

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 26 日現在

機関番号：10101

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861047

研究課題名(和文)MRIを用いた頭頸部腫瘍における機能情報の非侵襲的画像化に関する研究

研究課題名(英文)Development of non-invasive imaging technique for the detection of tumor functional information

研究代表者

藤間 憲幸(Fujima, Noriyuki)

北海道大学・大学病院・助教

研究者番号：80431360

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究によって、MRIを用いて非侵襲的に頭頸部扁平上皮癌における腫瘍血流(定量値を反映させたマップ)、腫瘍細胞増殖能(間接的な半定量値を反映させたマップ)、腫瘍内の低酸素の度合い(間接的な半定量値を反映させたマップ)をそれぞれ作成した。臨床応用として、治療前、治療中に撮像されたそれぞれのマップが最終的な治療予後を反映させるかどうかを探索した。治療前と治療途中での腫瘍増殖能の変化率が、特に治療後の予後と強く相関することが判明し、今後も臨床応用に活用することが出来る可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：By our original image processing method, maps of 1) quantitative tumor blood flow, 2) semi-quantitative tumor progression rate, 3) semi-quantitative tumor hypoxia can be successfully obtained using non-invasive diffusion and perfusion weighted MR imaging. For the investigation of clinical usefulness, values of these maps in pretreatment and early treatment period was correlated to the short term result of the non-surgical treatment. Percentage change between pretreatment and early treatment period in tumor progression rate was detected to have significant correlation in short term result. From this result, the map of tumor progression rate we developed can be used for the one of prognostic factor, in addition, for the further adjustment of treatment regimen and the determination of follow-up strategy.

研究分野：画像診断学

キーワード：MRI 腫瘍 増殖能 血流 低酸素

1. 研究開始当初の背景

近年、頭頸部腫瘍に対する超選択的動注化学放射線併用療法の有用性が注目されている(Cancer. 2009;115:4705-14)。この治療は1～2ヶ月を要し、その期間中、腫瘍は形態やサイズ、活動性において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、治療前における腫瘍の局在と細胞増殖能、腫瘍血流の程度、および、併用療法である放射線治療の効果が弱いと予測される部分(低酸素領域)、治療中のそれらの変化といった情報を得ることは治療戦略の決定において重要である。

腫瘍細胞の増殖能といった活動的指標のゴールドスタンダードは FDG-PET が挙げられる。しかし、これは検査時間が長く、検査費用も高額で、放射線被曝があるため、繰り返し検査するのに適していない。腫瘍血流の情報を得るには、造影剤を用いた CT または MR 灌流画像が一般的だが、これは造影剤の急速静注が必要であり侵襲的である。また、腎機能の悪化にもつながる。腫瘍の低酸素領域を画像化するには、Faza や F-miso などといった特殊なトレーサーを用いた PET 検査が必要である。ただし、トレーサーを準備出来る施設に限られており、さらには FDG-PET と同様に、長時間検査、検査費用、放射線被曝の問題がある。

本研究では、MRI を用いて、頭頸部腫瘍における機能的情報(腫瘍増殖能、腫瘍血流、低酸素領域の同定)を非侵襲的に画像化する技術を開発することを目的とした。画像化のため、MRI 撮像法の IVIM(Intravoxel incoherent motion)法、pCASL(Pseudocontinuous arterial spin labeling)法、SWI(Susceptibility weighted imaging)法に着目した。

IVIM 法は、多数の異なる強さの傾斜磁場下での信号解析により水分子の拡散が速い成分、遅い成分を別々に抽出する手法である。拡散が遅い成分は主に細胞内拡散であり、その割合は細胞密度を反映した画像になるとされている。頭頸部腫瘍の細胞密度に準じた強い拡散傾斜磁場の調整および解析手法の開発により腫瘍の細胞密度を計測し、間接的な増殖能の算出を目指す。

pCASL 法は、MRI 撮像技術の ASL(Arterial spin labeling)の一手法である。ASL は、動脈のスピンをラジオ波でラベルし、ラベルされ

