

科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 3 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2018～2020

課題番号：18K07742

研究課題名(和文) 乳癌術中迅速断端診断のためのMRI拡散強調画像撮像技術の開発

研究課題名(英文) Development of MRI diffusion-weighted imaging technology for rapid intraoperative stump diagnosis of breast cancer

研究代表者

森 菜緒子 (Mori, Naoko)

東北大学・医学系研究科・助教

研究者番号：90535064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：臨床用最新MRIシステムを用いて、拡散強調画像を含むMRI撮像を術前に行い、46例程度で画像と病理の比較を行った。正常乳腺、非浸潤性乳管癌および浸潤癌の病変部の標本拡散強調画像の視覚的信号および拡散係数を求め、正常乳腺と比べ腫瘍部を正しく判別できるかを検証した。拡散係数は、浸潤癌、非浸潤癌、正常乳腺の順に高値となった。病理学的な間質の面積比は拡散係数と有意に相関したが、細胞質、核の面積比は拡散係数とは相関しなかった。細胞、核の個数も拡散係数との相関は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

腫瘍では一般的に正常組織に比べ血流、細胞密度が高い。我々は、摘出後の生体外では拡散係数の低下、拡散強調画像での信号上昇が強く、周囲正常部とのコントラストが明瞭になる、という機序を予測している。生体内から生体外(摘出標本)での拡散強調画像の信号および拡散係数の変化を断端診断のためのマッピングに応用した研究はこれまでになく、独創的である。超高分解能標本拡散強調画像による術中断端診断法の技術開発は、手術室MRI装置への技術移行が進めば、乳癌以外の腫瘍における断端診断にも応用可能で、手術時間短縮、外科医、病理医、患者の負担の軽減につながり得る。

研究成果の概要(英文)：Using the latest clinical MRI system, MRI imaging including diffusion-weighted imaging was performed preoperatively, and the images and pathology were compared in about 46 cases. The visual signal and diffusion coefficient of the sample diffusion-weighted images of the lesions of normal mammary gland, ductal carcinoma in situ and invasive cancer were obtained, and it was verified whether the tumor part could be correctly discriminated compared with the normal mammary gland.

The diffusion coefficient was higher in the order of invasive cancer, non-invasive cancer, and normal mammary gland. The area ratio of the pathological interstitium was significantly correlated with the diffusion coefficient, but the area ratio of cytoplasm and nucleus did not correlate with the diffusion coefficient. The number of cells and nuclei did not correlate with the diffusion coefficient.

研究分野：画像解析

キーワード：乳癌 拡散強調画像 断端診断 病理 細胞密度

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳房温存手術での断端診断は重要で、病理学的断端陽性は局所再発のリスク因子で予後不良因子である(Ann Surg Oncol.2014; 21(3): 717-30.)。術中迅速病理診断による断端検索は、永久標本との比較で正診率 83-98%と十分高いが(Surg Oncol. 1999; 8 (2): 77-84.)、実施可能な施設に限られること、手術時間の延長と外科医と

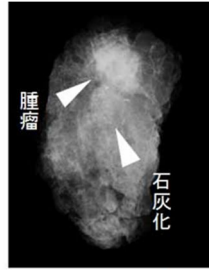


図1 標本マンモグラフィ

病理医の負担増等が欠点である。一方、術中画像診断で推奨されているものはない。術中標本マンモグラフィによる 2 次元での石灰化や腫瘍の評価による病変の局在判断を試みている施設もあるが(図 1)、断端陽性の検出は感度 36%、特異度 71%と高くない(Ann Surg Oncol. 2007 Apr;14(4):1478-85.)。標本内の病変の範囲をより正確にマッピングし、断端評価可能な撮像法の開発が求められている。MRI 拡散強調画像は水分子の熱運動の状態を 3 次元的に断層画像化したもので、生体内では非造影で腫瘍部と正常部の高いコントラストが得られ、組織の水分子の拡散の程度の指標として拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) が得られる。我々は、初期検討で術中標本拡散強調画像を撮り、生体外でも腫瘍部と正常部の高いコントラストを認め(図 2)、ADC 値は生体内に比べ低下していることを確認した(図 2)。標本では、血流遮断とともに腫瘍内で梗塞と同様の状態(細胞膨化・融解)が起こる。結果として細胞外液腔のスペースが減少し、水分子の動きが生体内に比べ制限され、ADC の低下を来して拡散強調画像での信号が高くなると予測される(図 3)。この現象が標本内での病変の範囲を際立たせていると考えている。そこで我々は拡散強調画像を標本画像に適用し、標本内の病変部の 3 次元マッピングと断端診断が可能なのではないか、という学術的問いに至った。

