

## 研究紹介

# 拡散 MRI を用いた新たながん診断法の開発

飯間麻美

**要旨：** 現在のがん治療は細分化が進んでおり、より適切な治療決定に繋がる様な新たな画像診断法の開発が重要であると考えられる。拡散 MRI は生体内の水分子のブラウン運動による拡散現象を観察可能であり、拡散 MRI から得られる定量値ががんの診断や再発、予後予測に役立つような、新たな診断法を開発している。また拡散 MRI 定量値の標準化も重要な課題である。本稿では拡散 MRI に関する、IVIM や非ガウス拡散 MRI を始めとする最先端のがんイメージング研究開発や標準化に向けた取り組みを紹介する。

**KEYWORDS:** がん、MRI、拡散 MRI、IVIM、非ガウス拡散

## 1. 現在のがんと診断について

2021 年、日本の死亡者数は約 144 万人であるが、そのうちの約 3 割に当たる 39.5 万人の方ががん（悪性新生物）によって亡くなっており、昭和 56 年から現在に至るまで死因順位の第 1 位となっている。さまざまな種類のがんがあるが、その多くは、磁気共鳴画像法（MRI: Magnetic Resonance Imaging）、コンピュータ断層撮影法（CT: Computed Tomography）、超音波法、陽電子放出断層撮影法（PET: Positron Emission Tomography）などのモダリティを用いて検診や詳細な診断が行われている。これらの方法を用いると致命的ながんを発見できるという明確な利点がある一方で、侵襲性や安全性、放射線被ばく等、課題が残る。近年におけるがんの治療は多岐にわたるため、精緻な分析に基づいた診療、治療成績の向上、患者さんの負担軽減に繋がる様な、非侵襲的ながん診断技術の開発が求められている。例えば、乳がんを疑われた場合に通常行われる針生検は、病変のうち一部のみの評価に留まるため腫瘍の不均一性は考慮されない場合が多い。その一方で従来の画像診断は腫瘍全体の不均一性を評価可能であるにもかかわらず、再発、転移や予後、治療効果予測の精度向上に役立つような有用な情報を得ることができていない。画像診断は病変の広がり診断や転移検索などには用いられているが、複数の選択肢の中から治療方針を決定する過程にお

いて十分に活用されていないともいえ、より治療方針の決定に貢献できるような、新たなイメージングバイオマーカーの開発が今後重要となってくると考えられる。

## 2. MRI と拡散 MRI

MRI は核磁気共鳴（NMR: Nuclear Magnetic Resonance）という現象を利用し、主に水素原子核（プロトン）と外部からの電磁波との相互作用を利用することで人体の内部を画像化したものである。がんの診断には造影剤を用いて MRI 撮影を行う場合が多いものの、造影 MRI は造影剤の体内蓄積による副作用が近年報告され<sup>2)</sup>、より安全かつ的確な MRI 診断法の開発は喫緊の課題である。我々は MRI の中でも、患者さんの比較的負担の大きい外科的手法や造影剤の投与によらない、非侵襲的な拡散 MRI を用いた新たな腫瘍診断法を開発を行っている。

### 2.1 拡散 MRI 及び IVIM, 非ガウス拡散

拡散 MRI を用いることにより、生体内の水分子の拡散現象を画像化することが可能である。拡散 MRI は組織中の水組織のブラウン運動による分子変位の程度を画像化する技術であり、最も単純なモデルにより得られる見かけの拡散係数（ADC: Apparent Diffusion Coefficient）は正常組織に比し腫瘍で減少することから、腫瘍特有の組織構築を反映

Corresponding: Mami Iima, Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital / Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, 54 Kawahara-cho, Shogoin, Sakyo-ku, Kyoto 606-8507, Japan  
飯間麻美, 606-8507 京都市左京区聖護院川原町 54 京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構/放射線診断科  
E-mail: mamiima@kuhp.kyoto-u.ac.jp

