

令和 6 年 6 月 17 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17144

研究課題名（和文）呼吸停止下CESTイメージング法の確立：肝機能評価の臨床応用

研究課題名（英文）Establishment of one-breath-hold CEST imaging: clinical application for liver function assessment

研究代表者

徳永 千晶（TOKUNAGA, Chiaki）

九州大学・大学病院・診療放射線技師

研究者番号：90645574

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、CESTイメージングを呼吸停止下で短時間に撮像可能にするシーケンスを開発し、画像的肝機能評価におけるCESTイメージングの有用性の確立を目指すことを目的とした。自作ファントムにおいて、pH変化を描出するために有用な飽和パルスの印加時間と強度を明らかにした。提案するTSE-Dixon法は従来のCESTイメージングと比較して、撮像時間を大幅に低減し、同等の画質を取得することが可能であることが証明された。さらにTRや印加時間を調整することで、画質を低下させることなく21秒の呼吸停止下でAPTイメージングを取得することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

慢性肝障害患者にとって、肝機能の評価は予後にも関連するため重要であるが、一般的な血液性化学検査や肝生検は侵襲度が高く局所的な肝臓の評価ができない。本研究で開発したTSE-Dixon法を用いたAPTイメージングは、1回の呼吸停止下で従来のCESTイメージングと同等の画質でAPT強調画像を取得することができ、短時間で肝臓の撮像を行うことが可能となった。TSE-Dixon法を併用したAPTイメージングを用いることで、画像的肝機能評価が可能になることが期待される。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study was to establish the usefulness of CEST imaging in the assessment of imaging liver function by developing a sequence that enables one-breath-hold CEST imaging.

The saturation pulse duration and power useful for detecting pH changes were identified in a phantom. The proposed TSE-Dixon method proved to be capable of significantly reducing acquisition time and acquiring equivalent image quality compared to the conventional CEST imaging. Furthermore, by adjusting the TR and saturation pulse duration, APT imaging could be acquired under 21 s of one-breath-hold without compromising image quality.

研究分野：放射線技術学

キーワード：磁気共鳴医学

1. 研究開始当初の背景

肝臓は沈黙の臓器と言われ、慢性肝障害の患者でも自覚症状は少なく、検査を行うと進行した状態で見つかることも多い。慢性肝障害患者にとって、肝機能の評価は予後にも関連するため重要である。肝機能評価は一般的に血液生化学検査で行われており、特にインドシアニンググリーン (ICG) 検査は術後の死亡の予測因子としても優れているとされているが、実臨床上で時間や手間がかかり困難なことも多く局所的な肝臓の評価ができない。さらに診断や病気の進行度を判断するためには肝生検が必要になるが、腹部に生検針を刺して肝臓の一部を採取する検査であるため侵襲度が高く、合併症のリスクがある。組織サンプルや生検領域が不適切である場合には正確な評価ができず、病理医間の診断の不一致の問題もある。そのため、非侵襲的で部分的肝機能に関しても言及が可能な画像的肝機能評価の有用性が期待されてきた。従来、画像的肝機能評価には核医学検査が用いられてきたが、薬剤が高価で被曝も伴う。また、gadolinium-ethoxybenzyl diethylenetriamine-pentaacetic acid (Gd-EOB-DTPA) 造影 MRI は肝細胞への取り込みと胆汁中への排泄という動態をみるのが可能であり、ICG 検査の結果との関係も深いとされるが、高度腎機能障害症例や副作用歴のある症例には適用が困難であるという問題点がある。

Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージングは近年提唱された MRI の新たな分子イメージング法 (Ward KM, et al. J Magn Reson 2000) である。この方法は、組織に含まれるヒドロキシル基 (-OH) やアミド基 (-NH) などの溶質と自由水の間で生じるプロトンの化学交換に基づいた画像法である。CEST 法の一つである amide proton transfer (APT) イメージングは、自由水から +3.5 ppm 離れた共鳴周波数を持つアミド基を対象としており、飽和パルスを ± 3.5 ppm に照射した画像に差分処理を行うことにより、生体組織内の可動性タンパク/ペプチドによるコントラストを得ることができる (Zhou J, et al. Nat Med 2003)。

