

表題： 肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における time-SLIP 法非造影
MRA の有用性評価に関する研究

論文の区分 博士論文

著者名 濱本 耕平

所属 自治医科大学附属さいたま医療センター 総合医学第一講座 放射線科

2016年2月15日申請の学位論文

紹介教授

所属・職名・氏名 地域医療学専攻 内科系総合医学 教授 田中 修

目次

肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における time-SLIP 法非造影 MRA の有用性評価に関する研究

はじめに・・・・・・・・p 3～5

方法と対象・・・・・・・・p 5～12

結果・・・・・・・・p 12～13

考察・・・・・・・・p 13～23 (図表を含む)

おわりに・・・・・・・・p 23

参考文献・・・・・・・・p 23～27

はじめに

肺動静脈奇形は、肺動脈と肺静脈が正常な肺毛細血管床を介さずに薄壁の囊状拡張血管（aneurysmal sac : AS）を介して直接連続する血管奇形である^{1),2)}。肺動静脈奇形と遺伝性出血性毛細血管拡張症（hereditary hemorrhagic telangiectasia : HHT）には強い関連性が知られており、HHTの約30%に肺動静脈奇形を伴うとされる^{3),4)}。肺動静脈奇形では片頭痛、一過性脳虚血、脳梗塞、脳膿瘍や痙攣などの神経合併症や、呼吸困難、チアノーゼなどの呼吸器症状を伴うため治療が必要とされており⁵⁻⁷⁾、現在、肺動静脈奇形の供血動脈（feeding artery: FA）に対する金属コイルなどの塞栓子を用いた血管内塞栓術が標準治療となっている^{1),8),9)}。肺動静脈奇形では血管内治療後に最大50%程度再開通をきたすことが知られているため、治療前のみならず治療後においても開存性を評価する事が重要である¹⁰⁾⁻¹⁵⁾。Digital subtraction angiography (DSA) は血行動態評価と形態評価を同時に行い得るため、肺動静脈奇形の開存性評価において最も信頼できる画像診断法である。しかしながら、DSAは侵襲的であり、また放射線被曝を伴う点から、現在、肺動静脈奇形の診断および治療効果判定のルーチン検査としては行われなくなっている。近年では、造影剤を用いた multi-detector row computed tomography (MDCT) が、その非侵襲的かつ高空間分解能である点や検査時間が短い点から肺動静脈奇形の評価に重要な役割を果たすようになっていく^{12),13),15),16)}。しかしDSAと同様に、放射線被曝を伴う点や、腎機能障害およびアナフィラキシーショックなどのヨード系造影剤の副作用の発症リスクがある点の問題であり、特に若齢患者や出産適齢期の女性患者、腎機能障害を有する患者などでこれらのリスクを考慮する必要がある。加えて、造影MDCTでは、形態評価や造影効果による間接的な評価となる点や、塞栓後評価の際に金属アーティファクトによる画像の劣化を生じる点も問題として残っている。

一方、これまで肺動静脈奇形の開存性評価における造影 magnetic resonance angiography (MRA) の有用性が示されている^{17), 18)}。さらに近年では、MRA の高速撮像技術の進歩に伴い、高時間分解能での 3D 造影ダイナミック MRA、すなわち 3D time-resolved contrast enhanced MRA (TR-CEMRA) の撮像が可能となっており、肺動静脈奇形の開存性評価に応用されている^{19), 20)}。造影 MRA は DSA や CT と異なり被曝を伴わないという利点があり、肺動静脈奇形の開存性評価に有用な検査法として容認されつつあるが、アナフィラキシーや腎性全身性線維症 (nephrogenic systemic fibrosis: NSF) といった重篤な造影剤副作用の発症リスクを考慮する必要がある²¹⁾。

Time-spatial labeling inversion pulse technique を用いた非造影 MRA (time-SLIP MRA) は比較的新しい MRA 撮像であり、arterial spin labeling 法を用いることにより関心領域の血流を選択的に描出する事が可能である²²⁾。Time-SLIP MRA では、造影剤の投与や被曝を伴うことなく形態評価と血行動態評価を同時に行うことが可能であり、現在まで、門脈血流評価^{23), 24)}、脳脊髄液の動態評価²⁵⁾、硬膜動静脈奇形の評価²⁶⁾などに応用されている。肺血管病変においても time-SLIP MRA の臨床応用が期待されるが、肺野では、空気・組織の境界部の susceptibility effect が生じやすいことや、水分含有量が他臓器と比較し低い事から MR 信号収集が困難であり、また心拍と呼吸のモーションアーティファクトによる画像の劣化を生じるため、応用が進んでこなかった。一方、近年、3 tesla (T) MRI 機器の登場による画質の改善や、各種同期法の性能の向上により良好な画像取得が可能となりつつあり、Ohno らは非小細胞癌術前の肺動静脈血管解剖評価における time-SLIP 法の有用性を報告している²⁷⁾。しかしながら、これまで、肺動静脈奇形の評価における非造影 MRA の有用性を示した報告はない。本研究では、肺動静脈奇形の診断および治療効果判定における Time-SLIP 法非造影 MRA の

実行可能性および有用性について明らかとすることを目的に研究を行った。

方法と対象

対象患者

本前向き臨床研究は自治医科大学附属さいたま医療センター倫理委員会の承認の元に行われた（受付番号：第臨 13-93）。2012 年 10 月から 2014 年 12 月の間に CT 検査あるいは造影 MRA 検査で肺動静脈奇形と診断され、自治医科大学附属さいたま医療センターにて血管塞栓術が予定された連続 12 例のうち、除外基準に当てはまらない 11 例（男 2 例、女 9 例）、年齢 22 歳～81 歳（中央値 53 歳）を対象とした。除外基準は、本研究に対して同意が得られないもの、MRI 非対応の体内金属を有するもの、妊娠の可能性のあるもの、閉所恐怖症のもの、ヨード造影剤またはガドリニウム造影剤に対する副作用の既往を有するもの、持続性高度不整脈（慢性または持続性心房細動、心房粗動など）を有するもの、高度の呼吸困難を有するものとし、12 例のうち 1 例が持続性心房細動を有していたため除外された。なお、持続性高度不整脈患者および高度の呼吸困難患者を除外基準に加えた理由は、今回の研究で用いる time-SLIP MRA 法は心電図同期および呼吸同期を併用しているため、これらの病態を有する患者では著しい画像の劣化が予測されるためである。本研究のすべての対象患者には、本研究の目的と医療記録の使用に関して文章によりインフォームドコンセントを取得した。11 例中 5 例は HHT 患者であった。また 9 例は今回初めて肺動静脈奇形と診断された患者であり、2 例は過去に血管内治療が施行され、残存病変に対する治療を計画された患者であった。11 例に 42 病変（範囲：1-22 病変/例）を認め、そのうち 2 例 5 病変が過去に径 0.010～0.014 インチの金属コイルにて塞栓された病変であった。今回の研究で用いた time-SLIP MRA では、撮像範囲に制限があるた

