

令和元年6月18日現在

機関番号：24303

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19840

研究課題名（和文）乳房ダイナミックMRI・早期造影動態解析を用いた新規乳腺病変評価法の構築

研究課題名（英文）Diagnostic performance of initial enhancement analysis using ultra-fast dynamic contrast-enhanced MRI for breast lesions

研究代表者

後藤 真理子 (Goto, Mariko)

京都府立医科大学・医学（系）研究科（研究院）・助教

研究者番号：20605042

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,600,000円

研究成果の概要（和文）：乳房ダイナミックMRIの造影早期相高速撮像から造影剤注入後早期の造影動態解析を行い、算出された早期造影動態パラメータによる、乳腺病変良悪性鑑別能の検討、及び乳房MRIによる良悪性鑑別能の改善効果を検討した。結果、早期造影動態解析により、乳房MRIによる乳腺病変良悪性診断能の改善効果が、特に非腫瘍性病変で得られることがわかった。また乳癌のホルモン受容体やがん細胞の増殖能を表す組織学的予後因子と早期造影動態解析の計測値の間に関連があ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

乳房MRIによる乳腺病変良悪性診断は、高い感度を有するが、特異度が低くばらつきがあるのがこれまでの問題であった。本研究から得られた早期造影動態解析には特異度を改善する効果があることが示され、結果としてMRIによる乳腺病変診断能改善効果が得られることが分かった。特異度の改善により、乳腺病変に対する不必要な生検を避けられる可能性があり臨床的に意義のある結果といえる。

研究成果の概要（英文）：In this research, we assessed the diagnostic value and contribution to BI-RADS categorisation of initial enhancement on ultra-fast dynamic contrast enhanced MRI for differentiating malignant and benign breast lesions. As a result, initial enhancement analysis using ultra-fast MRI is especially useful for increasing the diagnostic performance of non-mass enhancement in breast MRI. In addition, the invasive breast carcinoma with poor histological prognostic factors (e.g. high histologic grade, hormone receptor negativity, and Ki67 positivity) showed significantly earlier and stronger enhancement in the ultra-fast MRI than the ones with good prognostic factors.

研究分野：放射線診断学

キーワード：乳癌 乳房MRI ガドリニウム造影剤 早期造影動態解析

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

乳腺領域において、造影剤を用いた乳房ダイナミック MRI (Dynamic Contrast-Enhanced MRI; DCE-MRI) は、優れた病変描出能を有し現在の乳腺診療に必要な不可欠な検査である。乳房 DCE-MRI による病変の良悪性診断では、米国放射線医学会が作成した Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS)¹ の評価基準を適用することが推奨され、造影病変の形態評価と造影動態評価 (kinetic curve) を行う。この診断基準での乳房 MRI による乳腺病変良悪性診断は、高い感度を有することが知られている一方、特異度が低くばらつきが多いことが知られており、特異度の改善に寄与する簡便かつ臨床的に適用可能な追加の診断パラメータの検討が模索されている。

MRI は時間-空間分解能が trade-off の関係にあり、これまでの乳房 DCE-MRI では BI-RADS の診断基準が定める形態評価に必要な空間分解能を維持するため、時間分解能は最短でも 1 分程度必要だった。近年、高速・高分解能 3D-T1 強調像撮像技術が臨床的に使用可能となり、高い空間分解能を維持したまま、秒単位の時間分解能の画像が取得でき、より精細な早期相造影動態解析が行えるようになった。新たな早期相造影動態解析の追加により、乳房 DCE-MRI 特異度の向上が得られれば、不必要な生検や過大手術の回避に有効であり臨床的な意義が高いと考えられる。

2. 研究の目的

乳房 DCE-MRI 造影早期相における制約な造影動態解析から得られるパラメータを用いた、乳腺病変質的診断能の向上と新たな診断基準の構築を目的とする。

3. 研究の方法

(1) 対象病変

乳腺病変の質的診断もしくは乳癌の広がり診断を目的に当院 3 テスラ MRI 装置 (Siemens 社製) で乳房 DCE-MRI を施行した症例を対象とした。悪性病変 (乳癌) は全例組織学的診断が得られた病変を対象とし、良性病変は組織学的診断が得られた、もしくは経過観察中 (1.5 年以上) に変化がなかった病変を対象とした。

