

令和 6 年 5 月 20 日現在

機関番号：17102

研究種目：若手研究

研究期間：2019～2023

課題番号：19K17145

研究課題名（和文）高分解能3D CESTイメージングによるmulti-pool解析の開発と臨床応用

研究課題名（英文）Development and clinical application of multi-pool analysis using high-resolution 3D CEST imaging

研究代表者

和田 達弘（Wada, Tatsuhiro）

九州大学・大学病院・診療放射線技師

研究者番号：60444832

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,100,000円

研究成果の概要（和文）：本研究は、CESTイメージングに高速撮像技術である圧縮センシングを併用した高速3D CESTイメージング法を確立し、脳腫瘍患者へ臨床応用することを目的とした。自作ファントムおよび脳腫瘍患者において、圧縮センシング併用3D CESTイメージングは従来の2D CESTイメージングと同等の画質を取得することが可能であった。また、神経膠腫の悪精度評価においても従来の2D CESTイメージングと同等であることが証明された。さらに、multi-pool解析を応用することにより、3DのAPTイメージング、NOEイメージング、MTRイメージングを取得することができた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

神経膠腫において最も悪性の膠芽腫は全般的に不良である。その原因として、悪性度の高い部分を取り残してしまふことがあげられる。従来の2D CESTイメージングは1断面のみの画像取得という問題があった。本研究で開発した3D CESTイメージングは、腫瘍全体を含めることが可能である。また、神経膠腫のCESTイメージングの信号強度は、撮像断面により変化することが本研究にて明らかになった。3D CESTイメージングを用いることで、神経膠腫の悪精度診断の精度向上が期待される。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to establish an accelerated 3D CEST imaging method combined with compressed sensing and sensitivity encoding (CS-SENSE), and to apply it clinically to patients with brain tumors.

The 3D CEST imaging combined with CS-SENSE was able to obtain image quality comparable to that of conventional 2D CEST imaging in a self-made phantom and in patients with brain tumors. It also proved to be equivalent to conventional 2D CEST imaging in the grading of glioma malignancy. Furthermore, by applying multi-pool analysis, 3D APT imaging, NOE imaging, and MTR imaging could be obtained.

研究分野：放射線技術学

キーワード：磁気共鳴医学

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

神経膠腫は脳腫瘍のうちの約 30% を占め、最も多い脳腫瘍である。神経膠腫の予後は星細胞腫で 5 年生存率が 50 ~ 70%、最も悪性の膠芽腫で 8% 以下であり全般的に不良である。その原因として、悪性度の高い部分を取り残してしまうことがあげられる。また、手術後の再発を予防あるいは遅らせる目的で放射線治療と化学療法を行うのが現状である。

Chemical exchange saturation transfer (CEST) イメージング法は、MRI の新たな分子イメージング法 (Ward KM, et al., J Magn Reson 2000) である。この方法は、組織に含まれる化合物とバルク水の間で生じるプロトンの化学交換に基づいた画像法である。内因性の CEST イメージングである、amide proton transfer (APT) イメージングは、組織中の可動性タンパク/ペプチドを反映したコントラストを得ることができ、神経膠腫の悪性度判定 (Togao O, et al., Neuro Oncol 2014) に有用との報告がある。しかし、APT イメージングはバルク水から ± 3.5 ppm 離れた周波数に飽和パルス照射した画像の差分画像であり、magnetization transfer (MT) 効果や nuclear Overhauser effect (NOE) などが含まれるため、APT を正確に検出できていないという問題点がある。そこで、APT、MT 効果や NOE などの CEST イメージングで観察される現象を分離する multi-pool 解析が提案されている (Zhang J, et al., Mol Imaging Biol 2018)。また、CEST イメージングは撮像時間が長いという欠点があり、multi-pool 解析を用いた臨床応用は、2D 撮像の 1 スライスのみでの報告が多く、腫瘍全体の評価ができない、再現性が低いといった問題点がある。

