

令和元年6月14日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19827

研究課題名(和文) PET/MRを用いた画素単位でのマルチパラメトリック解析：骨軟部腫瘍への応用

研究課題名(英文) Multiparametric voxel-based analysis of soft-tissue tumors with a PET/MR system

研究代表者

鷺山 幸二 (Sagiyama, Koji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20755243

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：PET/MR装置は近年開発された新しい画像診断装置であり、FDG-PETによる糖の代謝情報とMRIによる詳細な解剖学的情報および様々な機能画像を同時に得ることができる。本研究では骨および軟部の腫瘍を対象とし、腫瘍内部の様々な代謝や機能画像を重ね合わせて画素単位で直接比較し、腫瘍の悪性度診断や治療効果の予測および判定に用いるための手法の確立を行った。従来の画像診断と比較して骨軟部腫瘍の診断能が向上するという結果が得られ、学会および論文発表を行った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究は複数の機能画像を同時に高精細に取得できるPET/MR装置ならではの手法である。また、本研究の手法は発展性が高く、脳腫瘍や頭頸部腫瘍といった他部位の腫瘍への応用、良悪性診断のみならず治療効果の判定や予測などにも応用が可能である。また用いる機能画像に関してもPETおよびMRIの両方で様々な拡張性があり、PET/MR装置のマルチ分子イメージング装置としての可能性を切り拓く研究であると言える。

研究成果の概要(英文)：A hybrid PET/MR system has recently been developed that enables the acquisition of FDG-PET and MRI simultaneously, and precise image co-registration. We showed that the comprehensive assessment of soft-tissue tumors via multiparametric voxel-based analysis could facilitate the diagnosis of malignancy of soft-tissue tumors

研究分野：放射線画像診断学

キーワード：PET/MR 骨軟部腫瘍 FDG-PET 拡散強調像 Voxel-based analysis APT imaging

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

骨軟部腫瘍は腫瘍細胞に加え様々な間質成分を内包した多彩で不均一な腫瘍である。従来用いられてきたCTやMRIなどの形態学的画像診断手法ではその性状や悪性度を正確に診断することはしばしば困難であった。FDG-PETにおけるSUV値やMRIにおけるADC値などの機能的・定量的画像手法の有用性も報告されているが、依然として単独では良悪性の鑑別に苦慮することが知られている。

近年開発されたPET/MR装置はFDG-PETによる糖代謝情報とMRIによる詳細な解剖学的情報および様々な機能画像を同時に取得可能であり、極めて高精度の融合画像を得ることが可能であり、従来の手法とは異なった新たな知見が得られることが期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では骨軟部腫瘍を対象とし、従来の手法では不可能であった腫瘍内部の様々な代謝や機能画像を重ね合わせて画素単位で直接比較し、腫瘍の悪性度診断や治療効果の予測および判定に用いるための手法の確立とその応用を目的としている。

### 3. 研究の方法

#### (1)PET撮像法およびMRシーケンスの最適化

本研究に必要なPET撮影法やトレーサーの開発、様々なMR機能画像に用いるシーケンスの開発及び改良を行った。

(2)骨軟部腫瘍の内部の性状や不均一性を評価するためのマルチパラメトリック解析法の開発  
腫瘍内部のSUV値、ADC、APT値を画素ごとに定量し、得られた値を散布図としてプロットする。これらを組み合わせた分散共分散行列から腫瘍の内部性状を客観的、定量的に評価することを試みる。従来のPETとMRを個別に撮影する方式では腫瘍全体の平均値や最大値あるいは最小値を定量・比較することしかできなかったが、この手法では骨軟部腫瘍の特徴である内部の組織学的な多様性を評価することが可能である。

#### (3)骨軟部腫瘍患者でのデータ収集と解析

当施設は北部九州における骨軟部悪性腫瘍の拠点病院のひとつであり、数多くの症例蓄積が可能であった。

#### (4)骨軟部腫瘍の治療効果判定や治療予後の推定法の確立

当院整形外科での手術や化学療法例、放射線科での放射線照射あるいは重粒子線治療前後の症例の蓄積を行った。

### 4. 研究成果

#### (1)PET/MRにおける吸収補正シーケンスの改良

FDG-PETにおける定量値であるSUV値の正確な測定には生体による線の吸収を考慮した吸収補正を行う必要がある。従来のPET/CTではCT画像の吸収値から簡便に補正を行うことができたが、PET/MRでは専用の吸収補正用シーケンスを用いる必要がある。従来の吸収補正用シーケンスでは特有の呼吸や拍動、脂肪によるアーチファクトが出現しており、吸収補正に悪影響を与える可能性があったため、これを改良した。

