

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2012～2015

課題番号：24591754

研究課題名(和文) 3テスラMR装置を用いた排泄性膵管撮影法の確立と初期臨床応用

研究課題名(英文) Establishment of excretory MR pancreatography using 3Tesla MR and initial clinical application

研究代表者

鈴木 耕次郎 (Suzuki, Kojiro)

名古屋大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：60378148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,300,000円

研究成果の概要(和文)：3テスラMR装置を用いて排泄性膵管撮影法の確立を行った。重度T2強調脂肪抑制高分解能3次元FLAIR(hT2W-3D-FLAIR)の撮影法を用いることで、主膵管内に排泄された造影剤を画像化することが可能であった。8名の正常ボランティアで得られた排泄性MR膵管画像と通常のMR膵管画像とを比較し、また排泄性MR膵管画像の主膵管の信号値変化の解析を行った。至適な撮影時間は造影剤注入2時間後で、膵体部での描出が優れることが判明した。

研究成果の概要(英文)：We established the scanning method of excretory MR pancreatography using 3Tesla MR. MR pancreatography with heavily T2-weighted three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery (hT2W-3D-FLAIR) could visualize the main pancreatic duct after intravenous gadolinium-based contrast material administration. We evaluated hT2W-3D-FLAIR pancreatography comparing with usual MR pancreatography in 8 healthy volunteers. Optimal delay time was 2 hours after contrast material administration. And the visualization of the main pancreatic duct was most superior in the pancreatic body.

研究分野：画像診断

キーワード：画像診断 MRI 膵臓 膵管造影

1. 研究開始当初の背景

膵疾患に対する従来の画像診断では、腫瘍や主膵管の形態や造影様式など形態学的変化の総合的判断で鑑別診断が行われている。膵管から発生する膵管癌の早期診断には、主膵管の変化を評価することが不可欠で、これは炎症性疾患の診断や鑑別でも非常に重要である。

主膵管の評価方法として、ERCP や MRCP が日常診療で頻繁に行われている。ERCP は主膵管を明瞭に造影出来るが侵襲的であり、かつ逆行性に造影剤を圧入している点で生理的狀態下の膵管像とは言えない。MRCP は非侵襲検査で生理的狀態下での主膵管を評価出来るが、管腔内の水分を描出しているにすぎず、膵管壁の性状や機能的評価を行う事は難しい。

近年の画像検査では、機能的評価も頭部や腹部の一部の領域で可能になり、膵臓ではセクレパン負荷後の MRCP で膵外分泌能の評価を試みた報告はあるものの、定量的評価の困難さと薬剤入手の困難さから普及には至らず、膵臓では外分泌機能や膵液排出能などの機能的な画像評価法は確立されていない。

2. 研究の目的

排泄性膵管撮影は、膵管内に排泄される特異的造影剤がないために今までは施行困難であったが、膵液中に排出される僅かな造影剤を MR で検出する事が出来れば、膵疾患の画像診断に於いて通常の形態学的評価に加えて新たな側面から膵臓を評価する事が可能になり、更には MR を用いた膵外分泌能や膵液排泄機能などの機能的評価法確立への展望が開けると思われる。

通常の MR 造影剤 (Gd-DTPA) が静注後数時間経過すると唾液中に僅かに分布されるため、外分泌臓器として耳下腺と類似の組織構造を有する膵臓に於いても主膵管内には低濃度の静注用 MR 造影剤が排出されていると想定される。微量な造影剤は、通常の T1 強調像では検出できないが、高感度の重度 T2 強調脂肪抑制高分解能 3 次元 FLAIR (hT2W-3D-FLAIR) を用いると検出可能である。

本研究では高分解能の 3 テスラ MR 装置を用いて、MR 造影剤を静注後に主膵管内に排泄されていると考えられる微量な造影剤を hT2W-3D-FLAIR で検出し、造影された主膵管像を画像化し、それを臨床で役立てることを目的とする。また同時に至適撮影シーケンスの確立と造影後の至適な撮影時間を明らかにすることも目標とする。

3. 研究の方法

(1) 3 テスラ MR 装置 (Skyra; Siemens 製) で正常被験者の膵臓を 32-channel array body coil を用いて撮影する。hT2W-3D-FLAIR でインバージョンタイム (IT) の設定と撮影シーケンスの調整を行う。

正常被験者 1 名に対して IT を 1500 ~ 1900 msec で 100 msec 毎に変更しながら 1.5 時間毎に 6 時間後まで計 5 回の撮影を行い、主

膵管の信号が消失する適切な IT の設定と、日内変動の主膵管内の信号に与える影響を検討する。主膵管は全体が描出されるように、oblique axial 像を用いて撮影する。

