

平成 21 年 4 月 30 日現在

研究種目:基盤研究(C)

研究期間:2006~2008

課題番号:18592063

研究課題名(和文) 造影 MRI を用いた頭頸部 Kinetic Analysis の試み

研究課題名(英文)

Attempt for kinetic analysis in head and neck region using enhanced MRI

研究代表者

吉浦 一紀

九州大学・歯学研究院・教授

研究者番号:20210643

研究成果の概要：良悪性の鑑別に MRI の造影パターンを判断材料にする事が多いが、信号強度自体は撮像法により異なり、各施設で共通した指標とはなりにくい。そのため信号強度自体を解析するのではなく、信号強度から造影剤濃度を算出し、薬物動態解析(コンパートメントモデル解析の一種である Tofts-Kermode model (TK model)を適応)することによって、組織固有のパラメーターを算出を試みた。その為には、造影剤投与後の造影剤濃度の把握が必要であり、算出方法の確立を行った。

交付額

(金額単位:円)

	直接経費	間接経費	合計
2006年度	1,700,000	0	1,700,000
2007年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2008年度	500,000	150,000	650,000
	3,300,000	480,000	3,780,000

研究分野:歯科放射線学

科研費の分科・細目:歯学/病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード:造影、MRI、 $T_1$  値、造影剤濃度

## 1. 研究開始当初の背景

(1) MRI 検査において、造影剤は日常的に使用され、dynamic study による信号強度のパターン分類は様々な臓器で行われ、良悪性の鑑別などに有効な指標とされている。しかしながら、信号強度自体は撮像法により異なり、各施設で共通した指標とはなりにくい。その為、MRI の dynamic data より直接、組織の特有のパラメーターの算出が望まれた。

(2) (1) で記載した組織パラメータの算出には、組織の造影剤濃度の算出が不可欠であるが、現在までに頭頸部において、そのような試みはなされていなかった。まず直面する問題は、信号強度を造影剤濃度に変換する方

法であった。MRI の場合、信号強度自体に組織および撮像条件の各種パラメーターが影響し、解析を困難にしている。しかし、幸い、造影剤濃度と組織の  $\Delta 1/T_1$  が直線関係にあることが従来より報告されている。そこで、造影前、造影中の  $T_1$  値が算出できれば、造影剤濃度は算出可能であると考えられた。

## 2. 研究の目的

(1) 頭頸部における MRI の dynamic scan 撮像時における造影剤濃度の算出。

この目標の為には、1. 造影剤投与前の  $T_1$  map の作成方法の確立。(臨床で使用できる高速撮像法の確立) および、2. 造影前  $T_1$  map

と dynamic study の信号強度の変化から、造影中の  $T_1$ map を算出する方法の確立の二点が必要である。

(2) 算出された dynamic scan 中の造影剤濃度を元にコンパートモデル解析を行い、組織固有のパラメーターを算出する事。

### 3. 研究の方法

#### (1) MRI の dynamic scan 撮像時における造影剤濃度の算出

##### (1)-① $T_1$ map の作成方法の確立

MRI 造影剤の Gd-DTPA-BMA の希釈液 (1/100 ~ 1/102400) を、従来法である 2D-IRSE 法および今回開発した高速撮像法 Look-Locker (LL) 法で撮像して、自作のアプリケーションによりそれぞれ  $T_1$  map を作成し、比較した。また、ボランティア 6 名の頭頸部においても撮像し、同様に  $T_1$  map を作成し、比較した。

##### (1)-② 造影前 $T_1$ map と dynamic study の信号強度の変化から、造影中の $T_1$ map を算出する方法の確立

二つのファントムを用意した。ファントム 1 には、Gd-DTPA (マグネスト) を 1/8000 倍の希釈液をいれた tube 11 本を用意し、寒天で固定した。ファントム 2 には、Gd-DTPA の 1/800-1/16000 までの異なる濃度の希釈液をいれた tube を 11 本作成し、寒天で固定した。すなわち、造影中投与後、ファントム 1 の各 tube の濃度が、ファントム 2 に変化すると想定して実験を行った。

