

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 12 日現在

機関番号：31201

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2014

課題番号：25861287

研究課題名(和文) 7テスラMRIを用いた脳腫瘍の低酸素イメージング手法の開発

研究課題名(英文) Development of hypoxia-imaging in brain tumors using 7 Tesla MRI

研究代表者

上野 育子 (Uwano, Ikuko)

岩手医科大学・医学部・助教

研究者番号：20468317

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,100,000円

研究成果の概要(和文)：本研究では、最初に7テスラMRIの画像にて発生する信号不均一補正に取り組み、画像統計解析の手法を応用することで、コントラストを維持したまま良好に補正可能なことを明らかにした。超高磁場7テスラMRIによる酸素代謝計測としては、定量的磁化率マップを用いて酸素摂取率を画像化する手法を開発し、その精度検証としてMRIによる酸素摂取率画像を、血行力学的脳虚血患者のPET画像と比較し、良好な相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：In this study, we evaluated the performance and efficacy for intensity inhomogeneity correction of various sequences of the human brain in 7 Tesla MRI using the extended version of the unified segmentation algorithm, and we found all of these intensity inhomogeneities were successfully corrected and the contrast between different tissue types was maintained after inhomogeneity correction. In addition, we investigated whether oxygen extraction fraction (OEF) maps that were generated with a quantitative susceptibility mapping (QSM) technique at 7 Tesla would demonstrate OEF changes in patients with major cerebrovascular steno-occlusive disease compared with OEF maps that were generated with PET, and as a result the OEF ratios on QSM-OEF maps at 7 Tesla correlated well with those on PET-OEF maps in patients with steno-occlusive cerebrovascular diseases.

研究分野：医用画像処理・解析

キーワード：7テスラMRI 定量的磁化率マップ 酸素摂取率

1. 研究開始当初の背景

脳腫瘍では、酸素の消費増大と供給不足によって腫瘍内の酸素分圧が低下する低酸素領域が存在する。この領域では放射線治療や抗がん剤治療に抵抗性を示すことから、脳腫瘍の低酸素領域の有無とその程度を把握することは、臨床的に非常に重要である。

脳腫瘍の低酸素イメージングとしては PET での先行研究が進んでおり、特に ^{18}F 標識の ^{18}F FMISO や ^{18}F -FRP-170 (以下 FRP) などのトレーサは低酸素細胞に集積する特性を持つことから、腫瘍内低酸素細胞の評価に用いられている (図 1)。

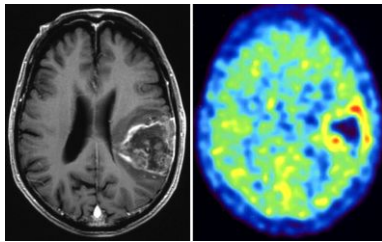


図 1: 膠芽腫患者の MRI 造影 T1 強調画像 (左) と FRP-PET 画像 (右)。FRP の集積は MRI で造影増強効果のある部分に一致している。

しかし、PET は放射線被曝があり同一患者での繰り返し撮像 (フォローアップ検査) が困難で、利用可能な施設が限定されていること、コストが高いことなどから、臨床的汎用性が低いという欠点がある。さらに、上記のトレーサは特殊な合成が必要となるため広く普及するに至っていない。これに対して MRI は非侵襲的であり、継続的に何度でも撮像可能で、装置の普及率も高いことから、PET に代わる低酸素イメージングの装置として最適であると言える。

MRI では血中ヘモグロビンの酸素化と脱酸素化の違いを磁化率変化として捉えることができるため、特に磁化率変化に鋭敏な $T2^*$ や位相 (磁化率変化による位相差) の情報を基にした酸素代謝計測の研究が国内外で進められている。しかし、その多くは健康者データでの報告にとどまっており、脳腫瘍を含めて脳疾患での酸素代謝計測に関する研究はほとんど行われていない。

