enable detecting and describing changes within regional structures, which could be obscured when averaging values over gross anatomic regions. Hence, 3D-QALAS has a potential to provide thorough and comprehensive characterization of brain lesions as well as the entire brain.

Cortical thickness derived from 3D synthetic T_1 -weighted and FSPGR images showed a percent relative difference of 3.1% in the whole cortex, and 89% of the regional areas showed less than 10% relative difference in cortical thickness. Although high agreements were shown in the majority of the brain regions, low agreements were found in cortical thickness of temporal pole, inferior temporal, pericalcarine, and fusiform, as shown by their median percent relative differences of more than 10%. This observation is consistent with previous studies using FreeSurfer that reported a negative relationship between cortical volume/surface

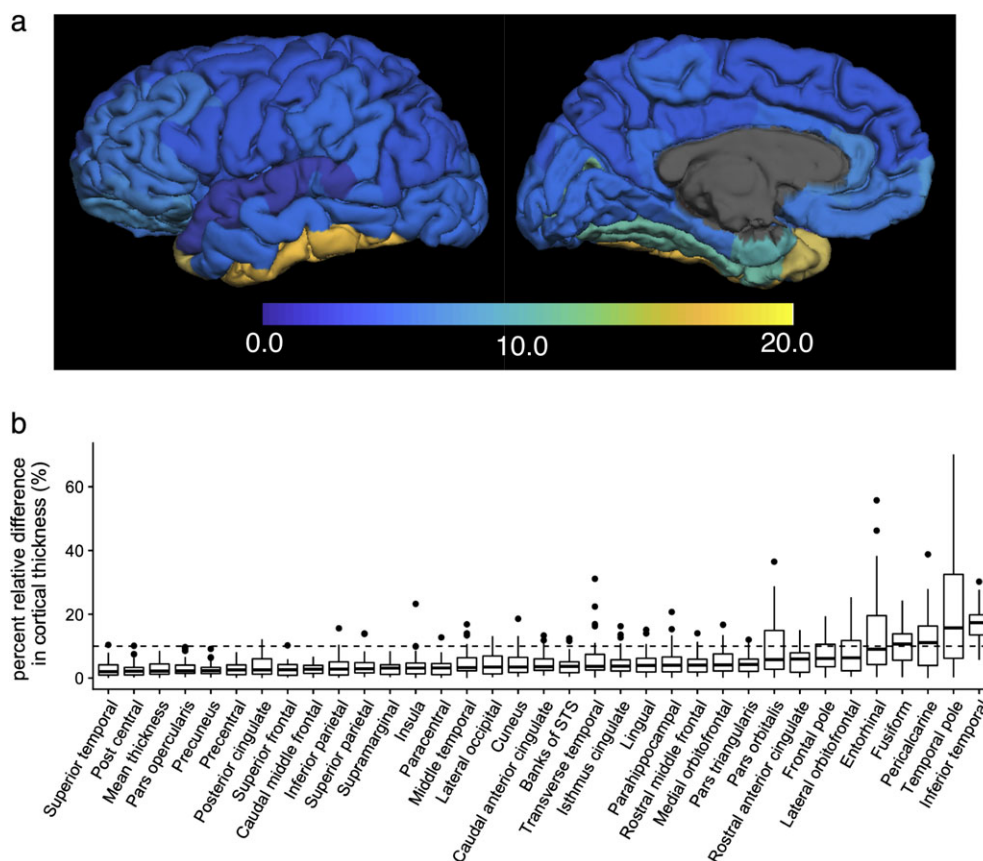


FIGURE 3: Percent relative difference in cortical thickness for 3D-QALAS and FSPGR measured using FreeSurfer. Regional percent relative difference is overlaid on an inflated brain surface (a). Median values and interquartile ranges are shown in boxplots (b). Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

area and relative error of measured cortical thickness,^{23,27} which can explain low agreement in the small structures in the current study. It has also been reported that the boundaries of the temporal pole and occipital lobe were not defined precisely using FreeSurfer,²⁸ which may explain the low agreement in thickness of the temporal pole and pericalcarine.

Another possibility of the low agreements in lower parts of the brain structure is the effects of B_0 inhomogeneities due to susceptibility differences between bone and air, which could cause fitting errors upon quantifying T_1 , T_2 , and PD, and affect the subsequent synthetic T_1 -weighted images.²⁹

The cortical thickness derived from scan–rescan of 3D synthetic T_1 -weighted images showed less than a 10% relative percent difference across all regions except the thickness of the temporal pole. A previous study that included a large collection of cortical thickness data based on scan–rescan of conventional 3D magnetization prepared rapid acquisition with gradient echo (MPRAGE) images showed overall percent relative differences of 2.5–2.8% using FreeSurfer.²⁷ The median percent relative differences of 3D synthetic T_1 -weighted image-derived cortical thickness in our study was 2.9%, which is comparable to the repeatability achieved when using conventional 3D T_1 -weighted images.

Subcortical volumes derived from 3D synthetic T_1 -weighted and FSPGR images showed a percent relative difference lower than 10% across all structures except the nucleus accumbens, and the scan–rescan test of 3D synthetic T_1 -weighted images showed a percent relative difference lower than 10% across all subcortical structures. Segmentation of the accumbens and amygdala showed relatively low agreement both in scan–rescan and comparison with FSPGR in this study, which is consistent with previous studies reporting that segmentation of these area was generally unreliable compared with other subcortical regions.^{30,31} One factor that may have contributed to this lower reliability in measurements is that they are the smallest subcortical structures. Morey et al³¹ reported that the percent relative difference of the accumbens and amygdala volumes, calculated from scan–rescan of 3D T_1 -weighted images with 1.0 mm isotropic voxel based on FIRST analysis, were both higher than 10%. Taken together, 3D synthetic T_1 -weighted imaging-based subcortical volume measurement can be assumed to be as reliable as conventional 3D T_1 -weighted imaging-based measurement.

Although the in-plane resolution of 1.0 mm used in this study is low compared with that of commonly used 2D sequences, high spatial resolution in the slice-select direction enables reliable detection and reproducible measurements

TABLE 1. Intraclass Correlation Coefficients and Within-Subject Coefficients of Variation Between 3D-QALAS and FSPGR, and Scan-Rescan of 3D-QALAS for Cortical Thicknesses Measured Using FreeSurfer

Measurement	FSPGR	Rescan	ICC
	ICC	wCV (%)	
Thickness			
Mean thickness	0.79	2.1	0.81
Caudal anterior cingulate	0.75	3.9	0.73
Caudal middle frontal	0.84	2.3	0.86
Cuneus	0.63	3.5	0.75
Entorhinal	0.28	9.4	0.50
Frontal pole	0.65	8.0	0.59
Fusiform	0.44	3.2	0.68
Inferior parietal	0.73	3.0	0.79
Inferior temporal	0.47	5.0	0.36
Insula	0.66	3.9	0.65
Isthmus cingulate	0.79	3.9	0.83
Lateral occipital	0.61	2.8	0.78
Lateral orbitofrontal	0.38	6.1	0.52
Lingual	0.62	3.0	0.72
Medial orbitofrontal	0.51	4.9	0.58
Middle temporal	0.75	4.1	0.66
Parahippocampal	0.86	3.4	0.90
Paracentral	0.77	3.8	0.75
Pars opercularis	0.79	2.2	0.87
Pars orbitalis	0.38	9.7	0.43
Pars triangularis	0.76	3.5	0.80
Pericalcarine	0.49	5.5	0.68
Postcentral	0.87	2.5	0.86
Posterior cingulate	0.71	3.1	0.81
Precentral	0.70	2.3	0.77
Precuneus	0.78	1.7	0.91
Rosterior anterior cingulate	0.63	4.8	0.69
Rostral middle frontal	0.55	3.1	0.75
Superior frontal	0.80	1.9	0.87
Superior parietal	0.78	1.9	0.90
Superior temporal	0.80	2.9	0.78
Supramarginal	0.84	2.8	0.81
Temporal pole	0.00	12.3	0.48
Transverse temporal	0.62	5.0	0.70

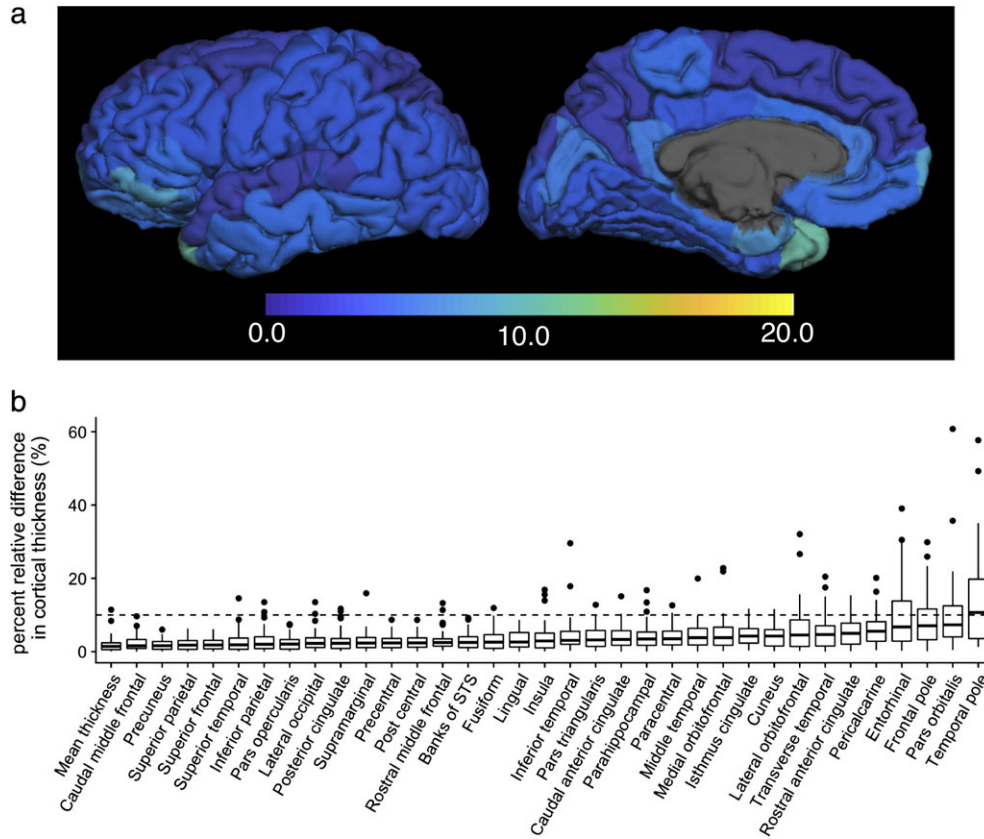


FIGURE 4: Percent relative difference in cortical thickness for 3D-QALAS scan-rescan, measured using FreeSurfer. Regional percent relative difference is overlaid on an inflated brain surface (a). Median values and interquartile ranges are shown in boxplots (b). Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

among various slice positions and alignments. In fact, previous studies have shown that 3D imaging could be superior in detecting multiple sclerosis lesions and brain metastases than 2D imaging, even with lower in-plane resolutions.^{32,33}

We used T_1 -weighted images only with fixed TR and TE for segmentation in this study. Using multichannel inputs (eg, T_1 , T_2 , and PD maps), obtained from a single 3D-QALAS sequence scan, could improve the accuracy of current segmentation algorithms that rely heavily on T_1 -weighted image contrasts,

without elongating scanning times. Furthermore, even with only T_1 -weighting, combining T_1 -weighted images with different parameters might improve the overall segmentation, since T_1 -weighted images with fixed TR and TE may not be optimal for all brain structures. An additional advantage of synthetic MRI based on relaxation parameters is that the effects of B_1 inhomogeneities and coil sensitivity profiles on the T_1 -weighted images are removed.³⁴ This is expected to provide a more stable result in volumetric analysis.

