

厚生労働科学研究費補助金（難治性疾患政策研究事業）
難治性めまい疾患に関する調査研究
分担研究報告書
内リンパ水腫画像検査の精度と定量性の向上に関する研究
研究分担者 長縄慎二 名古屋大学教授

研究要旨

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

内リンパ水腫画像検査の精度の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度が精度に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本である、外リンパ液の造影効果について、注目して研究を進めてきた。特に外リンパ造影効果の左右差をきたす原因の検討、ガドリニウム造影剤の種類（線状型、環状型などの分子構造、緩和度、電荷などの違いが製剤ごとである）ごとでの外リンパ液造影効果の比較を行った。またガドリニウム造影剤の脳沈着問題が神田らの3年前のRadiology誌への報告から脚光を浴びてきており、放射線医学領域のトピクスともなっている。ガドリニウム脳沈着のリスクが大きいと言われている線状型製剤を避ける傾向が欧米でも我が国でも強まってきているので、新世代の環状型造影剤での内リンパ水腫画像検査の精度検討も必要となってきた。特に2017年3月10日にはEuropean Medical Agencyより、線状型ガドリニウム製剤の一時販売停止を勧告する文書も発出されており、環状型ガドリニウム製剤への切り替えが一気に進むと思われる。左右差をきたす病態としては、前庭神経鞘腫、遅発性内リンパ水腫、メニエール病が程度の順で列記される。さらに突発性難聴や耳硬化症も病的やほかの画像診断から診断はできるものの、顕著な外リンパ造影効果の左右差をきたす。造影剤の比較では、外リンパや脳脊髄液、血管周囲腔の造影効果について、線状型でもっとも内リンパ水腫画像検査に頻用されてきた非イオン性線状型オムニスキャンと今後使用されていくと思われる非イオン性環状型プロハンスやガドピストの間に有意な差はないとの結果を我々が報告した。今後、イオン製環状型ガドリニウム製剤であるマグネスコープでの検討が残っている。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

内リンパ水腫画像検査の定量性の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度への高感度が定量性に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本であるパルスシーケンスの感度向上に注目して研究を進めた。MRのパラメータはたくさんあるが、そのうちの繰り返し時間の延長とフリップアングルの増加による信号雑音比の大幅向上による撮像法をimproved HYDROPS (i-HYDROPS)として発表し、論文化した。さらにこの方法の応用で、内リンパと外リンパの分離に優れ、定量に圧倒的に有利な3D-real IR法を静脈注射のガドリニウム造影剤投与による方法による画像化に世界で初めて実用化に成功し、論文化した。これもアクセプトの状態となっている。国外の施設へのパルスシーケンス提供も行っている。3D-real IRにより、検査の成功率も上がり、画像処理も不要となるため、検査方法の普及に有益と思われる。MRのメーカーごとの開発については、シーメンス社以外の各社に開発を申し入れているが、やはりまだ十分な成果が上がっていない。自動定量についても重要な課題であるが、ワークステーションソフトの開発で世界的な地位を占める複数のメーカーに依頼しているがこちらはまだ画期的な進歩はしばらく掛かりそうである。定量のための人工知能の開発も我々の講座で着手したところである。

A . 研究目的

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

内リンパ水腫画像検査の精度の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影程度が精度に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本である外リンパ液の造影効果に影響を与える因子を明らかにする

こと。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

内リンパ水腫画像検査の定量性の向上にむけて、MR造影剤による外リンパの造影感度が定量に大きく影響することは明らかであることから、この方法の根本である外リンパ液の造

影効果に影響を与える因子のうちパルスシーケンスパラメータを変更してあらたな撮像プロトコルを提案すること。

B．研究方法

後方視的にすでに様々なパラメータで得られた画像データから比較可能な症例を抽出して検討した。

(倫理面への配慮)

後方視的検討であり、介入はない。個人情報 は削除して検討している。倫理委員会承認も得ている。

C．研究結果

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

左右差をきたす病態としては、前庭神経鞘腫、遅発性内リンパ水腫、メニエール病が程度の順で列記される。前庭神経鞘腫は顕著に高い造影効果を示す。さらに突発性難聴や耳硬化症も病的やほかの画像診断から診断はできるものの、顕著な外リンパ造影効果の左右差をきたす。造影剤の比較では、外リンパや脳脊髄液、血管周囲腔の造影効果について、線状型でもっとも内リンパ水腫画像検査に頻用されてきた非イオン性線状型オムニスキャンと今後使用されていくと思われる非イオン性環状方プロハンスやガドピストの間に有意な差はないとの結果を我々が報告した。今後、イオン製環状型ガドリニウム製剤であるマグネスコープでの検討が残っている。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

