

原発性肺癌における拡散強調画像の検討

的場宗孝¹, 釘抜康明¹, 横田 啓¹, 東 光太郎¹,
利波久雄¹, 山本 達¹, 梅 博久², 佐久間 勉³

¹金沢医科大学放射線科 ²同呼吸器内科 ³同呼吸器外科

はじめに

臨床診断における拡散強調画像の応用は高速撮像法の echo-planar imaging (EPI) によって進歩を遂げてきた。EPI の卓越した高速性によって、動きに敏感な拡散強調画像の撮像が生体においても可能となり、また、十分大きな b 値での拡散強調画像の撮像も可能となった。しかし、EPI 拡散強調画像では、EPI 特有のアーチファクトの存在や signal-to-noise ratio (S/N) の低さによる低画質化に加えて、局所磁場の不均一が著しい磁化率アーチファクトにつながるため、胸・腹部などの局所磁場が不均一な領域で診断に有用な良好な拡散強調画像を得ることは困難であった。そのため、steady-state free precession (SSFE) や single-shot fast spin-echo (SSFSE) のような磁化率アーチファクトに強い撮像シーケンスを利用した拡散強調画像を用いることにより、今まで EPI 拡散強調画像では評価困難であった局所磁場が不均一な胸・腹部領域への拡散強調画像の応用が期待されている^{1)~3)}。

今回、我々は、half-fourier single-shot turbo spin-echo (HASTE) の変法に拡散強調のための diffusion gradients を組み合わせた split acquisition of fast spin-echo signals for diffusion imaging (SPLICE) 法⁴⁾で肺癌の拡散強調画像

の撮像を初めて試み、また、肺癌の apparent diffusion coefficient (ADC) を算出することにより、肺癌の組織型や分化度と ADC 値との関係を retrospective に検討したので報告する。

対象および方法

対象は CT で原発性肺癌を疑う肺腫瘍が認められ、腫瘍の胸膜浸潤や脈管浸潤の有無、腫瘍の質的診断目的で MRI 検査を予約された症例で、肺腫瘍の MRI 拡散強調画像の撮像に関して同意が得られた 35 例の内、組織学的に原発性肺癌の確定診断が得られた 28 例 (男性 21 例, 女性 7 例, 平均年齢 68.7 歳), 28 結節である。肺癌の組織学的内訳は、扁平上皮癌 12 例 (中分化型 7 例, 低分化型 5 例), 腺癌 10 例 (高分化型 7 例, 低分化型 3 例), 大細胞癌 3 例, 小細胞癌 3 例で、腫瘍径は扁平上皮癌が平均 4.1 cm (2.0~5.7 cm), 腺癌が 3.3 cm (1.5~5.0 cm), 大細胞癌が 6.7 cm (5.0~8.0 cm), 小細胞癌が 2.8 cm (2.0~3.5 cm) であった。また、個々の組織型での空気濃度 (充実型/含気型) は、扁平上皮癌, 大細胞癌, 小細胞癌で全例が充実型, 高分化型腺癌で 1 例のみ含気型で残りの 9 例は充実型であった。なお、空気濃度の評価は、肺野条件から縦隔条件に変換した際、病変面積の縮小変化が 50% 以下の

キーワード lung cancer, diffusion-weighted image, MRI

場合を充実型, 50%以上を含気型とした⁵⁾.

MRIの撮像はMagnetom vision 1.5Tを使用し, body array coilで撮像した. まず, 肺野のspin echo (SE) 法 T₁強調画像 (TR/TE/NEX = 720 ms/20 ms/6) および fast spin echo (FSE) 法 T₂強調画像 (TR/TE/ETL/NEX = 6675 ms/130 ms/15/4) を横断像で, slice thickness : 8 mm, matrix : 192×256, FOV : 30~35 cm で撮像した. 次に心電図同期下, 呼吸停止下で SPLICE 法にて肺腫瘍部の拡散強調画像を撮像した. 拡散強調のための diffusion gradients は 3 軸方向に印加し, 用いた b 値は 68.46 (low b value) および 577.05 (high b value) s/mm² である. その他の撮像条件は, TR : 5.9 ms, TE : 65 ms, NEX : 1, slice thickness : 6 mm, matrix : 192×256, FOV : 30~35 cm, acquisition time : 1 s/slice である. 肺癌の ADC 値は low b value および high b value で得られた画像の同一部位に region of interest (ROI) を設定して信号強度を測定し, $ADC = -\ln(S_h - S_l) / (b_h - b_l)$ [S_h; high b value での信号強度, S_l; low b value での信号強度, b_h; high b value の b 値, b_l; low b value の b 値] で算出した. なお, ROI の設定は T₁ および T₂ 強調画像を参照し, 壊死が疑われるような部位

は避けて 0.5~1.0 cm² の ROI を腫瘍径に応じて数箇所設定し, 個々の ROI から得られた信号強度を平均した.