め、42 病変のうち 4 病変（未治療 2 病変、塞栓後 2 病変）は評価対象外とし、合計 38 病変（未治療 35 病変、塞栓後 3 病変）に対して time-SLIP MRA による初期評価を行った。全症例において血管内塞栓前に造影 MDCT を施行し、病変の形態学的評価を行った。また肺動静脈奇形の確定診断は time-SLIP MRA 撮像の 1～2 日後に肺動脈造影で行った。Time-SLIP MRA の初期評価後、未治療 35 病変中 27 病変に対して径 0.010～0.014 インチのプラチナコイルを用いた血管内塞栓術を行った。また time-SLIP MRA の初期評価時に塞栓後病変であった 3 病変に関しても再開通所見を認めたため、同様の手法で血管内塞栓術を行った。両肺多発病変を有する症例では複数回に分けて血管内塞栓術を施行し、1 例で 2 回の、1 例で 3 回の血管内塞栓術を行った。血管内塞栓術を施行した 8 例 25 病変は time-SLIP MRA による塞栓後評価が可能であった。血管内塞栓後に time-SLIP MRA を施行し得なかった 3 例の内訳は、1 例 1 病変は治療経過観察から脱落した例、1 例 1 病変は time-SLIP MRA での経過観察を希望されなかった例、1 例 3 病変は本研究論文の結論時に血管内塞栓後効果判定時期に達していなかった例であった。血管内塞栓後に Time-SLIP MRA を施行し得た 8 例のうち、1 例で 2 回の、1 例で 3 回の time-SLIP MRA による評価を行った。また、8 例全例で造影 MDCT および 3D TR-CEMRA による塞栓後評価を行った。未治療病変評価及び塞栓後病変評価として time-SLIP MRA を行った病変を 2 群、すなわち“initial diagnosis (n=35)”群と“follow-up (n=28)”群に分類しそれぞれ解析した。

Time-SLIP MRA 撮像プロトコル

全撮像は 3T MRI 装置（VanTage Titan 3T, Toshiba Medical Systems, Otawara, Japan）で行った。使用コイルはパラレルイメージ法が併用可能な 4 および 8-element phased array body surface coil と receiver channel coil を用いた。Field echo

法（撮像パラメーター：TR/TE, 50/2.3 ms; flip angle, 30°; field of view, 400 × 400 mm; matrix, 256 × 128; number of slices, 7; and slice thickness, 10 mm）により axial、coronal、sagittal 方向からの収集を行い、time-SLIP MRA 撮像の位置決めを行った。Time-SLIP MRA は脂肪抑制併用 3D single-shot half-Fourier fast spin echo（fast advanced spin echo: FASE; Toshiba Medical Systems）法にて、呼吸同期および心電図同期を併用した連続収集法で撮像した。画像収集は axial 断面で行った。Time-SLIP MRA 撮像の詳細は過去の文献に記載されているが²²⁾、概略を記す。まず同一のスライスを、関心領域の血流部位に time-SLIP（Tag）パルスを印加しない、および印加した状態でそれぞれ連続的に撮像し、Tag off/on 画像を作成する。Tag パルスを印加された領域の血流は信号減衰を生じ Tag on 画像では black blood として表現される。そのため、撮像された Tag off 画像から Tag on 画像を差分することにより、関心領域の血流は bright blood として表現され、かつ背景構造が消去された MRA 画像を得ることができる（time-SLIP 画像）。図 1 に今回用いた time-SLIP MRA 法の模式図を示す。3D FASE 法の撮像パラメーターは下記の通りとした：TR/TE 3900/30 ms; 1 respiration interval/1; flip angle, 90°; echo-train spacing, 30 ms; slice thickness, 2.0 mm; inversion time, 180 ms for fat suppression; slice section, 60 for Tag-on and Tag-off images, respectively; field of view, 370 × 370 mm; matrix size, 256 × 256; reconstructed matrix size, 512 × 512; number of acquisitions, 1; and a parallel imaging factor of 2 in the phase direction。最終的に得られた MRA 画像の見かけ上の空間分解能は 1.0 × 0.6 × 0.6 mm であった。今回の time-SLIP MRA では 1 セッションで撮像できる範囲に制限があるため、撮像範囲は造影 CT 画像を参照に決定した。呼吸同期は呼気開始を撮像トリガーとし、心電図同期は Tag パルスの印加と 3D FASE 法による画像収集をそれぞれ拡張期に開始するように設定した。また、Tag パルスの印加と 3D FASE 法の収集は 1 心拍以内に収まるように設定

し、Tag パルス印加の範囲は、sagittal 方向にて右心室および右心房が広く含まれる範囲とした。Tag パルス印加後から、画像収集までの遅延時間、すなわち black blood inversion time (BBTI) は 800-1300 ms とし、心電図同期および呼吸同期のタイミングに合致するように設定した。今回用いた BBTI 値は我々の施設で行った予備検討の結果を元に決定した (未発表データ)。Time-SLIP MRA の総撮像時間は約 20 分であった。

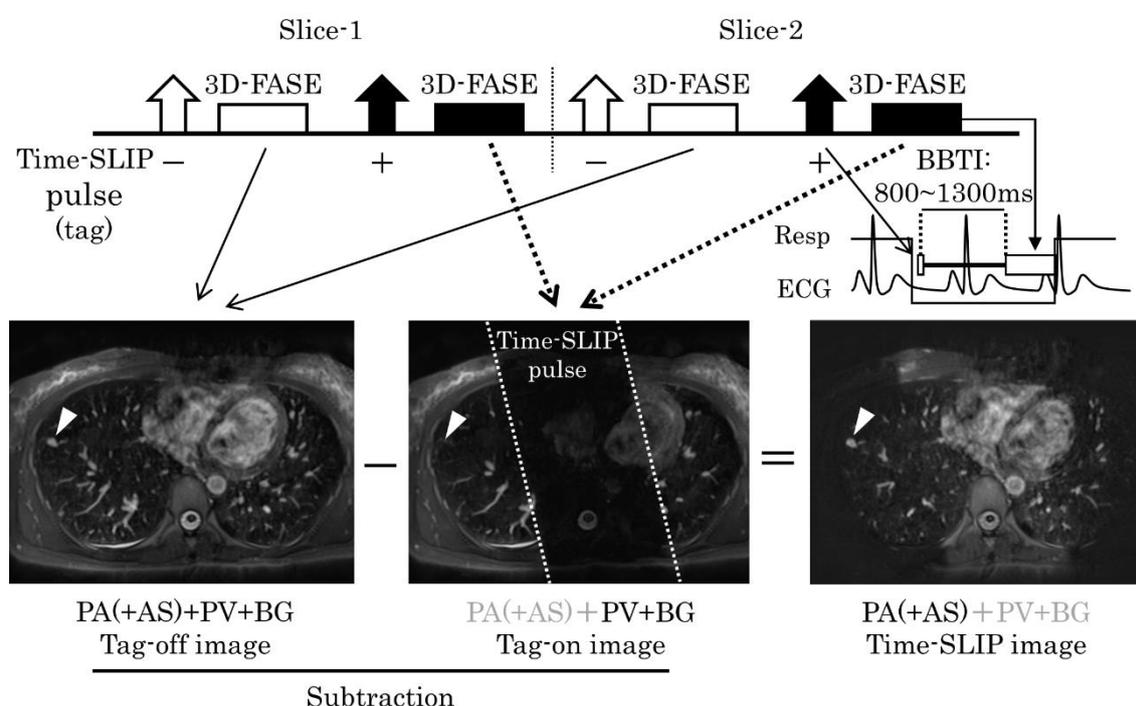


図 1. Time-SLIP MRA 撮像法。同一スライスにおいて time-SLIP (Tag) を印加しない (Tag off) または印加した (Tag on) 状態で 3D single-shot half-Fourier FSE images (fast advanced spin echo: FASE) 法で画像収集を行う。Tag-off 画像ではすべての肺血管構造、肺動脈 (PA)、肺静脈 (PV) および aneurysmal sac (AS) と背景信号 (BG) が描出される。Tag on パルスを右心に印加すると、肺動脈血流は信号減衰をきたし、適切な遅延時間 (black blood inversion time: BBTI) 後に撮像すると、PA および AS が無信号域として描出される (Tag on 画像)。続いて、Tag off 画像から tag on 画像を差分すると背景信号や PV の信号は相殺され、PA と AS が選択的に描出される (time-SLIP 画像)。矢頭; AS、Resp; respiratory-triggering、ECG; electrocardiography-triggering。

