

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 3 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591796

研究課題名(和文) IRパルス併用シネダイナミックMRIによる膵液・胆汁・リンパ液の動態イメージング

研究課題名(英文) Flow dynamic MR imaging of the bile, pancreatic juice and lymph by using cine dynamic MRCP with a selective IR pulse

研究代表者

伊東 克能 (ITO, KATSUYOSHI)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：00274168

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：選択的IRパルスをMRCPに応用し、主膵管・総胆管内の膵液・胆汁を部分的にラベリングしてその動きをみることで、膵液・胆汁の生理的な流れを非侵襲的に可視化し、連続撮像によるシネモードで経時的に膵液・胆汁の流れを観察することで、その排出・循環動態を解析するという、選択的IRパルス併用シネダイナミックMRCPを用いた膵液・胆汁の動態イメージング法を確立した。この方法により正常膵液の生理的な排出はかなり頻回に行われていることが明らかとなった。また正常膵液の排出は間欠的で不規則であることも示された。またBT-PABA試験との比較によりシネダイナミックMRCPは膵外分泌機能診断に応用できると考えられた。

研究成果の概要(英文)：Cine dynamic MRCP technique with a selective IR pulse as flow dynamic MR imaging of the bile and the pancreatic juice was established. This technique enabled us to visualize the physiological flow of the bile and the pancreatic juice noninvasively, and to evaluate secretory flow dynamic pattern. The pancreatic juice flow was frequently observed in normal subjects. However, the timing of the pancreatic juice flow was somewhat random, without any regularity. This suggests that pancreatic secretion may be irregular, possibly controlled by contractions of the sphincter of Oddi. In the comparison with BT-PABA test, the urinary PABA excretion rate (%) had significant positive correlations with both the mean secretion grade and frequency of secretory inflow in cine dynamic MRCP. This fact suggested that cine dynamic MRCP with a spatially selective IR pulse may have potential for estimating the pancreatic exocrine function noninvasively as a substitute for the BT-PABA test.

研究分野：放射線医学

キーワード：MRI MRCP 膵液 胆汁

1. 研究開始当初の背景

(1) MR cholangiopancreatography (MRCP)は主膵管、総胆管の描出に優れ、正常解剖を容易に把握することができ、一方で腫瘍などの狭窄病変がある場合には、狭窄部位とその上流膵管・胆管の拡張を明瞭に描出することができることから、日常臨床における有用性が極めて高い。しかし、MRCP はあくまでも静止画像であり、形態変化に基づく画像診断でしかなく、動態に基づく診断や機能面の評価診断には十分ではない。そのため、膵液、胆汁の流れそのものに関しては、MRCP では直接、描出することはできず、排出・循環動態を評価することはできない。

(2) 我々は選択的 IR パルスを併用した FSE または TrueSSFP 法による非造影 MRA の手法を用いて、肝内および門脈内の血流動態変化の解析を行ってきたが、今回、選択的 IR パルスを MRCP や MR lymphography に応用し、膵管・総胆管・乳糜槽内の膵液・胆汁・リンパ液を部分的にラベリングして、その動きを見ることで、膵液・胆汁・リンパ液(乳糜槽内)の生理的な流れを非侵襲的に可視化し、連続撮像によるシネモードで経時的に膵液・胆汁・リンパ液の流れを観察することで、その排出・循環動態の解析を行うという、選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP/MR lymphography による膵液・胆汁・リンパ液の動態イメージング法を開発した。

2. 研究の目的

(1) 本研究では選択的 IR パルスを併用した cine dynamic MRCP/lymphography を、膵液・胆汁・リンパ液の動態イメージング法として応用し、膵液・胆汁・リンパ液の流れを可視化して、その生理的な排出・循環動態を解析することを目的としており、膵液・胆汁・リンパ液の排出・流出タイミングや規則性、排出頻度、排出量と流速、膵液と胆汁の相互作用や相互逆流、十二指腸乳頭部括約筋との運動性などについて総合的な評価を行う。