#### (2)局所励起法を用いた歪みの少ない拡散強調像の応用によるPETとの融合精度向上

MRシーケンスの一つである拡散強調像およびその定量値である見かけ上の拡散係数(Apparent Diffusion Coefficient: ADC)は悪性腫瘍の質的評価に有用性が示唆されている。本施設のPET/MR装置は3テスラの高磁場MRで、空間分解能、シグナル-ノイズ比(SNR)に優れた画像が得られる。高磁場MRにおける拡散強調像の最大の難点は画像の歪みや位置ずれが大きいことであり、PET画像との融合精度に致命的な悪影響を与える恐れがある。

本研究では局所励起法を用いることによって拡散強調像の歪みを大幅に減らし、PET画像との融合精度を向上することに成功した。

(3)PET/MRを用いたVoxel単位でのSUV値とADC値の比較：骨軟部腫瘍の良悪性診断への応用  
近年FDG-PETとMRIなどマルチモダリティ間の機能画像の組み合わせによる悪性腫瘍の診断能の向上が報告されており、臨床応用への期待が高まっている。しかし、従来の手法は別々に撮像したPETとMR画像それぞれに個別に関心領域を置いてその値を比較しており、内部が不均一な骨軟部腫瘍では、腫瘍の異なった構成成分を比較してしまう可能性があった。また腫瘍の不均一性そのものの評価も出来ず、信頼性のある結果を得ることは困難であった。

PET/MR装置はFDG-PETによる糖代謝情報とMRIによる詳細な解剖学的情報および様々な機能画像を同時に取得可能であり、極めて高精度の融合画像を得ることが可能である。本研究ではPET/MR装置を用い、FDG-PETのSUV値とMRIのADC値という代表的な定量的指標をボクセル単位で直接比較することにより、上述のマルチモダリティ間の比較で見られた欠点を克服し、より精度の高い骨軟部腫瘍の悪性度診断を行うことを目的とした。本研究に先立って、上述のように吸収補正用MRシーケンスの最適化によるSUV定量値の精度向上、局所励起法を用いた歪みの少ない拡散強調像の開発によるPETとの融合精度の向上といった一連の技術的な先行研究を実施しており、その成果を用いてプロトコルの作成を行っている。

本研究における最も特徴的な点は各ボクセルの SUV 値を縦軸、ADC 値を横軸に配置した散布図を作成している点である。これによって腫瘍内の全てのボクセルにおける糖代謝および細胞密度の分布、ばらつきと相関を一元的に可視化することが可能となる。この散布図からは腫瘍の体積、SUVmax や ADCminimum といった従来用いられてきた単独の定量値に加え、ボクセル単位での SUV と ADC との関係性を相関係数として、腫瘍内の不均一性を 95% area of bivariate normal distribution として、それぞれ新たな定量指標を創出している。これらの定量指標を用いて low/intermediate-grade の骨軟部腫瘍と high-grade の腫瘍の 2 群を比較したところ、唯一 SUV と ADC 間の相関係数のみが両群間で有意差が認められ、high-grade tumor では SUV と ADC が強い負の相関を示すという結果であった。また、ROC 解析においてもやはり SUV と ADC 間の相関係数が最も高い AUC 値を示し、2 つの定量値のボクセル単位での組み合わせが単独の定量値に勝ることが示された。High-grade の腫瘍において SUV と ADC が負の相関を示す理由は明らかではないが、筆者らは腫瘍細胞が優位な組織では糖代謝の指標である SUV と細胞密度の指標である ADC との間に負の相関がある一方で、間質が主体の組織では糖代謝が乏しいため両者の相関は見られないと考え、high-grade な腫瘍は腫瘍細胞の占める割合が高いため全体として SUV と ADC に負の相関があるのではないかと推論している。一方、腫瘍内の不均一性の指標である 95% area of bivariate normal distribution には両群で有意差は無かったが、これに関しては骨軟部腫瘍は良性であっても、間質の多彩さによって腫瘍内部が不均一になることが知られており、従来の知見と矛盾しない結果であると考えられた。

本研究は複数の機能画像を同時に高精度に取得できる PET/MR 装置ならではの手法であり、現在も依然として論争となっている PET と MRI の個別撮影に対する優越性を示す結果である。また、本研究の手法は発展性が高く、脳腫瘍や頭頸部腫瘍といった他部位の腫瘍への応用、良悪性診断のみならず治療効果の判定や予測などにも応用が可能である。特に治療効果判定に関しては散布図を用いることで治療前後の組織構築や代謝の変化、viable な成分の残存などが一目で把握でき、非常に有用であると考えられる。また用いる機能画像に関しても PET では FDG の他にアミノ酸トレーサーや低酸素トレーサーなど、MRI では ADC に加えて ASL や CEST (chemical saturation transfer) 画像など様々な拡張性があり、PET/MR 装置のマルチ分子イメージング装置としての可能性を切り拓く研究であると言える。

