

平成 29 年 5 月 25 日現在

機関番号：20101  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2014～2016  
 課題番号：26461831  
 研究課題名(和文) IVIMイメージングによる化学放射線治療効果・予後予測法確立  
  
 研究課題名(英文) Predicting treatment effect and prognosis by using IVIM  
  
 研究代表者  
 畠中 正光 (Hatakenaka, Masamitsu)  
  
 札幌医科大学・医学部・教授  
  
 研究者番号：40253413  
 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)：28例の登録を行ったが画質不良や臨床データ不足のため十分な解析が行えたのは10例であった。再発が認められなかった6例の治療前D値は $0.640 \pm 0.168$  mm<sup>2</sup>/s、再発が認められた4例の治療前D値は $0.921 \pm 0.204$  mm<sup>2</sup>/sであり両者に有意差(p<0.05)を認めた。治療開始後早期(10Gy)時点でのD値の上昇率((D10Gy/Dpre)-1)は、再発無し群では $0.350 \pm 0.533$ に対し、再発群では $-0.04 \pm 0.174$ と値に差はあったが統計学上有意差は認められなかった(p=0.28)。IVIMイメージングから計算されるFおよびD\*はデータのバラツキが大きく解析は行わなかった。

研究成果の概要(英文)：In total, 28 patients with head and neck cancer who were treated with (chemo)radiotherapy were enrolled in the present study. However, 8 patients were excluded due to poor image quality and/or inadequate clinical data. Further, patients with nasopharyngeal cancer were excluded because its D is lower and sensitive to chemoradiotherapy. Finally, 10 patients were statistically analyzed. The pre-treatment D value for 6 patients without recurrence was  $0.640 \pm 0.168$  mm<sup>2</sup>/s and that for 4 ones with recurrence was  $0.921 \pm 0.204$  mm<sup>2</sup>/s and statistically significant difference was observed (p<0.05). The ratio of D value increase at 10Gy was  $0.350 \pm 0.533$  without recurrence and  $0.04 \pm 0.174$  with recurrence but statistical significance was not observed. F(perfusion fraction) and D\* (perfusion) derived from IVIM method show wide variation. Signal intensity at b=25 s/mm<sup>2</sup> was lower than that at b=50 s/mm<sup>2</sup> in some cases. Thus, F and D\* were not analyzed.

研究分野：放射線診断

キーワード：MRI DWI 腫瘍 治療効果 予後

### 1. 研究開始当初の背景

拡散強調画像(DWI)のパラメータとしては見かけの拡散係数(ADC)が一般的である。ADC値を求める場合、0と1000 s/mm<sup>2</sup>の2種類のb-factorでの信号強度(SI)を $SI=SI_0 \exp(-b \cdot ADC)$ の数式に当てはめて計算する方法(mono-exponential curve fitting)が多く用いられ、voxel単位のADC値を表示させたADC mapもよく利用される。簡便なので、この方法を用いて計算した腫瘍のADC値を基に良悪鑑別(1)や予後予測を行う研究が(2)多く行われてきた。しかし、b-factor < 200 s/mm<sup>2</sup>の場合は灌流(perfusion)の影響が強くなるので、我々は灌流の影響の少ないb-factor 300-1000 s/mm<sup>2</sup>のデータをmono-exponential curve fittingしてADCを計算し、予後と強い関連があることを示してきた(3, 4)。最近では灌流を表す部分と拡散を表す部分の和として拡散強調像の信号強度を表現したbi-exponential curve「 $SI=SI_0((1-F)\exp(-b \cdot D)+F\exp(-b \cdot (D+D^*)))$ 」へのfittingから関連するパラメータ(F:信号に占める灌流の割合、D:拡散、D\*:拡散方程式に当てはめた灌流の大きさ)を推定する方法(Intravoxel Incoherent Motion (IVIM))が優れているとの考えが主流になってきている(5)。しかし現在までのところIVIMに基づくbi-exponential curve fittingから計算した拡散関連パラメータを用いて癌の化学放射線治療効果との関連を解析した研究は発表されていない。

