

令和 2 年 6 月 23 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10410

研究課題名(和文) APTイメージングによる高悪性度グリオーマの治療モニタリングと予後因子の検討

研究課題名(英文) Monitoring high grade glioma and evaluation of prognostic value by APT imaging

研究代表者

梶尾 理 (TOGAO, OSAMU)

九州大学・大学病院・助教講師

研究者番号：10452749

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では新たなコントラストに基づくMR分子イメージング法であるAPTイメージングの臨床使用に最適なシークエンスの開発とその臨床的有用性を評価することを目的とした。まず臨床使用にDixon法を用いた3D APT MRIシークエンスを開発し、その撮像パラメータを最適化した。最適化した3D-Dixon法は従来使用していたシングルスライス2D法と信号の高い一致率を認めた。その条件で臨床評価を行い、グリオーマの悪性度の進行、テモゾロミドやベバシズマブによる化学療法後の治療効果判定および治療中のモニタリング、放射線治療による壊死と腫瘍進行との鑑別が可能であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究では新しいMRIのコントラストを用いたAmide proton transfer (APT) イメージングの臨床使用に最適なシークエンスの開発を行い、その最適化をおこなった。それを用いた臨床評価ではAPTイメージングはグリオーマの悪性度の進行の評価、化学療法後の治療効果判定および治療中のモニタリング、放射線治療による壊死と腫瘍進行との鑑別が可能であり、その臨床的有用性は高いと考えられた。

研究成果の概要(英文)：In the present study, we first developed the clinical amide proton transfer (APT) imaging sequence and optimized its parameters. We then evaluated its clinical usefulness in glioma patients. We employed Dixon method for B0 inhomogeneity correction in the 3D fast spin-echo sequence. The APT-weighted signals of tumor measured with the 3D-Dixon sequence was almost identical to those with single slice 2D sequence. With this condition, it was able to monitor the temporal progression of glioma, evaluate therapeutic response to anti-cancer drugs such as temozolomide and bevasizumab, and differentiate radiation induced necrosis from tumor progression. APT imaging can be a non-invasive clinical tool to assess and monitor temporal changes in gliomas.

研究分野：神経放射線科学、MRI、脳腫瘍

キーワード：MRI glioma CEST APTイメージング 神経放射線

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

グリオーマは国内における脳腫瘍（転移性脳腫瘍を除く）のうちの約 30%を占め、最も多い腫瘍である。そのうち最も悪性度の高いグレード IV の膠芽腫では 5 年生存率 10%以下とあらゆる腫瘍の中で予後は最悪の部類に入る。高悪性度星細胞系腫瘍に対する世界標準治療は開頭手術で可能な限り摘出したのち、放射線治療とテモゾロミドによる化学療法を行うことである。近年では血管新生阻害剤ベバシズマブが保険適応として承認されている。しかしながらテモゾロミドを用いた放射線化学療法後には治療効果があるのにも関わらず MRI では見かけ上腫瘍が増大してみえる偽性進行(pseudo-progression)が生じることが 20-30%の症例で見られ、従来の MRI では真の進行が偽性進行かを区別することが非常に困難である。またベバシズマブ投与後には血管新生阻害によりガドリニウム増強効果が軽減するが、これは真の治療効果を反映しているとは限らず、増強効果が減弱した状態でも腫瘍の進行は起こりうる。また放射線投与後数ヶ月以降では遅発性放射線壊死が生じ、リング状増強病変を呈するため、腫瘍再発との区別が難しい。腫瘍の進行・再発と治療関連効果との鑑別は再手術や化学療法のストラテジーの変更などの治療方針の選択に影響するため重要であるが、従来の MRI では限界があり、新たな診断法の開発が望まれている。

