

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 4 日現在

機関番号：17301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24592837

研究課題名(和文) IVIM MRイメージングを用いたリンパ節転移診断

研究課題名(英文) IVIM MR imaging of metastatic lymph nodes in the neck.

研究代表者

角 美佐 (SUMI, Misa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科(歯学系)・准教授

研究者番号：90284702

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 4,100,000円

研究成果の概要(和文)：IVIM MRIとは、分子レベルの「拡散」と「灌流」という2つの異なる現象を、造影剤を使用せず、同時に区別して観察することを目的とした拡散強調MRIである。当病院歯科MR室にてIVIM MRIを施行後、病理組織学的診断が確定した頸部リンパ節病変を対象に、IVIM MRIから得られる灌流情報と拡散情報に関連するパラメータを比較し、IVIM MRIの有用性について検討した。

その結果、扁平上皮癌の転移と非転移の鑑別、および、悪性リンパ腫と扁平上皮癌転移との鑑別におけるIVIM MRIの有用性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Purpose: Intravoxel incoherent motion (IVIM) MR imaging provides data on both true molecular diffusion and incoherent motion of water molecules in the capillary network without of application of contrast medium. The purpose of this study was to evaluate the usefulness of IVIM MRI in assessment of cervical lymphadenopathy. Materials and methods: The Patients with cervical lymphadenopathy caused by a varied etiology were examined using IVIM MRI. We evaluated the diffusion-related parameters and perfusion-related parameters of the respective lymph nodes. Results and conclusions: It was confirmed that IVIM MRI was helpful in differentiating between metastatic and non-metastatic nodes and between malignant lymphoma and SCC nodes.

研究分野：歯学・病態科学系歯学・歯科放射線学

キーワード：IVIM DWI 頸部リンパ節

1. 研究開始当初の背景

頭頸部領域には、全身のリンパ節の3分の1に相当する約150~350個のリンパ節が存在する。頸部リンパ節腫大の原因は様々で、非腫瘍性と腫瘍性とに大別されるが、その質的診断、存在診断において画像が果たす役割が大きい。とくに頭頸部癌においては、頸部リンパ節転移は、腫瘍の大きさ、遠隔転移の有無とともに、進行状態を規定し、治療法の選択に際して重要な因子となる。また、頸部リンパ節転移と予後との関係においては、転移の個数やレベルが増える程、周囲組織との癒着が認められる程、頸部再発の頻度や遠隔臓器への転移傾向が強くなるとの報告があるため、これらについて正確に評価することが画像診断に求められる。

リンパ節診断に用いられている主な画像モダリティは、CT、MRI、超音波、PETであるが、腫瘍性か否か、転移か非転移かの鑑別や、腫瘍であってもどういった性質の腫瘍であるかの質的診断において、現在最も有用と考えられるモダリティは、軟組織のコントラスト分解能に優れるMRIである。

これまでMRIを用いた頭頸部領域のリンパ節診断において、拡散強調イメージング(diffusion-weighted imaging, DWI)で得られる拡散情報や、造影ダイナミック T1 強調イメージングで得られる灌流情報が有用であることが報告されてきたが、最近この拡散情報と灌流情報を同時に得ることができる Intravoxel incoherent motion MR imaging (IVIM MRI)の臨床応用が可能になり、私たちはこれに着目した。

IVIM MRI とは、分子レベルの「拡散」と「灌流」という2つの異なる現象を、同時に区別して観察することを目的とした拡散強調MRIである。元来、拡散強調MRIは、傾斜磁場を加えて引き起こされる画素(ボクセル)内のスピンの位相分散の程度を画像化するものであり、組織中の水分子の拡散現象を対象とする。しかし生体の拡散強調MRIにおいては、灌流もまた、ボクセルレベルでは拡散現象と同様なランダムな動き(incoherent motion)とみなされるため、実際には拡散現象だけでなく灌流も含めたボクセル内のランダムな動き(intravoxel incoherent motion, IVIM)を捉えることになる。そこで、拡散強調MRIで得られる「拡散」と「灌流」を区別して観察することを可能にしたのがLe Bihanらが発表したIVIM理論(Radiology 168, 497-505, 1988)である。この理論を実践するには、低~高複数のb値(傾斜磁場の影響の強さを表す)が必要となるため、以前は臨床応用が難しかったが、高速撮像法の進歩により、最近臨床応用が可能となり、「拡散情報」と「灌流情報」を同時に区別して得られるようにな

