

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102
 研究種目：基盤研究(C)
 研究期間：2012～2014
 課題番号：24592834
 研究課題名(和文)MRIによる頭頸部病変の permeability 及び perfusion の総合評価

 研究課題名(英文)The evaluation of head and neck lesions using permeability and perfusion MRI

 研究代表者
 筑井 徹(Chikui, Toru)

 九州大学・歯学研究科(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) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：dynamic撮影にコンパートメントモデル解析を行った。動脈入力関数は、位相画像を利用して算出し、平均化し用いた。臨床応用の結果、良性の多形腺腫は、造影剤の移行定数(Ktrans)が悪性腫瘍に比較し低い事、細胞外血管外腔の割合(ve)は、病変に特徴的で、多形腺腫がもっとも高く、悪性リンパ腫が最小であった。口腔扁平上皮癌症例では、N stageが進むとKtransが減少し、原発巣の低酸素状態と関連していると考えられた。スピンラベリング法では、小脳と比較して相対的血流量(rBF)を算出した。rBFとKtrans、vpとは強い相関を示したが、スピンラベリング法では描出できない病変も多かった。

研究成果の概要(英文)：We performed compartment model analysis on the basis of the DCE-MRI. The arterial input function was estimated using phase images. We obtained the influx forward volume transfer constant (Ktrans), the fractional volume of extravascular extracellular space (ve) and the fractional volume of plasma (vp). The pleomorphic adenoma had lower Ktrans than malignant tumors. The ve was characteristic parameters among the tumors. Pleomorphic adenoma has a characteristic large ve value, while malignant lymphoma has characteristically small ve. In the oral squamous cell carcinoma, a decrease in the Ktrans at the primary site was found in advanced N stage cases, which might indicate that the hypoxic status cause a high possibility of the metastasis.

For the evaluation of arterial spin labeling, we estimated the relative blood flow (rBF). There was significant correlation between rBF and Ktrans and between rBF and Ktrans. However, some lesions could not identified on rBF map.

研究分野：歯科放射線

キーワード：dynamic撮像 コンパートメントモデル 細胞外血管外腔 Ktrans スピンラベリング

1. 研究開始当初の背景

MRI の dynamic 撮影(DCE-MRI 法)を行い、その造影パターンを視覚的に判断し、良悪性の鑑別に用いることは、広く日常診療で行われている。しかし、主観的な評価では、読影医間のばらつきが有る事、信号強度自体が、撮像方法に依存するなどの欠点がある。そのため、信号強度自体の評価ではなく、組織中の造影剤濃度を算出し、薬物動態解析を行う研究(コンパートメントモデル解析)では、病変への造影剤の移行定数(K^{trans}), 血管外細胞外腔(EES)の割合(ve), 血管の割合(vp)などの組織固有のパラメータを算出する。Tofts and Kermode model (TK model) が一般的に用いられるコンパートメントモデル解析であるが、本解析には、血漿中の造影濃度(動脈入力関数 AIF)が必要であるが、頭頸部では、頸動脈の流速が速く、血管がスライス面に平行には知る事もあり、AIF の算出も困難であり、permeability study の報告もほとんどない状態であった。

一方で、動脈スピラベリング(ASL)法は、支配血管の上流で、電気的に血液をラベリングした状態と、ラベリングなしの状態を比較することにより、対象臓器の血流量を求めるといった手法である。この手法は、3T MRI による信号雑音比の改善・ T_1 時間の延長などのメリットより神経領域を主体に徐々に広がりを見せている。技術的な進歩により、p-CASL など、比吸収率(SAR) を比較的 low に抑え、高い信号雑音比を得る方法も開発途中であるが、頭頸部での応用は皆無であった。

2. 研究の目的

- (1) 第一に頭頸部のコンパートメントモデル解析を顎顔面部に応用する事である。そのため、頭頸部の平均的 AIF の算出を行った。
- (2) 次に得られた平均的 AIF を用いて頭頸部腫瘍性病変に TK model 解析を行い、鑑別診断に関する有効性を検討した。
- (3) 新しい pCASL 法の有用性を顎顔面部にも応用した。