参照基準画像

Initial diagnosis 群の全例 (n=35) で、また follow-up 群の 24 例 (28 例中) で DSA を参照基準画像として用いた。Follow-up 群のうち、塞栓後 TR-CEMRA および造影 MDCT で完全閉塞と診断した (後述) 3 例 4 病変は、これらの画像を参照基準画像とした。DSA は血管内塞栓術時に血管造影装置 (DFP-2000A; Toshiba Medical Systems) を用いて行った。右大腿静脈に 7F シースを挿入し、5F 形状付きカテーテル (Goodman Co., LTD, Nagoya, Japan) で標的肺動静脈奇形の供血路親血管を選択した。2.5F マイクロカテーテル (Renegade-18 Fiber Braided Microcatheter, Boston Scientific Japan, Tokyo, Japan) を使用した coaxial 法で供血動脈を選択した後、ヨード造影剤 (Omnipaque 300; Daiichi Sankyo Co, Ltd, Tokyo, Japan) を用いた用手的造影で肺動静脈奇形の開存性と血管構造を確認した。

TR-CEMRA は 3 TMRI 装置 (VanTage Titan 3T; Toshiba Medical Systems) で行った。使用コイルは 4 および 8-element phased array body surface coil であり、パラレルイメージング法と segmented k-space sampling 法²⁸⁾ を併用した 3D fast field echo 法 (撮像パラメーター : TR/TE, 3.7/1.3 ms; flip angle, 20°; matrix, 256 × 160; reconstruction matrix, 512 × 320; FOV, 370 mm × 370 mm; section thickness, 1.5 mm; number of excitations, 1; parallel imaging factor, 2, which was acquired with a 3D fast-field echo sequence combined with a sensitivity-encoding technique) で撮像を行った。撮像範囲は 120-130 mm の 3D スラブを 40-44 partition で撮像した。スライス厚 3mm で収集した画像を 1.5mm に再構成し、最終ボクセルサイズは全患者で 1.2 × 0.9 × 0.7 mm³ またはそれ以上とした。TR-CEMRA の各 3D データセットの時間分解能は 5 秒であり、30 秒間の一回息止めで 6 相の画像を収集した。データ収集は造影剤投与と同時に開始した (造影剤投与条件 : 0.1 mmol/kg ガドペンテト酸メグルミン (Magnevist; Bayer HealthCare, Whippany, NJ, USA) また

はガドテリドール (ProHance; Esai Co., Ltd, Tokyo, Japan) を 2 mL/s の速度で注入し、その後生理食塩水 20 mL で後押しした)。また time-SLIP MRA と同様に TR-CEMRA では 1 回に撮像できる範囲に制限があるため、造影 MDCT を参照にして撮像範囲を決定した。

造影 MDCT は 64 列 MDCT (Aquilion 64; Toshiba Medical Systems) および 320 列 MDCT (Aquilion ONE; Toshiba Medical Systems) を用いて撮影した。撮影プロトコルは、コリメーション 64 × 0.5 mm (64 列) および 80 × 0.5 mm (320 列)、ビームピッチ 0.83、管電圧 120kVp、管電流 automatic exposure control systems (SURE Exposure; Toshiba Medical Systems) 使用とした。撮影は吸気息止めで行った。非造影 MDCT を撮影した後、ヨード造影剤を急速静脈内注入し (注入条件 : 造影剤 (300mgI/mL) 総量 80-100mL、注入速度 3-5mL/s)、注入 7 秒および 16 秒後に撮影した。撮影した画像を 0.5mm の等ボクセル axial 断面に再構成し、肺野条件および縦隔条件で表示した。肺動静脈奇形の FA および AS の径は肺野条件で測定した。

画像評価

得られた Time-SLIP MRA、TR-CEMRA、造影 MDCT 画像は独立型ワークステーション (Ziostation 2; Ziosoft, Tokyo, Japan) に転送し、multi-planar reconstruction (MPR) 画像および maximum intensity projection (MIP) 画像に変換し、2 名の放射線科医 (いずれも治療に関与しない放射線診断専門医) が独立して画像評価を行った。リコールバイアスを避けるために、両評価者は各画像のデータセットをランダムに評価した。評価者間の不一致は協議により解決した。Initial diagnosis 群の評価では、評価者は time-SLIP MRA が肺動静脈奇形の診断目的に施行された画像であることは知らされていたが、病変の数、部位やタイプ、DSA、TR-

CEMRA および造影 MDCT の結果は知らずに評価した。評価者はまず、time-SLIP MRA の肺動静脈奇形描出能に関して、4 段階視覚評価（1 = 極めて限定的, FA および AS が全く描出されない; 2 = 普通, FA と AS と考えられる構造が描出されているがそれぞれの連続性が不明瞭である; 3 = 良い, FA と AS が確実に描出されそれらの連続性がみられる; 4 = 最良, FA と AS およびそれらの連続性が明瞭に描出される）を行った。スコア 3 および 4 が診断的画像と定義した。続いてスコア 3 および 4 以上の病変に関して、病変の部位（亜区域）およびタイプ分類（White らの基準¹⁾）を評価した。

“Follow-up”群では、評価者は得られた time-SLIP MRA 画像が血管内塞栓後に撮像されていることを知らされていたが、その後の DSA、TR-CEMRA および造影 MDCT の結果は知らされずに評価した。また塞栓前に撮像された time-SLIP MRA（画像が得られている病変では）、TR-CEMRA および造影 MDCT 画像を参照にして評価を行った。塞栓後病変の開存性の有無は time-SLIP 画像にて、AS の描出が見られたものを開存性あり（再開通）、AS が消失しているものを開存性なし（閉塞）と定義した。評価者は time-SLIP MRA 画像と同時期に撮像された血管内塞栓後の TR-CEMRA および造影 MDCT の評価も行った。造影 MDCT および TR-CEMRA での開存性評価基準は下記の如くそれぞれ定義した：開存性あり（再開通）= 造影 MDCT で治療前画像と比較し AS の縮小率が 30%以上および肺動脈優位相での AS の造影効果を認める、TR-CEMRA の肺動脈優位相で FA、AS および排水静脈（draining vein: DV）が同時かつ連続的に描出される；開存性なし（閉塞）= 造影 MDCT で治療前画像と比較し AS の縮小率が 30%より下回るあるいは AS が消失し肺動脈優位相での AS の造影効果を認めない、TR-CEMRA の肺動脈優位相で AS および DV が描出されない。