CEST イメージングは新たなコントラストに基づく MR 分子イメージング法であり、その臨床応用が大きく期待されている分野である。この方法は溶質とバルク水の間で生じるプロトンの化学交換を利用する。このうち特にバルク水から+3.5 ppm の共鳴周波数を持つアミドプロトン(-NH)を対象とした画像法を Amide Proton Transfer (APT) イメージングと呼び、組織中の可動性タンパク/ペプチドによるコントラストが得られる。CEST では交換可能なプロトンの周波数に選択的な飽和パルスを加える。飽和されたプロトンはプロトン交換により周囲のバルク水に順次移行し、バルク水の信号は減少する。このバルク水の信号低下を CEST 効果と呼び、アミドの組織中の濃度や交換速度を推定することができる。CEST イメージングの利点はアミドのような低濃度の化合物をプロトン交換によるバルク水の信号変化を通して間接的に高感度に測定することができることである。APT イメージングでは造影剤や放射性トレーサーの投与は不要であり、完全に非侵襲的であるという利点がある。我々は現在までに APT イメージングがグリオーマの悪性度診断に有用であることを示した。しかし APT イメージングによるヒトのグリオーマにおける治療後モニタリングに関する報告は少なく、その臨床的有用性を検討する必要がある。

### 2. 研究の目的

本研究では APT イメージングの臨床的有用性を検討することを目的とする。具体的には臨床使用に最適な 3D APT MRI シークエンスを開発し、その撮像パラメータを最適化すること、グリオーマの放射線化学療法後の治療効果判定、モニタリング、予後判定における有用性を検討することを目的とする。

### 3. 研究の方法

#### (1) 3D APT シークエンスの開発と最適化

従来は 2D 画像でのシングルスライスの撮像を行っていたが、治療効果の評価を行うには限界があり、3D 撮像法の開発が望まれていた。しかし 3D 撮像では B0 補正法によるエラーが多く臨床での使用には問題があった。APT イメージングの B0 補正の方法には、0ppm 付近を低い強度の飽和パルスで密にサンプルする water saturation shift referencing (WASSR)法、補正用に dual echo 法を用いた B0 マップを別に取得する方法、などいくつかの異なる方法が知られている。我々は 3D fast spin echo Dixon 法による B0 マップの取得による補正法を考案した。この方法では APT イメージと B0 マップを同時に取得できることができ、B0 マップとイメージングの位置ずれがなく、かつ短時間で撮像できるというメリットがある。そのためこの手法は 3D での使用に適していると考えられる。3D-APT Dixon 法の有用性を従来の 2D 法と比較することで検討した。

#### (2) グリオーマの治療後評価におけるモニタリング

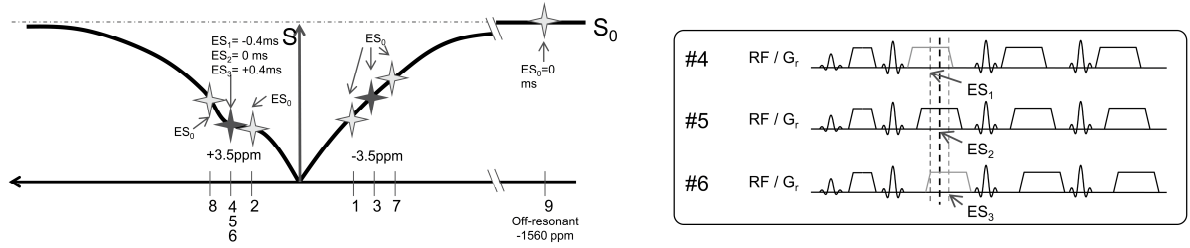
グリオーマの治療中における病勢の画像的評価法としての APT イメージングの有用性について、放射線治療とテモゾロミドの併用療法およびベバシズマブ療法後における有用性について検討した。また放射線治療後の腫瘍再発と遅発性放射線壊死の鑑別における有用性も検討した。

### 4. 研究成果

#### (1) 3D APT シークエンスの開発と最適化

グリオーマにおいて 3D FSE 法での撮像を Dixon 法、B0 マップを別個に撮像する方法、B0 を補正しない方法の 3 手法にて撮像した。従来撮像していた 2D のシングルスライスの撮像をゴールドスタンダードとし、比較を行った。3D-Dixon 法による腫瘍の APT 平均値、90 パーセントイル値は 2D 法と高い一致率および高い相関 (平均値: ICC=0.964, r=0.93, P<0.0001、90 パーセントイル値: (ICC=0.972, r=0.95, P<0.0001)を示した。これらの一致率および相関は B0 マップを別個に撮像する方法、B0 を補正しない方法と比べて優れていた。

