

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 6 月 15 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2014～2016

課題番号：26461817

研究課題名(和文) 脳MRIによる非侵襲的導電率イメージングの開発

研究課題名(英文) Noninvasive Electrical Conductivity Imaging By Using Brain MRI

研究代表者

Tha KhinKhin (Tha, KhinKhin)

北海道大学・医学研究科・特任講師

研究者番号：20451445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：電流の流れやすさを示す指標である導電率は、体内臓器や組織系によって値が異なる。導電率を非侵襲的に測定できれば異なる組織の区別が可能となり、病的状態での組織系の予測診断の補助が期待できる。本研究は、脳MRIによる非侵襲的導電率イメージングを開発し、この方法による頭蓋内構造の導電率測定の正確性を明らかにすることを目的とした。脳MRIによる非侵襲的導電率測定法の正確性、非侵襲的導電率測定の有用性等について検討した。脳MRIによる非侵襲的導電率測定の再現性の高さ、電極を用いての組織の導電率測定結果との一致率の良さ、神経芽腫をより悪性度の低い神経膠腫から区別できること、等が示された。

研究成果の概要(英文)：Electrical conductivity is a property of a material to conduct electric current. Different materials are known to have different electrical conductivity values, ranging from almost zero (insulators) to several million siemens per meter (S/m) (conductors). Living tissues are also reported to have variable electrical conductivity values -- fat and bone have lower values, whereas the cerebrospinal fluid (CSF) and blood have higher values. Tumors, especially malignant ones, are reported to have higher values than the normal tissues. This study aimed at the establishment of noninvasive electrical conductivity measurement technique by using MRI and to evaluate the accuracy of this technique.

It was observed that the noninvasive electrical conductivity measurement by MRI was highly repeatable and valid. In addition, the results suggested that information about electrical conductivity can be useful in distinguishing glioblastoma from lower grade gliomas.

研究分野：放射線診断

キーワード：導電率 MRI 脳 グリオマ 非侵襲

## 1. 研究開始当初の背景

電流の流れやすさを示す指標である導電率は、体内臓器や組織系によって値が異なる。導電率を非侵襲的に測定できれば異なる組織の区別が可能となり、病的状態での組織系の予測診断の補助が期待できる。我々は予備実験により脳 MRI から得られる位相情報を用いることで頭蓋内構造の導電率を非侵襲的に可視化できることがわかった。

## 2. 研究の目的

本研究は、脳 MRI による非侵襲的導電率イメージングを開発し、この方法による頭蓋内構造の導電率測定の正確性を明らかにすることを目的とした。

## 3. 研究の方法

(1) 北海道大学病院自主臨床試験審査委員会の認定を得て、脳 MRI における位相情報を用いた非侵襲的導電率イメージングを開発した。

(2) 次に、ファントムや人体を用いて撮像パラメータの最適化を行い、この方法で求められた導電率情報の精度について検討した。

(3) また、病理組織、ファントムを用いて、電極を用いた *ex vivo* 導電率測定による導電率と非侵襲的導電率イメージングにて求められた導電率の一致率を検討した。

(4) 最適化した撮像パラメータを用いて、年齢・性別による導電率への影響を明確にした。

(5) 異なる組織系や悪性度の異なる脳腫瘍間での導電率の違いに伴った導電率の変化について検討した。非侵襲的導電率イメージングが脳腫瘍の診断のための新しいイメージングバイオマーカーとなるかどうかについて、得られた結果を取りまとめた。

## 4. 研究成果

### (1) 非侵襲的導電率イメージングの開発

全ての MRI 画像には形態情報と位相情報が含まれている。本イメージング法は、MRI の位相情報から導電率を測定する方法である。測定には、Hemholtz 方式を用いた。計算式は以下に示す通りで、 $\epsilon$ は誘電率、 $\sigma$ は導電率、 $\omega$ はラーモア周波数(128 MHz)、 $\Delta$ はラプラス演算子、 $H^+$ はラジオ周波数の送信磁場である。

$$\epsilon - i\sigma/\omega = \frac{-\Delta H^+}{\mu_0 \omega^2 H^+}$$

ここで、ラジオ周波数である B1 値は数学的

に予測した。この技術は、通常の MRI の位相情報から測定できるため、基本的には導電率情報を得るための追加撮像時間を必要としない。

(2) 非侵襲的導電率画像法の撮像パラメータの最適化及び精度の検討

ファントム及び人体を用いて、導電率イメージング法の撮像パラメータ最適化を行った。他 MRI 撮像シーケンスに比べて、グラディエントエコー法 3 次元 SSFP 法はラジオ周波数の不均一性や歪み、血流等の流れの影響を受けにくく(図1)、導電率画像作成により適していると考えられた。

