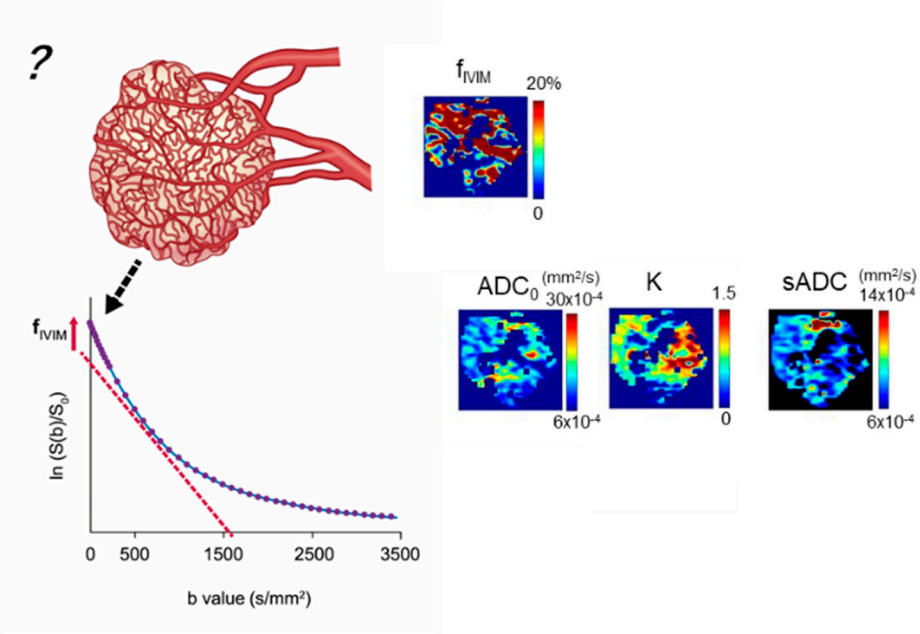
165　IVIMイメージング法による腫瘍診断法の新たな展開	飯間　麻美

【目的】造影剤を使用しない非侵襲的な拡散強調 MRI は、生体内の水分子のブラウン運動による拡散現象を介した組織微細構造の検出が可能なイメージング手法である。拡散強調 MRI から、日常臨床で使用されているかけの拡散係数（ADC：Apparent Diffusion Coefficient）のみならず、組織の拡散と灌流の両方を評価可能な（IVIM：Intra-Voxel Incoherent Motion）や非ガウス拡散（Kurtosis）など、新たな定量値を算出することが可能である。特に IVIM は、ランダムに配列した毛細血管の中の血液の流れが拡散現象に模倣することに起因し、最近は造影剤を用いずに腫瘍の血流を評価できる可能性がとみに注目されている。しかしながら、十分に IVIM 評価可能な撮影時間を臨床で確保するのは困難であり、未だ研究の範囲内としてとどまっている。そこで本研究では、正確に腫瘍内の灌流情報を反映可能な IVIM のイメージング法の開発を目的とする。

【方法】ヒトがん細胞を用いた異種移植モデルによる腫瘍マウスを作製し、動物用 7TMRI 撮影を実施した。マウス撮影を *in vivo*、*ex vivo* 両面で行いそれぞれから得られる信号強度を基に解析することにより IVIM 値の変化を評価し、腫瘍の灌流成分を正確に反映可能な IVIM 値及びフィッティングのモデルにつき模索した。

【結果】乳腺腫瘍と肝腫瘍の異種移植モデルによる腫瘍マウスを作製し、動物用 7TMRI を用いて拡散強調像の撮影を *in vivo*、*ex vivo* で行った。複数の IVIM フィッティング法にて解析し、還流成分を正確に反映可能な IVIM 値を模索した。IVIM のうち f_{IVIM} 値は *ex vivo* においてより低値を示す傾向にあり、生体内の灌流成分を反映していると示唆された。IVIM の D*値に関しては正確な算出が困難な症例もあったが、一部で低下する傾向にあった。ただ ADC 値も低下する傾向にあり、*ex vivo* では灌流成分と拡散成分両方の低下が示唆された。腫瘍の種類により拡散強調による信号変化、及び定量値算出の安定性も異なる傾向にあり、適切な腫瘍モデルの選択も IVIM 定量値算出に有効であると考えられた。

腫瘍における拡散強調 MRI 定量マップと腫瘍の灌流成分を反映可能な IVIM マップ



165. IVIM イメージング法による腫瘍診断法の新たな展開

飯間　麻美

*京都大学 医学部附属病院 放射線診断科

Key words：IVIM（Intra-Voxel Incoherent Motion），拡散強調 MRI,
ADC（Apparent Diffusion Coefficient），*in vivo*，*ex vivo*

緒　言

現在のがん治療は多様化し、薬物療法を始めとする治療の細分化が進んでいる。よって画像診断から得られる情報が多種多様な治療法の決定に極めて重要である。しかしながら、従来の画像診断では適切な治療法の決定には十分に貢献できていない。また、造影剤を用いた造影 MRI は造影剤の体内蓄積による副作用が近年報告され［1］、より安全かつ的確な MRI 診断法の開発は喫緊の課題である。

