

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 3 月 29 日現在

機関番号：12501
 研究種目：若手研究（B）
 研究期間：2010～2012
 課題番号：22791173
 研究課題名（和文） ゆがみ補正と画像融合法を応用した手術ナビゲーション法の開発と乳癌温存療法への応用
 研究課題名（英文） Development of navigation method for breast cancer operation using distortion correction and image fusion
 研究代表者
 風間 俊基（KAZAMA TOSHIKI）
 千葉大学・大学院医学研究院・助教
 研究者番号：70375781

研究成果の概要（和文）：

造影 CT による乳癌手術ナビゲーション手法を開発し、60 症例に臨床応用行った。断端陽性率はこれまでの MRI による手術ナビゲーションよりも良好な成績を収めた。また、手術現場で超音波との画像融合も行いさらに精度の高い手法へと改良した。
 将来的な造影剤使用しない手法として、拡散強調画像の乳癌における有用性の検討も行った。拡散強調画像での乳癌描出能が高いこと、低 b 値を除くと診断能が高まること、抗ガン剤治療後画像で予後予測できることなどがわかった。

研究成果の概要（英文）：

Navigation techniques for breast cancer operation using contrast-enhanced CT was developed. Sixty cases underwent clinical application. Positive margin rate was lower than that using MRI navigation. Image fusion with ultrasound in the operation room was also performed in order to improve accuracy of the technique.
 For omission of potentially toxic contrast media, the usefulness of diffusion-weighted image in breast cancer was examined. High diagnostic performance, increased diagnostic performance with the omission of low b value, and a good predictor of prognosis after neo-adjuvant chemotherapy of diffusion-weighted images were demonstrated.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2011 年度	1,200,000	360,000	1,560,000
2012 年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：癌、放射線

1. 研究開始当初の背景

乳癌の発生数および死亡者数は増加の一途をたどっており、近年女性の間で発生数第1

位のがんになっている。その治療法の中核をなす乳房温存手術は、残存のない腫瘍切除が必須であるが、他方、QOLの点からは最大限

の乳腺組織を残すことが求められる。これら相反する要求を満たすため、腫瘍の進展範囲の正確な診断と手術範囲決定ナビゲーションへの応用が最重要の課題である。

造影MRIにより正確な病変進展範囲の評価が可能となってきたが、手術時と検査時の乳房および病変の移動・変形などのため、手術範囲決定ナビゲーションへの応用は進んでいない。また造影剤には腎毒性などの副作用があるが、近年のMRIの進歩により悪性腫瘍を造影剤使用しないで描出することが可能になってきた。

2. 研究の目的

腫瘍の進展範囲の正確な診断と手術範囲決定ナビゲーションへの応用として、近年進歩の著しい画像融合技術、3次元画像処理技術を応用して解決するのが本研究の目的である。ならびに腫瘍進展のより正確な診断のために造影MRIの撮影方法改善、将来的な手術ナビゲーションも念頭に非造影MRI（拡散強調画像）の撮影方法改善や乳がんにおける有用性の検討などを行った。

3. 研究の方法

上記の目的のために主にCTによる乳がん手術ナビゲーションの開発、およびMRIの撮影方法改善および臨床応用について研究を行った。

(1) CTによる乳がん範囲決定と手術への利用

(1) ①. 造影CTによる乳がん範囲決定と手術ナビゲーションへの応用
仰向けの造影CTのデータを3次元表示することにより乳がんの範囲決定を行い（図1）、皮膚にマーキングし（図2）、それに基づいて手術を行った。

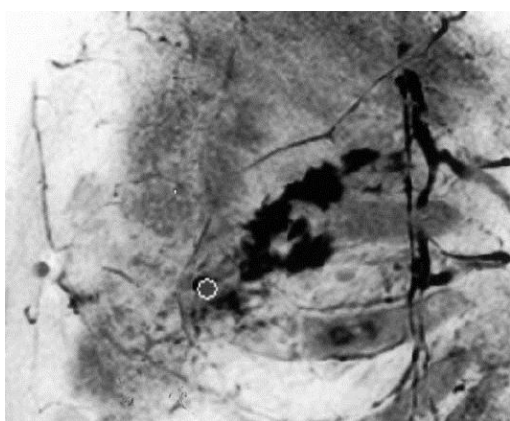


図1 造影CTによる乳癌の描出(黒いところ)