画像的肝機能評価に関する過去の報告では、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI や T1 rho map および T2 map を用いているが、Gd-EOB-DTPA 造影 MRI は造影剤を使用する必要があり、T1 rho map および T2 map は緩和時間の変化を評価しているため、肝臓の機能を直接評価していることにはならない。それに対して、内因性の CEST 法である APT イメージングは造影剤が不要で、従来では不可能であった肝臓の代謝物である組織中の可動性タンパク/ペプチド (アルブミン) の濃度を反映したコントラストを非侵襲的に得ることができる定量的な画像診断法である。また、肝機能が低下すると肝臓で合成されるアルブミンが減少し、代謝性アルカローシスを起こすことで pH が上昇する。CEST イメージングは濃度だけでなく pH にも依存性があるため、肝機能低下による pH 変化も検出することができる可能性がある。

2. 研究の目的

Chemical exchange saturation transfer (CEST) 法を呼吸停止下で撮像可能にするシーケンスを開発し、画像的肝機能評価における CEST イメージングの有用性の確立を目指す。

3. 研究の方法

- (1) 自作ファントムを用いた APT イメージングの pH 依存性の検討
卵白アルブミンの濃度を 10% に固定し、pH の異なるリン酸緩衝液を用いて希釈した計 5 種類のファントムを作成する。APT 効果は pH が高くなると増大する特徴があるが、飽和パルスの印加時間と強度との関係は明らかになっていない。そのため、各パラメータと pH 依存性の関係を明らかにする必要がある。
- (2) 自作ファントムを用いた高速化 APT イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化
従来 APT イメージングには B0 map による補正が必要であり、撮像時間の延長や患者の動きによる位置ずれが生じていた。同一のシーケンス内で B0 補正を行う TSE-Dixon 法は短時間の撮像が可能であり、腹部など動きのある部位への応用が期待される。卵白アルブミンおよびリン酸緩衝液を用いて濃度および pH を変化させた自作ファントムを作成する。B0 map 補正を用い 32 種類の飽和パルスを印加する APT イメージング (従来法)、B0map 補正を用い 7 種類の飽和パルスを印加する APT イメージング (seven-points 法) および TSE-Dixon 法を用いた APT イメージング (TSE-Dixon 法) での濃度依存性および pH 依存性を比較検討し、3 つの撮像法で同等の値が得られるかを検証する。
- (3) 自作ファントムを用いた呼吸停止下 APT イメージングへの最適化
生理食塩水で満たした容器に密封した鶏レバーと、卵白アルブミンの濃度を変化させ pH の異なるリン酸緩衝液で希釈した 7 種類のファントムの周囲をポリビニルアルコール

ル (polyvinyl alcohol: PVA) ゲルで満たし、ファントムを作成する。呼吸停止が実現可能な撮像条件を検討するため、TSE-Dixon法を併用したAPTイメージングにおいてTR、飽和パルスの印加時間を変化させて検討を行う。

4. 研究成果

(1) 自作ファントムを用いた APT イメージングの pH 依存性の検討

卵白アルブミンの濃度を 10% に固定し、リン酸緩衝液を用いて pH を 6.53、6.84、6.91、7.25、7.65 の 5 種類に設定したファントムを作成した。

飽和パルスの印加強度を 2.0 μT に固定し飽和パルスの印加時間を 0.5 秒、1.0 秒、2.0 秒、3.0 秒と変化させて、APT の信号強度 (APT signal intensity: APT SI) を比較検討した。また、飽和パルスの印加時間を 3.0 秒に固定し飽和パルスの印加強度を 0.5 μT 、1.5 μT 、2.5 μT と変化させて、APT SI を比較検討した。