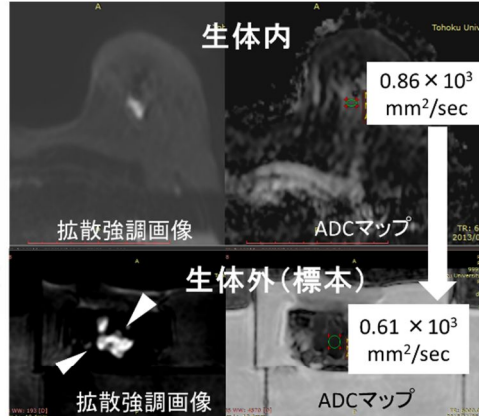


図2 術中標本拡散強調画像でのADC値の変化

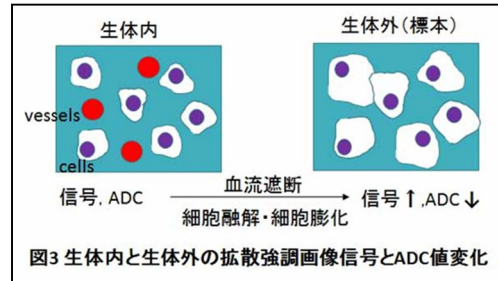


図3 生体内と生体外の拡散強調画像信号とADC値変化

2. 研究の目的

乳癌術中迅速断端診断のための MRI 拡散強調画像撮像技術を開発するために以下の課題を行う。

3. 研究の方法

臨床用最新 MRI システム(フィリップス社製 3 TMRI 装置)を用いて、図 4 に示す研究組織で以下の課題を行う。

(1) 超高分解能標本拡散強調画像の撮像法の検証(平成 30 年度, 担当: 森, 高瀬, 田村, 町田, 大学院生)

収納容器開発と保存液の検証

拡散強調画像は空気との境界でアーチファクトを生じやすいため、標本をガントリ内に直接置いても良好な画像は得られない。図 5 は標本が容器の中心に設置できるプロトタイプのアクリル収納容器である。アーチファクトの出にくい容器の大きさ、標本の設置方法を検証する。

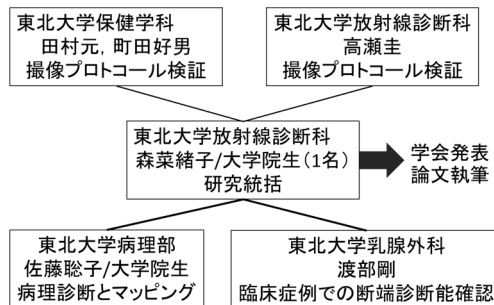


図4 研究組織: 放射線診断科, 乳腺外科, 保健学科, 病理部の連携により研究を遂行する

また標本の劣化を防ぎつつ、アーチファクトも出にくいように標本周囲を満たすことが可能な保存液の選択が必要である。保存液は、体温と同程度(37℃)に温めた生理食塩水と重水の2つを使い画質を検証する。重水は溶媒の周波数を一定化し磁場を調整する作用が知られており、保存液として使うことにより標本周囲の水の信号不均一の是正と画質の向上が予測される。重水と生理食塩水をどのような比率で混合すれば画質が担保されるのかどうかを検証する。



図5 プロトタイプのアクリル製収納容器

保存液からの脱気方法の検証

標本表面の小さな気泡もアーチファクトの原因となりうる。脱泡装置(真空デジケータ-MVD-300, 現有)を用いて保存液から脱気を行い、気泡の影響を検証する。

撮像シーケンス

従来法の Echo Planar Imaging (EPI)法は高速撮像でコントラストは良いが、アーチファクトが出現しやすい。特に出血や金属クリップによる磁化率アーチファクトが強いことが知られている。標本画像では手術操作に伴う血液の付着や、術前に留置した金属クリップのアーチファクトが問題になる可能性がある。一方 Turbo Spin Echo (TSE) 法は撮像時間が長い、歪み、アーチファクトが少ない。これらの2つの方法を、標本(食用肉のファントム)の大きさに適合させ、いずれが断端診断に耐えうる超高空間分解能になるか検証する。

