

## 科学研究費助成事業（学術研究助成基金助成金）研究成果報告書

平成 25 年 4 月 15 日現在

機関番号：14501  
 研究種目：若手研究（B）  
 研究期間：2011 ～ 2012  
 課題番号：23791427  
 研究課題名（和文） 3テスラMRIを用いた超高B値拡散強調画像による前立腺癌検出システムの確立  
 研究課題名（英文） Ultra-high b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer with 3-tesla MRI  
 研究代表者  
 北島 一宏（KITAJIMA KAZUHIRO）  
 神戸大学・医学部附属病院・特命講師  
 研究者番号：80448860

## 研究成果の概要（和文）：

前立腺全摘術前に施行した3テスラMRIの拡散強調画像から計算されるADC mapと摘出された前立腺の病理結果を照らし合せ、Ultra-high b value ( $b=2,000 \text{ s/mm}^2$ ) やStandard-high b-value ( $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ ) を用いたADC値はいずれも、癌部と非癌部でoverlapが多少存在するものの、癌を検出する感度・特異度は70～90%程度と良好な結果となり、日常診断に有用な情報を寄与しうる事が確認できた。また、前立腺癌の悪性度を示し予後とも密接に関係すると言われているGleason score/gradeと癌部のADC値密接に相関することをつきとめた。

## 研究成果の概要（英文）：

We demonstrated that the apparent diffusion coefficient (ADC) obtained using both Ultra-high b value ( $b = 2,000 \text{ s/mm}^2$ ) and Standard-high b-value ( $b=1,000 \text{ s/mm}^2$ ) upon 3 Tesla diffusion-weighted MRI is useful for discriminating malignant from normal prostate tissue and predicting the aggressiveness of prostate cancer, using histopathological findings of radical prostatectomy as a reference.

## 交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
交付決定額	2,700,000	810,000	3,510,000

## 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：核磁気共鳴画像（MRI）

## 1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は近年増加傾向が著しく生涯罹患率6%にも達する。その診断には現在、侵襲的な生検による組織学的検討が必要であるが、患者への肉体的・時間的・経済的負担が大きいにも関わらず、正診率は十分と言えない。罹患率の高さから生検の対象となる患者群は膨大となり、生検を置換できるほどの高い

診断能を有する非侵襲的な画像診断法を確立する事は急務な課題である。MRIの正診率を生検に匹敵するほどに高めることができれば、不必要な生検を回避したり、癌の疑わしい箇所を集中的に針生検を行ったりすることができ、針生検の効率化と正診率の向上、さらには今後症例によっては生検を省略して治療を行うことも可能となりえる。また現

在は前立腺全体に均一な治療を加えている放射線治療においても、前立腺内の癌病巣を標的としたより効率的な治療(テラーメイド治療)が可能になるなど、前立腺癌患者診療における恩恵ははかりしれない。

## 2. 研究の目的

(1) 現在、臨床現場では、b 値を 800~1000s/mm<sup>2</sup> (standard high b value) 程度に設定して拡散強調画像を撮影し、ADC 値 (apparent diffusion coefficient:みかけの拡散係数=拡散程度を示す数値)を算出して、前立腺癌検出に関する定量評価を行っている。理論上はもっと高いb 値を用いる事で、これまで通常の b 値では検出し得なかった細胞膜の影響や高分子による水分子の吸着の影響などを反映した、組織内の水分子の拡散現象により忠実なデータが得られ、癌の診断能が向上する可能性があるが、1.5 テスラ程度の磁場の MRI 装置では拡散強調画像の画像が劣化して、信頼性のある ADC 値が得られないというジレンマがあった。

(2) 通常の 1.5 テスラ MRI 装置と比較して 2 倍程 SNR が優れる超高磁場の 3 テスラ MRI 装置において、この ultra high b value (超高 b 値) の適応を試み、臨床診断法の可能性を探ると共に、その感受性・特異性を評価することを目的とした。

(3) 前立腺癌の悪性度を示し予後とも密接に関係する指標として、病理学的検討にて初めて判明する Gleason score があるが、これを非侵襲的な画像検査で予測できれば前立腺癌治療におけるインパクトは非常に大きく、現在様々な画像診断機器で検討が試みられている。今回、ADC 値と Gleason score に相関関係があるかについても、Ultra-high b value (b=2,000 s/mm<sup>2</sup>) や Standard-high b-value (b=1,000 s/mm<sup>2</sup>) で比較検討し、有用性を検証する。