近年、情報理論において発展した圧縮センシングという高速画像化技術が MR 画像に応用され始め、臨床応用が期待されている (Lustig M, et al., Magn Reson Med 2007)。CEST イメージングに compressed sensing and sensitivity encoding (CS-SENSE) を応用することで撮像時間の短縮および腫瘍全体を含んだ CEST イメージングの取得が期待できる。

2. 研究の目的

CS-SENSE を用いた 3D CEST イメージングによる multi-pool 解析の開発と臨床応用を目指す。

3. 研究の方法

(1) 自作ファントムを用いた CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングシーケンスの最適化

イオパミドールおよび pH の異なるリン酸緩衝液を用いて濃度および pH を変化させた自作ファントムを作成する。イオパミドールは +4.2 ppm および +5.6 ppm に CEST 効果を有する。+4.2 ppm の CEST 効果は pH が高くなると増大し、+5.6 ppm の CEST 効果は pH が高くなると減少する特徴がある。さらに、+4.2 ppm および +5.6 ppm の信号値の比 (CEST ratio) が濃度依存性を示さず、pH 依存性に特化した信号変化を得られることが知られている。CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングが、従来の 2D CEST イメージングと同等の画質を得ることができるのかを、自作ファントムを用いて検証する。CS-SENSE ファクターを変化させて濃度依存性および pH 依存性について検討する。CS-SENSE ファクターが大きくなるにつれ撮像時間短縮が可能となるが、データ取得量が減るため従来の 2D CEST イメージングとの乖離が大きくなる可能性がある。そのため、臨床応用可能な CS-SENSE ファクターの最適化を行う必要がある。

(2) 脳腫瘍患者における CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングシーケンスの妥当性の評価

2D CEST イメージングは脳腫瘍患者において有用性が確立されている。そこで、脳腫瘍患者を対象に CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングの撮像シーケンスの妥当性を評価する。2D CEST イメージングと CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングの magnetization transfer ratio asymmetry (MTRasym) at 2.0 ppm および at 3.5 ppm の信号値が一致しているかを検証する。MTRasym at 2.0 ppm は amine、MTRasym at 3.5 ppm は amide を反映していると報告されている。

(3) CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングを用いた神経膠腫の診断能評価

2D CEST イメージングの MTRasym at 3.5 ppm は、神経膠腫の悪性度が高くなるにつれ信号強度が大きくなり、悪性度評価に有用であることが報告されている。そこで、神経膠腫患者の悪性度評価において本研究にて開発した CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングの有用性の検討を行なう。

(4) Multi-pool 解析を用いた pure APT および NOE イメージングの作成

CEST イメージングから得られる z-spectrum に fitting 解析を行い、APT や NOE を検出することが可能かを検証する。

4. 研究成果

(1) 自作ファントムを用いた CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングシーケンスの最適化

イオパミドールの濃度を 100 mM に固定し、pH を 6.034、6.417、6.798、7.235 に設定したバイアルと、pH を約 6.8 に固定してイオパミドールの濃度を 50 mM、100 mM、200 mM、400 mM に設定したファントムを作成した。

CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングの CS-SENSE factor を 5、7、9 を変更させて、2D CEST イメージングの CEST ratio を比較検討した。各 3D CEST イメージングで得られた CEST ratio は、2D CEST イメージングで得られた CEST ratio と優れた直線性を示した。3D-CS-SENSE 5 の CEST ratio は、バイアスが小さく、一致限界も狭かった。3D CS-SENSE 7 の CEST ratio も同様にバイアスは小さく、95%一致限界は広がった。3D CS-SENSE 9 の CEST ratio は、CS-SENSE 5 で測定された比と比較して、わずかに大きなバイアスと広い 95%一致限界を示した。

