

令和 2 年 6 月 8 日現在

機関番号：17401

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K19834

研究課題名(和文) 体幹部悪性腫瘍病変における高磁場MRIを用いた低侵襲・非造影灌流評価法の開発

研究課題名(英文) Development of a minimally invasive, non-contrast perfusion evaluation method using high-field MRI in malignant lesions of the trunk

研究代表者

笹尾 明 (Sasao, Akira)

熊本大学・大学院生命科学研究部(医)・特任講師

研究者番号：30508487

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：Arterial Spin Labeling(ASL)法は血液中水素原子核のスピンを利用し、造影剤を使用することなく灌流画像を得る非侵襲的な方法として主に頭部脳神経領域で発展してきた。原理上、頭部以外の撮像も可能であるが実際は非常に困難である。今回の研究ではまず前立腺癌をモデルとして撮像時パラメーターの適正化を図ることで癌病変部の灌流上昇が明瞭に描出されることが確認された。また、適正化された条件により様々な体幹部臓器疾患におけるASL法を用いた血流情報の取得も可能であることが示された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

ASL法は非侵襲的に血液灌流評価可能な方法であることが知られているが、動きに弱く頭部領域での技術開発が主に行われてきた。本研究では動きの影響を受けやすい体幹部臓器への応用を行い、前立腺、腎、乳腺領域の悪性腫瘍精査において有用なことが示された。腫瘍の多くは高齢者で多い為、背景腎機能が低下している場合が多く、致死性副作用やガドリニウム沈着が問題となるが本法は造影剤を使用しないため安全である。

研究成果の概要(英文)：Arterial spin labeling (ASL) technique has been developed as a non-invasive method to obtain perfusion images without using contrast media, mainly in the intra cranial region, by using spins of hydrogen nuclei in the blood. In principle, it is possible to obtain images other than the head, but in practice it is very difficult to do so. In the present study, we used prostate cancer as a model for this study, and confirmed that increased perfusion in the cancerous lesion was clearly described by optimizing the imaging parameters. It was also shown that it is possible to obtain blood flow information using the ASL method in various trunk organ diseases under optimized conditions.

研究分野：放射線医学

キーワード：Arterial Spin Labeling 体幹部非造影灌流画像 MRI 悪性腫瘍 非侵襲的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌診療において本邦では PSA 検診で異常値を指摘された者に対して精密検査として造影 MRI が行われるが、対象の多くが高齢であることから腎機能低下を合併した症例が多く、造影剤使用が禁忌とされる症例も多くなっている。しかしながら、病変内の灌流情報は特に癌診療において前立腺のみならず、それ以外の臓器においても非常に有用であり、造影剤使用に代わる方法での灌流情報取得が必要と考えられた。我々はこれまで、頭蓋内病変の評価において Arterial Spin Labeling (ASL) 法の有用性を報告してきたが、これを応用し、まず体幹部臓器の中では比較的動きによる影響の少ない前立腺領域に使用し造影検査と比較することでその有用性を検討する。さらに、続いて前立腺以外の組織においても動きへの対応が可能かも検討する。

2. 研究の目的

癌診療において造影 MRI は非常に有用な検査法であるが腎機能低下症例では致命的合併症の報告があり造影剤使用が禁忌とされている。今回の研究では、造影剤を使用しない灌流検査として知られる Arterial Spin Labeling (ASL) 法の応用について検討する。ASL 法は、差分画像であるため頭蓋内病変など動きの影響がほとんどない臓器では盛んに研究されてきたが、本研究ではまず、体幹部臓器の中では動きの影響が比較的少ないと思われる前立腺癌症例に対して応用し有用性を確認する。その後、心電図同期や呼吸同期などの補正を使用することで他の体幹部臓器に応用可能かを検討する。また、この過程で ASL 撮像をより簡単に短時間で出来るシーケンスや付随するソフトウェア開発を行う。