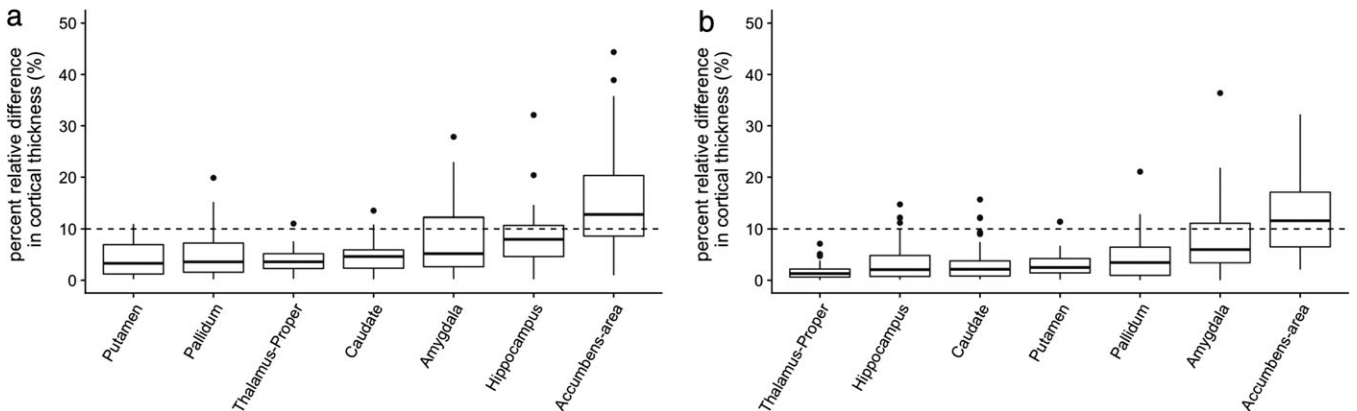


FIGURE 5: Percent relative difference of subcortical volumes measured using FIRST. (a) and (b) show comparisons between 3D-QALAS and FSPGR, and scan-rescan of 3D-QALAS, respectively. Whiskers are set at minimum and maximum, and the horizontal line marks the median. Boxes indicate the interquartile range (25–75%). Dots at the end of the boxplot represent outliers.

TABLE 2. Intraclass Correlation Coefficients and Within-Subject Coefficients of Variation Between 3D-QALAS and FSPGR, and Scan–Rescan of 3D-QALAS for Subcortical Volumes Measured Using FIRST

Measurement	FSPGR	Rescan	ICC
	ICC	wCV (%)	
Volume			
Putamen	0.86	2.9	0.91
Caudate nucleus	0.89	3.3	0.89
Nucleus accumbens	0.82	13.3	0.80
Globus pallidus	0.86	4.5	0.87
Hippocampus	0.84	3.5	0.91
Amygdala	0.66	7.6	0.72
Thalamus	0.91	1.5	0.96

Absolute quantification of tissue properties using relaxometry has been previously reported to be useful for the characterization of disease, assessment of disease activity, and monitoring of treatment.^{35,36} With accurate volumetric segmentation, 3D synthetic MRI could provide quantitative values of each brain substructure based on a single scan, which could allow for a more quantitative understanding of the brain.

The current study has several limitations. First, we only used a single 3T scanner, hence our results cannot be generalized to scanners with different field strengths. Previous studies have revealed certain biases between 1.5T and 3T for cortical thickness analysis and brain volumetry performed on FreeSurfer using 3D T₁-weighted images.^{37,38} Further research is needed to determine whether cortical thickness analysis and subcortical brain volumetry based on 3D-QALAS differ between different field strengths. Second, we used FSPGR as a standard reference, not with ground truth postmortem values. Although the ground truth for cortical thickness and subcortical volumes were not available, our results showed agreement with previous studies that compared FreeSurfer-derived measurements with postmortem values. Third, the scanning time in this study was relatively long for a routine clinical scan, making it difficult to use in clinical settings. Combining techniques such as compressed sensing³⁹ and multiband imaging⁴⁰ may further reduce scan times to a clinically applicable level. Fourth, only healthy volunteers were enrolled in this study. Although our goal in this study was not to compare patients and volunteers, future studies focusing on patients using 3D-QALAS are desired.

In conclusion, the current study may support the use of 3D quantitative synthetic MRI for reliably measuring cortical thickness and subcortical volumes in human brain, with the exceptions

of the nucleus accumbens, and thickness of temporal pole, entorhinal, inferior temporal, pericalcarine, and the fusiform.

Acknowledgment

Contract grant sponsor: Program for Brain Mapping by Integrated Neurotechnologies for Disease Studies (Brain/MINDS) from Japan Agency for Medical Research and Development, AMED; Contract grant sponsor: IMPACT Program of Council for Science, Technology and Innovation (Cabinet Office, Government of Japan); Contract grant sponsor: JSPS KAKENHI; Contract grant numbers: 16K10327, 19K17150, 19K17177, JP16H06280; Contract grant sponsor: Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas, Resource and technical support platforms for promoting research “Advanced Bioimaging Support.”

Conflict of Interest

Marcel Warntjes is currently employed part-time at SyntheticMR and has stock in SyntheticMR.

References

- Bottomley PA, Hardy CJ, Argersinger RE, Allen-Moore G. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: Are T1 and T2 diagnostic? *Med Phys* 1987;14:1–37.
- Lee SM, Choi YH, You SK, et al. Age-related changes in tissue value properties in children: simultaneous quantification of relaxation times and proton density using synthetic magnetic resonance imaging. *Invest Radiol* 2018;53:236–245.
- Kumar R, Delshad S, Woo MA, Macey PM, Harper RM. Age-related regional brain T2-relaxation changes in healthy adults. *J Magn Reson Imaging* 2012;35:300–308.
- Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, et al. Linearity, bias, intra-scanner repeatability, and inter-scanner reproducibility of quantitative multi-echo sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3T: A validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol* 2019;54:39–47.
- Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: Optimization for clinical usage. *Magn Reson Med* 2008;60:320–329.
- Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, et al. SyMRI of the brain: Rapid quantification of relaxation rates and proton density, with synthetic MRI, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol* 2017;52:647–657.
- Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, et al. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: Results of the Magnetic Resonance Image Compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:1103–1110.
- Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Synthetic MRI in the detection of multiple sclerosis plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:257–263.
- Granberg T, Uppman M, Hashim F, et al. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: A diagnostic and volumetric validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37:1023–1029.
- Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, et al. Synthetic MR imaging in the diagnosis of bacterial meningitis. *Magn Reson Med Sci* 2017;16:91–92.
- Wallaert L, Hagiwara A, Andica C, et al. The advantage of synthetic MRI for the visualization of anterior temporal pole lesions on double inversion recovery (DIR), phase-sensitive inversion recovery (PSIR), and myelin images in a patient with CADASIL. *Magn Reson Med Sci* 2018;17:275–276.

12. Kvernby S, Warntjes MJ, Haraldsson H, Carlhall CJ, Engvall J, Ebberts T. Simultaneous three-dimensional myocardial T1 and T2 mapping in one breath hold with 3D-QALAS. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:102.
13. Kvernby S, Warntjes M, Engvall J, Carlhall CJ, Ebberts T. Clinical feasibility of 3D-QALAS — Single breath-hold 3D myocardial T1- and T2-mapping. *Magn Reson Imaging* 2017;38:13–20.
14. Scahill RI, Schott JM, Stevens JM, Rossor MN, Fox NC. Mapping the evolution of regional atrophy in Alzheimer's disease: Unbiased analysis of fluid-registered serial MRI. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:4703–4707.
15. Sinnecker T, Granziera C, Wuerfel J, Schlaeger R. Future brain and spinal cord volumetric imaging in the clinic for monitoring treatment response in MS. *Curr Treat Options Neurol* 2018;20:17.
16. Fotenos AF, Snyder AZ, Girton LE, Morris JC, Buckner RL. Normative estimates of cross-sectional and longitudinal brain volume decline in aging and AD. *Neurology* 2005;64:1032–1039.
17. Resnick SM, Pham DL, Kraut MA, Zonderman AB, Davatzikos C. Longitudinal magnetic resonance imaging studies of older adults: A shrinking brain. *J Neurosci* 2003;23:3295–3301.
18. Desikan RS, Segonne F, Fischl B, et al. An automated labeling system for subdividing the human cerebral cortex on MRI scans into gyral based regions of interest. *Neuroimage* 2006;31:968–980.
19. Konarski JZ, McIntyre RS, Kennedy SH, Rafi-Tari S, Soczynska JK, Ketter TA. Volumetric neuroimaging investigations in mood disorders: Bipolar disorder versus major depressive disorder. *Bipolar Disord* 2008;10:1–37.
20. Jack CR Jr, Bernstein MA, Fox NC, et al. The Alzheimer's Disease Neuroimaging Initiative (ADNI): MRI methods. *J Magn Reson Imaging* 2008;27:685–691.
21. Dale AM, Fischl B, Sereno MI. Cortical surface-based analysis. I. Segmentation and surface reconstruction. *Neuroimage* 1999;9:179–194.
22. Fischl B. *FreeSurfer*. *Neuroimage* 2012;62:774–781.
23. Iscan Z, Jin TB, Kendrick A, et al. Test-retest reliability of *FreeSurfer* measurements within and between sites: Effects of visual approval process. *Hum Brain Mapp* 2015;36:3472–3485.
24. Patenaude B, Smith SM, Kennedy DN, Jenkinson M. A Bayesian model of shape and appearance for subcortical brain segmentation. *Neuroimage* 2011;56:907–922.
25. Landis JR, Koch GG. The measurement of observer agreement for categorical data. *Biometrics* 1977;33:159–174.
26. Salat DH, Lee SY, van der Kouwe AJ, Greve DN, Fischl B, Rosas HD. Age-associated alterations in cortical gray and white matter signal intensity and gray to white matter contrast. *Neuroimage* 2009;48:21–28.
27. Tustison NJ, Cook PA, Klein A, et al. Large-scale evaluation of ANTs and *FreeSurfer* cortical thickness measurements. *Neuroimage* 2014;99:166–179.
28. Destrieux C, Fischl B, Dale A, Halgren E. Automatic parcellation of human cortical gyri and sulci using standard anatomical nomenclature. *Neuroimage* 2010;53:1–15.
29. Huang H, Ceritoglu C, Li X, et al. Correction of B0 susceptibility induced distortion in diffusion-weighted images using large-deformation diffeomorphic metric mapping. *Magn Reson Imaging* 2008;26:1294–1302.
30. Nugent AC, Luckenbaugh DA, Wood SE, Bogers W, Zarate CA Jr, Drevets WC. Automated subcortical segmentation using FIRST: Test-retest reliability, interscanner reliability, and comparison to manual segmentation. *Hum Brain Mapp* 2013;34:2313–2329.
31. Morey RA, Selgrade ES, Wagner HR 2nd, Huettel SA, Wang L, McCarthy G. Scan-rescan reliability of subcortical brain volumes derived from automated segmentation. *Hum Brain Mapp* 2010;31:1751–1762.
32. Tan IL, van Schijndel RA, Pouwels PJ, Ader HJ, Barkhof F. Serial isotropic three-dimensional fast FLAIR imaging: Using image registration and subtraction to reveal active multiple sclerosis lesions. *AJR Am J Roentgenol* 2002;179:777–782.
33. Takeda T, Takeda A, Nagaoka T, et al. Gadolinium-enhanced three-dimensional magnetization-prepared rapid gradient-echo (3D MP-RAGE) imaging is superior to spin-echo imaging in delineating brain metastases. *Acta Radiol* 2008;49:1167–1173.
34. Warntjes JB, Dahlqvist O, Lundberg P. Novel method for rapid, simultaneous T1, T2*, and proton density quantification. *Magn Reson Med* 2007;57:528–537.
35. West J, Aalto A, Tisell A, et al. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. *PLoS One* 2014;9:e95161.
36. Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, et al. Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis: A feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38:237–242.
37. Pfefferbaum A, Rohlfing T, Rosenbloom MJ, Sullivan EV. Combining atlas-based parcellation of regional brain data acquired across scanners at 1.5 T and 3.0 T field strengths. *Neuroimage* 2012;60:940–951.
38. Han X, Jovicich J, Salat D, et al. Reliability of MRI-derived measurements of human cerebral cortical thickness: The effects of field strength, scanner upgrade and manufacturer. *Neuroimage* 2006;32:180–194.
39. Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: The application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007;58:1182–1195.
40. Feinberg DA, Moeller S, Smith SM, et al. Multiplexed echo planar imaging for sub-second whole brain fMRI and fast diffusion imaging. *PLoS One* 2010;5:e15710.



