

ガンマモデルを用いた
拡散 MRI による前立腺癌悪性度予測

とみた ひろこ
富田 浩子

(放射線医学専攻)

防衛医科大学校

平成30年度

目 次

第1章 緒言	1 頁
第2章 目的	7 頁
第3章 対象および方法	8 頁
第1節 対象	8 頁
第2節 MR I 撮像条件	9 頁
第3節 画像解釈およびデータ解析	10 頁
第4節 統計学的検討	12 頁
第4章 結果	13 頁
第5章 考察	15 頁
第6章 結論	19 頁
謝辞	20 頁
略語一覧	21 頁
引用文献	23 頁
図表	29 頁

第1章 諸言

前立腺癌は、全世界で新しく診断される癌のうち 2 番目に多く、死亡数は 5 番目に多い癌である¹⁾。我が国における前立腺癌の予測癌罹患数は 1975 年の人口 10 万人あたり 4.6 人から 2013 年には 41.4 人に増加、死亡率は 1958 の 1.4 人/人口 10 万人から 1995 年にかけて増加し、その後、横ばいではあるが 2016 年は 4.5 人/人口 10 万人と増加した状態となっている²⁾。また、国内の部位別年齢階級別がん罹患数・年齢調整罹患率予測では 2015 年から 2019 年は 75.9 人/人口 10 万人となり、今後、2020 年から 2024 年は 90.3 人、2025 年から 2029 年は 99.8 人と、更に増加することが予測されている³⁾。

前立腺癌の診断、スクリーニングは、まず指診や前立腺特異抗原（PSA：serum prostate-specific cancer）測定が行われ、前立腺癌が疑われた患者に対しては、超音波ガイド下経直腸的系統的前立腺生検（transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: TRUS-biopsy）が行われ、病理学的に診断が行われる⁴⁾。図1に前立腺の模式図と、TRUS-biopsy のイメージを示す。前立腺癌の病理学的悪性度は、前立腺癌の構造と増殖パターン分類から算出されるグリソンスコア（Gleason Score: GS）⁵⁾であらわされる。また、前立腺癌の局在、進展度の評価、悪性度の評価については、核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）、なかでも拡散強調画像（diffusion weighted imaging: DWI）が有用な情報を提供することが知られている⁶⁻⁹⁾。現在、日本国内では PSA 高値のために前立腺癌が疑われた患者に対して、生検を行う前に MRI で評価を行うことが広く行われている。これは、

前立腺癌の進展度の評価に加え、MRI が侵襲性の低い検査である特性を利用し、明らかな前立腺癌病変がみられない患者に対してその時点では必要がないと考えられる生検を減少させ、出血や感染などの合併症を減らす目的でも有用である¹⁰⁾。また、生検が経直腸的に行われることから、前立腺腹側や前立腺尖部では、標的病変からの確実な採取が困難となる場合がある。この際、MRI はより詳細な生検箇所情報を得ることにも役立っている（図 1-b）。欧米では、病理学的な前立腺癌の評価がなされる前に前立腺癌を検出するモダリティとして、MRI の撮影と読影の標準化が整備されつつある。これまでに、前立腺癌による死亡に関わる臨床的に有意な癌の検出率を改善し、不必要な生検や治療を減らし、予後に影響を与えないような良性病変やラレント癌（臨床的に前立腺癌の徴候が認められず、剖検によりはじめて確認される癌）の確信度を高めることを目的として、前立腺癌の MRI 所見をグレード化した PI-RADS (Prostate Imaging and Reporting and Data System) が示され、現在これを整理した PI-RADS ver 2. が発表されている¹¹⁾。

MRI は、強い磁場と高周波ラジオ波パルスを用いた核磁気共鳴 (nuclear magnetic resonance, NMR) 現象を応用し、生体に含まれる水や脂肪の分布を断層画像として観察するための画像診断技術である。前立腺癌における MRI の画像診断では、T2 強調画像 (T2-weighted image: T2WI) と、拡散強調画像 (diffusion-weighted image: DWI)、T1 強調画像 (T1-weighted image: T1WI) を含んだダイナミック造影 MRI 画像が用いられる。この一連の画像を組み合わせたものを multi parametric MRI (mpMRI) という。T1 は、静磁場をかけた方向に核磁化あるいは

電子スピンの磁化が回復し、熱平衡に近付いていく緩和過程の時定数であり、T1WI は組織の縦緩和時定数 (T1 値) の差を強調した画像である¹²⁾。T2 は、静磁場に対して垂直方向の磁化が、スピン間や周辺環境との相互作用により減衰していく過程の時定数であり、T2WI は組織の T2 値の差を強調した画像である¹²⁾。DWI は傾斜磁場 (motion probing gradient: MPG) を加えて、プロトンの拡散運動の程度を強調した画像である¹²⁾。DWI 撮像時に 1 対の MPG を印加している間に、拡散により移動したプロトンのスピンは位相の分散を生じ、この分散の程度が画像上信号低下として反映される¹³⁾。MRI の DWI が対象としているのは水分子における水素の原子核であり¹⁴⁾、DWI は水分子の拡散を画像化したものといえる¹⁴⁾。ダイナミック造影 MRI 画像は、造影剤を用いた高速撮影のことである。造影効果のピークの違いは造影剤投与直後に生じ、投与後 2 分後には正常の臓器は等信号になるため、造影効果を最もよく観察する目的で、腹部の撮像は高速撮像が用いられている¹⁵⁾。

今回の研究で主として用いる DWI は、1990 年代後半から echo planar imaging (EPI) の臨床実用に伴い、まず頭部領域で実用化され、短い撮像時間で超急性期脳梗塞病変を描出する際に有用であることが示された¹⁶⁾。現在は脳梗塞のほか、癌の検出など全身に応用されている撮像法となっている¹⁶⁾。前述した MPG において水分子の拡散を強調する強さを b 値 (s/mm^2) と呼び、磁気回転比を γ (MHz)、MPG の大きさを G (mT/m)、MPG の付加時間を δ (msec)、MPG の間隔を Δ (msec) とすると、 b 値は、 $b = \gamma^2 G_x^2 \delta^2 (\Delta - \delta/3)$ とあらわされる

¹³⁾。磁気回転比は静磁場により一定であるため、MPG の大きさもしくは印加時間を変更することで必要な大きさの b 値を設定することができる¹²⁾。設定する b 値が高い場合、T2 値や灌流の影響が小さく、拡散強調の程度は大きくなる。 b 値が低い場合は T2 値や灌流の影響が大きく、拡散強調の程度が小さくなる¹³⁾。前立腺癌では、正常組織と比較して細胞密度が上昇するために水分子の拡散低下が生じ、拡散強調画像でその拡散低下が反映されることにより、前立腺癌を明瞭に検出することができる（図 2）。

ただし、通常の DWI は信号強度に T2 値の影響をうけることから、T2 値が大きい場合、拡散制限が過大に評価される場合がある。この影響を T2-shine through effect という¹²⁾。T2-shine through effect を除き、純粋な拡散の程度を評価するために用いられるパラメーターが見かけの拡散係数（apparent diffusion coefficient: ADC）である。図 3 に、図 2 で示した前立腺癌症例の DWI（ $b=1000$ s/mm²）と、ADC 値を投射した ADC map を示す。ADC は、前立腺癌における解剖学的情報に加え、生物学的な情報を付加することが可能であり、前立腺癌の診断能を向上させる有用なマーカーとなり得ることが報告されている¹⁷⁻²⁰⁾。現在、一般的な ADC の算出には、2 つの b 値から算出される monoexponential model が用いられている。以下、本稿で ADC は monoexponential model から算出される値とする。monoexponential model は、水分子が正規分布（ガウス分布）に従って自由拡散することを前提としており、拡散強調の程度を表す b 値と ADC 値、信号強度 S （MPG を印加していない信号を S_0 、高い b 値の信号を S_b とする）の間には

$S_b = S_0 / \exp(-b \cdot ADC)$ の関係が成立するとされ、図 4 に示す通り、ADC は b 値が増加するときに信号強度が一次関数的に低下する際のグラフの傾きといえる。しかし、実際の生体内では細胞膜や細胞内構造など、水分子の障壁となる構造が存在するため、水分子の拡散は正規分布に従わず、非正規分布となっている。このため、ADC で想定される信号は、高 b 値において実測信号との解離を生じている(図 5)。ADC は、悪性度の低い前立腺癌 ($GS = 6$) と悪性度の高い前立腺癌 ($GS \geq 7$) の前立腺癌を区別するのに役立つと考えられているが、低悪性度と高悪性度の前立腺癌病変において、ADC はかなりのオーバーラップが示されている²⁰⁾。このため、前立腺癌における低悪性度病変と高悪性度病変の鑑別をよりよく行うための DWI のパラメーターがのぞまれてきた。

水分子が実際の生体内で示す非正規分布による拡散を制限拡散といい、現在までに制限拡散による DWI のデータ解釈について、表 1 に示す通り、様々な non-monoexponential モデルが提唱されている。これには stretched exponential model²¹⁾、biexponential model²²⁾、intravoxel incoherent motion (IVIM) model²³⁻²⁴⁾、diffusion kurtosis imaging(DKI) approach²⁵⁻²⁶⁾、などがあるが、表 1 に示す通り、それぞれ長所がある一方で無視できない短所もあるため、より実際の制限拡散を反映できる他のモデルが模索されてきた。

本研究で用いる統計学的モデルは、Yablonskiy らにより提唱された、画像のボクセル(デジタルデータにおける最小立方体単位)内における、それぞれの水分子のプロトンが固有の ADC 値を持ち、その ADC 値が連続して分布していること

を仮定したモデルである²⁷⁾。図 6 に統計学的モデルの概念と、monoexponential の概念を示す。近年、前立腺癌における水分子の挙動に関して、ガンマ分布による統計学的モデル(ガンマモデル)が、前立腺における組織の生物学的状態と良好に適合することが報告されている²⁸⁻²⁹⁾。図7にガンマ分布とガンマモデルに対応する信号減衰パターンを示す。この報告の中で、ADC 値の分布(確率密度関数)における $ADC < 1.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Frac<1.0)と $ADC > 3.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Frac>3.0) の面積分画 (area fraction) (%) に関して、Frac<1.0 は制限拡散、Frac>3.0 が組織灌流を反映するパラメーターとして、拡散データを組織学的情報と対比させて解釈することができる可能性が示されている²⁸⁻²⁹⁾。また、Frac<1.0 は前立腺癌と正常前立腺を区別する際に有効なパラメーターであることが報告されている²⁸⁻²⁹⁾。ただし、現在までのところ、前立腺癌のなかでも悪性度の高い病変と低い病変を区別できるパラメーターは明らかになっていない。

本研究は、ガンマ分布を用いた統計学的モデルから得られたパラメーターにより、前立腺癌における $GS=3+3$ と $GS \geq 3+4$ の鑑別能、また、 $GS \leq 3+4$ と $GS \geq 4+3$ の鑑別能を調べ、前立腺 MRI と実際の病理学的悪性度の相関について検討したものである。

