

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 20 日現在

機関番号：34318

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25461260

研究課題名(和文)Viscographic MRIによるリアルタイムGFR評価法の開発

研究課題名(英文)Development of real time evaluation method of GRF using viscographic MRI.

研究代表者

梅田 雅宏 (Umeda, Masahiro)

明治国際医療大学・公私立大学の部局等・教授

研究者番号：60223608

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：異なるb値の拡散強調画像から計算されるADC(apparent diffusion coefficient)は拡散と組織血流など水移動が反映したパラメータで、低いb値(<100s/mm²)で計測されるADCは速い水移動によるintra voxel coherent motion(IVIM)効果による組織灌流を反映している。一方、大きなb値(>200s/mm²)で計測されるDWIから計算されるADCは組織内の水の拡散あるいは膜などを通過する遅い水輸送が反映している。そこで、異なる心拍相で得られたADCの変動から腎臓内の遅い水移動を捉え、腎臓の濾過機能評価が可能であることを示した。

研究成果の概要(英文)： Apparent diffusion coefficient (ADC) is calculate from diffusion weighted MRIs (DWI) with several b values. The ADC include water molecule diffusion and water transport in the tissues. The water transport corresponds to tissue perfusion. The water molecule transfers random direction in the MRI voxel (8 ml - 27 ml). This effect is called intra voxel incoherent motion (IVIM) effect that enlarges ADC by blood flow, that is faster transportation. On the other hand, slow water transportation is induced by diffusion, and osmotic pressure or mechanical pressure gradient in the tissue. The variation of blood pressure driven from cardiac cycle may make the gradient in the tissues. The aim of this study is evaluate the glomerular filtration rate (GFR) of kidney using ADC with different cardiac cycle phase. The ADC with 200 - 700 s/mm² with different cardiac cycle were changed. This changes of ADC without blood flow may show renal function.

研究分野：磁気共鳴医学

キーワード：腎臓 GRF 腎機能 心拍 血圧 フィルタ ADC DWI

1. 研究開始当初の背景

本研究はこれまで行ってきた生体内の水移動を、拡散速度の係数 (apparent diffusion coefficient : ADC) として計測する MR Viscography を用いた研究を進め、骨格筋の外圧や収縮・弛緩に伴う歪みを初め、心筋拍動に伴う歪みを ADC 変化として表すことに成功し、心筋の場所による変形量の違いと関連する歪み分布を捉えることに成功した。併せて生体始祖臓内で生じる歪みに伴い、water transport が静水圧勾配によって生じるといふ仮説により理解するに至った。このことを検証するため MR Viscography を用いて、心拍動に同期した腎臓内の水動態を解明し、それによって明らかにされる腎臓内の water transport 速度を分解した腎機能画像、特にトレーサーを必要としない糸球体濾過量を示す画像法の開発を目的とした。

腎臓は体内血液環境を維持するために、糸球体濾過量 (glomerular filtration rate ;GFR) を含めて重要な機能を持っている。この腎臓の機能評価のために主にクレアチン・クリアランス法を用いている。この方法は尿に排泄されるクレアチン量を計測結果から濾過機能を推測している。一方、MRI に利用される Gd をキレートした造影剤は腎臓排泄されるため、造影剤投与後の信号変化から造影剤の排泄機能が推定されるが⁽¹⁾、腎機能が低下している患者に対する造影剤の投与は nephrogenic systemic fibrosis (NSF) を引き起こす可能性があり適応できない。一方、ADC を用いた腎組織の検討では、早い ADC と遅い ADC に分離することが報告され、これらは腎臓の動脈から細動静脈までの灌流と腎臓実質内の拡散であると解釈されている⁽²⁾。さらに臨床的研究では腎閉塞や水腎症患者において腎の ADC 低下が報告されている^(3,4) が、GFR を評価するには至っていない。また、BOLD (blood oxygen level dependent) 効果を用いて T_2^* から腎動脈などの血流障害の評価もされ⁽⁵⁾、腎灌流についての情報を与えるが、直接濾過機能に関する情報をもたらすわけではない。こうしたことから腎臓組織内の water transport を含む ADC データは、腎臓の機能の評価する方法として期待されている。

