

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 5 月 20 日現在

機関番号：13901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2015

課題番号：24791288

研究課題名(和文) 経静脈的ガドリニウム投与後MRIを用いたヒト内耳正常薬物動態の解明

研究課題名(英文) Breakthrough of normal pharmacokinetics of human inner ear using magnetic resonance imaging after intravenous gadolinium injection

研究代表者

山崎 雅弘 (YAMAZAKI, Masahiro)

名古屋大学・医学部附属病院・病院助教

研究者番号：40595526

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)： 経静脈的にガドリニウム造影剤を投与した後のMRIは、内リンパ水腫描出を可能にする。しかし経静脈的に投与されたガドリニウムの内耳における正常動態は、十分に解明されていない。本研究の目的は、これを明らかにすることである。

本研究では、健康ボランティアにおいて、造影前後の複数時点でheavily T2強調3D-FLAIRのMR画像が撮像された。この画像データに基づき、内耳の外リンパにおける造影効果の経時的変化の動態を明らかにした。

研究成果の概要(英文)： Magnetic resonance imaging after intravenous gadolinium injection enable visualization of endolymphatic hydrops of inner ear. However, normal pharmacokinetics of gadolinium injected intravenously in the inner ear is still unclear. The purpose of this study is to make it clear. In the present study, heavily T2-weighted 3D-FLAIR images of healthy volunteers were obtained on pre- and post-contrast several time points. Based on these imaging data, we revealed the pharmacokinetics of gadolinium injected intravenously in the inner ear perilymph.

研究分野：放射線医学

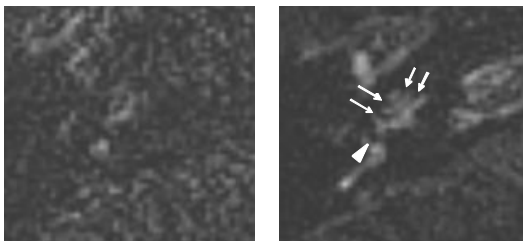
キーワード：磁気共鳴画像法 内耳の生理的薬物動態 Heavily T2強調3D-FLAIR ガドリニウム造影剤 放射線医学

1. 研究開始当初の背景

内耳は内リンパと外リンパの2種類のリンパ液を含有する領域から構成され、メニエール病は内リンパの容積が異常に増大する内リンパ水腫が原因とされている。メニエール病の国際的な診断基準では確定診断のために病理組織学的所見が必要とされているが、実際に生体から内耳の病理検体を得ることは不可能に近い。MRIは内耳に侵襲を加えることなく内耳の形態、機能を画像化することが可能である。そのため、近年メニエール病を含む種々の内耳疾患の診断や病態研究に応用されている。これらの背景のもと、代表者らはこれまでにMRIを用いた内耳イメージングに関する系統的な研究を行い、内耳疾患の診断と病態解明に取り組んできた。

鼓室内、静脈内に投与されたガドリニウム造影剤は主に内耳の外リンパに移行する。したがって、ガドリニウムを投与して一定時間経過後にMRIで内耳の3D-FLAIR (three dimensional fluid attenuated inversion recovery)を撮像すると、外リンパが高信号、内リンパが低信号となるために内リンパ水腫を評価可能である(図1)。また、経静脈的ガドリニウム投与後早期の内耳造影効果を測定することにより、内耳の血管透過性を評価することもできる。

図1



左はガドリニウム投与前、右は静脈内投与4時間後のメニエール病患者右内耳MRI (3D-FLAIR)。投与前は内耳の構造は把握困難だが、投与後は外リンパが白く(高信号)になり、蝸牛(矢印)や前庭(矢頭)の内リンパ水腫が黒く(低信号)描出されており、把握可能である。

