

MAGNETOM Flash

The Magazine of MR 翻訳版

SIEMENS

Research

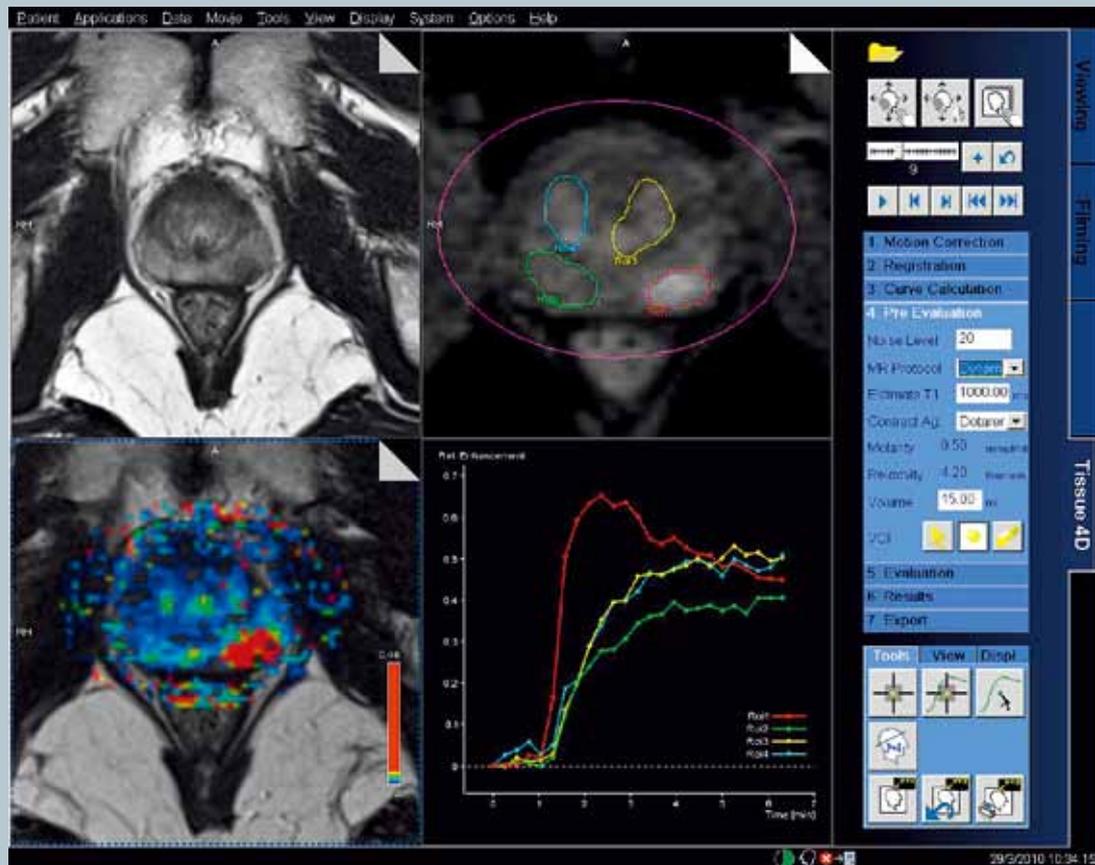
T₁ 強調 DCE イメージングの
コンセプト: モデリング、撮像、解析

Clinical Abdomen / Pelvis

ダイナミック造影
T₁ 強調イメージングをはじめとする
直腸内コイルを用いない前立腺
1.5 テスラ機能的 MR
Multi-Imagem の検査プロトコル
による初期の臨床経験

Clinical Women's Health

syngo BreVis
— 乳腺 MRI 用の効率的で標準化
されたワークフロー



Courtesy of Leonardo Kayat Bittencourt, M.D.; Federal University of Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, Brazil

syngo Tissue4D Prostate Postprocessing

05

T₁ 強調 DCE イメージングのコンセプト： モデリング、撮像、解析

Paul S. Tofts, PhD

ブライトン・アンド・サセックス医科大学 (英国ファルマー)

1. はじめに

腫瘍の生物学的特性や治療効果を判定するために、広い撮像範囲を高い時間分解能と空間分解能ダイナミック造影 (DCE) T₁ 強調イメージングを行う機会が増えている [1]。MRI による定量化は腫瘍の生物学的特性を判定する上で重要な方法であると認められている。本稿では、DCE イメージングを用いた腫瘍の生物学的特性の判定に必要な数学的モデリング、撮像、画像解析の物理学的な意味を、研究を志す臨床医に分かりやすく紹介する。

MRI における定量化とは、イメージングについての新しい考え方 (パラダイム・シフト) である [2]。定性的な検査では、高性能スキャナで撮像された画像を読影する経験豊富な放射線科医が必要である。定量化は、各組織ボクセルのさまざまな MR 特性 (T₁、T₂、diffusion tensor、magnetisation transfer、metabolite concentration、K^{trans} など) を測定できる。日常生活での定量化の一例がヘルスメーターによる体重測定であり、このメーターの kg 表示は正確であること (真の値に近い)、再現性があること (短期間のうちに測定を繰り返しても値が変動しない)、信頼できること (いつでも測れる)、生物学的に重要であること (体重は健康に関係する) が期待される。また臨床検査の一例としては血液検査があり、スクリーニング検査としてその数値の信頼性が高い。これらが定量的 MRI の目標であり、患者の生物学的状態のみに関連した (測定時のスキャナの状態とは無関係に) 質の高い測定が可能でなければならない。

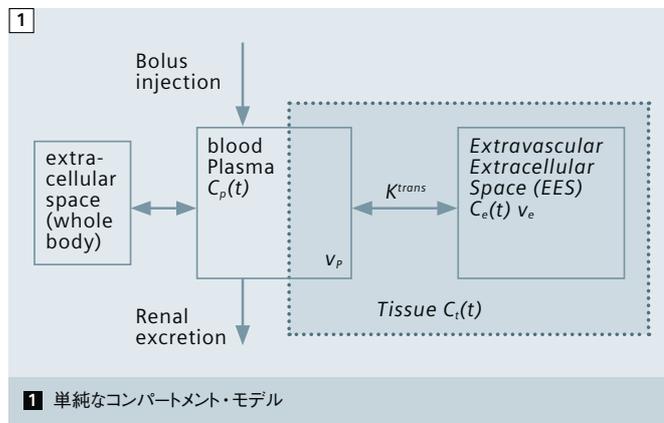
移行定数 K^{trans} (後述参照) は低分子量 Gd キレート剤の毛細血管内皮透過性を表す [3]。この K^{trans} は DCE-MRI を用いて測定することができ、腫瘍の生物学的特性および治療効果を判定するためのイメージングに広く用いられている。血管外細胞外腔 (extravascular extracellular space; EES、すなわち間質腔) の体積 v_e も DCE-MRI を用いて測定することができ、ある統一見解では [4]、血管新生阻害療法や抗血管内皮増殖因子 (VEGF) 療法の評価において、K^{trans} を主要エンドポイントにすべきであると推奨している。副次的なエンド

ポイントには v_e 、速度定数 k_{ep} ($k_{ep}=K^{trans}/v_e$)、さらに可能であれば血漿体積 v_p を含めるべきである。従来の腫瘍に対する治療評価基準は RECIST であり、これは腫瘍径に基づいている。しかし、治療による腫瘍細胞死が見られても腫瘍径が縮小しないこともあり、K^{trans} および v_e が腫瘍の代謝に対する感度が高いバイオマーカーになることが多い。DCE-MRI は腎機能や心機能など腫瘍以外の組織にも応用されているが、本稿では腫瘍への応用を中心に述べ、腎機能への応用についても少し紹介する。

2. MRI モデリング

薬物動態学的解析を行うには、まず MR 信号の増強から Gd 造影剤 (contrast agent; CA) の濃度を求めなければならない。それには 2 つのコンポーネントから成る MRI モデルが必要である。第 1 に、T₁ 値は CA によって短縮する (P10 式 1 参照)。通常、緩和度 r_1 (Gd 濃度と緩和速度 $R_1=1/T_1$ の増加量との比例定数) は in vitro の値 (水ファントムの測定値) に等しいと見なされるが、in vivo では変化するため、腫瘍の本来の T₁ 値 (CA 注入前の値、T₁₀) の修得が必須である。第 2 に、T₁ 短縮による信号増強をモデル化するが (式 3)、これはシーケンスごとに固有であり、フリップ角 (FA) についての正確な知識も必要である。本法に利用される一般的なシーケンスは、単純なグラジエントエコー法 (FLASH) であり (理由はその高速性)、完全にスポイルされている (残留横磁化の蓄積がない) 必要がある。この 3 種類のパラメータ (r_1 、T₁₀、FA) が分かれば、MRI の信号強度と Gd 濃度との関係がはっきりする。

一部ではファントム・キャリブレーション曲線を用いて Gd 濃度を求めようとする研究もあるが、一般にそのような方法は難しい。MR 信号はプロトン密度に比例し (組織中より水溶液中の方が高密度)、ファントム撮像時とは RF pulse 強度が異なる (コイルへの負荷の違いや B1 不均一などによる) 可能性があるからである。血漿中濃度 (薬物動態



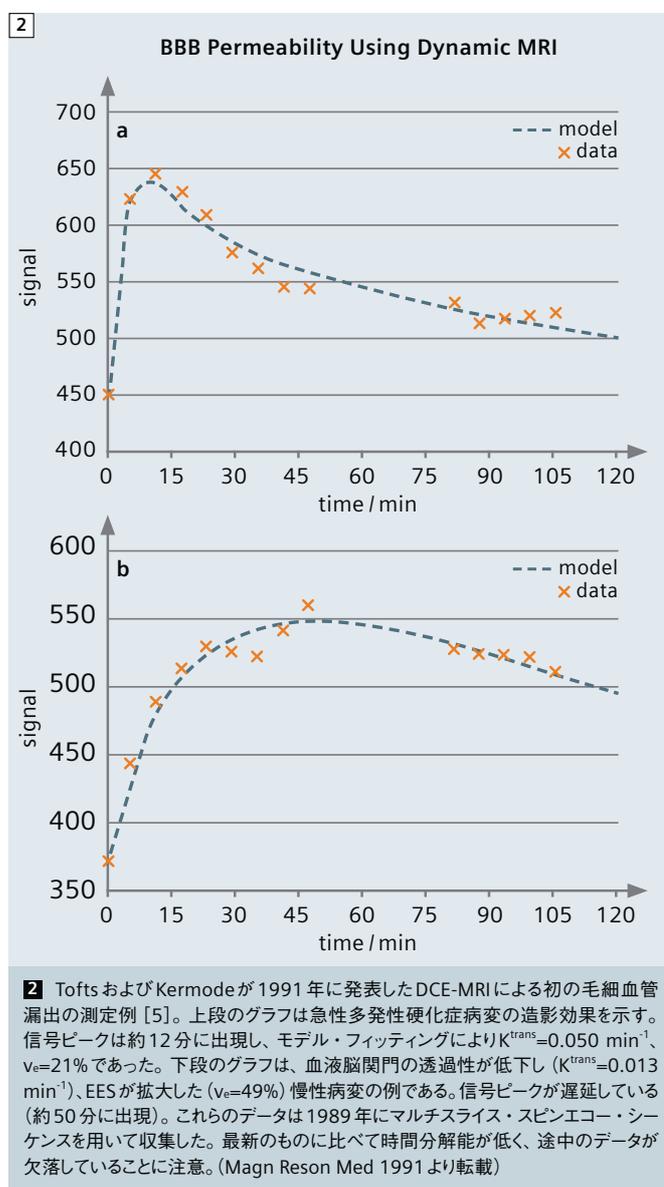
学的モデリングに必要、後述参照)は血液のMR信号から求める。その場合は、式3を用いて血中濃度を求め、血液中のヘマトクリットを差し引くことで血漿中濃度は血液濃度より約70%高くなる(式4)。

3. 薬物動態学的モデリング

Gd濃度の経時変化が分かれば、薬物動態学的解析を行ってCAがどのように体内に分布し、腫瘍の生物学的特性にどのように依存するかをモデル化することができる。これは検査環境(MR磁場強度など)には無関係であり、原則的にはイメージング・モダリティ(CTやMRI)にも無関係である。ほとんどのモデリングではコンパートメントという考え方をを用いる。それは水槽のようなもので、その水槽の中ではGdトレーサーがよく水に溶けていて、その濃度がどこでも同じであり、水槽に出入りする流れをほとんど考慮する必要がない。

最も単純なコンパートメント・モデルは1個の組織コンパートメントと1個の血管コンパートメントを持つ、いわゆるToftsモデル[5]で(MRI以外でKety[6]が提唱したものと数学的に同等)、 K^{trans} および v_e の測定に用いる(図1)。Gdのボラス注入により経時的血漿中濃度 $C_p(t)$ を得る。これは被検体ごとに測定可能であるが、不可能であれば集団の平均値を用いてもよい。よく用いられる造影剤は低分子量(ほぼ1000 Dalton以下)のため、毛細血管からEESへの漏出は拡散性で可逆性でありGd濃度差に比例する。 K^{trans} は単位時間当たりのEES内の造影濃度の変化率(v_e)の比例定数である(式5)。あるボクセルまたはROIの総Gd濃度(式6)はEES成分($v_e \doteq 10 \sim 60\%$ なので通常はこちらが支配的)と血管内成分("v_p項")の和であるが、後者は小さく無視できることが多い($v_p \doteq 1 \sim 10\%$) [7]。

このモデルは多発性硬化症病変における信号増強を説明することができ[5](図2)、急性期および慢性期病変の生物学的特性に一致する K^{trans} 値および v_e 値が得られた。