ゴールドスタンダードとして、ファントム 2 を従来法の 2D-IRSE 法で、撮像し、 $T_1$  map を作成した (以降、本手法により得られた  $T_1$  値を  $T_1$ IR と記載)。更に、ファントム 1 にかんして、Look-Locker 法で撮像し、 $T_1$  map を作成しておき、次に、ファントム 1 とファントム 2 の dynamic scan の信号強度比から、ファントム 2 の  $T_1$  map を作成した。(以降、本手法により得られた  $T_1$  値を  $T_1$ dyn と記載)  $T_1$ IR と  $T_1$ dyn を比較し、造影中の  $T_1$  値の算出が可能であるか検討した。

##### (2) コンパートモデル解析による組織パラメーターの算出。

1. (1) で示したように、造影前に Look-Locker 法により撮像し、次に造影剤注入し、dynamic 撮像を行った。Look-Locker 法により、造影前  $T_1$  map の作成、dynamic 撮像により、造影中の  $T_1$  map、造影剤濃度の変化を算出した。このようにして得られた組織の造影剤濃度を元

にして、代表的なコンパートモデルである TK model を使用し、薬物動態解析を行った。ただし、この model の解析には、血清中の造影剤濃度の把握が必要であるが、今回は、個人差を配慮せずに、Weinmann らの文献によるデータを参照した (Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR. 1984;16:167-172.)。

本解析により、造影剤が血清から組織に移行する割合を示す係数 ( $K^{trans}$ ) および血管外細胞外スペース (extravascular extracellular space=EES) の割合 ( $v_e$ ) の算出を試みた。なお、同意を得られた 6 名に患者のデータを解析に用いた。

### 4. 研究成果

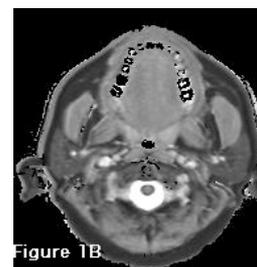
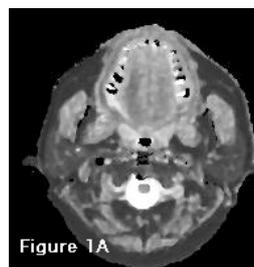
#### (1) MRI の dynamic scan 撮像時における造影剤濃度の算出

##### (1)-① $T_1$ map の作成方法の確立

IR-FSE 法でえられた  $T_1$  値と LL 法で得られた  $T_1$  値は高い相関が見られた。 $T_1$  値が、200ms ~ 1500ms の間では、二つの相対差は、7% 以内に収まっていた。一方、緩和時間の長い部分 ( $T_1$  値 > 1500ms) では、誤差が大きくなった。その傾向は、FA が大きくなるほど、その傾向が強いことが解った。しかしながら、軟組織の造影性の定量評価を検討する今回の研究に関して  $T_1$  値 > 1500ms は考慮する必要のない範囲であると考えられた。

また LL 法では、高い造影剤濃度 (tube 1 と tube 2、 $T_1$  値 100ms 未満) に関しては、 $R^2$  が、0.9 未満となるケースが殆どであり、理論式の適合が十分といえない状態であったが、この範囲も今回の研究の研究に関しては考慮すべき範囲ではないと考えられた。

頭頸部のボランティア撮像においてボランティア撮像に関しては、LL法では、顔面正中、骨、歯牙を除き、理論式の適合度は高かった。IR-FSE法に関しては、撮像時間が長く、体動による影響もあつてか、LL法よりかえって、適合度が悪かった。LL法および、IR-FSE法により作成した  $T_1$  map に関しては、強い相関を認め、皮膚面、血管などに相違が目立った他は、相対誤差の小さいものであった。(もともと血管に関しては、IR-FSEに関しては、flow void により元画像で無信号となり、 $T_1$  値の測定が不可能であった。) Figure 1Aに2D-FSE法によ