する新たな定量値として注目されている。ADC 値は 2 点の b 値より算出可能で、現在、脳梗塞や腫瘍の鑑別など、臨床で広く使われている。b 値は拡散強調の度合いを表す。

ADC は実際の生体内の水分子は自由拡散であるという仮定のもと直線の傾きを用いることにより計算される。しかしながら実際の生体内の信号減衰は直線ではなく曲線であり(非ガウス拡散)、200 s/mm<sup>2</sup>以下の低い b 値においては Intra Voxel Incoherent Motion (IVIM) 効果として認められ、組織内の毛細血管内などの灌流を評価可能と考えられる。また(少なくとも) 1000 s/mm<sup>2</sup>以上の高い b 値においては阻害拡散や制限拡散により説明可能であり、Kurtosis model などの数理モデルを用いて定量化できる(図1)。

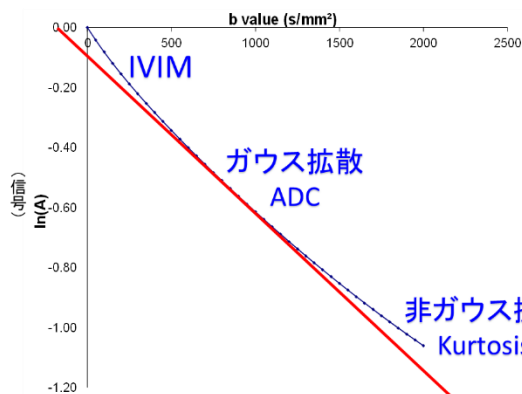


図1 拡散 MRI における信号減衰と代表的なモデル

特に非常に高い b 値においては信号はノイズ(noise floor)に達してしまうため、これによる曲線解析への影響は無視できない。よって解析の前にノイズ補正を行う必要がある。上記の様に拡散 MRI による非ガウス拡散解析法の進歩に伴い、灌流を始めとする様々な腫瘍の特徴を反映した新たなバイオマーカーの算出が造影剤を使用せずとも可能となってきており、臨床および前臨床モデルを用いて、新規イメージングバイオマーカーを確立できるか検討を行っている。

その一方、これらの複数の定量値を日常臨床で解釈し診断に活用するには手間がかかり過ぎることが懸念される。よって悪性腫瘍の検出に最も高い感度/特異度を持つ各パラメーター値において診断閾値を設定し、すべてのパラメーターの閾値を組み合わせることにより悪性から良性までの定量的診断スコアを確立することで、病変全体又はピクセル単位でカ

ラスケールを用いて可視化する手法を考案し、特許申請した(図2)<sup>3)</sup>。

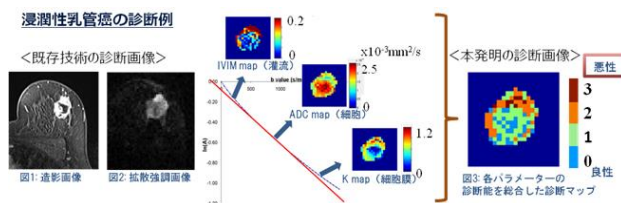


図2 拡散 MRI による半自動化腫瘍評価法

この手法により、造影剤を使用せずに腫瘍グレード評価が可能となるだけでなく、生検部位の誘導につながる様な腫瘍の不均一さを表示したり、治療効果の判定にも使用することが可能となった。

また、一般的に臨床で使用される拡散 MRI の分解能は mm 単位であるが、様々な拡散時間での拡散 MRI を撮影し、拡散方程式を用いることにより μm 単位での見かけの拡散距離も計算可能であり、拡散 MRI を顕微鏡の様に活用して評価できるようにもなる可能性があると考えられる(図3)。