APT SI は、各 pH で飽和パルスの印加時間が長くなるにつれて増大し、飽和パルスの印加時間が 1.0 秒と 2.0 秒のときは pH6.53 以外で有意差がなく、2.0 秒と 3.0 秒ではすべての pH において有意差がなかった。また、各 pH で飽和パルスの印加強度が強くなるにつれて APT SI は増大し、すべての pH において、飽和パルスの印加強度が 1.5 μT と 2.5 μT では有意差がなかった。

脳腫瘍など、アルブミンの濃度を検出するためには 2.0 μT 以上の強い印加強度で、印加時間も長く設定することが有用であるとの報告があるが、pH の検出には印加時間が 1.0 秒以上、1.5 μT 以上が有用であることを明らかにした。

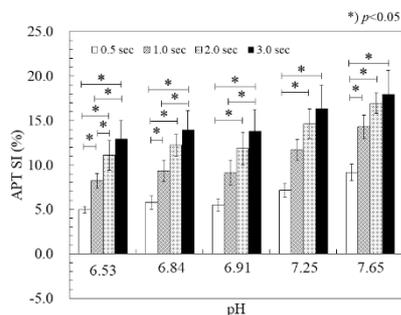


図 1. 飽和パルスの印加時間による APT SI の変化
飽和パルスの印加時間により APT SI が変化した。飽和パルスの印加時間が 1.0 秒と 2.0 秒のときは pH6.53 以外で有意差がなく、2.0 秒と 3.0 秒ではすべての pH において有意差がなかった。

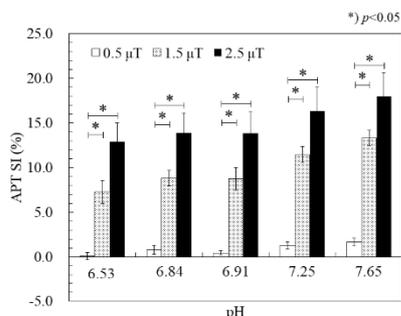


図 2. 飽和パルスの印加強度による APT SI の変化
飽和パルスの印加強度により APT SI が変化した。すべての pH において、飽和パルスの印加強度が 1.5 μT と 2.5 μT では有意差がなかった。

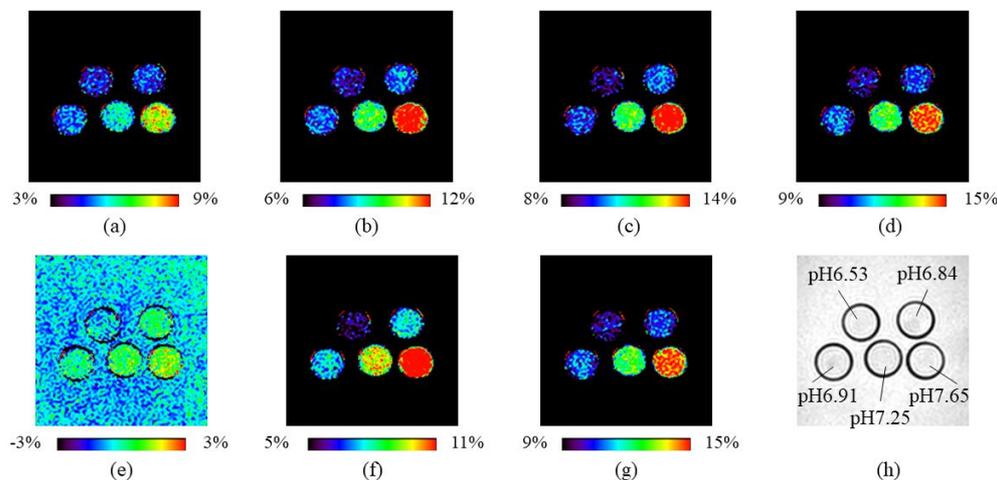


図 3. 飽和パルスの印加時間と強度を変化させたときの pH 強調画像 : (a) 0.5 秒と 2.5 μT 、(b) 1.0 秒と 2.5 μT 、(c) 2.0 秒と 2.5 μT 、(d) 3.0 秒と 2.5 μT 、(e) 3.0 秒と 0.5 μT 、(f) 3.0 秒と 1.5 μT 、(g) 3.0 秒と 2.5 μT 、(h) ファントムの T1 強調画像

