

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：14301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K19786

研究課題名(和文) 非ガウス拡散MRI及びIVIMを用いた新たな癌診断の有用性の検討

研究課題名(英文) Investigation of the potential of new marker of breast cancer based on IVIM/non-Gaussian diffusion MRI

研究代表者

飯間 麻美 (Iima, Mami)

京都大学・白眉センター・特定助教

研究者番号：60748797

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,000,000円

研究成果の概要(和文)：拡散強調MRIは組織の微小構造や微小循環血流(灌流)に関する重要な情報を得ることができる撮像法である。拡散強調MRIを用いて正確に拡散・灌流パラメータを算出するための最適な撮像条件をファントムやボランティア撮影を通じ検討した。複数の拡散・灌流パラメータの情報を統合させた synthetic ADC(sADC)の提唱を学術誌(Radiology)を通じて行い、癌診断における有用性を検討した。前向き臨床研究として乳腺腫瘍の症例数を増やし、sADCを含めた拡散・灌流パラメータを用いた複数の診断アプローチによる診断能が従来の造影剤を用いたBI-RADS分類による診断能に匹敵する事を論文発表した。

研究成果の概要(英文)：Diffusion MRI is a method which can provide important information of the microstructure and blood microcirculation (perfusion) of tissue. Using images acquired in test objects and normal volunteers first we optimized imaging conditions for accurately calculating diffusion and perfusion parameters. The potential of a synthetic Apparent Diffusion Coefficient (sADC, introduced in an article published in the Radiology journal), which combines as a single marker information on multiple diffusion and perfusion parameters, was investigated. A prospective clinical study with a large number of breast tumor patients was performed, and the diagnostic ability of multiple diagnostic approaches including sADC was shown to be comparable to the conventional approach using injection of contrast agents (so called BI-RADS classification).

研究分野：画像診断

キーワード：MRI IVIM 非ガウス拡散MRI 乳腺腫瘍

1. 研究開始当初の背景

拡散強調 MRI 画像は、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。水組織のブラウン運動による分子変位を介して組織微細構造の検出を可能とし、得られる定量値 (ADC : Apparent Diffusion Coefficient) は正常組織に比し (脳、肝臓、乳房、泌尿生殖器などの) 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注目されている。この ADC 値の意義をさらに追及し、組織グレードと治療方針が密接にかかわる非浸潤性乳管癌 (DCIS) を対象とし、組織グレードと ADC 値に相関があること、及びこの性質を用いた病変内の最小 ADC 値を用いる鑑別法の有用性を示した (Iima 2011)。

また細胞密度と ADC 値の相関関係はある程度確立されているが、臨床の現場においては造影剤を用いた腫瘍血流動態評価の重要性が高く、ADC 値は補助的な値にとらえられてきた。臨床応用を見据えた場合、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・評価法および各パラメーター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、血流動態評価においては、拡散 MRI における灌流評価のパラメーター (IVIM: Intra-Voxel Incoherent Motion) の臨床応用へ向けた有用性の検討を基礎・臨床研究を通じて行った (Iima 2014, Iima 2014)。1980 年代 Le Bihan らにより発見された 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 (Le Bihan 1986)、最近で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。

基礎研究として、大学院在学中にニューロスピン (フランス、超高磁場 MRI 研究所) に留学し、撮像や解析が実際の臨床例に比べて容易であるラット脳腫瘍モデルを使用して IVIM 成分をより正確に評価するために必要なデータポイントの検証や組織学的評価を行った。さらに拡散 MRI における複数の非ガウス分布を用いた解析により、ADC のみならず複数のパラメーターを検討した。帰国後、この基礎的検討を十分に重ねた上のさらなる臨床応用として、まずは典型的な乳腺病変における非ガウス拡散 MRI (特に ADC とは異なる腫瘍の微小構造を新たに評価可能な Kurtosis 解析) 及び IVIM イメージングの初期検討を行った。

さらには前向き臨床研究として検討する症例数を大幅に増やした上で、複数の拡散・灌流パラメーターを組み合わせた新たな診断法を提案し、一連の作業を半自動化する事による新たな拡散灌流画像法の確立を目標とし本研究の立案に至った。

2. 研究の目的

本研究は、拡散強調 MRI を使用した新たな診断法を確立させることを目標とし具体的に

以下の 2 項目を研究目的として挙げる。

1. 拡散強調 MRI から得られる各パラメーターにつき至適撮像方法を検討、従来診断能との比較、及びパラメトリックマップと病理診断の対比により生物学的アプローチを行う。
2. 各パラメーターの診断能を総合し、一連の作業を半自動化した上で多数症例での検証を通じ汎用性を高める。

