

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 5 月 23 日現在

機関番号：11301

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2016

課題番号：25861058

研究課題名(和文) 乳癌biomarkerとしての3テスラMRI拡散強調画像の撮像法、評価法の確立

研究課題名(英文) Imaging method and evaluation method of 3 Tesla MRI diffusion weighted imaging as breast cancer biomarker

研究代表者

森 菜緒子 (Mori, Naoko)

東北大学・大学病院・助教

研究者番号：90535064

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：我々は乳癌での拡散強調画像の有用性、測定方法を明らかにするために、非浸潤癌(DCIS)と浸潤癌の間で拡散強調画像から算出される拡散係数(apparent diffusion coefficient; ADC)が有意に異なることを確認した。浸潤癌のなかでは、ADC値と細胞増殖指数(Ki-Labeling index)の負の相関を確認した。

測定方法としては腫瘍全体のヒストグラム解析を行って、通常のROI法と比較した。ROI法の平均値はヒストグラムから算出されるパラメータと診断能に変わりはなく、十分な方法であるということを確認した。

研究成果の概要(英文)：In order to clarify the usefulness and measurement method of diffusion weighted images in breast cancer, we showed that the apparent diffusion coefficient (ADC) was significantly different between noninvasive cancer (DCIS) and invasive cancer. Among invasive cancers, a negative correlation between ADC value and cell proliferation index (Ki-Labeling index) was confirmed.

As a measurement method, histogram analysis of the entire tumor volume was performed and compared with the usual ROI method. The average value of the ROI method was confirmed to be a sufficient method as well as the histogram parameters.

研究分野：放射線診断学

キーワード：拡散強調画像 乳癌 MRI

1. 研究開始当初の背景

MRI 撮像シーケンスの中でも、拡散強調画像は近年、癌の発見、診断に有用とされ、様々な領域で臨床応用されている非造影のシーケンスである。拡散強調画像は水分子の熱運動の状態を画像化したもので、生体内の水分子、特に細胞外液腔の熱運動を可視化することが可能である。細胞外液腔の環境は細胞の大きさや密度など組織学的構造の影響を受けている。MRI で計測される拡散は、温度、灌流、イオン勾配などの複数の要因を区別できないので同じくらいの水分子の動きをひとまとめに拡散として扱う。そこでみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient; ADC) という係数が拡散の指標となる。この係数は理論的には静磁場強度などの装置や撮像法の影響を受けず、物理学的量として定量可能である。

乳房領域でも、拡散強調画像は非造影の低侵襲な検査として、病変の拾い上げのみならず、質的診断にも期待が持たれている。拡散強調画像から得られる ADC 値の測定は、細胞密度や細胞外スペースの減少を反映するため、乳房腫瘍の良悪性の診断に有用であることが報告されている。良性病変と悪性病変における ADC 値の有意差はすでに報告され、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が期待される。しかし、有用性の一方で、ADC 値の測定方法に関しては論文によって様々で、乳房領域ではどのような関心領域 (region of interest; ROI) の置き方が適切であるかについては報告がない。腫瘍全体をマニュアルに囲い、全体の ADC 値の平均を用いたものもあれば、ある程度の大きさの ROI を病変内に複数おき、算出された複数の ROI の最小値が有用だったという報告もある (Hirano M et al. American Journal of Roentgenology. 2012; 198:717-722.)。ROI の設定の仕方によっては測定された ADC 値にばらつきが生じ、再現性を低下させている。

また乳癌 biomarker (DCIS と浸潤癌や、Ki67 Labeling index との関連性については報告が少ない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、乳癌の診断における非造影 3 テスラ MRI 拡散強調画像の撮像法、測定法を確立し、質的診断における有用性を明らかにしていくことである。

3. 研究の方法

以下の 5 つの課題に分けて検証した。

- (1) DCIS と浸潤癌における ADC 値測定方法
- (2) DCIS と浸潤癌における ADC 値の対比
- (3) 浸潤癌における ADC 値測定方法
- (4) 浸潤癌低増殖指数群と高増殖指数群における ADC 値の対比
- (5) 撮像プロトコル

(1) DCIS と浸潤癌における ADC 値測定方法：

針生検で DCIS と診断されている症例で浸潤癌成分があるのかないのかは重要である。浸潤癌が存在する場合 (DCIS-IC) には、センチネルリンパ節生検を行う、浸潤癌が存在しない場合 (pure DCIS) にはセンチネルリンパ節生検は必要ない、などマネジメントが異なる。

