

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

令和 4 年 6 月 7 日現在

機関番号：11301  
研究種目：若手研究  
研究期間：2019～2021  
課題番号：19K17159  
研究課題名（和文）MR導電率マッピングによる乳房非造影撮像プロトコルの確立  
  
研究課題名（英文）Establishment of breast non-contrast imaging protocol with MR conductivity mapping  
  
研究代表者  
前川 由依（Maaekawa, 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） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：電気伝導率は物質中における電気伝導のしやすさを表す物性値で、単位はS/mで表される。近年MRIの位相画像から非侵襲的にconductivityを算出する方法が報告されmagnetic resonance electronic property tomography（MREPT）と呼ばれている。申請者らは、乳腺においてturbo spin echo法の位相画像を用いたMREPT初期検討を行い、conductivityは悪性病変で良性病変より有意に高いことを確認した。dynamic-contrast enhanced-MRIとの比較ではMREPTの良悪の診断能は同等かやや劣っていた。

## 研究成果の学術的意義や社会的意義

近年、ガドリニウム製剤の投与には問題が生じている。ガドリニウム製剤の投与回数と脳の歯状核および淡蒼球のT1強調画像での信号強度増加に相関があることが報告され、その後ガドリニウム製剤が神経系組織に蓄積することも報告された。我々はMREPTが非造影で乳房良悪性腫瘍を鑑別することが可能なシーケンスであることを確認した。

研究成果の概要（英文）：Conductivity is a physical property that expresses the ease of electrical conduction in a material, and is expressed in S/m (siemens per meter). Recently, a method to calculate conductivity noninvasively from MRI phase images has been reported and is called magnetic resonance electronic property tomography (MREPT). The applicant and his colleagues conducted an initial study of MREPT using turbo spin echo (TSE) phase images of the mammary gland and confirmed that conductivity was significantly higher in malignant lesions than in benign lesions. In comparison with dynamic-contrast enhanced (DCE)-MRI, the diagnostic performance of MREPT was similar or slightly inferior to that of DCE-MRI.

研究分野：乳癌画像診断

キーワード：乳癌 MRI 非造影 良悪性 鑑別

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

乳房 MRI はガドリニウム造影剤(Gd-diethylene triaminepentaacetic acid (DTPA))の市販とともに 1980 年代から普及した。ガドリニウム造影剤は静脈注射後、間質腔に分布し、vascularity の高く間質腔の広い組織に分布する。良性と悪性腫瘍では vascularity、間質腔の広さが異なるため、造影効果が異なり鑑別能につながっている。実臨床では造影 MRI が乳腺腫瘍性病変の良悪性の鑑別、病変の広がり診断に用いられている。一方で近年、ガドリニウム造影剤の投与には問題が生じている。ガドリニウム造影剤の投与回数と脳の歯状核および淡蒼球の T1 強調画像での信号強度増加に相関があることが報告され(Radiology 2013;270(3):834-841.)、その後ガドリニウム造影剤が神経系組織に蓄積することも報告された(Radiology 2015;275(3):772-782.)。現時点ではガドリニウム造影剤蓄積の臨床的意義は完全に解明はされていないが、ガドリニウム造影剤の体内残存によるリスクは考慮するべきで、造影剤を必要としない非侵襲的な撮像法の開発が求められている。電気伝導率( conductivity )は物質中における電気伝導のしやすさを表す物性値で、単位は S/m (ジーメンス毎メートル) で表される。近年 MRI の位相画像から非侵襲的に conductivity を算出する方法が報告され magnetic resonance electronic property tomography (MREPT) と呼ばれている。MRI で算出した脳腫瘍の conductivity は正常部に比べ高いことが報告された(Proc 19th ISMRM '11 Vol 4464 2011.)。しかしながら、乳腺 MREPT の報告はごくわずか(4 論文)、至適撮像法、測定精度の検証はなされておらず、既存の MRI シーケンスとの比較も行われていない。

