

## 乳腺小腫瘍性病変の定量的検討： ダイナミック MRI のコンパートメントモデル解析

池田 理<sup>1</sup>, 山下康行<sup>4</sup>, 森下昭治<sup>1</sup>, 城戸妙子<sup>1</sup>,  
北島美香<sup>1</sup>, 岡村健二<sup>2</sup>, 福田精二<sup>3</sup>, 高橋睦正<sup>4</sup>

<sup>1</sup>熊本労災病院放射線科 <sup>2</sup>同外科 <sup>3</sup>同病理

<sup>4</sup>熊本大学医学部放射線医学教室

### はじめに

乳癌は他の臓器の腫瘍に比べて小さい時期から angiogenic factor を分泌し, vascularity に富んでいることはよく知られている<sup>1),2)</sup>. また, 乳癌の vascularity と遠隔転移には密接な関係があり, 40%以上の血管密度の増加があれば遠隔転移の可能性は2倍になるという報告もある<sup>2),3)</sup>. 乳癌の vascularity の評価に DSA や CT の画像診断が用いられたこともあるが<sup>4),5)</sup>, 近年, ダイナミック MRI を用いた MRI が多くの研究者によって用いられている. ダイナミック MRI における造影増強効果は, 腫瘍の血流状態を反映しており, 質的診断が期待できる. ところが, 実際には造影剤投与後早期より強い造影増強効果を呈する良性疾患がある一方, 乳癌でも造影増強効果の遅延する症例もあり, 良悪性間に overlap が認められる<sup>6),7)</sup>.

MRI の陽性造影剤である Gd-DTPA は, 中枢神経系以外では, 組織間質に広く分布し, 組織の緩和時間を短縮することで造影効果を発揮する. 使用量は通常 0.1 mmol/kgBW で, 急速静注が可能である<sup>8)~10)</sup>. そこでダイナミック MRI により得られる各時点の信号強度を

Gd-DTPA の濃度に換算して, コンパートメントモデルから Gd-DTPA の分布動態の理論的に回帰させて, パラメータの変化として定量的に解析することが可能である. 本報告では, 乳腺腫瘍性病変の Gd-DTPA の腫瘍内動態と, 解析の方法を併せて検討した.

### 対象, モデル, 方法

#### 対象

対象は, 1994年8月から1997年8月の間に当院にて, 腎機能正常 (BUN: 7~20 mg/dl, Cr: 0.5~1.2 mg/dl) 例において, 片側全乳房ダイナミック MRI を施行した 55 症例 59 病変で, 全例 2 cm 以下の乳腺腫瘍性病変である. 診断は, 手術又は生検にて病理組織学的確定診断のついた 38 症例 39 病変, および経過観察にて良性腫瘍と診断した 17 症例 20 病変である. その内訳は, 良性腫瘍 19 症例 22 病変 (fibroadenoma: 22 病変), 悪性腫瘍 36 症例 37 病変 (scirrhous carcinoma: 14 病変, papillotubular carcinoma: 8 病変, solid tubular carcinoma: 7 病変, non-invasive carcinoma: 8 病変) である. また悪性腫瘍 40 病変の

キーワード compartmental analysis, breast neoplasm, dynamic MRI, non-invasive ductal carcinoma, invasive ductal carcinoma

病理学的所見のうち、波及度が  $g$  : 病巣が乳腺組織内にとどまるものが 16 病変,  $f$  : 乳腺外脂肪に及ぶものが 21 病変, 静脈侵襲が  $v_0$  : 静脈侵襲がないものが 28 病変,  $v_1$  : 静脈侵襲があるものが 9 病変, リンパ節転移が  $n+$  : リンパ節転移があるものが 7 病変,  $n-$  : リンパ節転移がないものが 30 病変, および comedo type : 4 病変, non-comedo type : 33 病変である。

モデル

血漿コンパートメントは Gd-DTPA が急速静注されたときに最初に分布するコンパートメントで腫瘍血管に相当する。中枢神経系ではこの部分は信号に寄与しないと考えられるが、それ以外の臓器ではその関与は大きいと考えられ

る。また、細胞外スペースコンパートメントは腫瘍内で Gd-DTPA が分布する部分で、血漿コンパートメントとの間には濃度差による単純拡散のみが行われるとする。両コンパートメント間の移行定数（速度定数）を  $k$  とする。これに基づき以下のように末梢血管と腫瘍のモデルを定義した (Fig. 1a, b)。それぞれのパラメータは以下の関係を有する。

血漿中には一様に Gd-DTPA が行き渡り、しかし、腫瘍にはまだ Gd-DTPA が行き渡っていない時刻を  $t=0$  とすると、ROI の血漿中の Gd-DTPA 濃度を  $C_p(t)$ 、細胞外の Gd-DTPA の濃度を  $C_t(t)$  とすると、 $C_p(t)$  と  $C_t(t)$  の間には次のような式が成り立つ。