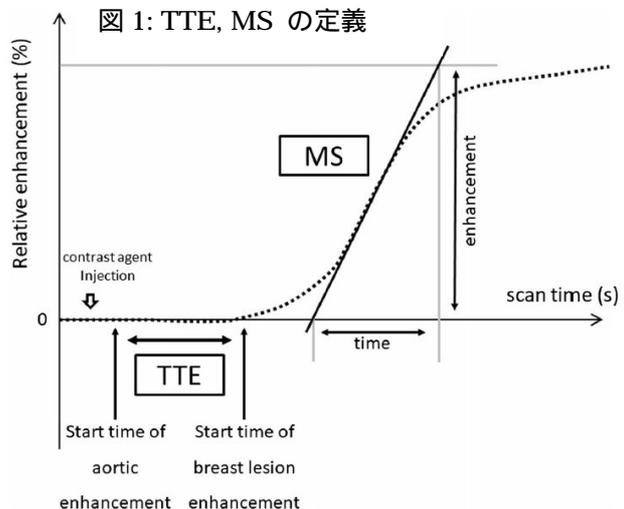
(2) 乳房 DCE-MRI 評価

BI-RADS MRI に基づいたカテゴリー分類

乳房 MRI における各造影病変を、BI-RADS MRI の診断基準で評価、カテゴリー分類を行った¹。現在の標準診断基準である BI-RADS の良悪性鑑別能を算出した。

造影早期相の造影動態解析

乳房 DCE-MRI における各造影病変の造影動態解析を、専用のソフトウェアを用いて行った。算出した早期相造影動態パラメータは、大動脈から病変までの造影剤到達時間 (Time to enhancement: TTE)、病変部信号変化率の最大値 (Maximum slope: MS) (図 1)。



この2つの早期造影動態パラメータの乳腺病変良悪性鑑別能を算出。BI-RADSの良悪性鑑別能と対比した。またBI-RADSカテゴリー分類に早期造影動態解析のパラメータを加えた診断能を算出し、診断能の向上に寄与するかどうかを評価した。

(3) 統計解析

BI-RADSカテゴリー分類とDCE-MRI早期造影動態解析、および両者を合わせた診断は、receiver operating characteristic (ROC)解析を用い、area under the curve (AUC)の比較を行った。

早期造影動態解析から得られるTTE, MSはROC解析から良悪性鑑別の閾値を算出し、良悪性鑑別のパラメータとしてBI-RADSカテゴリー分類の診断に加え、総合的な感度、特異度を算出した。McNemar testにてBI-RADS単独の診断との感度、特異度の統計学的有意差を評価した。

サブ解析として、悪性病変のうち浸潤性乳癌の病理組織学的特徴(組織グレード、ホルモン受容体状態、human epidermal growth factor type 2: HER2、Ki67)とTTE, MSの関連についても検討した。

4. 研究成果

(1) 早期造影動態解析/TTE, MS: 乳腺病変良悪性病変間の対比

乳癌は良性病変に比較して有意にTTEが短く(9.9s vs. 14.0s, $p < .001$)、MSが大きかった(9.8%/s vs. 5.9%/s, $p < .001$)。BI-RADS造影病変タイプ別の検討では、腫瘍(masses)と非腫瘍性病変(non-mass enhancement)で良悪性病変間に同様の統計学的有意差が認められた。一方、focusでは良悪性病変間で有意差は認められなかった。

ROC解析から算出されたTTE, MSの閾値はそれぞれ11.0sと7.3%/sであった。

(2) 腫瘍(masses)における乳腺病変良悪性鑑別能(図2a)

腫瘍(masses)のROC解析では、BI-RADSと早期造影動態解析(TTE, MS)を組み合わせた診断能が最も高かった(AUC: 0.864)。しかし、BI-RADS単独の診断能(AUC: 0.823)との間に統計学的有意差は認められなかった($p = .065$)。

算出されたTTE, MSの閾値を用い、BI-RADSカテゴリー分類の診断に加え、総合的な感度、特異度を算出したところ、TTE, MSをBI-RADSに追加することで特異度が有意差をもって向上したが(57%から73%, $p = .014$)、感度が有意差をもって低下した(100%から88%, $p < .001$)。

(3) 非腫瘍性病変(non-mass)における良悪性鑑別能(図2b)

非腫瘍性病変(non-mass)のROC解析では、BI-RADSと早期造影動態解析(TTE, MS)を組み合わせた診断能が最も高く(AUC: 0.923)、BI-RADS単独の診断能(AUC: 0.865)との間に統計学的有意差が認められた($p = .036$)。

BI-RADSとの総合的な感度、特異度は、TTE, MSをBI-RADSに追加することで特異度が有意差をもって向上した(41%から82%, $p = .005$)。また感度は若干低下したが、有意差は認められなかった(100%から92%, $p = .083$)。