った。

しかしIVIM MRIの臨床応用については、まだ緒についたばかりで、肝臓や脳での報告が幾つか見られるが、頭頸部のリンパ節病変への応用に関しては報告がなく、その有用性について明らかにされていない。

そこで本研究では、頭頸部領域のリンパ節病変を対象にIVIM MRIから得られる拡散情報と灌流情報について検討し、IVIM MRIのリンパ節診断における有用性について検討することとした。

灌流情報を得るにはガドリニウム造影剤を使用するのが一般的であるが、重症腎障害患者(糸球体濾過量GFRが30ml/min/1.73m²未満)において、ガドリニウム含有造影剤投与と関連のあるNSF(Nephrogenic systemic fibrosis、腎性全身性線維症)が報告され、2008年8月には日本医学放射線学会からガドリニウム造影剤使用について注意を喚起するガイドラインが発表された。IVIM MRIでは、

- 1) 灌流情報を造影剤を使用せずに得られる
- 2) 灌流情報と拡散情報が同時に得られる
- 3) 撮影時間が2~3分と短い

という3点において、従来の他のシーケンスに優る。

したがって、リンパ節病変に対するIVIM MRIの有用性を明らかにすることは、安全性を確保したうえで、頭頸部領域におけるリンパ節診断能の向上に寄与すると思われる。

2. 研究の目的

IVIM MRIは、これまで別々の撮像法で得ていた「拡散情報」と「灌流情報」とを、同時に区別して得ることを可能にした新しい撮像法である。頭頸部領域のリンパ節病変を対象にIVIM MRIから得られる拡散情報と灌流情報について検討し、IVIM MRIのリンパ節診断における有用性について検討することを目的とする。「拡散」と「灌流」という分子レベルの現象の変化を捉えることで、リンパ節診断能の向上を目指す。

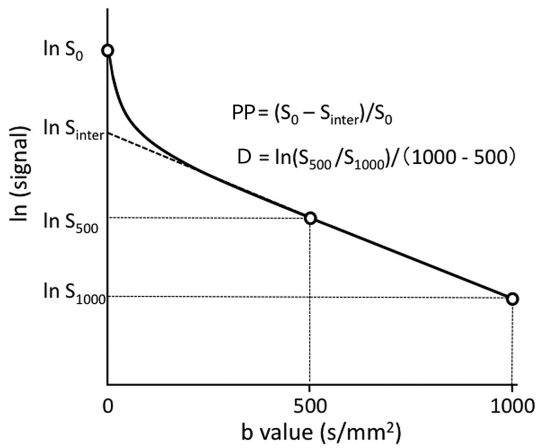
3. 研究の方法

(1) 当病院歯科MR室にてIVIM MRIを施行後、病理組織学的診断が確定した頭頸部リンパ節病変を対象とした。

(2) IVIM MRIに関しては次の2種類の 방법으로撮影し、それぞれ解析した。

①500, 1000 sec/mm²の2種のb値を使用したDWI
この方法においては、500, 1000 sec/mm²の2つのb値から、 $\ln(S_{500}/S_{1000})/(1000-500)$ で得られる値をD(diffusion coefficient、みかけの拡散係数)、横軸にb値、縦軸に $\ln S_0$ をプロットしたグラフ上で、 S_{500} と S_{1000} を通る直線が縦軸と交わる切片を $\ln S_i$ としたとき $(S_0 - S_i)/S_0$ で得られる値をPP(perfusion-related

parameter, 灌流に関連するパラメータ)と定義し、DとPPについて検討した。



②10, 20, 30, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 800 sec/mm²の10種のb値を使用したDWI