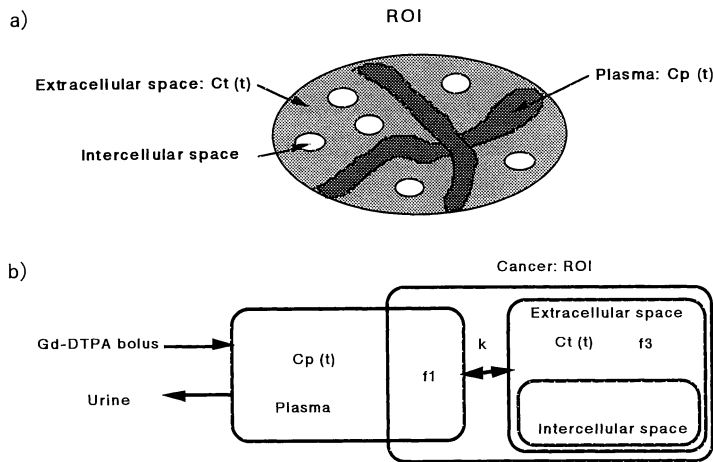


Fig. 1. Signal intensity measurement compartment and compartmental scheme for the distribution of intravenously injected Gd-DTPA.

a) Signal intensity measurements are made in a small (8–20 mm<sup>2</sup>) region of interest (ROI). The ROI includes plasma component ( $C_p(t)$ ) and extracellular component ( $C_t(t)$ ).

b) The model is composed of three compartments, 1) plasma, 2) intratumoral extracellular space, and 3) intercellular space.  $C_p(t)$  is the plasma concentration of Gd-DTPA,  $C_t(t)$  is the intratumoral extracellular space concentration of Gd-DTAP. “ $f_1$ ” is the ratio of the intratumoral vessel, “ $f_3$ ” is the ratio of the intratumoral extracellular space. “ $k$ ” is permeability surface product per unit volume of component.

$$\frac{dCt(t)}{dt} = k\{Cp(t) - Ct(t)\} \dots\dots\dots [Eq. 1]$$

また Gd-DTPA 静注後の血漿中濃度 Cp(t) は次のような式で表される<sup>11),12)</sup>.

$$Cp = A_1 \exp(-m_1t) + A_2 \exp(-m_2t) \dots\dots\dots [Eq. 2]$$

m<sub>1</sub>, m<sub>2</sub> は各々分布相, 消失相の半減期の逆数であり, A<sub>1</sub>, A<sub>2</sub> は投与量に依存する係数である. このモデルを用いると [Eq. 1] の微分方程式は,

$$Ct(t) = k \left\{ \frac{A_1}{(m_3 - m_1)} \exp(-m_1t) + \frac{A_2}{(m_3 - m_2)} \exp(-m_2t) + \frac{(A_1 + A_2)m_3 - (A_1m_2 + A_2m_1)}{(m_3 - m_1)(m_3 - m_2)} \times \exp(-m_3t) \right\} \dots\dots\dots [Eq. 3]$$

と解ける. ここで m<sub>3</sub>=k に相当し, m<sub>3</sub>=k は mean permeability surface product per unit volume of component つまり permeability と考えることができる.

MR の信号強度は中枢神経系以外の組織では, ROI 設定領域の plasma Cp(t) の部分と extracellular space Ct(t) の両方の部分が測定値に寄与する. Cp(t) と Ct(t) とはそれぞれ T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 値および proton 密度が異なっているので, 測定値に対して同等の寄与をするとは限らない. Gd-DTPA の濃度は T<sub>1</sub>, T<sub>2</sub> 値に以下のように寄与する.

$$\frac{1}{T_1(t)} = \frac{1}{T_1(0)} + R_1C(t)$$

$$\frac{1}{T_2(t)} = \frac{1}{T_2(0)} + R_2C(t)$$

Gd-DTPA では

$$R_1 = 4.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1}$$

$$R_2 = 5.5 \text{ s}^{-1} \text{ mM}^{-1} \dots\dots\dots [Eq. 4]$$

このように測定値は Gd-DTPA 濃度に依存する. しかし, spin echo 法では測定値と Gd-DTPA 濃度は比例しないが, 今回用いた高速撮像法の gradient echo 法では, TR ≫ T<sub>2</sub> の条件下では, 以下の [Eq. 5] を用いて計算すると測定値と Gd-DTPA 濃度は比例している.

$$Cs = \rho \frac{(1 - e^{-\frac{TR}{T_1}}) \sin \alpha}{1 - \cos \alpha e^{-\frac{TR}{T_1}}} e^{-\frac{TR}{T_2}} \dots\dots\dots [Eq. 5]$$

そこで, Cp(t) と Ct(t) の測定値に寄与する割合を f<sub>1</sub>, f<sub>3</sub> とすると測定値は次のように表される.

