

令和 5 年 6 月 10 日現在

機関番号：17601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08085

研究課題名(和文)MRI拡散強調画像による静脈血栓塞栓症の塞栓リスク所見と抗凝固療法の効果予測

研究課題名(英文)High signal intensity on diffusion weighted images reflects acute phase of deep vein thrombus

研究代表者

黒岩 靖淳(Kuroiwa, Yasuyoshi)

宮崎大学・医学部・研究員

研究者番号：20747232

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：静脈血栓塞栓症は、下肢や骨盤内の血栓が肺動脈を詰まらせる重篤な病気です。症状のないケースが多く、抗凝固薬による出血リスクが問題となっています。最近の研究では、MRIの拡散強調画像(DWI)とT1強調画像を組み合わせることで血栓を描写する方法が報告されました。本研究は臨床画像やモデル動物、血液のMRIを用いて、DWIの特徴と拡散係数の関係を明らかにしました。DWIは血栓を明確に描写し時間の経過に伴う信号値やADC値の変化も捉えられました。赤血球成分が拡散制限を引き起こす血栓成分の一部であることも示唆されました。MRIのDWIは深部静脈血栓の診断や治療に役立つ質的な画像診断法として期待されます。

研究成果の学術的意義や社会的意義

新たな研究では、静脈血栓塞栓症の診断と治療に役立つ画像診断法が開発されました。この病気は、下肢や骨盤内の血栓が肺動脈を詰まらせる重篤な状態で、多くの患者は症状がないままです。しかし、抗凝固薬の使用による出血リスクが懸念されています。最新の研究では、MRIの画像技術を使用して、血栓を視覚化する方法が報告されました。臨床画像やモデル動物、血液を用いて、画像の特徴と血栓の性質の関係を明らかにしました。これにより、血栓の正確な描写や時間の経過に伴う変化を捉えることができます。この研究結果により、MRIの画像診断法が静脈血栓塞栓症の早期発見や適切な治療に貢献することが期待されます。

研究成果の概要(英文)：Venous thromboembolism (VTE) is a severe condition where thrombi in the lower extremities or pelvic region obstruct the pulmonary artery. It often presents without symptoms, and the risk of bleeding associated with anticoagulant therapy has become a concern. Recent studies have reported a method for visualizing thrombi by combining diffusion-weighted imaging (DWI) and T1-weighted imaging in MRI. In this study, clinical images, animal models, and blood MRI were employed to elucidate the relationship between DWI features and diffusion coefficients. DWI clearly depicted thrombi and captured changes in signal intensity and apparent diffusion coefficient (ADC) values over time. The presence of erythrocyte components suggesting diffusion restriction within the thrombus was also indicated. Consequently, DWI in MRI holds promise as a qualitative imaging diagnostic tool for the diagnosis and treatment of deep vein thrombosis.

研究分野：放射線科学関連

キーワード：深部静脈血栓症 拡散強調画像 赤血球 核磁気共鳴画像 病理学

## 1. 研究開始当初の背景

静脈血栓塞栓症は下肢等の深部静脈に形成された血栓が遊離し、塞栓として肺動脈を閉塞する重篤な循環障害である。世界的な静脈血栓塞栓症の罹患率は脳梗塞と同等もしくはそれを上回るとされている。日本での発症は欧米に比して少ないとされているが(深部静脈血栓症 19/10 万人、肺血栓塞栓症 13/10 万人) 院内発症予防処置の実施、新規経口抗凝固薬の導入にも関わらず日本での患者数は増加している。また、担癌患者では静脈血栓塞栓症の発症が多く、発症1年後の生存率は50%と不良である。近年の臨床研究により、①静脈血栓塞栓症の3-7割が無症状で経過すること、②経口抗凝固薬は一定の予防効果は見られるが、年1-2%の重篤な出血を合併すること、③抗凝固治療は形成されて早期の血栓には有効であるが、時間が経過した血栓には効果がないこと、などが問題となっている。このため「塞栓リスクの高い静脈血栓」を検出する画像診断法の確立と「抗凝固薬の効果予測となる画像所見」を明らかにすることは臨床的に重要である。