たスピンの動態を MRI 信号として取得することにより血行動態を画像化するものである。pCASL 法は、従来の ASL 法に比べ、信号雑音比が高く、局所の血行動態に応じた信号をより鋭敏に捉えることが出来ると予測される。この手法をベースとして腫瘍の血流モデルに応じた解析を行い、腫瘍血流を定量的に計測する方法を開発する。

SWI は強度画像と位相画像のふたつの情報を掛け合わせるにより磁化率を強調した画像を取得する手法である。SWI から得られる位相情報を用いて、静脈内酸素飽和度を測定することが可能であるとされており、適切な撮像条件下では腫瘍の流出静脈の酸素飽和度が測定可能と考えられる。さらに pCASL で算出した腫瘍血流から腫瘍の酸素消費量を間接的に計算し、IVIM で算出した腫瘍増殖能とのミスマッチの程度を数値化し、間接的に低酸素領域を描出する手法を開発する。

2. 研究の目的

本研究は、MRI を用いて、非侵襲的に頭頸部腫瘍の初回および治療中における機能的情報(腫瘍血流、腫瘍増殖能、低酸素領域)を一括して画像化する手法を開発し、動注治療に対する情報としての有用性を示すことを目的とした。

3. 研究の方法

初年度は、まず健常ボランティアでの MRI (IVIM 法、pCASL 法、SWI 法)の撮像データを用いて正常組織における組織内細胞密度、組織血流量のマッピング、正常静脈内の酸素飽和度の測定を行い、頭頸部領域におけるこれらの撮像法、解析法の開発、最適化を行う。健常ボランティアの撮像データからおおよその基礎手法を確立した後に、頭頸部腫瘍患者への撮像を行う。健常ボランティアの基礎データから得た撮像法、解析法を頭頸部腫瘍の評価により適した方法へ洗練させ、マップを完成させる。治療前精査として撮像された他のゴールドスタンダードのデータ(FDG-PET、MR-perfusion、F-miso PET)と比較して、マップの精度を検証する。検証により、十分な精度が証明されたのちに、動注放射線併用療法の治療前、治療中に複数回の MRI 撮像を施行し、開発したマップをそれぞれ作成する。これを用いた動注治療への臨床応用について検討する。

4. 研究成果

初年度に健常ボランティアを用いて、ASL法、IVIM法、SWI法のそれぞれの撮像条件を調整し、頭頸部における磁場不均一性に強い撮像条件の基礎データを作成し、機能情報として腫瘍増殖能、腫瘍血流、腫瘍の低酸素分布のマップを作成した。主にIVIM法のデータを腫瘍増殖能マップ、ASL法のデータを腫瘍血流マップ、SWI法のデータを低酸素の度合いを示したマップに反映させて作成した。基礎データの作成の後に、次に実際の頭頸部腫瘍の症例において、治療前情報として撮像された画像を用いて、腫瘍増殖能の参照データをFDG-PETの集積の度合い、腫瘍血流の参照データを造影灌流画像で得られた腫瘍血流量の定量値、低酸素の参照データをF-miso PETの集積の度合いとして、それぞれMRIで得られた機能画像のマップを比較して相関を検証した。腫瘍増殖能に関しては、中等度の相関が得られ、精度が十分とはいえないが、腫瘍増殖能を間接的に描出したマップを作成することが可能であった。腫瘍血流に関しては、高い相関が得られ、より精度の高いマップの作成が可能であった。低酸素の度合いに関しては、有意な相関がみられず、頭頸部における磁化率のゆがみによるアーチファクトの影響がもっとも主要な原因と考えられた。機能情報マップの検証後に、次段階に、それぞれのマップの臨床応用の一環として頭頸部腫瘍の動注療法の治療対象例において、治療前と治療中早期の2回にわたって機能情報マップを撮像し、治療前の腫瘍の機能情報の状態、治療中早期における機能情報の変化の状態がそれぞれ短期的な予後にどのように関連するか調査を行った。患者を短期的に経過観察し、それによって局所制御群と再発群に分割し、機能情報マップから得られた機能情報の数値を対応のない2群間として統計学的に検討した。結果として、腫瘍増殖能の治療中早期における変化率が予後と有意に関連していることが判明した。この結果を用いて、さらに治療中の早期での腫瘍増殖能の変化率を指標に治療方針(動注療法の薬剤分布の変更、照射野の絞り込み時における範囲の調整)の調整を行う予定であったが、その他の因子(腫瘍体積、腫瘍の内部性状など)も含めた上で、多変量解析する必要があると考えられ、これらの多変量の中での腫瘍増殖能の値の位置づけを再確認した後に、今後治療内容の活用への検討を進めていく方針となった。