$$\text{Intensity} \propto f_1 Cp(t) + f_3 Ct(t)$$

$$\text{Intensity} \propto Cp(t) + (f_3/f_1) Ct(t)$$

$$\text{Intensity} = \text{Constant} (Cp(t) + f Ct(t)) \dots\dots\dots [Eq. 6]$$

本法は, Tofts ら<sup>9)</sup> の時間濃度曲線を, 0.1 mmol/kgBW の Gd-DTPA を急速静注したときの理想的な血漿中の時間濃度曲線とし, 全例で近似使用した.

$$a_1 = 0.40 \text{ kg/l}$$

$$a_2 = 0.48 \text{ kg/l}$$

$$m_1 = 0.0023 \text{ s}^{-1}$$

$$m_2 = 0.00018 \text{ s}^{-1}$$

この値を [Eq. 2] に当てはめると

$$Cp(t) = 0.40 \exp(-0.0023t) + 0.48 \exp(-0.00018t) \dots\dots [Eq. 7]$$

[Eq. 6] に [Eq. 3] を代入すると,

$$Ct(t) = k \frac{0.40m_3}{(m_3 - 0.0023)} \exp(-0.0023t) + \frac{0.48m_3}{(m_3 - 0.00018)} \exp(-0.00018t) + \frac{0.00248m_3^2 - 0.001824m_3}{(m_3 - 0.0023)(m_3 - 0.0018)} \times \exp(-m_3t) \dots\dots\dots [Eq. 8]$$

これらの値を使用して, 血漿中から細胞外に濃度差で Gd-DTPA が拡散する速度に対応する

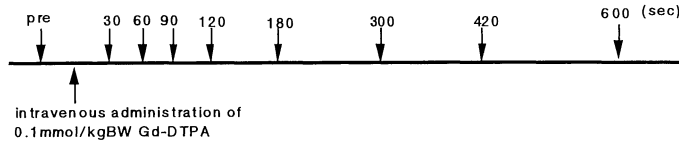


Fig. 2. Protocol of dynamic study. Images were obtained at the time intervals of 30, 60, and 90 seconds, and 2, 3, 5, 7, and 10 minutes after the start of injection.

“k”, および,  $C_p(t)$  と  $C_t(t)$  が測定値に寄与する割合の比 “f” をパラメータとして測定強度に一致するような “f”, “k” および腫瘍血管の割合 “ $f_1$ ” を求めた。

**撮像方法**

MRI 装置は GE 社製 Signa 1.5Tesla 超伝導装置を用い, 乳腺専用コイルを使用して腹臥位にて検査を行った。経時的信号強度を測定するために, Gd-DTPA を 0.1 mmol/kg を肘静脈より手圧で注入し, 冠状断若しくは横断像でダイナミック MRI を行った。撮像方法は fast multiplaner spoiled gradient echo 法を用いた。撮像条件は, TR/TE/FA/NEX 130 ms/2.9 ms/60°/2 回, スライス厚は 7 mm gapless, acquisition time は 35~39 s, field of view は 16×16 cm, マトリックスは 256×128 である。撮像時間のタイミングチャートは Fig. 2 に示す。Dynamic scan で得られた画像の腫瘍部の中心に径 8~20 mm<sup>2</sup> の ROI を設定し, 腫瘍部の経時的信号強度を測定した。

**検討項目**

Gd-DTPA の移行係数 “k” (s<sup>-1</sup>), “f” (=  $f_3/$

$f_1$ ), および “ $f_1$ ” を用いて, (1)乳腺腫瘍性病変の良悪性の鑑別, (2)病理組織学的分類との対比, (3)悪性腫瘍を浸潤癌と非浸潤癌とに大別し, 良性腫瘍を含めた比較, (4)悪性腫瘍では, 波及度, 脈管侵襲, リンパ節転移, comedo 形成との対比を, それぞれ 2 群間の差を unpaired t-test を用いて検討した。

**結 果**

(1) 良性腫瘍では, “f” は  $3.07 \pm 0.79$  (平均 ± 標準偏差), “ $f_1$ ” は  $(0.16 \pm 0.04) \times 10^{-2}$ , “k” は  $(0.73 \pm 0.32) \times 10^{-2}$ , 悪性腫瘍では, “f” は  $2.10 \pm 0.56$ , “ $f_1$ ” は  $(0.22 \pm 0.08) \times 10^{-2}$ , “k” は  $(2.40 \pm 3.24) \times 10^{-2}$  であり, いずれも良悪性間に有意差を認めた ( $p < 0.01$ ) (Table 1) (Fig. 3~5)。

(2) 乳腺腫瘍性病変の組織学的な検討では, fibroadenoma とその他の悪性腫瘍との間では (1)と同様に, “f”, “ $f_1$ ” および “k” とともに有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めたが, 悪性腫瘍間では有意差は認められなかった (Table 1) (Fig. 3~

