

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 5 年 4 月 13 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2022

課題番号：18K09770

研究課題名(和文) 統計学modelを用いた拡散情報と薬物動態解析の総合評価 頭頸部への応用

研究課題名(英文) Comprehensive evaluation of diffusion information using statistical model and pharmacokinetic analysis Application to the head and neck

研究代表者

筑井 徹 (Toru, Chikui)

九州大学・歯学研究院・准教授

研究者番号：10295090

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,100,000円

研究成果の概要(和文)：顎顔面部の拡散強調画像の解析において、monoexponentialモデル、IVIMモデル、ガンマ分布モデルを用いて、顎顔面部の病変の特徴を明らかにする事が可能であった。ガンマ分布から得られたパラメータは、病理を反映すると考えられた。またIVIMのパラメータとも相関がよく、相補的な関係にある事がわかった。

ダイナミック撮像をもとにした薬物動態解析と拡散強調像のモデル解析より、細胞、間質の割合が生体内の拡散に相関していた。血流情報に関するパラメータには相関は認められるが、相関係数はあまり高くなかった。この事より、二つの撮像法の各々の結果を診断基準として考えておく必要があると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

拡散強調画像は、広く使われているが、高いb値を設定しにくい顎顔面部では複雑なモデルは使用できない。そのような制限の中で利用できるガンマ分布モデルの診断学的な有用性を示した事は、重要な意義があったと考える。さらにダイナミック撮像の薬物動態モデル解析と拡散強調像のモデル解析との結果を比較した研究は、顎顔面部では皆無であったために、有意義な結果を得たものと考えている。

研究成果の概要(英文)： In the analysis of diffusion-weighted images of the maxillofacial area, it was possible to clarify the characteristics of lesions in the maxillofacial area using the monoexponential model, IVIM model, and gamma distribution model. Parameters derived from the gamma distribution were considered to reflect pathology. In addition, it was found that there is a good correlation with the parameters of IVIM, and that there is a complementary relationship.

From pharmacokinetic analysis based on dynamic imaging and model analysis of diffusion-weighted images, the ratio of cells and stroma correlated with diffusion in vivo. Correlation was found in parameters related to blood flow information, but the correlation coefficient was not very high. From this, it was considered necessary to consider the results of each of the two imaging methods as diagnostic criteria.

研究分野：歯科放射線

キーワード：MRI 拡散強調画像 ダイナミック撮像 薬物動態モデル

## 1. 研究開始当初の背景

MRIの拡散強調像は種々のモデル解析が可能で、診断学的な有用性も多く報告されている。しかし、顎顔面部では、高いb値を設定しにくい事により、多複雑なモデル解析が使用できるわけではない。自由拡散を想定した monoexponential モデル、灌流と拡散を分けて考慮する IVIM モデルくらいが使用されるのが一般的であった。そのほか、統計学モデルの一種であるガンマ分布モデルが提唱され、腎臓や乳房などで応用されるようになり、顎顔面部でも応用できるのではないかと期待が持たれる状況であった。さらに拡散強調像の撮像法は、エコープラナー法を用いる事が一般的であるが、顎顔面部では顕著な歪みが大きな問題である。歪み補償の方法として、複数の手法が提唱され、高速スピンエコー法を用いた拡散強調像の撮像も普及してきていた。そのため、歪みの少ない拡散強調像での複数モデルでの検討も可能となりつつあった。

一方、造影剤を注入しながら撮像するダイナミック撮像 (dynamic contrast enhanced MRI, DCE-MRI) の有効性も広く知られている。圧縮センシングなどの新しい高速化手法により、DCE-MRI のさらなる高速化が可能となった。DCE-MRI の信号強度を造影剤濃度に変換し、薬物動体モデル解析を行うことにより生理的なパラメータを算出する事も可能である。特に TK モデルはよく知られているモデルであり、Ktrans (造影剤の血漿から血管外細胞外腔の移行定数)、ve (血管外細胞外腔の割合)、vp (血漿の割合) などのパラメータが算出可能である。

MRIの拡散情報から得られるパラメータと DCE-MRI から得られる情報は、その定義や概念からお互いに関連するパラメータがあると考えられたが、その検討は非常に乏しかった。特に画像歪みのひどい顎顔面部では、両者の関心領域を合わせる事が困難である事もあり、殆ど皆無であった。そのため、歪みのない拡散強調像を用いたモデル解析と DCE-MRI の薬物動体解析の2手法から得られるパラメータの関連を評価することを目標として本研究を始めた。