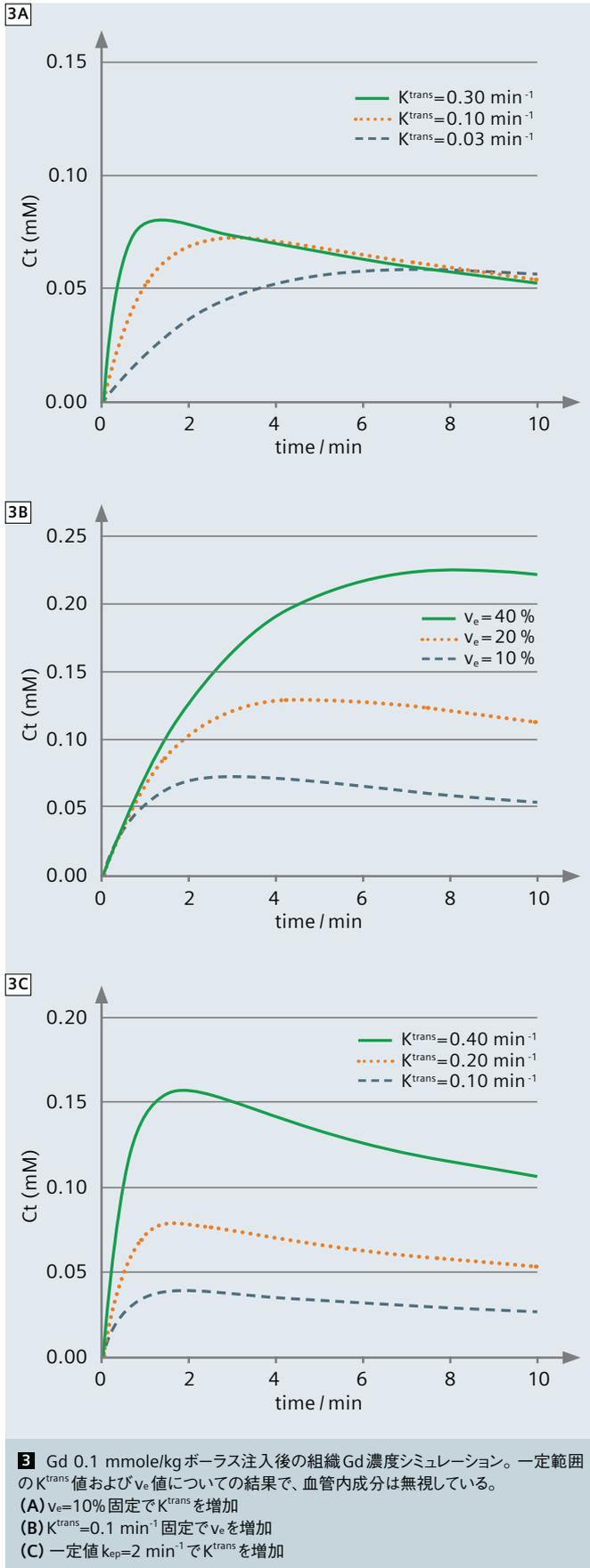


図2に見られる造影曲線の形状とピーク時間の違いは重要である。代表的な腫瘍の K^{trans} 値を用いたシミュレーション・モデル [5] は、最初の勾配が K^{trans} に左右され (図3A)、 v_e とは無関係であることを示している (図3B)。最終ピーク値は v_e に左右され、 v_e が大きい腫瘍ほどピークに到達するまでの時間が長い (図3B)。グラフ形状は k_{ep} によって決定し、 k_{ep} を固定し K^{trans} を大きくすると、式6から予測されるように時間当たりの造影濃度は大きくなるが形状は変化しない (図3C)。

オリジナル・モデル (多発性硬化症への適用ケース) では、血管内皮組織から透過したGdの漏出は毛細血管内でのGd濃度の著しい低下がほとんどなく、灌流Fは毛細血管内濃度を動脈内濃度に維持できる程度であった。この場合、 K^{trans} は透過性表面積 (permeability surface area product;PS) であり、得られたDCEは透過性イメージングであると言ってもよい。この“permeability-limited”は $F \ll PS$ で定義される。しかし腫瘍では内皮からの漏出が非常に多く、局所的な濃度低下が生じる可能性があり、 K^{trans} は透過性と灌流を組み合わせたものになる [3]。透過性が非常に高いこのようなケースでは、 K^{trans} が灌流に等しくなり、DCEは“perfusion imaging”であると言ってもよい。これは“flow-limited”による $F \ll PS$ で定義される。

図1に示す毛細血管系のモデリングは単純モデルなので、高い時間分解能撮像では適応しない。最新のシーケンスでは一回の撮像が1秒に近い時間分解能で得られるものもあり (対象の臓器と撮像範囲による)、そのような場合、Gdは数秒で毛細血管床に到達するので、最初の信号上昇が灌流に関する情報をもたらす。より高度なモデル解析を用いれば純粋な灌流情報と [8, 9]、純粋な透過性情報が得られる。DCE腎臓イメージングでは、組織内の灌流のピークが明らかに動脈のピークより約4秒遅延する (図5)。

4. 画像収集

DCEイメージングでは、Gdを注入する前の数フレームとGd注入後のその後の数分間にわたって、 T_1 強調画像を繰り返し収集するが、造影前に T_1 測定を行うことが多い。良好なボーラス注入を行うには自動注入器を用い、Gd注入後に生理食塩液によるフラッシュを行う。DCE画像を取得するさいに、コイルの受信ゲインを制御する必要がある。

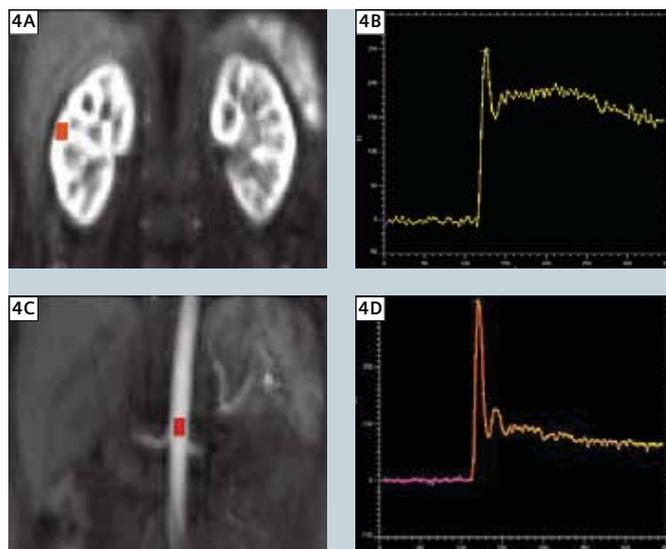
品質保証結果 (値) [2] を用いてDCE撮像期間中のスキャナの安定性を確保できる。たとえば、ファントムの繰り返し撮像や (これは T_1 測定精度の確認にも使用できる)、ボランティアの繰り返し撮像 (Gd造影なし) でもよい。

シーケンス・パラメータは撮像範囲、時間分解能、空間分解能の間で折り合いをつけることになる。新型のスキャナほど高速の傾斜磁場を備えており (TRを短くできる)、マルチ・アレイ受信コイルを用いることで、短いTRで高いSNRが得られる。最適なシーケンスは対象となる臓器によって異なるが、1フレームあたり2~20秒の時間分解能を達成できる。2D (スライス選択) シーケンスよりFA精度が高い3D (ボリューム) シーケンスが望ましい。ボディ・コイル送信の方が送受信コイルよりFA精度が高い。腹部では (横断面の代わりに) 冠状面、矢状面のオブリーク・スライス選択を用いる。これは流入効果を低減し大動脈の全長にわたって評価することができる、呼吸による体動がスライス面内に収まるので補正が容易である。

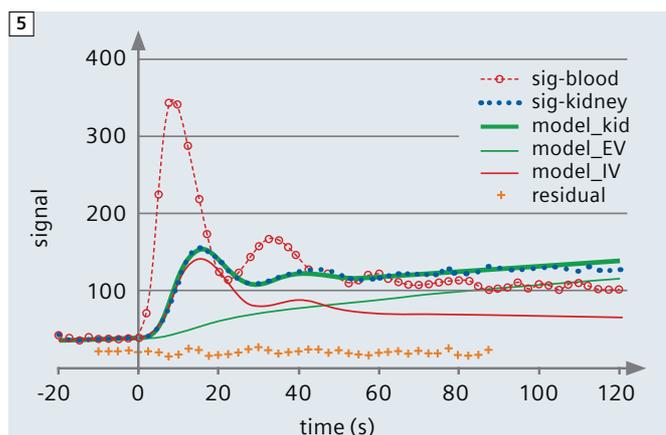
モデル解析のためにAIFを求める目的で血管内の造影信号曲線を測定することもある。この場合は3秒以下の時間分解能が望ましい。通常は大動脈を対象とする。関心領域 (ROI) にGdが到達するまでに血液を完全に飽和させれば (複数のRFパルスを加えれば)、流入効果は減少する。

DCEシーケンスは時間濃度曲線がプラトーに達するまで十分に長く撮像を繰り返すべきである。そうでないと、曲線の立ち上がり部分のみでなく、プラトー値にも影響する v_e を確実に測定することができない (図3B)。図4に半量のGdを用い、腎臓および大動脈を2.5秒の時間分解能で撮像した高速DCEの一例を示す。腎皮質組織信号の灌流相を確認ことができ、大動脈ピークから明らかに遅延している。この臓器の血液量は大きく (約30%)、灌流ピークが他臓器に比べて非常にはっきりしているのが推定が可能である。改良モデルが撮像データによくフィットしており (図5)、この取り込み相 (最大90秒後) のモデルでは血行遅延および分散が考慮され、実質ROIからの排出はない。糸球体濾過はほとんどボース通過後に起こり、十分に推定可能である。対照群のGFR値の正常値 [10] とよく一致している。DCEシーケンスに使用されるFAの最適化に注意が必要である。小さなFAでは低Gd濃度で高い信号が得られるが、ダイナミック・レンジが小さくなる (図6、FA=5°)。FAを大きくするとGdに対する感度が高くなる (図6、FA=10°)。さらに大きくすると (図6、FA=20°または30°) ダイナミック・レンジが広がり (ただし低Gd濃度感度が低下)、AIF (ピーク血中濃度6mM [11]、図7参照) や組織の造影効果を測定するにはこの程度のFAまで大きくする必要がある。非線形性はMRIモデルで適切に処理されているので問題にはならない。

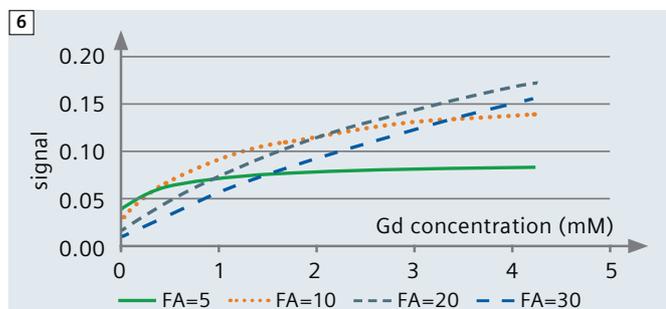
ボディ・イメージングでは呼吸による体動が深刻なアーチファクトを引き起こす。呼吸の影響を最小に抑える方法はいくつかある。



4 腎臓および大動脈の信号増強効果。皮質ROI (A) を用いて組織のピーク時間を求め (B)、大動脈ROI (C) を用いて、血管内のピーク時間を求めた (D)。



5 腎臓の造影効果のモデル解析。腎臓の信号 (sig-kidney) は血液の信号 (sig-blood) から明らかに遅延している (約2タイム・ポイント)。モデル・フィッティング結果 (model-kid) は血管外の濾過されたGd (model-EV、ここからGFRを算出) と血管内のGd (model-IV、ここから血液量および灌流量を推定) を別々に示している。



6 各FA値におけるグラディエントエコー・シーケンスの特性。式2および式3を使用、TR=3 ms、 $T_1=1$ s。

- i) 自由に呼吸させ、両手を頭の上に挙げることで横隔膜の動きを最小に抑える。ただし、これは患者にとって不快なこともあり、片手を頭の上に挙げる方が簡単で、ほぼ同等の効果が得られる。
 - ii) ファースト・パスは息止め（約 20 秒）で、その後は呼吸させる（ただし、呼吸再開で大きな動きを生じることもある）。
 - iii) 自由に呼吸させ、極端に位置したデータを棄却する（両極値は画像または呼吸モニタリングから検出）。
 - iv) ガイド下での自由呼吸（撮影担当者による指示）
- 呼吸を制御すべきかどうかは今のところはっきりしていない（患者の状態やレジストレーション（後述参照）が利用できるかどうかによって異なる可能性がある）。この問題は現在進行中の研究テーマである。FA精度が低いことは、 K^{trans} 値の精度を決める鍵となり、信号増強からの濃度計算(式3)、AIFの推定、 T_{10} の測定に影響を及ぼす。B1不均一（不均質）があるとFAの分布も不均一になる。そのような不均一には主に2つの要因がある。第1に、誘電効果により被検体内に定在波を発生させる。これは高磁場（3T以上）ほど、大きな被検体ほど顕著になる（頭部より腹部の方の影響が大きい）。第2に、小さな送信コイルほど均一性が低いのでボディ送信コイルが望ましい（小型の送受信コイルではなく）。FAセットアップ手順において、優れたテクニックで（スライス全体ではなく）ちょうど撮像ボリュームにわたってFAを最適化すれば、全体的にはFAが不均一であっても正確なFAが得られる。2Dマルチスライス・イメージングではFAの誤差の原因がもう1つある。スライス・プロファイルが不良であることが多く、不均一なFA分布がスライス全体に及ぶ。したがって、3D（ボリューム）撮像が望ましい。B1マップは非常に短時間（2分未満）で測定することができ[12]、そのためFAの誤差や不均一があっても補正できる可能性がある。開発中のマルチ位相・強度変調型送信（3T以上のイメージングに

不可欠）は被検体内の各位置での優れたB1制御を可能にし、そのような“RFシミング”は均一で正確なFA値をもたらすと期待される。組織の T_1 値（ T_{10} ）は測定することが可能であるが、不可能であれば文献の標準的な値を用いる。病変部の T_1 値は変化する可能性があるため、被検体ごとに正確に測定するのが望ましい。 T_1 測定はおおよそ5分未満で測定できることが多い。最も一般的な方法は可変フリップ角法で、複数のFAによるグラジエントエコー・シーケンスを用いる。大部分はPD強調シーケンス（低FA）で、1つ以上の T_1 強調シーケンス（高FA）を用いる。明らかに、 T_{10} 精度はFA精度に極めて大きく依存する。インバージョン・リカバリー法（可変TI、固定FA）の精度は高さが一般に長い撮像時間が必要となり臨床的に用いない。 K^{trans} の測定には T_{10} 値の精度に大きく左右される。乳がんの例[13]では、各組織の T_{10} 値に対するフィッティング精度が良好であるが、 K^{trans} は2倍以上変化することがあり、 v_e は実現不可能な値（ $v_e > 100\%$ ）に達することがある（表1参照）。 k_{ep} は比較的高精度である。 T_{10} が1%増加すると、おおよそ一定の割合で K^{trans} が1%減少する。低分子量の造影剤は原則的にどれでもDCE法に用いることができる。初期の研究[5]はGd-DTPA（サイズは570D）を用いて行い、その後はMagnevist（938D）を用いた。分子量が大きいほど明らかに透過性が低く K^{trans} 値が小さい。また、AIFは粘度によって若干変化する可能性がある。NSFについての懸念から、新しいマクロ環式化合物の使用経験を積むことは有用であろう。適切な化合物の候補は次の通りである：Dotarem（754D）、Eovist（725D）、Gadovist（605D）、Magnevist（938D）、Multihance（1058D）、Omniscan（574D）、Optimark（662D）、Primovist（685D）、Prohance（559D）、Teslascan（757D）（<http://www.rxlist.com>参照）