3. 研究の方法

- (1)- 動脈入力関数の算出(ファントム実験)
総頸動脈を模した内径 10 mm (断面 0.785 cm^2) のポアロンチューブを寒天で固定したファントムを作成した。水 60 を定常流ポンプ(model: PR-PLB、古江サイエンス)を用いて循環させた。ファントム部分を MRI のガントリー内に設置し、チューブと静磁場方向は垂直になるように設定した。今回の実験では流速 80 (2080 ml/min) とし、断面 0.785 cm^2 に

対し 34.6 ml/s で溶液を灌流させた。造影剤 Magnevist を段階的に灌流液に注入し、0.0 mM から 0.21 mM 間隔で 2.1 mM まで変化させた。チューブ内のピクセルの値から位相差を算出し、理論式より造影剤濃度の算出を行った。

以下の臨床研究は、九州大学病院倫理委員会の承認(承認番号 21056)のもと、行われた。

(1)- 動脈入力関数の算出(臨床症例)

患者の同意に基づいて実施された。DCE-MRI を行った 52 人を対象とした。時間分解能の 3.5 s で、80 相、280s の撮像を行い、得られた経時的位相差から、理論式を元に両側頸動脈における造影剤濃度 AIF を測定した。得られた患側および健側の AIF より、peak 値、peak までの時間 (peak time)、曲線化面積、最終 20 相の平均の 4 項目を算出した。又、averaged AIF を算出した。

(2) TK model 解析の頭頸部への応用

2009 年 4 月から 2013 年 10 月にかけて初診時に DCE-MRI 検査を行った 59 病変を対象とした。病理組織学的診断は、扁平上皮癌 32 病変、悪性リンパ腫 ML 14 病変、多形腺腫 7 病変、悪性唾液腺腫瘍 6 病変。MRI の撮像方法は、1)- と同様である。TK model 解析に必要な AIF は前の実験により得られた averaged AIF を元に決定した。鑑別診断に k^{trans} , ve, vp が有用であるか検討した。

次に 2009 年 4 月から 2014 年 4 月に DCE-MRI 検査を行った口腔扁平上皮癌 85 病変にも TK model 解析を行い、原発部位、組織学的分化度、TMN stage との得られたパラメータに相関があるか検討した。

(3) DCE-MRI および ASL の頭頸部への応用

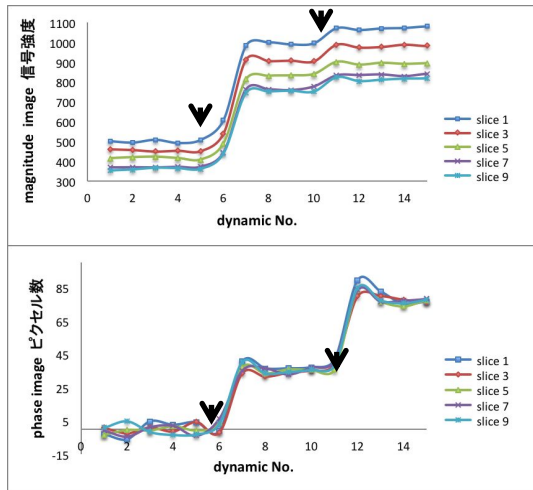
顎顔面領域の腫瘍性病変 12 病変(脳血管生涯のない症例)に関して DCE-MRI と ASL をあわせて撮像した。ASL は、尾側 2cm、ラベル時間 1500ms、ラベル delay 1750ms とした。本領域では、ラベル効率が変動する可能性が高いため、ラベルの有無での病変部の信号強度変化を小脳の変化量で規格化し相対的血流量(rBF)とした。rBF と DCE-MRI パラメータとの相関を検討した。

4. 研究成果

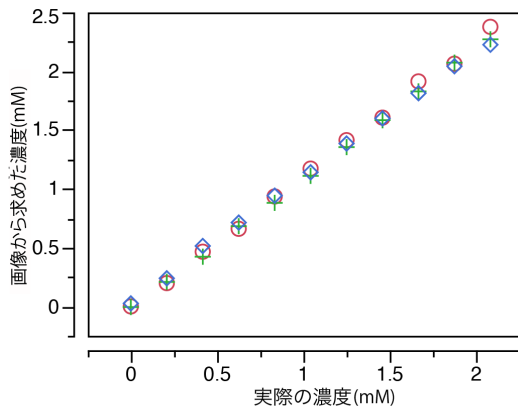
(1)- 動脈入力関数の算出(ファントム実験)

