

研究種目：基盤研究（C）
研究期間：2005～2008
課題番号：17591261
研究課題名（和文） MRI による肺の構造解析

研究課題名（英文） Structural Analysis of Lung by MRI

研究代表者

植松 秀昌 (UEMATSU HIDEMASA)
福井大学・医学部・講師
研究者番号：00313768

研究成果の概要：磁場の不均一性による急速な MR 信号減衰や、低い水分含有量および心拍と呼吸運動による画像劣化などの理由により末梢肺野領域は、MRI のもつとも不得意とする領域であり、従来から呼吸器画像診断には利用されていないのが現状である。我々は、肺組織の空気伸展固定法により、末梢肺野領域を MRI により解析する方法を確立した。この方法を使用することにより、ラット非心原性急性肺水腫モデル、肺動脈塞栓モデル、間質性肺炎モデル、心原性肺水腫モデルの末梢肺野領域解析を行うことにより、その病理変化が描き出す構造変化を明らかにすることに成功した。

交付額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2005年度	2,700,000	0	2,700,000
2006年度	500,000	0	500,000
2007年度	400,000	120,000	520,000
2008年度	200,000	60,000	260,000
2009年度	0	0	
総計	3,800,000	180,000	3,980,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線医学

キーワード：肺、摘出肺、MRI、形態画像、機能画像

1. 研究開始当初の背景

(1) 核磁気共鳴画像（以下 MRI）は、X 線断層画像（以下 CT）を上回る高いコントラスト分解能を持っており、胸部領域では、肺野腫瘍病変、縦隔病変、胸壁病変などの質的診断

や進展範囲診断あるいは、肺塞栓症診断における塞栓の有無および存在部位診断について、MRI はその高いコントラスト分解能を利用して、CT の補助として形態診断中心に用いられてきた。

(2) しかしながら肺は、ガス交換の場である肺胞と肺胞道、終末・呼吸細気管支などの気道系及び肺胞レベルの毛細血管から動・静脈レベルの各種の血管系が複雑な三次元構造を構成しながら、空気と広範に境界面を形成するというガス交換をになう臓器であるがゆえに、肺胞の空気と間質組織の境界より生ずる磁場の不均一性による急速な信号減衰（磁化率効果）や、低い水分含有量および心拍と呼吸運動による motion artifacts などにより末梢肺野領域は、MRI のもっとも不得意とする領域であり、従来から呼吸器画像診断には利用されていないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) 我々は、以前より体外に摘出し、空気により伸展固定した動物肺の MRI による画像化研究に従事してきた (Hatabu H, Uematsu H, et al. Eur J Radiol 2002; 44: 210-215)。伸展固定標本には、心拍、呼吸運動による画像劣化の問題は存在せず MRI の画像撮像法を工夫することにより、磁化率効果の影響を最低限にすることも可能であり、高分解能 MR 画像を得ることも可能となった。

(2) 我々は、MRI の持つ、優れたコントラスト分解能を生かした高分解能 MR 画像を疾患モデル肺に応用し、高分解能 CT 画像や病理との比較検討を行い、高分解能 MR 画像の胸部画像診断における役割を明らかにし、いままですみられることの少なかった呼吸器領域において MRI の可能性を開拓することが、本研究の目標である。

3. 研究の方法

(1) ラットを使用した疾患モデル作成。非心原性急性肺水腫 (ARDS) モデルはオレイン酸の静脈内投与により作成した。肺動脈塞栓モ

デルは、鎌状赤血球貧血症モデルラットを低酸素状態に暴露して作成した。心原性急性肺水腫モデルは大血管結紮処理と補液負荷により作成した。間質性肺炎モデルは、ブレオマイシン溶解液を気管内投与して作成した。

(2) 空気進展固定肺標本作製はラットをエーテル吸入麻酔にて眠らせた後に頸椎脱臼にて屠殺した。背臥位にて頸部皮膚を切開後、気管を露出し、21G カニューラを気管に挿入する。20 cm 水柱圧にて空気を用いて肺を伸展し、気管を糸にて結紮し、両側肺を体外に摘出し生理食塩水中に保存した。

(3) MRI 装置は当大学附属病院に設置されている GE 社製 1.5T 装置、3T 装置に小口径受信コイルを使用して撮像した。また肺動脈塞栓モデルについては米国フィラデルフィア子供病院に設置されている 9.4T 装置を使用した。伸展固定標本の高分解画像を撮像後、MRI のパラメーターである T1 および T2 値の計測を行った。

