

研究種目：基盤研究(G)
 研究期間：2007-2009
 課題番号：19591446
 研究課題名(和文) 超高感度画像ガイド下超高分解能核磁気共鳴画像による微小リンパ節転移診断技術の開発
 研究課題名(英文) The imaging of micrometastases in lymph nodes by super-high-resolution magnetic resonance imaging in combination with super-high-sensitivity imaging.
 研究代表者
 藤井 博史 (FUJII HIROFUMI)
 国立がんセンター(研究所及び東病院臨床開発センター)・機能診断開発部・部長
 研究者番号：80218982

研究成果の概要(和文)：

本研究では、マウスモデルを用いて、リンパ節内微小転移病巣を描出するための画像診断技術の開発を目指した。SPECT装置とMRI装置の両者で利用できる共通ベッドを作成した。Tc-99m標識フチン酸をマウス足部軟部組織内に投与し、マウスを共通ベッド上に固定した後、小動物用SPECT/CT装置を用いてリンパシンチグラムを撮像し、センチネルリンパ節を同定した。続いて、マウスを共通ベッド上に固定したまま、3.0T人体用MRI装置とマウス用コイルを組み合わせた高分解能MRIシステムに移動させ、このリンパ節の内部構造を観察した。共通ベッドの利用により、誤差1mm以下の高精度でSPECT画像と高分解能MRI画像とを融合することができた。これにより、Tc-99m標識フチン酸により高感度で同定できたマウスのセンチネルリンパ節の内部構造を高分解能MRI画像で観察することが可能となった。

研究成果の概要(英文)：

In this study, diagnostic imaging methods to visualize micrometastases in lymph nodes were studied using mouse models. A common bed that can be used in both SPECT and MRI was made. After Tc-99m phytate was injected into mouse footpads, the mouse was fixed on the common bed. Then, lymphoscintigraphy was obtained using a SPECT/CT scanner dedicated for small animals and sentinel lymph nodes were identified. After that, the mouse that was fixed on the common bed was moved to an MRI system that was composed of a 3.0T clinical MRI scanner and a coil dedicated for mice. The interior of the identified sentinel lymph node was observed by high resolution MR images. Our common bed successfully enabled to fuse SPECT images and high-resolution MR images with the gap less than 1mm. As a result, the interiors of sentinel lymph nodes that were identified with high sensitivity by Tc-99m phytate SPECT could be precisely observed by high resolution MR images.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009年度	1,200,000	360,000	1,560,000
年度			
年度			
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：医歯薬学

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：画像診断学（含放射線診断学、核医学）

1. 研究開始当初の背景

最近、がんの外科的治療において、所属リンパ節の郭清の適否を低侵襲的に判断する手法として、センチネルリンパ節生検が注目されている。しかし、*in vivo* でリンパ節内の微小転移病巣の診断することが可能になれば、センチネルリンパ節生検自体も省略可能となり、がんの外科的治療のさらなる低侵襲化が図れる。最近のMRI検査の技術的な進歩は著しく、高分解能撮像により、100ミクロン以下の空間分解能で生体内画像が得られ、リンパ節の内部構造の観察も可能となりつつある。しかし、高分解能撮像を行った場合、得られる画像の枚数が膨大となり、その読影を考えた場合、広範囲の高分解能MRI検査は現実的ではない。このため、転移が生じる可能性の高いセンチネルリンパ節を、放射性コロイドを用いたリンパシンチグラフィにより高感度で同定し、核医学-MRI融合画像により、同定されたリンパ節の内部構造を詳細に観察する方法を検討することとした。

2. 研究の目的

マウスモデルを対象として、以下の検討を行うことを目的とした。

- (1) SPECT-MRI融合画像を可能とする共通ベッドの作成およびそのベッドを用いた場合のSPECT画像とMRI画像との画像融合の精度の評価
- (2) マウスのセンチネルリンパ節検索のためのリンパシンチグラフィのSPECT撮像の至適撮像条件の確立
- (3) マウスのセンチネルリンパ節の内部構造の観察のための高分解能MRI検査の撮像条件の確立
- (4) 共通ベッドを用いたSPECT-MRI融合画像による腫大リンパ節の内部構造の観察