超音波検査と造影CTは、下肢深部静脈血栓(DVT)の診断においてゴールドスタンダードです。しかし、超音波は操作者に依存し、観察領域が限られている。造影CTは放射線被曝や造影剤に対するアレルギー反応、慢性腎不全患者への禁忌があるという欠点があります。CTを用いた静脈血栓の年齢判定法は確立されていない。

磁気共鳴(MR)拡散強調画像(DWI)は非侵襲的であり、遊離水分子のランダムな運動を検出することに依存する。いくつかの報告では、MR画像(MRI)がDVTの診断に有用であることが示されているが、血栓の年齢を定義する方法は確立されていない。

申請者はMRIを主軸に動静脈血栓症の質的画像診断技術の開発を目的として、モデル動物を用いた基礎研究や臨床研究を進めてきている。これまでに、MRI T<sub>1</sub>強調画像(T<sub>1</sub>WI) T<sub>2</sub>強調画像(T<sub>2</sub>WI)でモデル動物の静脈血栓を可視化し、継時的画像所見と対応する病理学的変化を明らかにした。また深部静脈血栓症例のDWIでコントラストよく深部静脈血栓を描出しうることを報告してきた。

この一連の研究からMRIが血栓の性状と検出に極めて有用でありことが示されたが、DWIでDVTは高信号と等信号を呈する部位が混在することが多く、塞栓リスクの高い深部静脈血栓のDWI所見は不明で、DWI高信号や等信号が血栓成分の何を反映しているのかや、抗凝固薬の効果予測となる画像所見とみかけの拡散係数(apparent diffusion coefficient、ADC)については明確ではない。

## 2. 研究の目的

本研究では、静脈血栓塞栓症の臨床画像、静脈血栓のモデル動物、血液のin vitro MRI画像を用いて、症例やモデル動物の静脈血栓のDWI所見とADC値、ADC値を反映する血栓成分、及び血球成分・血液凝固とADC値の関連を解析し、より危険な深部静脈血栓を明らかにすることを目的とする。

## 3. 研究の方法

### 1) 肺血栓塞栓を合併する深部静脈血栓のDWI所見、ADC値の解析

静脈血栓塞栓症でDWI、T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WIを撮像された8症例を対象とした。DWI、ADC画像は空間分解能が低いためT<sub>1</sub>WIとの融合画像で血栓部位を特定し、血栓容積、DWI所見、ADC値を測定した。①肺血栓塞栓症の有無で血栓容積、DWIの信号比、ADC値を2群比較する。②血栓部位(下大静脈、腸骨静脈、大腿静脈、下腿静脈)や、それぞれの血栓の近位、遠位側で周囲筋肉組織との信号比、ADC値を比較した。

### 2) ウサギ頸静脈血栓モデルを用いて、静脈血栓の画像所見や経時的変化と対応する病理所見、および抗凝固療法が有効な画像所見の解析

ウサギ右頸静脈にバルーンカテーテルによる内皮細胞剥離とバルーン拡張10分間の血液うっ滞で長径40mm短径5mmの血栓を作成した。①4時間、3日、1週、2週、3週後にMRI DWI、T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WIを撮像し静脈血栓画像の継時的変化を明らかにする。②血栓作成4時間、3日、1週、2週、3週後にMRIを撮像、頸静脈を採取し病理標本を作成した。免疫組織化学にて細胞成分やフィブリンの血栓に占める面積率を測定する。病理標本で測定した面積率と対応する画像のADC値、T<sub>1</sub>緩和時間、T<sub>2</sub>緩和時間を相関解析し、MR信号と最も関連する血栓成分を明らかにした。③血栓作成4時間、3日、1週、2週、3週後、抗凝固薬(活性化血液凝固X因子阻害薬)投与前後にMRIを撮像し、血栓の容積を比較することで、抗凝固薬が有効な画像所見とADC値を算出した。

### 3) 血栓成分による拡散制限の機序の解析

現在までに、ウサギ静脈血栓モデルで、1 週後までの早期静脈血栓が DWI 高信号 ADC 低値を示し、赤血球成分と ADC 値が負の相関を示すことを確認している。赤血球成分と ADC 値の関連性を検討するために、血液の遠心分離により赤血球濃度を段階調整し、周囲をアガロースゲルで固定したエッペンドルフチューブに入れて、赤血球成分が ADC 値に与える影響を検討した。また、凝固試薬の添加の有無で ADC 値を比較し、血液成分や凝固反応による拡散制限の機序を検討した。