## 3. 研究の方法

手術施行例に超高磁場の 3 テスラ MRI 装置を用いて ultra high b value (b=2000 s/mm<sup>2</sup>) と従来の standard high b value (b=1000 s/mm<sup>2</sup>) による拡散強調画像 (modified Stejskal-Tanner spin-echo 型の echo-planar imaging 法, TR/TE=4000/65 ms, flip angle 90, NES 3, b-values=0, 1000, 2000 s/mm<sup>2</sup>, matrix 256×256, FOV 45cm, slice thickness/gap=3/0 mm) を撮影し、手術標本を gold standard と

した検討を行ない、ADC 値による癌部と非癌部の鑑別能や、癌部の ADC 値と Gleason score との相関関係を、ultra high b value と standard high b value で比較検討しつつ、ultra high b value に基づく定量的診断方法を確立する。

## 4. 研究成果

### (1) 対象症例

MRI 撮影後に前立腺全摘術が施行された 80 例の検討を行った。80 例の年齢は 50~75 歳 (平均 66.5 歳)、術前 PSA 値は 3.33~44.2 ng/mL (平均 9.24 ng/mL)、pathological stage は T2a/T2b/T2c/T3a/T3b がそれぞれ 12 例/25 例/17 例/22 例/4 例で、全摘標本での Highest Gleason grade は 3+3/3+4/4+3/4+4/4+5/5+4 がそれぞれ 5 例/33 例/28 例/9 例/4 例/1 例であった。

### (2) 方法

3 種類の ADC map (b-values=0 と 1,000 s/mm<sup>2</sup> からの計算画像、b-values=0 と 2,000 s/mm<sup>2</sup> からの計算画像、b-values=1,000 と 2,000 s/mm<sup>2</sup> からの計算画像) 上で、長径 5mm 以上の辺縁域癌 74 個と移行域癌 45 個、非癌部 (辺縁域と移行域いずれも、1 例あたり 3 個ずつ) に、ROI (関心領域) を設定し、ADC 値を算出した。

### (3) 超高 B 値拡散強調画像から計算される、癌部と非癌部の ADC 値

b-values=0 と 1,000 s/mm<sup>2</sup> からの ADC 値は 辺縁域の癌部が  $1.15 \pm 0.24 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $1.55 \pm 0.20 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であり、移行域の癌部が  $1.06 \pm 0.23 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $1.38 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であった。

b-values=0 と 2,000 s/mm<sup>2</sup> からの ADC 値は 辺縁域の癌部が  $0.85 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $1.17 \pm 0.14 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であり、移行域の癌部が  $0.84 \pm 0.17 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $1.08 \pm 0.12 \text{ mm} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であった。

b-values=1,000 と 2,000 s/mm<sup>2</sup> からの ADC 値は

辺縁域の癌部が  $0.59 \pm 0.13 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $0.78 \pm 0.13 \text{ mm} \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であり、移行域の癌部が  $0.63 \pm 0.15 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、非癌部が  $0.78 \pm 0.16 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  であった。

つまり、Ultra-high b value と Standard-high b-value を用いた ADC 値は、辺縁域と移行域いずれも、癌部と非癌部で overlap が多少存在するものの、癌部は非癌部に比べて有意に低い値をとった。

(4) 超高B値拡散強調画像から計算されるADC値による前立腺癌の検出能

b-values=0 と 1,000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値も用いた癌の検出能は辺縁域癌の場合 1.39 × 10<sup>-3</sup>

mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 80.8%/特異度が 83.7%で、移行域癌の場合 1.25 × 10<sup>-3</sup>

mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 83.0%/特異度が 79.9%となった。

b-values=0 と 2,000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値も用いた癌の検出能は辺縁域癌の場合 1.03 × 10<sup>-3</sup>

mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 86.8%/特異度が 91.3%で、移行域癌の場合 0.99 × 10<sup>-3</sup>

mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 80.9%/特異度が 79.0%となった。

b-values=1,000 と 2,000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値も用いた癌の検出能は辺縁域癌の場合 0.68 × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 76.4%/特異度が 78.9%、移行域癌の場合 0.72 × 10<sup>-3</sup> mm<sup>2</sup>/sをcut offに用いると、感度が 66.8%/特異度が 65.7%となった。

すなわち Ultra-high b value と Standard-high b-value を用いた ADC 値は、癌を検出する感度・特異度は辺縁域、移行域を問わず、およそ 70~90%程度と良好な結果となり、日常診断に有用な情報を寄与しうる事が確認できた。

(4) 超高B値拡散強調画像から計算されるADC値による前立腺癌の悪性度評価

b-values=0 と 1000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値と Gleason score/gradeとの相関は、辺縁域癌で r=-0.328, p=0.00066、移行域癌で r=-0.330, p=0.0019 となった。

b-values=0 と 2000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値と Gleason score/gradeとの相関は、辺縁域癌で r=-0.323, p=0.00076、移行域癌で r=-0.341, p=0.0015 となった。

b-values=1000 と 2000 s/mm<sup>2</sup>からのADC値と Gleason score/gradeとの相関は、辺縁域癌で r=-0.190, p=0.03、移行域癌で r=-0.239, p=0.015 となった。

