

令和元年6月23日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19816

研究課題名(和文)非造影MRAと圧縮センシングの融合を軸とした肝移植ドナー術前MRI検査法の確立

研究課題名(英文) Establishment of preoperative MRI examination of liver transplantation donor using fusion of non-contrast enhanced MRA with compressed sensing

研究代表者

有蘭 茂樹 (Arizono, Shigeki)

京都大学・医学研究科・特定病院助教

研究者番号：00749608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,600,000円

研究成果の概要(和文)：圧縮センシング併用呼吸停止下非造影MR portographyの撮像手法を確立し、門脈解剖評価において、呼吸同期下非造影MR portographyに非劣性であることを示した。撮像時間は約3～5分が30秒となり、大幅な短縮が達成できた。MPRAGE法MR venographyによる新たな肝静脈描出法を確立し、肝移植ドナー術前の静脈解剖評価において、造影CTと同等以上であることを示した。圧縮センシング併用呼吸停止下MR cholangiographyを肝移植ドナーを対象に撮像し、従来の呼吸同期MR cholangiographyに補助的な形で有用となることを示した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究によって非造影MR portographyの撮像時間短縮、MPRAGE法MR venographyによる新たな肝静脈描出法の確立、呼吸停止下MR cholangiographyの補助的有用性などが示された。生体肝移植ドナー術前の脈管解剖や区域解剖の評価は造影CTで行うことが一般的であるが、ヨード造影剤の副作用や、多時相撮影するため被曝の増加が問題であり、造影剤副作用や被曝を避けるために非造影MRIで全て行うことが理想的となる。非造影MRIでの肝動脈の十分な描出へはまだハードルが高いものの、本研究の成果により、実現へ一歩近づいたと考えられる。

研究成果の概要(英文)：We demonstrated that compressed sensing (CS) acceleration reduced the total scan time and enabled non-contrast-enhanced MR portography to be performed within a single breath-hold (BH) while exhibiting noninferior diagnostic acceptability to standard respiratory-triggered (RT) MR portography.

We established a novel MR venography with MPRAGE, and showed that MPRAGE-MR venography demonstrated perfect diagnostic accuracy in the preoperative evaluation of hepatic venous tributaries requiring reconstruction in living donor liver transplantation (LDLT), and can potentially replace conventional contrast-enhanced CT venography for preoperative evaluation of LDLT candidates.

We conducted BH MR cholangiography with CS in LDLT candidates, and showed it can be seen as complementary to RT MR cholangiography for preoperative biliary mapping and be useful especially for individuals whose RT MR cholangiography images show severe artifacts.

研究分野：放射線医学

キーワード：生体肝移植 MRI MR angiography MRCP 圧縮センシング

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

生体肝移植における移植ドナーは健常人であるため安全な手術を行うことが特に重要であり、そのためには術前の脈管解剖や区域解剖の把握が必要になる。胆管解剖についてはMR cholangiography (MRC) で評価することが標準となってきたが、血管解剖は造影CTで評価することが一般的で、ヨード造影剤の副作用や、多時相撮影するため被曝の増加が問題になっていた。MRIでは造影剤を用いずに解剖情報や血流情報を得ることが可能であり、特に2005年頃から我々の研究グループを含め、非造影腹部MR angiography (MRA)の撮像手法が多数発表された。腹部領域においては呼吸による動きのアーチファクトを避けるため呼吸同期法での撮像が標準的であるが、呼吸周期中の一部の時間(通常は呼気)しか信号収集ができないため、一般に撮像時間が長い。このため移植ドナー評価に必要な肝動脈、門脈、肝静脈、胆管の情報を全て得ようとすると、合計1時間を超えるような時間がかかる。一方、2010年代に入ってから圧縮センシングを用いた画期的なMRI撮像時間短縮法が脚光を浴び、様々なMRIシーケンスに応用されはじめていた。圧縮センシングを非造影MRA等の応用することで、大幅な撮像時間短縮が達成できる可能性、ひいては肝移植ドナー術前評価を非造影MRIでone-stop shoppingに行える可能性に着目した。

