

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年6月1日現在

機関番号：16201

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2010～2011

課題番号：22890127

研究課題名（和文） 生理食塩水による磁気共鳴差分血管撮影法の開発

研究課題名（英文） Subtraction MR Angiography Using Saline as a Contrast Agent

研究代表者 中野 覚 (NAKANO SATORU)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60311825

研究成果の概要（和文）：MRI で生理食塩水により血液が希釈された領域の描出を行った。まず、静止ファントムにより血液と生理食塩水との信号強度の差が見られることを確認した。次に流体ファントムにて流体中でも血液と水の信号強度が異なることを確認した。最後に正常ボランティアの足背静脈より生理食塩水を注入する前と注入中での撮影を行った。FFE 法 T2*強調像での撮影で、生理食塩水注入中から注入前の画像を差し引いた差分画像を作成すると、生理食塩水が注入された領域を強調して描出することができた。

研究成果の概要（英文）：We proved MRI can visualize the area where blood diluted with saline. We confirmed that dilution of blood gained blood signal intensity change in static and flow phantom. FFE T2* weight lower thigh images ware obtained before and during injection of saline from dorsalis pedis vein. We subtract images before injection form images during injection. These subtraction images visualized the vein where saline was injected.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	950,000	285,000	1,235,000
2011年度	1,050,000	315,000	1,365,000
年度			
年度			
年度			
総計	2,000,000	600,000	2,600,000

研究分野：

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：MRA、血管造影、生理食塩水

1. 研究開始当初の背景

悪性腫瘍に対する動注化学療法を施行す

る場合には、通常薬剤の分布を確認するためにカテーテルからの造影剤を注入しての血管造影や CT が施行されている。しかし、造影剤に対するアレルギーや気管支喘息、腎不全などで造影剤を使用することのできない患者においては現状では安全に薬剤分布を確認する方法がない。動注化学療法を行うためのカテーテルは炭酸ガスを用いた血管造影で留置することはできるが、炭酸ガスをカテーテルから注入した時の炭酸ガスの分布は液体とは大きく異なるため、炭酸ガスを用いてもカテーテルから注入された薬剤分布を確認することはできない。

一方 MRI においては、血液と生理食塩水とでは緩和速度が異なるため、血管に生理食塩水を注入し血液を希釈すると、血液が希釈された領域を画像化できる可能性がある。MRI にてこのように生理食塩水により血液が希釈された領域が画像化できれば、造影剤を使用することのできない患者でも、安全に動注化学療法での薬剤分布を確認する検査が施行できる可能性がある。

しかし、カテーテルからの生理食塩水を注入しての実験は実際の患者を対象とするため、その準備段階としてファントム実験がまず必要と考えられる。次の段階としての正常ボランティアによる研究も、まずは小さな侵襲で行うことのできる表在静脈での検討を行うことが適当と考えた。

2. 研究の目的

MRI にて、血液が生理食塩水により希釈された領域が画像化出来るか否かを試みるが、次のような段階を踏んだ。

(1) 血液ファントム作成時に適当な抗凝固剤の検討：血液を試験管内で撮影するには抗凝固剤の添加が必要となる。しかし、抗凝固剤により緩和速度が変化した場合は正確な評価ができなくなる。様々な抗凝固剤の緩和速度への影響を検討する。

(2) 静止ファントムでの検討：静止した試験管内の血液を生理食塩水で希釈することにより、MRI の様々な撮影法で信号強度がどの程度変化するか検討する。

(3) 流体ファントムでの検討：実際の血液は流れているため、流れのあるファントムを使用し、流体中でも血液と水との間で信号強度の差がでるか検討する。

(4) 正常ボランティアでの検討：健康成人の下腿の静脈に生理食塩水を注入し、静脈内腔の信号強度が生理食塩水注入前に比べて変化するか、注入中と注入前の差分画像が生理食塩水の注入された領域を反映するか検討する。

3. 研究の方法

(1) 血液ファントム作成時に適当な抗凝固剤

の検討

抗凝固剤としては EDTA、ヘパリン、クエン酸ナトリウム、フッ化ナトリウムを使用した。これらの抗凝固剤で各々3種類の濃度の水溶液を作成した。

MRI での撮影は IR 法 (TR 5000 ms / TE 10 ms / TI 500, 1000, 2000, 4000ms) と FE 法 (TR 500ms/TE 9, 12, 14, 17.5, 19, 20, 24, 25ms/FA20°) を用いた。