(2) 自作ファントムを用いた高速化 APT イメージングの撮像パルスシーケンスの最適化
 卵白アルブミンの濃度を 6, 8, 10, 12, 14% としてそれぞれ pH 7.2 のリン酸緩衝液に希釈した 5 種類の溶液と卵白アルブミンの濃度を 10% として、pH 6.38、6.73、6.92、7.09、7.46、7.69 の 6 種類のリン酸緩衝液に希釈した溶液を作成し、その周囲を PVA ゲルで満たしたファントムを作成した。

TSE-Dixon 法は従来法や seven-points 法と同等の濃度依存性と pH 依存性があることを明らかにした。また、撮像時間は従来法が 3 分 54 秒、seven-points 法が 1 分 16 秒、TSE-Dixon 法が 57 秒であり、TSE-Dixon 法を併用することにより APT イメージングの高速化が可能となった。

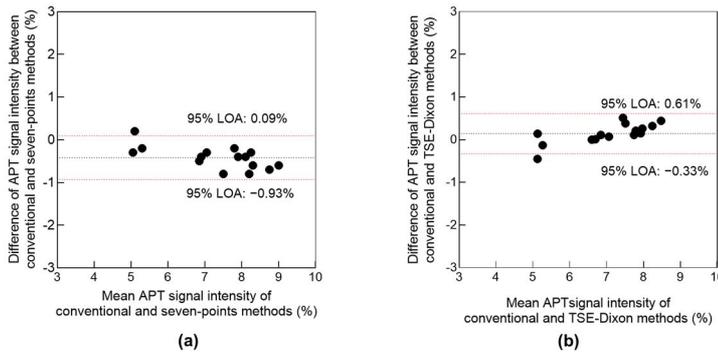


図4 .卵白アルブミンの濃度における APT SI の従来法と(a) seven-points 法、(b) TSE-Dixon 法の Bland-Altman 解析
 濃度依存性において、ほとんどの APT SI が 95% の一致限界内に含まれている。

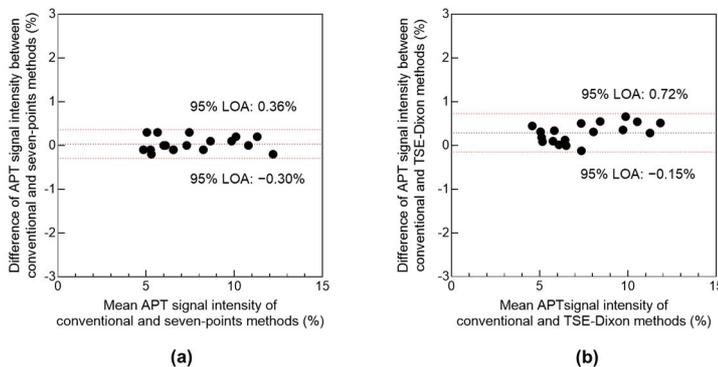


図5 .卵白アルブミンの pH における APT SI の従来法と(a) seven-points 法、(b) TSE-Dixon 法の Bland-Altman 解析
 濃度依存性において、すべての APT SI が 95% の一致限界内に含まれている。

