

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 6 月 11 日現在

機関番号：33916

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2012～2013

課題番号：24791343

研究課題名(和文) 全脳CT灌流画像とMRスペクトロスコピーを用いた神経膠腫の悪性度診断

研究課題名(英文) Diagnostic accuracy of the preoperative grading of glioma using quantitative analysis of 1H-MR Spectroscopy and CT perfusion

研究代表者

村山 和宏 (Murayama, Kazuhiro)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号：40622931

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円、(間接経費) 900,000円

研究成果の概要(和文)：本研究の目的は、320列面検出器CTを用いたCT灌流画像(CTP)と1H-MRSの定量解析を組み合わせ、神経膠腫における悪性度の鑑別を行うことである。その結果、CTPではpermeability、MRSではLipid(定量値、Cr比)、Cho(Cr比)のパラメータにおいて、悪性神経膠腫で良性神経膠腫と比べ有意に高値を示すことが示され、これらのパラメータが神経膠腫の悪性度診断に有望であると考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study is to evaluate the diagnostic accuracy of the preoperative grading of glioma using quantitative analysis of 1H-MRS and CT perfusion image (CTP) and to investigate the optimal parameter and thresholds for grading of glioma. As a result, high level in malignant gliomas compared with the benign gliomas was shown in Lipid (quantitative value, Cr ratio), Cho (Cr ratio) of MRS, in permeability imaging of CTP. We concluded that these parameters were useful for differentiating between benign gliomas and malignant gliomas.

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：CT灌流画像 MRスペクトロスコピー

## 1. 研究開始当初の背景

脳実質に発生する原発性脳腫瘍の代表として神経上皮細胞由来の神経膠腫がある。神経膠腫はWHO分類(第4版,2007)によって ~ の Grade に分類されている。組織学的に細胞異型、核分裂像、血管の過形成、壊死の有無などによって判定され、Grade 1 は良性、Grade 2、3 は悪性と分類される。このWHO分類は予後を反映し治療法選択の判定基準となる。最近ではMRIが普及し、これを中心とした形態画像によって術前に神経膠腫の悪性度の推定を行うことがほとんどである。すなわち基本的なT1強調像、T2強調像、ガドリニウム造影画像を使用し、神経線維の走行に沿った浸潤性発育、辺縁不整、境界不明瞭、浮腫や腫瘍内出血を伴う、造影効果が見られるなどの特徴を有するものがより悪性であると判断される。しかしながら増強効果については、退形成性星細胞腫(Grade3)でも増強効果のないものが多く存在し、一方嚢胞性星細胞腫(Grade2)では嚢胞壁に造影効果を見ることもあり、増強効果の有無が必ずしも悪性度診断の鑑別情報にはならない。このように形態診断における悪性度評価はあくまでもMRIにおける信号強度、造影効果の程度・分布、腫瘍の形態とを合わせて判断されるものであり、必ずしも病理組織学的所見と一対一の対応をするものではない。そのため、最近では形態診断だけでなく、<sup>1</sup>H-MR Spectroscopy(MRS)や灌流画像などの機能情報を総合的に組み合わせた悪性度診断の検討がなされている。

<sup>1</sup>H-MRSは、測定領域内のNMRスペクトルを解析し、化学物質に対応する信号の化学シフトと強度から生体内の特定の化学物質(代謝物)の種類・状態・量などの情報を得る手法である。既に多くの報告があるように、神経膠腫のGradeとNAA(N-acetyl-L-aspartate)の低下やコリン、乳酸の上昇には相関があり、悪性度診断に有

用とされている。しかし、その良悪性の鑑別精度は文献により様々である。一般的にMRS解析では関心領域の設定や後処理において主観的な操作を伴うため、誤差が生じやすく、定量できる明瞭なスペクトル情報が得られないことが影響していると推察されている。現在では、Stephen Provencher Inc.(カナダ)が開発したMRS自動解析ソフトウェア(LC model)によって定量解析が可能となっており、オペレーターのバイアスが排除されるようになった。