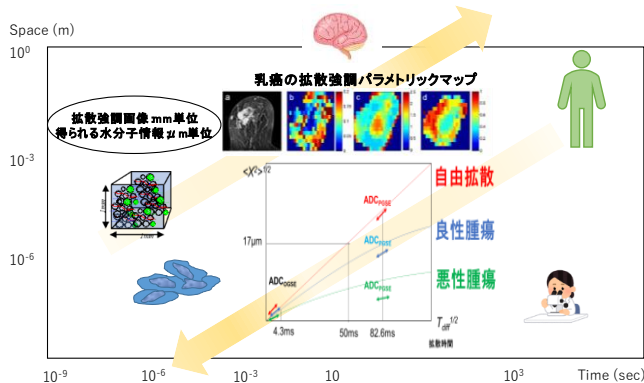


図3 拡散 MRI による様々なスケールでのイメージングの可能性

特に乳がんの治療は手術前に薬物療法が行われる場合が多く、がんが薬物療法により縮小してしまうため、治療開始時に撮影した MRI 画像で評価した腫瘍の全体を病理像で確認することは難しくなっている。よって、マウス腫瘍モデルを通じて MRI 画像と病理像との詳細な比較を行っている。このような臨床研究、前臨床研究を通じ、様々な定量値と臨床情報との関連性の有無を検討し、がんのイメージングバイオマーカーを見つけることで、診断だけでなく、治療法の決定、例えば治療効果判定などに役立てることを目標としている。

がんは非常に複雑な病気であり、拡散 MRI 信号

ががんの種類によってどのように影響されるか（例えば、細胞性、細胞透過性など）をよりよく理解し、腫瘍の良悪性やサブタイプを始めとする様々な情報と拡散 MRI から得られる定量値を統合的に関連付け信頼度の高い個別化診断技術を開発することで、がん診断や治療の一助となると考えられる。

拡散 MRI は 30 年以上前から主に頭部領域において日常臨床では特に脳梗塞の診断目的のために使用されており、本研究で撮影している拡散 MRI 画像においても、時間が許せばほとんどの臨床用 MRI 装置で容易に使用することが物理的には可能である。しかしながら（ADC だけでなく）こ複数の拡散 MRI 定量値を算出するためには多数のデータポイントを用いる必要があり、撮像時間の延長が問題であった。そこで我々は、より短い撮像時間で取得可能な、複数の拡散 MR 画像定量値の情報を統合させた synthetic ADC の提唱を行い<sup>4)</sup>、200 例を超える多数の乳腺腫瘍臨床例における診断能の検討結果について論文発表した<sup>5)</sup>。

## 2.2 IVIM を用いたイメージングとその開発

拡散 MRI は水分子のブラウン運動による拡散現象を介して組織微細構造の検出を可能とする。拡散 MRI で撮影した際の生体内の信号減衰の傾きを①見かけの拡散係数(ADC)として計算でき、この ADC 値は正常組織に比し（脳、肝臓、乳房、泌尿生殖器などの）腫瘍で減少することから、腫瘍特有の組織構築を反映する新たなコントラストとして日常臨床でも診断の際の参考情報として用いられている。その一方、低い b 値では ADC の傾きより変位するプロットが別の拡散として認められ、②毛細血管レベルの血流などを反映する灌流評価の定量値(IVIM)として算出可能である（図 4）。

1980 年代 Le Bihan らにより発見された IVIM は、ランダムに配列した毛細血管の中の血液の流れが拡散現象に模倣することに起因し<sup>6)</sup>、最近では造影剤を用いずに腫瘍の血流を評価できる可能性がとみに注目されている。

しかしながら、解析や十分に IVIM 評価可能な撮影時間を日常臨床では確保できず、未だ研究の範囲内としてとどまっている。臨床応用を見据えた場合の現時点での問題点として、拡散強調 MRI を用いた腫瘍の臨床例での最適な撮像・解析・評価法および IVIM の病理学的裏付けが確立されていないことがあげられる。我々は、この問題点を解決するため、

