

令和 2 年 6 月 9 日現在

機関番号：13401

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10395

研究課題名(和文)産科領域における非造影灌流MRI(ASL法)の開発と臨床応用の確立

研究課題名(英文)Development of arterial spin labeling MRI for obstetric disease

研究代表者

小坂 信之(KOSAKA, NOBUYUKI)

福井大学・学術研究院医学系部門・准教授

研究者番号：60397247

交付決定額(研究期間全体):(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文):造影剤を用いない組織の血流をみる新しいMRI撮像法(arterial spin labeling法)の腹部臓器、特に子宮への臨床応用を試みた。出産後の遺残胎盤のような血流の多い病変の評価においては造影剤を用いるdynamic MRIと同等の結果を得ることができた。また、新しい腹部臓器用ASL撮像法を開発し、その方法の妥当性を確認した。今後、今回の研究で開発した新しいASL法を用いて、子宮や腎臓などの腹部臓器への臨床応用をさらに進めていく予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

今回の研究成果では、造影剤を用いない新しいMRI撮像法を出産後の合併症である遺残胎盤に用い、造影剤を使用する検査と同等の結果を示すことができた。このことは、造影剤使用における副作用を避けることができ、また医療コストの低減につながると考えている。また、新たな技術を用い腹部臓器用ASL撮像法の改良を行った。この新しいASL撮像法は、今後の臨床研究において画質の向上のみならず、撮像時間の短縮に寄与できると考えている。

研究成果の概要(英文): In this research, we applied arterial spin labeling MRI (ASL-MRI), a kind of non-contrast enhanced perfusion-weighted MRI to abdominal organs, especially to uterus. ASL-MRI demonstrated results equivalent to those of dynamic contrast-enhanced MRI in the patient with retained products of conception. Furthermore, we developed abdominal ASL-MRI sequence by employing new techniques, such as Hadamard encoding. This new ASL-MRI sequence is expected to improve image quality as well as to shorten scanning time. We are planning to apply this to following clinical abdominal ASL-MRI researches.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI 灌流画像 子宮 腎臓

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

画像検査は臓器の形態的变化をとらえ診断することが主体であるが、技術革新や新しい診断薬の開発により、形態に機能的情報(血流や代謝など)を付加する方法が、核医学やMRI検査を中心に日常臨床に用いることが可能になりつつある。産科領域でも、原因不明の不妊症/不育症と子宮血流の関連性、子宮内発育不全と胎盤血流の関連性が報告されている。また、周産期における遺残胎盤や胎盤ポリープの血流評価は適切な治療時期の判断のため非常に重要で、患者の生命予後のみならず、妊孕性の温存にかかわってくる。これら産科領域における血流量の画像的評価は、Doppler法を用いた経膈・経腹式超音波や造影MRI検査によってなされることが多い。しかしながら、超音波検査は術者の技術に依存する部分が大きく、その定量性や客観性にやや劣る欠点がある。また頻回の経膈超音波検査は患者の精神的負担も大きい。一方、造影MRI検査はそれら超音波検査の欠点を補うことが可能であるが、造影剤使用はその副作用のリスク、医療コストの上昇が問題になり、また妊婦ではその使用に制限がある。さらには、造影剤の添付文書では、投与後に24-48時間の授乳制限が指示されており授乳婦の負担となっている。

我々の研究グループでは生体イメージングを中心にこれまで研究を行っており、以前より造影剤を使用しない灌流MR画像撮像法であるArterial spin labeling法(以下ASL法)の開発に取り組み、特に中枢神経疾患に対する臨床応用について、多数の学術発表を行ってきた。この方法は、造影剤の代わりに血液中の水分子内プロトンを磁氣的にラベルし、それをトレーサーとして用い、その分布を画像化することにより、組織の血流を定量的に評価する方法である。しかしながら、中枢神経系以外でのASL法の応用は腎臓での報告がほとんどで、子宮に対するASL法の臨床応用はまだ十分に行われていない。

2. 研究の目的

本研究では、造影剤を使用しない新しい灌流MR画像撮像法であるASL法の産科領域への応用と、その臨床的有用性を明らかにすることを目的としている。この方法は脳以外への臨床応用はまだ非常に限られている。本研究では子宮を対象としたASL法の技術開発や、さまざまな産科領域における臨床応用の実現可能性、および得られた血流データの臨床的有用性を検討する。もし、この方法で造影剤を使用せずに、子宮等の血流量の情報を非侵襲的に得ることができれば、造影剤使用に伴う副作用のリスクや検査コストの軽減のみならず、検査時の患者負担の軽減にもつながることが期待される。