(2) 具体的には、まず正常人の安静時での排出・循環動態を評価することから始め、呼吸性変化(吸気・呼気)の有無についても検討する。膵液・胆汁・リンパ液ともに栄養摂取との関連性があると考えられることから、食前食後での排出・循環動態変化を観察する。膵液に関しては、慢性膵炎患者と正常人を比較し、さらに膵外分泌機能検査の1つである PFD 試験と比較することで、膵外分泌機能低下症例における膵液の排出動態を明らかにする。急性膵炎でも一時的に急性膵外分泌機能障害を来すことが予想されるので、本法により急性膵炎の重症度と膵液排出動態との関連性を明らかにする。膵外分泌機能が低下していないにもかかわらず、本法での膵液排出頻度が低下すると思われる偽陽性例として、膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)(粘液が

膵管内に分泌されるため、膵液の粘稠度が増して膵液の流れが悪くなる)や十二指腸乳頭の浮腫や硬化(乳頭部の開口が悪くなり膵液が流れにくくなる)があり、これらにおける膵液排出動態も明らかにする。胆汁については、急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石合併の有無などにより(胆汁濃度/粘稠度の影響)、胆汁の流れに差異があるか明らかにする。また胆管拡張の程度と胆汁排出動態との関連性についても検討する。

3. 研究の方法

(1) 選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP/MR lymphography による膵液・胆汁・リンパ液の動態イメージング法とは、選択的 IR パルスを関心領域に印可することで、関心領域内の信号を抑制し、その後、関心領域に流入してくる膵液・胆汁・リンパ液を高信号域として画像化するものである。cine dynamic MRCP では、まず選択的 IR パルスをを用いない通常の MRCP 冠状断像を撮像し、胆管・主膵管の全体像を確認する。この画像を元に、選択的 IR パルスの印可部位を決定する。選択的 IR パルスの幅は 20mm とし、膵頭部近傍で主膵管および総胆管とできる限り直交するように設定し、インバージョンタイム(TI)=2200msec(水抑制)とすることで、流れのない膵液・胆汁は印加した選択的 IR パルス内の主膵管・総胆管内で低信号、流れのある(流れ込んだ)膵液・胆汁は高信号となるようにする。撮像には最初の MRCP と同じシーケンス、パラメータを用い、選択的 IR パルスを併用する。撮像時間は TI も含めて約 4 秒で、呼吸停止下の撮像を行う。この 4 秒間の撮像を 15 秒間隔で繰り返し、10 分間で 40 回の連続撮像を行う選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP を施行し、膵液排出の頻度やタイミングの評価を行う。また選択的 IR パルス内の高信号域の出現部位により、膵液・胆汁の流れる方向も同定可能である。膵液の排出動態の観察には、より短い撮像間隔が良いと考えられるが、連続撮像の間隔を短くすると磁化の回復が不十分となり、膵管・胆管の描出そのものが不良となるため、15 秒間隔が最適と考えられる。

(2) この手法を用い、まず正常人における膵液・胆汁・リンパ液の排出・循環動態の評価を行う。検討項目としては、)加齢性変化、呼吸性変化、鎮痙剤の使用により排出パターンが変化するか(これは十二指腸の蠕動が乳頭部の形態に変化を及ぼしたり、乳頭括約筋の機能に影響を及ぼし、乳頭口の開閉機構に影響を及ぼす可能性が考えられるため)、食事前後での膵液・胆汁・リンパ液の排出・循環動態の変化、運動負荷による影響、などについて検討する。

(3) 臨床例では、膵液・胆汁の排出・循環動態評価の必要性が高い慢性膵炎、急性膵炎、

膵管内乳頭粘液性腫瘍(IPMN)などの膵疾患および急性胆嚢炎、慢性胆嚢炎、胆石症、胆管拡張/狭窄症などの胆道疾患を伴う患者に対して、選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP を行い、正常群との比較を行うことにより、それぞれの疾患群における膵液・胆汁の排出・循環パターンの動的变化の特徴を明確にしていく。慢性膵炎では膵外分泌機能検査である PFD 試験との比較も行う。さらに膵管胆管合流異常症例における膵液と胆汁の相互逆流や、形態的な異常を伴わない潜在的な機能的膵管胆管合流異常症例における総胆管内への膵液逆流の描出を試みる。

