

獣医療の腹部腫瘍疾患に対する MRI 検査の有用性に関する研究
(The utility of MRI for abdominal tumors in veterinary medicine)

保田 大治

日本獣医生命科学大学大学院獣医生命科学研究科

(指導教授：藤田 道郎)

平成 26 年 3 月

目次

第1章 序論	1
第2章 犬の腹部腫瘍に対する MRI 検査の有用性	13
2.1 緒言.....	13
2.2 材料および方法.....	14
2.3 結果.....	16
2.4 考察.....	17
2.5 小括.....	21
図および表.....	23
第3章 out-of-phase T1 強調撮像法を用いた犬の腹部 MRI 検査の有用性に関する研究 27	
3.1 緒言.....	27
3.2 材料および方法.....	31
3.3 結果.....	32
3.4 考察.....	35
3.5 小括.....	39
図および表.....	40
第4章 獣医療における Dynamic MRI 検査の基礎的研究	62
4.1 緒言.....	62
4.2 材料および方法.....	65
4.3 結果.....	66
4.4 考察.....	68
4.5 小括.....	74

図および表.....	75
第5章 犬の肝細胞癌に対する Dynamic MRI 検査の有用性.....	85
5.1 緒言.....	85
5.2 材料および方法.....	86
5.3 結果.....	87
5.4 考察.....	88
5.5 小括.....	95
図および表.....	96
第6章 犬の腹部腫瘍診断における拡散強調画像(DWI)検査の可能性についての研究..	101
6.1 緒言.....	101
6.2 材料および方法.....	104
6.3 結果.....	105
6.4 考察.....	106
6.5 小括.....	112
図および表.....	114
第7章 総括.....	122
謝辞.....	126
参考文献.....	127
Summary.....	144

第1章

序論

獣医療における画像診断の歴史は、1960年頃よりエックス線を使用したエックス線検査から始まり、1970年代では、超音波を使用した超音波画像検査も行われるようになった。長年に亘り、エックス線検査と超音波検査が画像診断の主軸となり、診断技術も日々向上していった。エックス線検査が始まった当初は撮影時間が長かったため、主に骨折の診断に用いられていた。骨折しているであろうと思われる部位を切開する前にその状況が把握できることで、エックス線検査の有用性が立証され、当時の獣医療に広く浸透していった。1960年代後半、エックス線検査の技術的な進歩により、撮影時間の短いエックス線装置が普及するようになるとその診断領域は骨だけでなく、呼吸や心臓の拍動のモーション・アーティファクトにより診断が困難であった胸腹部も加わるようになった。1970年代以降、動物におけるエックス線検査の診断指針は次々と確立されていった。一方、超音波検査は主に、心臓や腹部臓器の内部構造の観察や臓器内に発生した腫瘍診断に使用された。当時の超音波検査は、超音波の出力不足と解析能力の低さから各臓器の内部構造を画像化し、診断するのみであった。しかし、超音波装置の進化の過程で多様な超音波を使い、より解析能を向上させた結果、心臓や血流に対する動態診断が着目され始めた。この結果、超音波検査は主に腹部診断で用いられるコントラストを優先させた検査と、心臓を含む血流診断を行うことができる検査とを二分する形となった。そして現在、エックス線検査と同様に普及し、必要不可欠なモダリティとなっている。1990年代に入ると、エックス線を使用したCT (Computed Tomography)検査が行われるようになった。

国内の人医療でのCT検査の歴史は、1975年に東京女子医科大学において、脳腫瘍を捉えたのがはじまりである[辻岡., 2002]。このとき使用されたのが、シングルスライスCTであり、1スライス毎に寝台の移動と停止を繰り返しながら行う撮像方法であった。旧来

の方法という意味でコンベンショナル CT (conventional scan) と呼ばれるもので、診断したい部位を断層像として画像化し、診断を行っていた。そして 1986 年にヘリカル CT (helical scan) が開発された。ヘリカル CT とは、連続回転する線源の中を寝台を一定速度で動かし続けながら行う撮像方法で、線源がらせん状に動くことからスパイラル (螺旋) スキャンとも呼ばれる。シングルスライス CT と比べると撮像時間が短く、一度に広範囲な撮像が可能なヘリカル CT が、1990 年代後半には人医療では主流になっていった。1998 年には、多列検出器 CT (MDCT: multi detector-row CT) が登場した。MDCT 装置とは、エックス線を扇状にやや広い角度に照射し、対側の検出器自体を細分割して多列化した CT 装置であり、1 回の線源の回転で複数枚の撮像が可能で、より多くの範囲の撮像が行えるようになった。開発当初は 2 列型であったが、2002 年には 16 列以上の検出器を備えた CT 装置が開発され広く普及していった。さらに翌年には 32 列、2005 年には 64 列の CT 装置が開発された。現在では、最大 320 列の検出器を備えた MDCT が販売されており、エアディテクター CT と呼ばれ、1 回転で心臓や脳のほぼ全体を撮像することが可能であるため、血管系はもとより連続回転による動態の診断ができるようにまでなっている。

一方、獣医療では 1990 年頃からシングルスライス CT 装置を導入する施設がみられるようになったのがはじまりである。2000 年になるとヘリカル CT や MDCT を導入する施設も見られるようになり、2010 年では 64 列の CT 装置も導入され始め、脳血管や冠状動脈の画像描出も行えるようになった。CT 検査は、獣医療における画像診断を飛躍的に向上させた。エックス線検査は一方向からの照射による 2 次元の投影画像検査法であり、体内の全ての部位および臓器にコントラスト差をつけ重ね合わせて画像化したものであるため、それらを読影するためには高度な診断技術を必要とした。一方 CT 検査は一方向ではなく周回方向よりエックス線を照射し、それらすべての投影像をデジタル変換した後、コンピューター処理することで断層像にして診断を行う。断層像にすることで 3 次元の考え方で診断が行えるため、エックス線写真と違って診断の際に重なる部位がなくなる。さらには、周回の投影データの解析画像のため、コントラスト分解能も優れる画像で診断することができる。また超音波検査と CT 検査とを比較すると、超音波画像はリアルタイムな

動態や任意の断面像での診断を得意とする反面、一度に画像描出できる範囲が狭いため、診断する部位や臓器における全体像の把握が困難であり、高度な診断技術を必要とする。一方、CT 検査は連続した断面像を得ることができるため、観察したい部位や臓器を全体像と合わせて診断することができる。さらにコンピューター解析することにより、MPR 像 (multi planar reconstruction) として、任意の断面で画像描出することができる [Das et al., 1995]。MPR 像とは多断面再構成像 (任意断面表示) と日本語では訳され、体に垂直な横断面、矢状断面、体に水平な断面 (水平断面) が得られ、さらにオブリーク断面と呼ばれる、傾斜した断面での画像描出も可能な方法である。超音波検査で有用とされたリアルタイムな多断面診断もまた、CT 検査で行えるようになってきている。

現在、獣医療での CT 検査は、単純 CT 検査に加え造影 CT 検査が主に行われているが、特殊な検査として脊髄造影 (ミエログラフィー) と呼ばれる造影剤を腰椎もしくは頸椎から脊髄の外側にあるクモ膜下腔内に注入し、脊髄の硬膜ラインを CT の横断面で画像描出することで圧迫病変などの病態把握を行う撮像方法や CT angiography と呼ばれる造影剤を急速に静脈内投与し、動脈内の造影剤濃度が最も高くなるようなタイミングで CT 撮像をすることで冠動脈や脳底動脈等の血管走行を明瞭に描出する撮像方法も行われるようになった [Costa et al., 2012; Drees et al., 2011; Pownder et al., 2008]。その診断部位も頭部、胸部、腹部、四肢と全身で行われ、特に腹部では、各臓器の腫瘍診断等が主に行われている [Armbrust et al., 2012; Fukushima et al., 2012; Karnik et al., 2012]。すなわち単純 CT 検査の後に造影剤を非選択的に血管内に投与する造影 CT 検査を行い、両画像を比較し、造影剤による増強度合いにより血管構造を含む腫瘤すなわち腫瘍か否かの診断を行う。また肝臓内の腫瘍診断では Dynamic CT と呼ばれる検査も行われている。Dynamic CT 検査とは、造影剤を投与し、同一断面における関心部位の時間濃度曲線を解析する検査のことである。この検査を行うことで腫瘍か否かの診断だけでなく、その腫瘍の支配血管を特定できるため、主に肝細胞癌の診断に用いられている [Taniura et al., 2009]。獣医療における CT 検査は、その大きさや設備、コストパフォーマンスの面で導入できる施設は限られるが、現在では広く普及し、必要不可欠なものになりつつある。人医療と比較す

ると遅れてはいるものの、CT 検査に使用される機械や獣医療独自の撮像方法、撮像後のコンピューターでの処理方法ならびに診断方法もまた、日々探究されている。しかし獣医療における CT 検査の欠点もある。人医療と同様に被ばく問題があげられ、さらに撮像時に被写体である動物の不動化が求められるため、獣医療では常に全身麻酔を必要とする。また、動物はヒトより小さいため、ビームハードニングなどの骨によるアーティファクトが出現しやすく、脳や脊髄などの中枢神経疾患の診断がしばしば困難な場合がある。これらの欠点を解消できる画像検査機器として MRI (magnetic resonance imaging) 検査が急速に進歩した。MRI 検査は、エックス線を使用しないため、被ばくの問題がなく、CT 検査のような骨によるアーティファクトもない。MRI 検査の画像描出方法は、CT 検査と異なり体内に最も多く存在する水素原子核を画像化して行う。原子核は、その原子核スピンにより磁化が発生し、磁石の性質を持っている。それぞれの原子核スピンの向きは、ばらばらで体内に存在しているが、ここに外部から強い静止磁場を作用させると、原子核スピンの持つ磁化は磁場をかけた方向に揃うと同時に歳差運動を行う。歳差運動とは、回転するコマの軸が重量方向に対して傾いているときに見られる、円を描くような動きをいい、原子核にも同様な運動が見られる。そこに、歳差運動と同じ周波数のラジオ波を照射すると、原子核スピンの持つ磁化ベクトル（巨視的磁石）は静止磁場方向に対して傾き、照射をやめると徐々に元の状態に戻る。この定常状態に戻るまでの過程が緩和現象であり、主に縦緩和もしくは T1 緩和と横緩和もしくは T2 緩和がある。この縦緩和と横緩和は組織特有の値であり、それぞれの組織によって戻る速さが異なる。MRI 検査は、各組織における水素原子核の戻り方の違いをパルスシーケンスのパラメーターを調節することにより、画像化するため、組織レベルでの画像描出をすることができる。このため、他の画像検査よりも水素原子核を含む軟部組織におけるコントラスト分解能が極めて高い一方、骨成分のように水素原子をほとんど含まない構造物の画像は描出されないため、骨成分に囲まれた脳、脊髄などの中枢神経疾患、骨盤部（子宮、前立腺）、関節などの領域においては、CT 検査よりも MRI 検査が画像診断の主流となった[Veraa et al., 2010]。一方、これら以外の胸部や腹部の領域においては、超音波検査や CT 検査が一般に行われていて、MRI 検査が

主流でないのが実状である。その大きな理由は三つあり、一つ目は、MRI 検査は体内に存在する水素原子核を画像描出するため、検査対象部位が軟部組織に限定される。そのため、胸部領域においては空気を含む肺の描出が困難である。また二つ目は撮像時間の長さである。腹部領域は大部分が水素原子核を多く含む器官であるため、その点から考えると画像の描出は明瞭と考えられるが、撮像時間が長いために、呼吸運動、心拍動、あるいは消化管の蠕動運動などの生理的体動を止めることができず、画像が劣化してしまう。そして三つ目は組織特異性が低いために、消化管などを正確に特定できないことである。しかし、近年コンピューター処理能力が向上し、さらなる高磁場 MRI 装置の開発により、短い時間での撮像が可能となり、呼吸運動や消化管の蠕動運動による影響を低減しつつ、明瞭な画像の描出が得られるようになってきた。さらに臨床的に有用な Dynamic study や磁気共鳴膵胆管造影法 MRCP (MR cholangiopancreatography) および、磁気共鳴尿路造影法 MRU (MR urography)、磁気共鳴血管造影法 MRA (MR angiography) などに見られるように、撮像法の工夫により、今まで描出が困難であった胆管、膵管、尿路、消化管および血管についても、描出ができるようになってきているが、その条件として短時間で撮像ができ、かつ画質が良いことが重要であるため、高磁場 MRI 装置が必要になる [Griffin et al., 2013; Karaveli et al., 2013; Rosati et al., 2013; van et al., 2007; Wang et al., 2005]。

MRI 検査で明瞭な画像を描出する上で重要な点は、磁場強度である。MRI 装置には、永久磁石型と超伝導型があり、永久磁石型 MRI 装置とは、磁場強度が 0.2 tesla (T) から 0.4 T のもので低磁場 MRI 装置とも呼ばれる。オープン型であり、冷凍機の運転や、液体ヘリウムが不要なため、ランニングコストが低い。低磁場なので騒音が少なく、漏洩磁場も少ないメリットの他、ガントリーの開口径が広いので、心理的な圧迫感が少なく、外部からのアプローチも容易である。この特徴を生かし、小児や閉所恐怖症患者の検査あるいは術中 MRI 検査に用いられているため、現在でも普及している [Tabakow et al., 2012; Calabrese et al., 2009; Kaya et al., 2012]。一方、超伝導型 MRI 装置とは、液体ヘリウムを使用することにより、コイルを巻いた電磁石を超低温にすることで、電気抵抗をゼロにし、常に超伝導状態を維持している。磁場強度は、コイルの巻き数と電流に比例するため、

超伝導状態を保つことで大電流を流すことができ、磁場強度を上げることができる。現在、その磁場強度は、医療用として認可がとれているもので 1.5 T と 3 T のものがあり、さらに研究レベルでは、7 T や 9.4T の MRI 装置もある [Counter et al., 2013; Kang et al., 2009]。超伝導型 MRI 装置は、ガントリーがトンネルタイプで開口部が狭く、また高磁場であり漏洩磁場が多いことからその室内にある機器などは、非磁気製の特殊なものにしなければならないなど取り扱い従事者も特に注意を必要とする。さらに、液体ヘリウムや電気代などランニングコストが高いのが欠点としてあげられる。

獣医療では、2000 年代に入ると臨床現場における画像検査として、エックス線検査、超音波検査、CT 検査が一般的に行われるようになったが、それらの検査機械では十分に診断ができない部位としてあげられたのが、脳および脊髄であった。中枢神経系は、軟部組織が骨に囲まれているため、エックス線検査と超音波検査では画像描出をすることができなかった。CT 検査では画像描出ができるものの、骨によるアーティファクトにより、確定診断にまでは至らないことがしばしば認められた。この頃コンパニオンアニマルの考え方が変化し、生活環境の向上により長寿になった結果、神経疾患が急増してきた。さらにペットブームとともに、無理なブリーディングの結果、てんかんなどの中枢神経系の疾患が増えてきたのもこの頃からである。そして、獣医療でも中枢神経系の診断が必要不可欠となり [Palus et al., 2012; Wolff et al., 2012]、MRI 検査が着目されるようになった。そして 2000 年代初めには、獣医療でも MRI 装置が導入されるようになった。導入当初から、施設の大きさとランニングコストの問題点から永久磁石型がほとんどであり、2005 年頃からようやく超伝導型である 1.5 T の高磁場 MRI 装置も導入され始めた。そして 2010 年には 3 T の高磁場 MRI 装置も導入されたが、現在でもごくわずかの施設に限られている。獣医療における永久磁石型と超伝導型を比較すると永久磁石型はオープンタイプなので、大きな開口部から動物の出し入れなどの取り扱いや、麻酔下での心電図などのモニタリングがしやすい。一方、超伝導型はガントリーの開口部も狭く、動物の取り扱いやモニタリングがしにくい。さらにランニングコストが高価なため、獣医療では現在でも特殊な位置づけである。

MRI 検査の画像描出における特性として、撮像時間と被写体の大きさが重要である。獣医療で広く使われている永久磁石型の低磁場 MRI 装置では、積算回数を増やすなどして撮像時間をかければ高画質な画像が得られる。しかし、麻酔のリスク等を考慮すると限度を超えた撮像時間は、現実的には難しいところがある。したがって、多くの施設では画像描出方法や画像枚数に制限がかかることから、撮像部位も体動の少ない脳、脊髄などの中樞神経[Anwer et al., 2013; Bush et al., 2003; Kippenes et al., 1999; Morozumi et al., 1997; Palus et al., 2012; Wolff et al., 2012]や関節[Gutierrez-Quintana et al., 2012; Pujol et al., 2011; Wucherer et al., 2012]が大部分であり、呼吸運動や心拍動等のモーション・アーティファクトの多い胸腹部の画像描出は困難で用いられることは少ない。その解決方法として呼吸同期法を行えば胸腹部の画像描出は可能だが、撮像時間が長くなることからほとんど実施されていない。また呼吸同期では Dynamic study は不可能である。さらに小型犬などの小さい動物では、解像度を上げるためボクセルサイズを小さく設定するとボクセル内の水素原子もまた少なくなるため、画像が劣化する。画像の劣化を防ぎ、診断レベルに耐えうる画像を描出するためには、低磁場 MRI 装置であれば、積算回数を増やす必要があり、そのためには麻酔時間を長くしなければならない。著者の知る限り、1997 年に Muleya らが低磁場である 0.2 T の永久磁石型の低磁場 MRI 装置を用いて 10 頭の犬に対する腹部 MRI 検査を実施している。Muleya らは、T1 強調画像、T2 強調画像および造影 T1 強調画像の撮像方法によって腹部腫瘍の描出を行い、超音波検査と比較検討したところ、超音波検査で描出できなかった病変を明瞭に描出することができたと述べている[Muleya et al., 1997]。しかし、腫瘍部位と隣接組織との境界部は撮像部位によっては不明瞭であり、接しているのか、癒着しているのかの判断はできていない。以上の点から獣医療であるからこそ、短時間呼吸を止めるだけで高画質な画像が得られる超伝導型の高磁場 MRI 装置が必要不可欠になると考えられる。人医療では高磁場 MRI 装置が主流になり、前述した腹部における各検査が行われている [Sun et al., 2012]。時間および空間分解能に優れる CT 検査と比較すると、MRI 検査はコントラスト分解能に優れるため、その有用性は明らかである。主に肝臓内の Dynamic study においては、早期における腫瘍診断の場合、CT

検査より MRI 検査の方が有用であるとの報告もある [Pitton et al., 2009]。近年獣医療においても超伝導型 1.5 T の高磁場 MRI 装置が普及し、さらに 3 T の高磁場 MRI 装置も導入されるようになり、中枢神経系中心に用いられていた MRI 検査が、人医療と同様に、腹部領域での応用ができる可能性が見出されてきた。獣医療の腹部診断における高磁場 MRI 検査について著者の知る限りでは、2003 年に Llabrez-Diaz ら、2004 年に Clifford ら、2010 年に Bruehschwein らがそれぞれ 1.5 T を用いて、そして 2013 年に Manley らが 1.0 T を用いた報告があるのみである [Bruehschwein et al., 2010; Clifford et al., 2004; Llabres-Diaz et al., 2003; Manley et al., 2013]。Llabres-Diaz ら [Llabres-Diaz et al., 2003] は、犬 49 頭の正常な左右副腎に対する MRI 検査を実施したところ、副腎の皮質、髄質さらには周囲組織などを明瞭に描出することができたと述べている。しかし、問題点としては、ホルモン検査や血液検査のみで正常な副腎としており、副腎皮質機能亢進症の副腎を除外する場合、動物を安楽死した後に病理組織検査をすることが必要であると述べており、今回の副腎が真に正常であったかは断定できていない。さらに呼吸運動を止めずに撮像を行っているため、これらのモーション・アーティファクトの影響を受けて描出が困難な部位もみられたとも述べている。また彼らは、今回の撮像条件は犬の脊柱管や脊髄を観察するパルスシーケンスで実施しているため、副腎を MRI 検査によって詳細に評価するのであれば、副腎にとって最適なパルスシーケンスを検討する必要があるとも述べている。また、現在獣医臨床における副腎疾患の画像診断は超音波検査と CT 検査で十分対応できていること、確定診断は組織診断であり、画像診断は確定診断とはならないことなどを考えると研究的には興味深いが、臨床的にそれほど有用性が高いとは考えにくい。Clifford ら [Clifford et al., 2004] は、肝臓あるいは脾臓をあらかじめ超音波ガイド下で細針吸引によって診断した、あるいは外科的手技によって生検し組織診断が確定した 23 頭の犬に対して 1.5 T の高磁場 MRI 装置を用いて画像評価を実施した。その際、T1 強調画像、T2 強調画像および造影 T1 強調画像を実施し、そのパルスシーケンスはヒトの腹部 MRI 検査で用いられている条件と同様の条件で行っている。その結果、肝臓疾患を持つ 27 頭中 25 頭において良性疾患と悪性疾患の鑑別が可能で有り、感度が 100%そして特異度が

86%、また脾臓疾患を持つ 12 頭では、感度と特異度がともに 100%であったと報告している。また肝臓の悪性病変においては転移性肝臓腫瘍、肝細胞癌、血管肉腫は、それぞれ特徴的な画像所見を示していたとも報告している。しかしながら、Clifford らは、この研究においていくつかの制限因子があると述べている。その一つに、超音波検査などですでに病変部位が判明している状態で MR 画像を評価しているのが最初から観察部位に注目してしまうことである。その他の制限因子として、撮像方法のパルスシーケンスはヒトと同様の条件で実施していることである。ヒトと犬では組織密度や心拍数が異なるため、犬にとっては最適なパルスシーケンスでは無かった可能性は否定できない。Clifford らは、良性病変である巣状の結節性過形成が MRI 検査では多くの場合で確認できなかったとしているが、犬に適したパルスシーケンスで実施していれば確認できたのかもしれない。また Bruehschwein ら[Bruehschwein et al., 2010]は、門脈体循環シャント(Porto Systemic Shunt: PSS)に罹患した犬 10 頭に対して、Time-of-flight MR angiography (TOF-MRA) と Contrast enhanced MRA (CE-MRA)を実施している。TOF-MRA 法とは、血流が撮像領域に流入することを利用し、組織の T1 値よりも短い TR で励起することで静止組織の信号を低下させ、血流部分はその流入効果によって高信号を得て、結果的に血管部分が光った画像を取得する方法である。犬において TOF-MRA 法は PSS の診断に用いられており、CE-MRA は腹部および胸部の血管構造を視覚化するために用いられている。これらの撮像方法によってシャント血管を部位も含めて明瞭に描出することが確認され、CE-MRA 撮像は、犬の腹部および門脈血管の画像化において、また犬の PSS 診断として非常に有用な検査ツールであったと述べている。しかしながら、これらの画像を取得するまでに要した総時間は約 20 分弱であった。近年、獣医臨床における PSS 診断は、MDCT 装置を用いて造影 CT 検査を行い、得られた画像を画像解析ソフトを用いて 3D に再合成することにより短時間でかつ明瞭にシャント血管を描出できるため、CE-MRA の優位性については疑問がある。以上のように、獣医領域においても近年、高磁場 MRI 装置を用いて腹部領域における臨床研究が行われているが、まだその検証が十分とは言えない。それは、2013 年の Manley らの論文からも明らかである[Manley et al., 2013]。Manley らは、獣医領域

における腹部 MRI 検査では呼吸運動などのモーション・アーティファクトが最も重要な制限ファクターであると考え、20.4~27.2 kg の 10 頭の健康な犬を用いて 1.0 T の MRI 検査を行い、T1 強調画像や T2 強調画像など、スピનેコー(SE: Spin Echo)法やファーストスピનેコー(FSE: Fast Spin Echo)法など、矢状断面や水平断面、横断面など、そして自発呼吸下、調節呼吸下あるいは一時的に呼吸を停止するなど各種併せて 16 通りのパルスシーケンスについて 4 名の観察者が、各腹部臓器の診断の質と最適な撮像条件について検討している。以上述べてきたように、高磁場 MRI 装置が獣医臨床に導入されてから、少数ではあるがその有用性について認められつつある。しかしながら、2013 年の現在においても獣医臨床における腹部 MRI 検査は基礎的な撮像条件も含めて未だに確立されていないこともまた事実である。今後獣医臨床において腹部 MRI 検査が汎用そして発展していくためには、その優位性を同一症例の腹部 CT 検査と比較しながら、検討していく必要がある。そこで今回、獣医臨床における腹部 MRI 検査の有用性を腹部腫瘍疾患に絞って検討することとした。獣医臨床のめざましい発展によって従来であれば診断がつかず原因不明のまま死亡していたが、CT 検査や MRI 検査などの各種画像検査やその他の検査によって診断が可能となり、結果として早期に治療を開始でき、コンパニオンアニマルの寿命が延長してきた。コンパニオンアニマルの高齢化に伴い、腫瘍性疾患が増加傾向にあり、死亡原因としても上位を占めている。体表部と異なり、体腔内に発生する腫瘍は、一般的に非特異的な臨床徴候であり、超音波検査や CT 検査などの画像検査が非常に重要である。今後、高磁場 MRI 装置を用いて、いち早く腫瘍の疑いが示唆されれば、細針吸引検査や試験開腹による生検を直ちに行うことができる。腫瘍と確定できれば早期に外科的摘出や化学療法などの抗腫瘍治療を開始することができ、結果として根治あるいは長期の延命が期待できる。これらの点を踏まえて先ず、第 2 章では頻回の嘔吐と食欲不振を主訴とした 8 歳齢、雌の雑種犬に対して実施したエックス線検査と超音波検査から腹部に腫瘤塊が認められ、この腫瘤塊の精査として CT および MRI 検査を行い、得られた画像について比較検討した。第 3 章では始めに健常犬を用いて out-of-phase T1 強調撮像法の条件を設定することとした。out-of-phase T1 強調撮像法とは、主に腫瘍組織内に含まれる微量な脂肪を

検出するための撮像方法であり、これを応用することで腫瘍と隣接する正常組織との癒着の有無について評価することができる。そして、その撮像条件を基にして前立腺癌に罹患した犬 3 頭に対して **out-of-phase T1** 強調撮像を実施し、前立腺癌の隣接組織への浸潤の有無について同時に実施した CT 画像と比較検討した。第 4 章では獣医療の腹部 MRI 検査、特に肝細胞癌の診断として有用な **Dynamic MRI** 検査を行うための基礎的条件設定についての検討を行った。**Dynamic** 検査とは造影剤を投与し、同一断面における腫瘤塊など関心部位の時間濃度曲線を解析する検査のことで CT および MRI 検査でしばしば実施される技法である。**Dynamic** 検査を行うことで特にその腫瘤塊の支配血管を特定できるため、主に肝細胞癌の診断やその他として腫瘤塊における腫瘍性疾患と非腫瘍性疾患の鑑別診断に用いられている [Morana et al., 2011]。獣医領域においてはすでに述べたが Clifford らが 2004 年に、そして Yonetomi らが 2012 年に **Dynamic MRI** 検査を肝臓疾患に対して実施している。しかし、Clifford らは撮像条件がヒトのパルスシーケンスを用いており、ヒトと犬とでは種々の生体条件が異なること、また Yonetomi らは 0.2 T の低磁場 MRI 装置を用いて研究していることなどから今後の獣医臨床への応用を考えると高磁場 MRI 装置を用いての犬に最適な撮像条件の設定が必要と考えた [Clifford et al., 2004; Yonetomi et al., 2012]。続く第 5 章では高分化型肝細胞癌と組織診断された 12 歳の犬に対して、第 4 章で検討を行った犬に最適な撮像条件を基にして **Dynamic MRI** 検査を行い、造影剤の増強像を経時的に画像で描出し、得られた画像を同時に実施した **Dynamic CT** 画像と比較検討した。第 6 章では獣医療における腹部の腫瘍診断に対する MRI 検査のさらなる応用として腹部臓器における拡散強調画像検査 (**diffusion-weighted image: DWI**) の有用性について検討した。**DWI** とは水の拡散性の違いを画像化する方法である。一般に、細胞内は拡散制限があり拡散速度が小さいのに対し、細胞外は比較的粗な組織でできているため拡散速度は大きい。しかし、腫瘍などにより、細胞浮腫が起こると細胞外液腔が狭くなり、拡散速度が小さくなることで正常組織との間にコントラストが生じるため画像描出することができる。人医療では実験的には 1990 年代後半に腹部領域における **DWI** の有用性が報告され、その後種々の検討を重ねて 1999 年に臨床応用が可能となった。腹部領域において

は主に組織内の細胞密度が高いため、拡散できる空間が狭く、拡散運動が低下する悪性腫瘍やリンパ節の評価に用いられ、腫瘍病変の検出、良性と悪性の鑑別、さらに腫瘍病変の進行度の診断、病気の予後評価など幅広く行われている[Malayeri et al., 2011; Yu et al., 2011]。一方、獣医療では中枢神経系の疾患に用いられているだけで腹部領域における検討は、腫瘍疾患のみならずその他の腹部疾患においても行われていない。従って、腹部の腫瘍性疾患に対する DWI の有用性の基礎的検討として健常犬を用いて腹部領域における DWI 検査を行い、獣医療において応用可能であるかについて検討した。そして第 7 章では獣医療の腹部腫瘍疾患に対する MRI 検査の有用性について第 2 章から第 6 章で得られた知見をもとに総括した。

第 2 章

犬の腹部腫瘍に対する MRI 検査の有用性

2.1 緒言

腹腔内は周囲に骨構造がほとんど無く、消化管内のガスを除いて大部分が軟部組織構造物で満たされていることを考えれば、CT 検査よりも軟部組織のコントラスト分解能が高い MRI 検査の方がより詳細な診断情報が得られることが予想される。第 1 章でも述べたように、2000 年代初めには獣医臨床でも MRI 装置が導入されるようになったが、撮像には不動化が必要なことから動物に対する MRI 検査は CT 検査と同様に全身麻酔が必要である。そのため、疾患に罹患した動物に対する全身麻酔のリスク等を考慮すると、長時間の撮像時間は現実的に難しい。従って、撮像時間がかかる低磁場 MRI 装置では、撮像部位も体動の少ない脳、脊髄などの中枢神経系[Bush et al., 2003; Kippenes et al., 1999; Morozumi et al., 1997]や関節[Gutierrez-Quintana et al., 2012; Pujol et al., 2011; Wucherer et al., 2012]が大部分である。一方、腹部などに対して低磁場 MRI 装置を用いた場合、呼吸のモーション・アーティファクトの影響を低減させるために呼吸同期法という技法が必要であり、そのためには長時間の麻酔時間が必要となることから同部位における低磁場 MRI 装置を用いた腹部 MRI 検査は現在のところほとんど行われていない。人医療において麻酔は不要だが、小児のみならず成人であっても閉所恐怖症の患者や撮像中の音に対する精神的な問題から撮像時間の短縮が望まれている[Calabrese et al., 2009]。加えて画質の点などから腹部 MRI 検査においては、低磁場 MRI 装置ではなく、高磁場 MRI 装置が主流となっている。獣医臨床における高磁場 MRI 装置を用いた腹部 MRI 検査の報告は、著者の知る限り、ごくわずかしかない[Clifford et al., 2004; Llabres-Diaz et al., 2003]。近年、我が国の獣医臨床の現場においても高磁場 MRI 装置が導入されつつあるが、低磁場 MRI 装置と同様に中枢神経系に対する MRI 検査が主に行われている。その理由と

しては、現在の獣医臨床において用いられている CT 装置は MDCT 装置が主流になりつつあるからである。この MDCT 装置の導入によって時間分解能が向上し、薄いスライス厚で多時相の撮像を短時間で繰り返すことが可能になった。その結果、空間分解能も向上された。さらに画像解析ソフトによって CT 検査で撮像された基の画像である横断像を再合成させることで任意の断面像が得られようになり、診断精度が飛躍的に向上した。以上の理由から獣医臨床の現場では、腹部疾患においては CT 検査よりも軟部組織のコントラスト分解能が優れている MRI 検査を行わなくても CT 検査で十分診断可能であるとの認識が浸透されてきた。しかしながら、獣医療においても高磁場 MRI 装置が導入され、高速撮像が可能になり、肝臓、脾臓および副腎などの腹部臓器が極めて鮮明に描出されることも少ないながらも報告されている [Clifford et al., 2004; Llabres-Diaz et al., 2003]。そこで、今回は高磁場 MRI 装置を用いて腹腔内に腫瘍性疾患をもつ犬に対し、全身麻酔下で MRI 検査を実施し、同一症例で実施した CT 検査で得られた画像と撮像時間や軟部組織のコントラスト分解能などの点を中心に比較し、獣医臨床への有用性について検討した。

2.2 材料および方法

供試動物として繰り返しの嘔吐と食欲廃絶を主訴とし、一般身体検査と血液検査で特異所見を示さなかったが、エックス線検査 (REGIUS MODEL 190、KONICA MINOLTA 社製) および超音波検査 (Logic 400 MD、GE 横河メディカル社製) から腹部中央部に軟部組織腫瘍塊を認めた雑種犬 1 頭を用いた。症例は雌、8 歳齢、体重 12kg であった。CT 検査および MRI 検査を実施するにあたり、導入麻酔として注射麻酔薬である 1%プロポフォール注 (マイラン製薬株式会社製) を 8 mg/kg で静脈内にゆっくりと投与後、直ちに気管内挿管を行い、維持麻酔として吸入麻酔薬であるイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社製) を用いて全身麻酔下におき、人工呼吸器による調節呼吸管理下においた。なお、CT 検査および MRI 検査とも撮像中は動物を腹臥位に保定し、さらに息止め装置を用いて必要に応じて人工呼吸器を一定時間停止しつつ、実施した。なお、検査中は心電図や心拍数などの生体の状態をモニターし、正常波形あるいは正常範囲であることを確認し

ながら行った。

CT 検査は Dual detector CT (Hispeed Nxi, GE 横河メディカル社製)で検出器が 2 列の CT を使用し、撮像方法は 2 mm スライス、120 kvp、150 mA、ヘリカルピッチ 3.0 で腹部の単純撮像を行った後、非選択的血管造影剤を用いて同部位における造影 CT 検査を実施した。造影剤はイオパミドール 300 (非イオン性血管造影剤、ヨード量 300 mg/ml、日本シェーリング社製) で橈側皮静脈から 2 ml/kg を 1.5 ml/sec の速度で注入した。撮像は造影剤注入開始から 120 秒後の時点で開始した。そして得られた造影画像をワークステーションで解析することにより 3D-CTA (3 dimation-CT angiography)画像を作成した。なお、単純 CT および造影 CT 検査の撮像時間は、ともに 1 スライス 0.8 秒で 110 スライスであったため、それぞれ 88 秒であった。

MRI 検査は 1.5 T 超伝導磁石型 MRI 装置 (VISART™、東芝メディカル社製) を使用し、撮像コイルはヒトの「膝用」コイルを用いた。撮像画像は T1 強調画像、T2 強調画像、造影 T1 強調画像とした。MRI 検査の撮像においては CT 検査と同様に呼吸を一定時間停止して行うため、各撮像方法の条件設定に関しては、動物の血圧や心拍数など循環状態を考慮して一つの撮像方法あたりの撮像時間が 60 秒以内となるようにして作成した。撮像法として T1 強調画像および造影 T1 造影画像にはグラディエントエコー (GE) 法を用いた。T1 強調画像の条件は repetition time (TR) : 141 ms、echo time (TE) : 4.0 ms、撮像範囲 Field of view (FOV) : 20 × 25cm、マトリクス (MTX) : 160 × 256、スライス厚 (ST) : 6 mm、フリップ角 (FA) : 90° とし、この条件では 46 秒で、スライス数 12 枚を撮像可能である。T2 強調画像はファーストスピンエコー (FSE) 法を用い、各条件を、TR : 3600 ms、TE : 120 ms、FOV : 20 × 25cm、MTX : 160 × 256、ST : 6 mm、FA : 90° とした。この条件では 54 秒でスライス数 8 枚を撮像可能である。造影 T1 強調画像は T1 強調画像と同じ撮像条件および同じ部位において MRI 用造影剤であるガドリニウム-DTPA-BMA (オムニスキャン®、テバ製薬株式会社製) を用いて橈側皮静脈から 0.2 ml/kg を注入し行った。ボーラスで投与し、投与終了直後から撮像を開始した。なお、CT および MRI 検査ともに各撮像毎に人工呼吸器を一時的に停止し、一つの撮像が終了する

と同時に人工呼吸器を再開させて行った。また MRI 検査で得られた画像の信号強度については腰背部の筋肉と比較することとした。なお、得られた画像の評価については、CT および MR 画像をよく見慣れている画像診断医 2 名で行った。

2.3 結果

CT 検査では単純の CT 横断面像において第 13 胸椎から第 3 腰椎部の腹腔内正中にかけて 7×5 cm 大の不整形な構造物が認められた。その構造物の CT 値を求めたところ、40～50 HU のほぼ均一な値であった。ここで CT 値とは、水および空気のエックス線吸収値をそれぞれ、0、-1000 HU としたときの相対的なエックス線吸収値を表した客観的な数値である。CT 値からこの構造物は充実した軟部組織で構成されていることが強く示唆された (Fig 1-A)。続いて行った造影 CT 検査ではその構造物がほぼ均一に造影され、CT 値は 70 ～90 HU と造影剤投与前の単純 CT 画像よりも高値を示した (Fig 1-B)。この造影 CT 検査からこの充実した軟部組織構造物が正常な血管から栄養を供給され、かつ全体が血管分布に富んでいる構造物であることが強く示唆された。造影剤を投与して得られた横断面像を重ね合わせて作成した 3D 合成画像 (3D-CTA 画像) によって構造物は 7 × 5 × 5 cm の不整形の巨大な腫瘤塊として描出され、さらに腫瘤塊内部に支配血管と思われる 1 本の太い血管が認められた (Fig 2-A、B、C)。以上から CT 検査では血流が豊富な一つの巨大な腫瘤性病変であると診断した。次に実施した MRI 検査では CT 検査上でみられた均質な巨大な腫瘤塊は、T1 強調横断面像で腫瘤内部が全体的には等信号だが一部低信号や高信号、T2 強調横断面像で全体的には高信号だが、一部等信号および低信号の場所が混在し内部構造が均一でないことが判明した (Fig 3-A、B)。さらに、造影 T1 強調画像では内部構造がより明瞭化され、画像の形状から消化管と思われる管腔構造とそれとは異なるやや低信号が混在した構造物として描出された (Fig 3-C)。以上の T1 強調横断面像、T2 強調横断面像および造影 T1 強調横断面像の 3 つの画像から、この構造物は一つの巨大な腫瘤塊ではなく、腫瘤塊とそれに癒着した消化管である可能性が示唆された。また MRI 検査において消化管の管腔構造の壁の厚さおよび信号強度から消化管

の一部に浮腫や炎症が生じていることも合わせて示唆された。その後の開腹手術から腸間膜リンパ節が腫大し、そのリンパ節と回腸と盲腸が折れ曲がるように癒着を起し、浮腫や充出血を伴う炎症所見も観察されるなど MRI 検査で示唆された腫瘤塊とそれに癒着した消化管であることが確認され、造影 T1 強調横断面像の所見とほぼ一致していた (Fig 4-D、E)。腫瘤部については一部組織を採材し、その後の病理組織検査でリンパ腫と診断された。

2.4 考察

現在、獣医療において腹部臓器の詳細な画像検査法としては超音波検査と CT 検査が一般的である [Fukushima et al., 2012; Nakamura et al., 2010]。超音波検査は、空間分解能が優れているため、腹腔内の評価や腹部臓器の内部構造さらには消化管の運動性などの評価に適している。加えて無麻酔で比較的簡単に検査が行うことが可能であり、特殊な設備等が不要であるため導入しやすく、病態を診断する上での画像診断情報が多いことから必要不可欠なモダリティとなっている。しかし、一度に観察できる撮像範囲が狭く、また診断については操作する技術者の技量に依存するなどの問題もある。

一方、CT 検査は MDCT 装置が主流になりつつあり、この MDCT 装置は従来のシングルスライス CT 検査より時間分解能が向上し、それにより薄いスライスで多時相の撮像を繰り返すことが可能になった。さらにもう一つ大きな特徴は体軸方向の空間分解能が飛躍的に向上した。これらの点から撮像時に全身麻酔が不可欠ではあるが、一度に観察できる撮像範囲も広く、また撮像時間も短く、さらに診断についても操作する技術者の技量にはあまり依存しないなどの特徴も有することから CT 検査の有用性が高く評価されている。加えて従来の低磁場 MRI 装置と比較して時間分解能や空間分解能が優ることから腹部疾患の画像検査には CT 検査が大きく MRI 検査を引き離したかに見えた。しかし、MRI 検査も FSE 法などの高速撮像法の開発により短時間の呼吸停止下での撮像が可能になり時間分解能が従来の撮像方法と比較して改善された。また空間分解能も改善されたため、現在では MDCT 検査とともに高速撮像法を用いた MRI 検査が行われるようになっている。

MRI の撮像法には多くの方法があるが、大別すると、SE 法と GE 法の二つに分けることができる。SE 法とは、 90° パルスおよび 180° パルスを組み合わせて印加するパルス系列である。すなわち均一静磁場中の核スピンの対して、 90° パルスを印加し、巨視的磁化ベクトルを x-y 平面上に倒した後、緩和の途中でさらに 180° パルスを印加してエコー信号を得る方法である。短い TR と TE で T1 強調画像を、長い TR と TE で T2 強調画像を得ることができる。GE 法とは高速撮像を目的に開発されたパルス系列である。MRI 撮像に要する時間は TR と繰り返し回数の積に比例するため、撮像時間の短縮からは TR を短くする必要がある。しかし SE 法のパルス系列では 180° パルスを必ず利用するため、TR を短縮することに限界がある。GE 法は 180° パルスを用いて原子核スピンの位相を反転する代わりに、磁場勾配（傾斜磁場）を反転することでスピンの位相を制御し T2* 緩和に基づくエコー信号を得る方法で、TR と TE の短縮が可能な撮像方法である。FSE 法は従来用いられていた SE 法を高速にした方法で、 90° 励起パルスの後、 180° 収束パルスを複数個印加し、1 回の励起パルスで複数個のエコー信号を得る撮像方法で、SE 法と比較すると撮像時間は 1 回の励起パルスで得られるエコー信号の個数分の 1 に短縮される [Pooley et al., 2005]。今回の MRI 検査は、撮像時間を短くする必要があるため、T1 強調画像と造影 T1 強調画像に対しては GE 法を、そして T2 強調画像に対しては、FSE 法を用いた。また、MRI 検査で良好な画像を得るためには、信号の送受信が良好であることも重要である。そのため、撮像部位に近いサイズのヒトの「膝用」送受信コイルを今回の検査に使用した。

CT 検査および MRI 検査を行う上で大きな問題は、呼吸運動などのモーション・アーティファクトである。どちらの画像構成においても機器の進歩に伴い、時間分解能や空間分解能が飛躍的に改善したが、撮像中に呼吸運動によってマトリックス内の構成成分の変化や位置のずれが起こると鮮明な画像描出は困難である。従って、両画像検査とも撮像中は呼吸運動などの体動が無いことが重要である。呼吸停止下での撮像方法として呼吸同期法と息止め撮像法がある。呼吸同期法とは呼吸運動中の一定時間内に呼吸が止まっているごとに撮像を行い、そのデータを積算することで画像を得る方法で、一回の撮像中に数十秒

程度の時間、呼吸を止めておくことが極めて困難なヒトや低磁場 MRI 装置等で一回の撮像時間では目的とする画像が得られない場合に用いられている撮像方法である。この方法の欠点は鮮明な画像を得るために呼吸運動中に呼吸が止まる時にしか、信号の送受信ができないために、総撮像時間が長くなることに加えて獣医療においては全身麻酔下で行うため、麻酔時間の延長などに伴う循環器系への影響がある。一方、息止め撮像法は一回の息止めの間に目的とする画像を得る撮像方法である。息止め撮像法は短時間で鮮明な画像を得なければならないため、高磁場 MRI 装置が必要となる。しかし、息止め撮像法であっても数十秒間の息止めが必要なため、しばしばヒトでは困難なことがある。一方、獣医療における MRI 検査では被検動物を全身麻酔下かつ調節呼吸下の状態に維持して行うため、無麻酔下で検査を行うヒト患者よりも長時間呼吸を管理し、呼吸運動を止めることができる。今回の検査でも最大 54 秒間、呼吸を止めて検査を実施し、診断可能な画像を得ることができた。また全身麻酔下であることから消化管の蠕動運動もある程度抑制され、それらによって短時間で鮮明な画像を得ることが可能となり、消化管領域への MRI 検査の応用が期待される。ただし、呼吸を数十秒にわたって止めることによる低酸素血症の可能性や動物に対するストレスには十分注意する必要がある。今回の検討では、息止め撮像を行う前に 100%酸素によって十分酸素化した後に撮像を実施したので数十秒間呼吸を止めることによる低酸素血症は見られなかった。また検査中の動物に対するストレスの指標には心拍数などを観察し、急激に心拍数が上昇することが無いことを確認しながら検査を実施した。

今回我々は 1.5 T の磁場強度を有する高磁場 MRI 装置を用いて消化管と癒着した腸間膜に発生したリンパ腫の犬に対して腹部 MRI 検査を行い、その画像と MDCT 装置で得た同犬の画像と比較検討した。その結果、CT 検査では造影 CT 検査法や 3D-CTA 法を用いても、一つの巨大な腫瘤塊であると診断した病変が MRI 検査では T1 強調画像との比較によって造影 T1 強調画像で腫瘤とそれに癒着する消化管であると診断した。また T2 強調画像と併せて評価することで消化管の一部の浮腫や炎症所見も示唆され、その後の試験開腹で病変部は MRI 検査で診断した所見とほぼ同一であることが確認されるなど、CT 検査と比

