

躯幹部に対する MR 拡散強調画像の有用性-浸潤性乳癌の ADC：ダイナミック MRI，組織学的構築との関係-

松林(名本)路花

今西美嘉*

IRYO Vol. 64 No. 3 (213-218) 2010

要 旨

乳腺疾患の拡散強調画像：diffusion weighted image (DWI) は一般的となりつつあり，診断に寄与している．一方，ダイナミック MRI における造影能と組織学的特徴は関連性があると考えられている．今回その見かけの拡散係数：apparent diffusion coefficient (ADC) と，ダイナミック MRI における造影能および，浸潤性乳癌の組織構築とを対比し，関連性が示唆された．

キーワード diffusion weighted imaging, breast carcinoma, dynamic MRI

はじめに

拡散強調画像：diffusion weighted image (DWI→219p を参照) は体幹部領域での応用が広がり，乳腺病変の診断，とくに臨床においては乳癌の診療において重要性が増しつつあると思われる．近年の研究¹⁾⁻⁴⁾では乳腺腫瘍の良悪性鑑別に有用との報告もある．通常，腫瘍の分化度は細胞密度に反映され，過去の論文⁵⁾⁻⁸⁾では拡散強調画像の見かけの拡散係数：apparent diffusion coefficient (ADC) と腫瘍の細胞密度の関連性がいわれている．拡散強調画像では，細胞間質の浮腫や細胞密度の上昇により水分子の自由な拡散が妨げられることにより ADC が低下し，その領域は，画像上は異常高信号に描出される．

組織学的に浸潤性乳癌は癌巣と間質，乳管成分よ

りなるが，以前われわれはこれらの構築および，血管内皮増殖因子：vascular endothelial growth factor (VEGF) が浸潤性乳癌の増強効果に影響すると報告した⁹⁾．これらの増殖因子は乳癌のみならず，諸臓器の腫瘍の生育パターンとも深く関連している．

本研究では過去の研究との関連性も考慮し，浸潤性乳癌において ADC に影響する組織学的因子，および増強効果と ADC の関連性を調べた．

対 象

部分，あるいは全乳房切除を施行した浸潤性乳癌の20人の患者（30-73歳，平均59.8歳）を対象にした（2005年5月-2006年1月）．

いずれも MRI 施行前に化学療法などの補助療法は施行されていない．

国立病院機構九州医療センター 放射線科 乳腺センター *放射線部

別刷請求先：松林（名本）路花 国立病院機構九州医療センター 乳腺センター 副センター長

〒810-8563 福岡県福岡市中央区地行浜 1-8-1

（平成20年9月24日受付，平成22年1月8日受理）

Diffusion Weighted Imaging of Invasive Breast Carcinoma : Correlation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) with Dynamic MRI and Histologic Features

