

令和 5 年 6 月 17 日現在

機関番号：35309

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2018～2022

課題番号：18K07737

研究課題名（和文）リンパ浮腫診断のための非造影MRリンパ管撮像法の開発

研究課題名（英文）Development of non-contrast-enhanced MR lymphangiography for diagnosis of lymphedema

研究代表者

小野 敦 (Ono, Atsushi)

川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授

研究者番号：20804743

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：MRI装置を用いて造影剤を使用することなく、リンパ管を描出する非造影MRリンパ管撮像法を開発した。極低流速のフローファントムを用いて、撮像シーケンスに先行して印加する傾斜磁場とRFパルスの組み合わせを最適化することで、模擬動静脈血の信号のみを抑制し、模擬リンパ管を描出することに成功し、成果は第49回日本放射線技術学会秋季学術大会にて発表した。健常ボランティアによる臨床的研究にて、本法が従来のT2強調画像ではリンパ管と鑑別不能であった静脈信号を抑制可能であることが示されたのは、本研究の大きな成果であるといえる。ファントム実験と健常ボランティアの研究成果は、既に論文化が完了し、投稿準備中である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

リンパ浮腫は、国内に10万人以上存在するといわれている。近年、保存的治療と手術療法の発展により、早期の的確な診断と治療で正常化や病状の悪化防止が可能になったが、リンパ浮腫診断に必須となる画像検査には、被ばくや造影剤の使用によるリスクがあり、理想的な技術は確立されていない。非造影のMR画像によるリンパ管の診断はT2強調像が利用されているが、本法のようにリンパ管と区別することができない。非造影、非侵襲で繰り返し検査も可能な本法は、リンパ浮腫の症状が軽微な段階のスクリーニング検査や予防検診に適しており、より早期のリンパ浮腫診断を可能にするため、重篤化のリスク回避と治療効果の向上が期待できる。

研究成果の概要（英文）：We developed the noncontrast MR lymphangiography technique to depict a lymph duct without using contrast media. In the very slow flow phantom, by optimizing the combination of magnetic field gradient and the RF pulse that we went ahead of than an imaging sequence, we inhibited only a signal of the simulation venous blood flow and were successful in depicting a simulation lymph duct. We presented the result in the 49th Autumn Scientific Congress of the Japanese Society of Radiological Technology. Clinical study by the healthy volunteers revealed that the presented technique can suppress a lymph duct and an indistinguishable vein signal with the conventional T2 weighted image.

研究分野：放射線技術学

キーワード：リンパ浮腫 非造影MRI

## 様式 C-19、F-19-1、Z-19（共通）

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 全国のがん生存者の約 20~40%に発症する二次性リンパ浮腫および原発性のリンパ浮腫患者数は 10~15 万人と推定されており、年間約 6000 人が増加すると予測されている。リンパ管を描出する多種多様な画像検査法が提案されているにもかかわらず、未だ理想的な技術は存在しない。この事実は、リンパ浮腫の病態生理学的な機序が未だに解明されず、他の浮腫との鑑別や治療方法に関するエビデンスが明確に出せない一因でもあった。

(2) リンパ浮腫の検査方法としては、下肢超音波検査、リンパ管造影、リンパ管シンチグラフィ、Indocyanine green (ICG) 蛍光リンパ管造影、造影 Magnetic Resonance Lymphangiography (CE-MRL) 等が実施されていたが、簡便で非侵襲の検査である下肢超音波検査は術者の技量によって結果が大きく左右されるという欠点があり、他の検査における造影剤の使用は、常に副作用の問題を伴い、原則禁忌や慎重投与の対象となる患者には容易に検査を実施できない。さらに、被ばく、造影剤の副作用とコスト増は、病期が早く症状に乏しい潜在性リンパ浮腫および可逆性リンパ浮腫の患者に対するスクリーニングや検診として画像検査を利用する際の大きな障害となり、早期治療の妨げとなる。さらに、ICG 蛍光リンパ管造影は 2~3 週間程度、患肢の皮下組織内に残存するため、短時間で繰り返し検査することはできず、皮膚表面から 2cm 程度しか観察できないという欠点があった。非造影の MRI によるリンパ管撮影法としては、T2 強調画像が得られる高速スピニングエコー (SE) 法を用いて長い T2 値を持つリンパ液を高信号に描出する方法が報告されたが、長い T2 値を有する血液も高信号となるためリンパ管と小血管の鑑別が困難であった。