最初に通常の MR 画像(マグニチュード画像)と位相画像のスライス毎のピクセル値のグラフを示す。この部分は、造影剤を注入したタイミングである。マグニチュード画像で

は、流入効果によりスライス毎にピクセル値が変化しているが、位相画像では一定である事がわかる。



次に実際の造影剤濃度と位相画像より算出した Gd 濃度との相関のグラフを示す。計測は 3 回行い、全スライスの平均を表示する。3 回の近似直線の slope は 1.06~1.13 であり、いずれも R^2 は 0.999 以上となり、高い相関を認めた。



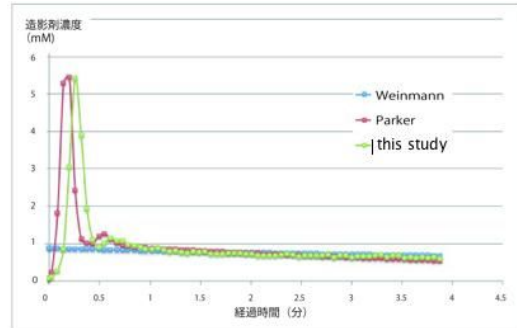
Y ○ 1回目 + 2回目 ◇ 3回目

またスライス毎の変動も少なく 9 スライスの回帰係数は 1.09 ± 0.013 であり、スライス間での変動は非常に小さかった。以上より、流体においても位相情報は造影剤濃度の算出に有効であるとの結果であった。

(1)- 動脈入力関数の算出 (臨床症例)

患側・健側動脈を AIF とした時、peak 値は回帰係数 1.002、 R^2 0.911 であり、peak time は回帰係数 1.031、 R^2 0.940 となり、高い相関を示した。一方、曲線下面積は回帰係数 0.714、 R^2 0.620、終末 20 相は回帰係数 0.743、 R^2 0.610 とやや相関が低くなった。また mean difference および RMS Cov も、peak 値や peak

time に比較し、積分値および最終 20 相での変動が大きいことが明らかになった。すなわち、ダイナミック撮影直後においては、患側・健側内頸動脈の AIF の測定値の差は小さいが、時間経過とともに差が増大する傾向が確認された。そこで、平均化 AIF を求めた。今回の結果 (2 ml/s の自動注入、MRI による算出、



頸動脈)、Parker らの報告 (3 ml/s の自動注入、MRI による算出、頸動脈) (Magn Reson Med.200;56:993-1000) および Weinmann らの報告 (点滴静注、血液サンプリング)(Physiological Chemistry and Physics and Medical NMR. 1984;16:167-172) を合わせてグラフに示す。Peak 値が 5 mM と Parker らの報告とほぼ同じであったが、注入速度が遅いため peak 時間がわずかに遅延した。平衡相になる終末の AIF は、いずれもほぼ同様であり、0.7 mM 程度であった。この値は、phase AIF を使用し、内頸動脈遠位 (頭蓋内) を測定した Garpebring A からの報告 (MAGMA.2011;24:233-245) よりわずかに大きい程度であり、納得のいくものであった。

(2)- TK model 解析の頭頸部への応用 (鑑別診断)

K^{trans} において、Pleo は悪性腫瘍に対して小さく、SCC と Pleo 間には有意差がみられた ($P=0.0099$)。これは、Pleo では悪性腫瘍に比較し、血流量が少なく、血管透過性が低い事を示唆していると考えられた。3 種の悪性腫瘍間には有意差は認めなかった。