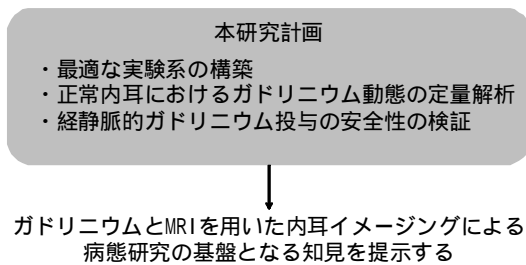
過去の研究結果はメニエール病などの患者における解析を主体としていた。ガドリニウムの内耳における正常動態の把握は疾患の病態理解に不可欠であるが、十分に解明されていなかった。

2. 研究の目的

上記の背景およびこれまでの研究成果をもとに、本研究は経静脈的に投与されたガドリニウムの健常者の内耳における動態を明

らかにし、さらなる病態研究の進展に寄与する基礎的知見を得ることを目指すものである。具体的には経静脈的ガドリニウム投与後に複数回にわたり断続的に内耳MRIを撮像し、外リンパの信号強度の経時的变化を定量解析することにより、ガドリニウムの正常内耳における動態を解明することを目的としている(図2)。

図2



3. 研究の方法

(1) 経静脈的ガドリニウム投与後のMRI断続撮像の至適撮像時間・間隔の実験系の構築

経静脈的ガドリニウム投与後の内耳におけるガドリニウム動態を明らかにするにあたって、はじめにMRI断続撮像の至適撮像時間・間隔の実験系を構築・確立する。

(2) 内耳外リンパ信号強度の経時的变化を評価することによるガドリニウム動態の解析

得られたMRI画像を用いてガドリニウム投与後の内耳信号の経時的变化を定量解析することにより、ガドリニウムの正常内耳における動態を明らかにする。

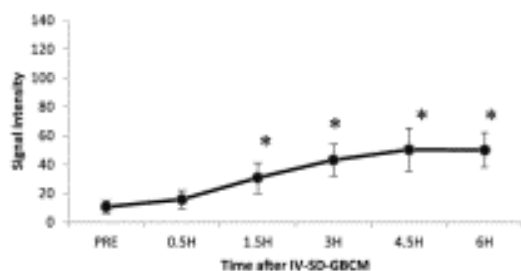
4. 研究成果

本研究の研究実績は以下のとおりである。

(1) 健常ボランティアにおいて、造影前、造影後0.5時間、1.5時間、3時間、4.5時間、6時間の各時点でheavily T2強調3D-FLAIR(通常の3D-FLAIRよりもさらに微量のガドリニウム検出に鋭敏な撮像法)のMR画像が撮像された。この画像データに基づき、内耳の外リンパにおける造影効果の経時的变化の動態を明らかにした。具体的には、各時点における内耳の信号強度を関心領域(ROI: regions of interest)を設定することにより求め、ダイナミックカーブを描くことにより信号強度の経時的变化をグラフに表した

(図3) これにより内耳にガドリニウム造影剤が漏出していく経時的なパターンが明らかとなった。この結果は、今後種々の病態においてガドリニウム静脈内投与後のMRを用いる際に、内耳の経時的信号変化の基準となるものであり、今後の研究の基礎的知見として価値のあるものであると考えられる。

図3



縦軸が内耳外リンパの信号強度、横軸がガドリニウム造影剤投与後の経過時間を示している。

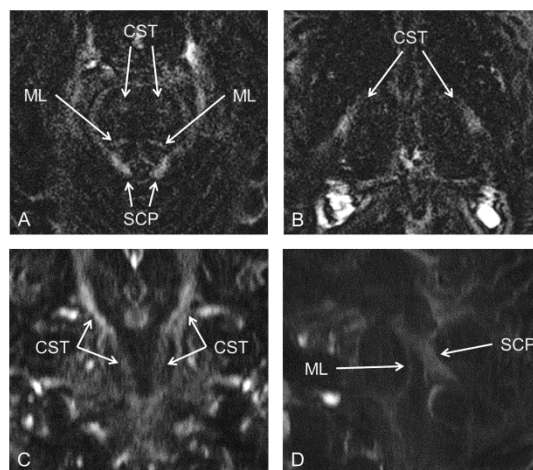
(2) 加えて、視神経周囲クモ膜下腔や内耳道内脳脊髄液等の他部位においても、造影効果の経時的変化の動態を明らかにすることに成功した。静脈内に投与されたガドリニウム造影剤は、内耳の外リンパのみならず、種々の液体に経時的に漏出していることが明らかとなった。これらの成果は、頭部における種々の液体の生理的動態に関する今後のさらなる研究の礎となる重要な知見と考えられる。