(4) 伸展固定標本の MRI を撮像後、CT 装置を使用して CT 画像を撮像した。

(5) MRI および CT 画像を撮像後、H-E 染色にて病理標本を作成し、MRI、CT 画像と比較対比した。

4. 研究成果

(1) オレイン酸の静脈内投与により作成した ARDS 群では MRI、CT とともに肺野にすりガラス状・網状の病変が認められ、全例において両者はほぼ同等の画質と評価された。H-E 所見との対比により、これらの画像所見は肺胞内の浸出液、間質の肥厚といった病理的变化を反映したものであった。

定量的評価では、コントロール群の T1 値は 750.3 ± 103.1 ms、T2 値は 14.3 ± 0.5 ms であり、ARDS 群の T1 値は 707.9 ± 157.2 ms、T2 値は 22.8 ± 3.5 ms であった。ARDS 群ではコントロール群に比べ、有意に T2 値の延長が見られたが ($P < 0.05$)、T1 値の有意な変化は見られなかった。今回、ARDS モデルにおいては、組織学的にはそれほど強い細胞浸潤はなく、我々は磁化率効果の軽減が T2 値延長の機序と考えた。

(2) 肺動脈塞栓モデルにこの手法を応用したところ、形態画像の視覚的評価では、肺動脈の拡張、肺野にすりガラス状・網状の病変が認められた。病理所見との対比により、これらの画像所見は肺毛細血管床に塞栓状態となった赤血球を反映したものであった。

定量的評価では、コントロール群の T1 値は 1690 ± 720 ms、T2 値は 28.0 ± 5 ms であり、肺動脈塞栓モデル群の T1 値は 890 ± 55 ms、T2 値は 5.0 ± 4.0 ms であった。肺動脈塞栓モデル群ではコントロール群に比べ、有意に T1、T2 値の短縮を認めた ($P < 0.05$)。肺毛細血管床に塞栓状態となった赤血球内の deoxy-Hb により T1、T2 値短縮が引き起こされたものと考えた。

(3) 心原性肺水腫モデルと間質性肺炎モデルはともに、MRI と CT において同様のびまん性陰影を形成した。

定量的評価では、肺水腫モデルの T1 値は 1401 ± 80 ms、T2 値は 16.04 ± 1.0 ms であり、間質性肺炎モデルの T1 値は 1263 ± 76 ms、T2 値は 10.66 ± 0.8 ms であった。肺水腫モデルの T1 値、T2 値は間質性肺炎モデルの T1 値、T2 値より有意に延長していた ($P < 0.05$)。病理所見の観察より、肺水腫では間質を主に水成分が占めていることに対し、間質性肺炎では炎症細胞や線維芽細胞の浸潤が主体であり、プロトン密度、磁化率効果の違いを反映していると思われた。

(4) 肺の解析において、MRI は形態情報を提供するのみならず、T1、T2 値などの病理所見を反映した緩和時間による機能情報を MRI が併せて提供することが可能と考えられた。

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)

① Nobuyuki Kosaka, Hidemasa Uematsu, Hirohiko Kimura, Akinobu Kita, and Harumi Itoh. MR Imaging of Rat Lung with Acute Respiratory Distress Syndrome: An Air-Inflated *Ex Vivo* Lung Study. European Journal of Radiology. Revision、査読有

[学会発表] (計2件)

① Hidemasa Uematsu, Suzanne L. Wehrli, Masaya Takahashi, Hiroto Hatabu, Toshio Asakura. Parametric Mapping of Ex-vivo Mouse Lung at 9.4 Tesla with Air-Inflation Fixation Method. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Fourteenth Scientific Meeting and Exhibition. 2006.05.06-12 Seattle, WA, USA

② Nobuyuki Kosaka, Hidemasa Uematsu, Hirohiko Kimura, Akinobu Kita, Harumi Itoh. MR imaging of ex-vivo rat lung with acute respiratory distress syndrome: Air-inflation fixation method. International Society for Magnetic Resonance in Medicine, Fourteenth Scientific Meeting and Exhibition. 2006.05.06-12 Seattle, WA, USA

6. 研究組織

(1) 研究代表者

植松 秀昌 (UEMATSU HIDEMASA)

福井大学・医学部・講師

研究者番号：00313768

(2) 研究分担者

伊藤 春海 (ITOH HARUMI)

福井大学・特任教授

研究者番号：40026943