統計解析

統計解析は SPSS version 16.0 (SPSS Inc., Chicago, Ill, USA) を用いて行った。肺動静脈奇形塞栓後の再開通診断における time-SLIP の感度、特異度、診断正確度を算出した。また、視覚的画像評価、病変部位およびタイプ分類における評価者間一致率は、重み付け κ 係数評価し、評価基準は下記のように定義した; slight ($\kappa < 0.21$)、 fair ($\kappa = 0.21-0.40$)、 moderate ($\kappa = 0.41-0.60$)、 substantial ($\kappa = 0.61-0.80$)、 almost perfect ($\kappa = 0.81-1.00$)。

結果

Initial diagnosis 群

肺動静脈奇形のプロフィール、患者背景、time-SLIP MRA の診断能の結果を Table 1 に示す。全例において time-SLIP MRA は困難なく施行可能であった。11 例 35 病変のうち、10 例 34 病変 (97.1%) で視覚評価は診断的 (スコア ≥ 3) であった。1 例 1 病変はスコア=2 と診断的な画像が得られなかった。視覚評価スコアの中央値は 4 (四分位範囲 3-4) であった。視覚評価スコア ≥ 3 であった 10 例 34 病変のうち、3 例 (症例 2、9 および 11) 23 病変の time-SLIP 画像で FA、AS および DV が同時かつ連続的に描出された。一方、7 例 (症例 1、3、4、5、6、7、8 および 10) 11 病変では、FA と AS のみが同時かつ連続的に描出された。代表例 (症例 4) の画像を図 2 に示す。Time-SLIP 画像で FA、AS および DV が同時かつ連続的に明瞭に描出されており、これらの所見は DSA 所見と良く合致していた。Time-SLIP MRA で検出可能な FA および AS の最小径はそれぞれ 0.9 mm および 1.8 mm であった。また、視覚評価スコア ≥ 3 を示した 34 病変の全例で、両評価者は病変部位とタイプ分類を正確に診断した。視覚評価、病変部位およびタイプ分類の評価者間一致率はそれぞれ、 $\kappa = 0.85$ 、1.00、1.00 といずれも almost

perfect であった。

Follow-up 群

Time-SLIP MRA の塞栓後再開通診断能および参照基準画像の結果を Table 2 に示す。塞栓後 28 病変うちの 5 病変 (17.9%) で time-SLIP 画像での AS の残存描出を認め、開存性ありと評価した。これらの病変はすべてで DSA での再開通が確認された。いずれの病変も、既存のコイルを介して再開通を示す再疎通であった。残りの 23 病変 (82.1%) は time-SLIP MRA で開存なしと評価され、参照基準画像でも閉塞と診断された。Time-SLIP MRA の塞栓後再開通評価における感度、特異度、診断正確性はいずれも 100%であった。図 3 に代表例の画像を示す。Time-SLIP 画像で塞栓後病変に AS の残存描出を認め、開存性ありと評価した。DSA で同病変に再開通を認めた。

考察

肺動静脈奇形の初期診断における time-SLIP MRA の有用性

肺動静脈奇形の診断には、肺動静脈の直接的な連続性を証明する事が重要であり、血管形態評価に加え血行動態評価を行う必要がある。そのため DSA が最も信頼性の高い画像診断法とされているが、侵襲的で被曝を伴う点から現在ルーチン検査では用いられなくなっている。近年、非侵襲的検査である造影 MDCT や TR-CEMRA が術前診断法として用いられているが、造影 MDCT では多時相撮影に伴う被曝量の増加が、TR-CEMRA では空間分解能の低さが limitation となっている。また、両検査ともに造影剤副作用の発症リスクを考慮する必要がある。本研究では、time-SLIP MRA が肺動静脈画像の分離描出が可能であることを示し、さらに time-SLIP 画像 (肺動脈優位画像) において、DSA

画像と類似した FA、AS および DV の連続性を描出し得る事を示した。この結果は、time-SLIP MRA が非侵襲的かつ造影剤不使用下に DSA と同様の血行動態評価を行い得ることを示唆している。また、time-SLIP MRA は高い空間分解能を示し、FA 径が 0.9mm、AS 径が 1.8mm の細小肺動静脈奇形の描出が可能であった。これまで肺動静脈奇形の解剖学的治療適応は、FA 径が 3mm 以上の病変とされてきたが²⁹⁾、近年、FA 径が 2mm 以上であれば治療を考慮する必要があると報告されている⁴⁾。今回の結果は、time-SLIP MRA がこれらの治療対象病変を検出し得る十分な空間分解能を有していることを示している。さらに肺動静脈奇形の治療を行う上では、術前に正確な病変部位の同定や供血動脈の血管形態および病変タイプを決定する事が重要であるが、time-SLIP MRA では、これらを正確にかつ高い評価者間一致率を持って同定する事が可能であった。これらの結果を併せて、time-SLIP MRA は肺動静脈奇形の初期診断に臨床的および技術的に実効可能かつ有用であると言える。一方、1例1病変で FA や AS の描出自体は得られたものの診断的な画像を得ることができなかったが、その理由として、呼吸様式が不規則であったことが影響していると考えられる。今回の time-SLIP MRA では、呼吸同期を併用したサブトラクション法で撮像しているため、不規則呼吸は画質劣化の原因となり得る。このことは本手法の欠点ではあるが、今後、ナビゲーターエコーを用いた高精度横隔膜同期法を併用する事で改善可能であると考えられる。

血管内塞栓後再開通評価における time-SLIP MRA の有用性

血管内塞栓術は、肺切除などの手術と比較し低侵襲ではあるが、塞栓後に最大 50%の症例で塞栓部の再開通をきたすことが知られており、塞栓後に肺動静脈奇形の開存性を評価する必要がある。塞栓後再開通を生じた場合には、未

Table 1. 肺動静脈奇形のプロフィールおよび Initial diagnosis 群における time-SLIP MRA の診断能評価結果の概要

Patient No.	Lesion No.	Age	Sex	PAVM demographics*				Time-SLIP MRA						DSA		
				Location	FA	AS	Status	Image quality		Location		Classification		Diagnosis	Location	Classification
					(mm)	(mm)		RD 1	RD 2	RD 1	RD 2	RD 1	RD 2			
1	1	53	m	r S6	2.5	7.9	untreated	4	4	r S6	r S6	simple	simple	positive	r S6	simple
2	2	70	f	r S7	4.9	10.0	untreated	3	3	r S7	r S7	simple	simple	positive	r S7	simple
3	3	46	f	l S8	5.4	8.9	untreated	4	4	l S8	l S8	simple	simple	positive	l S8	simple
4	4	47	f	r S8	1.9	4.7	untreated	3	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
5	5	65	f	r S1	2.5	11.0	untreated	2	2	ND	ND	ND	ND	positive	r S1	simple
6	6	46	m	l S4	NA	NA	treated	NA	NA	l S4	l S4	NA	NA	NA	l S4	NA
	7			r S8	2.5	9.5	untreated	3	3	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
7	8	62	f	r S4	3.5	11.9	untreated	3	3	r S4	r S4	simple	simple	positive	r S4	simple
8	9	81	f	r S9	5.0	27.0	untreated	4	4	r S9	r S9	simple	simple	positive	r S9	simple
	10			l S8	5.1	8.3	untreated	4	3	l S8	l S8	simple	simple	positive	l S8	simple
	11			l S9	2.9	6.5	untreated	4	4	l S9	l S9	simple	simple	positive	l S9	simple
9	12	22	f	r S5	1.6	5.4	untreated	4	4	r S5	r S5	simple	simple	positive	r S5	simple
	13			r S5	1.6	5.8	untreated	4	4	r S5	r S5	simple	simple	positive	r S5	simple
	14			r S7	NA	NA	treated	NA	NA	r S7	r S7	NA	NA	NA	r S7	NA
	15			r S8	2.0	4.5	untreated	4	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	16			r S8	1.5	6.1	untreated	4	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	17			r S8	1.2	2.4	untreated	4	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	18			r S8	1.2	2.2	untreated	4	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	19			r S8	1.3	1.8	untreated	4	4	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	20			r S9	2.1	4.3	untreated	4	4	r S9	r S9	simple	simple	positive	r S9	simple
	21			l S4	2.4	5.9	untreated	4	4	l S4	l S4	simple	simple	positive	l S4	simple
	22			l S5	2.0	11.0	untreated	4	4	l S5	l S5	complex	complex	positive	l S5	complex
23	l S5	4.0	8.9	untreated	4	4	l S5	l S5	simple	simple	positive	l S5	simple			