## 2. 研究の目的

第一に歪みのない拡散強調像を用いたモデル解析を行い、顎顔面領域の病変の特徴を把握する事である。一般的に普及していた monoexponential モデル、IVIM モデルの他に、ガンマ分布モデルも新たに検討に加えた。

第二に散強調像を用いたモデル解析と DCE-MRI の薬物動体解析の2手法から得られるパラメータの関連を評価する事である。

## 3. 研究の方法

第一にガンマ分布モデルの解析プログラムの開発を行い、その臨床的な有用性の検討を行なった。これらは92症例の既存のデータ (エコープラナー法の拡散強調像) を使用し、有用性を確認した。

第二に蓄積したデータ (高速スピンエコー法を用いた拡散強調像) に対して、3つのモデルでの解析を行い、各々のモデルから得られたパラメータの相関や、各パラメータの有用性を検討した。

最後に、高速スピンエコー法を用いた拡散強調像を用いたモデル解析と DCE-MRI を用いた薬物動体解析の2手法から得られるパラメータの関連、臨床的な有用性の検討を行なった。

## 4. 研究成果

### (1) エコープラナー拡散強調像に対して拡散強調像3つのモデルの応用

#### 目的

monoexponential (ME)モデル、intravoxel incoherent motion (IVIM)モデル、及びガンマ分布モデル (GD) モデルを代表的な口腔顔面腫瘍に応用し、パラメータの相関を検討し、各々の腫瘍での特徴の把握。

#### 対象及び方法

1.5T MRI 検査 (拡散強調像を含む) を受けた92名の口腔腫瘍患者。拡散強調像はエコープラナー (EPI) 法を用い、b値は、0.500,1000,1500mm<sup>2</sup>/s。MEモデルでは、見かけの拡散係数 (ADC)、IVIMモデルでは、真の拡散係数 (D) と灌流率 (f)、ガンマ分布モデルでは、形状パラメーター (κ)、スケールパラメーター (θ)、細胞内拡散成分の割合 (f<sub>1</sub>)、細胞外拡散成分の割合 (f<sub>2</sub>)、および灌流の割合 (f<sub>3</sub>) を算出した。

#### 結果

- f<sub>1</sub> は、ADC (ρ = -0.993) および D (ρ = -0.926) と強い負の相関があり、細胞成分が、拡散の障害になっている事を反映していると解釈できた。さらに灌流に関連する f と f<sub>3</sub> の間に強い正の相関 (ρ = 0.709) を認めた。
- 病変毎の比較では、細胞内拡散成分の割合 f<sub>1</sub> に関しては、悪性リンパ腫が最も高く、扁平上皮癌 (SCC)、悪性唾液腺腫瘍、多形性腺腫 (Pleo)、血管腫の順に低くなった (ML: 0.69, SCC: 0.43, 悪性唾液腺腫瘍: 0.33, 多形性腺腫: 0.18, 血管系腫瘍: 0.13)。細胞外拡散成分の割合 (f<sub>2</sub>) に関しては、悪性リンパ腫が最も低く (0.25)、多形性腺腫で最も多く (0.60) と特徴的な値となった。また血管系腫瘍に関しては、IVIMの灌流率 (f)、ガンマ分布モデルの灌流の割合 (f<sub>3</sub>) とも最も大きな値となった。

#### 考察

ガンマ分布から得られたパラメータは、病理をおおまかに反映すると考えられた。またIVIMのパラメータとも相関がよく、お互いに相補的な関係にある事がわかった。ただし、EPI法を使用した拡散強調像では、20%以上の症例で severe なアーチファクトを認め、解析が不能であった。そのため、アーチファクトが少なく、歪み・位置ずれの少ない拡散強調像での再検討が必要と判断し、次の研究に取り掛かった。

## (2) 高速スピンエコー法拡散強調像に対して拡散強調像3つのモデルの応用

前の実験では、エコープラナー法の拡散強調像に対して3つのモデル解析を行なった。しかし、磁化率アーチファクトにより解析不能なケースも多かった。さらに、本研究の目的である拡散情報とダイナミックMRI情報の関連を評価するためには、歪み・位置ずれのない高速スピンエコー法拡散強調像を用いての検討が必要と判断された。そのため、高速スピンエコー法拡散強調像を用いて同様の解析を行なった。