図2 皮膚に投影した病変と切除ライン

(1)②. 超音波画像と造影CTの融合も利用したの乳がん手術ナビゲーション

造影CTでマーキングして手術を行うとだいたい切除予定範囲通りに切除できたが、まだわずかなずれが残った。そこで造影CTと超音波の画像融合を行いさらなる精度向上を狙った。

(2) MRIによる乳がん描出

(2) ①脂肪抑制法の検討

乳房造影MRIが乳がんの進展範囲をよく描出することが知られているが、さらなる改善を狙い、Dixon法による脂肪抑制をためし、従来の脂肪抑制方法と比較検討した。

(2) ②拡散強調画像の乳がん描出

拡散強調画像で乳がんが描出されるのが知られているが、どの程度の感度・特異度があるのかを当院早期乳がん(T1)と診断された50才以下の女性を対象に読影実験を行い、マンモグラフィの成績と比較した。

(2) ③灌流成分除去による乳がん診断精度向上

拡散強調画像は灌流による影響も受けるために、拡散強調画像撮影時の加える傾斜磁場の大きさ(b値)が小さいと乳がんや良性病変や正常乳腺の鑑別が難しいことが予想される。b値を変えることにより乳がんや正常乳腺や良性腫瘍との識別能が変わるか検討した。

(2) ④乳がん抗がん剤治療後の評価

術前抗がん剤治療例において抗がん剤前後で拡散強調画像を撮影し、病理判定および手術後の関係を調べた。

4. 研究成果

(1) CT による乳がん範囲決定と手術への利用

(1) ①造影 CTによる乳がん範囲決定と手術ナビゲーションへの応用

試行錯誤の後、上肢を固定すると、乳房の形状の変化ならびに腫瘍の移動が少なくなることがわかったので固定具を使用することにした。また、MRI でナビゲーションしていた時は正面像でナビゲーション画像を作成していたが、CT の空間分解能の高さにより、斜め方向からの投影が可能となった (図 3)。

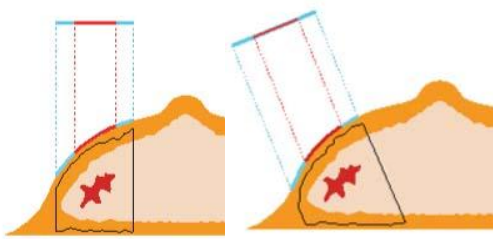


図 3 垂直方向 (左) と斜め方向 (右) からの病変投影。斜め方向 (皮膚に垂直) に病変を投影することにより小さなズレが拡大しないので、ずれの少ない位置決めが可能となった。

現在までのところ主に DCIS について 60 例において手術ナビゲーションを行った。38 例段階での検討では断端陽性率は 15.8%とこれまでの背臥位造影 MRI によるナビゲーションでの断端陽性率 19.2%(同様の症例の腹臥位 MRI で範囲決定して手術した場合の断端陽性は約 40%であった) よりも低い値であり、手術ナビゲーションとしては最善の方法である可能性が示唆された。

(1)-2. 超音波画像と造影 CT の融合も利用しての乳がん手術ナビゲーション

現在までのところ 10 症例にて画像融合を利用したナビゲーションを行った。手術現場で病変を再度確認できるので、乳房温存手術の精度を向上させると考えられた

(2) MRI による乳がん描出

(2) ①脂肪抑制法の検討

従来の脂肪抑制法に比べて Dixon 法による脂肪抑制の方が広い範囲に均一に脂肪抑制できることがわかった。

(2) ② 拡散強調画像の乳がん描出

読影実験では拡散強調画像の感度 74% 特異度 93%とマンモグラフィ (各々 64%と 92%) と同等ないしより高い診断能と考えられた。また、マンモグラフィと拡散強調画像を合わせる

ことによりマンモグラフィ単独に比べて特異度を (91%) 下げるこなしに高い感度 (88%) で乳がん検出できることが示された (図 4)。将来的には乳がん検診への応用可能性が示唆された。