Table 1. 続き

Patient No.	Lesion No.	Age	Sex	PAVM demographics*				Time-SLIP MRA						DSA		
				Location	FA	AS	Status	Image quality		Location		Classification		Diagnosis	Location	Classification
					(mm)	(mm)		RD 1	RD 2	RD 1	RD 2	RD 1	RD 2			
	24			l S7	NA	NA	treated	NA	NA	l S7	l S7	NA	NA	NA	l S7	NA
	25			l S8	2.8	7.8	untreated	4	4	l S8	l S8	complex	complex	positive	l S8	complex
	26			l S8	2.0	6.7	untreated	4	4	l S8	l S8	complex	complex	positive	l S8	complex
	27			l S8	1.2	5.2	untreated	4	4	l S8	l S8	simple	simple	positive	l S8	simple
	28			l S9	1.5	4.2	untreated	4	4	l S9	l S9	simple	simple	positive	l S9	simple
	29			l S10	0.9	3.5	untreated	4	4	l S10	l S10	simple	simple	positive	l S10	simple
	30			l S10	1.2	4.3	untreated	4	4	l S10	l S10	simple	simple	positive	l S10	simple
10	31	65	f	r S5	4.9	11.2	untreated	4	4	r S5	r S5	simple	simple	positive	r S5	simple
	32			r S7	4.5	7.7	untreated	3	3	r S7	r S7	simple	simple	positive	r S7	simple
	33			l S3	3.0	5.8	untreated	3	3	l S3	l S3	simple	simple	positive	l S3	simple
11	34	44	f	r S5	2.5	5.2	untreated	3	3	r S5	r S5	simple	simple	positive	r S5	simple
	35			r S8	3.1	4.1	untreated	3	3	r S8	r S8	simple	simple	positive	r S8	simple
	36			r S9	3.8	15.1	untreated	4	4	r S9	r S9	simple	simple	positive	r S9	simple
	37			r S9	7.5	11.2	untreated	4	4	r S9	r S9	simple	simple	positive	r S9	simple
	38			l S10	5.6	8.5	untreated	4	4	l S10	l S10	simple	simple	positive	l S10	simple
Average					2.9	7.5	Weighted κ value	0.85		1.00		1.00				
Median					2.5	6.5										
Range					0.9–5.6	1.8–										
					81	27.0										

m = male; f = female; r = right; l = left; FA = diameter of feeding artery; AS = diameter of aneurysmal sac; * Evaluated on CT; RD = reader; ND = not determined; NA = not applicable

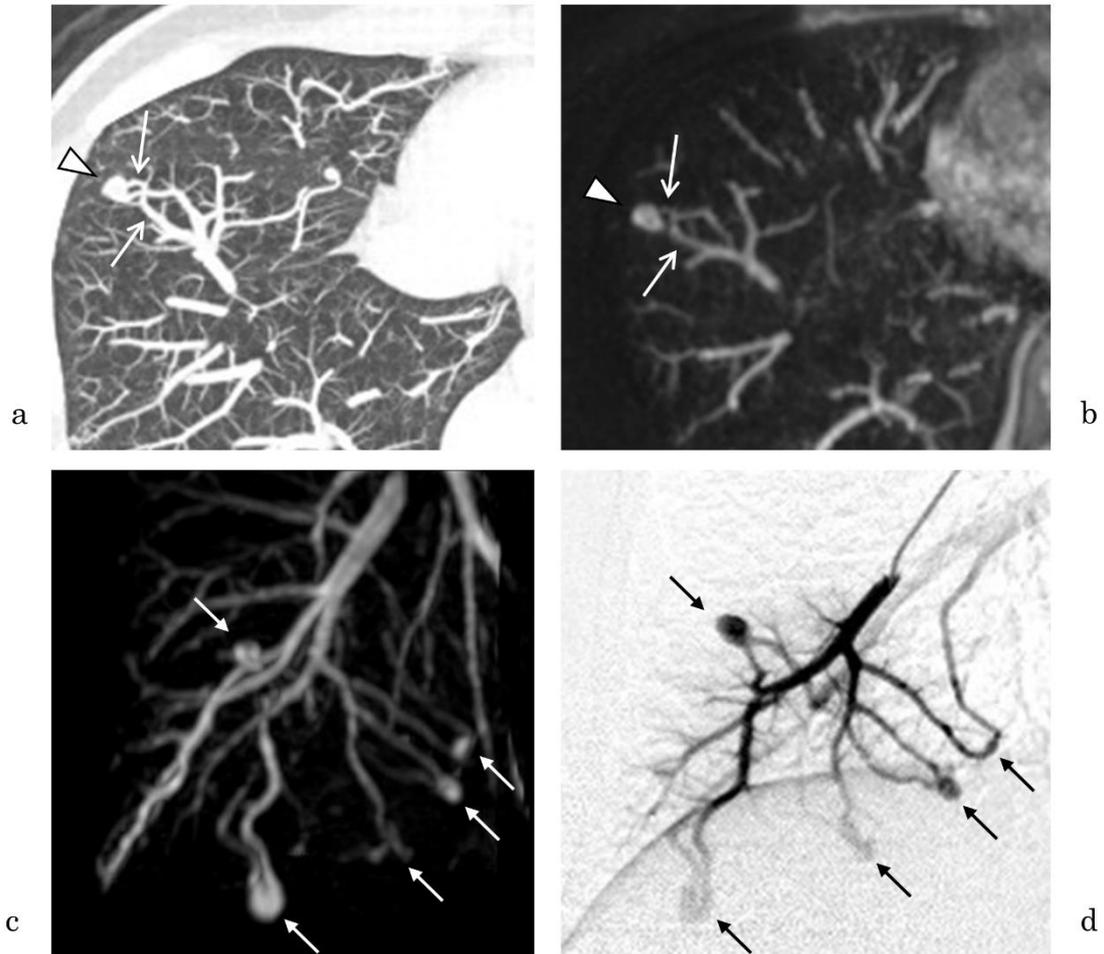


図 2.22 歳、女性 HHT 合併の両肺多発肺動静脈奇形の患者。a. MDCT (slab-MIP 像) で右肺下葉 S8 に多発肺動静脈奇形を認めた。矢印：供血動脈、矢頭：aneurysmal sac。b. Time-SLIP MRA (time-SLIP 画像) では、供血動脈、aneurysmal sac および排水静脈が連続的かつ同時に描出されており、MDCT 画像と合致している。c. Time-SLIP MRA の MIP 画像 (右前斜位)。細小肺動静脈奇形が多発して見られ (矢印)、これらの所見は DSA 所見に良く一致している (d)。