本研究結果より、早期造影動態解析は、特に非腫瘍性病変(non-mass enhancement)で診断能改善効果が得られ、MRIにおける乳腺病変良悪性鑑別能の向上が期待できることが判明した。

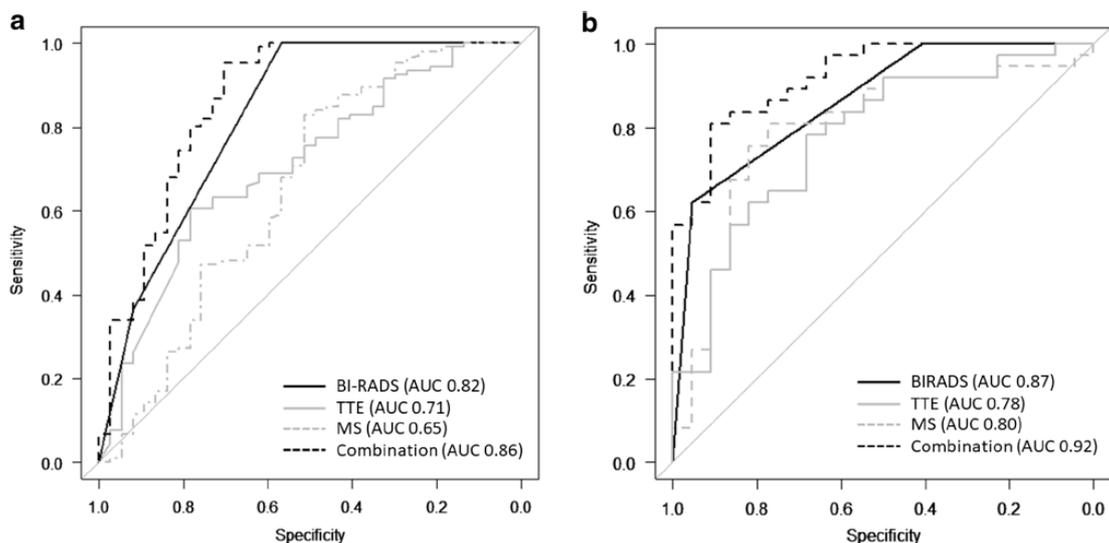


図2: ROC解析結果 a. 腫瘍(masses) b. 非腫瘍性病変(non-mass enhancement)

(4) 早期造影動態解析/TTE, MS と浸潤性乳癌、病理組織学的予後因子との関連

悪性病変、浸潤性乳癌の病理組織学的予後因子と TTE, MS の関連についてサブ解析を行ったところ、HER2 状態を除く予後不良因子(高組織グレード、ホルモン受容体陰性、Ki67 陽性)を有する浸潤性乳癌は、これらを有さない乳癌に比較して有意に短い TTE, 大きい MS を示すことがわかった。予後不良因子を有する浸潤性乳癌は、有さない乳癌に比較して、より早く造影剤が到達し、より急速に造影増強効果が増強する傾向にあることが明らかとなった。

本研究結果より、早期造影動態解析は、組織学的予後不良因子と相関がある可能性が示唆され、画像バイオマーカーとしての役割を果たしうる可能性が示された。

<引用文献>

American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (BI-RADS), vol 2013, 5th edn. American College of Radiology, Reston, VA

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 2件)

(1) 薬物動態モデリングを用いた乳癌 DCE MRI の定量化と臨床応用

後藤真理子

INNERVISION 35 巻 9 号 : 19-21 頁 2017 年 査読なし

<https://www.innervision.co.jp/sp/publication/innervision2017/innervision201709>

(2) Diagnostic performance of initial enhancement analysis using ultra-fast dynamic contrast-enhanced MRI for breast lesions.

Goto M, Sakai K, Yokota H, Kiba M, Yoshida M, Imai H, Weiland E, Yokota I, Yamada K. European Radiology. 2019; 29: 1164-1174.

[学会発表](計 1件)

Utility of semi-quantitative analysis of initial enhancement using TWIST-VIBE in the diagnosis of breast lesions.

Goto M, Takezawa K, Sakai K, Imai H, Weiland E, Yamada K.

The 24th Scientific Meeting & Exhibition of ISMRM Singapore 2016

[図書](計 0件)

[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:

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:

国内外の別:

[その他]

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：

ローマ字氏名：

所属研究機関名：

部局名：

職名：

研究者番号(8桁)：

(2)研究協力者

研究協力者氏名：喜馬 真希

ローマ字氏名：Kiba Maki

研究協力者氏名：吉田 麻里子

ローマ字氏名：Yoshida Mariko

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。