(2) 正常被験者 8 名 (全例男性、年齢 29-53 歳、平均 37 歳) に対して、通常量 (0.2 ml/kg) の MRI 造影剤の静注前と静注 0.5 時間後から 1.5 時間毎に 6.5 時間後まで 6 回の hT2W-3D-FLAIR を用いた排泄性膵管撮影を行う。また同時に比較対象となる hT2W-3D-TSE を用いた通常の MRCP の撮影も行う。被験者は検査中では水分補給のみ可として絶食の状態で検査を行う。

(3) 腹部の MRI の画像を精通した 2 名の読影実驗者の協議により所見を判定する。hT2W-3D-FLAIR の画像を通常の MRCP 画像と対比し、主膵管が描出されているか否かに関して視覚的に評価する。膵は 3 区域 (膵頭部、体部、尾部) に分けて、各区域での描出能を比較する。

(4) hT2W-3D-FLAIR の画像で膵頭部、体部、尾部で主膵管と膵実質に関心領域 (ROI) を設定し、主膵管と膵実質との信号値を計測する。

ROI は主膵管では直径 1 mm、膵実質では直径 3 mm に設定し、hT2W-3D-FLAIR で主膵管を同定出来る場合はそのまま主膵管上に ROI を設置して信号値を計測する。hT2W-3D-FLAIR で主膵管が描出されていない場合は、同じセッションの比較対象となる通常の MRCP 画像の主膵管上に ROI を設定し、それをコピーして hT2W-3D-FLAIR の同じ断面で同じ場所になるように貼り付けして主膵管部分として信号値を計測する。

主膵管の膵実質に対する信号比 (SIR) を算出し、信号比の経時的変化を定量的に解析する。信号比は膵頭部、体部、尾部での測定値の平均値を採用する。

統計解析は Mann-Whitney U test を用い、 $P < 0.05$ を有意差ありとする。

4. 研究成果

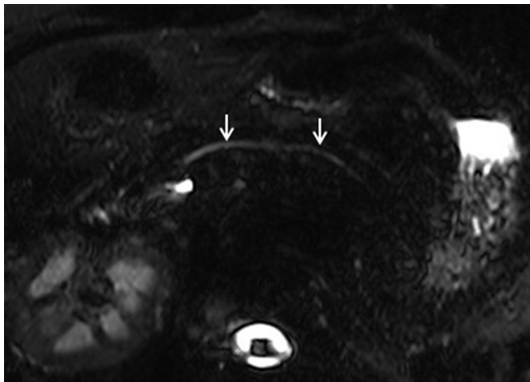
(1) hT2W-3D-FLAIR の撮影シーケンスは variable flip angle 3D turbo spin-echo technique (SPACE)、TR 4900 ms、TE 555 ms、frequency-selective fat-suppression pre-pulse、echo train length 226、matrix size 346 x 512、FOV 253 x 300 mm、GRAPPA parallel imaging technique、acceleration factor of 3、NEX 1.4; 息止め時間 16 秒、oblique axial slices 4-mm 厚 12 スライス、IT 1600 ~ 1900 ms で撮影した。

通常の hT2W-3D-TSE を用いた MRCP の撮影シーケンスは variable flip angle 3D turbo spin-echo technique (SPACE)、TR 4900 ms、TE 555 ms、frequency-selective fat-suppression pre-pulse、echo train length 226、matrix size 346 x 512、FOV

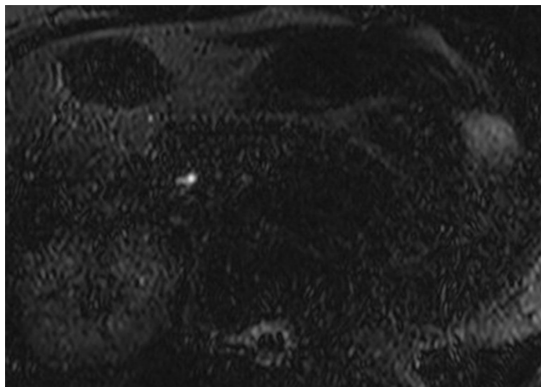
253 x 300 mm, GRAPPA parallel imaging technique, acceleration factor of 3, NEX, 1.4, 息止め時間 16 秒, oblique axial slices 4-mm 厚 12 スライスで撮影した。

非造影で IT を 1600msec と 1700msec に設定した hT2W-3D-FLAIR 画像では、何れの撮影時間でも膵液の信号は消失しており、主膵管描出に対する日内変動の膵液の影響は認めないことが判明した。よって hT2W-3D-FLAIR では、IT 1700msec を用いて造影後の主膵管撮影を行うこととした。

