

博士論文の内容の要旨

令和 7 年 2 月 17 日

研究審査委員会委員長 上原 真澄

審査委員 佐藤 哲大

審査委員 川村 拓

研究審査委員会外部審査委員

藤田医科大学大学院医療科学研究科

高津 安男

研究課題名 「頭部 MRI におけるガドリニウムの検出および定量に関する研究：ファントムを用いた基礎的検討」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 佐藤 有将

造影 magnetic resonance imaging (MRI) は、脳腫瘍や脱髄性疾患などの中枢神経系疾患、炎症や感染、悪性腫瘍などの評価に有用である。しかし、近年、ガドリニウム造影剤投与後の脳沈着が問題となっている。沈着の評価には主に T1 強調像が用いられるが、検出可能なガドリニウム量には限界があり、定性的な評価しかできない。低濃度のガドリニウムを描出可能な撮像法には heavily T2-weighted fluid attenuated inversion recovery (hT2W-FLAIR) が報告されている。しかし、描出可能なガドリニウムの最低濃度や撮像原理、最適な撮像条件は明らかでない。また、ガドリニウムの定量評価には、T1 値を測定する T1-mapping や磁化率を測定する quantitative susceptibility mapping (QSM) が用いられる。T1 値の逆数で与えられる R1 値および磁化率は、ガドリニウム濃度との間に線形性を有するため、沈着したガドリニウムの高感度かつ定量的な評価が期待される。そこで、本研究では、MRI を用いた微量なガドリニウムの検出やガドリニウム沈着の定量評価の実現可能性を hT2W-FLAIR と R1 値測定、QSM の基礎特性を明らかにすることで検証し、沈着機序の解明や沈着したガドリニウムの検出精度の向上に寄与することを目的とした。

まず、hT2W-FLAIR のコントラストに関与する echo time (TE) を最適化するため、4～128 μ M のガドリニウム造影剤希釈ファントムと、脳実質、脳脊髄液を模擬したファントムを作成し、脳脊髄液ファントムの信号が null となる inversion time で、TE を 100～800 ms まで変化させながら hT2W-FLAIR を取得した。各ファントムの信号強度を測定し、脳脊髄液ファントムの信号強度に対する contrast-to-noise ratio (CNR) を算出した。ガドリニウム造影剤希釈ファントムと脳実質ファントムの CNR を Tukey の多重比較法で比較することで最適な TE を求めた。次に、R1 値と磁化率の定量性を検証するため、5 種類のガドリニウム造影剤を精製水で希釈したファントムと、デキストリンを用いて含有物質の T1

値を 1,000~2,000 ms に調整したファントムを作成した。ガドリニウム濃度は 0.25 mM 間隔で 0~1.00 mM とした。各ファントムの T1 値を測定し求めた R1 値と、QSM から得られた磁化率のガドリニウム濃度との関係を線形回帰分析し、傾きの一致性を共分散分析で評価することで、R1 値と磁化率の定量性を検証した。

TE を変化させながら取得した hT2W-FLAIR では、脳実質ファントムの CNR は、TE の延長に伴い低下したが、ガドリニウム造影剤希釈ファントムの CNR は TE に依存せず一定の値を維持した。TE が 700 ms のとき 16~128 μ M のガドリニウム造影剤希釈ファントムにおいて CNR が脳実質ファントムより有意に高い値を示した ($p<0.05$)。また、ガドリニウム濃度と R1 値および磁化率の関係を線形回帰分析したところ、いずれも 0.969 以上の高い決定係数を示した ($p<0.001$)。共分散分析では造影剤の種類が異なるとき、R1 値の傾きに有意差を認めたが ($p<0.001$)、磁化率の傾きに有意差は認めなかった ($p=0.719$)。含有物質の T1 値が異なるとき、R1 値と磁化率のどちらの傾きにも有意差を認めたが ($p<0.001$)、その変化率は磁化率の方が小さかった。

hT2W-FLAIR では、TE を 700 ms に設定することで 16 μ M の極めて低濃度のガドリニウムを描出し、脳脊髄液中に存在するガドリニウムを検出することで、ガドリニウムの脳内動態を捉えることができる可能性が示された。R1 値と QSM はガドリニウム濃度との間に線形性を有する一方で、どちらも含有物質の T1 値の違いによる影響を受け、R1 値ではガドリニウム造影剤の種類の違いによる影響も受けることが明らかになった。今後、これらの影響を適切に補正するとともに、ガドリニウムが存在しないときの値を推定することで、沈着したガドリニウムの定量が実現できる可能性が示された。

以上より、本研究で得られた知見は、MRI を用いた低濃度ガドリニウムの検出および定量化に関する基礎データを提供し、ガドリニウム造影剤投与後の脳沈着における沈着機序の解明や定量評価を実現する新しい MRI 技術の開発の基盤となる。今後、これらの技術で得られたガドリニウム沈着に関する知見を蓄積していくことで、沈着による人体への影響を解明し、ガドリニウム造影剤の安全利用に寄与することが期待される。

最終試験の結果の要旨

令和 7 年 2 月 17 日

研究審査委員会委員長 上原 真澄

審査委員 佐藤 哲大

審査委員 川村 拓

研究審査委員会外部審査委員

藤田医科大学大学院医療科学研究科

高津 安男

研究課題名 「頭部 MRI におけるガドリニウムの検出および定量に関する研究：ファン
トムを用いた基礎的検討」

所属・氏名 診療放射線学研究科診療放射線学専攻 博士後期課程 佐藤 有将

審査委員による質疑応答の結果、本研究論文に関して以下の事実を確認することができた。

研究内容は、MRI を用いた微量ガドリニウムの定量化検出に向けた技術的課題について撮像法及び撮像条件の検討と評価に要約できる。

1) 新規性

本論文はガドリニウム造影剤の使用が原因とされる脳組織内へのガドリニウム沈着の程度を把握するために必要な定量評価のための諸条件を検討することを目的としている。その一つとして hT2W-FLAIR での撮像が報告されているが、特定の撮像ソフトウェアを持った MRI 装置に適用できるデータしか報告されていない。本論文では報告された MRI 以外の装置を用いて最適な撮像条件を求めることで本手法の一般化をすることができた。また、R1 値とガドリニウム濃度の関係は水中で線形を示すことが報告されているが、人体組織に近いデキストリン下での R1 値とガドリニウム濃度の線形性を初めて得ることができた。

2) 有用性

本論文では組織が変わると R1 値とガドリニウム濃度の関係における直線の傾きは変化することが明らかになった。このことは目的とする組織の傾きを得ることができれば実際の人体におけるガドリニウム沈着の定量評価が出来る可能性を示している。QSM 評価では T1 強調像によるガドリニウム濃度の下限をさらに下回る量の検出が可能であることを示した。このことはノイズの影響、個体差、解析手法の標準化等の問題が解決できれば従来の T1 値を用いた手法より感度高く検出できることを示した。

以上の内容に関して、質疑応答の結果、信頼できるものと判断できたことから、新規性、有用性と合わせ、審査委員 4 名の個別判定がいずれも合格であったことから、最終試験を

合格と判定した。