表1：T10値に対する組織パラメーターの感度（Tofts 1995 [13] より転載）

Tissue	T_{10} (s)	K^{trans} (min ⁻¹)	v_e (%)	residual in fit	k_{ep} (min ⁻¹)	$K^{trans} T_{10}$
Normal low risk fatty portion	0.46	0.88	143	0.091	0.62	0.41
Tumor – low T_1	0.60	0.63	96	0.092	0.65	0.38
Normal high risk diffuse density portion	0.71	0.51	76	0.093	0.67	0.36
Tumor – high T_1	1.3	0.26	36	0.095	0.72	0.34

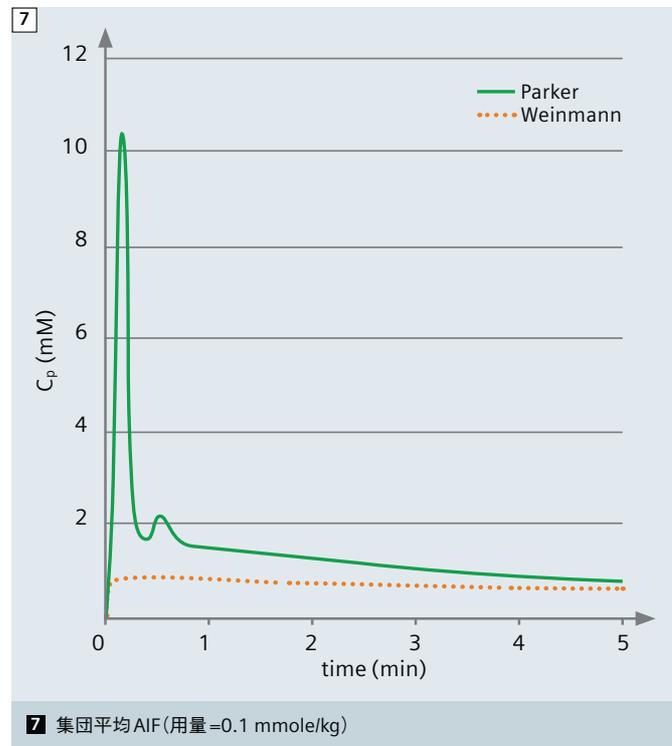
5. 画像解析

解析はROIごと、またはピクセルごとに行って臓器全体のマップを生成する。空間的レジストレーションによるモーション・アーチファクト抑制が可能であれば、フィッティングの質が向上する可能性が高い（組織の場所による）。体動は非剛体運動なので、効果的に除去することは脳に比べてはるかに困難で、現在進行中の研究のテーマである。面内運動は比較的容易に抑制できる。

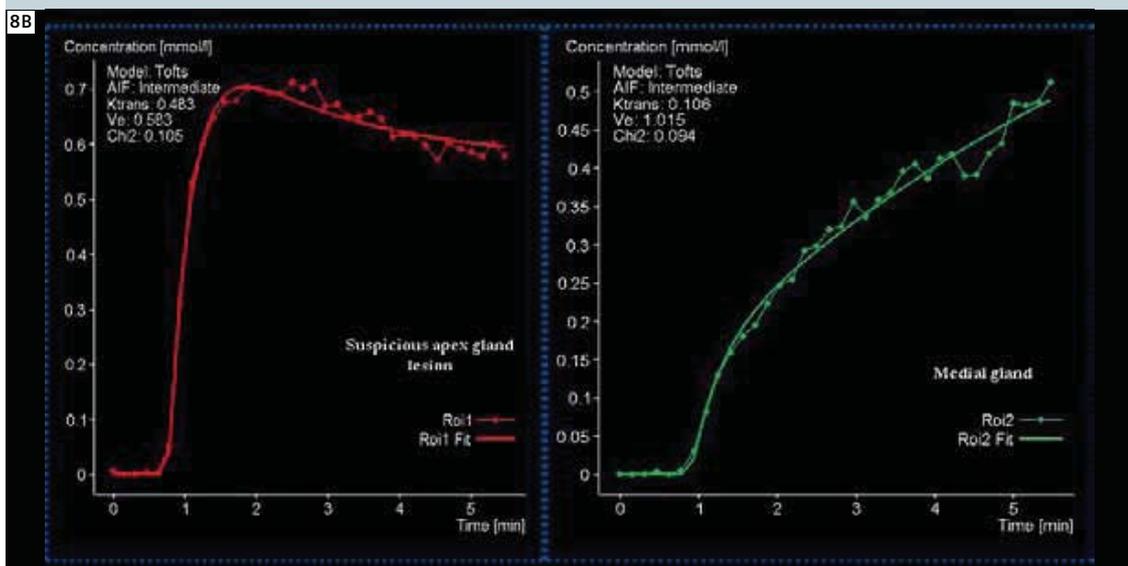
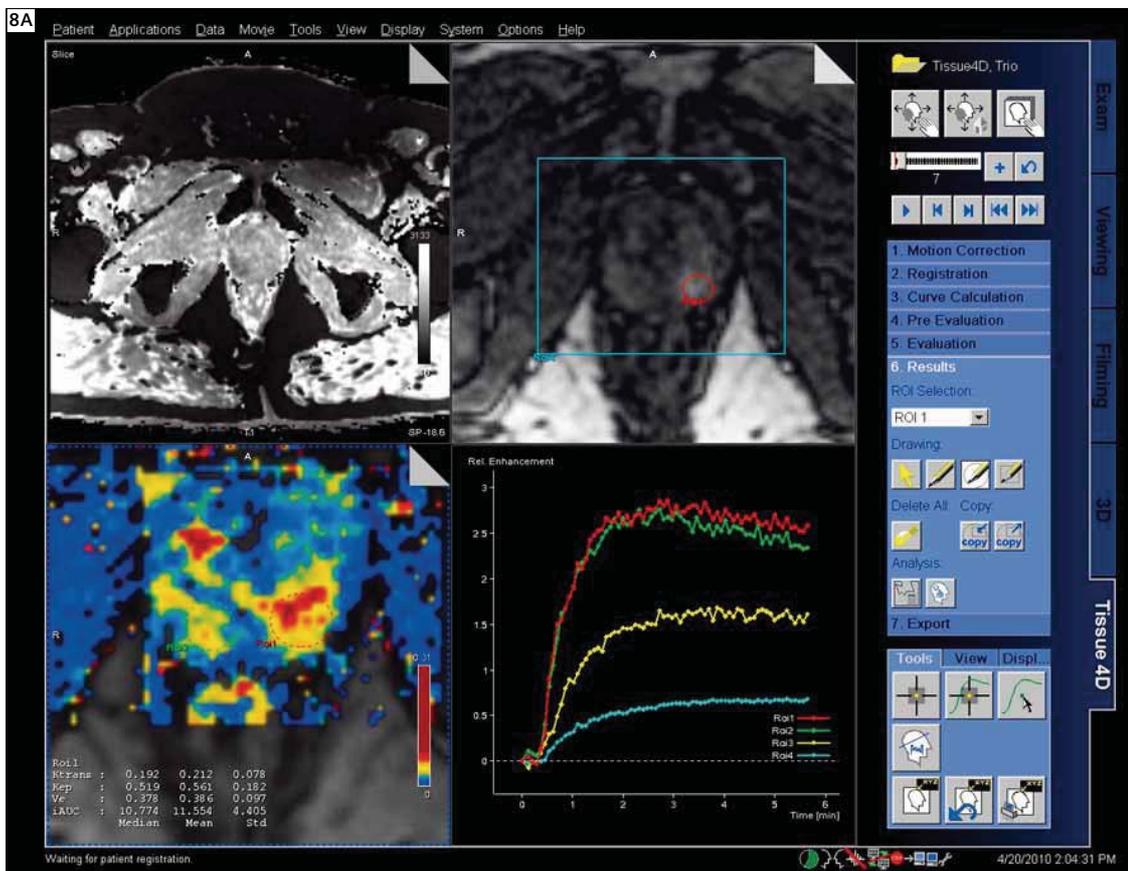
薬物動態学的モデルでは動脈血漿中濃度 $C_p(t)$ が分かっている必要がある。この動脈入力関数 (AIF) は血液の信号から計算することができる（混乱するがこれも AIF と呼ばれる）。被検体ごとに測定できるので、被検体内変動および被検体間変動を考慮することができる。ただし、適切に用いないとさらなる変動が生じて組織生理学的特性の最終的な測定結果に影響を与える。

もう一つの方法として、ある集団の平均の AIF を用いてもよい。一部は解析的に（数字を一覧表示するのではなく、数式を用いて）示されており、利用しやすくなっている。特に、どの時間分解能でも利用することができる。最も一般的なものは二重指数関数の Weinmann plasma curve [5] で、低時間分解能の動脈血液サンプルから算出される。より複雑なのが Parker blood function [11] で、高時間分解能 MRI データから算出される。Parker の関数はボーラスのファースト・パスおよび再循環を表している。ボーラス通過および再循環の後の MR 測定値 (Parker $C_p(1 \text{ min}) = 1.53 \text{ mM}$, $\text{Hct} = 42\%$ と仮定) は直接測定値 (Weinmann $C_p(1 \text{ min}) = 0.82 \text{ mM}$) より 86% 高くなる。この差の原因になりうるものとしては、集団の違いや MRI における流入効果などがある。Fritz-Hansen の数値化 AIF [14] はインバージョン・リカバリー MRI と直接測定との間で良好な一致が見られた。その値 (6 例の平均 $C_p(1 \text{ min}) = 1.09 \text{ mM}$) は Weinmann の値に近い。どの AIF を選択するかは、検査対象となる組織と利用できるシーケンスによって異なる。

モデリングに関しては複数のバージョンが考えられる。主な自由パラメータは K^{trans} と k_{ep} または v_e である (k_{ep} と v_e の間には関連性があるため)。フィッティングが向上するかどうかを確認するなら v_p を含めてもよい。集団平均 AIF を用いる場合はボーラスの開始時間の設定が必要になる（組織の造影開始を基準とするボーラスの到達タイミングが不明であるため）。適切な方法は対象臓器と時間分解能によって異なる。



モデルをデータにフィットさせる数学的プロセスは次のように行われる。自由パラメータ (K^{trans} など、表 2 参照) のさまざまな組み合わせについて、モデル信号を算出する。それぞれの組み合わせについて、(各時点における) モデル信号値と測定データとの差を検出する。その差を全時点にわたって 2 乗して加算し、“差の合計”を算出する。この差の合計が最小になるまで自由パラメータを調整する。このようにしてモデルをデータに“フィット”させる。これは“最小二乗法”と呼ばれる。データとフィットさせたモデルとの差を“残差”と呼ぶ（例えば図 5）。これらの残差から“残差の平均平方の平方根”が得られる。これはモデルとデータとの平均的な差のようなもので、モデルの質およびフィッティングの質の指標になる。特性に規則性がないと思われる残差は、おそらく画像のノイズや動きなどのランダムな効果によるものである。残差に系統的なパターンがあると思われる場合は、モデルを改善できることが多い。



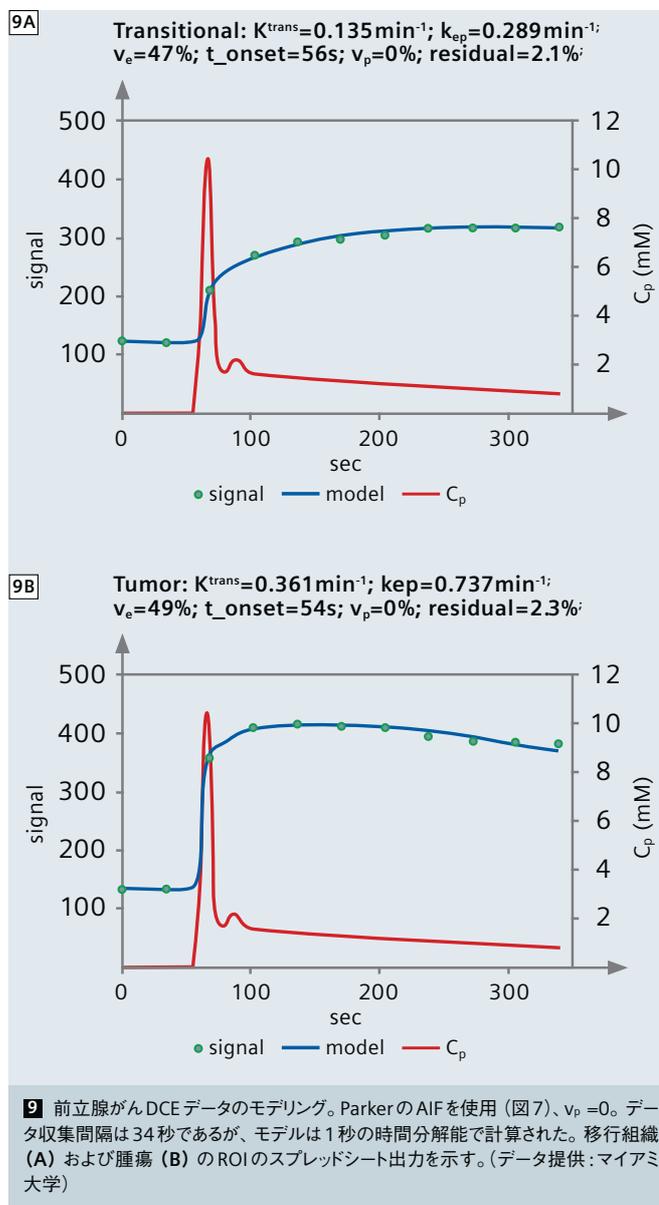
8 (A) syngo Tissue4Dで得られた解析結果。ワークフローにはモーション補正およびレジストレーションが含まれる。(B) 前立腺ROIのデータへのフィッティング。