Table 2. Follow up 群における time-SLIP MRA の診断能評価結果の概要

Patient No.	Lesion No.	Location	Method of embolization.	Reference standard imaging	Time-SLIP MRA		Reference standard	
					Reperfusion		Reperfusion	Type
					RD 1	RD 2		
1	1 pe	r S6	MC/FA	DSA	positive	positive	positive	recanalization
2	2 pe	r S7	MC/FA	DSA	positive	positive	positive	recanalization
3	3 pe	l S8	MC/FA	TR-CEMRA, CECT	negative	negative	negative	NA
4	4 pe	r S8	MC/FA	TR-CEMRA, CECT	negative	negative	negative	NA
6	6 †	l S4	MC/FA	DSA	positive	positive	positive	recanalization
	7 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
8	9 pe	r S9	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	10 pe	l S8	MC/FA	TR-CEMRA, CECT	negative	negative	negative	NA
	11 pe	l S9	MC/FA	TR-CEMRA, CECT	negative	negative	negative	NA
9	12 pe	r S5	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	13 pe	r S5	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	14 †	r S7	MC/FA	DSA	positive	positive	positive	recanalization
	15 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	16 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	17 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	18 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	19 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	20 pe	r S9	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	22 pe	l S5	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	24 †	l S4	MC/FA	DSA	positive	positive	positive	recanalization
25 pe	l S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA	
26 pe	l S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA	
27 pe	l S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA	
28 pe	l S9	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA	
11	34 pe	r S5	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	35 pe	r S8	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	36 pe	r S9	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
	37 pe	r S9	MC/FA	DSA	negative	negative	negative	NA
Weighted κ 1.00								
Sensitivity (%)								
Specificity (%)					100			
Diagnostic accuracy (%)					100			

pe = post-embolization; † = treated lesion at initial Time-SLIP MRA, r = right; l = left; MC = metallic coil; FA = embolization of feeding artery; RD = reader; NA = not applicable

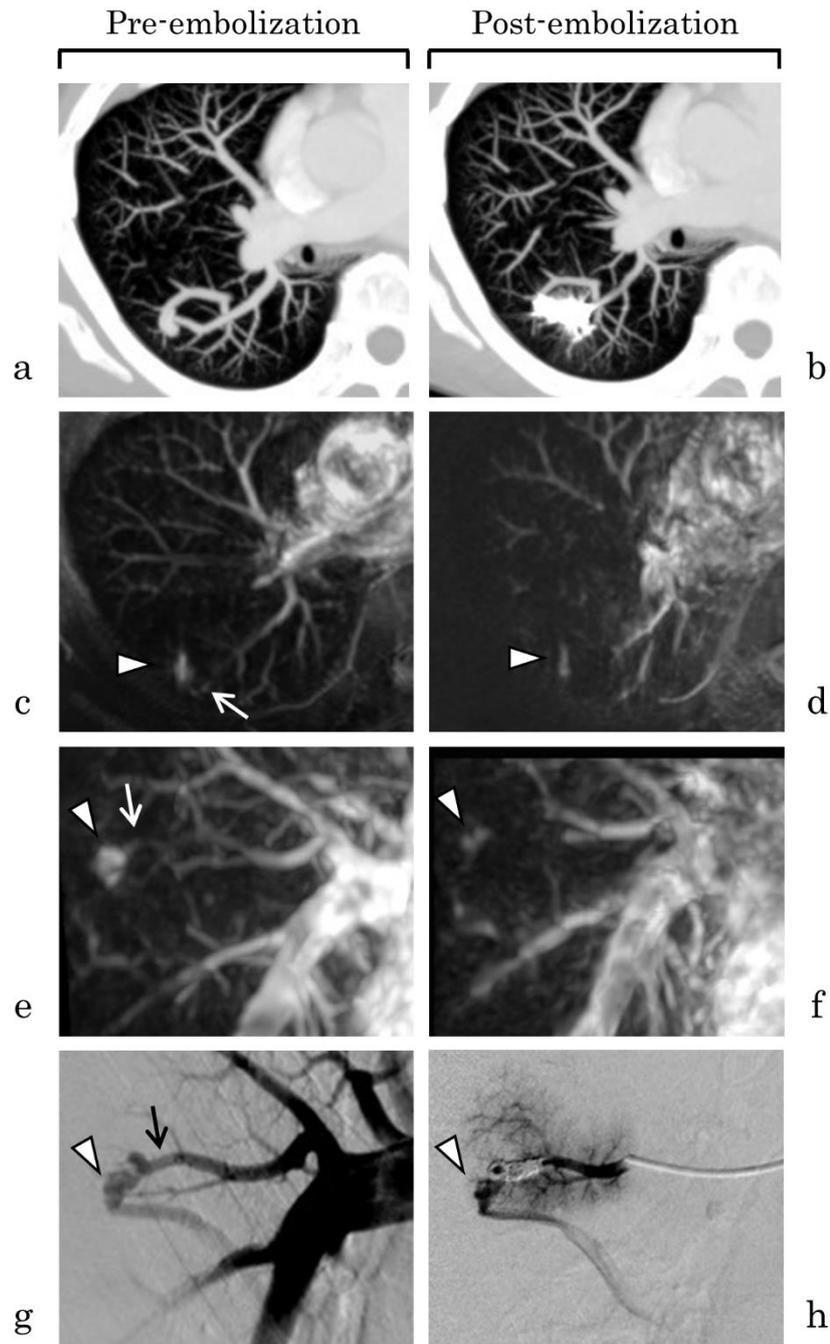


図 3. 53 歳、男性、右肺上葉 S2 の肺動静脈奇形の患者。矢印：供血動脈、矢頭：aneurysmal sac。血管内塞栓前の造影 MDCT (slab MIP 像) (a)、time-SLIP MRA (c: axial 像, e: coronal 像) および DSA (g) にて右肺動脈上葉枝と連続する simple type の肺動静脈奇形を認める。コイル塞栓 6 カ月後の造影 MDCT では、金属コイルのアーティファクトのため aneurysmal sac の描出や造影効果は不明瞭である(b)。Time-SLIP MRA では aneurysmal sac が塞栓前と同一部位に描出されており (d: axial 像, f: coronal 像)、再開通を示唆している。同病変は DSA で再開通と診断された(h)。