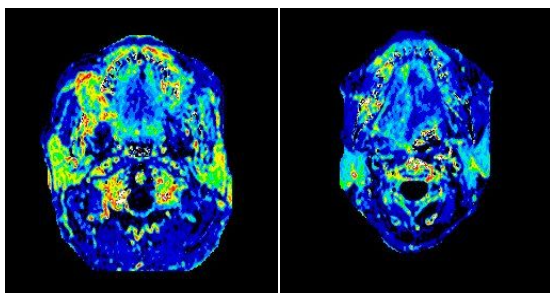
血管外細胞外腔 (EES) の割合である ve は病変により特徴的な値となった。Pleo の ve は最も高く、他の 3 種の悪性腫瘍群とそれぞれ有意差を認めた (SCC; $P=0.0012$, ML; $P=0.0017$, MSGT; $P=0.041$)。ML の ve は最も低く、他の 2 種の悪性腫瘍と有意差を認めた (SCC; $P=0.0278$, MSGT; $P=0.0062$)。ML では、小さな細胞リンパ球が集簇するため EES の割合が低い事を反映している。SCC の ve は MSGT と類似し ($P=0.066$)、ML と Pleo の中間の値であった。vp に有意差はなかった。

(2)- TK model 解析の頭頸部への応用

(口腔扁平上皮癌の検討)

原発部位および組織学的分化度に関しては、意差を認めなかった。また原発層の T stage に関してもいずれのパラメーターとも明らかな関連を認めなかった。

一方、リンパ節転移のステージ(N stage)が進むと K^{trans} が減少する傾向が見られた。下に示す左図は、頬粘膜癌 T4bN0M0、右図は、舌癌 T4aN2bM0 の症例の K^{trans} map である。転移のある症例の原発巣(右図舌)の K^{trans} が低い事がわかる。



N0 群では、 $0.114 \pm 0.029 \text{ min}^{-1}$ 、N1 群では $0.119 \pm 0.027 \text{ min}^{-1}$ 、N2+3 群では $0.096 \pm 0.023 \text{ min}^{-1}$ であり、N0 群と N2+3 群 ($P=0.0288$) および N1 群と N2+3 群 ($P=0.0198$) との間に有意差を認めた。本結果は、血流量や血管透過性に減少による原発巣の低酸素状態がリンパ節転移に寄与する可能性を示唆するものと考えられた。最近の他研究施設の低酸素の組織学的マーカー (HIF-1a) を用いた組織学的研究とも矛盾しない結果であった。

(3) DCE-MRI および ASL の頭頸部への応用

ASL で病変が描出できたのは、全 12 症例中 8 症例 (67%) に留まった。残りは、病変が小さいこと、金属アーチファクト、体動により描出が困難であったと考えられた。

rBF と ve とは相関を認めなかったが、 K^{trans} (Spearman の順位相関係数 0.819, $P=0.046$) および vp (相関係数 0.93, $P=0.005$) と有意に正の相関を認めた。理論的には K^{trans} は、BF と血管透過性により決定されるパラメータであり、納得のいく結果であり、腫瘍性病変では血漿の割合 (すなわち血管面積の割合) にも強い影響をうける事が明らかになった。しかし、今回の 12 症例では、T2 以下の小さな病変では、描出ができず、臨床的な応用は限定されるものと判断された。

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 4 件)

Chikui T, Kitamoto E, Kami Y, Kawano S, Kobayashi K, Kamitani T, Obara M, Yoshiura K. Dynamic contrast-enhanced MRI of oral squamous cell carcinoma: a preliminary study of the correlations between quantitative parameters and the clinical stage. Br J Radiol. 2015 Jun;88(1050):20140814. doi: 10.1259/bjr.20140814. Kitamoto E, Chikui T, Kawano S, Ohga M, Kobayashi K, Matsuo Y, Yoshiura T, Obara M, Honda H, Yoshiura K. The application of dynamic contrast-enhanced MRI and diffusion-weighted MRI in patients with maxillofacial tumors. Acad Radiol. 2015 Feb;22(2):210-6. doi: 10.1016/j.acra.2014.08.016. Chikui T, Obara M, Simonetti AW, Ohga M, Koga S, Kawano S, Matsuo Y, Kamintani T, Shiraishi T, Kitamoto E, Nakamura K, Yoshiura K. The principal of dynamic contrast enhanced MRI, the method of pharmacokinetic analysis, and its application in the head and neck region. Int J Dent. 2012;2012:480659. doi: 10.1155/2012/480659. Chikui T, Kitamoto E, Kawano S, Sugiura T, Obara M, Simonetti AW, Hatakenaka M, Matsuo Y, Koga S, Ohga M, Nakamura K, Yoshiura K. Pharmacokinetic analysis based on dynamic contrast-enhanced MRI for evaluating tumor response to preoperative therapy for oral cancer. J Magn Reson Imaging. 2012 Sep;36(3):589-97. doi: 10.1002/jmri.23704.

