

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 7 日現在

機関番号：24402

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461843

研究課題名(和文)高磁場MRIを用いた位相差強調画像法による脳腫瘍内微細構造の分離画像化

研究課題名(英文) Differentiated imaging of microstructures in brain tumors using phase difference enhanced imaging (PADRE) by high magnetic field MRI system

研究代表者

坂本 真一 (SAKAMOTO, Shinichi)

大阪市立大学・大学院医学研究科・講師

研究者番号：40464648

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：転移性脳腫瘍11症例(64.3±13.9歳)、神経膠腫(WHO grading 2-4)31症例(49.6±21.9歳)のMRI画像dataに対して、位相差強調画像法による位相選択を行うことにより、血管強調画像、髄鞘強調画像を作製した。脳腫瘍が周囲血管および視放線を含む大脳白質線維(髄鞘)に及ぼす影響を4段階の画像所見(1:poor; 2: fair; 3:moderate; 4: good)で視覚的に評価し統計解析を行った。2群間で腫瘍周囲血管の描出に統計学的な有意差は認められなかったが(p=0.56)、視放線の描出に有意差が認められた(p=0.04)。

研究成果の概要(英文)：Brain tumors influence various microstructures of the brain, which are sometimes essential of biological feature; and these microstructures have a possibility to be imaged separately using phase difference enhanced imaging (PADRE) technique. In the present study, vascular-enhanced images and myelin-enhanced images were obtained with PADRE technique. In two groups of 11 cases of metastatic brain tumors (age 64.3±13.9) and 31 cases of glioma (WHO grading 2-4) (age 49.6±21.9), vessels and myelin fibers of cerebral white matter including optic radiations were visually analyzed using the four grade of imaging findings (1: poor; 2: fair; 3: moderate; 4: good). Delineations of vascular components showed no statistically significant differences between the two groups of metastatic brain tumor and glioma (p=0.56), while these of optic radiations showed statistically significant (p=0.04).

研究分野：脳機能画像の開発

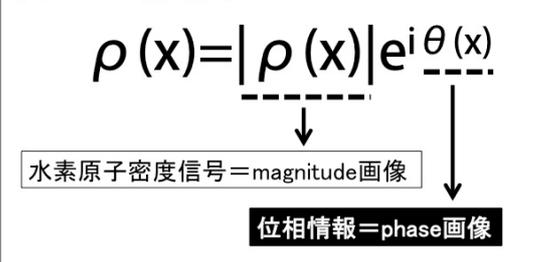
キーワード：PADRE 位相画像 脳腫瘍

### 1. 研究開始当初の背景

画像診断機器としての MRI (核磁気共鳴画像 magnetic resonance imaging) は 1980 年代から実用化が始まり、現在の医療にとって不可欠の検査ツールとなった。高い生体組織コントラストが、脳内部構造のような従来の医用画像では描出困難だった複雑で微細な組織の画像化を可能にした。

MRI が開発されて以来、画像シーケンスについては多くの研究開発がなされてきた。高速撮影法や脂肪抑制画像は標準的な撮影法になり、水分子の Brown 運動に着目して拡散制限を画像化した DWI (拡散強調画像 diffusion weighted imaging) は、急性期脳梗塞や脳膿瘍の診断に不可欠なものになった。しかし、大きな改良・発展が望めなくなりつつあるのが実情である。一方で、MRI 画像情報にはこれまで見落とされてきた物理的事実 (理論) として位相情報が存在する。位相情報は本来、現在の画像情報として用いられている水素原子密度信号 (Magnitude 画像) とセットで画像信号の一部として求まるものである (図 1)。