IVIM の臨床応用へ向けた有用性の検討を基礎・臨床研究を通じて行ってきた<sup>7,8)</sup>。

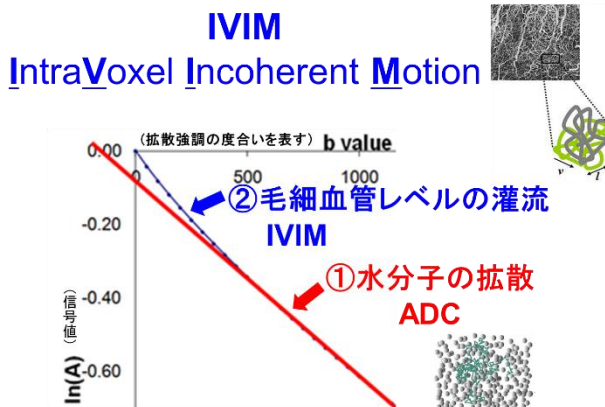


図 4 IVIM により、水分子の拡散 (①) と毛細血管レベルでの還流 (②) 両方を評価可能

基礎研究として、大学院在学中にニューロスピン（フランス、超高磁場 MRI 研究所）に留学し、撮像や解析が実際の臨床例に比べて容易であるラット脳腫瘍モデルを使用して IVIM 成分をより正確に評価するために必要なデータポイントの検証や組織学的評価を行った。さらに拡散 MRI における複数の非ガウス分布を用いた解析により、ADC のみならず複数のパラメーターを検討した<sup>7)</sup>。帰国後、この基礎的検討を十分に重ねた上のさらなる臨床応用として、まずは典型的な乳腺病変における非ガウス分布拡散強調 MRI（特に ADC とは異なる細胞膜の活動性などの腫瘍の微小構造を新たに評価可能な Kurtosis 解析）及び IVIM イメージングの初期検討を行った（図 5）<sup>8)</sup>。

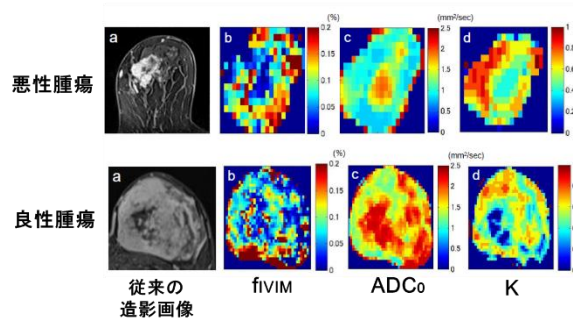


図 5 乳腺腫瘍拡散 MRI パラメトリックマップ

また、授乳期前後の乳腺における IVIM 定量値が著明に変化することを報告した<sup>9)</sup>。

## 2.3 拡散 MRI の臨床における有用性

MRI 画像は、様々な手法を複合的に用いることで、他の手法では得られない様々な画像のコントラ

ストを得ることができ、悪性腫瘍の評価に不可欠な診断法として機能している。特に拡散 MRI は、ミリメートル単位の画像でありながらサブミリメートル単位の情報を得ることができ、ADC 値を用いて腫瘍の特異的な組織構造を反映させることができるのが特徴である。

現在、多くの女性がマンモグラフィーを受けており、過去 30 年間で非浸潤性乳管内癌 (DCIS: Ductal Carcinoma in situ) の発見が飛躍的に増加した。しかし、DCIS は進行リスクが低いものもあり、そのような場合を含め、DCIS に対する様々な治療法のリスクとベネフィットの適切なバランスについては、大きな議論を呼んでいる。不必要な侵襲的治療を避けるために、低リスクの DCIS を正確に診断することが重要である。我々は、拡散 MRI により DCIS の層別化、特に低グレードの DCIS 鑑別が可能であることを予備的な研究において示した<sup>10)</sup>。拡散 MRI が腫瘍の悪性度をより正確に評価できるようになれば、特に低リスクの DCIS 患者において、過剰診断や不必要で侵襲的な治療の防止に役立つ可能性がある。

