

機関番号：17401

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591780

研究課題名(和文)高磁場装置を用いた高精細MRI画像によるグリオーマの放射線治療支援画像の開発

研究課題名(英文)Development of the techniques to use the 3T high-resolution MR images for radiation therapy planning in patients with glioma

研究代表者

北島 美香 (Kitajima, Mika)

熊本大学・医学部附属病院・准教授

研究者番号：60305018

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円、(間接経費) 1,050,000円

研究成果の概要(和文)：まず、放射線治療設計に必要な3次元MRI画像撮像法の最適化を行った。また、正常ボランティアで3次元高精細画像を撮像し、脳詳細解剖を明瞭に描出できることを検証した。次に、脳腫瘍症例の3次元高精細MRI画像と組織所見を対比し画像精度を評価した。その結果、MRIでの信号と腫瘍増殖能を示す指標にある程度の関連性を認めた。また、3次元MRI画像に対する造影剤の影響を検討し、脳既存構造と腫瘍の関係を詳細に描出する画像を得ることができた。この他、MRI画像の歪みを定量評価するソフトウェアを開発した。これらの結果は、高精細3次元MRI画像を放射線治療設計の支援画像として使用できる可能性を示した。

研究成果の概要(英文)：First, we optimized the sequence parameters of three dimensional (3D) high-resolution images to obtain the high contrast between the cortex and white matter. We validated that 3D FLAIR could delineate the white matter tracts and nuclei with high contrast in normal volunteers. In patients with glioma, we compared between 3D MR imaging findings (MPARGE, FLAIR, T2-weighted images) and histopathologic findings. The signal-to-noise ratio and the cellular proliferation index were correlated. In addition, we evaluated the effect of contrast agent to 3D phase difference enhanced image (PADRE). Contrast enhanced PADRE delineated the relationship between enhanced glioblastomas and adjacent structures better than non-contrast enhanced PADRE. In the technical study, we developed the software for automatic quantification of MR image distortion. Our results indicated that the 3D high-resolution MR images could be used as images for radiation therapy planning.

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：核磁気共鳴画像(MRI) 脳腫瘍

1. 研究開始当初の背景

悪性グリオーマの標準的治療は手術と放射線化学療法であるが、その治療成績は必ずしも良好ではない。原因には、悪性グリオーマが浸潤性に進展する腫瘍であり、画像では異常所見を認めない領域にも組織学的に腫瘍浸潤が存在すること、重要な構造に病変が近接している場合、切除が困難となることなどがある。手術・放射線治療前に高分解能画像を用いてグリオーマの浸潤範囲を正確に評価することができれば、手術摘出範囲や放射線治療におけるターゲットボリューム設定の精度を高めることが可能であり、ひいてはグリオーマの治療成績の改善を望める。3T-MRI の普及により、中枢神経画像診断は飛躍的に発展し、3次元高精細画像を得ることが可能となっている。この研究は、3次元MRI画像にて精度の高いグリオーマの浸潤範囲を決定し、それらの画像を放射線治療に活用できるようにすることを目的として行った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、高磁場MRIを用いてグリオーマの浸潤範囲を高分解能画像で評価し、それらの画像を放射線治療設計画像として使用するために必要な画像処理、画像補正法を開発することである。

3. 研究の方法

(1) 健常ボランティアでの3D画像シーケンスの評価

脳とくに脳幹には多数の白質線維や核があり、脳腫瘍手術や放射線治療設計の際にはそれらと腫瘍の関係、腫瘍浸潤領域の把握が重要である。脳幹の核や白質線維が3次元高精細MRI画像でどの程度描出できるか、10人のボランティアを対象に検討した。拡散異方性を測定することにより白質線維を描出する画像である拡散テンソル画像を参照画像とし、脳幹部微細構造の描出能を脳幹の重要な

神経路および神経核の描出を、3D FLAIR と従来の2次元画像で、定性、定量的に評価した。

(2) MRIでの3D画像の歪みを測定のためのソフトの開発

アクリル性の歪み測定用のファントムを作成し、1.5TMRIでそのファントムの3D画像を撮像した。歪みを定量化、可視化するために、以下の過程を自動的に行うソフトウェアを開発した。まず、得られた3Dデータに、しきい値処理、ラベリング処理、ファントムのマーカーの計測点の抽出を行う。次にアイソセンターと抽出されたすべての計測点に対して距離を求め、それを画像の歪みとして算出する。歪みの分布をプロットした歪みマップを作成する。

(3) 脳腫瘍症例における高精細MRI画像所見と組織所見の比較

グリオーマ患者2例で、手術直前の3DMRI画像とそれを参照にして得られた組織の悪性度・腫瘍増殖能(MIB-1 index)を比較した。術者が造影3DMPARGE上に示した組織採取領域の信号/正常脳の信号比を算出した。同様に3D高精細画像(3D FLAIR, 3D T2WI)上でも算出し、各々MIB-1 indexと比較した。