### 2. 研究の目的

(1) 非造影で表在から深部までのリンパ管の形態を特異的かつ高精度に評価可能な非造影 MR リンパ管撮像法を開発する。

(2) 血管とリンパ管の実験モデルによる基礎的研究と正常例による臨床的研究で撮像法の標準化を図り、リンパ浮腫患者への臨床応用へと発展させる。

### 3. 研究の方法

(1) 成人健常者における小動脈、小静脈、静脈分枝の流速はそれぞれ 16.8 cm/sec、4.2 cm/sec、1~2 cm/sec であるのに対し、リンパ液の流速は 0.61cm/min であるため、1~2 cm/sec 以上の血流信号を抑制することが可能であれば、リンパ管を選択的に描出し得る。MRI 装置は、Ingenia CX 3.0 T Rel.5.4.01 および Torso coil (Philips Healthcare, Best, The Netherlands)、画像解析には ImageJ (1.51k) (National Institute of Mental Health, Bethesda, Maryland, USA) を使用した。模擬リンパ液、模擬静脈、模擬筋肉により構成された自作フローファントムを利用し、血流信号抑制技術として improved motion-sensitized driven-equilibrium (iMSDE) 法、non-selective variable refocusing flip angle (VRFA) 法および Sensitized flow compensation (SFC) 法を対象に、それぞれの撮像パラメータの最適化、併用による流速 1~8 cm/sec の血流信号の抑制効果を検証した。各データは模擬静脈、模擬リンパ管に 4 mm × 20 mm、模擬筋肉に直径 10 mm の関心領域を設定し、信号強度を測定し、以下の式より各 Signal to Noise Ratio (SNR) を計算した。 $SNR_{vein} = SI_{vein} / SD_{vein}$  (同一関心領域法)、 $SNR_{muscle} = SI_{muscle} / SD_{muscle}$ 、なお、 $SI_{vein}$  = 模擬静脈の信号強度、 $SD_{vein}$  = 模擬静脈信号の標準偏差、 $SI_{muscle}$  = 模擬筋肉の信号強度、 $SD_{muscle}$  = 模擬筋肉信号の標準偏差である。模擬リンパ管においても同様にして SNR を算出した。

(2) 事前に本検討について十分に説明し、同意の得られた健常ボランティア 10 名を対象に HeavyT2 強調画像と SFC 法およびファントム実験にて最適化された iMSDE 法を用いて大腿~下腿の範囲を撮像した。得られた画像から冠状断 parallel maximum intensity projection (parallel-MIP) 像を作成し、静脈信号抑制効果について MRI 専門診療放射線技師 3 名による視覚評価を実施した。評価方法は 4 段階評価 (score1~4)、対象血管は膝窩静脈、大伏在静脈およびその他の静脈枝の 3 箇所とした。同様にリンパ管の描出能について MRI 専門診療放射線技師 3 名による 4 段階評価 (スコア 1~4) を実施した。

(3) 事前に本検討について十分に説明し、同意の得られた健常ボランティア 9 名を対象に、リンパ管の拡張因子として、撮像 1 時間前の 300ml 飲水、撮像直前の 30 分歩行、撮像中の腹式呼吸の条件下の 3 グループ (各 3 名) に分類し、ファントム実験にて最適化された iMSDE 法を用いた膝窩領域の非造影 MR リンパ管画像を撮像し、リンパ管の描出能について MRI 専門診療放射線技師 3 名による 4 段階評価 (スコア 1~4) を実施した。

