

平成 30 年 6 月 13 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2017

課題番号：16K20028

研究課題名(和文) MR灌流画像による脳腫瘍の定量的鑑別と術中迅速病理診断支援の検討

研究課題名(英文) Differentiating between Central Nervous System Lymphoma and High-grade Glioma Using Dynamic Susceptibility Contrast and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Histogram Analysis

研究代表者

村山 和宏 (Murayama, Kazuhiro)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号：40622931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,700,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、脳腫瘍の定量的鑑別に有用な放射線学的指標(ラジオロジカルマーカー)を明らかにすることを目的として、2種類のMR灌流画像による悪性神経膠腫、中枢神経悪性リンパ腫の鑑別に有用なラジオロジカルマーカーの検討を行った。MR灌流画像には、毛細血管レベルの微小な局所脳血流動態と、血管透過性を画像化したものがある。その結果、悪性神経膠腫では血管透過性が低く血管床は増加、悪性リンパ腫は血管透過性が高く血管床は低下する傾向にあった。これら2つのMR灌流画像を併用することで、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫をより高い精度で鑑別することが可能であり、本手法は有用なラジオロジカルマーカーであると考えられた。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the diagnostic performance of histogram analysis of data from a combination of dynamic susceptibility contrast (DSC)-magnetic resonance imaging (MRI) and dynamic contrast-enhanced (DCE)-MRI for quantitative differentiation between central nervous system lymphoma (CNSL) and high-grade glioma (HGG), with the aim of identifying useful perfusion parameters as objective radiological markers for differentiating between them. The combination of Ktrans by DCE-MRI and cCBV by DSC-MRI was found to reveal the characteristics of vascularity and permeability of a lesion more precisely than either Ktrans or cCBV alone. Histogram analysis of these vascular microenvironments enabled quantitative differentiation between CNSL and HGG.

研究分野：神経放射線

キーワード：MR灌流画像 悪性神経膠腫 中枢神経悪性リンパ腫

1. 研究開始当初の背景

脳実質に発生する原発性脳腫瘍の代表として神経上皮細胞由来の神経膠腫がある。神経膠腫はWHO分類(第4版,2007)によって Grade に分類されている。組織学的に細胞異型、核分裂像、血管の過形成、壊死の有無などによって判定され、Grade Ⅰは良性、Grade Ⅱは悪性と分類される。このWHO分類は予後を反映し治療法選択の重要な判定基準となる(日本病理学会 脳腫瘍臨床病理統計委員会編: 臨床・病理 脳腫瘍取扱い規約.46-49.金原出版,2002)。最近ではMRIを中心とした形態画像によって術前に glioma の悪性度の推定を行うことがほとんどであり、一般的にはガドリニウム造影画像で増強効果が見られれば悪性であると判断される。しかし、悪性リンパ腫でも類似した増強効果が見られることが多く、ルーチンの単純、造影MRIによる形態画像では悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の鑑別は困難であることが多い。両者の画像的相違点は悪性リンパ腫で細胞密度の増加を反映して拡散低下を示すこととされるが、実際には悪性神経膠腫でも拡散低下を示す場合が多くあり鑑別は決して容易ではない。

そのため、最近では形態診断だけでなく、灌流画像などの機能情報を用いた鑑別診断の検討がなされている。MRIを用いた造影灌流画像は、Dynamic contrast enhanced(DCE)-MRI 及び Dynamic susceptibility contrast(DSC)-MRI の2つに大別される。DSC-MRIは造影剤をボラス静注しながら同一部位を連続撮影し、得られた時間濃度曲線から毛細血管レベルの微小な局所脳血流動態を解析し画像化したものである。DSC-MRIではCBV(cerebral blood volume)が得られ、既に急性期を中心とした虚血性脳血管障害において広く臨床応用されている。一方、DCE-MRIでは血管透過性を画像化した permeability imaging

として、Ktrans: 造影剤の血漿から血管外細胞外腔(EES)への移行速度定数、Ve: EESの占める割合、Vp: 血漿の占める割合、などのパラメータが得られるため、腫瘍性病変における新たな灌流画像評価法として期待される(Cenic A, et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2000;21(3):462-70)。permeability imagingは血液脳関門の破綻や血管新生の指標と考えられており、悪性神経膠腫では高値を示すとの先行研究がある(Roberts HC, et al. AJNR Am J Neuroradiol 2000; 21:891-899.)。しかし DSC-MRI と DCE-MRI を組み合わせた脳腫瘍の定量的鑑別法は未だ確立しておらず、また各パラメータによる鑑別精度は文献により様々である。現在では、医用画像処理ワークステーション(Vitrea; 東芝メディカルシステムズ)によってこれらの灌流パラメータの定量的解析が可能であり、関心領域の設定や後処理において主観的なオペレーターのバイアスが排除されるようになった。