特にデータのノイズが大きい場合に (ROIではなくシングル・ピクセルから得たデータなど)、“フィッティング不良”が発生することがある。そのデータセットについては有効なパラメータ値が得られない。フィッティング・プロセスにおいては、このような不良を特定・排除して、その出力 (無効なパラメータ値) が以降の解析に混入しないようにすることが重要である。不正確な T_{10} 値を用いた場合 (表1) や、造影ピークに到達しなかった場合 (図3B) は、 v_e 値が100%を超えることがある。

フィッティングは2通りの方法で実行することができる。最も単純なのは、ROIデータ (本質的に低ノイズ) を表計算ソフトウェア (PC上で実行する Microsoft Excel など) に入力する方法である。内蔵の計算機能を用いて数学的処理を設定し、“Solver” 機能で最小化プロセスを実行することができる。もちろん、これには数学およびコンピュータの能力が必要である。より複雑な方法はピクセル毎のマッピングで、標準的な計算環境 (MATLAB など) を用いるか、供給業者から入手する。ピクセル・マッピングではモーションの影響を抑制するため、ほぼ確実に画像の空間的レジストレーションが必要になる。コンピュータを多用する操作であり、シングル・ピクセルのデータは本質的にノイズが大きいので、フィッティング不良の特定に注意を払わねばならない。ピクセル・マッピングには、バイアスなしですべての組織を調べることができる、ヒストグラムを生成できる、などの利点がある。

ヒストグラムは関心領域内 (関心ボリューム内) の各種薬物動態パラメータ値の分布を表すことができる。ヒストグラムは生成・構造に注意すれば有用性が高まり、比較が容易になる [15]。Y軸の値はヒストグラム曲線下面積が総検査体積 (mL 単位) または100%になるように計算することができる。値域幅を考慮に入ると、ヒストグラムの振幅は値域幅にほぼ無関係になり、ある多施設脳 MTR 研究では施設間差が完全に解消した [16]。ピークの位置や高さなどの特長をヒストグラムから抽出することができる。分布端の特性を調べることによつて的中率が得られ [17, 18]、ヒストグラム形状の主成分解析を強力なものにすることができる [19]。

ピクセル毎の解析を行う完全統合型ソフトウェア・パッケージの一例が syngo Tissue4D である (図8)。必要とされる各種の機能が単独のワークフローに備わっており、ROI 解析も行える (これはモデリングの質を評価するのに役立つ)。図9にスプレッドシートを用いたROIデータのモデリング実行例を示す。この前立腺のデータは時間分解能が非常に低く (34秒)、 T_{10} を推定しなければならず (1.5秒)、ParkerのAIFを用いた。また、 v_p 項を含めてもフィッティングが改善しなかった (実際にはむしろ不安定になった)。同じ被検体の複数のROIで開始時間のフィッティングが2秒以内の差で一致し、極めて信頼性が高い可能性があることを示していた。



9 前立腺がんDCEデータのモデリング。ParkerのAIFを使用 (図7)、 $v_p=0$ 。データ収集間隔は34秒であるが、モデルは1秒の時間分解能で計算された。移行組織 (A) および腫瘍 (B) のROIのスプレッドシート出力を示す。(データ提供: マイアミ大学)

6. 結語

DCE-MRIで測定できる主な生理学的パラメータは、移行定数 K^{trans} (毛細血管の透過性、表面積、灌流に関連) および血管外細胞外腔の体積 v_e である。それには励起フリップ角を十分に制御することと、Gd注入前に組織の T_1 を正確に測定することが必要になる。 T_1 を測定できない場合は標準的な値を用いてもよい。いずれにしても速度定数 k_{ep} は測定可能であり、一種のバイオマーカーとして有用である。最適な撮像プロトコルおよびモデルは撮像する組織によって異なる。スプレッドシートを用いるとモデリングを容易に行えるようになる。

謝辞

David Collins, Martin Leach, David Buckleyの各氏はDCEイメージングについて貴重な知見をもたらしてくれた。図5のデータはIsky Gordon氏（ロンドン大学）およびIosif Mendichovszky氏から提供された。Peter Gall氏（シーメンスヘルスケア）は図8とCAリスト作成にご協力いただいた。図9のデータはRadka Stoyanova氏（マイアミ大学）から提供された。

付録

MRIモデル

T_1 値はGd濃度Cによってその本来の値 T_{10} より小さくなる。

$$\frac{1}{T_1} = \frac{1}{T_{10}} + r_1 C$$

式1

ここで、 r_1 は緩和度であり、通常はin vitroの値（ $4.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$ ）を用いる。多くの場合、緩和速度を用いた方が便利である。

$$R_1 = R_{10} + r_1 C$$

式2

式1および式2を全組織のGd濃度に当てはめる際には、単にプロトン間の速い交換を想定しているにすぎないことに注意。すなわち、あるボクセル内のすべてのGdがすべての水を緩和させる。スポイルド・グラジエントエコー・シーケンス（FLASH）による信号Sは以下の式で与えられる。

$$S = S_0 \frac{(1 - e^{-TR/T_1}) \sin \theta}{1 - e^{-TR/T_1} \cos \theta}$$

式3

ここで、 S_0 は緩和した信号（ $TR \geq T_1$ 、 $\theta = 90^\circ$ の場合）、 θ はFAである。 S_0 はGd造影前（CA注入前）のMR信号から求めることができる。

血漿中濃度を求めるには（必要な場合）、まず式1および式3を用いて血液の信号から血中濃度 $C_b(t)$ を求める。血液の T_{10} は約1.4秒である[20]。血漿中濃度 $C_p(t)$ はヘマトクリットHctに関連した倍率で（一般に42%）それより高くなる。

$$C_p = \frac{C_b}{1 - \text{Hct}}$$

式4

薬物動態学的モデル

血管内皮を越えてEESに流入するGdの流量は以下の式で与えられる。

$$v_e \frac{dC_e(t)}{dt} = K^{trans} (C_p(t) - C_e(t))$$

式5

その解[7]は C_p とインパルス応答関数 $K^{trans} \exp(-k_{ep}t)$ との畳み込みで与えられる。IV Gdを考慮に入れると、全組織濃度は以下の式で与えられる。

$$C_t(t) = v_p C_p(t) + K^{trans} \int_0^t C_p(\tau) e^{-k_{ep}(t-\tau)} d\tau$$

式6

モデル・パラメータ

モデル・パラメータにはいくつかの種類がある。固定パラメータ（FA、TR、Hct、 T_{10} 、 T_{10}^{blood} 、 r_1 ）はフィッティング開始前に必要になる。自由パラメータ（ K^{trans} 、 v_e 、 k_{ep} 、場合によっては v_p と t_{onset} も）は多様でフィッティング・プロセスの一環として推定される。その他のパラメータ（ C_p など）は信号モデリング・プロセスの一環として一時的に用いられる。表2に固定パラメータおよび自由パラメータの一覧を示す。

References

- 1 Jackson A, Buckley DL, Parker GJ. Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Oncology. Springer, 2004.
- 2 Tofts PS. Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease. John Wiley, 2003.
- 3 Tofts PS, Brix G, Buckley DL, Evelhoch JL, Henderson E, Knopp MV, Larsson HB, Lee TY, Mayr NA, Parker GJ, Port RE, Taylor J, Weisskoff RM. Estimating kinetic parameters from dynamic contrast-enhanced T(1)-weighted MRI of a diffusable tracer: standardized quantities and symbols. J Magn Reson Imaging 1999;10:223-232.
- 4 Leach MO, Brindle KM, Evelhoch JL, Griffiths JR, Horsman MR, Jackson A, Jayson GC, Judson IR, Knopp MV, Maxwell RJ, McIntyre D, Padhani AR, Price P, Rathbone R, Rustin GJ, Tofts PS, Tozer GM, Vennart W, Waterton JC, Williams SR, Workman P. The assessment of antiangiogenic and antivascular therapies in early-stage clinical trials using magnetic resonance imaging: issues and recommendations. Br J Cancer 2005;92:1599-1610.
- 5 Tofts PS, Kermode AG. Measurement of the blood-brain barrier permeability and leakage space using dynamic MR imaging. 1. Fundamental concepts. Magn Reson Med 1991;17:357-367.

表2: DCEモデリングの固定パラメーターおよび自由パラメーター

Quantity	symbol	units	type
flip angle ^a	FA	degrees	fixed
haematocrit	Hct	%	fixed (42%)
onset time	t _{onset}	s	free
rate constant ^b	k _{ep}	min ⁻¹	free
transfer constant	K ^{trans}	min ⁻¹	free
T ₁ relaxivity	r ₁	s ⁻¹ mM ⁻¹	fixed (4.5 s ⁻¹ mM ⁻¹)
T ₁ of blood	T ₁₀ ^{blood}	s	fixed (1.4 s)
T ₁ of tissue	T ₁₀	s	fixed
TR	TR	s	fixed
fractional volume of EES ^c	v _e	0<v _e <100%	free
fractional volume of blood plasma in tissue	v _p	0<v _p <100%	free

^aθ is the flip angle in radians, ^bk_{ep} = K^{trans}/v_e, ^cExtravascular Extracellular Space

- 6 Kety SS. The theory and applications of the exchange of inert gas at the lungs and tissues. *Pharmacol Rev* 1951;3:1-41.
- 7 Tofts PS. Modeling tracer kinetics in dynamic Gd-DTPA MR imaging. *J Magn Reson Imaging* 1997;7:91-101.
- 8 St Lawrence KS, Lee TY. An adiabatic approximation to the tissue homogeneity model for water exchange in the brain: I. Theoretical derivation. *J Cereb Blood Flow Metab* 1998;18:1365-1377.
- 9 Donaldson SB, West CM, Davidson SE, Carrington BM, Hutchison G, Jones AP, Sourbron SP, Buckley DL. A comparison of tracer kinetic models for T₁-weighted dynamic contrast-enhanced MRI: application in carcinoma of the cervix. *Magn Reson Med* 2010;63:691-700.
- 10 Tofts PS, Cutajar M, Mendichovszky IA, Gordon I. Accurate and precise measurement of renal filtration and vascular parameters using DCE-MRI and a 3-compartment model. *Proc Intl Soc Mag Reson Med*, 18th annual meeting, Stockholm.2010; 326.
- 11 Parker GJ, Roberts C, Macdonald A, Buonaccorsi GA, Cheung S, Buckley DL, Jackson A, Watson Y, Davies K, Jayson GC. Experimentally-derived functional form for a population-averaged hightemporal-resolution arterial input function for dynamic contrastenhanced MRI. *Magn Reson Med* 2006;56:993-1000.
- 12 Dowell NG, Tofts PS. Fast, accurate, and precise mapping of the RF field in vivo using the 180 degrees signal null. *Magn Reson Med* 2007;58:622-630.
- 13 Tofts PS, Berkowitz B, Schnall MD. Quantitative analysis of dynamic Gd-DTPA enhancement in breast tumors using a permeability model. *Magn Reson Med* 1995;33:564-568.
- 14 Fritz-Hansen T, Rostrup E, Larsson HB, Sondergaard L, Ring P, Henriksen O. Measurement of the arterial concentration of Gd-DTPA using MRI: a step toward quantitative perfusion imaging. *Magn Reson Med* 1996;36:225-231.
- 15 Tofts PS, Davies GR, Dehmshki J. Histograms: measuring subtle diffuse disease (chapter 18). In: Paul Tofts, editor. *Quantitative MRI of the brain: measuring changes caused by disease*. Chichester: John Wiley, 2003: 581-610.
- 16 Tofts PS, Steens SC, Cercignani M, Admiraal-Behloul F, Hofman PA, van Osch MJ, Teeuwisse WM, Tozer DJ, van Waesberghe JH, Yeung R, Barker GJ, van Buchem MA. Sources of variation in multi-centre brain MTR histogram studies: body-coil transmission eliminates inter-centre differences. *Magn Reson Mater Phy* 2006;19:209-222.
- 17 Tofts PS, Benton CE, Weil RS, Tozer DJ, Altmann DR, Jager HR, Waldman AD, Rees JH. Quantitative analysis of whole-tumor Gd enhancement histograms predicts malignant transformation in low-grade gliomas. *J Magn Reson Imaging* 2007;25:208-214.
- 18 Donaldson SB, Buckley DL, O'Connor JP, Davidson SE, Carrington BM, Jones AP, West CM. Enhancing fraction measured using dynamic contrast-enhanced MRI predicts disease-free survival in patients with carcinoma of the cervix. *Br J Cancer* 2010;102:23-26.
- 19 Dehmshki J, Ruto AC, Arridge S, Silver NC, Miller DH, Tofts PS. Analysis of MTR histograms in multiple sclerosis using principal components and multiple discriminant analysis. *Magn Reson Med* 2001;46:600-609.
- 20 Spees WM, Yablonskiy DA, Oswood MC, Ackerman JJ. Water proton MR properties of human blood at 1.5 Tesla: magnetic susceptibility, T(1), T(2), T*(2), and non-Lorentzian signal behavior. *Magn Reson Med* 2001;45:533-542.

Contact

Professor Paul Tofts
 Clinical Imaging Sciences Centre
 Brighton and Sussex Medical School
 University of Sussex
 Brighton
 BN1 9PX
 United Kingdom
 Website: www.paul-tofts-phd.org.uk
dce@paul-tofts.org.uk

ダイナミック造影T1 強調イメージングをはじめとする 直腸内コイルを用いない前立腺 1.5 テスラ機能的MR Multi-Imagem の 検査プロトコルによる初期の臨床経験

Leonardo Kayat Bittencourt, M.D.; Thomas Doring, MSc; Marcio Bernardes, RT; Emerson Gasparetto, M.D., Ph.D.;
Romeu Cortes Domingues, M.D.