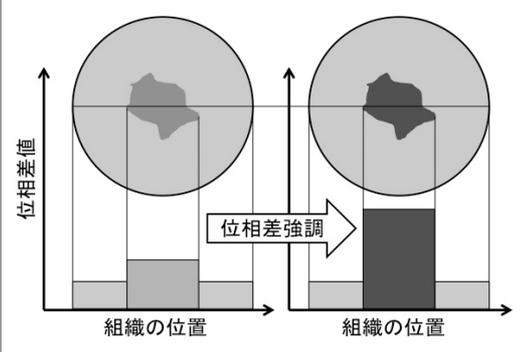
図 1. MR信号式



2004 年に Haacke らにより位相を用いて組織コントラストをつける技術の一つとして、磁化率強調画像 (Susceptibility Weighted Imaging: SWI) が開発された (文献 1)。SWI は、組織の磁化率 (susceptibility) が影響を与える位相情報を利用して、主に血管や血中・組織中の鉄に起因する局所磁場の变化を画像化する位相画像の一種であり、その良好なコントラストから臨床現場で利用されるようになった。しかし SWI は、対象となる位相を任意に選択することはできないために、様々な成分から構成される生体組織を十分に画像化することが出来ない。そこで我々は SWI とは異なる位相画像技術である PADRE (Phase Difference Enhanced Imaging) を開発した (文献 2)。PADRE は任意にフィルタを設定して目的とする位相帯域を選び出し、帯域ごとに柔軟に強調度を変更することで様々な組織コントラストを有する画像を作成することが可能であり、診断画像として最適なコントラストを作成者側がコントロールできる特徴を持つ (図 2)。一撮影一画像が原則であった MRI 画像において、一度の撮像でコントラストの異なる複数の画像を作り出せる (post processing) ことも、PADRE の持つ大きなメリットの一つである。

PADRE 画像はすでに、脳幹部の微細構造の

図 2. PADREの基礎概念



画像化やパーキンソン病をはじめとする様々な変性疾患の画像診断に臨床応用が始まっている。従来困難だった視放線の描出が可能になり (文献 3)、多系統萎縮症 (MSA) やシャイ・ドレーガー症候群 (SDS) なども画像診断が可能レベルに達している (文献 4)。また、Alzheimer 病のアミロイド- $\beta$  に起因すると考えられる老人斑などの微細組織病変も、3T 臨床機で検出可能な十分な信号が得られており、すでに臨床検査レベルで信号変化を検出する段階まで来ている。

### 2. 研究の目的

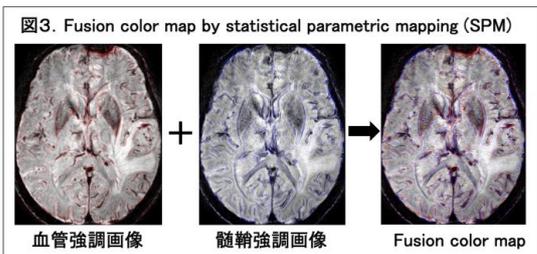
本研究では、「血管強調画像」と「髄鞘強調画像 (大脳白質線維を構成するミエリンを可視化する)」の位相パラメータを決定し、PADRE 画像として確立することにより、脳腫瘍が近接する正常脳実質内の血管構造、白質線維走行へ与える影響について視覚的な評価を可能にすることを目的とする。具体的には、腫瘍の病理組織検査から得られる腫瘍の生物学的特性 (WHO Grading) (文献 5) と PADRE 画像所見を評価することにより、組織型の違いから生じる血管や白質線維を含めた脳実質内構造の描出を統計的に解析する。

脳腫瘍は組織学的な悪性度により正常脳実質への浸潤の程度が異なるために、正確な画像診断は患者予後に直結する。良悪性を含めた確定診断は術後の病理組織検査によってのみ可能であるが、一部の脳腫瘍、特に浸潤性発育形態をしめす神経膠腫 (glioma) は、基本的に全摘出が不可能であるために、その一部を摘出して観察するより他に手段がない。しかし、摘出された一部の組織が正確に腫瘍全体の性質を代表している保証はなく、このことが神経膠腫等の浸潤性脳腫瘍の病理組織診断を現在でも困難にしている。腫瘍の悪性度 (grade) 診断には病理組織所見に画像所見を付加することが推奨されているが、従来の MRI 画像検査では腫瘍の周囲脳実質への浸潤の程度を病理組織レベルまで描出することが困難で有り、新たな手法による脳微細構造の描出が求められている。

### 3. 研究の方法

脳腫瘍内部微細構造の分離画像化を実現するために、手術目的で入院となった脳腫瘍

術前の連続 60 症例に対して、臨床用高磁場 MRI 装置 ( Philips Achieva 3.0T Quasar Dual ) を用いた画像検査を施行した。通常の T1 強調像、T2 強調像、拡散強調像、造影 T1 強調像に追加して、我々が独自に開発した位相差強調画像 ( phase difference enhanced imaging: PADRE ) を撮影した。得られた PADRE raw data に対して、血管および髄鞘に特異的な位相フィルタを選択して適応することにより、脳内の血管構造、白質線維 ( ミエリン ) を強調した画像を取得した。さらに、脳腫瘍と周囲の微細血管および大脳白質線維の関係の視覚的評価を可能にするために、血管強調画像、髄鞘強調画像を SPM ( statistical parametric mapping ) を用いて、同一の MRI 画像上に color map 表示した ( 図 3 )。