(2)病理との対比と断端評価法の確立 (平成 30 年度後半～31 年度前半, 担当: 森, 佐藤)

同意取得の得られた臨床例で標本拡散強調画像を撮像する。MRI 室までの運搬に 10 分、撮像時間 15 分程度を考えている。

画像と病理の対比と断端評価法の確立

目標 20 例程度で画像と病理の比較を行う。標本には、乳頭近位点と乳頭から一番遠位点に色素によるマーキングを行う。撮像断面は 2 つの点を結んだ線に対し垂直になるよう選択する。病理では、拡散強調画像と同じ断面になるように切り出しとプレパラート作製を行う。バーチャルスキャナ(浜松ホトニクス NanoZoomerSQ, 現有)によるプレパラート全体の高分解能デジタル画像保存を行い、病理医の視覚評価で腫瘍部を抽出する。マッピング図(図6)に抽出した腫瘍部を融合し、標本拡散強調画像と病理を 1 対 1 で対比する。正常乳腺、非浸潤性乳管癌および浸潤癌の病変部の標本拡散強調画像の視覚的信号および ADC 値を求め、正常乳腺と比べ腫瘍部を正しく判別できるかを検証する。特に断端診断では非浸潤性乳管癌の露出は問題であり、正常乳腺と非浸潤性乳管癌の鑑別が可能かどうかを検証する。

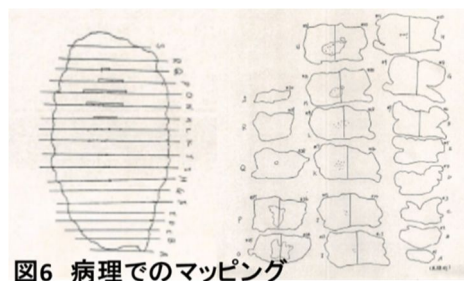


図6 病理でのマッピング
(真上から見た標本作製図と断面図)

生体内と生体外の拡散強調画像 ADC 値の比較と至適撮像時間帯確認

当院では乳房温存術前に広がり診断のために MRI を撮像している。標本撮像時は、摘出後撮像までの時間を記録し、病変部の ADC 値が生体内と比べ、摘出術後どのように変化しているか記録する。病変と正常部のコントラストのつく至適な標本撮像時間帯を確認する。

(3)乳癌温存手術症例での断端診断能の検証 (平成 31～32 年度, 担当: 森, 渡部)

さらに前向きに同意取得の得られた臨床例(乳癌温存手術症例; 目標 70 例)で標本拡散強調画像撮像を継続する。で明らかになった標本拡散強調画像による断端評価と、2 つの従来法(術中迅速診断, 標本マンモグラフィ)による断端評価の感度, 特異度, 陽性的中率, 陰性的中率それぞれを、永久標本での断端評価を真として比較する。

4. 研究成果

ADC 値は、浸潤癌，非浸潤癌，正常乳腺の順に高値となった．病理学的な間質の面積比は ADC 値と有意に相関した．細胞質，核の面積比は ADC 値とは相関しなかった．細胞，核の個数も ADC 値との相関は認めなかった．

画質では contrast-noise-ratio, signal-to-noise-ratio, ゆがみ, coefficient of variance のいずれもが TSE では EPI と比べ高く、高画質であった．診断能についても TSE 法では EPI 法より安定した診断能が得られた．

病理学的な細胞質面積比，核面積比，間質面積比，リンパ球面積比，血管密度，および entropy との相関を確認した．kurtosis は核面積比と entropy との有意な相関を認めた．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	田村 元 (Tamura Hajime) (20333817)	東北大学・医学系研究科・名誉教授 (11301)	
研究分担者	町田 好男 (Machida Yoshio) (30507083)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	佐藤 聡子 (Sato Satoko) (30815957)	東北大学・大学病院・助教 (11301)	
研究分担者	高瀬 圭 (Takase Kei) (60361094)	東北大学・医学系研究科・教授 (11301)	
研究分担者	渡部 剛 (Watanabe Go) (70451573)	東北大学・大学病院・講師 (11301)	

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8 . 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

共同研究相手国	相手方研究機関
---------	---------