治療病変と同様に神経合併症を生じる可能性があるため、再治療が必要とされる^{11),12)}。初期診断と同様に DSA は塞栓後再開通診断に最も信頼性のある検査法であるが、侵襲的であるため、現在は治療前の確定診断時のみに行われるようになっている³⁰⁾。非侵襲的検査法としては、これまで非造影および造影 MDCT、造影 MRA、TR-CEMRA の有用性が報告されているが、最適な検査法に関する統一した見解はない。塞栓後再開通診断における非造影 CT および TR-CEMRA の感度、特異度はそれぞれ 93% および 53%、93% および 100% と報告されている^{16),20)}。本研究では、塞栓後再開通診断における time-SLIP MRA の感度、特異度および診断正確度はいずれも 100% であり、さらに評価者間一致率は perfect ($\kappa = 1.00$) であった。既報の検査法との直接比較試験を行わなければ結論付けられないが、今回の結果から、塞栓後再開通診断において time-SLIP MRA は非造影 CT および TR-CEMRA と同等かそれ以上の検出能を有していることが示唆される。

Time-SLIP MRA は既報の検査法と比較して利点があり、それらが今回の高い診断能に寄与していると考えられる。第一に、time-SLIP MRA は DSA と同様に順行性の肺動脈血流を選択的に描出し得るため、造影 MRA や造影 MDCT で生じる肺静脈側からの AS の逆行性造影効果による再疎通診断の偽陽性を避けられる点にある^{10),17)}。第二に、MDCT での評価では塞栓コイルの金属アーティファクトによる強い画質劣化のため、血管形態および造影効果が不明瞭になる場合があるが、time-SLIP MRA では金属アーティファクトの影響は限局的であり、正確な開存性評価が可能である。第三に、MDCT における AS の縮小率を基準とした形態学的な開存性評価では、評価者によって測定誤差を生じる場合があり、特に小病変において顕著である。一方、time-SLIP MRA では DSA と同様に視覚的な評価を行うため、再開通をより簡便に検出し得ると考えられる。これ

らの結果から、time-SLIP MRA は血管内塞栓後の再開通評価の診断法として極めて有用であり、造影 MDCT や造影 MRA などの既存の診断法と置き換えることが可能であると考えられる。

肺動静脈奇形評価における time-SLIP MRA の利点および欠点

前述の如く、time-SLIP MRA の最大の臨床的利点は、無被曝、造影剤不使用下に肺動静脈奇形の初期診断および再開通評価が可能な点である。HHT の患者では、若例発症で多発病変が多く、さらに経過観察の過程で新規病変が出現する事が知られているため、生涯に渡り複数回の画像検索が必要とされる。低侵襲検査である time-SLIP MRA は、これらの患者に特に有用であると考えられる。また単発病変や非 HHT 症例であっても出産適齢期の女性や若齢者、腎機能障害や造影剤に対する副作用の既往を有する患者では、不要な被曝や造影剤の使用を避ける必要があり、同手法の有用性は高いと言える。さらに造影 MDCT や TR-CEMRA を含む造影 MRA では、造影撮影は通常 1 セッションのみであるが、その際に適切な造影タイミングの画像が得られていなければ、診断能の低下をきたす可能性がある。一方、time-SLIP MRA は造影剤不使用のため、検査時間の延長が許容されれば、適切な画像が得られるまで何度でもやり直しを行うことが可能である。

Time-SLIP MRA の欠点としては、長い撮像時間と 1 セッションでの撮像可能範囲に制限があることが挙げられる。本研究で用いた撮像プロトコルでは、必要撮像時間は約 8-12 分であり、造影 CT や造影 MRI と比較し長い必要時間を要する。また最大撮像範囲は 120mm（スライス厚 2 mm、撮像枚数 60 枚の設定）と、1 セッションで全肺野の撮像を行うことが困難である。しかし、前述の如く time-SLIP MRA では検査時間の延長が許容できれば何度でも撮像が可能であり、

数セッションに分けて全肺撮像を行うことも可能である。また、スライス厚の調整を行うことで、より広範囲を 1 セッションで撮像する事が可能であり、実際にスライス厚 2.5 mm の設定でも 2 mm 設定時と比較し、病変描出能に差がないことを確認している（データ未記載）。最後に、今回の time-SLIP MRA は高い空間分解能を有するものの、MDCT と比較すると分解能は低く、また time-SLIP MRA 画像のみで塞栓部位を同定する事が困難のため、現時点では MDCT による評価を併用する必要がある。この点は、今後、高磁場 MRI 装置の使用や撮像法の改良により改善される可能性がある。

Limitation と今後の展望

本研究の limitation は、まず少数症例での検討であることである。また本研究では撮像範囲の制限から 4 病変を除外しているが、これによる選択バイアスが生じている可能性がある。さらに、本研究では他の検査手技との直接比較や他の塞栓子（バスキュラープラグや離脱式バルーンなど）での検討を行っていない。今後これらの検討を行うことで、time-SLIP MRA の有用性に関してより明瞭な結論を得られると考えられる。さらに今回の MRA 手法では、理論的に完全な右心系血流のみの描出ではなく、左心系血流の描出も混在していると考えられる。そのため、血管内塞栓後評価の際に、気管支動脈や肋間動脈などの側副血行路血流を介して AS が描出されている可能性を否定できない。このタイプの AS の描出は稀とされるが¹⁵⁾、今後、撮像プロトコルを改善する必要がある。また、近年、選択的局所励起法を用いた新たな MRA 撮像法が報告されており（BeamSat; Hitachi Medical Corporation, Tokyo, Japan）、この方法を用いることで、より選択的な肺血行動態画像の描出が可能になると考えられる。最後に、本研究では血管内塞栓後評価の参照基準画像として全例に DSA を用いているわけではないため、

再開通率を過小評価している可能性がある。しかしながら、他の参照基準画像（造影 MDCT および TR-CEMRA）はいずれも完全塞栓の評価であったため、その可能性は低いと考えられる。

おわりに

本臨床研究は、肺動静脈奇形の初期診断および治療効果判定における非造影 MRA の有用性を示した初の報告である。特に血管内塞栓後の評価では、既報の検査法と比較し検出感度および特異度ともに高く、有用性が高いと考えられる。また、time-SLIP MRA は血行動態評価が可能であるため、他の肺血管病変評価への臨床応用が期待できる。

References

- 1) White RI Jr, Pollak JS, Wirth JA. Pulmonary arteriovenous malformations: diagnosis and transcatheter embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 1996; 7:787-804.
- 2) Remy J, Remy-Jardin M, Wattinne L, Deffontaines C. Pulmonary arteriovenous malformations: evaluation with CT of the chest before and after treatment. *Radiology* 1992; 182:809-816.
- 3) Carette MF, Nedelcu C, Tassart M, Grange JD, Wislez M, Khalil A. Imaging of hereditary hemorrhagic telangiectasia. *Cardiovasc Intervent Radiol* 2009; 32:745-757.
- 4) Faughnan ME, Palda VA, Garcia-Tsao G, Geisthoff UW, McDonald J, Proctor DD, Spears J, Brown DH, Buscarini E, Chesnutt MS, Cottin V, Ganguly A, Gossage JR, Guttmacher AE, Hyland RH, Kennedy SJ, Korzenik J, Mager JJ, Ozanne AP, Piccirillo JF, Picus D, Plauchu H, Porteous ME, Pyeritz RE, Ross DA, Sabba C,