り得られた $T_1$  map, Figure 1BにLL法により得られた $T_1$  mapを示す。

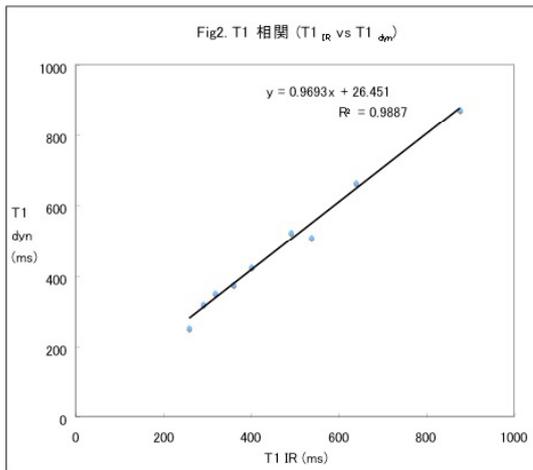
本研究により頭頸部の関しても高速撮像法を用いれば LL 法を用いることにより、高い精度で、 $T_1$  map の作成が可能となった。従来の2D-FSE法では、20-30分近くの時間がかかったものが、1分30秒程度〜2分程度に縮小され、臨床の限られた時間内にも十分組み入れることが可能となった。

(1)-② 造影前 $T_1$  map と dynamic study の信号強度の変化から、造影中の $T_1$  map を算出する方法の確立

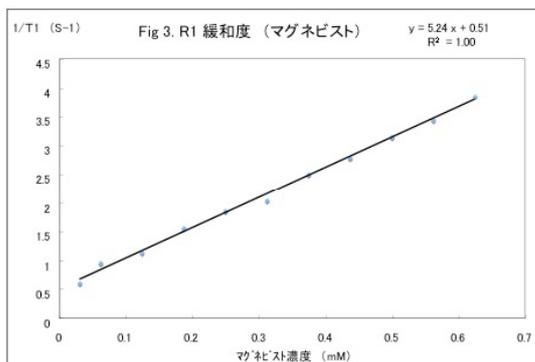
各 tube における $T_1$ IRは、tube1-11において、それぞれ、260, 291, 319, 360, 401, 491, 538, 641, 879, 1043, 1686msであった。

すなわち、今回の一連の実験では、tube 10 (1/8000 希釈)、 $T_1$ IR 1043ms の組織の造影剤濃度が変化し、 $T_1$ 時間が短縮したケースを想定している。dynamic 撮像の信号強度比によって得られる $T_1$ dyn が、gold standard の $T_1$ IR とどのように相関があるのかを検討したことになる。

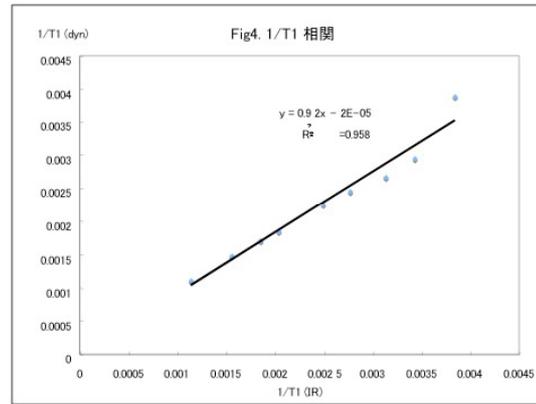
$T_1$ IR と $T_1$ dyn の相関は、Fig2 に示すように高い相関を認めた ( $R^2=0.99$ )。



次に造影剤濃度と  $1/T_{1IR}$  との相関を求めた。Figure3 が示すように、造影剤濃度と  $1/T_{1IR}$  は高い直線性を示し、従来からの報告を確認できた。すなわち  $\Delta 1/T_1$  を造影前後で算出できれば造影剤濃度を推定する事が出来ることが確認された。



そのため、 $1/T_1$ IR と  $1/T_1$ dyn をプロットしたのが Figure 4 である。 $1/T_1$ dyn および  $1/T_1$ IR についても、 $R^2=0.96$  と高い相関性を有した。slope が、0.92 であることより、約 10%の過小評価はあるものの、造影中、 $T_1$ 値 1000ms の組織が、 $T_1$ 値が 200ms 程度まで短縮した場合においても、その濃度を推定することが可能であると考えられた。