図 1



3D-FSE Dixon 法の撮像プロトコル

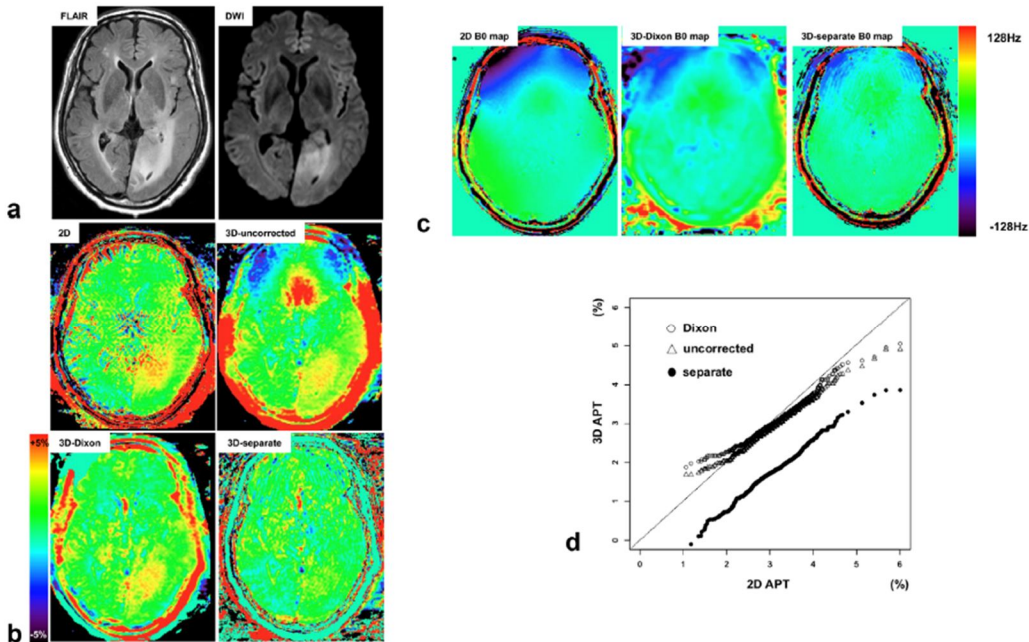
飽和パルスを  $\pm 3.0$  ppm,  $\pm 3.5$  ppm,  $\pm 4.0$  ppm および  $-1560$  ppm の 7 つの周波数において撮像を行う (左図)。ただし  $+3.5$  ppm では 0,  $-0.4$ ,  $+0.4$  msec の異なるエコーシフトで 3 回撮像を繰り返す (右図)。3 つの異なるエコーシフトでの撮像から Dixon 法により  $B_0$  マップを作成する。

表 1 Dixon 法、 $B_0$  マップを別個に撮像する方法、 $B_0$  を補正しない方法の 3 手法と 2D 法との腫瘍 APT パーセンタイル値の級内相関係数

ICCs Between Each 3D Method and the 2D-Separate Method for the Mean and Percentile Values of the 22 Brain Tumors.

	Mean	90th	75th	50th	25th
<b>3D-Dixon</b>	0.964	0.972	0.973	0.956	0.922
<b>3D-uncorrected</b>	0.896	0.894	0.933	0.924	0.809
<b>3D-separate</b>	0.811	0.865	0.859	0.825	0.746