#### (4) 粘液産生型の軟部肉腫の鑑別診断

上述の multiparametric voxel-analysis の手法を応用して、SUV, ADC に CEST 画像を加えて評価を行った結果、単一のモダリティでは鑑別困難であった粘液型脂肪肉腫と粘液線維肉腫が本手法を用いると鑑別可能であった。

### 5 . 主な発表論文等

#### [雑誌論文](計 4 件)

(1) Kamei R, Watanabe Y, [Sagiyama K](#), Isoda T, Togao O and Honda H. Optimal monochromatic color combinations for fusion imaging of FDG-PET and diffusion-weighted MR images. *Annals of Nuclear Medicine* 32, 437-445 (2018). (査読有)

(2) [Sagiyama K](#), Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y and Honda H. Multiparametric voxel-based analyses of standardized uptake values and apparent diffusion coefficients of soft-tissue tumours with a positron emission tomography/magnetic resonance system: Preliminary results. *European Radiology* 27, 5024-5033 (2017). (査読有)

(3) [Sagiyama K](#), Watanabe Y, Kamei R, Shinyama D, Baba S and Honda H. An improved MR sequence for attenuation correction in PET/MR hybrid imaging. *Magnetic Resonance Imaging* 34, 345-352 (2016). (査読有)

(4) [Sagiyama K](#), Watanabe Y, Kamei R, Baba S and Honda H. Comparison of positron emission tomography diffusion-weighted imaging (PET/DWI) registration quality in a PET/MR scanner: Zoomed DWI vs. Conventional DWI. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 43, 853-858 (2016). (査読有)

#### [学会発表](計 12 件)

(1) [Sagiyama K](#), Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Multiparametric voxel-based analysis of standardized uptake values and apparent diffusion coefficients in soft-tissue tumors with a positron emission tomography-magnetic resonance system: Application for evaluation of treatment effect. 24th Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine May 7-13, 2016 Singapore

(2) [Sagiyama K](#), Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Voxel-based analysis of SUVs and ADCs in a PET/MR system: Initial experience in the evaluation of treatment effect of soft-tissue tumors. 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America Nov 27-Dec 2, 2016 Chicago, USA

- (3) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Multiparametric Voxel-based Analyses of SUVs and ADCs of Soft-tissue Tumors with a PET/MR System. 第75回日本医学放射線学会学術集会 平成28年4月14日～17日 横浜市
- (4) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Evaluation of treatment effect in soft-tissue sarcoma with multiparametric voxel-based analysis of SUVs and ADCs in a PET/MR system. 2. 第44回日本磁気共鳴医学会大会 平成28年9月9日～11日 さいたま市
- (5) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Keupp J, Honda H. Voxel-wise comparison of amide proton transfer (APT) weighted image and fluorodeoxyglucose (FDG)-PET in brain tumors with a PET/MR system. 25th Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine April 22-27, 2017 Honolulu, HI
- (6) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Voxel-based analysis of SUVs and ADCs in a PET/MR system: Initial experience in the evaluation of treatment effect of soft-tissue tumors. 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting of Radiological Society of North America Nov 27-Dec 2, 2016 Chicago, USA
- (7) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Honda H. Comparison of Amide Proton Transfer (APT) Imaging with FDG-PET on a PET/MR System. 第76回日本医学放射線学会学術集会 平成29年4月13日～16日 横浜市
- (8) Sagiyama K, Watanabe Y, Kamei R, Hong S, Kawanami S, Matsumoto Y, Honda H. Voxel-based comparison of amide proton transfer (APT) weighted image and fluorodeoxyglucose (FDG)-PET in soft-tissue tumors with a PET/MR system. 第45回日本磁気共鳴医学会大会 平成29年9月14日～16日 宇都宮市
- (9) Sagiyama K, Watanabe Y, Ishimatsu K, Kamitani T, Yamasaki Y, Matsuura Y, Hino T, Tsutsui S, Yabuuchi H, Hong S, Keupp J, Matsumoto Y, Honda H. Voxel-wise ratios of amide proton transfer (APT) signals and standardized uptake values (SUVs) of fluorodeoxyglucose (FDG) in the differentiation of myxoid-rich soft-tissue tumors with FDG-PET/MR imaging. 26th Annual Meeting International Society for Magnetic Resonance in Medicine June 16-21, 2018 Paris, France
- (10) Sagiyama K, Ishimatsu K, Nakayama T, Hiwatashi A, Kamitani T, Yamasaki Y, Matsuura Y, Hino T, Tsutsui S, Yabuuchi H, Keupp J, Matsumoto Y, Honda H. Voxel-wise ratios of amide proton transfer signals and SUVs of FDG-PET in differentiating liposarcomas from myxofibrosarcomas with a PET/MR system. 第46回日本磁気共鳴医学会大会 平成30年9月7日～9日 金沢市

## 6 . 研究組織

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。