

Title	ダイナミック造影MRIおよびダイナミック造影CTを用いた血流動態解析に関する研究
Author(s)	西浦, 素子
Citation	大阪大学, 2012, 博士論文
Version Type	
URL	<a href="https://hdl.handle.net/11094/59026">https://hdl.handle.net/11094/59026</a>
rights	
Note	著者からインターネット公開の許諾が得られていないため、論文の要旨のみを公開しています。全文のご利用をご希望の場合は、 <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed"〉</a> 大阪大学の博士論文について <a href="https://www.library.osaka-u.ac.jp/thesis/#closed">〈/a〉</a> をご参照ください。

***Osaka University Knowledge Archive : OUKA***

<https://ir.library.osaka-u.ac.jp/>

Osaka University

氏名	西 浦 素 子
博士の専攻分野の名称	博士 (保健学)
学位記番号	第 25267 号
学位授与年月日	平成24年3月22日
学位授与の要件	学位規則第4条第1項該当 医学系研究科保健学専攻
学位論文名	ダイナミック造影MRIおよびダイナミック造影CTを用いた血流動態解析に関する研究
論文審査委員	(主査) 教授 村瀬 研也 (副査) 教授 井上 修 教授 近江 雅人

### 論文内容の要旨

【背景】磁気共鳴撮像法 (Magnetic resonance imaging : MRI) やエックス線コンピュータ断層撮像法 (Computed tomography : CT) における技術的進歩により、解剖学的情報や機能的情報の収集とそれらの様々な解析が試みられている。ダイナミック造影MRI (Dynamic contrast-enhanced MRI : DCE-MRI) やダイナミック造影CT (Dynamic contrast-enhanced CT : DCE-CT) により得られる画像データをもとに動態解析を行うことで、各種臓器における生理学的機能を定量的に評価することが期待されている。DCE-MRIおよびDCE-CTの適応症例として代表的なものに乳腺や肝臓疾患などが挙げられる。

乳腺疾患の早期発見にマンモグラフィが有用であるが、良悪性の診断に苦渋する画像所見に微小石灰化を伴うものがある。その代表的な疾患は上皮過形成を含む乳腺症と非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ : DCIS) である。その際、更なる画像診断としてDCE-MRIによる評価が行われることがあるが、乳腺症とDCIS病変の時間信号強度曲線は類似し、両者の識別は困難である。一方、肝疾患の評価や治療を行う際や転帰を検討する際には、肝動脈血流 (Arterial hepatic blood flow : AHBF) と門脈血流 (Portal hepatic blood flow : PHBF) に関する原因が数多くの肝疾患で異なっている。そのため、AHBFとPHBFを分離して評価することが重要である。DCE-MRIおよびDCE-CTにより、血流動態を定量的に評価することは病変の早期発見、正確な診断や効果的治療のための臨床ツールとして重要な情報を与えるが、乳腺や肝臓疾患をはじめ他の病変において血流動態を非侵襲的かつ定量的に評価する方法はまだ確立されていない。

【目的】乳腺症とDCIS病変に関して、レトロスペクティブにDCE-MRIデータを収集し正常乳腺の造影効果を考慮した最大傾斜法および2コンパートメントモデルを用いた時間信号強度曲線解析による血流動態評価の有用性を検討する。さらに、小動物 (急性肝障害誘発モデルラット) において、2入力1コンパートメントモデルおよび経験的数学モデル (Empirical mathematical model : EMM) を使用した肝血流評価法の応用について検討を行う。

【方法】1. 乳腺症40例、DCIS 42例について、病巣部と正常乳腺に関心領域を設定して信号強度を測定した。

単純および造影各相におけるエントロピー (EPY)、造影剤の流入に関するパラメータ ( $WR_m$ )、造影剤の流出に関するパラメータ ( $WR_{out}$ )、正常乳腺の信号強度を考慮した早期相における信号強度の勾配 ( $Slope_{early}$ ) および後期相における信号強度の勾配 ( $Slope_{late}$ ) を求めた。また、BI-RADS-MRI (Breast imaging reporting and data system-MRI) に準じて、 $WR_m$ は"rapid"、"medium"、"slow" に、 $WR_{out}$ は "persistent"、"plateau"、"washout" に分類した。

