

令和 3 年 5 月 24 日現在

機関番号：10101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2020

課題番号：17K10390

研究課題名(和文)肺腫瘍における非侵襲的導電率イメージングシステム開発

研究課題名(英文)Development of A Noninvasive Electrical Conductivity Measurement System for Lung Tumors

研究代表者

Tha KhinKhin (Tha, Khin Khin)

北海道大学・医学研究院・准教授

研究者番号：20451445

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000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、肺腫瘍における非侵襲的導電率イメージングの確立を目的とした。肺MRIによる非侵襲的導電率イメージング撮像パラメータの最適化を行い、肺MRIによる導電率イメージングを可能とした。また、肺MRIによる非侵襲的導電率イメージングは、肺腫瘍診断に有用かについて臨床研究を行った。コントラストと呼ばれる導電率のテクスチャー特徴は、悪性腫瘍でより高く、肺腫瘍の良悪性の区別に有用な可能性がある。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究にて、肺MRIを用いた非侵襲的導電率イメージングが可能となった。この撮像は約10秒と短時間の息止め条件下で終了するため、ほとんどの患者が耐えられる。また、造影剤投与も必要ない。MRIであるため、放射線被ばくも伴わない。よって、患者にやさしい検査法である。

悪性腫瘍と良性腫瘍の比較検討では、コントラストと呼ばれる導電率分布のテクスチャー特徴は、悪性腫瘍で有意に高い結果が得られた。今後の肺腫瘍の良悪性の区別に有用な可能性がある。

今まで肺腫瘍の検査はCTによる形態評価やPETによる活動性評価が主体であったが、本研究成果にて今後肺MRIによる導電率イメージングを肺腫瘍の良悪性評価に用いられる。

研究成果の概要(英文)：Electrical conductivity is a property of materials to conduct electric current. Different materials 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 an MRI technique to noninvasively measure electrical conductivity of lung lesions and to evaluate the accuracy of this technique in distinguishing lung tumors.

We established an MRI technique for noninvasive electrical conductivity measurement for lung lesions. Tumor contrast, which is a texture characteristic of electrical conductivity distribution, can be useful in distinguishing between benign and malignant lung tumors.

研究分野：放射線医学

キーワード：導電率 肺 縦隔 MRI 非侵襲的

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

導電率は各構造物が持つ物理特性であり、組織間・疾患間で異なる。導電率情報を非侵襲的に取得できれば、疾患の非侵襲的診断の補助が期待される。MRI は、様々な疾患の診断、進展範囲、治療効果判定などに幅広く応用されている。生検に比べて、非侵襲的、かつ病変全体の評価が可能である。MRI は核磁気共鳴現象を利用して体内の水素原子からの信号を画像化するが、MRI から得られた画像情報には電流・電場に関する情報も含まれている。我々は、今まで行ってきた頭部 MRI による非侵襲的導電率イメージング及びウルトラショートエコタイム撮像法を用いた肺ベンチレーション MRI 研究成果を活かして、肺腫瘍における非侵襲的導電率イメージングの確立を目指した。

2. 研究の目的

本研究は、肺腫瘍における非侵襲的導電率イメージングの確立を目的とした。

3. 研究の方法

(1) まず、本研究プロトコルを作成し、北海道大学病院の自主臨床試験認定を申請した。2017年12月に承認を得た。

(2) 次に、研究協力者 Katscher 氏の協力を得て、肺 MRI による導電率イメージングに用いるファントムを作成した。このファントムを用いて息止め状態と呼吸下間での導電率の違いについて検討し、短い息止め条件下で撮像できるようにイメージングパラメータの設定を行った。非侵襲的導電率イメージングにて求められた導電率と電極を用いた *ex vivo* 導電率測定による導電率を比較し、肺 MRI を用いた非侵襲的導電率イメージングの正確性を検証した。また、設定した撮像条件の適性・再現性について、前記ファントムの他、健常人肝や肝病変のある患者で検討した。肝を選択した理由は、肺に近接している臓器であり、肺と同様に空気や呼吸の影響を受けるためである。また、通常の肝 MRI 検査の一部となっている画像から導電率を測定できるためでもある。