3. 研究の方法

- (1) ASL 撮像条件の検討 TOSHIBA メディカル社の臨床用高磁場 MRI 装置 Vantage Titan 3T にて、前立腺領域における最適なラベリングパルス印加位置、イメージングスラブとの距離、ラベリング・イメージングスラブの厚さ、TI 値、非選択 IR パルスタイミングなどを決定し、撮像条件入力補助のソフトウェアを開発する。
- (2) 画像特性の解析・撮像後画像処理法の検討 得られた画像の視覚的評価を行い、診断に耐え得るかをまず確認する。さらに、診断しやすいようにするための画像の処理法を既存のワークステーション (Ziostation 2) にて検討する。
- (3) 前立腺癌病変における従来法と ASL 法の比較 PSA 高値のため前立腺癌疑いで MRI 検査を施行し、その後の生検で前立腺癌が組織学的に証明された者を対象とする。通常造影 Dynamic study 前に ASL 法による撮像を行う。得られた画像を前述研究で得られた画像処理法で処理し、放射線科医が視覚的評価を行う。実験後、2 乗検定や検定などの統計処理を行い、診断者間の一致率や画質の安定性を検定する。
- (4) 比較的大きな組織での血流信号取得の検討 前立腺病変における造影剤使用と ASL 法の比較から得られた技術を応用し、主に乳腺、心臓、腎臓、肝臓、膵臓などの臓器で組織血流信号を取得する方法を開発する。まずは ASL 法のみでのボランティアスタディを行い、組織内血流がこれまで報告されているような値を表現できているかを確認する。
- (5) 体幹部組織の癌病変描出 血流豊富な癌として知られる乳癌や腎細胞癌・肝臓細胞癌、血流に乏しい膵臓癌について造影剤を使用した従来方法と ASL 法を比較し、病変と正常組織のコントラストが得られるかを確認し、実際の画像診断に資するかを視覚的に評価する。
- (6) 定性、定量データの総合的な統計解析 得られた全てのデータを各分析結果間で統計学的に検定する。又、生物学的裏付けが得られるかも確認する。

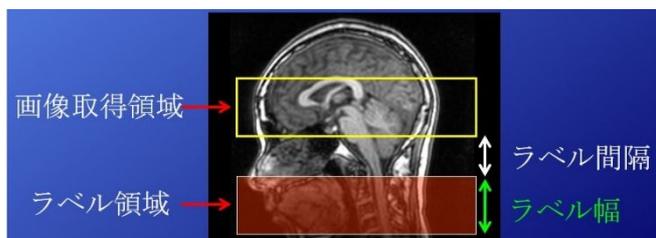
4. 研究成果

Canon メディカル社の臨床用高磁場 MRI 装置 Vantage Titan 3T にて検討を行った。前立腺領域における最適なラベリングパルス印加位置は、スラブの選択性からイメージング位置より血流の 15 mm 程度上流側に離しておく事が好ましいということが分かった。ラベリングスラブの厚さは、150 mm 程度が十分な信号を得るのに必要と思われた。同様の条件を使用し乳癌や腎臓癌の描出をすることが可能であり腎機能低下のため造影剤使用困難な症例に対しても有用な血流情報を得ることができた。条件を検討するには、症例数が少なく評価が難しいため、より症例を

重ねて検討する必要があるものと思われた。さらに今回検討したような組織より血流の多い組織では短いTI、少ない組織では長いTIが必要と思われた。しかし長いTIを使用するためにはT1緩和時間をより長くする必要があり、これには外部静磁場をより高磁場にする必要があるものと考えられるためハード面の開発も同時に進行する必要があるが、資金的問題と保険診療上の制限を考慮し、他の検査における汎用性を考えると非常に困難な開発となる可能性がある。さらに、撮像時間がやや長いことも被験者の体動や腸管蠕動などの影響を考えると適正な血流評価の妨げとなるため圧縮センシングやDeep learningなどの利用により撮像時間短縮の方策も検討しなくてはならない。今回数社の臨床用MRIで検討を試みたがCanon社以外の装置では撮像条件の制限が多く、条件設定自体が困難であった。さらにCanon社製であっても他の3T MRI (Vantage Galan 3T)では描出能が低く、なっており機種間の差異を小さくする必要がありと思われる。また機種及び傾斜磁場コイル違いにより良好な撮像ができない場合もみられたため今後はシーケンスの汎用性向上を行う必要がある。