較して MRI 検査の有用性が極めて高いことが示された。ただし、CT 検査による腫瘍診断では、通常、単純撮像と造影剤投与後の撮像と 2 回の撮像で十分であるが、MRI 検査では最低でも T1 強調撮像法と造影剤を投与した T1 強調撮像法と T2 強調撮像法など 3 回の撮像が必要である。撮像手順としては最初に T1 強調画像を撮像する。T1 強調画像では高信号として描出されるものは、脂肪、亜急性期の出血、銅や鉄の沈着物、メラニン等であり、逆に低信号である黒く描出されるものは水、流れの速い血液等である。T1 強調画像は主に解剖学的、組織学的位置の把握と腫瘍の存在診断や形態学的な異常の診断に用いる。次に T2 強調画像を撮像するが、同強調画像で高信号として描出されるものは水、脂肪等であり、低信号で黒く描出されるものは慢性期の出血、石灰化、メラニン等である。生体内における炎症や腫瘍は浮腫を伴っているため、水分として白く描出される。その他出血、石灰化も併せ臓器や腫瘍などの内部構造の確認や炎症の有無に用いる。そしてガドリニウム製剤を使用して造影 T1 強調画像の撮像を行う。ガドリニウムは T1 短縮作用があり、造影剤投与後のコントラストは T1 強調画像で明瞭になるので造影撮像は T1 強調撮像法で行われている。造影前の T1 強調画像と比較して造影 T1 強調画像において高信号に描出される場合は、その組織内に支配血管の存在が示唆され、腫瘍などの診断に用いる。

CT 検査とエックス線検査はともに隣接する組織のエックス線吸収値の差を元に画像を作成する画像検査である。しかしながら、エックス線検査では隣接する組織の X 線吸収差が最低でも 2~4%程度必要であるが、CT 検査では約 0.3%程度の差があれば、異なる濃度として描出が可能である。従って CT 検査は、エックス線検査と比較して軟部組織のコントラスト分解能が極めて高い[織間., 2011]。また CT 値を用いることで客観的な評価が可能であることから、今回のような軟部組織腫瘍に対する内部構造の評価は CT 検査によってかなり鑑別可能であるにも関わらず、今回の検査では一つの巨大な腫瘍塊と描出された。この原因としては軟部組織に対するコントラスト分解能であろうと考える。すなわち、今回の腫瘍病変の軟部組織濃度とそれに癒着した消化管の軟部組織濃度がかなり近いものであったためと考える。CT はエックス線吸収値の違いのみによってコントラストが決まるのに対し、MRI はプロトン密度、T1、T2 など、多くの因子がコントラストに影響するの

で、後者の方がコントラスト分解能が高く情報量が多い。通常であれば CT 検査においても消化管構造と腫瘍構造との鑑別はほとんどの場合において可能である。しかし、今回のケースでは浮腫および炎症所見を示す消化管構造と癒着した腫瘍構造であり、これら隣接する組織との間にエックス線吸収値に CT で鑑別できるほどの差がなかったため CT 画像上において明瞭なコントラストがつかず、一つの巨大な構造物に見えたと考えられる。MRI ではコントラスト分解能が高く、T1 および T2 強調画像でも、CT に比べ内部構造が不均一であることが確認でき、造影 T1 強調画像ではさらに明瞭に腫瘍と巻き込まれた腸管からなる構造物であることが推察できた。

今回実施した腸間膜に発生したリンパ腫に対する MRI 検査は短時間でかつ診断に有用な鮮明な画像を得ることが可能であった。さらに CT 画像と比較して周囲臓器との関係、浸潤などの評価の点からも客観的で適切な診断が可能であった。以上の結果から獣医臨床においても腸間膜に発生したリンパ腫の画像診断としての MRI 検査の有用性は高いと考える。

2.5 小括

獣医臨床における腹部腫瘍疾患に対する MRI 検査の有用性を評価することを目的として、エックス線検査および超音波検査において腹部に腫瘍が認められた犬に対して息止め撮像法による MRI 検査を実施し、得られた画像を同時に撮像した CT 検査と比較検討した。その結果、CT 検査では、単純 CT 画像、造影 CT 画像およびこれらの画像を基に作成した 3D 合成画像などから血流が豊富な巨大な一つの腫瘍塊として描出されたが、MRI 検査では T1 強調撮像、T2 強調撮像および造影 T1 強調撮像で得られた画像から腫瘍塊とそれに癒着した消化管の集合体であることが示唆された。さらに消化管の管腔構造の壁の厚さおよび信号強度から消化管の一部に浮腫や炎症が生じていることも合わせて示唆された。その後、実施した開腹手術においては CT 検査で描出された巨大な一つの腫瘍塊は、腸間膜リンパ節が腫大し、その腫大したリンパ節と回腸および盲腸が折れ曲がるように癒着を起こしていた。また消化管壁には浮腫や充出血を伴う炎症が観察され、MRI 検査で得られた

所見とほぼ同様であった。また腫大したリンパ節を一部採材したところ、リンパ腫であると組織診断された。以上の結果から、息止め撮像法による腹部 MRI 検査で得られた画像は、CT 検査で得られた画像と比較して開腹後に確認した周囲臓器との関係、浸潤などをより正確に画像化できており、獣医臨床においても腹部腫瘍性疾患の画像診断として有用性が高いことが示唆された。

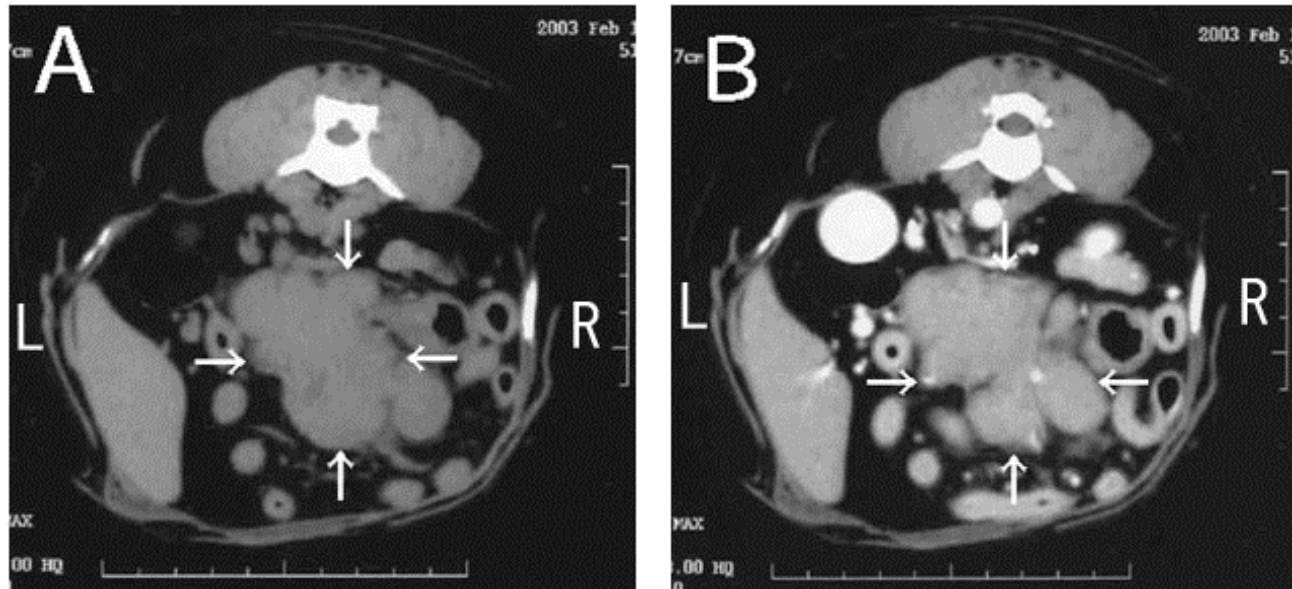


Fig 1-A. 単純 CT 画像

単純の CT 横断面像で第 13 胸椎から第 3 腰椎部の腹腔内正中に 7×5cm 大の不整形で CT 値が 40~50 HU のほぼ均一な構造物が描出された(矢印)。

Fig 1-B. 造影 CT 画像

造影剤投与後 120 秒後の造影 CT 横断面像では造影剤をほぼ均一に取り込み、その CT 値は 70~90 HU に上昇した(矢印)。

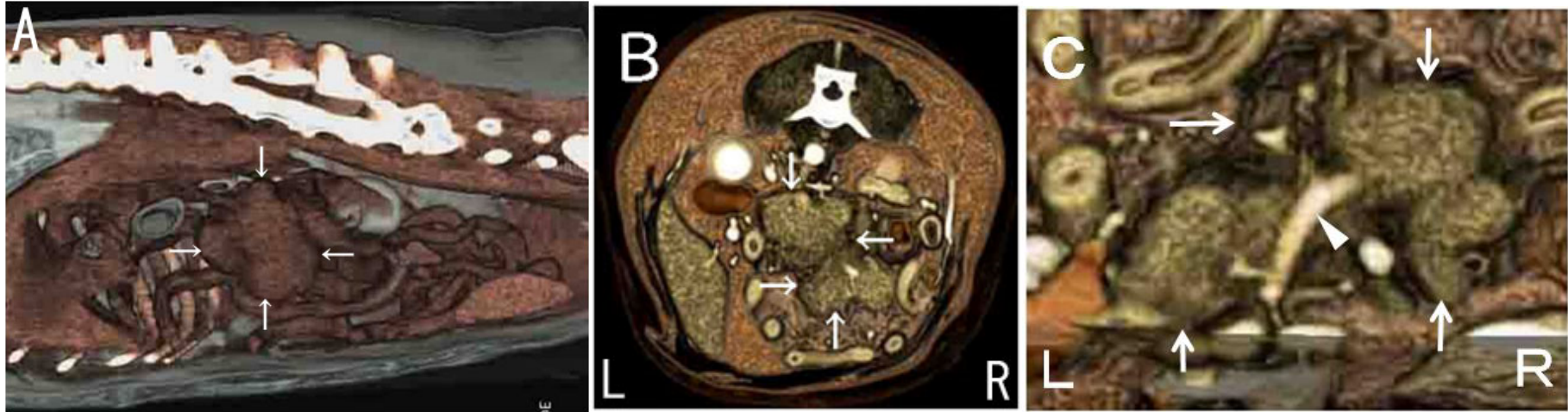


Fig 2-A、B. 3D-CT 画像：腹部矢状断面像 A、横断面像 B

3D-CTA 画像では不整形の巨大な腫瘍塊として描出された(矢印)。

Fig 2-C. 腫瘍塊内部を拡大した 3D-CTA 画像

腫瘍塊(矢印)の内部に向かって 1 本の太い血管が入り込んでいる像として見られた(矢頭)。

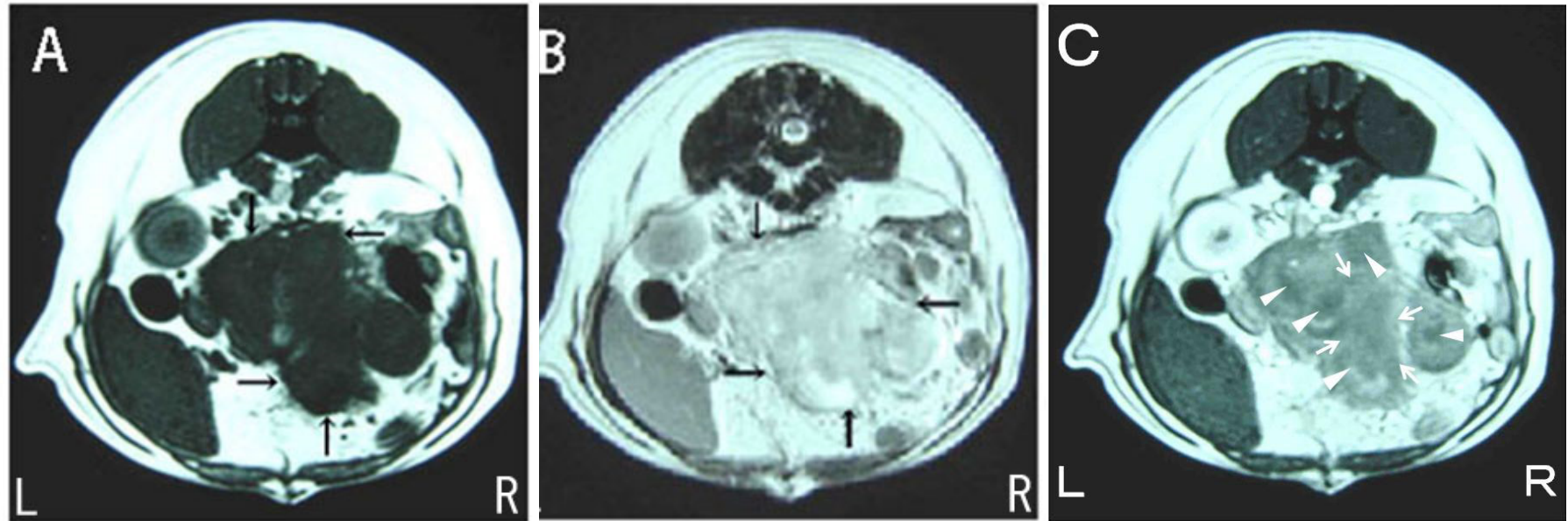


Fig 3. 腫瘍塊のMR像

A : T1 強調横断面像及び B : T2 強調横断面像では CT で1つの塊と見えた腫瘍 (矢印) は部位により信号強度に差が認められ複数の構造物の集合からなることが推察できる。さらに C : 造影 T1 強調横断面像では腫瘍性病変の内部に管腔構造が描出された。これらの所見から、腫瘍塊(矢印)とそれに癒着した消化管(矢頭)であり、また消化管の管腔構造の壁の厚さおよび信号強度から消化管の一部に浮腫や炎症が生じていることも合わせて示唆された。その後の開腹手術所見は、MRI 所見とほぼ一致していた。腫瘍部については一部組織を採材し、その後の病理組織検査でリンパ腫と診断された。

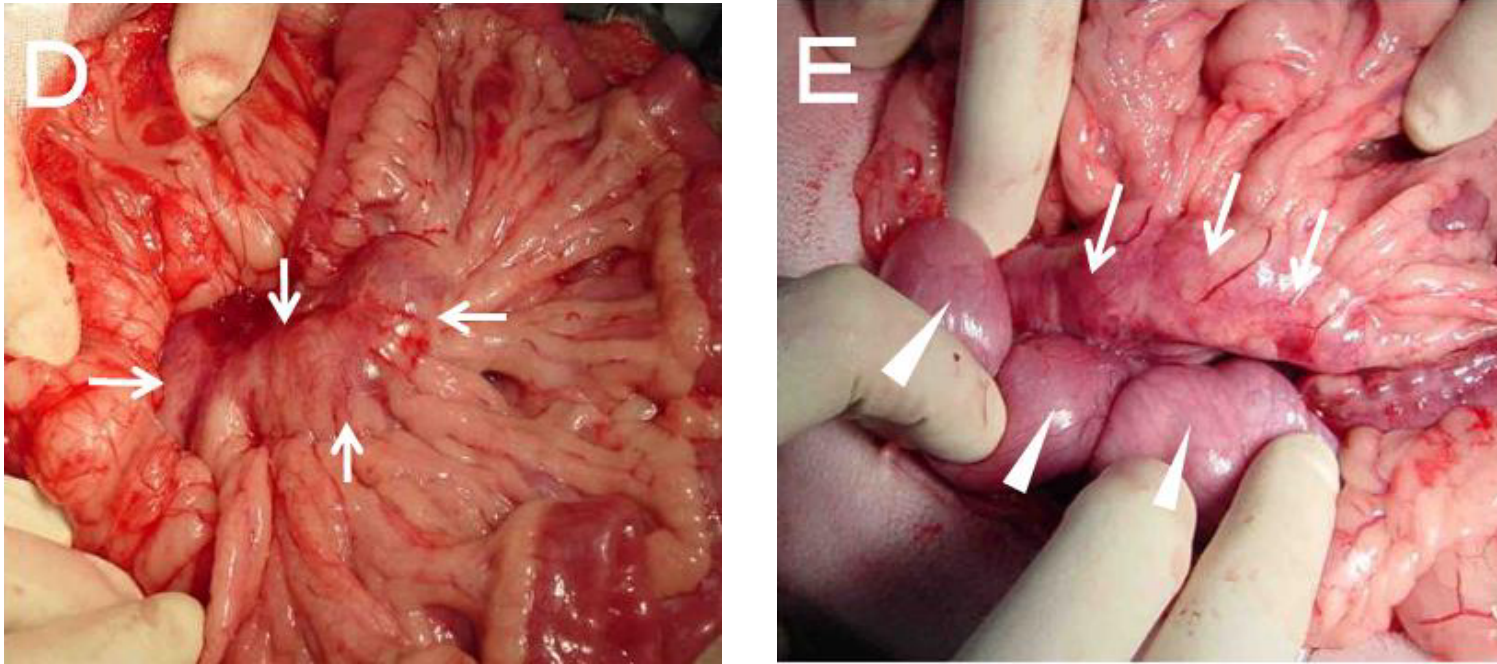


Fig 4-D、E.開腹手術所見

開腹手術により腸間膜リンパ節の腫大が認められた（矢印）。腸間膜リンパ節の腫大は周囲の腸管と癒着していた（矢頭）。

第 3 章

out-of-phase T1 強調撮像法を用いた犬の腹部 MRI 検査の有用性に関する研究

3.1 緒言

第 2 章では腸間膜に発生したリンパ腫に罹患した犬に対して CT 検査と MRI 検査を実施し、得られた画像を比較したところ、CT 検査では一つの巨大な腫瘤塊と診断したが、MRI 検査では、造影 T1 強調画像によって腫瘤塊とそれに癒着した消化管であり、また T2 強調画像によって消化管が浮腫や炎症を起こしている可能性が示唆され、開腹手術によって MRI 検査で得られた所見とほぼ同一であることを確認した。これらの結果から、獣医臨床においても腹部 MRI 検査が CT 検査よりも正確に画像化できることを示すことができた。獣医療における腹部腫瘍性疾患に対する MRI 検査の有用性について次に検討すべき課題は、腫瘍病変が、隣接する正常組織に対して単に接しているだけなのか、癒着しているのかを MRI 検査で鑑別できるかという点である。何故なら、腫瘍が隣接する正常組織と癒着している場合、外科的に摘出するのであれば癒着している正常組織も含めて切除が必要となり、その正常組織の切除が動物にとってどのような侵襲を及ぼす可能性があるかを検討しなければならないからである。また癒着の有無は予後にも大きく影響する可能性がある。すなわち、単に隣接組織と接しているだけであれば、腫瘍は被膜内にのみ存在することになるが、癒着しているのであれば腫瘍細胞が被膜を超えていることを意味する。例をあげると犬の甲状腺腫瘍に対する外科的切除後の中央生存期間は、腫瘍病変が可動性の場合、すなわち腫瘍細胞が被膜内に限局している場合では約 3 年だが、浸潤がみられる場合、すなわち腫瘍細胞が被膜外に浸潤している場合では 6~12 ヶ月と報告されている [Carver et al., 1995; Klein et al., 1995]。腫瘍が隣接組織と接しているだけなのか、癒着しているかの鑑別は腫瘍に罹患した犬の予後に大きく影響を及ぼすとともに治療方法につ

いても外科的摘出単独で良いのかあるいは手術後に放射線治療や化学療法などの補助的治療が必要なのか、さらには外科的摘出が不適応となり、放射線治療や化学療法など他の治療法にすべきかなどについて検討しなければならない。このように隣接組織との癒着の有無についての情報が試験開腹などの外科的侵襲を加えることなく、画像検査で判断できることは腫瘍に罹患した動物にとってもまた飼い主にとっても多大なメリットがある。超音波検査は、画像が組織の音響インピーダンスによって構成されることや空間分解能が高いため、腫瘍に隣接する組織との関係を判断する上でその有用性は高い。しかしながら、隣接する組織が消化管など空気や食渣中にカルシウム成分などを含む構造物である場合、その有用性は低くなる。何故なら、超音波は石灰化物ではほとんど反射し、また空気中は音波が伝わりにくいからである。それに対して MRI 検査は上記の状態の消化管であっても描出が可能である。癒着の有無を鑑別するポイントは隣接する正常組織表面に存在する水と脂肪である。すなわち、正常器官の表面には被膜があり、被膜と器官の間にはわずかではあるが、液体が存在している。そして被膜の外側にはわずかではあるが、脂肪がある。従って腫瘍塊と正常な器官の境界部に液体と脂肪を描出することができれば、両者は接しているだけとなるが、液体と脂肪が描出できなければ腫瘍の浸潤が強く疑われる。MRI 検査においてこれらの特徴を描出する方法としては、**out-of-phase T1 強調撮像法**がある。この撮像方法はプロトンの歳差運動（静磁場中の磁化ベクトルの運動が一定角速度で回転する運動）の回転数の差（周波数の差）を利用したものである。すなわち、同じ磁場強度の位置であっても水に比べて脂肪のプロトンの歳差運動の回転は約 **3.5 ppm** 異なっている。結果として水に比べて脂肪のプロトンの共振周波数は **1.5 T** の磁場強度においては、約 **224 Hz** の周波数のずれが、また **3.0 T** の磁場強度では、約 **447 Hz** の周波数のずれが生じている。このように化学構造の違いにより、共振周波数のずれが生じることをケミカルシフトと言う。この周波数のずれのため、GE 法では MR 信号を収集するタイミングによって水と脂肪の位相が揃ったりずれたりする。**1.5T** では水の周波数は脂肪よりも **224 Hz** ($64 \text{ MHz} \times 3.5 \text{ ppm}$) 大きいので **64,000,224 Hz** となる。1 Hz は 1 秒間で 1 回転することなので水と脂肪が揃っている状態（同位相）からスタートすると 1 秒間に脂肪は **64,000,000**

回転、水は 64,000,224 回転することになり、スタートしてから 1 秒間の間に 224 回追いつかれる瞬間が同位相である。1 秒間に 224 回、等間隔で同位相になる瞬間は 0.0045 秒後(約 1 秒/224)に訪れ、その次に同位相になる瞬間は 0.0045 秒経過した 0.009 秒(9 ms)、またその次は 0.0135 秒(13.5 ms) となっていく。そこで逆位相になるタイミングは初回の同位相になる半分の時間に反対方向を向き、逆位相になるので $0.0045 \text{ 秒}/2=0.00225 \text{ 秒}$ (2.25 ms) になる。同位相になる瞬間と同じように、次の逆位相になる瞬間は 0.0045 秒経過した 0.00675 秒(6.75 ms)、その次は 0.01125 秒(11.25 ms) となっていく。同位相や逆位相になる瞬間のタイミングは、GE 法で RF パルスをかけた直後は同じ位置からスタートしているので、TE をそれぞれ合わせれば同位相や逆位相になる。224 Hz の周波数の差を 1 周期の時間に換算すると、 $1000 \text{ ms}/224 \text{ Hz} \approx 4.5 \text{ ms}$ となる。従って TE を 4.5 ms や 9 ms 近くに設定すれば水と脂肪がちょうど 360 度ずれて位相が揃う(同位相)が、半分少ないあるいは多い時間の 2.25 ms あるいは 6.75 ms 近くに設定すれば水と脂肪は 180 度位相が反転した(逆位相)画像が得られる。この違いを利用して TE の設定を水と脂肪が反位相になるタイミングで撮像した画像を **out-of-phase** と呼ぶ。一方、水と脂肪が同位相になるときの TE で撮像した画像は、**in-phase** と呼ばれている(図 1)。従って、**out-of-phase** で撮像すると、同一ピクセル内に水と脂肪が混在した場合、両者の量の差が画像として描出されるため、信号は低下する。そして両者の量が同じであれば信号が打ち消しあって無信号像として描出される。逆に **in-phase** では、水と脂肪のそれぞれの量を足し合わせた信号強度が描出されるため、信号が上昇する(図 2-A、B)。

腫瘍組織に対して **in-phase** と **out-of-phase** の 2 種類の T1 強調撮像方法で撮像し、**in-phase** で撮像した画像と比較して **out-of-phase** で撮像した部位に信号強度の低下した部位が認められた場合、その部位には脂肪成分が含まれていることを意味する。人医療では、副腎腫瘍の良性腫瘍と悪性腫瘍の鑑別や、肝細胞癌の鑑別にしばしば実施されている。すなわち、副腎腺腫は脂肪成分が豊富な淡明細胞と実質成分の豊富な緻密細胞からなり、脂肪成分が存在すれば良性腫瘍の可能性が高くなると言われている[Ghanem et al., 2004]。また高分化型肝細胞癌では肝臓内に微量な脂肪が存在することが多く、正常な肝臓組織の

2 倍程度の脂肪密度となっているため、in-phase と out-of-phase の両者の撮像から微量な脂肪の存在を確認することで高分化型肝細胞癌と診断できるとしている [Balci et al., 2009; Martín et al., 1995; Mitchell et al., 1991]。その他、out-of-phase で撮像した腫瘍組織に隣接する正常器官において黒く縁取りされる無信号ラインが認められた場合は、正常器官の表面にある水と脂肪が同量存在している、すなわち腫瘍は単に正常器官と接しているだけということになる。一方、無信号ラインが消失している場合には、腫瘍細胞が正常器官の被膜を超えて浸潤していることが強く疑われる。腫瘍が隣接組織に浸潤しているか否かは、特に悪性腫瘍においては予後因子として重要であり、試験開腹をすることなく画像検査で診断できる意義は極めて大きい。そこで第 3 章では、始めに健常な犬を用いて out-of-phase の画像として最適な条件を設定することとした。人医療では、out-of-phase の画像を撮像するにあたり腹部息止め撮像で行うため、1 回の撮像条件を息止めが可能なおよその時間として 30 秒以内に設定しなければならないため、慣習的に TE を 2.25 ± 0.4 ms で設定している [Borra et al., 2009; Qayyum et al., 2005]。しかし、獣医療（小動物）の MRI 検査は常に全身麻酔下で行われるため、調節呼吸下におくことができ、第 2 章で実施したように撮像前の十分な酸素化により、30 秒の倍の 60 秒程度までの息止め撮像が可能となり、TE が 2.25 ms より長い 6.75 ± 0.4 ms 付近でも撮像が可能である。獣医療における MRI 検査の in-phase T1 強調撮像法と out-of-phase T1 強調撮像法で得られた画像の比較と、out-of-phase における TE の最適値についての撮像法や撮像条件について検討した論文は著者の知る限りまだない。そこで正常器官との癒着を想定し、黒い無信号な縁取りラインを out-of-phase で描出すべく、正常犬の前立腺と直腸間における out-of-phase の撮像時の TE の最適条件を検討した。さらにその撮像条件を基にして高い局所浸潤性であり、かつ高い転移率を示す前立腺癌に罹患した犬 3 頭に対して out-of-phase T1 強調撮像法を実施し、前立腺癌の隣接組織への浸潤の有無について、同時に実施した CT 画像と比較検討した。また、犬の 3 頭のうち、1 頭については、前立腺癌に対して放射線治療を実施し、放射線照射前後において前立腺癌と正常な器官との関係が MR 画像上、どのように変化するかについて臨床徴候などと合わせて評価した。

3.2 材料および方法

初めに撮像方法の条件設定には、供試動物として健常な 2 頭の犬を用いた。犬種の内訳はラブラドル・レトリバーとミニチュア・ダックスフンドが各 1 頭であった。年齢と体重については、ラブラドル・レトリバーが 10 歳、24.0 kg、ミニチュア ダックスフンドは 6 歳、5.2 kg であった。導入麻酔として注射麻酔薬である 1%プロポフォール注（マイラン製薬株式会社製）を 8 mg/kg で静脈内にゆっくりと投与後、直ちに気管内挿管を行い、維持麻酔として吸入麻酔薬であるイソフルラン（DS ファーマアニマルヘルス株式会社製）を用いて全身麻酔下におき、人工呼吸器による調節呼吸管理下においた。なお、撮像中は動物を腹臥位に保定し、さらに息止め装置を用いて必要に応じて人工呼吸器を一定時間停止しつつ、実施した。なお、検査中は心電図や心拍数などの生体の状態をモニターし、正常波形あるいは正常範囲であることを確認しながら行った。撮像断面は、横断面と矢状断面の 2 方向とした。撮像に用いた送受信コイルはラブラドル・レトリバーではヒトの「頭用」コイルを、ミニチュア・ダックスフンドではヒトの「膝用」コイルを用いた。撮像には GE 法を用い、条件は、TR を 180 ms に固定とした。TE については in-phase T1 強調画像では 4.0 ms、out-of-phase T1 強調画像では 2.7 ms と 6.9 ms で撮像を行った。その他、FA : 90°、FOV : 20~22cm × 20~22cm、ST : 4~5 mm、GAP : 0.5~1.0mm、MTX : 112×208、1 回の撮像時間は 30 秒から 45 秒で息止め撮像を行い、1 回の撮像枚数は 20~25 枚で行った。さらにガドリニウム-DTPA-BMA（以下、Gd-DTPA-BMA : オムニスキャン®、テバ製薬株式会社製）を使用して、容量は 0.2 ml/kg で橈側皮静脈からボラス投与を行い、全量投与後に撮像を開始した。実験を行った 2 頭から得られた TE 2.7 ms と TE 6.9 ms における out-of-phase T1 強調画像を比較し、動物における out-of-phase T1 強調画像を得るための最適 TE を検討した。

次に臨床例として前立腺癌と組織診断された犬 3 頭を用いた。3 頭の犬種の内訳は、柴犬が 2 頭、ビーグルが 1 頭であった。年齢および体重は、12 歳 1 ヶ月齢、10.16 kg (No1)、11 歳 5 ヶ月齢、9.25 kg (No2) および 11 歳 9 ヶ月齢、体重 17.9 kg (No3) であった（表

1)。No.1 および 2 については、定期的な健康診断で前立腺肥大が認められ、バイオプシー検査によって前立腺癌と組織診断された。No.3 については、血尿を伴う失禁の主訴があり、バイオプシー検査から前立腺癌と組織診断された。CT 検査と MRI 検査を行うにあたり、導入麻酔として注射麻酔薬である 1%プロポフォール注（マイラン製薬株式会社製）を 8mg/kg で静脈内にゆっくりと投与後、直ちに気管内挿管を行い、維持麻酔として吸入麻酔薬であるイソフルラン（DS ファーマアニマルヘルス株式会社製）を用いて全身麻酔下におき、人工呼吸器による調節呼吸管理下においた。なお、CT 検査および MRI 検査とも撮像中は動物を腹臥位に保定し、さらに息止め装置を用いて動物を必要に応じて呼吸を停止しながら実施した。CT 検査は MDCT 装置（Asteion super 4、東芝メディカル社製）の検出器が 4 列の CT を使用した。1 mm スライス、120 kvp、100 mA、ヘリカルピッチ 3.5 の撮像条件で全身のヘリカルスキャンで単純撮像を行った後、非選択的血管造影剤を用いて造影 CT 検査を実施した。造影剤はイオパミドール 300（非イオン性血管造影剤 ヨード量 300 mg/ml、日本シェーリング社製）で橈側皮静脈から 2 ml/kg を 1.5 ml/sec の速度で注入した。撮像は造影剤注入開始から 120 秒後の時点で開始した。そして得られた造影画像を画像解析ソフトであるワークステーションで解析することにより横断面を再合成し、矢状断面を作成した。続いて行った MRI 検査は超伝導型 1.5 T MRI 装置（VISART™、東芝メディカル社製）を用いて実施した。撮像断面は、単純および造影画像とも横断面と矢状断面を得た。そして造影 CT 画像の横断面および再合成によって作成した矢状断面と MR 画像の out-of-phase の造影 T1 強調画像の横断面と矢状断面を用いて、前立腺の内部構造と前立腺に隣接する器官である直腸への浸潤の有無を中心に比較検討した。また、No.3 においては前立腺癌に対して放射線治療を実施し、治療前後の臨床徴候や前立腺および隣接器官への癒着の有無について out-of-phase T1 強調画像で比較検討した。なお、得られた画像の評価については、画像診断医 2 名で行った。

3.3 結果

健常犬を用いた検討では、ラブラドル・レトリバーの単純 in-phase T1 強調画像横

断面を Fig.1-A、同矢状断面を Fig.1-B に、そして造影 in-phase T1 強調画像横断面を Fig.1-G、同矢状断面を Fig.1-H に示す。また TE を 6.9 ms に設定した out-of-phase T1 強調画像の単純横断面を Fig. 1-C、同矢状断面を Fig. 1-D、造影横断面を Fig. 1-I、同矢状断面を Fig. 1-J に示す。そして TE を 2.7 ms に設定した単純横断面を Fig. 1-E、同矢状断面を Fig. 1-F、造影横断面を Fig. 1-K、同矢状断面を Fig. 1-L に示した。ミニチュア・ダックスフンドについては単純 in-phase T1 強調画像横断面を Fig. 2-A、同矢状断面を Fig. 2-B に、そして造影 in-phase T1 強調画像横断面を Fig. 2-G、同矢状断面を Fig.2-H に示す。また TE を 6.9 ms に設定した out-of-phase T1 強調画像の単純横断面を Fig. 2-C、同矢状断面を Fig. 2-D、造影横断面を Fig. 2-I、同矢状断面を Fig. 2-J に示す。そして TE を 2.7 ms に設定した単純横断面を Fig. 2-E、同矢状断面を Fig. 2-F、造影横断面を Fig. 2-K、同矢状断面を Fig. 2-L に示した。TE を 2.7 ms および 6.9 ms に設定した out-of-phase T1 強調画像はどちらの TE であっても in-phase T1 強調画像と比較して横断面、矢状断面とも各組織の辺縁にある水と脂肪の逆位相の影響をうけて黒い無信号ラインは描出された。また前立腺などの内部構造についてもコントラストが非常に明瞭であった。これは造影剤投与後の画像においても顕著であり、造影剤の分布状況について in-phase よりも詳細な情報が得られることが示された。次に out-of-phase T1 強調画像において TE 時間を 2.7 ms と 6.9 ms に変化させた時の画像評価についてであるが、単純像では、水と脂肪の逆位相所見である黒い無信号ラインは TE が 6.9 ms の画像において明瞭に描出されたが、2.7 ms の画像では、ラブラドル・レトリバーおよびミニチュア・ダックスフンドにおいては、ともにそのラインが確認できるものの、内部構造については 2.7 ms の方が明瞭さという点で劣っており、加えて、全体的なコントラストも低く画像も粗雑であった。以上の結果から、犬における out-of-phase T1 強調画像の撮像条件は、TE が 2.7 ms よりも 6.9 ms 前後の方が全体および前立腺内部の画質の点および隣接組織との癒着の有無を評価する黒い無信号ラインの描出という点から考えると優れていた。健康犬での結果を受けて前立腺癌に罹患した 3 頭の犬に対する撮像条件は TR : 200 ms、TE : 6.9 ms で単純 T1 強調画像の逆位相撮像である out-of-phase で行った。撮像時間は

64 秒であった。続いて造影剤として Gd-DTPA-BMA を用いた造影 T1 強調画像の逆位相撮像を行った。

No.1 では、造影 CT 画像横断面において前立腺中央部に造影剤による増強部位が認められた (Fig 3-A)。矢状断面では膀胱三角部の前立腺の頭側部に造影剤による増強部位が認められた (Fig 3-B)。直腸への浸潤については、内腔および直腸壁への明らかな造影剤の浸潤所見はないが、直腸漿膜面の脂肪層が認められないため、直腸壁の浸潤の疑いありと診断した。一方、MRI 検査による out-of-phase の造影 T1 強調画像では横断面において中央部に顕著に造影剤による増強像が見られ、また矢状断面でも同様の所見が認められた (Fig.3-C,D)。直腸への浸潤については、脂肪と水の相殺を示す黒い無信号ラインが横断面および矢状断面ともに顕著に認められたことから、浸潤はないと診断した。また直腸以外の隣接組織においても同様に腫瘍の浸潤はないと診断した。No.2 では、造影 CT 画像横断面において直腸を左側に変位させた巨大な前立腺が認められ、その内部構造は周囲の筋肉と比較してほぼ同様の CT 値を示す部位と、その上部はやや低い CT 値を示す所見であった (Fig 4-A)。矢状断面では、直腸を背側に挙上させ、内部構造は周囲の筋肉と比較してほぼ同様の CT 値を示し、一様に見られた (Fig 4-B)。そして隣接組織である直腸との関係については、一部脂肪層ラインが消失し、癒着の可能性が考えられたが、明瞭には判断できなかった。MRI 検査の out-of-phase の造影 T1 強調画像では、横断面および矢状断面ともにリング状の高信号部位とその内部が等信号として見られ、その上部はやや低信号部位として猫出された。これらの所見から中心部において腫瘍細胞が、そして辺縁部においては膿瘍あるいは浮腫があるものと診断した (Fig 4-C、D)。また直腸との接触面については、脂肪と水の相殺を示す黒い縁取りラインは完全に消失し、かつ直腸壁に腫瘍浸潤を示唆する造影剤による高信号強度の所見が認められ、直腸との癒着の疑いありと診断した。No.3 では、MRI 検査の out-of-phase の単純 T1 強調画像では、横断面と矢状断面において低信号な内部構造が見られた。さらに続いて行った out-of-phase の造影 T1 強調画像では、前立腺の内部構造は大部分が造影剤を顕著に取り込む高信号および一部膿瘍を示唆する低信号像を示し、さらに矢状断面において膀胱三角部や直腸においても造影剤の取り込みが認

められた。特に直腸壁においては隣接組織との接触を示す黒い縁取りラインがほぼ消失し、腫瘍の直腸内への浸潤の疑いありと診断した (Fig 5-A、B)。No.3については、放射線治療を実施したが、照射スケジュールが終了した 8.5 ヶ月後における臨床徴候については、照射前に認められた血尿や失禁などは消失していた。そして同日実施した CT および MRI 検査では、前立腺のサイズは、照射前の 33.9×54×53.9 mm (高さ×幅×厚み) に対し、31.2×47.2×47.5 mm と明らかに縮小していた。CT 検査による造影 CT 画像矢状断面では前立腺の内部構造および隣接組織との関係性が不明瞭であったが、MRI 検査による out-of-phase の造影 T1 強調画像の矢状断面では前立腺の内部構造は照射前に認められていた不均一さが照射後においては軽減し、血管分布が疎になっていることが認められた。さらに直腸への浸潤所見については、黒い縁取りラインが消失しているため、癒着は照射前と比較して引き続き認められるものの、同部位の造影剤の取り込みが消失していることから腫瘍の浸潤はかなり軽減あるいは消失したものと診断した。なお膀胱三角部についても造影剤の取り込みが消失していることが明らかであった。一方、造影 CT 画像矢状断面では造影 T1 強調画像矢状断面と比較すると前立腺の内部構造および隣接組織との関係性の評価が (Fig 5-C、D、E)。

3.4 考察

本章では、まず獣医療における最適な out-of-phase T1 強調画像を得るための条件について検討した。先にも述べたが、out-of-phase T1 強調画像を行う目的は、観察したい部位に脂肪が含まれているかを評価することである。人医療では副腎腫瘍や肝細胞癌などにおいて腫瘍内に脂肪成分が多いほど良性あるいは高分化型であるため、in-phase T1 強調撮像と out-of-phase T1 強調撮像により得られた画像を用いてサブトラクション画像を作成し、脂肪の存在を捉えることで MRI 検査によって確定診断を下している。この手法を用いることで悪性腫瘍と隣接する正常組織への癒着の有無が評価できる。すなわち、out-of-phase T1 強調撮像を行い、同一ピクセル内に正常器官の表面に存在する水と脂肪が相殺される無信号ラインが認められなければ、腫瘍細胞が正常組織の被膜を超えて浸潤し

ていると診断できる。もし、浸潤があるならその正常組織の外科的摘出の必要性を考慮したり、あるいは腫瘍の挙動によっては手術対応が不適であったり、化学療法や放射線療法など他の治療を外科手術の補助治療として検討する必要があるなど、腫瘍に罹患した患者の治療方針を決める上で開腹前に画像診断で判断できるメリットは極めて大きい。従って、無信号ラインをどれだけ明瞭に描出できるかが重要である。今回の検討では、TE を 2.7 ms と 6.9 ms に設定した out-of-phase T1 強調画像を、同時に撮像した in-phase T1 強調画像とともに評価した。そしてその評価のポイントは、癒着の有無を評価するための黒い無信号ラインが、描出出来るか否か、そして描出できるならどちらがより明瞭に描出できるか、加えて全体および前立腺の内部構造のコントラストなどを中心とした。TE を 2.7 ms あるいは 6.9 ms どちらの設定においても in-phase T1 強調画像と比較すると単純、造影剤投与後ともに黒い無信号ラインは描出され、また筋肉や前立腺などの内部構造のコントラストも明瞭であった。次に out-of-phase としての評価についてだが、黒い無信号ラインは 6.9 ms でも 2.7 ms においても描出できた。しかし、単純の全体および前立腺の内部構造については 2.7 ms の方が 2 頭ともに画像が粗く、造影剤投与後の分布状況についても 6.9 ms で得られた画像と比較するとコントラスト分解能が低下していた。この原因としては打ち切りアーティファクトが考えられる。すなわち、TE を短くすると T2 の影響が小さくなり、結果として筋肉などの信号強度は高くなる。そのため、打ち切りアーティファクトが明瞭化してしまい、組織構造などの不鮮明化を招く。以上の結果から、out-of-phase T1 強調撮像を行う目的から犬においては TE を 6.9 ms にした方が全体や内部構造の評価なども併せて考慮すると最適な画像が得られることが示された。この結果を考えると TE を延長した方が信号を取得する時間が長くなるため、明瞭な画像が得られることが考えられ、6.9 ms よりも長い設定にした方がさらに明瞭な画像を得ることができると考えられる。しかしながら、TE をさらに 4.5 ms 長くすると撮像時間も長くなる。今回の撮像時間は TE を 2.7 ms で設定した条件では約 30 秒、6.9 ms では約 60 秒間にわたって呼吸を止めて撮像している。TE をもっと長くすると息止め時間がさらに延長し、動物に対する安全性が脅かされる可能性があるため、現実的ではない。従って、獣医療において 1.5 T の MRI 装置を用いて行

う out-of-phase T1 強調画像検査の最適な撮像条件は TE を 6.9 ms 前後で行うことが良いと考える。次にこの TE : 6.9 ms の条件で前立腺癌に罹患した 3 頭の犬の out-of-phase T1 強調撮像検査を実施し、臨床的な有用性について評価した。

犬の前立腺癌の挙動は局所浸潤性が高く、膀胱、結腸、直腸など周辺組織への腫瘍浸潤もしばしば起こし、血尿や膿尿とともに排尿困難、水尿管症、水腎症あるいはしづり便や排便困難などの徴候を示す。また高い転移率（約 80%）であり、通常はリンパ系を經由して腰下リンパ節や肺に転移する。また、骨転移を好み、22～42%の罹患犬において軸骨格への転移が見られたとの報告がある [Durham et al., 1986; Cornell et al., 2000]。腰椎や神経根に腫瘍が浸潤することで溶骨性変化、神経的な疼痛、神経学的異常による便秘や後肢の脱力および跛行などが見られる。この高い局所浸潤性と高い転移率からイヌの前立腺癌の予後は極めて不良で多くは診断時から 3 ヶ月以内に局所疾患あるいは転移性疾患のために死亡するといわれている [Timonthe et al., 2007]。これらの挙動から前立腺癌の治療としては、外科療法や放射線療法など様々な治療が試みられているが、多くの場合、診断時にすでに転移していることが多く、長期間の延命を期待することは難しい。従って一般的には緩和目的であるが、犬の前立腺癌に対する外科治療は、尿失禁を含む高率な合併症はあるものの病変が前立腺内に収まっている早期のステージであれば適応可能であるとしている [Thomson et al., 2012]。著者の経験として隣接組織に浸潤していない前立腺癌疾患に対して前立腺全摘出術を実施したところ、1 年以上生存したこともあることから延命の可能性を期待して外科治療を希望する場合、前立腺癌の隣接組織、特に直腸への浸潤の有無を評価することは極めて重要である。

今回前立腺癌に罹患した 3 頭に対し MRI 検査の out-of-phase T1 強調撮像検査と CT 検査をそれぞれ単純および造影剤投与後の画像検査を実施し、得られた画像について比較検討した。その結果、前立腺のサイズについてはどちらの画像検査においても遜色ない評価はできたが、内部構造では、軟部組織のコントラスト分解能および造影剤の分布状況については MRI 検査の方が詳細な評価をすることができた。さらに直腸への浸潤の有無についても CT 検査では、3 頭全頭において癒着および浸潤の疑いありと診断したが、MRI 検

査の造影 **out-of-phase T1 強調撮像** 検査では、3 頭中 1 頭は水と脂肪の相殺を示す黒い縁取りラインを明瞭に観察することができ、癒着はないと診断した。そして他の 2 頭については黒い縁取りラインの消失が確認でき、また直腸壁腹側部粘膜において造影剤による高信号所見を示されたことから、腫瘍の直腸への癒着および浸潤が強く疑われた。さらに、癒着および浸潤が疑われた 2 頭中 1 頭では、緩和的放射線治療前後の前立腺および隣接組織への浸潤についても評価したところ、放射線治療後において顕著なサイズの縮小や内部構造への造影剤取り込みの減少とともに直腸壁腹側部粘膜の高信号所見の消失も明瞭に確認することができたことなど、詳細な画像情報を得ることが可能であった。CT 画像において直腸壁への浸潤の疑いを明瞭に診断することができなかった理由としては、軟部組織に対するコントラスト分解能が考えられる。すでに述べたように CT はエックス線吸収性の差から画像を構成し、一方 MRI は体内に最も多く存在する水から出る電波の強さを画像化したそれぞれ断層撮像検査である。従って今回実施した **in-phase T1 強調画像** において、前立腺と隣接する直腸との癒着の有無の明瞭な評価はできないほどの軟部組織コントラスト差をエックス線吸収性の差で画像化する CT では診断が極めて困難であったものと考えられる。従って、CT 検査よりも軟部組織のコントラスト分解能が優れた MRI 検査の中でも同一ボクセル内に同量の水と脂肪のプロトンが存在すれば相殺して無信号像として描出される逆位相撮像の **out-of-phase T1 強調撮像法** を実施することで癒着の有無を明瞭に評価することができ、また造影剤を用いることで直腸壁への腫瘍浸潤が描出できたものと考えられる。また、直腸壁への浸潤有りと診断した 2 頭については、しぶり便、血便や排便痛など消化器徴候は認められなかった。従って、**out-of-phase T1 強調撮像** 検査では、臨床徴候が発現する前の段階で浸潤の有無について評価できたものと考えられた。ただし、今回実施した 3 頭全頭において、検査後に開腹を実施していないため、画像上で診断した癒着の有無を証明できていない。しかしながら、**out-of-phase T1 強調撮像法** が同一ピクセル内に同量の水と脂肪が存在した場合、信号強度が打ち消し合う撮像方法であること、正常器官の表面には水と脂肪が存在することなどの点から浸潤の有無の鑑別は可能であったと考えている。この点については、今後 MRI 検査所見と肉眼所見や組織所見と併せて検討