小さな b 値 (<100 s/mm²) で計測された diffusion weighted image (DWI) には毛細血管を含む血流の影響が加味されていると考えられ、これらの血流は intra voxel incoherent motion (IVIM) 効果と呼ばれている⁽⁶⁾。従って通常の組織の拡散係数は 200 s/mm² 以上の b 値で計測された DWI から計算される ADC を用いるか、もしくは 0 から 1000 s/mm² 程度の複数の b 値で計測された DWI から得られるデータに 2 指数関数をフィット (double exponential fitting) させて、速い拡散速度を持つ成分と、遅い拡散速度を持つ成分に分離し、後者を実質の ADC とし

ている。腎臓に流れる血液量は多く、腎臓は血液のフィルタ機能を果たすため、血管からの水の排出そして再吸収を行っている。この水の膜間輸送には浸透圧のみならず、心拍動による血管の圧力変動が関連している。ボーマン嚢内やヘレンループ周囲の水輸送などにもこのような圧力変動が関連していると考えられる。そこで今回は 200s/mm² 以上の b 値を用いて計算した ADC を異なる心拍相で計測し比較することで腎機能を評価することが可能であるかを検討した。

[参考文献]

1. Zhang JL, et al. Am J Physiol Renal Physiol 2009; 296:F884-F891
2. Cheung JS, et al., NMR Biomed. 2010 Jun;23(5):496-502.
3. Bozgeyik Z, et al. Eur J Radiol 2009; 70:138-141
4. Toyoshima S, et al. Acta Radiol 2000; 41:642-646
5. Textor SC, et al. J Am Soc Nephrol 2008; 19:780-7
6. Le Bihan D, Breton E, et al, Radiology 1988; 168(2): 497-505.

2. 研究の目的

腎臓の流れ込む血液は多く、その流入する血液による腎臓内の圧力変動が生じていることは容易に想像できる。たとえば、ボーマン嚢を例にボーマン嚢に流れ込む血液とその時相を考える。流れ混む初期時相では血管内の圧力が高く、水は血管から流出し、その後血管内の圧力が下がり、血流量の減少でボーマン嚢内の圧力も低下する。同様のことは腎臓全体で生じている可能性があり、輸出細動脈とヘレンループにおける水輸送もそのような血管内圧と組織内圧の勾配により生じていると考えられる。腎臓内への血液の流入は腎臓内の圧力を高め、血管内の圧力の減少により、血管内への水輸送が生じると考えられる。このように心拍動の時期により水の輸送速度が変化すればこれらは ADC へ反映される。さらにこれらの水輸送が拡散係数と同程度の速度を持つならば高い b 値の DWI から計算される ADC によりこれらの水輸送を捉えることが可能であると考えられる。本研究の目的は、腎の濾過機能を心拍時相の異なる腎 ADC の比較により評価可能かを調べることにある。

3. 研究の方法

装置は臨床用 3T-MRI (Trio, シーメンス社製) を用い、フレキシブルなボディー用サーフェイスコイルを腎臓を中心に配置し計測した。心拍計測は指の脈波をペリフェラル心拍センサーを用いて感知し、ピーク値から 20m 秒と 320m 秒を中心としたタイミングで計

測した。腹部の呼吸による腎臓の位置の変動を抑制するため、肝臓の上部領域に関心領域を設定し、その信号変動をモニターし、動きに同期させて同じ呼吸時相で計測を繰り返した。腎臓の DWI は 128x128 マトリックス、スライス厚 10ms, fov=350mm, echo time=74ms で、4 回の積算を行った。b 値は 50, 100, 150, 200, 300, 500, 700 s/mm² とした。血管血流など速い流れによる高輝度なアーチファクトを除くため b 値 0 s/mm² を計測条件から省いた。50-200 s/mm² の低い b 値で計算される ADC (apparent diffusion coefficient: 見かけ上の拡散係数) は腎臓の灌流を強く反映すると考えられ、また 200-700 s/mm² で計算される ADC は腎実質中の水分子の拡散や水の遅い動きを反映すると考えられる。

データ処理に Osiris Light V 7.5 (<http://www.osirix-viewer.com>) を利用し、ADC の計算には ADCmap プラグイン (<http://web.stanford.edu/~bah/software/ADCmap/>) を用いた。