第2章 目的

ガンマモデルは、DWI において水分子の拡散を非正規分布として扱う non-monoexponential model の一つであり、従来の水分子が自由拡散することを前提とした monoexponential model と比較して、実際の生体組織における拡散制限をより反映すると考えられている。ガンマモデルから得られるパラメーターのうち、ADC 値の分布を示す area fraction は、前立腺癌病変と正常前立腺を区別することができると報告されている²⁸⁻²⁹⁾。ただし、現在までのところ、前立腺癌における悪性度の高い病変と低い病変を区別できるパラメーターは明らかになっていない。よって、本研究では、ガンマ分布を用いた統計学的モデルから得られたパラメーターにより、前立腺癌における $GS=3+3$ と $GS \geq 3+4$ の鑑別能、 $GS \leq 3+4$ と $GS \geq 4+3$ の鑑別能を調べ、前立腺 MRI と実際の病理学的悪性度の相関について検討した。

第3章 対象および方法

第1節 対象

本研究は施設内倫理委員会により承認され、後ろ向き研究であるため対象患者へのインフォームドコンセントは必要ないとみなされた(受付番号:2403、課題名:ガンマモデルを用いた拡散 MRI による前立腺癌悪性度予測)。

本研究では、TRUS-biopsy (12ヶ所の生検及び、1～2ヶ所の追加生検) および、根治的前立腺摘除術により全摘出された前立腺の病理組織診断結果を参照基準として用いた。対象は、2015年1月から2017年7月までの間に前立腺癌が疑われたため前立腺 MRI が撮像され、病理学的に前立腺癌が確認された166名である。このうち、MRI で前立腺癌病変が指摘できない症例、画像が不鮮明な症例では画像解析が不可能であるため、MRI で病変が指摘できなかった9名と、腸管蠕動や体内の金属により画像にアーチファクトを生じた2名の計11名は検討の対象外とした。MRI で病変部が明らかに指摘でき、対応する領域に病理学的に前立腺癌が検出されている155名についての検討を行った。155名のうち28名に根治的前立腺摘除術が施行され、ほか127名は TRUS-biopsy が施行された。155名の患者の内訳は、表2に示す通りである。対象者の年齢平均は53歳から91歳までの範囲で平均 71.6 ± 7.2 歳、血清 PSA 値は 3.05 ng/ml から 11608 ng/ml の範囲で中央値 11.73 ng/ml、前立腺癌病変長径の平均は 18.2 ± 10.5 mm であった。MRI による前立腺癌の病期は cT2a から cT4 までの範囲で、cT2a が 57 名、cT2b が 4 名、cT2c が 30 名、cT3a が 37 名、cT3b が 19 名、

cT4a が 8 名であった。GS は、3+3 が 13 名、3+4 が 51 名、4+3 が 25 名、4+4 以上が 66 名であった。

第2節 MRI 撮像条件

使用装置は 3T と 1.5T MRI 装置（Achieva 3T および Ingenia 1.5T、フィリップスヘルスケア社製）であり、32 チャンネルフェーズドアレイコイルを用いた。腸蠕動によるアーチファクト形成を防止するため、MRI 検査直前に 1mg のグルカゴン（Glucagon G Novo®、エーザイ）を投与した。撮像画像は T2 強調画像の水平断像と冠状断像、DWI の水平断像および、T1 強調画像を含んだダイナミック造影画像である。ここで、それぞれの画像の撮像条件に用いられる用語と MRI 撮像のパラメーターについて簡潔に説明する。繰り返し時間（TR:repetition time）は、各撮像断面で1つのラジオ波パルスを与えるまでの間隔を意味し、T1 値を調整するパラメーターである。エコー時間（TE:echo time）は、ラジオ波パルスをかけてからコイルに信号のピークが生じるまでの時間を意味し、T2 値を調整する撮像パラメーターである。Echo train length は、1 回のラジオ波パルスの付加により複数のエコー信号を収集する系列における一連のエコー数を意味している。Field of view（FOV）は撮像範囲を意味している。Matrix size は画像中のピクセル数であり、Zero-filled interpolation（ZIP）は、データ補完法のひとつであり、見た目の空間分解能を向上させる機能である。Flip angle は、ラジオ波パルスにより巨視的磁化ベクトルが静磁場の方向から回転した角度を意味している¹²⁾。T2 強調画像の撮像

条件は、TR/TE = 3500-4688/70-100ms、スライス厚/スライス間隔 = 3.5/0.1 mm、

FOV = 160 × 160 mm、matrix = 512 × 260, zero-filled interpolation (ZIP)

1024、DWI の撮像条件は TR/TE = 4,000–6,500/55–74 ms、加算回数 2 回；スラ

イス厚/スライス間隔 = 3 mm/0 mm；FOV = 240 × 240 mm；matrix = 256 × 256、b

値は 0、500、1000、1500、2000 s/mm² の 5 種類、ダイナミック造影画像は TR/TE

= 3.8/1.9 ms、flip angle = 15°、スライス厚 = 3.0mm (ZIP 1.5mm) 、FOV = 240 ×

240 mm、matrix = 240 × 194 (ZIP 512) で、ダイナミック造影画像の撮像タイミング

は注入前と、注入後 25 秒、60 秒、180 秒、ガドリニウム造影剤の注入量は 0.1

mmol/kg (オムニスキャン®、第一三共、またはガドピスト®、バイエル) である。

第3節 画像解釈およびデータ解析

すべての MRI 画像は、PACS (picture archiving and communication system) ワークステーション (EV Insite、PSP 株式会社) を用い、解析は 2 名の放射線科医 (前立腺 MRI の読影経験は 5 年及び 14 年) の合議により行った。その際、患者の病歴、PSA 値、病理所見は事前に確認していない。全ての症例において、2 名の放射線科医が別々に PI-RADS ver. 2 のスコア⁴⁾で判定を行った。PI-RADS スコアは、臨床的意義のある前立腺癌 (Gleason スコア 7 以上の病変、0.5ml 以上の病変、前立腺外進展を示す病変)⁴⁾ が存在する可能性を T2 強調画像、DWI または ADC (ADC 値は 0-1000 まだが推奨されている)、ダイナミック造影画像の 3 つの所見を組み合わせて 5 段階で評価したものである⁴⁾。スコアの

数字が大きくなるほど臨床的意義のある前立腺癌の存在する可能性は高くなり、概要は表 3 に示す通りである³⁰⁾。2 名の放射線科医の PI-RADS スコアが異なっていた場合、合議により同一のスコアに判定されなおした。今回の研究では、PI-RADS スコア 4 あるいは 5 と判定され、TRUS-biopsy あるいは根治的前立腺摘除術で病理学的に前立腺癌病変が検出された部位を癌陽性部と判断し、検討対象とした。

TRUS-biopsy 症例では、MRI 画像で指摘された前立腺癌の最大病変 (index lesion) が、生検で前立腺内の同領域に検出されていた場合、病変部と MRI 画像の指摘部が一致したものとした (図 8-a)。根治的前立腺摘除術が施行された場合、病理標本で病変が指摘された部位に MRI でも病変が観察された場合、同一の病変とした。根治的前立腺摘除術施行例では、病理標本上前立腺癌病変が明らかに異なる位置に存在した場合は、由来の異なる病変として同一患者から複数の病変を抽出した。今回 4 例で前立腺内に 2 結節の病変が観察された。最終的に前立腺癌病変 159 結節が研究対象となった (表 2)。DWI の信号値計測については、全ての症例で関心領域 (region of interest: ROI) を正常の前立腺組織や明らかな出血部位を除いて可能な限り大きく設定し、これを他の $b=0$ 、500、1000、2000 の画像 にコピーすることにより行った。ROI の設定の一例を図 8-b に示す。DWI で測定した信号値は、自作ソフトを用いてガンマモデルにフィッティングした。本研究で使用したガンマモデルのパラメーターは、 $D<1.0\text{mm}^2/\text{s}$ (Frac<1.0) 、 $D<0.8\text{mm}^2/\text{s}$ (Frac<0.8) 、 $D<0.5\text{mm}^2/\text{s}$ (Frac<0.5) 、 $D<0.3\text{mm}^2/\text{s}$

(Frac<0.3) 、および $D>3.0\text{mm}^2/\text{s}$ (Frac>3.0) である。

以下に、今回用いたガンマモデルについての数式を示す。

ガンマ分布は式[1]により示される。

$$\rho(D)=AD^{\alpha-1}\exp(-\beta D) \quad [1]$$

A は normalization constant、 α は Shape parameter、 β は rate parameter をあらわす。

ガンマ分布で α/β が平均を、 α/β^2 が分散を示す。

D がガンマ分布に従うとき、信号強度 S は次の式[2]で示される。

$$S(b)=S_{-}(0) \quad \beta^{\alpha}/(\beta+b)^{\alpha} \quad [2]$$

ADC は monoexponential model を用いて、 b 値 ($0, 1000\text{s}/\text{mm}^2$) から算出した。

第4節 統計学的検討

本研究では、症例を $GS \leq 3+4$ 群と $GS \geq 4+3$ 群、また $GS 3+3$ 群と $GS \geq 3+4$ 群にわけ、それぞれガンマモデルから得られるパラメーターと ADC の比較を行った。統計分析は、それぞれの結節が明らかに独立した群であること、データ数が少ない母集団があり、ガンマモデルから得られたパラメーターと ADC が必ずしも正規分布に従うとは言い切れない点より、Mann-Whitney U 検定および受信機動作特性 (Receiver Operating Characteristic: ROC) 分析を用いて解析を行った。いずれの解析でも $p<0.05$ を統計学的有意とした。統計計算には MedCalc ソフトウェアスイート (バージョン 11.6.2) を使用した。

第4章 結果

155 名の対象患者から抽出された 159 結節について、全て DWI パラメーターを得ることができ、ガンマモデルのパラメーターと ADC を算出することができた。表 2 で示す通り、159 結節の内訳は GS3+3 が 13 結節（8.2 %）、GS3+4 は 51 結節（32.0 %）、GS4+3 は 30 結節（18.9 %）、GS4+4 以上は 65 結節（40.9 %）であった。159 結節における、各 GS 毎のガンマモデルのパラメーターと ADC の概要を表 4 に示す。

図 9 に、 $GS \leq 3+4$ 群と $GS \geq 4+3$ 群のガンマモデルから得られたパラメーターと ADC の分布を示す。ガンマモデルから得られたパラメーターは $Frac < 0.3$ 、 $Frac < 0.5$ 、 $Frac < 0.8$ 、および $Frac < 1.0$ で、 $GS \leq 3+4$ 群より $GS \geq 4+3$ 結節群が有意に高く、ADC は $GS \leq 3+4$ 群より $GS \geq 4+3$ 群で有意に低くなっていた（それぞれ $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$ 、 $P = 0.01$ 、 $P < 0.01$ ）。 $Frac > 3.0$ では、 $GS \geq 4+3$ 群と $GS \leq 3+4$ 群の間で有意な差はみられなかった（ $P = 0.59$ ）。

図 10 に GS3+3 群と $GS \geq 3+4$ 群のガンマモデルから得られたパラメーターと ADC の分布を示す。ガンマモデルから得られたパラメーターは、 $Frac < 0.3$ 、 $Frac < 0.5$ 、 $Frac < 0.8$ で、GS3+3 群より $GS \geq 3+4$ 群が有意に高く、ADC は GS3+3 群より $GS \geq 3+4$ 群で有意に低くなっていた（それぞれ $P < 0.01$ 、 $P < 0.01$ 、 $P = 0.04$ 、 $P = 0.03$ ）。 $Frac < 1.0$ および $Frac > 3.0$ では、GS3+3 群と $GS \geq 3+4$ 群の間で有意な差はみられなかった（それぞれ $P = 0.07$ 、 $P = 0.46$ ）。