(3) 上記を完了したのち、肺 MRI による非侵襲的導電率イメージングを開始した。患者ボランティアをリクルートし、本研究に同意した肺腫瘍患者の肺 MRI による導電率イメージングを行い、実際の肺腫瘍を用いた撮像条件の最適化を行った。本検討では、特に撮像断面やダイナミックスキャン回数に着目した。異なる断面間での導電率の一致率やダイナミックスキャン回数の導電率への影響について検討し、得られた結果をもとに改良・最適化を行った。

(4) 上記得られた画像を用いて、研究協力者 Katscher 氏と、肺 MRI 画像から導電率を非侵襲的測定するための解析アルゴリズムの設定を行った。肺病変のセグメンテーションの精度の導電率への影響について検討し、アーチファクトの影響の少ない条件下で導電率測定を行えるように調整した。Deep learning による画像再構成の有用性についても検討した。

(5) 臨床試験を継続し、最適化した肺 MRI 撮像条件下で導電率イメージングを行い、設定した解析アルゴリズムを用いて肺腫瘍の導電率を測定した。そして、肺 MRI による非侵襲的導電率イメージングは、肺・縦隔腫瘍の悪性度評価に有用かについて検討した。

4. 研究成果

(1) 肺 MRI を用いた非侵襲的導電率イメージングに用いる MRI 撮像条件の適性・再現性について健常人肝や肝病変のある患者で検討したが、その際に肝細胞癌再発や肝嚢胞は正常肝実質より導電率が高いことを発見した(図1)。この検討で得られた健常肝実質及び肝腫瘍の導電率について、2018年6月16日~21日に開催された国際磁気共鳴医学会議-欧州医学生物学合同会議及び2018年11月25日~30日に開催された第104回北米放射線学会に報告した。また、肝硬変患者の肝実質は、健常肝よりも導電率が高いことがわかった(図2)。この成果を2021年5月に Journal of Magnetic Resonance Imaging (インパクトファクター=3.954) に報告した。