Table 1. Comparative Analysis of “f”, “ $f_1$ ” and “k” : To Differentiate Malignant and Benign Breast Masses

cases	f	$f_1$	k	
fibroadenoma	19	$3.07 \pm 0.79^*$	$(0.16 \pm 0.04) \times 10^{-2*}$	$(0.70 \pm 0.23) \times 10^{-2*}$
scirrhous carcinoma	14	$2.16 \pm 0.50$	$(0.19 \pm 0.04) \times 10^{-2}$	$(1.20 \pm 0.58) \times 10^{-2}$
papillotubular carcinoma	8	$2.16 \pm 0.49$	$(0.22 \pm 0.07) \times 10^{-2}$	$(2.60 \pm 2.30) \times 10^{-2}$
solidtubular carcinoma	7	$2.00 \pm 0.68$	$(0.19 \pm 0.07) \times 10^{-2}$	$(2.10 \pm 1.80) \times 10^{-2}$
non-invasive carcinoma	8	$2.03 \pm 0.56$	$(0.27 \pm 0.11) \times 10^{-2}$	$(4.70 \pm 5.20) \times 10^{-2}$

Values are expressed as mean ± S.D., \* :  $p < 0.01$

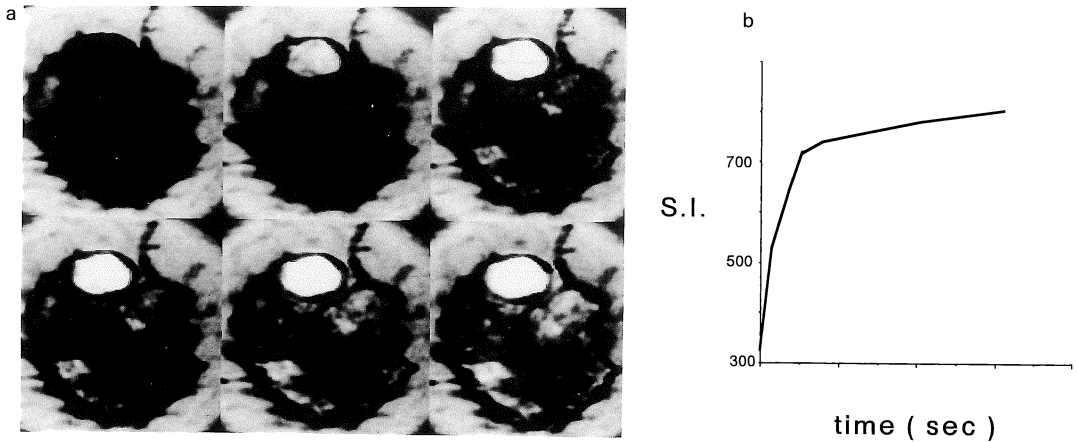


Fig. 3. Fibroadenoma in a 30-year-old-woman. The “k” was  $0.73 \times 10^{-2}(\text{s}^{-1})$ , “f<sub>1</sub>” was  $0.14 \times 10^{-2}$  and “f” was 3.80, were calculated from the compartmental analysis.

(a) The dynamic MR image acquired using the 2D-FMPSPGR sequence shows a well-enhanced breast mass. Top left is preinjection image, top middle, top right, bottom left, bottom middle, and bottom right are images 30, 60, 90, 300, and 600 seconds after injection, respectively.

(b) The time-signal intensity curve were obtained based on the measurement of the regions of interest of the lesions for dynamic MR imaging enhancement. The signal intensity increases with time. The triexponential concentration curve of Gd-DTPA was fitted to a theoretical model.

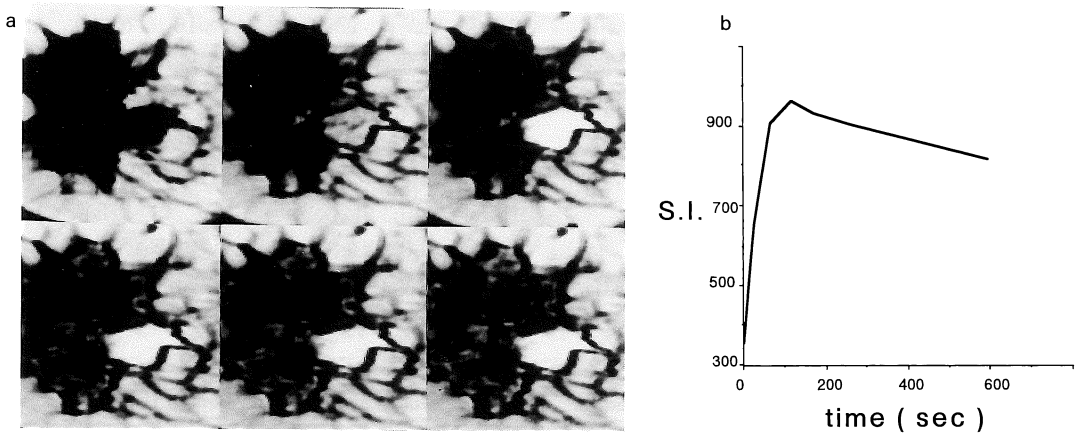


Fig. 4. Papillotubular carcinoma in a 59-year-old-woman. The “k” was  $1.73 \times 10^{-2}(\text{s}^{-1})$ , “f<sub>1</sub>” was  $0.24 \times 10^{-2}$  and “f” was 1.70, were calculated from compartmental analysis.

