

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 28 年 6 月 12 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591744

研究課題名(和文) 3T高磁場MRIによる膵の非侵襲的機能画像の開発：ASL手法を用いた新しい試み

研究課題名(英文) Perfusion imaging of the pancreas using an arterial spin labeling technique on 3.0T MRI; initial experience

研究代表者

津田 雅視 (Masashi, Tsuda)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・非常勤講師

研究者番号：10312555

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：非侵襲的に膵機能を評価する検査法を開発し臨床応用することを目的とし、健常被験者を対象とし3T MRIによる膵血流解析を試みた。消化管蠕動の影響を避けるため、2時間前の絶飲食とし影響は軽減されたが、ASL法ではアーチファクトが大きく、撮影を膵頭部・体部・尾部について別々に行い1名につき3回の撮影を必要とした。6名の被験者で4週間空けて再撮影を行った。頭部やラベリングの断面を複数設定して撮影を試みたがアーチファクトの影響が大きく、再撮影は体部・尾部のみ実施した。膵体部の血流は  $216 \pm 56$  ml/100g/min. 尾部では  $148 \pm 35$  ml/100g/min. と計測された。

研究成果の概要(英文)：Magnetic resonance imaging with arterial spin labeling is a non-invasive approach to measure organ perfusion. The purpose of this study was to determine the feasibility of using quantitative magnetic resonance imaging (MRI) with non-invasive flow-sensitive alternating inversion recovery (FAIR) arterial spin labeling (ASL) technique to assess pancreas perfusion on 3.0 T MRI. Perfusion imaging in two different parts of the pancreas undergone in 6 healthy volunteers (6 male, mean age 39 years, range 28-49 years). ASL perfusion was acquired in all volunteers and assessment of pancreatic tissue perfusion was possible. Mean perfusion values were  $216 \pm 56$  mL/100g/min in the head/body and  $148 \pm 35$  mL/100g/min in the tail of the pancreas. The quantitative measurement of pancreas perfusion by MRI with FAIR ASL technique could provide a non-invasive method for monitoring the status of blood flow without requiring the administration of a contrast agent.

研究分野：放射線診断学

キーワード：MRI ASL法 膵機能 血流

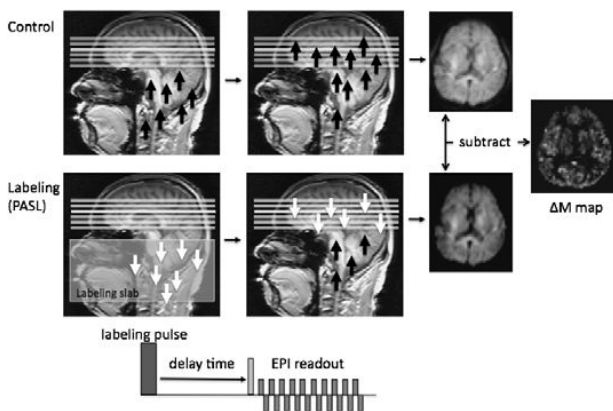
1. 研究開始当初の背景

人体の実質臓器の血流解析は虚血による障害の程度や腫瘍の質的診断、外科手術前に切除後の残存する臓器の機能を予測することを目的に、脳をはじめとして肝臓・膵臓・腎臓など様々な臓器で主に CT で造影剤を使用して試みられてきた。膵臓の CT を使用した血流解析の基礎的なアプローチは、Miles や対馬らが以前より行っていたが、近年になりつららが発症早期の急性膵炎で膵臓の血流解析を CT で行い、膵壊死の早期診断に有用であることを報告し、膵疾患の血流解析による病態評価が注目されていた。2008 年以來、我々も 80 例を超える膵疾患患者の CT での膵血流解析を行っているが、これまで自己免疫性膵炎の治療前後での血流解析が治療の効果判定に有用であることを報告し(Pancreas. 2011 Aug;40(6):946-50)(膵臓 2011; 26: 54-58)、また、限局性に腫大し膵臓癌と区別することが困難な一部の自己免疫性膵炎についても自己免疫性膵炎 12 症例と膵臓癌 23 例の病変部の局所的な血流を比較し、2 つの疾患の鑑別に有用であることを示した。

