

平成 27 年 6 月 7 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591755

研究課題名(和文) 肝移植後合併症における非造影MR血流画像、肝線維化画像の確立と臨床的有用性の検討

研究課題名(英文) Evaluation of hepatic venous washout and fibrosis images by non-contrast MR venous perfusion image: Clinical feasibility and usefulness

研究代表者

磯田 裕義 (Isoda, Hiroyoshi)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・准教授

研究者番号：20309214

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)：Time-SLIP法を併用しないIMPRAGEシーケンスをT1時間450msec.にて撮像することにより、良好な非造影肝静脈画像を得ることができた。健常ボランティアでの検討から、造影剤を用いなくても肝静脈の描出と血流のみを反映したMR画像が得られることがわかった。今後、肝移植後合併症の一つである静脈うっ血を評価する方法として、造影剤を用いないIMR静脈血流画像の有用性が期待される。

研究成果の概要(英文)：Our results in a series of normal volunteers showed that non-contrast-enhanced hepatic MR venous image could serve a noninvasive method of assessing hepatic venous washout. Non-contrast-enhanced hepatic MR portal perfusion image seems to be a reliable technique to evaluate hepatic venous washout.

研究分野：医歯薬学

キーワード：核磁気共鳴画像 IVIM、 血流 肝移植

## 1. 研究開始当初の背景

生体部分肝移植術後の肝合併症として、拒絶、感染症、肝動脈血栓症、胆管系及び門脈・肝静脈の吻合部狭窄症など多彩な原因によるものが知られている。肝障害の原因検索として、超音波や造影 CT がまず施行されることが多いが、これだけでは評価が困難な場合も多い。門脈・肝静脈の吻合部狭窄の診断には、門脈及び肝静脈の直接造影や圧測定が有用であるが、侵襲性が高いのが問題である。また肝線維化が固定化する前に、治療を開始することも重要であるが、上記の手法では、肝線維化の程度を評価するのは困難である。肝障害の原因及びその帰結である肝線維化の程度を評価するのに有用な肝生検は、生体部分肝移植術後の肝合併症の診断においてゴールド・スタンダードとなっている。肝生検は、手術的あるいは経皮経肝、経静脈的に肝組織を摂取する必要があり、いずれの方法でも疼痛、出血や他臓器損傷などの合併症の可能性がある。

以前より MRI で Spin Labeling の手法を用いた非造影 perfusion 画像の研究はなされてきたが、最近その画質が向上してきた。上腹部領域においても非造影の perfusion 画像の臨床的有用性を検討した報告がみられるようになってきた<sup>1, 2)</sup>。さらに非造影の perfusion 画像を肝臓にて応用する際には、動脈・門脈・肝静脈の血流を分離して画像化できるかが大きな問題となる。Spin Labeling 法の一つである time-spatial labeling inversion pulse (Time-SLIP) 法では、空間的に非選択的なプレパルスと選択された Tag パルスを組みあわせることで、Tag パルスで励起した領域の血流のみを取り出したり、消去したりすることが可能となる。Tag パルスは任意の角度・幅で設定することができ、Tag パルスの設定を工夫することにより、動脈・門脈・肝静脈を分離して画像化することが可能である。

我々はこれまで、Time-SLIP 法を併用した非造影の MRA と perfusion 画像を撮像し、至適撮像条件及びその画質を検討、評価してきた<sup>1)</sup>。その結果、Tag パルスの設定部位とその幅を工夫することにより、非造影の MRA とともに動脈・門脈の perfusion も画像化することが可能で、血管造影下 CT での画像情報に近いものが非造影の門脈 perfusion 画像でも取得できることを報告してきた。本手法を発展させ、Tag パルスから 90 度励起パルスまでの inversion 時間を変化させ、肝静脈血流 (washout の程度) を選択して画像化できるように Tag パルスを設定すれば、その差分画像から、肝静脈血流の washout (肝静脈血うっ滞) を反映した肝実質像が得られる。

一方 IVIM は、b 値を変化させて拡散画像を取得し、これらから真の拡散係数(DC)、灌流を拡散とみなした拡散係数(D\*)、全体に占める灌流の割合(perfusion fraction)を算出できる。本手法を用いることで、肝線維化の程度を推測することが可能になってきた<sup>3)</sup>。

