

**PHILIPS**

Healthcare

3D APT

アドバンスド分子イメージング Amide Proton Transfer weighted イメージング

新しい分子イメージング「APT」

Chemical exchange saturation transfer (CEST) imagingは、MRIにおける分子イメージングの手法であり、その代表的なものにamide proton transfer (APT) imagingがある。MRIはプロトン

密度と緩和時間に基づいた画像コントラストを得るのに対し、APTw イメージングでは可動性タンパク中のペプチド(アミド基)の濃度と交換速度に基づくコントラストが得られ、脳腫瘍の悪性度判定や放射線壊死と脳腫瘍再発との鑑別などに応用されている^{1, 2}。

APT_w イメージングとは？

生体内の高分子に含まれるプロトンは、環境によって共鳴周波数がバルク水と少し異なる（Chemical exchange/shift）。この異なる周波数を持つプロトンを選択的に飽和パルスで照射すると、磁化が飽和する。さらに飽和した磁化が周囲に大量に存在するバルク水のプロトン磁化と交換することで、生体内の低濃度分子の磁化をバルク水の信号低下として検出する。

APT_w イメージングでは、アミド基（NH）が対象となる。生体内のアミド基は、主にタンパク質やペプチドに含まれて

おり、平均的には+3.5ppmの周波数に分布するとされる。アミド基のプロトンはバルク水から+3.5ppm離れた周波数帯に存在するため、交換プロトンの信号を抑制させる飽和パルスを+3.5ppmで選択的に照射する。飽和パルスによって信号が抑制されたアミド基のプロトンは、バルク水へ順次移動し、バルク水の信号を低下させる。飽和パルスの周波数を変化させながらバルク水の信号抑制を観察することで、間接的にアミド基を観察することができる（図1）。

