

**科学研究費助成事業 研究成果報告書**

平成 29 年 6 月 26 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461828

研究課題名(和文)MRI微小灌流・拡散定量による脳腫瘍診断への包括的アプローチ

研究課題名(英文)A comprehensive approach to diagnosis of brain tumors by quantifying diffusivity and microcapillary perfusion components using high field MRI

研究代表者

山下 孝二 (Yamashita, Koji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80546565

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：IVIM法は拡散強調画像の複数のb値より得られたデータを解析する事により分子拡散と毛細血管による血流を同時取得できる方法である。今回の研究ではIVIM法を用いて神経膠腫の悪性度評価では悪性度が高いほどf値(灌流の比率)が高く、D値(真の拡散係数)が有意に低下する事を報告した。また、膠芽腫と悪性リンパ腫の鑑別を行い、膠芽腫において、有意にf値およびD値が高い事を報告した。以上から、IVIM法は脳腫瘍術前における非侵襲的な悪性度や組織型評価に有用である事が示された。

研究成果の概要(英文)：IVIM MR imaging allows the simultaneous extraction of perfusion and diffusion parameters. In our study, IVIM MR imaging non-invasively provides useful quantitative information in distinguishing between PCNSL and GBM. We also reported that IVIM MR imaging is useful for differentiating between high- and low-grade gliomas.

研究分野：神経放射線診断

キーワード：IVIM 拡散強調像 脳腫瘍

## 1. 研究開始当初の背景

MRI 拡散強調像は脳腫瘍の質的診断や治療効果判定等、広く臨床的に使用されている。定量値としてみかけ上の拡散係数 (ADC 値) が利用されているが、実際には、現在汎用されている拡散強調像は基本的には分子拡散と毛細血管による血流 (灌流) を区別する事はできない。これまで、拡散強調像は組織内の水分子拡散をターゲットに行うため灌流の影響がなるべく少なくなるようにパラメータを設定していた。しかし組織灌流はそれ自体が有用な情報であり、複数の b 値を用いた拡散強調像を bi-exponential curve に近似する事で、灌流および真の拡散の両者を同時に定量する IVIM 法が 1980 年代に Le Bihan らによって提唱された。ただ当時は、撮像時間が非常に長くなる事や大きな渦電流の影響などの問題があり、定着しなかった。近年 3T MRI の普及により、拡散強調像の撮像時間は飛躍的に短縮され、非侵襲的な血流測定法として、IVIM 法が最近になって再び注目されつつある。IVIM 法は D 値、D<sup>\*</sup> 値、f 値を測定する事により組織の微小循環を定量可能であるとされるが、その生理学的な意義は解明されていない。従来の定量値測定法として、dynamic susceptibility contrast (DSC) 法を用いた脳血液量測定、Arterial spin labeling (ASL) 法を用いた脳血流量測定があるが、定量の際は動脈入力関数に依存し、特に ASL 法では脳血管障害を有する患者での定量性は疑問視されている。

本研究の成功により、脳腫瘍診断における IVIM 法から得られるパラメータの意義が明らかとなれば、**同時取得可能な拡散情報とあわせて脳腫瘍の診断・治療法および予後推定に有用**となるだけでなく、将来的な医療費抑制にも貢献する事が期待される。

## 2. 研究の目的

MRI による灌流強調画像は脳腫瘍の悪性度や予後の推定に有用とされるが、従来の方法で

は侵襲性や精度の面で限界があった。

Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) 画像は組織の微小循環を反映する非侵襲的な画像であり、脳腫瘍の angiogenesis に関する新たな情報を与えるものと期待されるが、その方法や臨床的意義は確立していない。本研究の目的は、以下の 3 つである。

### 1. 脳腫瘍診断において高い再現性を実現できる実用的な IVIM 画像の撮影法の最適化を行う

### 2. IVIM 画像から得られる微小循環指標の生理学的な意義を明らかにする

### 3. 脳腫瘍診断における IVIM 画像の有用性を明らかにする

## 3. 研究の方法

・ IVIM 法を用いた脳腫瘍の悪性度による鑑別法・予後推定法の確立：

蓄積した脳腫瘍患者の画像データ解析により得られた D 値 (真の拡散係数)、D<sup>\*</sup> 値 (灌流を拡散とみなした偽拡散係数) および f 値 (灌流の比率) を正常被験者の画像データより得られた値と比較して診断能を検討する。検討項目としては、1) 脳腫瘍の違いによる前述パラメータの変化 (特性)、2) WHO grade の違いにおける神経膠腫等の良性・悪性度鑑別能、3) 細胞分裂の程度を示すマーカーである、Ki-67 値との相関を評価・判定する。研究目的の項にて述べたとおり、IVIM 法は灌流に加え分子拡散の情報も取得でき、灌流・拡散に関してはレジストレーションの必要がない。同時に取得可能な ADC 値を加えて、診断能の評価・検討を行う。

・ 他の脳血流測定法との比較・検討：

IVIM 法にて得られたデータを、従来法での脳腫瘍の悪性度鑑別能と比較し性能評価を行う。従来法としては DSC 法と ASL 法に代表される。DSC 法から得られる脳血液量 (rCBV 値) はグリオーマの悪性度判別に有用と報告されているが、腫瘍血流量に関しては、造影剤の血管外への染み出しの影響もあり、過小評

価される事が知られている。ASL 法も脳腫瘍鑑別に有用であるが、主幹動脈の閉塞があり、脳実質の一部が側副血行路を介して灌流されているような場合、ラベル血液の到達時間が延長し、血流が過小評価される。いずれの方法も動脈入力関数に依存するが、IVIM 法ではこれらの影響が少ないために診断能向上が期待される。