4. 研究成果

呼吸同期下で得られる心拍動機した腎臓の ADC について、50-200 s/mm² の低い b 値のデータセットから得られる値は、 2×10^{-3} mm²/s の拡散係数になる (図 1a)。一方、b 値 200-700 s/mm² のデータセットから得られる ADC は 1.5×10^{-3} mm²/s の拡散係数となる (図 1b)。近年話題となっている IVIM の効果による灌流成分と拡散成分の分離法では、異なる b 値のデータを灌流と拡散で異なる定数からなる 2 指数関数 (double exponential) の線形結合として求める方法を適用すると、b 値が 700 s/mm² 程度までの b 値で得られる DWI から計算される灌流部分と拡散部分の ADC が近接して分離が難しい。このため、一般に IVIM 効果の混入が少ないと考えられている b 値 100 s/mm² 前後で分割した DWI をそれぞれ灌流成分と拡散および組織内水輸送成分と考慮して ADC を求めた。

一般に IVIM 効果を除いた脳や肝臓、筋などの ADC は $0.8 \sim 1.0 \times 10^{-3}$ mm²/s 程度である。腎臓はこれらの臓器より ADC が大きい。b 値が 200 s/mm² 以上の DWI で計算される ADC が他の臓器より大きいことは組織内の水分子の拡散に、水輸送が加味されていると考えると理解しやすい。さらに脈波から 20ms の心拍相の ADC (図 2a) と脈波 320ms の心拍相の ADC を比較刷ると、ADC が変動が確認できた。この ADC の変動は組織内の水輸送が心拍相で変化する組織内の圧力勾配に関連すると考えられ、この変動から腎機能評価が可能であることが示唆された。

本方法の問題点として、肝臓上部の信号を利用した呼吸動機方法を用いても、腎臓の位置に若干のずれや変形が生じることである。この点を改良するには呼吸動機の時間ウィンドを狭くする、もしくはモニターする肝臓

の領域を小さくしてより呼吸位置の再現を向上させることである。さらに今後腎動脈流などの血流計測と併せて各心拍相で計測された ADC からより評価精度の向上が期待できると考えられた。

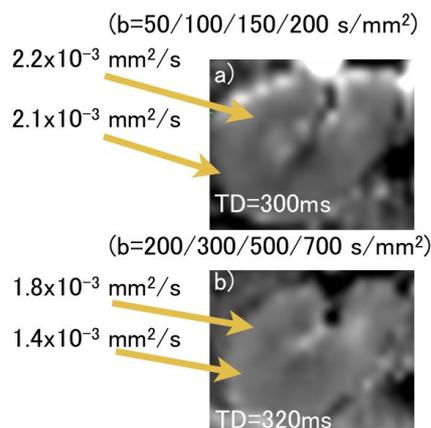


図1. 低b値と高b値のDWIから計算されるヒト腎臓ADCの比較

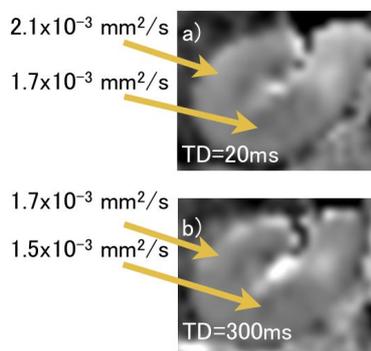


図2. 異なる心拍相の高b値のDWIから計算されるヒト腎臓ADCの比較 (b=200/300/500/700 s/mm²)

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 8 件)

- 1) Miyazaki J, Yamamoto H, Ichimura Y, Yamashiro H, Murase T, Yamamoto T, Umeda M, Higuchi T: Inter hemispheric desynchronization of the human MT+ during visually induced motion sickness. *Exp Brain Res.*, 233(8):2421-2431, 2015.
- 2) 矢野忠, 村瀬智一, 梅田雅宏: fMRI を利用した脳機能解析による按摩手技の検討 -異なる母子揉捏法による比較検討-. *日本東洋医学系物理療法学会誌*, 40(2):109-115, 2016.
- 3) Yamashiro H, Yamamoto H*, Mano H, Umeda M, Higuchi T, Saiki J. Activity

in early visual areas predicts interindividual differences in binocular rivalry dynamics. J Neurophysiol., 2014 Mar;111(6):1190-2022

