

平成28年度がんサバイバーシップ研究助成金（一般研究課題）

研究報告書
（年間）

平成30年 2月 2日

公益財団法人 がん研究振興財団

理事長 堀田 知光 殿

研究施設 国立がん研究センター先端医療開発センター

住 所 千葉県柏市柏の葉6-5-1

研究者氏名 山口 雅之



（研究課題）

小児がん克服者の男性不妊治療を支援する画像診断法の開発

平成28年 8月10日付助成金交付のあった標記研究課題について研究が終了致しましたのでご報告いたします。

【研究の背景】

精細管（直径約 200 ミクロン）などの微細構造や血管は、精巣腫瘍や男性不妊症といった精巣疾患では、正常と異なる形態を呈する。高精細の核磁気共鳴画像（magnetic resonance image; MRI）により、そのような形態変化を捉えることが可能となれば、精巣疾患、とくに小児がん克服者の男性不妊症の治療方針決定に際し有益な情報を、非侵襲的に得ることができる。

現在、MRI 撮影中の精巣の固定法が確立していないため、高精細 MRI の利用は前臨床においても、臨床においても極めてすくない。低温環境下における精巣挙筋の収縮や、外部刺激による精巣挙筋反射により、精巣は不随意に動く。また、遊走精巣と呼ばれる病態では、鼠径管内を精巣が自由に動きうる。精巣の不随意運動や遊走精巣は、精巣の MRI 撮影の障害となる。精巣が動くことにより、モーションアーチファクトが生じたり、精巣が撮影範囲外に移動してしまったりするためである。特に、小さな RF コイルで信号検出を行う高精細 MRI においては、撮影範囲が狭いので、精巣の移動を避けなければならない。

従って、MRI 検査中に、効果的かつ安定的に精巣の動きを抑制する固定法を開発し、精巣の高精細 MRI の取得を可能とする技術が必要である。本研究では、実験動物を用い、精巣の動きを抑制するために、陰圧吸引を利用する手法を考案し、精巣の位置の固定とモーションアーチファクトの抑制を達成する吸引圧を同定した。

【方法】

RF コイル開発

3 テスラ全身用 MRI 装置 (Signa HDx 3.0T; GE Healthcare, Milwaukee, WI, USA) を用いて MRI 撮影を実施した。ラジオ波 (RF) 送信は同装置に備え付けの送信ボディーコイルを用いた。信号受信器として、直径 3cm の円形表面コイル

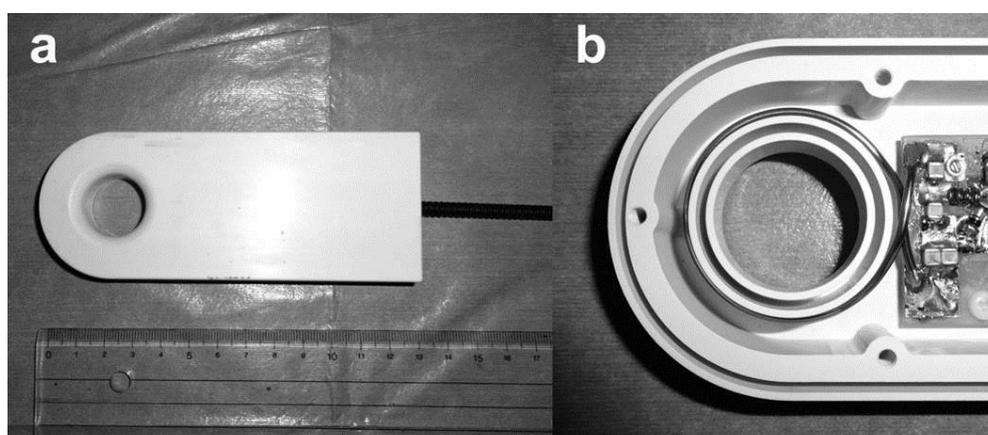


図1 小型ラジオ波 (RF) コイル。直径3 cmであり、不燃性ポリ塩化ビニル製ケースに収納されている (a)。コイルの感度域が最も高い部位に被写体を挿入するため、21 mmの開口部を開けた (b)。図は、文献1 (Yamaguchi M, Magn Reson Med Sci 2018)から転載。