Original contribution

Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study



Shohei Fujita^{a,b}, Akifumi Hagiwara^{a,*}, Masaaki Hori^c, Marcel Warntjes^{d,e}, Koji Kamagata^a, Issei Fukunaga^a, Christina Andica^a, Tomoko Maekawa^{a,b}, Ryusuke Irie^{a,b}, Mariko Yoshida Takemura^a, Kanako Kunishima Kumamaru^a, Akihiko Wada^a, Michimasa Suzuki^a, Yutaka Ozaki^a, Osamu Abe^b, Shigeki Aoki^a

^a Department of Radiology, Juntendo University Hospital, Tokyo, Japan

^b Department of Radiology, Graduate School of Medicine, The University of Tokyo, Tokyo, Japan

^c Department of Radiology, Toho University Omori Medical Center, Tokyo, Japan

^d SyntheticMR AB, Sweden

^e Center for Medical Imaging Science and Visualization (CMIV), Sweden

ARTICLE INFO

Keywords:

Myelin
Proton density
Quantitative magnetic resonance imaging
Relaxation time
Relaxometry
Synthetic magnetic resonance imaging

ABSTRACT

Background: Previous methods for the quantification of brain tissue properties by magnetic resonance imaging were mainly based on two-dimensional acquisitions and were thus limited to a relatively low resolution in the slice direction compared to three-dimensional (3D) acquisitions. The 3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with a T2 preparation pulse (3D-QALAS) sequence may allow for simultaneous acquisition of relaxometry parameters in high spatial resolution.

Purpose: To evaluate bias, linearity, and day-to-day repeatability of relaxometry parameters, as well as tissue fraction maps, acquired with 3D-QALAS.

Materials and methods: Scan-rescan test of the 3D-QALAS sequence was performed on a 1.5-T scanner with the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National Institute of Standards and Technology system phantom and 10 healthy volunteers (7 male, 3 female; mean age, 23.2 ± 3.6 years). Simple linear regression analysis, Bland-Altman plots, and intrasubject coefficients of variation (CV) were used to assess the reliability of 3D-QALAS sequence-derived parameters. The T1, T2, proton density (PD), and myelin volume fraction (MVF) of *in vivo* brain regions were compared with values obtained using the multidynamic multi-echo sequence.

Results: In the phantom study, the T1, T2, and PD values measured by 3D-QALAS showed strong linearity with the reference values ($R^2 = 0.998, 0.998, \text{ and } 0.960$ for T1, T2, and PD, respectively) and high repeatability (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9% for T1, T2, and PD, respectively). The T1, T2, PD, and MVF values of *in vivo* brain regions obtained with 3D-QALAS were highly consistent within subjects, with mean intrasubject CVs of 0.5%, 0.5%, 0.4%, and 1.6% for the T1, T2, PD, and MVF values, respectively.

Conclusion: 3D-QALAS enables reliable measurement of T1, T2, PD, and MVF values of the whole brain in high spatial resolution across a clinically-relevant dynamic range.

1. Introduction

Quantification of brain tissue properties using magnetic resonance imaging (MRI) has been widely used for the assessment of normal development [1,2], aging [3–5], and diseases [6–9]. Quantitative MRI

approaches allow for more objective, repeatable, and reliable evaluation of the tissue than does conventional MRI, which only allows for assessment based on the arbitrary signal contrast between tissues. Despite their potential benefits, quantitative MR techniques, such as obtaining T1, T2, and proton density (PD) values of tissue, are not

Abbreviations: BPV, Brain parenchymal volume; CSF, Cerebrospinal fluid; CV, Coefficient of variation; GM, Gray matter; ICC, Intraclass correlation coefficient; LOA, Limits of agreement; MDME, Multidynamic multi-echo; MRI, Magnetic resonance imaging; MVF, Myelin volume fraction; NoN, Other intracranial material; PD, Proton density; SD, Standard deviation; VOI, Volume of interest; WM, White matter

* Corresponding author at: Department of Radiology, Juntendo University School of Medicine, 1-2-1, Hongo, Bunkyo-ku, Tokyo 113-8421, Japan.

E-mail address: a-hagiwara@juntendo.ac.jp (A. Hagiwara).

<https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.08.031>

Received 9 June 2019; Received in revised form 19 August 2019; Accepted 19 August 2019

0730-725X/ © 2019 The Authors. Published by Elsevier Inc. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

performed in routine clinical examination, likely due to the low resolution of conventional mapping methods.

Several quantitative multiparametric approaches have been proposed to obtain high spatial resolution maps of the brain [10–13]. One such method uses a multidynamic multi-echo (MDME) sequence, which enables simultaneous tissue relaxometry of T1 and T2 relaxation times and PD, providing quantitative maps that are inherently aligned [10,14–17]. Myelin volume fraction (MVF) in a voxel can also be estimated, based on the acquired T1, T2, and PD values, assuming four compartments in brain tissues [18,19]. The MDME sequence has been used for evaluation in various brain diseases, such as multiple sclerosis [20,21], brain infarctions [22], and meningitis [23].

The MDME sequence used for quantitative synthetic MRI was based on a multi-slice 2D acquisition, which provided a relatively low resolution in the slice direction compared with 3D acquisitions. Recently, 3D-quantification using an interleaved Look-Locker acquisition sequence with a T2 preparation pulse (3D-QALAS) sequence has been developed for simultaneous quantification of T1 and T2 in cardiac imaging and showed high accuracy and precision in the heart as well as in phantoms with various tissue properties [24,25]. A previous study showed that 3D-QALAS can be reliably used for measuring cortical thickness and subcortical volumes in most brain regions [26]. However, no study to date has investigated the reliability of MR property quantification based on 3D-QALAS in the brain.

Here, we propose the application of the 3D-QALAS sequence for simultaneous acquisition of relaxometry parameters at high spatial resolution in the brain. The purpose of this study was to evaluate bias, linearity, and day-to-day repeatability of relaxometry parameters (i.e., T1, T2, and PD values) of the brain acquired with 3D-QALAS by (a) evaluating T1, T2, and PD values of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National Institute of Standards and Technology (ISMRM/NIST) MRI system phantom measured by 3D-QALAS on different days and (b) evaluating T1, T2, PD, MVF, and tissue fraction maps of brain tissues *in vivo*.

2. Materials and methods

In phantom studies, the accuracy and repeatability of the T1, T2, and PD measurements were evaluated using an ISMRM/NIST system phantom containing spheres with standardized values [27,28]. Evaluation *in vivo* was performed with volunteers using volume of interest (VOI) analysis on T1, T2, PD, and MVF maps of the brain.

2.1. MR protocol

All scans were performed on a 1.5-T scanner (A patched R5.3.0 Ingenia, Philips Healthcare, Best, The Netherlands) with a 12-channel head coil. The 3D-QALAS sequence is based on multi-acquisition 3D gradient echo, with five acquisitions equally spaced in time, interleaved with a T2 preparation pulse and an inversion pulse. Briefly, the four acquisitions after the inversion pulse are used to determine the apparent T1* relaxation time approaching the saturated M0* magnetization. T1* and M0* must be corrected for the effect of the semi-continuous series of RF flip angles during the acquisition time to retrieve the actual T1 and M0. All M0 values are then scaled to PD such that 100% PD corresponds to the M0 of pure water. The T1 data curve is extrapolated to just prior to the T2-prep pulse. T2 relaxation is then found using the ratio of the signal intensity just prior and just after the T2-prep pulse. An internal trigger started each of the five acquisitions every 900 ms, amounting to a total cycle time of 4.5 s. Further details of the 3D-QALAS sequence have been provided by previous studies [24,25]. The substantial difference between our study and the previous cardiac 3D-QALAS studies involves the spatial and temporal resolution: imaging of the brain requires higher spatial resolution than that of the heart, but no breath hold is required. The voxel size in the cardiac study was $2 \times 2 \times 12$ mm, while that in our study was $1.2 \times 1.2 \times 1.2$ mm.

In terms of volume, the voxel size used in our study was only 3.6% ($1.728/48 \text{ mm}^3$) of that used in the cardiac study. With a longer acquisition time per beat and many more cycles, we obtained a higher resolution. Accordingly, the scan parameters of the 3D-QALAS were as follows: axial acquisition; TR/TE, 6.6/3.0 ms; inversion delay times 100, 1000, 1900, 2800 ms; T2-prep echo time 100 ms; field-of-view (FOV), $250 \times 250 \times 168$ mm; matrix size, $208 \times 208 \times 140$; section thickness, 1.20 mm; flip angle, 4°; receiver bandwidth, 230 Hz/pixel; acceleration factor = 1.7, averages, 2; acquisition time, 20 min 34 s. The scan parameters of the quantification of relaxation times and proton density by MDME [10] were as follows: axial acquisition; TR/TE1/TE2, 4000/22/99 ms; FOV, 230×230 mm; matrix size, 192×192 ; section thickness, 5 mm; flip angle, 90°; receiver bandwidth, 158.5 Hz/pixel; acceleration factor = 2, averages, 1; acquisition time, 5 min 29 s.