表 5 及び図 11 に、 $GS \leq 3+4$ 群と $GS \geq 4+3$ 群におけるガンマモデルと

ADC の診断能を示す。ROC 解析では、Area under curve (AUC) は 0.53 から 0.73 の範囲であり、Frac < 0.3 と ADC (P=0.03) 、Frac < 0.5 と ADC (P<0.01) 、Frac < 1.0 と ADC (P=0.02) 、Frac < 0.3 と Frac < 0.8 (P=0.04) 、Frac < 0.5 と Frac < 0.8 (P<0.01) 、Frac < 0.3 と Frac < 1.0 (P=0.01) 、Frac < 0.5 と Frac < 1.0 (P<0.01) で有意差がみられた。Frac<1.0 と ADC の比較では、AUC は Frac<1.0 の方が ADC より有意に低かった。Frac <0.3 と Frac <0.5、Frac <0.8 と ADC との間に有意差はみられなかった (それぞれ P = 0.32、P = 0.81) 。

表 6 および図 12 に、GS3+3 群と GS $\geq$ 3+4 群におけるガンマモデルと ADC の ROC 解析による診断能を示す。ROC 解析では、AUC は 0.65 から 0.74 の範囲であり、これらの値の間に有意な差はみられなかった (P = 0.10~0.49) 。

第5章 考察

これまでの研究では、GS と ADC 値との間に相関があることが示されている³¹⁾。しかしながら、低悪性度と高悪性度の前立腺癌における ADC 値にはかなりのオーバーラップがあることも示されている²⁰⁾。また、ADC は水分子の自由拡散に基づいた拡散係数であるが、実際の生体内での水分子の動きは、組織の様々な構造により制限されている。これらの点から、低悪性度と高悪性度の前立腺癌をよりよく鑑別できる拡散 MRI のパラメーターがのぞまれてきた。今回の研究で用いたガンマ分布による統計学的モデル(ガンマモデル)は、前立腺癌における水分子の挙動について、前立腺の組織の生物学的状態と良好に適合することが報告されている²⁸⁻²⁹⁾。このガンマモデルに関する報告の中で、ADC 値の分布(確率密度関数)における $ADC < 1.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Frac<1.0)と $ADC > 3.0 \times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{s}$ (Frac>3.0) の面積分画 (area fraction) (%) に関して、Frac<1.0 は制限拡散、Frac>3.0 が組織灌流を反映するパラメーターとして、拡散データを組織学的情報と対比させて解釈することができる可能性が示されている²⁸⁻²⁹⁾。また、Frac<1.0 は前立腺癌と正常前立腺を区別する際に有効なパラメーターであることが報告されている²⁸⁻²⁹⁾。ただし、現在までのところ、前立腺癌のなかでも悪性度の高い病変と低い病変を区別できるパラメーターは明らかでなかった。今回の研究において我々は、ガンマモデルから得られたパラメーター (Frac<0.3、Frac <0.5、Frac <0.8) と ADC は、いずれも前立腺癌の $GS \leq 3+4$ 病変と $GS \geq 4+3$ 病変の鑑別に有用であり、特にガンマモデルから得られたパラメーター (Frac <0.3、Frac <0.5) はこれらの病変の鑑別において既存

の ADC より高い鑑別能を有し、前立腺癌の悪性度について追加情報を提供しうることを示した。また、 $GS = 3+3$ 病変と $GS \geq 3+4$ 病変の識別については、ガンマモデル ($Frac < 0.3$, $Frac < 0.5$) から得られたパラメーターは ADC と同様の鑑別能を有することを示した。

近年、Epstein らは大規模コホート研究により、2014 年に International Society of Urological Pathology (ISUP) のコンセンサス会議で承認された前立腺癌の新しいグレーディングシステムにより、それぞれのグレードにおいて生命予後に明らかな差異があることを発表した³²⁾。このグレーディングシステムは Grade Group 1 は従来の $GS\ 3+3$ 以下、Grade Group 2 は $GS\ 3+4$ 、Grade Group 3 は $GS\ 4+3$ 、Grade Group 4 は $GS\ 8$ 、Grade Group 5 が $GS\ 9$ 及び 10 に相当する。Grade 1 から 5 の 5 年生存率はそれぞれ 96%、88%、63%、48%、26%と報告されている³²⁾。ここで、Grade 2 以下と Grade 3 以上の 5 年生存率に明らかな差異がみられる。このことから、 $GS \leq 3+4$ 病変と $GS \geq 4+3$ 病変を識別することは臨床的に重要であると考えられる。今回我々は $GS \leq 3+4$ 病変と $GS \geq 4+3$ 病変の評価において、ガンマモデルから得られたパラメーター ($Frac < 0.3$, $Frac < 0.5$) が ADC より高い鑑別能を有することを示したが、今後、前立腺癌の新しいグレーディングシステムが用いられる場合にもガンマモデルでは ADC より有意に両者の識別について有用な情報が提供できると考えられる。

これまで、ガンマモデルの $Frac < 1.0$ が前立腺癌と正常前立腺を区別する際に有効なパラメーターであることが報告されており²⁸⁻²⁹⁾、これは制限拡散に関連

していると考えられている²⁸⁻²⁹⁾。この意味においては、ガンマモデルの $\text{Frac} < 0.3$ および $\text{Frac} < 0.5$ は、より強い制限拡散に関連したパラメーターであると考えることができる。これまで多くの論文が、ADC 値と前立腺癌の GS との間に統計的に有意な相関があることを示していることを考慮すると、より強い拡散制限を示すガンマモデルの $\text{Frac} < 0.3$ および $\text{Frac} < 0.5$ は、ADC 値よりも GS の高い高悪性度の前立腺癌病変と強く相関することは矛盾しないものと考えられる。

ガンマモデルは、DWI のデータ解釈のうち、生物学的組織における水分子の拡散を特徴付ける non-monoexponential model の一つのモデルである。他のアプローチとしては第 1 章でも述べた通り、stretched exponential model²¹⁾、biexponential model²²⁾、intravoxel incoherent motion (IVIM) model²³⁻²⁴⁾、diffusion kurtosis imaging (DKI) approach²⁵⁻²⁶⁾、などが提唱されている。最近、Tamada らは、DKI のパラメーターである Kurtosis (k) が、ADC と比較して前立腺癌の診断上の利点を提供しないことを報告した³³⁾。Kurtosis は微細構造の複雑さをあらわす指標と考えられているが²⁵⁻²⁶⁾、この組織生物学的な意味合いは不明瞭なままである。一方、ガンマモデルのパラメーターである $\text{Frac} < 0.3$ と $\text{Frac} < 0.5$ は、前立腺癌における高い細胞密度のために生じた非常に強い制限拡散を反映していると考えられ、組織生物学的な意味合いが明瞭である。今回の研究において、ガンマモデルから得られたパラメーターは腫瘍の悪性度の鑑別において付加的な情報を提供する可能性があると考えられた。

最近、Ahmed らは mpMRI を使用して前立腺癌患者を選別することによ

り、患者の 4 分の 1 が不必要な生検を避けることができ、このことにより臨床的に有意な前立腺癌の検出能を改善し、臨床的に有意でない癌と診断された患者数を減少させる可能性があることを報告している³⁴⁾。PI-RADS ver.2 では、DWI 及び ADC マップから得られたスコアが、前立腺 PZ において、最終的な PI-RADS スコアに大きく関与している^{11,30,35)}。従って、DWI の診断能を向上させることは、前立腺癌の診断において臨床的に重要と考えられる。

今回の研究にはいくつかの制約が存在する。第 1 に、単一の施設で行われた **retrospective** な研究であるため、症例選択に偏りを生じている可能性があるという点である。また、2 名の放射線科医の合議による読影という点も制約と考えられる。第 2 に、根治的前立腺切除術が施行された患者は 28 名であったのに対し、残りの 127 名の患者は 2~4 ヶ所の追加標的生検を伴う、12 コアの系統的 TRUS-biopsy により診断されている。この TRUS-biopsy 群では、MRI で指摘された病変部が生検で前立腺癌が指摘された部位に一致していない可能性は否定できない点である。第 3 に、本研究では 2 つの異なる MRI 装置（3T 装置と 1.5T 装置）を用いて行われている点である。拡散信号の減衰は磁場強度には依存しないが、同一の装置を用いて検討を行った方がよりよいと考えられる。最後に、この研究では $\text{Frac} < 0.3$ と $\text{Frac} < 0.5$ の間に有意差が認められなかった。ガンマモデルのうち、どのパラメーターが前立腺癌の悪性度の識別に最も適しているかについては、今後更に研究が必要である。

第6章 結論

ガンマモデルから得られたパラメーターである $\text{Frac} < 0.3$ と $\text{Frac} < 0.5$ は、前立腺癌の $\text{GS} \leq 3+4$ 病変より $\text{GS} \geq 4+3$ において有意に高値であり、 $\text{GS}=3+3$ 病変より $\text{GS} \geq 3+4$ 病変においても有意に高値であった。加えて、 $\text{GS} \leq 3+4$ 病変と $\text{GS} \geq 4+3$ 病変の鑑別において、ガンマモデルから得られたパラメーターのうち $\text{Frac} < 0.3$ と $\text{Frac} < 0.5$ は、ADC より識別能が有意に高かった。これは先行研究にない新たな知見である。本研究の結果より、ガンマモデルは、前立腺癌の悪性度を鑑別する際、付加的な情報を提供できる可能性があると考えられる。

謝辞

稿を終えるにあたり、多岐にわたりご指導とご配慮をいただいた防衛医科大学
学校医学講座教授、新本弘先生に心より感謝申し上げます。また、本研究を遂行
するにあたり、多大なるご協力をいただきました防衛医科大学学校病院放射線部副
技師長、近藤忠晴技官、同放射線部、松田健太技官に感謝申し上げます。更に
多岐にわたってご助力いただきました防衛医科大学学校放射線医学講座の皆様に
深く感謝いたします。

略語一覧（本文登場順）

前立腺特異抗原（PSA: serum prostate-specific cancer）

超音波ガイド下経直腸的系統的前立腺生検（transrectal ultrasound-guided prostate biopsy: TRUS-biopsy）

グリソンスコア（Gleason Score: GS）

核磁気共鳴画像（magnetic resonance imaging: MRI）

拡散強調画像（diffusion weighted imaging: DWI）

PI-RADS（Prostate Imaging and Reporting and Data System）

核磁気共鳴（nuclear magnetic resonance, NMR）

T2 強調画像（T2-weighted image: T2WI）

T1 強調画像（T1-weighted image: T1WI）

multi parametric MRI（mpMRI）

傾斜磁場（motion probing gradient: MPG）

echo planar imaging（EPI）

見かけの拡散係数（apparent diffusion coefficient: ADC）

intravoxel incoherent motion (IVIM)

diffusion kurtosis imaging (DKI)