我々は ADC 値の測定により DCIS-IC と pure DCIS は鑑別できるのではないかとこの仮説を立てた。

測定方法は、DCIS は MRI で典型的には nonmass enhancement を呈することが知られている。病変全体を囲うような region of interest (ROI) を置くことは難しい。我々は図 1 に示すように病変の中に 13-45mm² の ROI を敷き詰めるように多数置き、それぞれの ROI から ADC の平均値を算出した。多数の ROI からの ADC 値平均値のうち、最小のものを minimum ADC、最大のものを maximum ADC とし、minimum ADC と maximum ADC の差を difference とした。

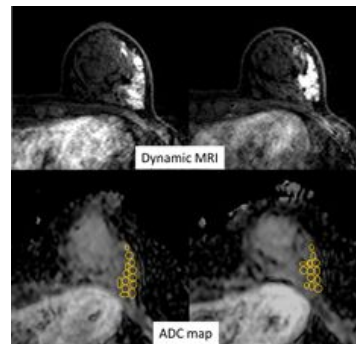


図 1

(2) DCIS と浸潤癌における ADC 値の対比：

70 病変の術前に針生検で DCIS と診断された症例において、この方法で ADC 値を測定した。手術では 51 病変が pure DCIS、19 病変が DCIS-IC と診断された。2 群間で minimum ADC および difference を比較した。

(3) 浸潤癌における ADC 値測定方法：

浸潤癌で典型的には mass を呈することが知られている。病変全体を囲うような ROI をそれぞれのスライスでマニュアルに置き (図 2)、スライスごとに加算し、腫瘍全体の volume based ADC データを取得した。volume based ADC データからヒストグラムを算出し (図 3)、累積度数分布表から 25, 50, 75 パーセンタイル値を算出した (図 4)。また従来法として病変の中の ADC の低下した領域に小さな ROI をおいて算出した minimum ADC となるべく大きな ROI をおいて算出した mean ADC を算出した。

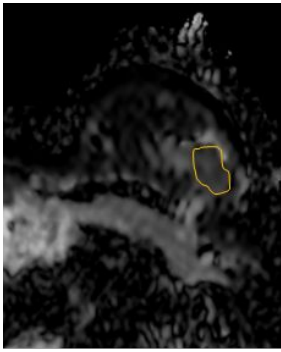


図 2

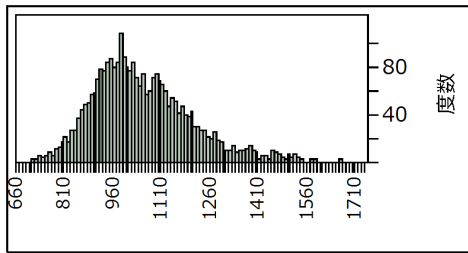


図 3

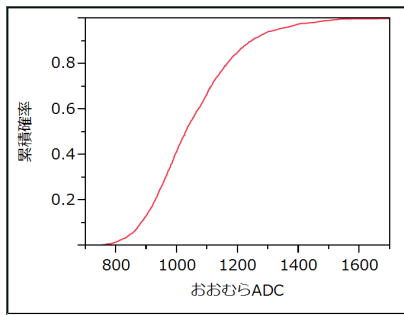


図 4

(4) 浸潤癌低増殖指数群と高増殖指数群における ADC 値の対比：86 例 86 病変の術前針生検で浸潤癌と診断され、かつ免疫組織学的検討でルミナルタイプであった病変について検討した。それぞれのパラメータと Ki67LI を比較した。また Ki67LI14 未満の低増殖指数群と Ki67LI14 以上の高増殖指数群に分け、ADC 値を比較した。

(5) 撮像プロトコル

Bilateral transverse fat-suppressed T2-weighted images (4529/70 [repetition time ms/echo time ms], field of view 320×320 mm, matrix 608×467, section thickness 5 mm, acquisition time 199 sec)

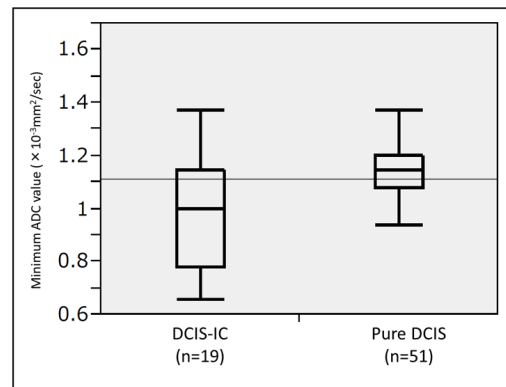
Fat-suppressed diffusion-weighted echo-planar images (8000/96, field of view 340×340 mm, matrix 128×101, section thickness 5 mm, acquisition

time 132 sec, and application of motion probing gradient pulse along the x, y, and z directions with b values of 0 and 1000 sec/mm²)

gadolinium-enhanced dynamic MR images using a three-dimensional fat-suppressed T1-weighted gradient-echo sequence (5.3/2.6, field of view 350×350 mm, matrix 480×277, section thickness 0.9 mm, acquisition time 68 sec) with intravenous infusion of 0.1 mmol/kg gadopentetic acid.