#### 4. 研究成果

IVIM法は拡散強調画像の複数のb値より得られたデータを解析する事により分子拡散と毛細血管による血流を同時取得できる方法である。今回の研究では IVIM 法を用いて神経膠腫の悪性度評価では悪性度が高いほど f 値（灌流の比率）が高く、D 値（真の拡散係数）が有意に低下する事を報告した。また、膠芽腫と悪性リンパ腫の鑑別を行い、膠芽腫において、有意に f 値および D 値が高い事を報告した。以上から、IVIM 法は脳腫瘍術前における非侵襲的な悪性度や組織型評価に有用である事が示された。

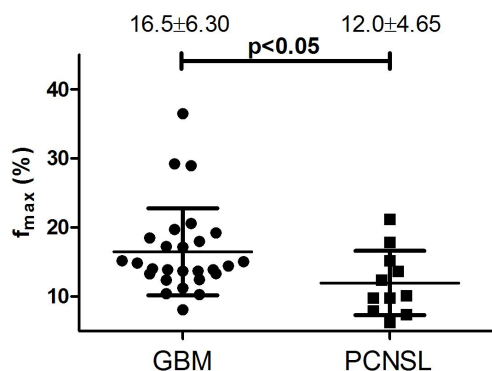


図 1: 膠芽腫と悪性リンパ腫の  $f_{max}$  値。膠芽腫において有意に高値であり、高血流である事が示されている。

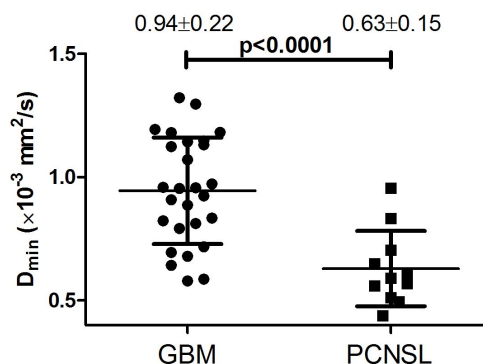


図 2: 膠芽腫と悪性リンパ腫の  $D_{min}$  値。膠芽腫で有意に高く、悪性リンパ腫がより細胞密度が高い事が示されている。

#### 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 5 件)

Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. Diagnostic Utility of Intravoxel Incoherent Motion MR imaging in Differentiating Primary Central Nervous System Lymphoma from Glioblastoma Multiforme. J Magn Reson Imaging. 2016 Nov;44(5):1256-1261

Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, et al. Differentiation of high-grade and low-grade diffuse gliomas by intravoxel incoherent motion MR imaging. Neuro Oncol. 2016 Jan;18(1):132-41

Yamashita K, Hiwatashi A, Togao O, et al. MR imaging Based Analysis of Glioblastoma multiforme: Estimation of IDH1 Mutation Status. AJNR Am J Neuroradiol. 37(1):58-65, 2016

Tahara K, Yamashita K, Hiwatashi A, Osamu Togao, et al. MR imaging findings of a leiomyosarcoma of the thoracic spine: A case report. Clin Neuroradiol. 2016 Jun;26(2):229-33.

Uehara R, Yamashita K, Hiwatashi A,  
Osamu Togao, et al. Intravoxel  
incoherent motion magnetic resonance  
imaging findings in the acute phase  
of MELAS: a case report. Brain Behav.  
2014 Nov;4(6):798-800

〔学会発表〕(計 4 件)

第 75 回日本医学放射線学会総会 2016 年  
4 月 14 日 ~ 17 日 横浜市 Koji  
Yamashita, Akio Hiwatashi, Osamu  
Togao, et al. Diagnostic Utility of  
Intravoxel Incoherent Motion MR  
imaging in Differentiating Primary  
Central Nervous System Lymphoma from  
Glioblastoma Multiforme.

101<sup>st</sup> Scientific Assembly and annual  
Meeting of Radiological Society of  
North America Nov. 29-Dec. 4, 2015  
Chicago, USA Osamu Togao, Akio  
Hiwatashi, Koji Yamashita, et al.  
Perfusion fraction measurements with  
intravoxel incoherent motion MR  
imaging: comparison with  
histopathologic vascular density and  
dynamic susceptibility contrast  
perfusion imaging in meningioma

10<sup>th</sup> Asian Oceanian Congress of  
neuroradiology Nov. 5-7, 2015 Fukuoka  
Koji Yamashita, Akio Hiwatashi, Osamu  
Togao, et al. Feasibility of IVIM MR  
imaging in Differentiating Primary  
Central Nervous System Lymphoma from  
Glioblastoma Multiforme

第 180 回日本医学放射線学会九州地方会  
平成 27 年 2 月 14 日 ~ 15 日 福岡市 胸  
椎原発平滑筋肉腫の一例 田原圭一郎、  
山下 孝二、樋渡 昭雄、梶尾 理、菊  
地 一史、本田 浩、遠藤 誠、小田 義  
直

〔その他〕  
ホームページ等  
九州大学大学院医学研究院臨床放射線科学  
分野  
<http://www.radiol.med.kyushu-u.ac.jp/>

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

山下 孝二 (YAMASHITA, Koji)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：80546565

### (2)研究分担者

樋渡 昭雄 (HIWATASHI, Akio)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：30444855

梶尾 理 (Togao, Osamu)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：10452749

吉浦 敬 (YOSHIURA, Takashi)

鹿児島大学・大学病院・教授

研究者番号：40323747

本田 浩 (HONDA, Hiroshi)

九州大学・大学病院・教授

研究者番号：90145433