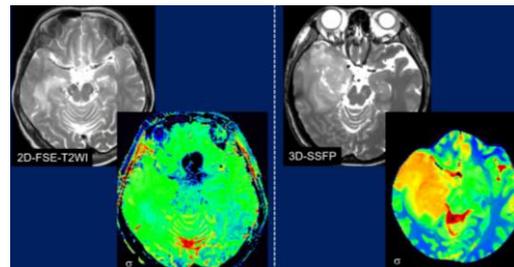


図1：通常の T2 強調画像(左)から作成した導電率マップ(カラーで表示)と3次元 SSFP 法による導電率マップ(カラーで表示)。

異なる日時で行った同一被験者の全7回の脳導電率撮像による再現性検討(図2)は、脳脊髄液、灰白質、白質いずれにおいて intra-class correlation coefficient (ICC) が 0.9 を上回り、優れた再現性を持つと判断できた。

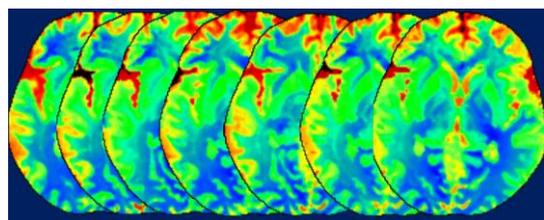


図2：導電率マップの再現性の検討結果を示す。

(3) *Ex vivo* 導電率測定による導電率との一致率

術前に脳 MRI による測定した腫瘍の *in vivo* 導電率は電極を用いての摘出された腫瘍一部の *ex vivo* 導電率と中等度の相関を示した(図3)。脳 MRI による導電率測定法の正確性が示された。高度の相関を認めなかった理由として、術前 MRI では腫瘍全体の導電率を測定したが *ex vivo* 導電率測定は摘出された腫瘍の一部のみを測定したからと考えられる。その他の原因としては腫瘍摘出に伴った腫瘍内の電解質の変化等の影響が考えられる。

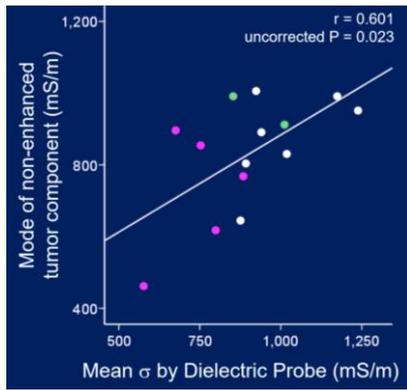


図3：脳MRIによる脳腫瘍（グリオマ）の非侵襲的導電率測定結果と腫瘍摘出後に検体表面に電極を当ててでの *ex vivo* 導電率との相関を示す。全16症例で、ピンク（グレードII）、緑（グレードIII）、白（グレードIV）の順に悪性度が高い。

#### (4) 年齢・性別による導電率への影響

脳においては、導電率は脳脊髄液、灰白質、白質の順に高い（図4）。また、本研究で導電率に男女差がみられ、女性のほうで導電率がより高い結果が得られた（*t* テスト、 $P=0.035$ ）。これは男女間のミエリンの構成の違い等のためと考えている。

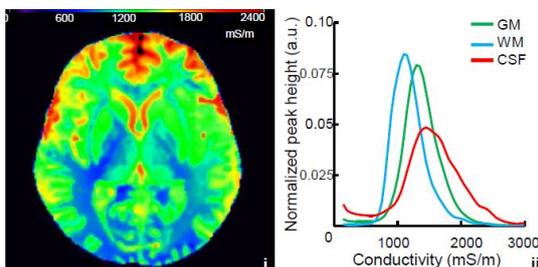


図4：健常人脳の導電率マップ（左）。脳脊髄液（CSF、赤で示す）、灰白質（GM、緑で示す）、白質（WM、青で示す）の導電率分布（右）。

#### (5) 異なる組織系や悪性度を持つ腫瘍間での導電率の違い

異なる組織系間での導電率の違いの検討として悪性リンパ腫、神経膠腫（グレードII）、髄膜腫の導電率を比較したが、腫瘍間で導電率が類似する部分と区別可能な部分があった（図5）。具体的には髄膜腫の導電率は神経膠腫と類似しており、導電率にて両者の区別が難しい。一方、髄膜腫とリンパ腫の導電率分布は有意に異なっており、導電率はこれら腫瘍の鑑別に役に立つ可能性があると思われる。