生体部分肝移植術後の肝合併症を有する症例において、MRI による非造影の perfusion 画像及び IVIM を施行し、血流異常の存在及び肝線維化の程度を評価した報告はこれまでにない。

## 2. 研究の目的

生体部分肝移植術後の肝合併症は多岐にわたり、治療方針を決定するためには、肝障害の原因及び肝線維化の程度を把握する必要がある。肝生検は、肝障害の原因及び肝線維化の診断において有用であるが、侵襲性が高いのが問題である。

最近の MR 装置の進歩により、MRI を用いた機能画像はその画質が向上し、造影剤を用いない非造影の MRA や血行動態を有する画像も開発され、臨床応用され始めている。また Intravoxel incoherent motion MR imaging (IVIM) という手法を用いることで、肝線維

化の程度を評価することが可能になってきた。本研究の目的は、生体部分肝移植術後の肝合併症である門脈血流低下、肝静脈うっ血といった血流異常の存在及び肝合併症により生じた線維化の程度が、MRI による非造影の門脈 perfusion 画像、肝静脈 washout 画像及び IVIM で評価可能であるかを検討することである。

### 3. 研究の方法

肝における非造影肝静脈血流 washout 画像の至適撮像条件の検討

門脈及び肝静脈を選択して画像化できるように Tag パルスを設定する方法に関しては、非造影 MRA での検討にて確立しているが、Time-SLIP 法を併用した非造影 washout 画像の撮像条件はいまだ確立されていない。また肝静脈血流のみを反映した肝血流情報を画像化するのに最適な inversion 時間やその差分画像を作成する方法も検討しなければならない。そこで男女健常ボランティアにおいて、肝静脈血流を選択的に描出できるような Tag パルスを設定した非造影 MR washout 画像をいくつかの条件で撮像、その画質を評価し至適撮像条件を確立する。

また上記の検討で確立した撮像条件で inversion 時間を変化させた非造影肝静脈血流 washout 画像をいくつか撮像し、各 inversion 時間で撮像された画像を組み合わせることで差分画像も作成し、肝静脈血流のみを反映した肝血流情報が得るのに最適な inversion 時間と差分画像の方法を検討、決定する。

生体部分肝移植術後に肝障害を生じた患者における非造影門脈 perfusion 画像、肝静脈血流 washout 画像及び IVIM と肝生検の病理学的所見と対比検討

同意を得られた生体部分肝移植術後に肝障害を生じた患者に対し、上記の検討で確立した至適撮像条件での非造影肝静脈血流

washout 画像及び非造影門脈 perfusion 画像、IVIM を撮像する。得られた非造影血流画像と肝線維化画像を各臨床データと比較検討する。造影 CT 像、ドップラー超音波検査も併せて施行。それぞれの血流情報に関する所見も対比、検討する。門脈・肝静脈の吻合部狭窄が疑われ、門脈及び肝静脈の直接造影や圧測定が施行された症例では、非造影門脈 perfusion 画像、肝静脈血流 washout 画像の結果と比較検討する。生検を施行された症例では、生検結果及びその病理学的所見を評価し、MRI による非造影の門脈 perfusion 画像、肝静脈血流 washout 画像及び IVIM から得られた門脈血流低下、うっ血肝、肝線維化の有無との程度に関する所見が、病理学的所見との程度相関するのかも併せて対比、検討する。

### 4. 研究成果

まず男女健常ボランティアにおいて、肝静脈を選択的に描出できるような Tag パルスを設定した非造影肝静脈血流 washout 画像をいくつかの条件で撮像、その画質を評価した。また inversion 時間を変化させた非造影肝静脈血流 washout 画像も撮像し、各 inversion 時間で撮像された画像を組み合わせることで差分画像も作成し肝静脈血流のみを反映した肝血流情報が得るのに最適な inversion 時間と差分画像の方法も検討した。その結果、

肝辺縁領域における肝実質の血流情報を得るには、最短の TR 時間・TE 時間・90 度以上の Flip Angle での撮像が適しており、1200msec. 以上の inversion 時間が必要であること、1.5 T MR 装置では信号雑音比が低いため、肝静脈自体の描出は良好であるものの、肝実質の信号上昇は十分ではないので、薄い撮像スライスでは良好な画質が得られないこと、1200msec. の以上の長い inversion 時間による撮像では、肝実質の信号が回復してしまうので、肝静脈血流による