図 2 退形成性星細胞腫

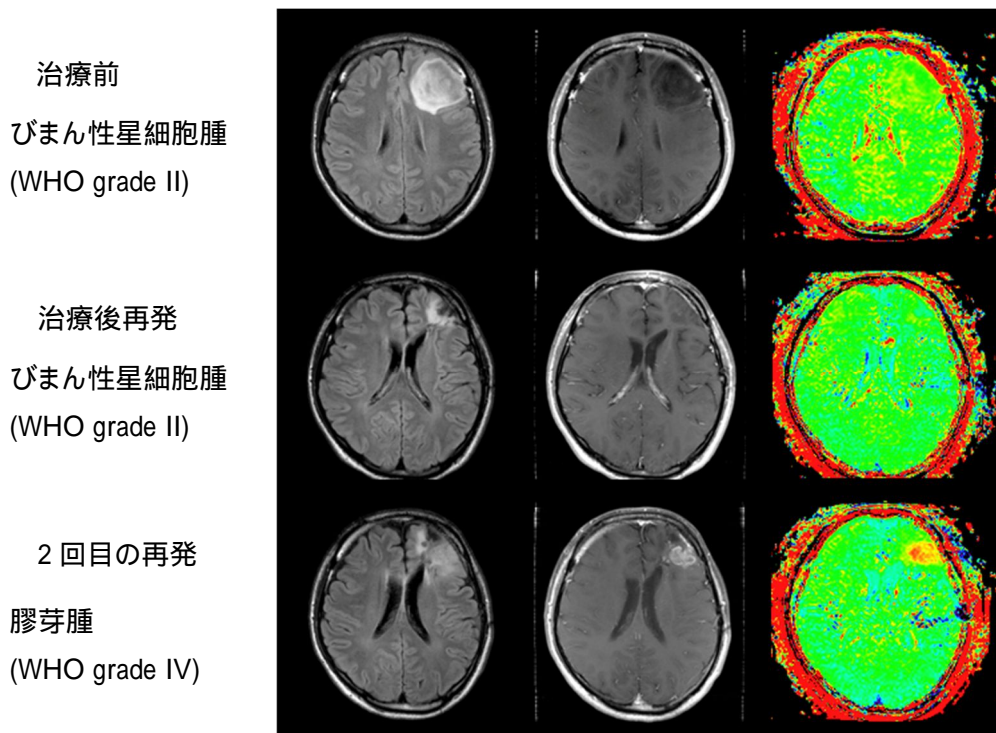


- (a)FLAIR および拡散強調画像では左後頭葉に高信号を示す腫瘍性病変を認める。
- (b) APT 信号の平均値 (3.08%) と 90 パーセンタイル値 (3.59%) は 2D 法の値 (平均値 3.15%, 90 パーセンタイル値 3.78%) とほぼ同等であった。一方これらの測定値は別個に  $B_0$  マップを撮像した方法 (平均値 1.83%, 90 パーセンタイル値 2.38%) では低い値を示した。
- (c)それぞれの方法で得られた  $B_0$  マップ。3D-Dixon 法の  $B_0$  マップは 2D 法に類似したものであった。
- (d) quantile-quantile プロット。3D-Dixon 法の APT 値は 2D 法と非常に近い値を示した。一方  $B_0$  マップを別個に撮像する方法ではずれが生じた。

## (2) グリオーマの治療後評価におけるモニタリング

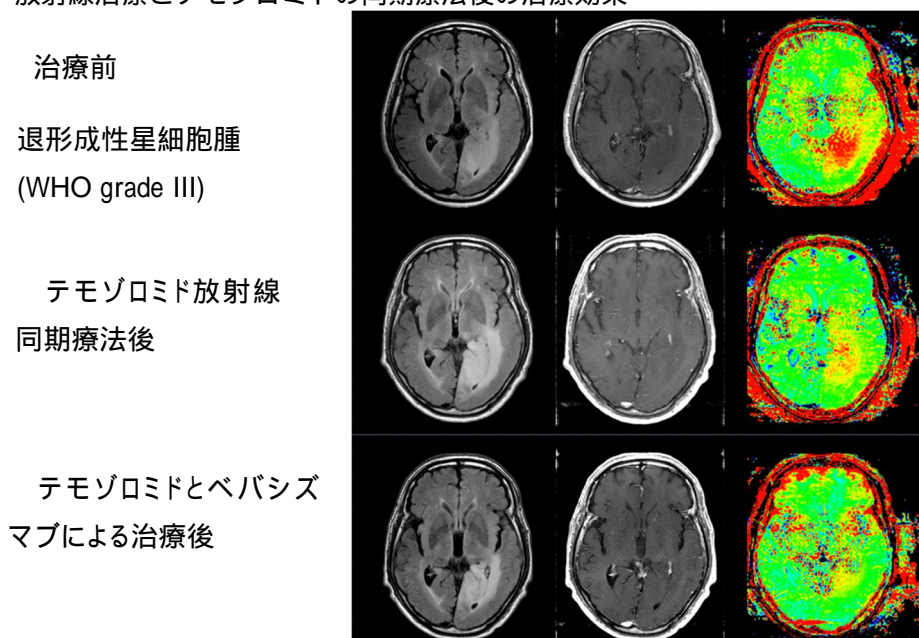
治療経過のモニタリングでは腫瘍の悪性度の上昇（WHO Grade II から IV）に伴い、APT 信号の上昇が見られ、腫瘍の悪性度の経時的な上昇を正しく反映していると考えられた（図 3）。放射線治療とテモゾロミドの併用療法後の評価では高悪性度の神経膠腫（Grade III-IV）では治療経過に伴い腫瘍の APT 信号の低下が見られ、治療効果を反映していると思われた。FLAIR での腫瘍の縮小が見られる前から APT の信号低下が見られた症例もあり（図 4）、形態画像より早期に治療効果を反映する可能性が示された。ベバシズマブ療法では治療効果に関わらずガドリニウムの増強効果は低減するため、治療効果の判定が難しい。APT では腫瘍の進行に伴い APT 信号の上昇が見られ、正しく病勢を反映できることが示された。放射線治療後の腫瘍再発と遅発性放射線壊死の鑑別においては放射線壊死で信号上昇が見られなかったのに対し、グリオーマの再発例では信号上昇が認められ、両者の鑑別に有用と考えられた。