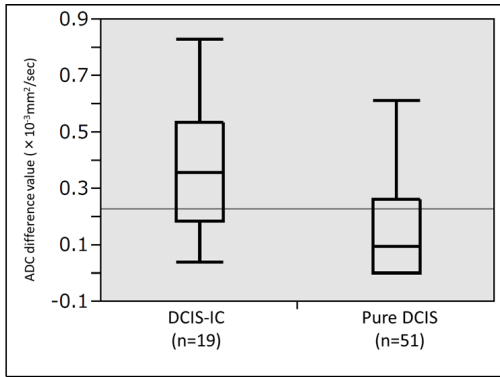
4. 研究成果

(1) DCIS と浸潤癌における ADC 値の対比：Minimum ADC は DCIS-IC で pure DCIS に比べ有意に低いという結果であった (図 5)。Difference は DCIS-IC では pure DCIS に比べ有意に高いという結果であった (図 6)。



● The minimum ADC value for DCIS-IC ($0.99 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) was significantly lower than that of pure DCIS ($1.15 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($P = 0.0037$).

図 5



● The ADC difference value for DCIS-IC ($0.38 \pm 0.05 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) was significantly higher than that of pure DCIS ($0.17 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) ($P = 0.0007$).

図 6

(2)浸潤癌低増殖指数群と高増殖指数群における ADC 値の対比：
2 人の observer 間の ADC 測定の一貫性は図 7 のごとくで minimum ADC はやや低く，そのほかのパラメータは 0.9 を超え，再現性が高かった。

parameter	N*	ICC (95% Confidence Interval)
Conventional method		
The minimum ADC	86	0.722 (0.587, 0.818)
The mean ADC	86	0.919 (0.875, 0.948)
Histogram analysis		
25 th percentile	75	0.941 (0.907, 0.963)
50 th percentile	75	0.932 (0.894, 0.957)
75 th percentile	75	0.904 (0.852, 0.939)

図 7

ADC と Ki67LI の対比では，いずれのパラメータも Ki67LI と有意に負の相関を示した(図 8)。

parameter	N*	Pearson's correlation coefficient	P value
Conventional method			
The minimum ADC	86	$r=-0.49$	$P<0.0001$
The mean ADC	86	$r=-0.55$	$P<0.0001$
Histogram analysis			
25 th percentile	75	$r=-0.54$	$P<0.0001$
50 th percentile	75	$r=-0.53$	$P<0.0001$
75 th percentile	75	$r=-0.48$	$P<0.0001$

図 8

結論的には，浸潤癌においては従来法の mean ADC の測定は Ki67LI を予測する上で十分であった。

総括としては，ADC 値は DCIS と浸潤癌の鑑別に有用であった。また浸潤癌の中では Ki67LI と有意な逆相関を示し，測定法は従来の病変内に最大の ROI を置く mean 法で十分であった。

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 2 件)

(1)Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Tominaga J, Ishida T, Watanabe M, Takase K, Takahashi S.

Detection of invasive components in cases of breast ductal carcinoma in situ on biopsy by using apparent diffusion coefficient MR parameters. Eur Radiol. 2013 Jun 4 23: 2705-2712 (査読有)

(2)Mori N, Ota H, Mugikura S, Takasawa C, Ishida T, Watanabe G, Tada H, Watanabe M, Takase K, Takahashi S.

Luminal-Type Breast Cancer: Correlation of Apparent Diffusion Coefficients with the Ki-67 Labeling Index.

Radiology. 2015 Jan;274(1):66-73.(査読有)

〔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 0 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 なし

〔学会発表〕(計 2件)

- (1)2014.4.13 第 73 回日本放射線医学会総会
パシフィコ横浜(神奈川県横浜市)
(発表者:森菜緒子)

『Detection of invasive components in cases of ductal carcinoma in situ on biopsy by using Apparent Diffusion Coefficient MR Parameters』

- (2)2014.3.15 第 23 回日本乳癌画像研究会
アルファあなぶきホール(香川県高松市)
(発表者:森菜緒子)

『Luminal-Type 乳癌における ADC 値計測 ;
Ki-67 labeling index との相関』

6. 研究組織

- (1)研究代表者

森菜緒子(MORI NAOKO)
東北大学・大学病院・助教
研究者番号: 90535064

- (2)研究分担者

()

研究者番号:

- (3)連携研究者

()

研究者番号:

- (4)研究協力者

()