### 2. 研究の目的

非造影MRAやMRCを含めた腹部MRIの各種シーケンスに、圧縮センシングの手法を応用し、撮像時間短縮や画質改善を目指す。移植ドナー術前検査を非造影MRIで、妥当な検査時間内に完結することへの道筋をつける。

### 3. 研究の方法

(1) 門脈 肝移植ドナー術前の門脈評価については造影CTで行うことが通常であるが、balanced Steady-State Free Precession (bSSFP) と Time-Spatial Labeling Inversion Pulse (Time-SLIP)法を用いた呼吸同期下非造影MR portographyでも良好な門脈描出が得られることが分かっていた。この方法は撮像時間が長いことが欠点であり、圧縮センシング併用呼吸停止下非造影MR portography撮像法の確立による時間短縮を目指した。まず同法について予備的な撮像実験によりTR、TE等の一般的なMRI撮像パラメータやtag-pulse位置の調整、圧縮センシングにおけるunder samplingの程度、画像再構成における計算手法や計算回数の検討などを行った。圧縮センシングではk-space (MRI信号raw dataの2次元配列)を間引いて(under sampling)データ収集するが、under samplingの割合が強いほど撮像時間が短縮できる反面、データ不足で画像再構成後の画質が低下する。検討の結果、25% under sampling (撮像速度としては4倍速)とすると30秒の呼吸停止で撮像でき、妥当な画質を得られることが分かった。続いて、健常ボランティアを対象とした従来の呼吸同期法との前向き比較対象試験を行った。3テスラMR装置を用い、63名の対象者に対し、従来の呼吸同期下と呼吸停止下非造影MR portographyをそれぞれ撮影した。TR、TE、空間分解能は双方のシーケンスで同じ値に設定した(ただしflip angleは熱吸収比の制限のため呼吸停止シーケンスで下げざるを得なかった)。2名の放射線診断医が、門脈本幹、右枝、左枝、右後区域枝、P4、P8の描出能をそれぞれ4段階で視覚評価した。またアーチファクトを含めた総合画質評価を4段階で視覚評価した。なお、圧縮センシングの画像再構成手法においてはノイズを除去する計算が行われるので、信号雑音比、コントラスト比などの定性評価は行っていない。

(2) 肝静脈 肝移植ドナー術前の肝静脈評価については造影CTで行うことが通常であるが、肝静脈の非造影MR venographyについては、bSSFP+Time-SLIP法で、ある程度良好な肝静脈描出を得られることが分かっていた。しかし特に3テスラ装置では磁場不均一やbanding artifactにより、移植時に重要な肝静脈と下大静脈の合流部の描出が不安定であった。我々は高分解能Magnetization-Prepared Rapid Gradient Echo (MPRAGE; 予備IRパルス付高速グラディエントエコー)を用いた新たな手法での描出を検討した。MPRAGE自体は古くから知られる撮像法であるが、肝実質の信号を抑制するIRパルスを付加することで肝血管の描出を試みた報告は過去にない。IRパルスの最適なタイミングなど撮像シーケンスの調整の後、73名の肝移植ドナー候補者を対象に3テスラMR装置でMPRAGE法によるMR venographyを撮像し、造影CTとの前向き比較検討を行った。2名の放射線診断医が下大静脈へ直接流入する肝静脈枝(右・中・左肝静脈は除く)の拾い上げを行い、MR venographyと造影CTで比較した。またMR venographyにおける呼吸アーチファクトの程度を4段階で視覚評価し、アーチファクトの程度と拾い上げ可能だった肝静脈枝の本数の関連を評価した。さらに、実際に中肝静脈なし右葉グラフトを用いて1本以上の肝静脈分枝再建を施行した20例を対象に、切除断面と交叉する径3mm以上の肝静脈枝を拾い上げ、実際に手術で再建された肝静脈枝と比較した。