Multi-Imagem 画像診断クリニック (CDPI & Multi-Imagem) およびリオデジャネイロ連邦大学 (UFRJ) (ブラジル・リオデジャネイロ)

はじめに

現在の前立腺MRに関する文献では、90年代の比較的古い1.5Tや1.0Tの装置を用いた研究に対し、診断および病期判定の精度が高い3Tスキャナを用いた報告が散見される。しかし、ほとんどの国では今なお3Tより1.5T MRスキャナの方が普及しており、ハードウェア面においては、高い受信感度を有するコイル開発により、新世代の1.5テスラ超電導MRスキャナでも前立腺がん (PCa) 患者の臨床検査として満足できる性能が得られている。さらに、ソフトウェア面からは、拡散強調イメージング (DWI) およびダイナミック造影 (DCE) T1 強調イメージングという機能的撮像用シーケンスの改良や、新たな後処理ツール (イメージ・フュージョンや薬物動態学的マップなど) の開発が続けられており、1.5T MRI スキャナをはじめとするMRIを用いた診断および病期判定の精度向上が期待される。文献によると、1.5テスラでの前立腺MR診断に用いる多種コントラスト・イメージの取得には直腸内コイルが有用とされている。しかし、ルーチン検査において、そのようなコイルの使用はさまざまな理由 (直腸炎など) により制限される。また、直腸内コイルの挿入により検査の忍容性が低下する可能性があり、場合によっては患者のコンプライアンスが大幅に低下する可能性があることも考慮すべきである。した

がって、直腸内コイルを用いない1.5テスラ前立腺MRIの可能性、そして制限についての理解を深めることが臨床にきわめて重要である。本稿では当院の直腸内コイルを用いない1.5テスラ前立腺MRプロトコルおよび後処理パラメーターについて詳述する。特にDCE T1 強調イメージングの初期経験および症例について簡単に紹介する。

対象および方法

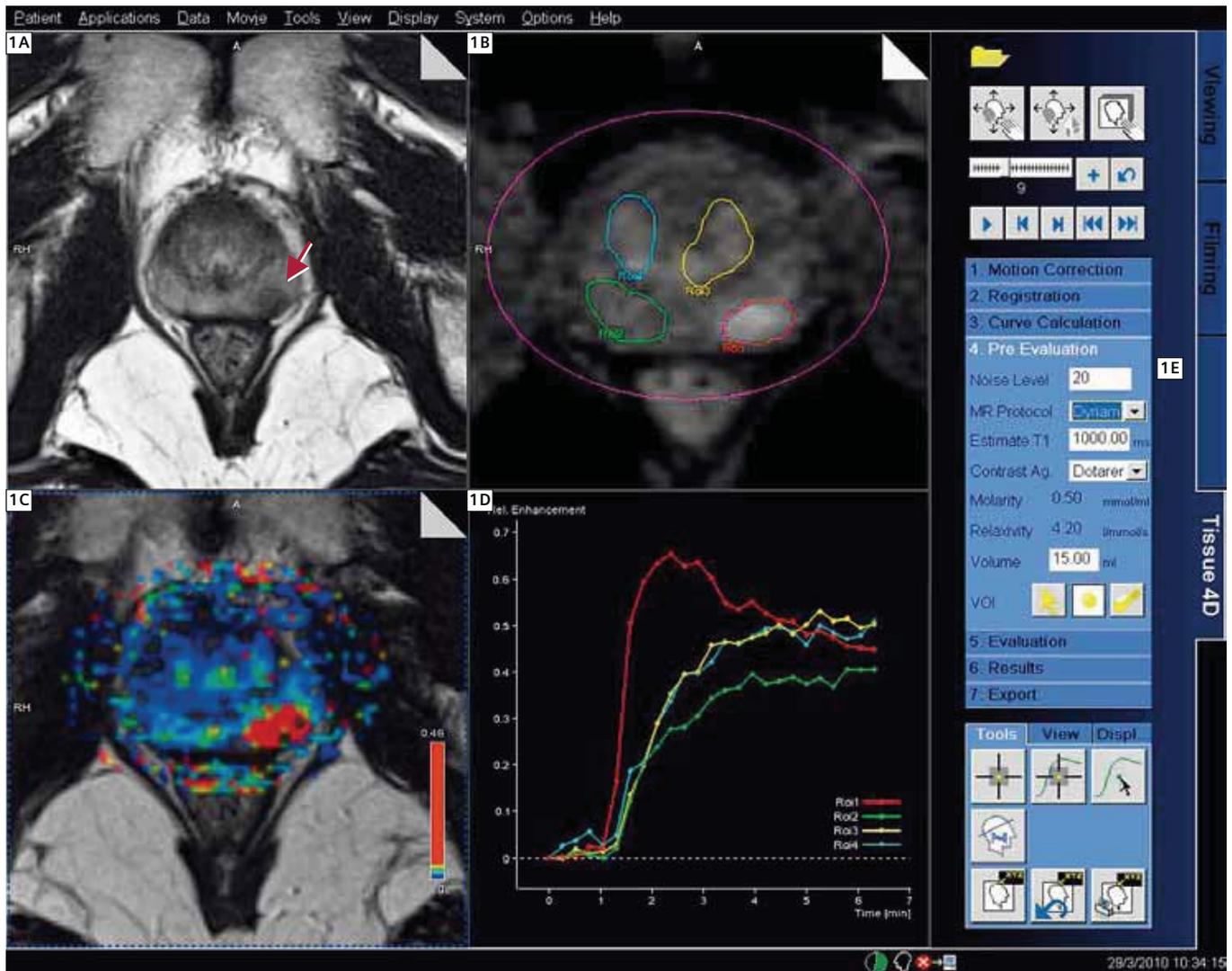
このプロトコルは2009年に作成され、現在進行中の長期的な前立腺MR研究プロジェクトである。この研究は当院の倫理委員会の承認を受けており、すべての患者は本研究内容の説明受け同意書に署名した。

対象

前立腺摘除術前の同時期に検査を施行した13例の患者 (表1) に対し前立腺MR検査を行った。対象年齢は51～77歳 (平均年齢63歳)、PSA値は3.4～42.0 ng/mL (中央値8.6 ng/mL) であった。MR検査装置は、18チャンネルADC搭載した1.5Tスキャナ (MAGNETOM Avanto)、受信コイルは、それぞれ6エレメントのフェーズドアレイ・コイル (Body Matrix) とスパイン・コイル (3リング、2クラスター) の組み合わせを用いた。前処置として、蠕動を抑えるためにn-メチルスコポラミン臭化物 (Buscopan, Boehringer Ingelheim, Brazil) 10 mgを患者に投与した。

表1

所見	前立腺MRI	病理組織
片側病変	3	2
両側病変	10	11
皮膜外浸潤	3	4
精嚢浸潤	1	1
リンパ節転移	0	0



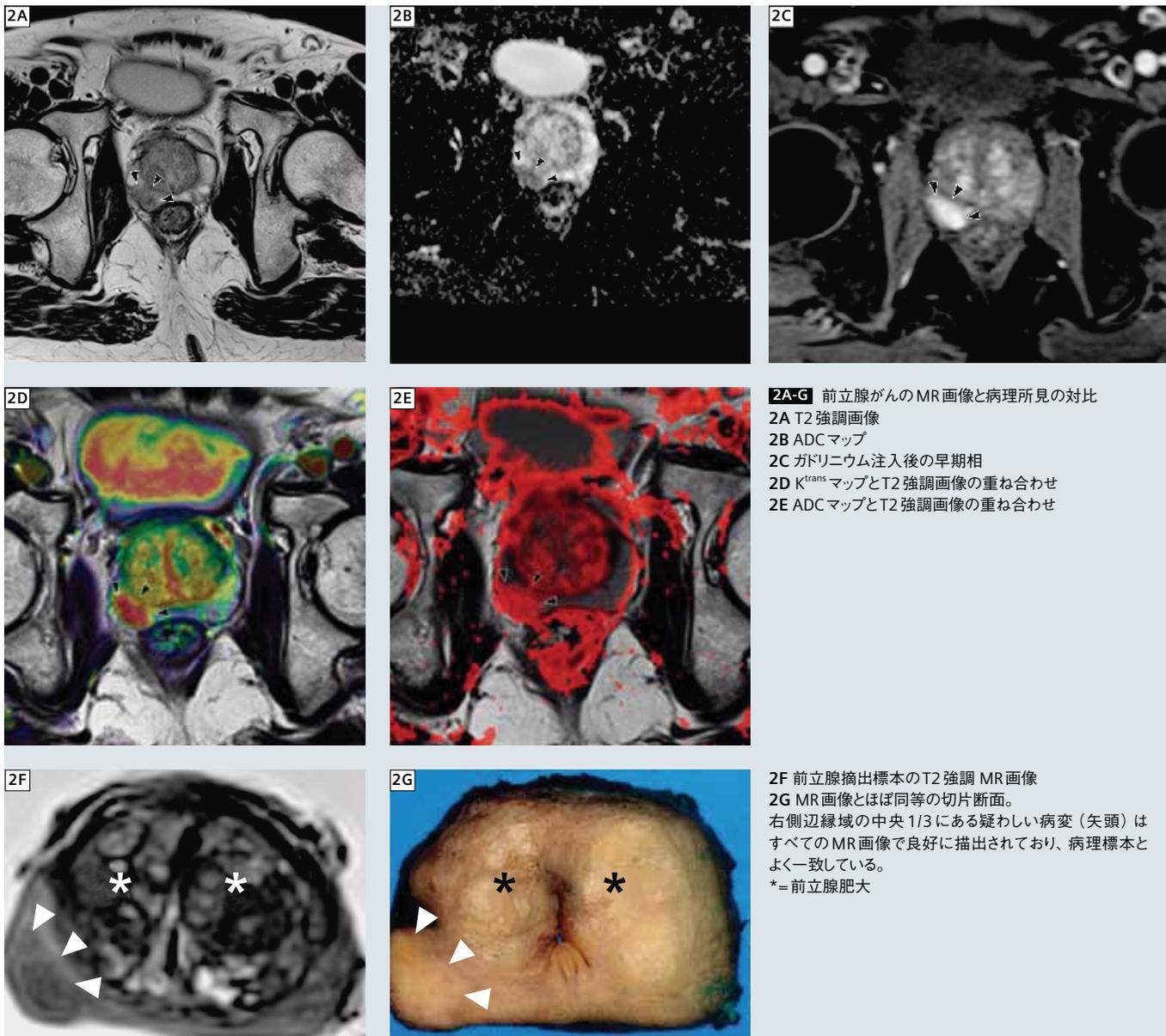
1 syngo Tissue 4D 解析画面 (4つの異なる画像を表示)。1Aは解剖学的画像 (T1 強調または T2 強調画像)、1Bはダイナミック画像 (サブトラクション)、1Cはパラメトリック・マップ (K^{trans} 、 K_{ep} 、 V_e 、 $iAUC$) と解剖学的画像の重ね合わせ、1Dは相対的時間濃度曲線。T2 強調画像における低信号域 (赤矢印:1A) に合致して局所的な K^{trans} の増加が視覚的に見て取れる (1Bの赤色 ROI、1Cの赤部分)。またその部分は、時間濃度曲線での早期濃染と wash-out に一致している (1D 赤曲線)。

検査プロトコルは、Turbo Spin Echo 法 (TSE) T2 強調横断像 (TR:4750 ms、TE:101 ms、FoV:160×160 mm²、Matrix size:256×230、スライス厚:3 mm (ギャップ:0%)、加算回数:3、iPAT:不使用、撮像時間:5分47秒)、冠状断像 (TR:3000 ms、TE:101 ms、FoV:160×160 mm²、Matrix size:256×230、スライス厚:3.5 mm (ギャップ:20%)、加算回数2、iPAT:不使用、撮像時間2分15秒)、矢状断像 (TR:3800 ms、TE:100 ms、FoV:170×170 mm²、Matrix size:320×240、スライス厚3 mm (ギャップ:10%)、加算回数2、iPAT:不使用、撮像時間3分21秒)、Dark Fluid T1 強調横断像 (TIRM;TR:2100

ms、TE:20 ms、TI:829.7 ms、FoV:200×180 mm²、Matrix size:256×200、スライス厚3 mm、(ギャップ:10%)、加算回数2、iPAT factor:2 (GRAPPA)、撮像時間3分09秒)、拡散強調画像 (DWI:syngo REVEAL) による横断像 (ep2d_diff;TR:3000 ms、TE:88 ms、b値:0、500、1000 mm/s² (3 scan trace image、Inline ADC マップ)、FoV:200×200 mm²、Matrix size:150×150、スライス厚:3.5 mm、ギャップなし、加算回数8、iPAT factor:2 (GRAPPA)、撮像時間2分57秒)、腎静脈から恥骨までのリンパ節を含む thick-slice T2 強調横断像 (HASTE;TR:∞ ms、TE:38 ms、FoV:350×317 mm²、Matrix

size:512×440 (interpolation)、スライス厚:5 mm (ギャップ:100%)、加算回数:1、iPAT factor:2 (GRAPPA)、撮像時間:30秒)、3D Gradient Echo 法 (GRE) による DCE T1 強調横断像 (VIBE;TR:4.08 ms、TE:1.43 ms、FoV:280×280 mm²、Matrix size:256×200、スライス厚:3 mm、加算回数1、iPAT factor:2 (GRAPPA)、脂肪抑制:なし、撮像回数:40 (6.8sec/phase)、総撮像時間:4分33秒)。

MR対応自動注入器 (Injektron 82 MRT、Medtron、Saarbrücken、Germany) を用いて 0.2 mmol/kg ガドリニウム・キレート剤 (DOTAREM、Guerbet、Aulnay-sous-Bois、



2A-G 前立腺がんのMR画像と病理所見の対比
 2A T2強調画像
 2B ADCマップ
 2C ガドリニウム注入後の早期相
 2D K^{trans} マップとT2強調画像の重ね合わせ
 2E ADCマップとT2強調画像の重ね合わせ

2F 前立腺摘出標本のT2強調MR画像
 2G MR画像とほぼ同等の切片断面。
 右側辺縁域の中央1/3にある疑わしい病変(矢頭)は
 すべてのMR画像で良好に描出されており、病理標本と
 よく一致している。
 *=前立腺肥大

France) をDynamicの2~3相目のタイミングで肘静脈内に投与した。検査全体の所要時間は約30分であった。近年では、正確な移行定数 (K^{trans}) を計算するために、組織のT1値を推定する目的で、造影前にマルチ・フリップ角の3D T1マップ画像 (VIBE、上記と同じパラメータでフリップ角:2°, 5°, 8°, 15°) を追加撮像している。
 DCE画像は開発中 (work-in-progress) の syngo Tissue 4D アプリケーション・ソフトウェアを用いて後処理を行った。syngo Tissue

4DはToftsモデルによる薬物動態学的モデリング解析を用いて、移行定数 (K^{trans})、速度定数 (k_{ep})、血管外細胞外体積 (v_e)、曲線下面積 (iAUC) の各パラメータ計算を行うことができる。また、自動的に3D Parametric color マップをT2強調やT1強調などの形態MR画像に重ね合わせることができ、前立腺全体を正確かつ迅速に評価を行え、疑わしい部位の薬物動態学的パラメータを正確に測定することができる (図1)。またsyngo Tissue 4Dには、撮像間の動きを補正する

機能が内蔵されており、必要な場合には必ず用いている。相対的時間濃度曲線はDynamic画像上に関心領域 (ROI) を配置して算出・生成する (本研究ではデータ評価のために4個のROIを用いた:ROI 1は疑わしい病変、ROI 2は反対側の辺縁域、ROI 3は同側の内腺域、ROI 4は反対側の内腺域)。各種解析パラメータを計算するためには、いくつかの値を任意に入力する必要がある。本研究で用いた事前評価パラメータは、ノイズレベルが20、MRプロトコルはT1マップおよび

