

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) 法による 脳腫瘍の画像診断 [国際交流賞記録]

奥知左智^{1,2}, 伏見育崇², 岡田知久³, 中島 諭²,
坂田昭彦², 日野田卓也², 中本裕士²

¹大津市民病院放射線科

²京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 (画像診断学・核医学)

³京都大学大学院医学研究科附属脳機能総合研究センター

はじめに

脳腫瘍の画像診療において、MRI は不可欠な検査であるが、生物学的な特性や代謝情報を観察するには、PET 検査などの核医学検査を用いることが一般的である。しかし、核医学検査は放射線被曝という大きなリスクを有するという問題がある。Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) 法は、生体内の分子に結合した水素原子と自由水の水素原子とでは共鳴周波数が異なることを活用して、生体内の化合物の計測を可能とするイメージング手法であり、近年、新たな MR 分子イメージング法として臨床応用されつつある¹⁾。

本稿では、CEST の基本的事項の解説と近年の脳腫瘍における CEST 法の診断能に関する既存の報告について概説する。

CEST 法とは

ある測定したい溶質 (タンパク質や代謝物が結合した物質など) のプロトンの共鳴周波数をターゲットとして RF (Radio Frequency) パルスにより飽和すると、その後、化学交換により飽和が溶質から自由水に移動し、中心周波数の自由水の信号の減弱が生じる。CEST 法は、この減弱を測定することにより、測定したい溶質の量を求める手法である²⁾。

CEST コントラストには様々なものが知られているが、多く使用されているものとしては、diamagnetic CEST (多くは内因性) と paramagnetic CEST (通常は外因性の薬剤投与による) がある²⁾。Diamagnetic CEST は、水から 0~7 ppm の範囲の化合物 (-NH, -NH₂, -OH 基など) を利用しており、研究がより広く進んでいる手法である³⁾。CEST 技術は、測定する物質によって、Amide Proton Transfer (APT, -NH アミド基を測定), amineCEST (-NH₂ アミノ基を測定), glucoCEST (グルコースを測定), gagCEST (グリコサミノグリカンを測定) などにも分類される²⁾。その中でも、アミド基を標的とした APT イメージングは臨床的に最も広く使用されている CEST イメージング法である⁴⁾。

CEST 信号は、それぞれの共鳴周波数の飽和パルスでの自由水の信号を plot した Z スペクトルを用いて、Magnetization Transfer Ratio asymmetry (MTR_{asym}) 解析によって求められる^{1),2),5)} (Fig. 1)。例えば、APT 信号の場合は、アミド基の共鳴周波数である +3.5 ppm と中心周波数を挟んで反対側の -3.5 ppm の信号低下を比較した左右差として計測される。

キーワード chemical exchange saturation transfer, amide proton transfer, brain tumor, glioma

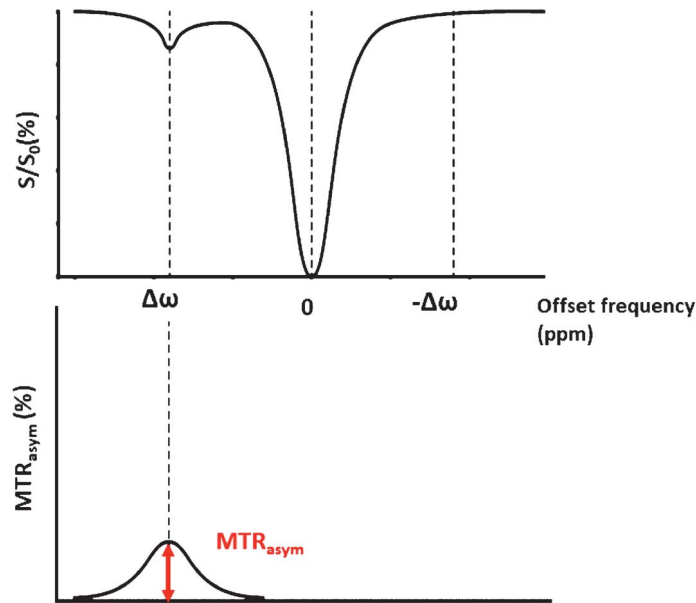


Fig. 1. (color online) MTR_{asym} analysis. The CEST effect is evaluated by comparing the signal reduction in saturating a specific spectral location ($+\Delta\omega$) with that in saturating the opposite spectral location ($-\Delta\omega$) to remove the effect of direct water saturation and magnetization transfer contrast. The magnitude of the CEST effect can be quantified as $MTR_{asym} = [S(-\Delta\omega) - S(+\Delta\omega)]/S_0$. $S(\pm\Delta\omega)$ is the measured intensity with RF saturation at $\pm\Delta\omega$ ppm. S_0 is the non-saturated intensity. A CEST image is generated from MTR_{asym} value.