Roka Namoto Matsubayashi and Mika Imanishi, NHO Kyushu Medical Center

Key Words : diffusion weighted imaging, breast carcinoma, dynamic MRI

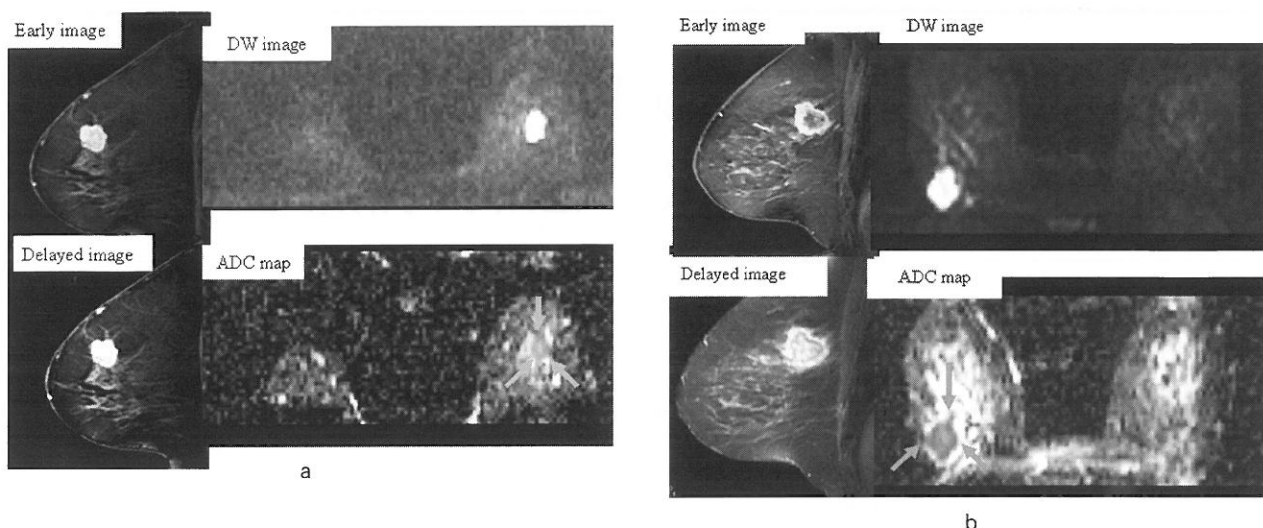


図1 代表的症例のMR画像を示す。

- a. 症例3, 59歳女性, 左浸潤性乳癌. E/D ratio : 1.03, ADC value : $0.850 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.
 b. 症例13, 72歳女性, 右浸潤性乳癌. E/D ratio : 0.90, ADC value : $0.975 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$.

MR撮像法

1.5Tの機械を用い (Magnetom Symphony; Siemens AG, Erlangen, Germany), 専用乳腺コイルにて患側乳房を腹臥位で撮像した。拡散強調画像はSTIR エコープラナー法にて, b factor は0,1000で撮像した。さらに脂肪抑制 T2 WI, T1 WI, 造影ダイナミック像を撮像し, その後サブトラクション像を作成し病変の増強効果を評価した。

画像解析

1. ADC計測

b=0,1000のDWIを用い, 全症例のADC値を個々に計測した。関心領域は造影像を参考にし, 壊死, 瘢痕などを避け, 腫瘍内で最大に設定し, 正常乳腺部を含まないように設定した (図1 a, b) 各症例につき, 各著者が別個に2回設定を行い, 平均の値を用いていた。ADCの関心領域の設定に関しては腫瘍の本体である細胞成分に富む部分が最も生物学的特徴を反映していると考えられること, また, 後述する組織学的検討でも腫瘍部分の構築を主体に検討していることを考慮し, 上述のごとく, 瘢痕, 壊死などの二次的変化部は避けて設定した。過去の論文でも¹⁾²⁾, 関心領域の設定としては正常乳腺を避け, 腫瘍に十分包括されるように, また, 他の信号系列を参照した設定が行われている。

2. 増強効果比

ダイナミックMRIの増強効果比は造影早期相60秒の信号を後期相 (300秒) で除したE/D比を算出した。

組織学的解析

HE染色による組織標本を用い, 細胞密度, 癌細胞のサイズ, 間質の形態を評価した。

細胞密度 (cellular density: CD) は強拡大 (400倍) にて各病変10視野の核数を測定し, その平均を用いた。癌細胞も同様に10点で短径を計測し, サイズにより small, medium, large の3種に分類した (40 μm 未満, 40–100 μm , 100 μm 超)。間質の幅も同様の手技で10 μm 未満, 10–50 μm , 50 μm 超 (delicate, narrow, broad) の3段階に分類した (図2)。

統計解析

Fisher's protected least significant difference testあるいはSpearman rank correlationにて検定した。P値が0.05未満を有意とした。