2.2. Phantom evaluation

The ISMRM/NIST system phantom (High Precision Devices, Inc., Boulder, Colorado, USA) consisted of multiple layers of sphere arrays that contain standardized T1 and T2 relaxation times and PD. T1 spheres consisted of different concentrations of NiCl₂ solutions, with T1 ranging from 24 to 2640 ms. T2 spheres consisted of different concentrations of MnCl₂ solutions, with T2 ranging from 8 to 1542 ms. PD spheres consisted of different concentrations of H₂O and D₂O, with PD ranging from 5 to 100% water. Reference values were measured by magnetic resonance spectroscopy at 20 °C and were provided by the Physical Measurement Laboratory at NIST [27,28]. Six T1 spheres and seven T2 spheres with T1 and T2 values within the clinically-relevant dynamic range (200–1400 ms and 50–400 ms, respectively) were evaluated in the study. All 14 PD spheres of the phantom were used. The outer and inner diameter of each sphere were 20 mm and 15 mm, respectively. The reference values of the spheres are shown in Table 1.

The NIST/ISMRM system phantom was scanned with the 3D-QALAS sequence seven times on different days over a 1-month period. The phantom was placed in position 30 min prior to each scan to reduce the effect of motion on measurements. T1, T2, and PD maps were generated using the SyMRI software (version 0.45.5) [29]. A spherical VOI with a 10-mm diameter was manually placed at the center of each sphere on the T1, T2, and PD maps, and the mean values were recorded using ITK-SNAP (version 3.6.0.).

2.3. Healthy volunteer evaluation

The local review board approved this study, and written informed consent was acquired from all participants. Ten healthy volunteers were included in this study (7 male, 3 female; mean age, 23.2 ± 3.6 [SD] years). None of the participants had a history of a major medical condition or neurological or psychiatric disorder. Two radiologists (A.H. and S.F.) blindly assessed all volunteer examinations and confirmed that none had structural abnormalities.

A scan–rescan test, as well as comparison with the 2D-MDME sequence results, was performed for each volunteer. A 2D-MDME sequence was performed once, and the 3D-QALAS sequence was performed twice (for scan–rescan) in the same session, for all volunteers. Between the scan–rescan of the 3D-QALAS sequence, the volunteers exited the scanner and were asked to rest for a few minutes T1, T2, PD, and MVF maps were generated using the SyMRI software [29] for the VOI analysis. We performed VOI analysis based on a previous study [14]. In brief, we created 16 VOIs: 8 of white matter (WM; frontal, parietal, temporal, and occipital WM; genu and splenium of the corpus callosum, internal capsules, and middle cerebellar peduncles) and 8 of gray matter (GM; frontal, parietal, temporal, and occipital GM; insula, caudate, putamen, and thalamus) VOIs in the Montreal Neurological Institute space [30–32]. VOIs of the left and right sides were combined for analysis, except for those of the splenium. For each VOI, the mean

Table 1

Mean values of 7-day measurements of T1 and T2 relaxation times and proton density (PD) and their coefficients of variation (CVs) of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine/National institute of Standards and Technology system phantom. Reference values measured with magnetic resonance spectroscopy at 20 °C were provided by National institute of Standards and Technology.

Sphere no.	T1 (ms)			T2 (ms)			PD (%)		
	Reference	Mean ± SD	CV (%)	Reference	Mean ± SD	CV (%)	Reference	Mean ± SD	CV (%)
1	272.3	285 ± 2	0.6	43.84	42 ± 1	2.9	5	NA	NA
2	384.1	389 ± 4	1.1	62.82	61 ± 1	1.3	10	NA	NA
3	527	505 ± 5	0.9	89.52	89 ± 1	1.1	15	10.5 ± 0.4	3.5
4	751	683 ± 7	1.0	137	122 ± 1	1.0	20	14.4 ± 0.2	1.1
5	1027	934 ± 7	0.7	186.1	163 ± 3	1.8	25	16.5 ± 1.1	6.9
6	1432	1334 ± 34	2.6	258.4	212 ± 8	3.8	30	18.7 ± 0.6	3.4
7				428.3	365 ± 26	7.4	35	22.1 ± 0.5	2.1
8							40	27.2 ± 0.8	2.8
9							50	31.4 ± 0.5	1.5
10							60	38.1 ± 0.6	1.5
11							70	44.6 ± 0.5	1.1
12							80	63.5 ± 5.4	8.4
13							90	82.7 ± 1.2	1.5
14							100	89.0 ± 0.8	0.8

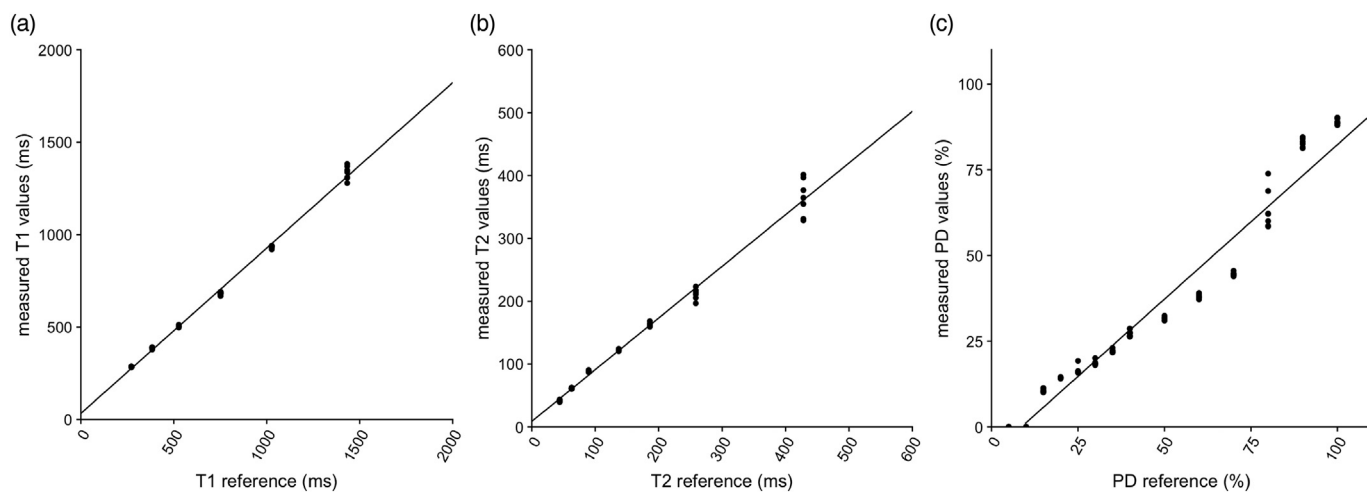


Fig. 1. Correlation plots comparing mean T1 (a), T2 (b), and PD (c) values to the reference values, showing linearity of measurements obtained with the 3D-QALAS sequence. Solid black lines represent the linear regression fit.

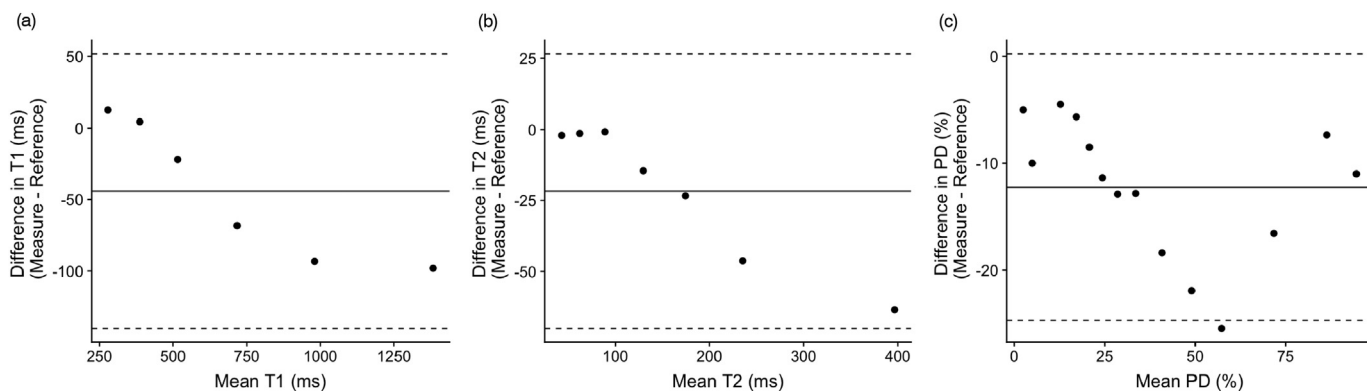


Fig. 2. Bland-Altman plots comparing T1 (a), T2 (b), and PD (c) values to the reference values, showing bias of measurements obtained with the 3D-QALAS sequence. The center solid lines represent mean differences. Upper and lower dotted lines represent the LOA, defined as the mean difference ± 1.96 × SD of the difference between the measurement and reference values. LOA, limit of agreement; SD, standard deviation.

T1, T2, PD, and MVF values were measured. *In vivo* repeatability and agreement with values obtained from MDME were evaluated for 3D-QALAS.

Based on the T1, T2, and PD values measured by the 3D-QALAS sequence, brain tissue segmentation was performed using the SymMRI

software. The details of the brain segmentation algorithm using SymMRI are described elsewhere [19]. In brief, the measured quantitative values of brain tissues were used as coordinates in a 3D feature space (*i.e.*, R1–R2–PD space). This coordinate was referred to as a lookup grid, which shows the related partial tissue volumes to the 3D space [19]. We