前立腺癌部の Ultra-high b value と Standard-high b-value を用いた ADC 値が前立腺癌の悪性度を示し予後とも密接に関係すると言われている Gleason score/grade と密接に関連する (相関係数は 0.3-0.4) こ

とをつきとめた。

## 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) Ueno Yoshiko, Kitajima Kazuhiro, Sugimura Kazuro, Kawakami Fumi, Miyake Hideaki, Obara Makoto, Takahashi Satoru. Ultra-high b-value diffusion-weighted MRI for the detection of prostate cancer with 3-T MRI. J Magn Reson Imaging. 査読有, Doi: 10.1002/jmri.23953. (Epub Ahead of print)

(2) Kitajima Kazuhiro, Takahashi Satoru, Ueno Yoshiko, Yoshikawa Takeshi, Ohno Yoshiharu, Obara Makoto, Miyake Hideaki, Fujisawa Makoto, Sugimura Kazuro. Clinical utility of apparent diffusion coefficient values obtained using high b-value when diagnosing prostate cancer using 3 tesla MRI: comparison between ultra-high b-value (2000 s/mm<sup>2</sup>) and standard high b-value (1000 s/mm<sup>2</sup>). J Magn Reson Imaging. 査読有, 36, 2012, 198-205. Doi: 10.1002/jmri.23627.

[学会発表] (計7件)

(1) Kitajima Kazuhiro, Takahashi Satoru, Ueno Yoshiko, Aoyama Nobukazu, Sugimura Kazuro. Differentiation of malignant and normal tissues of the prostate by apparent diffusion coefficient values at 3-Tesla MRI: Comparison between ultra-high b-value (2,000 s/mm<sup>2</sup>) and standard-high b-value (1,000 s/mm<sup>2</sup>). AOCR2012 (The 14th Asian Oceanian Congress of Radiology) August 30-September 2, 2012, Sydney Australia,

(2) 上野嘉子、北島一宏、高橋哲、青山信和、吉川武、大野良治、藤井正彦、三宅秀明、川光秀昭、杉村和朗。3テスラMRI装置での拡散強調画像における、視覚的な前立腺癌検出能に与えるb値の影響。第71回日本医学放射線学会総会 2012年4月12~4月15日、横浜

(3) 上野嘉子、北島一宏、高橋哲、青山信和、大野良治、藤井正彦、三宅秀明、藤澤正人、川光秀昭、杉村和朗。前立腺癌検出にお

ける3テスラMRI装置の拡散強調画像の至適 high b 値の検討。第7回泌尿器腫瘍放射線研究会 2011年10月29日、名古屋

(4) 上野嘉子、北島一宏、高橋哲、青山信和、大野良治、藤井正彦、三宅秀明、藤澤正人、川光秀昭、杉村和朗。前立腺癌検出における3テスラMRI装置の拡散強調画像の至適 high b 値の検討。第39回日本磁気共鳴医学会大会 2011年9月29日～10月1日、小倉

(5) 北島一宏、高橋哲、上野嘉子、青山信和、大野良治、藤井正彦、三宅秀明、藤澤正人、川光秀昭、杉村和朗。3T MRI装置での Ultra high b value ( $b=2000\text{s/mm}^2$ ) による ADC 値を用いた前立腺癌検出能の検討：  $b=1000$  との比較。第39回日本磁気共鳴医学会大会 2011年9月29日～10月1日、小倉

(6) Kitajima Kazuhiro, Takahashi Satoru, Maeda Tetsuo, Ueno Yoshiko, Yoshikawa Takeshi, Fujii Masahiko, Ohno Yoshiharu, Miyake Hideaki, Fujisawa Masato, Sugimura Kazuro. Differentiation of prostate malignant and normal peripheral tissues by ADC at 3-T MRI: Comparison between  $b=2,000$  and  $1,000\text{ s/mm}^2$ . ACAR The 3<sup>rd</sup> Asian Congress of Abdominal Radiology, May 12-15, 2011, Beijing China

(7) 北島一宏、高橋哲、前田哲雄、吉川武、青山信和、竹中篤、藤澤正人、大野良治、藤井正彦、杉村和朗。3T MRI装置での Ultra high b value による ADC 値を用いた前立腺辺縁域癌の質的診断能の検討。第70回日本医学放射線学会総会 2011年4月7～4月10日、横浜

## 6. 研究組織

研究代表者

北島 一宏 (KITAJIMA KAZUHIRO)

神戸大学・医学部附属病院・特命講師

研究者番号：80448860