繰り返し時間の延長とフリップアングルの増加による信号雑音比の大幅向上により、造影効果が弱い場合でも安定して定量が出来るようになる撮像法をimproved HYDROPS (i-HYDROPS)として発表し、論文化した。さらにこの方法の応用で、内リンパと外リンパの分離に優れ、定量に圧倒的に有利な3D-real IR法を静脈注射のガドリニウム造影剤投与による方法による画像化に世界で初めて実用化に成功し、論文化した。これもアクセプトの状態となっている。国外の施設へのパルスシーケンス提供も行っている。

D．考察

1. 内リンパ水腫画像検査の精度の向上

ガドリニウムの脳沈着問題は、臨床放射線

医学領域に大きな影を落としたが、沈着すると言われる線状型は発売後25年以上経過しすでに世界で数億ドーズ使用され、特に脳沈着による健康被害はないと考えられている。さらに新世代の環状型ガドリニウム製剤では沈着がほばないことも組織学的にも証明されつつあり、ガドリニウム造影剤が使用できなくなるといことはなさそうである。外リンパにおいても製剤ごとでの違いは、さらに検討は必要であるが、なさそうである。ということであるので、研究は継続すべきと考えられる。さらに興味深いことにガドリニウム脳沈着問題から、Glymphatic systemという脳や脳神経の老廃物排泄機構に注目が集まり、この機能を人体において画像で明らかにするための検査法開発に、内リンパ水腫画像診断をおこなってきた我々が世界ではじめて、成功しつつある。

2. 内リンパ水腫画像検査の定量性の向上

3D-real IRにより、検査の成功率も上がり、従来必要であった、差分やマスク処理といった画像処理も不要となるため、検査方法の普及に有益と思われる。外リンパはプラス、内リンパはマイナスの信号値となるので、セグメンテーションが容易で、定量には圧倒的に有利である。この方法が通常量静脈注射ガドリニウム造影剤使用によって実現したことは、様々な偶然が重なったこともあるが、多数の検査を絶えず全力で行ってきた成果と思われる。

E．結論

内リンパ水腫画像検査の精度と定量性の向上という一見地味なテーマから極めて重要な知見が生まれつつある。新世代の環状型ガドリニウム製剤でも内リンパ水腫画像検査は可能と思われる。

F．研究発表

1. 論文発表

・1: Fukushima M, Kitahara T, Oya R,

Akahani S, Inohara H, Naganawa S, Takeda N.

Longitudinal up-regulation of endolymphatic hydrops in patients with Meniere's disease during medical

treatment. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2017 Oct 31;2(6):344-350. doi: 10.1002/liv2.115. eCollection 2017 Dec. PubMed PMID: 29299506; PubMed Central PMCID: PMC5743151.

・2: Sugimoto S, Yoshida T, Teranishi M, Okazaki Y, Naganawa S, Sone M. The relationship between endolymphatic hydrops in the vestibule and low-frequency

air-bone gaps. *Laryngoscope.* 2017 Nov 6. doi: 10.1002/lary.26898. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29105767.

・3: Ohashi T, Naganawa S, Katagiri T, Kuno K. Relationship between Contrast Enhancement of the Perivascular Space in the Basal Ganglia and Endolymphatic Volume Ratio. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Jan 10;17(1):67-72. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0001. Epub 2017 Jun 8. PubMed PMID: 28592709; PubMed Central PMCID: PMC5760235.

・4: Naganawa S, Kawai H, Taoka T, Sone M. Improved HYDROPS: Imaging of Endolymphatic Hydrops after Intravenous Administration of Gadolinium. *Magn Reson Med Sci.* 2017 Oct 10;16(4):357-361. doi: 10.2463/mrms.tn.2016-0126. Epub 2017 May 22. PubMed PMID: 28529249; PubMed Central PMCID: PMC5743528.

・5: Yoshida T, Sugimoto S, Teranishi M, Otake H, Yamazaki M, Naganawa S, Nakashima

T, Sone M. Imaging of the endolymphatic space in patients with Ménière's disease.

Auris Nasus Larynx. 2018 Feb;45(1):33-38. doi: 10.1016/j.anl.2017.02.002. Epub 2017 Feb 28. PubMed PMID: 28256285.

・6: Naganawa S, Nakane T, Kawai H, Taoka T. Differences in Signal Intensity and

Enhancement on MR Images of the Perivascular Spaces in the Basal Ganglia versus Those in White Matter. *Magn Reson Med Sci.* 2018 Jan 18. doi:

10.2463/mrms.mp.2017-0137. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 29343658.

2. 学会発表

・長縄 慎二：Glymphatic system と MR imaging放射線医学における意義.

第76回日本医学放射線学会，2017.4，横浜

・長縄 慎二：Glymphatic system and MR imaging第47回日本神経放射線学会，2018.2，つくば.

G . 知的財産権の出願・登録状況

(予定を含む。)

1. 特許取得

なし

2. 実用新案登録

なし

3. その他

なし