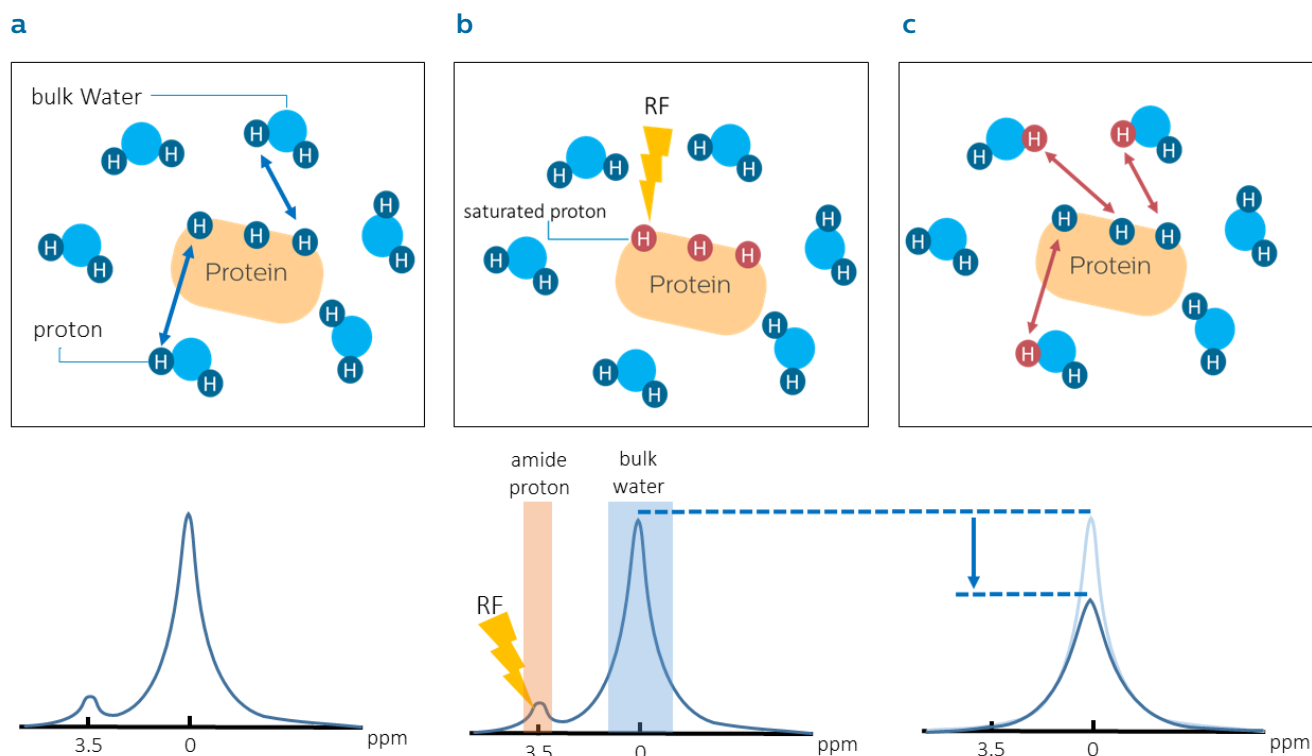


図1. CEST/APTの基本原理

- a) 対象となる溶質（Protein）に含まれる交換可能なプロトンとバルク水との間では常にプロトンの交換が起こっている。
- b) 交換可能なプロトン（amide proton）の周波数（+3.5ppm）に選択的な飽和パルスを照射する。
- c) 飽和されたプロトンは交換され、バルク水に移行し、バルク水の信号低下が起こる。この信号低下の程度から、対象のproteinの量を推定することができる。

APT 信号の信頼性を向上させるテクニック

CEST 効果を高める MultiTransmit 4D

CEST を臨床で応用するにはこれまでに 2 つの技術的課題があった。その 1 つが飽和パルスの照射時間である。高い CEST 効果を得るためには、飽和パルスの時間を長くする必要はある。しかし臨床機では、duty cycle の制限により、CEST 効果を得るのに十分な長さの飽和パルスを照射することが困難であった。あるいは、飽和パルスを十分長くした場合には、その後のデータ収集シーケンスに、SNR の

高い高速スピンエコーではなく、低いフリップアングルのグラジエントエコーシーケンスしか使えないなどの制限が生じていた。そこで、複数の送信チャンネルを完全に独立して制御するフィリップスの技術、MultiTransmit 4D を活用した。これは飽和パルス照射の際、2 つの送信チャンネルを交互に切り替えて使用するもので、RF アンプに休止時間を与えて Duty Cycle を制限内に保ちながら、シームレスな長いパルス照射を実現した³ (図 2)。