する必要がある。

以上の結果から、高い局所浸潤性であり、かつ高い転移率の挙動を示す前立腺癌に対する局所浸潤性の画像評価としては、CT 検査と比較して MRI 検査の out-of-phase T1 強調撮像法を行うことで内部構造とともに隣接組織への浸潤の有無などの点において明瞭に評価することが可能であり、治療方法や治療目的を検討する上で獣医療においても MRI 検査が有用であると考ええる。

3.5 小括

腹部腫瘍に隣接する正常器官への癒着の有無を評価する目的として、MRI 検査の out-of-phase T1 強調撮像検査を実施することとした。まず、健常な 2 頭の犬を用いて最適な out-of-phase T1 強調撮像の条件設定について検討した。前立腺の内部構造の明瞭化や撮像時間なども考慮した結果、TE は 6.9 ms 前後に設定することで out-of-phase T1 強調撮像を行う目的である腫瘍に隣接する正常器官との癒着の有無の評価および画像全体の評価を明瞭に診断できることが示された。その検討で得られた撮像条件をもとに前立腺癌に罹患した犬 3 頭に対し、造影剤投与前後による out-of-phase T1 強調撮像検査を実施し、得られた画像を同時に行った造影剤投与前後による CT 検査と比較検討した。その結果、CT 検査ではサイズの評価は MRI 検査と遜色なく評価することができたが、内部構造については MRI 検査の方が軟部組織のコントラスト分解能および造影剤の分布状況についてより明瞭な評価が可能であった。また直腸への癒着および浸潤の有無については CT 検査では 3 頭全頭において癒着および浸潤の疑いありと診断したが、MRI 検査の造影 out-of-phase T1 強調撮像においては、3 頭中 1 頭は水と脂肪の相殺を示す黒い縁取りラインを明瞭に観察することができ、癒着はないと診断した。また癒着および浸潤の疑いありと診断した 2 頭のうち 1 頭については緩和的放射線治療を行い、照射前後に out-of-phase T1 強調撮像検査を実施したところ、治療前後において直腸壁の浸潤の軽減が描出できるなど詳細な画像情報を得ることができた。以上の結果から、予後に大きな影響を与える悪性腫瘍に対して、局所浸潤性の有無によって治療方法の選択を検討する上で、MRI 検査は極

めて有用な検査法であると考えられた。

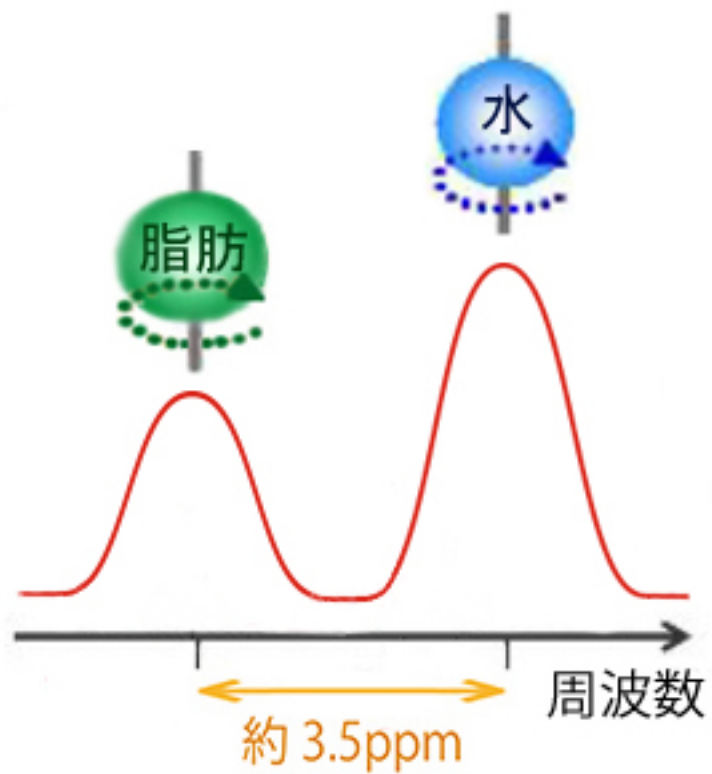


図 1. 同じ磁場強度であっても化学構造の違いによって脂肪のプロトンの歳差運動の回転数（周波数）は水のそれと比べて約 3.5 ppm 異なっている。このようなズレはケミカルシフトと呼ばれる。

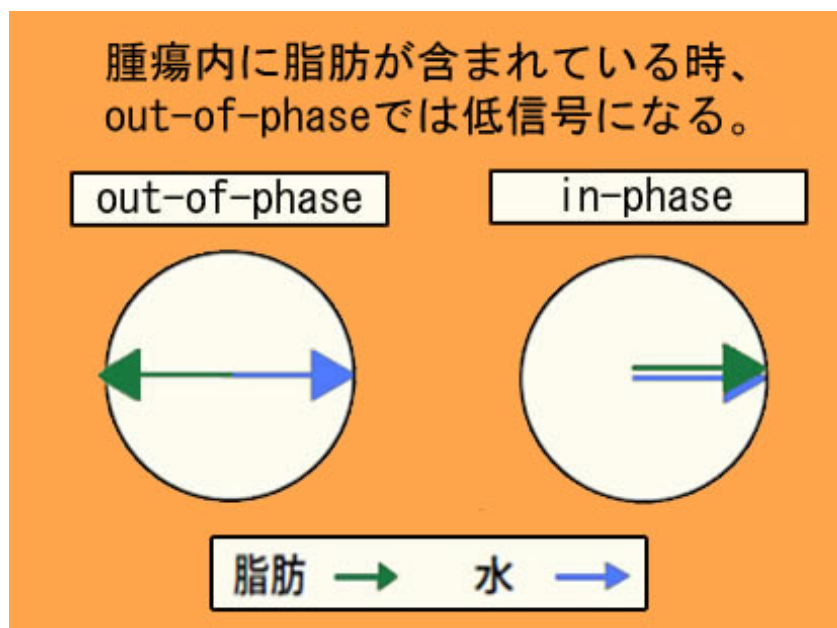


図 2-A. 水と脂肪の位相が反位相となった out-of phase では、両者の量の差が画像として描出されるため、信号は低下する。そして量が同じであれば、信号は打ち消し合うので無信号、すなわち黒いラインとして描出される。逆に、位相が同じであれば、両者の量を足し合わせた信号となるので画像では上昇した信号強度を示す。

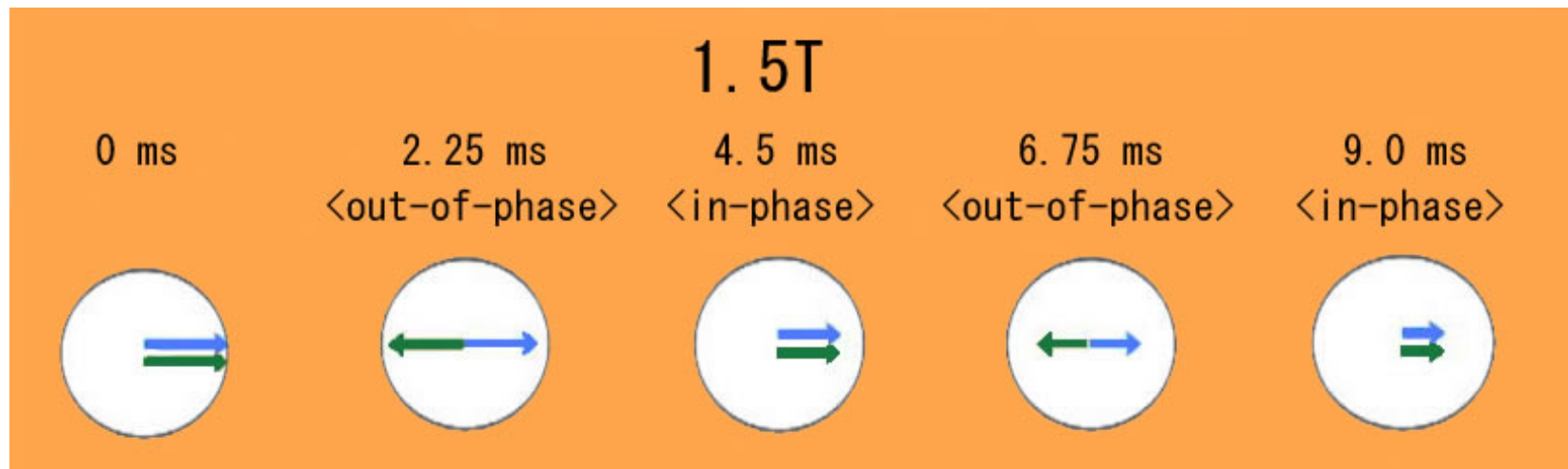


図 2-B. 1.5 T の磁場強度であれば、2.25 ms ごとに反位相、同位相を繰り返す。従って、0 ms から 4.5 ms ごとに撮像した場合、in-phase の画像となり、一方 2.25 ms から 4.5 ms ごとに撮像した場合、out-of-phase の画像が描出される。

	犬種	年齢	体重(kg)
No.1	柴	12歳1ヶ月	10.16
No.2	柴	11歳5ヶ月	9.25
No.3	ビーグル	11歳9ヶ月	17.90

表 1. 前立腺癌と組織診断された犬 3 頭の犬種、年齢および体重

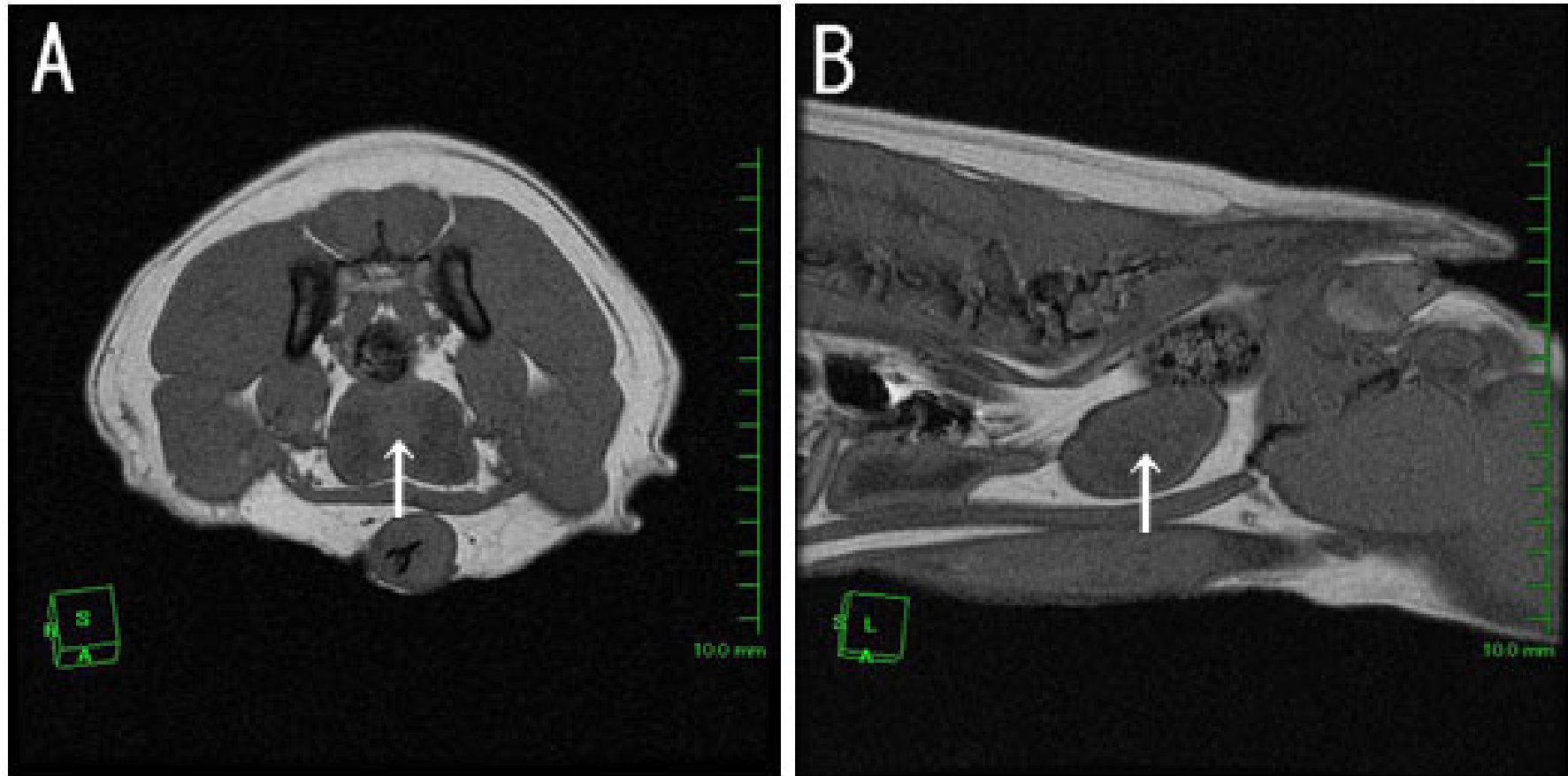


Fig 1-A、B. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重24.0kgの通常の撮像で用いられているTE 4.0 msのin-phase T1強調画像
横断面 (A) と矢状断面 (B) とともに前立腺 (矢印) が確認できる。

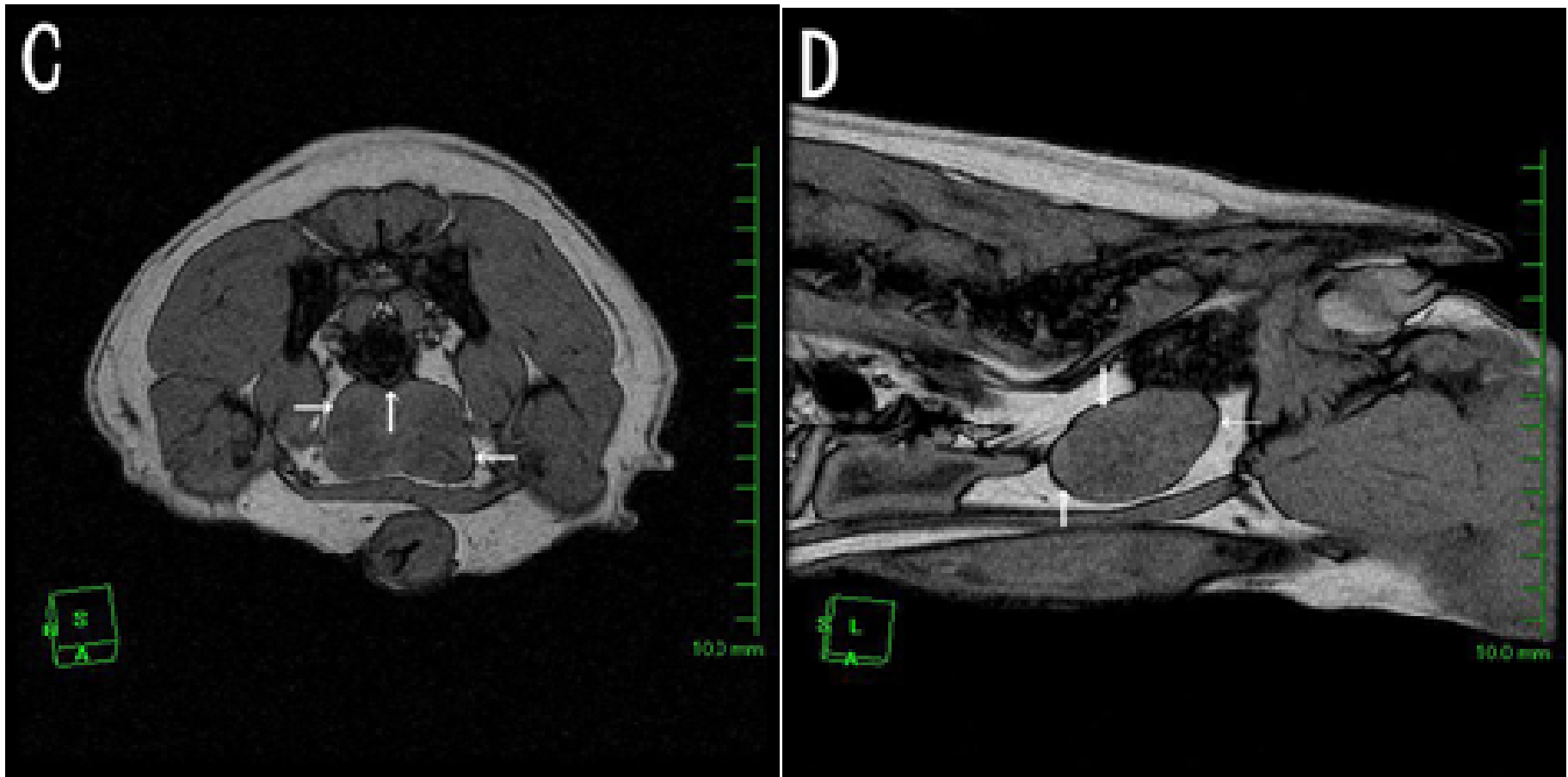


Fig 1-C、D. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重 24.0kg の通常と比較のために撮像した TE 6.9 ms の out-of-phase T1 強調画像
横断面 (C) と矢状断面 (D) とともに前立腺周囲に黒い無信号な縁取りラインが明瞭に認められた (矢印)。

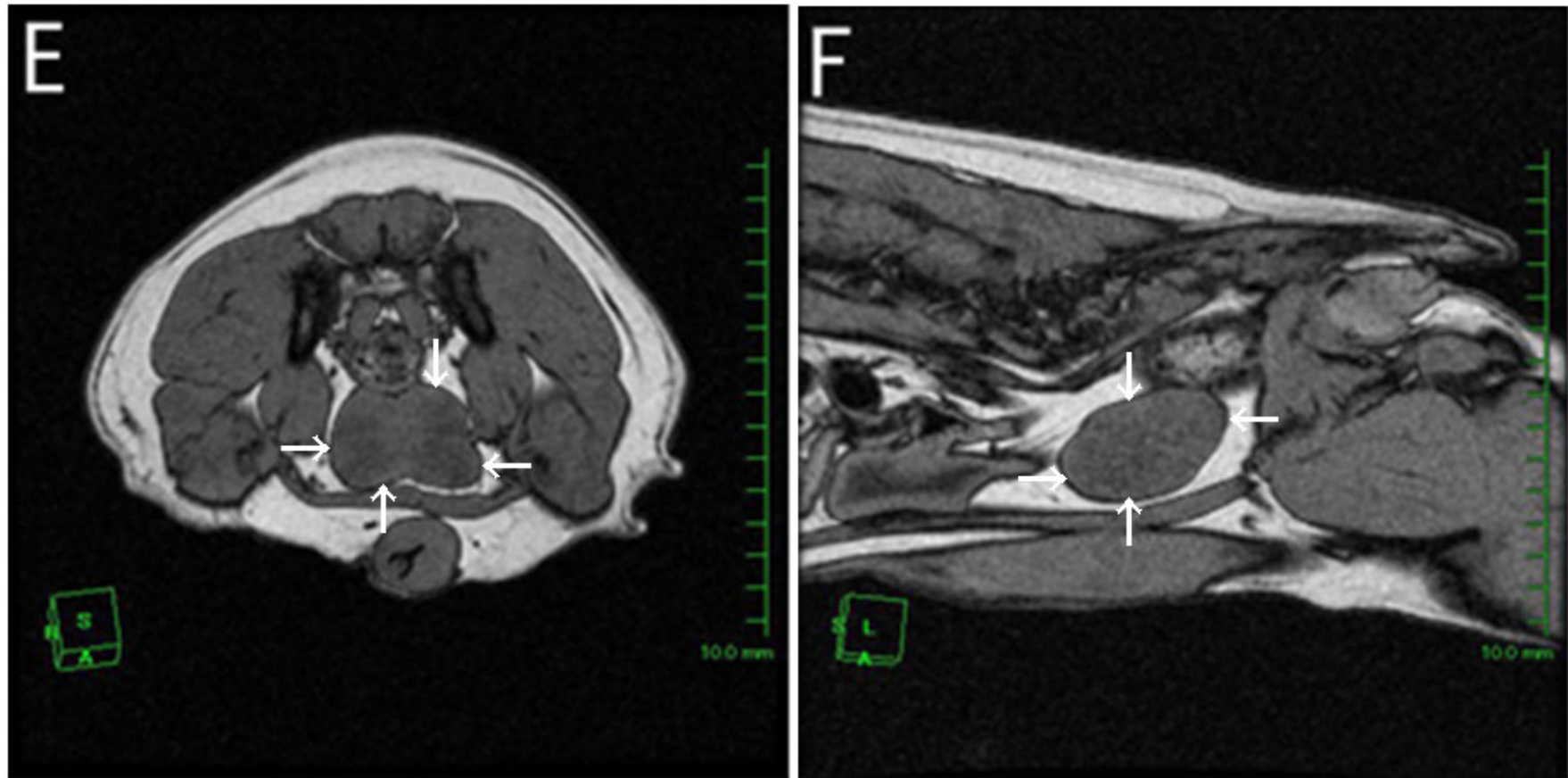


Fig 1-E、F. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重24.0kgの通常と比較のために撮像したTE 2.7 msのout-of-phase T1強調画像横断面(E)と矢状断面(F)ともにFig1-C.Dと比較すると黒い無信号なライン(矢印)は確認できるが、全体的なコントラストも低く画像も粗雑である。

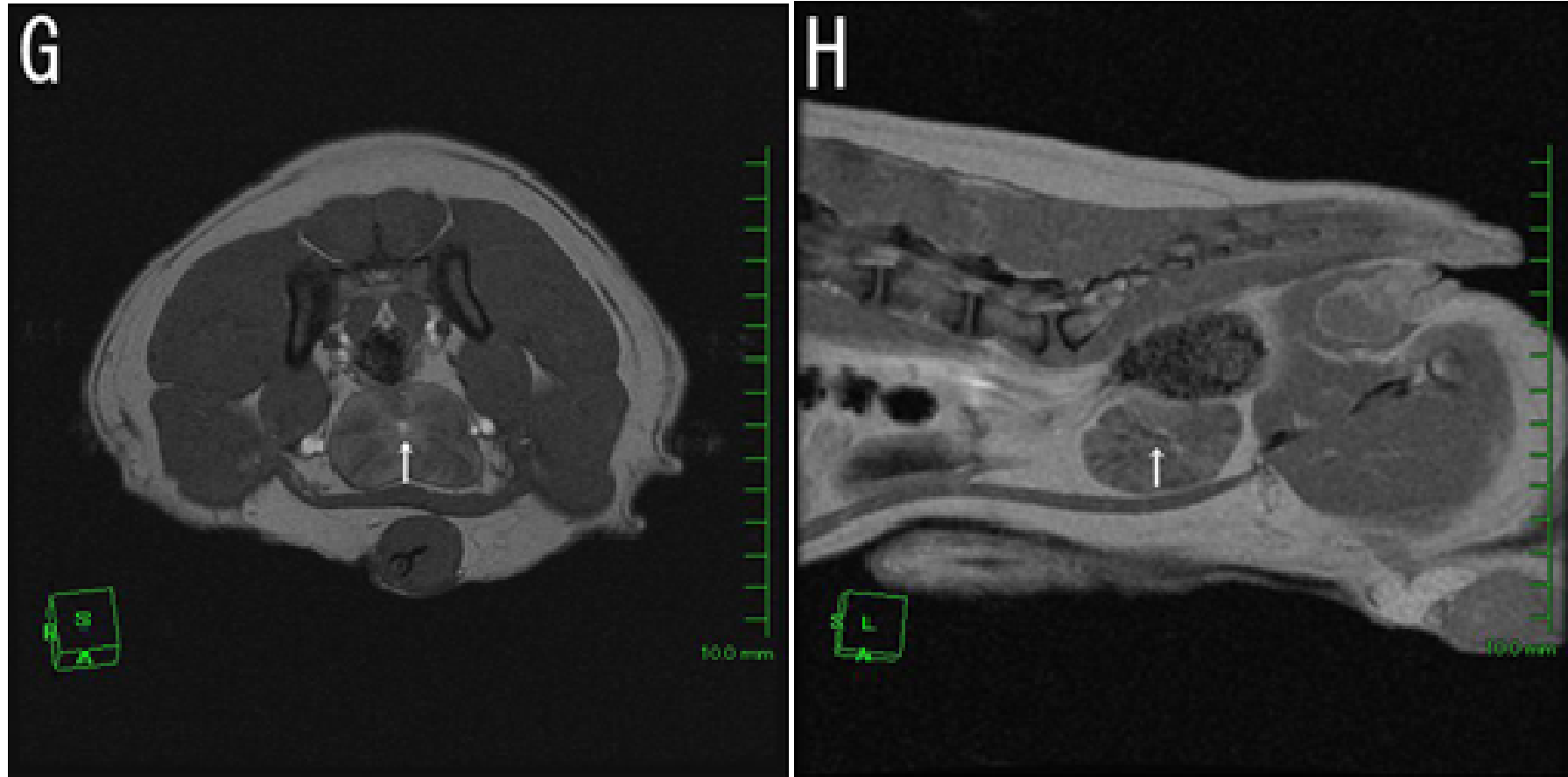


Fig 1-G、H. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重 24.0kg の通常の撮像で用いられている TE 4.0 ms の in-phase 造影 T1 強調画像横断面 (G) と矢状断面 (H) とともに前立腺が造影された (矢印)。

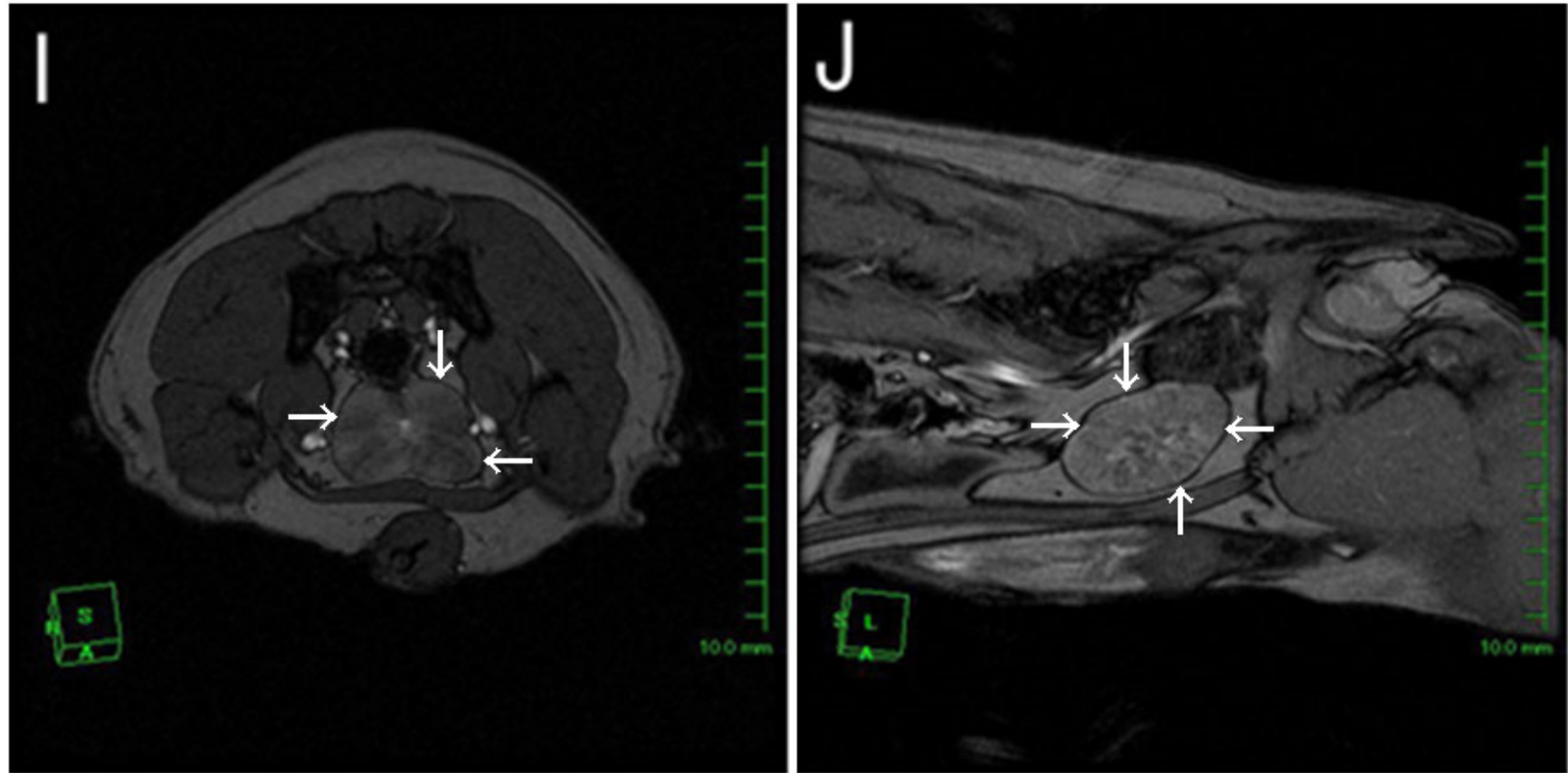


Fig 1-I、J. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重 24.0kg の通常と比較のために撮像した TE 6.9 ms の out-of-phase 造影 T1 強調画像
横断面 (I) と矢状断面 (J) とともに前立腺周囲の黒い無信号な縁取りラインが造影により Fig1-C.D より、さらに明瞭に認められる (矢印)。

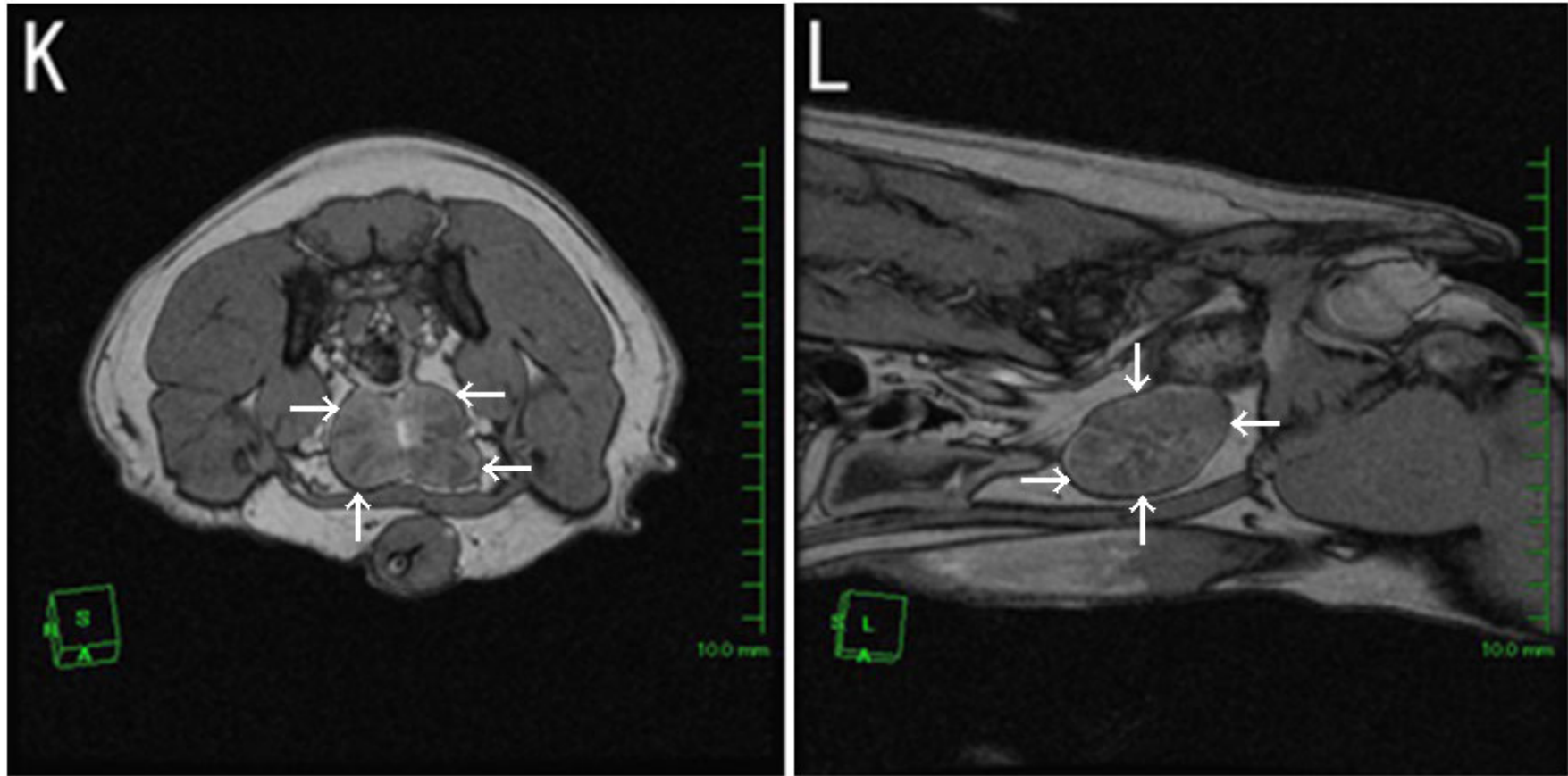


Fig 1-K、L. ラブラドル・レトリバー、10歳、体重 24.0kg の通常と比較のために撮像した TE 2.7 ms の out-of-phase 造影 T1 強調画像
横断面 (K) と矢状断面 (L) とともに Fig1-I.J と比較すると造影されたことにより黒い無信号なライン (矢印) は認められるが、
前立腺の内部構造はやや不明瞭であり、かつ全体的なコントラストも低く画像も粗雑である。

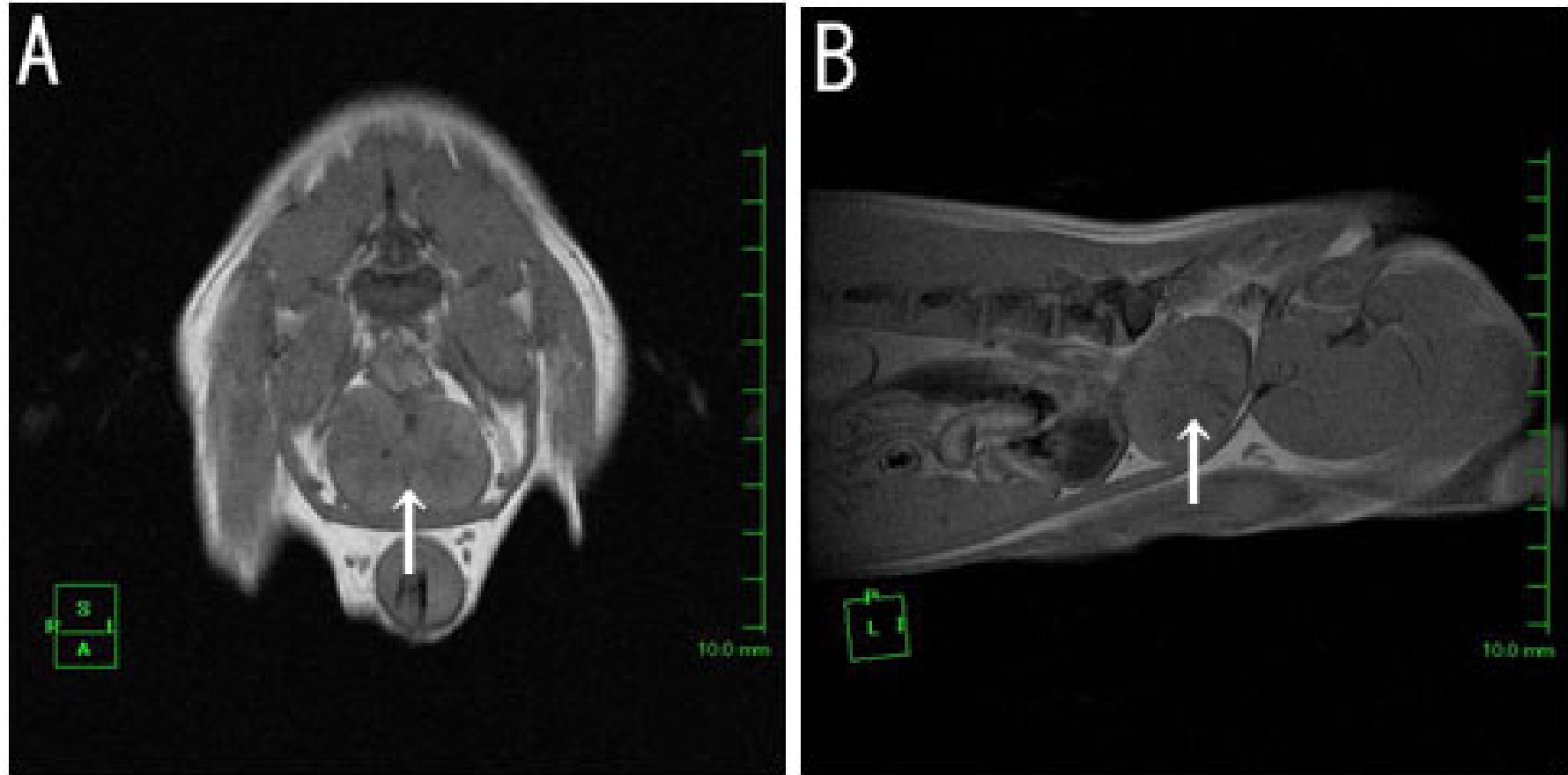


Fig 2-A、B. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常の撮像で用いられているTE 4.0 msのin-phaseT1強調画像
横断面 (A) と矢状断面 (B) とともに前立腺 (矢印) が確認できる。

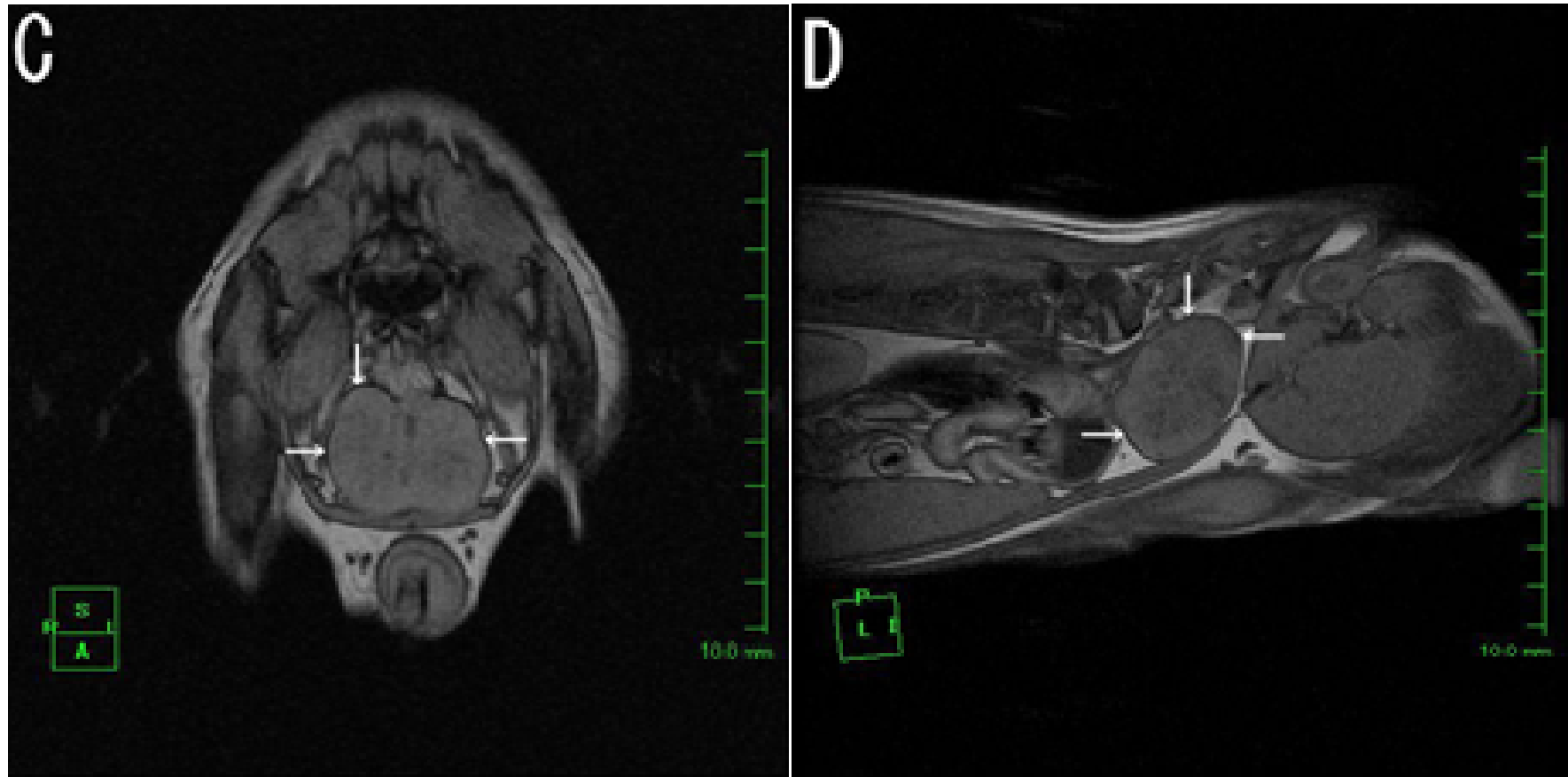


Fig 2-C、D. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常と比較のために撮像したTE 6.9 msのout-of-phase T1強調画像横断面(C)と矢状断面(D)ともに前立腺周囲に黒い無信号な縁取りラインが明瞭に認められた(矢印)。

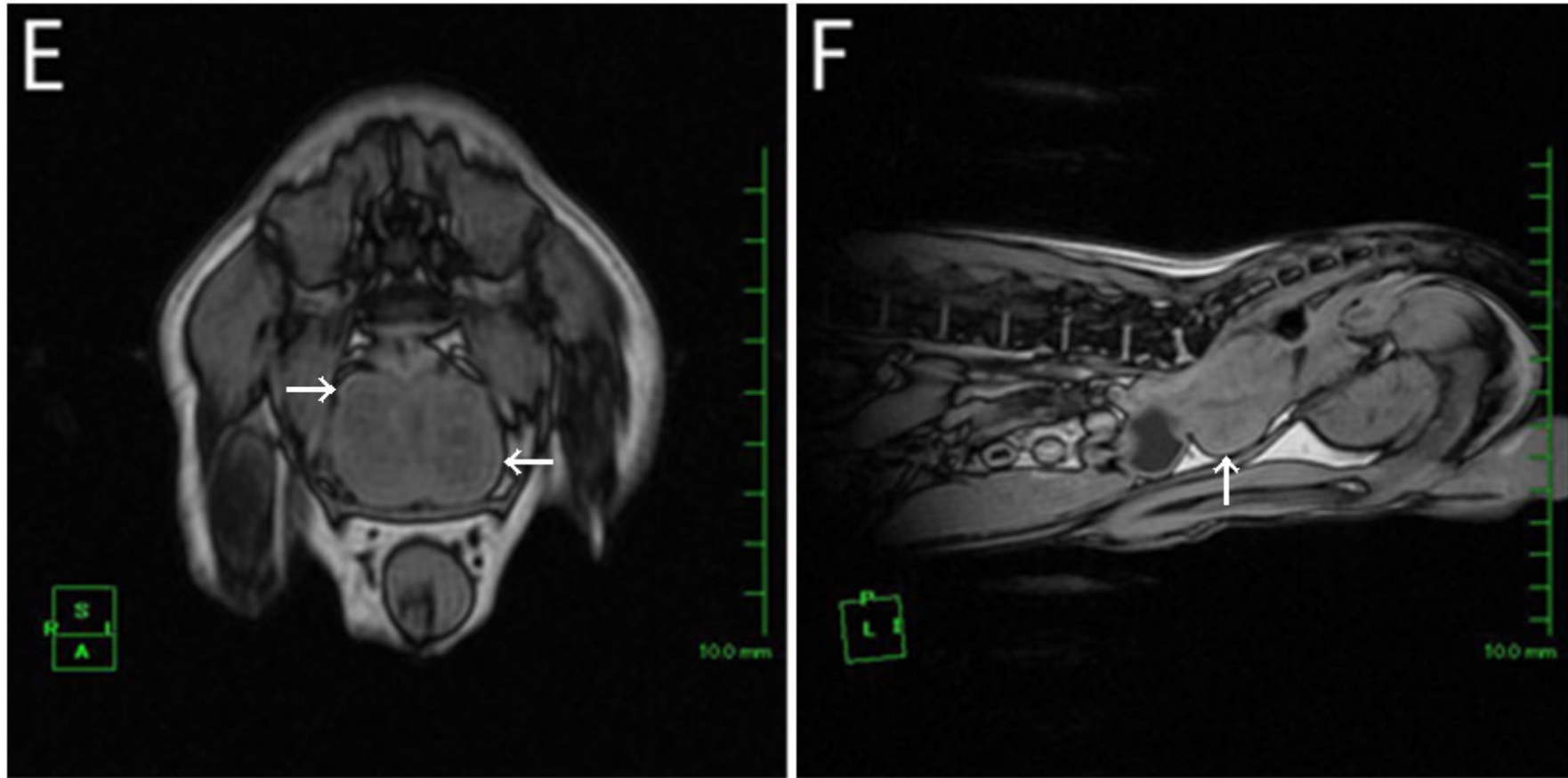


Fig 2-E、F. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常と比較のために撮像したTE 2.7 msのout-of-phase T1強調画像横断面(E)と矢状断面(F)ともにFig1-C.Dと比較すると黒い無信号なライン(矢印)は認められるが、前立腺の内部構造はやや不明瞭であり、かつ全体的なコントラストも低く画像も粗雑である。