拡散強調 MRI は、造影剤を使用しないため副作用のリスクがない、安全な検査法である。水分子のブラウン運動による拡散現象を介して組織微細構造の検出を可能とする。拡散強調 MRI で撮影した際の生体内の信号減衰の傾きは見かけの拡散係数（ADC：Apparent Diffusion Coefficient）として計算され、この ADC 値は正常組織に比し多くの臓器に発生する腫瘍で減少することから、腫瘍特有の組織構築を反映する新たなコントラストとして日常臨床でも用いられている。その一方、低い（拡散強調の度合いを表す）b 値では ADC の傾きより変位するプロットが別の拡散として認められ、毛細血管内の血流を反映する灌流評価の定量値（IVIM：Intra-Voxel Incoherent Motion）として、また高い b 値での偏位するプロットは非ガウス拡散（Kurtosis）定量値として算出可能である。1980 年代に提唱された IVIM は、ランダムに配列した毛細血管の中の血液の流れが拡散現象に模倣することに起因し［2］、最近は造影剤を用いずに腫瘍の血流を評価できる可能性がとみに注目されている（図 1）。

しかしながら、臨床応用を見据えた場合の現時点での問題点として、拡散強調 MRI を用いた腫瘍の臨床例での最適な撮像・解析・評価法および IVIM の病理学的裏付けが確立されていないことがあげられる。この問題点を解決するため、IVIM の臨床応用へ向けた有用性につき検討されてきた［3〜6］が、特に腫瘍診断への応用については未だ道半ばであり、主に研究の範囲内としてとどまっている。そこで本研究では、正確に腫瘍内の灌流情報を反映可能な IVIM のイメージング法の開発を目的とする。

方　法

1. IVIM イメージング法による腫瘍診断法

1）IVIM を用いた担癌マウスのイメージングを実施する。乳腺腫瘍や肝腫瘍などの様々なヒトがん細胞を用いた異種移植モデルによる担癌マウスを作製する。腫瘍を *in vivo*、*ex vivo* 両方の環境下で撮影しパラメーター変化を評価する。理論的には *ex vivo* では灌流成分が存在しないため、f_{IVIM} 値は限りなく 0 に近づくと推定される。

2）IVIM 値は（撮影パラメーターであり、拡散強調の度合いを表す）b 値をなるべく多く、加算回数を多く撮影を行えばより正確な IVIM 値を算出可能であるものの、特に臨床においては撮影時間の延長が問題となる。よって限られた撮影時間内でなるべく精度の高い IVIM 値を算出可能な解析法を模索する。

3）開発した複数のフィッティングのモデルを用いて f_{IVIM} を始めとする拡散強調 MRI パラメトリックマップを算出したうえで、*ex vivo* において f_{IVIM} 値が限りなく 0 に近く、かつ病理標本から得られる血管密度と最も強く相関する IVIM 定量値及び解析モデルを選択する。

*現在の所属：京都大学 医学部附属病院 先端医療研究開発機構・放射線診断科

結果および考察

乳腺腫瘍と肝腫瘍の異種移植モデルによる腫瘍マウスを作製し、動物用 7TMRI を用いて拡散強調像の撮影を *in vivo*、*ex vivo* で行った。複数の IVIM フィッティング法にて解析し、還流成分を正確に反映可能な IVIM 値を模索した。IVIM のうち f_{IVIM} 値は *ex vivo* においてより低値を示す傾向にあり、生体内の灌流成分を反映していると示唆された。*ex vivo* での f_{IVIM} 値は理論上 0 と推定されるが、シミュレーションにおいて、f_{IVIM} 値はおおよそ 0～2%程度観察されるとの報告がある［6, 7］。これは主に高い b 値で残る信号の noise floor effects や、非ガウス拡散（Kurtosis）モデルが完全ではないことにことが原因として挙げられる。その一方、今回の検討での *ex vivo* での腫瘍内の f_{IVIM} 値においても 2%程度認められており、この値が解析モデルに起因するのか、または信号の noise floor effects をより反映しているのかなどの究明を進めた。また IVIM には複数のフィッティング法が提唱されており［6］、その中で腫瘍診断において最も精度の高い IVIM 値を算出可能な解析法を模索した。

IVIM の D*値に関しては正確な算出が困難な症例もあったが、一部の腫瘍では *ex vivo* で低下する傾向にあった。ただ ADC 値も低下する傾向にあり、*ex vivo* では灌流成分と拡散成分両方の低下が示唆された。腫瘍の種類により拡散強調による信号変化、及び定量値算出の安定性も異なる傾向にあり、適切な腫瘍モデルの選択も IVIM 定量値算出に有効であると考えられた。