#### 4. 研究成果

##### 1) DVT 患者の MRI 特性

肺血栓塞栓を合併する深部静脈血栓の DWI 所見と ADC 値を明らかにするために、8 症例の解析を行った。6 名 (75%) は下肢の浮腫、腫脹、発赤、うっ血性皮膚炎を有していた。胸部造影 CT では、4 名 (50%) が小型肺塞栓症を合併していたが、胸痛や呼吸器症状はなかった。D-dimer 値は全例カットオフ値 (1.0 $\mu$ g/mL) を超えていた。T<sub>1</sub>WI 上の血栓は IVC と骨盤から大腿静脈 (n=2)、骨盤から下腿静脈 (n=1)、骨盤静脈のみ (n=1)、下腿静脈 (n=4)、両側 (n=4)、左 (n=3) と右 (n=1) 側を占めていた。2 名の患者には DVT の既往があった。T<sub>1</sub>WI で確認された DVT 体積の中央値は 19.1mL (範囲: 0.8-61.8mL) であった。DVT 体積は発症後の経過時間と負の相関があった ( $r = -0.93$ ,  $p = 0.02$ ,  $n = 6$ )。DVT 体積は血漿 D ダイマーと正の相関があった ( $r = 0.86$ ,  $p = 0.01$ ,  $n = 8$ )。MRI での血栓の広がり、4 例で超音波や CT と一致した。IVC 血栓は 3 例中 2 例が MRI のみで検出された。MRI では両脚の血栓 6 例中 5 例が検出され、超音波や CT では 6 例中 4 例が検出された。

DVT の MR 所見が解剖学的領域間および DVT の近位部と遠位部で異なるかどうかを調べるために、DWI、T<sub>1</sub>WI、T<sub>2</sub>WI の CNR および軸像の血栓の ADC を分析した。DWI における血栓の CNR は、IVC と骨盤領域が大腿部や下腿部より有意に高かった。CNR は血栓の遠位部より近位部で有意に高かった。IVC および骨盤領域の ADC は、大腿部および下腿部の ADC と比較して有意に低かった。ADC は、血栓の遠位部よりも近位部で有意に低かった。T<sub>1</sub>WI における CNR は、解剖学的領域間および部位間で有意な差はなかった。T<sub>2</sub>WI 上の CNR は、大腿部よりも IVC と骨盤部で有意に高かった。一方、T<sub>2</sub>WI 上の CNR は、近位部と遠位部の間で差はなかった。

##### 2) DVT ウサギモデルにおける DWI での静脈血栓の信号の変化

ウサギの DVT モデルについて、MRI を用いて評価した。4 時間後、1、2、3 週間後の軸像における頸静脈血栓の CNR と ADC を解析した。T<sub>1</sub>WI で測定したウサギ頸静脈血栓の体積は、時間の経過とともに減少した。4 時間後の血栓の DWI CNR は 1、2、3 週間後のものより有意に高く、4 時間後の血栓の ADC は 1、2、3 週間後のものよりも有意に低かった。T<sub>1</sub>WI における血栓の CNR は 1 週目に SI のピークを示し、T<sub>2</sub>WI におけるそれは 3 週目よりも 4 時間目に高い SI を示した。

次にウサギ頸静脈血栓の経時的な病理学的変化を調べた。DWI と血栓組織との関係を明らかにするため、MR 画像の血栓に相当するウサギ頸静脈血栓を病理学的および免疫組織化学的に評価した。血栓は 4 時間後に最も大きくなり、時間の経過とともに小さくなった。血栓は 4 時間後に暗赤色を呈し、徐々に茶色に変化し、壁側から黄色へと変化した。4 時間後の血栓は赤血球で構成され、血小板とフィブリンは新鮮な血栓とみなされた。1 週間後と 2 週間後に平滑筋の増殖とマクロファージの浸潤、血栓と静脈壁を主体に鉄とコラーゲンの沈着が認められた。血栓は 3 週間後には線維性結合組織で置換され、器質化血栓であることが示された。画像の半定量的解析により、赤血球のある領域は時間差で減少し、マクロファージ、コラーゲン、鉄の陽性面積は時間差で増加した。血小板とフィブリンは最大 2 週間持続し、血小板とフィブリンの含有量の中央値は 1 週間でピークに達した。平滑筋細胞 (SMC) も 1 週間後に出現し、中央値は 1 週間後にピークに達した。