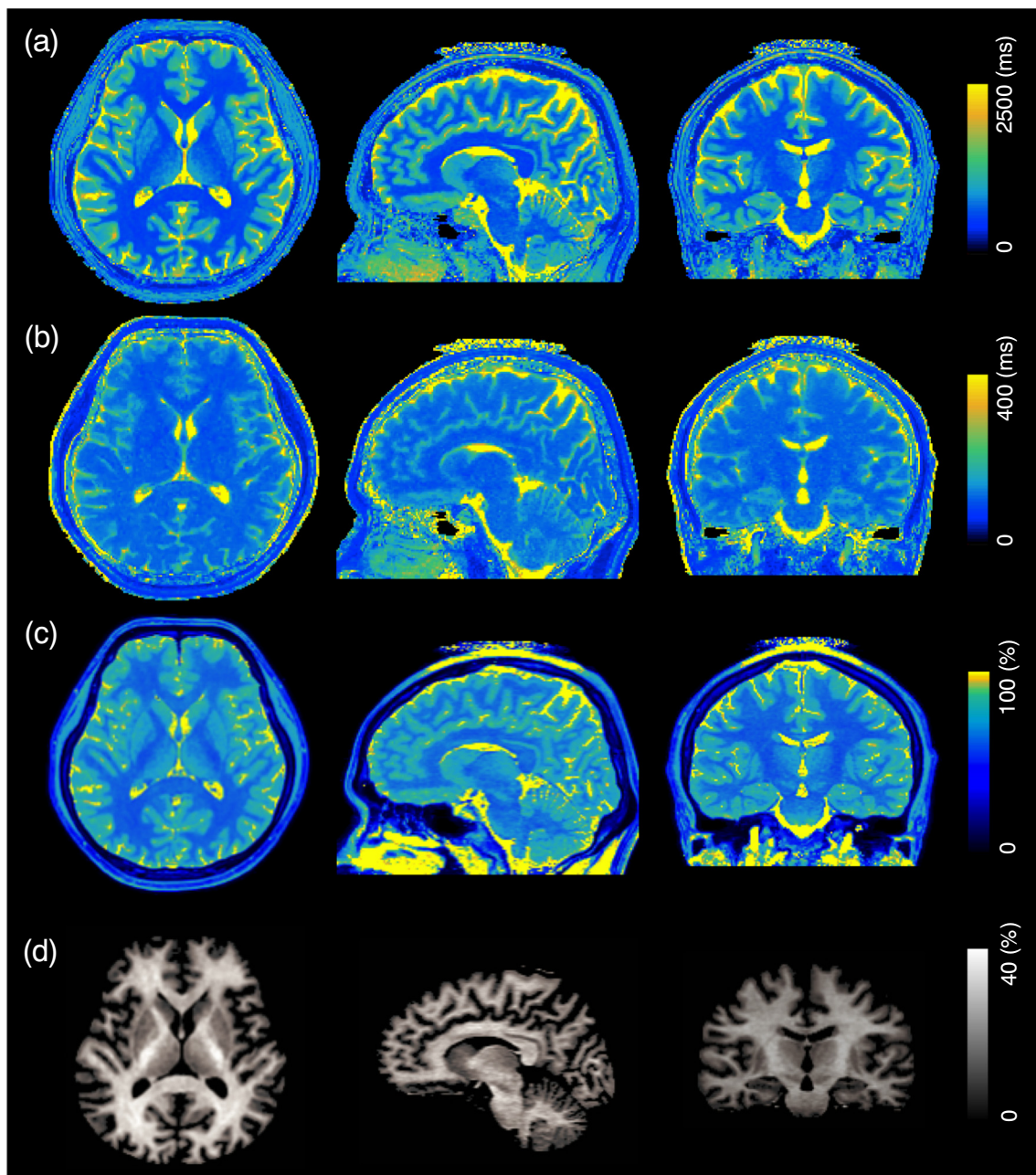


Fig. 3. Representative example of three-dimensional quantification maps of the brain. T1 maps (a), T2 maps (b), PD maps (c), and MVF maps (d) are shown in multi-planar reconstruction views. PD, proton density; MVF, myelin volume fraction.

performed brain tissue segmentation based on the same data to obtain GM, WM, and cerebrospinal fluid (CSF) volumes, and myelin volume (MYV) by multiplying the aggregated volume fraction of each tissue type in the whole brain and the voxel volume. Voxels not categorized as GM, WM, or CSF were classified as other intracranial material (NoN). The brain parenchymal volume (BPV) was calculated by summing the GM, WM, and NoN. The intracranial volume (ICV) was calculated by defining the borderline at PD = 50%. Agreement with volumes obtained from MDME and scan–rescan repeatability were evaluated for 3D-QALAS.

2.4. Statistical analysis

To assess linearity, simple linear regression analysis was performed between the mean of 7 measurements and the reference values that were provided by NIST [27,28]. For assessment of bias, Bland–Altman

plots were obtained between the measurements and the reference values. The coefficients of variation (CVs) of the 7 measurements of the spheres in the phantoms was obtained to assess day-to-day repeatability. In the volunteer study, intrasubject CVs of T1, T2, and PD based on the scan–rescan tests were calculated for each VOI per subject (based on the scan–rescan tests) and then averaged across subjects. Percentage relative difference was used to assess reproducibility of the 3D-QALAS sequence-derived brain quantitative values and tissue volumes compared with those derived from MDME. For brain tissue volumes, intraclass correlation coefficients (ICCs) were also calculated to assess reproducibility.

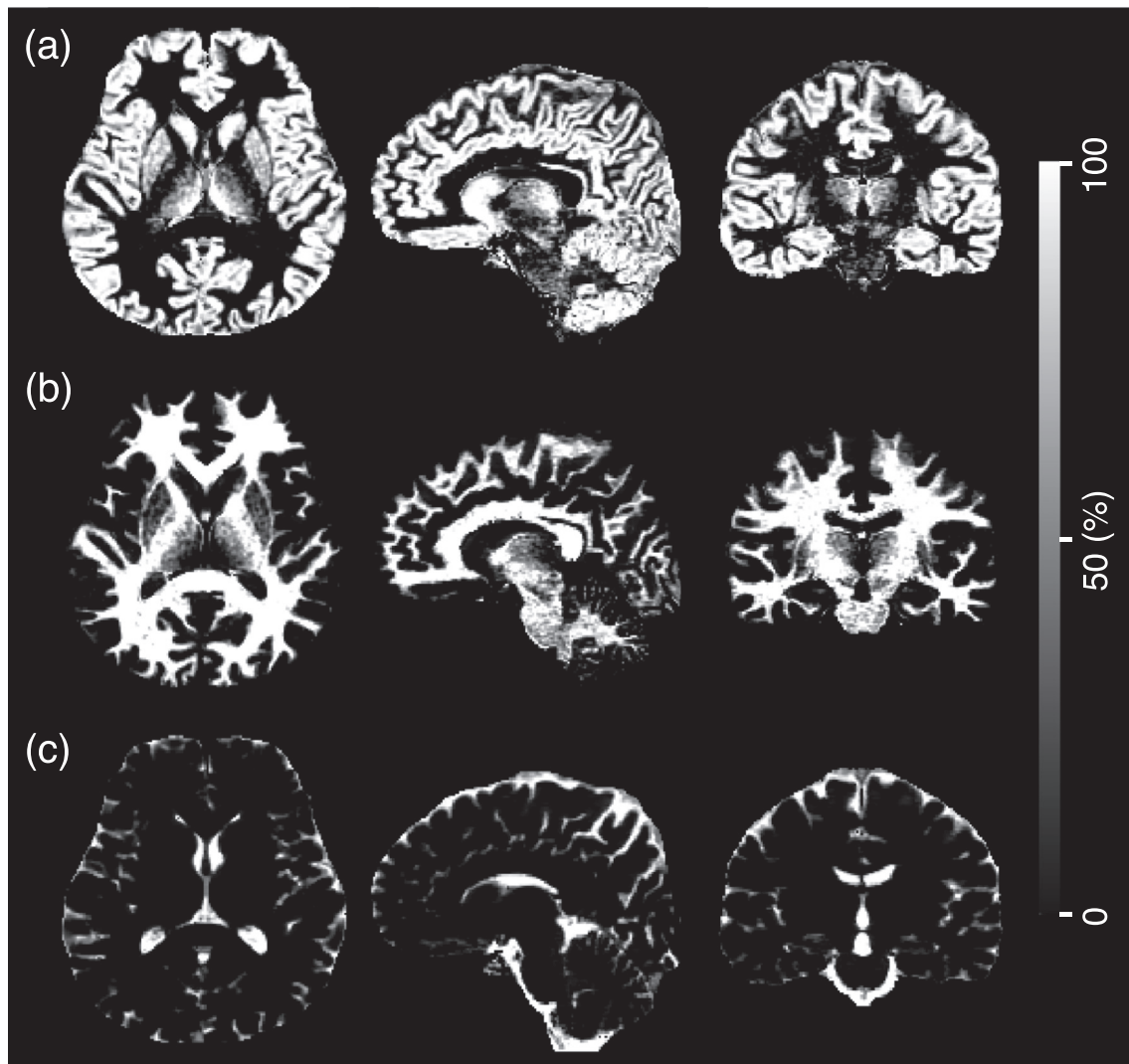


Fig. 4. Representative example of three-dimensional tissue fraction maps of the brain. GM (a), WM (b), and CSF (c) maps are shown in multi-planar reconstruction views. GM, gray matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid.

3. Results

3.1. ISMRM/NIST MRI system phantom study

The temperature of the phantom after image acquisition was 19.1 ± 0.5 °C. The mean, SD, and CV of the repeated measurements of T1, T2, and PD of each sphere are reported in Table 1. All CVs of the T1, T2, and PD measurements based on 3D-QALAS were lower than 10% (mean CV: 1.2%, 2.8%, and 2.9%, respectively). Fig. 1 shows the simple linear regression analysis performed between the mean of the measurements and the reference values. The T1, T2, and PD values measured by 3D-QALAS all showed strong linearity with the reference values ($R^2 = 0.998, 0.998, \text{ and } 0.960$, respectively). The linear regression fit had slopes of 0.89, 0.82, and 0.90, and intercepts of 33, 9.0, and -7.8 for T1, T2, and PD, respectively. Fig. 2 shows the Bland–Altman plots obtained between the measurements and the reference values; the difference between the measurements and reference values are plotted against the mean. The mean bias was -44 ms, -22 ms, and -12% for T1, T2, and PD, respectively. The limits of agreement (LOAs), defined as the mean difference $\pm 1.96 \times$ SD of the difference between the measurements and reference values, were -140 to 51 , -70 to 27 , and -25 to 0.24 for T1, T2, and PD, respectively. All data points were within the LOAs, except for one data point of PD (reference value, 80% H₂O).

3.2. Healthy volunteer evaluation

Fig. 3 shows representative 3D T1, T2, PD, and MVF maps of the brain obtained from a healthy volunteer using 3D-QALAS. Fig. 4 illustrates tissue fraction maps obtained from a volunteer's scan. Fig. 5 shows a representative example of VOI placements in a multi-planar view.

Table 2 reports the mean, SD, and intrasubject CV of T1, T2, PD, and MVF values of each anatomic VOI across 10 healthy volunteers. Values obtained with the MDME sequence, and the relative difference between 3D-QALAS and MDME are also shown. Supplementary Table 1 shows the T1, T2, and PD values for representative anatomical parts of the brain obtained with 3D-QALAS along with values from the literature [10,11,33–38]. The T1, T2, PD, and MVF values of brain regions obtained with 3D-QALAS were highly consistent within volunteers, with mean intrasubject CVs of 0.5, 0.5, 0.4, and 1.6% for T1, T2, PD, and MVF, respectively. All *in vivo* measured values were within the dynamic range evaluated in the phantom study.