(4) リンパ浮腫症例を対象に本法を実施し、リンパ管の描出パターンを検証中である。

### 4. 研究成果

(1) フローファントムの流速 1 cm/sec の模擬静脈に対し、最も信号抑制効果が高い iMSDE 法の撮像パラメータは、prep TE 60msec、venc 0.5cm/sec であった (図 1, 2)。

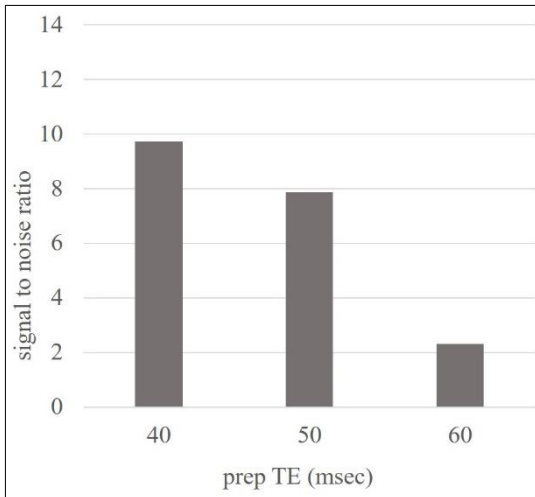


図1 iMSDE法におけるTE prep設定による模擬静脈のSNRの比較

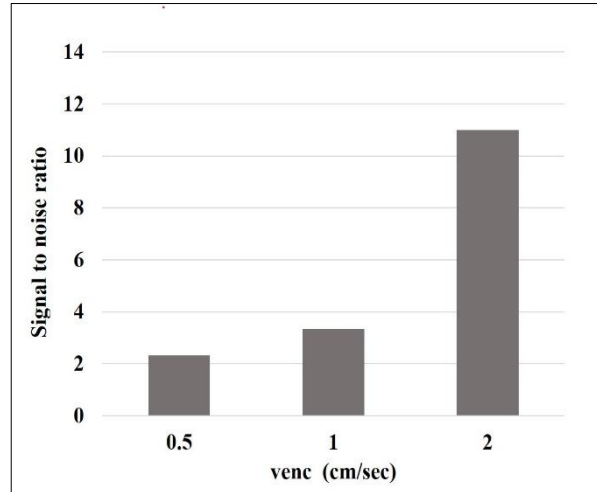


図2 iMSDE法におけるvenc設定による模擬静脈のSNRの比較

(2) 同様に、最も信号抑制効果が高い VRFA 法の撮像パラメータは、目的角度 160° であった (図 3)。VRFA 法は目的角度を低く設定することにより流体の位相分散を発生させ血流部を信号低下させる技術であるため、目的角度 160° における血流信号の低下は、流速 1 cm/sec の血流に対し信号抑制効果を持たないことが明らかとなった。

(3) 模擬静脈の流速を 0, 1, 2, 4, 8 cm/sec と可変し、血流信号抑制技術を SFC 単独、撮像パラメータを最適化した iMSDE 単独、両者の組み合わせにおいて画像を取得し、模擬静脈の SNR を求めた結果を図 4 に示す。

模擬静脈の流速 8cm/sec では、すべての血流信号抑制技術において模擬静脈信号の高い抑制効果が認められたが、4cm/sec 以下では iMSDE をもちいることで高い血流信号抑制効果が得られることが確認された。特に、1-2 cm/sec 程度の低流速を対象とした場合、SFC 法を単独で用いた場合の信号抑制効果は低く、iMSDE 法を単独で用いた場合に高い静脈信号抑制効果が得られた。また、SFC 法と iMSDE 法を併用しても、iMSDE 単独と同程度の静脈信号抑制効果しか得ることが出来ないことが明らかとなった。

これらの結果より、prep TE 60msec、venc 0.5cm/sec の iMSDE 法は、非造影でリンパ管の形態を特異的に描出することが可能と考えられる。

