

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 5 月 20 日現在

機関番号：10101

研究種目：研究活動スタート支援

研究期間：2011～2012

課題番号：23890007

研究課題名（和文）MRI を用いた頭頸部腫瘍における定量的血管支配・活動性マップの開発

研究課題名（英文）Development of quantitative viability and vascular territory mapping for head and neck cancer by using magnetic resonance imaging technique

研究代表者

藤間 憲幸（FUJIMA NORIYUKI）

北海道大学・北海道大学病院・助教

研究者番号：80431360

研究成果の概要（和文）：

動注化学放射線併用療法が予定された頭頸部腫瘍患者を対象として、MRI の Arterial spin labeling (ASL) 法をベースとした定量的血管支配、活動性マップを開発した。マップの精度検証として、血管支配域は選択的動注 CT や選択的血管造影所見と対比を行い、活動性に関しては、定量的に算出した腫瘍血流を疑似的に活動性の指標とし、FDG-PET や、血管造影での腫瘍濃染の程度、経過観察の情報から検証を行い、いずれも開発されたマップの良好な精度が確認された。

研究成果の概要（英文）：

Quantitative assessment of head and neck tumor vascularity and determination of its vascular territory of each feeding artery can be accomplished by using arterial spin labeling technique. This technique was validated by FDG-PET, digital subtraction angiography, angio-CT. This technique will be useful tool for non-invasive assessment in patients with head and neck cancer who received chemoradiotherapy such as super-selective arterial infusion of cisplatin with concomitant radiotherapy.

交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2011 年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2012 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
年度			
総計	1,800,000	540,000	2,340,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：磁気共鳴画像、頭頸部腫瘍、腫瘍血流

1. 研究開始当初の背景

近年、頭頸部腫瘍に対し超選択的動注化学療法と放射線治療の併用による動注放射線併用療法の有用性が報告されている。

ただし、この治療法は治療期間として1～2ヶ月を要し、その治療期間中に、腫瘍は形態やサイズ、活動性、さらには栄養血管においてもダイナミックな変化が生じる。動注化

学療法では腫瘍の栄養血管に選択的にカテーテルを挿入して抗癌剤を投与するが、薬剤を注入する血管の選択やそれぞれの血管に最適な量の薬剤を投与することが根治率の向上や副作用低減に重要であり、治療時の腫瘍の局在と活動性の程度、および、腫瘍の血管支配の情報を得ることは、治療戦略の決定において非常に重要である。

2. 研究の目的

本研究では、MRI を用いて、頭頸部腫瘍における以下の項目；

(1)「腫瘍の局在と活動性の強さ」

(2)「腫瘍血管の支配領域分布」

さらに、この二つの情報を融合して画像化した、「頭頸部腫瘍の定量的血管支配・活動性マップ」を開発することを目的とした。

3. 研究の方法

(1) 健常ボランティアを用いた検討

初年度には、MRI の ASL 法を健常人ボランティアに対して撮像を行った。組織血流値に関して、撮像データを用いて、過去に報告された脳や筋組織などの血流の推定値を参照し、マップの基礎となる撮像法のパラメータ設定、撮像条件を最適化し、マップの基礎を開発した。また、血管支配域に関しては、左右の動脈が分離可能かどうか、内頸動脈と外頸動脈系が分離が可能かどうかといった既存の解剖学的構造をもとに血流支配域の分離の精度の検証を行った。画像解析には、MATLAB(MATrix LABoratory)とPMA(Perfusion Mismatch Analyzer)を使用した。健常ボランティアで組織血流値、血管支配域のおおまかな精度検証とマップ作成の基礎を構築した後、頭頸部腫瘍患者へと撮像対象を移行した。