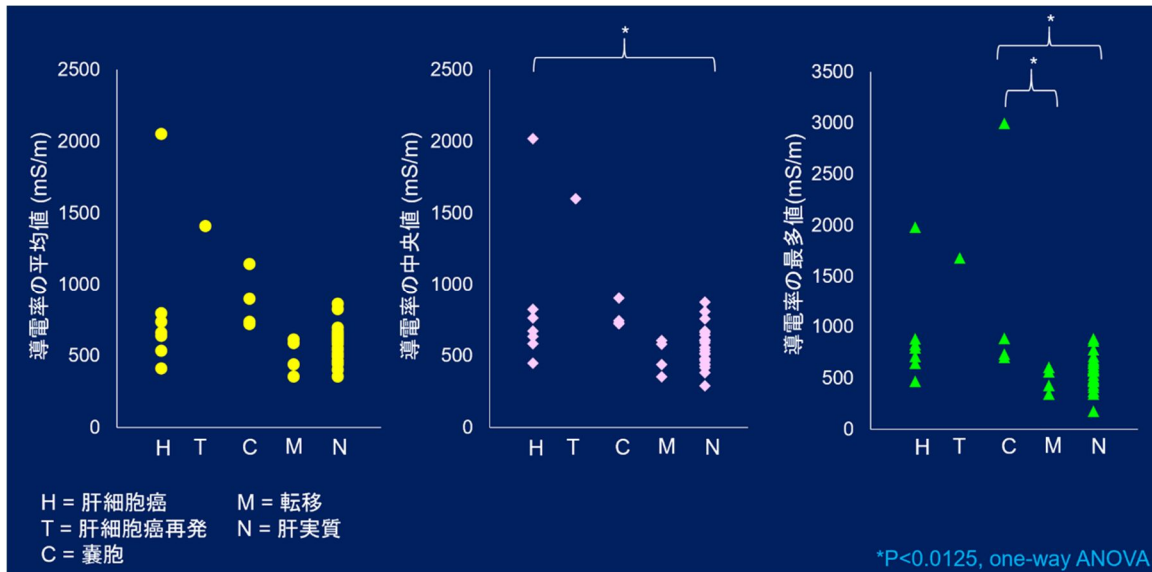


図1．肝病変及び正常肝実質間の導電率の違い。*は統計学的な有意差を示す。

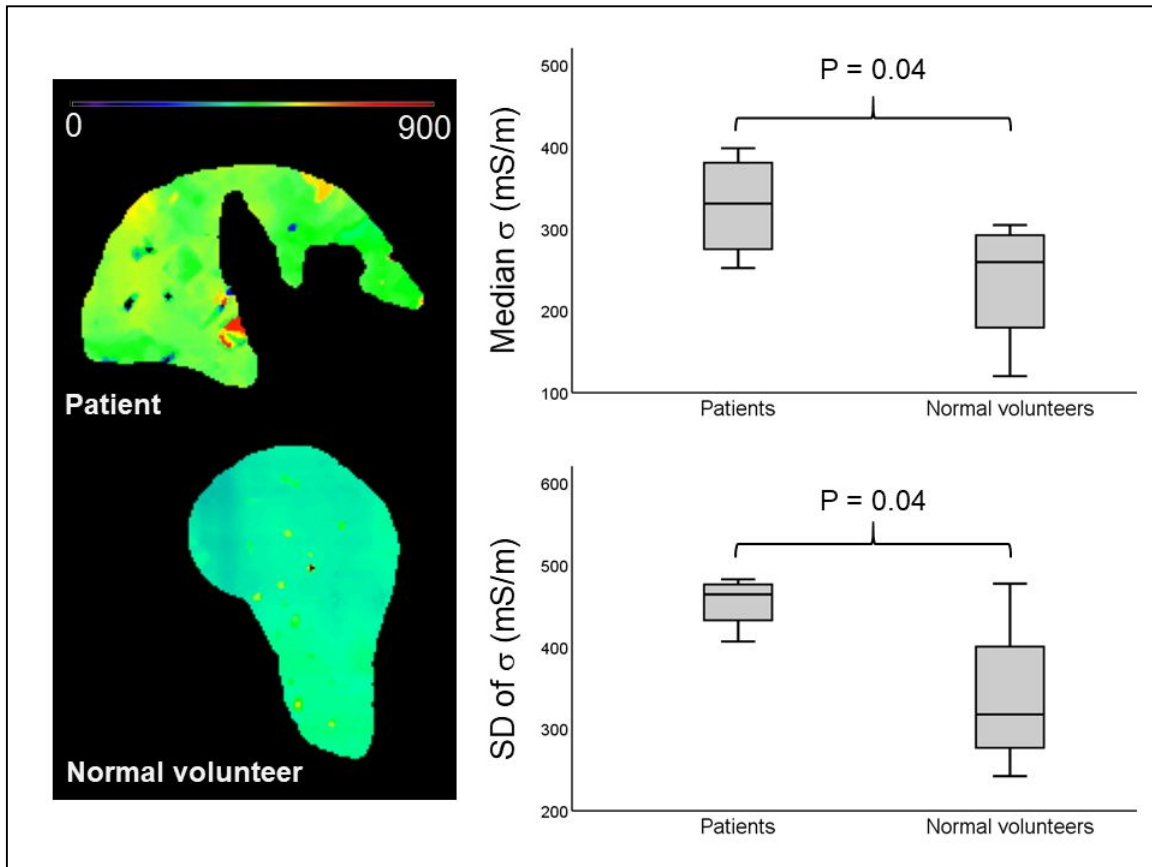


図2．肝硬変患者（左上）と健常人（左下）の肝導電率画像。肝硬変患者は、健常人より、導電率の中央値（右上）や標準偏差（右下）が有意に高い。

(2) 導電率イメージング解析アルゴリズム設定時に、deep learning による導電率イメージングの有用性についても検討した。Deep learning 技術はアーチファクトの軽減に有用と考えられたが、得られた症例数などからは deep learning を用いず、実際に数学的に測定される導電率を用いることにした。導電率イメージングへの deep learning 技術の応用について 2019 年 5 月 11 日～16 日に開催された第 27 回国際磁気共鳴医学会で討論し、2020 年 6 月に研究協力者らと一緒に Physics in Medicine and Biology 雑誌（インパクトファクター=2.883）に報告した。

(3) 全 23 人の肺・縦隔腫瘍患者の評価も可能であった。その内訳は、良性腫瘍が 6 例で、悪性腫瘍（肺癌）が 17 例であった。肺・縦隔腫瘍において、悪性度の高い腫瘍は良性腫瘍より高い導電率を示すことがわかった。具体的には、コントラストと呼ばれる腫瘍のテクスチャー特徴

が、悪性腫瘍のほうがより高い結果を示した（図 3）。本研究結果より、悪性腫瘍では腫瘍内成分が不均一であると考えられた。得られた研究成果を、2019 年 9 月 25 日～28 日に韓国ソウルで行われたワークショップ（The 5th International Workshop on MRI Phase Contrast & Quantitative Susceptibility Mapping）、2020 年 8 月 8 日～13 日に開催された第 28 回国際磁気共鳴医学会、2020 年 9 月 1 日～3 日に開催された日本放射線腫瘍学会にて公開した。只今、原著論文の準備中で、準備が整い次第、専門雑誌に投稿する。