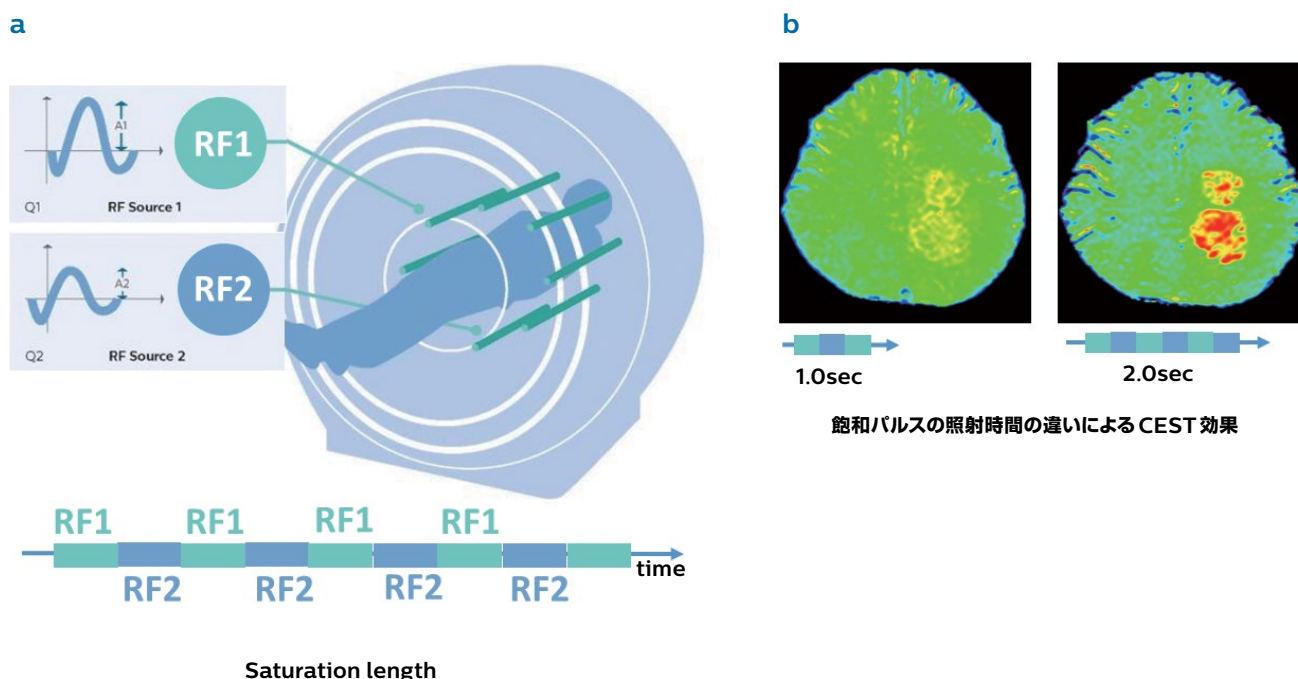


図 2. MultiTransmit 4D の応用

a) 2 つの送信チャンネルを交互に切り替えることで、duty cycle の制限内で長い飽和パルスが照射可能。

b) 飽和パルスの照射時間が長いほど CEST 効果は大きいことがわかる。

B₀ 不均一性に強いシーケンス

CEST は、ごくわずかな共鳴周波数差 (数 100 Hz) にあるプロトンを選択的に飽和させて画像化するため、静磁場 B₀ (数十 MHz) のわずかなズレでも、結果に大きな誤差が生じる。APT_w イメージングでは、3D DIXON TSE シーケンスを用い B₀ 補正を行っている。本シーケンス

の利点は、3 point Dixon による高精度の B₀ 補正と撮像を一体化させ B₀ 不均一性に強い点と、スライスギャップなく 3D で広範囲の撮像が可能となった点である。これにより、B₀ 不均一性に強く安定して広範囲の APT 強調像を撮像することができる⁴。