この方法においては、拡散強調像の信号強度(S_b)は、b値を増加させると、

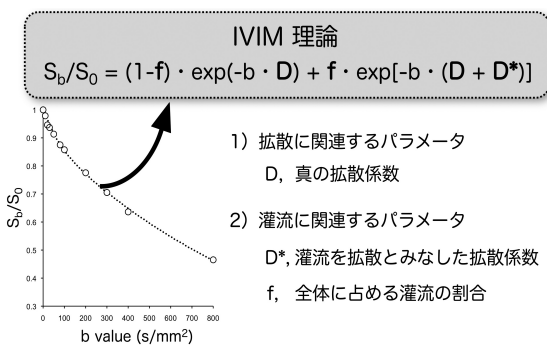
$S_b/S_0 = (1-f) \cdot \exp(-b \cdot D) + f \cdot \exp[-b \cdot (D+D^*)]$
 ・f (microvascular volume fraction, 灌流の割合)

・D (pure diffusion, 真の拡散を表す拡散パラメータ)

・D* (perfusion-related incoherent microcirculation, 灌流を拡散とみなした時の灌流に関連する拡散パラメータ)

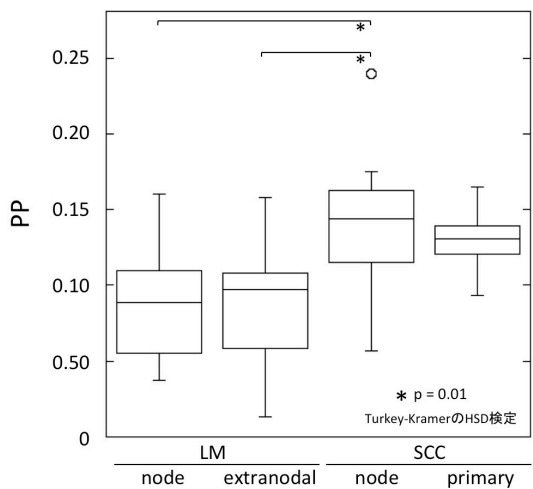
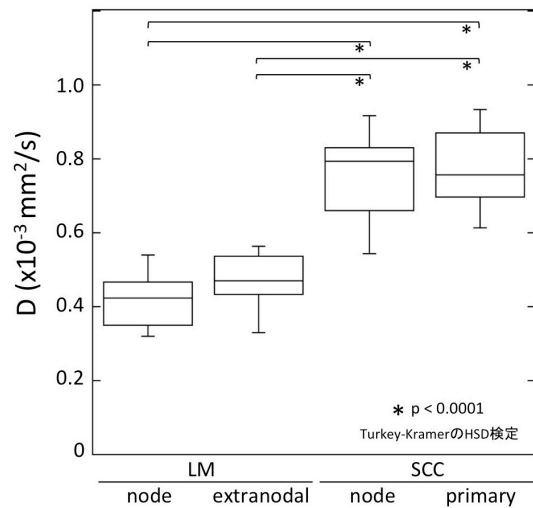
の式 (Luciani et al. Radiology 249, 891-899, 2008) に従ってbiexponentialに減衰すると仮定し、これらf, D, D*という3つのパラメータについて検討した。

なお、f, D, D*の算出には、最小二乗法を用いた。



4. 研究成果

(1) 500, 1000 sec/mm²の2種のb値を使用したIVIM MRIから得られる拡散情報であるDと灌流情報であるPPについて、扁平上皮癌転移リンパ節と節性の悪性リンパ腫とで比較した。その結果、PPもDも、扁平上皮癌の方が悪性リンパ腫より有意に高かった。結果を次のグラフに示す。