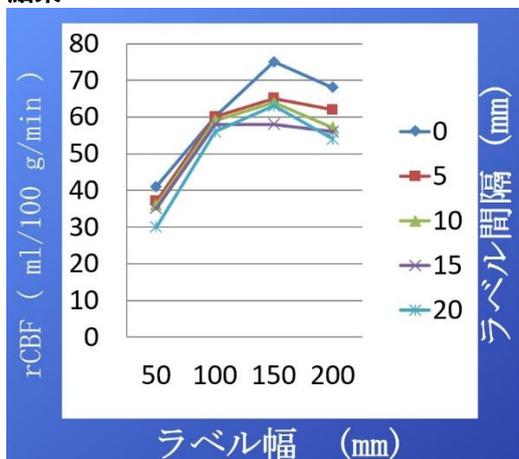
ASLにおけるラベリング最適化

方法



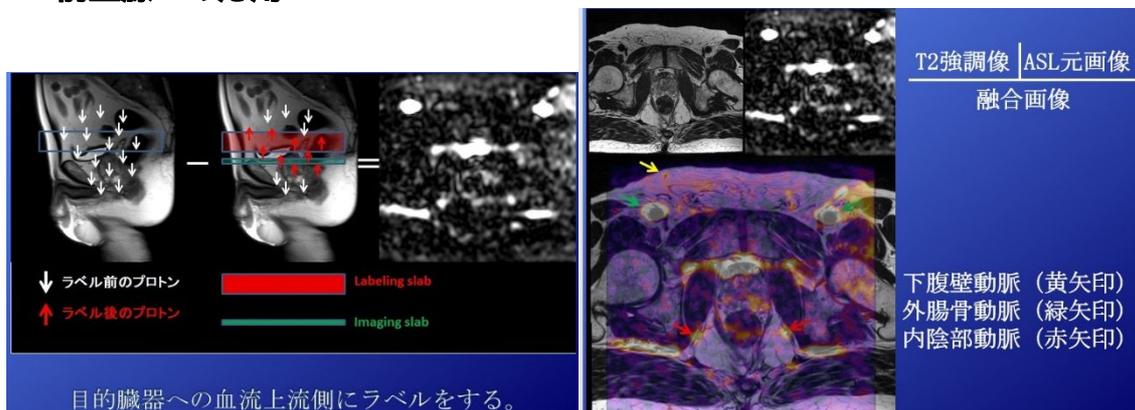
健常ボランティア 3人 (24-31歳; 平均 28歳)、ラベル幅 (50, 100, 150, 200 mm)、ラベル間隔 (0, 5, 10, 15, 20 mm)、3T MRI装置でASLを撮像、脳全体の平均脳血流量 (rCBF) を算出

結果



これまで報告されている脳血流量 (rCBF) の値が 50-65 ml/100 g/min である為ラベル幅は 150 mm、ラベル間隔は 15 mm 程度が適当と思われた。

前立腺への応用



頭部と同様撮像スラブの 15 mm 上流でラベリングを行い前立腺の ASL 撮像を行ったが得られる画像はノイズが多く位置情報を確認することが困難であった。このため同じ検査内で撮像した T2 強調像と融合画像を作成することで評価を行った。この時、図のごとく下腹壁動脈や外腸骨動脈、内陰部動脈などの自明な高信号部を一致させることで画像のズレを補正することができた。

ASL 撮像パラメーターの最適化



tag IR : inversion pulse for tag region、control IR : inversion pulse for control region to cancel MT effects、TEC : saturation pulse for tag region(tag end cut: TEC) to suppress inflow blood signal、nss-IR : non-slice selective IR pulse for background suppression などのパラメーターを TI を変更することにより最適の状態に調整する必要があるため Canon メディカルシステムズと共同で ASL-Navi (撮像支援ソフトウェア) の作成を行った。これにより TI の簡便な変更ができるようになった。

造影検査直前に ASTAR 法を T2 強調像・拡散強調像で癌を疑われた部分に 1 スライス撮像。

TE=3.4 msec、TR=9 msec、Flip=15、スライス厚 10mm、ラベル間隔 15mm、FOV=22x22 cm

Matrix=64x64、積算回数 = 40 回、エンコード ; RL、SPEEDER=1、折り返し防止=1.8

TI (反転時間) を変化させ以下の値で設定

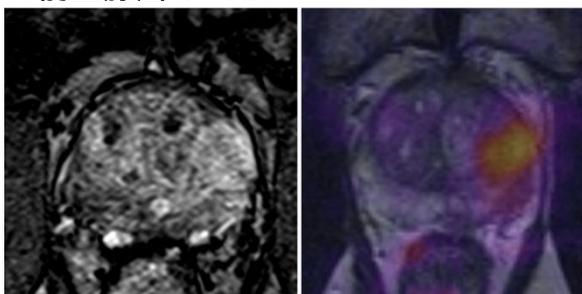
- | | | |
|-------------------|---------------------|------------------|
| 1 ; TI=1,400 msec | TEC ; 113/475/1,044 | nssIR; 800/1,320 |
| 2 ; TI=2,200 msec | TEC ; 133/601/1,482 | nssIR; 800/2,120 |
| 3 ; TI=3,000 msec | TEC ; 601/1400/1482 | nssIR; 2,867 |
| 4 ; TI=3,400 msec | TEC ; 601/1400/1482 | nssIR; 2,867 |
| 5 ; TI=3,800 msec | TEC ; 601/1400/1482 | nssIR; 2,867 |

