

令和 3 年 5 月 21 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2020

課題番号：18K15544

研究課題名(和文)臨床応用を目的としたダイナミックリンパ流イメージング法の開発

研究課題名(英文)The development of lymphatic flow imaging method for the clinical application

研究代表者

棚橋 裕吉(Tanahashi, Yukichi)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：40724563

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,500,000円

研究成果の概要(和文)：マイクロミニピッグを用いて経鼠径リンパ節性リンパ管造影下CTの最適なプロトコールを開発し、そのリンパ管描出能について既に臨床的有用性の報告されているリンパ管造影下MRIと比較検討した。リンパ管造影下CTの最適なプロトコールは、水溶性ヨード性造影剤注入開始5分後および10分後の2相撮像であり、そのリンパ管描出能はMRIと同等であった。リンパ管造影下CTは汎用性の高いリンパ管イメージング法となりうる。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究において開発した経鼠径リンパ節性リンパ管造影下CTのプロトコールは、汎用性の高いダイナミックリンパ管イメージング法となる可能性が示され、今後の臨床応用を目指す上で重要な基礎データとなると考えられる。今後さらに臨床での有用性、安全性が検証され、安全かつ簡便なリンパ管イメージング法の確立につなげていくことが期待される。

研究成果の概要(英文)：The optimal CT protocol for intranodal dynamic contrast-enhanced CT lymphangiography was developed using microminipigs. The image quality was compared with the intranodal dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography whose efficacy for lymphatic disease is reported. Our result showed that the optimal CT protocol for intranodal dynamic contrast-enhanced CT lymphangiography was dynamic imaging at 5 and 10 minutes after the initiation of contrast media injection. The image quality and visualization of lymphatics were comparable between CT lymphangiography and MR lymphangiography. Our result indicated that intranodal dynamic contrast-enhanced CT lymphangiography may be a good lymphatic imaging and further research will be required.

研究分野：画像診断, Interventional radiology

キーワード：ダイナミックリンパ管イメージング リンパ管造影下CT リンパ管造影下MRI

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳び胸腹水やリンパ漏の画像下治療として経皮的胸管/リンパ管塞栓術があるが(1, 2), 治療に際して乳び槽, 胸管, リンパ液漏出部位といったリンパ管解剖・病態を把握する必要がある。従来, 足背切開法によるリンパ管造影を行い, 胸管や乳び槽, リンパ液漏出部位を描出した上で経皮的胸管/リンパ管塞栓術に移行していたが, 胸管までの距離が長く造影剤到達まで時間がかかる, 手技の難易度が高いといった問題があった。近年, 超音波検査装置の発展に伴い鼠径リンパ節穿刺によるリンパ管造影法の有用性が報告され, リンパ管造影法として普及しつつある(3)。

通常, リンパ管造影は油性造影剤を使用する。油性造影剤はそのものが塞栓効果をもつため診断的治療効果がある反面, 肺泡出血・肺動脈塞栓症などの合併症を起こしうる。また, 油性造影剤は粘稠度が高いため, 胸管やリンパ漏の描出には長い時間を要する。さらに, 過去の報告ではリンパ管造影におけるリンパ漏描出率は 64-78%, 臨床的改善率は 64-89%と報告されており, リンパ管造影を行う経路にリンパ漏が存在していても漏出像が描出されないケースが存在することが示唆される(4, 5)。この原因はリンパ管損傷部位が小さい場合, 粘稠度の高い造影剤が漏出しにくい可能性が考えられる。そのため, 安全・確実かつリンパ管全体のリンパ管イメージング法の開発が急務である。

近年, リンパ管イメージングを目的として様々な検査法が試みられている。リンパ管シンチグラムは多く報告されているが, 空間分解能が低くリンパ液漏出部位の正確な同定は難しい。また, MRI によるリンパ管造影も報告がみられ, 欧米では実臨床における有用性も報告されているが(6, 7), 本邦では血管造影室と MRI 室が連結する IVR-MR が普及しておらず, また, 金属針の MRI 室への持ち込みや穿刺後の患者搬送の必要性, 検査時間といった問題があり, 普及していない。

本邦では, IVR-CT を含め診断用 CT が広く普及しており, CT を用いたリンパ管イメージング法を開発できれば, リンパ管疾患における術前検査法として汎用性の高い検査法となる可能性が期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は, 低侵襲に全身のリンパ管およびリンパ流を安全かつ簡便に評価できるイメージング法を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