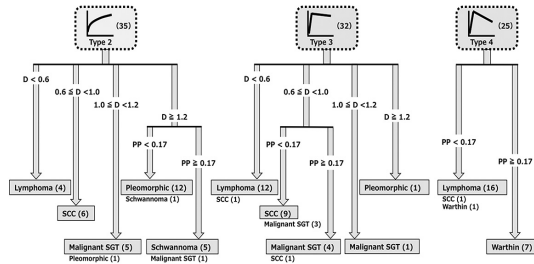


さらに、リンパ節病変以外の頭頸部腫瘍 (悪性リンパ腫節外性病変、扁平上皮癌原発巣、唾液腺癌、神経鞘腫) についても同様の検討を行った。その結果、Dは多形腺腫、神経鞘腫で高く、悪性リンパ腫やWarthin腫瘍で低い、唾液腺癌やSCCはその中間程度に分布するが、PPは神経鞘腫、Warthin腫瘍、唾液腺癌で高く、悪性リンパ腫や多形腺腫で低く、SCCはその中間ほどに分布していた。

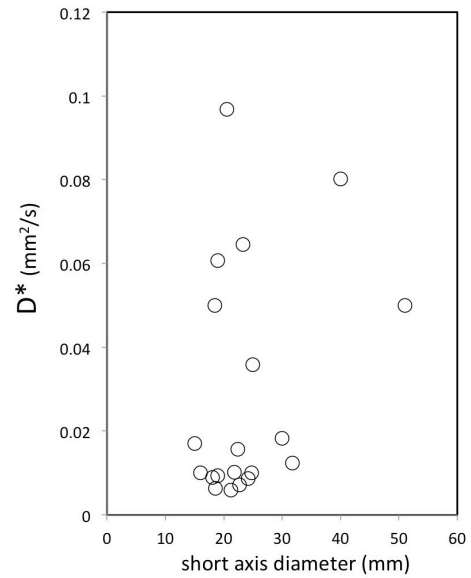
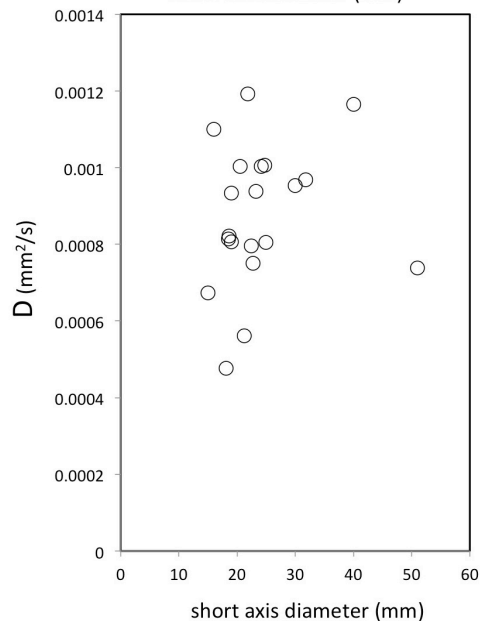
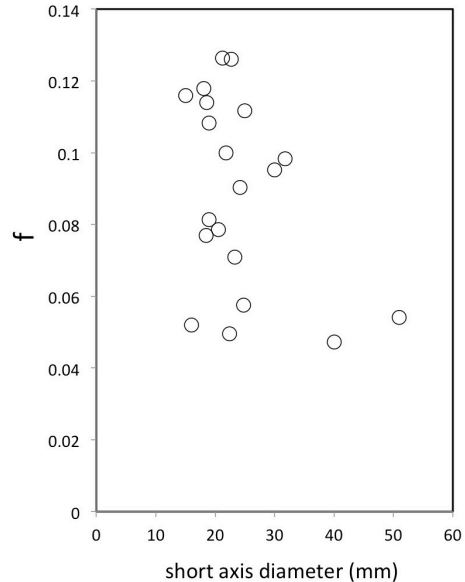
以上より、IVIM から得られる D と PP が、リンパ節病変のみならず、様々な頭頸部腫瘍の鑑別診断に有用であることが示唆された。そこで、IVIM から得られる D と PP を用いた頭頸部腫瘍の鑑別診断法について検討し、その結果を論文にまとめ発表した (American journal of Neuroradiology 2013)。