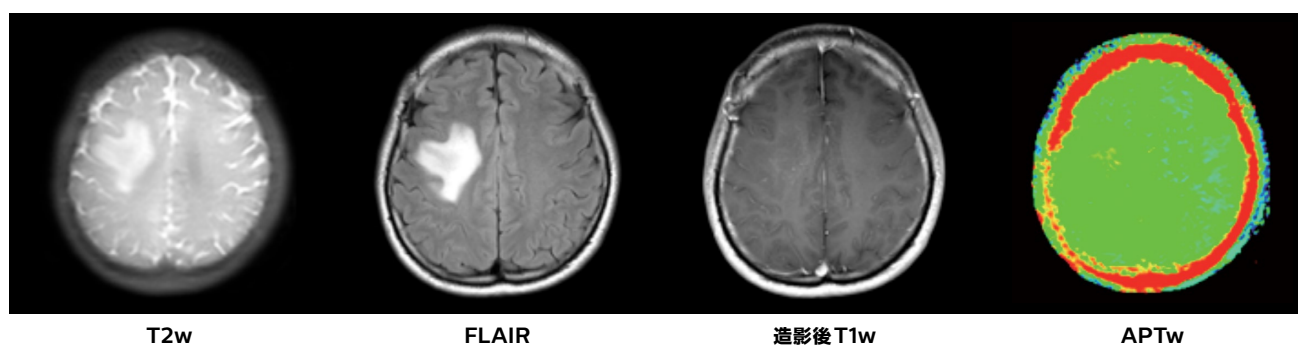
APT_w イメージングの臨床応用

Case1: 神経膠腫の悪性度の評価

APT_w イメージングは、悪性度が高いほど APT 信号の上昇を示すことができる⁵。

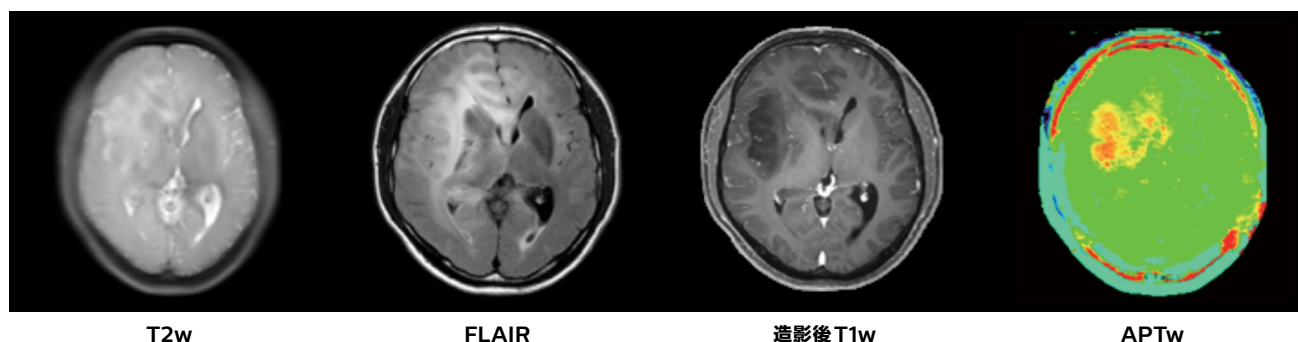
Patient 1: びまん性星細胞、WHO グレード II、IDH-1 変異体、MIB-1 指標 4.4%。

T2 強調像、FLAIR では比較的均一な強い高信号、造影後 T1 強調像では腫瘍内部に増強効果を認めず、APT_w 画像では腫瘍の APT 信号の上昇がほぼ認められないことから低悪性度の神経膠腫と確認できた。



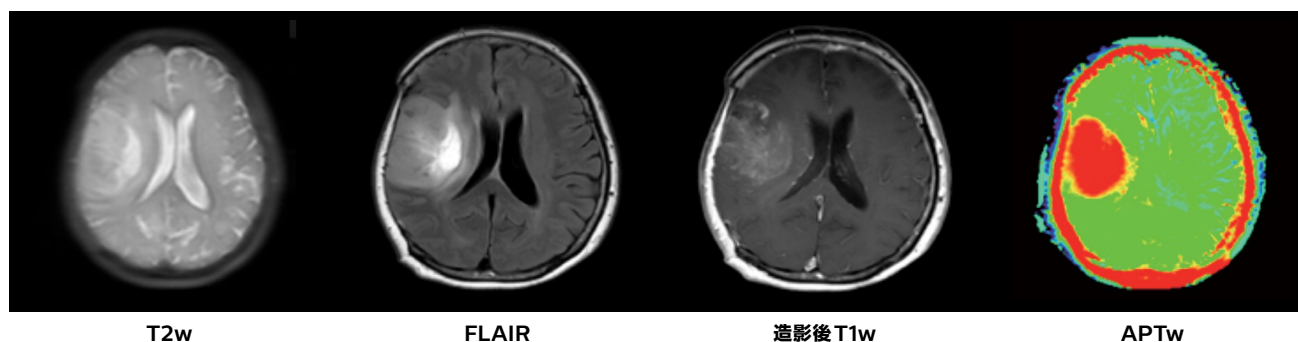
Patient 2: 退形成星細胞腫、WHO グレード III、IDH-1 変異体、MIB-1 指数 7.1%。

造影後 T1 強調像では造影効果が僅かであり評価困難である。 APT_w 画像では、高悪性度の神経膠腫を示唆する高い APT 信号を示した。(これは最近の症例であり、フォローアップ研究はまだ行われていない。)



