

## 原著論文

## 高速度撮像法を用いたMRIによる胎児肺容量の測定

長田久夫, 加来建志

千葉大学医学部附属病院 産科婦人科

## Fetal Lung Volume Measurement by MRI with High-speed Imaging Systems

Hisao Osada, Kenshi Kaku

Department of Obstetrics and Gynecology, Chiba University Hospital

**Abstract** Although ultrasonography is widely used for fetal morphologic observation, magnetic resonance imaging (MRI) has gained popularity as a new prenatal diagnostic method with recent introduction of high-speed imaging systems. Infants with lung hypoplasia affecting respiratory function require intensive management starting immediately after birth. Therefore, accurate prenatal differential diagnosis and severity evaluation are extremely important for these fetuses. The aim of this study is to measure fetal lung volume using a computer-based, three-dimensional MRI imaging system and to evaluate the possibility of clinical applications of this procedure.

[Methods] A total of 96 fetuses were evaluated, all were morphologically abnormal, and MRI was done for advanced assessment from 24 to 39 weeks gestation. Three-directional views of fetal chest were imaged by Signa Horizon, 1.5 Tesla, version 5.6 (General Electronics) with the following conditions: coil: TORSO coil, sequence: SSFSE (single shot fast spin echo), slice thickness: 5mm, and imaging speed: 2 seconds/slice. To calculate the lung volume and create three-dimensional image, the lung area in each slice was traced out, then multiplied using computer image processing. Simultaneously, the volumes of all slices were summed to give the volume of each lung. Linear regression analysis and analysis of covariance (ANCOVA) were used for statistical analyses.

[Results] In all cases, clear images were obtained, and were adequate for three-dimensional evaluation of the fetal lung. Thirty-five fetuses had poor outcomes, such as intrauterine fetal death, neonatal death, and intensive respiratory care. Regression lines of lung volume versus gestational week were calculated for these fetuses with poor outcome and 61 other fetuses with good outcome. ANCOVA, with gestational week as a covariant, revealed a significant intergroup difference in the lung volume ( $p < 0.001$ ). Similarly, regression lines of lung volume versus fetal body weight estimated by ultrasonography were calculated. ANCOVA, with body weight as a covariant, also revealed a significant difference between the two groups ( $p < 0.001$ ).

[Conclusion] MRI measurement of fetal lung volume is a promising method for evaluating fetal pulmonary hypoplasia and prognosis.

**Keywords** magnetic resonance imaging, fetus, lung hypoplasia, lung volume

原稿受付日: 2002年5月17日, 最終受付日: 2002年6月26日

別刷請求先: 千葉市中央区亥鼻1-8-1 千葉大学医学部附属病院産科婦人科 長田久夫

## 緒言

先天性肺低形成は、妊娠週数を考慮に入れた上での肺容量の絶対的な減少と定義され、剖検においては新生児死亡の10～15%の原因として認められる<sup>1)</sup>。肺低形成の原因には、先天性横隔膜ヘルニア、胸腔内腫瘍、長期の羊水過小、胸郭変形、胎児呼吸運動を妨げる神経筋疾患などがある。胎児肺形成の量的評価は、娩出時期ならびに様式、出生後の集中呼吸管理の準備、胎児手術の適応を検討するに際し重要な情報を提供する可能性がある<sup>2)</sup>。

超音波画像上の様々な要素について、肺低形成の予後推定因子となり得るか解析が重ねられてきた<sup>3～6)</sup>。しかし、肺組織の周囲構造からの音響的識別力は乏しいため、超音波法による肺低形成の評価には限界がある<sup>3, 4)</sup>。3次元超音波法による容量測定においても、この限界が問題となる<sup>7)</sup>。これに対しMRI法では、胎児肺はT2強調画像上で高シグナル強度を呈し、より鮮明に描出される<sup>8)</sup>。