2. 乳腺症40例、DCIS 40例について、病巣部と正常乳腺に関心領域を設定して単純および造影各相における信号強度を測定した。その測定結果をもとに、2コンパートメントモデルを用いて $A$  (時間信号強度曲線の上限度)、 $a$  (造影剤取り込み速度)、 $b$  (造影剤洗い出し速度)、 $k_1$  ( $a+b$ )、 $k_2$  ( $ab$ )、 $PeakE$  (最大相対信号強度)、 $TTP$  (最大相対信号強度到達時間)、近似曲線の曲線下面積 ( $AUC_L$ )、 $TTP$ までの曲線下面積 ( $AUC_{PE}$ ) を算出した。病変部位の各パラメータ値を求めるとともに、病変部位と正常乳腺のパラメータの比をとり  $rSlope_m$ 、 $rTTP$ 、 $rPeakE$ 、 $rAUC_L$ 、 $rAUC_{PE}$  とした。

3. DCE-MRIを施行し、かつ乳腺腫瘍画像ガイド下吸引術により異型乳管上皮過形成 (ADH) もしくは乳管上皮過形成 (DH) 病変と診断されて経過観察中の10症例 (ADH/DH病変) とADHもしくはDHと診断されたにも関わらず最終的に悪性であった8症例 (悪性病変) について、病変部位および正常乳腺の $WR_m$ 、 $WR_{out}$ 、 $Slope_{early}$ 、 $Slope_{late}$ 、 $Slope_{mi}$ 、 $a$ 、 $b$ 、 $TTP$ 、 $k_1$ 、 $k_2$ 、 $rSlope_m$ 、 $rTTP$ 値を求め、ADH/DH病変および悪性病変について比較検討した。また、BI-RADS-MRIに準じて造影パターン分類も行なった。

4. チオアセトアミド (TAA) 処理ラット群には、TAA 140 mg/kg (10匹) 又は280 mg/kg (10匹) を静注し、対照ラット群10匹には生理食塩水を静注した。DCE-CT撮影後、2入力1コンパートメントモデルを利用して、 $K_{1a}$  (肝動脈から肝への造影剤の移行速度定数)、 $K_{1p}$  (門脈から肝への造影剤の移行速度定数)、 $k_2$  (肝から血液への造影剤の移行速度定数)、 $LP$  (肝灌流)、 $AFLP$  ( $LP$ の動脈分画)、 $DV$  (分布容積)、 $MTT$  (平均通過時間) を求めた。また、アスパラギン酸アミノトランスフェラーゼ (AST) とアラニンアミノトランスフェラーゼ (ALT) の血清中濃度も測定した。

5. コンカナバリンA (ConA) 処理ラット群には、ConA 10 mg/kg (6匹) 又は20 mg/kg (6匹) を静注し、対照ラット群6匹には生理食塩水を静注した。DCE-MRI撮影後、EMMを利用して、 $\alpha$  (造影剤取り込み速度)、 $\beta$  (造影剤洗い出し速度)、 $AUC$  (近似曲線の曲線下面積)、 $T_{max}$  (最大相対信号強度までの時間)、 $T_{1/2}$  (相対信号強度の消失半減期) を求めた。また、ASTとALTの血清中濃度も測定した。

【結果】1. 乳腺症群のEPYは造影後期相においてDCIS病変群に比べ有意に高値を示した。 $WR_m$ 、 $WR_{out}$ 、 $Slope_{early}$ についても両群に統計学的に有意差がみられた。

2. DCIS群の  $a$ 、 $k_1$ 、 $Slope_m$ 、 $rSlope_m$ 、 $TTP$ 、 $PeakE$ 、 $AUC_L$ は乳腺症群よりも有意に高値であった。また、乳腺症群の $rTTP$ はDCIS群よりも高値であった。

3. 悪性病変群の $WR_m$ 、 $Slope_{early}$ 、 $a$ 、 $k_1$ はADH/DH病変群に比べ有意に高値であったが、 $WR_{out}$ は有意に低値であった。ADH/DH病変では、 $WR_m$ のみ背景乳腺と病変部位間に有意差がみられた。一方、悪性病変では、 $WR_m$ 、 $Slope_{early}$ 、 $a$ 、 $k_1$ において背景乳腺と病変部位の間に有意差がみられた。

4. TAA処理ラット群の $K_{1p}$ 、 $k_2$ 、 $LP$ は対照ラット群に比べ有意に低値であったが、 $K_{1a}$ 、 $AFLP$ 、 $DV$ 、 $MTT$ は有意に高値であった。 $K_{1a}$ を除くこれらのパラメータは、ASTおよびALTの双方と有意な相関があった。