神経膠腫の grade 分類

神経膠腫は、増殖能や血管浸潤などに基づいて組織学的に、World Health Organization (WHO) grade II から IV の悪性度で分類され、grade II は Low Grade Glioma (LGG), grade III と IV は High Grade Glioma (HGG) に分類される⁶⁾。

神経膠腫の grade 分類における CEST 法の診断能の過去の報告は、大部分が APT イメージングによる報告である。APT イメージングを用いた多くの報告において、HGG と LGG 間の APT 信号は有意差が認められ、低悪性度の神経膠腫と比較して高悪性度の神経膠腫の APT 信号は高値であった (Fig. 2)。この原因として、低悪性度の神経膠腫に比べ、高悪性度神経膠腫におけるタンパク質およびペプチドの濃度の増加を反映していると考えられている^{7),8)}。高悪性度の神経膠腫ほど APT 信号が

高値である傾向はあるものの、WHO grade II, III, IV のそれぞれのグレード間での統計学的な有意差においては、報告により結果にばらつきがあった。三者それぞれの間に有意差が示された報告も認められたが^{9),10)}、grade II と III の間には有意差があるものの、grade III と IV の間には有意差がなかったという報告も認められた^{7),11)}。逆に、grade II と III の間に違いは示されなかったが、grade III と IV の間には、有意差があったという報告も存在した^{12),13)}。

HGG と LGG の鑑別能に関しては、Receiver Operating Characteristic (ROC) 曲線分析を行っている報告が多数認められ、AUC 値が 0.957, 1.000 といった非常に高い診断能を示したもののから^{7),11)}、0.723, 0.760 といった中程度診断能を示した報告^{14),15)}が認められた。これらの診断能の違いは、CEST の技術的な問題や研究対象患者の遺伝子情報の差異によって影響を受けていると考えられる。

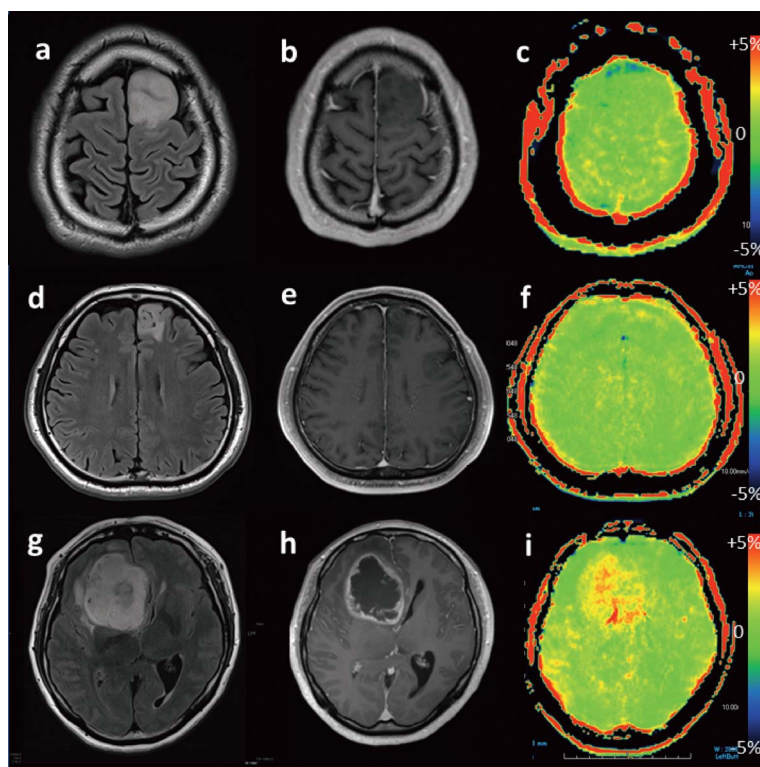


Fig. 2. Grade II–IV gliomas on FLAIR (a, d, g), contrast-enhanced T1-weighted images (b, e, h) and APT images (c, f, i) at 3T MRI.