これらのMR灌流画像を含めた術前画像所見を踏まえ脳腫瘍に対して生検術や切除術が施行され、術中には迅速病理診断がなされる。抗悪性腫瘍剤であるカルムスチン脳内留置用剤(ギリアデル, エーザイ)の使用は悪性神経膠腫に限られるため、術中迅速病理診断で悪性神経膠腫と悪性リンパ腫を鑑別することは非常に重要である。しかし、悪性リンパ腫辺縁部の病理組織は神経膠腫と類似するため、術前画像診断と術中迅速病理所見に乖離がある場合、追加の標本採取が必要となり侵襲度が増大する。従って術前画像診断が術中迅速病理診断に合致し合理的であることが重要であるが、現状では形態画像のみでは困難であることが多く、客観的な新しい術前画像診断法が望まれる。MR灌流画像は定量化が可能なため他の形態画像と比べ客観性があり、放射線科

医だけでなく脳神経外科医や病理医にも術前画像診断の根拠が理解・共有されやすく、術前画像診断ツールとして有望である。

2. 研究の目的

本研究は、このMR灌流画像を用いて脳腫瘍の定量的鑑別に有用な放射線学的指標(ラジオロジカルマーカー)を明らかにするとともに、この手法を術中迅速病理診断支援に応用することを目的とする。

3. 研究の方法

1) DSC-MRI と DCE-MRI のヒストグラム解析による脳腫瘍の定量的鑑別法の検討

脳腫瘍の鑑別診断には形態画像のみならず灌流画像のような機能画像が不可欠となっている。しかし、これまで報告されてきた文献によると、MR灌流画像であるDCE-MRI(permeability imaging)やDSC-MRI(CBV)の単独による検討が多く、単独のパラメータによる鑑別精度は文献により様々である。DSC-MRI と DCE-MRI を組み合わせた解析は、脳腫瘍の質的診断精度の向上に不可欠である。脳腫瘍では血液脳関門が破綻しているため central volume principle が成立せず、造影剤の血管外漏出の影響を評価する必要がある。近年、この造影剤の血管外漏出を利用して血管透過性を画像化したものが permeability imaging である。このパラメータは、脳腫瘍の活動性の高い部分で高値を示し、血管漏出量が神経膠腫の予後決定因子となるなどと報告されており、脳腫瘍の性状評価に有望である。医用画像処理ワークステーション(Vitrea, 東芝メディカルシステムズ)では、MRI 装置コンソール上では解析できない DCE-MRI(permeability

imaging)の定量的な灌流マップを解析可能である。

a. **評価方法**：脳腫瘍(疑い)の手術が予定されている患者に対して術前にCBV map, permeability image を作製する。病変部に manual 操作による関心領域を設定し CBV, Ktrans, Vp, Ve, KEP の各パラメータを測定する。これらの中から脳腫瘍の定量的鑑別法に優れたパラメータをラジオロジカルマーカーとする。

b. **ROI 計測方法**：ROI 計測では平均値 \pm SD とヒストグラム解析を併用する。各灌流画像マップにおいて病変の内部は必ずしも均一ではないため、平均値 \pm SD では計測部位によって結果に差が生じる可能性がある。ヒストグラム解析では適切なパーセンタイルでの計測値を算出可能であり、ROI 内の灌流状態をより正確に表現していると考えられる。

2) ラジオロジカルマーカーによる術中迅速病理診断支援への応用

術中迅速病理診断で悪性神経膠腫と悪性リンパ腫を鑑別することは非常に重要であるが、悪性リンパ腫辺縁部の病理組織は神経膠腫と類似するため、術前画像診断と術中迅速病理所見に乖離がある場合、追加の標本採取が必要となり侵襲が増大する。従って術前画像診断がいかに術中迅速病理診断に合致し合理的であるかが重要である。本研究では、脳腫瘍生検術において病理医が診断に達するまでの術中迅速病理標本数にラジオロジカルマーカーを用いることで変化があるか否かを検討する。