(a) The dynamic MR image acquired using the 2D-FMPSPGR sequence shows a breast mass. Top left is preinjection image, top middle, top right, bottom left, bottom middle, and bottom right are images 30, 60, 90, 180, and 300 seconds after injection, respectively.

(b) The regions of interest in the lesions were used in determining the time-signal intensity curve for dynamic MR imaging enhancement. The peak enhancement is seen within 60 seconds, followed by a slowly decrease during the delayed phase. The triexponential concentration curve of Gd-DTPA was fitted to a theoretical model.

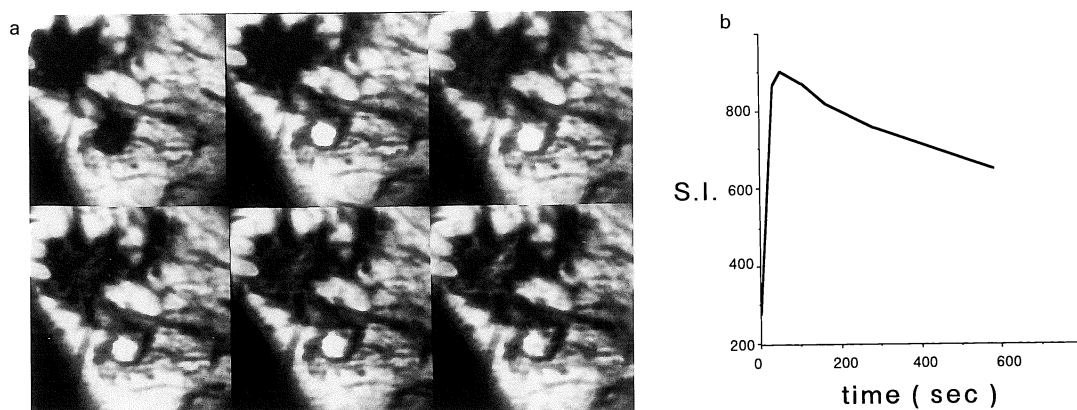


Fig. 5. Non-invasive ductal carcinoma in a 33-year-old-woman. The “k” was  $5.12 \times 10^{-2} (s^{-1})$ , “f<sub>1</sub>” was  $0.48 \times 10^{-2}$ , and “f” was 2.04, were calculated from compartmental analysis.

(a) The dynamic MR image acquired using the 2D-FMPSPGR sequence shows a breast mass. Top left is pre-injection image, top middle, top right, bottom left, bottom middle, and bottom right are images 30, 60, 90, 180, and 300 seconds after injection, respectively.

(b) The regions of interest in the lesions were used in determining the time-signal intensity curve for dynamic MR imaging enhancement. The peak enhancement is seen within 60 seconds, followed by a decrease during the delayed phase. The triexponential concentration curve of Gd-DTPA was fitted to a theoretical model.

5).

(3) 浸潤癌 (scirrhous carcinoma, papillotubular carcinoma, solidtubular carcinoma) と非浸潤癌との間の検討では、浸潤癌では、“f<sub>1</sub>”は  $(0.20 \pm 0.56) \times 10^{-2}$ ，“k”は  $(1.80 \pm 1.6) \times 10^{-2}$ 、非浸潤癌では、“f<sub>1</sub>”は  $(0.28 \pm 0.11)$

$\times 10^{-2}$ ，“k”は  $(4.70 \pm 5.20) \times 10^{-2}$ 、および良性腫瘍では、“f<sub>1</sub>”は  $(0.16 \pm 0.45) \times 10^{-2}$ ，“k”は  $(0.73 \pm 0.32) \times 10^{-2}$ 、と“f<sub>1</sub>”と“k”においてはすべての項目で有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた (Table 2).

(4) 波及度、脈管侵襲、リンパ節転移、およ

Table 2. Comparative Analysis of “f”, “f<sub>1</sub>” and “k” : To Differentiate Invasive Ductal Carcinoma and Non-invasive Ductal Carcinoma

	f	f <sub>1</sub>	k
benign tumor	$3.07 \pm 0.79$	$(0.16 \pm 0.04) \times 10^{-2*}$	$(0.73 \pm 0.32) \times 10^{-2*}$
invasive ductal carcinoma	$2.12 \pm 0.57$	$(0.20 \pm 0.56) \times 10^{-2**}$	$(1.80 \pm 1.60) \times 10^{-2**}$
non-invasive ductal carcinoma	$2.03 \pm 0.56$	$(0.28 \pm 0.11) \times 10^{-2}$	$(4.70 \pm 5.20) \times 10^{-2}$