CT灌流画像(CT Perfusion: CTP)は、造影剤をボラス静注しながら同一部位を連続撮影し、得られた時間濃度曲線から毛細血管レベルの微小な局所脳血流動態を解析し画像化したものであり、既に急性期を中心とした虚血性脳血管障害において広く臨床応用されている。脳腫瘍においては、主にCBV(cerebral blood volume)や最近では血管透過性を画像化したpermeability imagingを利用して神経膠腫の悪性度や予後の評価に利用されている。神経膠腫においては、腫瘍における局所のCBV(rCBV)値が腫瘍の血管密度と正の相関を示し、悪性度評価に有用であると報告されている。permeability imageは血液脳関門の破綻や血管新生の指標と考えられており、一般に神経膠腫のpermeabilityは悪性において高いと報告されている。このような脳腫瘍に対する灌流評価は従来のマルチスライスCTを用いたCTPでも施行可能であったが、30-40mm以内の狭い撮影範囲であったためこれを超える大きな病変の場合には腫瘍全体の灌流評価ができず、悪性度を過小評価する危険性があった。また生検では病変部の中でより悪性度の高い部位の組織を採取する必要があるため、撮影範囲を超える大きな腫瘍の場合には生検の標的マーカーとしては不十分であった。

256列CTプロトタイプシステムを経て2008年に製品化された320列面検出器

CT(Aquilion ONE : 東芝メディカルシステムズ)では、1回転のスキャンで16cm幅を撮影することが可能である。そのため、1回転のスキャンで全脳の解剖学的情報(形態画像)を得ることが可能であり、ヨード造影剤をボラス静注しながら複数回の連続スキャンを行うことによって CTP や Dynamic CT angiography といった全脳の生理学的情報(機能画像)を得ることが可能である。脳虚血性疾患を対象とした我々のこれまでの検討では、一度に全脳の灌流情報が得られるようになったことによって従来までスキャン範囲外で評価不可能であった病変を検出することが可能であり、冠状断や矢状断など任意の方向からの観察によって診断能の向上が得られていると報告している。脳腫瘍の評価においても腫瘍と周囲脳実質を含めた全脳の灌流情報と、動静脈の血流動態情報を術前に得ることは手術計画において重要である。また、<sup>1</sup>H-MRS(single voxel 法)施行前に腫瘍全体の灌流情報を得ることで、より悪性度が高い領域に <sup>1</sup>H-MRS の関心領域を設定することが可能となり、悪性度診断の精度の向上が期待できる。

## 2 . 研究の目的

今回我々は、320 列面検出器 CT を用いた全脳 CT 灌流画像(CT Perfusion ; CTP)の診断能や解析精度に関するこれまでの検証を経て、この全脳 CTP と <sup>1</sup>H-MRS の定量解析を組み合わせた神経膠腫における悪性度評価を行い、良悪性の鑑別を試みる。さらに、悪性度評価や生検部位決定における適正なパラメータとカットオフ値を明らかにする。基礎的検討として、逐次近似再構成法の応用技術の一種である AIDR 3D(Adaptive Iterative Dose Reduction)の被ばく低減効果について、CTDI vol(Computed tomography dose index)、DLP(dose-length product)を用いて評価する。

## 3 . 研究の方法

本研究は、320 列面検出器 CT を用いた全脳 CTP と <sup>1</sup>H-MRS の定量解析による神経膠腫の悪性度評価、悪性度評価における適正なパラメータとカットオフ値の検討、生検部位決定のための適正なパラメータの検討、AIDR 3D による被ばく低減効果の評価により構成される。

神経膠腫の手術が予定されている患者に対して術前に全脳 CTP 検査を行い、CBV map、permeability image を作製する。CTP で設定した同様の部位に対して <sup>1</sup>H-MRS を行う。術後の病理組織所見に基づき全例を grade1,2 (Low-grade) 群 と grade3,4 (High-grade)群に分類し、術前に施行した permeability image、rCBV、<sup>1</sup>H-MRS の定量値を用いて統計学的有意差を検定する。有意差がある場合には、病変のどの領域に最も有意差があるか同定する。その領域において ROC 解析を行い、カットオフ値を示して悪性度診断に役立てる。CTP においては、AIDR 3D の有無で被ばく線量を比較し、被ばく低減が可能であることを示す。