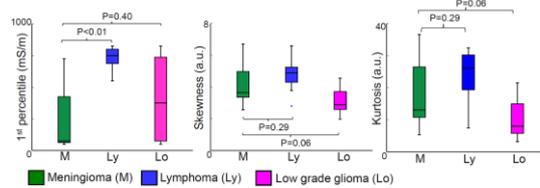


図5：髄膜腫（Meningioma, M）、リンパ腫（Lymphoma, Ly）、神経膠腫（Low grade glioma, Lo）間の導電率分布の違い。

悪性度の異なる腫瘍間での導電率の違いの検討はグリオマ症例を用いて行ったが、悪性度が最も高い膠芽腫は、他腫瘍と比べて、導電率が高い結果が得られた（図6）。導電率は膠芽腫を他グリオマから区別するために有用な可能性があると考えられる。

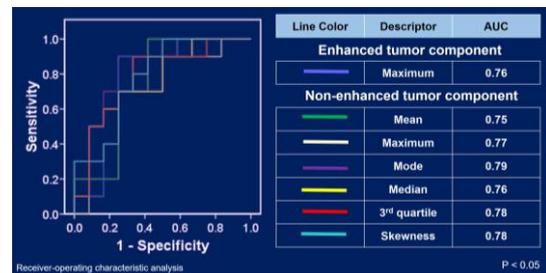


図6：膠芽腫と他神経膠腫の区別における非侵襲的導電率イメージングの正確性の検討結果。導電率はヒストグラム指数で示す。AUCとはカーブ下面積で、高いほど正確性が良い。

### 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 1 件）

1. Tha KK, Katscher U, Yamaguchi S, Stehning C, Terasaka S, Fujima N, Kudo K, Kazumata K, Yamamoto T, Cauteren MV, Shirato H. Noninvasive electrical conductivity Measurement by MRI: a test of its validity and the electrical conductivity characteristics of glioma. *Eur Radiol*. DOI: 10.1007/s00330-017-4942-5 (掲載決定) (査読有)。

〔学会発表〕（計 5 件）

1. Tha KK, Stehning C, Suzuki Y, Katscher U, Terasaka S, Kazumata K, Kudo K, Shirato H. Noninvasive evaluation of electrical conductivity of the normal and diseased brain tissues: the results of a preliminary study. The 1st GI-CoRE Medical Science and

- Engineering Symposium, Sapporo Park Hotel, Sapporo, 2/23/2014
2. Tha KK, Stehning C, Suzuki Y, Katscher U, Jochen K, Kazumata K, Terasaka S, van Cauteren M, Kudo K, Shirato H. Noninvasive evaluation of electrical conductivity of the normal brain and brain tumors. The joint annual meeting ISMRM-ESMRMB, Milan, Italy, 5/10-16/2014
  3. Tha KK, Katscher U, Stehning C, Yamaguchi S, Terasaka S, Sugimori H, Yamamoto T, Fujima N, Kudo K, Suzuki Y, Cauteren MV, Shirato H. Electrical conductivity characteristics of meningiomas: noninvasive assessment using electric properties tomography. ISMRM 23<sup>rd</sup> Annual Meeting, Toronto, Canada, 5/30/2015-6/5/2015
  4. Tha KK, Katscher U, Stehning C, Yamaguchi S, Terasaka S, Shirato H. Electrical conductivity characteristics of noninvasive electrical conductivity measurement in evaluation of glioma. RSNA 101st Annual Meeting, Chicago, US, 11/29/2015
  5. Tha KK, Katscher U, Stehning C, Yamaguchi S, Terasaka S, Yamamoto T, Kudo K, Shirato H: Electrical Conductivity Characteristics of Glioma: Noninvasive Assessment by MRI and Its Validity. ISMRM Annual Meeting & Exhibition, Singapore, Singapore, 5/7-13/2016

〔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：  
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

タ キンキン (THA, KHIN KHIN)  
北海道大学・大学院医学研究科・特任講師  
研究者番号：20451445

(2) 研究分担者

寺坂 俊介 (TERASAKA, SHUNSUKE)  
北海道大学・大学病院・准教授  
研究者番号：10447055

工藤 與亮 (KUDO, KOHSUKE)  
北海道大学・大学病院・准教授  
研究者番号：10374232

山本 徹 (YAMAMOTO, TORU)  
北海道大学・保健科学研究院・教授  
研究者番号：80261361