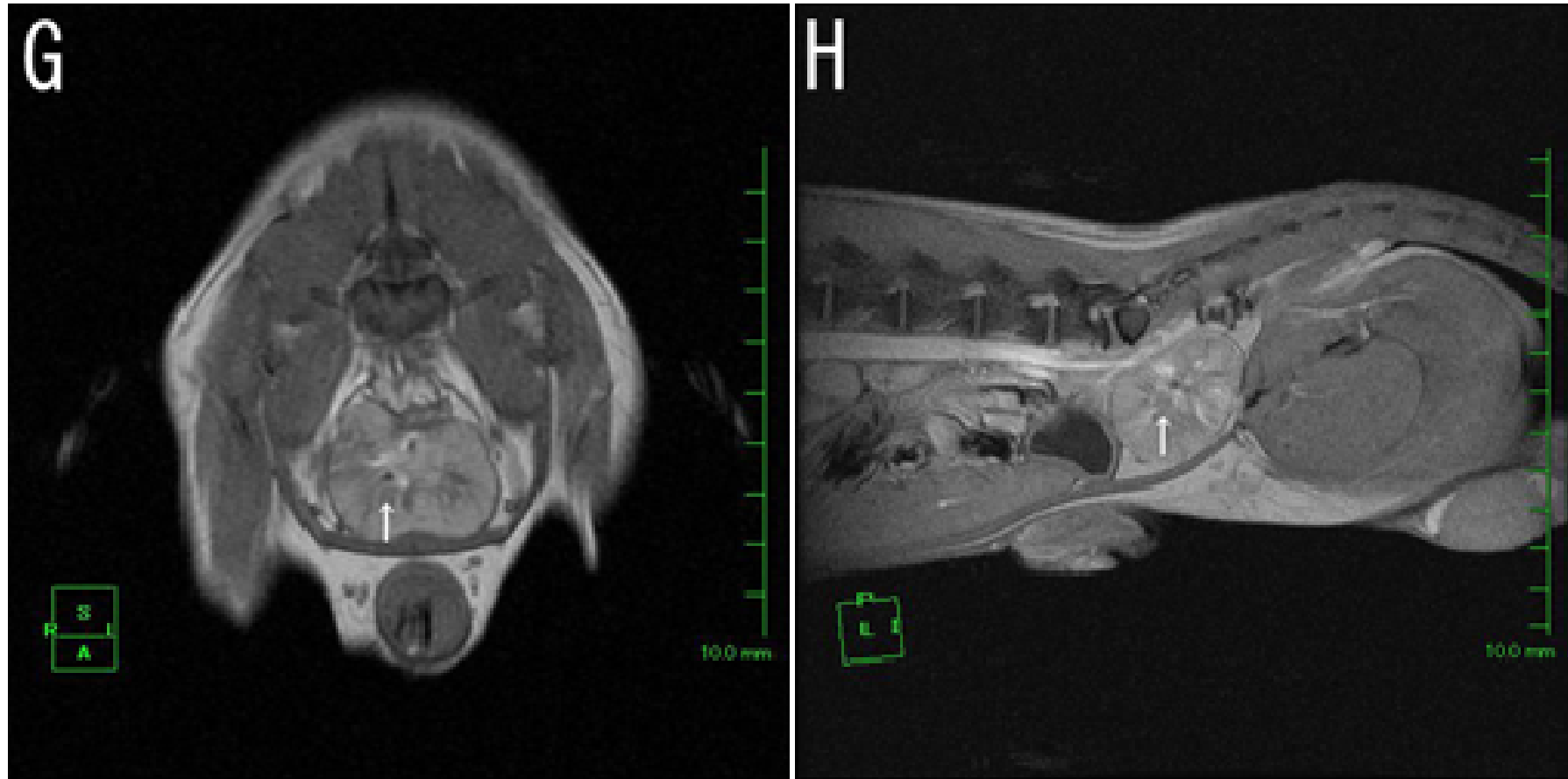


Fig 2-G、H. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常の撮像で用いられているTE 4.0 msのin-phase造影T1強調画像横断面(G)と矢状断面(H)ともに前立腺が造影された(矢印)。

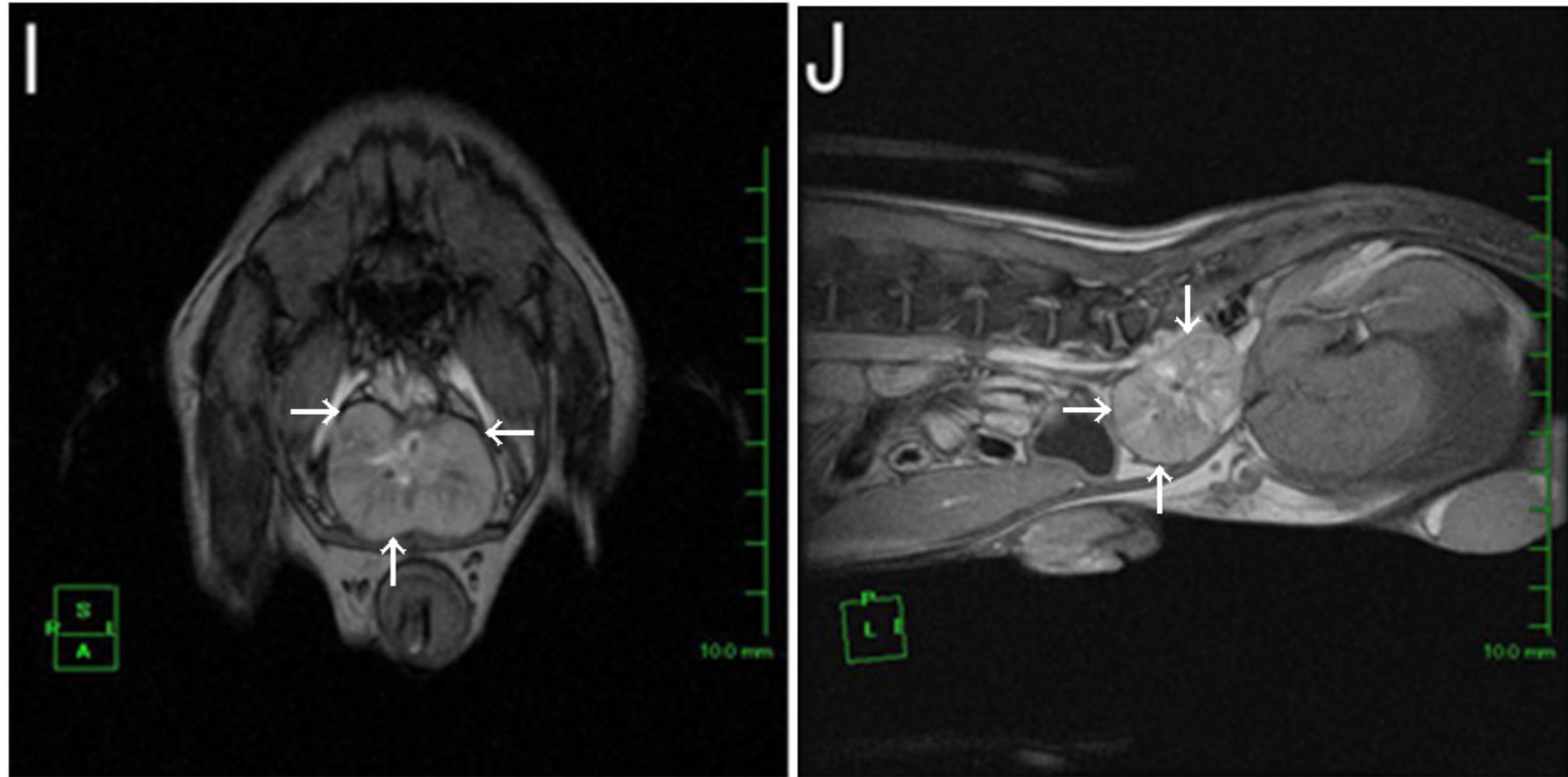


Fig 2-I、J. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常と比較のために撮像したTE 6.9 msのout-of-phase造影T1強調画像横断面（I）と矢状断面（J）ともに前立腺周囲の黒い無信号な縁取りラインが認められた（矢印）。

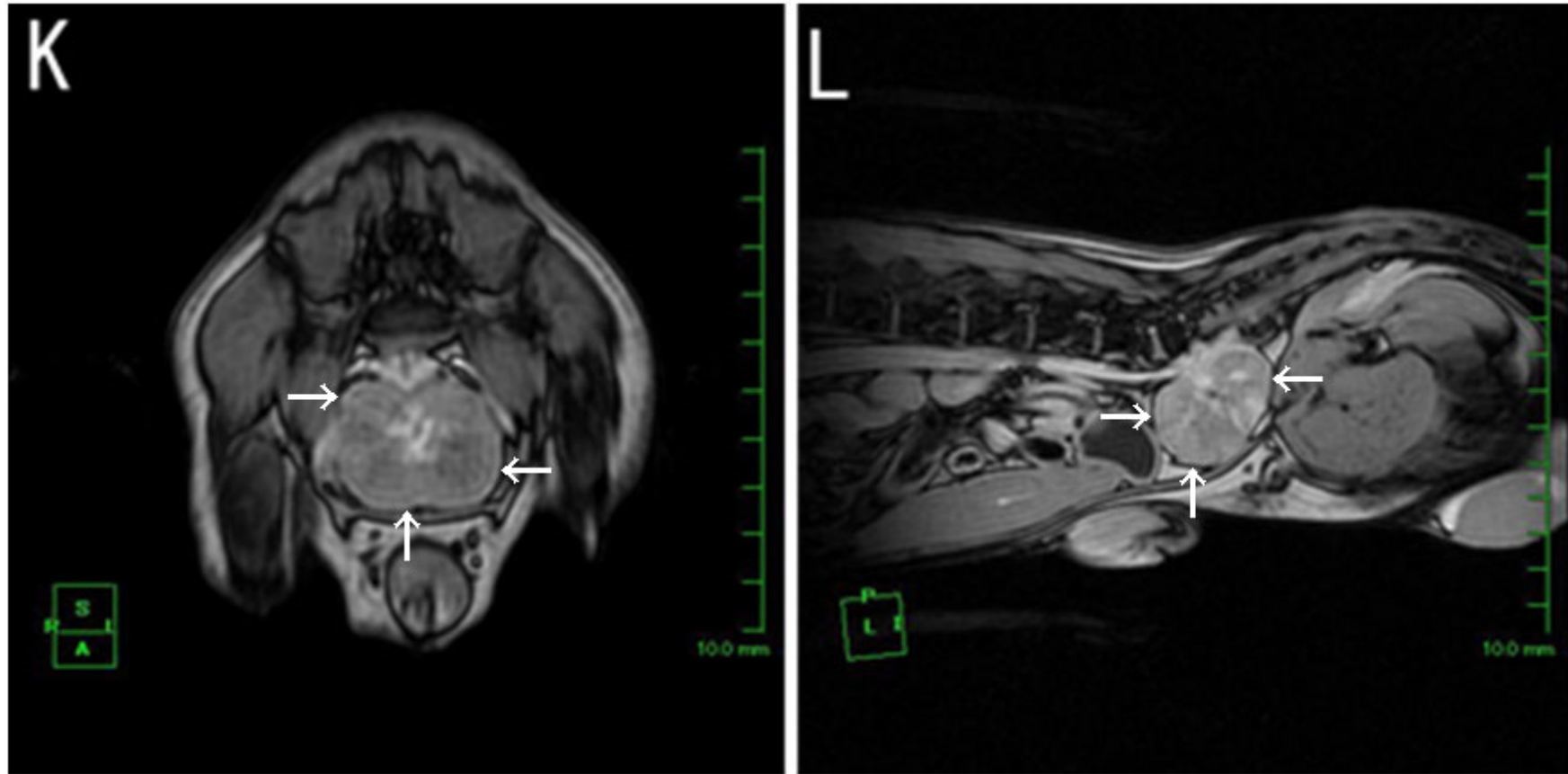


Fig 2-K, L. ミニチュア・ダックスフンド、6歳、体重5.2kgの通常と比較のために撮像したTE 2.7 msのout-of-phase造影 T1強調画像横断面 (E) と矢状断面 (F) とともに Fig2-I,Jと比較すると黒い無信号なライン (矢印) は認められるが、前立腺の内部構造はやや不明瞭であり、かつ全体的なコントラストも低く画像構成も粗雑である。

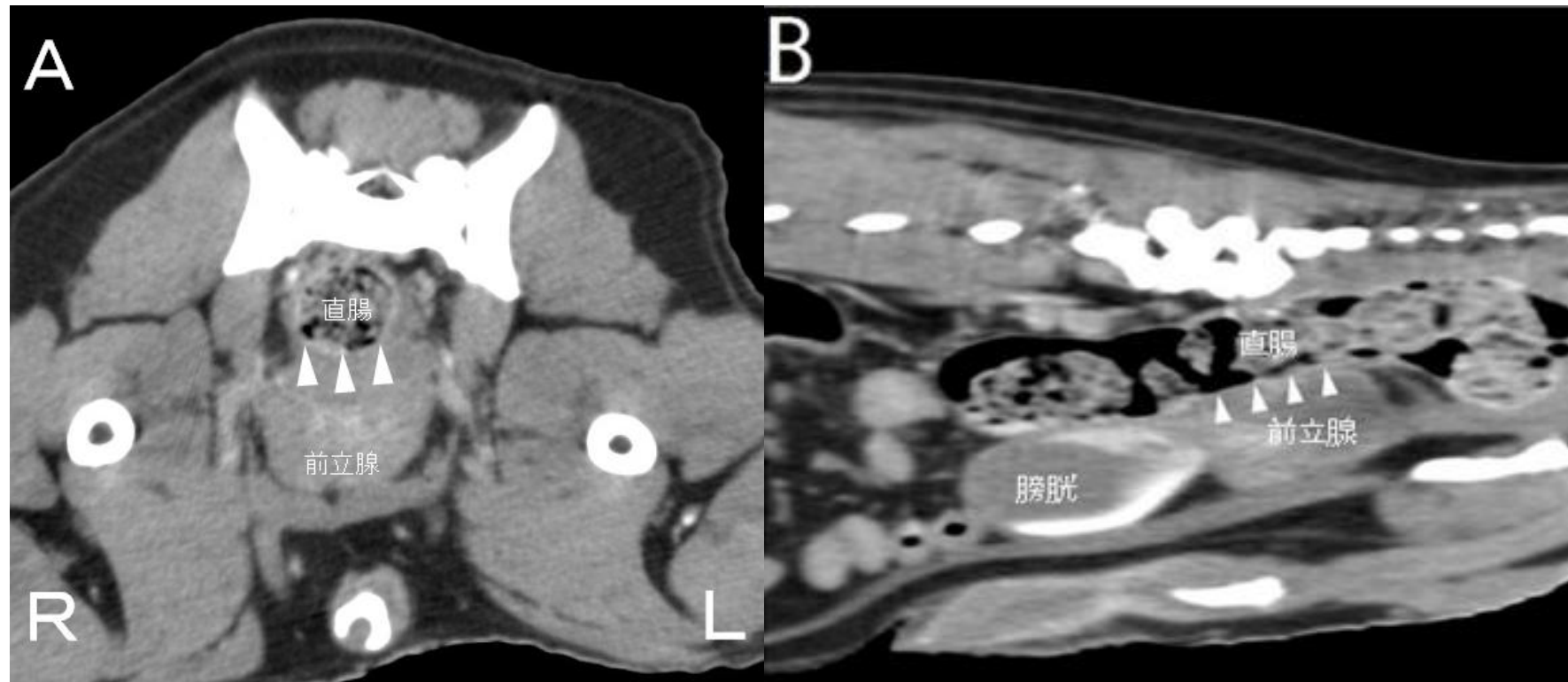


Fig 3-A、B. No1 (柴犬、12歳1ヶ月、体重 10.16kg) の造影 CT 画像

造影 CT 画像では直腸と膀胱に隣接して前立腺が認められ、横断面 (A) と矢状断面 (B) とともに前立腺内部に造影剤で増強される部位が見られた。直腸への浸潤については、内腔および直腸壁への明らかな造影剤の浸潤所見はないが、直腸漿膜面の脂肪層が認められないため、直腸壁への浸潤の疑いありと診断した (矢頭)。

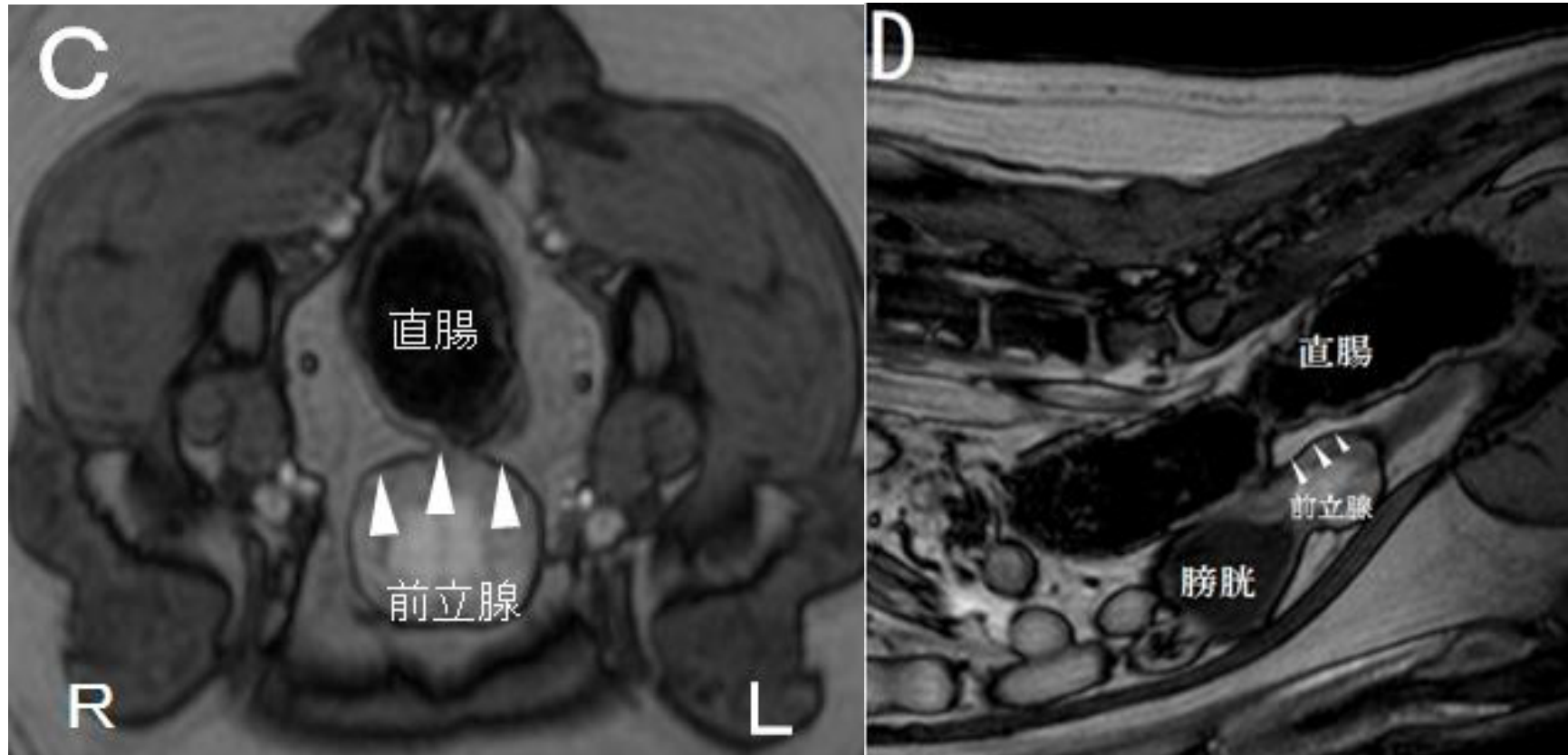


Fig 3-C、D. No1 (柴犬、12歳1ヶ月、体重10.16kg) のMRI検査：out-of-phaseの造影T1強調画像

out-of-phaseの造影T1強調画像では直腸と膀胱に隣接して前立腺が認められ、横断面(C)と矢状断面(D)ともに前立腺内部に造影剤で増強される部位が見られた。またout-of-phaseの特徴的所見である黒い縁取りラインが前立腺の周囲に見られ、直腸への浸潤は認められないと診断した(矢頭)。

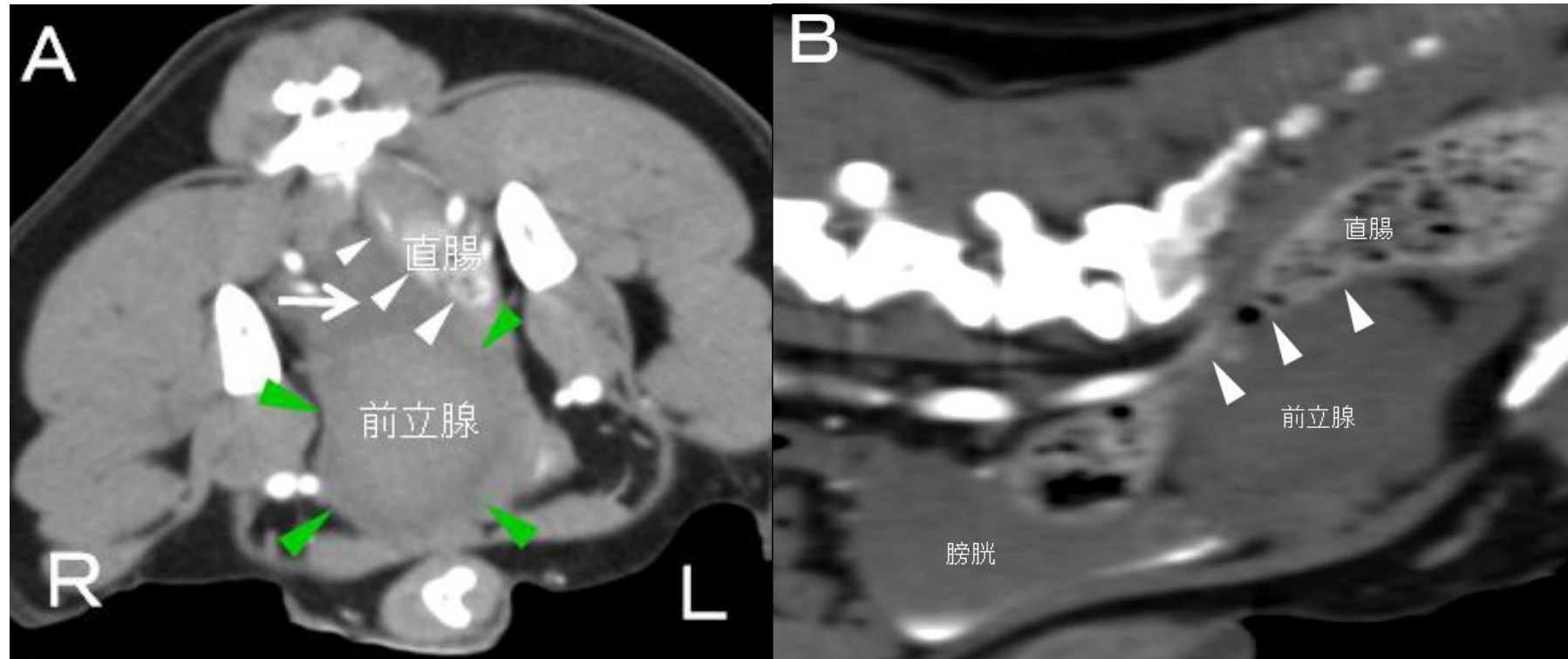


Fig 4-A、B. No2 (柴犬、11歳5ヶ月、体重9.25kg) の造影 CT 画像

横断面 (A) において直腸を左側に変位させた巨大な前立腺が認められ、その内部構造は周囲の筋肉と比較すると同様の CT 値で (緑矢頭)、その上部はやや低い CT 値を示した (矢印)。矢状断面では巨大な前立腺が、直腸を背側に押し上げ、内部構造については周囲の筋肉と比較すると同様の CT 値を示し、ほぼ一様に見られた。直腸との関係については、一部脂肪層ラインが消失し、癒着の疑いありと診断した (矢頭)。

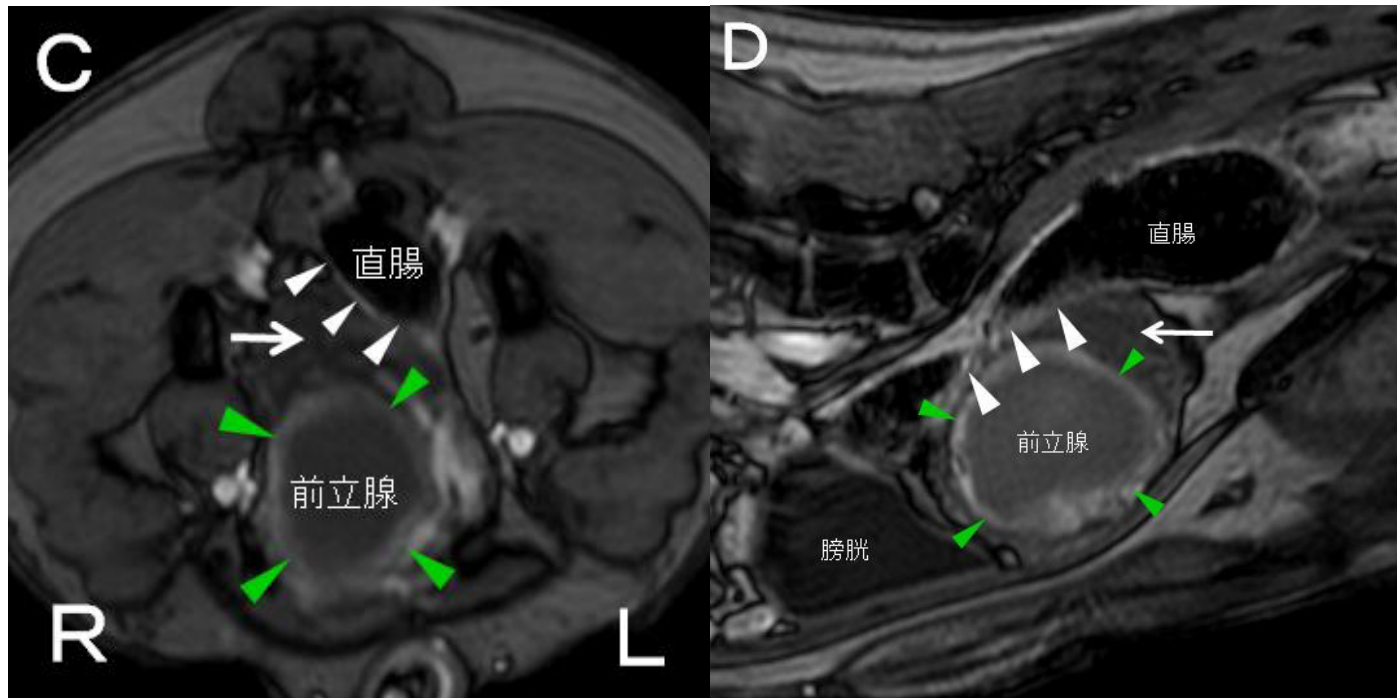


Fig 4-C、D. No2 (柴犬、11歳5ヶ月、体重9.25kg) のMRI検査：out-of-phaseの造影T1強調画像

横断面 (C) と矢状断面 (D) において造影 CT 画像と同じ部位に前立腺が認められ、辺縁においてやや低い CT 値を示していた所見は、周囲の筋肉の信号強度よりもやや低い信号強度を示し (矢印)、また中心部については造影剤の投与で顕著にリング状の高信号を (緑矢頭)、そしてその内部は周囲の筋肉の信号強度と比較してわずかに高い信号強度を示している。これらの所見から中心部において腫瘍細胞が、そして辺縁部においては膿瘍あるいは浮腫があるものと診断した。また直腸との接触面については、脂肪と水の相殺を示す黒い縁取りラインは完全に消失し、かつ直腸壁に腫瘍浸潤を示唆する造影剤による高信号強度の所見が認められ、直腸との癒着の疑いありと診断した (矢頭)。

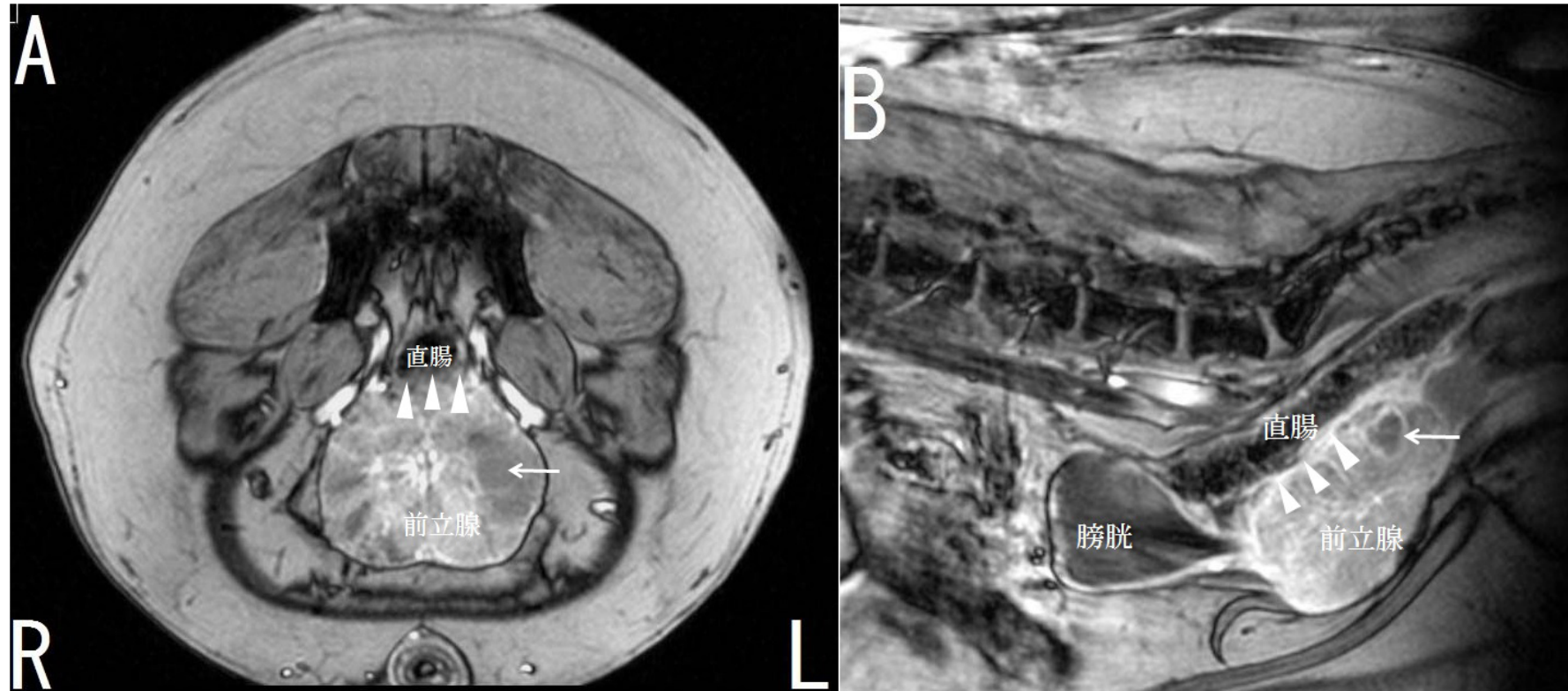
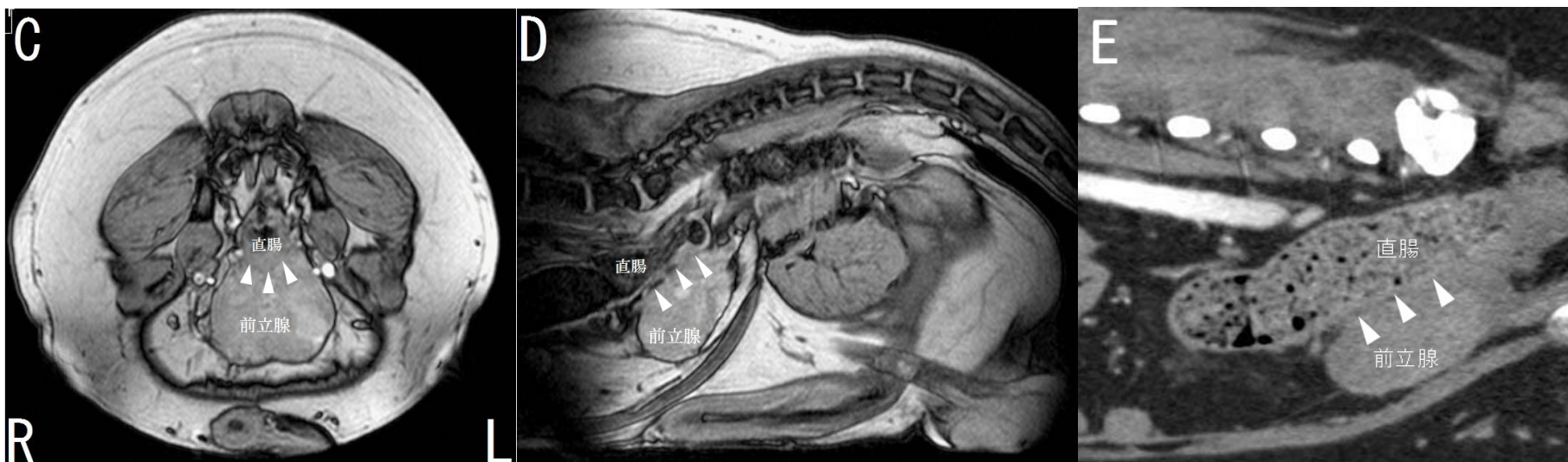


Fig 5-A, B. No3 (ビーグル犬、11歳9ヶ月、体重17.9kg)のMRI検査：放射線治療前の out-of-phase の造影 T1 強調画像

横断面 (A) と矢状断面 (B) において直腸と膀胱に隣接して前立腺が認められ、前立腺の内部構造は大部分が造影剤を顕著に取り込む高信号および一部膿瘍を示唆する信号像を示した (矢印)。直腸壁腹側部においては隣接組織と接触を示す黒い縁取りラインがほぼ消失し、腫瘍の直腸への癒着および浸潤の疑いありと診断した (矢頭)。



62

Fig 5-C、D. No3 (ビーグル犬、11歳9ヶ月、体重17.9kg) のMRI検査：放射線治療から8.5ヶ月後の out-of-phase の造影 T1 強調画像

Fig 5-A および B と比較して、横断面 (C) および矢状断面 (D) では、直腸に隣接する前立腺の内部構造における造影剤の取り込みが顕著に減少している。また前立腺と接している直腸壁の造影剤の増強像がほぼ消失している (矢頭)。癒着はあるものの腫瘍細胞の直腸への浸潤が消失あるいは軽減したものと考えられる。

Fig 5-E. No3 (ビーグル犬、11歳9ヶ月、体重17.9kg) のCT検査：放射線治療から8.5ヶ月後の造影 CT 画像矢状断面

造影 T1 強調画像矢状断面と比較すると前立腺の内部構造および隣接組織との関係性が不明瞭であることがわかる。

第 4 章

獣医療における Dynamic MRI 検査の基礎的研究

4.1 緒言

第 2 章では腸間膜部に発生した犬のリンパ腫症例に対して CT および MRI 検査を行い、得られた画像について比較検討したところ、CT 検査では一つの巨大な腫瘤塊と診断された構造物が、MRI 検査では腫瘤塊とそれに癒着した消化管であると診断され、開腹手術によって MRI 所見とほぼ同一であったことが判明した。これらから腹部疾患においても高磁場 MRI 装置を用いることで、短時間で CT 検査よりも正確な画像情報が得られることを示すことができた。第 3 章では実験犬を用いて MRI 検査の撮像法の一つである同一ピクセル内に同量の水と脂肪が存在すると信号が相殺される out-of-phase T1 強調画像を得るための最適な撮像条件の設定を検討したところ、1.5 T の MRI 装置においては TE が 6.9 ms 前後とすることで良好な画像が得られることが示された。そしてその実験によって得られた撮像条件を基にして組織学的に前立腺癌と診断された犬の 3 頭に対して MRI 検査の out-of-phase T1 強調撮像検査を行い、得られた画像を同時に撮像した CT 画像と比較検討した。その結果、CT 検査では、造影画像から前立腺癌と直腸壁が癒着および腫瘍細胞の直腸内への浸潤の疑いがあると診断した。一方、MRI 検査では造影剤を投与した out-of-phase 造影 T1 強調画像によって正常な直腸壁に存在する水と脂肪層を表す信号が明瞭に確認できたものおよび消失していたものが認められたことから、前立腺癌と直腸壁との癒着の有無について有用な情報が得ることができ、第 2 章の結果と併せて様々な撮像法を用いることで獣医療における腹部の腫瘍診断としての MRI 検査の有用性を示すことができた。次に腹部領域の腫瘍診断において検討すべき MRI の撮像法として Dynamic MRI 検査がある。Dynamic 検査とは造影剤を投与し、同一断面における腫瘤塊などに入り込む血液など関心部位の時間濃度曲線を解析する検査のことで CT および MRI 検査でし

ばしば実施される技法である。Dynamic 検査を行うことで特にその腫瘍塊の支配血管を特定できるため、特定の腫瘍診断や腫瘍の悪性度の評価の判定やその他として腫瘍塊における腫瘍性疾患と非腫瘍性疾患の鑑別診断にも用いられている [Chen et al., 2004; Kamura et al., 2002; Sakabe et al., 2004]。その中で Dynamic MRI 検査は人医療では主に肝臓における肝細胞癌の診断に用いられている。肝細胞癌においては支配血管が肝動脈であることから造影剤の投与により、早期（動脈相）は顕著に増強され、中期（門脈相）から後期（平衡相）にかけて減衰する。一方、門脈血管を支配血管とする正常肝臓実質やその他の主な原発性あるいは転移性の肝臓腫瘍については早期では増強されず、中期から後期にかけて増強する。従って肝細胞癌と正常肝臓実質やその他の肝臓腫瘍においては造影剤投与後の増強像の経時的变化から両者を鑑別することができる。

MRI 検査が CT 検査と比較して軟部組織のコントラスト分解能が優れていることはすでに述べたが、この特徴は Dynamic 検査においても同様である。特に肝臓実質内に存在する直径 1cm 以下の腫瘍に対しては、Dynamic CT 検査では描出が困難であるが、Dynamic MRI 検査では描出可能であり診断能が高いとされている [Akai et al., 2011; Baek et al., 2012; Hwang et al., 2012]。しかし獣医療において Dynamic MRI 検査は著者の知る限りほとんど行われていない。何故なら、Dynamic MRI 検査を行うためには、撮像のタイミングが同一断面において動脈相、門脈相そして平衡相で描出されなければならない。第 1 章や第 2 章などで述べたように獣医療で使用されている多くが低磁場 MRI 装置であるため、被写体が中型犬クラス以下の犬を用いた場合、鮮明な画像を得るためには積算回数を極力増やさなければならず、その結果として撮像時間が長くなってしまふ。このため、現在では MRI 検査よりも空間分解能が優れ、そして短時間での撮像が可能な Dynamic CT 検査が一般的に行われている [Taniura et al., 2009]。人医療における腹部画像検査は、電離放射線でないこと、造影剤としてのガドリニウム製剤の安全性そして優れた軟部組織コントラストなど 3 つの重要な点から MRI 検査は CT 検査よりも優る検査ツールであるとしている [Semelka et al., 2000; Motohara et al., 2002; Braga et al., 2002; Harisinghani et al., 2002; Pedro et al., 2002; Hussain et al., 2002; Rode et al., 2001; Senéterre et al.,

1996; Vassiliades et al., 1991]。肝臓病変の検出と特徴的な所見に関して MRI 検査はヨード系造影剤で増強する CT 検査よりも正確であると実証している多くの研究がある [Martin et al., 2001; Semelka et al., 2001; Semelka et al., 1999; Semelka et al., 1996]。以上の点から、健康診断によって偶発的に、あるいは血液検査から肝臓疾患が疑われ、超音波検査などのルーチン検査で肝臓内に腫瘤病変が検出された場合、CT 検査よりも MRI 検査の方が検出しやすい可能性がある。そしてその腫瘤が肝細胞癌であるのか、そして肝細胞癌であれば単一の肝葉に孤立性として存在しているのか、複数の肝葉に複数の結節像として存在しているのか、などを評価することは、腫瘍の早期診断の点からも非常に重要である。また直径が 1cm 以下の腫瘤の検出率は CT 検査よりも MRI 検査の方が高いことからヒトよりも小さいサイズの犬および猫などのコンパニオンアニマルを広く日常的に扱う獣医療においては MRI 検査が有用であると考えられる。さらに、上述したように Dynamic 検査を同時に行うことで腫瘍の支配血管についても評価できる。従って獣医療においても様々な点から CT 検査よりも優れた MRI 検査を用いて Dynamic MRI 検査を積極的に活用してゆくべきである。獣医療においては 2004 年に Clifford らが、1.5 T の MRI 装置を用いて肝細胞癌に対して Dynamic MRI 検査を実施した報告と 2012 年に Yonetomi らが、0.2 T の低磁場 MRI 装置を用いて健常犬と肝臓腫瘤に対して Dynamic MRI 検査を実施した報告の 2 つがあるのみである [Clifford et al., 2004; Yonetomi et al., 2012]。しかしながら、Clifford の論文では、Dynamic MRI 検査の撮像条件も明確な記載がなく、また 3 相撮像のタイミングは造影剤投与後、動脈相は 20~30 秒、門脈相は 1 分、平衡相は 3~5 分としているのみでどのような根拠に基づいてタイミングの設定をしたかについては不明であり、検証が十分ではない。Yonetomi らは健常犬を用いて Dynamic の撮像条件を検討し、その条件から肝臓腫瘤に対して実施しているが、低磁場 MRI 装置を用いており、撮像時間も長い。そこでこの章では高磁場 MRI を用いて獣医臨床において肝臓疾患に対する Dynamic MRI 検査を行うために適した撮像条件について検討することとした。

4.2 材料および方法

供試動物として临床上健康なビーグル犬 5 頭を用いた。体重は 9.5~13.5 kg (平均 11.6 kg) であった。橈側皮静脈から導入麻酔として注射麻酔薬の 1%プロポフォール注 (マイラン製薬株式会社製) を 8 mg/kg で静脈内に投与し、直ちに気管内挿管にて気道を確保し、吸入麻酔薬であるイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社製) を用いて維持麻酔を行い、人工呼吸器を用いて調節呼吸下においた。実験中の心拍数は血流速度が変化しないように 1 分間あたり 100~120 回となるように吸入麻酔の麻酔濃度を調整した。そして、撮像時は十分な酸素化を実施した後に一時的に呼吸を止めて実施した。始めに大動脈、肝動脈、門脈および正常肝臓実質が同一断面に描出できる部位を探す目的で Dynamic CT 検査を実施した。CT 装置は 4 列の MDCT 装置 (Asteion Super 4、東芝メディカル社製) を使用した。撮像条件は、0.5 mm スライス、120 kvp、100 mA、ヘリカルピッチ 3.5 の撮像条件にて先ず肝臓全体の撮像を実施した。続いて大動脈、肝動脈、門脈、正常肝臓実質が同一画面上に描出できる断面において 1 スライス 0.75 秒スキャンで 45 秒間、シネスキャンによる動脈相、門脈相、平衡相の連続撮像を行った。スキャンスタートと同時に非選択的血管造影剤のイオパミドール (ヨード含有量 300 mg/ml、光製薬株式会社製) 2 ml/kg を橈側皮静脈より 1.5 ml/sec の速度で注入した。得られた連続画像から肝動脈と門脈における造影剤が流入してきた時間を計測し、造影タイミングとした。

次に Dynamic CT 検査で得られた造影タイミングを参考にして MRI 検査の撮像条件を作成し、Dynamic CT 検査を実施した同一断面において Dynamic MRI 検査を行った。MRI 検査は超伝導型 1.5T MRI 装置 (VISART™、東芝メディカル社製) を用いて実施した。撮像コイルはヒトの「膝用」コイルを用いた。用いた造影剤はガドリニウム-DTPA-BMA (以下、Gd-DTPA-BMA : オムニスキャン®、テバ製薬株式会社製) で 0.2 ml/kg を橈側皮静脈より撮像開始と同時にボラス投与を行い Dynamic MRI 検査を実施した。

撮像法は高速 GE 法を用い、造影 T1 強調画像を撮像した。造影剤を橈側皮静脈より撮像開始と同時にボラス投与を行った。そして CT 画像で得られた解剖学的位置を参照しながら Dynamic MR 画像において 1. 門脈、2. 正常肝臓実質、3. 肝動脈、4. 大動脈の位

置を決定し、5頭の各実験犬A～EにおいてDynamic MR画像の先に述べた1～4までの各血管径で関心領域（region of interest ; ROI）を設定し、画像内の信号強度を数値化として表すことができるMRI値を計測した。そして、各部位に流れる造影剤の経時的変化について解析した。なお、得られた画像の評価については、画像診断医2名で行った。

4.3 結果

実験犬AからEの体重、体表面積および心拍数はTable 1に示した。Dynamic CT検査について、実験犬Aでは造影剤注入開始から8.4秒後に大動脈と肝動脈が造影され始めた（Fig1-A）。そして造影剤注入開始から13.4秒後に後大静脈と門脈および正常肝臓実質が造影され始めた（Fig1-B）。同様に実験犬B～Eまでの造影剤注入開始から肝動脈などの動脈系と門脈などの静脈系が造影され始める時間を計測したところ、それぞれ10.4秒と20.4秒、16.5秒と34.5秒、10.4秒と16.4秒および17.5秒と32.5秒であった。それぞれ5頭から得られた時間の平均値と標準偏差を算出したところ、動脈系では 12.6 ± 3.6 秒であり、静脈系では 23.4 ± 8.5 秒であった（Table 2）。Dynamic MRI検査は、造影T1強調撮像で行い、また撮像条件については画質なども考慮しつつ、これら5頭のDynamic CT検査で得られたこの造影タイミングを参考にして設定した結果、撮像条件はTR : 35 ms、TE : 4 ms、FA : 90° 、ST : 6.0 mm、GAP : 0.0 mm、MTX : 112×208 、FOV : 20.0×19.5 cmとした。そして撮像時間は、動物の状態を考慮して60秒とし、1回の撮像時間を4秒、同一断面で15回連続撮像を行った。次に実験犬AのDynamic MRI検査ではDynamic CT画像の横断面で得られた各血管の解剖学的位置を参考にしてDynamic MRI検査の横断面上の大動脈、肝動脈、後大静脈、門脈および正常肝臓実質の位置を決定した（Fig2-A、B）。そしてこの各位置に対する造影剤の流入に伴う経時的変化を観察するとともに同様にB～Eまでの造影増強曲線を作成した。

実験犬Aにおける1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位をFig 3-Aに示す（Fig3-A）。造影剤投与後の各部位におけるMRI値の経時的造影増強曲線だが、先ず