3. 研究の方法

以下の研究は福井大学医学系研究倫理審査委員会の承認後に、各対象から書面での同意を得て行った。

(1) ASL法の腹部臓器応用のための技術開発

腹部臓器用ASLシーケンス(pCASLラベル法、2D-EPI撮像)を子宮用に調整し、その実現性を健常ボランティアを対象として検証した。具体的には健常被験者(女性、20代)5名においてASL法で正常子宮の血流評価が可能かどうか視覚的に評価した。その後、共同研究を行っているGE Healthcare社(米国)の協力のもと、腹部臓器用ASLシーケンスに改良を行い(Hadamard encoding法の導入、ラベル面の可変性)腹部臓器の中で最も血流の多い腎臓を対象として、健常被験者を対象として、その改良の妥当性、有効性を検証した。

(2) 遺残胎盤患者での臨床的有用性の検証

上記改良前の腹部臓器用ASLシーケンスを用いて、臨床的に遺残胎盤と診断された患者を対象とし、造影dynamicMRIとASL法を同時に12検査行い、視覚的評価および各々から得られる

半定量値（ASL 法はプロトン強調像、造影 dynamic MRI は筋肉を基準とした）を比較し、ASL 法の妥当性を検証した。

4. 研究成果

(1) ASL 法の腹部臓器応用のための技術開発

健常被験者 5 名中、子宮筋層の血流が得られたのは 2 名にとどまった（図 1）。被験者側要因の可能性（月経周期など）もあるが、一度の撮影に 10 分程度かかる点、信号雑音比（SNR）が低く、小さな領域だと血流の信号とノイズの区別が難しい点の 2 点から現行の腹部臓器用 ASL シーケンスでは遺残胎盤以外の臨床応用は困難と判断した。そのため、共同研究を行っている GE healthcare 社の協力のもと、動脈到達時間の補正が可能になる Hadamard encoding 法を腹部臓器用 ASL シーケンスに導入し、また信号雑音比を向上させるため血液のラベルを対象臓器の近傍の動脈で行なえるように改良した。これら改良を加えた新しい ASL シーケンスを用い、健常被験者を対象として、血流評価の容易な腎臓を撮像したところ、SNR の向上が確認でき、撮像時間の短縮も可能であった（図 2）。これら新しいシーケンスの開発で得られた知見は今後、学会発表等を行っていく予定であり、また、この新しい ASL シーケンスを用いた子宮の臨床研究の実施を予定している。

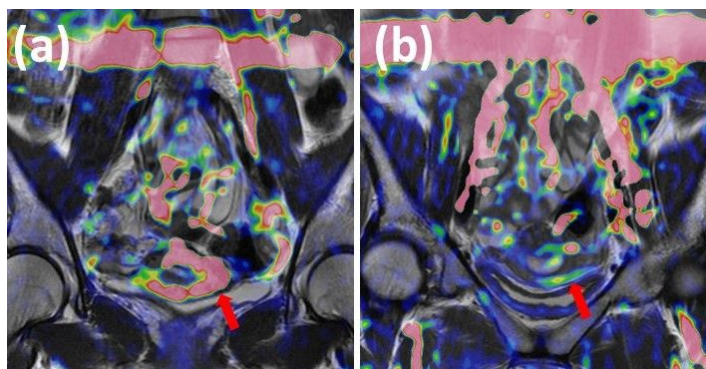


図 1 健常被験者の子宮 ASL 画像（矢印：子宮）
(a) 子宮筋層の血流が得られる被験者
(b) ノイズ程度の信号しか得られない被験者

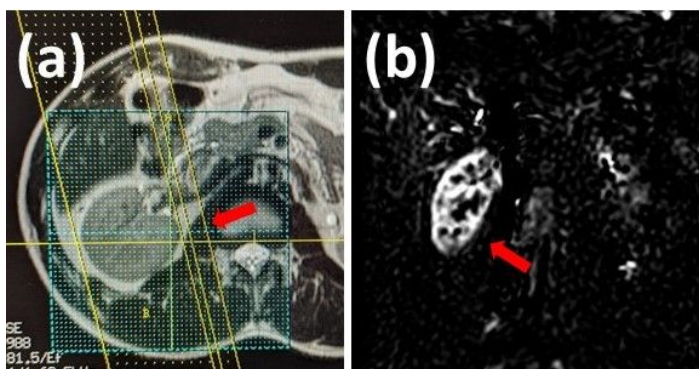


図 2 ラベル面を可変化した右腎 ASL 画像
(a) 実際のラベル面(矢印)。右腎動脈に直行する形で腎臓のごく近傍でのラベルが可能となった。
(b) 良好な信号雑音比の腎臓 ASL 画像が通常より短時間で得られるようになった。(矢印：腎臓)