高速度撮像法、とくにrapid spin echoに基づくsingle-shot rapid acquisition with relaxation enhancement (RARE) sequenceの最近の発達は、胎児MRI法に目覚ましい進歩をもたらしつつある<sup>8)</sup>。single-shot RARE法では、1断面あたりの収集時間は1秒未満と事実上胎動を凍結することができ、胎児の鎮静処置なく母体の息止めのみで高画質のT2強調画像を得ることが可能である<sup>9～11)</sup>。single-shot RAREは、half fourier acquisition single shot turbo spin echo (HASTE, Siemens) 法、ならびにsingle shot fast spin echo (SSFSE, GE Medical System) 法として商品化されている。

胎児肺の容量は、MRI画像上で平面面積測定法 (planimetry) を用いることによって測定することができる<sup>12～14)</sup>。正常肺容量については妊娠週数ならびに胎児計測値と関連することが報告されているが、肺低形成が疑われる胎児については十分な検討はなされていない。本研究では、胎児の肺低形成を評価する指標として、MRI法

による肺容量測定が有用であるかを検討した。

## 方法

対象は、超音波法にて何らかの形態的異常が認められ、インフォームドコンセントが得られた後、妊娠24週から39週までの間に精査のためMRI法が施行された胎児、計96例である。児は全例妊娠34週以降に出生した。内訳は、胸部疾患21例、腎疾患16例、腹壁疾患9例、頭部疾患12例、多発奇形5例、胎児水腫2例、生殖器疾患5例、骨筋疾患1例、消化器疾患1例、心疾患2例、発育障害5例、羊水過小3例、その他15例であった。胎児予後に関しては、呼吸障害を伴った新生児死亡、ならびに長期間の集中呼吸管理を要した場合を予後不良とし、35例がこれに該当した。残り61例を予後良好群とした。

GE社製Signa Horizon, 1.5 tesla, ver. 5.6を用い、TORSOコイル、SSFSE法にて2秒/スライスの速度で、胸郭を矢状断・前額断・冠状断の3方向について撮像した。ここで、矢状断面とは胎児脊柱と左右方向で平行する断面、前額断面とは胎児脊柱と前後方向で平行する断面、冠状断面とは胎児脊柱に直交する断面を意味する。2回ないし3回の予備撮像で上記のいずれかの撮像断面を得た後、これをもとに残り2撮像断面を設定した。後日、保存されたMRI画像ファイルについて、肺実質の輪郭を各々の連続冠状断画像上でトレースした後、Advantage Windows RP ver.2.0 (GE社) ソフトウェアを用いて肺容量を算出した (Fig.1)。5名の測定者によって同一画像の肺容量を5回測定し、測定誤差の検討を行った。この測定は筆者の中の一人のみによって行われた。児の推定体重は、MRI法と同日に施行された超音波法による計測値をもとにHadlock formulaを用いて算定した。統計解析には回帰分析、ならびに共分散分析を用いた。