大動脈（折れ線 4）と肝動脈（折れ線 3）は投与開始から 4 秒で増強が認められ、ともに 12 秒でピークに達した。門脈（折れ線 1）は 12 秒後より増強されはじめ 32 秒後にピークに達した。正常肝臓実質（折れ線 2）は 12 秒後より増強されはじめ 52 秒後にピークに達した。（Fig3-B）

実験犬 B における 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を Fig 4-A に示す。造影剤投与後の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線は、大動脈（折れ線 4）と肝動脈（折れ線 3）は実験犬 A と同様に投与開始から 4 秒で増強が認められ、ともに 12 秒でピークに達した。門脈（折れ線 1）は 12 秒後より増強されはじめ 28 秒後にピークに達した。正常肝臓実質（折れ線 2）は 12 秒後より増強されはじめ 44 秒後にピークに達した（Fig4-B）。

実験犬 C における 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を Fig5-A に示す。造影剤投与後の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線は、大動脈（折れ線 4）と肝動脈（折れ線 3）は実験犬 A および B と同様に投与開始から 4 秒で増強が認められ、ともに 12 秒でピークに達した。門脈（折れ線 1）は 12 秒後より増強されはじめ 40 秒後にピークに達した。正常肝臓実質（折れ線 2）は 12 秒後より増強されはじめ 60 秒後にピークに達した。（Fig5-B）

実験犬 D における 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を Fig 6-A に示す。造影剤投与後の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線は、大動脈（折れ線 4）と肝動脈（折れ線 3）については実験犬 A～C と同様に 4 秒で増強が認められたが、ピークに達する時間は大動脈が 12 秒後、肝動脈が 16 秒後であった。門脈（折れ線 1）は 16 秒後より増強されはじめ 40 秒後にピークに達した。正常肝臓実質（折れ線 2）は 12 秒後より増強されはじめ 60 秒後にピークに達した（Fig6-B）。

実験犬 E におけるは 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を Fig 7-A に示す。造影剤投与後の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線は、大動脈（折れ線 4）と肝動脈（折れ線 3）については実験犬 A～D と同様に 4 秒で増強が認められ、大動脈は 16 秒後、肝動脈は 20 秒後にそれぞれピークに達した。門脈（折れ線 1）は 16 秒

後より増強されはじめ 52 秒後にピークに達した。正常肝臓実質（折れ線 2）は 12 秒後より増強されはじめ 60 秒後にピークに達した（Fig7-B）。

5 頭全体で評価すると、各部位の造影剤投与後に増強され始めた時間および造影増強像がピークに達した時間の平均値±標準偏差は、大動脈では造影開始後 4.8 ± 1.6 秒、 12.8 ± 1.6 秒、肝動脈では 7.2 ± 3.0 秒、 14.4 ± 3.2 秒、門脈では 13.6 ± 2.0 秒、 38.4 ± 8.2 秒、正常肝臓実質では 12.8 ± 1.6 秒、 55.2 ± 6.4 秒であった（Table 3）。

以上の結果から、MRI 検査において肝臓実質内に腫瘍が認められた場合、肝動脈あるいは門脈のどちらを支配血管としているかの判断については今回の撮像条件で判断できることが示された。

4.4 考察

犬に対して Dynamic MRI 検査を行うためには、画像描出が可能で、かつどれだけ撮像時間を短縮できる条件を設定できるかが最も重要な点である。何故なら、鮮明な画像を得るためには積算回数の増加など撮像時間を長くする必要があるが、逆に撮像時間が長くなれば Dynamic 検査を行う目的である同一断面における動脈相、門脈相そして平衡相の 3 相画像が得られなくなるからである。従って鮮明な画像を維持しつつ、かつ 3 相画像が得られる条件（パラメーター）で撮像を行う必要がある。人医療では肝細胞癌などの診断として Dynamic MRI 検査はルーチン検査であるため、そのパラメーターは確立されている [Akai et al., 2011; Baek et al., 2012; Hwang et al., 2012]。しかしながら、その人医療で確立されているパラメーターを小動物に用いることはできない。何故なら、造影剤を投与してから肝動脈に到達する時間がヒトと小動物では異なるからである。すなわち、ヒトでは造影開始から造影剤が肝動脈に流入し始めるまでに約 30 秒以上かかるが、小動物においてはそれよりも早く肝動脈に到達すると考えられる。今回の研究においても 5 頭全頭において 4 秒で造影剤が肝動脈に流入され始めている。この理由は、体重や体格、体表面積、健常時における一分間あたりの心拍数、血流速度および血管の長さなどが、人と大きく異なっているためと考えられる。2004 年に Clifford らが、1.5 T の MRI 装置を用いて肝細

胞癌に対して Dynamic MRI 検査を実施しているが、3相撮像のタイミングは造影剤投与後、動脈相は20～30秒、門脈相は1分、平衡相は3～5分で実施したと述べているのみで、また撮像条件についても動脈相のTRおよびTEは「Minutes」、FAは 10° 、STは5mm、GAPは1mm、そして門脈相あるいは平衡相については、TR:68-280ms、TE:4.2ms、FA: 90° 、ST:5mm、GAP:1mmと明確でないだけでなく、動脈相と門脈相あるいは平衡相の撮像条件が異なっていることから各部位の造影増強像をどれだけ正確に描出できているのか疑問がある[Clifford et al., 2004]。さらに彼らが検討した23頭の犬の体重や心拍数などの記載も見当たらず、どのような根拠に基づいて撮像条件を設定し、かつ造影タイミングの設定をしたかについては不明である。今回の研究では体重が9.5～13.5kg（平均:11.6kg）の犬5頭を用いて、そして心拍数を100～120回/分（平均心拍数:109.8回/分）に調整して Dynamic MRI 検査を実施したところ、動脈相である肝動脈への造影剤の流入は全頭において4秒から始まり、ピークに到達する時間は12～20秒であった。また門脈相および平衡相はそれぞれ、28～52秒、44～60秒と Clifford らの造影タイミングよりもピークに達する時間が短かった。加えて、Dynamic 画像を描出するための撮像条件も今回の研究は、Dynamic CT 検査で得られた画像を参考に設定し、同一条件で3相撮像を行い、MRI 値による経時的時間造影増強曲線から Dynamic study としての正確性は高いと考える。従って、獣医療において Dynamic MRI 検査を実施するためには、心拍数などのパラメーターを考慮しての撮像条件の設定が必要であると思われる。

MRI 検査における信号強度を決定する組織パラメーターは前章までに述べたように、縦緩和時間 (T1)、横緩和時間 (T2)、水素密度、血流等の流れの速さである。一方、MRI 検査の信号強度を変える撮像パラメーターは、TR、TE、FA、ST、MTX であり、Signal noise ratio (S/N 比) は TR が長いほど、TE が短いほど、スライス幅が厚いほど、画素サイズが大きいほど、FOV (field of view) が大きいほど高い。なおスライス間隔はマルチスライス法では GAP を設けることで S/N 比の低下を防いでいる。S/N 比とは信号強度の平均値/ノイズの標準偏差であり、画質のざらつきを表す指標で高いほど良い画像となる。S/N 比はボクセルの各辺の大きさと計測の加算回数の平方根に比例し、さらに帯域幅の平

方根に反比例し、データの収集時間に比例する。TR と TE については第 2 章で述べた。FA は均一静磁場中の核磁化ベクトルが RF パルスの印加によって、静磁場の方向（2 軸のプラス方向）から倒れた角度であり、RF パルスの振幅および印加時間に比例して変化する。高速撮像法では 90° 以下の励起パルスが使用される。MTX はエコーデータの格納ポイント数であり、周波数方向数と位相エンコード数で示し、通常 256×256 のように表示される。MR 画像はこの MTX データ（k 空間データ）をフーリエ変換して作られる。FOV が同じであればマトリクスが大きいほど空間分解能は向上するが、撮像時間は長くなる。GAP とは ST を決定した後、そのスライス幅の約 20% を目安にスライスとスライス間に設ける隙間のことである。撮像時に GAP を設定しない、またその隙間が狭いと撮像時間が短縮できるという利点があるが、スライス間の辺縁が重なり合い、重なった部分は双方の RF パルスの影響を受け、設定された TR よりも短くなり、その結果、緩和が十分に行われず S/N 比が低下し、画質が低下する可能性があるため、そのデメリットを防ぐ目的で GAP を設定する。

今回の Dynamic MRI 検査を行うための撮像条件は、TR : 35 ms、TE : 4 ms、FA : 90° 、ST : 6.0 mm、GAP : 0.0 mm、MTX : 112×208 、FOV : 20.0×19.5 cm とし、第 2 章や第 3 章で実施した獣医療で一般的に用いられている条件と比較して TR を極端に短く設定した。TR 時間においてヒトでは全肝検査も同時に行うため、ST を 8 mm、GAP を 2 mm に設定して 15 枚撮像する。その結果、1 回で撮像するためには TR 時間が長くなり 160 ms 前後になってしまうため、撮像時間も長くなる。小動物では造影剤の肝臓への到達時間が早く通過時間も短いので、1 回の撮像時間を短くするためには撮像枚数を減らし、TR を短くする必要がある。そのため、今回の研究では通常の MRI 検査で全肝検査を行い、腫瘍病変が描出されたことを前提にその腫瘍の支配血管を評価する目的で条件を設定して、ST を 6 mm、GAP を 0 mm、1 断面の撮像枚数を 1 あるいは 2 枚として設定し、1 あるいは 2 枚の撮像とした。その結果、TR 時間を短縮することができ、35 ms とした。TE 時間はヒトと同様に in-phase での撮像となり、本来は 4.5 ms が正確な in-phase になるが、時間を短縮するために 4 ms に設定した。FA は時間の短縮には 70°

が良いが、極度の画像の劣化を防ぐ目的として 90° に設定した。FOV は獣医療においては、通常 20×25 cm であるが、画像描出を向上させるために極力絞ることとした。MTX 数については、通常は 160×256 であるが、数を少なくすることでピクセルが大きくなり S/N 比が良くなり、時間が短縮できるがその一方で空間分解能が下がり、不鮮明な画像になってしまうため 112×208 と設定した。脂肪抑制は、ヒトにおいて Dynamic MRI 検査を行うときは造影剤とのコントラスト差を明瞭にするために必ず使用するが[村上., 2000]、今回の研究では脂肪抑制を設定することにより、撮像時間が延長したため脂肪抑制の設定は行わなかった。以上の点を考慮して今回は TR: 35 ms、TE: 4 ms、FA: 90°、ST: 6.0 mm、GAP: 0.0 mm、MTX: 112 × 208、FOV: 20.0 × 19.5 cm、総撮像時間を 60 秒、1 回の撮像時間を 4 秒とした条件とし、同一断面で 15 回の連続撮像を実施して、各部位における造影剤の流入の状態を観察した。

上記の撮像条件で、Dynamic MRI 検査を実施した結果、鮮明な画像を維持しつつ、かつ肝動脈、門脈、肝臓実質の血行動態を動脈相、門脈相そして平衡相のそれぞれ 3 相を明瞭に描出することができた。また経時的造影増強曲線においてもそのピークは肝動脈が最も早く、造影剤の投与開始から 10 秒前後、続いて門脈が 30 秒前後で、そして 60 秒前後で肝臓実質が描出されるなど正常な肝臓内における経時的変化を示すことができた。ヒトの肝細胞癌の診断では肝動脈が支配血管であり、動脈相である肝動脈の造影増強像と肝臓実質との間に明らかな信号強度において差が認められることから獣医療においても肝動脈を支配血管とする肝細胞癌に対しては、Dynamic MRI 検査で明瞭に描出できる可能性が示された。また肝動脈への造影剤の増強ピーク時における MRI 値と肝臓実質の MRI 値を比較したところ、両者の間に明瞭な差が認められた。従って画像上において信号強度差が認められない変化に対しては MRI 値を用いることで評価することができるものと考え

る。

次に Dynamic MRI 検査で用いた造影剤についてであるが、今回はガドリニウム製剤を使用した。この造影剤は、近傍の水素原子核との相互作用より強い T1 短縮作用をもつため、T1 強調画像において造影剤の集積部位が高信号を示す常磁性体の陽性造影剤である。

MRI 造影剤としては、他に鉄剤などもあるが、ガドリニウムは他の MRI 造影剤の中でも最大の常磁性体効果を示して、T1 強調画像で信号強度を増強させる。しかし、イオンの状態では毒性が高いため、キレート剤の DTPA と結合し安定化させた Gd-DTPA が MRI 造影剤として商品化され、その後、毒性の低い非イオン性の Gd-DTPA-BMA が、使用されるようになった。人医療よりも遅れて MRI 装置が導入された獣医療においては非イオン性の Gd-DTPA-BMA が最も一般的用いられている。今回の研究においても第 2 章の腸間膜に発生したリンパ腫、第 3 章の健常犬および前立腺癌に罹患した犬に対して同造影剤を用いた。Gd キレート剤は少量で強い増強効果を示すとともに、CT 検査で用いられるヨード系造影剤のような濃度と増強効果の間の比例関係が弱い。すなわち、造影剤の濃度が低くても比較的高い増強効果を示すという特徴がある。また、近年人医療では肝臓腫瘍に対する MRI 造影剤として Kupffer 細胞に集積する超常磁性酸化鉄製剤であるフェルモキシデス（フェリデックス®、superparamagnetic iron oxide particles : SPIO）も用いられている。この鉄剤造影剤を静脈内に投与すると肝臓の類洞内面に存在する Kupffer 細胞により貪食され、正常肝組織の信号強度は低下するが、Kupffer 細胞を含まない悪性度の高い肝細胞癌や転移性肝臓腫瘍の信号強度は増強する。従って、この造影剤が集積した周囲の肝臓実質とのコントラストが明瞭となるため、小さな結節でも容易に描出されるが、転移性肝臓腫瘍においても同様に描出されるので、診断的な特異性が無いため、腫瘍の支配血管を診断する目的である Dynamic MRI 検査の造影剤としては適さない。

最後に Dynamic MRI 検査で得られた大動脈と肝動脈の造影増強画像および肝臓全体の画像を Dynamic CT 検査で得られた画像と比較すると、血管系については Dynamic MRI 検査の方が、コントラスト差が強く明瞭な画像を得ることができたが、肝臓全体の画質については Dynamic CT 検査よりも劣っていた。しかし、Dynamic study の目的は、肝臓全体を評価するのではなく、腫瘍病変の血行動態や支配血管が肝動脈であるのか、門脈であるのかを評価することであり、その点を考慮すると大動脈と肝動脈の造影増強画像がより明瞭に描出できる Dynamic MRI 検査の方が良いと考える。そして本章の緒言でも述べたように肝臓全体の評価や肝臓病変の検出および特徴的な所見に関しては、種々の点から

CT 検査よりも Dynamic 撮像ではない通常の MRI 検査の方が優れているという多くの報告がある[Martin et al., 2001; Semelka et al., 2001; Semelka et al., 1999; Semelka et al., 1996]。従って、臨床の現場では、臨床徴候、血液化学検査、単純エックス線検査そして超音波検査などで肝臓実質部に異常が疑われたら、通常の MRI 検査を行い、さらに Dynamic MRI 検査を行うことで肝臓内の腫瘍病変の検出やその腫瘍の血行動態や支配血管の評価が明瞭に可能となると考えられる。ただし、今回研究に用いた犬の平均体重は 11.64 kg (9.5~13.5 kg)、平均心拍数は 109.8 回/分 (100~120 回/分) であった。臨床の現場では今回用いた犬の体重よりも小さく、そして心拍数も多い動物は多数存在する。従って、今回、設定した撮像条件では、体重が 9.5 kg 以上でかつ、心拍数が 100~120 回/分の範囲において Dynamic MRI 検査が可能であると言えるのみであり、これより心拍数の多い、または体重の小さな動物に対しては、TR 時間をさらに短縮するなど更なる条件設定が必要となるかもしれない。また、ヒトにおいて Dynamic CT 検査では直径が 1cm 以下の腫瘍の支配血管の描出はコントラスト分解能の点から困難であり、Dynamic MRI 検査であれば描出可能との報告[Akai et al., 2011; Baek et al., 2012; Hwang et al., 2012]があることから、獣医療においてもこの点について今後検討する必要がある。さらに人医療では、Dynamic CT あるいは Dynamic MRI 検査において肝動脈支配の腫瘍が認められた場合、肝細胞癌であると確定診断していることから、獣医療においても同様の画像所見であれば肝細胞癌と確定できるかについて病理組織検査による腫瘍の組織型と腫瘍の支配血管を併せて評価する必要があると考える。

4.5 小括

人医療で肝細胞癌の診断に行われている Dynamic MRI 検査が獣医療でも応用可能か検討する目的で、正常ビーグル犬 5 頭を用い、Dynamic CT 検査により得られた大動脈、肝動脈、門脈および正常肝臓実質の解剖学的部位および造影タイミングを参考に高磁場 MRI 装置による Dynamic MRI 撮像時の条件設定を作成した。撮像条件を設定し、Dynamic MRI 検査を実施したところ、肝動脈、門脈および正常肝臓実質の各部位にお

る動脈相、門脈相そして平衡相の3相を明瞭に描出することができた。また造影剤の流入に伴う経時的造影増強曲線においてもそのピークは肝動脈が最も早く、造影剤の投与開始から10秒前後、続いて門脈が30秒前後で、そして60秒前後に正常肝臓実質と短時間において正常な経時的変化を示すことができた。以上の結果から、Dynamic MRI検査を行うことによって肝臓内の腫瘍性病変において血行動態やその支配血管が肝動脈か門脈かの鑑別が可能であると考えられた。

今後の課題としては、肝臓内の腫瘍に対しDynamic MRI検査を行い、肝動脈を支配血管としている画像を明瞭に描出し、その腫瘍が人医療と同様に組織学的に肝細胞癌であるといえるのかどうか検証していくことである。

	Dog A	Dog B	Dog C	Dog D	Dog E	Mean Standard Deviation
体重	11.3 kg	13.5 kg	11.2 kg	9.5 kg	12.7 kg	11.6±1.4 kg
体表面積	0.51 m ²	0.57 m ²	0.50 m ²	0.45 m ²	0.54 m ²	0.51±0.04 m ²
心拍数	119回/分	117回/分	107回/分	100回/分	112回/分	111±6.8回/分

Table 1. 実験犬 5 頭における体重、体表面積、心拍数の各平均値および標準偏差

	Dog A	Dog B	Dog C	Dog D	Dog E	Mean Standard Deviation
動脈系 (大動脈、肝動脈)	8.4	10.4	16.5	10.4	17.5	12.6±3.6
静脈系 (後大静脈、門脈)	13.4	20.4	34.5	16.4	32.5	23.4±8.5

Table 2. 実験犬 5 頭における Dynamic CT 検査による動脈系および静脈系の造影タイミング時間 (秒)
の平均値および標準偏差

	Dog A	Dog B	Dog C	Dog D	Dog E	Mean Standard Deviation
Aorta	4	4	4	4	8	4.8±1.6
	12	12	12	12	16	12.8±1.6
Hepatic Artery	4	4	8	8	12	7.2±3.0
	12	12	12	16	20	14.4±3.2
Porta vein	12	12	12	16	16	13.6±2.0
	32	28	40	40	52	38.4±8.2
Normal Liver Parenchyma	12	12	12	12	16	12.8±1.6
	52	44	60	60	60	55.2±6.4

Table 3. 実験犬 A～E の大動脈、肝動脈、門脈、正常肝臓実質の造影開始時間(上段)および造影ピーク時間 (下段)の平均および標準偏差 (単位はともに秒)

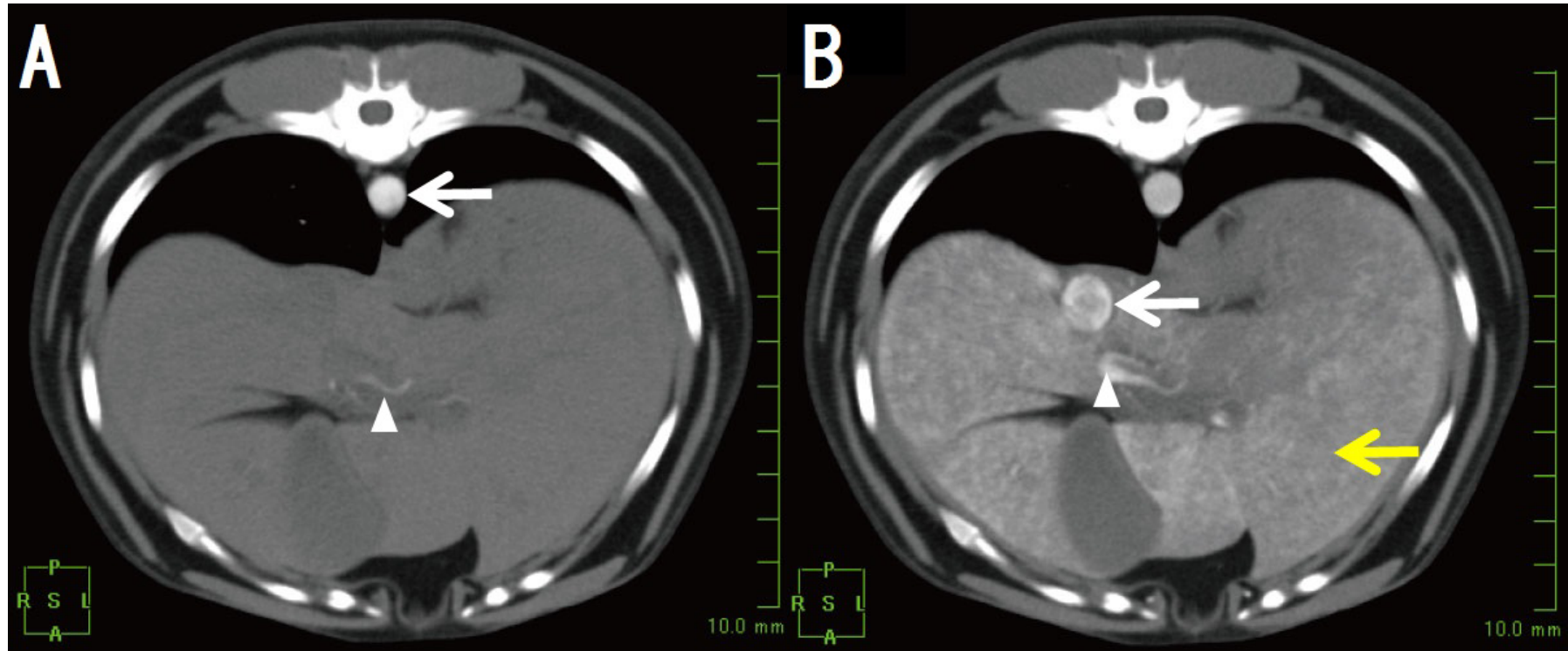


Fig 1-A. 実験犬 A の Dynamic CT の横断面：造影剤を投与して 8.4 秒後に大動脈（矢印）と肝動脈（矢頭）が造影され始めた。

Fig 1-B. 同 Dynamic CT の横断面：造影剤を投与して 13.4 秒後に後大静脈（矢印）が造影され、同時に肝動脈と隣接して門脈（矢頭）と正常肝臓実質（黄矢印）も造影され始めた。

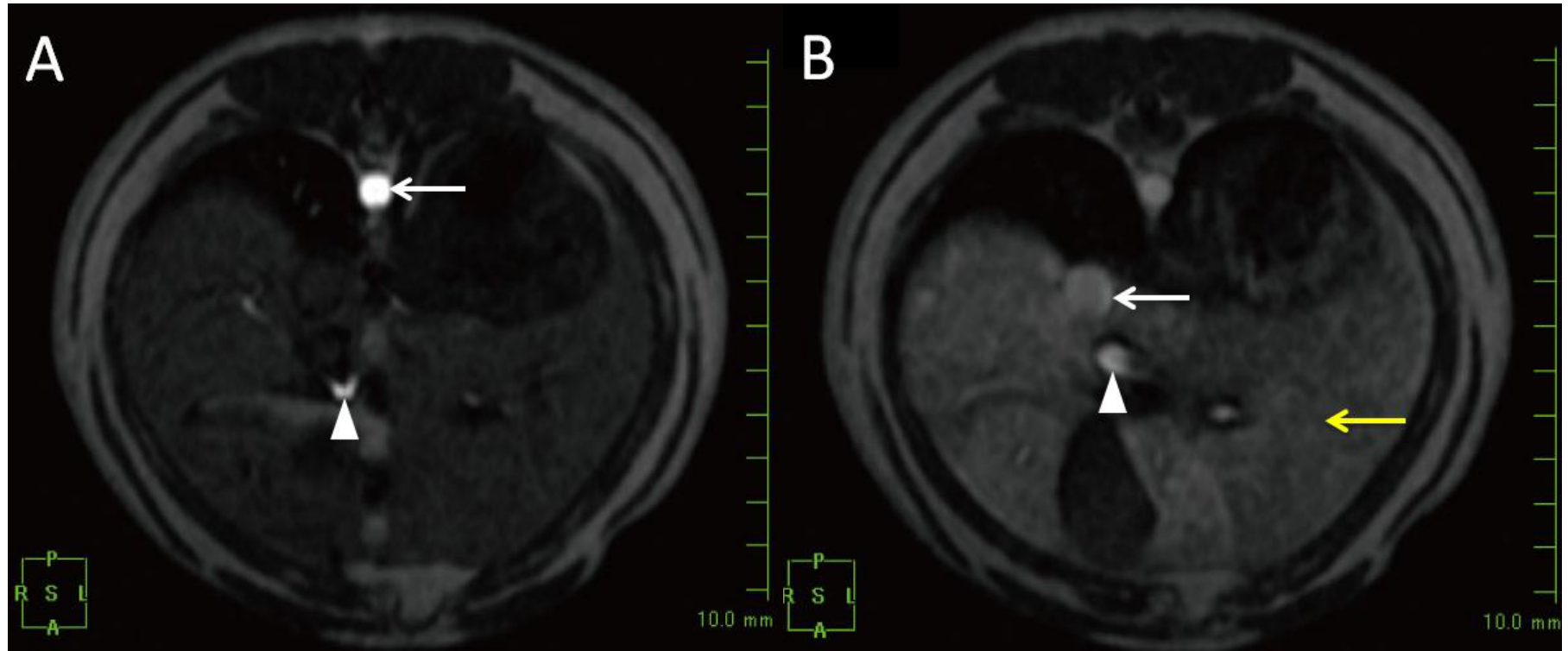


Fig 2-A. 実験犬 A の Dynamic MRI の横断面：大動脈（矢印）肝動脈（矢頭）が造影されている。

Fig 2-B. 同 Dynamic MRI の横断面：後大静脈（矢印）と門脈（矢頭）正常肝臓実質（黄矢印）が造影されている。

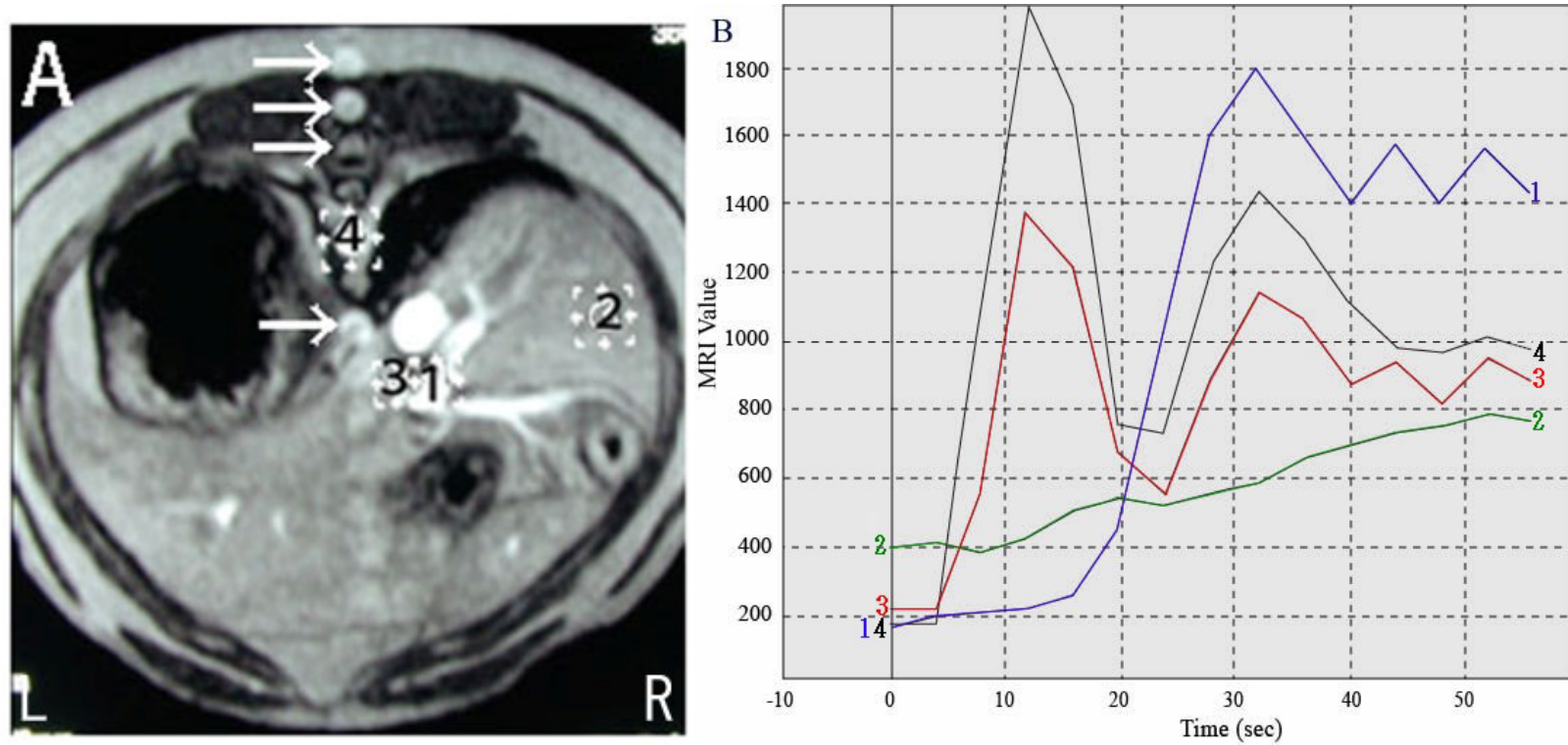


Fig 3-A. 実験犬 A の Dynamic MRI の横断面：1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を示した。矢印に示す円形の部分は
大動脈の拍動によるアーティファクト。

Fig 3-B. 実験犬 A の 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線。

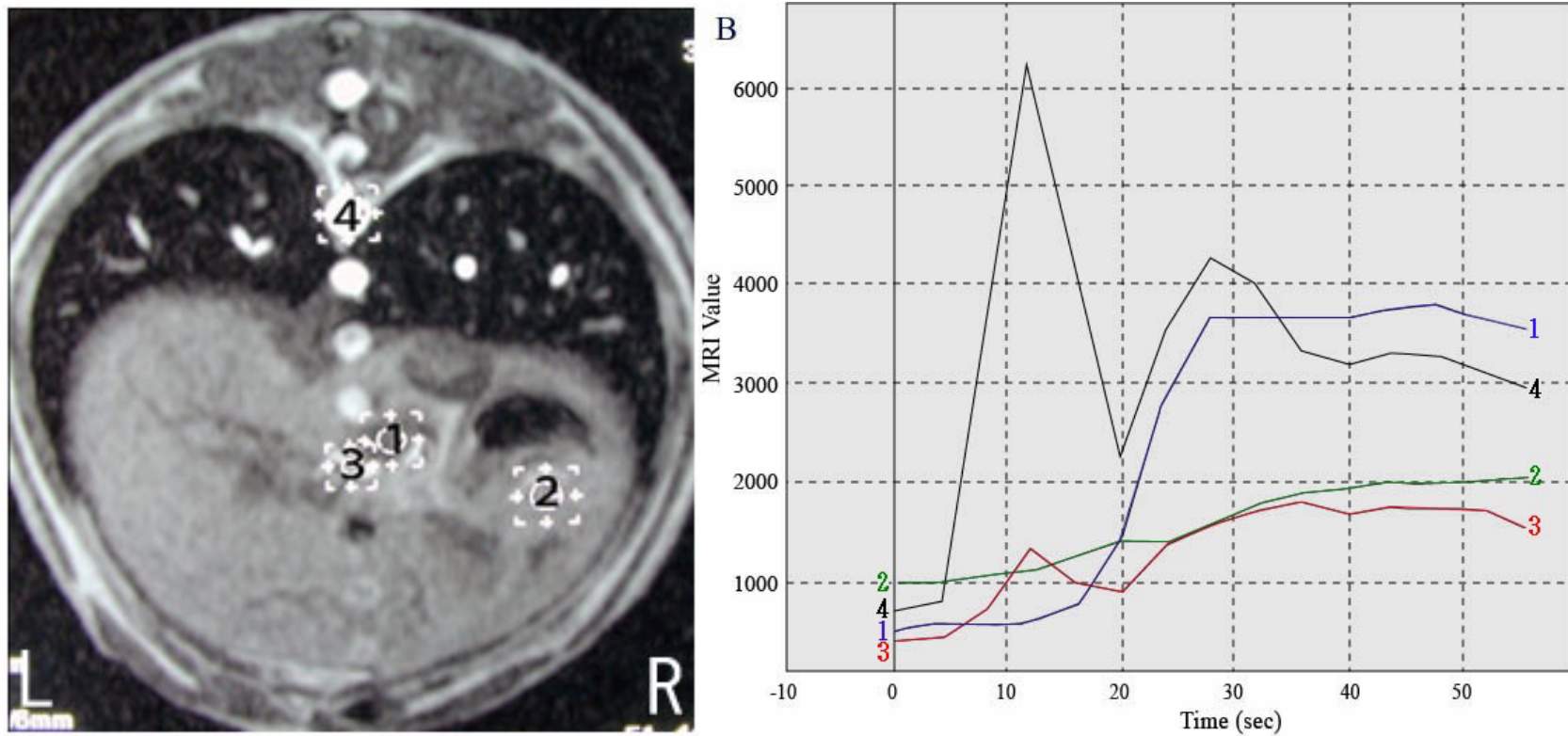


Fig 4-A. 実験犬 B の Dynamic MRI の横断面：1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を示した。

Fig 4-B. 実験犬 B の 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線

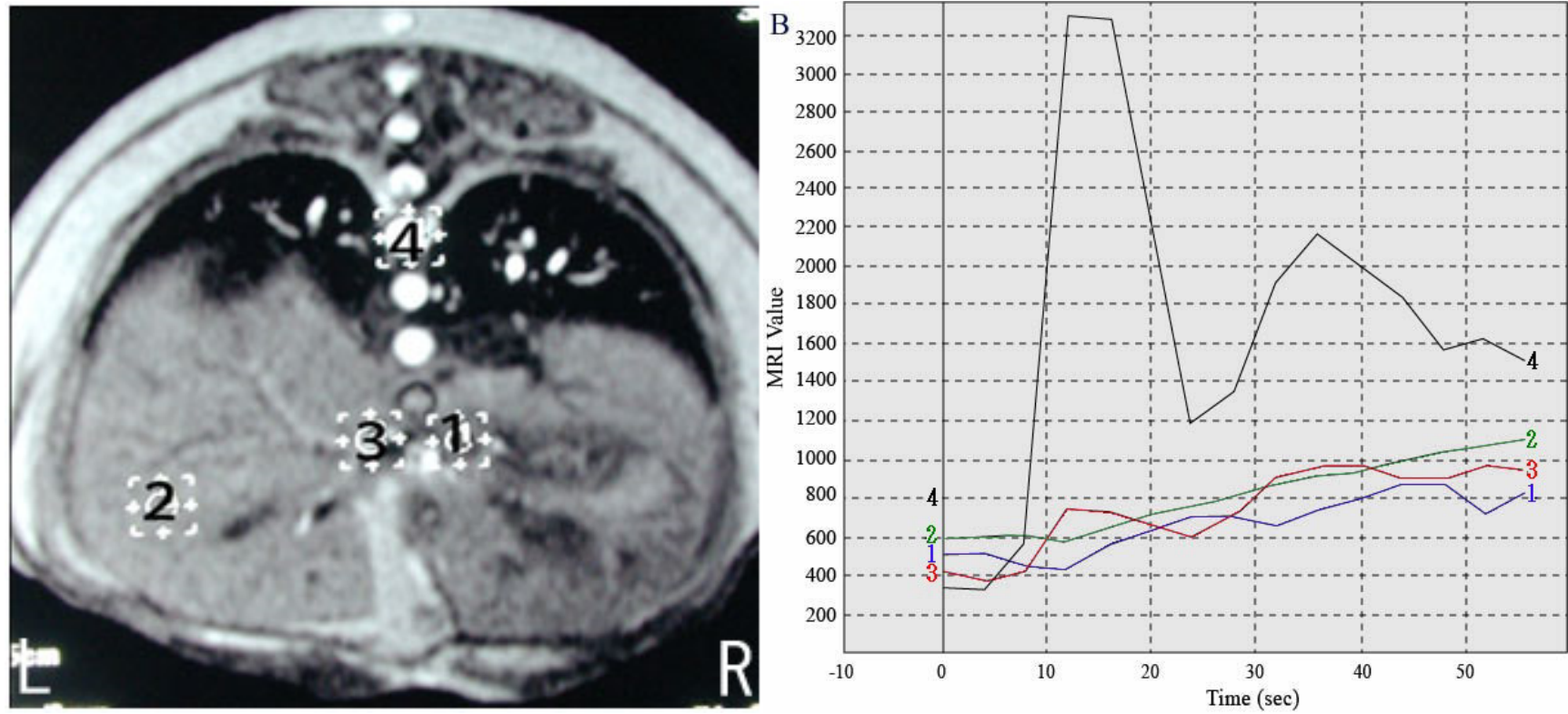


Fig 5-A. 実験犬 C の Dynamic MRI の横断面：1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を示した。

Fig 5-B. 実験犬 C の 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線

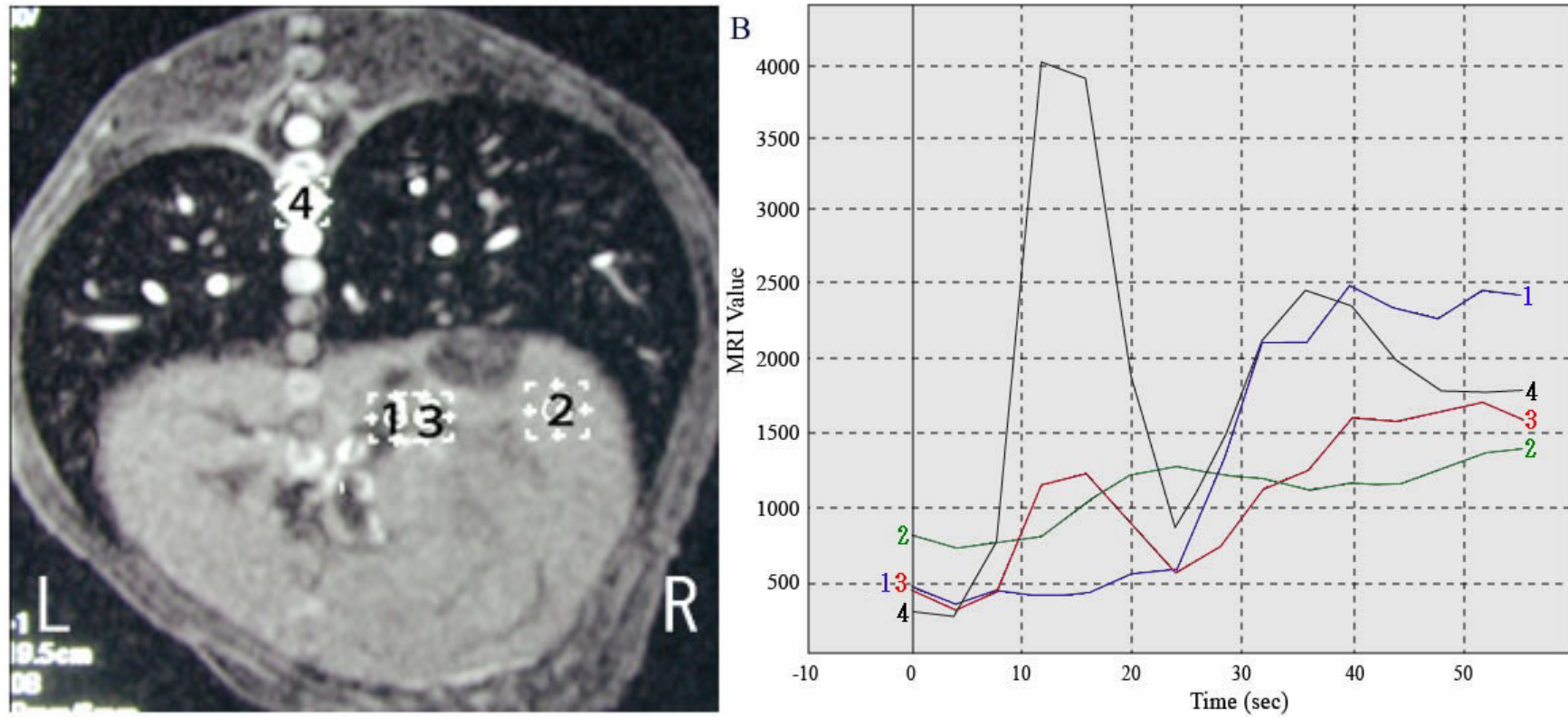


Fig 6-A. 実験犬 D の Dynamic MRI の横断面：1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を示した。

Fig 6-B. 実験犬 D の 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線

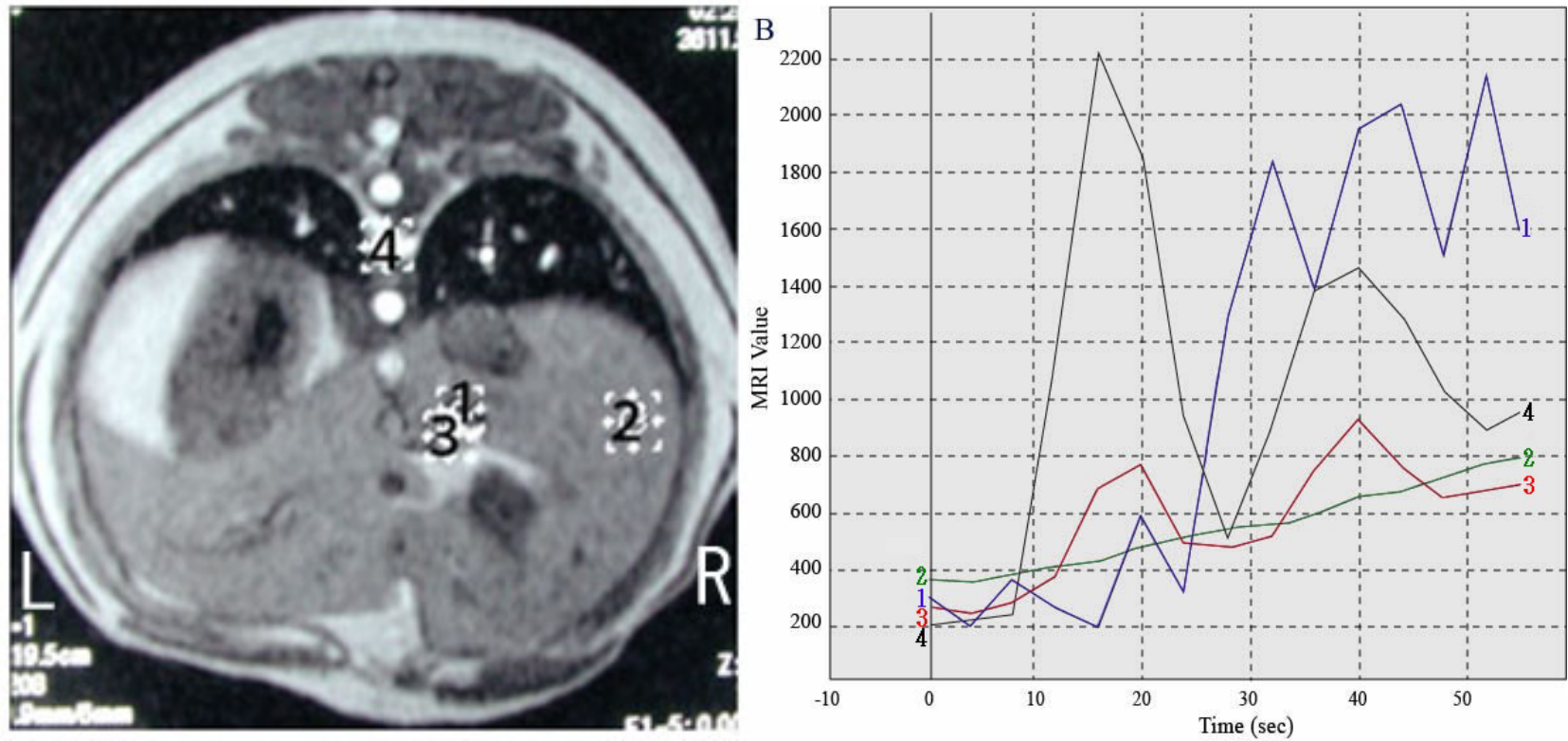


Fig 7-A. 実験犬 E の Dynamic MRI の横断面：1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位を示した。

Fig 7-B. 実験犬 E の 1.門脈、2.正常肝臓実質、3.肝動脈、4.大動脈の各部位における MRI 値の経時的造影増強曲線

第 5 章

犬の肝細胞癌に対する Dynamic MRI 検査の有用性

5.1 緒言

第 4 章でも述べたが、Dynamic 検査は、造影剤を非選択的に血管内に投与し、同一断面における関心領域の時間濃度曲線を解析する検査であり、人医療では肝臓腫瘍の診断法の一つとして Dynamic CT 検査や Dynamic MRI 検査が行われている [Kim et al., 2006; Pitton et al., 2009; Tomemori et al., 2001; Yamashita et al., 1996]。Dynamic 検査を行うことで造影剤投与後の増強像の経時的变化からその腫瘍の支配血管を特定できるため、特に肝動脈を支配血管とする肝細胞癌と、正常な肝臓実質と同様に門脈を支配血管とする転移性肝臓腫瘍など肝細胞癌以外の多くの肝臓腫瘍との鑑別が可能となる [森 et al., 1999; 村上., 2000]。