### 2. 研究の目的

IVIMイメージングから計算されるD(拡散)等のパラメータが治療効果・予後と関連することを示す。

### 3. 研究の方法

#### 患者登録

札幌医科大学附属病院において、頭頸部癌に対する化学放射線治療の適応と考えられ

る患者を対象とした。研究内容に関して書面を用いて説明し、インフォームドコンセント取得後、研究対象に登録した。

#### MRI 検査

化学放射線治療または化学療法開始前・治療開始後比較的早期(2~4週間程度)にDWIを含むMRIを撮像した。

DWIのb-factorは、0, 25, 50, 100, 300, 600, 1000, 1500 s/mm<sup>2</sup>の8種類の値に設定し信号強度変化をbi-exponential curve fitting

「 $SI=SI_0((1-F)\exp(-b \cdot D)+F\exp(-b \cdot (D+D^*)))$ 」させてF(信号に占める灌流の割合)、D\*(拡散方程式に当てはめた灌流の大きさ)、D(拡散)値を計算した。b-factor < 100 s/mm<sup>2</sup>の領域で信号強度は大きく変化するのでこの間のb-factorを多めに設定した。通常echo time(TE)は最短とすることを原則とした。

#### F・D\*・D値の推定方法について(Fittingがうまくいかない場合への対応)

$SI=SI_0((1-F)\exp(-b \cdot D)+F\exp(-b \cdot (D+D^*)))$ に各b値での計測データ(SI)を入れて未知数を決定するが、適切にfittingできない可能性もある。その場合は、Sumi et alの論文の手法に倣って(5)、b > 200 s/mm<sup>2</sup>での信号強度を $SI=SI_0 \exp(-b \cdot D)$ にfittingしてD値を推定し、このD値を $SI=SI_0((1-F)\exp(-b \cdot D)+F\exp(-b \cdot (D+D^*)))$ に代入して、すべてのb値と信号強度のデータから、他のパラメータを推定する方法を採用した。

#### 画像パラメータ計測

予後との関連が予想される、画像から計算されるパラメータとして以下のものを計測したが、FおよびD\*はデータのバラツキが大きく統計処理には用いなかった。

F・早期 F 変化率  $(1 - F_{\text{治療開始後早期}} / F_{\text{治療前}})$   
 D\*・早期 D\* 変化率  $(1 - D^*_{\text{治療開始後早期}} / D^*_{\text{治療前}})$   
 D・早期 D 変化率  $(D_{\text{治療開始後早期}} / D_{\text{治療前}} - 1)$  (正の値にするため他のパラメータとは逆の配置)

### 経過観察・予後評価

各診療科において経過観察・予後評価を行った。札幌医科大学附属病院には HIS が導入されているので HIS から各登録患者の予後データ（再発の有無）を抽出した。

### 統計解析

画像パラメータのどの因子が予後と関連しているかを同定した。

## 4. 研究成果

全部で 28 例の頭頸部癌患者の研究登録を行った。その内 10 例は上咽頭癌であったが、上咽頭癌は中・下咽頭癌に比べて化学放射線治療に対する感受性が高いこと、D 値が低いことが知られているので、残りの 18 症例に関して解析を行った。その内 8 例は撮像条件が十分でない、画質が十分でなく病変同定が困難、経過観察が十分でないなどの理由で解析から除き、最終的には 10 例の解析を行った。

再発が認められなかった 6 例の治療前 D 値 ( $b=300, 600, 1000, 1500 \text{ s/mm}^2$  から計算) は  $0.640 \pm 0.168 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、再発が認められた 4 例の治療前 D 値は  $0.921 \pm 0.204 \text{ mm}^2/\text{s}$  であり両者に有意差 ( $p < 0.05$ ) を認めた。治療開始後早期 (10Gy) 時点での D 値の上昇率  $((D_{10\text{Gy}} / D_{\text{pre}}) - 1)$  は、再発無し群では  $0.350 \pm 0.533$  に対し、再発群では  $-0.04 \pm 0.174$  と値に差はあったが統計学上有意差は認められなかった ( $p=0.28$ )。