繰り返し時間（TR: repetition time）

エコー時間（TE: echo time）

Field of view（FOV）

Zero-filled interpolation (ZIP)

PACS (picture archiving and communication system)

関心領域 (resion of interest:ROI)

受信機動作特性 (Receiver Operating Characteristic:ROC)

Area under curve (AUC)

International Society of Urological Pathology (ISUP)

引用文献

- 1) Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: A cancer journal for clinicians 2015; 63: 87-108.
- 2) Hori M, Matsuda T, Shibata A, Katanoda K, Sobue T, Nishimoto H; Japan Cancer Surveillance Research Group. Cancer incidence and incidence rates in Japan in 2009: a study of 32 population-based cancer registries for the Monitoring of Cancer Incidence in Japan (MCIJ) project. Japanese journal of clinical oncology. 2015; 45(9):884-91.
- 3) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」[homepage on the internet]平成 28 年度科学研究費補助金基盤研究(B)(一般)日本人におけるがんの原因・寄与度:最新推計と将来予測
- 4) Heidenreich A, Bastian PJ, Bellmunt J, Bolla M, Joniau S, van der Kwast T, et al. EAU guidelines on prostate cancer: Part 1: Screening, diagnosis, and local treatment with curative intent-update 2013. European Urology. 2014; 65: 124–137.
- 5) Gleason DF, Mellinger GT. Prediction of Prognosis for Prostatic Adenocarcinoma by Combined Histological Grading and Clinical Staging. The Journal of Urology. 2017; 197(2S): S134-S139.
- 6) Haider MA, van der Kwast TH, Tanguay J, Evans AJ, Hashmi AT, Lockwood G, Trachtenberg J. Combined T2-weighted and diffusion-weighted MRI for

localization of prostate cancer. American Journal of Roentgenology 2007; 189: 323-328.

7) Tanimoto A, Nakashima J, Kohno H, Shinmoto H, Kuribayashi S. Prostate cancer screening: the clinical value of diffusion-weighted imaging and dynamic MR imaging in combination with T2-weighted imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2007; 1: 146-152.

8) Oto A, Kayhan A, Jiang Y, Tretiakova M, Yang C, Antic T, et. al. Prostate cancer: differentiation of central gland cancer from benign prostatic hyperplasia by using diffusion-weighted and dynamic contrast-enhanced MR imaging. Radiology 2010; 3: 715-723.

9) Moldovan PC, Van den Broeck T, Sylvester R, Marconi L, Bellmunt J, van den Bergh RCN, et. al. What Is the Negative Predictive Value of Multiparametric Magnetic Resonance Imaging in Excluding Prostate Cancer at Biopsy? A Systematic Review and Meta-analysis from the European Association of Urology Prostate Cancer Guidelines Panel. European Urology 2017; 72(2):250-266

10) El-Shater Bosaily A, Parker C, Brown LC, Gabe R, Hindley RG, Kaplan R, et. al. PROMIS--Prostate MR imaging study: A paired validating cohort study evaluating the role of multi-parametric MRI in men with clinical suspicion of prostate cancer. Contemporary Clinical Trials 2015; 42:26-40.

11) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, Cornud F, Haider MA, Macura KJ, et.

al. PI-RADS Prostate Imaging - Reporting and Data System: 2015, Version 2.

European Urology 2016;69:16-40.

12) 日本磁気共鳴医学会用語委員会 MRI 用語辞典 インナービジョン 2010

13) 青木 茂樹, 増谷 佳孝, 高原 太郎, 阿部 修 これでわかる拡散 MRI 第 3 版 学研メディカル秀潤社 2013

14) パワーアップ拡散 MRI: 臨床と基礎原理: 拡散現象から QSI まで 学研メディカル秀潤社 2014

15) Catherine Westbrook, Carolyn Kaut Roth, 杉村和朗, 川村秀昭. MRI 基礎と実践—カラー版 西村書店 2012

16) 画像診断 Vol.33 No.7【特集】拡散 MRI—基本から最近の進歩まで— 学研メディカル秀潤社 2013

17) Issa B. In vivo measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostate tissues using echo-planar imaging. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2002; 16: 196-200

18) Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, Ishigaki T. Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2005; 21: 258-262

19) Tamada T, Sone T, Jo Y, Toshimitsu S, Yamashita T, Yamamoto A, et. al. Apparent diffusion coefficient values in peripheral and transition zones of the

- prostate: comparison between normal and malignant prostatic tissues and correlation with histologic grade. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2008; 28: 720-726
- 20) Wibmer AG, Sala E, Hricak H, Vargas HA. The expanding landscape of diffusion-weighted MRI in prostate cancer. *Abdominal radiology* 2016; 41(5):854-61.
- 21) Bennett KM, Schmainda KM, Bennett RT, Rowe DB, Lu H, Hyde JS. Characterization of continuously distributed cortical water diffusion rates with a stretched-exponential model. *Magnetic Resonance Imaging* 2003; 50: 727–734
- 22) Shinmoto H, Oshio K, Tanimoto A, Higuchi N, Okuda S, Kuribayashi S, Mulkern RV. Biexponential apparent diffusion coefficients in prostate cancer. *Magnetic Resonance Imaging* 2009 Apr;27(3):355-9.
- 23) Döpfert J, Lemke A, Weidner A, Schad LR. Investigation of prostate cancer using diffusion-weighted intravoxel incoherent motion imaging. *Journal of Magnetic Resonance Imaging* 2011; 29: 1053-1058
- 24) Shinmoto H, Tamura C, Soga S, Shiomi E, Yoshihara N, Kaji T, Mulkern RV. An intravoxel incoherent motion diffusion-weighted imaging study of prostate cancer. *American Journal of Roentgenology* 2012; 199: 496-500
- 25) Rosenkrantz AB, Sigmund EE, Johnson G, Babb JS, Mussi TC, Melamed J, et. al. Prostate cancer: feasibility and preliminary experience of a diffusional kurtosis

model for detection and assessment of aggressiveness of peripheral zone cancer.

Radiology 2012; 264:126-135

26) Tamura C, Shinmoto H, Soga S, Okamura T, Sato H, Okuaki T, et. al.

Diffusion kurtosis imaging study of prostate cancer: preliminary findings.

Journal of Magnetic Resonance Imaging 2014; 40: 723-729

27) Yablonskiy DA, Bretthorst GL, Ackerman JJ. Statistical model for diffusion

attenuated MR signal. Magnetic resonance in medicine 2003; 50: 664–669.

28) Oshio K, Shinmoto H, Mulkern RV. Interpretation of diffusion MR imaging

data using a gamma distribution model. Magnetic Resonance in Medical Sciences

2014; 13: 191-195

29) Shinmoto H, Oshio K, Tamura C, Soga S, Okamura T, Yamada K, et. al.

Diffusion-weighted imaging of prostate cancer using a statistical model based on

the gamma distribution. Journal of Magnetic Resonance Imaging 2015; 42: 56-62

30) 高橋哲, INNERVISION 31 巻 6 号 インナービジョン 2016:31(6);40-52

31) Ito Y, Nakanishi K, Narumi Y, Nishizawa Y, Tsukuma H. Clinical utility of

apparent diffusion coefficient (ADC) values in patients with prostate cancer: can

ADC values contribute to assess the aggressiveness of prostate cancer? Journal of

Magnetic Resonance Imaging 2011 Jan;33(1):167-72.

32) Epstein JI, Zelefsky MJ, Sjoberg DD, Nelson JB, Egevad L, Magi-Galluzzi C,

et. al. A Contemporary Prostate Cancer Grading System: A Validated Alternative

to the Gleason Score. *European Urology* 2016 Mar; 69(3): 428–435.

33) Tamada T, Prabhu V, Li J, Babb JS, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness-Comparison between Conventional and Kurtosis Models.

Radiology 2017; 284(1): 100-108

34) Ahmed HU, El-Shater Bosaily A, Brown LC, Gabe R, Kaplan R, Parmar MK, et. al. Diagnostic accuracy of multi-parametric MRI and TRUS biopsy in prostate cancer (PROMIS): a paired validating confirmatory study. *Lancet*. 2017;389:815–822.

35) Purysko AS, Rosenkrantz AB, Barentsz JO, Weinreb JC, Macura KJ. PI-RADS Version 2: A Pictorial Update. *Radiographics*. 2016; 36:1354–72.

表1: 拡散強調像における既存の代表的理論の長所と短所

理論モデル	長所	短所
Monoexponential model	簡便	プロトンの自由拡散が前提、高b値では想定される信号減衰と実信号が解離する
Biexponential model	灌流をあらわす	古典的な灌流とは矛盾する
Stretched exponential model	複雑な減衰曲線にフィット	組織生理学的な意味合いが不明瞭
IVIM (intravoxel incoherent motion)	真の拡散と灌流を分けた評価	パラメーターの信頼性が低い 低b値で実測値とずれが生じる
Kurtosis	微細構造の複雑さを反映させる可能性	組織生理学的な意味合いが不明瞭

表2: 対象患者155名の内訳

Variable	Value
Clinical characteristics	
Age (years)	71.6±7.23 (53-91) *
PSA (ng/ml)	11.73 (3.05-11608) †
Tumor size (mm)	18.17±10.46*
Surgery	
systematic prostate biopsy	127
radical prostatectomy	28
Clinical T stage ‡	
cT2a	57 (36.8%)
cT2b	4 (2.6%)
cT2c	30 (19.4%)
cT3a	37 (23.9%)
cT3b	19 (12.3%)
cT4	8 (5.2%)
Gleason grade §	
GS 3+3	13 (8.2%)
GS 3+4	51 (32.0%)
GS 4+3	29 (18.2%)
GS 4+4 or over	66 (41.5%)

* 平均±標準偏差

† 中央値

‡ 人数 (全体における割合)

§ 前立腺癌病変数 (全体における割合)

表3:PI-RADSの要旨

辺縁領域				移行領域			
拡散強調像 スコア	T2強調像 スコア	ダイナミック 造影像スコア	PI-RADS カテゴリー	拡散強調 像スコア	T2強調 像スコア	ダイナミック 造影像スコア	PI-RADS カテゴリー
1	1-5	(+), (-), 造影なし	1	1-5	1	(+), (-), 造影なし	1
2	1-5	(+), (-), 造影なし	2	1-5	2	(+), (-), 造影なし	2
3	1-5	(-), 造影なし	3	1-4	3	(+), (-), 造影なし	3
		(+)	4	1-5		(+), (-), 造影なし	4
4	1-5	(+), (-), 造影なし	4	1-5	4	(+), (-), 造影なし	4
5	1-5	(+), (-), 造影なし	5	1-5	5	(+), (-), 造影なし	5

T2強調像のスコア

辺縁域の場合

スコア1: 均一な高信号(正常)

スコア2: 線状あるいは楔状の低信号、またはびまん性の中等度の低信号(通常は境界不明瞭)

スコア3: 不均一な信号域、または輪郭のない円形の中等度低信号域、または2,4,5以外

スコア4: 前立腺内に限局する最大径1.5cm未満の輪郭のある均一な中等度低信号域・腫瘍

スコア5: 4と同じで最大径1.5cm以上のもの、または、前立腺外進展・浸潤傾向を呈するもの

移行域の場合

スコア1: 均一な中等度信号(正常)

