

平成 30 年 6 月 26 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09921

研究課題名(和文) CEST画像による乳腺病変の分子イメージングとこれを用いた非造影乳房MR診断法

研究課題名(英文) Non-contrast breast MRI using molecular imaging of the breast with CEST-MRI

研究代表者

片岡 正子 (KATAOKA, MASAKO)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：10611577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：乳房MRIは基本は造影剤を用いるがアレルギーや腎不全患者では使えない。Amide proton transfer(APT)によるChemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRIは、ごくわずかなアミド分子を高い感度で検出でき、体内可動性タンパクの多さを画像化できる。このAPT-CEST MRIにより得られる乳癌の新たな情報につき検討した。結果、乳癌の一部に病変周囲部の高信号が観察され、国際学会で発表した。腫瘍の周囲の変化を鋭敏にとらえており、化学療法中の症例では経過中に高信号の消失を認めた。撮像法の改善で得られた簡易撮影法の成果は今後発表の予定である。

研究成果の概要(英文)：Amide proton transfer(APT) Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI is a state-of-the-art technique to detect low concentration amide molecule, and thus can indicate the concentration of mobile protein in our body. We hypothesized that APT CEST can reveal new information. Our result suggested that "hyperintensity rim on CEST MRI" is characteristic to the breast cancer. The rim may be seen in the pre treatment image and disappear. We also developed a quick version of CEST-MRI. The results will be presented in the coming academic meeting.

研究分野：画像診断

キーワード：Breast cancer MRI CEST non contrast

## 1. 研究開始当初の背景

乳癌は日本女性の癌で最も罹患率が高い。我が国の乳癌患者は閉経前の比較的若年患者が多く、標準的な画像検査のマンモグラフィによる診断がしばしば困難で、超音波とあわせて MRI での評価が必要となる。乳癌の治療方針決定のための広がり診断では精度の高さから乳房 MRI が第一選択である。進行したサイズの大きな乳癌では予後改善や縮小手術を目指し術前薬物療法が術前に行われるが、客観的に乳房全体を評価可能な乳房 MRI は化学療法や内分泌療法治療効果判定に重要な役割を果たしている。

乳房 MRI の基本はガドリニウム系造影剤を用いた造影 MRI である。ただし造影剤はアレルギーや腎不全患者での不可逆的な腎毒性のリスクのため使用が限定される。最近では非造影 MRI においても拡散強調画像や MR spectroscopy (MRS) など、造影剤とは異なった形で乳腺病変の組織構築や分子構成成分をとらえる試みも進んでいるが非造影 MRI のみでは十分な診断能は得られていなかった。

Chemical Exchange Saturation Transfer (CEST) MRI は、溶質と水分子のプロトン交換にもとづく分子イメージングであり、いままで検出不可能だった低濃度分子を間接的に高い感度で検出、画像化する技術である。特に、生体組織内に存在する可動性タンパク/ペプチド内にくまられるアミド(-NH<sub>2</sub>)を対象とした amide proton transfer (APT) による内因性 CEST MRI は、組織内の可動性タンパク/ペプチドの濃度を画像化でき全く新たなコントラストが得られる。臨床への応用は始まったばかりであるが、中枢神経系では APT-CEST MRI が脳腫瘍の再発と放射線壊死との鑑別に役立つとの報告があった (Zhou Nature Medicine, 2010)。乳癌においては化学療法前後で APT 値の変化が観察され (Dula Magnetic Resonance in Medicine, 2012)、リンパ浮腫による病変側へのタンパク質蓄積が APT-CEST MRI でとらえられた (Donahue Proc.Intl.Soc.Mag Reson.Med, 2014) など、preliminary ではあるが有望な成果が報告されていた。当科の初期経験でも既存の MRI 画像と異なるコントラストが得られ新たな情報を見ていることが示唆された。そこで、この APT-CEST MRI により既存の MRI 画像で得られない乳腺病変の情報を収集し、他の非造影 MRI 画像と組み合わせることで、造影 MRI に匹敵する診断能・予後予測を可能とすることをめざし本研究を着想した。

## 2. 研究の目的

目的は、大きく APT-CEST MRI 撮像法の乳房への最適化を行い、次いで当撮像法の乳腺病変への応用を行う。さらにはこれらの所見をもとに、乳癌治療効果予測・予後予測への応用と他の非造影撮像法との組み合わせに

よる、非造影 MRI 診断アルゴリズムの確立を最終目標とした。

はじめに APT-CEST MRI 撮像法の乳房への最適化を行う。乳房 APT-CEST-MRI の初期検討では、背景となる正常乳房の脂肪含有量により画像の質が左右されることが課題として挙げられている。質の高い画像情報を得るためには脂肪抑制の精度の向上が欠かせないと予想されるため、ファントムなどで技術面の最適化を行う。その後健常ボランティアや乳腺病変のある患者に適用し、評価可能な画像が得られるよう調整を行う。