(2) 被験者 8 例全例に於いて、hT2W-3D-TSE を用いた通常の MRCP では主膵管は明瞭に描出され同定可能であった。一方、IT 1700msec での造影前の hT2W-3D-FLAIR では、膵頭部、体部、尾部のいずれにおいても主膵管は描出されず、主膵管の信号は完全に消失していた(図 1a,b)。



(図 1a: hT2W-3D-FSE)

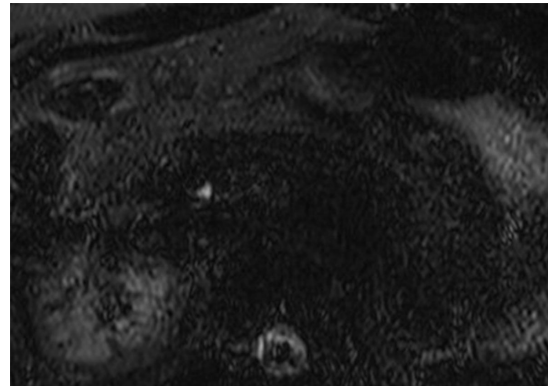


(図 1b: hT2W-3D-FLAIR 造影前)

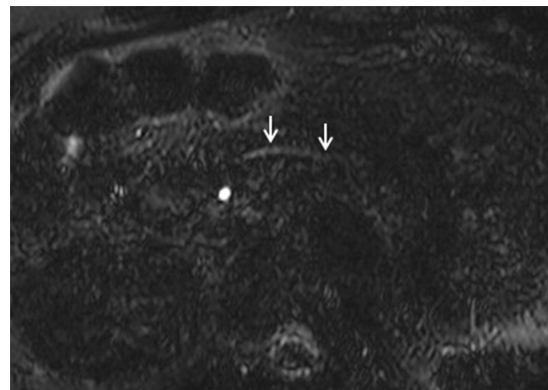
(3) 造影 0.5 時間後(図 1c)に 4 例、2 時間後に 7 例、3.5 時間後に 2 例、5 時間後に 2 例、6.5 時間後(図 1d)に 1 例で主膵管の描出を認めた(表 1)。全ての被験者で 0.5 時間後もしくは 2 時間後のどちらかの画像で主膵管の描出を認めた。比較対象となる通常の MRCP では、いずれの撮影時間でも主膵管は膵頭部、体部、尾部の全てで描出されていた。

造影後の hT2W-3D-FLAIR で主膵管が描出される膵の部位的評価では、膵体部での描出能

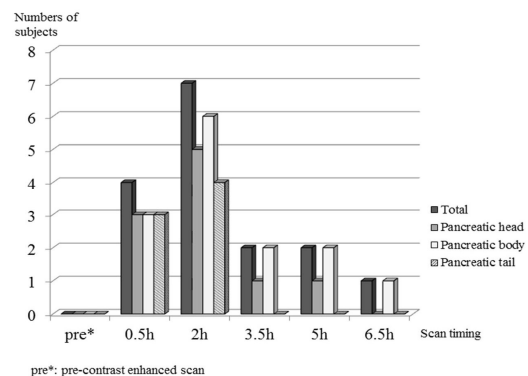
が最も良く、膵頭部がそれにつき、膵尾部での描出能が最も低かった。



(図 1c: hT2W-3D-FLAIR 造影 0.5 時間後)



(図 1d: hT2W-3D-FLAIR 造影 6.5 時間後)



(表 1; 主膵管描出能の経時的変化)

(4) 主膵管の信号値は、造影前; 3.17 ± 0.78 、0.5 時間後; 7.96 ± 4.60 、2 時間後; 8.08 ± 4.64 、3.5 時間後; 4.66 ± 1.86 、5 時間後; 4.18 ± 1.58 、6.5 時間後; 3.31 ± 0.93 であった。

主膵管と膵実質との信号比は、造影前と比較して 0.5 時間後 ($P < 0.01$) と 2 時間後 ($P < 0.001$) が統計学的有意差をもって高く、3.5 時間後、5 時間後、6.5 時間後ではいずれも 2 以下で造影前の信号比と有意差を認めなかった。(表 2)。

	SIR
Pre-contrast-enhanced scan	1.15 ± 0.24
0.5-h scan	2.16 ± 1.24
2-h scan	2.81 ± 1.84
3.5-h scan	1.53 ± 0.83
5-h scan	1.46 ± 0.75
6.5-h scan	1.24 ± 0.38

*: $P < .01$

**: $P < .001$

(表 2; 主膵管の膵実質に対する信号比)

この研究結果から、通常の MRI 造影剤は静脈注入後には僅かながらも主膵管内に存在し、hT2W-3D-FLAIR を用いた高分解能 MRI では主膵管内の微量な造影剤による造影効果で主膵管を描出できることが判明した。