3. 研究の方法

- (1) SPECTとMRIの両検査で利用可能なアクリルを用いてマウスの体部を固定することが可能な共通ベッドを作成した。また、径4mm×長さ10mmのプラスチック製のコンテナに200kBqのTc-99m溶液を封入し、両画像の高精度での重ね合わせを実現させるための位置マーカーとした。共通ベッドにTc-99m溶液および硫酸銅溶液を封入したファントムを乗せて、小動物用SPECT/CT装置

(NanoSPECT/CT, Bioscan, Washington, D.C.,

USA)および3.0T人体用MRI装置(Signa HDx, GE, Milwaukee, WI, USA)に自作のマウス用コイル(径35mm)を組み合わせた高分解能MRI撮像システムで撮像し、マーカーを基準として、得られたSPECT画像およびMRI画像を融合させ、その重ね合わせの精度を評価した。(2) 小動物用SPECT/CT装置の基本性能(分解能、感度など)を計測し、センチネルリンパ節検索に至適なリンパシンチグラフィの撮像条件を設定した。分解能に関しては、Jaszczak phantom (円柱径: 0.7-1.2mmおよび1.0-1.5mm)に150MBq/mlのTc-99m溶液を封入して撮像し、得られた画像をカウントプロファイル曲線を用いて評価した。感度に関しては、3MBqのTc-99m点線源を視野中心に設置して収集し、得られたカウント数から算出した。

(3) 高分解能MRI撮像システムを用いて、ddyマウスに移植したsarcoma180腫瘍を撮像し、その内部構造の評価が容易なシークエンスを検討した。

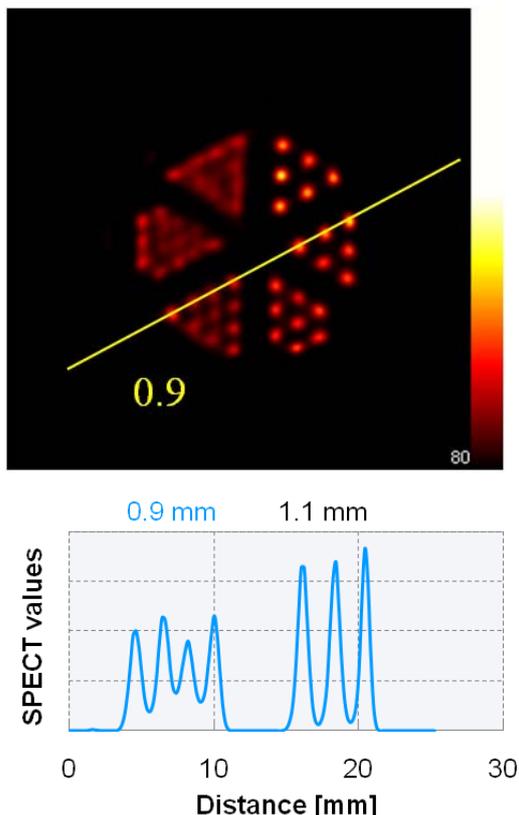
(4) ddyマウスの足部にFreund complete adjuvantを皮下注し、膝窩リンパ節に炎症性腫大を起こさせ、腫大リンパ節モデルとして用いた。このモデルマウスの足部軟部組織内にTc-99m標識フチン酸(74MBq/ml)を0.05ml投与し、十分にマッサージした後に、自作の共通ベッド上に固定した。マウスを乗せた共通ベッドを小動物用SPECT/CTの検査台に固定し、RI投与30分後にマウス下肢のリンパシンチグラムを撮像し、センチネルリンパ節を同定した。さらに、マウスを乗せた共通ベッドを高分解能MRI撮像システムに移動させて、Tc-99m標識フチン酸が集積したセンチネルリンパ節が存在する付近をT2強調画像で高分解能撮像した。得られたSPECT画像と高分解能MRI画像とをマーカーを基準にして重ね合わせ、SPECT-MRI融合画像を得た。Tc-99m標識フチン酸の集積に一致したリンパ節の内部構造を高分解能MRI画像で観察し、リンパ節内病変を評価した。

