

令和 5 年 6 月 11 日現在

機関番号：13601

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K07992

研究課題名(和文)高精度MRIによる膵癌の画像所見と病理所見の網羅的解析

研究課題名(英文) Exhaustive analysis of radiologic and pathologic findings for pancreatic cancer using high-resolution MRI

研究代表者

藤永 康成 (Fujinaga, Yasunari)

信州大学・学術研究院医学系・教授

研究者番号：70334901

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)：膵癌のダイナミックMRI診断において、呼吸停止下だけでなく自由呼吸下腹部ダイナミックMRIが可能であることが示され、その至適撮像時間分解能は3秒であることが明らかになった。膵癌切除例における膵癌の診断能に関して、高精度ダイナミックMRIはダイナミックCTに匹敵する進達度診断能を有することが明らかとなった。また、膵癌のradiomics解析においては再現性に関して撮像装置間の再現性が不十分で問題になることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

高精度腹部ダイナミックMRIの至適撮像条件が明らかになったことで、膵病変の血行動態解析が進み質的診断や治療効果予測が進歩する可能性がある。また、被ばく低減のため、膵の画像診断において積極的にダイナミックMRIが用いられるようになる可能性がある。

研究成果の概要(英文)：Free-breathing dynamic contrast-enhanced MRI (DCE-MRI) was available as well as breath-hold DCE-MRI, and its optimal temporal resolution was 3 seconds. In patient with pancreatic cancer, diagnostic ability of high-spatial and high-temporal resolution DCE-MRI was comparable to that of DCE-CT. Intrascanner reproducibility of MRI radiomics in pancreatic cancer is insufficient, and this would be an obstacle to the clinical application of radiomics studies.

研究分野：腹部画像診断

キーワード：MRI 高精度 高時間分解能 膵癌 進達度診断 radiomics

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

#### 【背景 1：腹部画像診断における MRI の有用性と課題】

腹部領域は呼吸や腸管蠕動などの体動が避けられないため、一般的に T1 強調像是呼吸停止下で撮像され、T2 強調画像は呼吸同期法を用いて撮像される。では微小な臓器である膵に発症する膵癌は、近年増加傾向である。CT は膵の画像診断において広く行われており、造影剤静注後複数回撮像するダイナミック CT は、1~3mm の薄いスライスで細かな構造を観察できるが、それでも膵病変の早期発見は容易ではない。また、複数回の CT 撮像はエックス線被曝が問題となる。一方、ダイナミック MRI はエックス線被曝がなく撮像できるが、CT よりも空間分解能が劣っていた。ただし、組織コントラストが CT より優れるため、乏血性病変である膵癌はダイナミック CT と同等と言われている。これらの報告で施行されているダイナミック MRI は 5mm 程度のスライス厚で撮像されており、CT と同程度のスライス厚で施行される高精度ダイナミック MRI による診断能の向上が望まれている。

#### 【背景 2：各種高精度（ダイナミックスタディを含む）MRI による Radiomics】

Radiomics とは radiology（放射線医学）と-omics（多量の情報を系統的に扱う科学）の造語であり、これらの多くの情報を系統的に解析して有用な情報を得る学問である。

MRCP やダイナミック MRI は、圧縮センシングの応用により高画質化が進んでいる。一般的には、ダイナミック MRI では造影後、動脈優位相、門脈相、平衡相の 3 相が撮像されることが多いが、体循環には個人差があるため至適な動脈優位相が得られないことがあり、我々は動脈優位相を多数回に分割する高精度ダイナミック MRI が有用であることを報告してきた。高精度ダイナミック MRI は膵の高精度な血行動態解析にも応用可能である。2019 年に改訂された WHO の分類では、膵癌は複数のサブタイプに分類されており、遺伝子的な背景や予後も異なるとされている。従来よりも高い精度で得られた画像情報と病理所見を網羅的に解析することで、膵癌の質的診断や予後予測、また臨床的にしばしば問題となる限局性自己免疫性膵炎などの鑑別に有用な情報が得られる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本研究では膵癌症例および膵癌との鑑別が問題となった症例を用いて、病変の検出能および鑑別能に関して高精度 MRI の有用性および高精度 MRI から得られる鑑別に有用な所見を明らかにすることを目的としている。また、病変切除例においては、画像所見と病理所見を詳細に対比することにより、膵癌のサブタイプ、粘液性状、各種腫瘍マーカー、癌抑制遺伝子との関連、画像所見の病理学的背景などを検証することも目的としている。

### 3. 研究の方法

自由呼吸下ダイナミック MRI に関する検討：自由呼吸下ダイナミック MRI の画質に関して、直交座標系でデータ収集する方法（CS-VIBE）44 例と放射状にデータ収集する方法（GRASP）25 例について、比較検討を行った。

血行動態解析における至適時間分解能に関する検討：GRASP はデータを放射状に連続して収集するため、撮像後、任意の時間分解能でダイナミック MRI の再構成が可能である。理論上、時間分解能が高い（撮像時間が短い）データから得られる血行動態解析の結果がより正確な時間-濃度曲線のデータを反映するため、1.8 秒の時間分解能で撮像したダイナミック MRI から得られる血行動態解析値を reference standard として、3 秒、4.8 秒、7.8 秒の時間分解能から得られる値と比較し、時間分解能の許容範囲を検討する。