CT での膵臓の血流解析は病態の把握や予後評価・他疾患との鑑別に有用な手法であることが示されているが、膵臓に限局して 1 分程度の連続した X 線照射を必要とするため通常の画像診断を目的とした撮影に比べると被曝量が増加し、経時的な病態評価を要する慢性膵炎や糖尿病などの慢性疾患への応用がしにくく、また、造影剤を使用するため高齢者や腎機能障害を合併する膵疾患患者への適応が制限されていた。

しかし、脳血流解析において 3T MRI 装置の普及に伴い、従来の造影剤を使用し放射線被曝を伴う (Arterial Spin Labeling (ASL) 法) を利用した血流解析が試みられるようになっていた。ASL 法は血管に RF 照射を行い血液のスピンを内因性のトレーサとして用いるため、理想的な血流測定方法であった。

ASL 法の原理



ASL 法の臨床応用にはこれまでいくつかの課題があり、信号対雑音比(SNR)が低いこと

や動きに弱いこと、撮像断面が限定される等の問題があったが、3T MRI 装置の登場により SNR が向上し、それとともにラベリングの技術も進歩した。動きに弱い点についても血液のスピンだけを信号化するため信号抑制技術が臨床応用されており、撮像断面が限られる課題も撮像シーケンスを従来の 2D echo planar imaging 法から 3D fast spin echo 法に変更することで解決されている。

3T MRI に ASL 法を応用した膵血流解析は放射線被曝を考えずに検査を繰り返せるため、血流の経時変化が病態把握に有用と考えられる CT では撮影が困難であった慢性膵炎・糖尿病患者や、造影剤使用が制限あるいは禁忌であった腎機能障害のある高齢者などへの検査適応拡大への足がかりになると考えた。

2. 研究の目的

本研究は ASL 法を応用し 3T MRI を使用して膵実質の血液灌流を画像化し定量化することにより放射線被曝が無く造影剤も使用せず非侵襲的に部位別の膵機能を評価する新しい検査法を開発し臨床応用することを目的とした。

3. 研究の方法

本研究は 3T MRI を使用して膵実質の血液灌流の画像化と定量化を行い非侵襲的に膵機能を評価する検査法を開発し臨床応用することを目的とし、膵血流の画像化に必要な至適な撮影条件と定量化のための解析手法を検討し確立するため、以下の検討を行った。

(1) 被験者の検査前の絶飲食の時間などの必要とされる前処置の決定、および良好な画像を得るために必要とされる撮像時の体位や脳血流解析とは異なると考えられる撮像のシーケンスや至適な撮影断面、撮像条件の決定。

ALS 法にはいくつかの撮影法があり、ラベリングのためのパルスを連続的に照射する CASL (continuous ASL) と、断続的に照射する PASL (pulsed ASL) に大別され、PASL はさらに EPISTAR (Echo-Planer MR Imaging and Signal Targeting with Alternating Radiofrequency) と FARE (Flow-sensitive Alternating Inversion Recovery) に分類されているが、1.5T MRI で広く検討されているが、今回の研究で使用した撮影装置で実施可能な撮影法も FARE 法であったため、FARE 法で血流計測を行うこととした。

ALS 法を用いた血流解析のために組み合わせるシーケンスとして、FARE 法が使用されている信号を得るため TI 時間を設定する

必要があるが、設定値の数が多ければより信号対雑音比の良好な信号を得られるが、撮影時間が延長し現実的な検査ではなくなるため、T1 を複数設定し、信号強度と画質を検討し最適と考える T1 を決定した。

脳血流解析とは異なり、消化管の蠕動により生じるアーチファクトが膵頭部に生じるため消化管の蠕動の抑制に検査前の絶飲食を 1 時間 2 時間 4 時間として十二指腸近い膵頭部の画質を評価し、検査前の絶飲食の時間を決定した。