スコア2: 輪郭のある低信号域、または被膜のある不均一な結節(BPH)

スコア3: 境界不明瞭な不均一な信号域、または2,4,5以外

スコア4: レンズ状あるいは輪郭不明瞭で、均一な中等度信号域で最大径1.5cm未満のもの

スコア5: 4と同じで最大径1.5cm以上のもの、または、前立腺外進展・浸潤傾向を呈するもの

拡散強調像(DWI)のスコア

スコア1: ADC map、高b値拡散強調像で異常信号がないもの(正常)

スコア2: ADC mapで不明瞭な低信号域。

スコア3: 限局したADC mapで軽度～中等度の低信号域、かつ高b値拡散強調像で等～軽度高信号を示す領域

スコア4: 最大径1.5cm未満の限局した、ADC mapで著明な低信号、かつ高b値拡散強調像で著明な高信号を示す領域

スコア5: 4と同じで最大径1.5cm以上のもの、または、前立腺外進展・浸潤傾向を呈するもの

PI-RADS 1: 非常に低い(臨床的意義のある癌はまず存在しない)

PI-RADS 2: 低い(臨床的意義のある癌が存在する可能性は低い)

PI-RADS 3: 中程度(臨床的意義のある癌が存在するか、なんとも言えない)

PI-RADS 4: 高い(臨床的意義のある癌が存在する可能性が高い)

PI-RADS 5: 非常に高い(臨床的意義のある癌がほぼ確実に存在する)

表4: 前立腺癌159結節のグリソンスコア毎におけるガンマモデルのパラメーターとADC値

	GS 3+3=6 (n=13)	GS 3+4=7 (n=51)	GS 4+3=7 or over (n=95)
Frac<0.3 (%)	14.0±5.9	16.4±7.0	21.9±7.3
Frac<0.5 (%)	26.6±7.0	29.4±9.1	31.9±9.0
Frac<0.8 (%)	43.9±12.1	46.3±12.0	51.8±11.5
Frac<1.0 (%)	52.9±13.7	55.3±13.2	60.0±12.1
Frac>3.0 (%)	10.2±7.2	9.1±7.5	8.4±6.3
ADC (mm ² /sec)	0.86±0.17	0.81±0.18	0.72±0.16

(平均±標準偏差)

表5:ROC解析での $GS \leq 3+4$ と $GS \geq 4+3$ のガンマモデルパラメーターとADCの比較

Value	AUC	sensitivity	specificity	Threshold
Frac<0.3 (%)	0.73* $P=0.03$	77.9	60.9	>15.9
Frac<0.5 (%)	0.71* $P<0.01$	82.1	53.1	>27.4
Frac<0.8 (%)	0.64 $P=0.32$	84.2	45.3	>41.6
Frac<1.0 (%)	0.62* $P=0.02$	83.2	40.6	>49.6
Frac>3.0 (%)	0.53* $P=0.01$	80.0	32.8	<12.68
ADC (mm ² /sec)	0.65 —	87.4	37.5	<0.87

*ADCと比較して有意差を示したもの ($P<0.05$)

AUCは、ガンマモデルから得られたパラメーターのうちFrac<0.3、Frac<0.5がADCより有意に高く、Frac<1.0、Frac>3.0は有意に低かった。

表6:GS=3+3とGS $\geq$ 3+4におけるガンマモデルパラメーターとADCの比較

Value	AUC	sensitivity	specificity	Threshold
Frac<0.3 (%)	0.74 $P=0.49^*$	60.3	84.6	>17.3
Frac<0.5 (%)	0.72 $P=0.32^*$	73.3	76.9	>27.1
Frac<0.8 (%)	0.67 $P=0.45^*$	76.0	69.2	>41.6
Frac<1.0 (%)	0.65 $P=0.10^*$	67.1	69.2	>52.6
Frac>3.0 (%)	0.56 $P=0.05^*$	63.0	61.5	<9.53
ADC (mm ² /sec)	0.69 —	72.6	69.2	<0.83

*ADCと比較した際の P 値。いずれの群の比較でも有意差($P<0.05$)はみられなかった。

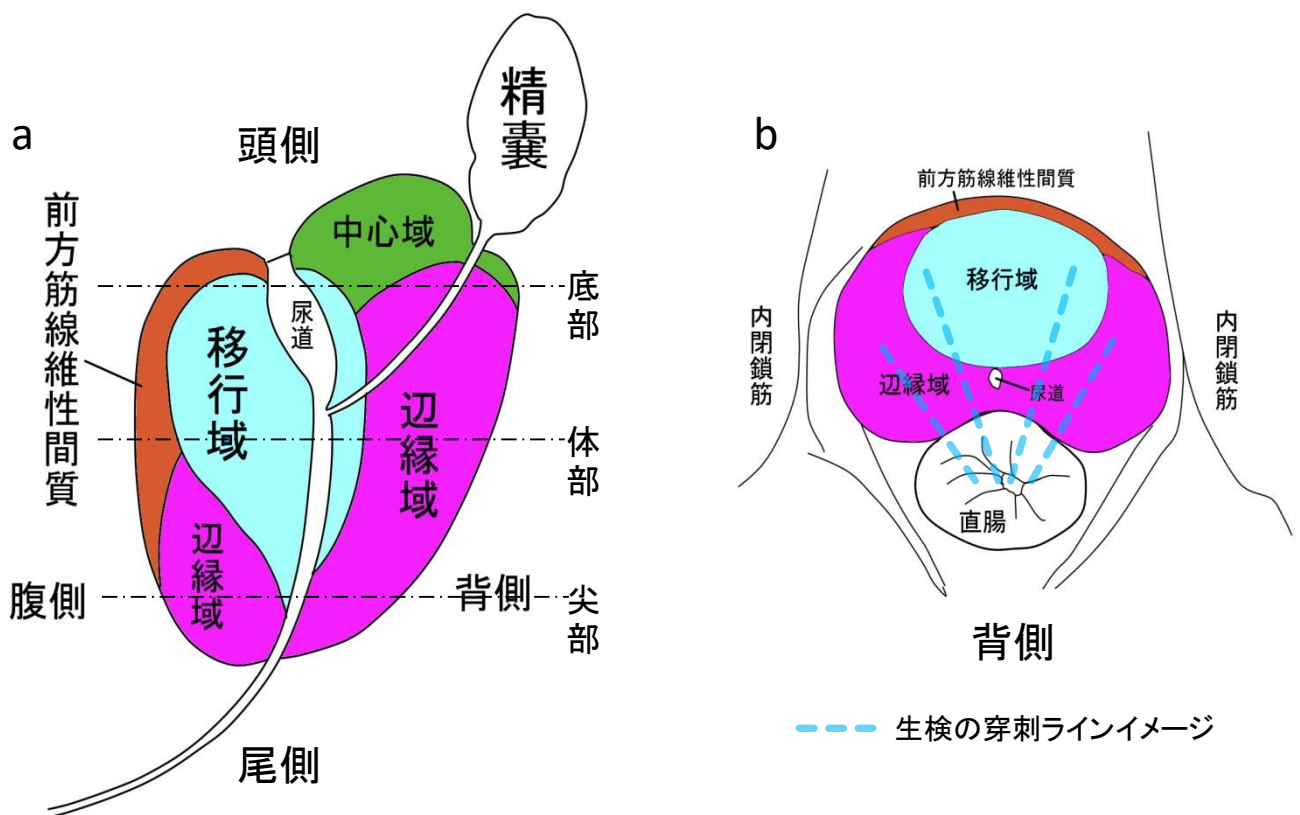


図1: 前立腺癌の模式図と系統的前立腺生検のイメージ

- (a) 矢状断像。頭側より底部、体部、尖部に分けられ、構造から辺縁域、移行域、中心域からなる。
- (b) 前立腺体部での経直腸的前立腺系統生検のイメージ。直腸から穿刺するため、腹側や尖部に腫瘍がある場合は病変採取が困難なことがある。

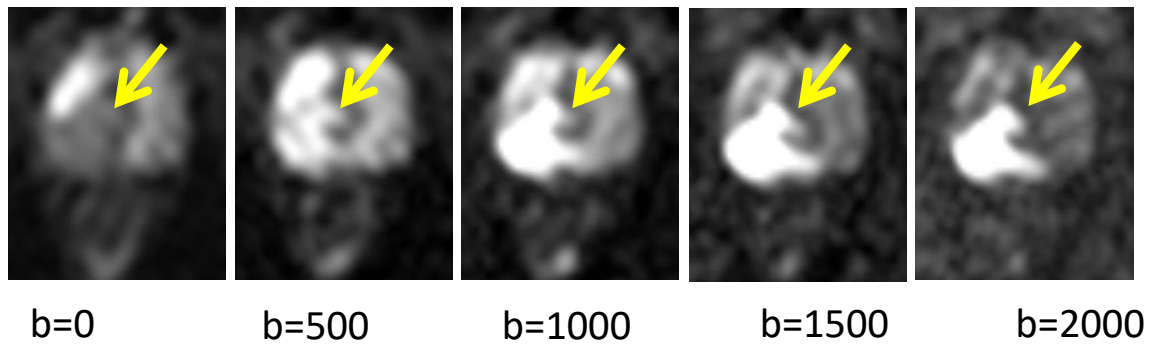


図2: 拡散強調像におけるb値 (s/mm²) と前立腺癌の検出

前立腺辺縁域の癌の症例。拡散強調像ではb値を大きくすると全体の信号は減衰し、拡散制限のある部分がこの画像では高信号として描出される。b値が大きくなるに従い、癌病変が明瞭に描出されている(矢印)。

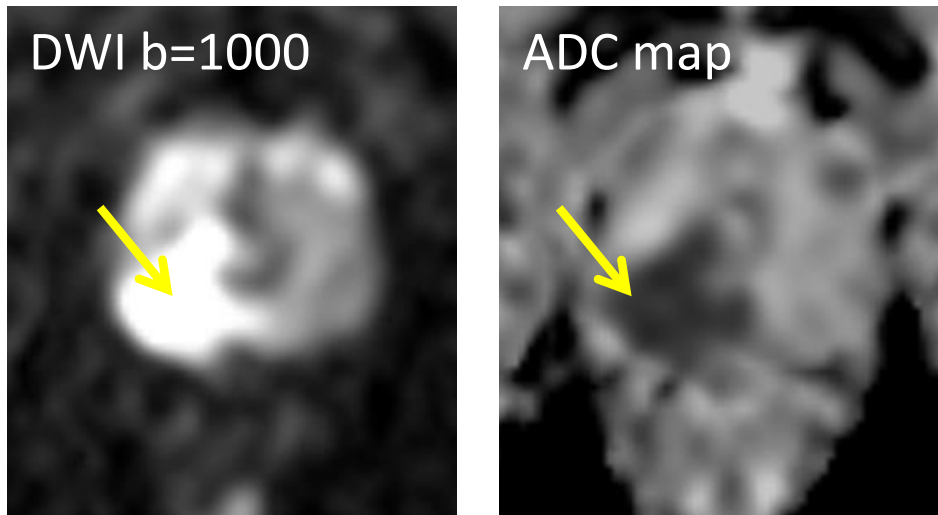


図3:DWIとADC map

ADC mapは、T2-shine throughの影響が除かれた、純粋な水分子拡散の像が示される。本症例では、ADC mapにおいて拡散低下を呈する前立腺癌が黒く表示されている。

