

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 10 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591746

研究課題名(和文) 3 tesla 脳MRIによる治療後グリオーマの腫瘍再発と放射線壊死/非再発の鑑別

研究課題名(英文) Usefulness of the 3 tesla MRI in the differential diagnosis between recurrence of glioma and non-tumoral treatment related changes including radiation necrosis.

研究代表者

高橋 昭喜 (Takahashi, Shoki)

東北大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：80148874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円、(間接経費) 870,000円

研究成果の概要(和文)：グリオーマの再発と治療後の変化との鑑別を3テスラMRIで検討した。造影剤を用いた灌流画像、ADC(拡散係数)、Susceptibility weighted images (SWI)に注目して症例を検討した。灌流画像に関しては、造影剤の投与量を通常量の2倍に変更することで、腫瘍からの造影剤漏出の影響を低減し、腫瘍の血液量をより正確に把握することが可能となり、鑑別に有用な撮像法と考えられた。ADCに関しては腫瘍再発で低い傾向がみられ、SWIに関してはグリオーマの悪性度と比例して線状、塊状の低信号が増加し、それぞれ再発や腫瘍の悪性度の推定に役に立つことが示された。

研究成果の概要(英文)：We determined whether 3 tesla MRI is useful in distinguishing recurrence of glioma from post-treatment changes including radiation necrosis. MRI sequences in this study included contrast-enhanced perfusion weighted imaging (PWI), apparent diffusion coefficient (ADC), susceptibility weighted images (SWI) and MR spectroscopy (MRS). PWI with double-dosed contrast agent was robust sequence for evaluation of CBV and is useful for discrimination between recurrence of gliomas and post-treatment changes. However, bevacizumab, a newly introduced drug which reduces tumor neoangiogenesis, may underestimate CBV, leading to misdiagnose viable tumor as treatment related change. Further evaluation is needed for PWI under administration of bevacizumab. As for ADC, one of the hopeful sequences, recurrence of gliomas had a propensity to show lower ADC value than treatment related changes. SWI and MRS revealed considerable overlaps between two entities. Future quantitative analysis may be promising.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：グリオーマ 脳腫瘍 放射線壊死 MRI 灌流画像 拡散強調画像

1. 研究開始当初の背景

われわれは、過去にグリオーマの grade 診断・予後推定における拡散強調像の利用や、弁蓋部グリオーマ手術に伴う血管損傷による合併症など、グリオーマに関わる MRI 画像の分析・診断に関する研究を行ってきた。

近年、悪性神経膠腫に対する放射線化学療法において、テモゾロマイド temozolomide の使用が新しい標準的な治療法となりつつある。しかし同治療後には follow-up MRI で治療効果 treatment-related brain injury として腫瘍再発がないにも拘わらず進行性の造影病変がしばしば起こることが知られるようになってきている (pseudoprogression)。従って、治療後の腫瘍再発か放射線壊死を含む治療効果 (非再発) であるかの鑑別が益々重要となってきたが、この目的での決定的な方法は、positron emission tomography (PET) などによる方法も含めて今のところ十分には確立されていない。MRI でも両者ともに同様の造影効果を呈しうるため、その鑑別はいまだに困難な命題である。

脳腫瘍の画像診断における第一選択は MRI となっているが、本法は同時に種々のシーケンスを組み合わせることが可能である。そのような MRI によって新しく生じた造影病変が腫瘍再発か非再発であるかの鑑別が可能であれば、MRI は比較的簡便に検査ができるので、とても有用性が高く日常臨床に益するところが大きい。本課題では、治療後に新しく生じた造影病変を対象とし、それが腫瘍再発か非再発かの鑑別において MRI の特に拡散強調像と susceptibility weighted images (SWI)、MR spectroscopy の可能性を中心に検討する。拡散強調像は、tumor cellularity の評価に使われてきており、我々も悪性星細胞腫 (退形成性星細胞腫15例、神経膠芽腫22例) における悪性度と予後の評価におけるADC (みかけの拡散係数) の有用性

について報告した。この拡散強調像・ADC測定のパseudoprogressionの診断への応用はまだ少ないが、細胞密度の高くなる腫瘍再発と細胞密度が低くなると予想される非再発との鑑別にも有用性が高いと推測される。