(Takashima Seisakusho Co., Ltd., Hino, Japan) を用いた (図 1)。臨床研究における利用を視野に入れ、このコイルを開発したので、コイルの電気回路は、International Electrotechnical Commission (IEC) 基準 (IEC60601-1) に従い、不燃性ポリ塩化ビニル (PVC) のケース (126 × 50 × 15 mm) に収納した。被写体と後述するプラスチック治具を挿入するために開口部 (直径 21 mm) をケースに開けた。開口部の直径は、前述の IEC 基準に従い、適切な沿面距離が得られる様、計算して決定した。この開口部により、被写体、この場合精巣組織を、ケースの上面から 3 mm 下方の、信号検出感度が最も高い部分に、挿入することが可能となった。

動物実験

動物実験は、国立がん研究センター動物実験委員会の承認を得て実施された。雄性 Wistar 種ラット 5 匹を、日本 SLC (Hamamatsu, Japan) より購入した。1 週間以上の検疫、及び環境順化の後、MRI 検査を実施した。検査時のラットの週齢は 10–15 週であり、体重は 236–325g であった。イソフルレン、酸素、笑気の混合ガスを用いてラットに全身麻酔を施した。麻酔導入後、図 2 に示す手技によって、ラットの右精巣を固定した。即ち、それぞれのラットを、左側臥位とし、下肢を MRI 装置の方向へ向け、右の精巣をプラスチックの治具 (直径 12

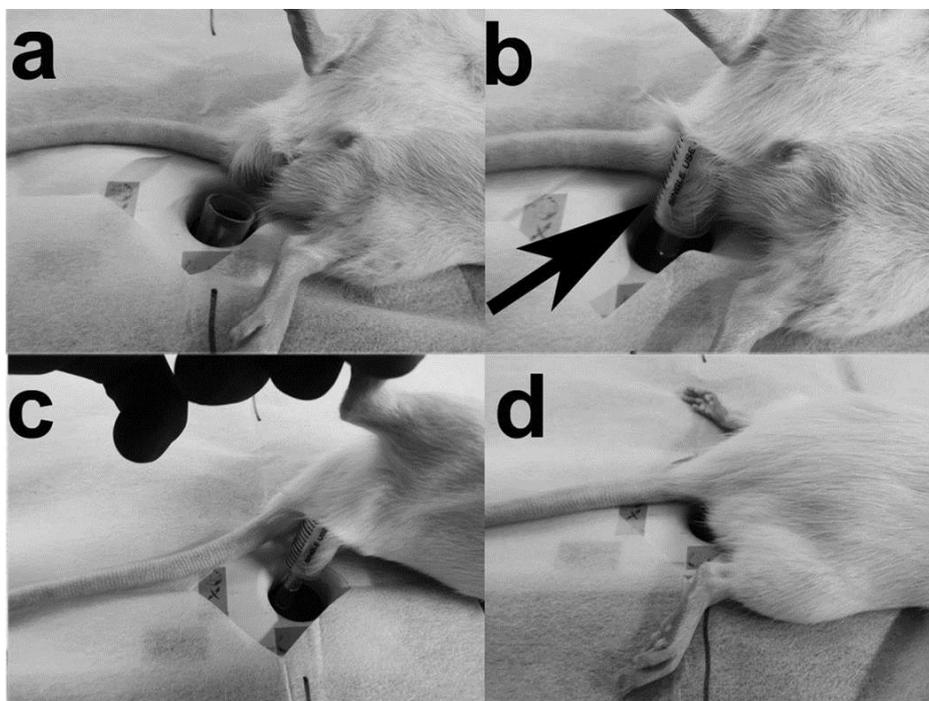


図2 精巣を固定する手順。実験動物 (ラット) を左側臥位とする (a)。右側の精巣をプラスチック製治具の中に挿入し (矢印)、 -25 kPaの陰圧にて吸引する (b)。次に、動物の体幹部を回転させ、治具と吸引された精巣とともに押し下げ、コイルの開口部へ挿入する (c)。最後に、ラットを腹臥位にする (d)。図は、文献1 (Yamaguchi M, Magn Reson Med Sci 2018)から転載。

mm、全長 16 mm) を使って固定し、マイナス 25 kPa にて吸引した。治具は予め、フレキシブルポリマーチューブによって、MRI 装置室外に置かれた持続吸引ポンプ (Fuji Medical Instruments Co., Ltd, Tokyo, Japan) に接続した。固定後に、ラットを腹臥位とし、精巣と治具を、上述の受信器の開口部に挿入した。最後に、ラットを磁石ボアの中に挿入した。MRI 撮影中、吸引ポンプに備え付けの圧力計と圧コントローラーを用いて、吸引圧を調整した。