信号上昇と肝実質の信号回復による信号上昇との区別が困難であること、単なる差分画像では、アーチファクトが目立つことが判明した。1.5 T MR 装置で非造影 MR perfusion 画像を得るにはいくつかの問題点をクリアする必要があると考えられた。

そこで 3 T MR 装置で、再度肝臓における非造影肝静脈血流 washout 画像の至適撮像条件の検討することとなった。3T MR 装置にて、非造影肝静脈血流 washout 画像をいくつかの条件で撮像、その画質を評価した。また inversion 時間を変化させた非造影肝静脈血流 washout 画像も撮像し、各 inversion 時間で撮像された画像を組み合わせで差分画像も作成し、肝静脈血流のみを反映した肝血流情報が得るのに最適な inversion 時間と差分画像の方法も検討した。その結果、肝辺縁領域における肝静脈血流情報を得るには、3T MR 装置でも最短の TR 時間・TE 時間・120 度以上の Flip Angle での撮像が適していること、3T MR 装置では信号雑音比が高いため、肝静脈自体の描出は概ね良好であるものの横隔膜近傍では良好な画質が得られないこと、3T MR 装置では、1600msec 以上の長い BBTI による撮像でも、肝実質の信号回復が軽度であること、しかし単なる差分画像ではアーチファクトが目立つ症例が多く、肝静脈自体の描出が 1.5 T MR 装置よりも不良であることが判明した。3 T MR 装置であっても、Time-SLIP 法を併用した非造影 washout 画像では、肺や心臓近傍では画像に歪みを生じてしまう症例があること、撮像条件の設定が難しく肝静脈の信号が十分ではない場合があること、3 T MR 装置による撮像では、B1 の不均一による SAR 増大により撮像条件が制限される症例があること、B1 の不均一により信号むらが目立つ症例があることが良好な非造影 washout 画像が得にくい原因と考えられた。そこで非造影 washout 画像の撮像方法を Time-SLIP

法を併用した bSSFP シークエンスから Time-SLIP 法を併用しない MPRAGE シークエンスに変更し、肝臓における非造影 washout 画像の至適撮像条件を再検討した。肝臓の信号が null に近い状態になるように、T1 時間を設定して MPRAGE シークエンス撮像すると肝実質の信号が十分に抑制され、肝実質と肝静脈とのコントラストが増大した。MPRAGE シークエンスではさらに、横隔膜近傍でもアーチファクトが目立たず、良好な画質が得られること、差分画像ではないので計算ミスや位置ずれによるアーチファクトが目立たないことがわかった。肝静脈描出及び非造影 washout 画像の撮像には、Time-SLIP 法を併用しない MPRAGE シークエンスが最適であると考えられた。

続いて、男女健常ボランティア 20 例において、非造影肝静脈を Time-SLIP 法を併用しない MPRAGE シークエンスを用いて撮像、その画質を評価した。その結果、90%(18 例)にて強い肝実質の信号抑制が得られた。その他中等度の肝実質の信号抑制しか得られないのは 2 例にとどまった。最大の信号抑制を示す T1 時間は全例で 450msec. であった。上記の点に注意すれば、ほぼ全症例で臨床応用が可能な非造影肝静脈像が得られることがわかった。

Time-SLIP 法を併用しない MPRAGE シークエンスを T1 時間 450msec. にて撮像することにより、良好な非造影肝静脈画像を得ることができ、非造影 washout 画像として臨床応用できる可能性が示唆され、今後その有用性が期待された。

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 7 件)

Koyasu S, Isoda H, Tsuji Y, Yamamoto H, Matsueda K, Watanabe Y, Chiba T, Togashi K.

Hepatic arterial perfusion increases in the early stage of severe acute pancreatitis patients: evaluation by perfusion computed tomography. Eur. J Radiology 査読有、 81:43-46, 2012.

DOI: 10.1016/j.ejrad.2010.11.013.

Shimizu H, Isoda H, Fujimoto K, Kawahara S, Furuta A, Shibata T, Togashi K.

Comparison of acquired diffusion weighted imaging and computed diffusion weighted imaging for detection of hepatic metastases. Eur. J Radiology 査読有、 82:453-458,2013.

DOI: 10.1016/j.ejrad.2012.10.020.

Furuta A, Isoda H, Yamashita R, Ohno T, Kawahara S, Shimizu H, Fujimoto K, Kido A, Kusahara H, Togashi K.