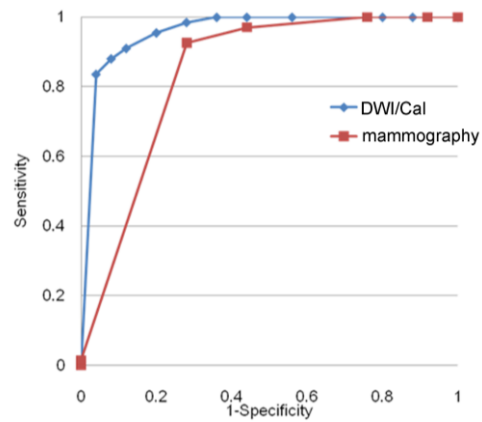


図 4 拡散強調画像併用 (青線) と併用しない (赤線) マンモグラフィ読影の診断精度 (ROC 解析)。併用すると診断精度が向上した。

(2) ③ 灌流成分除去による乳がん診断精度向上

ADC という拡散強調画像での定量評価では b 値を 0 と 50 s/mm^2 すると乳がん、良性病変、正常乳腺の ADC は各々 2.01 ± 0.49 、 2.14 ± 0.69 、 2.09 ± 0.29 ($\times 10^{-3} mm^2/s$)、となり重なりが多かった (図 5a)。b 値を 100 と 800 s/mm^2 すると乳がん、良性病変、正常乳腺の ADC は各々 0.94 ± 0.27 、 1.61 ± 0.46 、 1.76 ± 0.33 ($\times 10^{-3} mm^2/s$)、と重なりが少なくなった。(図 5b) この低 b 値を除いた方が ADC による鑑別が高まった (AUC 0.939 から 0.946 に上昇) ($p < 0.05$)。

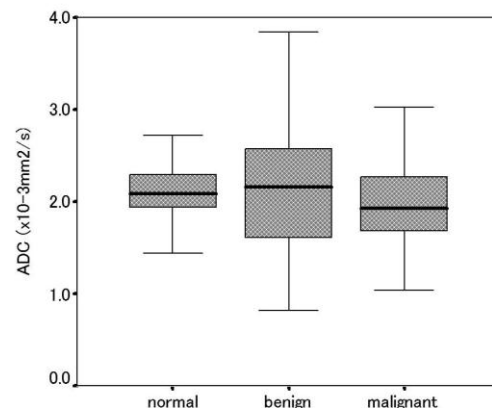


図 5a 病変および乳腺の ADC 値 (b 値 0&50) 悪性病変とそれ以外の ADC 値に重なりが多い。

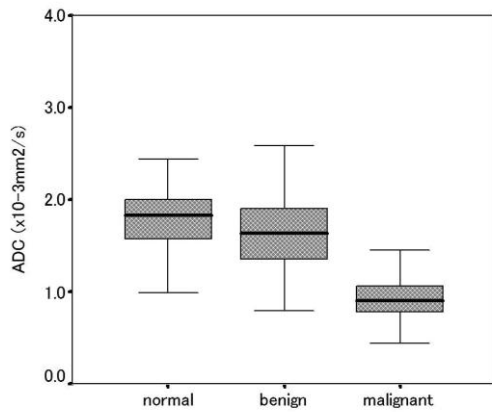


図 5b 病変および乳腺の ADC 値 (b 値 100&800)
低 b 値を除いて ADC を計算すると悪性病変とそれ以外の ADC 値の重なりが少なくなる。

(2) ④乳がん抗がん剤治療後の評価
抗がん剤治療後

抗がん剤治療前後の ADC 値の変化 ($r=0.67$) は腫瘍の大きさの変化 ($r=0.58$) よりも病理学的治療効果よりも相関が高かった。治療前後の ADC 値の変化が大きい群は予後が良好であり ($P<0.04$) (図 6)、予後指標としても重要と思われた。