Table 3 reports the overall mean, intrasubject CV, ICC, and percentage relative difference of WM, GM, CSF, NoN, MYV, BPV, and ICV volumes based on 3D-QALAS and the 2D-MDME sequence for the 10 healthy volunteers. The WM, GM, MYV, BPV, and ICV values showed high agreement between the values obtained with 3D-QALAS and 2D-

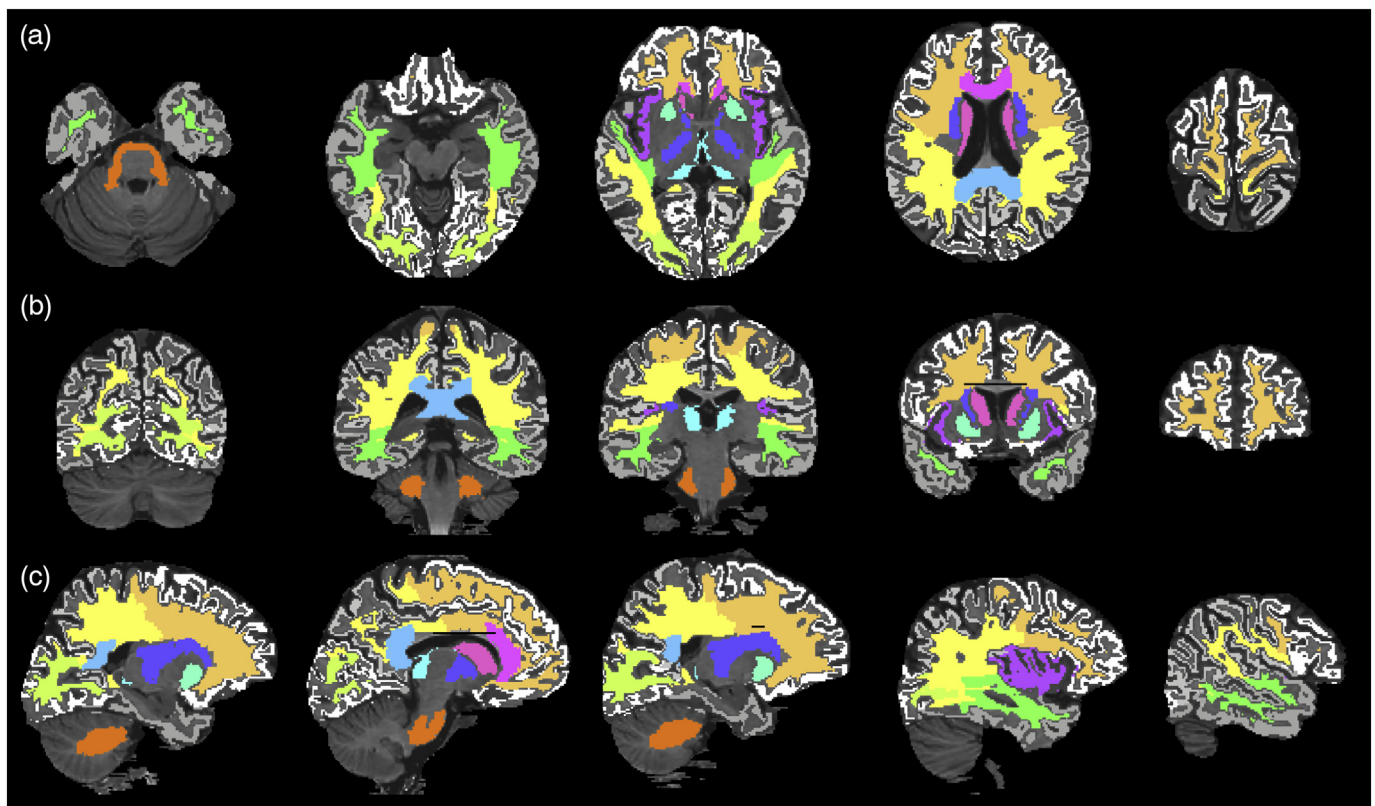


Fig. 5. Representative example of volume of interest (VOI) placement. VOIs are overlaid on a T1-weighted image in axial (a), coronal (b), and sagittal (c) views.

MDME, with percentage relative difference of 7.4%, 4.0%, 3.4%, 4.5%, and 1.3%, and ICCs of 0.97, 0.97, 0.95, 0.99, and 0.99, respectively. The CSF and NoN showed relatively low agreement between 3D-QALAS and 2D-MDME. The tissue volumes obtained with 3D-QALAS showed high repeatability, with a mean intrasubject CV of 1.9%.

4. Discussion

We presented the accuracy and repeatability of a relaxometry technique for 3D simultaneous quantification of T1, T2, PD, and MVF values of the whole brain. The T1, T2, and PD values obtained using the 3D-QALAS sequence showed high repeatability and strong linear correlation with the reference values of the standardized ISMRM/NIST system phantom. Although some biases were present with respect to the reference values, measurements were strongly linear, indicating that the 3D-QALAS sequence allows for adequate quantitative characterization. The T1, T2, and PD values of the healthy participants were in good agreement with the literature values, with high repeatability.

The 3D-QALAS sequence provides both quantitative values (*i.e.*, T1 and T2 relaxation times, PD, and MVF) and morphologic information of the whole brain in high spatial resolution. The method has the advantage that it can measure not only T1, T2, and PD values, but also MVF, which is considered to be important clinically. Another advantage of 3D-QALAS compared to other mapping techniques, which usually require multiple scans and registration, is that 3D-QALAS achieves perfect alignment among the obtained quantitative MR property maps and tissue fraction maps. Since the acquisition is performed slice-by-slice, only the effects of subject movement that occurred during the slice acquisition would be evident. The registration error should be eliminated, as long as the patient did not move during data acquisition within a slice.

Absolute quantification of MR properties using relaxometry has previously been reported to be useful for characterization of disease, assessment of disease activity, and monitoring of treatment [39–41].

The 3D isotropic acquisition with 3D-QALAS allows for generation of images from arbitrary views, without requiring additional scans from different directions. This property not only provides the advantage of visual characterization and detection of lesions, but also allows for accurate segmentation of small regional structures. This enables detecting and describing T1, T2, and PD changes within regional structures, which could be masked when averaging values over gross anatomic regions. Hence, 3D-QALAS has the potential to provide thorough and comprehensive characterization of brain lesions, as well as of the entire brain.

The validation of accuracy and repeatability of 3D-QALAS in a standardized phantom is a prerequisite for its clinical use. In our study, we compared the T1, T2, and PD values obtained using 3D-QALAS with the reference values in NIST/ISMRM phantoms across seven days. Day-to-day repeatability was lower than 3% for the T1, T2, and PD values. In the phantom study, we did not correct for temperature in T1 and T2 measurements. The correction would have lowered the reported CVs, because without the correction, the measurements would include error of the measurements and error originating from the temperature difference. However, in clinical practice, it is difficult and impractical to obtain the exact temperature of a subject. Because the CVs without temperature corrections were acceptable (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9%, for T1, T2, and PD, respectively) in our observation, we decided not to perform temperature correction.

The values acquired with 3D-QALAS showed a strong linear correlation ($R^2 = 0.98–0.99$) with the standardized values for the physiological range of structures of the brain. Our results indicate that 3D-QALAS covers the physiological range of T1, T2, and PD values in brain structures. PD values lower than 10% were estimated as 0%, suggesting that measurements of extremely low PD values would be less reliable. However, precise quantitative values of such tissues would be of less importance in the clinical setting; the PD values in the healthy human brain measured by MDME were reported to be 77% and 62% for GM and WM, respectively [14]. Further, PD values in various brain tumors

Table 2
Mean values and intrasubject coefficients of variation (CVs) of T1, T2, PD, and MVF for 10 healthy subjects, based on the 3D-QALAS sequence.

Volume of interest	T1 (ms)			T2 (ms)			PD (%)			MVF (%)		
	MDME			3D QALAS			MDME			3D QALAS		
	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)	Overall mean (ms)	Intrasubject CV (%)	Relative difference (%)
Gray matter												
Frontal GM	1044 ± 21	0.4 ± 0.3	1.9 ± 1.4	93 ± 2	0.9 ± 0.8	4.2 ± 1.4	81 ± 0.7	0.4 ± 0.4	2.2 ± 1.3	8.1 ± 0.7	2.9 ± 2.5	6.7 ± 0.7
Parietal GM	1028 ± 22	0.6 ± 0.5	3.0 ± 1.3	90 ± 2	0.9 ± 0.7	4.3 ± 1.0	79 ± 0.7	0.3 ± 0.1	3.5 ± 0.7	8.8 ± 0.8	3.0 ± 2.2	6.0 ± 0.4
Temporal GM	1092 ± 17	0.3 ± 0.3	2.6 ± 1.8	96 ± 2	0.5 ± 0.2	5.8 ± 1.8	83 ± 0.5	0.4 ± 0.3	2.6 ± 1.0	6.5 ± 0.5	1.2 ± 1.0	5.3 ± 0.5
Occipital GM	1035 ± 22	0.6 ± 0.5	3.5 ± 1.0	87 ± 1	0.5 ± 0.4	2.6 ± 1.1	80 ± 0.7	0.3 ± 0.2	2.6 ± 0.6	8.3 ± 0.8	3.5 ± 1.6	6.7 ± 0.6
Insular cortex	1048 ± 21	0.3 ± 0.2	1.3 ± 1.2	96 ± 2	0.4 ± 0.5	4.0 ± 2.4	79 ± 0.5	0.3 ± 0.3	4.8 ± 1.1	8.8 ± 1.0	0.8 ± 0.8	5.8 ± 0.8
Caudate	918 ± 17	0.6 ± 0.5	5.3 ± 2.0	85 ± 2	0.5 ± 0.4	4.1 ± 1.6	77 ± 1.1	0.4 ± 0.4	2.4 ± 1.4	12.4 ± 1.3	2.9 ± 2.8	10.1 ± 1.9
Putamen	831 ± 15	0.7 ± 0.6	5.3 ± 2.0	77 ± 2	0.6 ± 0.6	2.3 ± 1.3	75 ± 0.5	0.3 ± 0.2	2.1 ± 0.8	16.5 ± 0.9	1.6 ± 1.4	13.7 ± 0.8
Thalamus	780 ± 13	0.5 ± 0.3	2.9 ± 1.4	81 ± 1	0.4 ± 0.3	2.3 ± 1.4	73 ± 0.5	0.3 ± 0.2	0.6 ± 0.5	19.4 ± 0.6	1.1 ± 1.0	19.8 ± 1.1
Aggregate of GM	910 ± 20	0.4 ± 0.3	1.6 ± 1.0	88 ± 1	0.5 ± 0.5	5.8 ± 0.8	77 ± 0.7	0.3 ± 0.3	0.9 ± 0.4	14.1 ± 0.9	1.2 ± 1.0	15.2 ± 0.6
White matter												
Frontal WM	581 ± 20	0.7 ± 0.4	4.4 ± 1.2	76 ± 2	0.6 ± 0.6	1.0 ± 0.6	65 ± 0.4	0.3 ± 0.2	2.6 ± 0.9	31.1 ± 0.6	1.0 ± 0.7	33.9 ± 1.3
Parietal WM	575 ± 20	0.3 ± 0.3	7.2 ± 1.2	79 ± 1	0.4 ± 0.5	2.4 ± 0.8	64 ± 0.3	0.2 ± 0.1	0.7 ± 0.6	32.3 ± 0.5	0.6 ± 0.4	33.2 ± 1.2
Temporal WM	599 ± 20	0.7 ± 0.6	5.3 ± 1.3	78 ± 2	0.6 ± 0.7	2.5 ± 1.3	66 ± 0.8	0.5 ± 0.4	2.4 ± 1.0	28.9 ± 1.1	1.5 ± 1.4	31.6 ± 1.7
Occipital WM	587 ± 20	0.7 ± 0.4	11.9 ± 1.2	81 ± 1	0.4 ± 0.4	3.2 ± 1.0	65 ± 0.7	0.4 ± 0.2	1.5 ± 0.7	31.1 ± 1.0	1.0 ± 0.6	30.1 ± 1.0
Genu of the CC	530 ± 18	0.5 ± 0.4	1.0 ± 0.9	73 ± 2	0.8 ± 0.8	2.3 ± 1.4	66 ± 1.5	0.5 ± 0.4	11.4 ± 2.4	29.0 ± 2.3	1.5 ± 1.2	41.3 ± 1.8
Splenium of the CC	540 ± 17	0.2 ± 0.2	6.6 ± 1.8	79 ± 1	0.4 ± 0.5	2.6 ± 1.8	65 ± 0.8	0.6 ± 0.4	5.7 ± 2.3	30.8 ± 1.1	1.4 ± 1.0	36.9 ± 1.2
Internal capsule	580 ± 21	0.6 ± 0.6	4.5 ± 1.6	76 ± 2	0.7 ± 0.6	2.2 ± 0.9	64 ± 0.7	0.3 ± 0.3	1.1 ± 0.8	33.0 ± 1.0	0.9 ± 0.8	34.1 ± 1.4
Middle cerebellar peduncle	631 ± 16	0.3 ± 0.3	7.5 ± 1.8	83 ± 1	0.3 ± 0.2	2.1 ± 1.3	67 ± 0.9	0.4 ± 0.3	2.0 ± 0.9	28.0 ± 1.2	1.3 ± 1.1	29.9 ± 1.3
Aggregate of WM	580 ± 19	0.4 ± 0.3	6.1 ± 1.1	78 ± 1	0.4 ± 0.6	1.8 ± 0.7	65 ± 0.4	0.3 ± 0.2	1.7 ± 0.8	31.1 ± 0.5	0.8 ± 0.5	33.2 ± 1.2

GM, gray matter; WM, white matter; CC, corpus callosum; MVF, myelin volume fraction.