次に DWI 画像に影響を与える要因を調べるために、MR シーケンスの値とウサギ頸静脈の病理組織学的に確認された血栓の領域との相関を分析した。DWI CNR は、赤血球と正の相関、血小板およびフィブリンと弱い相関、SMC、マクロファージ、鉄およびコラーゲン量と負の相関があった。逆に、ADC は SMC、マクロファージ、鉄分、コラーゲン量と正の相関があり、赤血球と負の相関があった。T<sub>1</sub>WI における CNR は、フィブリンや血小板と弱いながらも正の相関があり、T<sub>2</sub>WI では赤血球と弱い相関があった。

##### 3) 血栓成分による拡散制限の機序の解析

DVT ウサギモデル検討結果の相関から、赤血球や血小板-フィブリンの含有量が DWI に影響を与えることが示唆された。そこで、血液成分や血液凝固が DWI や ADC に影響を与えるかどうかを、in vitro で MRI を用いて検討した。凝固した血液と凝固していない血漿を DWI で評価し、ADC を評価した。DWI 上の血液 SI (血漿を除く) はヘマトクリットに依存して増加し、血液の ADC はヘマトクリットに依存して減少した。血漿の SI は、T<sub>1</sub>WI および T<sub>2</sub>WI において、処理した血液サンプルの中で最も高かった。ヘマトクリットは、T<sub>1</sub>WI および T<sub>2</sub>WI において、全血、赤血球に富む血液 1 (ヘマトクリット 58%) および赤血球に富む血液 2 (ヘマトクリット 79%) の SI に影響を与えなかった。ADC は、凝固した血液と凝固していない血液の間で差がなかった。

以上の結果より、DWI は静脈血栓を検出することが可能で、ADC 低値で DWI 高信号の血栓は、赤血球に富む急性期の血栓を反映していることが示唆され、より危険な新鮮静脈血栓の検出に有用であることが示唆された。

## 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Kuroiwa Yasuyoshi, Kusumoto Kazunori, Shimata Keita, Yamashita Atsushi, Hibi Taizo, Asada Yujiro, Imamura Takuroh	4. 巻 10
2. 論文標題 MRI diffusion-weighted imaging detects a fresh portal vein thrombus as a high intensity lesion in a patient with a liver transplant: A case report	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Acta Radiologica Open	6. 最初と最後の頁 1-4
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1177/20584601211069557	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Gi T, Kuroiwa Y, Yamashita A, Mizutani Y, Asanuma T, Miyati T, Maekawa K, Aman M, Imamura T, Asada Y. Gi T, Kuroiwa Y, Yamashita A, Mizutani Y, Asanuma T, Miyati T, Maekawa K, Aman M, Imamura T, Asada Y.	4. 巻 120
2. 論文標題 High signal intensity on diffusion-weighted images reflects acute phase of deep vein thrombus.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Thromb Haemost.	6. 最初と最後の頁 1463-1473
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1055/s-0040-1714280.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Kuga N, Kuroiwa Y, Sakamoto T, Yamashita A, Gi T, Doi Shogo, Kinoshita T, Tanaka T, Kihara Y, Asada Y, Imamura T.	4. 巻 2
2. 論文標題 Signal change of jugular vein thrombus on diffusion-weighted magnetic resonance imaging.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Circ Rep.	6. 最初と最後の頁 455-456
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1253/circrep.CR-20-0039.	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 -

〔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 黒岩靖淳, 楠元寿典, 嶋田圭太, 山下 篤, 土肥省吾, 田中 隆, 木原 康, 日比泰造, 浅田祐士郎, 今村 卓郎
2. 発表標題 生体肝移植後の胆管炎に合併した門脈血栓症の1例: MRI拡散強調画像による検出と質的評価.
3. 学会等名 第43回日本血栓止血学会学術集会.
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	山下 篤  (Atsushi Yamashita)  (90372797)	宮崎大学・医学部・教授    (17601)	

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