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 6 件)

1. Fujima N, Kudo K, Tsukahara A, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tha KK, Shirato H. Measurement of tumor blood flow in head and neck squamous cell carcinoma by pseudo-continuous arterial spin labeling: Comparison with dynamic contrast-enhanced MRI. J Magn Reson Imaging. 2015 Apr;41(4):983-91. 査読有
2. Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Tsukahara A, Tha KK, Kudo K, Shirato H. Intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging in head and neck squamous cell carcinoma: assessment of perfusion-related parameters compared to dynamic contrast-enhanced MRI. Magn Reson Imaging. 2014 Dec;32(10):1206-13. 査読有
3. Fujima N, Kudo K, Yoshida D, Homma A, Sakashita T, Tsukahara A, Tha KK, Zaito Y, Terae S, Shirato H. Arterial spin labeling to determine tumor viability in head and neck cancer before and after treatment. J Magn Reson Imaging. 2014 Oct;40(4):920-8. 査読有
4. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Fukuda S. The incidence of late neck recurrence in N0 maxillary sinus squamous cell carcinomas after superselective intra-arterial chemoradiotherapy without prophylactic neck irradiation. Eur Arch Otorhinolaryngol. 2014 Oct;271(10):2767-70. 査読有
5. Nakamaru Y, Fujima N, Takagi D, Tsukahara A, Yoshida D, Fukuda S. Prediction of the attachment site of

sinonasal inverted papillomas by preoperative imaging. Ann Otol Rhinol Laryngol. 2014 Jul;123(7):468-74. 査読有

6. Sakashita T, Homma A, Hatakeyama H, Kano S, Mizumachi T, Furusawa J, Yoshida D, Fujima N, Onimaru R, Tsuchiya K, Yasuda K, Shirato H, Suzuki F, Fukuda S. Salvage operations for patients with persistent or recurrent cancer of the maxillary sinus after superselective intra-arterial infusion of cisplatin with concurrent radiotherapy. Br J Oral Maxillofac Surg. 2014 Apr;52(4):323-8. 査読有

[学会発表] (計 4 件)

1. Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Kudo K, Shirato H: Multiparametric Analysis using pCASL, IVIM and DKI for Head and Neck Squamous Cell Carcinoma; ISMRM 22nd Annual meeting, 2014. 5. 11-5. 17; Milano Congressi-Piazzale Carlo Magno (milan, Italy.)
2. Shimizu Y, Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Kudo K, Shirato H: Preliminary evaluation of MR diffusion kurtosis imaging at 3-Tesla for head and neck squamous cell carcinoma: a new monitoring tool for early treatment response; RSNA 99th Scientific Assembly and Annual Meeting, 2013. 12. 1-12. 6. McCormick Place (Chicago, USA)
3. 藤間憲幸、吉田大介、坂下智博、本間明宏、鈴木由里子、工藤與亮、白土博樹：ASL、IVIM、DKI を用いた頭頸部扁平上皮癌における Multi-parametric analysis、第 41 回 日本磁気共鳴医学会大会、2013. 9. 19-9. 21、アスティとくしま (徳島市)
4. Fujima N, Yoshida D, Sakashita T, Homma A, Suzuki Y, Sugimori H, Tha KK, Terae S, Shirato H : 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 (Salt Lake City, USA.)

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
研究者番号：80431360

(2) 研究分担者

なし