病理解析については、腫瘍血管密度や細胞密度などと IVIM を始めとする定量値の相関関係につき評価を進めている。

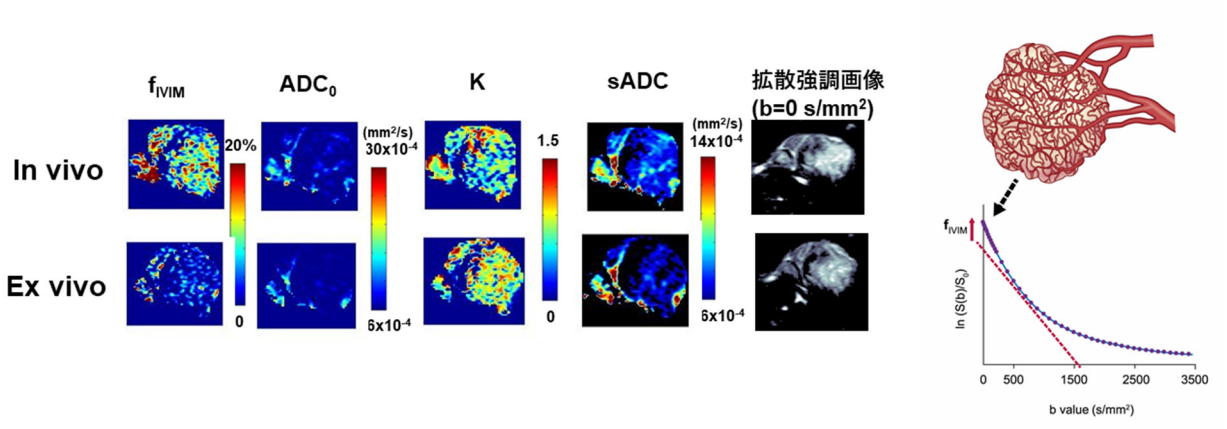


図 1. 腫瘍における拡散強調 MRI 定量マップと腫瘍の灌流成分を反映可能な IVIM マップ

上段） *In vivo* でのマップ。

下段） *Ex vivo* でのマップ。

左より、f_{IVIM}、ADCo、K、sADC マップと拡散強調画像。

Ex vivo では f_{IVIM} 値が著明に低下しており、腫瘍内の還流成分の低下が示唆される。

ADCo、sADC は低下傾向であり、水分子の拡散係数は低下傾向にあると考えられる。

右図）（複数の腫瘍モデルでは）腫瘍の微小血管の増生が f_{IVIM} の増加に寄与すると考えられる。

共同研究者・謝辞

本動物実験の共同研究者は、染矢祐子さんです。動物実験の実施に関して、伊藤富妙子さんにご助力頂きました。本研究の遂行に際し、ご支援賜りました上原記念生命科学財団に感謝申し上げます。

文　献

1) Kanda T, Fukusato T, Matsuda M, Toyoda K, Oba H, Kotoku J, et al. Gadolinium-based Contrast Agent Accumulates in the Brain Even in Subjects without Severe Renal Dysfunction: Evaluation of Autopsy Brain Specimens with Inductively Coupled Plasma Mass Spectroscopy. Radiology. 2015;276(1):228-32. doi: 10.1148/radiol.2015142690. PubMed PMID: 25942417.

2) Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. Radiology. 1986;161(2):401-7. Epub 1986/11/01. doi: 10.1148/radiology.161.2.3763909. PubMed PMID: 3763909.

3) Iima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, et al. Intravoxel Incoherent Motion and Quantitative Non-Gaussian Diffusion MR Imaging: Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Value of Several Markers of Malignant and Benign Breast Lesions. Radiology. 2018;287(2):432-41. Epub 2017/11/03. doi: 10.1148/radiol.2017162853. PubMed PMID: 29095673.

4) Iima M, Reynaud O, Tsurugizawa T, Ciobanu L, Li J-R, Geffroy F, et al. Characterization of glioma microcirculation and tissue features using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in a rat brain model. Invest Radiol. 2014;49(7):485-90. doi: 10.1097/RLI.0000000000000040. PubMed PMID: 24619211.

5) Iima M, Yano K, Kataoka M, Umehana M, Murata K, Kanao S, et al. Quantitative non-Gaussian diffusion and intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging: differentiation of malignant and benign breast lesions. Invest Radiol. 2015;50(4):205-11. Epub 2014/09/27. doi: 10.1097/RLI.0000000000000094. PubMed PMID: 25260092.

6) Le Bihan D, Iima M, Federau C, Sigmund EE. Intravoxel Incoherent Motion (IVIM) MRI: Principles and Applications. Singapore Pan Stanford Publishing, [2019]; 2018. 533 pages .

7) Fournet G, Li J-R, Cerjanic AM, Sutton BP, Ciobanu L, Le Bihan D. A two-pool model to describe the IVIM cerebral perfusion. J Cereb Blood Flow Metab. 2017;37(8):2987-3000. Epub 01/01. doi: 10.1177/0271678X16681310. PubMed PMID: 27903921.