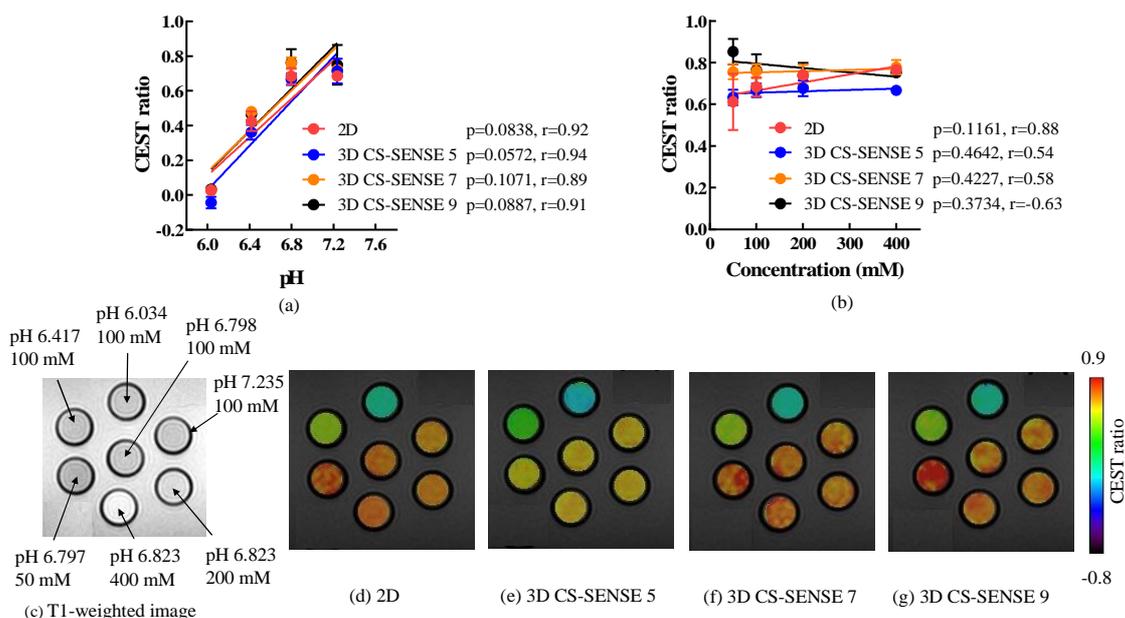


図 1 . 各手法における CEST ratio と pH の相関 (a)、CEST ratio と濃度の相関 (b)、ファントムの T1 強調画像 (c) と CEST ratio 画像 (d-g)

全ての方法で CEST ratio と pH の間に強い正の相関が得られた (図 1 . a)。2D、3D CS-SENSE 5 および 3D CS-SENSE 7 で得られた CEST ratio には正の相関が、3D CS-SENSE 9 で得られた CEST ratio には負の相関が観察された (図 1 . b)。CEST ratio 画像の信号強度は pH によって変化した、どの方法でもイオパミドールの濃度による影響はほとんどなかった (図 1 . d-g)。

以上の結果より、CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングは 2D CEST イメージングと同等の画質を得ることが可能であるが、圧縮センシングの高速倍率の設定を高くすることで 2D CEST イメージングの画質との乖離が大きくなることが分かった。

(2) 脳腫瘍患者における CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングシーケンスの妥当性の評価

(1) のファントム研究の結果を参照し、CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングの頭部撮像条件は、CS-SENSE ファクターを 4 とし、約 5 分で 9 断面を取得することが可能となった。対象は、21 名の脳腫瘍患者 (平均年齢 49.7 ± 17.2 歳、男性 7 名、女性 14 名、内訳: 低悪性度神経膠腫 4 例、高悪性度神経膠腫 6 例 (1 例は左右の脳に病変)、髄膜腫 7 例、転移性脳腫瘍 2 例、papillary glioneuronal tumor 1 例、dysembryoplastic neuroepithelial tumor 1 例) である。

2D および 3D CEST イメージングは、MTRasym at 2.0 ppm および at 3.5 ppm の両方で、平均値と各パーセンタイル値に優れた線形相関を示した。また、MTRasym at 2.0ppm および at 3.5 ppm における MTRasym の平均値と各パーセンタイル値の Bland-Altman plot 解析において、ほとんどの症例が 95% の一致限界内に含まれていた。