## 結果

全例において、肺容量を算定しうる明瞭な画像が得られた。測定者間誤差は9%以内、同一

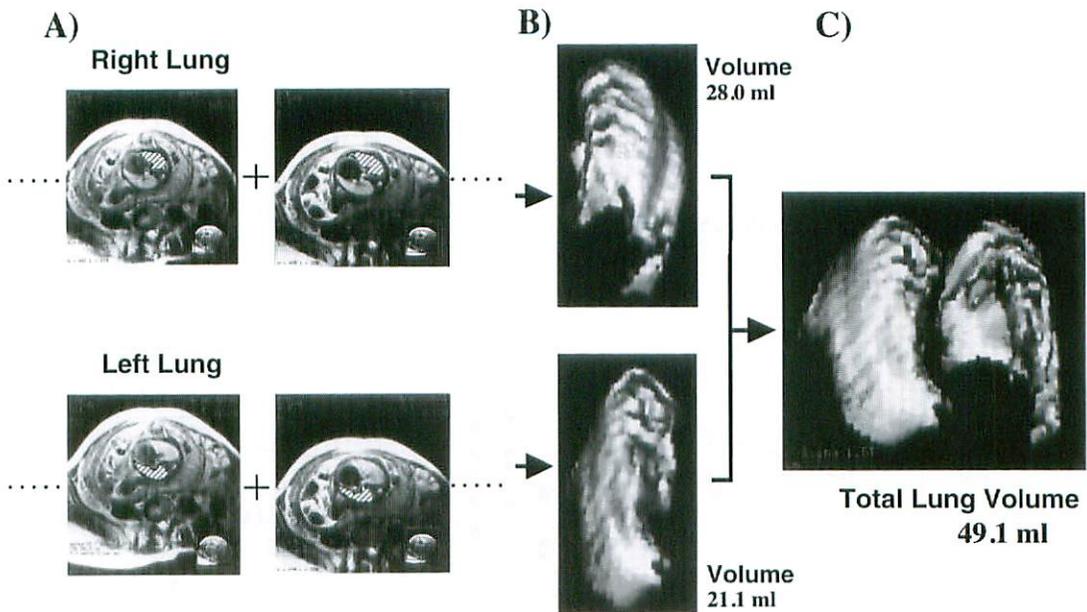


Fig.1 Measurement procedure of fetal lung volume by MRI

Analysis of the data was computed by the Advantage Windows RP software.

- Starting from the apical or caudal pole, the contour of the lung on the transverse plane was outlined with a cursor (shadowed portion) and stored.
- An interpolated polyhedric body was calculated from the shapes and distances of the single slices by the software. The same measurement procedures were performed in the left lung and right lung separately.
- Finally the total lung volume was calculated.

測定者による測定間誤差は5%以内であった。

算定した肺容量を妊娠週数に従ってプロットした結果をFig.2に示す。肺容量と妊娠週数との間には有意の相関関係が認められ、予後良好群 ( $n=61$ ) では、 $\text{肺容量} = 2.439 \times \text{妊娠週数} - 36.528$  の回帰式で表すことができた ( $R^2=0.255$ ,  $p<0.001$ )。一方、予後不良群 ( $n=35$ ) では、 $\text{肺容量} = 0.951 \times \text{妊娠週数} - 13.452$  の回帰式で表すことができた ( $R^2=0.167$ ,  $p<0.05$ )。これら両群の回帰直線の傾きには有意差は認められなかった ( $p=0.06$ )。また、妊娠週数を共変量として共分散分析を行った結果、予後不良群の肺容量は良好群と比べて有意な低値を示した ( $p<0.001$ )。

肺容量を推定体重に従ってプロットした結果をFig.3に示す。同様に、肺容量と推定体重との間にも有意の相関関係が認められ、予後良好群では  $\text{肺容量} = 0.016 \times \text{推定体重} + 12.740$  ( $R^2=$

$0.309$ ,  $p<0.001$ )、予後不良群では  $\text{肺容量} = 0.006 \times \text{推定体重} + 6.134$  ( $R^2=0.259$ ,  $p<0.01$ ) の回帰式で表すことができた。これら両群の回帰直線の傾きには有意差が認められた ( $p=0.02$ )。また、推定体重を共変量とした共分散分析でも、予後不良群の肺容量は良好群と比べて有意な低値を示した ( $p<0.001$ )。

## 考 察

本研究では、高速度撮像法によって得られたMRI画像を用いた容量測定を行い、日本人における正常胎児肺の妊娠週数ごとの容量を明らかにすることができた。さらに、重篤な呼吸障害を呈した予後不良群の胎児肺容量は、妊娠週数、あるいは推定体重から独立して、予後良好群と比べて有意な低値を示した。この両群の胎児肺容量の差は推定体重の増加とともに有意に大きくなった。以上よりMRI画像を用いた容量測定

