

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 30 年 6 月 1 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09913

研究課題名(和文) 乳房拡散強調画像推奨プロトコール作成とADC値標準化に関する研究

研究課題名(英文) Recommended protocol for breast diffusion weighted images and standardization of ADC values

研究代表者

前川 由依 (Maekawa, Yui)

東北大学・大学病院・医員

研究者番号：60644698

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,800,000円

研究成果の概要(和文)：乳癌における拡散強調画像の有用性として良悪性の鑑別における特異度の改善，乳癌のprognostic factorとの相関が知られているが，ガイドラインでは研究レベルで今後が期待されるシーケンスであると記載されるのみである．背景に，DWIは標準化が難しいこと，EPI法による乳房領域での歪み、ノイズ、磁化率アーチファクトがあると考えている．本研究では従来から行われているEPI法に対し，新法としてTSE法のDWI撮像を撮像し，画質と診断能を比較した．結果としてはTSE法は，SNRと歪みを改善するという点でEPI法と比べ優れており，TSE法を用いたDWIの撮像は標準化につながる撮像法と考えられる．

研究成果の概要(英文)：Although the correlation with the prognostic factor of breast cancer is known as the improvement of the specificity in the discrimination between benign and malignant as the usefulness of diffusion weighted images in breast cancer, it is stated that the sequence is expected at the research level in the future Only. In the background, DWI believes that standardization is difficult, distortion in the breast region by EPI method, noise, magnetic susceptibility artifacts. In this research, DWI imaging of the TSE method was taken as a new method against the conventional EPI method, and the image quality and the diagnostic ability were compared. As a result, the TSE method is superior to the EPI method in terms of improving SNR and distortion, and imaging of DWI using the TSE method is considered to be an imaging method leading to standardization.

研究分野：腫瘍画像診断

キーワード：乳癌 拡散強調画像 標準化 MRI

1. 研究開始当初の背景

乳房 MRI はガドリニウム造影剤の市販とともに 1980 年代から普及した。現在、乳癌診療ガイドラインでは広がり診断に対する推奨グレードは B(科学的根拠があり、実践するよう推奨する)となっている。実臨床では、乳房 MRI には広がり診断のみならず、腫瘍性病変の良悪性の鑑別能が求められている。造影 MRI による良悪の診断能は、感度 90%(52-100%),特異度 72%(21-100%)である。高い感度の一方、特異度は低くばらつきも大きいいため、推奨グレードは C1(十分な科学的根拠はないが、細心の注意のもと行うことを考慮してもよい)という現状である。近年、乳房 MRI では拡散強調画像の撮像が行われるようになってきている。拡散強調画像は非造影の 3 分程度の撮像であり、間質の水分子の動きやすさを、見かけの拡散係数 (ADC 値) という絶対値として測定することができる。ADC 値の測定は、乳腺腫瘍の良悪性の鑑別で特異度の改善に有用なことが報告されている。申請者らは、ADC 値と組織学的 grade 分類、細胞分裂指数、リンパ管侵襲などの予後予測因子との関連やその計測方法を報告してきた(2014 年医学放射線学会総会サイポスシルバー賞受賞)。このように拡散強調画像 ADC 値は、乳房 MRI の有用性を、広がり診断のみならず、良悪性、予後予測因子などの質的診断に拡大していける重要なシークエンスである。ADC 値は理論上の絶対値であるが、実際には、撮像装置のメーカー、静磁場強度、コイルのチャンネル数、傾斜磁場から生じる渦電流、撮像パラメータなどにより影響を受けて、普遍性が担保されていない。このため、ADC 値の利用は研究レベルであり、臨床応用されていない。最適な撮像パラメータの設定が行われていないこと、装置因子による影響などを取り除くような解剖学的統計学的標準化が行われていないことが問題と考える。我々は、ボランティアの脳 MRI 拡散強調画像を多施設の装置で撮像し、撮像パラメータが ADC 値に与える影響について検討した。脳 MRI では、日本磁気共鳴専門技術者認定機構により推奨撮像パラメータが決められており、b 値は 0, 1000、TR は 4000 ~ 5000ms が提案されている。我々の結果では、臨床で行っている TR の設定が推奨条件の範囲外の装置では ADC 値のずれが大きく、6 装置中 4 装置で臨床条件と推奨条件の ADC 値に有意な差を認めることがわかった。撮像装置メーカー間にも有意差を認めるものがあつた。また乳房拡散強調画像の研究では、同じ病変であっても、軸位断両側乳房撮像(大きい voxel サイズ)による ADC 値に比べ、矢状断の片側乳房撮像(小さい voxel サイズ)では ADC 値が有意に低い、という結果を得た。尾崎らの報告結果(Nihon Hoshasen Gijutsu Gakkai Zasshi. 2010 Sep 20;66(9):1178-85.)を踏まえると、voxel サ