膠芽腫の症例を図 6 に示す。3D CEST イメージングはマルチスライス CEST イメージングが可能であるため、腫瘍全領域の撮像が可能であった。2D CEST イメージングと 3D CEST イメージングにおける MTRasym at 2.0ppm の平均値は、右半球でそれぞれ 3.02% と 3.26%、左半球でそれぞれ 3.41% と 2.95% であった。MTRasym at 3.5ppm の平均値は、右半球でそれぞれ 2.28% と 2.29%、左半球でそれぞれ 3.19% と 2.95% であった。

以上の結果より、脳腫瘍患者において CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングは従来の 2D CEST イメージングと同等の画質を得られることが証明された。

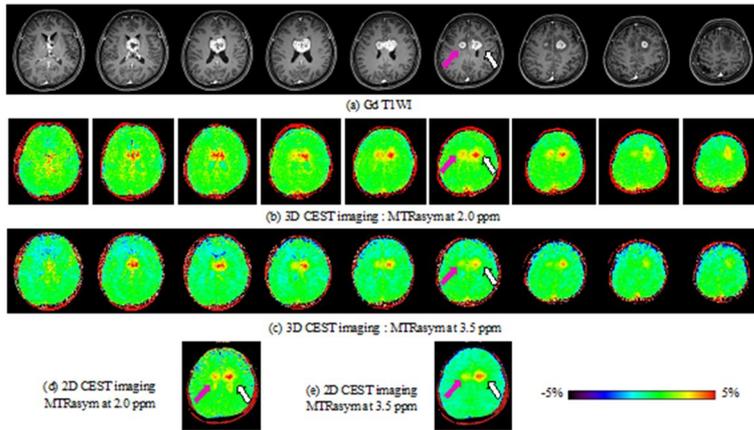


図2 .61歳女性の膠芽腫。造影後 T1WI 画像(a)と 3D CEST イメージング (b, c) の紫と白の矢印は、2D CEST イメージング (d, e) と同じ撮像断面を示す。

(3) CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングを用いた神経膠腫の診断能評価

対象症例は 28 例の神経膠腫患者 (平均 51.0 ± 13.9 歳、男性 13 名、女性 15 名) で、内訳は低悪性度神経膠腫 (low-grade glioma: LGG、World Health Organization [WHO] グレード 2) が 12 例、高悪性度神経膠腫 (high-grade glioma: HGG、WHO グレード 3 または 4) が 16 例である。CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングは 9 スライス、2D CEST イメージングは 1 スライスで撮像した。腫瘍における MTRasym at 3.5 ppm において、(i) 2D CEST イメージングの 1 スライス (2D)、(ii) 3D CEST イメージングの腫瘍全体を含めた複数スライス (3D_{all})、および (iii) 3D CEST イメージングの最大信号強度を示したスライス (3D_{max}) の 3 つの手法で評価を行った。

表 1 . LGG と HGG における Ki-67 labeling index (LI) と MTRasym 3.5 ppm

Parameter	LGG	HGG	p-value
Ki-67 LI, %	5.50 ± 2.02	23.94 ± 21.48	<0.0001
MTRasym 3.5 ppm, %			
2D	1.54 ± 0.94	2.67 ± 1.09	0.0083
3D _{all}	1.28 ± 0.81	2.32 ± 1.20	0.0130
3D _{max}	1.74 ± 1.01	3.00 ± 1.46	0.0150

Ki-67 LI は LGG 群に比べ HGG 群で有意に大きく、MTRasym at 3.5ppm の平均値は全ての方法において LGG 群よりも HGG 群で有意に大きかった (表 1)。

表 2 . LGG と HGG の鑑別のための ROC 解析の各数値

Method	AUC	Cutoff value (%)	Sensitivity (%)	Specificity (%)
2D	0.79	2.52	91.7	62.5
3D _{all}	0.78	1.81	91.7	68.8
3D _{max}	0.77	2.55	91.7	62.5