(a–c) A 35-year-old male patient with oligodendroglioma (Grade II). The FLAIR hyperintense area in the left frontal lobe shows no contrast-enhancing lesion and no increased signal in the APT image.

(d–f) A 48-year-old male patient with anaplastic oligodendroglioma (Grade III). The FLAIR hyperintense area in the left frontal lobe shows a slightly contrast-enhancing lesion and a slightly increased signal in the APT image.

(g–i) A 44-year-old female patient with glioblastoma (Grade IV). The FLAIR hyperintense area in the right frontal lobe shows a contrast-enhancing lesion and an increased signal in the APT image.

CEST の技術的な違いとしては、RF 飽和パルスの power, length, shape などが CEST 信号に影響を与えるという報告が存在する^{16),17)}。遺伝子情報の相違による信号の変化に関しては、後述する。

また、少数ではあるが、Nuclear Overhauser Enhancement (NOE) 強調画像を使用した報告も認められた。NOE 信号は、水プロトンと分子内 NOE 効果（ある核スピンから双極子-双極子相互作用している別の核スピンへ磁化移動する現象）を介したタンパク質あるいは脂質との間の磁化移動に由来すると考えられている^{18),19)}。NOE 強調 MRI が glioma の悪性度分類に有用であったという報告は、いずれの報告も 7 テスラ MRI を使用している^{20),21)}。NOE

の影響は 3 テスラでは小さいが、7 テスラでは大きいと考えられており¹⁹⁾、7 テスラでは NOE の影響を考慮することが診断能に寄与する可能性があると考えられる。

神経膠腫の遺伝子マーカーの画像診断

神経膠腫の予後の予測に関しては、組織学的なグレードのみではなく、遺伝子情報によっても変化することが知られており、2016 年の WHO 分類からは遺伝子情報も脳腫瘍の病理組織学的な診断基準に追加されている⁶⁾。最近の知見では、isocitrate dehydrogenase (IDH) 遺伝子や methylguanine DNA methyltransferase (MGMT) 酵素などの遺伝子の変異の

有無が予後の重要な決定要因として特定されており、神経膠腫の最適な治療選択と予後判断は、分子学的特徴と組織学的悪性度の組み合わせに依存すると考えられている²²⁾。

CEST の神経膠腫の遺伝子情報の診断能に関しては、IDH および MGMT に関する研究が少数ではあるが報告されている^{23),24)}。IDH 変異型神経膠腫は、主に WHO grade II-III の神経膠腫からなり、膠芽腫 (GBM) の 10% 以下ではあるが secondary GBM も含まれ、IDH 野生型神経膠腫と比較すると、予後は良好である²²⁾。これに対して、IDH 野生型神経膠腫は、WHO のグレードに関係なく、多くが primary GBM と遺伝的に同等であり、予後も GBM と同様不良である。IDH 遺伝子は、遺伝子にコードされた酵素の変異によって、アミノ酸濃度の変化やタンパク質発現の低下などの細胞代謝の主要な障害を引き起こされる²⁴⁾。また、IDH 変異により、代謝産物である 2-hydroxyglutarate が蓄積し、酸化的リン酸化を阻害し、好氣的解糖を障害することによって、pH が変化するという報告もある²⁵⁾。これらの理由で APT の信号に影響が与えられ、術前検査において IDH の変異の有無の診断が可能となる可能性がある。実際に、3 テスラ MRI において、WHO grade II 神経膠腫 27 例において AUC 0.89 の高い診断能で鑑別できるという報告があり²⁴⁾、また、別の報告では、WHO II ~ IV 神経膠腫 31 例において、IDH 変異の有無を AUC 0.92-0.98 という高い診断能で鑑別可能であった²⁰⁾。