また、さらに ADC の最大値と最小値間の差分をとった値や、非ガウス拡散のモデルを用いて計算される尖度を表す K (Kurtosis) 値が乳がんの転移しやすさを推測できる可能性も報告されている<sup>11,12)</sup>。

## 2.4 拡散時間

また、MRI 及び拡散 MRI の技術進歩に伴い異なる拡散時間による MRI 撮影が可能となった。自由水のような構造がない環境 (ガウス拡散) では、拡散時間に関わらず水分子の運動は同じ拡散係数を示す。その一方で、何らかの障壁構造がある環境 (非ガウス拡散) では、水分子が障壁にぶつかる毎に異なる拡散係数を呈す。特に内部構造が密な腫瘍ではこれらの拡散係数の差異が大きくなり、正常組織における拡散係数との違いが出てくるのではないかと考え (図 6)、時間依存性拡散 MRI を用いて新たな腫瘍の鑑別が可能か検討を進めている。

障壁構造に乏しい、ADC 値評価に適したポリビニルピロリドンやアルカンなどのファントム撮影を行い拡散時間による ADC 値変化がほぼ認められない事を確認し、マウス xenograft 腫瘍モデルを用いて異なる拡散時間によるこれらの複数の拡散パラメーターの変化率を評価する研究を進めた<sup>4,13)</sup>。臨床研究においても、頭頸部腫瘍、乳腺腫瘍において異なる拡散時間による ADC 値変化率が良悪性腫瘍

の鑑別に有用であることを検討した<sup>14,15)</sup>。

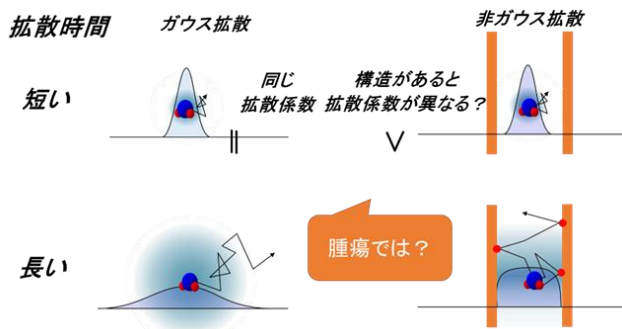


図 6 異なる拡散下での拡散時間と拡散係数の関係

## 2.5 乳房拡散 MRI の標準化

拡散強調像の乳腺腫瘍への応用については、どの MRI 装置においても安定した拡散 MRI 定量値を算出するための標準的な撮影プロトコルが十分に確立されていなかった。拡散 MRI は、造影剤を使用せず、非侵襲的であり、患者にとって有益と考えられる。筆者は、特に乳がんに関し、主要な MRI 装置ベンダーや欧州乳房画像学会 (EUSOBI) の科学委員会にメンバーとして入れて頂き、最低限の撮影条件を含む国際的な撮影ガイドラインを策定し<sup>16)</sup>、実際の使用状況に関する survey の結果も最近発表した<sup>17)</sup>。また、拡散強調像の乳房領域における更なる臨床応用を目的とし、他の編者と共に本を出版した<sup>18)</sup>。

拡散 MRI は、MRI 装置や病院によって撮影条件が大きく異なるため、標準化が十分に進んでいないという問題点がある。品質管理用ファントムから臨床プロトコル、データ解析に至るまで、臓器やがんの種類に合わせた標準プロトコルを各施設と協働しながら設定していくことで、乳房領域のみならず、各臓器や専門分野において拡散 MRI の可能性を十分に引き出すことができるようになるだろう。

## 3. まとめ

拡散 MRI は生体内の水分子の拡散現象を画像化可能であり、造影剤を必要としない非侵襲的なイメージング法である。その医療応用は脳梗塞の診断から腫瘍のイメージングまで多岐にわたる。従来の見かけの拡散 (ADC) という定量値に留まらない、IVIM や非ガウス拡散 MRI、時間依存性拡散 MRI など各種定量値を算出可能であり、腫瘍の鑑別や再発、予後予測などのイメージングバイオマーカーとしての有用性も多数報告されている。その一方で定