(4) 3D高分解能画像に与えるガドリニウム(Gd)造影剤の影響

基礎実験

脳白質のT1、T2値に近似した背景物質に異なる濃度のGd溶液で満たした試験管を配置し、4種類の3D高精細画像(T2WI、FLAIR、MPRAGE、位相差強調像)を3T-MRIで撮像した。撮像された画像上で、背景信号と試験管内の信号比を測定し、Gd濃度による変化を検討した。

臨床症例での評価

膠芽腫症例において、3D位相差強調像の術前評価の有用性を検討した。造影剤投与前後の

位相差強調像で、病変と主要な白質線維や構造との関係を視覚的に評価し、統計学的有意差を検討した。

4. 研究成果

(1) 3D 画像シーケンスの最適化と健常ボランティアでのシーケンスの検証

赤核、黒質はいずれの画像でも低信号であった。視覚評価では、皮質脊髄路、上小脳脚および上小脳脚交叉、中心被蓋路、中小脳脚は 3D FLAIR で他の画像より有意に高信号であった。信号強度比も皮質脊髄路、上小脳脚交叉、中心被蓋路、中小脳脚は 3D FLAIR で他の画像より有意に高かった。上小脳脚の信号強度比は、3D FLAIR と 2D FLAIR で有意差を認めた。3D FLAIR は 2D FLAIR や 2D T2WI よりも脳幹の微細構造をよく描出し、病変と正常構造の関係を描出するために有用な高精細画像であることがわかった。

(2) MRI での 3D 画像の歪みを測定のためのソフトの開発

アイソセンターからの歪みは 0-1.0% であり、開発した自動法と従来の手動法を比較すると、すべての計測点で誤差は 1 ピクセル以内であった。今回作成した自作ソフトにより、MRI での 3D 画像の歪みを自動測定することが可能となった。

(3) 脳腫瘍症例における高精細 MRI 画像所見と組織所見の比較

増強効果の乏しい腫瘍では、FLAIR、T2 強調像では信号比が高いほど MIB-1 index も高かった。増強効果を有し、内部に壊死を伴う腫瘍でも、増強される病変周囲の信号比と MIB-1 index の関連は、増強効果の乏しい腫瘍と同じ傾向であった。

(4) 3D 高分解能画像に与えるガドリニウム (Gd) 造影剤の影響

a. FLAIR では 0.2mmol/l、T2 強調像では 0.1mmol/l、位相差強調像では、1.0mmol/l で信号比が最大であった。MPRAGE では、0.1mmol/l まで低下し、それより高濃度で上昇した。信号比は 0.6mmol/l で MPRAGE が FLAIR、T2 強調像を越えた。位相差強調像では Gd 濃度に応じて Gd 溶液周囲に低信号帯が出現し、低信号帯の広がりには 0.5-1.0mmol/l で最大であった。

b. 膠芽腫症例では、造影位相差強調像で、腫瘍と主要な白質線維との関係を明瞭に描出することができた。統計学的にも造影剤を投与することにより腫瘍と主要な白質線維との関係が明瞭となった。

位相差強調画像におけるガドリニウム造影剤の影響について、基礎実験、臨床評価の成果を第 41 回日本磁気共鳴学会大会にて発表し、学術奨励賞を獲得した。

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 2 件)

Kitajima M, Hirai T, Shigematsu Y, Uetani H, Iwashita K, Morita K, Komi M, Yamashita Y. Comparison of 3D FLAIR, 2D FLAIR, and 2D T2-Weighted MR Imaging of Brain Stem Anatomy. *AJNR Am J Neuroradiol*. 査読有, 33(5), 2012,922-927 10.3174/ajnr.A2874

Nakamura H, Murakami R, Hirai T, Kitajima M, Yamashita Y. Can MRI-derived factors predict the survival in glioblastoma patients treated with postoperative chemoradiation therapy? *Acta Radiol*. 査読有, 54(2), 2013,214-220. 10.1258/ar.2012.120525

[学会発表](計 2 件)

北島美香、「位相差強調画像におけるガドリニウム造影剤の影響」、第 41 回日本磁気共鳴学会大会、2013 年 9 月 19-21 日、アスティとくしま(徳島県徳島市)

氏原晋太郎、「3 次元的な歪み計測のための 3D ファントムを用いた歪みの自動計測法の開発」、第 41 回日本磁気共鳴学会大会、2013 年 9 月 19-21 日、アスティとくしま(徳島県徳島市)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

北島 美香 (KITAJIMA, Mika)
熊本大学・医学部附属病院・准教授
研究者番号: 60305018

(2) 研究分担者

平井 俊範 (HIRAI, Toshinori)
熊本大学・生命科学研究部・准教授
研究者番号: 40274724

重松 良典 (SHIGEMATSU, Yoshinori)
熊本大学・医学部附属病院・助手
研究者番号: 00555766

牧野 敬史 (MAKINO, Keishi)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 90381011

中村 英夫 (NAKAMURA, Hideo)
熊本大学・医学部附属病院・講師
研究者番号: 30359963

白石 慎哉 (SHIRAIISHI, Shinya)
熊本大学・生命科学研究部・助教
研究者番号: 50433008

大屋 夏夫 (OYA, Natsuo)
熊本大学・生命科学研究部・教授
研究者番号: 70281095