60 例の脳腫瘍のうち、転移性脳腫瘍 11 症例 ( age  $64.3 \pm 13.9$ , M:F=7:4 ) 神経膠腫 ( WHO grading 2-4 ) 31 症例 ( age  $49.6 \pm 21.9$ , M:F=16:15 ) に対して、脳腫瘍が周囲血管および視放線を含む大脳白質線維 ( ミエリン ) に及ぼす影響を 4 段階の画像所見 ( 1: poor; 2: fair; 3: moderate; 4: good ) で視覚的に評価して、転移性脳腫瘍と神経膠腫の 2 群の差について統計学的解析 ( Mann-Whitney U test ) を行った。

#### 4. 研究成果

解析の結果は、転移性脳腫瘍 11 症例と神経膠腫 ( WHO grading 2-4 ) 31 症例の 2 群間で腫瘍の周囲血管の描出に統計学的な有意差は認められなかった (  $p=0.56$  )。視放線の描出に関しては、統計学的な有意差が認められ (  $p=0.04$  ) 神経膠腫では転移性脳腫瘍と比較して、視放線の描出は不明瞭だった ( 図 4、図 5 )。視放線以外のミエリンの描出に関しては、統計学的な有意差は検出されなかったものの (  $p=0.11$  ) 神経膠腫で若干不明瞭となる傾向が認められた。これらの結果は、神経膠腫において認められる腫瘍周囲白質異

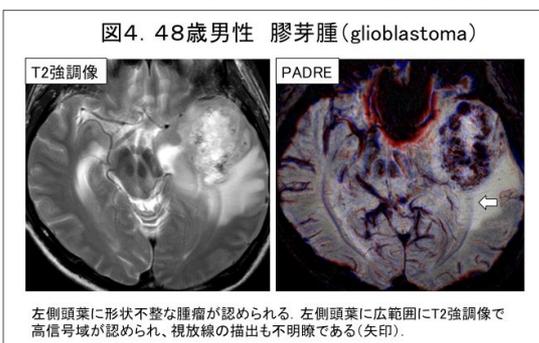
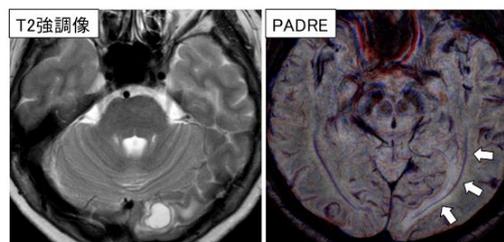


図5. 61歳女性 転移性脳腫瘍(肺癌)



T2強調画像で左後頭葉皮質下に腫瘍を認める。PADRE画像では左後頭葉の視放線に沿った高信号が認められるが、視放線の描出は保たれている(矢印)。

常信号域は、腫瘍細胞の白質線維 ( ミエリン ) への浸潤を示しており、転移性脳腫瘍において認められる異常信号域では、大脳白質線維構造が比較的保たれていることを示唆しているかもしれない。位相画像によって示される脳微細構造は、従来の画像検査では描出することが困難だった、腫瘍と脳実質の関係の病理組織学的な評価を可能にするかもしれない。

#### < 引用文献 >

1. Susceptibility weighted imaging (SWI). Haacke EM, Xu Y, et al. *Magn Reson Med.* 2004;52:612-8.
2. PADRE の原理とコントラスト. 米田哲也. Routine Clinical MRI 2013 Book. 産業開発機構.
3. Delineation of Optic Radiation and Stria of Gennari on High-resolution Phase Difference Enhanced Imaging. Ide S, Kakeda S, Korogi Y, Yoneda T, et al. *Acad Radiol.* 2012;19:1283-9.
4. A novel tract imaging technique of the brainstem using phase difference enhanced imaging: normal anatomy and initial experience in multiple system atrophy. Kakeda S, Yoneda T, et al. *Eur Radiol.* 2011; 21:2202-10.
5. The 2007 WHO Classification of Tumours of the Central Nervous System. David N. Louis, Hiroko O, Otmar D. Wiestler, Webster K. Cavenee, Peter C. Burger, et al. *Acta Neuropathol.* 2007; 114: 97-109.

#### 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 9 件 )

Ishikawa S, Sugioka K, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Norioka N, Iwata S, Nakagawa M, Takagi M, Miki Y, Ueda M, Yoshiyama M. Relationship between tissue Doppler measurements of left ventricular diastolic function and silent brain infarction in patients with non-valvular atrial