IVIM から計算される F(perfusion fraction) および  $D^*$ (perfusion) はデータのバラツキが非常に大きく、細かく元データを解析してみると  $b=25,50 \text{ s/mm}^2$  では信

号値が逆転している場合も少なくなく、安定したデータの取得が困難であったため解析を行わなかった。以下に症例を示す。

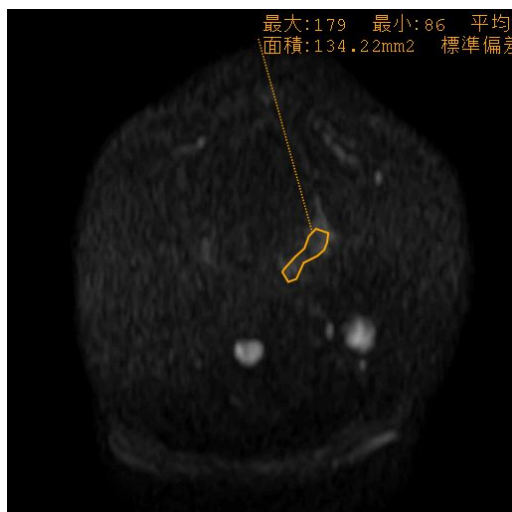
70 台女性 下咽頭癌 T3N0M0 再発無し  
 脂肪抑制 T2WI (治療前)



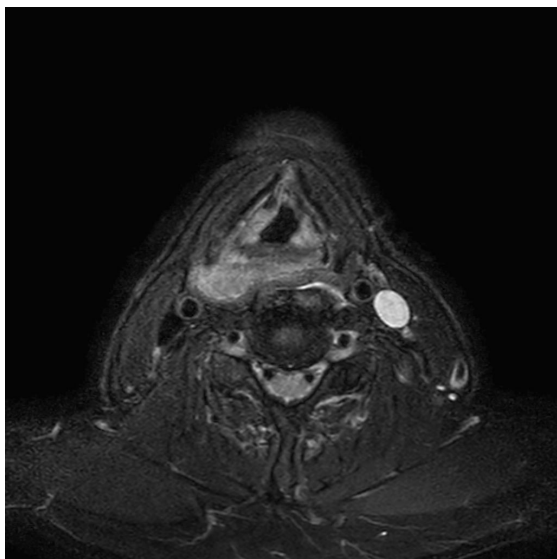
DWI (b=1500) (治療前)



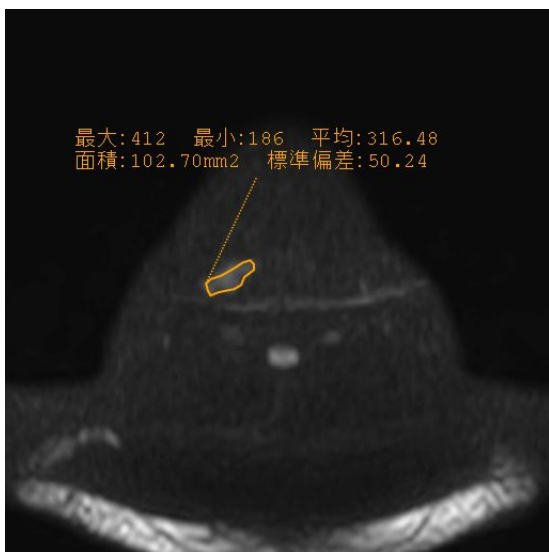
DWI (b=1500) (10Gy 時)



70 台女性 中咽頭癌 T2N2M0 局所再発例  
脂肪抑制 T2WI (治療前)



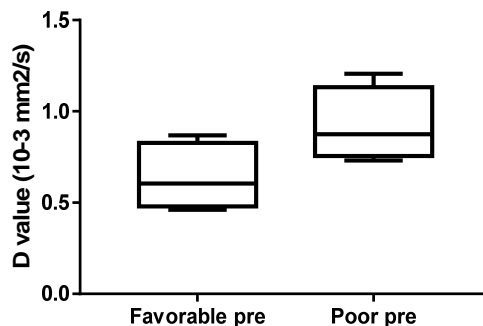
DWI (b=1500) (治療前)