(3) さらに、内耳領域を撮像範囲とした heavily T2 強調 3D-FLAIR の MR 画像において、特定の脳白質線維 (皮質脊髄路、上小脳脚、内側毛帯) が周囲脳実質と強いコントラストを有して高信号に描出されていることが明らかになった (図4)。従来、MR を用いた白質線維の解析は、拡散強調像を用いた DTI (diffusion tensor imaging) の手法が主流であった。しかし、拡散強調像には磁化率アーティファクトに敏感で歪みに弱い等の弱点もある。heavily T2 強調 3D-FLAIR による白質線維描出は、拡散強調像によらない手法であり、従来とは異なったアプローチである。したがって、今までの手法により得られてきた知見に新たな角度から迫れる可能性を有していると考えられる。本研究においては、heavily T2 強調 3D-FLAIR の拡散強調像とは異なるアプローチによるトラクトグラフィとしての可能性が示された。

加えて、この heavily T2 強調 3D-FLAIR の MR 画像を用いた白質線維 (皮質脊髄路、上小脳脚、内側毛帯) の描出には、MR 造影剤は不要であることも明らかにされている。これは、

ガドリニウム造影剤という薬剤を用いなくても応用可能であるという点で、有意義な知見であると考えられる。

図4



軸位断 (A, B) 冠状断 (C) 矢状断 (D) の heavily T2 強調 3D-FLAIR の MR 画像。皮質脊髄路 (CST) 上小脳脚 (SCP) 内側毛帯 (ML) が周囲脳実質と強いコントラストを有して高信号に描出されている。

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 18 件)

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, BOKURA Kiminori, KAWAI Hisashi. Visualization of brain white matter tracts using heavily T2-weighted three-dimensional fluid-attenuated inversion-recovery magnetic resonance imaging. *Nagoya J Med Sci*, 査読有, Vol.76, 2014, 285-291, URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/article/PMC4345691/>

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, KAWAI Hisashi, IKEDA Mitsuru, BOKURA Kiminori, ISODA Haruo, NAKASHIMA Tsutomu. Visualization of white matter tracts using a non-diffusion weighted magnetic resonance imaging method: Does intravenous gadolinium injection four hours prior to the examination affect the visualization of white matter tracts? *PLoS One*, 査読有, Vol.9, 2014, e91860 DOI: 10.1371/journal.pone.0091860

NAGANAWA Shinji, SUZUKI Kojiro, YAMAZAKI Masahiro, SAKURAI Yasuo. Serial

scans in healthy volunteers following intravenous administration of gadoteridol: Time course of contrast enhancement in various cranial fluid spaces. *Magn Reson Med Sci*, 査読有, Vol.13, 2014, 7-13
DOI: 10.2463/mrms.2013-0056

NAKAMICHI Rei, YAMAZAKI Masahiro, IKEDA Mitsuru, ISODA Haruo, KAWAI Hisashi, SONE Michihiko, NAKASHIMA Tsutomu, NAGANAWA Shinji. Establishing normal diameter range of the cochlear and facial nerves with 3D-CISS at 3T. *Magn Reson Med Sci*, 査読有, Vol.12, 2013, 241-247
DOI: 10.2463/mrms.2013-0004

YOSHIDA Tadao, TERANISHI Masaaki, KATO Masahiro, OTAKE Hironao, KATO Ken, SONE Michihiko, YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, NAKASHIMA Tsutomu. Endolymphatic hydrops in patients with tinnitus as the major symptom. *Eur Arch Otorhinolaryngol*, 査読有, Vol.270, 2013, 3043-3048
DOI: 10.1007/s00405-013-2380-9