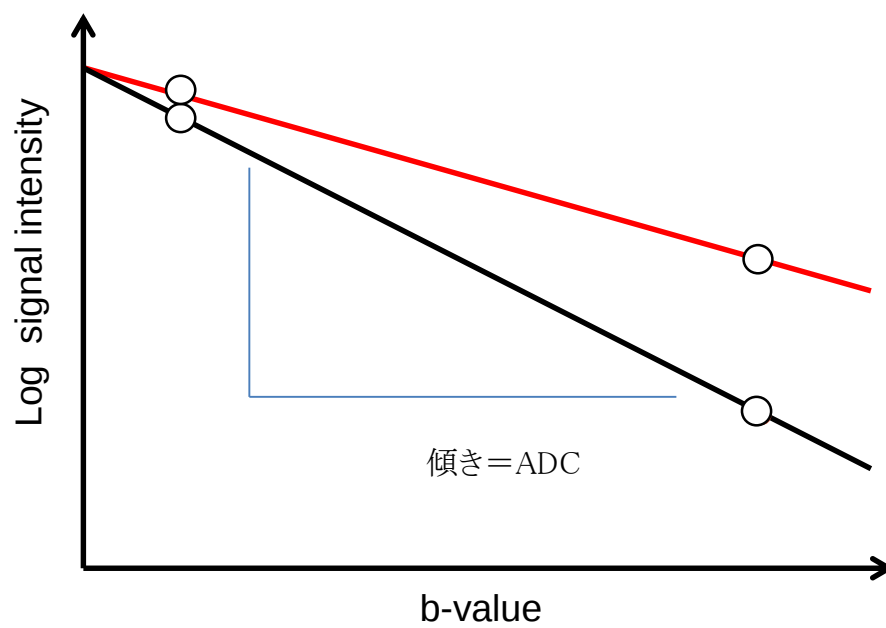


図4: $Sh = S_0 / \exp(-b \cdot ADC)$ をあらわしたグラフ

ADC値はグラフの傾きで示される。赤い線は黒い線より傾きが小さく、ADC値が低い。

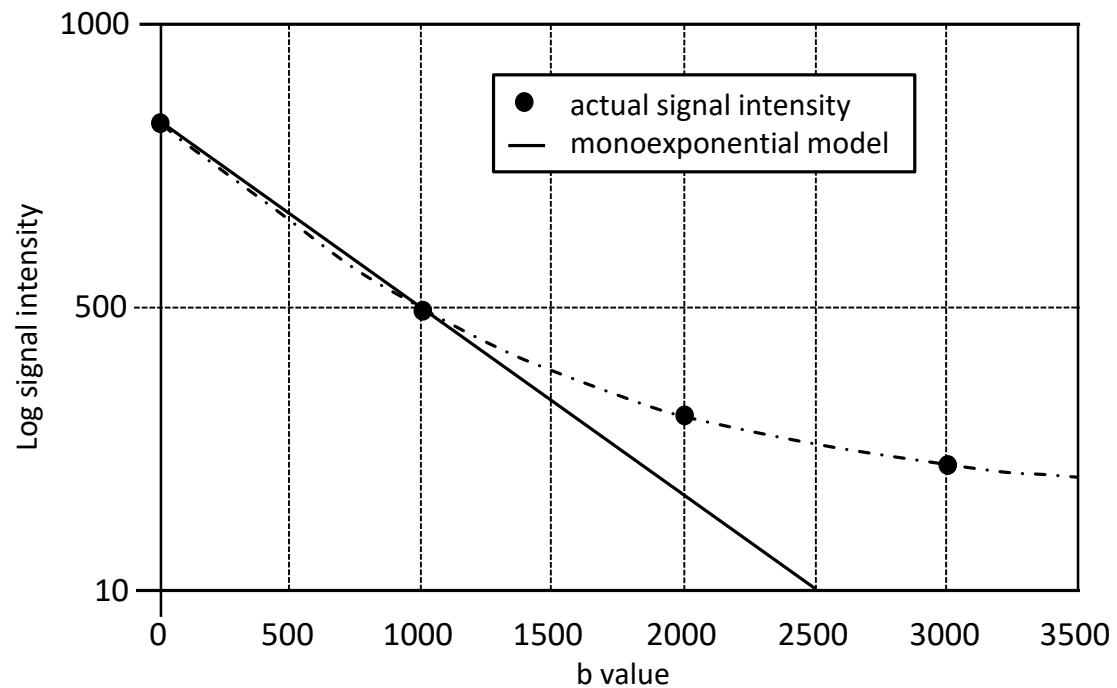
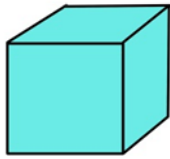


図5: monoexponential modelから予測される信号減衰と実測値のずれのイメージ

グラフ内の黒点は健常前立腺移行域から $b=0, 1000, 2000, 3000$ (s/mm^2) で測定した信号強度を示す。Y軸は信号強度の対数となっている。高b値の部分 ($b=2000, 3000$) では monoexponential model から予測される信号減衰と実際の測定値に、大きな解離が生じる。

a

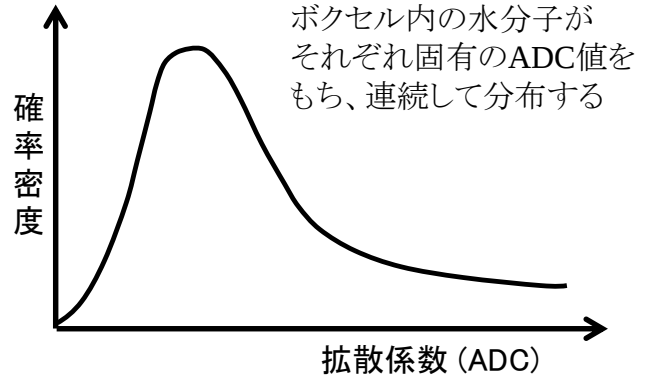
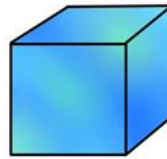
Monoexponential model



1ボクセルは
1つの固有の値をもつ

例) $ADC = 1.5 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$

統計学的モデル



b

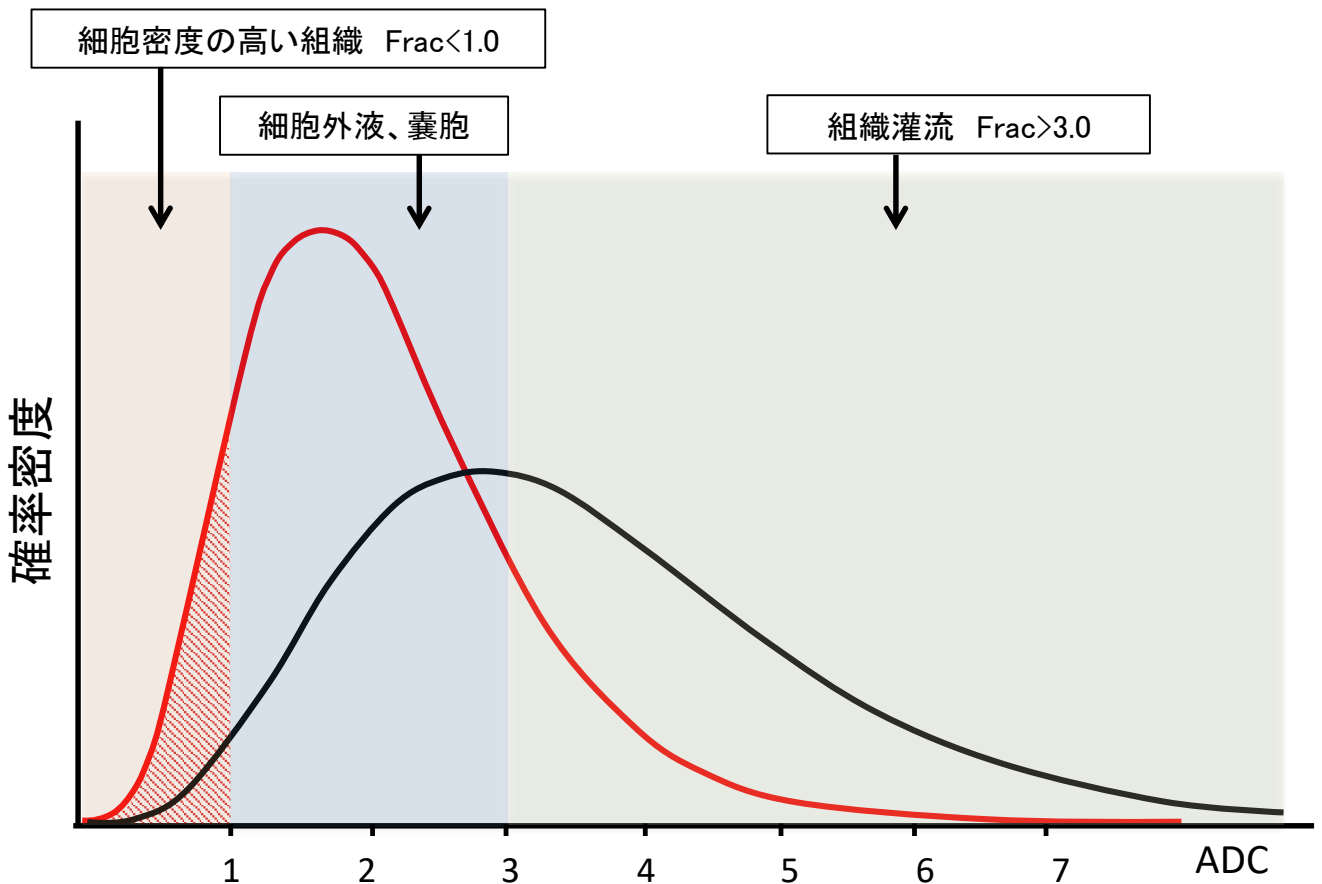


図6: 統計学的モデルの概念

- (a) monoexponential modelでは、画像の1ボクセルに対し1つのADC値が対応する。統計学的モデルは、ボクセル内の水分子がそれぞれ固有のADC値をもち、連続して分布すると仮定されている。
- (b) 統計学的モデルのひとつガンマ分布では、ADCが1より小さいときと3より大きいときの面積分画 ($Frac < 1.0$, $Frac > 3.0$) を解析することで、制限拡散と組織灌流を評価できるとされている。図では、黒い線で示す分布よりも、赤い線で示す分布は低いADC値が多く分布している。赤い斜線で示す部位は、赤い線で示す分布におけるADC値が1以下の面積分画 (area fraction) (%), $Frac < 1.0$ である。