3 つの方法において同等の AUC が得られた。感度は全ての方法で同じであったが、特異度は 3D_{all} が 2D および 3D_{max} よりも高かった。

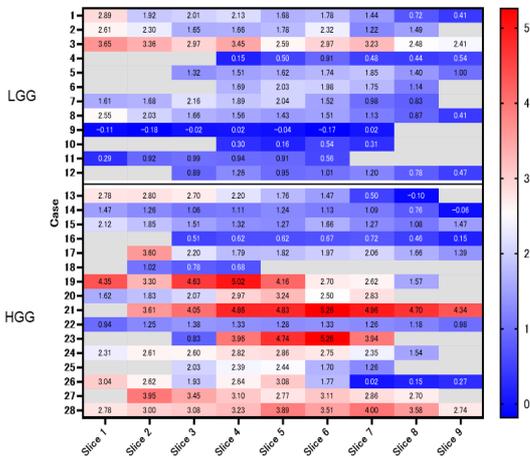


図3 . 各患者の各スライスにおける MTRasym at 3.5ppm. 各症例において、スライス位置によって信号強度が変化していることが分かる。

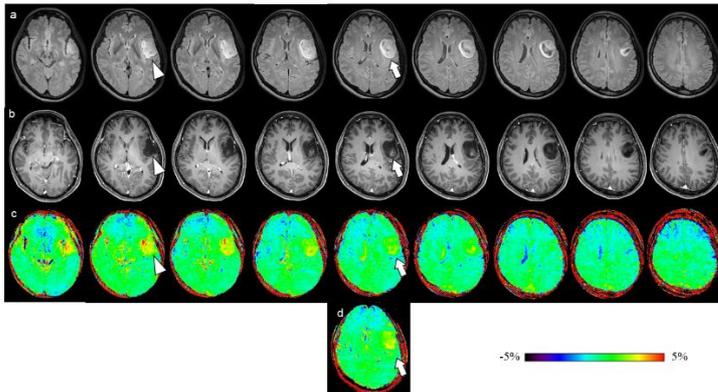


図4 . 50歳女性、星細胞腫、IDH 変異型、CNS WHO grade 3. (a)FLAIR、(b)Gd T1WI、(c)3D MTRasym の 3.5ppm、(d)2D MTRasym の 3.5ppm

図4に星細胞腫，IDH 変異型，CNS WHO grade3の症例を示す。2Dの MTRasym at 3.5 ppmの信号強度（図4d，矢印）および3Dの同一断面での MTRasym at 3.5 ppmの信号強度（図4c，矢印）において、各症例で同程度の信号強度が観察された。一方、grade 3の星細胞腫ではスライス位置によって信号強度が変化している。2Dの MTRasym at 3.5 ppmの撮像スライス位置は、grade 3の 3D_{max}のスライス位置と異なっていた（図4c，矢頭）。

以上より、CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングにより、神経膠腫の信号強度が各撮像断面で異なることが明らかになった。CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングは、2D CEST イメージングと同様に神経膠腫の悪性度評価に使用することができることが分かった。

(4) Multi-pool 解析を用いた APT および NOE イメージングの作成

本研究で開発した CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングから得られる z-spectrum にカーブフィッティングを行い multi-pool 解析を試みた。フィッティングを行った z-spectrum の +3.5 ppm を APT イメージング (APT#)、-3.5 ppm を NOE イメージング (NOE#) と定義した。さらに、フィッティングを行った z-spectrum より MTRasym at 3.5 ppm の画像 (MTR) 作成を試みた。先行研究では、APT イメージングの信号強度は神経膠腫の悪性度が高くなるにつれ高くなり、NOE イメージングの信号強度は低くなることが報告されている。