MRI 測定

マルチプルスピネコー (SE) 画像を以下に記載のパラメーターによって得た。Repetition time (TR), 2000 ms; echo time (TE), 23, 46, 69, and 92 ms; field-of-view (FOV), 40 × 40 mm; matrices 512 × 256 (zero-interpolation to 512 × 512); receiver bandwidth, 15.63 kHz; slice thickness, 1 mm; and number of excitations, 1。ボクセルサイズは 0.078 × 0.078 × 1 mm³、撮像時間は 9 分 28 秒であった。位相エンコード方向は右から左であった。マルチプル SE 画像を取得した理由は、高い信号雑音比の画像を短い TE によって得られると同時に、TE を変化させることによって様々な組織コントラストの画像が得られるためである。私達は吸引圧を段階的に -25、-10、-5、0 kPa と変化させて、このマルチプル SE 撮影を繰り返した。撮影後、精巣組織に損傷がないか、肉眼的に確認した。

【結果】

麻酔導入から MRI 撮影までの時間は約 20 分であった。精巣の固定に要する時間は約 5 分であった。吸引を実施した場合、全例で精巣は下方へ固定された。吸引圧が -25 ~ -10 kPa の場合、モーションアーチファクトは観察されなかった。吸引圧が -5 kPa の場合は、5 例中 1 例においてアーチファクトが観察された (図 3)。吸引を停止した場合、全例でモーションアーチファク

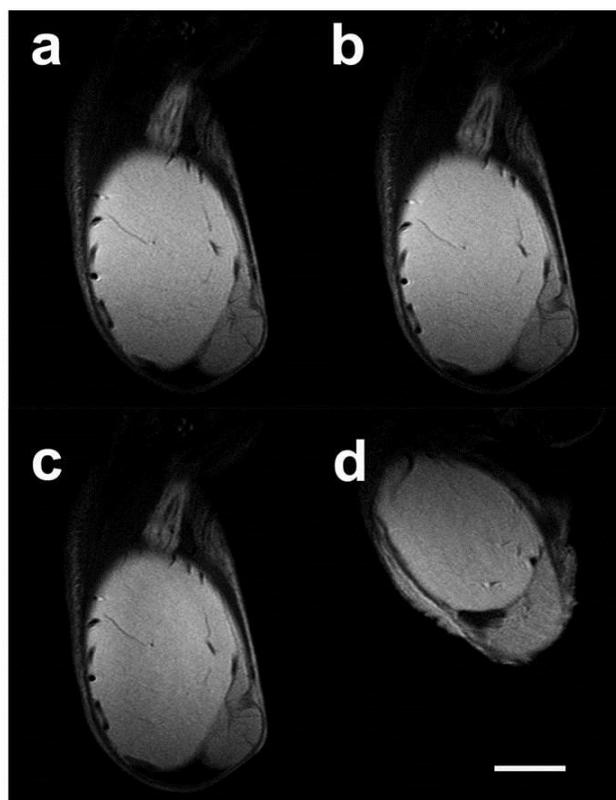


図3 精巣のスピンエコーMRI (TE = 23 ms)。陰圧-25、-10、-5 kPa (それぞれa、b、c) では、精巣は下方へ牽引され固定されている。吸引がないと (d)、精巣は上方へ動き、画像にはモーションアーチファクトが現れる。スケールバーは5 mmを示している。図は、文献1 (Yamaguchi M, Magn Reson Med Sci 2018)から転載。

トが観察され、精巣の重心は上方へ 5.01 ± 3.81 mm (平均 \pm 標準偏差) 移動した。また、相対的な信号雑音比は 0.85 ± 0.13 に低下した。長い TE の撮像において、一部に精細管断面が観察された (図 4)。MRI 撮影後に、吸引による外傷は認められなかった。

【考察】

本研究の結果、陰圧吸引により、MRI 検査中に陰圧吸引により精巣を固定することができる と判明した。RF コイルの最も感度が高い領域に精巣を保持できたので、高い信号雑音比かつ高精細の精巣 MRI 画像が得られた。その上、モーションアーチファクトは

抑制された。その結果、精巣内の微細構造、例えば精細管の断面を観測可能となった。今回観測した精細管の断面の信号パターンは、Yamaguchi らが、4.7 tesla MRI 装置を用いて観測した結果と類似していた (参考文献 2)。

陰圧吸引を利用した臓器の固定は、精巣以外の臓器において臨床応用されている。例えば、消化管内視鏡や乳房のマンモグラフィー検査において、観察対象臓器を固定する方法や治具が発表されている (参考文献 3-5)。陰圧吸引を利用して精巣を固定し、高精細 MRI 観測を実施した研究例は、本研究が初めてである。