[学会発表] (計 10 件)

Chikui Toru, Erina Kitamoto, Masahiro Ohga, Kazunori Yoshiura, The pharmacokinetic analysis of the dynamic contrast-enhanced MRI in maxillofacial region., The 10th Asian Congress of Oral and Maxillo Facial Radiology, 2014.11.20. 筑井 徹, 北本 江梨奈, 大賀 正浩, 小林 幸次, 吉浦 敬, 小原 真, 白石 朋子, 稲富 大介, 吉浦一. phase 情報を用いた動脈入力関数(AIF)算出の試み- 顎顔面領域への応用-, 第 41 回日本磁気共鳴医学会大会, 2013.09.19 筑井 徹, 北本 江梨奈, 大賀 正浩, 小林 幸次, 吉浦 敬, 小原 真. DCE MRI, ADC map を用いた耳下腺の急性期放射線障害の評価, 第 41 回日本磁気共鳴医学会大

会 , 2 0 1 3 . 0 9 . 2 0 .
北本 江梨奈, 筑井 徹, 吉浦 一紀.
phase Image を用いた動脈入力関数(AIF)算
出の試み, 日本歯科放射線学会第 54 回総
会・学術大会, 2 0 1 3 . 0 6 . 0 2 .
筑井 徹, 北本 江梨奈, 吉浦 一紀. コン
パートメントモデルを使用した DCE-MRI 解
析口腔扁平上皮癌症例の術前治療効果判定
の試み, 日本歯科放射線学会第 54 回総会・
学術大会, 2 0 1 3 . 0 6 . 0 1 .
Toru Chikui, Erina Kitamoto, Shoichi Koga,
Arjan Simonetti, Makoto Obara, Takashi
Yoshiura, Kazunori Yoshiura. The
application of phase AIF for
pharmacokinetic analyses in the
maxillofacial region, 25th Congress and
Refresher Course of the European Society
of Head and Neck Radiology, 2012.09.14.
Erina Kitamoto, Toru Chikui, Shintaro
Kawano, Tsuyoshi Sugiura, Makoto Obara,
Takashi Yoshiura, Kazunori Yoshiura. The
application of a pharmacokinetic analysis to
maxillofacial tumors, 25th Congress and
Refresher Course of the European Society
of Head and Neck Radiology, 2012.09.14.
筑井 徹、北本 江梨奈、川野 真太郎、古
閑 省一、大賀 正浩、松尾 芳雄、神谷 武
志、吉浦 敬、小原 真、吉浦 一紀。
Diffusion MRI および Permeability MRI に
よる口腔扁平上皮癌症例の術前治療効果判
定の試み, 第 40 回日本磁気共鳴医学会大
会 , 2 0 1 2 . 0 9 . 0 7 .

〔図書〕(計 0 件)

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 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 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕
ホームページ等

6 . 研究組織

(1)研究代表者

筑井 徹 (Chikui Toru)
九州大学大学院・歯学研究院・准教授
研究者番号：10295090

(2)研究分担者

徳森 謙二 (Tokumori Kenji)
帝京大学・准教授
研究者番号：40253463

河津 俊幸 (Kawazu Toshiyuki)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：20294960

吉浦 敬 (Yoshiura Takashi)
鹿児島大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号：40322747
(2012~2013)

樋渡 昭雄 (Hiwatashi Akio)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：30444855
(2013~2014)

加美 由紀子 (Kami Yukiko)
九州大学大学院・歯学研究院・助教
研究者番号：60552023

川野 真太郎 (Kawano Shintarou)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：00398067

吉浦 一紀 (Yoshiura Kazunori)
九州大学大学院・歯学研究院・教授
研究者番号：20210643

(3)連携研究者
該当なし。