3-tesla MRI装置の臨床への普及とともに、susceptibility-weighted images (SWI) が脳腫瘍の画像診断にも臨床応用されてきている。SWIは conventional MRI よりも腫瘍の内部構造を明瞭に描出できると報告されている。また腫瘍内のSWI信号強度 intratumoral susceptibility signal (ITSS) が灌流画像 (perfusion-weighted imaging: PWI) の最大脳血液量 maximum relative cerebral blood volume (rCBVmax) と相関すること、更に ITSS によって良好にグリオーマの grade診断ができる可能性を報告した論文もみられる。このようなSWIの特徴は、腫瘍再発と非再発との鑑別にも応用できる可能性を示唆している。また MR spectroscopy も両者の鑑別における有用性が期待できる。また、SWIと拡散強調像の併用により、ADC測定の正確性を高めることができる。

proton MR spectroscopy も両者の鑑別における有用性が期待できるが、外部標準を置くことによって定量的に解析する。

2. 研究の目的

3 tesla 装置による脳 MRI で、術後再発と放射線壊死を含む treatment-related brain injury (非再発) の鑑別の可能性を検討する。

3. 研究の方法

初回MRI 時に、拡散強調像、SWI、PWI、プロトンMR spectroscopy を含めたMRI 検査を施行する。また治療終了後の最初の2年間は、follow-up MRI を1回/3-6ヶ月の頻度で施行する。

治療後 MRI 上の新たな造影病変が生じた場合には、拡散強調像と SWI、PWI との組み合わせ、更には定量的な MR spectroscopy 検査も組み合わせ経時的に検査する。造影病変は可能な限り組織を確認するが、全例に組織診断が得られることは望めない。このため治療後に新しく生じた造影病変が治療後腫

瘍再発、非再発かを follow-up MRI および臨床経過から判断する必要が生じるので、最低6ヶ月～1年のfollow-upが必要であり、このため研究期間を3年とする。

4. 研究成果

グリオーマの再発と治療後の変化との鑑別を3テスラMRIで検討した。造影剤を用いた灌流画像、ADC(拡散係数)、Susceptibility weighted images (SWI)に注目して症例を検討した。

- (1) 灌流画像に関しては、造影剤の投与量を通常量の2倍に変更することで、腫瘍からの造影剤漏出の影響を低減し、腫瘍の血液量をより正確に把握することが可能となり、鑑別に有用であった。造影 T1 強調画像による増強効果と PWI での CBV は腫瘍の再発ではおおむね平行に変化するが(図1)、放射線壊死では造影 T1WI で強い増強効果を示すのに対し、PWI では CBV が低下し、腫瘍の再発との鑑別に有用な所見であった(図2)。