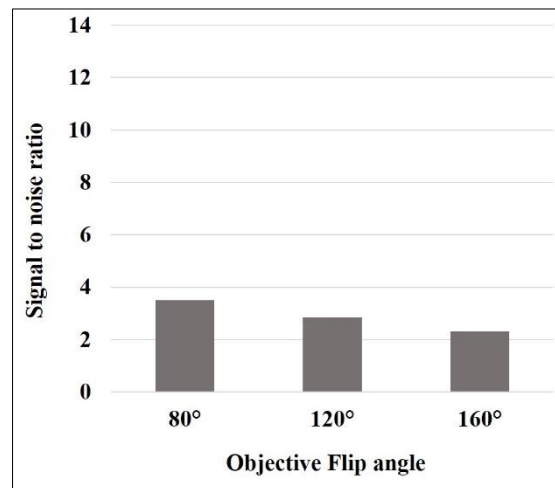


図3 VRFA法における目的角度設定による模擬静脈のSNRの比較

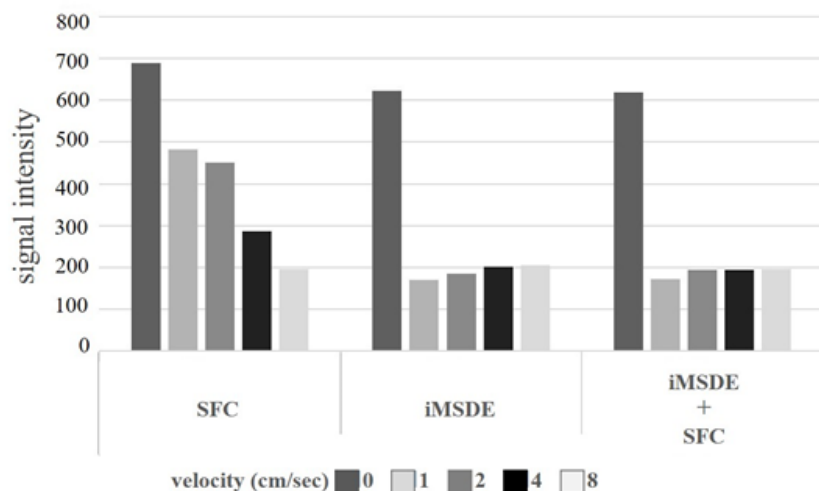


図4 血流信号抑制技術における模擬静脈の流速変化に伴うSNRの比較

(4) 健常ボランティア 10 名を対象に実施した HeavyT2 強調画像と SFC 法、ファントム実験にて最適化された iMSDE 法における静脈信号抑制効果の視覚的評価の結果を図 5~7 に示す。膝窩静脈の評価では、HeavyT2 強調画像、SFC 法、iMSDE 法間に有意な差は認められなかった(図 5)。大伏在静脈の評価では SFC 法と iMSDE 法間に有意な差は認められなかったが、HeavyT2 強調画像に比較して、iMSDE 法は有意に信号抑制効果が高くなることが確認された(図 6)。静脈枝の評価では iMSDE 法は、HeavyT2 強調画像および SFC 法と比較して有意に信号抑制効果が高くなることが確認された(図 7)。