結 果

全症例の臨床情報, MR画像の特徴, 組織診断, ADCおよびE/D比をTable 1.に示す。

病変のサイズは0.8–3.5cm (平均2.0cm), 平均

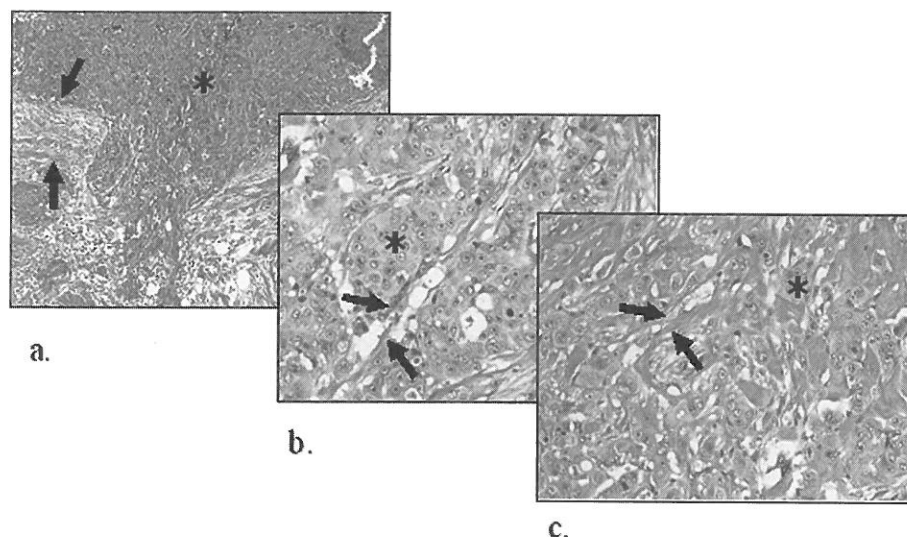


図2 浸潤部の癌巣は平均最大径により, small, medium, large の3群に分類した。癌巣間に介在する間質の特徴は, 同様に幅を計測し, delicate, narrow, broad の3群に分類した(癌巣: asterisk, 間質: 黒矢印)。

a. 癌巣: large, 間質: broad. b. 癌巣: medium, 間質: delicate. c. 癌巣: small, 間質: narrow. すべて hematoxylin-eosin (HE) 染色により検討している。

ADC 値は $0.895 \pm 0.139 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$, 平均増強効果比は 0.959 ± 0.093 であった。細胞密度と ADC 値 ($p = 0.0377$) (図3), E/D 比 ($p = 0.0157$) (図4) は相関があった。また, E/D 比は間質の形態とも相関がみられた (broad to delicate, $p = 0.0145$; delicate to narrow, $p = 0.0346$) (図5)。

考 察

近年, 本邦において乳癌の罹患率は上昇傾向にあるとされるが, その診断, 治療の重要性が増し, MRI は乳癌の診療, 適切な治療への有用性が注目されている。一方, 乳癌はさまざまな増殖因子を産生し, 特にその一つである VEGF は組織学的分化や予後に影響するとされている^{10)–13)}。VEGF は血管透過性を変化させ, MRI の造影能に影響を及ぼすことが知られており, 乳癌の造影パターンにも大きく関与している。

造影ダイナミック MRI は乳癌の血行動態を生体で評価することができる。浸潤性乳癌は強い早期濃染と, 遷延, あるいは減弱する増強効果を示し, 診断に有用な所見とされているが, それらは上記の VEGF の発現のほか, 組織学的構築と関連している⁹⁾。

MR 機器の進歩により, DWI が多施設で施行可能となりつつある。DWI は当初脳梗塞などの検出

に有用性が注目されたが, 近年では多種の臓器で腫瘍性病変の検出に用いられている。多くの腫瘍にて, 細胞密度は分化度と関連しているため, DWI は癌の生育態度も反映する可能性がある。昨今では DWI は乳癌を明瞭に描出し, その広がりを検出したり, 良悪性の鑑別に役立つ可能性が示唆されている^{1)–4)}。

黒木らは良性に比し乳癌の拡散能は有意に低下していることを示している。また, 非浸潤性乳管癌または非浸潤癌が大部分を占める浸潤性乳管癌の ADC は, 浸潤癌と比し有意に高いことを示した³⁾。しかしながら, 良性腫瘍と, 非浸潤性乳管癌または非浸潤癌が大部分を占める浸潤性乳管癌の ADC は有意差がなく, 両者の間に重なりが存在するため, 完全に鑑別するのは現段階では困難である。

近年では肝の線維化と ADC の関連を調べる研究もみられる。乳癌は通常線維性間質を有しており, 細胞密度のみならずこれらも ADC に影響する可能性も考えられる。

細胞密度と組織学的形態の違いは個々の乳癌の増殖態度に影響されうられる。本研究では, 増強効果と細胞密度, 組織構築は密接に関連していたが, これらの結果を総合すると, DWI とダイナミック MRI はいずれも, 腫瘍の組織学的あるいは生物学的情報をわれわれに与えるといえる。

腫瘍の増殖態度を前もって知るといことは乳癌の治療計画を立てる上で有用であると思われる。こ

Table 1. Summary of data for 20 patients with breast carcinomas.