(3) 胆管 肝移植ドナー術前の胆管評価は呼吸同期併用3D-MRC(以下呼吸同期MRC)が標準であるが、撮像時間が長いことや、呼吸同期に失敗した場合の高度のアーチファクトによる画質劣化が問題であった。このため、圧縮センシング併用呼吸停止下3D-MRC(以下呼吸停止CS-MRC)の撮像法の確立による、時間短縮と安定した画質提供を目指した。MRCは圧縮センシング応用の良い対象であり、高いunder sampling率でも良好な画質が得られることは示唆され

ていたが、既報は病的に拡張した胆管を伴う症例を対象としており、肝移植ドナー候補者のような比較的若年の健常人で、胆管拡張を伴わない対象群に対する検討はなかった。まず呼吸停止 CS-MRC について予備的な撮像実験により TR、TE 等の一般的な MRI 撮像パラメータや圧縮センシングにおける under sampling の程度、画像再構成における計算手法や計算回数の検討などを行った。その結果、3.7%の under sampling (27 倍速) とすると 17 秒の呼吸停止で撮像でき、妥当な画質を得られることが分かった。続いて生体肝移植ドナー候補者 57 名を対象に呼吸同期 MRC と呼吸停止 CS-MRC を 3 テスラ装置にて撮像し、うち実際に肝切除された 43 名を評価対象とする前向き比較試験を行った。TR、TE、flip angle、空間分解能等は双方のシーケンスで概ね同じ値に設定した。2 名の放射線診断医が肝門部胆管の合流形態 (破格の有無含む)、左葉胆管 (B2、B3、B4) の合流形態、胆嚢管の分岐部について、樹形図を描くように図示した。これを、別の放射線診断医が reference standard となる術中胆道造影と手術所見と比較して、3 点の評価項目 (肝門部胆管、左葉胆管、胆嚢管) それぞれについて正、誤で診断精度を集計し、呼吸停止 CS-MRC と呼吸同期 MRC で比較した。また肝門部胆管についてはいずれかの撮像法で正しかった場合に正として扱った場合の診断精度も求めた。またアーチファクトの程度を 3 段階で定性評価し、呼吸同期 MRC での高度アーチファクト群と、肝門部胆管で呼吸停止 CS-MRC でのみ正だった群に関連があるかを検討した。

(4) 肝動脈 肝動脈については呼吸同期法、心電同期法の併用、さらに圧縮センシングの応用をするための調整が難しく、本研究期間内では妥当な検査時間内で実用的な画像を得ることができなかった。

#### 4. 研究成果

(1) 門脈 63 名の対象者中、30 秒の呼吸停止が困難だった 4 名を除き、59 名で評価可能な画像が得られた (図 1)。撮像時間は呼吸停止法で 30 秒、呼吸同期法で 2 分 50 秒 ~ 5 分 48 秒 (平均 3 分 38 秒) であった。門脈本幹と各分枝において、呼吸同期法に対する非劣性が統計的に証明された。しかし総合画質評価は非劣性が証明できなかった。

これらの結果から、現状では 30 秒程度の呼吸停止が必要となるが、肝内門脈亜区域枝レベルまでは呼吸同期 MR portography に劣らない診断能が得られることが示された。また従来の呼吸同期法と比べ、大幅な撮像時間短縮が達成された。実際の画像では呼吸停止法の方がノイズやアーチファクトが多く、論文中では詳細な検討はしていないが、肝内末梢の細かい分岐については呼吸同期法の方が良好な描出が得られることが多い。しかし、少なくとも移植ドナーにおいてはそこまでの描出は求められず、移植前評価としては問題ない。また 30 秒は一般的な MRI シーケンスの呼吸停止時間としては長い、健常で比較的若年なドナーが対象者の場合は多くの場合問題ないであろう。呼吸停止下非造影 MR portography は、呼吸同期 MR portography や、あるいは現在の gold standard である造影 CT を置き換えるポテンシャルを十分に有していると考えられる。本研究の成果は学会で発表され、査読付き英文学術誌に掲載された。