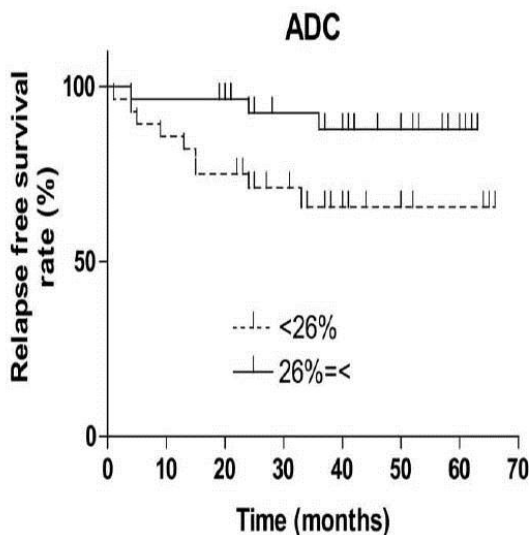


図 6 抗ガン剤治療患者の無病生存期間。ADC 変化率が高い群 ($26\% \leq$) はそうでない群 ($<26\%$) よりも予後が良好であった ($P<0.04$)。

(3) そのほか派生研究

乳がん化学療法と MRI、食道がんの MRI による描出と生物学的特徴などについての研究も国際誌に発表できた。

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 9 件)

- ① Fujimoto H, Kazama T, Nagashima T, Sakakibara M, Suzuki TH, Okubo Y, Shiina N, Fujisaki K, Ota S, Miyazaki M. Diffusion-weighted imaging reflects pathological therapeutic response and relapse in breast cancer. Breast Cancer. 査読有 2013Feb(出版前電子版)
- ② Akita S, Mitsukawa N, Kazama T, Kuriyama M, Kubota Y, Omori N, Koizumi T, Kosaka K, Uno T, Satoh K. Comparison of lymphoscintigraphy and indocyanine green lymphography for the diagnosis of extremity lymphoedema. J Plast Reconstr Aesthet Surg. 査読有 2013 Mar 20. doi:pii: S1748-6815(13)00107-1.
- ③ Kazama T, Kuroki Y, Kikuchi M, Sato Y, Nagashima T, Miyazawa Y, Sakakibara M, Kaneoya K, Makimoto Y, Hashimoto H, Motoori K, Takano H. Diffusion-weighted MRI as an adjunct to mammography in women under 50 years of age: An initial study. J Magn Reson Imaging. 査読有 2012;36(1):139-44.
- ④ Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Hayano K, Satoh A, Saitoh H, Shimada H, Nabeya Y, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient correlation with oesophageal tumour stroma and angiogenesis. Eur Radiol. 査読有 2012 ;22(6):1172-7.
- ⑤ Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Shimada H, Kazama T, Matsubara H. Apparent diffusion coefficient values measured by diffusion-weighted imaging predict chemoradiotherapeutic effect for advanced esophageal cancer. Dig Surg. 査読有 2011;28(4):252-257
- ⑥ Nagashima T, Sakakibara M, Kadowaki M, Suzuki TH, Yokomizo J, Ohki Y, Miyoshi T, Kazama T, Nakatani Y, Miyazaki M. Response rate to neoadjuvant chemotherapy measured on imaging predicts early recurrence and death in breast cancer patients with lymph node involvements. 査読有 Acta Radiol. 2011;52(3):241-6.
- ⑦ Aoyagi T, Shuto K, Okazumi S, Miyauchi H, Kazama T, Matsubara H.

Evaluation of ulcerative colitis using diffusion-weighted imaging. 査読有 Hepatogastroenterology.2010;57(99-100):468-71.

- ⑧ Nagashima T, Sakakibara M, Sangai T, Kazama T, Nakatani Y, Miyazaki M. Tumor reduction rate predicts early recurrence in patients with breast cancer failing to achieve complete response to primary chemotherapy. 査読有 Breast Cancer. 2010;17(2):125-30.
- ⑨ 上野直之 風間俊基, 伊東久夫, 高野英行 【最新分類に基づく画像による悪性腫瘍の病期診断 2010】 リンパ節(解説/特集) 査読無臨床画像 26 巻 4 月増刊 Page184-197(2010.04)

[学会発表] (計 13 件)