(2) コンパートメントモデル解析による組織パラメーターの算出。

造影前に Look-Locker 法により撮像し、次に造影剤注入し、dynamic 撮像を行い、解析した。

Figure5 には、口腔腫瘍症例のそれぞれ、造影前  $T_1$  map (A), 造影中の造影剤濃度の変化 (B) および TK モデルにより、算出した  $K^{trans}$  map (C),  $V_e$  map (D) の color 表示をしめす。

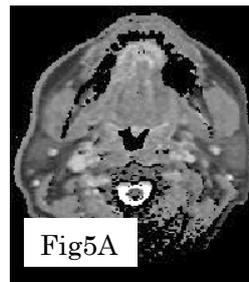


Fig5A

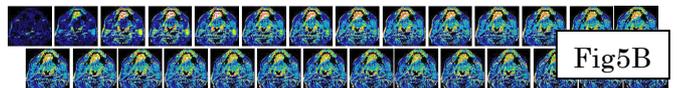


Fig5B

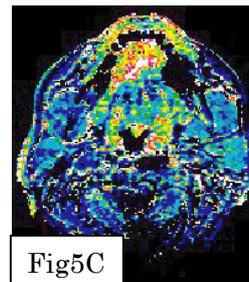


Fig5C

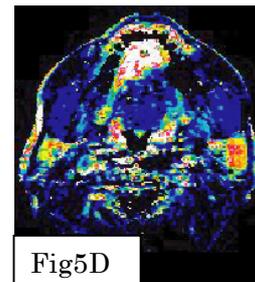


Fig5D

腫瘍相当部の  $K^{trans}$ 、 $V_e$  の値が、周囲軟組織より高い事が明らかである。また、耳下腺が、map 内に入っているが、 $K^{trans}$ 、 $V_e$ とも比較的高い値を示すことが解る。全症例に関して、 $K^{trans}$ 、 $V_e$ の算出が可能であった。下記の表に症例 1-4 の代表的な組織の  $K^{trans}$ 、 $v_e$ の値をしめす。

		$K^{trans}$ (min-1)		$V_e$	
case 1	腫瘍辺縁	1.03	± 0.557	0.82	± 0.35
口底癌	腫瘍中央	1.14	± 0.53	0.65	± 0.25
	舌	0.108	± 0.05	0.31	± 0.24
	右咬筋	0.11	± 0.09	0.2	± 0.11
	左咬筋	0.13	± 0.04	0.22	± 0.06
	右耳下腺	0.54	± 0.12	0.2	± 0.04
	左耳下腺	0.83	± 0.09	0.31	± 0.05
case 2	腫瘍辺縁	0.56	± 0.16	0.51	± 0.13
リンパ節転移	腫瘍中央	0.37	± 0.17	0.49	± 0.28
	舌	0.08	± 0.05	0.26	± 0.08
	顎下腺	0.56	± 0.132	0.55	± 0.14
case 3	腫瘍中央	0.72	± 0.188	0.64	± 0.11
下顎骨肉癌	舌	0.133	± 0.04	0.15	± 0.099
	右顎下腺	0.66	± 0.11	0.54	± 0.07
	左顎下腺	0.58	± 0.14	0.37	± 0.07
case4	舌	0.15	± 0.06	0.35	± 0.09
術後再発なし	右咬筋	0.14	± 0.05	0.34	± 0.19
	右耳下腺	0.51	± 0.11	0.36	± 0.05
	右咬筋	0.15	± 0.05	0.31	± 0.16
	右耳下腺	0.59	± 0.18	0.32	± 0.06

今回の研究は、造影後の信号強度変化より、組織固有の値を求めようとする研究であり、一定の成果を挙げることができたと考える。今後、さらに症例を増やして行くことにより、病変の鑑別、放射線治療、化学療法の治療効果判定、治療効果予測などにも活用できる可能性があると思われる。

現時点として、当面、解決していかなければならない問題は、薬物動態モデルへの適合度の改善である。そのために望まれることは dynamic study の時間分解能の向上である。本研究では、従来から使用しているスピンエコー (SE)法の dynamic scan を用いたが、グラジエントエコー (GRE)法による評価も必要である。さらに、今回の解析では、造影剤の血清濃度  $C_p(t)$  に関しては、個人差を考慮せずに Weinmann の文献を参考にした。SE 法の dynamic scan を使用したため、大血管が flow void となり無信号になるため、信号強度から造影剤濃度を想定出来なかったことは、今回の研究の最大の欠点であるといえる。