(2) 頭頸部腫瘍を用いた検討

動注化学療法が対象となった頭頸部腫瘍患者の治療前、治療中、治療後に ASL の撮像し、健常ボランティアの検証にて開発されたマップの作成を行い、さらに頭頸部腫瘍に準じたモデル解析を行い、頭頸部腫瘍へのマップとしての精度をより高めた。最終的にはマップの腫瘍血流値を疑似的な腫瘍の活動性とし、それに血管支配域の情報を合わせて情報を統括した定量的血管支配・活動性マップへ開発に発展させた。完成したマップの精度検証として、治療前および治療後の腫瘍の活動性評価のため、FDG-PET により算出された SUV 値と比較を行った。さらに、治療前、治療中の評価として、血管造影における腫瘍濃染の程度との比較も行った。血管支配領域に

関しては、選択的な造影による動注 CT の栄養血管ごとの増強域と比較を行った。これらの比較による相関の程度からマップの精度検証を行い、不十分と思われる領域に関しては、解析法をさらに改善し、最適化を行った。

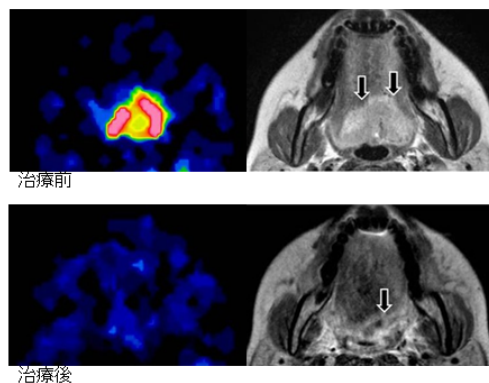
4. 研究成果

(1) 健常ボランティアにおける成果

まず健常人データを用いて ASL から得られた画像の信号情報をもとに解析することによって、定量的な血流マップを作成することが可能であった。脳血流や筋肉血流、鼻粘膜など既存の構造の血流の大小の程度を分離する程度の精度内容で作成することが可能であった。また、左右の血管支配域の分離や脳とそれ以外の頸部軟部組織といった既存の構造に対する血管支配域の分離が可能であった。これらの精度情報から健常人のボランティアの画像よりマップ作成の基礎的手法を確立し、頭頸部腫瘍患者へと撮像を移行した。

(2) 頭頸部腫瘍患者における成果

頭頸部腫瘍患者の MRI の撮像は治療前、治療中(各動注療法直前、計3回)、治療後にそれぞれに施行され、治療前の血管支配域は選択的動注 CT や選択的血管造影所見と対比がなされ精度が検証されたが、左右外頸動脈系ではほぼ完全に分離可能であった。また、同側の内頸動脈系と外頸動脈系に関しても一部の例外(血管の高度蛇行例)を除いて分離は可能であった。ただし、背景のノイズ信号との分離が現時点で不十分であり、より精度の高い血管分離法や信号強度の高い画像取得の検証、背景のノイズの抑制法などの対策が重要と考えられた。活動性マップにおいては、ASL 法にて算出された腫瘍血流量から頭頸部腫瘍の組織モデルを当てはめることによって、腫瘍血流量の定量が可能であり、これによる疑似的な腫瘍の活動性マップを作成することが可能であった(下図)。



(図；左が腫瘍の活動性マップ、右が T2 強調

像。治療前には強い腫瘍血流による高い活動性が確認されたが、治療後にはそれが消失している)

同時期に撮像された FDG-PET の SUV 値や、血管造影での腫瘍濃染の程度、経過観察による再発の有無の情報から活動性マップの検証を行ったが、血管造影の腫瘍濃染との比較では、治療前、治療途中との比較がなされ、非常に良好な相関が得られた。FDG-PET の SUV 値との比較では、治療途中における活動性の残存の程度、治療後における活動性残存の有無に関しては、マップと SUV 値の数値やその変動に相関性があり、評価可能と考えられた。治療前に関しては、FDG-PET による SUV 値と有意な相関がみられず、この原因としては、おそらくは嫌気性代謝の影響が考えられ、定量的な腫瘍血流量のみでは活動性の強弱を判断するのは困難であった。