ヒトにおいて肝細胞癌は肝臓原発の悪性腫瘍の中で最も頻度が高く、肝臓実質に似た細胞からなる上皮性悪性腫瘍であり、実質性で腫瘍は軟らかく、単発のこともあれば肝内に種々の大きさの多数の腫瘍形成を認めることもある。肝細胞癌で径が 2cm を超えるいわゆる古典的な肝細胞癌は、被膜形成、モザイク構造などの形態学的特徴を有し、腫瘍性濃染像を示す。被膜は典型的には T1 強調画像で低信号、T2 強調画像で内側が低信号、外側が高信号を示す。腫瘍内部は隔壁様構造がみられ、モザイク状の構造を示す。腫瘍の信号強度は T2 強調画像では高信号を示すことが多いが、T1 強調画像では低信号、等信号、高信号と様々である。

Dynamic MRI 検査は Dynamic CT 検査と比較すると軟部組織のコントラスト分解能が優れており、人医療においては特に直径 1cm 以下の腫瘍に対する診断能が高いとされているが [Kim et al., 2006; Rode et al., 2001]、獣医療において Dynamic MRI 検査は時間分解能や空間分解能などの点から、著者の知る限りほとんど行われておらず、通常 Dynamic

CT 検査が行われている [Taniura et al., 2009]。しかしながら、近年獣医療では低磁場 MRI 装置より高感度な高磁場 MRI 装置も導入されてきていることから Dynamic MRI 検査についても検討が必要であると考え。第 4 章において、体重が 9.5~13.5 kg (平均 : 11.64 kg) で、また心拍数を 100~120 回/分 (平均心拍数 : 109.8 回/分) の犬 5 頭を用いて高磁場 MRI 装置による Dynamic MRI 検査の適切な撮像条件を検討した結果、TR : 35 ms、TE : 4 ms、FA : 90°、ST : 6.0 mm、GAP : 0.0 mm、MTX : 112×208、FOV : 20.0×19.5 cm とした。この撮像条件で動脈相である肝動脈、静脈相である門脈および平衡相である正常肝臓実質を猫出することができ、さらに造影剤の流入ピークに到達する時間である 12~20 秒、28~52 秒、44~60 秒時の 3 相の画像も明瞭に描出することができた。そこで今回は、この撮像条件を用いて臨床への有用性について検討することとした。すなわち、犬の肝臓に発生した直径 1cm 大の結節巣に対して Dynamic MRI 検査を実施し、3 相構造がうまく描出できるかどうかについて同時に実施した Dynamic CT 検査と比較しながら、検討した。また結節巣を摘出し、組織診断を行い、支配血管との関連性についても併せて検討することとした。

5.2 材料および方法

供試動物として定期的な健康診断において超音波検査で肝臓に直径 1 cm 大の高エコー源性のパワードップラー法で血行が認められない結節を有する 12 歳、体重 6 kg、去勢雄のシー・ズーを用いた。Dynamic CT および Dynamic MRI 検査を実施するにあたり、導入麻酔として注射麻酔薬である 1%プロポフォール注 (マイラン製薬株式会社製) を 8 mg/kg で静脈内にゆっくりと投与後、直ちに気管内挿管を行い、維持麻酔として吸入麻酔薬であるイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社製) を用いて全身麻酔下におき、人工呼吸器による調節呼吸管理下においた。なお、撮像中は動物を腹臥位に保定し、さらに息止め装置を用いて必要に応じて十分な酸素化を実施したのちに人工呼吸器を一定時間停止しつつ行った。なお、検査中は心電図や心拍数などの生体の状態をモニターし、正常波形あるいは正常範囲であることを確認しながら行った。なお、心拍数については 1

分あたり 100~120 回となるように調整した。Dynamic CT 検査は MDCT 装置 (Asteion Super 4、東芝メディカル社製) を使用し、はじめに結節の位置の特定および他の異常所見等の確認のため、0.5 mm スライス、120 kvp、100 mA、ヘリカルピッチ 3.5 の撮像条件にて全肝検査を実施した。続いて結節の断面において 1 スライス 0.75 秒スキャンで 45 秒間、シネスキャンによる連続撮像を行った。次に非選択的血管造影剤のイオパミドール (ヨード含有量 300 mg/ml、光製薬株式会社製) 2 ml/kg を橈側皮静脈より 1.5 ml/sec の速度で CT スキャンスタートと同時に投与し、Dynamic CT 検査を実施した。Dynamic CT 検査で得られた造影タイミングから動脈相は造影剤投与開始から 8 秒後、門脈相は 20 秒後、そして平衡相は 32 秒後であった。この結果をもとに MRI 検査の撮像条件を作成し、Dynamic CT 検査を実施した同断面において Dynamic MRI 検査を行った。MRI 検査は超伝導型 1.5 T MRI 装置 (VISART™、東芝メディカル社製) を用いて実施した。撮像コイルはヒトの「膝用」コイルを用いた。撮像条件は第 4 章と同様の条件である TR : 35 ms、TE : 4 ms、FA : 90°、ST : 6.0 mm、GAP : 0.0 mm、MTX : 112×208、FOV : 20.0×19.5 cm とした。そして撮像時間は、動物の状態を考慮して 60 秒とし、1 回の撮像時間を 4 秒、同一断面で 15 回連続撮像を行った。用いた造影剤はガドリニウム-DTPA-BMA (オムニスキャン®、テバ製薬株式会社製) で 0.2 ml/kg を橈側皮静脈より撮像開始と同時にボラス投与を行い Dynamic MRI 検査を実施した。そして得られた CT、MRI それぞれの画像を比較検討した。なお、得られた画像の評価については、画像診断医 2 名で行った。

5.3 結果

造影剤投与前の単純画像を比較すると CT 検査で得られた画像では結節を明瞭に確認することができなかったが、続く Dynamic CT 検査では、動脈相である造影開始から 8 秒後の CT 画像で、大動脈が造影ピークに達すると同時に、肝臓実質内の内側右葉に 1.2×0.9 cm の結節像が造影され始めた (Fig 1-A、2-A)。続く門脈相である造影開始後 20 秒後では後大静脈が造影され始め、また結節像はさらに周囲組織へ浸潤し、1.5×1.2 cm の造影増強が認められた (Fig 3-A)。平衡相である造影開始後 32 秒後の CT 画像では結節周囲の

正常肝臓実質の造影増強が増加したため、結節の辺縁が不明瞭に描出された (Fig 4-A)。一方、MRI 検査では造影剤の投与前の T1 強調画像において正常な肝臓実質と比較して不明瞭な等信号と一部低信号が混在した結節像として認められた (Fig 1-B)。Dynamic MRI 検査の動脈相では、大動脈が造影ピークに達すると同時に単純画像で等信号を示していた部位が造影増強像として高信号に描出された (Fig 2-B)。続く門脈相では動脈相で結節の高信号を示していた部位が低信号に、その上部が高信号に描出された (Fig 3-B)。そして平衡相では結節は門脈相とほぼ同様の所見であった (Fig 4-B)。人医では肝細胞癌は肝動脈を支配血管とするため動脈相において造影増強像を示し、門脈相で低信号化 (washout) すると報告されており、結節像の一部は同様の血行動態を示したことから、腫瘤塊は肝動脈を支配血管とする肝細胞癌の可能性が高いと診断した。Dynamic 検査後、正中切開による肝臓の内側右葉の部分切除にて摘出し、病理組織学的検査を行ったところ高分化型肝細胞癌と診断された (Fig 5)。

5.4 考察

犬に発生する肝臓腫瘍は 26 %が肝臓組織由来、28 %が悪性リンパ腫、悪性組織球症や全身性肥満細胞腫などの造血器由来、残りの 46 %は遠隔転移性腫瘍である [Hammer et al., 1995]。肝臓組織由来の原発性悪性腫瘍には、組織学的カテゴリーから 4 つに分類される。すなわち、肝細胞由来、胆管由来、神経内分泌系由来 (またはカルチノイド)、間葉由来 (肉腫) である。これらのカテゴリーは、さらに塊状型、結節型、瀰漫型の 3 つの形態学的タイプに分類される。塊状型の肝臓腫瘍は単一の肝葉に局限し、大型で孤立性と定義されている。結節型は多病巣性で、複数の肝葉の腫瘤形成を起し、瀰漫型は多発性の病巣や全ての肝葉で連結した結節病巣や、肝臓実質の広範性の欠損病巣などを示す。肝細胞癌の形態学的タイプは塊状型が 53~84 %と最も多く、結節型は 16~25 %、瀰漫型は 0~19 %との報告がある [Julius et al., 2007]。また転移率についても塊状型は 0~37 %に対し、結節型や瀰漫型では 93~100 %と報告されている [Julius et al., 2007]。原発性肝臓腫瘍の予後は、組織学的カテゴリーと形態学的タイプにより決定される。一般に塊状型の肝細胞癌は

外科的に完全に切除することが可能であり、かつ生物学的挙動は比較的侵襲性が低いために予後は良好である。しかしながら、時に大型の孤立性の塊状型は破裂することがあり、その場合出血性ショックを起こして、突然死亡することもある。また塊状型の肝細胞癌以外の悪性腫瘍である結節型、瀰漫型の肝臓腫瘍は、転移が非常に多く起こるために予後は悪く、外科切除が不適であることが多い。以上のことから、肝臓に原発性悪性腫瘍が疑われる画像が認められた場合、塊状型の肝細胞癌であるかどうかを試験開腹することなく確定できれば、腫瘍サイズが小さいうちに積極的に外科切除を行うことで根治が期待できるなど良好な予後が得られる。そのためには、肝臓に腫瘍病変が認められた場合、その腫瘍が良性と悪性の鑑別ができ、かつ悪性腫瘍であるなら腫瘍が孤立性か否かを鑑別することができ、そして肝細胞癌とその他の悪性腫瘍との鑑別ができることが重要である。肝臓腫瘍に対する画像検査としては、エックス線検査、超音波検査、CT検査そしてMRI検査などがある。このうち、エックス線検査は、原発性肝臓腫瘍に罹患した犬の85%において腹部頭側に軟部組織様腫瘍が認められ、胃の背側変位がおこる。また側面像の1/4の症例で肝臓腫大が認められ、腹水が原因となる腹腔内コントラストの低下もしばしば認められる。[Neiger., 2005]このような所見が認められれば、腫瘍を疑うことは可能だが、これらの所見は腫瘍が増大成長した場合であり、感度と特異度は極めて低いとともに仮に孤立性の肝細胞癌であると診断できたとしても腹水が貯留している段階では手術不適となっている可能性が高い。超音波検査は、音響インピーダンスによる違いから画像を構成する検査であり、また空間分解能が高いため、肝臓の内部構造の観察は優れている。そのため、肝臓内に腫瘍が存在するかしないか、また塊状型か結節型か瀰漫型かを決定づけることは適している。また腫瘍の血管の存在なども超音波ドップラー検査で決定することができる[Julius et al., 2007]。しかしながら、良性と悪性の鑑別はしばしば困難である。結節性過形成、膿瘍、嚢胞、髄外造血および血腫などの良性病変に対しては、外科的切除の必要性は無いため、腫瘍病変の良性と悪性の鑑別は重要である。一般的に肝臓の原発性悪性腫瘍の超音波検査所見は、高エコー源性か、低エコー源性パターンか、混合エコー源性パターンを確認することが挙げられているが、非特異的である[Wallance et al., 2010]。結節性過形成と肝

臓転移の超音波検査所見は非常に類似しており、Vörös らと Cuccovillo らの報告によれば、犬で超音波検査により肝臓の巣状病変として検出可能であったもののうち、25～36%が結節性過形成であったとしている[Cuccovillo et al., 2002; Vörös et al., 1991]。さらに腫瘍によっては偽陰性の確率が 20～80%で存在するとされ、再生性結節などが巨大になった場合、あたかも悪性腫瘍のような超音波像となることもある。またターゲット（弓矢の的）サインの存在は悪性の指標であるとされているが、なかには良性の病変であったとの報告もある[Clifford et al., 2004; Cuccovillo et al., 2002]。さらに直径が 20 mm 以下の肝細胞癌で典型的な超音波像を示すものは約 6 割で、他は内部エコーが均一な低エコーの腫瘍として、あるいは高エコーとして描出される。以上の結果から、超音波検査は、腫瘍の存在や内部構造そして周囲との関連性については優れているが、腫瘍の良性と悪性の鑑別については十分とは言えない。また、肝細胞癌においてもエコー源性から確定を下すことがしばしば困難である。しかし、近年超音波造影剤が普及し始め、Dynamic な画像評価ができるようになってきており、今後肝動脈を支配血管とする診断が可能となるかもしれない。

CT 検査や MRI 検査は、腫瘍の存在や内部構造そして周囲との関連性だけでなく、腫瘍の良性と悪性の鑑別についても診断が可能である。CT 検査については、コンベンショナル CT が主流であったころは、パーシャルボリュームエフェクトのために直径が 2 cm 以下の小さい腫瘍の検出力は超音波検査に及ばなかった。しかし、ヘリカル CT になってからは薄いスライス厚での撮像が可能となったため、直径が 1 cm サイズの肝臓腫瘍の検出が可能となった。また Dynamic 検査もできることから人医療では、優れた肝細胞癌の診断法として認識されている[Kim et al., 1999; Sakabe et al., 2004]。しかし、直径が 1 cm サイズ以下の腫瘍病変に対しては、CT 検査では検出が困難なことや軟部組織のコントラスト分解能が MRI 検査よりも劣ること、さらには放射線被ばくの点から人医療では、撮像時間が CT 検査よりは長いという短所はあるものの早期の肝細胞癌の診断としては、徐々に CT 検査と同様に Dynamic 検査が可能 MRI 検査に取って代わりつつある[Akai et al., 2011; Baek et al., 2012; Hwang et al., 2012]。

犬や猫などに対して Dynamic MRI 検査を行う場合、低磁場 MRI 装置を用いて鮮明な

画像を得るためには積算回数を極力増やさなければならず、その結果として撮像時間が長くなってしまいます。しかし、Dynamic 検査の撮像中は呼吸による体動を防ぐために息止め撮像が必要となる。2012年に Yonetomi らは、0.2 T の低磁場 MRI 装置を用いて健常犬 14 頭の肝臓に対する Dynamic 検査を実施している[Yonetomi et al., 2012]。Yonetomi らは、Dynamic 検査中は全身麻酔下でかつ筋弛緩剤を用いて呼吸を止めて実施しており、動脈相と門脈相の撮像タイミングはそれぞれ造影剤を投与してから 10~35 秒後と 35 秒~60 秒後であるが、平衡相については 120 秒後と非常に長い。撮像中の心拍数や血圧などがどうであったかは詳細には触れていないが、長時間の呼吸を止めての撮像は麻酔下の動物にとってはリスクがある。従って、Dynamic 検査を行うためには、血圧や心拍数など循環器系への影響を考慮して、できるだけ短時間で画質を明瞭に描出できる Dynamic MRI 検査を実施した方が良いと考える。今回、高磁場装置の 1.5 T の MRI 装置を用いて Dynamic MRI 検査を実施したところ、3 相全体の撮像時間が約 32 秒という短時間で診断可能な画像を得ることができた。過去の報告を調べた限り、高磁場 MRI 装置を用いた Dynamic MRI 検査は、2004年に Clifford らが実施したのみである[Clifford et al., 2004]。彼らは、1.5 T の MRI 装置を用いて 23 頭の犬を評価し、35 個の病変を精査した。その結果、肝臓に 27 病変を認め、細胞診学的診断と病理組織学診断結果による良性および悪性病変の鑑別を検討したところ、良性と悪性の画像上の変化の違いを明らかに描出できたとしている。具体的には結節性過形成では T1 強調画像、T2 強調画像ともに病変部が正常な肝臓実質の信号強度と等信号、造影 T1 強調画像も正常な肝臓実質と同様の増強所見であった。一方、悪性病変の内訳は、13 病変中肝細胞癌が 7 例、血管肉腫が 3 例、平滑筋肉腫、悪性形質細胞腫およびカルチノイド腫瘍がそれぞれ 1 例であった。肝細胞癌では、T1 強調画像は正常な肝臓実質と類似していたり、低信号と異なっていたり、T2 強調画像も、正常な肝臓実質と類似していたり、低信号と異なっていたり、また正常な肝臓実質よりも不均一な信号強度な場合も見られた。そして造影 T1 強調画像では、早期相では高い信号強度で晩期相は wash out し、そして正常な肝臓実質よりも不均一な信号強度であった。また High grade な肝細胞癌の病変は、信号強度の不均一性がより強調されていたと述べている。血管肉腫

については、T1 強調画像は、正常な肝臓実質の信号強度と比較して低信号強度でかつ多数の病変が認められた。T2 強調画像は、正常な肝臓実質と比較して高信号強度、造影 T1 強調画像では晩期相で正常よりも高信号強度を示していた。転移性肝臓腫瘍については、T1 強調画像および T2 強調画像とも血管肉腫と同様の所見、造影 T1 強調画像は、辺縁が増強するリング状所見であった。以上のように、良性病変の場合は、多くが正常な肝臓実質とほぼ同様な信号強度を示す一方、悪性病変については異なる信号強度であったり、不均一性が強調されたりなどの点特徴的のようである。そして Clifford らは、これらの画像所見の良性と悪性の正確性は 27 病変中 25 病変で、感度は 100%、特異度は 86%であったとしている。画像所見と良性と悪性の病理組織学的所見が一致しなかった 2 病変は、ともに MRI 検査ではその信号強度から悪性腫瘍と診断したが、組織学的に結節性過形成と診断された。従って、確かに MRI 検査による各撮像方法による信号強度から高率に良性と悪性の鑑別は可能であるが、確定診断ができるまでは言えない。となるとさらなる情報を加えることが必要である。その情報が、肝細胞癌においては支配血管である。肝細胞癌の支配血管は、血管肉腫や転移性肝臓腫瘍と異なり門脈ではなく、肝動脈である。従ってこれを捉えることができれば、MRI 検査によって確定に近づくことが可能となると思われる。Clifford らの研究では、7 症例の肝細胞癌が含まれている。MR 画像を診断した専門医は画像所見から low grade (分化型) が 2 例、high grade (未分化型) が 3 例、他 2 例は非特異的であったと分類している。獣医療においては肝細胞癌のグレード分類は一般的に実施されていない。しかし、非特異的と診断した 2 例のうち、1 例は細胞診によって肝細胞癌と診断したため、また他の 1 例は動脈相の画質が悪くなかったためにグレード分類をしなかったが、他の 5 例については MRI 所見と組織病理学所見が一致していたと述べている。しかし、第 4 章でも述べたが、彼らの論文では、撮像条件がヒトの条件を用いているが、ヒトと犬のサイズや心拍数などが異なるため、TR や TE などの撮像条件が犬に対して適切であったかが疑問である。組織診断をしているため、腫瘍の確定診断はついているが、各病変の T1 強調画像や T2 強調画像あるいは Dynamic 検査を含めた造影 T1 強調画像の信号強度の評価がどの程度、組織診断あるいは腫瘍の分化度との正当性があるのかに

ついて不明である。また彼らが実施した Dynamic 検査の 3 相撮像のタイミングは造影剤投与後、動脈相は 20～30 秒、門脈相は 1 分、平衡相は 3～5 分のタイミングであり、第 4 章で健常な犬を用いて検討した各相の時間である、動脈相 12～20 秒、門脈相 28～52 秒、平衡相 44～60 秒と比較するとずれがある。特に Clifford らが実施した動脈相の 20～30 秒は、今回の検討では一部門脈相となっており、このずれについても MRI 検査を用いて腫瘍診断をする上では注意が必要である。なお、Clifford らの報告を読む限り、肝細胞癌に対して実施した Dynamic 検査では早期相と晚期相の 2 相における画像所見について述べており、早期相が動脈相で晚期相が門脈相と平衡相なのか、早期相が動脈相と門脈相で晚期相が平衡相なのかが不明である。また彼らは、人医療では多くの研究によって MRI 診断の正確性が評価されているため、大部分の肝臓疾患については MRI 診断のみでバイオプシーを実施しない一方、獣医療においては MRI 診断の正確性が明確でないため、今後獣医療においても検証の蓄積が必要であろうとも述べている。2012 年に Yonetomi らは、肝臓に腫瘍を持つ犬 9 頭に対して低磁場である 0.2 T の MRI 装置を用いて Dynamic 検査を実施している [Yonetomi et al., 2012]。全頭において、超音波ガイド下バイオプシー、外科切除および剖検によって病理組織検査を実施しており、悪性病変は 5 頭である。5 頭中、肝細胞癌は 3 頭、残りは血管肉腫疑いであったとしている。これらの Dynamic 検査の評価は、肝細胞癌であった 3 頭における 3 相構造はそれぞれ、高信号→低信号→低信号、等信号→等信号→低信号および高信号→等信号→低信号と各頭において異なった信号強度変化を示している。また血管肉腫疑いであった 2 頭については、動脈相、門脈相および平衡相の 3 相すべてにおいて低信号であり、腫瘍の支配血管が十分に把握できているとは言えない。その理由として彼らが文献中で示している肝細胞癌についてはサイズが巨大で、かつ腫瘍内部が嚢胞状を呈しており、また血管肉腫疑いについては多発病変であったことから腫瘍が増大あるいは進行したことで腫瘍の内部構造が変化したり、画像上の正常な肝臓実質にも影響が及んだりしていたために 3 相構造による評価が困難であったのかもしれない。今回のデータは 1 例のみであるが、腫瘍サイズが小さいにも関わらず、短時間の撮像において明瞭に動脈相、門脈相そして平衡相で画像を描出しており、それらの所見が人医

療とほぼ同様であり、また高分化型肝細胞癌であると病理組織診断できているため、獣医療においても非常に重要であると考えられる。

次に、この画像を Dynamic CT 検査で得られた画像と比較した。CT 検査では、造影剤投与前では、結節像が認められなかったが、Dynamic 検査では動脈相とした造影剤投与開始より 8 秒後から増強する結節像が認められ、動脈血管を有する腫瘍であると考えられた。しかし、続く門脈相とした造影剤投与開始より 20 秒後でも造影され続け、さらに造影開始から 32 秒後でも造影され続けた。一方、MRI 検査では、造影剤投与前において結節は正常な肝臓実質と比較して等信号領域と低信号領域の混合像を示していたが、Dynamic 検査において動脈相では投与前に等信号領域を示していた結節部位は高信号領域を、また低信号領域を示していた部位は等信号領域に描出され始めた。続く門脈相では動脈相で高信号領域を示した部位は低信号になり、等信号領域を示した部位は高信号に描出された。造影開始から 32 秒後の平衡相では門脈相とほぼ同等の信号強度を示していた。Dynamic MRI 所見からこの結節は一部が肝動脈支配、一部が門脈支配ではないかと考えた。しかし、Dynamic CT 検査では 3 相撮像において継続的に増強像として描出されたのみであった。これについては二つの理由を考えた。一つ目は、通常、Dynamic CT 検査で肝動脈支配の腫瘍病変の描出は動脈相で増強され門脈相では増強されないが、今回の我々の症例では継続的に増強像として描出されたので肝動脈支配だけでなく、門脈支配も受けている結節であるために、コントラスト分解能で MRI 検査よりも劣る CT 検査では門脈相において動脈部位の造影増強像の減衰を画像描出することができなかったのではないかと考えた。また二つ目の理由として、ヒトでは直径が 1cm 以下では Dynamic CT 検査による検出率が低いとの報告があり、今回の腫瘍サイズも直径 1cm 大であったことから、組織構造に加えてサイズも要因であったかもしれない。病理組織所見では摘出した腫瘍が全体的に高分化型肝細胞癌であり、病理医の見解では組織学的な差異は認められなかったことから、詳細については不明だが、今後組織構造とともにサイズについても併せて検討する必要があると考える。

今回、高分化型肝細胞癌に罹患した犬に対して Dynamic MRI 検査を実施したところ、

短時間で、かつ比較的鮮明な画像を得ることができた。また得られた画像を同時に実施した Dynamic CT 画像と比較したところ、CT 検査では造影増強像しか得られなかったのに対し MRI 検査では血行動態が経時的に画像描出できたため、支配血管を特定することができた。しかし今回は TR や TE の撮像条件が良かったと考えられるが、このサイズの結節に対し、Dynamic MRI 検査を行ったのは 1 例のみであるため、今後も症例数を増やして両 Dynamic 画像検査を比較し、組織学的所見や腫瘍サイズも含めた詳細な両検査の優位性について評価していく必要があると考える。

5.5 小括

12 歳、体重 6 kg、去勢雄のシー・ズーの肝臓に発生した直径 1cm 大の腫瘤塊に対し、人医療において肝細胞癌の診断に対して有用である Dynamic MRI 検査を実施し、得られた画像を同時に行った Dynamic CT 画像と比較検討した。その結果、Dynamic CT 検査では造影剤投与前では腫瘤塊を疑う結節像は認められなかったが、造影剤の投与によって腫瘤塊を疑う結節像が描出された。しかし、腫瘤塊は動脈相、門脈相および平衡相の 3 相全てにおいて造影増強像を示し、肝細胞癌を示唆することはできなかった。一方 Dynamic MRI 検査では造影剤投与前において正常な肝臓実質と比較して等信号領域と低信号領域の混合像を示す結節像を認め、造影剤の投与によって動脈相では結節は投与前に等信号領域を示していた部位は高信号領域に、続く門脈相と平衡相では低信号に描出された。また投与前に低信号領域を示していた部位は門脈相と平衡相では高信号に描出された。人医では肝細胞癌は肝動脈を支配血管とするため動脈相において造影増強像を示し、門脈相で低信号化 (washout) すると報告されており、結節像の一部は同様の血行動態を示したことから、腫瘤塊は肝動脈を支配血管とする肝細胞癌の可能性が高いと診断した。画像検査後に開腹手術による腫瘤の摘出を行ったところ、高分化型肝細胞癌と病理組織診断された。以上の結果から、獣医臨床においても Dynamic MRI 検査は肝細胞癌の診断として有用であると考えられた。

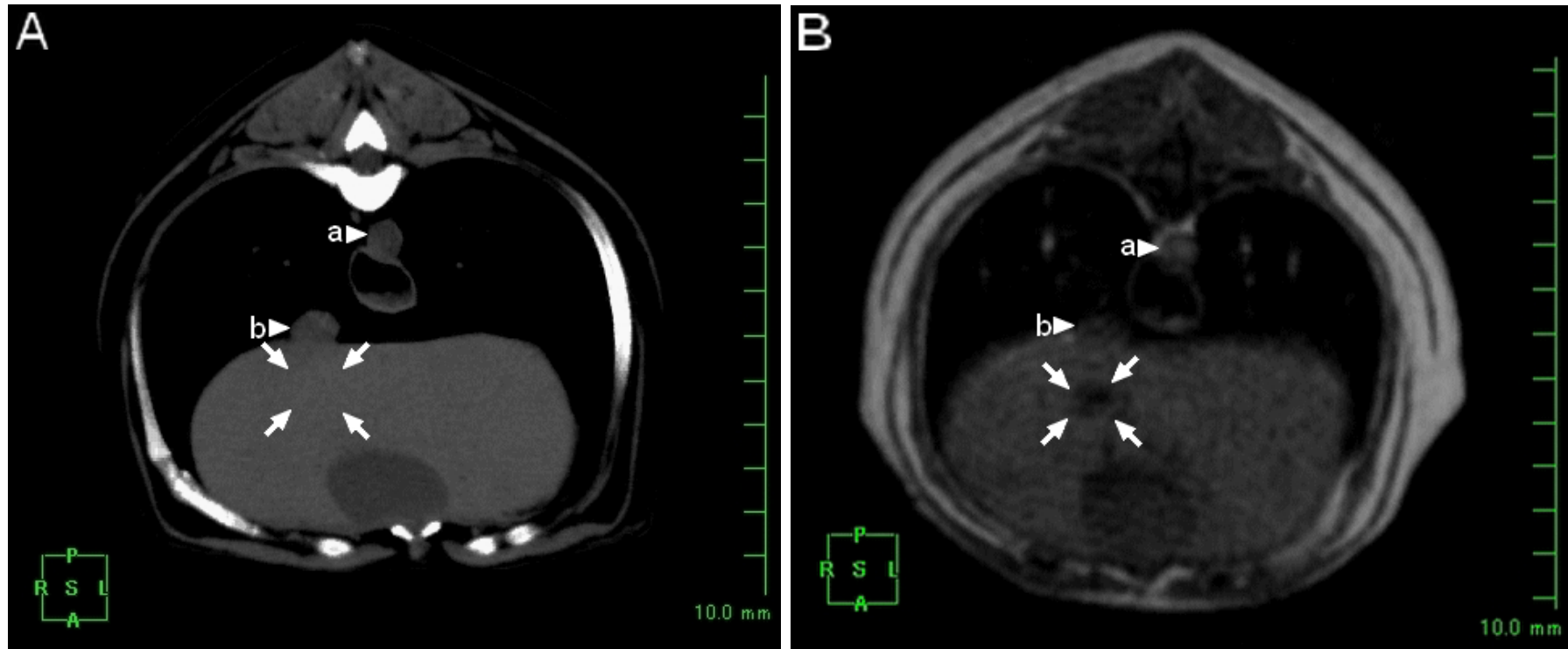


Fig 1. 造影剤投与前の CT 横断面 (A) と MRI-T1 強調画像横断面 (B)

矢印は結節で、矢頭 a は大動脈そして矢頭 b は後大静脈。A (CT)、B (MRI) とも矢印で囲んだ部位に結節が存在しているが、CT 画像ではほぼ等吸収で明瞭に認識されなかったが、MR 画像では正常な肝臓実質と比較して等信号な部位と低信号な部位が混在している像と正常な肝臓実質部が CT 画像よりも明瞭に描出することが可能であった。

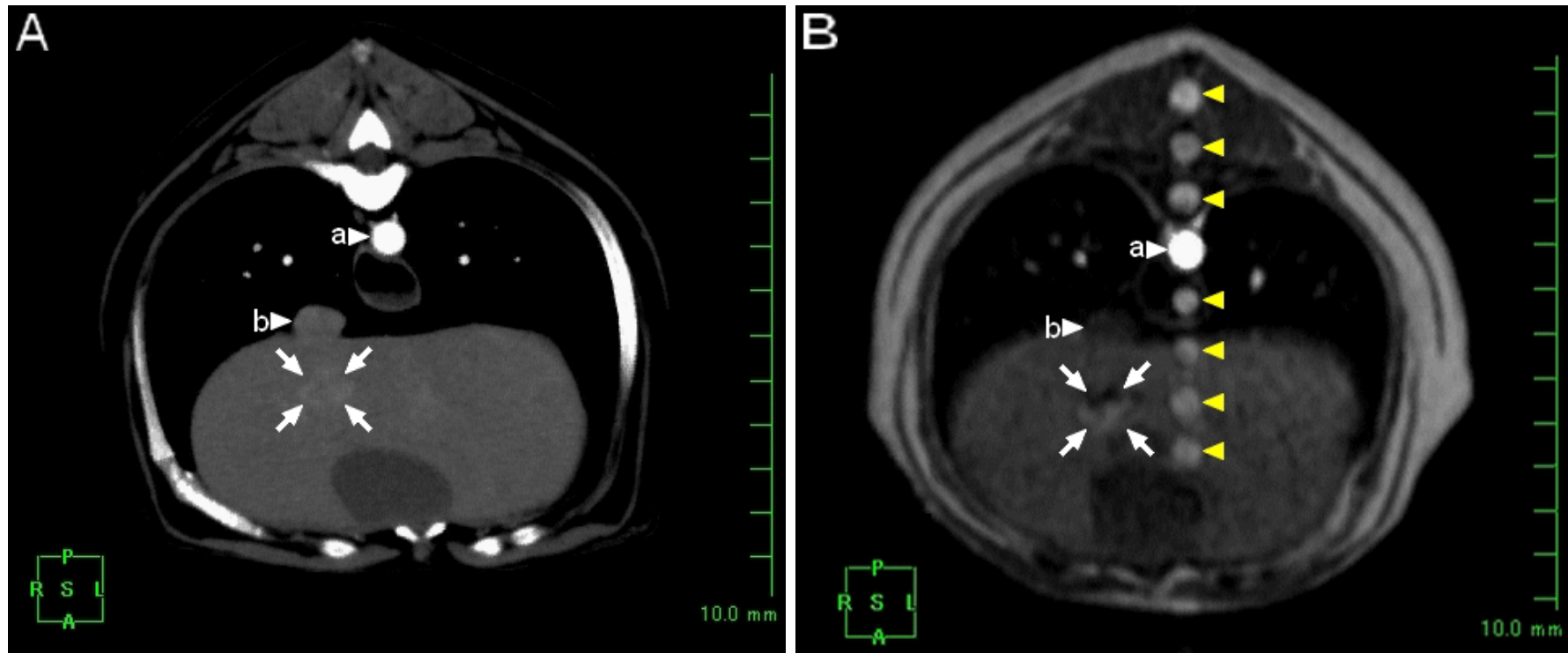


Fig 2. 造影開始 8 秒後の動脈相 (A : CT 横断面、B : MRI-T1 強調画像横断面)

矢印は結節で、矢頭 a は大動脈そして矢頭 b は後大静脈。Fig3-A の CT 画像では a の大動脈が造影ピークに達すると同時に矢印で囲んだ結節が造影され始めた。Fig3-B の MR 画像では Pre 画像で結節の等信号の部位が高信号を示した。黄色矢頭は大動脈の拍動によるアーティファクト。

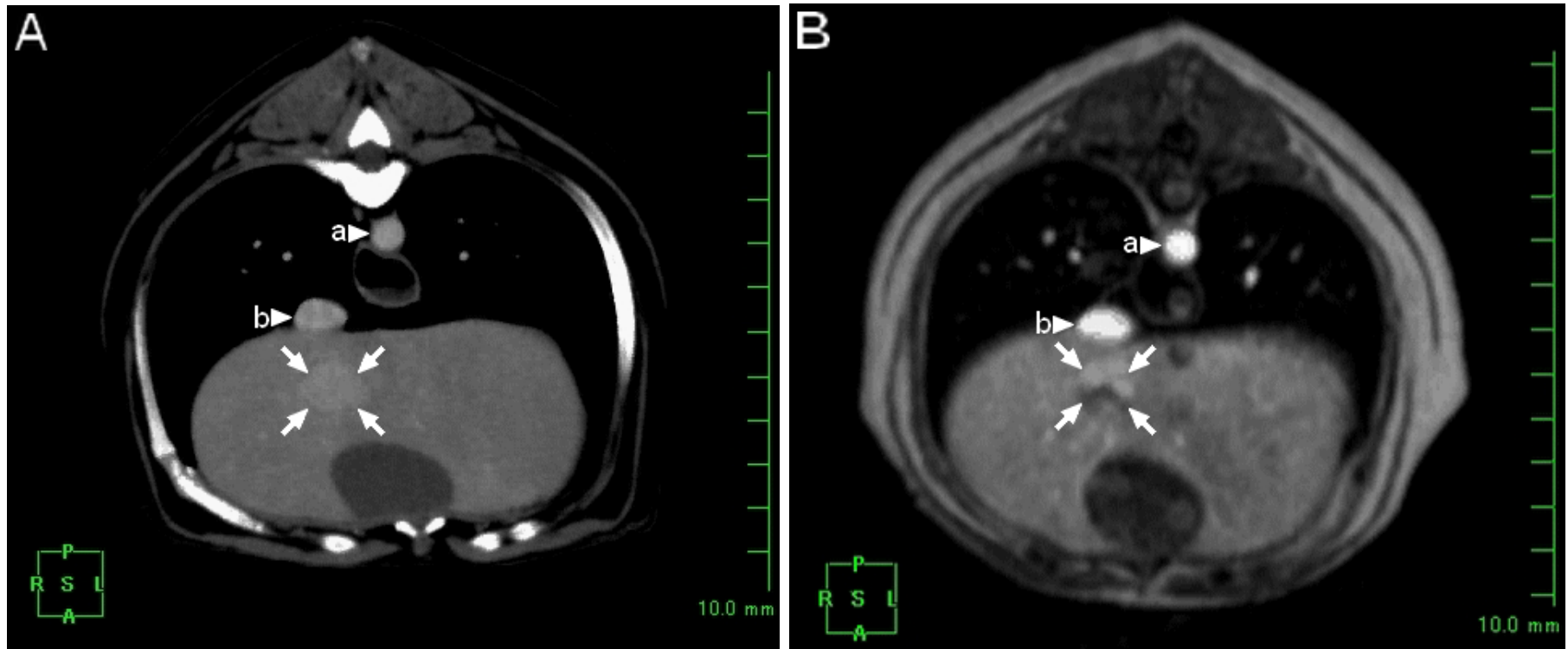


Fig 3. 造影開始 20 秒後の門脈相 (A : CT 横断面、B : MRI-T1 強調画像横断面)

矢印は結節で、矢頭 a は大動脈そして矢頭 b は後大静脈。Fig 4-A の CT 画像では b の後大静脈が造影され始めると同時に、矢印で囲んだ結節は動脈相よりもさらに造影増強された。Fig 4-B の MR 画像では、動脈相で高信号を示した部位は低信号に、そして低信号を示した部位は高信号部位に描出された。

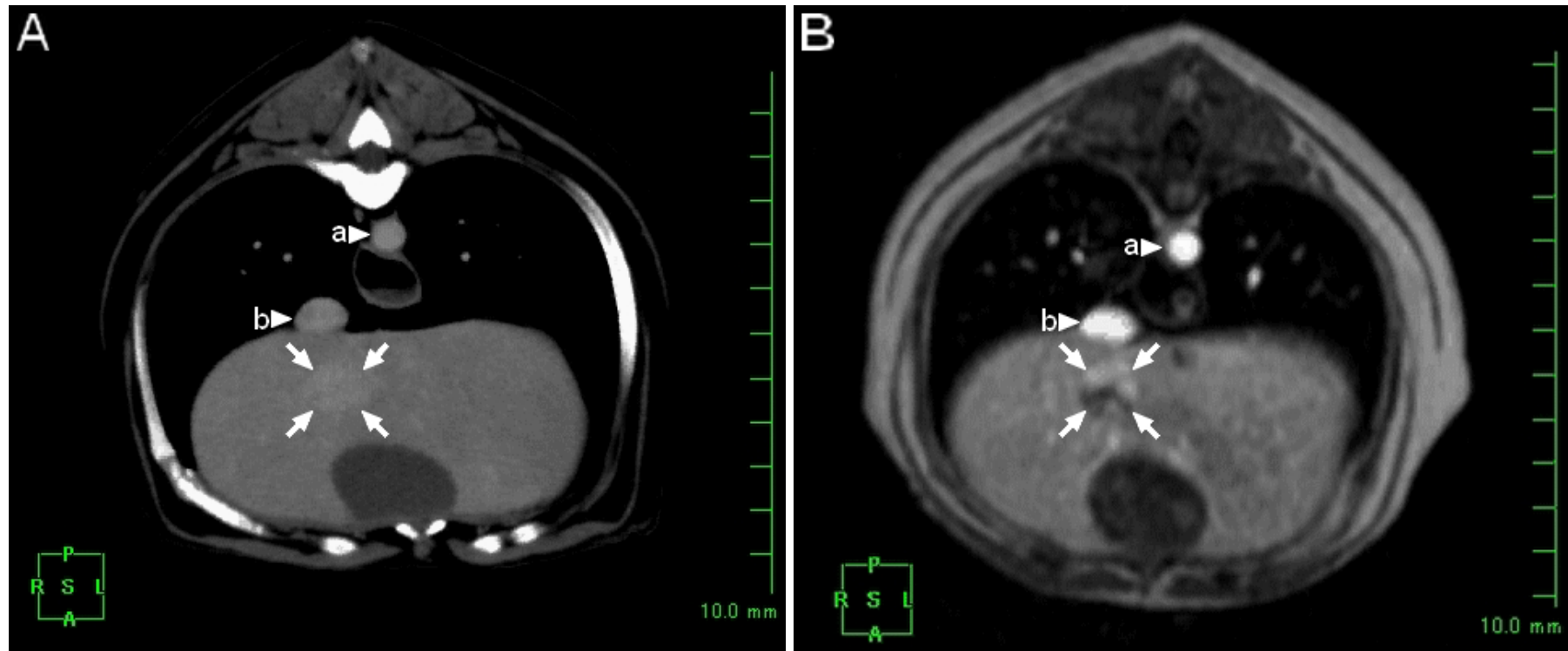


Fig 4. 造影開始 32 秒後の平衡相 (A : CT 横断面、B : MRI-T1 強調画像横断面)

矢印は結節で、矢頭 a は大動脈そして矢頭 b は後大静脈。Fig 5-A の CT 画像では結節の増強像は変わらないが、周囲の肝臓実質がさらに増強されたため、結節の辺縁が不明瞭に見られた。Fig 5-B の MR 画像では結節の画像は門脈相とほぼ同一であった。



Fig 5. 部分切除した肝葉（内側右葉）における実質内結節の断面
結節の境界部はやや不明瞭で、正常肝臓実質に浸潤していた（矢頭）。

第 6 章

犬の腹部腫瘍診断における拡散強調画像(DWI)検査の可能性についての研究

6.1 緒言

第 2 章から第 5 章にかけて獣医療における腹部の腫瘍診断法として MRI 検査が応用可能であるかについて検討したところ、腫瘍と隣接する正常組織との癒着の有無に対する評価や、Dynamic MRI 検査による血行動態や支配血管の評価などに対しては CT 検査よりも非常に多くの情報が得られるなど、人医療と同様にその有用性を証明することができた。この第 6 章では、獣医療における高磁場 MRI 装置を用いた更なる腹部腫瘍診断法として拡散強調画像 (diffusion-weighted image : DWI) が応用可能かについて検討する。DWI とは、体内における拡散現象を画像化したものである。すなわち、生体内に存在する血液、髄液、または胆道、組織間、細胞外、細胞内などの体液内では、水分子のブラウン運動による拡散現象が生じている。拡散現象とは、組織内に存在する水やその他の分子が、ランダムで微視的な並進運動をする現象のことである (Fig 1)。

血流などでは水分子が一団となって規則正しく移動するため、ごく短時間の経過後も水分子間の相互関係は変化しない。しかし、組織内における水分子の拡散は、温度、細胞骨格や配列、粘稠度、細胞膜透過性など様々な因子から影響をうけるため、拡散運動は不規則でばらばらの移動となり、ごく短時間後でも水分子間の位置関係は大きく変化する。このようにランダムな拡散をする水分子は、確率的にある時間の経過後にどのくらい動いているかが問題となる。このことを利用し、数十 mm 秒程度の短い間隔で撮像した 2 枚の画像を引き算すると、組織内の水分子の拡散状態が把握でき、細胞の状態を評価できる。このような原理に基づいて撮像した画像を DWI と呼ぶ。DWI は、水分子の拡散状態を画像化した撮像なのでコントラストを決定するのは多くの場合、水の拡散である。そして DWI では水分子が自由に拡散しているところは低信号、そして水分子の拡散が弱いところは高

信号として描出される。拡散現象は、様々な状況で低下する。例をあげると、正常な胆汁では粘稠性が低く、水分子は自由に拡散できるため、DWI では低信号として描出されるが、胆嚢炎など感染が起こり胆汁の粘稠性が高まると拡散運動は低下するため、高信号として描出される。また拡散速度は一般に細胞内では拡散制限があり拡散速度が小さいのに対し、細胞外は比較的粗な組織で出来ているため拡散速度は大きい。細胞浮腫などが起こると、細胞外液腔が狭くなり、拡散速度が小さくなることで、正常組織との間にコントラストが生じるため画像描出することができる。腹部における悪性腫瘍においても核が大きい大型の細胞が異常増殖するために細胞密度が上がることで、細胞外液腔が小さくなり、拡散速度も小さくなり画像描出することができる (Fig 2)。腫瘍以外に神経組織、リンパ節なども細胞密度が高い組織なので水分子の拡散できる空間が狭いため、DWI では高信号として描出される。このような情報は、従来の MRI 検査の撮像法では得られなかったものである。

DWI を撮像する際、1 対の傾斜磁場 (motion probing gradient : MPG) を加える。その MPG を印加している時間に、拡散により移動したプロトンのスピンは、位相の分散を生じる。その分散の程度により、信号強度が変化する。つまり移動距離が大きく、分散が大きい場合には、より信号が強く低下し、移動距離が小さく、分散が小さい場合には、信号低下に乏しい。この MPG の影響の強さを "b value" と呼ぶ。単位は、 s/mm^2 で表す。b value が高いとは、MPG の印加を強くすることであり、強くすることで拡散は強調することになる。しかし、b value が大きいほど TE が延長し、信号強度の低下が起きる。従って、どの部位を何の目的で DWI を行うかによって b value の値を設定する必要がある。

拡散現象において定量的な拡散の大きさを表すために、拡散係数 (D) という指標を用いられ、単位は mm^2/s で表される。しかし、DWI で得られる水分子のランダム運動は、上述したように温度、細胞骨格や配列、粘稠度、細胞膜透過性や MPG の印加の強さなどによって変化し、純粋な拡散現象のみを表現していないため、“みかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient : ADC)" として組織内部にある水分子の拡散の大きさを評価している。ADC が高い場合は、水分子の拡散が大きいことを意味し、低い場合は拡散が小さいこ

とを意味している。さらに ADC を画像化 (ADC map) することで、その判断が容易に評価できる。

人医療において DWI は、主に急性期脳梗塞の診断に用いられてきた。発生後数時間の急性期脳梗塞では、神経細胞が膨化 (細胞性浮腫) し、細胞間隙が狭くなり、拡散運動が低下するため、新しい梗塞巣部位は DWI では高信号に描出され、容易に診断ができる。ヒトにおいて脳梗塞は救命できても後遺症を残しやすく、早期の発見と素早い治療が予後に大きく影響する。そのため、DWI による急性期脳梗塞の診断は非常に重用されている。一方、体幹部は頭部に比べて形態が複雑で、空気などが多いために、磁場が不均一となりやすく画像が歪むため、体幹部 DWI の臨床応用は過去において少なかった。その後、呼吸運動や心拍動、腸管の蠕動運動などの動きによる影響が懸念され、呼吸停止下による撮像法が一般的になったが、この方法は信号雑音比が非常に低いために適用範囲に制限があった。近年、parallel imaging technique の登場により、DWI の歪みが改善され、2004 年に高原らにより自由呼吸下での全身の DWI が報告された [Takahara et al., 2004]。そして、現在では感染症の検出や線維化病変などの腹部疾患の検出や、腫瘍の①病変の検出、②病変の良性と悪性の鑑別、③病変の進行度の診断、④病気の予後や治療の評価における有用性が数多く報告されている [Padhani et al., 2009]。また DWI は、放射線被ばくがなく、短時間での撮像が可能であり、腎機能低下などによる造影剤使用の制限がないため、人医療では診療のプロトコールに容易に組み込まれるようになってきている。一方、獣医療における DWI の利用は、中枢神経領域でしばしば報告されているが [Garosi et al., 2006; Hasegawa et al., 2003; MacConnell et al., 2005; Sutherland et al., 2011; Wang et al., 2013; Wu et al., 2011; Zhang et al., 2007]、体幹部領域における研究は調べる限り報告されていない。獣医療においても、従来のプロトコールに DWI を組み込み、その画像および ADC の評価ができるようになれば、微小な腫瘍疾患や転移性腫瘍疾患の検出に応用できる可能性がある。そこでこの章では、獣医療における腹部腫瘍診断法として DWI が応用できるか否かの基礎的検討として健常犬を用いて各腹部臓器の DWI を行い、そして ADC カラーmap を作成し、ADC を計測することとした。