Patient 3: 膠芽腫、WHO グレード IV、IDH- 野生型、MIB-1 指数は 39.7%。

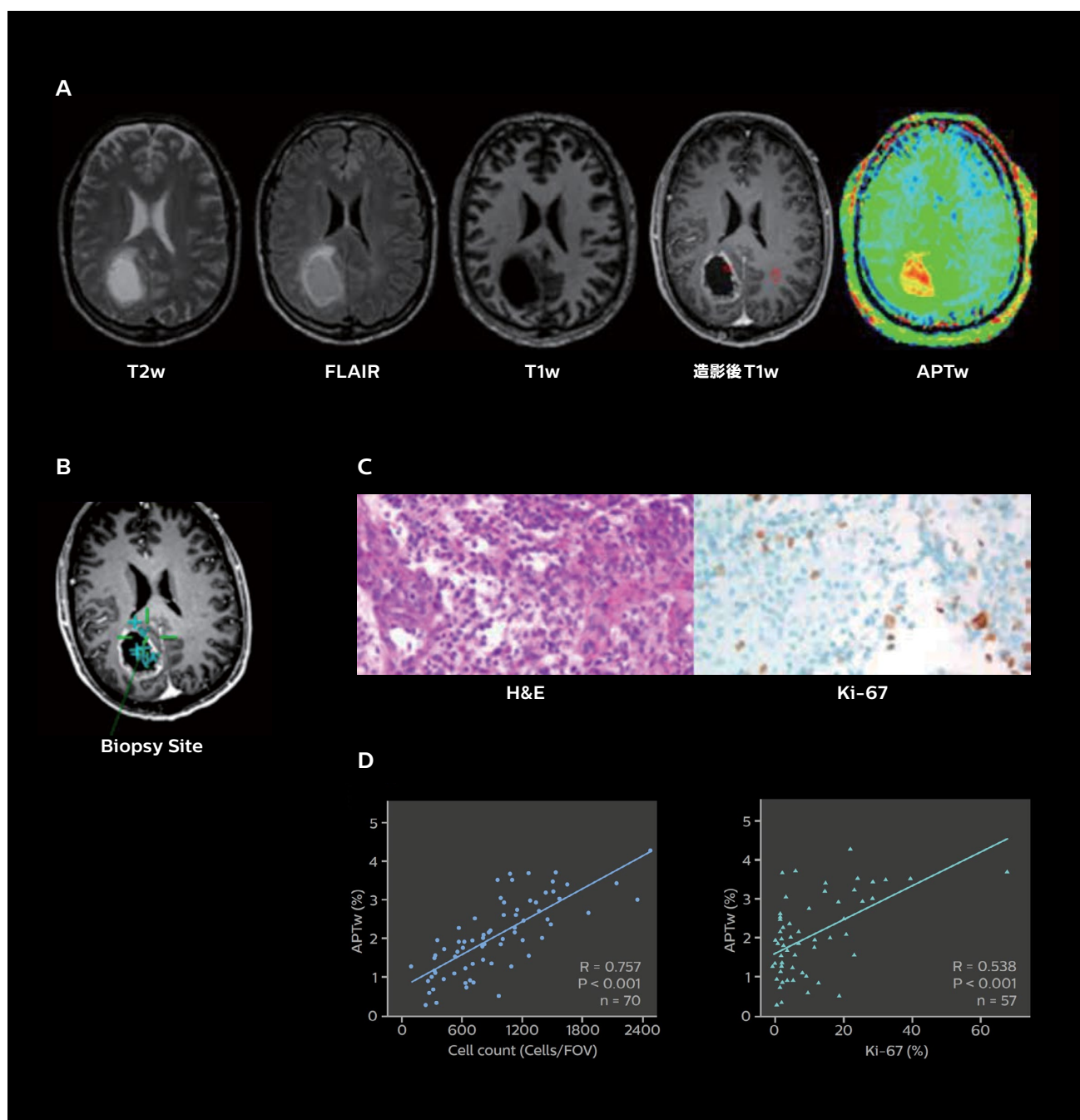
APT_w 画像は、腫瘍全体にわたって高い APT 信号を示し高悪性度を示唆された。生検において、生検部位の特定が容易で位置の決定に有用であった。(これは最近の症例であり、フォローアップ研究はまだ行われていない。)



Case2: APT 信号の病理組織に基づく悪性度の比較

MR 画像、APTw 画像、および右頭頂葉に組織病理学的に確認された膠芽腫を有する病理画像。(A) MR 画像は、腫瘍中央部の壊死 (T2w 高信号、FLAIR 腫瘍内部の水信号の低下) ならびに腫瘍周囲に Gd 増強効果を示す。APTw 画像は、対側正常部位と比較して、Gd 増強領域に高信号を示す。(B) 造影後 T1 強調画像上の生検部位。1つの標本を腫瘍辺縁から得た (Gd 増強および

APT 高信号を伴う領域)。(C) 顕微鏡検査では、膠芽腫に典型的な血管増殖と同様に、非常に高い細胞充実性 (2468 / FOV)、顕著な増殖 (Ki-67、22.3%) が明らかであった。(D) 腫瘍の APT 信号と細胞数の間に有意な相関が得られた。また、APT 信号と腫瘍の増殖能の病理学的指標である Ki-67 labeling index との間にも有意な正の相関係数が得られた^{6,7}。