Table 3
Volumetric measurements of healthy volunteers based on the 3D-QALAS sequence.

Tissue type	3D QALAS		MDME		
	Overall mean (ml)	Intrasubject CV	Overall mean (ml)	Relative difference (%)	ICC
WM	618 ± 64	0.8 ± 0.7	572 ± 59	7.4 ± 2.3	0.97
GM	722 ± 75	0.7 ± 0.7	694 ± 65	4.0 ± 2.4	0.97
CSF	137 ± 35	2.0 ± 1.4	212 ± 52	43.6 ± 5.4	0.93
NoN	39 ± 6	8.2 ± 5.9	50 ± 14	33.7 ± 18.6	0.04
MYV	197 ± 23	0.8 ± 0.8	199 ± 23	3.4 ± 1.5	0.95
BPV	1378 ± 128	0.5 ± 0.4	1317 ± 131	4.5 ± 1.0	0.99
ICV	1515 ± 151	0.4 ± 0.3	1529 ± 163	1.3 ± 0.6	0.99

MDME, multidynamic multi-echo; GM, gray matter; WM, white matter; CSF, cerebrospinal fluid; NoN, other brain material; BPV, brain parenchymal volume; ICV, intracranial volume; MYV, myelin volume; ICC, intraclass correlation coefficient.

have been previously reported by Just et al., who showed that tumors have higher PD values than does WM [42].

The T1, T2, and PD values obtained with 3D-QALAS showed good overall agreement with MDME sequence-derived values, as shown by relative differences. However, the MVF values in gray matter regions differed substantially between 3D-QALAS and MDME. One possible reason may be the low absolute value of MVF in gray matter (mean MVF value of 15.2% in gray matter compared to 33.2% in white matter), which may have made the relative differences sensitive to small changes. Despite the high absolute value of the MVF in the corpus callosum, values obtained with 3D-QALAS and MDME differed substantially. One possible reason for this could be the effects of incomplete elimination of B1 inhomogeneity and coil sensitivity, because the corpus callosum is located in the center of the field-of-view that is likely to be affected by these effects. Special attention is required when applying 3D-QALAS to the corpus callosum. In spite of these discrepancies, 3D-QALAS sequence-derived T1, T2, PD, and MVF values showed high repeatability. The measured values often differ even among well-established methods and pursuing the true value may be impractical for clinical use. When performing an examination in a clinical context to monitor subtle changes in subjects' MR values, repeatability is more important than accuracy, as repeatability is associated with the smallest change that can be detected using the measurement. As long as the measurement is consistent and shows high repeatability, it could be used to depict the differences among tissues.

The 3D-QALAS sequence was constructed for analyzing brain tissue and may not be suitable for quantifying MR properties of materials that differ greatly from the brain. Our data show that 3D-QALAS slightly underestimates the values of T1, T2, and PD. However, the repeatability of these measurements was high (mean CV of 1.2%, 2.8%, and 2.9% for T1, T2, and PD values, respectively), indicating that 3D-QALAS is suitable for longitudinal studies.

We also assessed the *in vivo* repeatability of 3D-QALAS with 10 healthy volunteers. The T1, T2, and PD values acquired with 3D-QALAS showed good agreement with the results of previous studies reporting values of structures of the normal brain at 1.5 T (Supplementary Table 1) [10,11,33–38]. The CVs of T1, T2, and PD values in volunteer data were lower than those measured in the phantom study. This may be because the size of the VOIs used in the phantom study was smaller than those used in the volunteer study. The tissue volume based on 3D-QALAS showed low intrasubject CV, lower than 1%, except for NoN. NoN showed intrasubject CVs of 8.2%, which was much higher than that of the other tissue volumes. Because the CV is sensitive to small changes when the mean value used as the denominator approaches zero, the small absolute volume of NoN may have contributed to the relatively large intrasubject CV.

This study had several limitations. First, the scanning time in this study was relatively long in terms of incorporation into a routine clinical scan. Using a 3-T MRI scanner, as well as combining it with acceleration techniques, such as compressed sensing [43], may reduce

scan times to a clinically-applicable level. Second, only healthy volunteers and no patients were enrolled in the *in vivo* study. Although our goal was to validate the accuracy and repeatability of 3D-QALAS, future studies focusing on patients are required. Third, although we have validated the reliability of 3D-QALAS using the standardized phantom with reference values, the *in vivo* values were not compared with those acquired by gold-standard methods, such as IR-based T1 mapping and multi-echo T2 mapping, which requires an excessive scan time. However, the T1, T2, and PD values acquired with 3D-QALAS showed good agreement with values obtained with the well-established MDME sequence, as well as with values reported previously.

In conclusion, the three-dimensional relaxometry method, 3D-QALAS, allows for reliable measurement of T1, T2, and PD values across a clinically-relevant dynamic range, with high spatial resolution, while concurrently providing morphological information of the whole brain.

Supplementary data to this article can be found online at <https://doi.org/10.1016/j.mri.2019.08.031>.

Grant support

This work was supported by JSPS KAKENHI grant number 19K17177, 19K17150, 18K07692, 16K10327, and JP16H06280; Grant-in-Aid for Scientific Research on Innovative Areas- Resource and technical support platforms for promoting research 'Advanced Bioimaging Support'; the Budget for promotion of strategic international standardization given by the Ministry of Economy, Industry, and Trade (METI); the Japan Agency for Medical Research and Development (AMED) under grant number 18lk1010025s0101 and 19lk1010025h9902; Brain/MINDS Beyond program from AMED under Grant Number JP19dm0307024h002; and the Japanese Society for Magnetic Resonance in Medicine.

Declaration of competing interest

Marcel Warntjes is currently employed part-time at SyntheticMR and has a stock in SyntheticMR.

Acknowledgements

We gratefully appreciate the cooperation of Ukihide Tateishi (Tokyo Medical and Dental University), the chair of Japan Quantitative Imaging Biomarkers Alliance (J-QIBA), and other J-QIBA members.

References

- [1] Giedd JN, Snell JW, Lange N, Rajapakse JC, Casey BJ, Kozuch PL, et al. Quantitative magnetic resonance imaging of human brain development: ages 4–18. *Cereb Cortex* 1996;6(4):551–60.
- [2] Grossman R, Hoffman C, Mardor Y, Biegan A. Quantitative MRI measurements of human fetal brain development in utero. *Neuroimage* 2006;33(2):463–70.
- [3] Kumar R, Delshad S, Woo MA, Macey PM, Harper RM. Age-related regional brain