量値の標準化も重要な課題であり、その解決に向け国際ガイドラインの発出を始めとし、国内外で様々な取り組みが行われている。

### 謝辞

本稿において紹介させて頂いた研究成果は京都大学医学部附属病院放射線診断科 片岡正子先生、本田菜也先生、大橋茜先生、太田理恵先生、岡澤藍夏先生、富樫かおり先生、中本裕士先生、フランスニューロスピン Denis Le Bihan 先生、ニューヨーク大学 Eric Sigmund 先生、ワシントン大学 Savannah Partridge 先生を始めとする関係者の皆様との共同研究や連携によるものであり、厚く御礼申し上げます。

ここで紹介した研究は、科学研究費補助金(18K15588, 21K07618)、日本医療研究開発機構(20ck0106454h0003, 22he0422017j0001)、上原記念生命科学財団研究助成(2019年)、武田学術振興財団研究助成(2020年)の支援をいただきました。この場を借りて御礼申し上げます。

### 参考文献

- 令和3年(2021)人口動態統計月報年計(概数)の概況:厚生労働省 [Internet]. Available from: <https://www.mhlw.go.jp/toukei/saikin/hw/jinkou/geppo/neckai21/index.html>
- Kanda T, Ishii K, Kawaguchi H, Kitajima K, Takenaka D. High signal intensity in the dentate nucleus and globus pallidus on unenhanced T1-weighted MR images: relationship with increasing cumulative dose of a gadolinium-based contrast material. *Radiology*. 2014 Mar;270(3):834–41.
- 拡散強調 MRI 画像を用いた半自動化腫瘍評価システム [Internet]. Available from: <https://www.tlo-kyoto.co.jp/patent/post-300.html>
- Iima M, Bihan L. Clinical intravoxel incoherent motion and diffusion MRI imaging : past, present, and future. *Radiology*. 2016;278:13–32.
- Iima M, Kataoka M, Kanao S, Onishi N, Kawai M, Ohashi A, et al. Intravoxel Incoherent Motion and Quantitative Non-Gaussian Diffusion MR Imaging: Evaluation of the Diagnostic and Prognostic Value of Several Markers of Malignant and Benign Breast Lesions. *Radiology*. 2018 May;287(2):432–41.
- Le Bihan D, Breton E, Lallemand D, Grenier P, Cabanis E, Laval-Jeantet M. MR imaging of intravoxel incoherent motions: application to diffusion and perfusion in neurologic disorders. *Radiology*. 1986 Nov;161(2):401–7.
- Iima M, Reynaud O, Tsurugizawa T, Ciobanu L, Li J-R, Geffroy F, et al. Characterization of glioma microcirculation and tissue features using intravoxel incoherent motion magnetic resonance imaging in a rat brain model. *Invest Radiol*. 2014 Jul;49(7):485–90.
- Iima M, Yano K, Kataoka M, Umehana M, Murata K, Kanao S, et al. 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.
- Iima M, Kataoka M, Sakaguchi R, Kanao S, Onishi N, Kawai M, et al. Intravoxel incoherent motion (IVIM) and non-Gaussian diffusion MRI of the lactating breast. *Eur J Radiol Open*. 2018 Feb 2;5:24–30.
- Iima M, Le Bihan D, Okumura R, Okada T, Fujimoto K, Kanao S, et al. Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study. *Radiology*. 2011 Aug;260(2):364–72.
- Kim JY, Kim JJ, Hwangbo L, Kang T, Park H. Diffusion-weighted Imaging of Invasive Breast Cancer: Relationship to Distant Metastasis-free Survival. *Radiology*. 2019 May;291(2):300–7.
- Honda M, Iima M, Kataoka M, Fukushima Y, Ota R, Ohashi A, et al. Biomarkers Predictive of Distant Disease-free Survival Derived from Diffusion-weighted Imaging of Breast Cancer. *Magn Reson Med Sci* [Internet]. 2022 Aug 3; Available from: <http://dx.doi.org/10.2463/mrms.mp.2022-0060>
- Someya Y, Iima M, Imai H, Yoshizawa A, Kataoka M, Isoda H, et al. Investigation of breast cancer microstructure and microvasculature from time-dependent DWI and CEST in correlation with histological biomarkers. *Sci Rep*. 2022 Apr 20;12(1):6523.
- Iima M, Yamamoto A, Kataoka M, Yamada Y, Omori K, Feiweier T, et al. Time-dependent diffusion MRI to distinguish malignant from benign head and neck tumors. *J Magn Reson Imaging*. 2019 Jul;50(1):88–95.
- Iima M, Kataoka M, Honda M, Ohashi A, Ohno Kishimoto A, Ota R, et al. The Rate of Apparent Diffusion Coefficient Change With Diffusion Time on Breast Diffusion-Weighted Imaging Depends on Breast Tumor Types and Molecular Prognostic Biomarker Expression. *Invest Radiol*. 2021 Aug 1;56(8):501–8.
- Baltzer P, Mann RM, Iima M, Sigmund EE, Clauser P, Gilbert FJ, et al. Diffusion-weighted imaging of the breast: a consensus and mission statement from the EUSOBI International Breast Diffusion-Weighted Imaging working group. *Eur Radiol*. 2020 Mar;30(3):1436–50.
- Lo Gullo R, Sevilimedu V, Baltzer P, Le Bihan D, Camps-