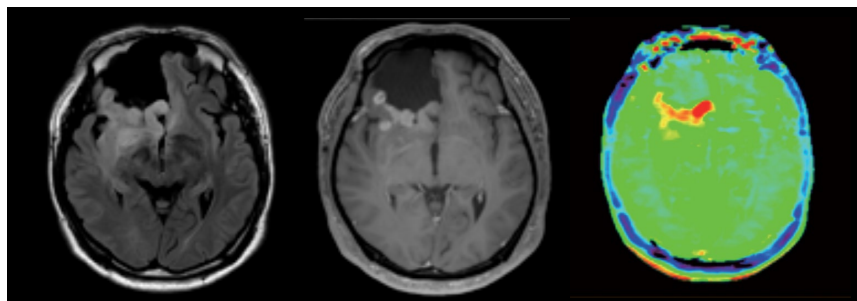
Case3: APTw イメージングによる治療効果の評価

異なるタイプの腫瘍を有する治療前後の2症例

Patient 1: APTw イメージングによって腫瘍の進行を示した一例。

退形成性 星細胞腫 (IDH-mutant.) 摘出術後。造影後 T1 強調像では、腫瘍摘出部の後部に増強効果を示す。テモゾロマイドが投与されたが、腫瘍は進行した。フォローアップの APTw 画像では APT 信号の顕著な上昇を示し腫瘍の進行を示唆することができる。

Pre-Treatment

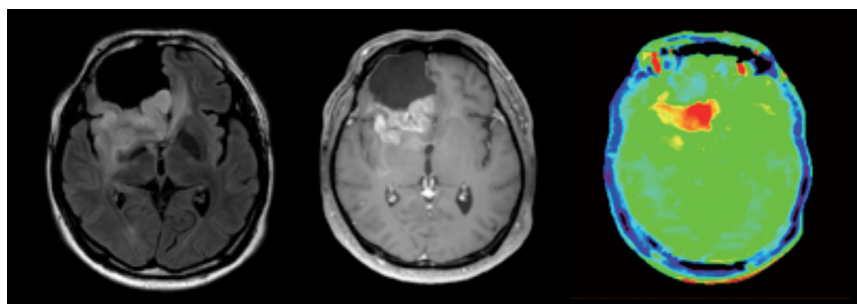


FLAIR

造影後 T1w

APT_w

Post-treatment (three cycles of bevacizumab)



FLAIR

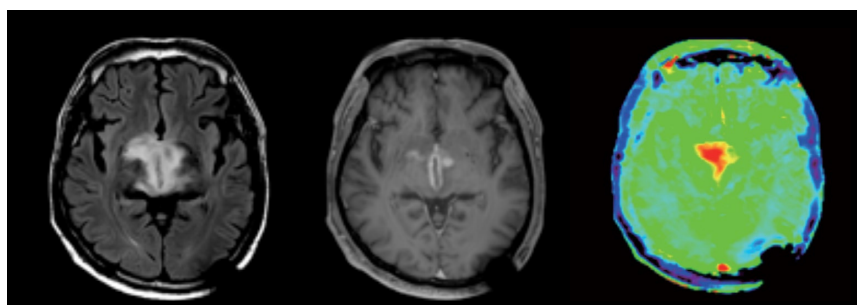
造影後 T1w

APT_w

Patient 2: APTw 画像は、抗血管新生治療の初期のバイオマーカーになることができた一例。

定位固定生検により膠芽腫と診断、IDH-wildtype。視床下部には、造影後 T1 強調像にて不規則な形の Gd 増強効果を認める。患者は抗血管新生治療 (ベバシズマブ、アバスチン) の 3 サイクル後の造影後 T1 強調像および FLAIR では明確な減少は認めないが、APT_w 画像では、腫瘍内部の顕著な APT 信号の減少を示した。フォローアップ中に腫瘍は安定化した。