MGMT は DNA 修復酵素であり、メチル化された MGMT プロモーターの状態は MGMT 遺伝子の発現を抑制する。MGMT は、神経膠腫の治療薬であるアルキル化剤 (テモゾロミドなど) に対する感受性と関連し、MGMT プロモーターのメチル化が化学療法後の腫瘍の縮小と、全生存期間および無増悪生存期間の延長に相関していることが報告されており、免疫組織学的な MGMT タンパク質発現や MGMT プロモーターのメチル化の状態は予後予測因子となる^{23),26)}。神経膠腫における MGMT プロモーターのメチル化はタンパク質発現の減少を引き起こすとされており、また、MGMT の下流の

他のタンパク質活性にも影響を及ぼす²⁶⁾。したがって、アミド基を測定する APT は MGMT プロモーターのメチル化状態を予測するためのバイオマーカーとなり得る可能性があると考えられ、APT 信号の視覚的スケール (定性的) 評価において、充実部や辺縁の信号強度が高い腫瘍は、MGMT タンパク質発現が陽性の神経膠腫である傾向があるという報告²⁶⁾や、MGMT 非メチル化 GBM と MGMT メチル化 GBM の比較で、APT 信号に有意差があり、中程度の診断能 (AUC 0.856) を有するという報告²³⁾がある。しかし、非メチル化神経膠腫とメチル化神経膠腫の間に有意差はないという報告も複数認められ^{20),27)}、結果にばらつきがある。APT の信号が MGMT プロモーターのメチル化の診断に寄与するかどうかは不透明であり、さらなる報告が望まれる。

転移性脳腫瘍やリンパ腫などの 異なる組織型との鑑別

神経膠腫と Solitary Brain Metastasis (SBM) や Primary Central Nervous System Lymphoma (PCNSL) など、日常診療において、conventional MRI のみでは鑑別が困難なことがある腫瘍との鑑別においても、少数ではあるが、APT を用いた報告が存在する (Fig. 3)。

転移性脳腫瘍と GBM の鑑別に関しては、二つの報告が存在した。一方は、45 例の SBM と 43 例の GBM の APT の信号を比較し、造影効果を呈する充実成分よりも病変周囲の造影効果のない T2 延長域で、APT 値が SBM で有意に低値を示した²⁸⁾。しかし、もう一方の報告では周囲の T2 延長域ではなく、造影部分が GBM において有意に高いという報告であった²⁹⁾。

PCNSL と神経膠腫の鑑別に関する報告³⁰⁾では、11 例の PCNSL と 21 例の HGG との鑑別を行った。それぞれの腫瘍の APT 信号の平均値に有意差はなかったが、APT の最大値から APT 最小値の差 (APT max-min) は、PCNSL は $0.76 \pm 0.42\%$ 、HGG は $2.55 \pm 1.20\%$ であり、PCNSL で有意に小さく、両者の鑑別において、AUC 0.963 と高い診断能を示し