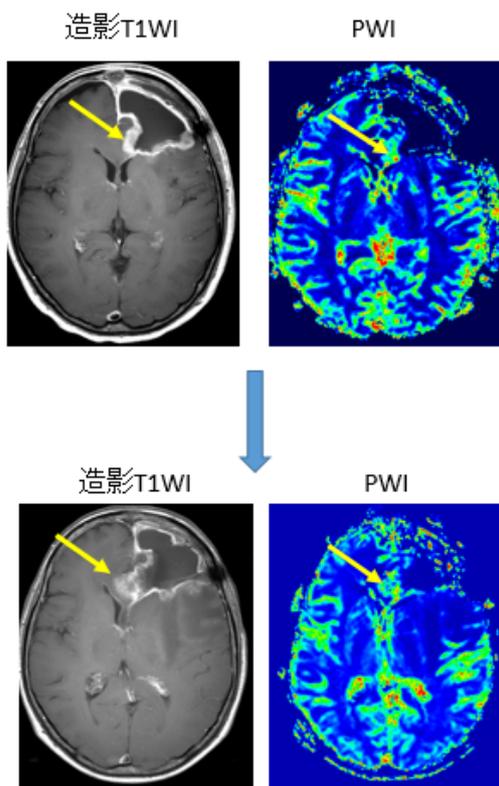


図1 腫瘍再発症例

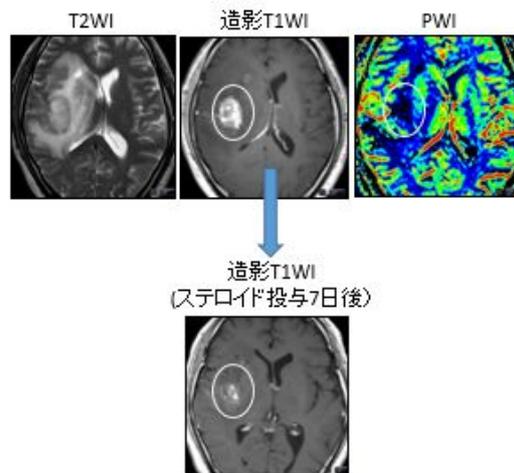


図2 放射線壊死症例

通常の T2 強調画像 (T2WI) や造影 T1 強調画像 (造影 T1WI) では腫瘍の再発と放射線壊死の鑑別が難しいが、PWI では CBV の上昇がみられず、放射線壊死が示唆された。実際、ステロイド治療後の造影 T1WI では増強効果が著明に減弱しており、放射線壊死と判断された。

- (2) ADC に関しては腫瘍再発で低い傾向がみられ、mean ADC が 1.62 を超えるものが放射線壊死、1.62 を下回るものが腫瘍の再発と考えられた。ただし、オーバーラップがみられ、他の画像所見とも合わせて総合的な評価を行う必要があると考えられた。

- (3) SWI に関してはグリオーマの悪性度と比例して ITSS (腫瘍内の点状、線状、塊状の低信号、図3)が増加し、それぞれ再発や腫瘍の悪性度の推定に役に立つことが示された。神経膠芽腫 (glioblastoma: GBM) と低悪性度のグリオーマとの比較検討で、GBM で有意に ITSS が検出された(図4A)。また ITSS は CBV と正の相関を示し(図4B)、過去の報告と一致した。