図 3 びまん性星細胞腫から膠芽腫への進行



治療前および 1 回目の再発時点では APT 信号の上昇は見られなかったが、2 回目の再発時に APT の信号上昇が認められた。病理診断はびまん性星細胞腫から膠芽腫へと悪性度が上昇していた。

図 4 放射線治療とテモゾロミドの同期療法後の治療効果



治療前では腫瘍は高いAPT 信号を示し、高悪性度グリオーマを反映した所見と考えられた。テモゾロミド放射線同期療法後では FLAIR での腫瘍容積に大きな変化はないものの、APT 信号は上昇していた。テモゾロミド、ペバシズマブ療法後にはさらに APT の信号が低下していた。形態変化に先行して APT の信号低下が見られ、治療効果を早期から判定できたと考えられる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Takayama Yukihisa, Nishie Akihiro, Togao Osamu, Asayama Yoshiki, Ishigami Kousei, Ushijima Yasuhiro, Okamoto Daisuke, Fujita Nobuhiro, Sonoda Kenzo, Hida Tomoyuki, Ohishi Yoshihiro, Keupp Jochen, Honda Hiroshi	4. 巻 286
2. 論文標題 Amide Proton Transfer MR Imaging of Endometrioid Endometrial Adenocarcinoma: Association with Histologic Grade	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Radiology	6. 最初と最後の頁 909 ~ 917
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1148/radiol.2017170349	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Nishie Akihiro, Asayama Yoshiki, Ishigami Kousei, Ushijima Yasuhiro, Takayama Yukihisa, Okamoto Daisuke, Fujita Nobuhiro, Tsurumaru Daisuke, Togao Osamu, Sagiyama Koji, Manabe Tatsuya, Oki Eiji, Kubo Yuichiro, Hida Tomoyuki, Hirahashi-Fujiwara Minako, Keupp Jochen, Honda Hiroshi	4. 巻 34
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging to predict tumor response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced rectal cancer	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Journal of Gastroenterology and Hepatology	6. 最初と最後の頁 140 ~ 146
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/jgh.14315	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Togao O, Keupp J, Hiwatashi A, Yamashita K, Kikuchi K, Yoneyama M, Honda H.	4. 巻 77
2. 論文標題 Amide proton transfer imaging of brain tumors using a self-corrected 3D fast spin-echo Dixon method: comparison with separate B0 correction.	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 Magn Reson Med.	6. 最初と最後の頁 2272-2279
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/mrm.27074.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 1件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 Togao O
2. 発表標題 APT-w Imaging in Cancer Clinical Practice
3. 学会等名 The 7th International Workshop on Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) imaging (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Keupp O, Togao O
2. 発表標題 Magnetization Transfer Ratio based Metric for APTw or CESTw MRI Suppressing Signal from Fluid Compartments - Initial Application to Glioblastoma Assessment
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 2019 (国際学会)
4. 発表年 2018年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	樋渡 昭雄 (HIWATASHI AKIO)  (30444855)	九州大学・医学研究院・准教授  (17102)	
研究分担者	空閑 太亮 (KUGA DAISUKE)  (40759932)	慶應義塾大学・医学部(信濃町)・助教  (32612)	
研究分担者	吉本 幸司 (YOSHIMOTO KOJI)  (70444784)	鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  (17701)	
研究分担者	山下 孝二 (YAMASHITA KOJI)  (80546565)	九州大学・大学病院・助教  (17102)	
研究分担者	本田 浩 (HONDA HIROSHI)  (90145433)	九州大学・大学病院・教授  (17102)	