Pre-Treatment

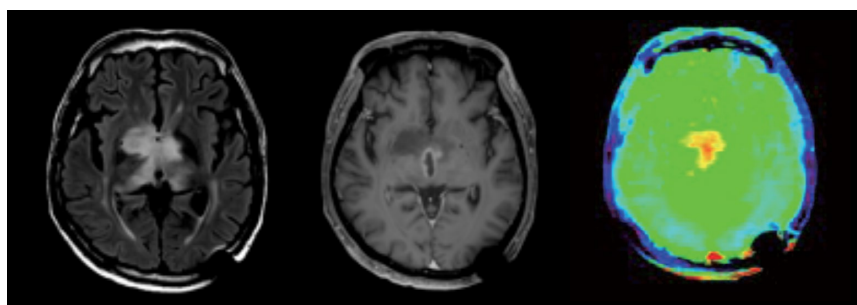


FLAIR

造影後 T1w

APT_w

Post-treatment (temozolomide)



FLAIR

造影後 T1w

APT_w

Case4: APTw イメージングによる転移性脳腫瘍の術後再発の評価

判断することは困難である。APT_w 画像では、残存腫瘍組織を示唆する高い ATP 信号が確認できる。

巨大転移性脳腫瘍

10 歳、7 年前にユーイング肉腫の腫瘍切除を行ったが、転移脳腫瘍が判明、明らかに APT 信号の上昇を示す。

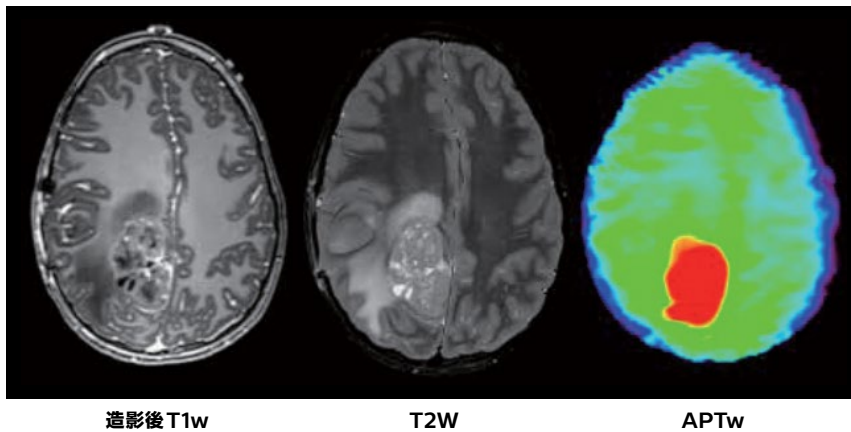
その後の経過観察結果

フォローアップ MRI では、造影後 T1 強調画像の造影増強から腫瘍の再発を示唆することができる。

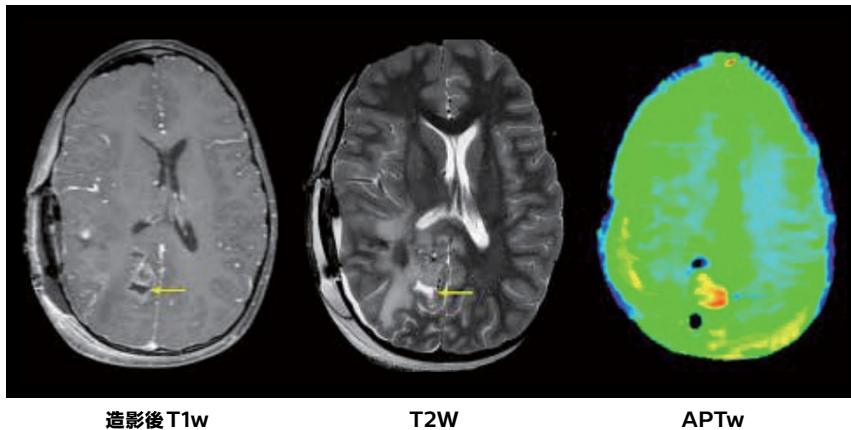
術後の APT_w イメージングを含めた MRI

転移性脳腫瘍切除直後に再び MRI を行った。T2 強調画像および造影後 T1 強調像では、残存する腫瘍を明確に

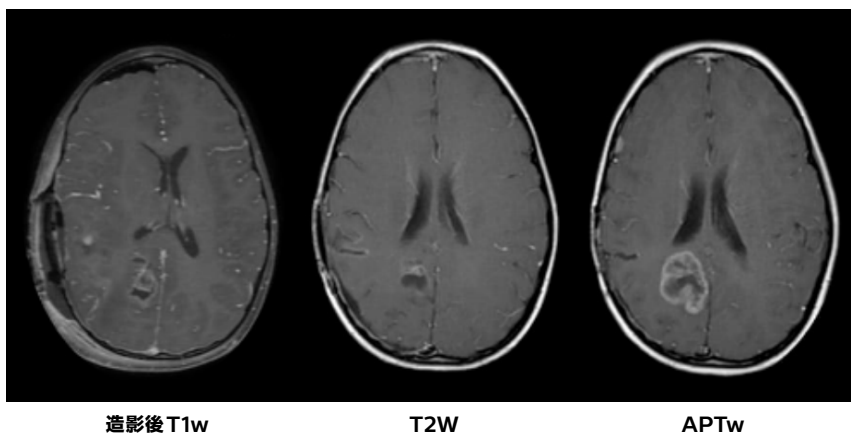
巨大転移性脳腫瘍



術後の APT_w を含めた MRI



その後の経過観察結果



まとめ

APTw イメージングは、脳腫瘍に典型的に存在する組織内の内在性細胞タンパク質の濃度レベルに基づくコントラストを得ることにより、低悪性度および高悪性度の腫瘍組織を鑑別することが可能である。特に神経膠腫や治療後の評価においては、多くの臨床研究にて既に証明されており、腫瘍進行や治療壊死のような治療効果の判断の一助となりうる。フィリップス 3D APT は、Multi-Transmit 4D や mDIXON ベースの B_0 補正など、フィリップスプラットフォームの機能を活用することにより、現実的な撮像時間で正確な APTw 画像の取得を行い、臨床のルーチンにも広く使用が可能なアプリケーションである。

参考文献

1. Louis, D. N., et al. The 2007 WHO classification of tumours of the central nervous system. *Acta Neuropathologica*. 2007. 114 (2) :97-109.
2. Louis, D. N., et al. The 2016 World Health Organization Classification of Tumors of the Central Nervous System: a summary. *Acta Neuropathologica*. 2016. 131 (6) :803-820.