TOSHIBA 社製 ASL 撮像条件作成ソフト ASL Navi を使用して撮像プラン作成。撮像後、T2 強調像と融合画像を作成し診断した。



癌のある患側と反対の健側で信号値を比較すると TI が 3000 msec で最も明瞭に描出されることが示された。

前立腺癌の ASL



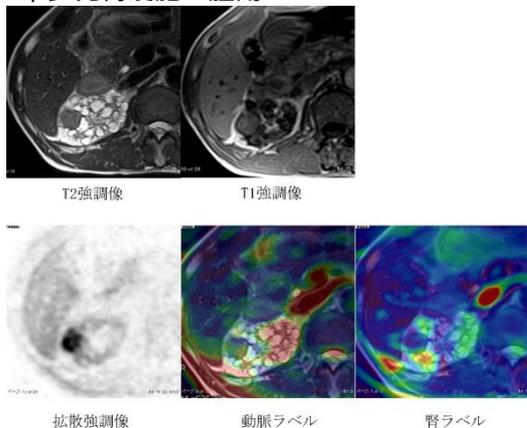
CE-T1WI

T2WI+ASL

造影で増強される部分に一致して ASL にて血流上昇を疑う信号が得られた。

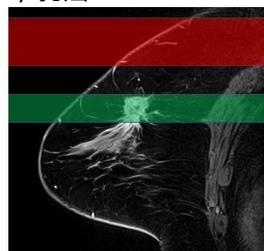
前立腺以外での ASL

A ; 多発腎嚢胞 + 腫瘍



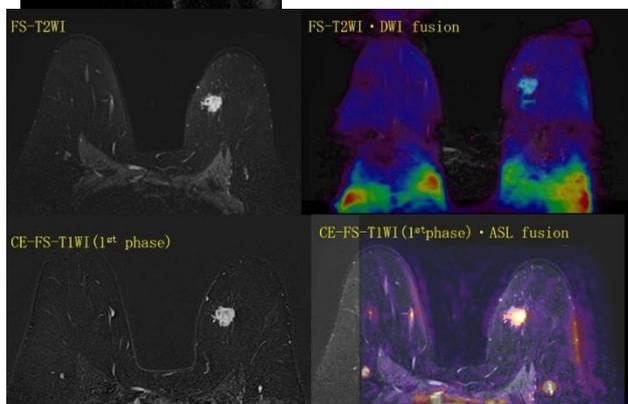
腎動脈をラベルすることで腫瘍部に ASL で血流上昇と思われる高信号を認めた。また、腎実質をラベルすることで腫瘍部へのラベルされていない血液の流入によると思われる低信号化も確認することができた。

B ; 乳癌



 ; Labeling slab

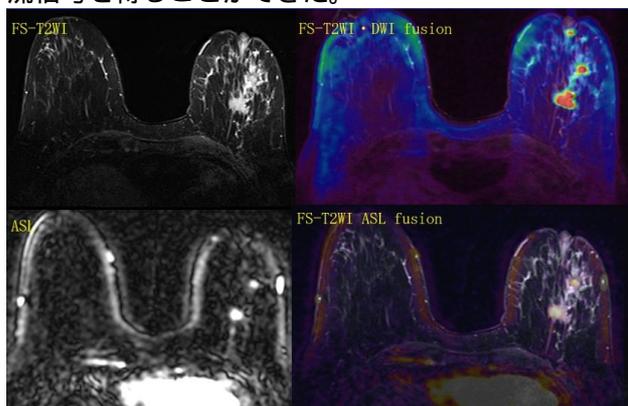
 ; Imaging slab



病変と考える部分より 15 mm 頭側でラベリング。

造影で増強される部分に一致して ASL にて血流上昇を疑う信号が得られた。

この結果をもとに次の症例では腎機能低下の為、造影剤を使用できない症例に応用し良好な血流信号を得ることができた。



まとめ

ASL 法を使用することで様々な臓器の灌流情報（造影後の増強効果）を評価することが可能となった。腎機能低下や高齢者、小児など造影剤使用が困難な症例には有用であり、昨今取りざたされているガドリニウムの沈着を予防する手立てともなり得ると考えられた。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 笹尾 明
2. 発表標題 ASL
3. 学会等名 第22回MR実践講座「新技術の臨床応用」（招待講演）
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究協力者	米田 哲也 (Yoneda Tetsuya) (20305022)	熊本大学大学院・生命科学研究科・准教授	
研究協力者	荒木 令江 (Araki Norie) (80253722)	熊本大学大学院・生命科学研究部・准教授	