3頭のマイクロミニピッグ(体重, 平均, 32.0kg; 範囲, 20.0-40.0kg)においてダイナミックリンパ管造影下 CT およびダイナミックリンパ管造影下 MRI を行い, リンパ管造影効果の経時的变化やリンパ管描出能について比較検討を行った。3頭のうち2頭については, リンパ管破碎後にダイナミックリンパ管造影下 CT とダイナミックリンパ管造影下 MRI を行い, 病的状態でのリンパ管描出能について検討した。

<ダイナミックリンパ管造影下 CT>

マイクロミニピッグを鎮静下に CT 寝台に固定し, 超音波ガイド下に鼠径リンパ節を穿刺, 穿刺針を固定した。300 mgI/mL の水溶性ヨード性造影剤(0.1 ml/kg)をシリンジポンプを用いて 1 mL/3min の速度で注入した。造影剤投与前, 投与開始 5, 10, 15, 20 分後に CT を撮像した。

<ダイナミックリンパ管造影下 MRI>

ダイナミックリンパ管造影下 CT 終了後 40 分以降に MRI に移行した。穿刺針をテープで固定した状態で MR 室へ搬送した。ガドリニウム造影剤(ガドプトロール 1.0 mmol/L) 0.1 mL/kg を

用手的に 1 mL/ 3min の速度で注入した。造影剤投与開始前から投与開始後約 12 分間 MRI を撮像した。

・ CT スキャンプロトコール

CT imaging parameters	
Tube current	40 – 120 mA (auto 2D mA moderation)
Tube voltage	120 kilovolt peak
Rotation time	0.75 seconds
Detector configuration	16 detectors with 1.0-mm section thickness
Beam collimation	16 mm
Helical pitch	0.938:1
Total exposure time	13.2

・ MRI シークエンス

MR imaging parameters	
Respiratory control	Free breath
Sequence	eTHRIVE
Fat suppression	Yes
Repetition time (TR) / echo time (TE) (msec)	3.3 / 1.59
Flip angle (degree)	15
Field of view (cm)	40 × 30
Matrix	304 × 230 (512 recon)
SENSE factor	1.6
Slice thickness (mm)	2
Intersection gap (mm)	0
No. of sections	50
Acquisition time (sec)	12

< 評価方法 >

・ 定量評価

リンパ管造影下 CT, MRI 画像においてリンパ管構造 (静脈角, 胸管) に ROI (Region of interest) を設定し, 平均 CT 値, 信号値 (SI: Signal Intensity) を計測した。CT では (CEI: Contrast enhanced index) = (造影後 CT 値) - (造影前 CT 値) を, MRI では (SIR: Signal intensity ratio) = (造影後リンパ管 SI) / (造影後筋 SI) を算出し, その経時的変化を評価した。

・ 定性評価

2 名の放射線科医師が CT 画像, MRI 画像それぞれにおいて, リンパ管描出能について 4 点満点で評価した。評価項目は各リンパ管構造の明瞭性とリンパ管の描出領域および連続性とした。得られたスコアについて Wilcoxon signed-rank test を用いて CT と MRI 間で比較検討を行った。