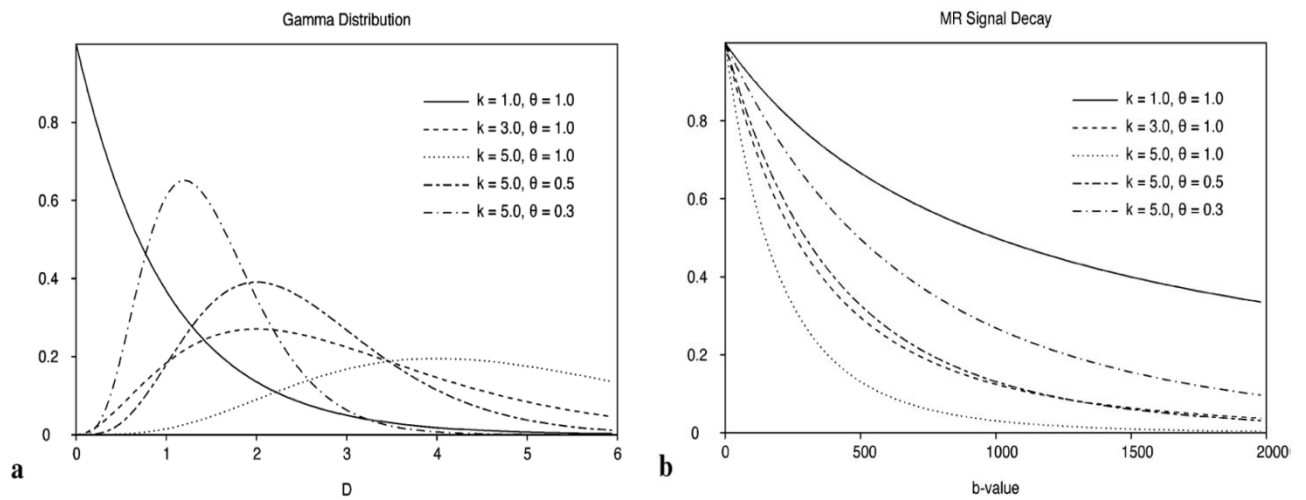


図7:ガンマ分布 (a) と対応する信号減衰パターン (b)

ガンマ分布関数は次の式で求められる: $\rho(D) = D^{k-1} / \Gamma(k) \theta \exp(-D/\theta)$ [1]

Γ はガンマ関数、 k と θ は、それぞれ形状とスケールのパラメータである。

拡散係数の分布がガンマ分布関数に従うと、信号 S は次式であらわされる: $S(b) = S_0 / (1 + \theta b)^k$ [2]

形状とスケールのパラメータを変更することで、幅広い分布曲線をあらわすことができる(k, θ)

(27) Oshio K, et al. Interpretation of diffusion MR imaging data using a gamma distribution model. Magn Reson Med Sci. 2014;13:191-5 より引用

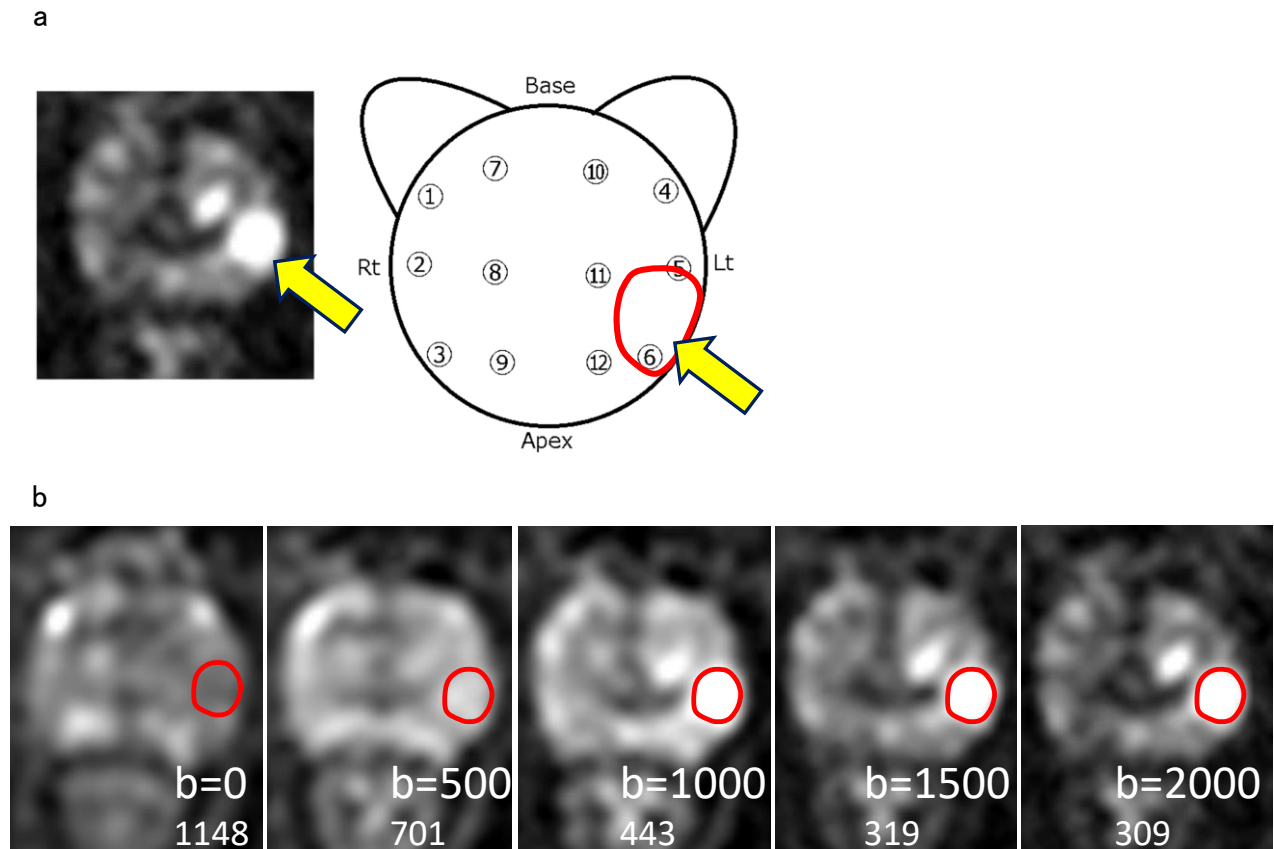


図8: 病変の指摘と拡散強調像の測定

- (a) DWIと、経直腸的前立腺生検の模式図を示す。この症例では、生検で5-6(左葉尖部寄り辺縁域)に最大病変が検出され、DWIでも同一の部位に拡散低下(画像で白い部位)がみられ、これを同一病変とした。この症例では、11(左葉体部移行域)にも病変が検出され、DWIで高信号になっているが、最大病変ではないため除外した。
- (b) DWIの信号は、 $b=1500$ (s/mm^2) の画像で赤のラインで示すように可能な限り大きく関心領域を設定し、他のb値の画像にコピーして測定した。