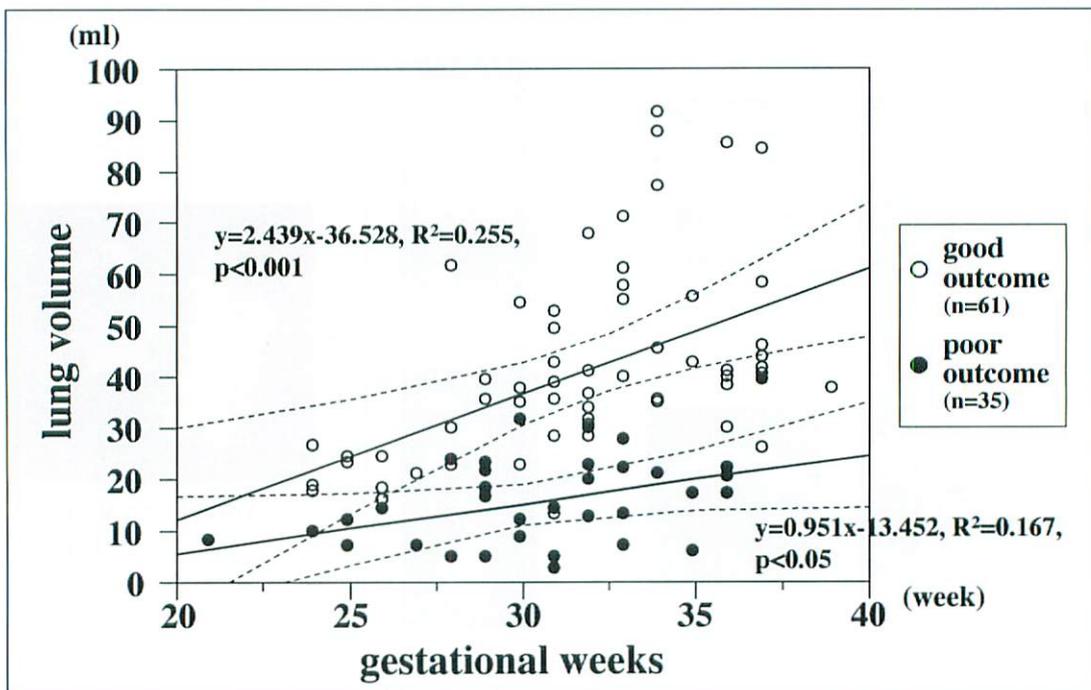


Fig.2 Correlation between total lung volume and gestational age in 2 groups  
The regression lines (solid line) and 90% confidence intervals (dotted line) are shown.  
good prognosis group : open circle, poor prognosis group : closed circle.