Dynamic、造影剤はDotarem、用量は可変であった。関心ボリューム (VOI) は、任意に描いた前立腺全体を囲む楕円形領域である。パラメトリック・マップはToftsモデルを用いてVOI全体から生成する。そのためには動脈入力関数を選択する必要があるが、ほとんどの患者では“slow”を選択した。さらに後処理を行うために K^{trans} マップおよびiAUCマップをDICOMシリーズとして保存した。

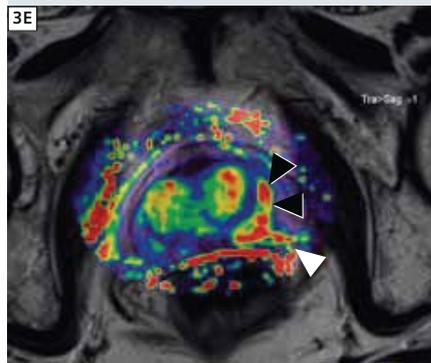
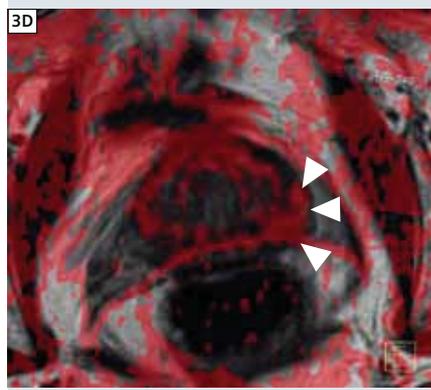
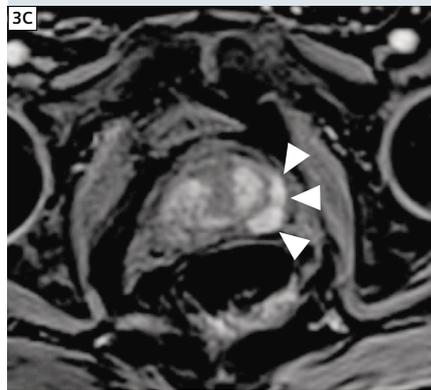
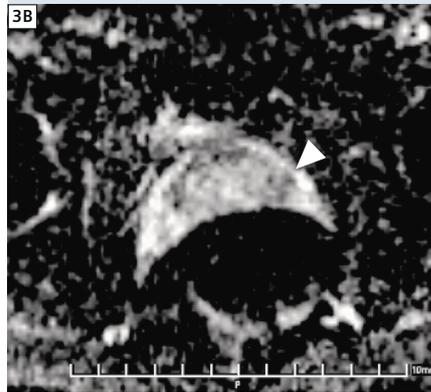
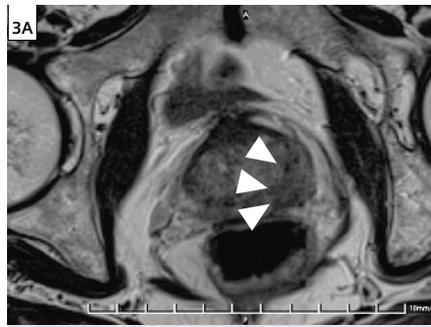
後処理後の画像はsyngo 3D-Fusionを用いてT2強調横断像に重ね合わせた。 K^{trans} マップはカラー・ルックアップ・テーブルのPET-Rainbow、ADCマップはDescending Red Rampを用いた。

本研究の視覚評価には、1名の読影者 (LKB、経験5年、前立腺MRの経験2年) がすべての検査を評価し、画像所見を専用の評価シートに登録した。根治的前立腺摘除術の手術計画を立てるための前立腺がんの被膜外浸潤の評価に焦点を合わせ、局在性 (左側×右側×両側)、局所的な皮膜外浸潤および精嚢浸潤の有無などの病期診断を行った。前立腺摘除標本はルーチンの組織病理学的評価を行ったが、1例以外は全摘標本による評価を行った。

結果

前立腺摘除術にて全13例に前立腺腺がんを認めた。Gleasonスコアは、6 (3+3) から9 (4+5) の間で中央値は6であった。

13例全ての主病巣はMR検査で正しく同定された。病変の局在は12例においてMR画像で正しく判定され (感度90%、特異度100%)、そのうち11例は両側性であった。1例は偽陰性例で、病理組織像では両側性と診断されたがMR画像では片側病変と診断された。4例で皮膜外浸潤があり、そのうち3例がMR画像で同定された (感度75%、特異度100%)。精嚢浸潤は1例のみで、これもMR画像で確認された。骨盤リンパ節転移を有する患者はなく、MR画像で転移が疑われた所見もなかった。



3A-E 前立腺皮膜外浸潤症例

3A 左前立腺底部にT2強調画像で低信号を呈する結節性腫瘍 (矢頭) と前立腺皮膜の局所的な突出を示すT2強調画像

3B ADCマップで同一領域の拡散低下を認める。しかし正確な解剖学的位置情報が不明瞭である。

3C ガドリニウム注入後の早期相。病変と疑わしい領域 (矢頭) が早期濃染され明瞭に描出されている。

3D ADCマップとT2強調画像の重ね合わせ。解剖学的所見と機能的所見がよく一致していることが確認できる。

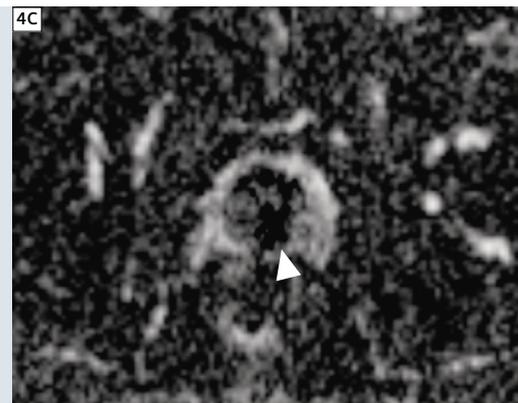
3E K^{trans} マップとT2強調画像の重ね合わせ。限局的な造影剤の透過異常 (黒矢頭) が前立腺皮膜外 (白矢頭) の及んでおり、皮膜外浸潤の疑いが強まる。これは異常所見を描出した唯一の画像であり、前立腺がんの評価におけるマルチ・シーケンスによるイメージングの重要性を示している。

**2A-E** 精囊浸潤症例

4A T2強調横断像。前立腺内にびまん性の低信号域があり、病巣の局在診断能が低下している。しかし、射精管の近位部（矢頭）に及ぶ明らかな低信号域があり、精囊浸潤であるという認識が高まる。



4B 疑わしい領域を明瞭に示しているT2強調冠状断像。明らかな両側の精囊への浸潤を認める。



4C 同一領域の拡散低下を示すADCマップ

考察

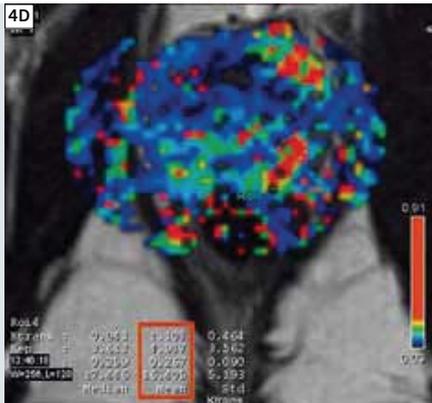
DWI、DCE、3D Chemical Shift Imagingを含む前立腺の機能的MR検査は前立腺がんの検出、病期判定、フォローアップの主力になりつつある。各施設におけるこれらの結果と組織病理学的所見との対応はMR装置の磁場強度（1.5T、3.0T）、使用する受信コイルの種類（サーフェイス・コイルのみ、サーフェイス・コイル+直腸内コイル）、比較するゴールド・スタンダード（生検、ルーチンの組織病理学的評価、全載標本）に応じて評価が変わる。このような状況において、サーフェイス・コイルと直腸内コイルを併用して得られた高い空間分解能画像を用いて、全載標本と比較する3T前立腺MR画像評価に向かう傾向がある。しかし、前立腺がんが男性に最もよく見られる腫瘍でありながら、世界中で3Tスキャナはまだ前立腺がんの診断、病期判定、フォローアップの要求に応えられるほど普及していないことを考えれば、医療従事者、公衆衛生当局、放射線科にとってこの方法はジレンマを生む

可能性がある。最新の技術的進歩にもかかわらず、まだPSAと直腸診のみに基づいて前立腺がんを管理している患者集団にも前立腺MR検査のメリットを拡大するためには、費用対効果やスキャナの利用可能性と許容できる診断精度が両立した代替法を探さねばならない。

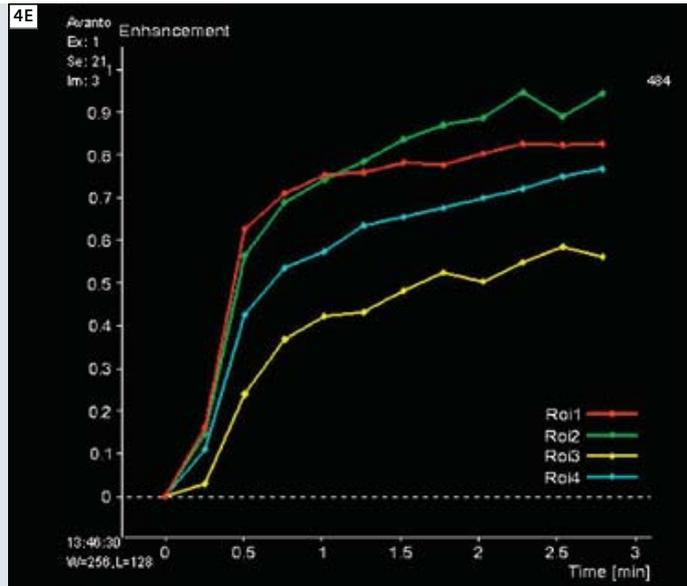
前立腺MRが受け入れられないもう1つの理由が直腸内コイル（ERC）である。ERCを用いたMR診断は、サーフェイス・コイル単独に比べて腫瘍の局在診断の診断率が明らかに高いが、患者がその文化的特性から拒絶することが依然として大きな問題になっており、特にラテン・アジア・アラビア諸国において顕著である。ERCを正しく挿入するには特別な訓練が必要であり、検査時間が大幅に延長する。さらに、ERCの挿入により前立腺が変形し、放射線治療計画やフォローアップ検査に支障をきたす。特にブラジルでは、ERCが単回使用の使い捨てであり、保険会社や公共保険

制度による償還がないため、経済的な問題もある。我々はこれらの状況から、当院が発展途上国にあることも考慮して、すでに世界に普及している1.5Tスキャナの大部分で実行可能であり、直腸内コイルや特別な訓練を必要とせず、最適な検査時間で、重要な病期判定パラメータの診断精度が許容できるものであり、多くの患者に適用できる前立腺MRプロトコルの作成を目的として、長期的な研究プロジェクトを開始した。

また、Parametric color マップの生成や機能的画像と解剖学的画像の合成を行う新しい後処理ツールが診断能をさらに高め、依頼元の医師との結果のやり取りを改善する可能性があると考えている。初期の結果は、このプロトコルが前立腺がんの術前病期判定において有望なものであることを示している。さらに症例が増えれば、その結果を発表するつもりである。



4D K^{trans} マップとT2強調画像の重ね合わせ。限局的に透過性が増加した領域(淡青色ROI)が見られ、4AのT2低信号域に一致する領域の定量的データ(赤色の長方形)も示されている。



4E 病変の相対的時間濃度曲線(赤色)は他より勾配が大きく、その後増加し続けるのではなくプラトーを形成する傾向がある。

References

- Ross R, Harisinghani M. Prostate cancer imaging – what the urologic oncologist needs to know. *Radiol Clin North Am* 2006; 44:711-722, viii.
- Somford DM, Futterer JJ, Hambrock T, Barentsz JO. Diffusion and perfusion MR imaging of the prostate. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2008; 16:685-695, ix.
- Jung JA, Coakley FV, Vigneron DB, et al. Prostate depiction at endorectal MR spectroscopic imaging: investigation of a standardized evaluation system. *Radiology* 2004; 233:701-708.
- Futterer JJ, Heijmink SW, Scheenen TW, et al. Prostate cancer localization with dynamic contrast-enhanced MR imaging and proton MR spectroscopic imaging. *Radiology* 2006; 241:449-458.
- Bloch BN, Furman-Haran E, Helbich TH, et al. Prostate cancer: accurate determination of extracapsular extension with high-spatial-resolution dynamic contrast-enhanced and T2-weighted MR imaging – initial results. *Radiology* 2007; 245:176-185.
- Weinreb JC, Blume JD, Coakley FV, et al. Prostate cancer: sextant localization at MR imaging and MR spectroscopic imaging before prostatectomy – results of ACRIN prospective multi-institutional clinicopathologic study. *Radiology* 2009; 251:122-133.
- Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Plotkin A, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate tissue composition and MR measurements: investigating the relationships between ADC, T2, K^{trans} , $v(e)$, and corresponding histologic features. *Radiology*. 2010 May;255(2):485-94.
- Turkbey B, Pinto PA, Mani H, Bernardo M, Pang Y, McKinney YL, Khurana K, Ravizzini GC, Albert PS, Merino MJ, Choyke PL. Prostate cancer: value of multiparametric MR imaging at 3 T for detection – histopathologic correlation. *Radiology*. 2010 Apr;255(1):89-99.
- Groenendaal G, Moman MR, Korporaal JG, van Diest PJ, van Vulpen M, Philippens ME, van der Heide UA. Validation of functional imaging with pathology for tumor delineation in the prostate. *Radiother Oncol*. 2010 Feb;94(2):145-50.
- Langer DL, van der Kwast TH, Evans AJ, Trachtenberg J, Wilson BC, Haider MA. Prostate cancer detection with multi-parametric MRI: logistic regression analysis of quantitative T2, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2009 Aug;30(2):327-34.
- Franiel T, Lüdemann L, Rudolph B, Rehbein H, Stephan C, Taupitz M, Beyersdorff D. Prostate MR imaging: tissue characterization with pharmacokinetic volume and blood flow parameters and correlation with histologic parameters. *Radiology*. 2009 Jul;252(1):101-8.
- Ren J, Huan Y, Wang H, Ge Y, Chang Y, Yin H, Sun L. Seminal vesicle invasion in prostate cancer: prediction with combined T2-weighted and diffusion-weighted MR imaging. *Eur Radiol*. 2009 Oct;19(10):2481-6.
- Futterer JJ, Barentsz JO, Heijmink SW. Value of 3-T magnetic resonance imaging in local staging of prostate cancer. *Top Magn Reson Imaging*. 2008 Dec;19(6):285-9.
- McMahon CJ, Bloch BN, Lenkinski RE, Rofsky NM. Dynamic contrast-enhanced MR imaging in the evaluation of patients with prostate cancer. *Magn Reson Imaging Clin N Am*. 2009 May;17(2):363-83.