しかしながら、頭頸部では、大血管が、頭尾側に走行することもあり、dynamic scan を

axial 方向で行うかぎりは、GRE sequence で dynamic scan を行ったとしても、inflow phenomenon による効果が大きく、信号強度からの動脈の造影剤濃度、静脈の造影剤濃度 (すなわち arterial input function, venous input function) を算出する事は、困難を伴うと考えられる。このような理由もあり、現在、AIF, VIF などを直接想定する方法ではなく、reference の臓器の信号強度変化を元にして、対象とする臓器、組織の kinetic analysis を行うことに着手している。Table が示すように筋肉、唾液腺の  $K^{trans}$ 、 $v_e$ は、組織特異的な値をとると思われ、reference 臓器とする事が可能ではないかと考えている。

## 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 2 件)

- ① 筑井徹、瀬々良介、市原隆洋、湯浅賢治、吉浦一紀、2D-Look-Locker sequence を使用した  $T_1$  計測の試み、歯科放射線 47(2):65-74 (2007)  
査読あり
- ② Toru Chikui, Kenji Tokumori, Ryosuke Zeze, Tomoko Shiraishi, Takahiro Ichihara, Masamitsu Hatakenaka, Kazunori Yoshiura, A fast Look-Locker method for  $T_1$  mapping of the head and neck region. Oral radiol in press. (2009)  
査読あり

[学会発表] (計 5 件)

- ① 筑井徹、瀬々良介、市原隆洋、湯浅賢治、吉浦一紀 Look-Locker sequence による  $T_1$ 時間測定-ファントムによる検討および頭頸部への応用- 日本歯科放射線学会 44 回九州・第 49 回関西合同地方会、福岡、2006年12月
- ② Toru Chikui, Tokumori Kenji, Ryosuke Zeze, Takahiro Ichihara, Kenji Yuasa, Kazunori Yoshiura  $T_1$  measurements using Look-Locker sequence. The 16th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, Beijing, 2007Jun
- ③ 筑井徹、徳森謙二、白石朋子、瀬々良介、市原隆洋、湯浅賢治、吉浦一紀、2D-Look-Locker sequence を使用した頭頸部  $T_1$  mapping

日本歯科放射線学会第 50 回関西第 46 回九州合同地方会、大阪、2007 年 12 月

- ④ 筑井徹、瀬々良介、市原隆洋、木原由香、湯浅賢治、吉浦一紀  
頭頸部における Gd 造影剤濃度の算出の試み-ファントム実験および臨床症例への適応-

日本歯科放射線学会第 49 回学術大会、名古屋、2008 年 5 月

- ⑤ Toru Chikui, Kenji Tokumori, Ryousuke Zeze, Takahiro Ichihara, Kazunori Yoshiura.  
Attempt for estimating parameters in the orofacial region by dynamic contrast-enhanced T1-weighted MRI  
The 7th Asian Congress of Oral and Maxillo-Facial Radiology, Nara, 2008  
Nov

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

吉浦 一紀 (YOSHIURA KAZUNORI)  
九州大学・歯学研究院・教授  
研究者番号：20210643

### (2) 研究分担者

筑井 徹 (CHIKUI TORU)  
九州大学・歯学研究院・准教授  
研究者番号：10295090

徳森 謙二 (TOKUMORI KENJI)  
九州大学・歯学研究院・准助教  
研究者番号：40253463

清水 真弓 (SHIMIZU MAYUMI)  
九州大学・歯学研究院・助教  
研究者番号：50253464

後藤 多津子 (GOTO TAZUKO)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：60294956

河津 俊幸 (KAWAZU TOSHIYUKI)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：20294960

岡村 和俊 (OKAMURA KAZUTOSHI)  
九州大学・歯学研究院・助教  
研究者番号：20346802

### (3) 連携研究者

該当なし