(2) 遺残胎盤患者での臨床的有用性の検証

12 検査のいずれにおいても、視覚的評価にて造影 dynamic MRI 動脈相と ASL 法でほぼ同等の結果が得られた（図 3）。

客観的比較評価のために行った半定量的解析では、有意な正の相関が得られた（図 4）。これらのことから、遺残胎盤の血流評価において、ASL 法は造影 dynamic MRI の代替になりうる臨床検査法であることが示され、医療コストや造影剤副作用の低減に寄与するものと思われる。これ

らの研究成果については英文にて論文発表を行った。

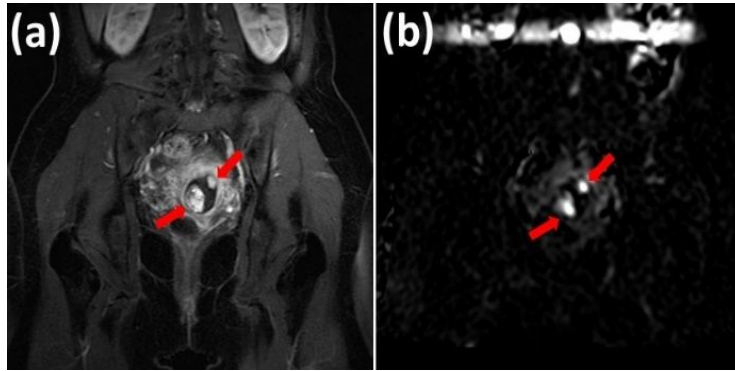


図3 遺残胎盤症例

- (a) 造影 dynamic MRI 動脈相で多血性の遺残胎盤2か所が描出されている(矢印)。
- (b) それに一致して ASL で多血を示す明瞭な高信号がみられる(矢印)。

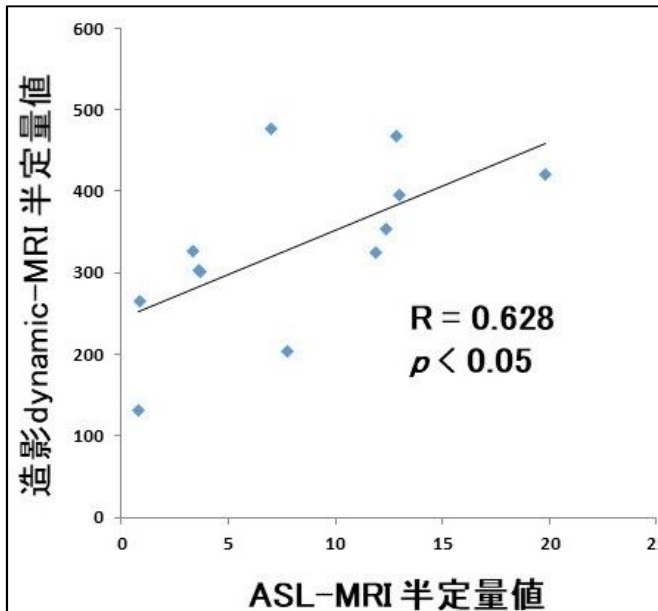


図4 造影 dynamic MRI 半定量値と ASL-MRI 半定量値のプロット図において有意な正の相関がみられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 Kosaka N, Fujiwara Y, Kurokawa T, Matsuda T, Kanamoto M, Takei N, Takata K, Takahashi J, Yoshida Y, Kimura H. | 4. 巻 31(4) |
| 2. 論文標題 Evaluation of retained products of conception using pulsed continuous arterial spin-labeling MRI: clinical feasibility and initial results. | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 Magnetic resonance materials in physics, biology, and medicine (MAGMA) | 6. 最初と最後の頁 577-584 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s10334-018-0681-0 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|---------------------|
| 1. 著者名 小坂信之、木村浩彦 | 4. 巻 32(8) |
| 2. 論文標題 骨盤内女性臓器疾患における機能イメージングの可能性：ASLの子宮への臨床応用 | 5. 発行年 2017年 |
| 3. 雑誌名 インナービジョン | 6. 最初と最後の頁 56-58 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--|----|
| 研究分担者 | 木村 浩彦 (Kimura Hirohiko) (10242596) | 福井大学・学術研究院医学系部門・教授 (13401) | |
| 研究分担者 | 黒川 哲司 (Kurokawa Tetsuji) (60334835) | 福井大学・学術研究院医学系部門・准教授 (13401) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 金本 雅行 (Kanamoto Masayuki) (60730728) | 福井大学・学術研究院医学系部門（附属病院部）・診療放射線技師 (13401) | |
| 研究分担者 | 藤原 康博 (Fujiwara Yasuhiro) (90422675) | 熊本大学・大学院生命科学研究部（保）・准教授 (17401) | |