乳房 MRI はガドリニウム造影剤による造影 MRI を用いた評価が基本であるが、近年ガドリニウム造影剤の繰り返し投与は体内ガドリニウム造影剤残存のリスクがあることが分かってきており、造影剤を必要としない非侵襲的な撮像法の開発が求められている。また乳癌ハイリスク症例に対するスクリーニング MRI も普及してきており、非造影、短時間の撮像方法が求められている。本研究は、非造影、短時間の撮像から conductivity を求める新しい手法、MREPT の有用性を検証し、既存の非造影拡散強調画像との組み合わせによる非造影乳腺撮像プロトコルを確立するものである。

### 2. 研究の目的

そこで本研究は MREPT を含めた非造影乳腺 MRI 撮像プロトコルを確立することを目的とし以下の 3 つの項目を具体的な目的とした。

#### MREPT 至適撮像法の検証

初期検討では 3D-TSE 法のみを用いた。TSE 法、field echo (FE)法、gradient echo (GRE)法を撮像し、MREPT に最適な撮像法を明らかにする。

#### 新鮮摘出標本の conductivity 実測値と MREPT 測定値の対比による測定精度の検証

乳癌症例で生体内 MREPT 画像を撮像する。手術時に、新鮮摘出標本の MREPT および conductivity 実測値を測定し、MREPT による conductivity 測定の精度を検証する。

MREPT と既存の非造影乳腺 MRI 撮像法(拡散強調画像)の組み合わせによる診断能の確認。乳腺 MRI 撮像症例において、MREPT による conductivity と既存の非造影乳腺 MRI 撮像法(拡散強調画像)の 2 つの組み合わせによる乳腺腫瘍の良性悪性の診断能を確認する。

### 3. 研究の方法

最新の MR 装置(フィリップス社製 Achieva dStream 3.0)を用い以下の 3 つの課題を行う。

#### MREPT 至適撮像法の検証

MREPT の基本原理は、conductivity により B1+位相の空間分布が変化することである。B1+位相を含む MRI 画像から conductivity 画像に変換するために電気特性(複素誘電率)を、Helmholz 方程式を元に近似的に算出する(式(1))。MRI では位相画像を算出するために表 1 に示すように 3 つのシーケンスによる撮像が可能である。さらに位相画像を unwrap し、conductivity マップを作成する。この時に 2 つの方式がある。

方式 1:Laplacian (微分フィルタを用いる方式)

方式 2:多項式フィッティング(周囲一定領域のボクセルデータを使って曲面のフィッティングを行う方式)

3 つのシーケンスの撮像法でそれぞれ Laplacian および多項式フィッティングによるマッピングを行う。基礎実験として異なる径を持つストローおよびシリンダーに異なる濃度の NaCl 溶液を入れて撮像し、ノイズおよび conductivity 値の精度について検証する。さらにボランティア 5 名の乳房を撮像し、ノイズおよび conductivity 値の精度について検証する。どのシーケンスのどの方式による計算が最適なのかを明らかにする。

#### 新鮮摘出標本の conductivity 実測値と MREPT 測定値の対比による測定精度の検証

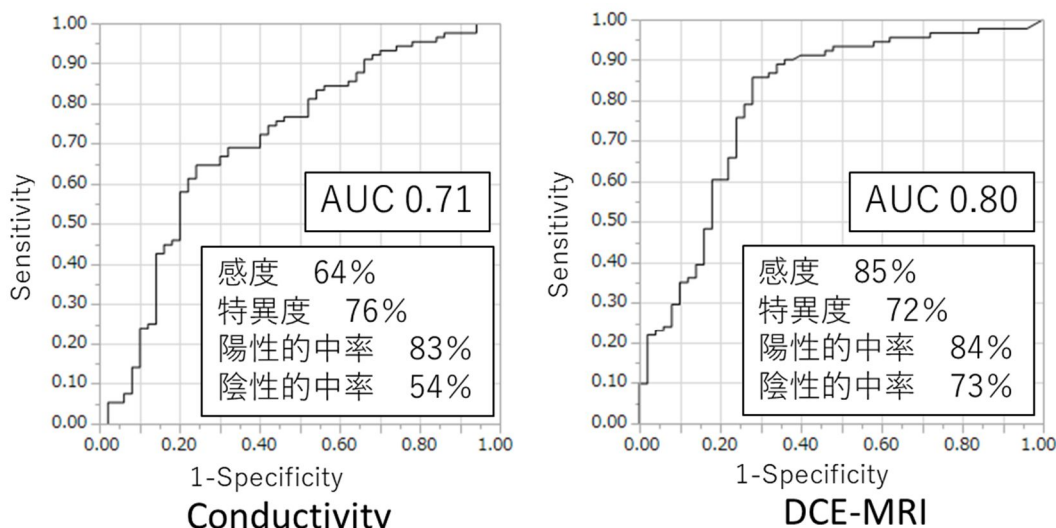
臨床乳癌手術症例 30 例で、生体内および新鮮摘出標本の位相画像を撮像する。標本は生体から