5. ConA処理ラット群の $\beta$ は対照ラット群に比べ有意に低値であった。また、ConA処理ラット群の $AUC$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ は対照ラット群に比べ有意に高値であった。 $\beta$ 、 $T_{max}$ 、 $T_{1/2}$ はASTおよびALTの双方と有意な相関があった。

【考察】一般的に、DCISの周囲には血管内皮増殖因子 (Vascular endothelial growth factor : VEGF) が増加し、血管の増生がみられる。一方、乳腺症は乳腺の上皮、間質両成分に変化が起こるため、間質内に造影剤が貯留した状態が維持されるものも存在する。また、正常乳腺が徐々に造影されるのは、間質内へ造影剤が徐々に流入するためである。その結果、非特異性に造影される正常乳腺が画像診断に影響を及ぼしていると考えられる。本法では、乳腺症とDCIS病変の鑑別において、正常乳腺の造影効果を考慮した時間信号強度曲線解析は、従来の方法に比べ、両者の鑑別に有用であり、乳腺疾患の血流評価に有効である。

また、他臓器への応用として、肝障害誘発モデルラットを使用し、2入力1コンパートメントモデルおよびEMMによる血流動態解析の有用性を検討した。肝血流に関連したパラメータは、急性肝障害誘発モデルラット群と対照群の間に有意差があった。したがって、本研究で用いた2入力1コンパートメントモデルとEMMによる血流評価法は、肝疾患においても有用であると考えられた。

【結語】本論文に記載した各提案法は、疾患の重篤度に伴う血流動態あるいは薬理動態に関するパラメータを得ることが可能である。なお、本論文は乳腺および肝臓疾患を対象とした研究であるが、他の臓器にも応用できる可能性があり、将来的に有効性の高い方法であると期待できる。

## 論文審査の結果の要旨

本研究は、ダイナミック造影磁気共鳴撮像法 (Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging : DCE-MRI) あるいはダイナミック造影コンピュータ断層撮影法 (Dynamic contrast-enhanced computed tomography : DCE-CT) を用いた乳腺および肝臓疾患における血流動態の定量的評価法について検討したものである。

DCE-MRIおよびDCE-CTにより、血流動態を定量的に評価することは病変の早期発見、正確な診断や効果的治療のための臨床ツールとして重要な情報を与えると期待されているが、これらを用いて血流動態を非侵襲的かつ定量的に評価する方法はいまだ確立されていない。

乳腺を対象とした研究では、マンモグラフィ上で鑑別困難な微小石灰化像を示す代表的な疾患である乳腺症と非浸潤性乳管癌 (Ductal carcinoma in situ : DCIS) の鑑別について臨床画像を用いてレトロスペクティブに検討しているが、DCE-MRIを用いて病変部位での造影剤の動態を評価するのみならず、読影の障害陰影となる正常乳腺の造影効果に着目し、その造影効果を考慮した新しい評価法を提案している。従来の病変部位の血流動態の定量評価に用いられている最大傾斜法と比較して、提案法は高い正診率で血流動態を評価することが可能であることを明らかにしている。

一般的にマンモグラフィで良悪性の鑑別が困難な微小石灰化像がみられた場合は、乳腺腫瘍画像ガイド下吸引術による生検が行われるが、マンモグラフィの偽陽性率の高さが問題となっている。本研究において提案された方法を用いれば、そのような病変が生検適応か否かを判定できる可能性があり、臨床的にも有用であると考えられる。

また、肝臓疾患を対象とした研究においては依然として死亡率の高い急性肝不全に着目し、その動物モデルを作成して種々の動態解析法について検討している。DCE-CTと2入力1コンパートメントモデルを用いた検討では、肝臓に流入している肝動脈と門脈に由来する血流動態を分離して評価することを可能とし、対照群と障害群との鑑別に高い有用性を示すことを明らかにしている。また、ガドリニウムエトキシベンジルジエチレントリアミン5酢酸 (Gd EOB DTPA) を用いたDCE-MRIによる検討では、経験的数学モデルを導入して肝臓

における血流動態を解析し、本検討においても対照群と障害群との鑑別に高い有用性を示すことを明らかにしている。さらに肝細胞による造影剤の取り込みおよび排泄について有機アニオン輸送ポリペプチド1や多剤耐性タンパク質2などのトランスポーターの発現との関連性が高いことを示唆する結果を示しており、今後の更なる発展が期待できる。

以上のことより、本研究は乳腺および肝臓疾患における血流動態の定量的評価法を開発し、それらの提案法が従来法と比較して有用であることを見出した点で博士（保健学）の学位授与に値するものである。