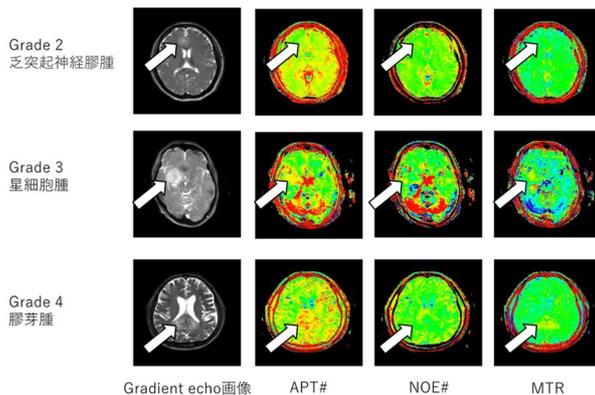


図5 . 各症例における APT#、NOE#および MTR 画像。APT#および MTR において、先行研究同様に悪性度が高くなるにつれ信号強度が高くなった。NOE#においては大きな変化は見られなかった。

本研究にて開発した CS-SENSE 併用 3D CEST イメージングは、従来の MTRasym 解析だけでなく、カーブフィッティングによる multi-pool 解析を行うことで APT#や NOE#といった複数の情報を取得することができる。

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 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tatsuhiko Wada, Chiaki Tokunaga, Osamu Togao, Akio Hiwatashi, Kazufumi Kikuchi, Masami Yoneyama, Koji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Koji Yoshimoto, Kousei Ishigami, Hidetake Yabuuchi	4. 巻 92
2. 論文標題 Three-dimensional chemical exchange saturation transfer imaging using compressed SENSE for full z-spectrum acquisition.	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance Imaging	6. 最初と最後の頁 58-66
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.mri.2022.05.014	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 -

1. 著者名 Tatsuhiko Wada, Osamu Togao, Chiaki Tokunaga, Masahiro Oga, Kazufumi Kikuchi, Koji Yamashita, Hidetaka Yamamoto, Masami Yoneyama, Koji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Kousei Ishigami, Hidetake Yabuuchi	4. 巻 158
2. 論文標題 Grading of gliomas using 3D CEST imaging with compressed sensing and sensitivity encoding	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 110654
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.ejrad.2022.110654	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 2件）

1. 発表者名 Tatsuhiko Wada, Chiaki Tokunaga, Osamu Togao, Masahiro Oga, Kouji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Masami Yoneyama, Hidetake Yabuuchi
2. 発表標題 Three-dimensional CEST imaging with CS-SENSE for full z-spectrum acquisition in brain tumor patients: comparison with two-dimensional CEST imaging
3. 学会等名 第50回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 和田 達弘, 徳永 千晶, 梅尾 理, 米山 正巳, 船津 亮平, 大賀 正浩, 小林 幸次, 藪内 英剛
2. 発表標題 自作ファントムを用いたz-spectrum取得のための圧縮センシング併用高速3D CEST imagingの基礎的検討
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 Tatsuhiko Wada, Chiaki Tokunaga, Osamu Togao, Masami Yoneyama, Yasuo Yamashita, Kouji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Hidetake Yabuuchi
2. 発表標題 Accelerated 3D chemical exchange saturation transfer imaging using compressed SENSE for full Z-spectrum acquisition
3. 学会等名 2020 ISMRM & SMRT Virtual Conference & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Tatsuhiko Wada, Osamu Togao, Chiaki Tokunaga, Masami Yoneyama, Masahiro Oga, Kouji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Hidetake Yabuuchi
2. 発表標題 CS-SENSE併用3D CESTイメージングを用いた神経膠腫患者の悪性度鑑別と腫瘍内不均一性の評価
3. 学会等名 第51回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2023年

1. 発表者名 Tatsuhiko Wada, Osamu Togao, Chiaki Tokunaga, Kazufumi Kikuchi, Kouji Yamashita, Masami Yoneyama, Masahiro Oga, Kouji Kobayashi, Toyoyuki Kato, Kousei Ishigami, Hidetake Yabuuchi
2. 発表標題 Grading and assessment of intra-tumor heterogeneity of gliomas using 3D CEST imaging with compressed sensing and sensitivity encoding
3. 学会等名 2023 ISMRM & ISMRT Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2023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

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
---------	---------