3. 研究の方法

・臨床例において IVIM・非ガウス拡散 MRI 解析につき信頼できるデータを得るための撮像方法の検討、マップと組織学的情報の比較

留学により実験動物での IVIM データを得るための拡散強調 MRI 撮像法の最適化を行い (Iima 2014)、帰国後に臨床例での代表的な乳腺病変における新たな Kurtosis 解析を含めた拡散・灌流パラメーター値の初期検討を行った (Iima 2014) が、特に信号対雑音比が低い臨床の画像においては、信号がノイズに埋もれてしまう事による解析困難なケースが多々見られる為、ファントム実験を用いて、様々な撮影条件のもとでの拡散・灌流パラメーターの再現性を評価し、至適撮影条件の検討を行った。授乳期ボランティアを含む、ボランティア撮像での検討も行った。また、拡散時間を変更することによる ADC 値の変化が新たな腫瘍内コントラストを生む可能性につき探索を深めた。

またマップと従来の造影画像、病理像との詳細な比較により、腫瘍の拡散・灌流分布の評価を行う。さらに、各拡散・灌流パラメーターが腫瘍におけるどの血管及び組織構造を見ているのかに関する生物学的アプローチに関しても初期検討の発表を行い (Iima, 2014)、継続して検討を行った。

・カラーマップ、及び閾値を用いた二値化による、各パラメーターの診断能の評価、半自動化診断法の確立

上記の成果に基づき、がんが疑われる症例に対し拡散強調画像を撮像し、得られた各種パラメーター画像の定量評価、精度評価を行った。また複数のパラメーターを様々な方法で統合させることにより得られる新たな診断法での診断能と、従来診断能の比較検討を行った。

4. 研究成果

算出される灌流・拡散パラメーターにつき信頼できるデータを得るための撮像方法の検討をファントム及びボランティア撮影により行い、異なる加算回数及び b 値の組み合わせを用いて撮影する事により各パラメーター値の信頼性や再現性を検証した。ファントム及びボランティア拡散強調画像においては、異なる加算回数及び b 値により得られる各パラメーターに関し特に拡散パラメーターで良好な級内相関係数が認められた。IVIM を始めとする灌流パラメーターにおいては

変動係数が大きい傾向が認められた。これらの結果につき論文発表を行った()。また、非ガウス拡散強調 MRI 及び IVIM は造影剤を使用せずに組織内部の情報を評価可能な手法であるが、従来では 10 を超えるような多数のデータポイントを用いて複数の拡散・灌流パラメーターを算出する必要があったが撮像時間の延長が問題であった。よって、キーとなるデータポイントのみを加算回数を多くして撮像することにより、より短い撮像時間で取得可能な、複数の拡散・灌流パラメーターの情報を統合させた synthetic ADC の提唱を Radiology 誌のレビュー論文等を通じて行った()。また前向き臨床研究として検討する症例数を大幅に増やし、synthetic ADC を含めた乳腺腫瘍臨床例における複数の拡散・灌流パラメーターを組み合わせた診断能と従来診断能の比較検討結果につき論文発表した()。従来の造影画像や病理画像との比較についても腫瘍の様々な組織型において検討を重ねている(論文投稿準備中)が、十分な定量評価を行うに至っておらず、今後さらなる検討・開発が必要と考えられる。

また、授乳前後での拡散強調 MRI 撮影から得られる各種パラメーターを詳細に評価する事により、非造影 MRI 画像診断法の最適化へ向けた撮像法の工夫や改善、授乳期の MRI 撮影に最適な時期を決定するための検討を行った。授乳後と比較し、授乳前において乳腺がより均一な高い ADC 値を示し、また授乳前後で拡散・灌流 MRI パラメーターが変動することをまとめ学会発表及び論文発表した()。

拡散時間による ADC 値変化率による良悪性腫瘍の鑑別の有用性についても乳腺腫瘍症例、頭頸部腫瘍症例において検討し、国際磁気共鳴医学会 (ISMRM) に発表予定、現在論文投稿準備中である。

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 5 件)

Lima M, Kataoka M, Sakaguchi R, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Murata K, Togashi K. Intravoxel incoherent motion (IVIM) and non-Gaussian diffusion MRI of the lactating breast. Eur J Radiol Open. 2018 Feb 2;5:24-30. doi:10.1016/j.ejro.2018.01.003.

Kanao S, Kataoka M, Lima M, Ikeda DM, Toi M, Togashi K. Differentiating benign and malignant inflammatory breast lesions: Value of T2 weighted and diffusion weighted MR images. Magn Reson Imaging. 2018 Jul;50:38-44. doi:

10.1016/j.mri.2018.03.012. Epub 2018 Mar 12.