4. 研究成果

(1) 膵疾患を有しない正常例 12 例に対し、空間選択的 IR パルス (Time-SLIP) 併用 cine dynamic MRCP (10 分間で連続 40 回撮像) を施行したところ、膵液の生理的な流れは正常例全例において描出された。描出頻度は、40 回中 25-37 回で、平均 31.4 回であった。膵液の流れる方向は全例で膵尾側から膵頭側方向であり、逆流はみられなかった。また膵液が流れた距離を 5 段階 (grade0: 流れなし、grade1: 1-5mm 未満、grade2: 5-10mm、grade3: 11-15mm、grade4: 16mm 以上) に分けて検討すると、平均 grade: 2.41 であった。また全 12 例において grade4 の膵液の流れが少なくとも 1 回は認められた。この 12 例中 5 例においては grade4 の膵液の流れが 20 回以上認められた。これらの結果から、正常膵液の排出はかなり頻回に行われていると考えられる。また膵液の流れが描出されるタイミングは不規則で、流れる距離も一定ではない。これは正常膵液の排出が間欠的で不規則であることを示唆している。流れる距離が一定でないのは、膵液の流れが定常流でないためと考えられる。

(2) 膵外分泌機能は加齢とともに変化してくることが知られており、膵液分泌量は年齢とともに増加し 40 歳前後でピークを迎え、その後、徐々に低下し、60-65 歳以上では著明に低下すると報告されている。cine dynamic MRCP における膵液排出動態の加齢性変化については、加齢に伴って膵液排出の描出頻度および平均 grade とともに有意な相関を持って低下することがわかった。このことから高齢者では膵外分泌機能が正常な場合でも、cine dynamic MRCP 上、膵液排出低下と診断される可能性があることを認識しておく必要がある。

(3) 急性膵炎例 3 例における膵液の排出動態の検討では、3 例中 2 例でのみ膵液の流れが観察された。Cine dynamic MRCP (10 分間で連続 40 回撮像) での描出頻度は、40 回中 0-11 回で、平均 4.3 回であり、正常例と比較して有意に描出頻度が低下していた。また膵液が 20mm 幅の選択的 IR パルス内を流れた距離を

同様に 5 段階で評価すると、急性膵炎症例では平均 grade: 0.13 であり、正常例と比較して有意に低下していた。また grade3 以上の膵液の流れは一度もみられなかった。このように、急性膵炎症例では膵液の排出回数低下がみられ、また膵液の流れる距離も短くなっており、急性膵炎に伴う一時的な膵外分泌機能障害による膵液の排出量や流速の低下がおこっていることが推察される。一般に、急性膵炎の改善とともに、膵機能も完全に回復すると考えられていたが、最近では、急性膵炎から回復し、臨床的に再発や慢性膵炎への移行がない症例でも、経過観察において、重症例、軽症例をふくめ、膵外分泌機能低下が約半数で改善していないことが報告されており、cine dynamic MRCP は、急性膵炎回復後の簡便な膵外分泌機能評価法として経過観察に用いることができるかもしれない。

(4) 選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP 所見と、現在本邦で保険適応のある膵外分泌機能検査法である BT-PABA 試験 (PFD 試験) との比較検討を行った。cine dynamic MRCP における膵液排出 grade と PFD 試験結果とは有意な正の相関関係がみられ、選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP は非侵襲的な膵外分泌機能検査法となり得ることが示唆された。また慢性膵炎の重症度と選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP 所見との比較も行った。慢性膵炎重症群では全例で cine dynamic MRCP における膵液排出 grade の低下がみられたが、中等症群で膵液排出 grade の低下がみられないもの、軽症群で膵液排出 grade の低下がみられるものがあり、形態診断に基づく慢性膵炎の重症度と膵外分泌機能は必ずしも一致しないことが示唆された。