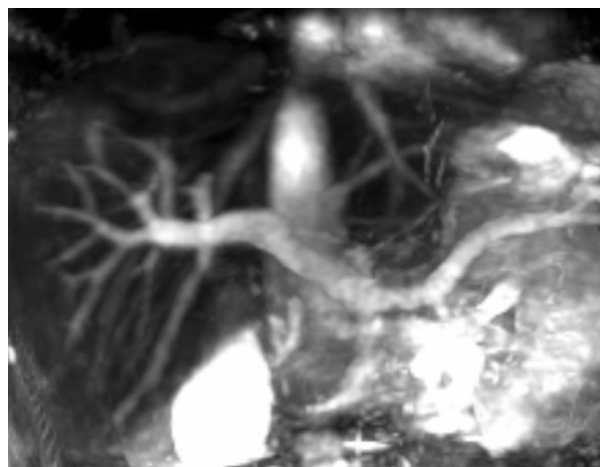


図 1. 圧縮センシング併用呼吸停止下 MR portography

(2) 肝静脈 下大静脈に直接流入する肝静脈枝の本数については、統計学的有意差はなかったが造影 CT より MR venography が多く検出できる傾向にあった。MR venography において呼吸アーチファクトがないもしくは軽微な症例 (64%、47/73) では、大半で MR venography が造影 CT と比べ同等以上の本数を検出可能であり (89%、42/47)、呼吸アーチファクトの程度と拾い上げ可能な肝静脈枝の本数には有意に関連性があった。手術において実際に再建された肝静脈枝については、造影 CT、MR venography とともに全 20 例で正確な拾い上げができた。

本検討から生体肝移植の術前評価に必要な、再建を要する肝静脈枝および細かな肝静脈枝の描出能において、MPRAGE 法 MR venography は従来法である造影 CT と同等あるいは同等以上である可能性が示された。bSSFP+Time-SLIP 法など他の非造影 MR venography と、gold standard となる造影 CT とを比較した検討はなく、本研究成果の価値は極めて高いと考える。本手法を検討したきっかけの一つは bSSFP+Time-SLIP 法で肝静脈と下大静脈合流部の描出不良例が多い事であったが、造影 CT でも時に描出不良例が経験される。論文中では検討していないが、この点でも MPRAGE 法 MR venography が造影 CT より優れている可能性がある。本法の欠点は呼吸同期法を用いているため呼吸アーチファクトが目立つ症例があることと、撮像時間が比較的長いこ

とである(1分55秒~12分31秒、中央値4分4秒)。今回は検討できなかったが、理論的には本法に圧縮センシングを応用することが可能であり、今後時間短縮や呼吸停止下での撮像が実現できる可能性がある。本研究の成果は査読付き英文学術誌に掲載された。

(3)胆管 全43名で評価可能な画像が得られた。撮像時間は呼吸停止CS-MRCが17秒、呼吸同期MRCが3分21秒~13分55秒(中央値8分26秒)であった。胆管合流形態の描出能について、呼吸停止CS-MRCは呼吸同期MRCと比べ、統計学的有意差はないものの、劣っている傾向にあった。肝門部胆管合流形態の診断精度について、呼吸停止CS-MRCは69.8%/72.1%(評価者1/評価者2)、呼吸同期MRCは76.7%/74.4%(同)であり、いずれかの撮像法で正しかった場合に正として扱った場合の診断精度は88.4%/83.7%(同)であった。呼吸同期MRCで高度アーチファクトを示した症例は5例あったが、内4例は呼吸停止CS-MRCでのみ肝門部胆管を正しく診断でき(図2)、呼吸同期MRCでの高度アーチファクト群と、肝門部胆管で呼吸停止CS-MRCでのみ正だった群には有意な関連があった。