上記の後、乳腺病変のある患者で撮像を行い、対側正常乳房との比較や、従来の MRI 撮像法との比較検討を行う。具体的には APT-CEST MRI と造影 MRI、非造影 MRI である拡散強調画像や T2 強調画像等との対比、病理組織像との詳細な比較を行い、良悪性診断や進展範囲の評価において従来の MRI に加えてどんな付加情報が得られるかを検討する。リンパ浮腫患者で患側の変化をとらえた報告もある (Donahue, 2014) ことから、リンパ行性の進展、非造影 MRI で検出困難な乳管内進展、術後再発と浮腫の鑑別などを試みる。

さらには、得られた情報の、乳癌治療効果や予後予測における有用性を検討する。治療前・中・後の APT-CEST MRI 画像評価とほかの MRI 画像情報、治療効果を比較する。また、他の非造影撮像法との組み合わせにより、拡散強調画像など他の撮像法を組み合わせることで将来的には造影剤を用いずに乳腺病変が診断可能な撮像プロトコル・非造影 MRI 診断アルゴリズムの確立の確立を目指す。

## 3. 研究の方法

当院での試験的な撮像においては良好な脂肪抑制が得られるかどうか APT-CEST MRI の画質に影響を及ぼすことが示唆され、比較的脂肪の少ない乳房で良好な画像が得られる傾向がみられた。このことから、まずは安定して良好な脂肪抑制がえられるように撮像法の改善に取り組み、必要に応じて撮像機器メーカーや撮像法の開発者と連絡を取りながらファントムや健常ボランティアで改善を行う。また、腫瘍に関連したコントラストについては腫瘍性病変がないと検討がむづかしいことから、最初は比較的良好な画像が得られる大きなサイズの病変を有し乳房内の脂肪が少ない患者において試験的に撮像を行う。また、当科ではすでに中枢神経画像の研究グループが APT-CEST 画像の脳腫瘍に対する応用の検討を進めており、そちらでの撮像プロトコルや画質改善の工夫も参考にする。

上記の結果を受け、乳腺病変を有する患者を対象に APT-CEST MRI 画像と造影 MRI 画像、拡散強調画像、T2 強調画像などの対比や、病理組織との比較を行う。評価可能なサ

イズの病変を有し MRI 検査を受ける患者を対象とし、30-50 例程度を目標として診断における APT-CEST MRI により新たにもたらされる情報の有用性や病理学的な裏付けについて探索する。また、進行乳癌で皮膚・腋窩リンパ節などに病変の進展が疑われる患者や、再発・浮腫の鑑別困難例については例数の予測はむづかしいがこれらも従来の MRI では診断が難しいため別途検討対象として含める。

また、化学療法や内分泌療法を受ける患者を対象とし、APT-CEST MRI を含めた画像データを取得、治療前、治療中の中間評価、治療後評価と病理による効果判定、また患者の予後予測の可能性について検討する。

APT-CEST MRI で得られる情報は拡散強調画像など他の撮像法で得られる情報とは相補的であることが予想されるため、これらの異なるメカニズムの画像を組み合わせた非造影 MRI 診断アルゴリズムの開発を目指す。

平成 27 年度の成果もふくめ、国内外の学会での発表を行い、英文論文への投稿を行う。

#### 4. 研究成果

撮像法の最適化については、比較的脂肪の少ない乳房で画質が良好であり、逆に脂肪性の乳房では画質が不良であった。これに対して複数の改善法を検討したが画期的な改善は見られなかった。この結果を受けて、検討症例の対象から、脂肪の割合が高い乳房で脂肪抑制が不均一となっている画質不良症例を除くこととした。

まずは、評価に値する画質の症例の検討で、乳癌病変の周囲に APT-CEST での高信号が見られるという脳腫瘍等の報告とは異なるパターンの所見について、乳癌の周囲への影響や治療による反応との関連からまとめた知見を 2016 年 5 月の国際磁気共鳴医学会で発表した( )。

また撮影系の対策として、脂肪抑制の不均一さと 3D-撮影による撮像時間の長さが問題であったが、MR 撮像装置メーカー側と議論を重ね、撮像枚数は少ないが短時間で撮影可能な改良された簡易撮像シーケンスを開発した。撮影範囲はかなり限定されるが臨床の検査の負担を変えない範囲で撮影が可能であり、かつ脂肪抑制の不均一性が改善された。2016 年発表データに基づくと、周辺部の APT-CEST 高信号が明らかな症例の頻度は高くない(25%かそれ以下)と思われたが、改良されたシーケンスでの撮影では高信号の頻度はさらに低く 5~10%とも見積られる。これまでに解析を行った簡易撮像プロトコル初期評価 34 症例の検討では、撮像スライスのずれもしくは病変が小さすぎて APT-CEST での評価困難とされた例が 12 例程度存在し解析からの除外をやむなくされたが、その後の撮像では改善を見ている点と、最終的な解析では計測・評価法の工夫を重ねており、こちらも発表予定である。