各凝固剤水溶液の緩和速度 $1/T_1$ は、IR 法にて横軸に TI、縦軸に信号強度をプロットし最小二乗法による $y=A\{1-2\exp(-x/T)\}$ の近似曲線より $1/T$ を求めた。緩和速度 $1/T_2^*$ は FE 法にて横軸に TE、縦軸に信号強度をプロットし最小二乗法により $y=A \cdot \exp(-x/T)$ の近似曲線より $1/T$ を求めた。

なお、抗凝固剤の通常の使用濃度としては EDTA:3.8g/l、ヘパリン:50 単位/ml、クエン酸ナトリウム:1g/l、フッ化ナトリウム:10g/l を用いた。

(2) 静止ファントムでの検討

血液の希釈系列を作成し、以下の方法により撮影を行った。()内は TR (ms) / TE (ms) / FA (°)。

①TSE 法 T2 強調像 (4000/100/90)

②SE 法 T1WI (480/9/70)

③FFE 法 T2*強調像 (144/23/20)

④Bold Venography 法 (34/53/20)

⑤Balanced FFE 法 (4/2/80)

各撮影法での信号強度を測定し希釈血液と血液とのコントラストノイズ比 (CNR) を求めた。

(3) 流体ファントムでの検討

血液と同じ緩和時間 ($1/T_1=0.8\text{sec}^{-1}$ 、 $1/T_2=4.4\text{sec}^{-1}$) となるように調整されたりゾビスト-マグネビスト混合希釈液を作成し血液疑似溶液とした。

内径 2mm の管腔状のファントム内に血液疑似液または水を流し FE 法 T2*強調像と balanced FFE 法を撮影した。管腔内の信号強度を測定し静止した血液疑似液との CNR を求めた。

(4) 正常ボランティアでの検討

健康成人の足背静脈に静脈ルートを確認した。まず、生理食塩水を注入しない状態で下腿を FE 法 T2*強調像と balanced FFE 法で横断像と矢状断像の撮影を行った。次に生理食塩水を 0.7ml/sec で注入しながら注入前と同じ撮影を行った。

横断像においては、生理食塩水注入前と注入中で下腿の表在静脈内腔と筋肉との信号強度を測定し、これらの CNR を求めた。矢状断像では、生理食塩水注入前と注入中の画像の視覚評価と注入後の画像から注入前の画

像を差し引いた差分画像の作成を行った。

4. 研究成果

(1) 血液ファントム作成時に適当な抗凝固剤の検討

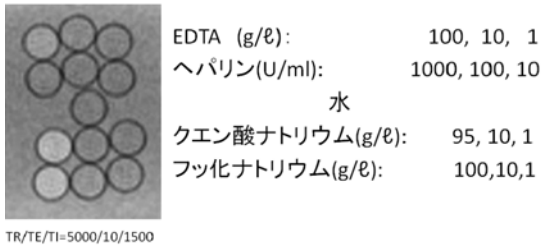


図1 抗凝固剤水溶液の IR 法での画像

図1に示すように、ヘパリン以外の抗凝固剤水溶液は中央の水とは異なる信号強度となった。

抗凝固剤濃度と緩和速度 $1/T1$ との関係を図2に $1/T2^*$ との関係を図3に示す。各種の抗凝固剤の中で緩和時間に対する影響が最も小さかったのはヘパリンであった。以後の実験に使用する抗凝固剤はヘパリンとした。