4. 研究成果

- (1) 自作した共通ベッドは、SPECT画像およびMRI画像の両者において明らかなアーティファクトを引き起こすことはなかった。共通ベッドに取り付けたマーカーは、SPECT画像およびMRI画像のいずれにおいても良好な信号を呈し、SPECT-MRI融合画像の作成に有用

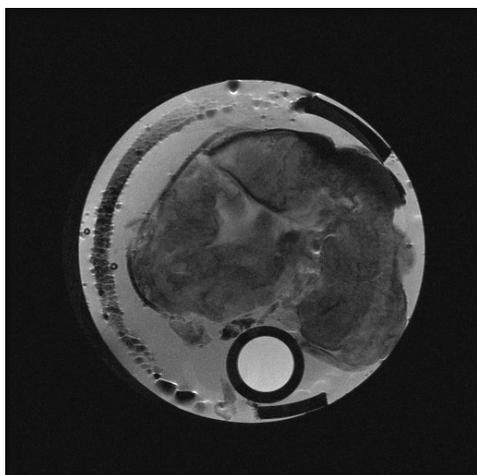
なマーカーであることが確認できた。マーカーを基準として SPECT 画像および MRI 画像を重ね合わせた際のファントム画像のずれは 1mm 以下であり、良好な位置合わせ精度であることが示された。

(2) 小動物用 SPECT/CT 装置の空間分解能は、1.4mm 径の開口のコリメータを用いた場合、十分なカウント数を収集した画像で、0.9mm と良好な値を示した。



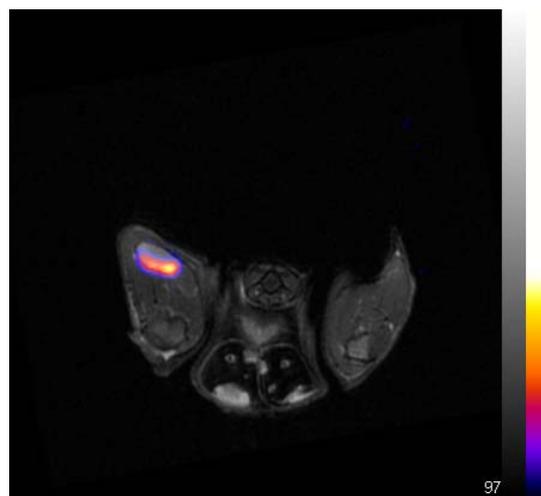
感度は、1.4mm 径の開口のコリメータを用いた場合、0.17%であり、SPECT 装置としては十分に良好な数字を示した。

(3) 高分解能 MRI 画像において、腫瘍内のリンパ節の不均一性が良好に描出されるシークエンスとして、fast spin echo 脂肪信号抑



制 T2 強調画像が有用であることが示された。(4) Tc-99m 標識フチン酸リンパシンチグラフィの SPECT 撮像により、全例で膝窩部にセンチネルリンパ節を容易に同定することができた。

SPECT-MRI 融合画像では、フチン酸が腫大リンパ節の辺縁部に分布することが確認でき、リンパ節内のマクロファージの局在との関連が示唆された。高分解能 MRI 画像で、壊死巣を明瞭に分布できるほどの高いコントラストではセンチネルリンパ節の内部構造が描出できず、撮像シークエンスのさらなる改良が必要と考えられた。網内系特異的造影剤の利用の必要性も示唆された。



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 9 件)

- 1) 藤井博史、梅田泉、山口雅之、機能画像診断、がん分子標的治療、査読無し、5 巻、2007、268-274
- 2) 藤井博史、梅田泉、山口雅之、井上一雅、センチネルリンパ節シンチグラフィの現状と将来展望、RadFan、査読無し 5 巻、2007、47-50
- 3) 藤井博史、梅田泉、小島良紀、SPECT 技術を用いた小動物イメージング、RADIOISOTOPES、査読有り、57 巻、2008、219-232
- 4) Nakahara T, Kitagawa Y, Takeuchi H, Fujii H, Suzuki T, Mukai M, Kitajima M, Kubo A, Preoperative lymphoscintigraphy for detection of sentinel lymph node in patients with gastric cancer--initial experience, Ann Surg Oncol、査読有り、15 巻、2008、1447-1453
- 5) Tomifuji M, Shiotani A, Fujii H, Araki K, Saito K, Inagaki K, Mukai M, Kitagawa Y, Ogawa K, Sentinel node concept in