イズの違いが、信号雑音比(SNR)の低下を介して、ADC 値に影響を与えたと考えられる。これらの結果から、乳腺 ADC 値は、特定の因子(撮像装置メーカー、TR, voxel サイズ(FOV, matrix))により主に影響を受けていると考えられ、パラメータを統一することである程度の再現性を確保できる可能性がある。核医学検査では近年、機能画像に解剖学的、統計学的標準化を行い、定量値を施設間で共有するための技術開発が行われてきた。乳房 MRI 拡散強調画像でも、撮像推奨パラメータを設定し、装置因子による影響を取り除くように標準化することで、広く臨床でその値を共有することができる、という着想に至った。

2. 研究の目的

本研究では、健常人ボランティア約 20 名に、7 施設 10 装置の拡散強調画像撮像を行い、以下の検討を行う。

(1) 乳腺 ADC 値に影響を与える装置因子、撮像パラメータ、それによる変動幅の解明
過去 5 年間の乳房 MRI 拡散強調画像 ADC 値測定に関する論文を検索し、用いられている撮像パラメータと診断能を把握する。ボランティアに対し、それぞれ 10 装置の MRI を使った拡散強調画像の撮像をする。各施設で従来行ってきた臨床撮像法と、メタアナリシスの検討結果から最適と思われる撮像方法で撮像を行う。ADC 値に主に影響を与えているパラメータを推定する。

(2) メタアナリシス内診断能と変動幅の検証による、撮像に至適なパラメータの決定
臨床法と、最適と思われる撮像方法から、至適な撮像パラメータを抽出する。メタアナリシスから得られた診断能も参照し、診断能を保持しながら再現性の担保できる条件を決める。

(3) 年代毎のボランティアの撮像の追加による ADC 値標準化モデルの作成
各年代(20 代から 70 代)のボランティアの追加撮像を行い、その ADC 値標準化モデルを作成する。健常者の脳画像の解剖学的標準化の手法は SPM というソフトウェアによって行われている。乳房拡散強調画像でも非線形変換を用いた合わせ込みにより、標準化モデル作成を目指す。

3. 研究の方法

(1) 乳腺拡散強調画像 ADC 値計測における撮像方法および診断能のメタアナリシス
Pub Med で 5 年間の検索を行い、乳房拡散強調画像の撮像方法、診断能の相違について検証する。

(2)健常人ボランティアの多施設、多装置画像撮影

健常人ボランティアの乳房拡散強調画像を各施設の従来の臨床法、およびメタアナリシスから得た方法で撮像し、ADC 値に影響を与えるパラメータ、そのばらつきについて検討する。

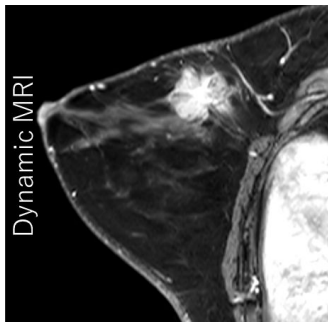
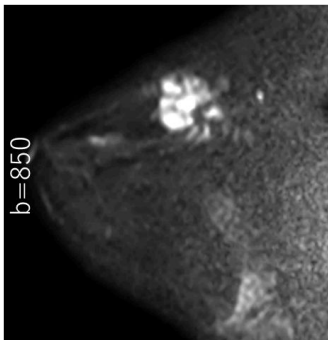
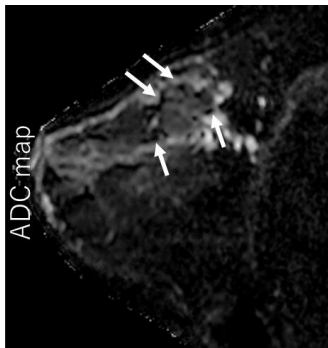
(3)拡散強調画像撮影最適パラメータの決定
最も再現性が良く、診断能が高く、一般臨床での汎用性の高い至適なパラメータを設定する。