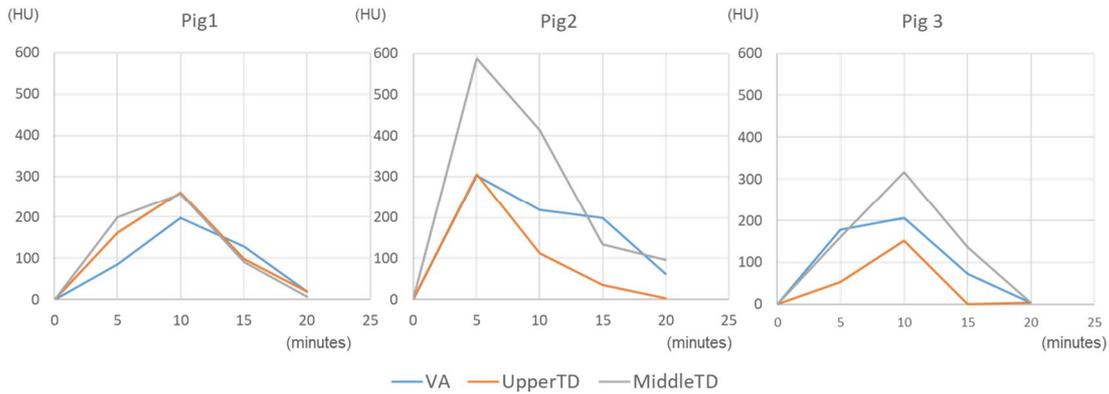
・ リンパ管破碎モデル

CT 画像, MRI 画像においてリンパ漏が同定可能か評価した。

4. 研究成果

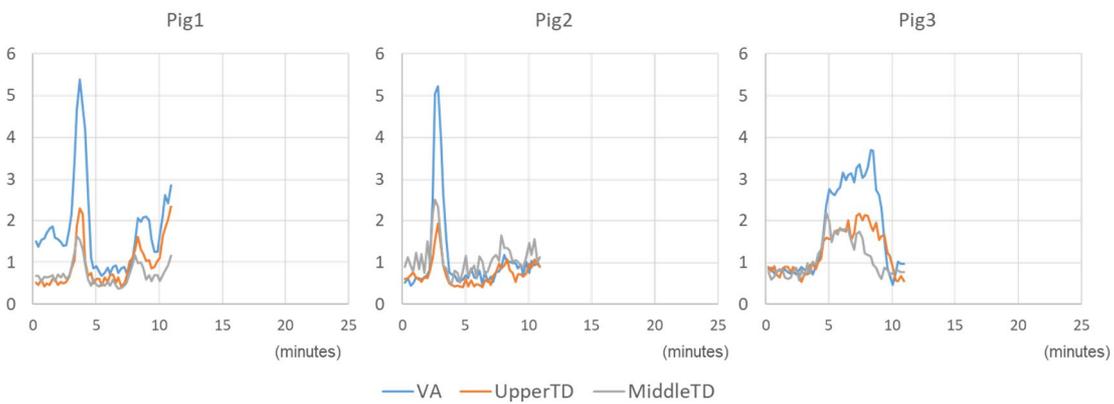
< ダイナミックリンパ管造影下 CT : CEI の経時的変化 >

いずれの固体においても CEI は 5-10 分後にピークを示し, その後漸減するパターンを示した。



< ダイナミックリンパ管造影下 MRI : SIR の経時的変化 >

Pig1 と Pig2 は 2-4 分後に ,Pig3 は 5-10 分後にピークを示し ,ピーク時間にばらつきを認めた .
また ,CT よりも造影効果のピーク幅は狭かった .



< 定性評価結果 >

定性評価ではいずれの評価項目においても CT と MRI において統計学的有意差は認めなかった .
下部胸管や乳び槽では CT の方が良好なスコアを示したが ,MRI における呼吸によるアーチファクトの影響と考えられた .

評価者 1	CTL _{5min}	CTL _{10min}	MRL	P value		
				CTL _{5min} vs MRL	CTL _{10min} vs MRL	
静脈角	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	1.0	1.0	
解剖学的 明瞭性	上部胸管	3.7 ± 0.6 (3-4)	3.7 ± 0.6 (3-4)	4 ± 0 (4)	0.317	0.317
	中部胸管	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	3.3 ± 1.2 (2-4)	0.317	0.317
	下部胸管	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	2.3 ± 1.5 (1-4)	0.18	0.18
	乳び槽	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	2.7 ± 1.5 (1-4)	0.18	0.18
描出領域	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	1.0	1.0	
連続性 (上部-中部胸管)	3.7 ± 0.6 (3-4)	3.7 ± 0.6 (3-4)	4 ± 0 (4)	0.317	0.317	
連続性 (上部-中部胸管)	3.7 ± 0.6 (3-4)	4 ± 0 (4)	3 ± 1 (2-4)	0.414	0.18	

評価者 2	CTL _{5min}	CTL _{10min}	MRL	P value	
				CTL _{5min} vs MRL	CTL _{10min} vs MRL