(5) 膵胆道系疾患のない正常成人 35 例の検討で、選択的 IR パルス併用 cine dynamic MRCP において肝外胆管内における胆汁の順行性流れ (肝門側から十二指腸乳頭部側への排出) は 83% において認められ、生理的な胆汁排出の描出は可能であった。ただその排出頻度は、20 回の撮像中、平均 4.4 回 (range: 0-17 回)、排出 grade も平均 0.44 であり、膵液の排出ほど頻回ではなく、流れる距離も短い。これは胆汁の流れが膵液の流れと比較して遅いことや、胆管内圧が膵管内圧や乳頭部圧よりも低いことが原因と思われる。胆汁の順行性流れは、胆嚢収縮などにより胆道内圧が上昇することが契機となって胆汁を押し出すことで生まれると考えられる。一方、十二指腸乳頭部側から肝門側へ向かう胆汁の逆行性流れも 74% において認められ、描出頻度は平均 2.3 回、逆流 grade は平均 0.18 であった。これは胆汁の逆行性流れも生理的現象であることを示している。胆汁の逆行性流れを生じる原因は十分解明されていないが、十二指腸乳頭括約筋の収縮時に反動で逆流したり、膵液排出時に共通管を介した

胆汁逆流が生じているのかもしれない。悪性腫瘍を伴わない胆管拡張群 (benign stricture) での検討では、胆管拡張のない正常群と比較して順行性の胆汁排出頻度は有意に低下しているものの、胆汁逆流の描出頻度には有意差がなかったことから、良性胆管拡張群では、乳頭部の過形成や浮腫・硬化などによる乳頭狭窄はあるが、乳頭括約筋機能は保たれていると考えられる。

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 6件)

Yasokawa K, Ito K, Tamada T, Yamamoto A, Hayashida M, Tanimoto D, Higaki A, Noda Y, Kido A. Noninvasive investigation of exocrine pancreatic function: Feasibility of cine dynamic MRCP with a spatially selective inversion-recovery pulse. J Magn Reson Imaging. 2015 Apr 7. doi: 10.1002/jmri.24906. [Epub ahead of print] 査読あり

Torigoe T, Ito K, Yamamoto A, Kanki A, Yasokawa K, Tamada T, Yoshida K. Age-related change of the secretory flow of pancreatic juice in the main pancreatic duct: evaluation with cine-dynamic MRCP using spatially selective inversion recovery pulse. Am J Roentgenol. 2014 May;202(5):1022-6. doi: 10.2214/AJR.13.10852. 査読あり

Ito K, Kanki A, Yamamoto A, Tamada T, Yasokawa K, Tanimoto D, Sato T, Higaki A, Noda Y, Yoshida K. Assessment of physiologic bile flow in the extrahepatic bile duct with cine-dynamic MR cholangiopancreatography and a spatially selective inversion-recovery pulse. Radiology. 2014 Mar;270(3):777-83. doi: 10.1148/radiol.13131046. 査読あり

伊東克能、腹部領域のMRIによる機能・動態イメージング、映像情報 Medical、45巻、2013、53-58、査読なし

伊東克能、cine-dynamic MRCPによる膵液排出動態の画像診断、胆と膵、33巻、2012、615-619、査読なし

[学会発表](計 6件)

伊東克能、選択的 IR パルスを用いた cine-dynamic MRCPによる膵液・胆汁排出動態の画像診断、AIMS(Advanced Imaging Multimodality Seminars)、2013

年10月5日、ベルサール汐留(東京)

伊東克能、腹部領域のMRI診断：機能・動態画像と3T MRI、第40回岡山県西部医用画像研究会、2012年9月14日、岡山大学医学部講義棟(岡山)

伊東克能、腹部領域の機能・動態イメージングと3T MRI、第40回日本磁気共鳴医学会大会、2012年9月7日、国立京都国際会館(京都)

伊東克能、腹部領域の機能・動態イメージング、第2回Advanced CT・MR研究会、2012年6月17日、軽井沢プリンスホテルウエスト(軽井沢)

[図書](計 0件)

[産業財産権]

出願状況(計 0件)

取得状況(計 0件)

6. 研究組織

(1)研究代表者

伊東 克能 (ITO, Katsuyoshi)
川崎医科大学・医学部・教授
研究者番号：00274168

(2)研究分担者

玉田 勉 (TAMADA, Tsutomu)
川崎医科大学・医学部・准教授
研究者番号：40278932

山本 亮 (YAMAMOTO, Akira)
川崎医科大学・医学部・講師
研究者番号：30319959