Non-Contrast-Enhanced MR Portography with Balanced Steady-State Free-Precession Sequence and Time-Spatial Labeling Inversion Pulses: Comparison of Imaging with Flow-In and Flow-Out Methods. J Magn Reson Imaging 査読有、 40:583-587, 2014.

DOI: 10.1002/jmri.24427..

Furuta A, Isoda H, Yamashita R, Ohno T, Kawahara S, Shimizu H, Shibata T, Togashi K. Comparison of monopolar and bipolar diffusion weighted imaging sequences for detection of small hepatic metastases. Eur. J Radiology 査読有、 83:1626-1630, 2014.

DOI: 10.1016/j.ejrad.2014.06.003.

Nishikawa Y, Tsuji Y, Isoda H, Kodama Y, Chiba T.

Perfusion in the tissue surrounding pancreatic cancer and the patient's prognosis. Journal of Biomed Res Int. 査読有、 Epub Sep 11, 2014.

DOI: 10.1155/2014/648021.

Shimizu H, Isoda H, Ohno T, Yamashita R, Kawahara S, Furuta A, Fujimoto K, Kido A, Togashi K.

Non-contrast-enhanced MR portography and hepatic venography with time-spatial labeling inversion pulses: Comparison of imaging with the short tau inversion recovery method and the chemical shift selective method. Magn Reson Imaging 査読有、 33:81-85, 2015.

DOI: 10.1016/j.mri.2014.08.013.

Ohno T, Isoda H, Furuta A, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR portography and hepatic venography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison at 1.5 Tesla and 3 Tesla. Acta Radiologica Open 査読有、 4:1-8, 2015.

DOI: 10.1177/2058460115584110.

[学会発表](計 9 件)

Isoda H, Kawahara S, Shimizu H, Furuta A, Arizono S, Togashi K.

Uptake-Positive Mass Lesions on Hepatobiliary Phase in Gadolinium -EOB-DTPA-enhanced MRI. 98<sup>th</sup> RSNA, Chicago, 2012.

Isoda H, Furuta A, Shimizu H, Kawahara S, Shibata T, Togashi K.

Pitfalls in the Diagnosis of Liver Tumors in Patients with Severe Fatty Liver. 98<sup>th</sup> RSNA, Chicago, 2012.

Isoda H, Shimizu H, Kawahara S, Furuta A, Shibata T, Togashi K.

Advanced Techniques in Upper Abdominal Diffusion-weighted MR Imaging. 98<sup>th</sup> RSNA, Chicago, 2012.

Isoda H, Shimizu H, Kawahara S, Ohno T, Yamashita R, Furuta A, Shibata T, Togashi K.

Advanced Techniques in Non-contrast-enhanced Hepatic MR

Angiography. 99<sup>th</sup> RSNA, Chicago, 2013.

Furuta A, Isoda H, Yamashita R, Ohno T, Shimizu H, Kawahara S, Togashi K.

Comparison of two different diffusion weighted imaging sequences for detection of small hepatic metastases: monopolar and bipolar DWI sequences. ECR Wien, 2014.

Yamashita R, Isoda H, Furuta A, Kawahara S, Shimizu H, Ohno T, Kanao S, Murata K, Togashi K.

Visualization of pelvic splanchnic nerve using readout-segmented echo-planar diffusion-weighted imaging at 3T: preliminary experience in healthy male volunteers. 22<sup>th</sup> ISMRM Milano, 2014.

Isoda H, Furuta A, Yamashita R, Ohno T, Kawahara S, Shimizu H, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR Arteriography with Balanced Steady-State Free-Precession Sequence and Time-Spatial Labeling Inversion Pulses: Comparison of Imaging with Flow-in and Modified Flow-out Methods. 22<sup>th</sup> ISMRM Milano, 2014.

磯田裕義.

腹部 MRI の新技術 第 73 回日本医学放射線学会総会ランチョンセミナー，横浜，2014.

磯田裕義.

腹部領域の最新 MR 技術 第 28 回腹部放射線研究会ランチョンセミナー，秋田，2014.

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕  
なし

〔その他〕  
なし

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

磯田 裕義 ( ISODA HIROYOSHI )  
京都大学・医学研究科・准教授  
研究者番号：20309214

### (2) 研究分担者

富樫 かおり ( TOGASHI KAORI )

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90135484

田浦 康二郎 ( TAURA KOUJIROU )

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：80378629

### (3) 連携研究者

なし