

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 10 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591756

研究課題名(和文) 拡散強調画像の自動カラーコーディングによる乳腺病変の質的診断・リスク層別化

研究課題名(英文) Diagnosis and risk stratification of breast lesions using DWI and automated color-coding

研究代表者

片岡 正子 (Kataoka, Masako)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・助教

研究者番号：10611577

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：ADCのみならず、IVIM等の拡散強調画像由来パラメーターを用いた乳腺腫瘍の良悪診断の有用性について論文を発表した。各パラメーター値をピクセル毎で計算し従来画像と併せて画像上に表示するカラーコーディングの手法を確立し、最終年度の学会発表においてマップ表示の有用性を示し、拡散強調画像由来パラメーターとそのマップ表示が乳腺腫瘍のMRIにおいて有用な診断の手がかりとなることを提唱した。

研究成果の概要(英文)：We have published a paper showing the usefulness of DWI-derived parameters including ADC, IVIM and kurtosis in diagnosing malignant/benign breast lesions. We also established the computer program displaying each parameters and risk scores per each pixel fused with conventional MR image, presenting the utility of these color map in clinical diagnosis at the international meeting. In summary DWI-derived parameters and their color mapping are suggested as a useful tool in diagnosing and evaluating breast lesions.

研究分野：画像診断

キーワード：MRI 拡散強調画像 乳癌 ADC値

1. 研究開始当初の背景

乳癌は日本女性の悪性腫瘍罹患率の一位を占め乳癌死亡率も欧米とは対照的に 30% と上昇傾向である。マンモグラフィ検診等早期発見により改善への取り組みが行われているが、良悪の鑑別が難しい病変や診断の難しい早期乳癌が少なくない。悪性の疑いがある症例では組織標本の採取が行われるが、乖離がみられる症例は少なくない。組織検査に先立ち質的診断及び悪性度が高い(生検すべき)領域の同定が望まれる。また、術前の薬物療法(化学・内分泌療法)症例においても治療効果を早期に予測できれば個々の患者に対して最適化された治療を行うことができ、死亡率の減少につながると予想される。

乳房 MR 画像は、乳癌進展範囲評価・他病変の検索に加えマンモグラフィや超音波での診断困難例における質的診断や、術前薬物療法の評価にも用いられている。造影検査による病変の形態・血流が診断の主体であるが偽陽性もみられる。最近有用性が報告されている拡散強調画像は、造影剤を使用しないため副作用のリスクがなく、診断精度は背景乳腺に影響を受けにくいため造影 MRI で偽陽性が問題となる若年者～40 歳代女性の精査において有用と思われる。拡散強調画像から得られる客観的パラメーターである ADC (Apparent Diffusion Coefficient) 値は悪性病変では低値を示し良悪性の鑑別に有用であると報告されている(Woodhams et al. 2005; Partridge et al. 2010)。当施設の研究者らによる少数例での検討では DCIS の組織グレードとの相関、および病変内の最小 ADC 値を用いる鑑別法の有用性が示唆された(Lima 2011)が、臨床上的有用性については乳腺腫瘍全体での幅広い症例を検討する必要がある。また、上記検討において病変同定と ADC 値測定は放射線科医が行ったが、時間がかかり熟練度の異なる読影者間のばらつきが懸念され、多数症例の検討は現実的でない。具体的な課題としては、病変領域選択における主観性の排除や大量データ処理に必要な自動化の為の処理画像における技術開発、ADC 閾値の設定法と妥当性の検証、薬物療法例での有用性の検討が必要と考え、自動病変抽出とリスクを加味した表示法を臨床の現場で診断支援に用いることをめざし本研究の立案に至った。

2. 研究の目的

本研究の目的は、造影剤を用いずに腫瘍の描出が可能な拡散強調 MR 画像及び ADC 値を用い、多様な乳腺病変の特徴及び悪性度の高いと予想される領域を可視化することで質的診断および組織標本採取に役立つ診断支援プログラムを開発、多数症例での検証を通じて汎用性を高め、手術や術前薬物療法に役立てることであり、具体的には以下の3つとした。

(1) 病変を自動的に抽出、ADC 値に基づき悪性度が高いと予想される領域を segmentation しカラーコーディング表示するプログラムを開発、その妥当性につき病理診断と比較検討する。