我々の研究グループでは 3 テスラ MRI での位相イメージングと最新の画像処理技術である定量的磁化率マップ (quantitative susceptibility mapping, QSM) を用いて酸素摂取率 (oxygen extraction fraction, OEF) を画像化する手法を開発し、脳虚血患者での OEF 上昇を MRI で可視化・定量化した。主幹動脈狭窄・閉塞症患者による検討では QSM-OEF と PET-OEF との間に良好な相関を認めた。

この技術は脳腫瘍の低酸素イメージングにも応用可能であると考えた。しかし、QSM-OEF は抽出した静脈の磁化率変化を用いて OEF 値を算出するため、その精度や空

間解像度は静脈抽出精度に依存し、臨床用 MRI 装置である 3 テスラ以下の MRI では空間解像度が十分ではないことから、脳腫瘍内の細かな酸素代謝情報を抽出するための新たな撮像法や解析法を開発する必要があると考えられた。

2. 研究の目的

本研究では、我々の QSM 技術をさらに発展させ、超高磁場 7 テスラ MRI の高分解能位相イメージングデータを用いることで MRI による低酸素イメージングを目指すものである。また、微細な血管抽出が可能な画像処理技術を組み合わせることにより、QSM 技術をベースにした脳腫瘍の低酸素イメージングが実現可能と考えた。

主に以下の目標を掲げ、研究に取り組んだ。

- (1) 撮像法の開発、最適パラメータの確定、高精度な静脈抽出法開発の確立: 7 テスラ MRI を用いて、微細な腫瘍内血管を高精細に描出するための撮像法を開発し、最適パラメータの確定を行う。
- (2) 7 テスラ MRI での QSM-OEF 解析法の確立: 現状で唯一 OEF 計測可能な ^{15}O 標識ガスの PET 画像と比較することで、7 テスラ MRI で撮像した画像による OEF 画像の精度を検証する。
- (3) 脳腫瘍患者での MRI 撮像と FRP-PET との比較評価: 脳腫瘍患者に本研究で開発した手法を適用し、PET 画像の FRP トレーサ集積位置や腫瘍/組織集積比と比較評価することで、MRI による低酸素イメージングの特性を明らかにする。

3. 研究の方法

- (1) 撮像法の開発、最適パラメータの確定、高精度な静脈抽出法開発の確立

7 テスラ MRI の画像の信号不均一補正: 撮像法について検討を進める中で、7 テスラ MRI の画像にて発生する輝度不均一、つまり RF 磁場 (B_1) やコイル感度の不均一性に起因する信号不均一 (信号ムラ) が、以降の画像処理に影響を及ぼす可能性が高いことから、最初はこの問題の解決に取り組んだ。一般的には、装置的な改善策と、画像取得後の後処理 (画像処理) による改善策が考案されており、前者は多くの研究機関やメーカーが開発を進めているところではあるが、現時点では本学施設で利用はできないため、後者の改善策に取り組むこととした。研究調査から、後処理による 7 テスラ MRI での補正効果については十分に検証されていないことが分かった。そこで、補正手法の一つである Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8) を用いて補正効果を検証した。

方法は、本学既設の 7 テスラ MRI 装置を用いて、ボランティア 10 名を対象に 2D spin

echo (2D-SE)、3D fast SE (3D-FSE)、2D fast spoiled gradient echo (2D-FSPGR)、3D time-of-flight gradient echo (3D-TOF)の4シーケンスにて頭部を撮像した。信号不均一の補正にはSPM8によるガウシアン平滑化処理と灰白質・白質自動抽出を併用した逐次近似法を用いた。平滑化関数の半値幅 (full width at half maximum, FWHM)は30、60、90、120 mmの4種類にて検討した。評価は、4種のシーケンスにおける元画像と4種の信号不均一処理適用画像に対し、同じスライス位置の全大脳白質 (皮質下白質と深部白質)と灰白質に関心領域 (region of interest, ROI)を設定し、それらの信号値のばらつき (変動係数)やコントラスト比などについて元画像・各種処理画像間で比較検討した。