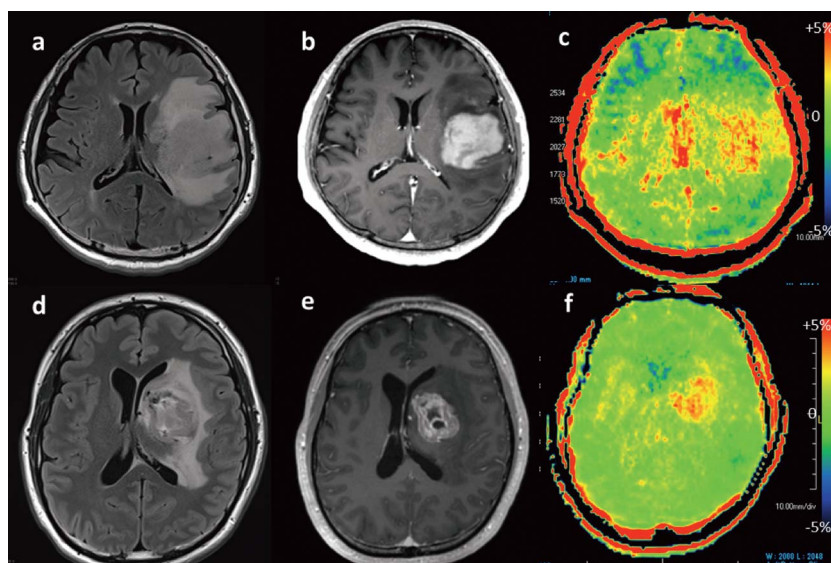


Fig. 3. (color online) (a-c) A 70-year-old male patient with diffuse large B-cell lymphoma. FLAIR (a), contrast-enhanced T1-weighted image (b) and APT image (c) at 3T MRI are shown. The FLAIR hyperintense area in the insula shows a homogeneous contrast-enhancing lesion and an increased signal in the APT image. (d-f) A 36-year-old male patient with brain metastasis of melanoma. FLAIR (d), contrast-enhanced T1-weighted image (e) and APT image (f) at 3T MRI are shown. The FLAIR hyperintense area in the left basal ganglia shows a contrast-enhancing lesion and an increased signal in the APT image.

た．平均値や最大値ではなく，最大値と最小値の差というパラメーターを使用していることは興味深く，これは，GBMでは，壊死などが混在するために APT 信号が不均一であったことを反映した結果であると考えられる．

神経膠腫の治療後再発と治療関連の変化との鑑別

一般的な MRI 撮影では，放射線壊死や化学療法後の pseudoprogression などによる治療関連の変化を腫瘍の再発を鑑別することは困難であり³¹⁾，最新技術を用いた MRI 撮影においてもその鑑別は困難なこともある．

grade II～IVの神経膠腫を対象とした複数の報告があり^{31)～34)}，APT イメージングを用いて再発と治療関連の変化の鑑別が高い診断能で鑑別可能であることが報告されている (AUC 0.88–0.98)．報告数は多くはないが，いずれの報告においても AUC の値は高く，APT イメージングは神経膠腫と治療後変化の鑑別に非常に有用である可能性がある．再発腫瘍にはよ

り多くのタンパク質が含まれるが，治療関連の変化の領域では細胞密度の低下と細胞質破壊によりタンパク質が少なくなると考えられており，それが高い診断能に寄与していると思われる³⁵⁾．また，¹¹C メチオニン (MET)-PET と APT を比較して，APT の診断精度がより高いことを示した報告もある³³⁾．APT と MET-PET はどちらも，内因性のタンパク質代謝を描出することを目的としているが，APT 信号は mobile protein 濃度，MET-PET の値は actively synthesized protein に由来すると考えられ，また，メチオニンの蓄積は，血液脳関門の破壊に影響を受けていることも，診断能の違いに反映されていると考えられる³³⁾．

ま と め

CEST 法の脳腫瘍における診断能について既存の報告について概説した．CEST 法，中でも特に APT イメージングに関しては臨床症例を対象とした多くの報告が認められ，脳腫瘍の画像診断において，今後も臨床現場で広く使

用されていく高い可能性を秘めていると考えられる。

謝 辞

平成 28 年度バイエル学術奨励賞・国際交流賞を頂き留学し、CEST の研究に携わり、この総説を投稿する機会を頂きましたことを、この場を借りて深く御礼申し上げます。

本稿に関して、Siemens Healthineer 社の Patrick Liebig 氏、Siemens Japan K.K. 漆畑勇太氏、市場義人氏に助言をいただきましたのでここに深謝いたします。