摘出後、生理食塩水で保湿と保温を行い、なるべく早く（15分以内）にMRI室に移動させる。摘出標本の conductivity, インピーダンス, 誘電率を測定する。測定には電気伝導率測定器（E4980A プレシジョン LCR メータ(Keysight)）を用いる。続いて、中心に標本を配置し周囲を生理食塩水で囲めるような容器を用い、標本の位相画像を撮像する。生体内 MREPT による conductivity と生体外 MREPT による conductivity を生体外新鮮標本の実測 conductivity と対比する。生体内から生体外での MREPT の conductivity 測定値の変化、MREPT と実測値の比較による測定の精度検証を行う。

MREPT と既存の非造影乳腺 MRI 撮像法（拡散強調画像）の組み合わせによる診断能の確認  
MRI 拡散強調画像は生体内組織の水分子の熱並進運動を可視化することが可能で、水分子の運動の程度はみかけの拡散係数（apparent diffusion coefficient; ADC）として測定される。乳腺腫瘍の良性悪性の鑑別における ADC 値の有用性はすでに多数報告され、感度は 92~95% 程度、特異度は 47~58% 程度と、造影 MRI と同等またはそれ以上の診断能を有する非造影の撮像法である。乳腺 MRI は東北大学病院では年間約 150 例を撮像している。既存の乳腺 MRI プロトコル（非造影拡散強調画像と造影 MRI を含む）に MREPT を追加し、連続症例の撮像を行う。2 年間約 300 症例で撮像し、MREPT による conductivity と拡散強調画像の組み合わせによる良性悪性の鑑別能を造影 MRI の鑑別能と比較する。年齢、乳腺の volume、病変の場所、大きさ、金属クリップの有無などの因子の鑑別能への影響も確認する。

#### 4. 研究成果

研究者はこれまでに、科研費基盤研究(C)一般：乳房拡散強調画像推奨プロトコル作成と ADC 値標準化に関する研究、を取得し非造影 MRI の手法の 1 つとして組織の水分子の拡散の程度を評価する拡散強調画像定量法の研究を行ってきた。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 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、echo planar imaging (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た。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 TSE 法は、signal to noise ratio (SNR)と歪みを改善するという点で EPI 法と比べ優れていた。診断能については、TSE 法はヒストグラム解析を行うとどのパラメータを用いても診断能は変わらないが、EPI 法は用いるパラメータによっては診断能が低いという結果であった。今回 EPT による非造影の診断能の確認において、東北大学では、シカゴ大学 Dr.Hiroyuki Abe およびフィリップスハンブルグ研究所 Dr.Ulrich Katscher との共同研究により、乳腺腫瘍において良性と悪性では有意に MREPT による conductivity が異なることを明らかにした(図1 北米放射線学会 2016 European Radiology 2018 in press)。しかしながら dynamic-contrast enhanced (DCE)-MRI との比較では MREPT の良悪の診断能はやや劣っていた。初期検討では TSE 画像のみを用いており、10mm 以下の小さい病変は分解能と計算式の制限により除外せざるを得なかったこと、生検後の出血や金属クリップによる磁化率アーチファクトによるノイズが強かったことが問題であった。ファントムや標本を使った測定の精度の検証は行っていない。また、既存の非造影乳腺 MRI 撮像法（拡散強調画像）と MREPT の組み合わせによる良性悪性の鑑別能は確認できなかった。



乳腺腫瘍良悪の鑑別における conductivity と dynamic contrast enhanced (DCE)-MRI の ROC 解析による比較

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
--	---------------------------	-----------------------	----

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
---------	---------