3) 対象患者の選定方法及びデータ解析法
研究機関である藤田保健衛生大学の倫理

委員会の承認を得た後、患者への十分な説明を行い、同意を得る。

- a. 藤田保健衛生大学病院脳神経外科にて脳腫瘍(疑い)の手術が予定された患者に対して、研究代表者が診療放射線技師(中井、福場)と共に DCE-MRI(permeability imaging), DSC-MRI(CBV)を施行する(具体的な方法については後述する)。DCE-MRIによる permeability imaging の解析には医用画像処理ワークステーション(東芝メディカルシステムズ)を使用する。DSC-MRI の解析には、MRI 装置のコンソールに内蔵された専用のソフトウェアを使用する。
- b. 脳神経外科医(廣瀬)が手術を行い、神経病理医(安倍)が病理組織診断を行う。神経膠腫と診断された症例では神経病理医(安倍)が WHO 分類の Grade 1 ~ 4 に分類し、神経膠腫の良悪性の鑑別を行う。術後の病理組織診断で悪性リンパ腫または悪性神経膠腫と診断された症例が本研究の対象となる。
- a. 医用画像処理ワークステーション(Vitrea, 東芝メディカルシステムズ)を用いて DCE-MRI(permeability imaging) のパラメータである K_{trans} , kep , Ve (分布容積), Vp (血漿量)及びの DSC-MRI(CBV)のマッピングにマニュアル操作で関心領域を設定し解析値を計測する。ROI 計測では平均値 \pm SD とヒストグラム解析を併用し、病理組織所見の対比を行う。

4) 脳腫瘍術前患者に対する各 MR 検査方法

新しい傾斜磁場システム“Saturn Gradient”を搭載した 3T 高磁場 MRI 装置(Vantage Titan 3T; 東芝メディカルシステ

ムズ)、32ch ヘッド SPEEDER コイルを使用する。Saturn Gradient では最大傾斜磁場強度が向上したほか、傾斜磁場出力増大に伴う傾斜磁場コイルの発熱、振動といった問題への対策が施されており、高分解能撮像時の画像のブレや信号雑音比低下の抑制に役立つ。

- a. DCE-MRI(permeability imaging); 末梢の静脈からガドリニウム造影剤を 0,2ml/kg、3ml/sec の注入条件で急速静注しながら連続スキャンする。得られたダイナミックデータを医用画像処理ワークステーション(Vitrea, 東芝メディカルシステムズ)に転送し、 K_{trans} , kep , Ve (分布容積), Vp (血漿量)の解析マップを生成する。
- b. DSC-MRI(CBV); 末梢の静脈からガドリニウム造影剤を 0,2ml/kg、3ml/sec の注入条件で急速静注しながら連続スキャンする。得られたダイナミックデータを MR 装置コンソール上で解析し、CBV 解析マップを生成する。

4. 研究成果

悪性神経膠腫は K_{trans} 低値、CBV 高値、悪性リンパ腫は K_{trans} 高値、CBV 低値を示す傾向にあった。更に K_{trans} 、CBV の両者を併用することで、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫をより高い感度で鑑別することが可能であることが示された。従って K_{trans} を含む DCE-MRI 及び DSC-MRI(CBV)の組み合わせによる評価法は、悪性神経膠腫と悪性リンパ腫の鑑別において有用なラジオロジカルマーカーであると考えられた。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計1件)

Murayama K, Nishiyama Y, Hirose Y, Abe M, Ohyu S, Ninomiya A, Fukuba T, Katada K, Toyama H.

Differentiating between Central Nervous System Lymphoma and High-grade Glioma Using Dynamic Susceptibility Contrast and Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging with Histogram Analysis. Magnetic Resonance in Medical Sciences. 10; 42-49, 2017 (査読あり)

[学会発表](計4件)

Kazuhiro Murayama, Takashi Fukuba, Shigeharu Ohyu, Ayako Ninomiya, Kazuhiro Katada, Hiroshi Toyama.

Histogram Analysis of Intravoxel Incoherent Motion in Peritumoral Edema for Distinguishing between Central Nervous System Lymphoma and Other Brain Tumors.

International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会) 2017

Kazuhiro Murayama, Shigeharu Ohyu, Ayako Ninomiya, Takashi Fukuba, Kazuhiro Katada, Hiroshi Toyama.

Histogram Analysis of Intravoxel Incoherent Motion to Assess High T2-weighted Signal Intensity around Brain Tumor: Initial Clinical Experience.

日本医学放射線学会 2017

Kazuhiro Murayama, Takahiro Ueda, Takashi Fukuba, Shigeharu Ohyu, Ayako Ninomiya, Kazuhiro Katada, Hiroshi Toyama.

Differentiation of central nervous system lymphoma and glioma using dynamic susceptibility contrast and dynamic

contrast-enhanced MRI with half dose contrast media.

International Society for Magnetic Resonance in Medicine (国際学会) 2016

Kazuhiro Murayama, Takahiro Ueda, Takashi Fukuba, Shigeharu Ohyu, Ayako Ninomiya, Kazuhiro Katada, Hiroshi Toyama.

Diagnostic performance of dynamic contrast-enhanced MRI in differentiating central nervous system lymphoma from other tumors.

日本医学放射線学会 2016

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計0件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

取得年月日:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

村山和宏 (MURAYAMA Kazuhiro)
藤田保健衛生大学・医学部・講師
研究者番号：40622931

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

()

研究者番号：

(4) 研究協力者

()