(2) 多様な良悪性臨床症例において診断能を検証、より汎用性の高いプログラムへと改善する。

(3) 病変のカラーコーディング作成用データから病変の特徴量を抽出し、術前薬物療法例等においてそれらの治療効果予測のマーカーとしての有用性を検討する。

3. 研究の方法

3 つの目的に沿って、具体的には以下にあげられるような項目についての開発・究明・検証を行った

(1) 病変 ROI の自動抽出、病変の segmentation、および ADC 値に基づく悪性度のカラー表示プログラムの開発および病理所見との比較

拡散強調画像より、まず病変と思われる領域をできるだけ自動的に抽出できるプログラムを作成。完全な自動化が診断能の低下の観点から許容できない場合には、最小限の読影医の介入として ROI の設定のみ手動でおこなった。次いで、病変の中での ADC 値により悪性度の異なると思われる領域を segmentation する方法について検討。なお、研究期間中に、ADC のみならずそのほかの拡散強調画像から得られるパラメーター (IVIM、Kurtosis) を併せて判断するほうが ADC 単独よりも診断能が向上することが判明したため、その成果をとり入れ当初の計画からは一部修正を行った。

(2) カラーコーディングプログラムの汎用性に関する多数臨床症例における検証

1 で開発したプログラムの実際の臨床における汎用性を検証するため、大きさ、形態の多彩な良悪性病変の症例を収集し、その拡散強調画像において上記プログラムを適用し、診断能(感度・特異度等)を検討し

た。

(3) 薬物療法例における治療効果予測のマーカーとしての有用性の検討

術前に薬物療法を行った症例について、治療前および治療中の拡散強調画像のカラーコーディング解析を行い、その過程で得られる病変のADC等の画像データにもとづき病変の特徴量を定量可能な形で抽出した。それらの病変に関する各パラメーターもしくはそれらの変化率と治療効果との関連を検討し、治療効果の早期予測に役立つかどうかを検討した。

4. 研究成果

実際に撮像した画像を用いて検証すると、高いb値の画像では背景のノイズの影響があり、これを考慮する必要があると思われる。また、従来のb値が0および1000 s/mm²の値から計算したADC値では、特にb値が低い部分での組織灌流の影響があり、灌流の影響 (Intravoxel incoherent motion: IVIM) を分けて考えるという方法が発展してきた。また、逆に高いb値の部分では、ADCのみでは説明できない組織の構築を反映すると Kurtosis の要素を考慮するという考え方もそこで、ノイズの影響の修正法および IVIM を考慮した解析法を導入した。研究用に得られた多数のb値を用いた乳腺MRI撮像データを用いて、良悪性病変での検証を行った。

ADC値のみならず、IVIMやKurtosisを含めた拡散強調画像由来のパラメータを用いた乳腺腫瘍の良悪診断については、ADC単独よりも改善がみられた。これについては国際学会での発表、およびそれらをまとめた論文のAcceptに至った(論文、学会発表)。各パラメータ値をピクセル単位で計算し、従来画像と併せて画像上に表示するカラーコーディングの有用性についてはこの論文では例として示したにとどまった。しかし、最終年度の学会発表においては、さらに一歩進めてマップ表示の可能性をしめし、拡散強調画像由来のパラメーターが乳腺腫瘍のMRIにおいて有用な診断の手がかりとなることについても提唱を行った(学会発表)。

乳房MRI診断のもう一つの重要な役割である術前治療の効果、および予後予測の評価についても、上記の手法を適応し拡散強調画像から得られたパラメーターおよびmap表示を行い、それらのピクセルごとの分布を定量化する方法も開発した。初期デ

ータについて学会報告をおこなった(学会発表)。ただし、これらについては症例数の蓄積および半年から1年後の手術の結果や、その後の無再発期間などとの解析のためにより長期の経過観察が必要となるため、引き続き症例を追跡しデータを収集しまとめる予定である。

上記の検討のほとんどは、多数のb値を用いたDWIデータを用いて行っているが、撮像時間がかかり画質の向上に限界があるため、上記の検討で得られた有用なパラメーターを得るためのb値数を減らさないか、ボランティアでb値の数を変更した複数回の撮影も行っており、なるべく短時間で精度良くパラメーター計測が可能となるように、こちらについても解析検討中である。

これらと並行して行った研究として、ADCと病理像、特に増殖能のパラメーターとして知られるKi-67 indexとの相関について、粘液癌においては、線維化等で多様な構築を呈する一般の浸潤癌とは異なり、細胞密度を介してADC値とKi-67 indexとが反比例の関係を示すことを見出し論文として発表(論文)。さらに拡散強調画像のリンパ節転移診断における検討も併せて行い現状の有用性と限界を示した(論文)。また、ADC値の診断における貢献については他にも様々な組織型で検討をかさねたが、スピキュラを伴う病変においてはADC値もある程度診断に貢献するものの、病変サイズや患者の年齢に比較すると有用とはいえず、さらなる画像情報の検討と開発が必要と思われた(学会発表)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 3件)

Iima M, Yano K, Kataoka M, Umehana M, Murata K, Kanao S, Togashi K, Le Bihan D.