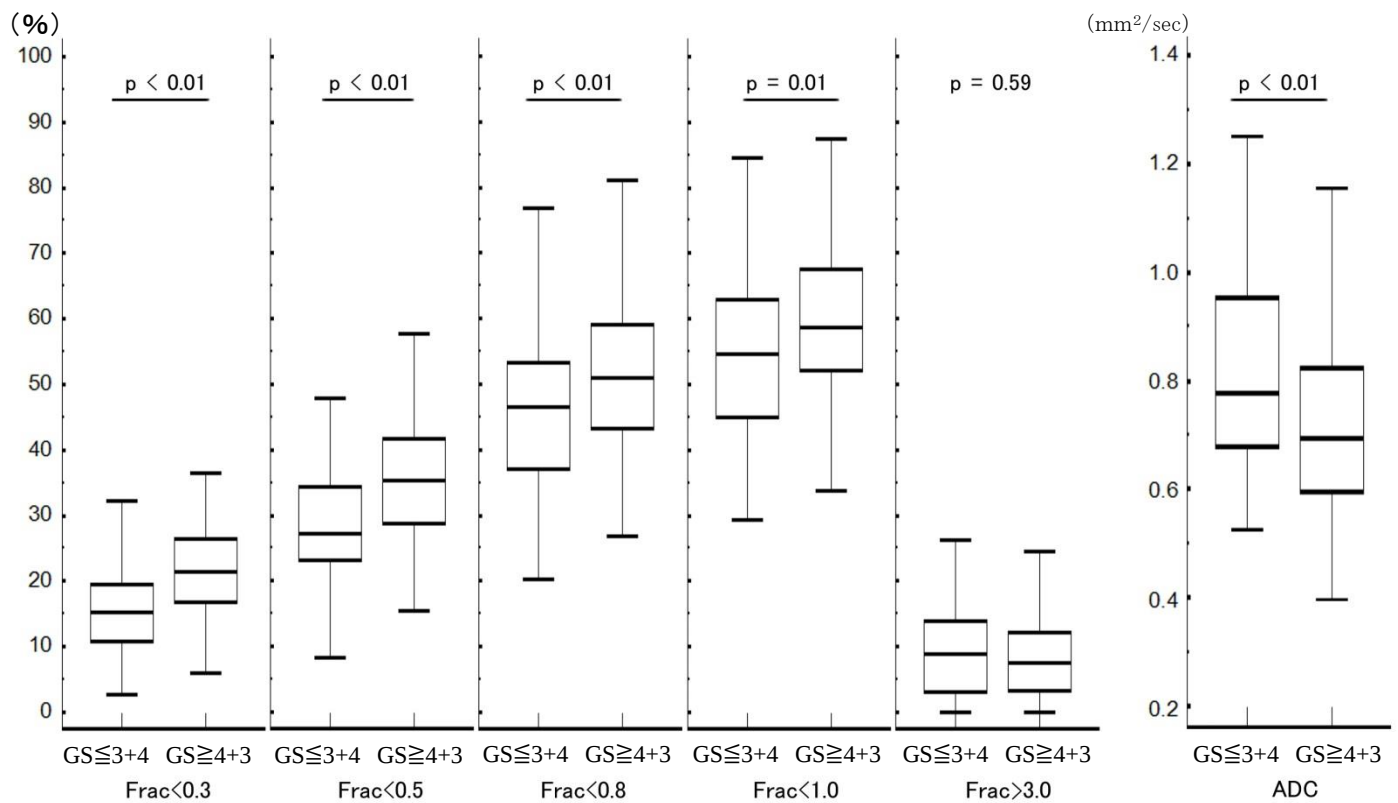


図9: $GS \leq 3+4$ 結節と $GS \geq 4+3$ 結節のガンマモデルから得られたパラメーターとADCの分布

Frac<0.3、Frac<0.5、Frac<0.8、Frac<1.0、ADCで有意差($P < 0.05$)が認められる。

単位:Frac;%、ADC; $10^{-3}mm^2/sec$ 、エラーバーは平均値の95%信頼区間を示す。

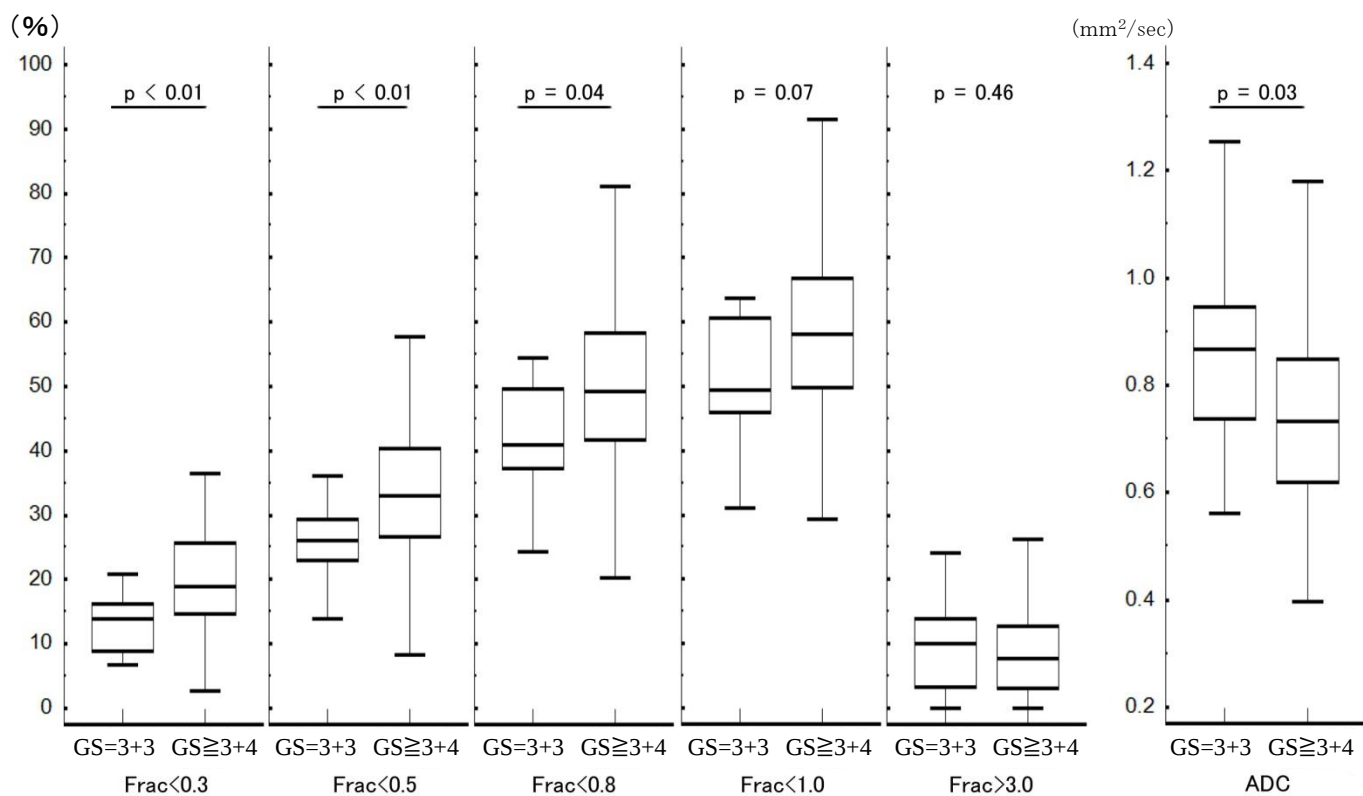


図10: GS=3+3結節とGS≥3+4結節のガンマモデルから得られたパラメーターとADCの分布

Frac<0.3、Frac<0.5、Frac<0.8、ADCで有意差(P<0.05)が認められる。

単位:Frac;%、ADC; $10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$ 、エラーバーは平均値の95%信頼区間を示す。

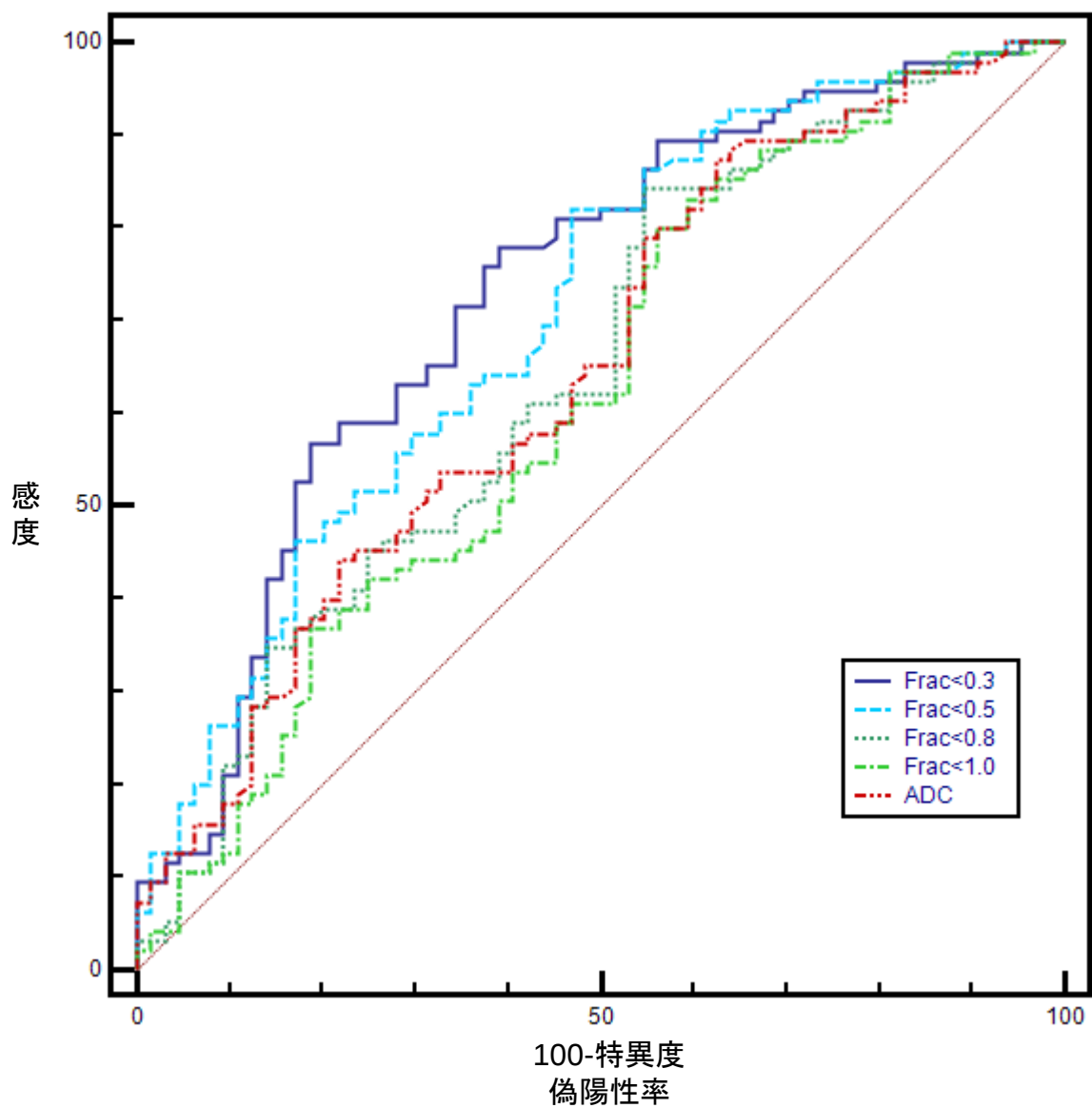


図11:GS $\leq$ 3+4結節とGS $\geq$ 4+3結節におけるガンマモデルとADCの診断能

AUC (Area under curve) は、ガンマモデルのFrac<0.3 (P=0.03) およびFrac < 0.5 (P<0.01) が有意に高かった。

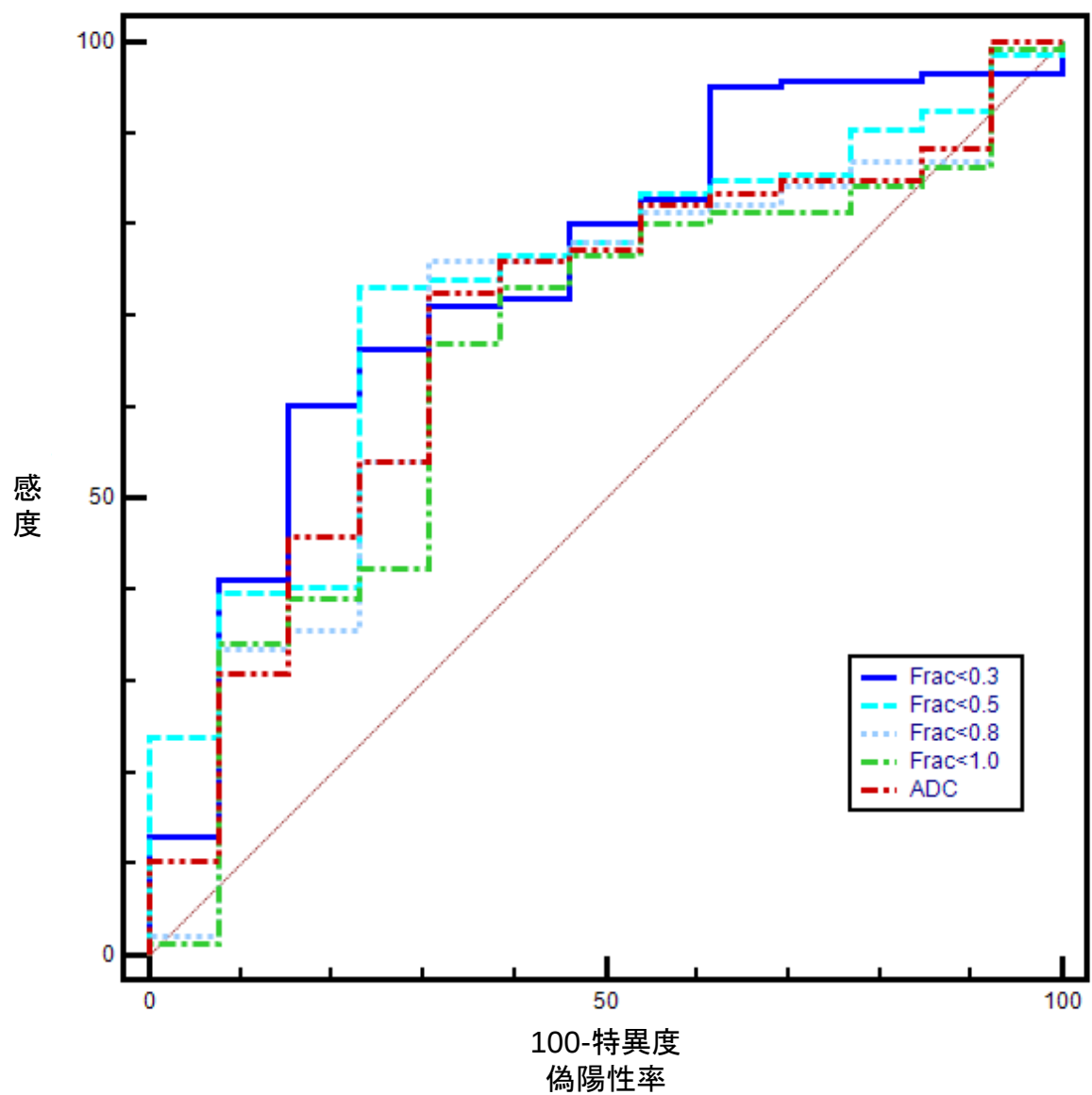


図12: GS=3+3結節とGS=3+4結節におけるガンマモデルとADCの診断能

AUC (Area under curve) はガンマモデルとADCの間で有意差がみられなかった。