文 献

- 1) Jones CK, Schlosser MJ, van Zijl PCM, et al. : Amide proton transfer imaging of human brain tumors at 3T. *Magn Reson Med* 2006 ; 56 : 585–592
- 2) Kim M, Zaiss M, Thust S, Golay X : Chapter 11 ; CEST : Chemical exchange saturation transfer. In : Cercignani M, Dowell N, Tofts P (eds) *Quantitative MRI of the brain principles of physical measurement*, second edition. CRC Press 2018
- 3) Guivel-Scharen V, Sinnwell T, Wolff SD, Balaban RS : Detection of proton chemical exchange between metabolites and water in biological tissues. *J Magn Reson* 1998 ; 133 : 36–45
- 4) Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, et al. : Amide proton transfer imaging of tumors: theory, clinical applications, pitfalls, and future directions. *Jpn J Radiol* 2019 ; 37 : 109–116
- 5) Wu B, Warnock G, Zaiss M, et al. : An overview of CEST MRI for non-MR physicists. *EJNMMI Phys* 2016 ; 3 : 19
- 6) Louis DN, Perry A, Reifenberger G, et al. : The 2016 world health organization classification of tumors of the central nervous system: a summary. *Acta neuropathol* 2016 ; 131 : 803–820
- 7) Zou T, Yu H, Jiang C, et al. : Differentiating the histologic grades of gliomas preoperatively using amide proton transfer-weighted (APTW) and intravoxel incoherent motion MRI. *NMR Biomed* 2018 ; 31 : e 3850
- 8) Togao O, Hiwatashi A, Yamashita K, 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 : 578–588
- 9) Bai Y, Lin Y, Zhang W, et al. : Noninvasive amide proton transfer magnetic resonance imaging in evaluating the grading and cellularity of gliomas. *Oncotarget* 2017 ; 8 : 5834–5842
- 10) Togao O, Yoshiura T, Keupp J, et al. : Amide proton transfer imaging of adult diffuse gliomas: correlation with histopathological grades. *Neuro-oncol* 2014 ; 16 : 441–448
- 11) Jiang S, Eberhart CG, Zhang Y, et al. : Amide proton transfer-weighted magnetic resonance image-guided stereotactic biopsy in patients with newly diagnosed gliomas. *Eur J Cancer* 2017 ; 83 : 9–18
- 12) Choi YS, Ahn SS, Lee SK, et al. : Amide proton transfer imaging to discriminate between low- and high-grade gliomas: added value to apparent diffusion coefficient and relative cerebral blood volume. *Eur Radiol* 2017 ; 27 : 3181–3189
- 13) Sakata A, Okada T, Yamamoto A, et al. : Grading glial tumors with amide proton transfer MR imaging: different analytical approaches. *J Neurooncol* 2015 ; 122 : 339–348
- 14) Zhang J, Zhu W, Tain R, Zhou XJ, Cai K : Improved differentiation of low-grade and high-grade gliomas and detection of tumor proliferation using APT contrast fitted from Z-Spectrum. *Mol Imaging Biol* 2018 ; 20 : 623–631
- 15) Sakata A, Okada T, Yamamoto Y, et al. : Addition of amide proton transfer imaging to FDG-PET/CT improves diagnostic accuracy in glioma grading : A preliminary study using the continuous net reclassification analysis. *AJNR Am J Neuroradiol* 2018 ; 39 : 265–272
- 16) Togao O, Hiwatashi A, Keupp J, et al. : Amide proton transfer imaging of diffuse gliomas : Effect of saturation pulse length in parallel transmission-based technique. *PloS One* 2016 ; 11 : e0155925
- 17) Harris RJ, Cloughesy TF, Liao LM, et al. : Simulation, phantom validation, and clinical evaluation of fast pH-weighted molecular imaging using amine chemical exchange saturation transfer echo planar imaging (CEST-EPI) in glioma at 3T. *NMR Biomed* 2016 ; 29 : 1563–1576
- 18) Shen Y, Xiao G, Shen Z, et al. : Imaging of nuclear overhauser enhancement at 7 and 3T. *NMR Biomed* 2017 ; 30