また、IVIM から得られる D, PP に加えて、造影ダイナミック T1 強調像から得られる灌流情報についても検討を行った。その結果、D, PP に、さらに TIC (Time-signal intensity curve) を加えることの有用性を明らかにし、この3種のパラメータを用いた鑑別診断法について論文にまとめ European Radiology に発表した。European Radiology 2014 に発表

した鑑別診断法を下に示す。



(2) 病理組織学的に SCC 転移が確定した頸部リンパ節を対象に、10種のb値(10, 20, 30, 50, 80, 100, 200, 300, 400, 800s/mm²)を使用した IVIM で得られた f(灌流の割合)、D(真の拡散係数)、D*(灌流を拡散と見なした時の灌流に関連する拡散パラメータ)の3つにパラメータについて検討したところ、転移リンパ節の f, D, D*はいずれも広く分布していた。リンパ節の大きさ(短径)と f, D, D*との間に明らかな相関は見られなかった。結果を次のグラフに示す。



次に、転移リンパ節と非転移リンパ節とを比較すると、転移リンパ節の方が D が高く、D*は低い傾向にあった。この結果は、転移リンパ節内の壊死や血管損傷を反映していると考えられる。

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3件、全て査読あり)

1) Simple and reliable determination of intravoxel incoherent motion parameters for the differential diagnosis of head and neck tumors.

Sasaki Miho, Sumi Misa, Eida Sato, Katayama I, Hotokezaka Y, Nakamura Takashi.

PLoS One. 2014 Nov 17;9(11):e112866.

doi: 10.1371/journal.pone.0112866.

2) Head and neck tumours: combined MRI assessment based on IVIM and TIC analyses for the differentiation of tumors of different histological types.

Sumi Misa, Nakamura Takashi.

Eur Radiol. 2014 Jan;24(1):223-31.

doi:10.1007/s00330-013-3002-z.

3) Head and neck tumors: assessment of perfusion-related parameters and diffusion coefficients based on the intravoxel incoherent motion model.

Sumi Misa, Nakamura Takashi.

AJNR AmJ Neuroradiol. 2013 Feb;34(2):410-6.

doi:10.3174/ajnr.A3227.

[学会発表] (計4件)

1) 唾液腺癌のMRイメージング

角美佐, 佐々木美穂, 高木幸則, 柴田智, 中村卓

日本歯科放射線学会第 19 回臨床画像大会
於岡山大学鹿田キャンパス Junko Fukutake
Hall (岡山) 2014 年 11 月 1 日

2) 頭頸部扁平上皮癌の後発転移に関する検討

角 美佐、高木幸則、加美由紀子、榮田 智、
木村泰男、佐々木美穂、中村 卓

日本歯科放射線学会第 18 回臨床画像大会
於東京歯科大学水道橋校舎本館 (東京) 2013
年 11 月 3 日

3) 簡便な intravoxel incoherent motion
(IVIM) パラメータの計算法について

佐々木美穂、角 美佐、中村 卓

日本歯科放射線学会第 54 回総会・学術大会
於福岡県立ももち文化センター (福岡) 2013
年 6 月 2 日

4) 頭頸部腫瘍性病変に DWI および DCET1WI
を応用し得られる血流情報について

角 美佐、市川陽子、高木幸則、榮田 智、
木村泰男、佐々木美穂、中村 卓

日本歯科放射線学会第 17 回臨床画像大会
於大阪国際会議場 (大阪) 2012 年 10 月 26 日

6. 研究組織

(1) 研究代表者

角 美佐 (SUMI, Misa)

長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・
准教授

研究者番号：90284702

(2) 研究分担者

中村 卓 (NAKAMURA, Takashi)

長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・
教授

研究者番号：30172406

佐々木 美穂 (SASAKI, Miho)

長崎大学・病院 (歯学系)・助教

研究者番号：10437874

榮田 智 (EIDA, Sato)

長崎大学・医歯薬学総合研究科 (歯学系)・
助教

研究者番号：80325662

市川 陽子 (ICHIKAWA, Yoko)

長崎大学・病院 (歯学系)・助教

研究者番号：90380857

(3) 連携研究者

該当なし