水平断面の撮影では膵臓全体が撮影範囲に含まれないため冠状断と水平断に角度をつけた撮影断面を設定し対比することで最適な断面を決定した。

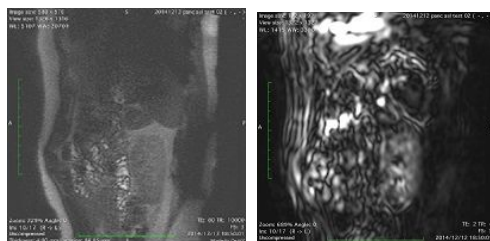
## (2) 健常被験者を対象とした膵血流解析の再現性に関する検討

(1)での検討結果に基づいた撮影条件を使用し健常成人被験者 6 名を対象とし撮影を行った。計測に必要な膵実質への ROI を膵頭部・体部・尾部の 3 ヶ所に設定し、血流解析を行った解析された数値の再現性を検証するため、同一の被験者を 3 週間以上の間隔を開けて再撮影を行い比較した。さらに、得られた値を、来の CT による膵血流解析で報告されている正常値と比較し乖離の有無を検証する。

## 4. 研究成果

東北大学倫理委員会で承認を得られた研究計画に基づき平成 25 年 3 月より、健常被験者を対象とした 3T MRI による膵血流の画像化を行うための撮像条件の検討を開始した。消化管の蠕動によるアーチファクトの影響を避けるため、撮像開始前の絶飲食時間を検討し、2 時間以上の絶飲食で十二指腸の蠕動の影響は軽減されたため絶飲食時間を 2 時間としたが、それでも 3T MRI での ASL 法ではアーチファクトの影響が大きく、ラベリングを行う断面に変更を要した。使信号を得るための T1 時間は 2000msec と 1800msec に決定した。ラベリングの位置はいずれの断面でも腹腔動脈起始部よりも近位の腹部大動脈とした。計測の際に ASL の原画像では膵臓の解剖学的位置が確認困難であり、ROI を設定するためのリファレンス画像として、右上図のごとく同一の断面の T2 強調画像を同時に撮影した。

図 T2WI ASL の原画像



研究当初に使用を予定していた撮影装置では断面の変更が困難であったため、断面の変更可能な撮影装置 (TOSHIBA, Vintage Titan 3T) に変更し、新たに撮像条件を設定した。腹部実質臓器の血流解析に関連した文献検索を新たに行い、膵血流解析に必要な撮像条件を検討し、撮像条件は以下の表の通りとした。

Sequence	T2WI	FAIR
FOV	1326x1326	1322x1322
Matrix size	580x576	192x192
Slice thickness	4	4
TR(msec)	13000	4
TE(msec)	80	2
TI(msec)		1800/2000

撮影装置の変更で絶飲食時間や撮影のパラメーターに変更は要しなかったが、ラベリングの断面は頭部・尾部では水平断、体部では冠状断にすることで消化管の蠕動による影響を押さえることができた。

このため、被験者の撮影開始にあたり、1 回に要する撮影時間を考慮して膵尾部血流の画像化を先行し、膵尾部と同一断面に含まれる脾臓・腎臓の血流像と対比することで画質評価を行った。

各被験者で膵血流解析のための撮影を膵頭部・体部・尾部について別々に行った。頭部・尾部はいずれも水平断で撮影されたが、撮影位置は異なるため、個別の撮影を必要とした。1 名につき 3 回の撮影を必要としたため、6 名の被験者で撮影を行った。初回の撮影では被験者撮影で得られた計測値が被験者間で差が大きく、4 週間空けて再撮影を行った。頭部はラベリングの断面を複数設定して撮影を試みたがアーチファクトの影響が大きく、再撮影は体部・尾部のみ実施した。

撮影で得られた ASL 原画像を、同時に撮影した T2 強調画像から膵臓の解剖学的位置を決定し、ASL 原画像上で膵実質がもっとも含まれるように円形の ROI を設定し信号値を計測し解析を行った。

計測値から血流量を算出するのに必要な他のパラメーターとしては膵組織の T1 値と膵実質と血液との分画係数を必要とするが、今回の検討では、3T MRI での膵実質の T1 値として知られている、 $725 \pm 71$ msec を使用した。また、膵血液分画係数 ( ) には水の  $0.9$ ml/g を使用した。