経静脈性に注入された MRI 造影剤が主膵管内に漏出していることに関する過去の報告はなく、このことは非常に斬新な概念であると考えられた。静注された MRI 造影剤は血中と細胞外腔に分布し、腎臓から排泄されると言われている。今回使用した MRI 造影剤は細胞内には取り込まれないため、MRI 造影剤が膵腺房細胞から膵液と共に膵分泌物として分泌されたとは考えにくい。よって膵実質から主膵管内に緩やかに漏出していたのではないかと推測した。

この研究では、hT2W-3D-FLAIR を主膵管内の造影効果の検出するための撮影シーケンスとして使用した。低濃度の MRI 造影剤を検出する撮影シーケンスには 3D-FLAIR があるが、より造影剤の検出能の感度を高めて極微量の低濃度造影剤を検出する撮影シーケンスとして hT2W-3D-FLAIR が報告されている。低濃度の MRI 造影剤を含んだ液体の T2 値は、重度 T2 強調画像で検出するのに充分長く、インバージョンパルスを加えることで造影前の主膵管内の信号を消失させることが可能であった。それ故、hT2W-3D-FLAIR では造影された主膵管を描出させることが可能であったと考えられた。

撮影タイミングに関して、造影 2 時間後の画像で最も高頻度に主膵管を視認することができ、次が 0.5 時間後の画像であった。また主膵管と膵実質との信号比も 0.5 時間後と 2 時間後の画像が有意差を持って高く、至適な撮影時間は造影 2 時間後と判断された。しかしながら、今回の実験は 1.5 時間間隔で撮影を行っており、MRI 造影剤の主膵管内での真の造影ピークは 0.5 時間後と 2 時間後の間に存在している可能性があると考えられた。また、造影 3.5 時間以降の画像では主膵管内の造影効果は不十分であり、造影 3.5 時間以降は撮影時間としては遅すぎることが判明した。

hT2W-3D-FLAIR で主膵管が描出される部位的評価に関しては、膵体部での描出能が最も高かった。これは撮影スライスが oblique axial 像として膵を撮影しており、膵体部での主膵管の走行が同一平面上に描出され易かった点が影響していた可能性がある。

この研究の limitation として、

hT2W-3D-FLAIR で主膵管が見られない画像の主膵管の信号値計測を通常の MRCP の膵管の位置と一致させて計測したが、hT2W-3D-FLAIR と通常の MRCP とは、共に別の息止め撮影にて得られた画像である。厳密には同じ位置の信号値を計測している訳ではなく、hT2W-3D-FLAIR で主膵管の信号として計測している部位の ROI が実際の主膵管の位置から少しずれている可能性がある。また、主膵管の信号強度は非常に弱く、信号比も比較的低い。しかしながら信号雑音が信号値の計測に与える影響は考慮していない。主膵管の視認性の評価に関しては、評価は主観の評価で行っており、かつ 2 名の読影者の総意をもって判定している。それ故、読影者間の一致率の評価をおこなっていない点が挙げられる。

結論として、健常者に於いては経静脈性に注入された MRI 造影剤は膵液中に漏出し、hT2W-3D-FLAIR で主膵管内に漏出した造影剤による信号変化を画像化して膵管撮影を行うことが可能であった。実際の膵疾患の患者での撮影は行われなかったが、この造影 MR 膵管撮影は、膵を画像評価する際の新たなツールとなる可能性があり、更なる臨床的な研究が必要と思われた。

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 1 件)

Kojiro Suzuki, Shinji Naganawa, Naohiro Furuhashi, Masahiro Yamazaki, Hiroshi Ogawa, Hisashi Kawai.

Contrast-enhanced magnetic resonance pancreatography with gadoteridol by heavily T2-weighted three-dimensional fluid-attenuated inversion recovery: preliminary results in healthy subjects.

Nagoya J. Med. Sci. 査読有, 78, 2016, 175-181

(学会発表) (計 1 件)

Kojiro Suzuki, Shinji Naganawa, Hirofumi Furuhashi, Ryota Hyodo, Masahiro Yamazaki.

Excretory MR pancreatography after intravenous administration of gadoteridol: preliminary results in eight healthy volunteers.

European Congress of Radiology, 2014 March 6-10 (Vienna), オーストリア

6. 研究組織

(1) 研究代表者

鈴木 耕次郎 (SUZUKI, Kojiro)
名古屋大学・医学系研究科・准教授
研究者番号: 60378148

(2) 研究分担者

長縄 慎二(NAGANAWA Shinji)
名古屋大学・医学系研究科・教授
研究者番号: 50242863

(3)連携研究者

高田 章(TAKADA Akira)
名古屋大学・医学部附属病院・助教
研究者番号: 70584861