Values are expressed as mean  $\pm$  S.D., \*, \*\*:  $p < 0.01$

Table 3. Comparative Analysis of “f”, “f<sub>1</sub>” and “k” : To Evaluated Histological Findings

	f	f <sub>1</sub>	k
g	$2.00 \pm 0.55$	$(0.25 \pm 0.10) \times 10^{-2*}$	$(0.04 \pm 0.04) \times 10^{-2*}$
f	$2.18 \pm 0.58$	$(0.19 \pm 0.05) \times 10^{-2}$	$(0.01 \pm 0.01) \times 10^{-2}$

Values are expressed as mean  $\pm$  S.D., \* :  $p < 0.01$

び comedo 形成については、波及度で“k”について、病巣が乳腺組織内にとどまるものが  $0.04 \pm 0.04$ 、病巣が乳腺外脂肪に及ぶものが  $0.01 \pm 0.01$  と有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められたが、その他の項目では有意な差は認められなかった (Table 3).

## 考 察

乳腺腫瘍性病変の dynamic MRI においては、乳癌は、angiogenesis の盛んな腫瘍辺縁が腫瘍内部よりも濃染するために、リング状の造影増強効果が特徴的といわれている。Fibroadenoma では、腫瘍内部から遠心性に造影されるパターンが特徴的であるという報告がある<sup>11)~15)</sup>。一方、time signal-intensity curve は、腫瘍の造影増強効果を経時的にプロットしたものであるが、乳癌は早期から病巣がよく造影され1~3分でピークに達しプラトーになるか、徐々に信号強度が低下するパターンを呈するのに対して、fibroadenoma では、明らかなピークを呈さずに徐々に造影されるパターンを呈するものが多い。しかし、これらには良悪性の overlap がかなりみられる<sup>16)</sup>。また、MRI は sensitivity は高く (94~100%)、specificity に関する報告には大きな幅がみられる (37~97%)。その大きな要因として、乳線疾患の多彩な病理像があると思われる<sup>17)~20)</sup>。

Spin-echo 法での Gd-DTPA 濃度と信号強度の関係は、Gd-DTPA の濃度が高すぎるために起こる過緩和と susceptibility effect による信号低下のために比例関係でないが、gradient-echo 法では、 $TR \gg T_2$  の条件下では [Eq. 5] の式で比例関係になるので、 $Intensity = Constant(Cp(t) + fCt(t)) \dots$  [Eq. 6] が成立し、“f” :  $f_3/f_1$ 、“k” : permeability ( $s^{-1}$ ) を求めることができる。

ダイナミック MRI において、腫瘍が正常組織に比べてより造影されるためには造影剤が腫瘍により多く分布すると考えられる。造影効果

は腫瘍の血管密度の上昇に依存している要素が大きい<sup>21)</sup>。その他に造影効果に影響を与える因子として、間質の容量、末梢血管の透過性などが考えられている<sup>22)~24)</sup>。中枢神経系においては、一般に血漿内の Gd-DTPA は信号強度に影響を及ぼさない。しかし first pass で信号強度がピークを迎えるような、血流の高い、つまり腫瘍血管が豊富で、造影剤の透過性の高い腫瘍では、Gd-DTPA の移行係数“k”が非常に大きく、細胞外スペースに常に Gd-DTPA の濃度勾配が存在すると考えられ、今回の検討でも30秒でピークを迎えた non-invasive ductal carcinoma の1例と papillotubular carcinoma の1例では理論曲線との間にズレが認められた。また、本方法は、腫瘍の平均信号強度を Gd-DTPA の濃度に換算しているのので、腫瘍内の出血や壊死の存在は、Gd-DTPA の濃度の誤差となって現れるが、今回の対象症例は、出血や壊死の起こりにくい2 cm以下の腫瘍を対象とし、画像上、出血や壊死の認められない症例を対象とした。

我々の検討では、良悪性の鑑別においては、良性腫瘍では、“f”は  $3.07 \pm 0.79$ 、“f<sub>1</sub>”は  $(0.16 \pm 0.04) \times 10^{-2}$ 、“k”は  $(0.73 \pm 0.32) \times 10^{-2}$ 、悪性腫瘍では、“f”は  $2.10 \pm 0.56$ 、“f<sub>1</sub>”は  $(0.22 \pm 0.08) \times 10^{-2}$ 、“k”は  $(2.40 \pm 2.90) \times 10^{-2}$  であり、有意差 ( $p < 0.01$ ) が認められた。“f”は血漿中の Gd-DTPA の volume と細胞外液の Gd-DTPA の比を表すものであるが、良性腫瘍で高かった。また、従来 fibroadenoma は上皮と間質との増殖程度により管周囲型と管内型に分類されていたが、この組織学的特徴が“f”のバラツキとして現れたと思われる。Fibroadenoma も腫瘍が増大するに従って腺上皮や間質の細胞増殖が強くなる傾向を有している<sup>25)~27)</sup>。“f<sub>1</sub>”および“k”は悪性腫瘍で高く、乳癌は他の臓器の腫瘍に比べて小さいうちから angiogenetic factor を分泌し、vascularity に富んでいることはよく知られており<sup>1),2)</sup>、angiogenetic factor は血管新生のは