計測された信号値を S とすると、膵血流 F との関係は以下の式となる

$$S = KM_0 T_1 (F / ) \exp(-T_1 / T_1)$$

解析の結果、今回の検討では 3T MRI で FARE 法を使用した膵体部の血流量は  $216 \pm 56$  ml/100g/min. 尾部では  $148 \pm 35$

ml/100g/min.と計測された。

過去に我々が造影剤を使用した膵臓の perfusion CT で健常被験者において計測された膵血流量は  $163.5 \pm 14.7$  ml/100g/min. であり、PET や造影 MRI を用いた諸家の報告でも 100 ~ 200 ml/100g/min. 程度の値が報告されており、今回の検討では膵尾部での計測に近い値であった。尾部は脾門部に近く消化管の蠕動の影響が少ないことが原因と考えられた。健常被験者での検討であり、消化管蠕動抑制のための鎮痙剤は侵襲性を可能な限り低くするため使用は見合わせたが、臨床応用に際しては鎮痙剤の併用することで、膵頭部の血流計測においても消化管蠕動の影響を少なく計測できる可能性が示唆された。

本研究は急性膵炎や膵癌などの血流評価の為に従来行われてきた CT による膵の血流解析とは異なり、放射線被曝が無く造影剤も不要である ASL 法を応用し、3T MRI で初めての膵血流解析の試みであったが、従来の CT での計測とは異なり、消化管蠕動の影響を最小限にするための検査前の前処置や撮影断面の設定、シーケンスのパラメーターの決定等、解決すべき課題があった。今回の検討で計測に必要な条件が決定され、今後、実際の膵疾患を有する患者の膵血流評価を行うための画像化に必要とされる至適な撮影条件と定量化のための基礎的なデータとなると考える。

本研究の目的は膵血流の経時変化を追跡することが予後や病態の進行評価に有用と考えられる慢性膵炎、糖尿病患者の経過観察や、腎機能障害のために CT や MRI で造影剤の使用が困難なために血流画像を撮影することができなかった高齢者など、これまで臓器の血流評価が困難であった膵疾患の血流解析の応用拡大が期待される。

## 5 . 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 1 件)

Konno M, Hosokai Y, Usui A, Abe M, Tateishi T, Kawasumi Y, Tsuda M, Ota H, Takase K, Saito H.  
Cardiac output obtained from test bolus injections as a factor in contrast injection rate revision of following coronary CT angiography.  
Acta Radiol. 2012 Dec 1;53(10):1107-11.  
(査読有)

〔学会発表〕(計 3 件)

Tsuda M, Mori N, Matsuura T  
Utility of diffusion-weighted imaging in the evaluation of pancreatic and abdominal extra-pancreatic autoimmune pancreatitis lesion.

ESGAR 2012, 23th Annual Meeting and Postgraduate Course, June 23-26, UK, Edinburgh.

Takagi H, Tsuda M, Takase K  
MDCT of Small Bowel Obstruction: Imaging Features, Pitfalls and Radiologic Techniques.  
Radiological Society of North America, 2014, Nov.30-Dec.5, USA, Chicago.

Tsuda M, Matsuura T, Takagi H  
Perfusion imaging of the pancreas using an arterial spin labeling technique on 3.0T MRI; initial experience.  
ESGAR 2015, 26th Annual Meeting and Postgraduate Course, June 9-12, France, Paris.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

津田 雅視 (TSUDA, Masashi)  
東北大学・医学系研究科・非常勤講師  
研究者番号：10312555

### (2)研究分担者

麦倉 俊司 (SYUNJI, Mugikura)  
東北大学・大学病院・准教授  
研究者番号：20375017

松浦 智徳 (MATSUURA, Tomonori)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：50623188  
(平成 25 年度より研究分担者)

### (3)連携研究者

廣田 衛久 (HIROTA, Morihisa)  
東北大学・大学病院・助教  
研究者番号：70400364