なお、頭頸部腫瘍に対する完全に非侵襲的な血管支配・活動性マップの作成はこれまでに報告がなく、本研究が初めてである。これまでは、腫瘍血流の計測に関しては造影剤を用いた MRI または CT 検査により施行されていた。また、血管支配域に関しては、血管造影検査や動注 CT による検証でしか達成されていなかった。これらの検査はいずれも造影剤の投与が必要であるのに加え、特に血管造影などはカテーテル挿入が必要であり、襲侵的である。さらに CT 検査や血管造影では放射線被曝もある。これらの要因から、造影剤を用いた CT や MRI や血管造影検査などを用いて頭頸部腫瘍の治療中に頻回の繰り返し検査を行うことは難しいというのが現状の問題点であった。その上、頭頸部腫瘍の化学療法にはシスプラチンが使われることが多いが、これには強い腎毒性があるため、治療中の造影剤の投与は懸念されることが多いという状況もあった。それに対して、本研究で用いた ASL 法は完全に非侵襲的であり、頭頸部腫瘍の治療中であっても腫瘍の血流情報をその都度、必要に応じて取得可能である。この手法の確立に伴って、頭頸部腫瘍の機能的評価が簡易に施行可能となり、治療方法の改善などの治療中の施行のみならず、治療後の経過観察などさまざまな場面で活躍することが予想される。

今後の展望として、近年報告されている「疑似的連続血管ラベル」といった血流信号をより多く取得することによる ASL の新技術を取り入れることによる腫瘍血流値の精度上昇、さらには血管支配域マップに関しては近年報告されている手法である ASL 撮像時の血管標識中に傾斜磁場挿入を行うことに

より高い血管選択性を可能とする撮像法を導入、改変していくことにより、精度の高いマップ作成を進めていくことが必要である。治療前の活動性に関しては、腫瘍血流のみでは、腫瘍の活動性を正確に評価することが難しいことが本研究で判明したため、他の撮像法(拡散強調像等)と組み合わせて、腫瘍血流以外のパラメータも取り入れ、より精度の高い腫瘍の活動性マップを作成していく必要があると考えられた。

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 0 件)

[学会発表] (計 6 件)

① Fujima N, : Usefulness of Pseudo Continuous Arterial Spin Labeling for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma, ISMRM 21st Annual Meeting, 2013. 4. 20-4. 26, Salt Palace Convention Center (USA)

② Fujima N, : Tumor Blood Flow Measurement by Pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling (pCASL) in Head and Neck Cancer; Comparison to Dynamic Contrast Enhanced MRI, ECR (European Congress of Radiology) 2013, 2013. 3. 7-3. 11, Vienna International Centre (Austria)

③ 藤間憲幸: pCASL および IVIM-DWI を利用した頭頸部腫瘍の早期治療効果判定と予後予測因子の検討、第 40 回 日本磁気共鳴医学会大会、2012. 9. 6-9. 8、国立京都国際会館(京都府)

④ Fujima N, : Arterial spin-labeling to determine tumor viability in head and neck cancer before and after treatment; RSNA 97th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2011. 11. 27-12. 2, McCormick Place (USA)

⑤ 藤間憲幸: 頭頸部腫瘍に対する Arterial spin labeling の有用性の検討、第 39 回 日本磁気共鳴医学会大会、2011. 9. 29-10. 1、リーガロイヤルホテル小倉(福岡県)

⑥ 藤間憲幸: 頭頸部腫瘍への Arterial spin labeling の有用性の検討、第 124 回日本医学放射線学会北日本地方会、2011. 6. 17、アイ

一ナいわて県民情報交流センター（岩手県）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

藤間 憲幸 (FUJIMA NORIYUKI)
北海道大学・北海道大学病院・助教
80431360

(2) 研究分担者

なし

(3) 連携研究者

なし