かに、末梢血管の透過性を非常に亢進させ、より多くの造影剤が血管外に浸透されることを反映している<sup>20)</sup>。また、従来の time signal-intensity curve などを用いた検討では、有意差でなかった浸潤癌と非浸潤癌において、浸潤癌では、“f<sub>i</sub>”は  $(0.20 \pm 0.56) \times 10^{-2}$ ，“k”は  $(1.80 \pm 1.6) \times 10^{-2}$ 、非浸潤癌では、“f<sub>i</sub>”は  $(0.28 \pm 0.11) \times 10^{-2}$ ，“k”は  $(4.70 \pm 5.20) \times 10^{-2}$  と有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。波及度では、“k”において病巣が乳腺組織内にとどまるものが  $0.04 \pm 0.04$ 、乳腺外脂肪に及ぶものが  $0.01 \pm 0.01$  と有意差 ( $p < 0.01$ ) を認めた。浸潤癌、波及度（病巣が乳腺組織内にとどまるもの）共に、悪性度の低い方が“k”の値が大きく、これは、一般的な悪性腫瘍の血管造影の所見である vascular encasement の所見では合致しないが、乳癌における微細血管の構築は angiogenesis が盛んになった結果、未熟な毛細血管が増加したものと推測される<sup>25)</sup>。Comedo type においては、4 症例と少なかったが、non-comedo type とは有意差は認めなかった。Comedo type は non-comedo type に比べて、生物学的に悪性度が高く、増殖速度も速いとされている<sup>28)</sup>。壊死を伴った時点で乳管内にかなり癌細胞が増殖し、non-comedo type に比べて癌細胞量が多い傾向にある<sup>7)</sup>。今後、悪性度と“f<sub>i</sub>”：腫瘍血管の割合および“k”：permeability ( $s^{-1}$ ) の関係については、免疫組織化学、血管増殖因子、および増殖系マーカーなどとの比較検討、また、comedo type については、症例の積み重ねが必要と考えられる。

## ま と め

乳房ダイナミック MRI によって得られた経時的信号強度の変化を、Gd-DTPA の濃度に換算し、コンパートメントモデルを作成し、2 cm 以下の乳腺腫瘍性病変の定量的解析を行った。血漿中の Gd-DTPA の volume と細胞外液の Gd-DTPA の比、腫瘍血管の割合および per-

meability 共に良悪性で、いずれも有意差を認めた。また、浸潤癌と非浸潤癌でも腫瘍血管の割合および permeability で有意差を認め、非浸潤癌の方が腫瘍血管の割合および permeability 共に大きかった。

## 文 献

- 1) Folkman J: Angiogenesis. *J Biol Chem* 1992; 267: 10931-10934
- 2) Weidner N, Semple J, Welch W, et al.: Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early stage breast carcinoma. *J Natl Cancer Inst* 1992; 84: 1875-1887
- 3) Weidner N, Semple J, Welch W, et al.: Tumor angiogenesis and metastasis: correlation in invasion breast carcinoma. *N Engl J Med* 1991; 324: 1-8
- 4) Watt AC, Ackerman LV, Windham JP, et al.: Breast lesions: differential diagnosis using digital subtraction angiography. *Radiology* 1982; 159: 553-558
- 5) Chang CHJ, Nesbit DE, Fisher DR, et al.: Computed tomographic mammography using a conventional body scanner. *AJR* 1982; 138: 553-558
- 6) Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, et al.: Suspicious breast lesions: MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994; 190: 485-493
- 7) Kawashima H: Fat suppressed dynamic MR imaging of breast cancer: radiologic-pathologic correlation. *Nippon ACTA Radiologica* 1996; 56: 459-469
- 8) Larsson HBW, Stubgaard M, Freferiksen JL, et al.: Quantitation of blood-brain barrier defect by magnetic resonance imaging and gadolinium-DTPA in patients with multiple sclerosis and brain tumors. *Magn Reson Med* 1990; 17: 117-131
- 9) 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