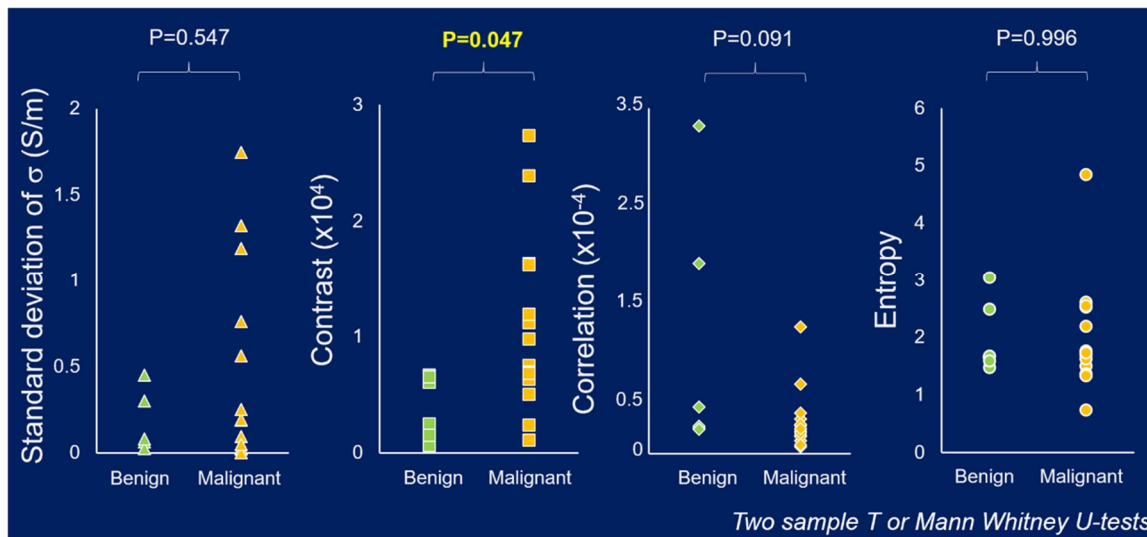


図 3 . 良性（緑）と悪性肺腫瘍（オレンジ）間の導電率のテクスチャー特徴の違い。標準偏差（左）、相関（右から 2 番目）、エントロピー（右）に違いを認めないが、コントラストと呼ばれる特徴（左から 2 番目）は悪性腫瘍で有意に高い。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 2件/うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Hampe Nils, Katscher Ulrich, van den Berg Cornelis A T, Tha Khin Khin, Mandija Stefano	4. 巻 65
2. 論文標題 Investigating the challenges and generalizability of deep learning brain conductivity mapping	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Physics in Medicine & Biology	6. 最初と最後の頁 135001 ~ 135001
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1088/1361-6560/ab9356	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 Tha Khin Khin, Kikuchi Yasuka, Ishizaka Kinya, Kamiyama Toshiya, Yoneyama Masami, Katscher Ulrich	4. 巻 未定
2. 論文標題 Higher Electrical Conductivity of Liver Parenchyma in Fibrotic Patients: Noninvasive Assessment by Electric Properties Tomography	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Journal of Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 未定
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1002/jmri.27701	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9件（うち招待講演 5件/うち国際学会 6件）

1. 発表者名 タ キンキン
2. 発表標題 Electrical Conductivity of the Brain in Normal & Pathological States
3. 学会等名 第78回日本放射線医学会（招待講演）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 タ キンキン
2. 発表標題 A Clinician's View on DL-EPT
3. 学会等名 The 27th Annual Meeting of International Society for Magnetic Resonance in Medicine（招待講演）（国際学会）
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 タ キンキン
2. 発表標題 Potential Clinical Applications of Phase-based Electrical Conductivity Imaging
3. 学会等名 The 5th International Workshop on MRI Phase Contrast & Quantitative Susceptibility Mapping (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Tha KK, Katscher U, Kudo K, Shirato H
2. 発表標題 Electric Properties Tomography: A New Tool for Noninvasive Measurement of Tissue Electrical Conductivity
3. 学会等名 Annual Meeting of Radiological Society of America (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 タ キンキン
2. 発表標題 EPTとAPTイメージングは 組織状態を評価できるか？
3. 学会等名 Annual Meeting of Japanese Society of Magnetic Resonance in Medicine (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Katscher U, Stehning C, Tha KK
2. 発表標題 The impact of CSF pulsation on reconstructed brain conductivity
3. 学会等名 国際磁気共鳴医学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tha KK, Katscher U, Ishizaka K, Stehning C, Kudo K, Shirato H
2. 発表標題 Noninvasive Assessment of Electrical Conductivity Characteristics of Normal and Diseased Liver Using Electric Properties Tomography
3. 学会等名 国際磁気共鳴医学会 (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Tha KK, Kikuchi E, Kikuchi Y, Yoshino Y, Ishizaka K, Katscher U
2. 発表標題 Electrical Conductivity of Lung and Mediastinal Masses: Feasibility of Noninvasive Assessment by MRI
3. 学会等名 日本放射線腫瘍学会 (招待講演)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tha KK, Katscher U, Kikuchi E, Kikuchi Y, Yoshino Y, Ishizaka K, Manabe N, Kudo K, Shirato H
2. 発表標題 Noninvasive Assessment of Electrical Conductivity of Lung and Mediastinal Mass Lesions: Feasibility and Potential Clinical Value
3. 学会等名 ISMRM & SMRT VIRTUAL CONFERENCE & EXHIBITION (国際学会)
4. 発表年 2020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	杉森 博行 (Sugimori Hiroyuki) (20711899)	北海道大学・保健科学研究院・准教授 (10101)	

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	菊地 英毅 (Kikuchi Eiki) (60463741)	北海道大学・大学病院・講師 (10101)	
研究分担者	真鍋 徳子 (Manabe Noriko) (70463742)	自治医科大学・医学部・教授 (32202)	

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		
ドイツ	Philips Research Laboratories		