- 19) Zhou J, Hong X, Zhao X, Gao JH, Yuan J : APT-weighted and NOE-weighted image contrasts in glioma with different RF saturation powers based on magnetization transfer ratio asymmetry analyses. *Magn Reson Med* 2013 ; 70 : 320-327
- 20) Paech D, Windschuh J, Oberhollenzer J, et al. : Assessing the predictability of IDH mutation and MGMT methylation status in glioma patients using relaxation-compensated multipool CEST MRI at 7.0 T. *Neuro Oncol* 2018 ; 20 : 1661-1671
- 21) Heo HY, Jones CK, Hua J, et al. : Whole-brain amide proton transfer (APT) and nuclear overhauser enhancement (NOE) imaging in glioma patients using low-power steady-state pulsed chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging at 7T. *J Magn Reson Imaging* 2016 ; 44 : 41-50
- 22) Lapointe S, Perry A, Butowski NA : Primary brain tumours in adults. *Lancet* 2018 ; 392 : 432-446
- 23) Jiang S, Rui Q, Wang Y, et al. : Discriminating MGMT promoter methylation status in patients with glioblastoma employing amide proton transfer-weighted MRI metrics. *Eur Radiol* 2018 ; 28 : 2115-2123
- 24) Jiang S, Zou T, Eberhart CG, et al. : Predicting IDH mutation status in grade II gliomas using amide proton transfer-weighted (APT_w) MRI. *Magn Reson Med* 2017 ; 78 : 1100-1109
- 25) Harris RJ, Yao J, Chakhoyan A, et al. : Simultaneous pH-sensitive and oxygen-sensitive MRI of human gliomas at 3T using multi-echo amine proton chemical exchange saturation transfer spin-and-gradient echo echo-planar imaging (CEST-SAGE-EPI). *Magn Reson Med* 2018 ; 80 : 1962-1978
- 26) Su L, Gao P, Lin S, et al. : Predicting O6-methylguanine-DNA methyltransferase protein expression in primary low- and high-grade gliomas using certain qualitative characteristics of amide proton transfer-weighted magnetic resonance imaging. *World Neurosurg* 2018 ; 116 : e814-e823
- 27) Joo B, Han K, Ahn SS, et al. : Amide proton transfer imaging might predict survival and IDH mutation status in high-grade glioma. *Eur Radiol* 2019 ; 29 : 6643-6652
- 28) Yu H, Lou H, Zou T, et al. : Applying protein-based amide proton transfer MR imaging to distinguish solitary brain metastases from glioblastoma. *Eur Radiol* 2017 ; 27 : 4516-4524
- 29) Kamimura K, Nakajo M, Yoneyama T, et al. : Histogram analysis of amide proton transfer-weighted imaging: comparison of glioblastoma and solitary brain metastasis in enhancing tumors and peritumoral regions. *Eur Radiol* 2019 ; 29 : 4133-4140
- 30) Jiang S, Yu H, Wang X, et al. : Molecular MRI differentiation between primary central nervous system lymphomas and high-grade gliomas using endogenous protein-based amide proton transfer MR imaging at 3 Tesla. *Eur Radiol* 2016 ; 26 : 64-71
- 31) Park KJ, Kim HS, Park JE, Shim WH, Kim SJ, Smith SA : Added value of amide proton transfer imaging to conventional and perfusion MR imaging for evaluating the treatment response of newly diagnosed glioblastoma. *Eur Radiol* 2016 ; 26 : 4390-4403
- 32) Park JE, Kim HS, Park KJ, Kim SJ, Kim JH, Smith SA : Pre- and posttreatment glioma: comparison of amide proton transfer imaging with MR spectroscopy for biomarkers of tumor proliferation. *Radiology* 2016 ; 278 : 514-523
- 33) Park JE, Lee JY, Kim HS, et al. : Amide proton transfer imaging seems to provide higher diagnostic performance in post-treatment high-grade gliomas than methionine positron emission tomography. *Eur Radiol* 2018 ; 28 : 3285-3295
- 34) Ma B, Blakeley JO, Hong X, et al. : Applying amide proton transfer-weighted MRI to distinguish pseudoprogression from true progression in malignant gliomas. *J Magn Reson Imaging* 2016 ; 44 : 456-462
- 35) Zhang P, Guo Z, Zhang Y, et al. : A preliminary quantitative proteomic analysis of glioblastoma pseudoprogression. *Proteome Sci* 2015 ; 13 : 12

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MR Imaging for the Diagnosis of Brain Tumors

Sachi OKUCHI^{1,2}, Yasutaka FUSHIMI², Tomohisa OKADA³,
Satoshi NAKAJIMA², Akihiko SAKATA², Takuya HINODA²,
Yuji NAKAMOTO²

*¹Department of Radiology, Otsu City Hospital
2-9-9, Motomiya, Otsu, Shiga 520-0804*

²Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine

³Human Brain Research Center, Kyoto University Graduate School of Medicine

Chemical exchange saturation transfer (CEST) has recently emerged as a promising imaging technique. Amide proton transfer imaging, which targets amide protons, is the most widely used CEST imaging method and has been introduced in clinical practice. In this article, we review the principle and diagnostic value of CEST imaging and discuss (1) its diagnostic performance for grading gliomas, (2) its accuracy for predicting glioma molecular subtypes, (3) the differentiation of gliomas from other brain tumor types, and (4) the distinction of tumor recurrence from treatment-related changes.