### 目的

3つのモデルを代表的な口腔顔面腫瘍に応用し、パラメータの相関を検討し、さらに各々の腫瘍での特徴を把握する事。

### 対象及び方法

3.0 MRI 検査(拡散強調像を含む)を受けた92名の口腔腫瘍患者。拡散強調像は高速スピンエコー法を用い、b値は、0,75,150,300,500,1000mm<sup>2</sup>/sである。

### 結果

- $f_1$  は、D および ADC と強い負の相関を認め( $\rho = -0.901, -0.937$ )、EPI 拡散強調像を用いた前研究とほぼ同様の結果であった。灌流に関連する  $f$  と  $f_3$  の間に正の相関( $\rho = 0.661$ )を認め、これもほぼ前研究と同様の結果であった。
- 悪性腫瘍に関しては、良性病変よりも有意に高い  $f_1$  と低い D および ADC を示した。
- 細胞内拡散成分の割合  $f_1$  に関しては、悪性リンパ腫が最も高く、多形性腺腫、血管腫は低い値であった (ML: 0.60, SCC: 0.37, 多形性腺腫: 0.17, 血管腫 0.18)。細胞外拡散成分の割合 ( $f_2$ ) に関しては、悪性リンパ腫が最も低く (0.26)、多形性腺腫で最も多く (0.54) と特徴的な値となった。血管系腫瘍に関しては、IVIM の灌流率 ( $f$ )、ガンマ分布モデルの灌流の割合 ( $f_3$ ) とともに最も大きな値となった。これらの傾向は、EPI 拡散強調像を使用した前研究とほぼ同様の結果となった。

### 考察

本研究でも、ガンマ分布から得られたパラメータは、病理をおおまかに反映すると考えられた。またIVIMのパラメータとも相関がよく、お互いに相補的な関係にある事がわかった。高速スピンエコー法を使用したことで、severe なアーチファクトを認め、解析が不能であった症例は、6%にとどまった。一方、 $f_1$  に関しては、高速スピンエコー法を用いた本実験の値が、EPI法を用いた前実験の値より小さい傾向にあり、 $f_3$  に関しては、逆に高速スピンエコー法を用いた本実験の値が、EPI法を用いた前実験の値より大きくなる傾向があった。従来からADCの値が、b値の設定により変動する事、b値が同じであっても、装置により拡散時間が異なれば変動する事は知られている。それらの事実を反映した結果と考えられた。すなわち、 $D < 1.0 \times 10^{-3}$  を細胞内拡散成分 ( $f_1$ )、 $1.0 \times 10^{-3} < D < 3.0 \times 10^{-3}$  を細胞外拡散成分 ( $f_2$ )、 $3.0 \times 10^{-3} < D$  を灌流成分 ( $f_3$ ) と仮定するガンマ分布モデルの限界ともいえる。これらの結果より、ガンマ分布モデルは、病理をおおまかに反映し、理解するには有用なモデルではあるが、細胞内拡散、細胞外拡散、灌流をある閾値で、区分しているために、あくまでも目安であり、絶対的な値ではない事に注意が必要であると考えられた。

## (3) Dynamic contrast enhanced MRI (DCE-MRI)情報と拡散情報の関連について検討

### 目的

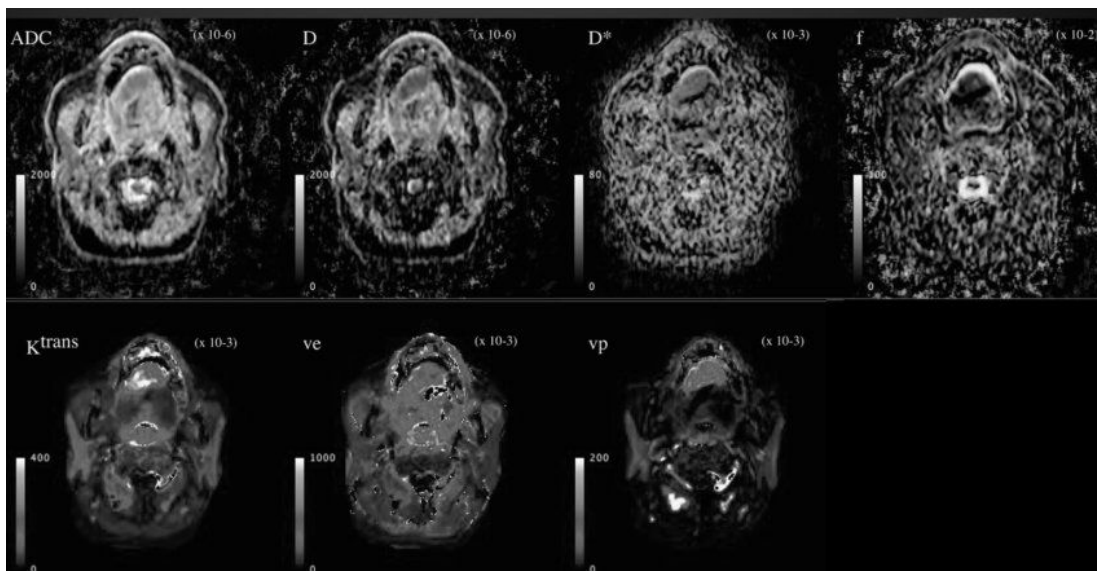
DCE-MRI に薬物動体モデルを行う事により得られたパラメータと拡散強調像から得られたパラメータの関連を比較検討する事。