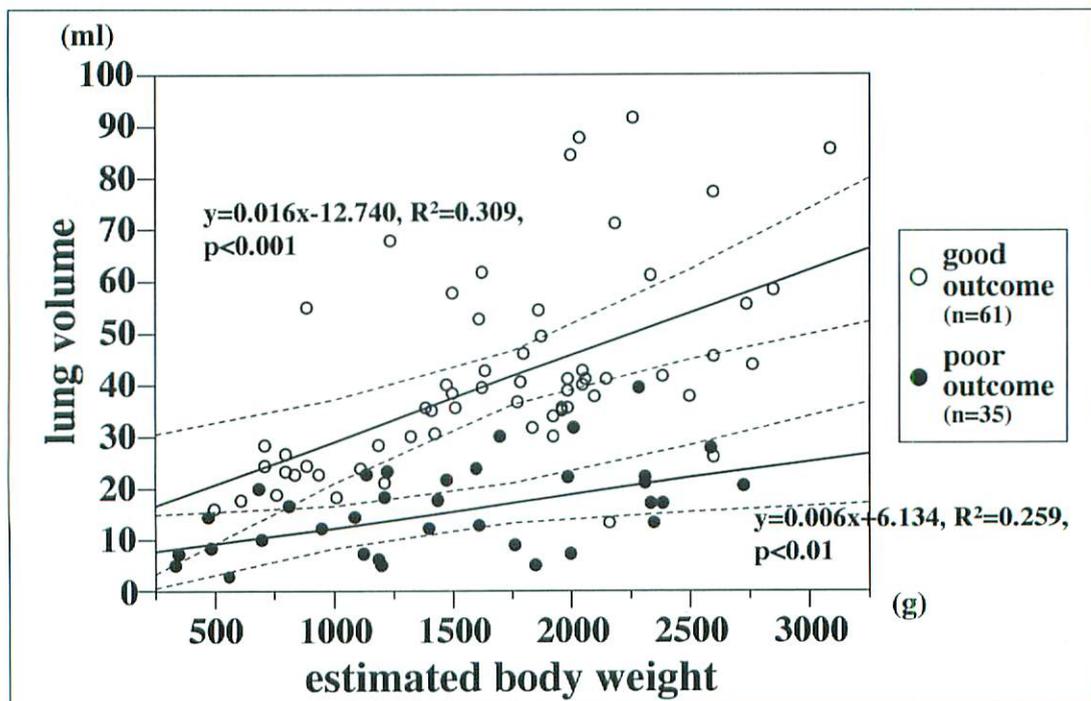


Fig.3 Correlation between total lung volume and estimated body weight in 2 groups  
The regression lines (solid line) and 90% confidence intervals (dotted line) are shown.  
good prognosis group : open circle, poor prognosis group : closed circle.

は、胎児の肺低形成、ならびに予後の判定に有用である可能性が示された。

肺低形成を有する児は、出生直後から嚴重な呼吸管理を必要とすることが多く、出生前の正確な鑑別診断、さらには重症度判定が求められる。しかし、肺低形成の予知は、数多くの出生前因子を用い試みられてきたにもかかわらず未だ極めて難しい<sup>3-6)</sup>。本研究によって、胎児肺容量と出生後の呼吸障害との間に有意な関連があることが示された。この結果は、肺容量の獲得が機能的肺組織を形成するための必須な条件の1つであることを再確認した。

胎児MRI法は、元々胎児超音波法に比して以下のような長所を備えている。すなわち、児の胎位胎向にかかわらず、矢状断・前額断・冠状断の3方向の撮像が可能である、骨に囲まれた胸郭内や頭蓋内も鮮明に描出できる、羊水量の増減にかかわらず鮮明な画像が得られるなどである。さらに高速度撮像法によって、これらの一般的利点に加え、撮像時間の大幅な短縮もたらされた。これによって、胎動を減じるための前処置は不必要となり、15~30秒間の息止めのみで鮮明な画像が得られるようになった。

本測定法における測定誤差は、測定者間と測定間誤差とも10%以内であった。さらに測定者間誤差を除くため、本研究では同一測定者に限定して測定が行われた。しかし、肺実質の輪郭をトレースする場合、背部では肺と肋骨あるいは皮下組織との境界、内側では縦隔との境界、下方では横隔膜との境界の取り方によって容量値が影響を受けることは避けられない。将来この測定法を臨床応用する際には、施設ごとに標準値を設け、限定された測定者が測定することが望ましいかもしれない。

我々の予後良好群に関する測定結果を正常胎児肺容量の基準値とするには、幾つかの留意しなければならない点がある。1) 今回の対象症例は予後良好群であっても全例、臨床的に、あるいは超音波法によって形態的な異常を有すると疑われMRI法を施行した胎児であった。しか

し、これらの胎児は肺低形成に関連するいかなる胸部所見も持たなかったため、正常対照群とすることは妥当と判断される。2) 今回の解析では、胎児の心拍動や呼吸運動による肺容量の変化の可能性を分析していない。そのような変化を捉えるには、胎児心電図計などの連動が必要であり、今後の課題である。しかし、single-shot RARE sequenceの15~30秒の収集時間では、それらの動きは平均化され、肺全容量の測定値に与える影響は極めて軽微であると考えられる<sup>7, 12)</sup>。3) 予後良好群の肺容量は回帰分析の結果、妊娠週数、推定体重のいずれとも有意の相関があることが示された。しかし、各回帰式の決定係数 $R^2$ は0.255、ならびに0.309で、回帰式で説明できる割合はそれぞれ約25%、30%と低値に留まった。したがって、正常肺容量の算定にこれらの回帰式を用いるにあたっては、50パーセンタイル値からのばらつきが大きいことを念頭に置かねばならない。