薄いスライスで撮像した高精度ダイナミック MRI とマルチスライス CT で撮像されたダイナミック CT における膵癌の進達度診断精度に関する比較検討については膵癌切除例 54 例を対象とし、同一患者でダイナミック MRI とダイナミック CT について膵癌の進達度評価を行い、診断能を検討した。検討項目は膵表面への浸潤および各種脈管への浸潤評価を 2 名の放射線科医が独立して行った。

信州大学医学部附属病院において、膵癌の術前に別々の装置でそれぞれ 1 回ずつ MRI を施行された 22 例に対して、Radiomics features の再現性について検討した。

膵癌切除例 48 例に対して網羅的遺伝子解析を行った。結果が 3 月の下旬に得られたため、現在のところ KRAS 遺伝子に関して予後の検討を行ったところである。KRAS 遺伝子陽性の膵癌は 48 例中 41 例で認められ、KRAS のサブタイプに分けて予後を検討した。

### 4. 研究成果

< 3 - の結果 > 呼吸間隔よりも短い時間分解能においては CS-VIBE の方が若干画質が良好であったが、呼吸間隔よりも長い時間分解能においては、両者の画質は同等であった。短い時間分解能の場合は CS-VIBE でより良好な画質が得られる可能性がある一方で、2 つの手法では呼吸同期法を統一できなかったため、呼吸同期法の違いが影響している可能性も考えられた。

< 3- の結果 > 血管の描出については時間分解能が低いほどコントラスト低下により劣化し、  
脾実質の描出については時間分解能が高い程、アーチファクトにより劣化した。血行動態解析の  
パラメータの値については、4.8 秒以上で統計学的に 1.8 秒と有意差がみられ、時間分解能 3 秒  
が最も血行動態解析に至適な時間分解能であるという結果であった。

< 3- の結果 > 脾表面への腫瘍の進展に関しては、CT と MRI の正診率はそれぞれ 82.4%と  
79.4%であり、CT がやや高い値を呈したものの、統計学的には有意差を認めなかった。脈管浸  
潤に関する正診率についても CT および MRI でそれぞれ 92.3%と 93.7%であり、MRI の方が高い  
傾向を示したが統計学的有意差は認めなかった。結論として、進達度診断に関して、ダイナミッ  
ク MRI はダイナミック CT と同等の診断能を有すると考えられた。

< 3-④の結果 > 比較できたのは T1 強調像および T2 強調像で、intraclass correlation  
coefficients (ICC) > 0.75 と良好な再現性を示したのは、T1 強調像および T2 強調像の first-  
order features でそれぞれ 22.2%および 38.9%の症例であった。Second-order features につい  
ては、それぞれ 16.0%および 24.0%といずれも first-order よりも低い値を示した。このこと  
から、脾癌の radiomics features の再現性は低く、今後、再現性を向上させるための工夫が必要  
と考えられた。

< 3- の結果 > KRAS 遺伝子陽性の脾癌は 48 例中 41 例で認められ、KRAS のサブタイプに分け  
て予後を検討した。p.G12D 変異のある 17 例をその他の 24 例と比較したところ、それぞれの群  
で生存率に統計学的な有意差を認めなかった。p.G12V 変異のある 21 例と残りの 20 例を比較し  
ても各群の生存率に統計学的有意差は認められなかった。

新型コロナ禍で研究の進捗が若干遅れているが、Radiomics および Radiogenomics の解析は継  
続中で、画像との対比は、統計学的に有意差が見られる遺伝子を検索後に行う予定である。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 藤永 康成, 雄山 一樹, 一戸 記人, 山田 哲, 林原 勇斗, 愛多地 康雄, 木藤 善浩, 丸山 克也	4. 巻 37
2. 論文標題 MRIによる腹部画像診断の最新動向と未来への展望 腹部領域における高速撮像法の応用	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 INNERVISION	6. 最初と最後の頁 17-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	査読の有無 無
オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難	国際共著 -

1. 著者名 Oyama Kazuki, Ichinohe Fumihito, Yamada Akira, Kitoh Yoshihiro, Adachi Yasuo, Hayashihara Hayato, Nickel Marcel D., Maruyama Katsuya, Fujinaga Yasunari	4. 巻 -
2. 論文標題 Optimal Temporal Resolution to Achieve Good Image Quality and Perform Pharmacokinetic Analysis in Free-breathing Dynamic Contrast-enhanced MR Imaging of the Pancreas	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Magnetic Resonance in Medical Sciences	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2022-0035	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている (また、その予定である)	国際共著 -

〔学会発表〕 計3件（うち招待講演 0件/うち国際学会 1件）

1. 発表者名 雄山一樹, 一戸記人, 愛多地康雄, 木藤善浩, 山田哲, 丸山克也, 神吉裕輔, 藤永康成
2. 発表標題 自由呼吸下dynamic 造影MRIにおける時間分解能と薬物動態解析パラメータの関係
3. 学会等名 第49回日本磁気共鳴学会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 雄山一樹, 一戸記人, 大彌歩, 山田哲, 林原勇人, 愛多地康雄, 木藤善浩, 市場義人, 丸山克也, 藤永康成
2. 発表標題 肝臓dynamic造影MRIにおける自由呼吸下GRASPと圧縮センシングVIBEの比較検討
3. 学会等名 第48回日本磁気共鳴学会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Ichinohe F, Oyama K, Aonuma T, Nonaka T, Fukuzawa T, Fujinaga Y
2. 発表標題 Intrascanner Reproducibility of Magnetic Resonance Imaging (MRI) Radiomics Features for Pancreas Cancer
3. 学会等名 The European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (ESGAR) 2023 meeting, 2023 (国際学会)
4. 発表年 2023年

〔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
---------	---------