本研究で実施した手法は、簡便、安定性、再現性の点で優れている。精巣の固定は数分で終了する。一旦、固定すれば、少なくとも 30 分間は同じ固定位置を保持できる。また、吸引圧 -25~-5 kPa にて吸引した場合の計測間誤差は、図 3 に示した通り、非常に小さい。

少なくとも、陰圧吸引と MRI 検査を終了した直後において、精巣に傷害は認められなかったことから、本手法によって精巣組織に対して急性損傷が生じることはない。しかしながら、今後、長期的な安全性を調査して行く必要はある。また、本研究においては、動物実験により、陰圧吸引による精巣固定の実行可

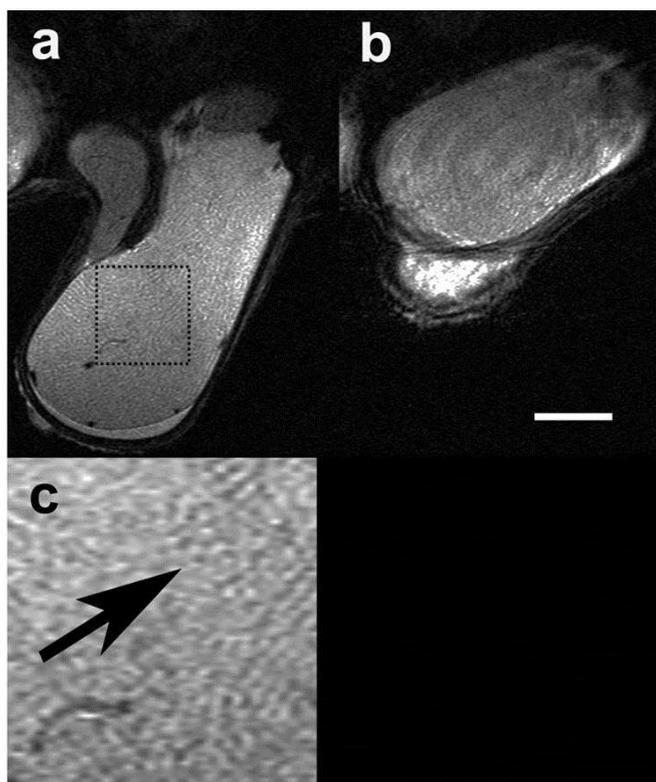


図4 精巣のスピンエコー画像 (TE=69ms)。陰圧吸引 (-10 kPa) では精巣は固定されている (a)。吸引がないと (b)、精巣は上方へ移動し、画像にはモーションアーチファクトが認められる。精巣实质 (a)において点線で囲まれた部分) の拡大図 (c) では、精細管が描出されている (矢印)。図は、文献1 (Yamaguchi M, Magn Reson Med Sci 2018)から転載。

能性を示したが、RF コイルやプラスチック製固定治具を最適化することにより、ヒト精巣の高精細 MRI 撮影にも本手法は利用可能と考えられる。

【結論】

陰圧吸引を利用し MRI 撮影の間、精巣を固定する手法を新たに考案し、-5 kPa の陰圧吸引により、精巣を RF コイルの高感度領域に効果的かつ安定的に固定できることを明らかにした。また、-10 kPa の吸引により、モーションアーチファクトが抑制され、精細管を含む精巣内の微細構造を、MRI を使って非侵襲的に観察可能であることを明らかにした。

【謝辞】

本研究の一部は、がん研究振興財団 がんサバイバーシップ研究助成金により援助を受け、実施された。

【参考文献】

1. Yamaguchi M, Fujii H. Immobilization Technique for High-Resolution MR Imaging of the Testes. Magn Reson Med Sci 2018 Jan 18. doi: 10.2463/mrms.tn.2017-0115 [Epub ahead of print]
2. Yamaguchi M, Mitsumori F, Watanabe H, Takaya N, Minami M. Visualization of seminiferous tubules in rat testes in normal and diseased conditions by high-resolution MRI. Magn Reson Med 2009; 62: 637-644.
3. Ouchi T, inventors; Pentax Corporation, assignee. Tip Hood Device for Endoscope. JP 3934209 B2 Jun 20, 2007
4. Eberhard JW, Al-khalidy AA, Landberg CE, Claus BEH, Wirth RF, inventors; General Electric Company, assignee. Breast Immobilization Device and Method of Imaging The Breast. US Patent 7,742,796 B2. Jun 22, 2010
5. Ota Y, inventors; Fujifilm Corporation, assignee. Mammography Device. Japan Patent 4796831 B2 Aug 5, 2011