7テスラMRIを用いた撮像法・最適パラメータの検討：空間分解能を向上させるために、2名のボランティアにてFOVなどのいくつかの撮像パラメータの組み合わせで検討を行った。6名のボランティアを対象に、ここで検討したパラメータを用いた撮像法と、これまでと同等の撮像法(3テスラMRIに相当する撮像条件)での比較を行った。

(2) 7テスラMRIでのQSM-OEF解析法の確立

QSM-OEFの精度を評価するために、血行力学的脳虚血患者における¹⁵O-PETのOEFと比較した。これは、貧困灌流を示す領域ではOEF上昇を示すことから、脳虚血患者のPET-OEFを基準とすることで本手法の精度検証が可能である。方法は、慢性期片側性主幹動脈狭窄・閉塞患者31例を対象とし、7テスラMRIと¹⁵O-PET撮像を行った。ROIは左右大脳半球を計測し、QSM-OEFの患側/健側比をPET-OEFと比較した。

(3) 脳腫瘍患者でのMRI撮像とFRP-PETとの比較評価

研究期間後半より、当施設における脳腫瘍術前患者(神経膠腫患者)を対象として、7テスラMRIとFRP-PETの撮像を施行した。

4. 研究成果

(1) 撮像法の開発、最適パラメータの確定、高精度な静脈抽出法開発の確立

7テスラMRIの画像の信号不均一補正：信号不均一処理画像における全大脳白質の変動係数は、元画像に対して全シーケンスで有意に低下しており、白質の信号がより均一になったことが示された。また、皮質下白質と灰白質のコントラスト比は、元画像と補正画像との間に有意差を認めなかった。以上のことから、SPM8による画像統計解析の手法を応用することで、7テスラMRIにおける

B1やコイル感度の不均一に起因する画像信号の不均一を、コントラストを維持したまま良好に補正することが可能であることを確認した(図2)。本手法は、本研究での前処理として有効だけでなく、種々の7テスラ頭部MRIの画質向上に寄与することが期待できる。本成果はMedical Physics(Uwano I, et al. 2014)などで報告した。

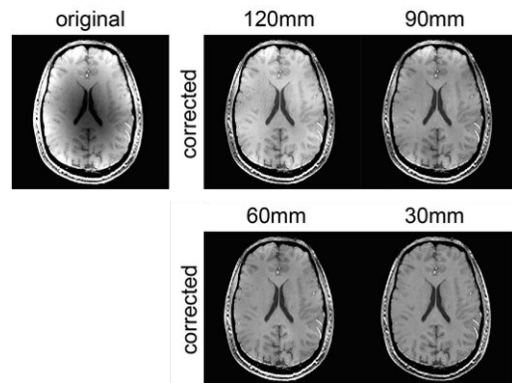


図2：3D-TOF画像に信号不均一補正処理を行った例。FWHM値が小さいほど信号不均一が改善している。

7テスラMRIを用いた撮像法・最適パラメータの検討：従来の 0.5mm^3 から 0.3mm^3 の空間分解能を実現した。

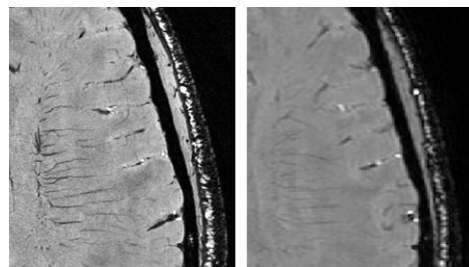


図3：左が本手法による高分解能のT2*強調画像。右の従来条件での撮像に比べて、微細な髄質静脈が明瞭に描出されている。

(2) 7テスラMRIでのQSM-OEF解析法の確立

アーチファクトの強い4例を除外した27例で検討した。QSM-OEFとPET-OEFの患側/健側比における相関係数は0.7と良好な相関が認められた(図4)。また、QSM-OEF画像はPET-OEF画像と視覚的にも良く一致する結果となった(図5と6)。このことから本手法はMRIによるOEF計測法として有望であると考えられた。この成果は、国際学会(Uwano I, et al. ISMRM2015)などで報告し、現在国際誌への投稿準備中である。