Contact

Thomas Doering
Medical Physicist MRI, MSC
Post-processing Laboratory
CDPI & Multi-imagem
Rio de Janeiro
Brazil
Tel. +55 21 2432 9194
thomas.doring@gmail.com

L. Kayat Bittencourt, M.D.
CDPI & Multi-Imagem
Rio de Janeiro
Brazil
lkayat@gmail.com

syngo BreVis

— 乳腺MRI用の効率的で標準化されたワークフロー

Pascal A. T. Baltzer, M.D.; Matthias Dietzel, M.D.; Ramy Zoubi; Tibor Vag, M.D., Ph.D.; Werner A. Kaiser, M.D., M.S.

フリードリヒ・シラー・イエナ大学 放射線診断およびインターベンショナル・ラジオロジー研究所 (ドイツ・イエナ)

背景情報

乳腺MRイメージングは世界中で重要視されている診断ツールである。臨床においても高リスク群のスクリーニング検査として確立され、他のモダリティと比べて乳がんの検出感度が最も高いことが示されている [1-3]。特異度を最大限に高めるには、共通の語彙を用いて各種の識別因子（徴候）を評価する、解析法の標準化を行うべきである。また、新技術（拡散強調イメージング (DWI) やコンピューター支援診断 (CAD) など）の実現にも期待が持てる。現在開発中のものは費用の削減やワークフローの最適化にも焦点を合わせており、例えば患者の快適性を高めるためのオープンボア・MRIシステムや、読影プロセスを合理化するためのソフトウェア・ツールなどがある。

乳腺MR検査の解析は3つのタスクに分けることができる。

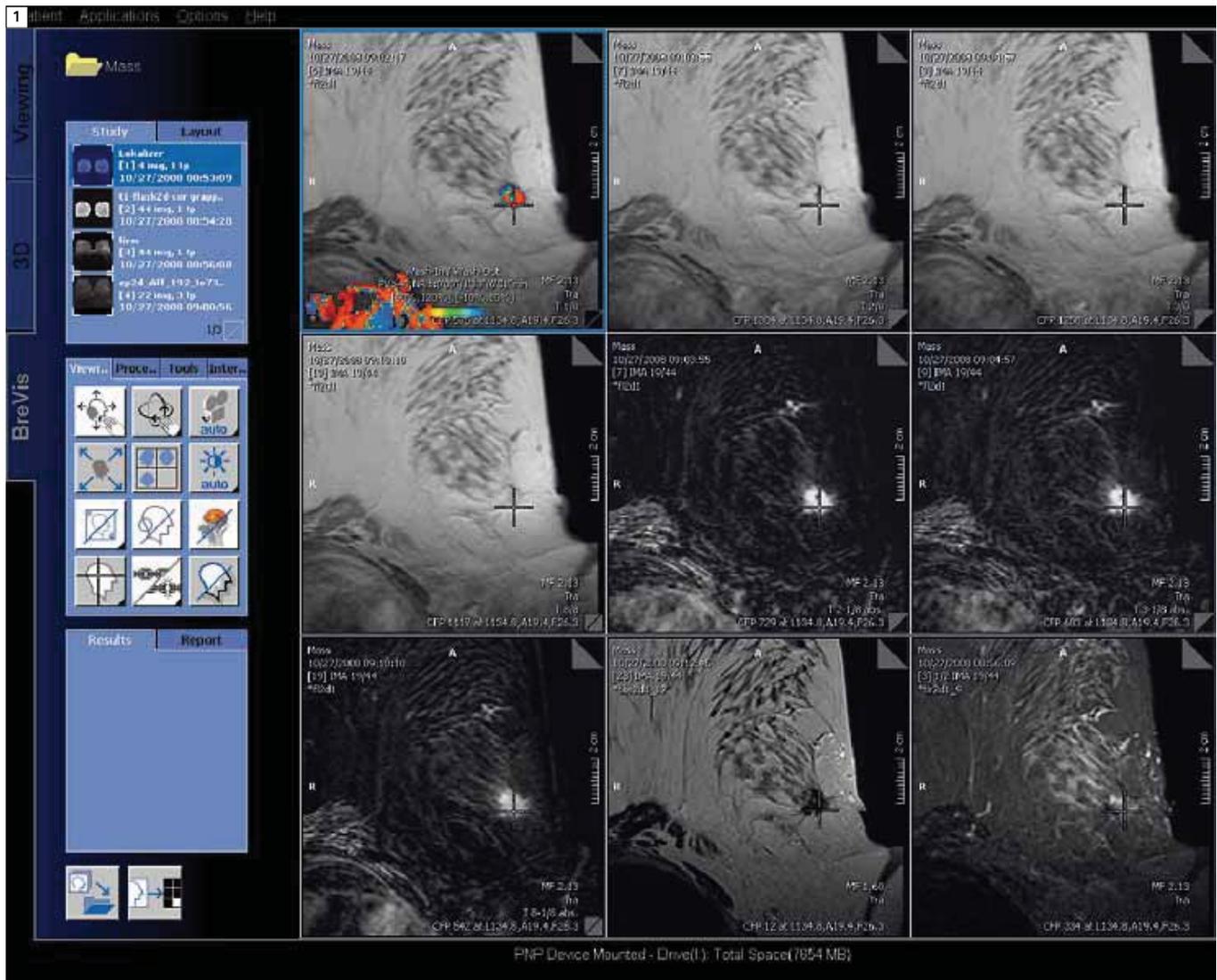
1. 病変の検出
2. 病変の鑑別
3. 病変のタイプ、サイズ、位置のレポート作成

2~3 mmを超える大きさの悪性病変は血管新生増殖のパラダイムに基づいて造影されるため、乳腺MRIにおける病変の検出はかなり分かりやすい。乳腺MRIの高い陰性的中率の結果が、このパラダイムが正しいことを明示している。また診断が困難な非浸潤がん（非浸潤性乳管がん、DCIS）でさえMRIで検出

することができる [4, 5]。乳腺MRIの解析において最も複雑なタスクは病変の鑑別である。ダイナミック造影パターン解析と形態学的解析を組み合わせる方法に関する文献の結果はよく一致している [6-9]。この方法は、良・悪性病変におけるダイナミック特性および形態学的特性でのオーバーラップを明らかにするために用いられる。我々の経験では、標準化されたレイアウト（またはハンギング・プロトコル）を用いて単純相、早期相、後期相のT1強調画像およびT2強調画像を標準化されたコントラスト及び明るさで表示すれば、病変のダイナミック特性と形態学的特性の両方を同時に評価することができる。これにより正確な診断能、特異度の向上につながる。乳腺MR解析の最後に行うタスクは病変のタイプ、サイズ、位置のレポート作成である。乳腺外科医の多くは、超音波検査でのオリエンテーション表示に慣れているため、病変の位置を時計の文字盤の形式で示すと都合がよい。乳頭との正確な位置関係を特定するには、最大値投影 (MIP) や多断面再構成 (MPR) のような3D再構成が有用である。最後に、レポートは米国放射線学会 (ACR) の乳房画像診断用語集 (Breast Imaging Reporting And Data System; MRI BI-RADS) [6] に示されている標準的な用語を用い、できる限り簡潔かつ正確にすべきである。

syngo BreVisの機能

syngo BreVisには乳腺MRIの読影を改善するいくつかの機能がある。まず、解析を行うにはコンソールデータベース内の患者ブラウザをダブルクリックするだけである。その後、いずれか1つのレイアウトが適用され、事前に設定されたセグメント内に決まったコントラスト及び明るさ、レベルを用いて撮像シリーズが読み込まれる。各種の造影シリーズやダイナミック・タイム・ポイントの画像が表示された全セグメントで、空間的に連動する十字マーカーを用い、きわめて小さな病変でも同定することができる。さらに、このマーカーを用いて信号強度/時間 (SI/t) 曲線を表示することができ、結果は別のセグメントに表示される。予備のセグメントにはダイナミックデータのMPR画像やb値の異なるDWI画像シリーズ、ADCマップ、T2強調などの形態画像を表示することもできる。必要に応じて、すべてのセグメントは読影者の好みに合わせて構成することができる。またsyngoは各種撮影画像やデータをデュアル・モニタ表示することができ、乳腺MR解析における臨床的ニーズのすべてとはいわないまでも、大部分に答えている。半自動のダイナミック造影パターン解析はsyngo BreVisの特別な機能の1つである。非造影、造影早期、造影後期の各1個の画像シリーズを用い、すべてのピクセルの造影パターンを自動的に解析する。結果は組織濃染の立ち上がり (slow, intermediate, fast) や造影

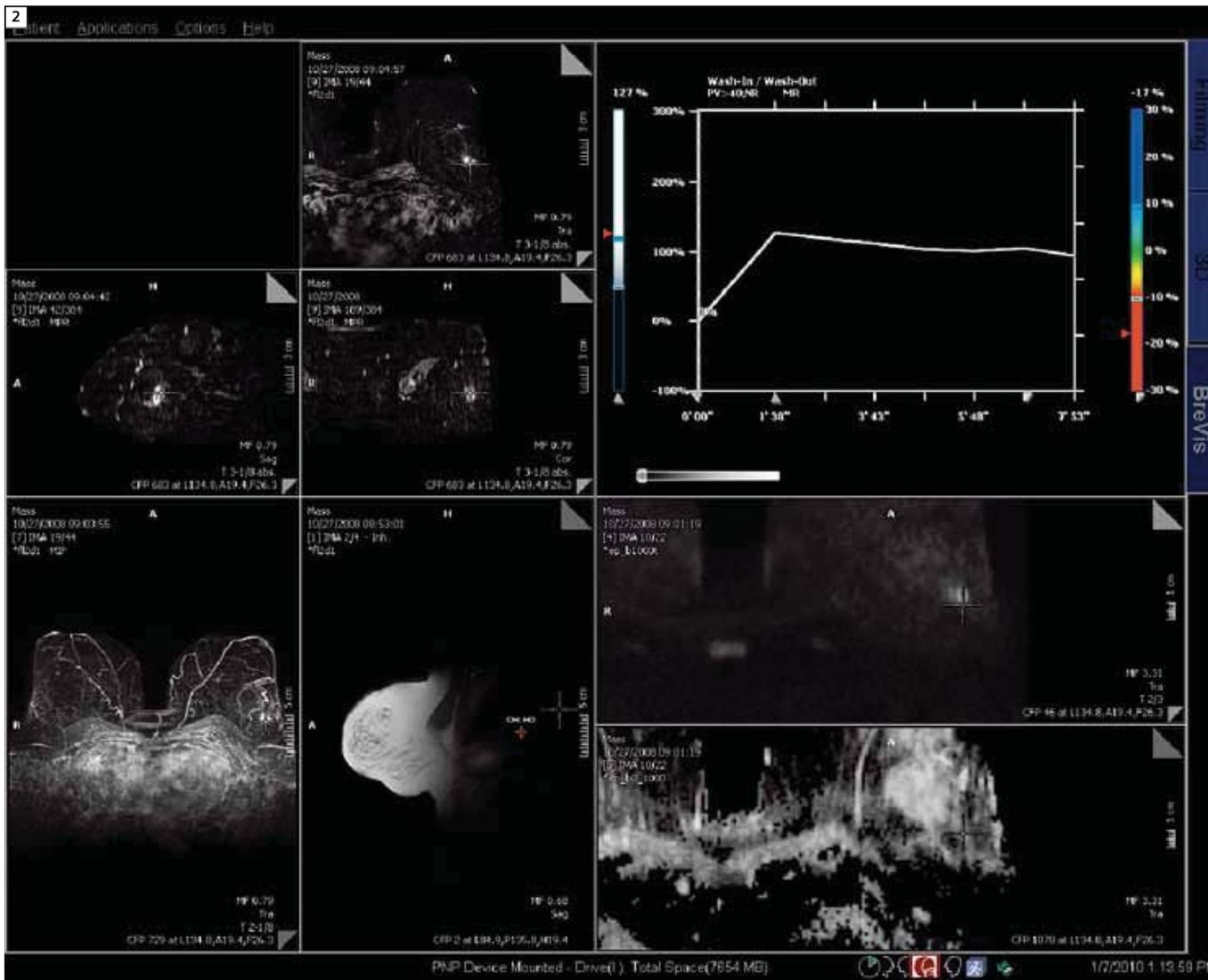


1 イエナ大学放射線診断およびインターベンショナル・ラジオロジー研究所で用いている syngo BreVis ワークスペースのレイアウト。各セグメントは左上から右下の順に、造影前 T1 強調画像 (FLASH 2D) とカラー造影マップの重ね合わせ (マップなしも可能)、第 1・第 2・第 5 ダイナミック T1 強調スキャン画像、これらに対応するサブトラクション画像、T2 強調 TSE 画像、TIRM 画像。形態学的解析と造影パターン解析を一つの画面で行うことができる。Spicular を伴う腫瘍性病変、不均一な造影パターン、ブルーミング、T2 強調低信号域を認める。動態解析 (画像およびカラー・マップ) では早期に強く造影された後に washout している。MRI BI-RADS によると、この病変は悪性の可能性が高い (BI-RADS V)。組織学的評価にて浸潤性乳管がん Grade 2 と判明。

後期相の曲線タイプ (Washout, Plateau, Persistent) をカラー・パラメトリック・マップとして表示できる [6]。これらの分類の閾値およびタイム・ポイントは経験やデフォルト設定をもとに事前設定することができ、さらに他の類似システムとは異なり、スライダーを動かすだけで調節することもできる。したがって、複雑な手順をたどることなく、短時間でこれら結果を計算処理することが可能である。この機能は、従来の個別マニュアル診断で問題であった患者の生物学的状態が変化するケース (ネオ

アジュバント化学療法の実施後、心拍出量の低下など) や、ヒューマンエラーが発生するケース (造影剤の注入が遅れるなど) など検査環境の違いに応じて合理化されている。また学術的評価においても、事前設定値を用いれば統一したダイナミック造影データ解析が可能のため、個々のバイアスの少ない統一した結果が得られる。カラー・マップに表示されるデータは、最も疑わしい造影領域を半自動で同定し、さらなる解析を行うことができる。そのためには色分けされた病変を囲む関心