(4)至適パラメータを用いたボランティア撮像の追加と標準化モデルの作成
設定されたパラメータでボランティアの画像を追加取得、蓄積し、年代毎の標準化モデルを作る。

4. 研究成果

乳癌における拡散強調画像 (DWI) の有用性として良悪性の鑑別における特異度の改善、乳癌の prognostic factor (Ki67-LI やリンパ管侵襲) との相関が知られているが、ガイド

ト
フ
シ
ル
カ
ミ
ケ
ケ
ル
生
じ
る
方
向
に
ド
ー
コ
ン
コ
エ
エ
MRI
位
相



ラインでは DWI は研究レベルで今後は期待されるシーケンスであると記載されるのみである。背景に、DWI の問題点として標準化が難しいこと、EPI 法による乳房領域での歪み、ノイズ、磁化率アーチファクトがあると考えている。

本研究では乳癌 DWI の標準化をはかるために乳癌症例における従来から行われている EPI 法に対し、新法として TSE 法の DWI 撮像を撮像し、画質と診断能を比較した。2014 年から乳癌症例連続 38 例において同一症例で 2 つの手法の DWI を撮像した。対称と撮像方法を図に示す。

【画質評価】

- Contrast-to-noise ratio (CNR) = $(SI_{\text{lesion}} - SI_{\text{gland}}) / \sqrt{SD_{\text{lesion}}^2 + SD_{\text{gland}}^2}$
- Signal-to-noise ratio (SNR) = $SI_{\text{gland}} / SD_{\text{gland}}$
- Coefficient of variation (CV) = $SD_{\text{lesion}} / SI_{\text{lesion}}$
- geometric distortion
歪み率 = A/B
A: 画像上の幅
B: 実測の幅

Nipple と腫瘍の距離を T2WI, EPI 法, TSE 法のそれぞれで計測
歪み率 (EPI) = 距離 (EPI) / 距離 (T2WI)
歪み率 (TSE) = 距離 (TSE) / 距離 (T2WI)

1-歪み率の絶対値を比較

【対象】

2014年11月から2015年4月に術前MRIを施行した乳癌症例連続38例
(乳管内癌 (DCIS) 10例、浸潤癌 (IDC) 28例)

【撮像方法】

使用装置: Achieva 3.0 T dStream (Philips)

使用コイル: 16ch Breast Array Coil

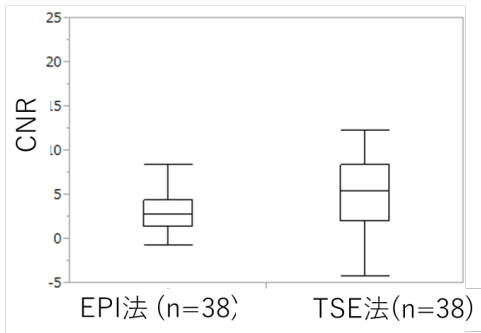
拡散強調画像

● Single shot SE-EPI法 (TR/TE: 4987 ms/74 ms, FOV: 180mm, matrix: 112 × 88, reconstruction matrix 256 × 256, section thickness: 5 mm, gap: 0mm, NEX 4, b値 (0.50,850) s/mm²) acquisition time: 324 s,

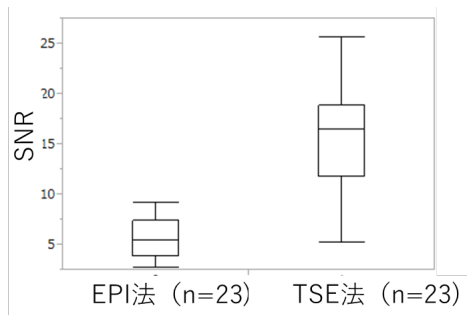
● Single shot TSE法 (TR/TE: 10750ms/43ms, FOV: 180mm, matrix: 112 × 88, reconstruction matrix 256 × 256, section thickness: 5 mm, gap: 0mm, acquisition time: s, NEX 2, b値 (0.50,850) s/mm² acquisition time: 215 s

dynamic MRI 3D-gradient echo法 (TR/TE: 5.3ms/2.6 ms, FOV: 350mm, matrix: 480 × 277, section thickness: 0.9 mm, acquisition time: 68 s) 0.1 mL/kg gadopentetic acid.