6.2 材料および方法

本研究には臨床上、血液学上において健常なビーグル犬 13 頭を用いた。13 頭の年齢および体重の中央値は、それぞれ 5 歳 4 ヶ月齢 (3 歳 1 ヶ月～ 9 歳 10 ヶ月齢)、10.0kg (8.2～11.6kg) であった。全ての動物において、導入麻酔として注射麻酔薬である 1%プロポフォール注 (マイラン製薬株式会社製) 8 mg/kg で静脈内にゆっくりと投与後、直ちに気管内挿管を行い、維持麻酔として吸入麻酔薬であるイソフルラン (DS ファーマアニマルヘルス株式会社製) を用いて全身麻酔下におき、人工呼吸器による調節呼吸管理下においた。なお、撮像中は動物を腹臥位に保定して実施した。また、検査中は心電図や心拍数などの生体の状態をモニターし、正常波形あるいは正常範囲であることを確認しながら行った。

全ての MRI 撮像は超伝導磁石型 3.0T MRI 装置 (Signa Excite 3.0T、GE ヘルスケア社製) を用いて行い、radio frequency (RF) コイルは「頭用」コイルを用いて行った。撮像範囲は、横隔膜頭側から骨盤腔内とした。健常犬の撮像方法は、T2 強調撮像と DWI とした。各種撮像方法の撮像条件だが、T2 強調撮像には FSE 法を用い、TR : 4800 ms、TE : 101 ms、MTX : 160×256、ST : 4.0 mm、GAP : 2.0 mm、FOV : 30×30 cm、加算回数(number of excitation : NEX) : 1.00 とし、DWI については、DW-EPI 法を用い、TR : 10000 ms、TE : 65.7 ms、MTX : 320×192、ST : 4.0 mm、GAP : 2.0 mm、FOV : 30×30、NEX : 1.00 とした。また b value は 700 s/mm²に設定し、MPG を横断面の 1 方向に印加して行った。得られた 1 断面の DWI を MRI 装置本体内蔵のソフトウェア (Functool、GE ヘルスケア社製) 上で重ね合わせ、作成された ADC カラーmap を基に ADC を行った。なお、撮像中の呼吸管理については、T2 強調撮像時には、息止めを行った。一方、DWI 撮像時は、ベンチレーターによる調節呼吸下にて呼吸管理を行い、撮像は呼吸を止めない状態で実施した。得られた DWI から ADC カラーmap を作成し、各臓器の ADC 測定を試みた。

<統計学的解析>

健常犬における各腹部臓器の ADC について平均±標準偏差および中央値を算出した。加えて腎臓に関しては、皮質および髄質の左右の平均 ADC を Mann-Whitney's U 検定を用いて評価し、 $p < 0.05$ を有意差ありとした。なお、得られた画像の評価については、画像診断医 2 名で行った。

6.3 結果

健常犬における腹部 DWI において、腹部全域を撮像範囲としたところ、検出可能臓器は、肝臓、胆嚢、脾臓、胃、腸管、腎臓および膀胱であった。しかし、これらの臓器のうち、肝臓および一部の腎臓（左腎：5 頭、右腎：3 頭）と胆嚢（4 頭）においては T2 強調画像と比較すると DWI の歪みが顕著で、実質部の特定が困難であった（Fig 3）。この歪みによって ROI の設置が困難であったため、ADC の測定は実施しなかった。また、胃、腸管、膀胱も DWI については検出可能だったが、壁の詳細な構造の特定および ROI の設置が困難だったため、ADC の測定を行わなかった（Fig 4、5、6）。画像の描出が可能であった脾臓、一部の腎臓および胆嚢については、ADC カラーmap を作成し、ROI を設置した。脾臓は血管を避けて実質部に、腎臓は皮質および髄質に、それぞれ円形の ROI を 3 箇所設置して ADC を測定し、その平均値をその個体の ADC として記録した（Fig 7、8、9）。胆嚢はフリーハンドで ROI を作成し、ADC を測定した（Fig 10）。なお、各臓器の ROI の面積は脾臓：9-25 pixel、腎臓皮質および腎臓髄質：9-12 pixel、胆嚢：30-100 pixel であった。

各個体で得られた ADC を各腹部臓器の平均値と標準偏差、中央値を算出し Table.1 に示した。脾臓については、13 頭全ての個体で ADC の測定は可能であった。脾臓の平均 ADC は、 0.49 ± 0.03 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) であった。ROI の設置が可能であった腎臓（左腎：8 頭、右腎：10 頭）の ADC の測定は、皮質と髄質に分けてそれぞれ測定したところ、各平均 ADC は、左腎皮質： 1.81 ± 0.14 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)、左腎髄質： 2.38 ± 0.26 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)、右腎皮質： 1.80 ± 0.13 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)、右腎髄質： 2.33 ± 0.30 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) であった。な

お、髄質のほうが皮質より有意に高値を示した ($P < 0.001$)。胆嚢については明瞭な画像が得られた 9 頭の平均 ADC は 3.23 ± 0.32 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) であった。また、腹臥位保定において一部の胆嚢では胆嚢管の近位部 (上層) と遠位部 (下層) において顕著に DWI の信号強度が異なる 2 層構造が認められたことから、上層と下層にわけてそれぞれの ADC を測定したところ、それぞれの平均 ADC は、胆嚢上層 : 3.55 ± 0.38 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$)、胆嚢下層 : 2.92 ± 0.59 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) であった。そして、上層と下層で得られた ADC についても腎臓と同様に Mann-Whitney's U 検定を用いて評価したところ、上層のほうが下層よりも有意に高かった ($P < 0.05$)。

6.4 考察

MRI 装置を用いた拡散の研究は、1950 年 Hahn が SE 現象を発表した際に、2 つ以上のラジオ波と不均一な外部磁場の存在が引き起こす分子拡散によると考えられる信号低下が示された [Hahn., 1950]。そして制御可能な双曲 MPG を SE 法と組み合わせることで、意図的に静磁場中に MPG による磁場不均一性を形成する Stejskal-Tanner (S-T) 法が 1965 年に提案された [Stejskal et al., 1965]。これにより、分子拡散の定量的評価が容易になり、1985 年に MRI 検査による水分子拡散の画像化が実現した。DWI は、1990 年代後半から医療に高性能の MPG が導入され、頭部領域で臨床応用が実現し、短時間撮像で超急性期脳梗塞病変の画像化に成功したことで、急速に普及した、近年では、頭部のみならず、頸部、肝胆膵、乳房そして泌尿器など全身への運用が広がり、医療において最も成功した MRI 検査の撮像方法とされている。一方、獣医療においては 2003 年に頭部疾患における DWI が行われ始めたばかりで腹部の DWI はほとんど検討されていない [Hasegawa et al., 2003]。そこで今回、3.0 T の高磁場 MRI 装置を用いて獣医療においても腹部の腫瘍診断に DWI が応用できるかについてその基礎的検討として腹部臓器の DWI を行い、ADC のカラー map を作成し、その map から ADC を求めることとした。

DWI は通常 spin echo 系 echo planner 法で撮像されるため、TR は長く、TE は短いほど良好な画像が得られる。撮像時間との兼ね合いもあるが、T1 強調効果の混入を最小限に

するために、TR は 3000 ms 以上、TE は良好な信号雑音比を得るために極力短い時間の設定が良い。TE をどれだけ短くできるかは、MPG と再収束パルスをどれだけ短時間に印加できるかに依存する。これらを考慮し、本研究における DWI の撮像条件は、医学領域で一般的に設定されている TR : 10000 ms、TE : 65.7 ms という条件を用いた。DWI には、MPG を「x, y, z」のいずれか 1 方向 (1 軸) に印加して収集する異方的 DWI (anisotropic DWI) と MPG を 3 方向 (3 軸) に印加して撮像する等方的 DWI (isotropic DWI) がある。拡散の方向性が無視できる場合は anisotropic DWI でよいが、人体組織においては、異方性がある。拡散の異方性とは、方向によって拡散の速さが異なるという性質のことである [Le et al., 2001]。すなわち、生体内では、細胞膜によって自由な拡散が妨げられたり微小な血流の影響を受けたりするため、拡散しやすい方向と拡散しにくい方向がある。例えば、左右方向に走行する神経線維を考えると、左右方向への拡散は速く、上下方向や前後方向への拡散は遅い。特に大脳皮質では神経線維の方向性がそろっているために、神経線維に沿った方向の拡散は非常に速く、神経線維と直交する方向の拡散は非常に遅い。一方、水槽の中の均一な水を考えると、上下、左右、前後の方向にかかわらず同じ速さで拡散する。つまり球状に拡散していく。このように、方向にかかわらず拡散の速さが等しい性質を拡散の等方性という。脳の白質線維が水分子の運動方向を制限する、すなわち異方性が強い場合、得られる画像は拡散強調の MPG と白質線維の方向との関係で信号強度が変化する。しかし、脳梗塞などの病変の検出の目的では、正常白質の信号が変化するの好ましくないため、異方性が少なくなるような撮像法、すなわち isotropic DWI が広く用いられている [木村 et al., 2006; 安部 et al., 2006]。そしてこれは腹部臓器においても同様であると考えられる。しかしながら、本研究では横断方向の 1 方向 (1 軸) のみに MPG を印加する anisotropic DWI で撮像した。この理由は撮像時間を短縮したかったからである。今回の研究では、anisotropic DWI で撮像することで腹部全体の DWI に要した時間は約 210 秒と短時間であった。しかしながら、anisotropic DWI では、腹部臓器の組織の異方性が強く、水分子の運動方向が強く制限されてしまい、MPG の印加軸以外の拡散運動を十分に検出することができず、isotropic DWI で得られた ADC

と差異が生じる可能性が考えられる。Yoshikawa らによる臓器ごとの isotropic DWI と anisotropic DWI の有用性に関する報告では、腎臓に関しては、anisotropic DWI より isotropic DWI のほうが、画質が良く、脾臓に関しては、両 DWI 間において画質および ADC 測定に影響を与えなかったと述べている [Yoshioka et al., 2008]。また、肝臓および膵臓に関しては、anisotropic DWI および isotropic DWI のうち、最も良い画質の DWI を ADC 測定に選択するべきであるとも考察している。今回の研究では、anisotropic DWI のみで検討したため、isotropic DWI との比較については不明である。今後、撮像個体数を増やすとともに、isotropic DWI および anisotropic DWI を撮像し、各腹部臓器の ADC の比較や異方性について検討する必要がある。もしくは拡散テンソル画像法と呼ばれる MRI 撮像を行うべきである。ここで拡散テンソル画像法とは、生体内の組織中に含まれる水分子が異方向へ拡散しても正規分布に従うと仮定し、テンソルを用いて単位時間後の水分子の存在範囲を描くと直交する 3 つの主軸をもつ楕円対で表現できる。MPG を多方向に印加して観察される信号変化から最低 6 方向の ADC を決定することで、撮像ボクセルごとに水分子拡散の性質を反映する楕円対を 1 つに決定する撮像法である。これらの撮像方法を用いて anisotropic DWI で得られた ADC の信頼性を検討する必要があるかもしれない。

次に、DWI で得られた画質について考察する。今回の研究では調節呼吸下で TR : 10000 ms、TE : 65.7 ms、MTX : 320×192、ST : 4.0 mm、GAP : 2.0 mm、FOV : 30×30、NEX : 1.00、b value : 700 s/mm²、MPG 印加数が横断方向の 1 方向で、横隔膜頭側から骨盤腔にかけての DWI を得た。そして画像上、明瞭な臓器が描出できるものについて ADC を測定し、獣医療への有用性について検討した。DWI が描出できた臓器は肝臓、胆嚢、脾臓、胃、腸管、腎臓および膀胱であったが、ROI を設置し、ADC を測定することが可能であった臓器は脾臓および一部の腎臓と胆嚢のみであった。人医療では、膵臓、乳房、子宮、卵巣、前立腺などの DWI の有用性について国内外で数多くの学会発表や論文が報告されている [Fukukura et al., 2012; Kul et al., 2011; Morisawa et al., 2012; Tamai et al., 2007; Tanimoto et al., 2007] が、今回の研究では検討しなかった乳房を除いた臓器では画

質が悪く、これらの臓器については評価が困難であった。肝臓は描出できた臓器の中では画像の歪みをもっとも強く、DWI から臓器の詳細な情報を得ることは困難であった。DWI と T2 強調画像の同じスライス面における比較においても、解剖学的位置も大きく異なっていた。画像の歪みの原因としては、DWI では息止めや呼吸同期を用いていないことから横隔膜の運動の影響を強く受けた可能性が挙げられる。また DWI は磁化率の影響を強く受けるため、横隔膜が尾背側から頭腹側にかけて存在する犬においては横隔膜をはさんだ胸腔内の肺の空気によるアーティファクトが強く発生したことも一因であろう。この点については撮像時に息止めまたは呼吸同期法を行うか、あるいは撮像スライスを横隔膜と水平に設定することで画質の改善が可能となるかもしれない。しかしながら、息止めを行うためには、撮像時間を今回の研究以上に短時間で終わらなければならない。その結果、腹部全体の DWI は難しく、肝臓のみなど一つの臓器に限定した DWI とならざるを得ない可能性がある。

脾臓に関しては全域が DWI で高信号を呈し、臓器の特定は容易であった。また、画質も他の臓器に比べて良好だった。ADC の測定値は、他の臓器の ADC よりもかなり低い値を示し、ばらつきは少なかった。これは、Yoshikawa らの報告とも一致している。さらに彼らは、MPG 方向は脾臓の ADC および画質に影響を与えなかったと結論づけている [Yoshioka et al., 2008]。今回の研究では、MPG 方向について検討していないため、犬においても今後影響を調べる必要があるだろう。本研究で得られた脾臓の ADC は個別においても比較的安定していたことから、ADC の基準値として脾臓の微細構造の変化を描出するツールとなり、同時に組織学的検討を併せて評価することで非常に有用な情報が得られる可能性がある。

腎臓に関しては、DWI で皮質・髄質とも高信号を呈し、臓器の特定は容易であった。しかし、一部の腎臓（左腎：5 頭、右腎：3 頭）では、歪みが強く描出ができなかった。この理由としては、おそらく呼吸運動の影響を受けたのであろうと考えた。右腎については横隔膜の動きに強く影響を受けた肝臓とかなり接していること、左腎については遊走腎であり、動きやすい器官であることからその影響を受けたのはないかと考えた。その他、

検査時の保定も一因であるかもしれない。すなわち、脾臓が全頭において明瞭に描出できたにも関わらず、腎臓では一部において描出できなかったのは、腹臥位保定のため、解剖学的に背側に位置する腎臓の方が腹側に位置する脾臓よりも呼吸運動の影響を強く受けたのではないかと考えた。描出ができた残りについては、ADC についても個体別において比較的安定した値が得られた。皮質と髄質においては髄質のほうが皮質よりも有意に高い ADC であった。この理由としては、髄質では、おもに遠位尿細管における水分の再吸収が行われているため、皮質よりも水分子の運動性が高いことが反映されていると考えられる。また、この結果は、Muller らの報告と一致している [Muller et al., 1994]。しかし、Tsuda らの報告では、健常なヒトにおける髄質の ADC は、皮質と比べて有意に低かったと報告されており、Muller らや本研究とは異なる結果であった [Tsuda et al., 1997]。これについて、Tsuda らは、b value を低く設定していたため、組織灌流の影響が相対的に小さくなったためであると考察している。Bihan らは、一般的な組織では b value が 100 s/mm^2 で ADC に組織灌流が寄与する割合は 25%程度であると述べている [Bihan et al., 1988]。今回の研究では b value を 700 s/mm^2 のみに設定して実施しているが、医学領域では、低い b value から高い b value まで違う値を用いた研究が数多く報告されている [Guo et al., 2013; Iwashita et al., 2013; Tachibana et al., 2013]。一般に b value が高いと T2 や毛細血管流（灌流）の影響が弱まり、拡散強調の程度が低くなり、信号強度比が低下する。一方、b value が低いと T2 の影響が強くなり、拡散強調の程度が弱まり、毛細血管流（灌流）の影響が強くなって信号強度比が上昇する。すなわち、b value は DWI のコントラストを決定づける最も重要なパラメーターといえる。ただし、b value の高い低い領域ごとに異なっている。たとえば、頭部撮像においては 3000 s/mm^2 は比較的低い b value だが、脳以外の撮像では 1000 s/mm^2 でも高い b value であり、低い b value とは、 100 s/mm^2 程度を指すようである。腎臓は他の臓器に比べて体積あたりの組織灌流が多く、ADC はより強く影響を受けるものと思われる。そのため、腎臓に対して正確な ADC を求めるには、本研究のように高い b value を用いて測定するのは有用であったかもしれない。今後、b value の値を変えて動物における画質、コントラストおよび ADC への影響について検討す

ることで良好な画質が得られ、ADC 測定精度も向上し、医学領域で多く報告されているような肝臓内の結節病変の検出および鑑別診断、肝線維化診断や治療効果判定に、獣医療においても応用できるようになるかもしれない。また、前述した Yoshikawa らによると、腎臓では拡散異方性が起こっているため、anisotropic DWI の使用を避けるべきであると示している [Yoshioka et al., 2008]。本研究では、横断方向のみの anisotropic DWI で実施したため、今後 isotropic DWI にて検討し、本結果と比較する必要があるかも知れない。井上らは推算糸球体濾過量の低下に伴い DWI の腎皮質における ADC が減少し、測定値が腎機能に有意に相関したと報告している [井上 et al., 2011]。この報告は腎皮質の線維化と糸球体濾過量 (Glomerular Filtration Rate: GFR) に関連性が高いことに基づいた研究であるが、本研究における対象の腎機能が正常であったと仮定すると本研究から得られた ADC を基準として、ADC の変化の詳細を検出することで獣医療においても腎臓の機能を評価し、ひいては腎機能低下の原因疾患の特定を助ける手段となりえるかもしれない。

胆嚢に関しては、DWI において胆嚢全域が高信号を呈し、容易に同定可能であった。しかし、4 頭においては強いアーティファクトを示し、輪郭が不鮮明であったため、それらについては検討項目から除外した。このアーティファクトは、胆嚢が横隔膜の近くに存在し、呼吸に伴う横隔膜の移動、肺や腸内の空気によるものであると考える。残りの 9 頭のうち、一部においては腹臥位保定で胆嚢を胆嚢管の近位部 (上層) と遠位部 (下層) に区分する顕著に信号強度が異なる 2 層構造が認められた。ADC は上層が 3.55 ± 0.38 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$)、下層が 2.92 ± 0.59 ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$) と有意に低値を示した ($p < 0.05$)。これは、胆汁成分の濃度勾配と相関している可能性を示唆するものであると考える。下層に比重が高い成分が沈殿していることで、上層より下層のほうが沈殿物外における水分子が拡散しにくくなっていることが考えられる。今回研究に使用した犬の血液化学検査では、胆嚢疾患を示唆するデータは認められていない。また、超音波検査も実施していないため、他の画像検査による評価は不明であるが、今後は、DWI によって胆嚢内に 2 層構造が示された場合、超音波検査や CT 検査など他の画像検査も同時に行うとともに胆汁を採取して生化学的な検討を加えた詳細な検討を行う必要がある。そして仮に胆汁の生化学検査にお

いて上層と下層に違いが認められ、DWI のみで異常所見が見られた場合、DWI や ADC を得ることで非侵襲的に胆汁の粘稠性について評価することが可能になり、胆嚢粘液嚢腫や医学領域で有用性が報告されている胆嚢癌などの胆嚢疾患の予防や早期の診断の指標につながるかもしれない [Irie et al., 2011; Kim et al., 2013; Sugita et al., 2009]。また他の画像検査において胆嚢内にポリープ性病変が認められた場合においても DWI や ADC は有用であるかもしれない。Ogawa らは、胆嚢壁肥厚および胆嚢ポリープ疾患を認めた 153 症例について、DWI による良性と悪性の鑑別を試みている。その結果、胆嚢癌では良性病変と比較して有意に DWI での信号強度が高く、ADC も低かったと述べている [Ogawa et al., 2012]。

今回、腹部腫瘍診断法としての DWI の有用性を検討する目的で実施した臨床上および血液学上において健常な犬を用いた基礎的検討は、現時点では腹部臓器のうち、脾臓および一部の腎臓と胆嚢においてのみ DWI として画像が描出でき、かつ ADC 測定も可能であった。今後、至適撮像条件の検討を行うことで臨床上有用な画像が得られることが期待できる。検討すべき今後の課題としては、MPG 印加方向の違いおよび b value の違いによる DWI の画質および ADC に与える影響の違い、ROI の設定方法による ADC 測定結果への影響、呼吸同期法などを用いたアーティファクトを少なくするための撮像法の検討があげられる。正確な腹部 DWI の画質の均一化と恒常性、データの再現性を得られるようになることで、医学領域だけではなく、獣医療においても、腹部腫瘍疾患の①病変の検出、②病変の良性と悪性の鑑別、③病変の進行度の診断、④病気の予後や治療の評価についての基礎研究に繋がると考える。

6.5 小括

獣医療における腹部腫瘍診断法としての DWI の有用性を検討することを目的としてその基礎的検討として臨床上および血液学上において健常な犬 13 頭を用いて腹部臓器に対して DWI を実施し、得られた画像から ADC の測定を試みた。その結果、明瞭な DWI が得られ、かつ ADC 測定が可能であった臓器は脾臓と一部の腎臓と胆嚢のみであった。さ

らに胆嚢においては 9 頭で胆嚢管の近位部（上層）と遠位部（下層）において顕著に DWI の信号強度が異なる画像が認められ、それぞれの ADC について Mann-Whitney's U 検定を用いて評価したところ、上層のほうが下層よりも有意に高かった ($P<0.05$)。また腎臓の皮質と髄質の ADC についても同様の統計学的検討を実施したところ、髄質のほうが皮質より有意に高値を示した ($P<0.001$)。今回の結果から獣医療における腹部腫瘍診断法としての DWI は撮像条件、MPG 印加方向、b value の更なる諸条件の検討が必要だが、人医療と同様に有用な診断ツールとなる可能性が示された。

(動物実験委員会承認番号：12-76)

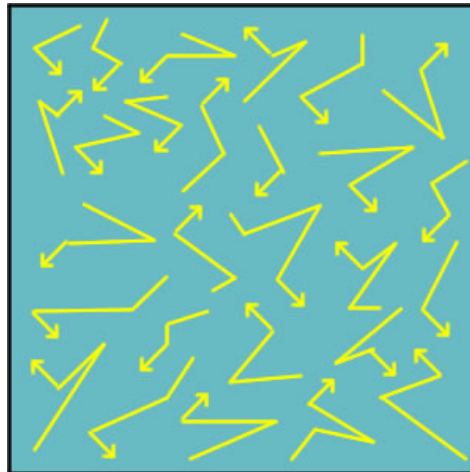


Fig 1. ブラウン運動の模式図

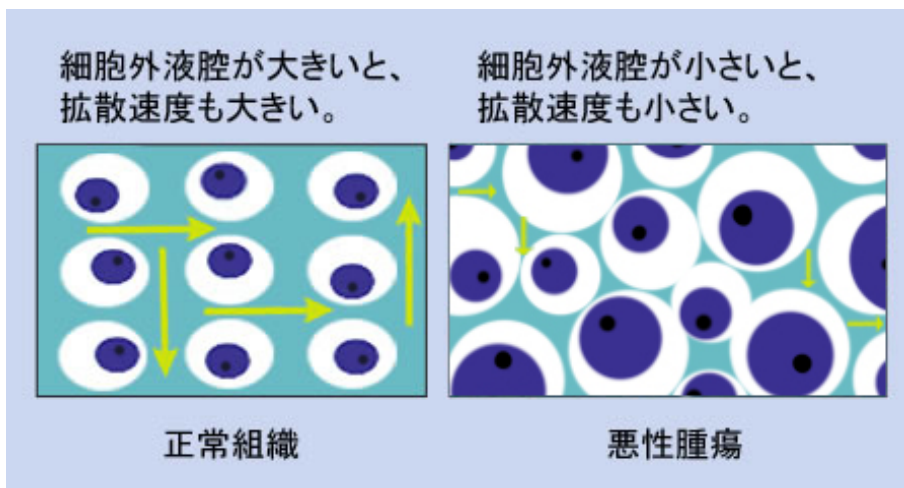


Fig 2. 悪性腫瘍や浮腫を起こすと細胞外液腔が小さくなり拡散速度も低くなる

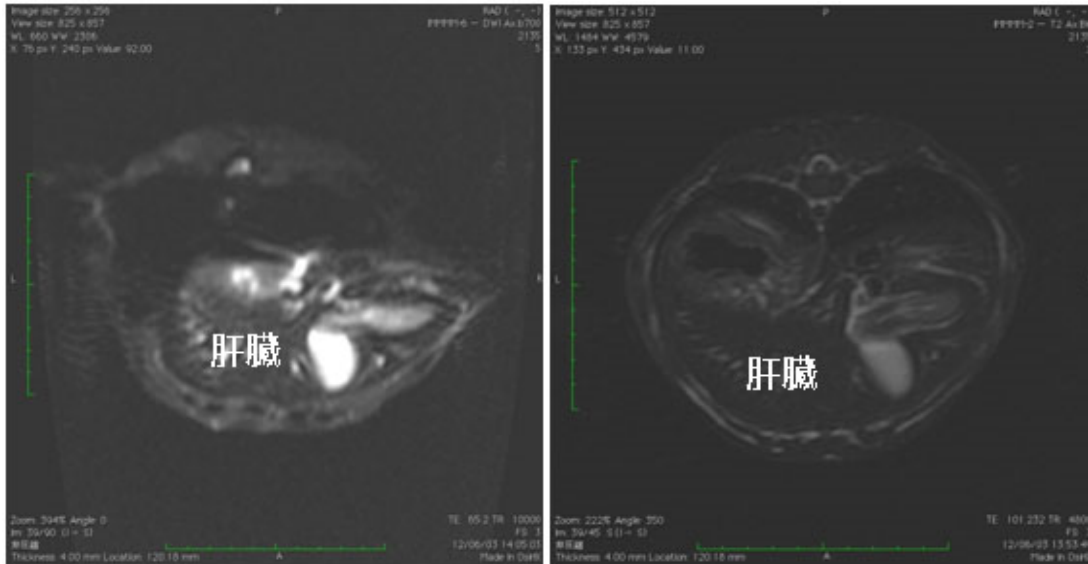


Fig 3. 健常犬の肝臓における DWI (左図) と T2WI (右図) 横断面

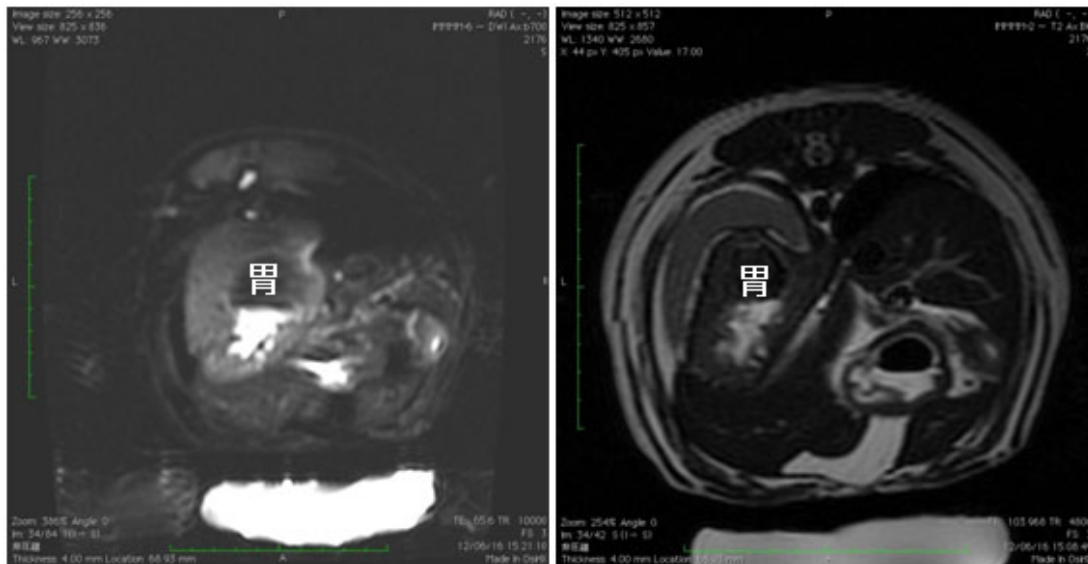


Fig 4. 健常犬の胃における DWI (左図) と T2WI (右図) 横断面

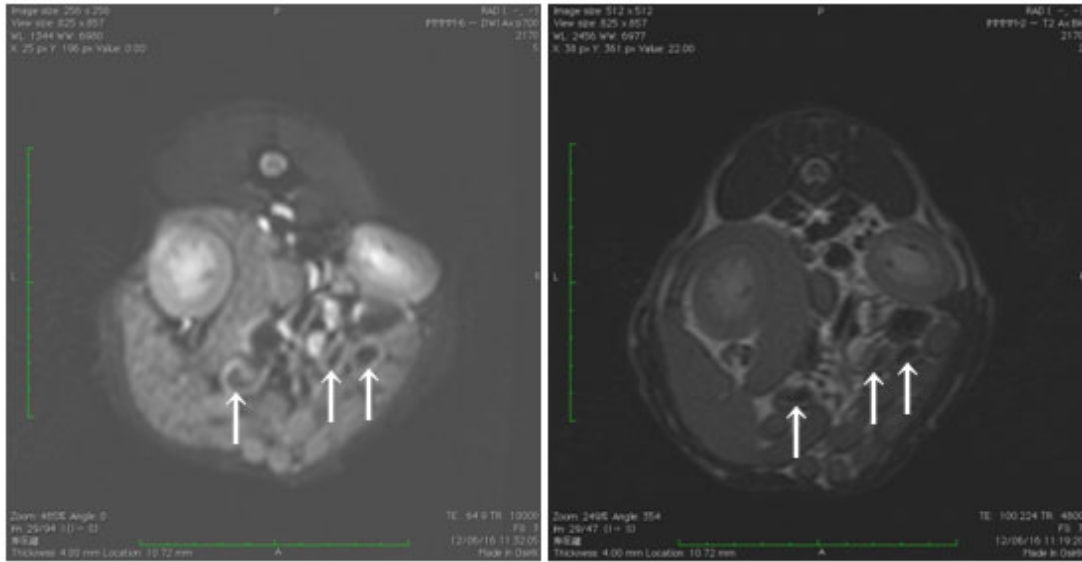


Fig 5. 健常犬の腸管 (矢印) における DWI (左図) と T2WI (右図) 横断面

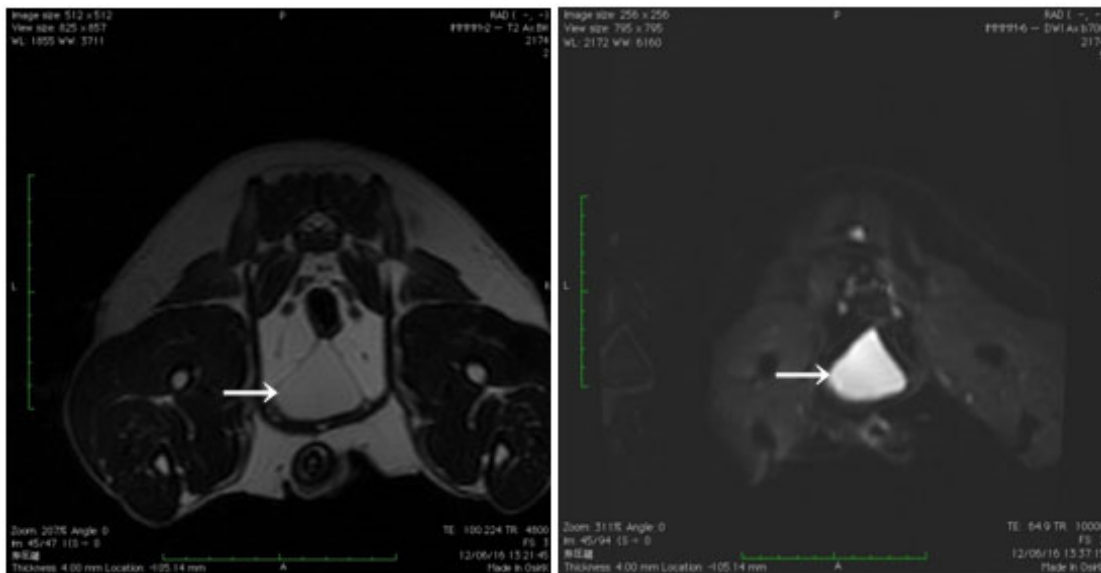


Fig 6. 健常犬の膀胱 (矢印) における DWI (左図) と T2WI (右図) 横断面

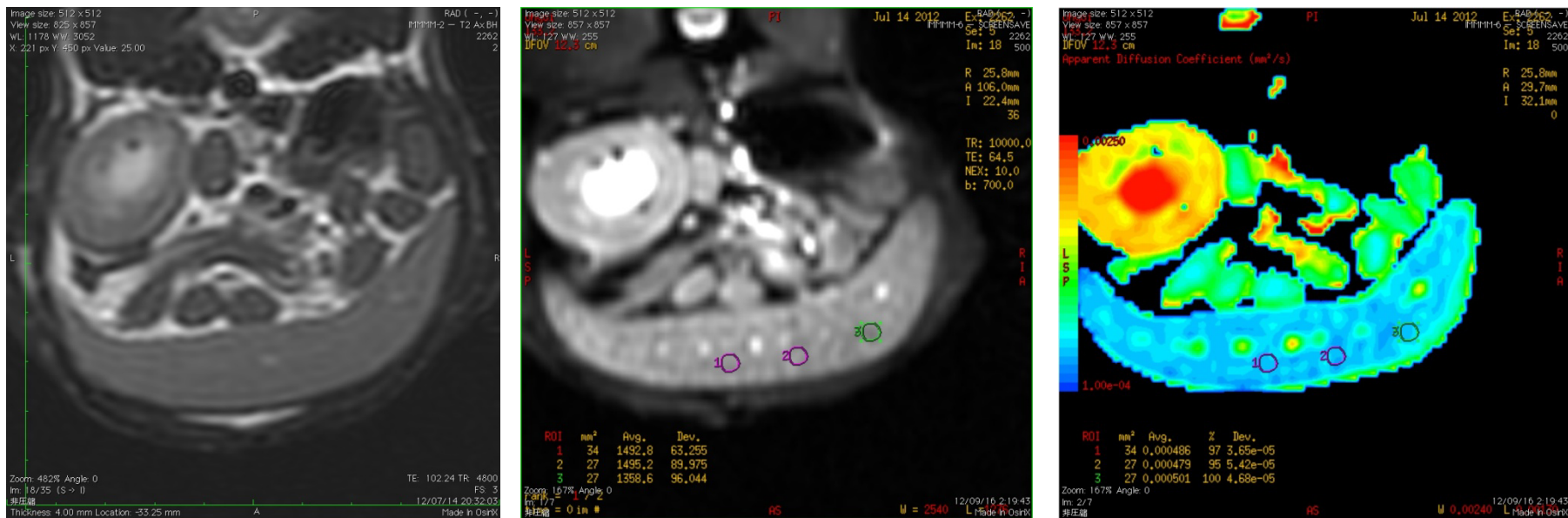


Fig 7. 健常犬における脾臓の ADC 測定時の ROI の設置場所

左から T2WI、DWI、ADC カラーmap 横断面

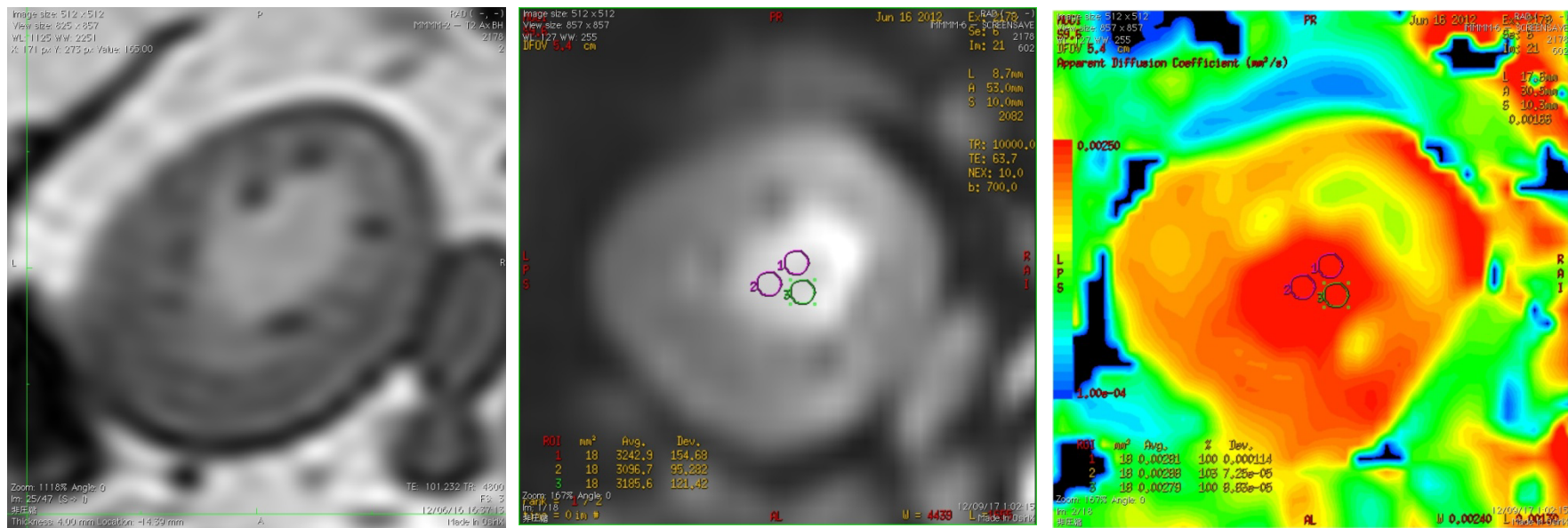


Fig 8. 健常犬における腎臓髓質の ADC 測定時の ROI の設置場所

左から T2WI、DWI、ADC カラーmap 横断面

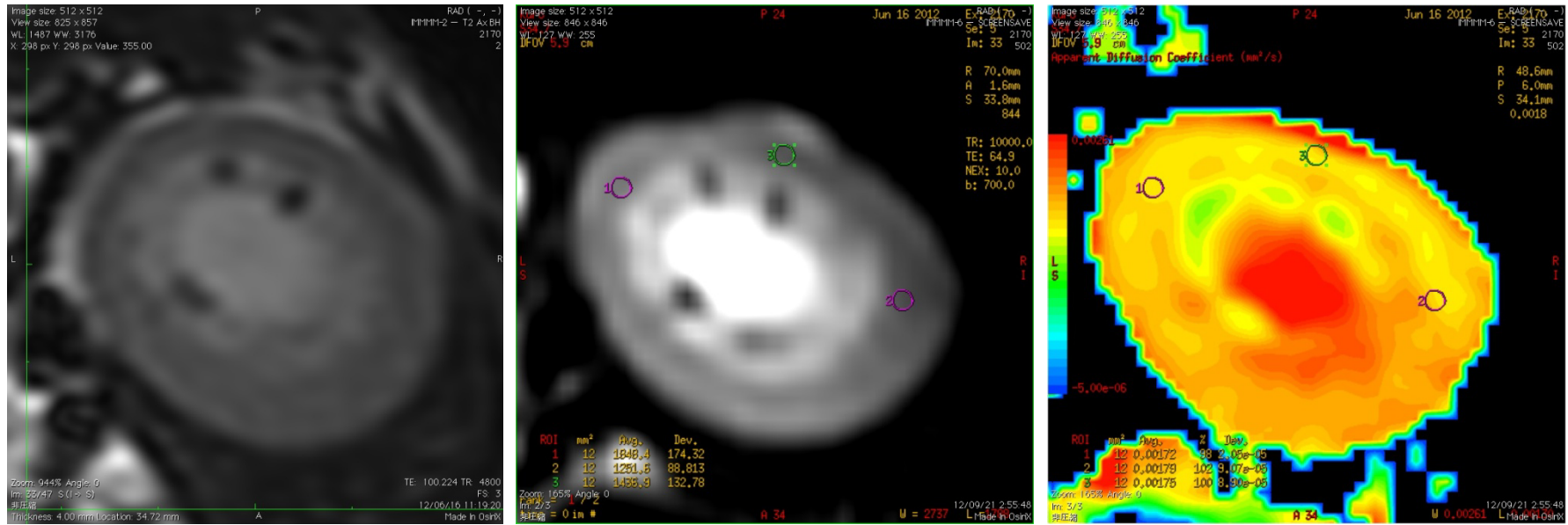


Fig 9. 健常犬における腎臓皮質の ADC 測定時の ROI の設置場所

左から T2WI、DWI、ADC カラーmap 横断面

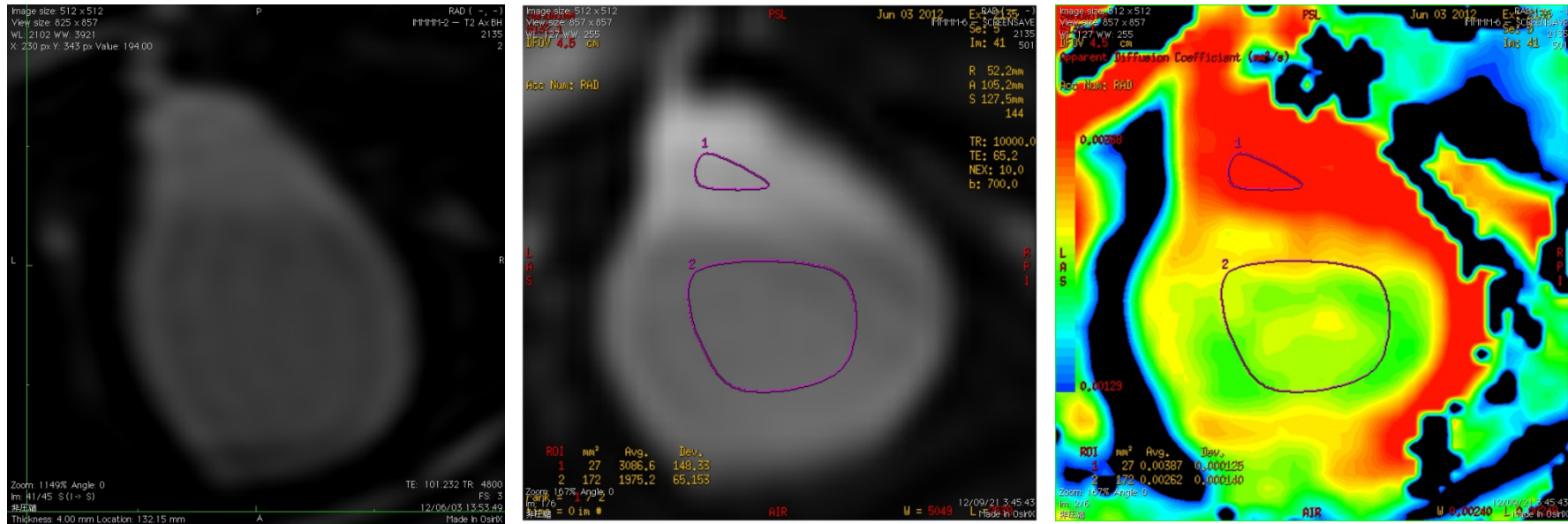


Fig 10. 健常犬における胆嚢上層および下層のADC測定時のROIの設置場所

左から T2WI、DWI、ADC カラーmap 横断面

臓器	標本数	ADC ($10^{-3}\text{mm}^2/\text{s}$)			
		平均±標準偏差	中央値	最大値	最小値
脾臓	13	0.49±0.03	0.49	0.55	0.42
腎臓髓質	L	2.38±0.26 †	2.41	2.85	1.95
	R	2.33±0.30 †	2.38	2.69	1.81
腎臓皮質	L	1.81±0.14	1.87	1.94	1.55
	R	1.80±0.13	1.78	1.75	1.70
胆嚢	全体	3.23±0.32	3.11	3.70	2.87
	上層	3.55±0.38 *	3.49	4.10	2.97
	下層	2.92±0.59	2.85	3.82	1.78

Table 1. 健康犬における各腹部臓器領域の ADC の平均値および標準偏差

†: 皮質より髓質の方が有意に高い(P<0.001)

*: 下層より上層の方が有意に高い(P<0.05)

第7章

総括

近年、我が国の獣医療においても MRI 装置が導入され、普及しつつあるが、撮像部位は大部分が頭部や脊髄などの中枢神経系である。しかし、人医療においては中枢神経系のみならず、腹部の腫瘍疾患においても MRI 検査が広く行われ、得られた画像から多くの情報を得て、診断そして治療に対する予後評価に役立っている。一方、我が国の獣医療における MRI 装置は、現在までのところ低磁場装置が多く、そのため腹部の撮像に要する時間が長くなり、全身麻酔下による不動化や撮像中の息止めなどの問題から腹部領域ではほとんど実施されていない。腹腔内の腫瘍疾患は、多くが非特異的な臨床徴候であり、また腫瘍マーカーなどの特異的な血液学的評価も獣医療ではほとんど無いため早期診断が十分でなく、確定できた時点ですでに有効な治療法がないことも多い。従って、画像検査による早期の診断が非常に重要である。今のところ、腹腔内腫瘍の画像診断としてはエックス線検査、超音波検査、そして CT 検査が主流である。しかしながら、MRI 検査は軟部組織に対するコントラスト分解能がこれらの検査と比べて高く、MRI 検査を獣医療に応用することができれば診断精度がさらに高まることが予想される。このような背景から、本研究では高磁場 MRI 装置を用いて、腹腔内の腫瘍疾患に絞って、獣医療における有用性について検討した。まず、第2章では臨床例として犬の腸間膜に発生したリンパ腫に腹部 MRI 検査を実施し、その有用性について同時に実施した CT 検査と比較検討した。その結果、CT 検査では単純 CT 画像、造影 CT 画像およびこれらの画像を基に作成した 3D 合成画像などから血流が豊富な巨大な一つの腫瘤塊として描出された像が、MRI 検査では T1 強調撮像、T2 強調撮像および造影 T1 強調撮像で得られた画像から腫瘤塊と腫瘤塊に癒着した消化管の構造が明瞭に描出できた。さらに MRI 検査では消化管の管腔構造の壁の厚さおよび信号強度から消化管の一部に浮腫や炎症が生じていることも合わせて示唆された。そ