- ① 小坂 健太郎, 秋田 新介, 力久 直昭, 窪田 吉孝, 大森 直子, 風間 俊基, 宇野 隆, 三川 信之, 佐藤 兼重 リンパ浮腫診断におけるリンパシンチグラフィと ICG 蛍光リンパ管造影の比較 日本マイクロサージャリー学会 2012 年 12 月 7 日 北九州
- ② 横田元, 本折健, 堀越琢郎, 井上幸平, 風間俊基, 下総良太, 東出高至, 宇野隆 Carcinoma ex pleomorphic adenoma の MRI 所見 いかにして癌と診断するか 日本医学放射線学会 2012 年 4 月 14 日 横浜
- ③ 風間俊基, 金子和歌子, 東出高至, 本折健, 井上幸平, 宇野隆 乳がんの拡散強調画像におけるパーフェュージョンの影響と診断への影響 日本医学放射線学会総会 2012 年 4 月 13 日 横浜
- ④ 金子和歌子, 風間俊基, 佐藤広崇, 横田元, 東出高至, 堀越琢郎, 本折健, 宇野隆 3T 乳腺 MRI における脂肪抑制法の検討 2-point Dixon 法と周波数選択的脂肪抑制法の比較 日本医学放射線学会総会 2012 年 4 月 13 日 横浜
- ⑤ 藤本浩司, 長嶋健, 榊原雅裕, 鈴木浩志, 大木陽亮, 三好哲太郎, 大久保嘉之, 藤咲薫, 風間俊基, 宮崎勝 MRI 拡散強調画像による乳癌術前化学療法効果と予後の検討 日本外科学会総会 2012 年 4 月 12 日 千葉
- ⑥ Masae Uehara, Nobusada Funabashi, Takashi Higashide, Tomoaki Tanaka, Hidekazu Nagano, Hiroyuki Takaoka, Toshiki Kazama, Ken Motoori, Yoshio Kobayashi. Detection of Adrenal Vein on Selective Retrograde CT Adrenal Venography in Comparison with Digital Subtraction Angiography in Subjects with Established Diagnosis of Either Right or Left

Adrenal Aldosterone Producing Tumor Confirmed by Adrenal Vein Sampling, Histopathology and Clinical Course アメリカ心臓病学会 2011 年 11 月 12 日 オーランド (米国)

- ⑦ 佐藤広崇, 榊田喜正, 藤田雅之, 安藤浩樹, 小島正歳, 風間俊基, 伊東久夫 乳腺 MRI 撮影における 2point DIXON 法の有用性 日本放射線技術学会総会 2011 年 5 月 web 上
- ⑧ 西山晃, 東出高至, 風間俊基, 伊東久夫, 永野秀和, 田中知明, 加藤英幸, 梁川範幸 副腎静脈サンプリングにおける検査前副腎静脈造影マッピング CT の有効性 日本医学放射線学総会 2011 年 5 月 web 上
- ⑨ Kazama T, Masuda Y, Higashide T, Ueda T, Motoori K, Ito H. Effect of Breast Density and b-value on Diffusion-weighted MRI of the Breast. 北米放射線学会 2010 年 12 月 1 日 シカゴ(米国)
- ⑩ Motoori K, Ueda T, Shimofusa R, Inoue K, Horikoshi T, Yoshino I, Yoshida S, Moriya Y, Kazama T, Ito H. CT and MR Imaging Appearance of Pleural Tumors 北米放射線学会 2010 年 12 月 1 日 シカゴ(米国)
- ⑪ Wakako Kaneko, Toshiki Kazama, Hirotaka Sato, Takashi Higashide, Ryota Shimofusa, Kohei Inoue, Ken Motoori, Takashi Uno. Fat Suppression Strategies in MR Imaging of the Breast at 3.0 T: Comparison of the Two-point Dixon Technique and Frequency Selective Inversion Method 北米放射線学会 2010 年 11 月 30 日 シカゴ(米国)
- ⑫ Hajime Yokota, Ken Motoori, Kohei Inoue, Toshiki Kazama, Ryota Shimofusa, Takashi Higashide, Takuro Horikoshi, Wakako Kaneko, Shoichi Ito. Evaluation of Brain Atrophy: How to Recognize Abnormal Findings 北米放射線学会 2010 年 11 月 30 日 シカゴ(米国)
- ⑬ 風間俊基, 山本正二, 植田琢也, 下総良太, 井上幸平, 堀越琢郎, 中玉利葉月, 本折健, 伊東久夫 乳癌検出の拡散強調像における最適 b 値は? 日本医学放射線学会総会 2010 年 4 月 8 日 横浜

6. 研究組織

(1) 研究代表者

風間 俊基 (KAZAMA TOSHIKI)

千葉大学・大学院医学研究院・助教

研究者番号: 70375781