3. Zhao, X., et al. Saturation power dependence of amide proton transfer image contrasts in human brain tumors and strokes at 3 T. *MRM*. 2011. 66 (4) :1033-1041.
4. Eggers, H., et al. Dual-echo Dixon imaging with flexible choice of echo times. *MRM*. 2011. 65 (1 DOI - 10.1002/mrm.22578) :96.
5. Togao, O., et al. Grading diffuse gliomas without intense contrast enhancement by amide proton transfer MR imaging: comparisons with diffusion- and perfusion-weighted imaging. *Eur Radiol*. 2017. 27 (2) :578-588.
6. Park, J. E., et al. Pre- and Posttreatment Glioma: Comparison of Amide Proton Transfer Imaging with MR Spectroscopy for Biomarkers of Tumor Proliferation. *Radiology*. 2016. 278 (2) :514-523.
7. Jiang, S., et al. Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas. *European Journal of Cancer*. 2017. 839-18.

製造販売業者

株式会社フィリップス・ジャパン

〒108-8507 東京都港区港南 2-13-37 フィリップスビル

お客様窓口 0120-556-494

03-3740-3213

受付時間 9:00 ~ 18:00

(土・日・祝祭日・年末年始を除く)

www.philips.co.jp/healthcare



販売名：フィリップス 3.0T
超電導磁気共鳴イメージング装置
医療機器認証番号：223ACBZX00013000
設置管理医療機器／特定保守管理医療機器
管理医療機器

販売名：全身用 MR 装置 Ingenia 3.0T CX
医療機器認証番号：226ACBZX00013000
設置管理医療機器／特定保守管理医療機器
管理医療機器

販売名：フィリップス Elition 3.0T
医療機器認証番号：230ACBZX00009000
設置管理医療機器／特定保守管理医療機器
管理医療機器

改良などの理由により予告なしに意匠、仕様の一部を変更することがあります。あらかじめご了承ください。詳しくは担当営業、もしくは「お客様窓口」までお問い合わせください。記載されている製品名などの固有名詞は、Koninklijke Philips N.V. またはその他の会社の商標または登録商標です。