Quantitative Non-Gaussian Diffusion and Intravoxel Incoherent Motion Magnetic Resonance Imaging: Differentiation of Malignant and Benign Breast Lesions. Invest Radiol. 2015 Apr;50(4):205-11. (査読あり)

doi: 10.1097/RLI.000000000000094.

Onishi N, Kanao S, Kataoka M, Iima M, Sakaguchi R, Kawai M, Kataoka TR, Mikami Y, Toi M, Togashi K.

Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma. J

Magn Reson Imaging. 2015 Mar 41(3):610-5.
(査読あり)
doi: 10.1002/jmri.24615.

Iima M, Kataoka M, Okumura R, Togashi K.
Detection of axillary lymph node metastasis with diffusion-weighted MR imaging. Clin Imaging. 2014 Sep-Oct;38(5):633-6. (査読あり)
doi: 10.1016/j.clinimag.2014.04.016.

〔学会発表〕(計 8 件)

Iima M, Ogino R, Kataoka M, Nagao S, Kanao S, Ohashi A, Kawai M, Onishi N, Togashi K, Le Bihan D
Non-Gaussian Diffusion MRI in Evaluation of Early Treatment Effects during Neoadjuvant Treatment for Breast Cancer
(非ガウス拡散 MRI を用いた乳癌術前薬物療法における早期治療効果の評価)
第 74 回日本医学放射線学会学術総会 パシフィコ横浜 神奈川県 2015 年 4 月 16 - 19 日

飯間麻美, デニスルビアン, 片岡正子, 富樫かおり
シンポジウム 「IVIMと非ガウス拡散MRI - 癌診断におけるバイオマーカーとしての可能性」
第 42 回日本磁気共鳴医学会大会 ホテルグランヴィア京都 京都府 2014 年 9 月 18-20 日

Onishi N, Kanao S, Kataoka M, Kawai M, Iima M, Ohashi A, Togashi K.
Spiculated breast masses on MRI: Which category should we choose, 4 or 5?.
European Congress of Radiology Vienna, March 6-10, 2015.

Iima M, Kataoka M, Kanao S, Yano K, Umehana M, Ohashi A, Kawai M, Onishi N, Togashi K, Le Bihan D
Non-Gaussian Diffusion MRI and Dynamic Contrast - Enhanced MRI in Evaluation of Early Treatment Effects During Neoadjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. The 15th Asian Oceania Congress of Radiology. Kobe, Japan, September 24-28, 2014.

Iima M, Kataoka M, Umehana M,

Nakanishi Y, Ito T, Yano K, Kanao S, Togashi K. Le Bihan D.

Computer-assisted diagnosis of breast lesions based on IVIM and non Gaussian diffusion MRI
The 22nd Annual Scientific Meeting and Exhibition of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Milan, Italy, May 10-16, 2014

Onishi N, Kanao S, Kataoka M, Iima M, Sakaguchi R, Kawai M, Kataoka T, Mikami Y, Toi M, Togashi K.

Apparent diffusion coefficient as a potential surrogate marker for Ki-67 index in mucinous breast carcinoma: comparison with invasive carcinoma of no special type
The 22nd Annual Scientific Meeting and Exhibition of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Milan, Italy, May 10-16, 2014

Iima M, Kataoka M, Nakanishi Y, Umehana M, Imakita T, Ito, Yano K, Kanao S, Togashi K. Le Bihan D.

Computer-aided IVIM/Kurtosis Diffusion MRI for breast lesions: comparison with BIRADS MRI categories. European Congress of Radiology Vienna, 2014, March 6-10

Iima M, Kataoka M, Le Bihan D, Umehana M, Imakita T, Nakagawa M, Kanao S, Yano K, Feiweier T, Togashi

Potential of perfusion imaging with IVIM MRI in breast cancer. The 21th Annual Scientific Meeting and Exhibition of The International Society for Magnetic Resonance in Medicine. Salt Lake City, Utah, USA, April 20-26, 2013

〔産業財産権〕

出願状況(計 0 件)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

放射線科

片岡 正子 (Masako KATAOKA)

研究者番号: 10611577

研究協力者

金尾昌太郎 (Shotaro KANA O) 放射線部

助教

飯間麻美 (Mami IIMA) 画像診断・核医学
講座 学術振興会特別研究員

大西奈都子 (Natsuko ONISHI) 画像診断・
核医学講座 大学院生

河合真喜子 (Makiko KAWAI) 画像診断・
核医学講座 大学院生

大橋茜 (Akane OHASHI) 画像診断・核医
学講座 大学院生