今回の解析は、重症な呼吸障害を呈した児を抽出して行われた後方視的比較試験である。対象は、全例妊娠34週以降に出生した児に限られているので、一般的には未熟肺に起因する呼吸障害はなかったと考えられる。しかし、この対象群には多種の基礎疾患を有する児が含まれている。とくに慢性肺疾患を呈し、これが故に呼吸管理を必要とした例が含まれている可能性がある。今後は、先天性横隔膜ヘルニアや羊水過小症など単一疾患に限って、MRI法による肺容量測定の有効性を前方視的に検討する必要がある。

臓器の容量が必ずしもその機能を反映しないことは明らかで、胎児肺低形成を診断するに際しては、肺成熟の量的、ならびに質的評価の両者が要求される<sup>15)</sup>。したがって、MRI画像によって肺成熟の質的評価が可能であるかも今後の検討課題である。現在我々は、胎児肺のシグナル強度が肺の成熟状態に関連するかを検証中である。

## ●文献

- 1) Sohaey R, Zwiebel WJ : The fetal thorax : non-cardiac chest anomalies. *Semin Ultrasound CT MR* 1996 ; 17 : 34-50.
- 2) Mychaliska GB, Bullard KM, Harrison MR : In utero management of congenital diaphragmatic hernia. *Clin Perinatol* 1996 ; 23 : 823-841.
- 3) Guibaud L, Filiatrault D, Grignon A, et al : Fetal congenital diaphragmatic hernia: accuracy of sonography in the diagnosis and prediction of outcome after birth. *AJR* 1996 ; 166 : 1195-1202.
- 4) Metkus AP, Filly RA, Stringer MD, et al : Sonographic predictors of survival in fetal diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1996 ; 31 : 148-152.
- 5) Albanese CT, Lopoo J, Goldstein RB, et al : Fetal liver position and perinatal outcome for congenital diaphragmatic hernia. *Prenat Diagn* 1998 ; 18 : 1138-1142.
- 6) Lipshutz GS, Albanese CT, Feldstein VA, et al : Prospective analysis of lung-to-head ratio predicts survival for patients with prenatally diagnosed congenital diaphragmatic hernia. *J Pediatr Surg* 1997 ; 11 : 1634-1636.
- 7) Lee A, Kratochwil A, Stumpflen I, et al : Fetal lung volume estimation by three-dimensional ultrasonography. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 588-592.
- 8) Hubbard AM, Adzick NS, Crombleholme TM, et al : Left-sided diaphragmatic hernia : value of prenatal MR imaging in preparation for fetal surgery. *Radiology* 1997 ; 203 : 636-640.
- 9) Kiefer B, Grassner J, Hausman R : Image acquisition in a second with half Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo. *J Magn Reson Imaging* 1994 ; 4(P) : 86-87.
- 10) Levine D, Barnes PD, Sher S, et al : Fetal fast MR imaging : reproducibility, technical quality, and conspicuity of anatomy. *Radiology* 1998 ; 206 : 549-554.
- 11) Coakley FV, Hricak H, Filly RA, et al : Complex fetal disorders : effect of MR imaging on management-preliminary clinical experience. *Radiology* 1999 ; 213 : 691-696.
- 12) Baker DM, Johnson IR, Gowland PA, et al : Estimation of fetal lung volume using echo-planar magnetic resonance imaging. *Obstet Gynecol* 1994 ; 83 : 951-953.
- 13) Garden AS, Roberts N : Fetal and fetal organ volume estimations with magnetic resonance imaging. *Am J Obstet Gynecol* 1996 ; 175 : 442-448.
- 14) Duncan KR, Gowland PA, Moore RJ, et al : Assessment of fetal lung growth in utero with echo-planar MR imaging. *Radiology* 1999 ; 210 : 197-200.
- 15) Vintzileos AM : Prenatal detection of lethal pulmonary hypoplasia. *Ultrasound Obstet Gynecol* 1996 ; 7 : 163-164.