- Swanson K, Terry P, Wallace MC, Westermann CJ, White RI, Young LH, Zarrabeitia R; HHT Foundation International-Guidelines Working Group. International guidelines for the diagnosis and management of hereditary haemorrhagic telangiectasia. *J Med Genet* 2011; 48:73-87.
- 5) Gossage JR, Kanj G. Pulmonary arteriovenous malformations. A state of the art review. *Am J Respir Crit Care Med*. 1998; 158:643-661.
 - 6) Swanson KL, Prakash UB, Stanson AW. Pulmonary arteriovenous fistulas: Mayo Clinic experience, 1982–1997. *Mayo Clin Proc* 1999; 74:671-680.
 - 7) Shovlin CL, Letarte M. Hereditary haemorrhagic telangiectasia and pulmonary arteriovenous malformations: issues in clinical management and review of pathogenic mechanisms. *Thorax* 1999; 54:714-729.
 - 8) Ando K, Mochizuki A, Kurimoto N, Yokote K, Nakajima Y, Osada H, Nakamura H. Coil embolization for pulmonary arteriovenous malformation as an organ-sparing therapy: outcome of long-term follow-up. *Ann Thorac Cardiovasc Surg* 2011; 17:118-123.
 - 9) Mager JJ, Overtoom TT, Blauw H, Lammers JW, Westermann CJ. Embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: long-term results in 112 patients. *J Vasc Interv Radiol* 2004; 15:451-456.
 - 10) Sagara K, Miyazono N, Inoue H, Ueno K, Nishida H, Nakajo M. Recanalization after coil embolotherapy of pulmonary arteriovenous malformations: study of long-term outcome and mechanism for recanalization. *AJR Am J Roentgenol* 1998; 170:727-730.
 - 11) Lee DW, White RI Jr, Egglin TK, Pollak JS, Fayad PB, Wirth JA, Rosenblatt MM, Dickey KW, Burdge CM. Embolotherapy of large pulmonary arteriovenous

malformations: long-term results. *Ann Thorac Surg* 1997; 64: 930-939.

- 12) Milic A, Chan RP, Cohen JH, Faughnan ME. Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after embolotherapy. *J Vasc Interv Radiol* 2005; 16:1675-1683.
- 13) Remy-Jardin M, Dumont P, Brillet PY, Dupuis P, Duhamel A, Remy J. Pulmonary arteriovenous malformations treated with embolotherapy: helical CT evaluation of long-term effectiveness after 2-21-year follow-up. *Radiology* 2006; 239:576-585.
- 14) Fidelman N, Gordon RL, Bloom AI, LaBerge JM, Kerlan RK Jr. Reperfusion of pulmonary arteriovenous malformations after successful embolotherapy with vascular plugs. *J Vasc Interv Radiol* 2008; 19:1246-1250.
- 15) Woodward CS, Pyeritz RE, Chittams JL, Trerotola SO. Treated pulmonary arteriovenous malformations: patterns of persistence and associated retreatment success. *Radiology* 2013; 269: 919-926.
- 16) Makimoto S, Hiraki T, Gohara H, Fujiwara H, Iguchi T, Matsui Y, Mimura H, Kanazawa S.. Association between reperfusion and shrinkage percentage of the aneurysmal sac after embolization of pulmonary arteriovenous malformation: evaluation based on contrast-enhanced thin-section CT images. *Jpn J Radiol* 2014; 32:266-273.
- 17) Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, Adachi S, Hirota S, Sugimura K. Contrast-enhanced MR perfusion imaging and MR angiography: utility for management of pulmonary arteriovenous malformations for embolotherapy. *Eur J Radiol* 2002; 41:136-146.
- 18) Schneider G, Uder M, Koehler M, Kirchin MA, Massmann A, Buecker A, Geisthoff U. MR angiography for detection of pulmonary arteriovenous malformations in patients with hereditary hemorrhagic telangiectasia. *AJR Am J Roentgenol* 2008;

190:892-901.

- 19) Boussel L, Cernicanu A, Geerts L, Gamondes D, Khouatra C, Cottin V, Revel D, Douek P. 4D time-resolved magnetic resonance angiography for noninvasive assessment of pulmonary arteriovenous malformations patency. *J Magn Reson Imaging* 2010; 32:1110-1116.
- 20) Kawai T, Shimohira M, Kan H, Hashizume T, Ohta K, Kurosaka K. Feasibility of time-resolved MR angiography for detecting recanalization of pulmonary arteriovenous malformations treated with embolization with platinum coils. *J Vasc Interv Radiol* 2014; 25:1339-1347.
- 21) Marckmann P1, Skov L, Rossen K, Dupont A, Damholt MB, Heaf JG, Thomsen HS. Nephrogenic systemic fibrosis: suspected etiological role of gadodiamide used for contrast-enhanced magnetic resonance imaging. *J Am Soc Nephrol* 2006; 17: 2359-2362.
- 22) Miyazaki M, Akahane M. Non-contrast enhanced MR angiography: established techniques. *J Magn Reson Imaging* 2012; 35:1-19.
- 23) Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Togashi K. Unenhanced MR portography with a half-Fourier fast spin-echo sequence and time-space labeling inversion pulses: preliminary results. *AJR Am J Roentgenol* 2009; 193:106-112.
- 24) Shimada K, Isoda H, Okada T, Kamae T, Arizono S, Hirokawa Y, Shibata T, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR portography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison of imaging with three-dimensional half-fourier fast spin-echo and true steady-state free-precession sequences. *J Magn Reson Imaging* 2009; 29:1140-1146.

- 25) Yamada S, Miyazaki M, Kanazawa H, Higashi M, Morohoshi Y, Bluml S, McComb JG. Visualization of cerebrospinal fluid movement with spin labeling at MR imaging: preliminary results in normal and pathophysiologic conditions. *Radiology* 2008; 249:644-652.
- 26) Hori M, Aoki S, Oishi H, Nakanishi A, Shimoji K, Kamagata K, Houshito H, Kuwatsuru R, Arai H. Utility of time-resolved three-dimensional magnetic resonance digital subtraction angiography without contrast material for assessment of intracranial dural arterio-venous fistula. *Acta Radiol* 2011; 52:808-812.
- 27) Ohno Y, Nishio M, Koyama H, Yoshikawa T, Matsumoto S, Seki S, Sugimura K. Journal Club: Comparison of assessment of preoperative pulmonary vasculature in patients with non-small cell lung cancer by non-contrast- and 4D contrast-enhanced 3-T MR angiography and contrast-enhanced 64-MDCT. *AJR Am J Roentgenol* 2014; 202:493-506.
- 28) Naganawa S, Koshikawa T, Fukatsu H, Sakurai Y, Ichinose N, Ishiguchi T, Ishigaki T. Contrast-enhanced MR angiography of the carotid artery using 3D time-resolved imaging of contrast kinetics: comparison with real-time fluoroscopic triggered 3D-elliptical centric view ordering. *Radiat Med* 2001; 19:185-192.
- 29) White RI Jr, Mitchell SE, Barth KH, Kaufman SL, Kadir S, Chang R, Terry PB. Angioarchitecture of pulmonary arteriovenous malformations: an important consideration before embolotherapy. *AJR Am J Roentgenol* 1983; 140:681-686.
- 30) De Cillis E, Burdi N, Bortone AS, D'Agostino D, Fiore T, Ettore GC, Resta M. Endovascular treatment of pulmonary and cerebral arteriovenous malformations in patients affected by hereditary haemorrhagic telangiectasia. *Curr Pharm Des* 2006; 12:1243-1248.