### 対象及び方法

DCE-MRI と TSE-DWI の両方を撮像し、良好な画像を得られた52症例を対象とした。DCE-MRI は、圧縮センシングを用いて高速化を行なった。代表的な撮像条件は TR=6.1 msec; TE=2.3 msec; flip angle=15°; field of view= 220 mm; slice thickness=6 mm; slice number=11; reduction factor of CS-Sense=4.5; acquisition voxel (mm)=1.72×1.84×6.0 である。撮像開始後30秒で造影剤注入を行なった。DCE-MRI に先立って、flip angleのみ5°としたリファレンス画像を作成し、造影剤注入前のDCE-MRIの画像 (flip angle 15°) から造影前の T1 マップを作成し、その後信号強度変化より造影剤濃度を算出し、薬物動体解析を行なった。

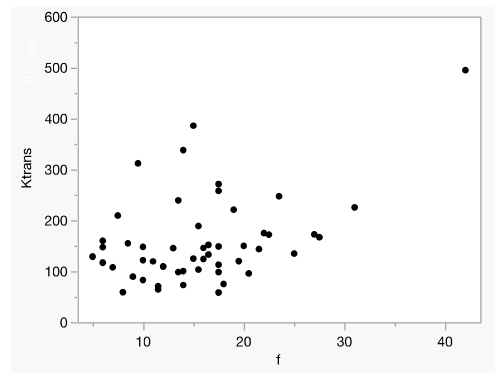
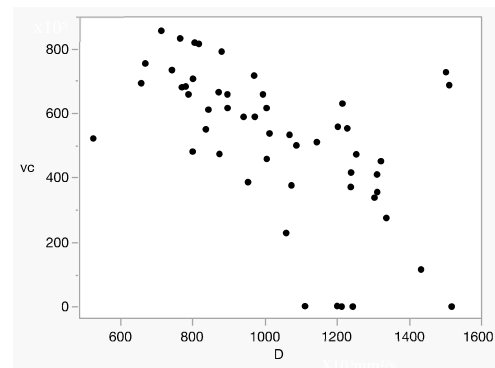
(上段：拡散情報から求めたパラメータ、下段：DCE-MRI の薬物動体モデルから得られたパラメータ)

## 結果



薬物動体モデルを行う事により得られたパラメータと拡散強調像から得られたパラメータともに病変の良悪性の区分に有用であった。二つの解析におけるパラメータの関連について以下、記述する。

- 薬物動体解析の結果得られた細胞の割合 ( $vc$ ) は、ADC や  $D$  に負の相関を示した (ADC:  $\rho = -0.662$ ,  $p < 0.0001$ ,  $D$ :  $\rho = -0.653$ ,  $p < 0.0001$ )。一方、血管外細胞外腔の割合 ( $ve$ ) は、ADC や  $D$  に正の相関を示した (ADC:  $\rho = 0.671$ ,  $p < 0.0001$ ,  $D$ :  $\rho = 0.672$ ,  $p < 0.0001$ )。細胞、間質の割合が生体内の拡散に関連している事が明確にわかる結果であった。
- $K_{trans}$  (造影剤の血漿から血管外細胞外腔の移行定数)は、IVIM の灌流率 ( $f$ )とは、正の相関を認めた ( $\rho = 0.326$ ,  $p = 0.0173$ )。その一方で、 $vp$  (血漿の割合) は、 $f$  との間に有意な相関は認めなかった ( $p = 0.014$ )。  $K_{trans}$  は、 $D^*f$  とともに正の相関を認めた ( $\rho = 0.365$ ,  $p = 0.0072$ )。



## 考察

薬物動体解析から、細胞、間質の割合が生体内の拡散に関連している事が明確にわかる結果であった。一方、それぞれの血流情報に関するパラメータには相関は認められるものの、相関係数はあまり高い値とはならなかった。