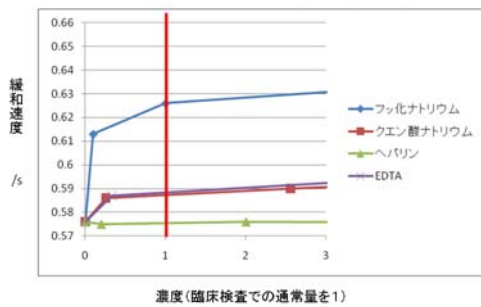


図2 抗凝固剤濃度と $1/T1$ の関係

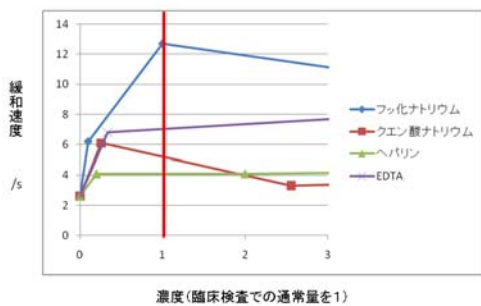


図3 抗凝固剤濃度と $1/T2^*$ の関係

(2) 静止ファントムでの検討

各撮影法での血液と生理食塩水との CNR は FSE 法 T2 強調像 : 73、SE 法 T1 強調 : 22、FFE 法 T2*強調像 : 18、Bold Venography : 28、balanced FFE 法 : 45 であり、いずれの方法でも血液と生理食塩水との間で有意な信号強度差を確認することができた。

血液の希釈の程度による信号強度の変化 (100%血液の信号強度を元にした CNR) を図4

に示す。

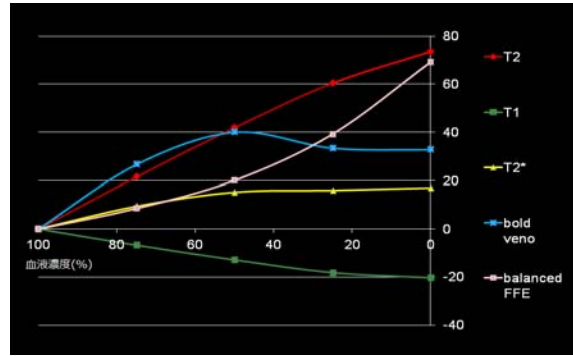


図4 血液の濃度と CNR

(3) 流体ファントムでの検討

静止ファントムで検討した様々な撮影法の中で、FFE 法 T2*強調像と balanced FFE 法以外の撮影法は流れがあると flow void となり信号強度が著明に低下してしまうため、以後の検討は FE 法 T2*強調像と balanced FFE 法で行うこととした。

管腔内の流速が 0、10、20cm/sec の時の血液疑似液または水の信号強度と流速 0 の血液疑似液の信号強度との CNR を示す。図5が FFE 法 T2*強調像、図6が balanced FFE 法である。

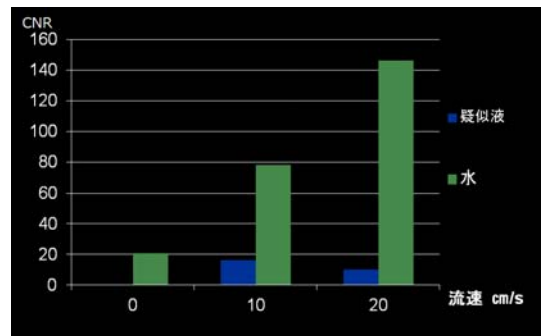


図5 流速と血液疑似液・水の CNR (FFE 法 T2*強調像)

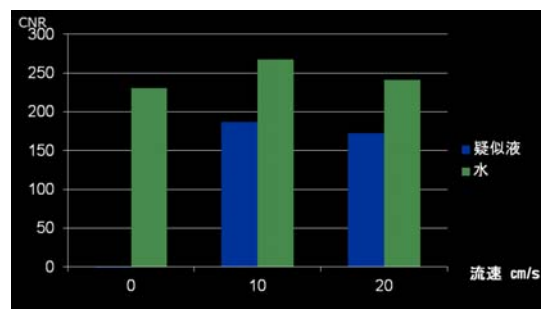


図6 流速と血液疑似液・水の CNR (balanced FFE 法)

FFE 法 T2*強調像では流速の上昇に伴い水の信号強度が強くなり上昇している。これらは撮影範囲外から流体が流れ込んでくることによる in flow 効果のためと考えられる。しかし、同じ流速でみると疑似液と水との間に大きな信号強度の変化が見られ、この差は血液疑似液と水との緩和時間の差によるものと考

えられた。balanced FFE 法では同じ流速内では血液疑似液と水との信号強度差は、FFE 法 T2*強調像に比べると目立たないが水の静止した血液疑似液との CNR はいずれの流速でも大きな値となっている。これらの事から正常ボランティアで実験を行っても、生理食塩水が注入された領域は緩和時間の変化と in flow 効果が足しあわされた形で描出できるものと推測された。