また、予後に関しては多くの症例が術前術後と治療対象であったことから、経過も含めた解析を行っている。簡易シーケンスの検討としては、治療中の MRI 撮像が 2 回以上経過のある症例で、病変周囲の高信号が途中で消失する例が複数観察されたため、こちらを 2018 年秋の学会で発表予定(抄録応募中)である。

なお、CEST と併せて評価予定であった非造影 MRI、具体的には T2 強調画像、T1 強調画像、拡散強調画像においては、それぞれの有用性の検討が進み、それらの成果を国際学会で発表した。特に T2 強調画像と拡散強調画像を併せることである程度診断を決定することができることが判明し、これを紹介した発表は Magna Cum Laude を受賞した。また、良悪の鑑別が困難である炎症性乳癌と良性の乳房炎症性疾患との鑑別にも T2 強調画像と拡散強調画像の組み合わせが有用であることを論文として発表した。今後はこれらの考え方を多数の症例で検討し、診断に必要なデータの定量化及びモデル化を目指しており、複数の画像データからの情報を統合して扱ういわゆる Radiomics を目指したい。これらの非造影 MRI を用いた Decision Tree に CEST の所見も組み込んでいきたいと考えている。

#### 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 3 件)

Kanao S, Kataoka M, Iima 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.

Iima 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.

Kawai M, Kataoka M, Kanao S, Iima M, Onishi N, Ohashi A, Sakaguchi R, Toi M, Togashi K. The Value of Lesion Size in the Diagnosis of Solitary Breast Masses as an Adjunct to the BI-RADS-MRI 2013 Descriptors. Magnetic Resonance in Medical Science. .

2017 Dec 7. doi:10.2463/mrms.mp.2017-0024.  
[Epub ahead of print]

**【学会発表】(計 6件)**

井潤佑紀 片岡正子 大西奈都子 金尾昌太郎 飯間麻美 河合真喜子 片岡竜樹 桜井孝規 戸井雅和 富樫かおり  
肉芽腫性乳腺炎の MR 所見：乳癌との鑑別について

第 45 回日本磁気共鳴医学会大会．宇都宮  
2017.9.14-16

鈴木瑞恵 片岡正子 河合真喜子 飯間麻美 金尾昌太郎 本田菜也 大橋茜 阪口怜奈 近藤忠一 片岡竜貴 桜井孝規 戸井雅和 富樫かおり

造血器悪性腫瘍の乳腺病変の MR 所見

第 45 回日本磁気共鳴医学会大会．宇都宮  
2017.9.14-16

Onishi N, Kataoka M, Kanao S, Kawai M, Toi M, Togashi K, Iima M, Ohashi A, Sakaguchi R, Kishimoto O A.

How to Best Utilize T2-weighted MR Images of the Breast: Diagnostic Algorithm of T2-high SI area based on Location, Enhancement Pattern, and ADC Value.

RSNA 102nd Scientific Assembly and Annual Meeting. Chicago, USA, November 27-December 2, 2016

Onishi N, Kataoka M, Kanao S, Iima M, Kawai M, Ohashi A, Murata K, Schmitt B, Togashi K.

Amide proton transfer (APT) imaging of breast cancer at 3T MRI: a pilot study. The 24th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, May 7-13, 2016

Iima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Sakaguchi R, Toi M, and Togashi K.

Synthetic ADC: a new efficient biomarker for differentiating malignant and benign breast lesions with diffusion MRI

The 24th Annual Scientific Meeting and Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, May 7-13, 2016

Kataoka M, Kanao S, Iima M, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, Toi M, and Togashi K. High Resolution Diffusion-weighted MRI with Readout-segmented Echo-Planar Imaging and computed DWI as a potential alternative of High Resolution Dynamic Contrast-Enhanced MRI in evaluating Breast Cancer

The 24th Annual Scientific Meeting and

Exhibition of the International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Singapore, May 7-13, 2016

**【図書】(計 1件)**

Kanao S., Kataoka M. Imaging of Tumor Response by Preoperative Systemic Treatment. In: Toi M., Winer E., Benson J., Klimberg S. (eds) Personalized Treatment of Breast Cancer. Springer, Tokyo, 2016  
Springer, Tokyo

【産業財産権】  
該当なし

6. 研究組織

(1) 研究代表者

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

研究者番号：10611577

(2) 研究分担者

金尾 昌太郎 (KANAOKA, Shotaro)

京都大学大学院医学研究科放射線医学講座 助教

研究者番号：80542216

(3) 連携研究者

該当なし

(4) 研究協力者

該当なし