- T2-relaxation changes in healthy adults. *J Magn Reson Imaging* 2012;35(2):300–8.
- [4] Callaghan MF, Freund P, Draganski B, Anderson E, Cappellelli M, Chowdhury R, et al. Widespread age-related differences in the human brain microstructure revealed by quantitative magnetic resonance imaging. *Neurobiol Aging* 2014;35(8):1862–72.
- [5] Carey D, Caprini F, Allen M, Lutti A, Weiskopf N, Rees G, et al. Quantitative MRI provides markers of intra-, inter-regional, and age-related differences in young adult cortical microstructure. *Neuroimage* 2018;182:429–40.
- [6] Bottomley PA, Hardy CJ, Argersinger RE, Allen-Moore G. A review of 1H nuclear magnetic resonance relaxation in pathology: are T1 and T2 diagnostic? *Med Phys* 1987;14(1):1–37.
- [7] Manfredonia F, Ciccarello O, Khaleeli Z, Tozer DJ, Sastre-Garriga J, Miller DH, et al. Normal-appearing brain T1 relaxation time predicts disability in early primary progressive multiple sclerosis. *Arch Neurol* 2007;64(3):411–5.
- [8] Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993;43(9):1793–9.
- [9] House MJ, St Pierre TG, Foster JK, Martins RN, Clarnette R. Quantitative MR imaging R2 relaxometry in elderly participants reporting memory loss. *AJNR Am J Neuroradiol* 2006;27(2):430–9.
- [10] Warntjes JB, Leinhard OD, West J, Lundberg P. Rapid magnetic resonance quantification on the brain: optimization for clinical usage. *Magn Reson Med* 2008;60(2):320–9.
- [11] Deoni SC, Peters TM, Rutt BK. High-resolution T1 and T2 mapping of the brain in a clinically acceptable time with DESPOT1 and DESPOT2. *Magn Reson Med* 2005;53(1):237–41.
- [12] Ehse P, Seiberlich N, Ma D, Breuer FA, Jakob PM, Griswold MA, et al. IR TrueFISP with a golden-ratio-based radial readout: fast quantification of T1, T2, and proton density. *Magn Reson Med* 2013;69(1):71–81.
- [13] Ma D, Gulani V, Seiberlich N, Liu K, Sunshine JL, Duerk JL, et al. Magnetic resonance fingerprinting. *Nature* 2013;495(7440):187–92.
- [14] Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, et al. Linearity, bias, intrascanner repeatability, and interscanner reproducibility of quantitative multidynamic multiecho sequence for rapid simultaneous relaxometry at 3 T: a validation study with a standardized phantom and healthy controls. *Invest Radiol* 2019;54(1):39–47.
- [15] Hagiwara A, Warntjes M, Hori M, Andica C, Nakazawa M, Kumamaru KK, et al. SyMRI of the brain: rapid quantification of relaxation rates and proton density, with synthetic MRI, automatic brain segmentation, and myelin measurement. *Invest Radiol* 2017;52(10):647–57.
- [16] Tanenbaum LN, Tsiouris AJ, Johnson AN, Naidich TP, DeLano MC, Melhem ER, et al. Synthetic MRI for clinical neuroimaging: results of the magnetic resonance image compilation (MAGiC) prospective, multicenter, multireader trial. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(6):1103–10.
- [17] Blystad I, Warntjes JB, Smedby O, Landtblom AM, Lundberg P, Larsson EM. Synthetic MRI of the brain in a clinical setting. *Acta Radiol* 2012;53(10):1158–63.
- [18] Warntjes M, Engstrom M, Tisell A, Lundberg P. Modeling the presence of myelin and edema in the brain based on multi-parametric quantitative MRI. *Front Neurol* 2016;7:16.
- [19] West J, Warntjes JB, Lundberg P. Novel whole brain segmentation and volume estimation using quantitative MRI. *Eur Radiol* 2012;22(5):998–1007.
- [20] Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Tabata T, et al. Synthetic MRI in the detection of multiple sclerosis plaques. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(2):257–63.
- [21] Granberg T, Uppman M, Hashim F, Cananau C, Nordin LE, Shams S, et al. Clinical feasibility of synthetic MRI in multiple sclerosis: a diagnostic and volumetric validation study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2016;37(6):1023–9.
- [22] Wallaert L, Hagiwara A, Andica C, Hori M, Yamashiro K, Koshino S, et al. The advantage of synthetic MRI for the visualization of anterior temporal pole lesions on double inversion recovery (DIR), phase-sensitive inversion recovery (PSIR), and myelin images in a patient with CADASIL. *Magn Reson Med* 2018;17(4):275–6.
- [23] Andica C, Hagiwara A, Nakazawa M, Kumamaru KK, Hori M, Ikeno M, et al. Synthetic MR imaging in the diagnosis of bacterial meningitis. *Magn Reson Med* 2017;16(2):91–2.
- [24] Kvernby S, Warntjes MJ, Haraldsson H, Carlhall CJ, Engvall J, Ebberts T. Simultaneous three-dimensional myocardial T1 and T2 mapping in one breath hold with 3D-QALAS. *J Cardiovasc Magn Reson* 2014;16:102.
- [25] Kvernby S, Warntjes M, Engvall J, Carlhall CJ, Ebberts T. Clinical feasibility of 3D-QALAS - single breath-hold 3D myocardial T1- and T2-mapping. *Magn Reson Imaging* 2017;38:13–20.
- [26] Fujita S, Hagiwara A, Hori M, Warntjes M, Kamagata K, Fukunaga I, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging* 2019. (Epub ahead of print).
- [27] Russek SBM, Jackson E, et al. Characterization of NIST/ISMRM MRI system phantom. Proceedings of the 20th annual meeting of ISMRM Melbourne, Victoria, Australia. 2456. 2012.
- [28] Keenan KSK, Boss M, et al. Multi-site, multi-vendor comparison of T1 measurement using ISMRM/NIST system phantom. Proceedings of the 24th annual meeting of ISMRM. 3290. 2016.
- [29] User manual, version 8.0.0, SyMRI 8. Linko'ping: SyntheticMR AB. 2016.
- [30] Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A probabilistic atlas and reference system for the human brain: International Consortium for Brain Mapping (ICBM). *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2001;356(1412):1293–322.
- [31] Mazziotta J, Toga A, Evans A, Fox P, Lancaster J, Zilles K, et al. A four-dimensional probabilistic atlas of the human brain. *J Am Med Inform Assoc* 2001;8(5):401–30.
- [32] Maintz JB, Viergever MA. A survey of medical image registration. *Med Image Anal* 1998;2(1):1–36.
- [33] Neeb H, Zilles K, Shah NJ. A new method for fast quantitative mapping of absolute water content in vivo. *Neuroimage* 2006;31(3):1156–68.
- [34] McKenzie CA, Chen Z, Drost DJ, Prato FS. Fast acquisition of quantitative T2 maps. *Magn Reson Med* 1999;41(1):208–12.
- [35] Deichmann R. Fast high-resolution T1 mapping of the human brain. *Magn Reson Med* 2005;54(1):20–7.
- [36] Whittall KP, MacKay AL, Graeb DA, Nugent RA, Li DK, Paty DW. In vivo measurement of T2 distributions and water contents in normal human brain. *Magn Reson Med* 1997;37(1):34–43.
- [37] Oh J, Cha S, Aiken AH, Han ET, Crane JC, Stainsby JA, et al. Quantitative apparent diffusion coefficients and T2 relaxation times in characterizing contrast enhancing brain tumors and regions of peritumoral edema. *J Magn Reson Imaging* 2005;21(6):701–8.
- [38] Ernst T, Kreis R, Ross BD. Absolute quantitation of water and metabolites in the human brain. I. Compartments and water. *J Magn Reson* 1993;102(1):1–8.
- [39] West J, Aalto A, Tisell A, Leinhard OD, Landtblom AM, Smedby O, et al. Normal appearing and diffusely abnormal white matter in patients with multiple sclerosis assessed with quantitative MR. *PLoS One* 2014;9(4):e95161.
- [40] Hagiwara A, Hori M, Yokoyama K, Takemura MY, Andica C, Kumamaru KK, et al. Utility of a multiparametric quantitative MRI model that assesses myelin and edema for evaluating plaques, periplaque white matter, and normal-appearing white matter in patients with multiple sclerosis: a feasibility study. *AJNR Am J Neuroradiol* 2017;38(2):237–42.
- [41] Wang H, Yuan H, Shu L, Xie J, Zhang D. Prolongation of T(2) relaxation times of hippocampus and amygdala in Alzheimer's disease. *Neurosci Lett* 2004;363(2):150–3.
- [42] Just M, Thelen M. Tissue characterization with T1, T2, and proton density values: results in 160 patients with brain tumors. *Radiology* 1988;169(3):779–85.
- [43] Lustig M, Donoho D, Pauly JM. Sparse MRI: the application of compressed sensing for rapid MR imaging. *Magn Reson Med* 2007;58(6):1182–95.

研究成果の刊行に関する一覧表

1) 生命維持管理等および放射線関連機器等の研修・保守点検指針の作成

1. 論文発表

とくになし。

2. 学会発表

- ・ 青木郁香, 菊地眞. シンポジウム 2 医療機器安全管理における質の向上に向けて: 生命維持管理装置の安全管理の現状. 第 94 回日本医療機器学会大会. 2019 年 6 月.
- ・ 青木郁香, 菊地眞. シンポジウム 2 隣の医療機器安全管理: 数字で見る: 臨床工学技士と医療機器安全管理 (中四国版). 第 9 回中四国臨床工学会. 2019 年 9 月.

3. その他 (講演など)

とくになし。

2) 高度画像検査機器に対する精度管理の標準化の検討

1. 論文発表

- ・ Hagiwara A, Hori M, Cohen-Adad J, Nakazawa M, Suzuki Y, Kasahara A, Horita M, Haruyama T, Andica C, Maekawa T, Kamagata K, Kumamaru KK, Abe O, Aoki S (2019) Linearity, Bias, Intrascanner Repeatability, and Interscanner Reproducibility of Quantitative Multidynamic Multiecho Sequence for Rapid Simultaneous Relaxometry at 3 T: A Validation Study With a Standardized Phantom and Healthy Controls. *Investigative radiology* 54 (1):39-47. doi:10.1097/RLI.0000000000000510
- ・ Fujita S, Hagiwara A, Aoki S, Abe O. Synthetic MRI and MR fingerprinting in routine neuroimaging protocol: What's the next step?. *J Neuroradiol.* 2020;47(2):134-135. doi:10.1016/j.neurad.2020.02.001
- ・ Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. Three-dimensional high-resolution simultaneous quantitative mapping of the whole brain with 3D-QALAS: An accuracy and repeatability study. *Magn Reson Imaging.* 2019;63:235-243. doi:10.1016/j.mri.2019.08.031
- ・ Fujita S, Hagiwara A, Hori M, et al. 3D quantitative synthetic MRI-derived cortical thickness and subcortical brain volumes: Scan-rescan repeatability and comparison with conventional T1-weighted images. *J Magn Reson Imaging.* 2019;50(6):1834-1842. doi:10.1002/jmri.26744

2. 学会発表

- ・ Murata S, Hagiwara A, Fujita S, Hori M, Haruyama T, Andica C, Hamasaki N, Hoshito H, Aoki S. 3D Synthetic MRI における Compressed SENSE の reduction factor の定量値への影響. 第 47 回日本磁気共鳴医学会大会 熊本, 2019.9.20

3. その他 (講演など)

- ・ Shohei Fujita. Introduction and recent advances of QIBA/J-QIBA project: focusing on MR relaxometry. 第 47 回日本磁気共鳴医学会大会 熊本, 2019.9.21

令和2年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 公益財団法人医療機器センター

所属研究機関長 職 名 理事長

氏 名 菊地 眞



次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 厚生労働行政推進調査事業費地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究 (H30-医療-指定-007)
3. 研究者名 (所属部局・職名) 公益財団法人医療機器センター 理事長
(氏名・フリガナ) 菊地 眞 (キクチ マコト)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査に場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。

令和2年4月1日

厚生労働大臣 殿

機関名 順天堂大学
所属研究機関長 職名 学長
氏名 新井 

次の職員の令和元年度厚生労働科学研究費の調査研究における、倫理審査状況及び利益相反等の管理については以下のとおりです。

1. 研究事業名 地域医療基盤開発推進研究事業
2. 研究課題名 医療機器の保守点検指針の作成等に関する研究
3. 研究者名 (所属部局・職名) 大学院医学研究科・教授
(氏名・フリガナ) 青木 茂樹 (アオキ シゲキ)

4. 倫理審査の状況

	該当性の有無		左記で該当がある場合のみ記入 (※1)		
	有	無	審査済み	審査した機関	未審査 (※2)
ヒトゲノム・遺伝子解析研究に関する倫理指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
遺伝子治療等臨床研究に関する指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
人を対象とする医学系研究に関する倫理指針 (※3)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
厚生労働省の所管する実施機関における動物実験等の実施に関する基本指針	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>
その他、該当する倫理指針があれば記入すること (指針の名称:)	<input type="checkbox"/>	<input checked="" type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>		<input type="checkbox"/>

(※1) 当該研究者が当該研究を実施するに当たり遵守すべき倫理指針に関する倫理委員会の審査が済んでいる場合は、「審査済み」にチェックし一部若しくは全部の審査が完了していない場合は、「未審査」にチェックすること。

その他 (特記事項)

(※2) 未審査の場合は、その理由を記載すること。

(※3) 廃止前の「疫学研究に関する倫理指針」や「臨床研究に関する倫理指針」に準拠する場合は、当該項目に記入すること。

5. 厚生労働分野の研究活動における不正行為への対応について

研究倫理教育の受講状況	受講 <input checked="" type="checkbox"/> 未受講 <input type="checkbox"/>
-------------	---

6. 利益相反の管理

当研究機関におけるCOIの管理に関する規定の策定	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究機関におけるCOI委員会設置の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合は委託先機関:)
当研究に係るCOIについての報告・審査の有無	有 <input checked="" type="checkbox"/> 無 <input type="checkbox"/> (無の場合はその理由:)
当研究に係るCOIについての指導・管理の有無	有 <input type="checkbox"/> 無 <input checked="" type="checkbox"/> (有の場合はその内容:)

(留意事項) ・該当する□にチェックを入れること。
・分担研究者の所属する機関の長も作成すること。