解剖学的 明瞭性	静脈角	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	1.0	1.0
	上部胸管	3.7 ± 0.6 (3-4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	0.317	1.0
	中部胸管	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	1.0	1.0
	下部胸管	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	2 ± 1 (1-3)	0.109	0.109
	乳び槽	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	2.7 ± 1.5 (1-4)	0.18	0.18
描出領域	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	4 ± 0 (4)	1.0	1.0	
連続性 (Upper-Middle TD)	3.3 ± 1.2 (2-4)	3.7 ± 0.6 (3-4)	4 ± 0 (4)	0.317	0.317	
連続性 (Upper-Lower TD)	3.7 ± 0.6 (3-4)	3.7 ± 0.6 (3-4)	2.3 ± 0.6 (2-3)	0.157	0.157	

* Unless otherwise indicated, data are mean ± standard deviation, and data in parentheses are ranges

<リンパ破碎モデル>

CT, MRI とともにリンパ漏出部位を同定可能であった。

<結果のまとめ>

経鼠径リンパ節性リンパ管造影下 CT は MRI と同等のリンパ管描出能が期待でき、より汎用性の高いリンパ管イメージングとなる可能性が示唆された。リンパ管造影下 CT の最適なプロトコールは、鼠径リンパ節から造影剤注入開始 5 分後および 10 分後の 2 相撮像と考えられる。

<引用文献>

1. Itkin M, Kucharczuk JC, Kwak A, Trerotola SO, Kaiser LR. Nonoperative thoracic duct embolization for traumatic thoracic duct leak: experience in 109 patients. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2010;139(3):584-89; discussion 9-90.
2. Lee EW, Shin JH, Ko HK, Park J, Kim SH, Sung KB. Lymphangiography to treat postoperative lymphatic leakage: a technical review. *Korean J Radiol.* 2014;15(6):724-32.
3. Nadolski GJ, Itkin M. Feasibility of ultrasound-guided intranodal lymphangiogram for thoracic duct embolization. *J Vasc Interv Radiol.* 2012;23(5):613-6.
4. Matsumoto T, Yamagami T, Kato T, Hirota T, Yoshimatsu R, Masunami T, et al. The effectiveness of lymphangiography as a treatment method for various chyle leakages. *The British journal of radiology.* 2009;82(976):286-90.
5. Kawasaki R, Sugimoto K, Fujii M, Miyamoto N, Okada T, Yamaguchi M, et al. Therapeutic effectiveness of diagnostic lymphangiography for refractory postoperative chylothorax and chylous ascites: correlation with radiologic findings and preceding medical treatment. *AJR American journal of roentgenology.* 2013;201(3):659-66.
6. Dori Y, Zviman MM, Itkin M. Dynamic contrast-enhanced MR lymphangiography: feasibility study in swine. *Radiology.* 2014;273(2):410-6.
7. Pimpalwar S, Chinnadurai P, Chau A, Pereyra M, Ashton D, Masand P, et al. Dynamic contrast enhanced magnetic resonance lymphangiography: Categorization of imaging findings and correlation with patient management. *Eur J Radiol.* 2018;101:129-35.

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件）

1. 発表者名 棚橋 裕吉、庄田 真一、高須 正規、川田 紘資、安藤 知広、永田 翔馬、兵藤 文紀、五島 聡、森 崇、松尾 政之
2. 発表標題 水溶性ヨード性造影剤を用いたリンパ管造影下CTの有用性に関する検討：リンパ管造影下MRIとの比較
3. 学会等名 日本医学放射線学会 第168回中部地方会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Yukichi Tanahashi, Shinichi Shoda, Masaki Takasu, Hiroshi Kawada, Tomohiro Ando, Shoma Nagata, Fuminori Hyodo, Satoshi Goshima, Takashi Mori, Masayuki Matsuo
2. 発表標題 Efficacy of Dynamic Contrast-enhanced CT Lymphangiography with Water-soluble Iodine Contrast Media inMicomnipig: Comparison with Dynamic Contrast-enhanced MR Lymphangiography
3. 学会等名 第80回日本医学放射線学会総会
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
研究協力者	庄田 真一 (Shoda Shinichi)		
研究協力者	高須 正規 (Takasu Masaki)		

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
研究協力者	川田 紘資 (Kawada Hiroshi)		
研究協力者	安藤 知広 (Ando Tomohiro)		
研究協力者	永田 翔馬 (Nagata Shoma)		
研究協力者	兵藤 文紀 (Hyodo Fuminori)		
研究協力者	五島 聡 (Goshima Satoshi)		
研究協力者	森 崇 (Mori Takashi)		
研究協力者	松尾 政之 (Matsuo Masayuki)		

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
---------	---------