Patient Number	Age	Tumor diameter (cm)	Cellular density	Size of nest	Type of stroma	E/D ratio	ADC
1	61	1.4	1038	M	N	0.98	0.564
2	69	3.0	315	M	N	0.96	0.830
3	59	1.6	527	L	D	1.03	0.850
4	62	0.8	301	S	B	1.02	0.940
5	60	2.8	324	S	B	0.88	0.910
6	49	0.8	806	M	D	1.10	0.863
7	30	1.5	428	S	B	0.91	0.885
8	67	3.5	502	L	B	0.92	0.718
9	58	2.0	766	M	D	1.06	0.971
10	65	2.5	278	S	B	0.84	1.118
11	45	1.7	336	M	N	0.99	0.930
12	58	1.0	303	M	N	0.96	0.858
13	72	2.3	211	M	D	0.90	0.975
14	61	2.5	224	L	N	0.76	1.218
15	67	2.0	504	L	D	1.11	0.828
16	41	1.9	508	S	N	0.92	0.837
17	73	0.9	856	M	D	0.93	0.866
18	68	1.8	886	L	B	0.99	0.874
19	69	2.5	566	L	D	1.08	0.934
20	63	3.2	452	S	B	0.84	0.865

ADC : $\times 10^3 \text{mm}^2/\text{s}$. S: small, M: medium, L: large, D: delicate, N: narrow, B: broad, E/D: enhancement ratio for early/delayed phase

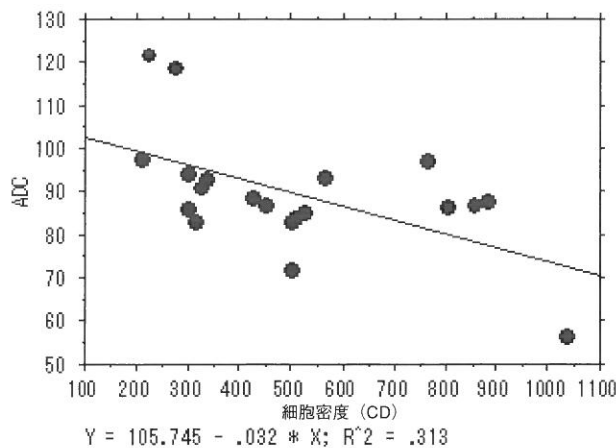


図 3

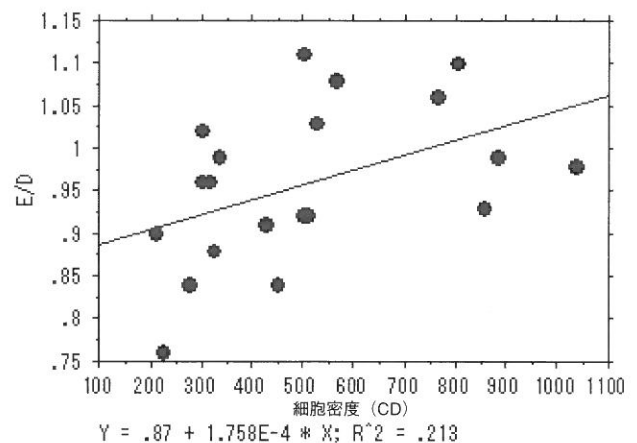


図 4

これらの手法の組み合わせは、化学療法あるいは放射線治療などに対する乳癌の反応性を評価するためにも重要な技法となりうると思われる。

今回の研究は対象症例が少なく、また、小病変、あるいは体動などによる画像劣化が著しい症例ではADCの計測が困難な症例もあった（当院ではparallel imagingが使用できない）。極度に画像が劣化

（ADC mapで病変部が認識できない）している症例は今回の検討には使用していない。

さらに、当院の現段階の機器ではとくに微細な非浸潤性乳癌の拡散強調画像の描出は不十分であり、ADCの評価は困難である。今後、機器のさらなる進歩が期待され、また、症例の蓄積と、その詳細な解析が必要と思われる。

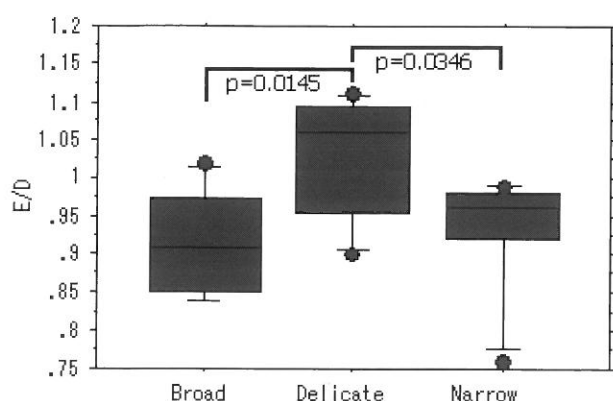


図5 間質の幅とE/D比の関係

結 語

ダイナミックMRIとDWIを組み合わせることにより、個々の症例の浸潤性乳癌の特徴をより正確に把握でき、さらに精密な治療に役立てることが期待される。

[文献]