今回の検討からは、圧縮センシング併用呼吸停止下3D-MRCは従来の呼吸同期3D-MRCより画質が劣る傾向であり、従来法を置き換えることは困難と考えられる。しかし併用することで肝門部胆管の診断精度が上がっていること、特に呼吸同期MRCで高度アーチファクトが見られた場合には呼吸停止CS-MRCでのみ正確に診断できていることから、呼吸同期法が失敗し高度のアーチファクトが生じた場合の保険としての意義は大いにあるであろう。17秒の呼吸停止シーケンスであることから(撮像に数分かかる呼吸同期シーケンスに比べ)被験者負担は軽微で、臨床でのMRI機器スルーブットに対する影響も少なく、気軽に追加撮像できると考えられる。本研究の成果は学会で発表され、査読付き英文学術誌に掲載された。

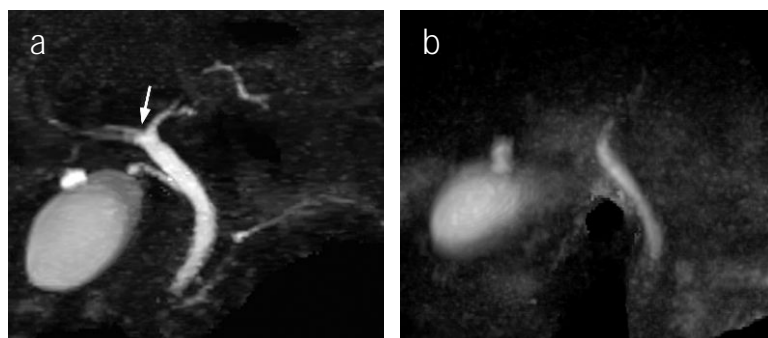


図2. a.圧縮センシング併用呼吸停止下MR cholangiography b.呼吸同期下MR cholangiography. 高度アーチファクトにより強い画質劣化が見られる呼吸同期法(b)に比べ、呼吸停止法では肝門部胆管の合流形態が明瞭に描出されている(a矢印)。

## 5. 主な発表論文等

### 〔雑誌論文〕(計3件)

Yamashita R, Isoda H, Arizono S, Ono A, Onishi N, Furuta A, Togashi K. Non-Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Venography using Magnetization-Prepared Rapid Gradient-Echo in the Preoperative Evaluation of Living Liver Donor Candidates: Comparison with Conventional Computed Tomography Venography. *Eur. J Radiology* 90:89-96, 2017. doi: 10.1016/j.ejrad.2017.02.028. 査読あり

Ono A, Arizono S, Fujimoto K, Akasaka T, Yamashita R, Furuta A, Isoda H, Togashi K. Non-contrast-enhanced 3D MR portography within a breath-hold using compressed sensing acceleration: A prospective non inferiority study. *Magn Reson Imaging* 43:42-47, 2017. doi: 10.1016/j.mri.2017.07.001. 査読あり

Ono A, Arizono S, Kohno S, Nakai H, Isoda H, Kühn B, Togashi K. Diagnostic accuracy of 3D breath-hold MR cholangiography using compressed sensing acceleration in visualizing non-dilated biliary system in living donor liver transplantation donors. *Acta Radiol.* 2019 Jan 12:284185118822631. doi: 10.1177/0284185118822631. [Epub ahead of print]. 査読あり

### 〔学会発表〕(計2件)

大野亜矢子, 有蘭茂樹, 藤本晃司, 赤坂太, 山下力也, 古田昭寛, 磯田裕義, 富樫かおり. 圧縮センシングを用いた息止め非造影3D MR portographyの診断受容性評価. 第76回日本医学放射線学会総会. 横浜市. 2017年4月.

中井浩嗣, 磯田裕義, 大野亜矢子, 有蘭茂樹, 富樫かおり. 圧縮センシングを用いた息止め3D MRCにおけるk空間収集率の画質に対する影響. 第46回日本磁気共鳴医学会大会, 金沢, 2018年9月.

### 〔図書〕(計0件)

### 〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況（計0件）

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

(1)研究分担者  
研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号（8桁）：

(2)研究協力者  
研究協力者氏名：磯田 裕義  
ローマ字氏名：Hiroyoshi Isoda

研究協力者氏名：大野 亜矢子  
ローマ字氏名：Ayako Ono

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。