$K_{trans}$  は、血流量と共に血管透過性を反映するパラメータである。一方、血管透過性を考慮しなければ、 $f$  は血流量を反映し、 $D^*f$  は血流量を反映すると言われている。このような意味合いの違いが、低い相関係数になったと考えられる。この事より、特に血流情報に関しては、完全に置き換える事ができるものではなく、二つの撮像法の各々の結果を診断基準として考えておく必要があると考えられた。

5. 主な発表論文等

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

1. 著者名 Wannakamon Panyarak , Toru Chikui , Kenji Tokumori , Yasuo Yamashita, Takeshi Kamitani, Osamu Togao , Shintaro Kawano, Kazunori Yoshiura	4. 巻 51(1)
2. 論文標題 A comparison among gamma distribution, intravoxel incoherent motion, and mono-exponential models with turbo spin-echo diffusion-weighted MR imaging in the differential diagnosis of orofacial lesions	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Dentomaxillofac Radiol	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/dmfr.20200609	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 該当する

1. 著者名 Chikui, T., Tokumori, K., Panyarak, W., Togao, O., Yamashita, Y., Kawano, S., Kamitani, T., Yoshiura, K.	4. 巻 50(2)
2. 論文標題 The application of a gamma distribution model to diffusion-weighted images of the orofacial region	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Dentomaxillofacial Radiology	6. 最初と最後の頁 20200252
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1259/dmfr.20200252	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 該当する

1. 著者名 Panyarak W.、Chikui T.、Tokumori K.、Yamashita Y.、Kamitani T.、Togao O.、Yoshiura K.	4. 巻 in press
2. 論文標題 Utility of a diffusion kurtosis model in the differential diagnosis of orofacial tumours	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Clinical Radiology	6. 最初と最後の頁 in press
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.crad.2020.01.008	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 該当する

〔学会発表〕 計8件（うち招待講演 1件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Toru Chikui, Masahiro Ohga, Yukiko Kami, Kazutoshi Okamura, Osamu Togao, Kazunori Yoshiura.
2. 発表標題 Correlation between diffusion-derived parameters and pharmacokinetic parameters based on dynamic contrast enhanced MR imaging
3. 学会等名 第62回学術大会・第18回定例総会 第13回アジア口腔顎顔面放射線学会（国際学会）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 筑井 徹
2. 発表標題 顎顔面部MRI 画像の定量化 -組織パラメータから病変を考察する-
3. 学会等名 全国歯科大学・歯学部附属病院診療放射線技師連絡協議会2022年度歯科放射線技術研修会（招待講演）
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Panyarak Wannakamon, Chikui Toru, Tokumori Kenji, Yamashita Yasuo, Yoshiura Kazunori
2. 発表標題 A comparison among gamma distribution, intravoxel incoherent motion, and mono-exponential models of orofacial tumours: a preliminary stu
3. 学会等名 ECR2020 (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Wannakamon Panyarak, 筑井徹, 徳森謙二, 山下泰生, 吉浦一紀
2. 発表標題 Comparision among mono-exponential, IVIM, and gamma distribution models of orafacial tumors: A preliminary study
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筑井徹, Wannakamon Panyarak, 山下泰生, 川野真太郎, 吉浦一紀
2. 発表標題 顔面部拡散強調画像における簡易IVIMの有用性の検討
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筑井徹, 徳森謙二, Wannakamon Panyarak, 山下泰生, 吉浦一紀
2. 発表標題 顔面部拡散強調画像におけるGamma distribution modelの有用性の検討
3. 学会等名 日本歯科放射線学会第60回学会学術大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 筑井徹, 徳森謙二, Wannakamon Panyarak, 山下泰生, 神谷武志, 梅尾理, 吉浦一紀
2. 発表標題 顎顔面部腫瘍の拡散強調画像に対するガンマ分布モデル法および簡易IVIM法の応用
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Wannakamon Panyarak, Toru Chikui, Kenji Tokumori, Yasuo Yamashita, Kazunori Yoshiura
2. 発表標題 Utility of diffusion kurtosis model in differential diagnosis of orofacial tumors
3. 学会等名 第47回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2019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	川野 真太郎  (Kawano Shintaro)  (00398067)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	

6. 研究組織（つづき）

	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	吉浦 一紀  (Yoshiura Kazunori)  (20210643)	九州大学・歯学研究院・教授    (17102)	
研究分担者	北本 江梨奈  (Kitamoto Erina)  (40760476)	九州大学・歯学研究院・助教    (17102)	
研究分担者	山下 泰生  (Yamashita Yasuo)  (70380516)	九州大学・大学病院・診療放射線技師    (17102)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関