- 4) Bito Y, Hirata K, Ebisu T, Kawai Y, Otake Y, Hirata S, Shirai, T, Soutome Y, Ochi H, Yamamoto E, Umeda M, Higuchi T, Tanaka C : Diffusion-weighted Line-scan Echo-planar Spectroscopic Imaging Technique to Reduce Motion Artifacts in Metabolite Diffusion Imaging. Magn Reson Med Sci.14(1) 43-50, 2014.
- 5) Yamamoto H, Yamamoto H, Mano H, Umeda M, Higuchi T, Saiki J, Activity in early visual areas predicts interindividual differences in binocular rivalry dynamics. J Neurophysiol 111: 1190–1202, 2014
- 6) Kido M, Ikoma K, Hara Y, Matsuda KI, Kawata M, *Umeda M, Kubo T. Selective visualization of rabbit knee cartilage using MR imaging with a double-contrast agent. J Magn Reson Imaging. in press.
- 7) Murase T, Umeda M, Fukunaga M, Tanaka C, *Higuchi T, Deconvolution analyses with tent functions reveal delayed and long-sustained increases of BOLD signals with acupuncture stimulation. Magn Reson Med Sci. 2013;12(2):121-7.
- 8) Tenjin H, Tanigawa S, Takadou M, Ogawa T, Mandai A, Nanto M, Osaka Y, Nakahara Y, Umeda M, Higuchi T. Relationship between preoperative magnetic resonance imaging and surgical findings: aneurysm wall thickness on high-resolution T1-weighted imaging and contact with surrounding tissue on steady-state free precession imaging. Neurol Med Chir (Tokyo). 2013;53(5):336-42.

〔学会発表〕(計 件)

- 1) 村瀬智一、梅田雅宏、渡邊康晴、樋口敏宏：ヒト脳内の GABA 測定条件に関する検討。臨床 MR 脳機能研究会，東京，平成 27 年 3 月
- 2) Y.Watanabe, K.Kimura, M.Umeda, T.Murase, T.Higuchi, C.Tanaka and S.Naruse: Obesity decrease the eigenvalues of muscles. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, 平成 27 年 5 月
- 3) 村瀬 智一、山城 博幸、山本 洋紀、梅田 雅宏、河合 裕子、萬代 綾子、樋口 敏宏：MEGA-PRESS 法による GABA+ を指標とした

fMRS 測定の検討。日本磁気共鳴医学会大会，東京，平成 27 年 9 月

4) 梅田 雅宏、村瀬 智一、安田 幸二、渡邊 康晴、河合 裕子、萬代 綾子、樋口 敏宏：1H-CSI における LCMoel 解析データを用いた代謝画像表示ソフトの試作。日本磁気共鳴医学会大会，東京，平成 27 年 9 月

5) 梅田 雅宏、村瀬 智一、丸山 克也、川口 浩和、樋口 敏宏：ヒト脳内の GABA 測定条件の最適化。日本医学物理学会，北海道

6) Bito Yoshitaka, Kawai Yuko, Hirata Koji, Ebisu Toshihiko, Otake Yosuke, Hirata Satosh, Shirai Toru, Soutome Yoshihisa, Ochi Hisaaki, Umeda Masahiro, Higuchi Toshihiro, Tanak, Chuzo: Diffusion Tensor Spectroscopic Imaging of Multiple Metabolites in Rat Brains. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, Salt Lake City, 20-26 April.

7) Watanabe Yasuharu, Kimura Keisaku, Umeda Masahiro, Kawai Yuko, Murase Tomokazu, Higuchi Toshihiro, Tanaka Chuzo, Naruse Shoji: Visualization of Hysteresis in Passive Time-Dependent Responses of Skeletal Muscle in vivo by Using DTI. International Society for Magnetic Resonance in Medicine 21st Annual Meeting & Exhibition, Salt Lake City, 20-26 April.

〔産業財産権〕
特になし。

〔その他〕
<http://www.meiji-u.ac.jp/mr/>

6. 研究組織

- (1) 研究代表者
梅田雅宏 (UMEDA, Masahiro)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授
研究者番号：60223608
- (2) 研究分担者
田中忠蔵 (Tanaka, Chuzo)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授
研究者番号：80163541
- (3) 研究分担者
樋口 敏宏 (HIGUCHI, Toshihiro)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・教授
研究者番号：80218700
- (4) 研究分担者
渡邊 康晴 (WATANABE, Yasuharu)
明治国際医療大学・医学教育研究センター・講師

研究者番号： 90454537

(5)研究分担者

河合 裕子 (KAWAI, Yuko)

明治国際医療大学・医学教育研究センター・助教

研究者番号： 90555616