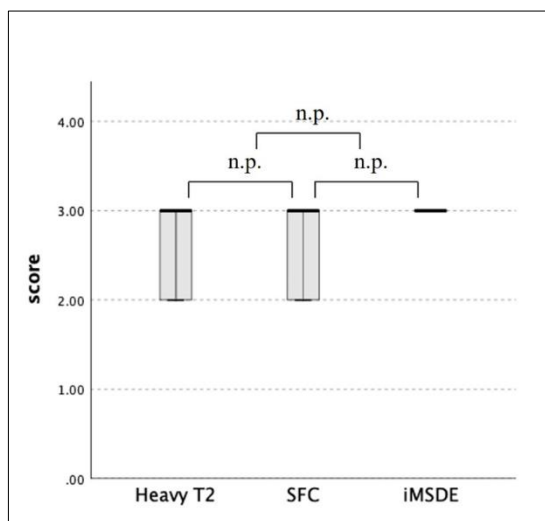


図5 10名の健常ボランティアにおける各撮像法による膝窩静脈の視覚的評価

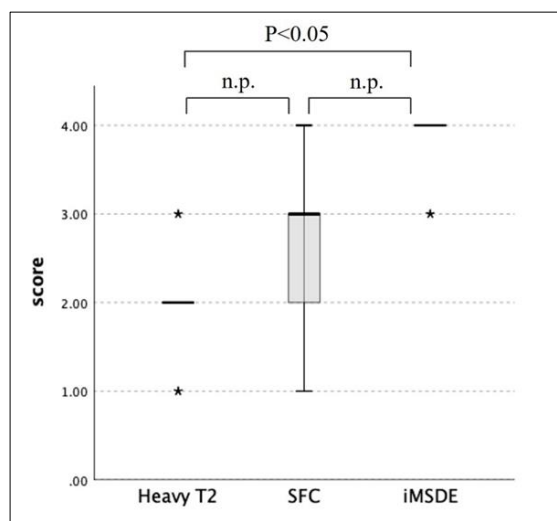


図6 10名の健常ボランティアにおける各撮像法による大伏在静脈の視覚的評価

(5) 健常ボランティア 10 名を対象に実施した HeavyT2 強調画像と SFC 法、ファントム実験にて最適化された iMSDE 法におけるリンパ管の視覚的評価の結果は、すべての画像においてリンパ管描出されず score1 であった。

(6) 健常ボランティア 9 名を対象に、撮像 1 時間前の 300ml 飲水、撮像直前の 30 分歩行、撮像中の腹式呼吸の条件下の 3 グループ(各 3 名)に分類し、iMSDE 法を用いた膝窩領域の非造影 MR リンパ管画像を撮像したリンパ管の描出能は、すべての画像においてリンパ管は描出されず score1 であった。これらの結果より、健常者の膝窩領域のリンパ管は描出されないことが確認できた。

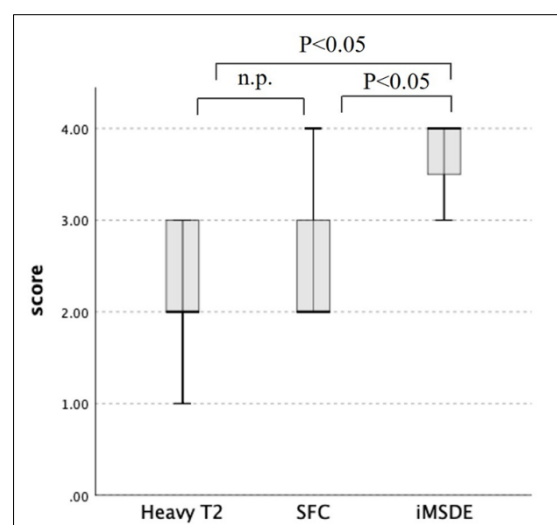


図7 10名の健常ボランティアにおける各撮像法による膝窩部静脈枝の視覚的評価

<引用文献>

- ① Damstra RJ, Mortimer PS. Diagnosis and therapy in children with lymphoedema. *Phlebology*. 2008; 23(6): 276-86.
- ② Hong JH, Tsai CS, Lai CH, et al. Postoperative low-pelvic irradiation for stage I-IIA cervical cancer patients with risk factors other than pelvic lymph node metastasis. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 2002; 53(5): 1284-90.
- ③ Ryan M, Stainton MC, Slaytor EK, et al. Aetiology and prevalence of lower limb lymphoedema following treatment for gynaecological cancer. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 2003; 43(2): 148-51.
- ④ Petrek J, Heelan MC. Incidence of breast carcinoma-related lymphedema. *Cancer* 1998; 83: 2776-81.
- ⑤ 小川佳宏. リンパ浮腫の診断. *脈管学* 50 (2010): 705-10.