画質評価としては Contrast-to-noise ratio (CNR), Signal-to-noise ratio (SNR), coefficient value (CV), geometric distortion を比較した。画質評価のパラメータの算出方法を図に示す。診断能としては、DWI から算出される apparent diffusion coefficient (ADC) 値を用い、2 つの撮像法で ADC 値を算出し浸潤癌と非浸潤癌の分別能について比較した。結果としては、CNR は 2 つの手法に有意差はなく、SNR は TSE 法のほうが有意に高かった。Geometric distortion は TSE 法のほうが有意に低いという結果であった。

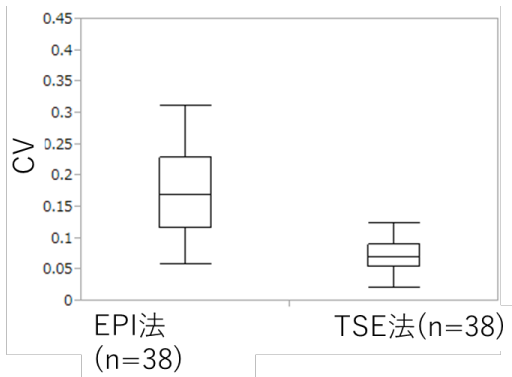


P = 0.01

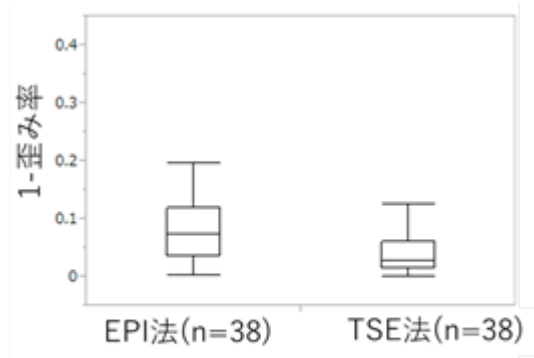


P < 0.0001

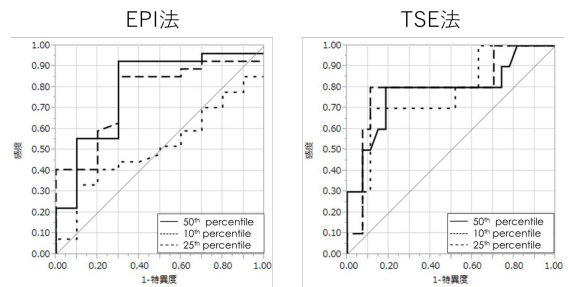
診断能の比較では2つの手法で浸潤癌と非浸潤癌の分別能に有意な差は見られなかった。特にADC値のヒストグラム解析では、EPI法では25, 50percentileは10percentileに比べ有意にROC解析のAUCが高かった。TSE法では10, 25, 50percentile間にAUCの差は認められなかった。TSE法のほうが、どのpercentile valueを使っても安定した分別能が得られるということがわかった。本研究の結果からはTSE法は、SNRと歪みを改善するという点でEPI法と比べ優れており、TSE法を用いたDWIの撮像は標準化につながる安定した撮像法と考えられる。



P < 0.0001



P = 0.0004



25, 50th percentileは10th percentileに比べ、有意にAUCが高い。

AUCに有意差なし

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計0件)

〔学会発表〕(計1件)

2015.9.18-20
第42回日本磁気共鳴医学会大会
京都府京都市 ホテルグランヴィア京都

『乳癌拡散強調画像におけるEPI法とTSE法の比較: 画質評価と診断能』

東北大学放射線診断科

森菜穂子、大田英揮、麦倉俊司、嶋内亜希子、**高澤千晶**、**高瀬圭**

〔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 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

前川 由依 (Yui, Maekawa)
東北大学・病院・医員
研究者番号：60644698

(2) 研究分担者

石橋 忠司 (Ishibashi, Tadashi)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：40151401

高瀬 圭 (Kei, Takase)
東北大学・医学系研究科・教授
研究者番号：60361094

高澤 千晶 (Chiaki, Takasawa)
東北大学・医学系研究科・非常勤講師
研究者番号：60623189

伊藤 康一 (Kouichi, Itou)
東北大学・情報科学研究科・助教
研究者番号：70400299

森 菜緒子 (Naoko, Mori)
東北大学・病院・助教
研究者番号：90535064

(3) 連携研究者

(4) 研究協力者