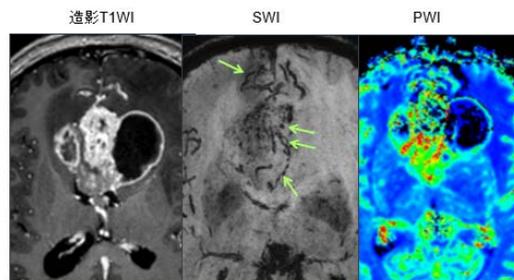


図3 神経膠芽腫症例

SWI では腫瘍内に蛇行した線状あるいは点状の低信号 (→) が複数見られる。PWI では SWI 低信号域に相当して CBV 上昇が見られる。

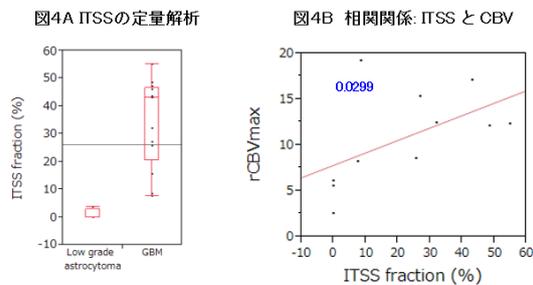


図 4A ITSS と腫瘍の悪性度、図 4B ITSS と CBV との関連

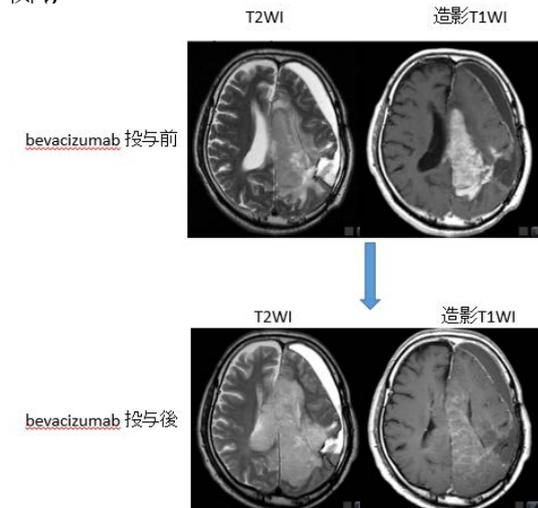
(4) MR spectroscopy

Proton MR spectroscopy に関しては当初、外部標準を置いた半定量的な解析を予定していたが、その後、ソフトウェアによる解析で定量値を算出する方針に転換した。結果としてコリンの上昇と N-アセチルアスパラギン酸の低下に加え、脂肪や乳酸のピークの上昇が腫瘍の再発で見られることが多かったが、放射線壊死でも同様の所見を呈することも少なくなく、両者の間にはオーバーラップがみられ、proton MR spectroscopy 単独では高い正診率を得ることはできなかった。今後の検討としてはマルチボクセル法によるなどにより詳細な評価が望まれる。

(5) 新たな脳腫瘍治療薬と MRI 診断

2013 年後半から新生血管の増生を抑制する新たな治療薬 (bevacizumab) が臨床的に投与されるようになり、脳腫瘍の画像診断に大きな変化をもたらしている。Bevacizumab 投与下では造影 T1WI における増強効果が減弱し (図 5)、PWI では CBV が低下するため、腫瘍の viability を正確に評価することが難しくなっている。すなわち、造影 T1WI にて増強効果は減弱しているが T2WI や FLAIR の高信号域が拡大する pseudoregression が問題となっている。我々の経験では bevacizumab 投与下での腫瘍の viability の評価には拡散強調画像における ADC の低信号域の経時的な広がりがある有用な印象である。現時点では症例数の蓄積が十分ではなく、今後の検討が必要と考えている。

図 5



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 Kumabe T, Saito R, Kanamori M, Chonan M, Mano Y, Shibahara I, Kawaguchi T, Kato H, Yamashita Y, Sonoda Y, Kawagishi J, Jokura H, Watanabe M, Katakura R, Kayama T, Tominaga T. Treatment results of glioblastoma during the last 30 years in a single institute. *Neurol Med Chir (Tokyo)*. 査読有, 2013;53(11):786-96. Epub,2013,Oct.21.doi:10.2176/nmc.0a2013-0212

[学会発表] (計 4 件)

- ① Li Li, Shunji Mugikura, Takaki Murata, Yasuko Tatewaki, Daddy Mata Mbemba, Keiichi Jingu, Shoki Takahashi. Imaging Challenges in the Assessment of Posttreatment Glioblastoma Multiforme. European Congress of Radiology Mar. 6-10, 2014, Vienna, Austria
- ② Li Li, Shunji Mugikura, Takaki Murata, Yasuko Tatewaki, Daddy Mata Mbemba, Shoki Takahashi. Imaging Manifestations of Radiation Induced Brain Injury. 99th annual meeting of Radiological Society of North America Dec.1-6, 2013, Chicago, United States of America
- ③ Geunwon Kim, Katherine M Gallagher, Nadja Kadom, Yukio Kimura, Takaki Murata, Naoko Saito, Akifumi Fujita, Osamu Sakai. Radiologic Evaluation of Pseudoprogression and Pseudoresponse in Glioblastoma: What Radiologists Need to Know. 99th annual

meeting of Radiological Society of
North America Dec.1-6, 2013, Chicago
United States of America

- ④ 李麗、麦倉俊司、村田隆紀、舘脇康子、Mata Mbemba Daddy、高橋昭喜 神経膠腫の磁化率強調画像と灌流画像による評価
第128回日本医学放射線学会北日本地方 2013.6.14 新潟

6. 研究組織

(1) 研究代表者

高橋 昭喜 (Takahashi Shoki)
東北大学・大学院医学系研究科・教授
研究者番号：80148874

(2) 研究分担者

麦倉 俊司 (Mugikura Shunji)
東北大学・大学院医学系研究科・講師
研究者番号：20375017

研究分担者

村田 隆紀 (Murata Takaki)
東北大学・病院・助教
研究者番号：7039929

研究分担者

渡邊 みか (Watanabe Mika)
東北大学・病院・准教授
研究者番号：20292344

(3) 連携研究者

隈部 俊宏 (Kumabe Toshihiro)
北里大学・医学部・主任教授
研究者番号：10250747