(4) 正常ボランティアでの検討

足背静脈から生理食塩水を注入する前と注入中の下腿表在静脈内腔と筋肉との CNR を図 7 に示す。FFE 法 T2*強調像と balanced FFE 法のいずれの撮影法でも、血管内腔の信号強度は注入前に比べ注入中で明らかに上昇し、筋肉との CNR も上昇した。

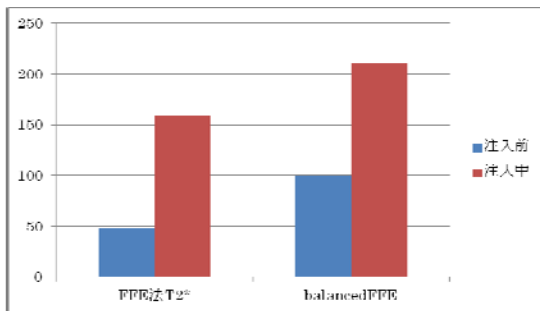


図 7 下腿静脈の生理食塩水注入前と注入後の筋肉との CNR

図 8 には矢状断で撮影した FFE 法 T2*強調像の画像を示す。

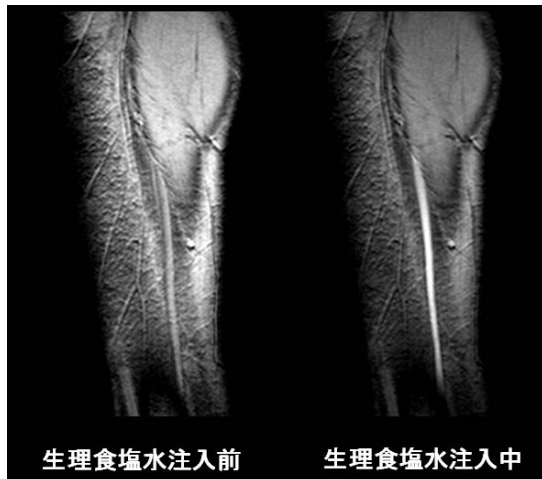


図 8 下腿静脈での生理食塩水注入前と注入中の FFE 法 T2*強調矢状断像

表在静脈内の信号強度は注入前に比べ注入中の方が視覚的にみても明らかに増加している。注入中の画像から注入前の画像を引いた差分画像を図 9 に示す。差分画像では生理食塩水が注入された領域が浮かび上がるように描出させることができた。今後撮影パラメーターの最適化などのさら

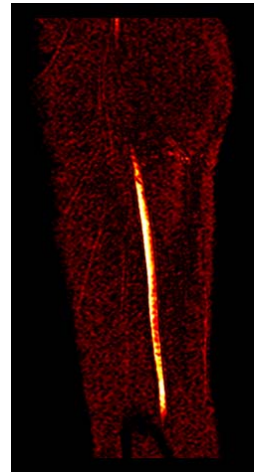


図 9 差分画像

なる検討は必要と思われるが、MRI では生理食塩水を用いて注入された薬剤の分布を観察するための検査が可能と考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計 0 件)

〔学会発表〕(計 3 件)

- ① 井藤千里、中野覚、内ノ村聡、木村成秀、外山芳弘、西山佳宏、生理食塩水による磁気共鳴差分血管撮影法の開発、第 117 回日本医学放射線学会中国・四国地方会、2011 年 12 月 16 日、あわぎんホール(徳島県)
- ② 中野覚、石村茉莉子、山下裕一、石森隆司、吉村真由美、内ノ村聡、亀山麗子、木村成秀、外山芳弘、西山佳宏、抗凝固剤の緩和速度への影響、第 39 回日本磁気共鳴医学会大会、2011 年 9 月 30 日、リーガロイヤルホテル小倉(福岡県)
- ③ 石村茉莉子、中野覚、新井花江、亀山麗子、木村成秀、外山芳弘、西山佳宏、MRI における血液疑似ファントム作成の問題点、第 115 回日本医学放射線学会中国・四国地方会、2010 年 12 月 17 日、海峡メッセ下関(山口県)

〔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：
 出願年月日：
 国内外の別：

○取得状況（計0件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等
特になし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

中野 覚 (NAKANO SATORU)

香川大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：60311825