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, KAWAI Hisashi, SONE Michihiko, NAKASHIMA Tsutomu. Gadolinium distribution in cochlear perilymph: Differences between intratympanic and intravenous gadolinium injection. *Neuroradiology*, 査読有, Vol.54, 2012, 1161-1169
DOI: 10.1007/s00234-012-1078-9

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, TAGAYA Mitsuhiko, KAWAI Hisashi, IKEDA Mitsuru, SONE Michihiko, TERANISHI Masaaki, SUZUKI Hirokazu, NAKASHIMA Tsutomu. Comparison of contrast effect on the cochlear perilymph after intratympanic and intravenous gadolinium injection. *AJNR Am J Neuroradiol*, 査読有, Vol.33, 2012, 773-778
DOI: 10.3174/ajnr.A2821

〔学会発表〕(計 14 件)

SUZUKI Kojiro, NAGANAWA Shinji, FURUHASHI Naohiro, HYODO Ryota, YAMAZAKI Masahiro. Excretory MR pancreatography after intravenous administration of gadoteridol: Preliminary results in eight healthy volunteers. *European Congress of Radiology (ECR) 2014*, 2014年3月6日~2014年3月10日, Vienna (Austria)

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, KAWAI Hisashi, IKEDA Mitsuru, BOKURA Kiminori, ISODA Haruo, NAKASHIMA Tsutomu.

Visualization of white matter tracts using a non-DWI method: Does intravenous gadolinium injection four hours prior to the examination affect the degree of visualization of white matter tracts? *European Society for Magnetic Resonance in Medicine and Biology (ESMRMB) 30th Annual Scientific Meeting*, 2013年10月3日~2013年10月5日, Toulouse (France)

山崎雅弘, 長縄慎二, 川井恒, 池田充, 卜蔵公紀, 磯田治夫, 中島務. Heavily T2-weighted 3D-FLAIR を用いた白質線維描出: 静注 Gd 遅延造影は白質線維描出能に影響を与えるか? **第41回日本磁気共鳴医学会大会**, 2013年9月19日~2013年9月21日, アステイ徳島(徳島県 徳島市)

NAGANAWA Shinji, YAMAZAKI Masahiro, KAWAI Hisashi, BOKURA Kiminori, SONE Michihiko, NAKASHIMA Tsutomu. MR imaging of Meniere's disease by intratympanic (IT) and intravenous (IV) injection of Gd-DTPA: Double contrast injection and a novel imaging strategy, HYDROPS2 for IT+IV. *International Society of Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM) 21st Annual Meeting and Exhibition*, 2013年4月20日~2013年4月26日, Salt Lake City (USA)

YAMAZAKI Masahiro, NAGANAWA Shinji, BOKURA Kiminori, KAWAI Hisashi. Visualization of central nerve tracts using a non-EPI, non-DWI method. *European Congress of Radiology (ECR) 2013*, 2013年3月7日~2013年3月11日, Vienna (Austria)

NAGANAWA Shinji, YAMAZAKI Masahiro, KAWAI Hisashi, NAKASHIMA Tsutomu. Objective diagnosis of Meniere's disease by clinically applicable MRI method: How "to do" it. *Radiological Society of North America (RSNA) 98th Scientific Assembly and Annual Meeting*, 2012年11月25日~2012年11月30日, Chicago (USA)

山崎雅弘, 長縄慎二, 卜蔵公紀, 川井恒. Heavily T2 強調 3D-FLAIR による中枢神経路描出 **第40回日本磁気共鳴医学会大会**, 2012年9月6日~2012年9月8日, 国立京都国際会館(京都府 京都市)

〔その他〕

名古屋大学 放射線医学教室

URL:

<http://www.med.nagoya-u.ac.jp/rad/>

名古屋大学 教員データベースシステム

URL:
http://profs.provost.nagoya-u.ac.jp/view/html/100005957_ja.html

6 . 研究組織

(1)研究代表者

山崎 雅弘 (YAMAZAKI, Masahiro)
名古屋大学・医学部附属病院・病院助教
研究者番号： 40595526

(2)研究分担者

なし