ボリューム (VOI) を描くだけでよい。このソフトウェアは弾性 3D モーション・アーチファクト補正を行うためのレジストレーション機能も備えているため、造影された正確なボクセルの割合 (%)、曲線タイプの分布、病変の体積結果が得られる。最後に、syngo BreVis では ACR の MRI BI-RADS に準拠したレポートの作成および保存が可能であり、どの解析タイミングでもそれぞれの結果を出力することができる。



2 外側下4時の方向に病変を認めるT1強調サブトラクション画像のMPRを示すsyngo BreVisワークスペース。左下のセグメントに表示された造影（T1強調）サブトラクション画像のMIPでは、造影された病変のほかに一側性の異常な血管新生を認める。右上のセグメントは信号強度/時間曲線と閾値のスライダーで、曲線タイプに関する情報が数字で示されている（造影早期127%、ウォッシュアウト17%）。右下のセグメントはb=1000のDWI画像とそれに対応するADCマップで、浸潤がん特有の拡散低下を認める（ $1.08 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ ）。

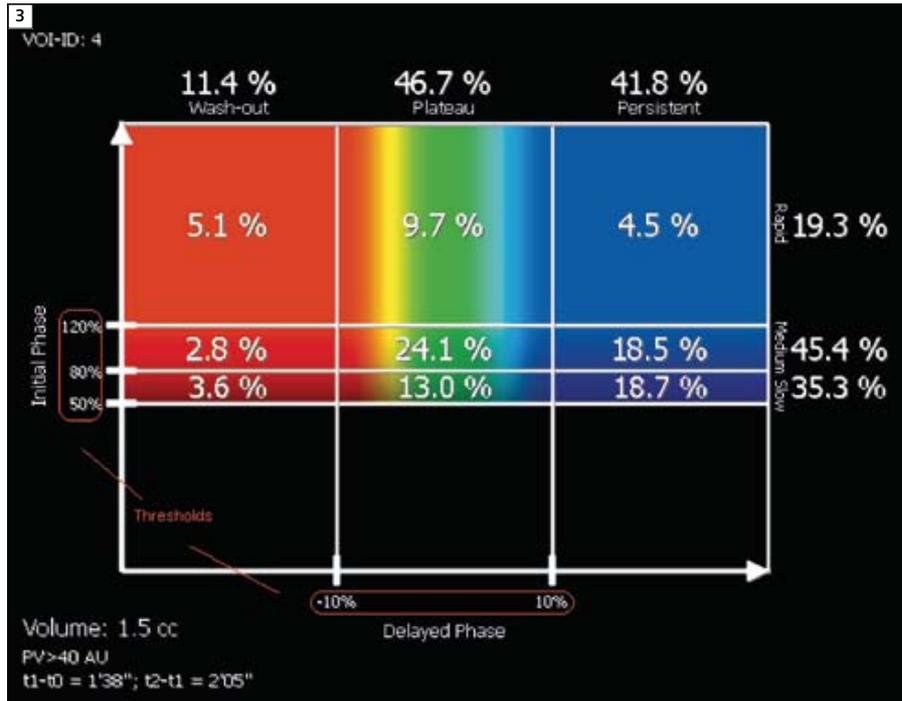
当院におけるsyngo BreVisの臨床経験

当大学病院では研究用および臨床用の両方の乳腺MRIプロトコルを用いている（年間検査件数は1,500～2,000件以上）。臨床用の検査は1.5T MAGNETOM Avantoで行い、研究用の検査は1.5T MAGNETOM Avantoおよび3T MAGNETOM Trio, A Tim Systemで行う。1.5Tの基本臨床プロトコルは、横断像で両側乳房に対し、ダイナミック2Dグラジエントエコー・シーケンスを用い、スラ

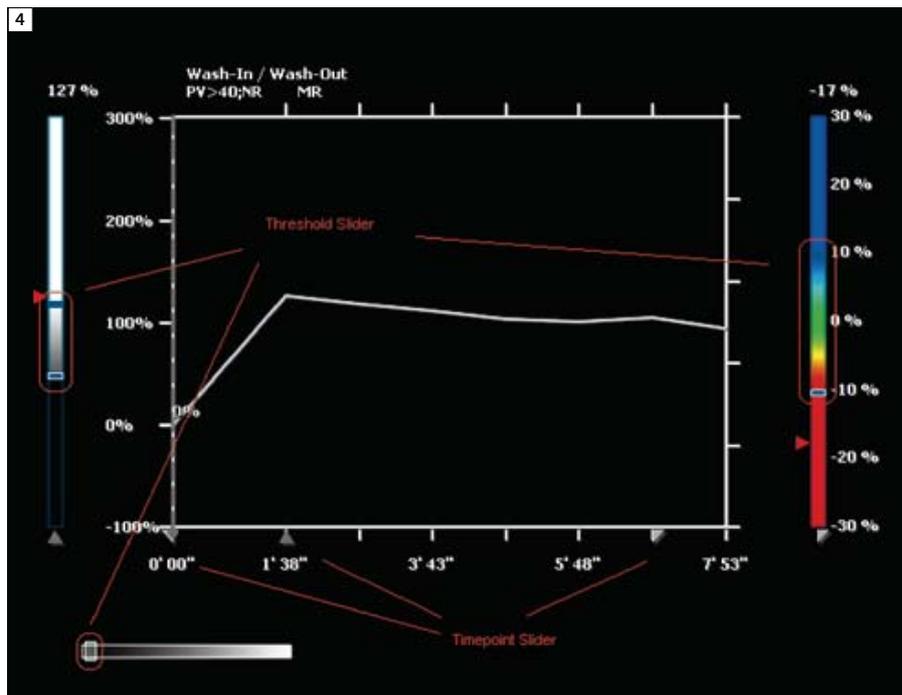
イス枚数44、スライス厚3 mm、ギャップなし、面内分解能 $1.1 \times 0.9 \text{ mm}$ で乳房全体を撮像する（表1）。ダイナミック一回の撮像時間は1分で、このシーケンスを繰り返し用いて6個のタイム・ポイントを得る（第1スキャンは非造影）。その後、同じスライス位置を高空間分解能（面内分解能 $0.7 \times 0.9 \text{ mm}$ ）のT2強調シーケンス（表1）およびターボ・スピネエコー・インバージョン・リカバリー・

シーケンス（TIRM、表1）で撮像する。このプロトコルの長所は、安定した高画質でありながら、臨床ルーチンにおいて読影および後処理を無理なく行えるデータ・サイズであるという点である。重要なシリーズをすべて同じスライス位置で撮像するので、syngo BreVisがなくても異なる造影シリーズやダイナミック・タイム・ポイントのセグメントを連動させて読影することができる。もう1つの長所は、全撮像

時間が12～14分と短いことである。このイメージング・プロトコルを用いると1時間当たり4例の患者を検査できるので、1日当たり・スキャナ1台で40～50例の検査が可能である。当院ではこれをルーチンで施行しており、1名の放射線科医がすべての検査の管理、読影、レポート作成を行っている。ただし、このワークフローは検査の遅れや人員の増加を避けるために、次の検査を行いながら前の検査の読影・レポート作成を行わねばならない点が大きな問題である。しかしsyngo BreVisを用いることで、上記のプロトコルについても日常臨床環境で許容できる転送時間および後処理時間で処理することができる。syngo BreVisの導入以前は、ダイナミック画像（タイム・ポイント0、1、2、5minとそれに対応するサブトラクション画像）、T2強調-TSE画像、TIRM画像を示す9個のセグメントから成るレイアウトで、各シリーズごとにデータの読み込みとコントラスト及び明るさの設定を行う必要があったが、現在では患者ブラウザをダブルクリックするだけでよい。カラー・マップは鑑別診断には必要ないが、多発病変やバックグラウンド増強例では役立つ可能性がある。体動補正も同様で、通常は必要ないが患者状態によって位置ずれが大きいケースでは役立つ。研究用プロトコルは上記のものとはいくつかの点が異なる。研究の場合は、時間/空間分解能が高い2D/3Dダイナミック・シーケンス（一部は脂肪信号抑制を併用）を含む各種のダイナミック・プロトコルを用いる。その結果、検査する患者の数は減るが、患者1人当たりのデータ収集量が大幅に増える。しかしsyngo BreVisはそれだけの量のデータでさえ短時間で処理することができ、また、連続したダイナミック検査途中での高分解能イメージングなどのダブル・ダイナミック・イメージング（split dynamic法）プロトコルにも対応し、必要なデータを自動的に検出する。病変の体積測定は幅広く役立ち、各種解析法を系統的に実施・変更することができる。ダイナミック解析および形態学的解析に加えて、予備のセグメントに補足的なデータ（DWIなど）を容易に表示することができる。



3 関心ボリューム (VOI) の統計データ。色分けされたボリューム (左下) に加えて、所定の閾値を用いた全曲線タイプの割合 (%) が示されている。閾値はすべて計算時間の延長なしで変更可能。



4 関心領域 (ROI) 解析の信号強度/時間曲線セグメント。タイム・ポイント・マーカ (x 軸)、造影早期相 (左) および造影後期相 (右) の閾値が示されており、これらは計算時間の延長なしで変更可能。左下の AU 閾値スライダーを調節してカラー・マップのノイズ抑制が可能 (表 1 および表 2 に推奨値)。

表1: FLASH 2D 1.5テスラ (MAGNETOM Avanto) 基本プロトコルとsyngo BreVis推奨閾値

	TR	TE	Flip angle	syngo GRAPPA	fatsat	TA (min.)	Repet.	Slices	voxel size (mm)	syngo BreVis thresholds
T1強調 FLASH 2D	106	4.56	80	2	None	01:03	6	44	1.1 x 0,9 x 3	40%/80%/120%*
T2強調 TSE	8900	193	150	2	None	2:15	1	44	0.8 x 0.7 x 3	n.a.
TIRM	2770	73	150	2	TI 150 ms	1:58	1	44	1.1 x 0.9 x 3	n.a.

*AU閾値の推奨値は300、Washout/Plateau/Persistentの遅延造影の閾値は±10%

表2: 3D VIBE 3テスラ (MAGNETOM Trio, A Tim System) 基本プロトコルとsyngo BreVis推奨閾値

	TR	TE	Flip angle	syngo GRAPPA	fatsat	TA (min.)	Repet.	Slices	voxel size (mm)	syngo BreVis thresholds
T1強調 VIBE	4,09	1,54	6	2	SPAIR	01:00	6	88	0,8 x 0,7 x 2	50%/100%/150%*
T2強調 TSE	15740	196	90	3	none	03:10	1	88	0,9 x 0,7 x 2	n.a.
TIRM	4460	81	90	2	TI 230 ms	03:36	1	88	1.4 x 1.1 x 2	n.a.

*AU閾値の推奨値は200、Washout/Plateau/Persistentの遅延造影の閾値は±10%

結語

syngo BreVisは臨床および研究の双方のワークフローを改善できる有用なソフトウェア・ツールである。その長所はロバストな性能、簡単な操作、個別調整が可能なことである。後者は臨床ルーチンで遭遇する予期せぬ臨床的・技術的な変動の補償を見込んでいる。

謝辞

本稿の執筆に際してはChristian Geppert博士およびKaroly Kiss氏(シーメンスヘルスケア)、Markus Michelbrink博士(MeVis BreastCare GmbH & Co. KG)にご協力をいただいた。

References

- Houssami, N., et al., Accuracy and surgical impact of magnetic resonance imaging in breast cancer staging: systematic review and meta-analysis in detection of multifocal and multicentric cancer. *J Clin Oncol*, 2008. 26(19): p. 3248-58.
- Peters, N.H., et al., Meta-analysis of MR imaging in the diagnosis of breast lesions. *Radiology*, 2008. 246(1): p. 116-24.
- Warner, E., et al., Surveillance of BRCA1 and BRCA2 mutation carriers with magnetic resonance imaging, ultrasound, mammography, and clinical breast examination. *Jama*, 2004. 292(11): p. 1317-25.
- Kuhl, C.K., et al., MRI for diagnosis of pure ductal carcinoma in situ: a prospective observational study. *Lancet*, 2007. 370(9586): p. 485-92.
- Vag, T., et al., Diagnosis of ductal carcinoma in situ using contrast-enhanced magnetic resonance mammography compared with conventional mammography. *Clin Imaging*, 2008. 32(6): p. 438-42.
- Ikeda, D.M., et al., MRI Breast Imaging Reporting And Data System Atlas. 2003: 1 ed. Reston: American College of Radiology.
- Kaiser, W., Signs in MR-Mammography. Vol. Auflage: 1. 2007, Berlin: Springer.
- Malich, A., et al., Potential MRI interpretation model: differentiation of benign from malignant breast masses. *AJR Am J Roentgenol*, 2005. 185(4): p. 964-70.
- Schnall, M.D., et al., Diagnostic architectural and dynamic features at breast MR imaging: multicenter study. *Radiology*, 2006. 238(1): p. 42-53.

Contact

Dr. med. Pascal A. T. Baltzer
Institute of Diagnostic and Interventional Radiology
Friedrich-Schiller-University Jena
Erlanger Allee 101
D-07740 Jena
Phone: +49-3641-935661
Fax: +49-3641-9324832
pascal.baltzer@med.uni-jena.de

Customer Magazines

弊社では、下記の情報発信誌をご用意しております。ご興味ございましたら、弊社担当営業、もしくは弊社 HP までお問い合わせください。



MAGNETOM Flash
vol.02 (日本語版)



MAGNETOM Flash
vol.03 (日本語版)



MAGNETOM Flash
vol.04 (日本語版)



MAGNETOM Flash
vol.40 (英語版)



MAGNETOM Flash
vol.41 (英語版)



MAGNETOM Flash
vol.42 (英語版)



MAGNETOM Flash
vol.43 (英語版)



MAGNETOM Flash
vol.44 (英語版)



MAGNETOM Flash
vol.45 (英語版)



Siemens Future vol.21

シーメンス・ジャパン株式会社

〒141-8644

東京都品川区東五反田3-20-14

高輪パークタワー

本冊子に関するお問い合わせは、
下記電話番号をお願いいたします。
TEL 0120-041-387

仕様は予告なく変更する場合がありますのでご了承願います。
なお、本カタログにはオプションが含まれています。
詳しくは担当営業におたずねください。

K-835 (1109IPA3K)

www.siemens.co.jp/healthcare/