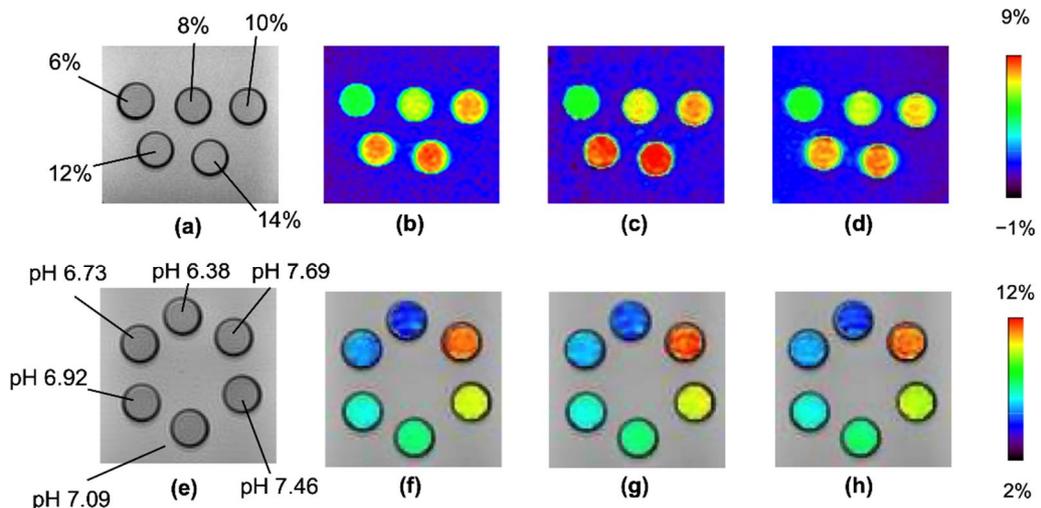


図6 . 濃度依存性ファントム (a : T1 強調画像、b : 従来法、c : seven-points 法、d : TSE-Dixon 法) と pH 依存性ファントム (e : T1 強調画像、f : 従来法、g : seven-points 法、h : TSE-Dixon 法) の APT 強調画像

(3) 自作ファントムを用いた呼吸停止下 APT イメージングへの最適化

TR による鶏レバーの APT SI の変化

TR を 2000 msec、2400 msec、2600 msec とし、鶏レバーの APT SI の変化を評価した。このとき、撮像時間はそれぞれ 18 秒、21 秒、23 秒となった。TR の変化における APT SI は全てにおいて統計的有意差がなかった。(図 7)

飽和パルスの印加時間による鶏レバーの APT SI の変化

最適な TR を 2400 msec とし、飽和パルスの印加時間を 0.25 秒、0.50 秒、1.0 秒と変化させ、鶏レバーの APT SI の変化を評価した。飽和パルスの印加時間の変化における APT SI は 0.50 秒で最も高くなり、0.50 秒と 1.0 秒では統計的有意差がなかった。(図 8)

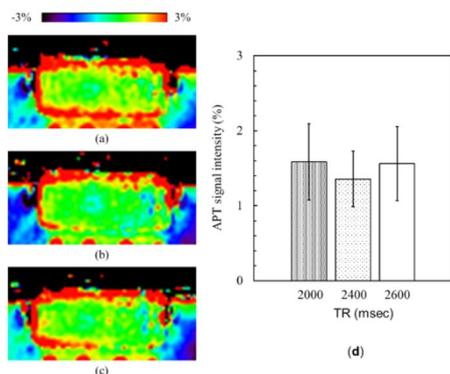


図 7. TR を変化させたときの鶏レバーの APT 強調画像 (a : TR = 2000 msec、b : TR = 2400 msec、c : TR = 2600 msec) と APT SI の変化

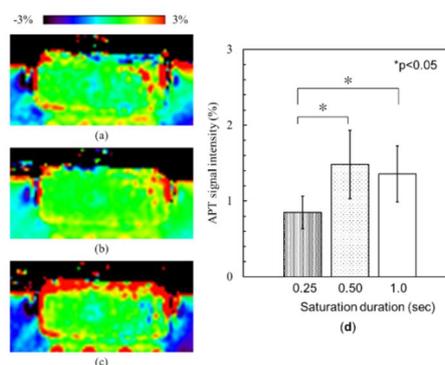


図 8 飽和パルスの印加時間を変化させたときの鶏レバーの APT 強調画像 (a : 0.25 秒、b : 0.50 秒、c : 1.0 秒) と APT SI の変化