DWI (b=1500) (10Gy 時)

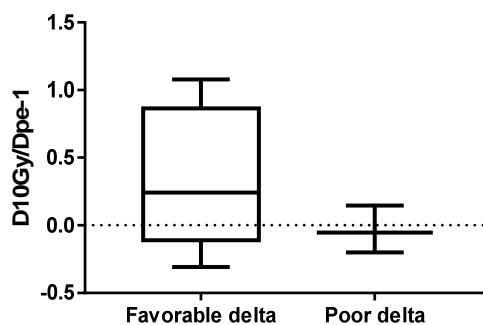


### Pretreatment D value



再発無し群と再発群では治療開始前の D 値に有意差を認めた ( $p < 0.05$ )。

### Δ D value

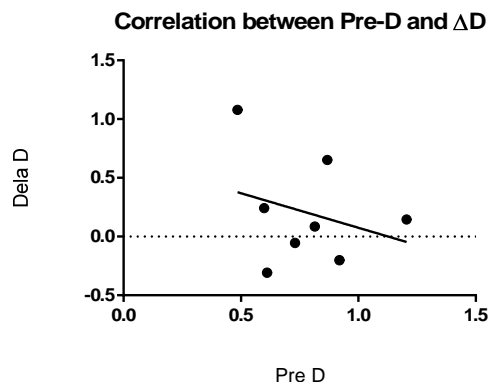


再発無し群と再発群では治療開始前の D 値の変化率に有意差を認めなかった。

一般には治療開始後早期の ADC 上昇率 ( $\Delta$  ADC value) が治療効果や予後と関連するとする報告が多いが今回は異なる結果となった。しかし、今回  $\Delta$  D を計算できた症例数が少なかったことが有意差の出なかった原因ではないかと考えている。また、治療開始前の D 値が非常に高かった症例では治療開始後早期に D 値が 15% 程度増加したが、予後は良くなかったことから今回の結果に示されたように治療前 D 値が予後と大きく関連していると考えられた。

この考えの元、治療前の D 値と  $\Delta$  D をプロットしてみたが非常に弱い負の相関を認める程度でありこの解釈は十分実証はされていない。

下図参照



## 結論

IVIM から計算されるパラメータの内、治療開始前の D 値が低いと予後が良いことが推定された。治療開始後早期の D 値の変化率も予後との関連が示唆されたが今回の研究では有意差は得られなかった。他のパラメータ、 $F \cdot D^*$  はデータのバラツキが大きく臨床応用は難しいと考えられた。

## 参考文献

- Hatakenaka et al. Magn Reson Med Sci. 2008; 7(1): 23-9.
- Yabuuchi, Hatakenaka et al. Radiology. 2011; 261(2): 598-604.
- Hatakenaka et al. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2011; 81(2): 339-45.
- Hatakenaka et al. AJNR Am J Neuroradiol. 2011; 32(10): 1904-10.
- Sumi et al. Radiology 2012; 263(3): 770-777.

## 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 件)

〔学会発表〕(計 件)

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 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 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  
<http://web.sapmed.ac.jp/radiol/index.php>  
 P

## 6. 研究組織

(1)研究代表者  
 畠中正光 (HATAKENAKA, Masamitsu)  
 札幌医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：40253413

(2)研究分担者  
 中田健生 (NAKATA, Kensei)  
 札幌医科大学・医学部・助教  
 研究者番号：50457719

黒瀬誠 (KUROSE, Makoto)  
 札幌医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：60404696

山直也 (YAMA, Naoya)  
 札幌医科大学・医学部・講師  
 研究者番号：20404709

中村和正 (NAKAMURA, Katsumasa)  
 浜松医科大学・医学部・教授  
 研究者番号：20284507

吉浦敬 (YOSHIURA, Takashi)  
 鹿児島大学・医師学域医学系・教授  
 研究者番号：40322747