## 4 . 研究成果

320 列面検出器 CT(東芝製)を用いたダイナミックボリュームデータから、CTP のパラメータである CBV(cerebral blood volume)、permeability image の定量値算出と CTP map 化を行った。その結果、神経膠腫の High grade では Low grade と比べ CBV、permeability ともに高値を示す傾向にあった。統計解析では、CBV では有意差が認められなかったが、permeability imaging では有意差が認められた(p=0.028)。

3T の高磁場 MRI 装置が導入されたため、この高磁場 MRI 装置で施行された <sup>1</sup>H-MRS を対象に追加し検討した。<sup>1</sup>H-MRS の定量解析では、3T の高磁場 MRI 装置での検討において、Cho(/Cr)で悪性神経膠腫の方が良性神経膠腫と比べ高値を示しており、有意

差(p=0.04)が認められたが、同様の検討を1.5T MRIで行った結果、有意差は認められなかった。1.5T,3T 混合の MRS データ解析では、Lipid(定量、/Cr とともに)悪性神経膠腫の方が有意に高値を示した(定量値:p=0.029, /Cr : p=0.021)。3T,1.5T 個別にあるいは混合のデータを用いたその他のパラメータの解析において、有意差は認められなかった。

以上の結果から、悪性神経膠腫では CTP では permeability、MRS では Lipid(定量値、/Cr)、Cho(/Cr)のパラメータにおいて有意に高値を示すことが示され、これらのパラメータが神経膠腫の悪性度診断に有望であると考えられた。

#### 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)

村山和宏 中枢神経 中枢神経系における 3D画像の有用性(査読なし) 臨床画像 29巻 2014年 1356-1371

村山和宏 320 列面検出器 CT を用いた全脳 CT Perfusion・Dynamic CTA: 頭部領域への臨床応用(査読なし) 映像情報メディカル Multislice CT 2012 Book 44 巻 96-101

[学会発表](計 8 件)

村山和宏 320 列 ADCT による脳血流評価 Advanced CT MRI 2013 軽井沢

村山和宏 脳腫瘍における 320 列 Area Detector CT の役割 第 37 回日本脳神経 CI 学会総会 埼玉

村山和宏 脳神経領域における 320 列面検出器 CT の使い方 第 19 回熊本画像診断テクノ

ロジー研究会 熊本

村山和宏 320 列面検出器 CT を用いた脳血管・灌流画像 臨床応用を中心に 第 266 回 Open Film Conference 群馬

村山和宏 Evaluation of noise reduction effect of adaptive iterative dose reduction in whole-brain CT perfusion studies. 第 42 回日本神経放射線学会 2013 年 2 月 15 日~2013 年 2 月 16 日 米子

村山和宏 320 列 Area Detector CT の脳神経領域への臨床応用 第 36 回日本脳神経 CI 学会総会 2013 年 2 月 22 日~2013 年 2 月 23 日 広島

村山和宏 Evaluation of noise reduction effect of adaptive iterative dose reduction in whole-brain CT perfusion studies. 第 72 回日本医学放射線学会総会 2013 年 4 月 11 日~2013 年 4 月 14 日 横浜

村山和宏 Aquilion ONE Vision Edition の頭部領域への臨床応用 第 72 回日本医学放射線学会総会 2013 年 4 月 11 日~2013 年 4 月 14 日 横浜

[図書](計 0 件)

[産業財産権]

出願状況(計 0 件)

名称:

発明者:

権利者:

種類:

番号:

出願年月日:

国内外の別:

取得状況(計 0 件)

名称：

発明者：

権利者：

種類：

番号：

取得年月日：

国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

村山 和宏 (Kazuhiro Murayama)

藤田保健衛生大学・医学部・講師

研究者番号：40622931

### (2) 研究分担者

研究者番号：

### (3) 連携研究者

研究者番号：