呼吸停止下 APT イメージングの卵白アルブミンの濃度および pH 依存性

卵白アルブミンの濃度を 6、8、10、12 としてそれぞれ pH 7.32 のリン酸緩衝液に希釈した 4 種類の溶液と卵白アルブミンの濃度を 10% として、pH 6.95、7.14、7.32、の 4 種類のリン酸緩衝液に希釈した溶液を作成し、その周囲を PVA ゲルで満たしたファントムを作成した。最適な TR を 2400 ms、印加時間を 0.50 秒と決定し、卵白アルブミンの濃度および pH 依存性を評価した。APT SI の線形相関は、濃度依存性が 0.42 ($R^2=0.96$)、pH 依存性が 0.26 ($R^2=0.98$) となり、いずれも正の相関を示した(図 9)。また、健常者撮像でも肝臓の APT イメージングが可能となった(図 10)。

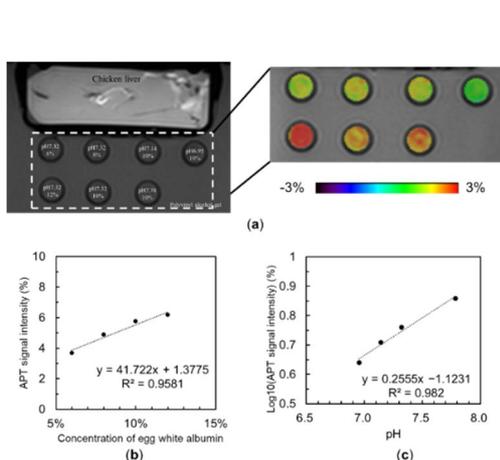


図 9. 最適条件における APT SI の濃度依存性と pH 依存性 (a : ファントムの T1 強調画像と APT 強調画像、b : APT SI の濃度依存性、c : APT SI の pH 依存性)

-5% 5%

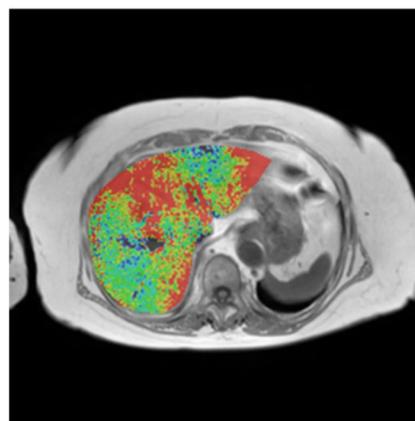


図 10. 健常者撮像による呼吸停止下 APT 強調画像

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Chiaki Tokunaga, Tatsuhiko Wada, Osamu Togao, Kouji Kobayashi, Toyoyuki Kato	4. 巻 110
2. 論文標題 Amide proton transfer-weighted imaging with a short acquisition time based on a self B0 correction using the turbo spin echo-Dixon method: A phantom study	5. 発行年 2024年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 69-77
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2024.04.011	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Tokunaga Chiaki, Wada Tatsuhiko, Togao Osamu, Yamashita Yasuo, Kobayashi Kouji, Kato Toyoyuki	4. 巻 Epub ahead of print
2. 論文標題 Effect of Saturation Pulse Duration and Power on pH-weighted Amide Proton Transfer Imaging: A Phantom Study	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 01-09
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.2463/mrms.mp.2021-0109	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 徳永千晶, 和田達弘, 梶尾理, 山下泰生, 小林幸次, 加藤豊幸
2. 発表標題 Dixon法を用いた短時間2D APTイメージングにおけるpH依存性の検討
3. 学会等名 第5回福岡県診療放射線技師会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 徳永千晶, 和田達弘, 西江昭弘, 梶尾理, 船津亮平, 大賀正浩, 小林幸次
2. 発表標題 自作ファントムを用いたDixon法による呼吸停止下APTイメージングの基礎的検討
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021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
--	---------------------------	-----------------------	----

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------