- ⑥ Williams WH, Witte CL, Witte MH, & McNeill GC. Radionuclide lymphangioscintigraphy in the evaluation of peripheral lymphedema. *Clinical nuclear medicine*. 25(6): 451-64.
- ⑦ Yoneyama M, Nakamura M, Tabuchi T, et al. Optimization of 3D-variable refocusing flip angle RARE imaging for high-resolution volumetric black-blood angiography. *Radiol Phys Technol* 2012; 5: 270-76.
- ⑧ Reed F, Anja C, Anthony V, et al. Effects of Refocusing Flip Angle Modulation and View Ordering in 3D Fast spin Echo. *Magn Reson Med* 2008; 60(3): 640-49.
- ⑨ Petrice M, Cogswell, Jeroen C.W. et al. The Variable Impact of CSF Flow Suppression on Quantitative 3.0T Intracranial Vessel Wall Measurements. *J. Magn Reson Imaging*. 2018; 48(4): 1120-28.
- ⑩ Yoneyama M, Nakamura M, Tabuchi T, et al. "Flow-void Enhanced" Volumetric Black-blood Angiography Using 3D-TSE with Very Low-constant Refocusing Flip Angles and Sensitized Flow Compensation. *Proc. Intl. Soc. Magn Reson Med*. 2011; 19: 4285.
- ⑪ 筒井達夫. ヒトの循環系と血液ポンプ. *ターボ機械* 22(1994): 9-13.
- ⑫ Swati R, Paula M, Ted T, et al. Clinical feasibility of noninvasive visualization of lymphatic flow with principles of spin labeling MR imaging. *Radiology* 2013; 269(3): 893-902.
- ⑬ Markus H, Shaihan M, Rene B, et al. Black-Blood Contrast in Cardiovascular MRI. *J. Magn. Reson. Imaging* 2020; 19(1): 1-20.
- ⑭ Greg J. Stanisz, Ewa E. Odobina, et al. T1, T2 Relaxation and Magnetization Transfer in Tissue at 3T. *Magn Reson Med*. 2005; 54: 507-12.
- ⑮ Obara M, Marc Van Cauteren, Honda M, et al. Assessment of Improved Motion-Sensitized Driven Equilibrium (iMSDE) of Multi-contrast Vessel Wall Screening. *Magn Reson Med*. 2014; 13: 139-44.
- ⑯ 堀内朋彦. 頭部領域における次の一手になりうる工夫. *INNERVISION* 31(2016): 46.
- ⑰ 和田陽一. 撮像シーケンスとSNR測定法に関する検討. *日本診療放射線技師会雑誌* 64(2017): 148-153.
- ⑱ 中河賢一, 古牧伸介. 可動性プラークに対する BlackBlood CINE の最適化. *日本放射線技術学会雑誌* 69(2013): 1274-1280.
- ⑲ Yoneyama M, Takahara T, Kwee TC, et al: Rapid high resolution MR neurography with a diffusion-weighted pre-pulse. *MRM* 12(2): 111-9, 2013.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計1件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 田淵 昭彦、小野 敦、荒尾 信一
2. 発表標題 MR Lymphogram における血流抑制技術の検討
3. 学会等名 第49回日本放射線技術学会秋季学術大会
4. 発表年 2021年

〔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	荒尾 信一  (Arao Shinichi)  (40212609)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授   (35309)	
研究分担者	木股 敬裕  (Kimata Yoshihiro)  (50392345)	岡山大学・医歯薬学総合研究科・教授   (15301)	
研究分担者	田淵 昭彦  (Akihiko Tabuchi)  (90620443)	川崎医療福祉大学・医療技術学部・教授   (35309)	
研究分担者	加藤 勝也  (Katsuya Kato)  (80379742)	川崎医科大学・医学部・教授   (35303)	

6. 研究組織（つづき）

	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	森田 一郎  (Ichiro Morita)  (30200413)	川崎医科大学・医学部・教授     (35303)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関