の後実施した開腹手術では、腫瘍とその周囲臓器との関係、浸潤などの状態は MRI 検査で得られた所見とほぼ同様であり、CT 検査よりも正確に画像化できていたことを確認することができた。次に第 3 章では腹腔内において腫瘍とそれに隣接する正常器官への癒着の有無を評価する目的として out of-phase T1 強調撮像検査を実施した。先ず、2 頭の健常犬を用いて前立腺領域における最適な out-of-phase T1 強調撮像の条件設定について検討した。撮像時間や画質の明瞭化なども考慮した結果、TE（エコー時間）は 6.9 ms 前後に設定することで、腫瘍とそれに隣接する正常器官との癒着の有無を評価できることを示した。この検討で得られた撮像条件を基に、前立腺癌に罹患した犬 3 頭に対して造影前および造影剤投与後の out-of-phase T1 強調撮像検査を実施し、得られた画像を同時に行った造影前および造影剤投与後の CT 検査と比較検討した。その結果、CT 画像と比較して MR 画像の方が、内部構造については造影前および造影後の画像において、ともに鮮明な画像情報が得られた。また癒着の有無については、CT 検査では 3 頭全頭において癒着および浸潤の疑いありと診断したが、造影 out-of-phase T1 強調撮像においては、3 頭中 1 頭は水と脂肪の相殺を示す黒い縁取りラインを前立腺癌と直腸の間に明瞭に観察することができ、癒着の可能性はないと診断した。これらから、局所浸潤性の有無によって予後に大きな影響を与える悪性腫瘍に対して、MRI 検査は極めて詳細な画像情報を得られることが示された。第 4 章では、人医療で肝細胞癌の診断に使用されている Dynamic MRI 検査が獣医療でも応用可能であるかを検討した。健常ビーグル犬 5 頭を用い、まず Dynamic CT 検査を行い、大動脈、肝動脈、門脈および正常肝臓実質の造影タイミングを参考に Dynamic MRI 撮像時の条件設定を作成した。その撮像条件を用い、Dynamic MRI 検査を実施したところ、CT 検査で確認した解剖学的位置を参考にして大動脈、肝動脈、門脈および正常肝臓実質の各部位における動脈相、門脈相そして平衡相の 3 相の血行動態を明瞭に描出することができた。また造影剤の流入に伴う経時的造影増強曲線においてもそのピークは大動脈と肝動脈が最も早く、造影剤の投与開始から 10 秒前後、続いて門脈が 30 秒前後、そして正常肝臓実質が 60 秒前後と CT 検査での報告と同様に正常な犬の経時的变化を示すことができた。さらに動脈相において肝動脈と正常肝臓実質との造影増強像の間において

MRI 値とよばれる画像内の信号強度を表す数値を求めることによって明瞭な差が客観的に認められたことから、肝臓内の腫瘍性病変において血行動態やその支配血管が肝動脈か門脈かの鑑別が可能であることを示した。この結果を基に、第 5 章では臨床例として犬の肝臓に発生した直径 1cm 大の腫瘤塊に対し、Dynamic MRI 検査を実施した。直径 1 cm 以下の腫瘤の検出は CT 検査では難しいといわれているため、今回 Dynamic MRI 検査で得られた画像を、同時に実施した Dynamic CT 検査と比較検討した。その結果、Dynamic CT 検査では造影投与前において腫瘤塊を疑う結節像は認められなかったが、造影剤投与後に結節像が描出された。しかし、腫瘤塊は動脈相、門脈相および平衡相の 3 相全てにおいて造影増強像を示した。一方 Dynamic MRI 検査では造影剤投与前において正常な肝臓実質と比べて等信号領域と低信号領域の混合像を示す結節像を認めた。造影剤の投与によって造影前に等信号領域を示した部位は動脈相では正常肝臓実質よりも高信号に、続く門脈相と平衡相では低信号に描出された。また投与前に低信号領域を示していた部位は、門脈相と平衡相では高信号に描出された。肝細胞癌は肝動脈を支配血管とするため動脈相において造影増強像を示し、門脈相で低信号化 (washout) すると報告されており、結節像の一部は同様の血行状態を示したことから、腫瘤塊は肝動脈を支配血管とする肝細胞癌の可能性が高いと診断した。画像検査後に開腹手術により腫瘤の摘出を行ったところ、高分化型肝細胞癌と病理組織診断された。以上の結果から、獣医臨床においても Dynamic MRI 検査は肝細胞癌の診断として有用であることを示した。

人医療で近年実施されている腹部の拡散強調画像 (DWI) 検査は、腫瘍病変の検出、良性と悪性の鑑別、さらに腫瘍の進行度の診断に使用されており、T1 強調画像、T2 強調画像および造影 T1 強調画像などの従来撮像方法よりも有用であるとの報告がある。腹部腫瘍診断における MRI 検査の更なる可能性を検討する目的として、第 6 章では獣医療においても腹部 DWI 検査が応用できるかの基礎検討を行った。臨床上および血液学上において 13 頭の健常犬を用い、腹部臓器の DWI 検査を実施し、得られた画像から水分子の拡散状態を表すみかけの拡散係数 (ADC) の測定を試みた。その結果、明瞭な DWI が得られ、かつ ADC 測定が可能であった臓器は脾臓と一部の腎臓および胆嚢のみであった。ま

た一部の胆嚢では胆嚢管の近位部（上層）と遠位部（下層）において顕著に DWI の信号強度が異なる画像が認められたため、それぞれの ADC について Mann-Whitney' s U 検定を用いて評価したところ、上層のほうが下層よりも有意に高かった（ $P<0.05$ ）。また腎臓の皮質と髄質の ADC についても同様の統計学的検討を実施したところ、髄質のほうが皮質より有意に高値を示した（ $P<0.001$ ）。今回の結果から獣医療における腹部腫瘍診断法としての DWI 検査は撮像条件、MPG 印加方向、b value の更なる諸条件の検討が必要だが、人医療と同様に有用な診断ツールとなる可能性が示された。

本研究では、人医療で普及されつつある腹部 MRI 検査が、獣医療において特に腹部腫瘍疾患の診断法として有用であるかについて、現在において一般的に実施されている CT 検査と比較しながら、検討を行った。その結果、CT 検査では巻き込まれた消化管と腫瘍の境界が不明瞭で一つの巨大な腫瘤として認められた病変が、MRI 検査では腫瘍と浮腫および炎症をおこした消化管であることを明瞭に描出することができた。また out-of-phaseT1 強調撮像検査によって腫瘍とそれに隣接する正常器官との癒着の有無についても CT 検査より明瞭に鑑別できる可能性を示した。さらに、肝臓疾患に対する Dynamic MRI 検査の撮像条件を設定し、その条件を基に肝臓内に高分化型肝細胞癌が認められた犬 1 頭に対して Dynamic MRI 検査を実施したところ、従来行われている Dynamic CT 検査よりも画質や支配血管の評価について詳細な情報を得ることができた。その他、獣医療における腹部腫瘍疾患に対する新たな MRI 検査の撮像法として DWI 検査を行い、健常犬を用いて基礎的な検討を実施したところ、人医療と異なり描出器官が一部に限定されたが、ADC の測定は可能であった。撮像時間については CT 検査よりも若干時間がかかることや、DWI 検査においては撮像条件を含めた更なる検討が必要であるが、獣医療においても腹部腫瘍疾患の診断法として軟部組織コントラスト分解能が優れ、かつ種々の撮像方法が可能な MRI 検査はより詳細な情報をもたらすことができ、有用性が高いということを本研究によって明らかにすることができた。

謝辞

本論文を推敲するにあたり、終始懇切なご指導ご鞭撻を賜りました、日本獣医生命科学大学 獣医放射線学教室 藤田道郎教授に甚大なる謝意を表します。本研究の過程において、研究に対する姿勢や洞察力、科学者に必要な問題解決能力、課題抽出能力および論理の展開方法など多くの助言をいただきました日本獣医生命科学大学 獣医放射線学教室 織間博光名誉教授、長谷川大輔講師に深く感謝いたします。また本論文のご校閲と多くのご指導を頂いた日本獣医生命科学大学獣医内科学教室 小山秀一教授、同学獣医外科学教室 原康教授、同学獣医臨床病理学教室 鷺巣月美教授に深甚なる謝意を表します。

同じく本研究に対し有益な御指導と御協力を賜りました日本獣医生命科学大学獣医放射線学教室 風戸友佳里、また本論文に関する研究には、安定した実験動物の供給が必要不可欠であり、そのための飼育管理と実験に絶大なるご協力を頂きました同放射線学教室の室員の各氏に深謝の意を表します。

また、本研究に対し長年にわたり多大なる協力を頂き、支えて頂いた保田動物病院の現・歴代のスタッフ一同に感謝いたします。

そして、何より我が子をこの手に託して頂いた飼い主の皆様、多くのことを学ばせて頂いた症例のひとりひとりに、心より御礼申し上げます。

最後に、獣医師を志してから本大学に入学以来、温かい励ましと協力を頂いた保田修一、保田清子、保田壮一郎の各氏に心から感謝いたします。

参考文献

阿部修. 拡散強調画像とADC. In: 西村恒彦. diffusion・perfusion MRI 一望千里, 東京: メジカルビュー社. 2006. pp.29-34.

Akai H, Kiryu S, Matsuda I, Satou J, Takao H, Tajima T, Watanabe Y, Imamura H, Kokudo N, Akahane M, Ohtomo K. Detection of hepatocellular carcinoma by Gd-EOB-DTPA-enhanced liver MRI: comparison with triple phase 64 detector row helical CT. *Eur J Radiol* 2011; 80: 310-5.

Anwer CC, Vernau KM, Higgins RJ, Dickinson PJ, Sturges BK, LeCouteur RA, Bentley RT, Wisner ER. Magnetic resonance imaging features of intracranial granular cell tumors in six dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 271-7.

Armbrust LJ, Biller DS, Bamford A, Chun R, Garrett LD, Sanderson MW. Comparison of three-view thoracic radiography and computed tomography for detection of pulmonary nodules in dogs with neoplasia. *J Am Vet Med Assoc* 2012; 240: 1088-94.

Baek CK, Choi JY, Kim KA, Park MS, Lim JS, Chung YE, Kim MJ, Kim KW. Hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: a comparison of gadoxetic acid-enhanced MRI and multiphasic MDCT. *Clin Radiol* 2012; 67: 148-56.

Balci NC, Befeler AS, Bieneman BK, Fattahi R, Saglam S, Havlioglu N. Fat containing HCC: findings on CT and MRI including serial contrast-enhanced imaging. *Acad Radiol* 2009; 16: 963-8.

Borra RJ, Salo S, Dean K, Lautamäki R, Nuutila P, Komu M, Parkkola R. Nonalcoholic fatty liver disease: rapid evaluation of liver fat content with in-phase and out-of-phase

MR imaging. *Radiology* 2009; 250: 130-6.

Braga L, Semelka RC, Pedro MS, de Barros N. Post-treatment malignant liver lesions. MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 53-73.

Bruehschwein A, Foltin I, Flatz K, Zoellner M, Matis U. Contrast-enhanced magnetic resonance angiography for diagnosis of portosystemic shunts in 10 dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2010 51: 116-21.

Bush WW, Throop JL, McManus PM, Kapatkin AS, Vite CH, Van Winkle TJ. Intravascular lymphoma involving the central and peripheral nervous systems in a dog. *J Am Anim Hosp Assoc* 2003; 39: 90-6.

Calabrese M, Brizzi D, Carbonaro L, Chiaramondia M, Kirchin MA, Sardanelli F. Contrast-enhanced breast MR imaging of claustrophobic or oversized patients using an open low-field magnet. *Radiol Med* 2009; 114: 267-85.

Carver JR, Kapatkin A, Patnaik AK. A comparison of medullary thyroid carcinoma and thyroid adenocarcinoma in dogs: a retrospective study of 38 cases. *Vet Surg* 1995; 24: 315-9.

Chen WX, Min PQ, Song B, Xiao BL, Liu Y, Ge YH. Single-level dynamic spiral CT of hepatocellular carcinoma: correlation between imaging features and density of tumor microvessels. *World J Gastroenterol* 2004; 10: 67-72.

Clifford CA, Pretorius ES, Weisse C, Sorenmo KU, Drobatz KJ, Siegelman ES, Solomon JA. Magnetic resonance imaging of focal splenic and hepatic lesions in the dog. *J Vet Intern Med* 2004; 18: 330-8.

Cornell KK, Bostwick DG, Cooley DM, Hall G, Harvey HJ, Hendrick MJ, Pauli BU, Render JA, Stoica G, Sweet DC, Waters DJ. Clinical and pathologic aspects of spontaneous canine prostate carcinoma: a retrospective analysis of 76 cases. *Prostate* 2000; 45: 173-83.

Counter SA, Nikkhou S, Brené S, Damberg P, Sierakowiak A, Klason T, Berglin CE, Laurell G. MRI evidence of endolymphatic impermeability to the gadolinium molecule in the in vivo mouse inner ear at 9.4 tesla. *Open Neuroimag J* 2013; 7: 27-31.

Cuccovillo A, Lamb CR. Cellular features of sonographic target lesions of the liver and spleen in 21 dogs and a cat. *Vet Radiol Ultrasound* 2002; 43: 275-8.

da Costa RC, Johnson JA. Intervertebral and intravertebral ratios in Doberman pinscher dogs with cervical spondylomyelopathy. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 518-23.

Das IJ, McGee KP, Fein DA, Milito SJ, Shammo G, Curran WJ Jr, Coia LR. Use of multiplanar reformatted radiographic and digitally reconstructed radiographic images for planning conformal radiation therapy. *Radiographics* 1995; 15: 1483-8.

Drees R, Frydrychowicz A, Keuler NS, Reeder SB, Johnson R. Pulmonary angiography with 64-multidetector-row computed tomography in normal dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 362-7.

Drees R, Frydrychowicz A, Reeder SB, Pinkerton ME, Johnson R. 64-multidetector computed tomographic angiography of the canine coronary arteries. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 507-15.

Durham SK, Dietze AE. Prostatic adenocarcinoma with and without metastasis to bone in dogs. *J Am Vet Med Assoc* 1986; 188: 1432-6.

Fukukura Y, Takumi K, Kamimura K, Shindo T, Kumagae Y, Tateyama A, Nakajo M. Pancreatic adenocarcinoma: variability of diffusion-weighted MR imaging findings. *Radiology* 2012; 263: 732-40.

Fukushima K, Kanemoto H, Ohno K, Takahashi M, Nakashima K, Fujino Y, Uchida K, Fujiwara R, Nishimura R, Tsujimoto H. CT characteristics of primary hepatic mass lesions in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 252-7.

Garosi L, McConnell JF, Platt SR, Barone G, Baron JC, de Lahunta A, Schatzberg SJ. Clinical and topographic magnetic resonance characteristics of suspected brain infarction in 40 dogs. *J Vet Intern Med* 2006; 20: 311-21.

Ghanem N, Althoefer C, Thürl C, Bley T, Langer M. CT and MRI in the differential diagnosis of lesions of the adrenal gland. *Med Klin (Munich)*. 2004; 99: 447-52.

Griffin N, Yu D, Alexander Grant L. Magnetic resonance cholangiopancreatography: pearls, pitfalls, and pathology. *Semin Ultrasound CT MR* 2013; 34: 32-43.

Guo L, Liu C, Chen W, Chan Q, Wang G. Dual-source parallel RF transmission for diffusion-weighted imaging of the abdomen using different b values: image quality and apparent diffusion coefficient comparison with conventional single-source transmission. *J Magn Reson Imaging* 2013; 37: 875-85.

Gutierrez-Quintana R, Penderis J. MRI features of cervical articular process degenerative joint disease in Great Dane dogs with cervical spondylomyelopathy. *Vet*

Radiol Ultrasound 2012; 53: 304-11.

Hahn EL. Spin Echoes. *Phys. Rev* 1950; 80: 580-594.

Hammer AS, Sikkema DA. Hepatic neoplasia in the dog and cat. *Vet Clin North Am Small Anim Pract* 1995; 25: 419-35.

Harisinghani MG, Hahn PF. Computed tomography and magnetic resonance imaging evaluation of liver cancer. *Gastroenterol Clin North Am* 2002; 31: 759-76.

Hasegawa D, Orima H, Fujita M, Nakamura S, Takahashi K, Ohkubo S, Igarashi H, Hashizume K. Diffusion-weighted imaging in kainic acid-induced complex partial status epilepticus in dogs. *Brain Res* 2003; 983: 115-27.

Hussain SM, Semelka RC, Mitchell DG. MR imaging of hepatocellular carcinoma. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 31-52.

Hwang J, Kim SH, Lee MW, Lee JY. Small (≤ 2 cm) hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver disease: comparison of gadoxetic acid-enhanced 3.0 T MRI and multiphasic 64-multirow detector CT. *Br J Radiol* 2012; 85: 314-22.

井上勉, 小澤栄人, 岡田浩一, 竹中恒夫, 鈴木洋道. BOLD MRI を用いた腎機能評価法の確立. *埼玉医科大学雑誌*. 2011; 38: 39-44.

Irie H, Kamochi N, Nojiri J, Egashira Y, Sasaguri K, Kudo S. High b-value diffusion-weighted MRI in differentiation between benign and malignant polypoid gallbladder lesions. *Acta Radiol* 2011; 52: 236-40.

Iwashita K, Hirai T, Kitajima M, Shigematsu Y, Uetani H, Iryo Y, Azuma M, Hayashida E, Ando Y, Murakami R, Yamashita Y. Added value of high-b-value (b = 3000 s/mm²) diffusion-weighted imaging at 3 T in relation to fluid-attenuated inversion recovery images for the evaluation of cortical lesions in inflammatory brain diseases. *J Comput Assist Tomogr* 2013; 37: 338-42.

Julius ML. Hepatobiliary Tumor. In Stephen JW., David MV. (eds), *Small Animal Clinical Oncology*. Missouri, Elsevier; 2007. pp. 483-491.

Kamura T, Kimura M, Sakai K, Ichida T, Seki H, Yamamoto S, Ozaki T. Small hypervascular hepatocellular carcinoma versus hypervascular pseudolesions: differential diagnosis on MRI. *Abdom Imaging* 2002; 27: 315-24.

Kang BT, Ko KJ, Jang DP, Han JY, Lim CY, Park C, Yoo JH, Kim JW, Jung DI, Kim YB, Woo EJ, Cho ZH, Park HM. Magnetic resonance imaging of the canine brain at 7 T. *Vet Radiol Ultrasound* 2009; 50: 615-21.

Karaveli M, Katsanidis D, Kalaitzoglou I, Haritanti A, Sioundas A, Dimitriadis A, Psarrakos K. MR urography: Anatomical and quantitative information on congenital malformations in children. *Niger Med J* 2013; 54: 136-42.

Karnik KS, Samii VF, Weisbrode SE, London CA, Green EM. Accuracy of computed tomography in determining lesion size in canine appendicular osteosarcoma. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 273-9.

Kaya S, Deniz S, Duz B, Daneyemez M, Gonul E. Use of an ultra-low field intraoperative MRI system for pediatric brain tumor cases: initial experience with 'PoleStar N20'. *Turk Neurosurg* 2012; 22: 218-25.

木村徳典, 宮崎美津恵. ソフトウェアの進歩. In: 西村恒彦. *diffusion・perfusion MRI* 一望千里, 東京: メジカルビュー社. 2006. pp.11-21.

Kim, Y.K., Kim, C.S., Chung, G.H., Han, Y.M., Lee, S.Y., Chon, S.B., Lee, J.M. Comparison of gadobenate dimeglumine-enhanced dynamic MRI and 16-MDCT for the detection of hepatocellular carcinoma. *AJR Am J Roentgenol* 2006; 186: 149-57.

Kim SJ, Lee JM, Kim H, Yoon JH, Han JK, Choi BI. Role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the diagnosis of gallbladder cancer. *J Magn Reson Imaging* 2013; 38: 127-37.

Kim T, Murakami T, Takahashi S, Tsuda K, Tomoda K, Narumi Y, Oi H, Sakon M, Nakamura H. Optimal phases of dynamic CT for detecting hepatocellular carcinoma: evaluation of unenhanced and triple-phase images. *Abdom Imaging* 1999; 24: 473-80.

紀ノ定保臣. 基本撮影法. In: 杉村和朗. *MRIの原理と撮像法* 第1版, 東京: メジカルビュー社; 2000. pp. 30-53.

Kippenes H, Gavin PR, Bagley RS, Silver GM, Tucker RL, Sande RD. Magnetic resonance imaging features of tumors of the spine and spinal cord in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 1999; 40: 627-33.

Klein MK, Powers BE, Withrow SJ, Curtis CR, Straw RC, Ogilvie GK, Dickinson KL, Cooper MF, Baier M. Treatment of thyroid carcinoma in dogs by surgical resection alone: 20 cases (1981-1989). *J Am Vet Med Assoc* 1995; 206: 1007-9.

Kul S, Cansu A, Alhan E, Dinc H, Gunes G, Reis A. Contribution of diffusion-weighted

imaging to dynamic contrast-enhanced MRI in the characterization of breast tumors.

AJR Am J Roentgenol 2011; 196: 210-7.

Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Aubin ML, Vignaud J, Laval-Jeantet M. Separation of diffusion and perfusion in intravoxel incoherent motion MR imaging.

Radiology 1988; 168: 497-505.

Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, Clark CA, Pappata S, Molko N, Chabriat H. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 534-46.

Llabres-Diaz FJ, Dennis R. Magnetic resonance imaging of the presumed normal canine adrenal glands. *Vet Radiol Ultrasound* 2003; 44: 5-19.

Malayeri AA, El Khouli RH, Zaheer A, Jacobs MA, Corona-Villalobos CP, Kamel IR, Macura KJ. Principles and applications of diffusion-weighted imaging in cancer detection, staging, and treatment follow-up. *Radiographics* 2011; 31: 1773-91.

Manley R, Matthews AR, Morandi F, Henry GA, Deanna KH, Conklin G, Reed A. Magnetic resonance imaging of the canine abdomen: effect of pulse sequence on diagnostic quality. *Vet Radiol Ultrasound* 2013; 54: 253-62.

Martin DR, Semelka RC. Imaging of benign and malignant focal liver lesions. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2001; 9: 785-802.

Martín J, Sentís M, Zidan A, Donoso L, Puig J, Falcó J, Bella R. Fatty metamorphosis of hepatocellular carcinoma: detection with chemical shift gradient-echo MR imaging. *Radiology* 1995; 195: 125-30.

McConnell JF, Garosi L, Platt SR. Magnetic resonance imaging findings of presumed cerebellar cerebrovascular accident in twelve dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2005; 46: 1-10.

Mitchell DG, Palazzo J, Hann HW, Rifkin MD, Burk DL Jr, Rubin R. Hepatocellular tumors with high signal on T1-weighted MR images: chemical shift MR imaging and histologic correlation. *J Comput Assist Tomogr* 15: 762-9.

Morana G, Grazioli L, Kirchin MA, Bondioni MP, Faccioli N, Guarise A, Schneider G. Solid hypervascular liver lesions: accurate identification of true benign lesions on enhanced dynamic and hepatobiliary phase magnetic resonance imaging after gadobenate dimeglumine administration. *Invest Radiol* 2011; 46: 225-39.

Morisawa N, Kido A, Koyama T, Okada T, Kataoka M, Umeoka S, Fujimoto K, Tamai K, Togashi K. Changes of the normal ovary during menstrual cycle in reproductive age on the diffusion-weighted image. *J Comput Assist Tomogr* 2012; 36: 319-22.

森宣, 松本俊郎. 上腹部(肝・胆・膵). In: 片山仁. MRI の ABC 第 1 版, 東京: 日本医師会 1999. pp216-219.

Morozumi M, Miyahara K, Sato M, Hirose T. Computed tomography and magnetic resonance findings in two dogs and a cat with intracranial lesions. *J Vet Med Sci* 1997; 59: 807-10.

Motohara T, Semelka RC, Nagase L. MR imaging of benign hepatic tumors. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2002; 10: 1-14.

Muleya JS, Taura Y, Nakaichi M, Nakama S, Takeuchi A. Appearance of canine abdominal tumors with magnetic resonance imaging using a low field permanent magnet. *Vet Radiol Ultrasound* 1997; 38: 444-7.

Müller MF, Prasad PV, Bimmler D, Kaiser A, Edelman RR. Functional imaging of the kidney by means of measurement of the apparent diffusion coefficient. *Radiology* 1994; 193: 711-5.

村上桌, 市川智章. 肝・脾. In: 荒木力. 腹部のMRI 第1版, 東京: メディカル・サイエンス・インターナショナル; 2000. pp. 2-82.

Nakamura K, Takagi S, Sasaki N, Bandula Kumara WR, Murakami M, Ohta H, Yamasaki M, Takiguchi M. Contrast-enhanced ultrasonography for characterization of canine focal liver lesions. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 79-85.

Neiger R (林光児訳). 肝臓の腫瘍. BSABA 犬と猫の腫瘍学マニュアル 第2版. 大阪: NEW LLL PUBLISHER; 2005. pp225-228.

Ogawa T, Horaguchi J, Fujita N, Noda Y, Kobayashi G, Ito K, Koshita S, Kanno Y, Masu K, Sugita R. High b-value diffusion-weighted magnetic resonance imaging for gallbladder lesions: differentiation between benignity and malignancy. *J Gastroenterol* 2012; 47: 1352-60.

織間博光. X線CT・MRI検査. In: 岩崎利郎, 辻本元, 長谷川篤彦. 獣医内科学 小動物編, 東京: 文永堂. 2011. pp29-35.

Padhani AR, Liu G, Koh DM, Chenevert TL, Thoeny HC, Takahara T, Dzik-Jurasz A, Ross BD, Van Cauteren M, Collins D, Hammoud DA, Rustin GJ, Taouli B, Choyke PL.

Diffusion-weighted magnetic resonance imaging as a cancer biomarker: consensus and recommendations. *Neoplasia* 2009; 11: 102-25.

Palus V, Volk HA, Lamb CR, Targett MP, Cherubini GB. MRI features of CNS lymphoma in dogs and cats. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 44-9.

Pedro MS, Semelka RC, Braga L. MR imaging of hepatic metastases. *Magn Reson Imaging Clin NAm* 2002; 10: 15-29.

Pitton MB, Kloeckner R, Herber S, Otto G, Kreitner KF, Dueber C. MRI versus 64-row MDCT for diagnosis of hepatocellular carcinoma. *World J Gastroenterol* 2009; 15: 6044-51.

Pooley RA. AAPM/RSNA physics tutorial for residents: fundamental physics of MR imaging. *Radiographics* 2005; 25: 1087-99.

Pownder S, Scrivani PV. Non-selective computed tomography angiography of a vascular ring anomaly in a dog. *J Vet Cardiol* 2008; 10: 125-8.

Pujol E, Van Bree H, Cauzinille L, Poncet C, Gielen I, Bouvy B. Anatomic study of the canine stifle using low-field magnetic resonance imaging (MRI) and MRI arthrography. *Vet Surg* 2011; 40: 395-401.

Qayyum A, Goh JS, Kakar S, Yeh BM, Merriman RB, Coakley FV. Accuracy of liver fat quantification at MR imaging: comparison of out-of-phase gradient-echo and fat-saturated fast spin-echo techniques--initial experience. *Radiology* 2005; 237: 507-11.

Rode A, Bancel B, Douek P, Chevallier M, Vilgrain V, Picaud G, Henry L, Berger F, Bizollon T, Gaudin JL, Ducerf C. Small nodule detection in cirrhotic livers: evaluation with US, spiral CT, and MRI and correlation with pathologic examination of explanted liver. *J Comput Assist Tomogr* 2001; 25: 327-36.

Rosati A, Pianigiani N, Pagnini I, Guerrini R, Cimaz R, Simonini G. Sequential MR Angiography in Childhood Primary Angiitis of the CNS. *Pediatr Neurol* 2013; 49: 127-9.

Sakabe K, Yamamoto T, Kubo S, Hirohashi K, Hamuro M, Nakamura K, Inoue Y, Kaneda K, Suehiro S. Correlation between dynamic computed tomographic and histopathological findings in the diagnosis of small hepatocellular carcinoma. *Dig Surg* 2004; 21 : 413-20.

Semelka RC, Cance WG, Marcos HB, Mauro MA. Liver metastases: comparison of current MR techniques and spiral CT during arterial portography for detection in 20 surgically staged cases. *Radiology* 1999; 213: 86-91.

Semelka RC, Hussain SM, Marcos HB, Woosley JT. Perilesional enhancement of hepatic metastases: correlation between MR imaging and histopathologic findings-initial observations. *Radiology* 2000; 215: 89-94.

Semelka RC, Martin DR, Balci C, Lance T. Focal liver lesions: comparison of dual-phase CT and multisequence multiplanar MR imaging including dynamic gadolinium enhancement. *J Magn Reson Imaging* 2001; 13: 397-401.

Semelka RC, Schlund JF, Molina PL, Willms AB, Kahlenberg M, Mauro MA, Weeks SM, Cance WG. Malignant liver lesions: comparison of spiral CT arterial portography

and MR imaging for diagnostic accuracy, cost, and effect on patient management. *J Magn Reson Imaging* 1996; 6: 39-43.

Senéterre E, Taourel P, Bouvier Y, Pradel J, Van Beers B, Daures JP, Pringot J, Mathieu D, Bruel JM. Detection of hepatic metastases: ferumoxides-enhanced MR imaging versus unenhanced MR imaging and CT during arterial portography. *Radiology* 1996; 200: 785-92.

Stejskal EO, Tanner JE. Spin diffusion measurements: spin echoes in the presence of a time-dependent field gradient. *J chem phys* 1965; 42: 288-292.

Sugita R, Yamazaki T, Furuta A, Itoh K, Fujita N, Takahashi S. High b-value diffusion-weighted MRI for detecting gallbladder carcinoma: preliminary study and results. *Eur Radiol* 2009; 19: 1794-8.

Sun SY, Araujo Júnior E, Elito Júnior J, Rolo LC, Campanharo FF, Sarmiento SG, Nardoza LM, Moron AF. Diagnosis of heterotopic pregnancy using ultrasound and magnetic resonance imaging in the first trimester of pregnancy: a case report. *Case Rep Radiol* 2012; 317592.

Tabakow P, Czyz M, Jarmundowicz W, Lechowicz-Głogowska E. Surgical treatment of pituitary adenomas using low-field intraoperative magnetic resonance imaging. *Adv Clin Exp Med* 2012; 21: 495-503.

Tachibana Y, Aida N, Niwa T, Nozawa K, Kusagiri K, Mori K, Endo K, Obata T, Inoue T. Analysis of multiple B-value diffusion-weighted imaging in pediatric acute encephalopathy. *PLoS One* 2013; 8: e63869.

Takahara T, Imai Y, Yamashita T, et al. Diffusion weighted whole body imaging with background body suppression(DWIBS): technical improvement using signal free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat Med* 2004; 22: 275-282.

Sutherland-Smith J, King R, Faissler D, Ruthazer R, Sato A. Magnetic resonance imaging apparent diffusion coefficients for histologically confirmed intracranial lesions in dogs. *Vet Radiol Ultrasound* 2011; 52: 142-8.

Tamai K, Koyama T, Saga T, Umeoka S, Mikami Y, Fujii S, Togashi K. Diffusion-weighted MR imaging of uterine endometrial cancer. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 682-7.

Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 25: 146-52.

Taniura, T., Marukawa, K., Yamada, K., Hikasa, Y., Ito, K. Differential diagnosis of hepatic tumor-like lesions in dog by using dynamic CT scanning. *Hiroshima J Med Sci* 2009; 58: 17-24.

Timonthy MF, Louis-Philippe DL. Tumors of the Male Reproductive System. In: Stephen JW, David MV, (Eds.), *Small Animal Clinical Oncology*. Missouri: Saunders; 2007. pp. 641-644

Thomson MJ, Britt TA. Reproductive system. In Kudnig ST, Seguin B. (eds), *Veterinary Surgical Oncology*. Chichester. Blackwell; 2012. pp. 353-359

Tomemori, T., Yamakado, K., Nakatsuka, A., Sakuma, H., Matsumura, K., Takeda, K. Fast 3D dynamic MR imaging of the liver with MR SmartPrep: comparison with

helical CT in detecting hypervascular hepatocellular carcinoma. *Clin Imaging* 2001; 25: 355-61.

Tsuda K, Murakami T, Sakurai K, Harada K, Kim T, Takahashi S, Tomoda K, Narumi Y, Nakamura H, Izumi M, Tsukamoto T. Preliminary evaluation of the apparent diffusion coefficient of the kidney with a spiral IVIM sequence. *Nihon Igaku Hoshasen Gakkai Zasshi* 1997; 57: 19-22.

辻岡 勝美. X線 CT装置の歴史-過去、現在、そして未来-. *日本放射線技術学会誌* 2002; 67-71.

van den Bos IC, Hussain SM, Dwarkasing RS, Hop WC, Zondervan PE, de Man RA, IJzermans JN, Walker CW, Krestin GP. MR imaging of hepatocellular carcinoma: relationship between lesion size and imaging findings, including signal intensity and dynamic enhancement patterns. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 1548-55.

Vassiliades VG, Foley WD, Alarcon J, Lawson T, Erickson S, Kneeland JB, Steinberg HV, Bernardino ME. Hepatic metastases: CT versus MR imaging at 1.5T. *Gastrointest Radiol* 1991; 16: 159-63.

Veraa S, Dijkman R, Meij BP, Voorhout G. Comparative imaging of spinal extradural lymphoma in a Bordeaux dog. *Can Vet J* 2010; 51: 519-21.

Viglianti BL, Lora-Michiels M, Poulson JM, Lan L, Yu D, Sanders L, Craciunescu O, Vujaskovic Z, Thrall DE, Macfall J, Charles CH, Wong T, Dewhirst MW. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging as a predictor of clinical outcome in canine spontaneous soft tissue sarcomas treated with thermoradiotherapy. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 4993-5001.

Vörös K, Vrabely T, Papp L et al. Correlation of ultrasonographic and pathomorphological findings in canine hepatic disease. *J Small Anim Pract* 1991; 32: 627.

Wallance BM (山上哲史訳). 肝臓、胆管上皮、膵臓外分泌腺の原発性腫瘍および腫瘍様病変. 犬と猫の癌 内科と外科管理 第 2 版. 大阪: NEW LLL PUBLISHER; 2010. pp502-509.

Wang B, Gao ZQ, Yan X. Correlative study of angiogenesis and dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging features of hepatocellular carcinoma. *Acta Radiol* 2005; 46: 353-8.

Wang Y, Lv X, Gong H, Yuan G, Zhang B, Zhao H, Liu J. Acute irradiation injury of canine brain with pathology control is detected by diffusion-weighted imaging of MRI. *Clin Imaging* 2013; 37: 440-5.

Wolff CA, Holmes SP, Young BD, Chen AV, Kent M, Platt SR, Savage MY, Schatzberg SJ, Fosgate GT, Levine JM. Magnetic resonance imaging for the differentiation of neoplastic, inflammatory, and cerebrovascular brain disease in dogs. *J Vet Intern Med* 2012; 26: 589-97.

Wucherer KL, Ober CP, Conzemius MG. The use of delayed gadolinium enhanced magnetic resonance imaging of cartilage and T2 mapping to evaluate articular cartilage in the normal canine elbow. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 57-63.

Wu YC, Field AS, Duncan ID, Samsonov AA, Kondo Y, Tudorascu D, Alexander AL. High b-value and diffusion tensor imaging in a canine model of dysmyelination and

brain maturation. *Neuroimage* 2011; 58: 829-37.

Yamashita, Y., Mitsuzaki, K., Yi, T., Ogata, I., Nishiharu, T., Urata, J., Takahashi, M. Small hepatocellular carcinoma in patients with chronic liver damage: prospective comparison of detection with dynamic MR imaging and helical CT of the whole liver. *Radiology* 1996; 200: 79-84.

Yonetomi D, Kadosawa T, Miyoshi K, Nakao Y, Homma E, Hanazono K, Yamada E, Nakamura K, Ijiri A, Minegishi N, Maetani S, Hirayama K, Taniyama H, Nakade T. Contrast agent Gd-EOB-DTPA (EOB-Primovist®) for low-field magnetic resonance imaging of canine focal liver lesions. *Vet Radiol Ultrasound* 2012; 53: 371-80.

Yoshikawa T, Ohno Y, Kawamitsu H, Ku Y, Seo Y, Zamora CA, Aoyama N, Sugimura K. Abdominal apparent diffusion coefficient measurements: effect of diffusion-weighted image quality and usefulness of anisotropic images. *Magn Reson Imaging* 2008; 26: 1415-20.

Yu JS, Chung JJ, Kim JH, Cho ES, Kim DJ, Ahn JH, Kim KW. Detection of small intrahepatic metastases of hepatocellular carcinomas using diffusion-weighted imaging: comparison with conventional dynamic MRI. *Magn Reson Imaging* 2011; 29: 985-92.

Zhang JS, Huan Y, Sun LJ, Ge YL, Zhang XX, Chang YJ. Temporal evolution of spinal cord infarction in an in vivo experimental study of canine models characterized by diffusion-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2007; 26: 848-54.

Zhao Q, Lee S, Kent M, Schatzberg S, Platt S. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging of canine brain tumors. *Vet Radiol Ultrasound* 2010; 51: 122-9.

The utility of MRI for abdominal tumors in veterinary medicine

Summary of Doctoral Thesis

Daiji Yasuda

**Graduate School of Veterinary Medicine and Life Science
Nippon Veterinary and Life Science University**

The use of MRI in veterinary medicine in Japan has become increasingly prevalent since its recent introduction. It has been applied to studies of the head and spinal cord, which are the most frequently scanned areas. In human medicine, however, abdominal diseases as well as central nervous system are examined widely by MRI and information obtained from scanned images has been useful for diagnosis and prediction of prognosis after treatment.

Up to now, for MRI systems in veterinary medicine in Japan, low magnetic-fields have often been used, and because it takes long to scan the abdomen, it has rarely been used for abdominal diseases due to the problems such as immobilization under general anesthesia and breath holding during scanning. Most intraperitoneal tumor diseases exhibit non-specific clinical symptoms and there is no specific tumor marker available in veterinary medicine. Consequently, early diagnosis is seldom made and there are often few opportunities for effective treatments when diagnosis is achieved. Therefore, early diagnosis by imaging modalities is markedly important.

Currently, x-ray, ultrasonography, and CT are the main imaging modalities for diagnosis of intraperitoneal tumors. However, considering the scanning range of

MRI and contrast resolution of soft tissue, the use of MRI in veterinary medicine is expected to increase diagnostic accuracy. On this background, the utility of high-magnetic-field MRI in veterinary medicine was investigated, especially in the diagnosis of abdominal tumors.

In Chapter 2, as an example of a clinical case, canine peritoneal lymphoma was examined by abdominal MRI and in terms of usefulness MRI was compared with CT carried out at the same time. A hypervascular giant mass was visualized by plain / contrast CT and three-dimensional synthesized images, whereas MRI in T1- and T2-weighted images and contrast MRI in T1-weighted images clearly demonstrated that the mass consisted of a tumor with the adhered gastrointestinal tract. Furthermore, MRI also suggested edema and inflammation in some parts of the gastrointestinal tract from the information of wall thickness and signal intensity of the luminal structure of the gastrointestinal tract. The findings of tumor invasion and the relationship with the surrounding organs, which were confirmed later during open surgery, were comparable to those obtained by MRI, and MRI provided clearer image information than CT scanning.

In Chapter 3, out-of-phase T1-weighted MRI was carried out to evaluate the

presence or absence of tumor adhesion to the adjacent normal organs. Firstly, scanning conditions of out-of-phase T1-weighted images for the prostate were explored in two healthy dogs. Exploration of scanning time and image quality revealed that it was possible to clearly evaluate the presence or absence of tumor adhesion to the adjacent normal organs and whole images when echo time (TE) was set around 6.9 ms. Under the optimal scanning conditions, three dogs with prostatic cancer were examined by out-of-phase T1-weighted MRI with and without a contrast agent, and the images were compared with those by CT with and without a contrast agent carried out at the same time. As a result, pre/post-contrast MRI scan had higher contrast resolution than CT in soft tissue, providing clearer image information as to the internal structure.

With regard to the presence or absence of adhesion, CT suggested suspicions of adhesion and invasion in all the three dogs. On the other hand, in one of the three dogs, contrast MRI in out-of-phase T1-weighted image clearly showed a black-brimmed line indicating the boundary of water and fat between the prostatic cancer and the rectum and no possible adhesion was diagnosed. These results suggested that MRI provided detailed image information regarding local invasion of malignant tumors that would greatly influence the treatment and the prognosis.

Whether dynamic MRI used for diagnosis of hepatocellular carcinoma (HCC) in humans is applicable in veterinary medicine is discussed in Chapter 4. Scanning conditions of dynamic MRI were adjusted in five healthy beagle dogs based on anatomical sites of the aorta, hepatic artery, portal vein, and normal liver parenchyma and the optimal timing of contrast agent injection in dynamic CT.

Under the adjusted scanning condition, dynamic MRI clearly visualized the hemodynamics in the arterial, portal, and equilibrium phases on aorta, hepatic artery, portal vein, and normal liver parenchyma using the anatomical sites obtained by dynamic CT. In the time-course contrast enhancement curve associated with the influx of the contrast agent, the peak was observed earliest in the aorta and the hepatic artery about 10 sec after starting the injection of contrast agent, followed by the portal vein at about 30 sec, and the normal hepatic parenchyma at about 60 sec, which were normal time-course changes already known through CT studies in dogs. Furthermore, there were clearly different MRI values, indicating signal intensity, between hepatic aorta and normal hepatic parenchyma in the arterial phase. It was suggested that the visualization of tumor hemodynamics and differentiation of feeding vessels between hepatic artery and portal vein could be possible.

On the basis of these results, a mass 1 cm in diameter that developed in the liver in a dog was examined by dynamic MRI and images were compared with those by dynamic CT since it is considered to find the tumor is difficult (Chapter 5). Dynamic CT showed a nodular image suspected of a mass after contrast agent injection, which had been undetected before contrast enhancement. However, the mass showed contrast enhancement in the arterial, portal, and equilibrium phases.

On the other hand, dynamic MRI showed a nodular image consisting of a mixture of iso-intensity and low-intensity signal regions to normal liver parenchyma before contrast agent injection. The iso-intensity signal regions of pre-contrast enhancement started to show high intensity in the arterial phase and then low intensity in the portal and equilibrium phases after contrast agent injection, and the low-intensity signal regions of pre-contrast enhancement started to show high intensity in the portal and equilibrium phases. The mass partially showed contrast enhancement in the arterial phase and washout in the equilibrium phases similar to previously reported contrast studies of HCC in human medicine, and it was highly likely that the mass was diagnosed as HCC fed by the hepatic artery.

After imaging examinations, the mass was extracted by open surgery, and

well-differentiated HCC was diagnosed by histopathology. Therefore, dynamic MRI was considered useful for diagnosis of HCC in veterinary clinical practice.

As part of our aim of investigating the potential of MRI in diagnosis of abdominal tumors, another scanning method using a diffusion weighted image (DWI) was examined. DWI has recently been used in human medical care for detection of tumor lesions, differentiation of benign and malignant tumors, and diagnosis of progression of tumor lesions. DWI has been reported to be more useful than conventional MRI scanning methods such as T1-weighted images, T2-weighted images, and contrast T1-weighted images. In Chapter 6, as a preliminary study on whether DWI would be applicable for veterinary medicine, 13 clinically and hematologically healthy dogs were examined by MRI in DWI, and apparent diffusion coefficient (ADC) that represented the status of water molecule diffusion was calculated from the images.

As a result, it was possible to obtain distinct DWIs and measure ADC only at the spleen, some kidneys, and gallbladder in 13 dogs. Furthermore, with regard to the gallbladder, different DWI signal intensities were obtained at the proximal (upper area) and distal parts (lower area) of the cystic duct. ADC obtained at each site was

statistically analyzed by Mann-Whitney's U test, and it was significantly higher at the proximal than at the distal part ($p < 0.05$). Similarly, ADC was analyzed between the renal cortex and medulla, and it was significantly higher at the medulla than at the cortex ($p < 0.001$).

Although it was necessary to further examine various conditions such as the scanning condition of DWI, as a diagnostic method for abdominal tumors in veterinary medicine, the results suggested the possibility that DWI in MRI would be a useful diagnostic tool in veterinary medicine as well as it is in human medicine.

This study investigated whether abdominal MRI, which has become increasingly prevalent in human medicine, was a useful diagnostic method especially for abdominal tumors in veterinary medicine when compared with CT generally employed today. As a result, a lesion which was diagnosed by CT as a giant mass with unclear boundary between the tumor and the involved gastrointestinal tract was visualized clearly as a mass consisting of the tumor and the gastrointestinal tract with edema and inflammation. Moreover, compared with CT, out-of-phase T1-weighted MRI could more clearly evaluate the relationship between the tumor and the adjacent normal organs, such as the presence or absence of adhesion. Furthermore, dynamic

MRI provided finer images and more detailed information as to the blood vessel feeding the liver tumor in a dog case with HCC compared with conventional dynamic CT under the adjusted scanning conditions that was established for hepatic disease. DWI, as a new scanning method of MRI for abdominal tumors in veterinary medicine, was applied in this preliminary study using healthy dogs. It was found that ADC could be measured, but only some organs could be visualized, unlike human medicine,.

Although scanning time was slightly longer than CT and scanning conditions in DWI needs further investigation, MRI had higher contrast resolution than CT as a diagnostic modality for abdominal tumors in veterinary medicine. In summary, the utility of MRI in veterinary medicine was demonstrated in this study by allowing various scanning methods and providing more detailed information than CT.