Herrero J, Clauser P, et al. A survey by the European Society of Breast Imaging on the implementation of breast diffusion-weighted imaging in clinical practice. *Eur Radiol* [Internet]. 2022 May 4; Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s00330-022-08833-0>

18. Iima M, Partridge S, Le Bihan D, editors. *Diffusion MRI of the breast*. Philadelphia, PA: Elsevier - Health Sciences Division; 2023. 260 p.

## PROFILE



飯間麻美 Mami Iima

所属 京都大学 医学部附属病院 先端医療研究開発機構・放射線診断科  
[学歴] 京都大学 大学院 医学・医科学専攻 画像診断学・核医学 博士課程修了 (医学)

[職歴] 2013年日本学術振興会 特別研究員、2015年京都大学 白眉センター 特定助教、2018年京都大学医学部附属病院 放射線診断科 特定病院助教、2019年京都大学医学部附属病院 臨床研究総合センター・放射線診断科 助教、2020年京都大学医学部附属病院 先端医療研究開発機構 (臨床研究総合センターからの名称変更)・放射線診断科 助教  
[専門] 画像診断学、放射線医学、医療管理学

## Development of a New Cancer Diagnostic Method Using Diffusion MRI

Mami Iima

Institute for Advancement of Clinical and Translational Science (iACT), Kyoto University Hospital, Kyoto, Japan  
Department of Diagnostic Imaging and Nuclear Medicine, Kyoto University Graduate School of Medicine, Kyoto, Japan

**Abstract:** Cancer treatment is becoming increasingly specialized. It is hence important to develop diagnostic imaging tools that will guide the making of appropriate treatment decisions. Diffusion MRI allows the observation of the diffusion of water molecules in a living body, reflecting the tissue microstructure. We are developing new quantitative markers from diffusion MRI, which will be useful for the diagnosis of cancer recurrence and for assessing the prognosis. Another important issue is the standardization of the quantitative values obtained from diffusion MRI. This paper introduces state-of-the-art cancer imaging research, developments concerning Diffusion MRI and our efforts toward its standardization.

**KEYWORDS:** Cancer, MRI, diffusion MRI, IVIM, non-Gaussian diffusion