- clinically n0 laryngeal and hypopharyngeal cancer, Ann Surg Oncol、査読有り、15 巻、2008、2568-2575
- 6) 梅田泉、藤井博史、小動物の生理機能を in vivo で観る、ISOTOPE NEWS、査読無し、652 号、2008、2-8
 - 7) Takeuchi H, Fujii H, Ando N, Ozawa S, Saikawa Y, Suda K, Oyama T, Mukai M, Nakahara T, Kubo A, Kitajima M, Kitagawa Y, Validation study of radio-guided sentinel lymph node navigation in esophageal cancer, Ann Surg、査読有り、249 巻、2009、753-763
 - 8) 藤井博史、山口雅之、梅田泉、和田徳昭、乳腺のリンパ系の解剖と画像診断、臨床放射線、査読無し、54 巻、2009、1435-1445
 - 9) 藤井博史、和田徳昭、藤森弘貴、センチネルリンパ節、Rad Fan、査読無し、7 巻、2009、35-38

[学会発表] (計 9 件)

- 1) 藤井博史、核医学+ α の融合画像を目指して、第 829 回放射線診療研究会、2007/10/22、東京
- 2) 藤井博史、センチネルリンパ節イメージング -これまでとこれから-、第 10 回 Sentinel node navigation surgery 研究会、2008/09/20、秋田
- 3) Yamaguchi M, Fujii H, Inoue K, Nakagami R, Tani K, Izumi O, Umeda, Muto Y, Nabetani A, Hirayama A, Nozaki A, Precise co-registration of SPECT and MRI for small animal imaging using a common animal bed with external references: A feasibility study, ISMRM2009, 2009/04/18, Honolulu, Hawaii, USA
- 4) 藤井博史、山口雅之、梅田泉、井上一雅、共通ベッドを用いた小動物 SPECT-MRI 高精度画像融合技術の開発、第 68 回日本医学放射線学会総会、2009/04/18、横浜
- 5) 藤森弘貴、北村秀秋、佐々木達也、津田啓介、井上一雅、藤井博史、福士政広、センチネルリンパ節シンチグラフィにおける画像処理を用いた体輪郭描出の検討、第 65 回日本放射線技術学会学術大会、2009/04/18、横浜
- 6) Fujii H, Ikeda T, Kitagawa Y, Suzuki C, Nakahara T, Ando Y, Kitajima M, Kubo A, Image processing to clearly visualize both sentinel lymph nodes and body silhouette on the lymphoscintigram, CARS2009, 2009/06/25, Berlin, Germany
- 7) 藤森弘貴、藤井博史、和田徳昭、乳癌センチネルリンパ節シンチグラフィにおける体輪郭描出法に関する検討、第 17 回日本乳癌学会学術総会、2009/07/04、東京
- 8) 藤井博史、リンパ節転移のイメージング

- SN 内微小病変の可視化を目指して-、第 11 回 Sentinel node navigation surgery 研究会、2009/11/28、東京
- 9) 新原正大、竹内裕也、中原理紀、才川義朗、大山隆史、尾曲健司、迫裕之、西知彦、平野佑樹、和田則仁、高橋常浩、中村理恵子、藤井博史、茂松直之、北川雄光、センチネルリンパ節理論を用いた食道表在癌に対する新しい化学放射線療法 of 検討、第 11 回 Sentinel node navigation surgery 研究会、2009/11/28、東京

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤井 博史 (FUJII HIROFUMI)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床開発センター)・機能診断開発部・部長
研究者番号: 80218982

(2) 研究分担者

落合 淳志 (OCHIAI ATSUSHI)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床開発センター)・臨床腫瘍病理部・部長
研究者番号: 60183034

山口 雅之 (YAMAGUCHI MASAYUKI)

国立がんセンター (研究所及び東病院臨床開発センター)・機能診断開発部・室長
研究者番号: 90450577

佐藤 博司 (SATOHI HIROSHI)

国立循環器病センター (研究所)・先進診断機器開発室・室長
研究者番号: 30399604

(H19-H20)