Lima M, Kataoka M, Kanao S, Kawai M, Onishi N, Koyasu S, Murata K, Ohashi A, Sakaguchi R, Togashi K. Variability of non-Gaussian diffusion MRI and intravoxel incoherent motion (IVIM) measurements in the breast. PLoS One. 2018 Mar 1;13(3):e0193444. doi:10.1371/journal.pone.0193444.

Lima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Sakaguchi R, Toi M, Togashi K. 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 May;287(2):432-441. doi:10.1148/radiol.2017162853. Epub 2017 Nov 2.

Lima M, Le Bihan D. Clinical Intravoxel Incoherent Motion and Diffusion MR Imaging: Past, Present, and Future. Radiology. 2016 Jan;278(1):13-32. doi:10.1148/radiol.2015150244. Review.

[学会発表](計 10 件)

Lima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi S, Sakaguchi R, Ohno K A, Toi M, Togashi K. Quantitative non-Gaussian diffusion and IVIM MRI: Correlation between synthetic parameters and breast cancer biomarkers. The 25th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. USA, HI, Honolulu, 22-27 April 2017

Lima M, Yamamoto A, Tateya I, Kitamura M, Suehiro A, Kishimoto Y, Togashi K. Comparison of non-Gaussian diffusion parameters using different diffusion times in head and neck tumors. The 25th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. USA, HI, Honolulu, 22-27 April 2017

Lima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Sakaguchi R, Ohno A.K., Togashi K. Synthetic biomarkers using IVIM and non-Gaussian diffusion MRI: diagnostic performance and comparison with BI-RADS categories in differentiation of malignant/benign breast tumors. European Congress of Radiology Austria Vienna, 1-5, March,

2017

Lima M (Invited). IVIM/diffusion MRI of the breast: Potential and challenges. European society of breast imaging, Annual Scientific Meeting. Paris/France, September 23-24, 2016.

Lima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Sakaguchi R, Togashi K. Repeatability on diffusion MRI measurements depending on the different b-values of the breast and its comparison with lactating breasts. The 24th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, May 7-13, 2016

Lima M, Yamamoto A, Hirano S, Tateya I, Kitamura M, and Togashi K. Non-Gaussian diffusion weighted imaging in the head and neck; how we can improve the clinical diagnostic accuracy beyond ADC. The 24th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, May 7-13, 2016

飯間麻美 片岡正子 金尾昌太郎 河合真喜子 大西奈都子 大橋茜 阪口怜奈 大野文美 富樫かおり
授乳期・非授乳期乳腺における IVIM・非ガウス拡散 MRI の検討
the investigation of IVIM and non-Gaussian diffusion MRI in the lactating and non-lactating breasts
第 4 4 回日本磁気共鳴医学会大会 . 大宮 2016.9.9-11

Lima M, Ogino R, Kataoka M, Nagao S, Kanao S, Ohashi A, Kawai M, Onishi N, Togashi K, and Le Bihan D. Non-Gaussian diffusion MRI in evaluation of early treatment effects during neoadjuvant treatment for breast cancer. The 74th annual meeting of the Japan Radiological Society, Yokohama, Japan, April 16-19, 2015

Lima M, Yamamoto A, Le Bihan D, Hirano S, Tateya I, Kitamura M, and Togashi K. Computer-aided diagnosis of head and neck lesions from non-Gaussian diffusion MRI signal patterns. International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Toronto, Canada, May 30-June 5, 2015

Lima M, Yamamoto A, Le Bihan D, Hirano S, Tateya I, Kitamura M, and Togashi K

Gaussian and Non-Gaussian diffusion MRI in head and neck; the effect of the choice of b values. 101st Scientific Assembly and Annual Meeting, RSNA. Chicago U.S.A. Nov 29-Dec 4, 2015

〔産業財産権〕

取得状況 (計 1 件)

名称 : 画像処理装置、磁気共鳴イメージング装置、画像処理方法、および記録媒体
発明者 : デニス ルピアン、飯間 麻美、矢野 浩二郎
権利者 : 国立大学法人京都大学
種類 : 産業財産権
番号 : JP6285215B2
取得年月日 : 2018 年 02 月 28 日
国内外の別 : 国内

6 . 研究組織

(1)研究代表者

飯間 麻美 (IIMA, Mami)
京都大学大学院医学研究科放射線医学講座・白眉センター 特定助教
研究者番号 : 60748797

(2)研究協力者

片岡 正子 (Kataoka, Masako)
京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 助教

山本 憲 (Yamamoto, Akira)
京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 助教