一方で、QSMは鉄沈着や石灰化、出血など、磁化率変動を生じる部位ではOEFの算出エラーが生じる場合があり、今後はこれらを除去する手法の開発を進める予定である。

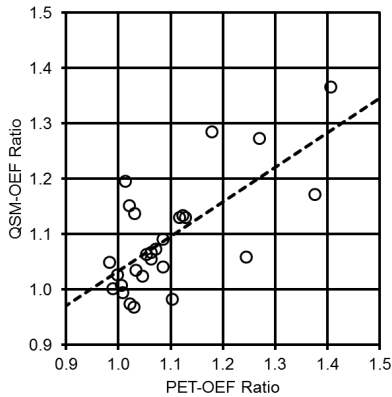


図4：QSM-OEFとPET-OEFの患側/健側比。相関係数は0.7、回帰直線は $y = 0.62x + 0.41$ となり、QSM-OEFとPET-OEFとの間に良好な相関が認められた。

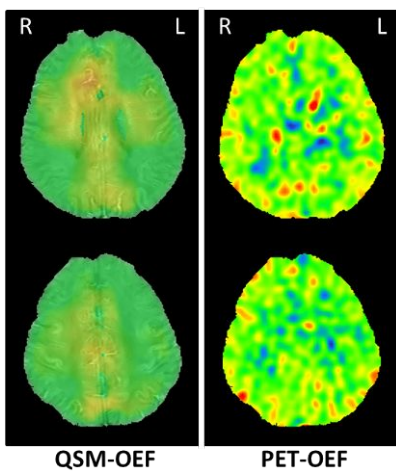


図5：70歳女性、右中大脳動脈狭窄の患者のQSM-OEF（左列）とPET-OEF（右列）。QSM-OEFではPET-OEFと同様に左右差を認めなかった。

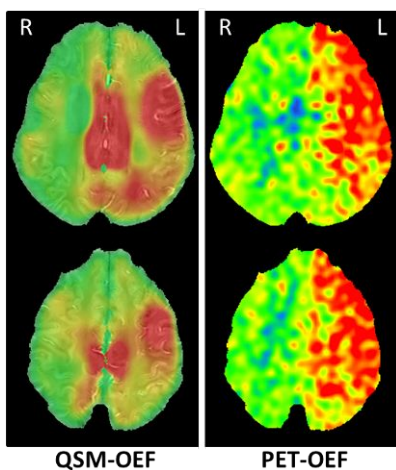


図6：74歳男性、左内頸動脈閉塞の患者のQSM-OEF（左列）とPET-OEF（右列）。QSM-OEFではPET-OEFと同様に左大脳半球のOEFの上昇が認められた。

(3) 脳腫瘍患者でのMRI撮像とFRP-PETとの比較評価

研究期間後半より悪性脳腫瘍患者の撮像を開始したが、研究期間内に7テスラMRIにて撮像可能であった患者は4名のみであり、そのうちFRP-PET撮像ができたのは2名だけであった。現時点ではFRP-PETの高集積部位（低酸素領域）で高QSM値を示す傾向が見られるが（図7）、本手法の解析結果と低酸素領域や悪性度との関係性を明らかにするには症例数が足りない状況である。撮像は研究期間以降も継続しており、目標数に達し次第解析・評価を行う予定である。

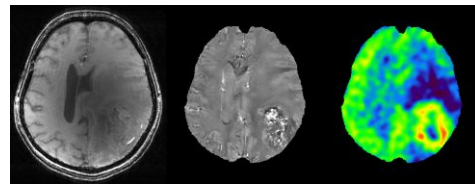


図7：神経膠腫患者の7テスラMRIでのT1強調画像(左)とQSM画像(中央)及びFRP-PET画像(右)。

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4件）

Uwano I, Metoki T, Sendai F, Yoshida R, Kudo K, Yamashita F, Higuchi S, Ito K, Harada T, Goodwin J, Ogawa A, Sasaki M: Assessment of sensations experienced by subjects during MR imaging examination at 7T. Magn Reson Med Sci. 2015;14:35-41 査読あり DOI: 10.2463/mrms.2014-0004

Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Harada T, Ogawa A, Sasaki M: Intensity inhomogeneity correction for magnetic resonance imaging of human brain at 7T. Med Phys. 2014;41:022302 査読あり DOI: 10.1118/1.4860954

Kudo K, Boutelier T, Pautot F, Honjo K, Hu JQ, Wang HB, Shintaku K, Uwano I, Sasaki M: Bayesian analysis of perfusion-weighted imaging to predict infarct volume: comparison with singular value decomposition. Magn Reson Med Sci. 2014;13:45-50 査読あり DOI: 10.2463/mrms.2013-0085

Goodwin JA, Kudo K, Shinohe Y, Higuchi S, Uwano I, Yamashita F, Sasaki M: Susceptibility-Weighted Phase Imaging and Oxygen Extraction Fraction Measurement during Sedation and Sedation Recovery using 7T MRI. J Neuroimaging. 2014(Epub) 査読あり DOI: 10.1111/jon.12192

〔学会発表〕(計5件)

Uwano I, Sasaki M, Kudo K, Sato R, Sato Y, Ogasawara Y, Saura H, Ogasawara K, Harada T, Ito K, Yamashita F, Goodwin J, Higuchi S: Measurement of Oxygen Extraction Fraction in Patients with Steno-occlusive Cerebrovascular Diseases using Quantitative Susceptibility Mapping at 7T. ISMRM 23rd Annual Meeting. 2015年5月30日~6月5日 (Toronto, Canada)

上野 育子、佐々木 真理、工藤 與亮、佐藤 良太、小笠原 邦昭、原田 太以佑、伊藤 賢司、山下 典生、樋口 さとみ: 7T-MRIの定量的磁化率マップによる OEF 計測: 主幹動脈病変患者の PET 画像との比較. 第38回日本脳神経 CI 学会総会. 2015年2月13, 14日(名古屋)

上野 育子、工藤 與亮、佐藤 良太、佐藤 由衣子、小笠原 靖、佐浦 宏明、小笠原 邦昭、ジョナサン グッドウィン、山下 典生、樋口さとみ、伊藤 賢司、原田 太以佑、佐々木 真理: 7 Tesla 定量的磁化率マップ(QSM)を用いた OEF 画像: 主幹動脈病変患者への応用と PET との比較. 第21回東北脳循環カンファランス. 2014年10月18日(仙台)

Uwano I, Metoki T, Sendai F, Yoshida R, Kudo K, Yamashita F, Higuchi S, Ito K, Harada T, Goodwin J, Sasaki M: Subjective Assessment of Sensations Experienced by 7 Tesla Magnetic Resonance Imaging. Joint Annual Meeting ISMRM-ESMRMB 2014. 2014年5月10日~16日(Milan, Italy)

Uwano I, Kudo K, Yamashita F, Metoki T, Goodwin J, Higuchi S, Ito K, Yokosawa S, Sasaki M: Intensity Inhomogeneity Correction in Human Brain Imaging at 7 Tesla using SPM8. ISMRM 21st Annual Meeting. 2013年4月20~26日(Salt Lake City, USA)

〔図書〕(計0件)

無し

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

無し

取得状況(計0件)

無し

〔その他〕

無し

6. 研究組織

(1)研究代表者

上野 育子 (UWANO, Ikuko)
岩手医科大学・医学部・助教
研究者番号: 20468317

(2)研究分担者

無し

(3)連携研究者

無し

(4)研究協力者

工藤 與亮 (KUDO, Kohsuke)
小笠原 邦昭 (OGASAWARA, Kuniaki)
別府 高明 (BEPPU, Takaaki)
佐々木 真理 (SASAKI, Makoto)