fibrillation. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. 2016 Dec 29. doi: 10.1093/ehjci/jew220. 査読有 .  
Sakamoto S, Ikeda H, Tsuyuguchi N, Uda T, Okumura E, Asakawa T, Haruta Y, Nishiyama H, Okada T, Kamada H, Ohata K, Miki Y. MEG Frequency Analysis Depicts the Impaired Neurophysiological Condition of Ischemic Brain. PLoS One. 2016 Dec 16;11(12):e0168588. doi:10.1371/journal.pone.0168588. 査読有 .  
Tsukamoto T, Shimono T, Sai A, Sakai K, Yamamoto A, Sakamoto S, Miki Y. Assessment of brain temperatures during different phases of the menstrual cycle using diffusion-weighted imaging thermometry. Jpn J Radiol. 2016 Apr;34(4):277-83. doi: 10.1007/s11604-016-0519-5. 査読有 .  
Arima H, Sakamoto S, Naito K, Yamagata T, Uda T, Ohata K, Takami T. Prediction of the efficacy of surgical intervention in patients with cervical myelopathy by using diffusion tensor 3T-magnetic resonance imaging parameters. J Craniovertebr Junction Spine. 2015 Jul-Sep;6(3):120-4. doi:10.4103/0974-8237.161593. 査読有 .  
Sugioka K, Takagi M, Sakamoto S, Fujita S, Ito A, Iwata S, Matsumura Y, Nakagawa M, Doi A, Miki Y, Yoshiyama M, Ueda M. Predictors of silent brain infarction on magnetic resonance imaging in patients with nonvalvular atrial fibrillation: A transesophageal echocardiographic study. Am Heart J. 2015 Jun;169(6):783-90. doi: 10.1016/j.ahj.2015.03.016. 査読有 .  
Sai A, Shimono T, Sakai K, Takeda A, Shimada H, Tsukamoto T, Maeda H, Sakamoto S, Miki Y. Diffusion-Weighted Imaging Thermometry in Multiple Sclerosis. J Magn Reson Imaging. 2014.09;40(3):649-654. doi: 10.1002/jmri.24396. 査読有 .  
坂本真一, 三木幸雄. 教育総説 拡散テンソルイメージングの最前線. 脊髄外科 29(3), 279-286, 2015. 査読無 .  
坂本真一, 三木幸雄. 【親しみやすい頭部MRI】 占拠性脳病変のMRI. 画像診断 2014.03;34(5):485-500. 査読無 .  
三木幸雄, 坂本真一. 【あしたの脳梗塞】 加齢性白質病変(Leukoaraiosis) update. BRAIN and NERVE: 神経研究の進歩 2013.07;65(7):789-799. 査読無 .

[学会発表](計 3件)

坂本真一: レントゲンカンファレンスセッション2 “Aneurysmal bone cyst

arising from fibrous dysplasia”、第35回日本画像医学会、東京、2016.02.26-2016.02.27.  
坂本真一 髄内腫瘍類似病変 Intramedullary lesions mimicking neoplasms. 第74回日本医学放射線学会総会、横浜、2015.04.16-2015.04.19. 教育講演.  
坂本真一, 池田英敏, 露口尚弘, 奥村栄一, 西山英樹, 鎌田 一, 大畑建治, 三木幸雄. 内頸動脈閉塞性疾患の脳虚血域における神経磁気徐波活動の定量的ROI解析. 第72回日本医学放射線学会総会、横浜、2013.04.11-2013.04.14.

[図書](計 4件)

坂本真一, 三木幸雄. c.脳梗塞・脳膿瘍との鑑別3. 鑑別診断 グリオーマの基礎知識 監修 橋本信夫 編集 三國信啓 脳神経外科診療プラクティス7 グリオーマ治療の Decision Making 32-36. 文光堂. 2016.  
坂本真一, 三木幸雄. 5章神経画像診断と生理学的診断 §2 CT. 総編集 太田富雄, 編集 川原信隆, 西川 亮, 野崎和彦, 吉峰俊樹. 脳神経外科学改訂12版. 359-387. 金芳堂. 2016.  
坂本真一. 脳動脈瘤破裂の断層画像所見. (第2章)脳出血疑い【救急での頭部画像の読み方】レジデントノート Vol.16 No.8 (増刊) 1461-1470, 羊土社. 2014.  
坂本真一, 三木幸雄. 脱髄疾患と類縁疾患 視神経脊髄炎. 編集 土屋一洋, 山田恵, 森 壘. 頭部疾患 画像アトラス. 243-248. 羊土社. 2014.

[その他]

ホームページ  
<http://www.med.osaka-cu.ac.jp/radiology/diag-neuro.html>

6. 研究組織

(1)研究代表者

坂本 真一 (SAKAMOTO Shinichi)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・講師  
研究者番号: 40464648

(2)研究分担者

米田 哲也 (YONEDA Tetsuya)  
熊本大学・大学院生命科学研究部(保)・准教授  
研究者番号: 20305022

三木 幸雄 (MIKI Yukio)  
大阪市立大学・大学院医学研究科・教授  
研究者番号: 80303824