- 10) 西村常彦. MRI 造影剤「トレーサーとしての特徴」. 小塚隆弘編, 第2回MRIワークショップ. プリントル・マイヤーズスクイブ, 1993; 55-67
- 11) Gilles R, Guinebretiere JM, Lucidarme O, et al. : Nonpalpable breast tumors : diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994 ; 191 : 625-631
- 12) Orel SG, Schnall MD, LiVolsi VA, et al. : Suspicious breast lesions : MR imaging with radiologic-pathologic correlation. *Radiology* 1994 ; 190 : 485-493
- 13) 安村和彦, 小川健二, 中川育夫, 他 : 乳腺腫瘍の dynamic subtraction MRI における早期造影パターンと vascularity の関係. 第4回日本乳癌学会抄録集 1996 ; 34
- 14) Boetes C, Barentsz JO, Mus RD, et al. : MR characterization of suspicious breast lesion with a gadolinium-enhanced turbo-FLASH subtraction technique. *Radiology* 1994 ; 193 : 777-781
- 15) 山本 悟, 櫻木良友, 渋谷智顕, 他 : 乳癌の画像診断 : DSA, その他. *日獨医報* 1995 ; 40 : 549-561
- 16) Sewell CW : Pathology of benign and malignant breast disorders. In : *The Radiologic Clinics of North America* 1995 ; 1067-1079
- 17) Heywang-Kobrunner SH, Beck R, Lommatzsch B, et al. : Contrast-enhanced MR imaging of the breast : survey of 1200 patient examinations (abstr). *Radiology* 1992 ; 185(P) : 246
- 18) Harms SE, Flaming DP, Hesly KL, et al. : MR imaging of the breast with rotating delivery of the examination off resonance ; Clinical experience with pathologic correlation. *Radiology*, 1993 ; 187 : 493-501
- 19) Kaiser WA, Reiser M : False positive cases in dynamic MR mammography(abstr). *Radiology* 1992 ; 185(P) : 245
- 20) Gilles R, Guinebretiere J, Lucidarme O, et al. : Nonpalpable breast tumors : diagnosis with contrast-enhanced subtraction dynamic MR imaging. *Radiology* 1994 ; 191 : 625-631
- 21) Hulka AC, Smith LB, Sgroi CD, et al. : Benign and malignant breast lasions : differentiation with echo-plannar MR imaging. *Radiology* 1995 ; 197 : 33-38
- 22) Strich G, Hagan PL, Gerber KH, et al. : Tissue distribution and magnetic resonance spin lattice relaxation effects of gadolinium-DTPA. *Radiology* 1985 ; 154 : 723-726
- 23) Heywang SH, Wolf A, Pruss E, et al. : MR imaging of the breast with Gd-DTPA : use and limitations. *Radiology* 1989 ; 171 : 95-103
- 24) Guillino PM, Grantham FH, Smith SW, et al. : The interstitial water space of tumors. *Cancer Res* 1965 ; 25 : 727-731
- 25) 小川健二, 安村和彦, 長村義之, 他. 乳腺MRIアトラス. 第1版, 東京 : 金原出版, 1997 ; 19-25
- 26) Duray PH, Holahan KP, Merino MJ : Adolescent cellular fibroadenomas : a clinical and pathologic study. Abstracts, annual meeting of IAP. *Lab Invest* 1984 ; 50 : 17A
- 27) 飯島宗一, 影山圭三, 石川栄世, 他. 組織病理アトラス. 第2版, 光文堂, 1983 ; 263-274
- 28) Evans A, Pinder S, Wilson R, et al. : Ductal carcinoma in site of the breast : correlation between mammographic and pathologic findings. *AJR* 1994 ; 162 : 1307-1311

## Quantitative Evaluation of Small Breast Masses Using a Compartment Model Analysis on Dynamic MR Imaging

Osamu IKEDA<sup>1</sup>, Yasuyuki YAMASHITA<sup>4</sup>, Shoji MORISHITA<sup>1</sup>,  
Taeko KIDO<sup>1</sup>, Mika KITAJIMA<sup>1</sup>, Kenji OKAMURA<sup>2</sup>,  
Seiji FUKUDA<sup>3</sup>, Mutsumasa TAKAHASHI<sup>4</sup>

*Departments of <sup>1</sup>Radiology, <sup>2</sup>Surgery and <sup>3</sup>Pathology, Kumamoto Rousai Hospital  
1670 Takehara-machi, Yatsushiro-shi, Kumamoto 866-8533  
<sup>4</sup>Department of Radiology, Kumamoto University School of Medicine*

To differentiate between malignant and benign breast masses using a compartmental analysis, 55 patients with breast masses (fibroadenoma, n=22 ; invasive ductal carcinoma, n=29 ; noninvasive ductal carcinoma, n=8) underwent Gd-DTPA enhanced dynamic MR imaging. Dynamic MR images obtained using two-dimensional fat-saturated fast multiplanar corrupted gradient echo technique over 10 minutes following bolus injection of Gd-DTPA. The triexponential concentration curve of Gd-DTPA was fitted to a theoretical model based on compartmental analysis. Using this method, the transfer constant (or permeability surface product per unit volume of component k) and  $f_3/f_1=f$  were measured, where  $f_1$  represents tumor vessel volume and  $f_3$  represents extracellular volume. The k value was significantly greater ( $p < 0.01$ ) for malignant tumors, and the k value seen in cases of noninvasive ductal carcinoma was less than that for invasive ductal carcinoma. The f value was significantly smaller ( $p < 0.01$ ) for malignant tumors, whereas the f value for noninvasive ductal carcinoma was not significantly different from that for invasive ductal carcinoma. We believe that this type of compartmental analysis may be of value for the evaluation of breast masses.