- 1) Woodhams R, Matsunaga K, Kan S et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. MRMS 2005 ; 4 : 35-42.
- 2) Rubesova E, Grell AS, De Maertelaer V et al. Quantitative diffusion Imaging in breast cancer : a clinical prospective study. J Magn Reson Imaging 2006 ; 24 : 319-24.
- 3) Kuroki Y, Katsushiro N, Kuroki S et al. Diffusion-weighted imaging of breast cancer with the sensitivity encoding technique : analysis of the apparent diffusion coefficient value. MRMS 2004 ; 3 : 79-85.
- 4) Lyng H, Haraldseth O, Rofstad EK. Measurement of cell density and necrotic fraction in human melanoma xenograft by diffusion weighted magnetic resonance imaging. Magn Reson Med 2000 ; 43 : 828-36.
- 5) Guo Y, Cai YQ, Cai ZL et al. Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2002 ; 16 : 172-8.
- 6) Anderson AW, Xie J, Pizzonia J et al. Effect of cell volume fraction changes on apparent diffusion in human cells. Magn Reson Imaging 2000 ; 18 : 689-95.
- 7) Naganawa S, Sato C, Kumada H et al. Apparent diffusion coefficient in cervical cancer of the uterus : comparison with the normal uterine cervix. Eur Radiol 2005 ; 15 : 71-8.
- 8) Sun XJ, Quan XY, Huang HF et al. Quantitative evaluation of diffusion weighted magnetic resonance imaging of focal hepatic lesions. World J Gastroenterol 2005 ; 11 : 6535-7.
- 9) Matsubayashi R, Matsuo Y, Edakuni G et al. Breast Masses with Peripheral Rim Enhancement on Dynamic Contrast-enhanced MR Images : Correlation of MR findings with Histologic Features and Expression of Growth Factors. Radiology 2000 ; 217 : 841-8.
- 10) Brown LF, Berse B, Jackman RW et al. Expression of vascular permeability factor (vascular endothelial growth factor) and its receptors in breast cancer. Hum Pathol 1995 ; 26 : 86-91.
- 11) Anan K, Morisaki T, Katano M et al. Vascular endothelial growth factor and platelet-derived growth factor are potential angiogenic and metastatic factors in human breast cancer. Surgery 1996 ; 119 : 333-9.
- 12) Gasparini G, Toi M, Gio M et al. Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1997 ; 89 : 139-47.
- 13) Engels K, Fox SB, Harris AL. Angiogenesis as a biologic and prognostic indicator in human breast carcinoma. EXS 1997 ; 79 : 113-56.

Diffusion Weighted Imaging of Invasive Breast Carcinoma : Correlation of Apparent Diffusion Coefficient (ADC) with Dynamic MRI and Histologic Features

Roka Namoto Matsubayashi and Mika Imanishi

Abstract Purpose : To investigate the correlation of apparent diffusion coefficient (ADC) values in invasive breast carcinomas with enhancement ratios on dynamic contrast-enhanced MRI and histologic features.

Methods and Materials : Dynamic MR images and diffusion-weighted images (DWI) of invasive breast carcinomas were reviewed in 20 women. In each patient, DWI, T2WI, T1WI and dynamic images were obtained. The ADC values of the 20 carcinomas were calculated with b-factors of 0 and 1000 s/mm² using echoplanar DWI. Correlations of the ADC values were examined with enhancement ratios (early to delayed phase : E/D ratio) on dynamic MRI and histologic findings for each lesion.

Results : The mean ADC was $0.895 \pm 0.139 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{sec}$. Cellular density was significantly correlated with ADC values ($p=0.0377$) and E/D ratios ($p=0.0157$). The E/D ratios were also significantly correlated to features of the stroma (broad to delicate, $p=0.0145$; delicate to narrow, $p=0.0346$).

Conclusion : The findings suggest that enhancement ratios on dynamic MRI reflect the growth patterns of carcinomas, including cellular density and architectural features of the stroma, and E/D ratios may also be closely correlated to ADC values.