今回の検討項目は, i) 定性的評価として, 肺癌の拡散強調画像における信号強度を low b value と high b value の画像で視覚的に評価した. 評価法は, 椎体の骨髄の信号強度を基準として肺腫瘍の信号強度を判定した.

ii) 定量的評価として, ADC 値を算出し, 肺癌の組織型および分化度の違いによる差を統計学的に検討した. 統計処理は分散分析 (ANOVA) を用い, 多重比較検定には Fisher's PLSD テストを用いた. 統計的有意差は p < 0.05 とした.

結 果

今回使用した肺癌の SPLICE 法による拡散強調画像は目立った磁化率アーチファクトによる画像のゆがみや, 動きによるアーチファクトなどなく全例で十分な評価が可能であった. Table 1 に low b value および high b value での拡散強調画像における肺癌の信号強度の定性的評価の結果を示す. Low b value の拡散強調画像では, 肺癌はすべて軽度高信号の腫瘍とし

Table 1. Comparison of Signal Intensities of Diffusion-weighted MR Images among Different Histologic Types of Lung Cancers

	SqCC (12)				Adenocarcinoma (10)				LCC (3)		SCC (3)	
	moderately (7)		poorly (5)		well (7)		poorly (3)		low	high	low	high
	low	high	low	high	low	high	low	high				
low intensity	0	0	0	0	0	6	0	0	0	0	0	0
intermediate intensity	0	7	0	5	0	1	0	3	0	3	0	3
high intensity	7	0	5	0	7	0	3	0	3	0	3	0

low : low b value, high : high b value, SqCC : squamous cell carcinoma, LCC : large cell carcinoma, SCC : small cell carcinoma

2004年1月13日受理 2004年3月16日改訂

別刷請求先 〒920-0293 石川県河北郡内灘町大学1-1 金沢医科大学放射線科 的場宗孝

て描出された。腫瘍径が大きく、腫瘍内の壊死あるいは粘液と考えられる T_2 強調画像で不整な高信号域が混在したものでは拡散強調画像においても淡い高信号域が混在した不均一な腫瘍として描出された。High b value の拡散強調画像では、高分化型腺癌 7 例の内、6 例がバックグラウンドの肺野と同等な低信号を呈した。その他の肺癌は、low b value での画像よりも信号強度は軽度低下し、骨格筋と脂肪の中間位の信号強度の腫瘍として描出された (Figs. 1, 2)。

次に、肺癌の ADC 値による定量的評価として、Table 2 に肺癌の組織型と ADC 値との関係を、Table 3 に扁平上皮癌および腺癌の分化度と ADC 値との関係を示す。肺癌の各組織型における ADC 値は、扁平上皮癌で 1.63 ± 0.4

$\times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、腺癌で $2.42 \pm 0.8 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、大細胞癌で、 $1.01 \pm 0.1 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、小細胞癌で、 $2.09 \pm 0.3 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。各組織型の ADC 値の比較において、腺癌の ADC 値は扁平上皮癌および大細胞癌の ADC 値よりも有意に高値を示した (腺癌 vs 扁平上皮癌: $p = 0.004$, 腺癌 vs 大細胞癌: $p = 0.009$)。扁平上皮癌および腺癌の各分化型での ADC 値は、扁平上皮癌の中分化型で $1.53 \pm 0.4 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、低分化型で、 $1.97 \pm 0.2 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、腺癌の高分化型で、 $2.66 \pm 0.7 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ 、低分化型で、 $1.44 \pm 0.3 \times 10^3 \text{ mm}^2/\text{s}$ であった。各分化型の ADC 値の比較において、統計学的有意差は認められなかったが、高分化型腺癌の ADC 値は、他の肺癌の ADC 値よりも高値を示す傾向が得られた。

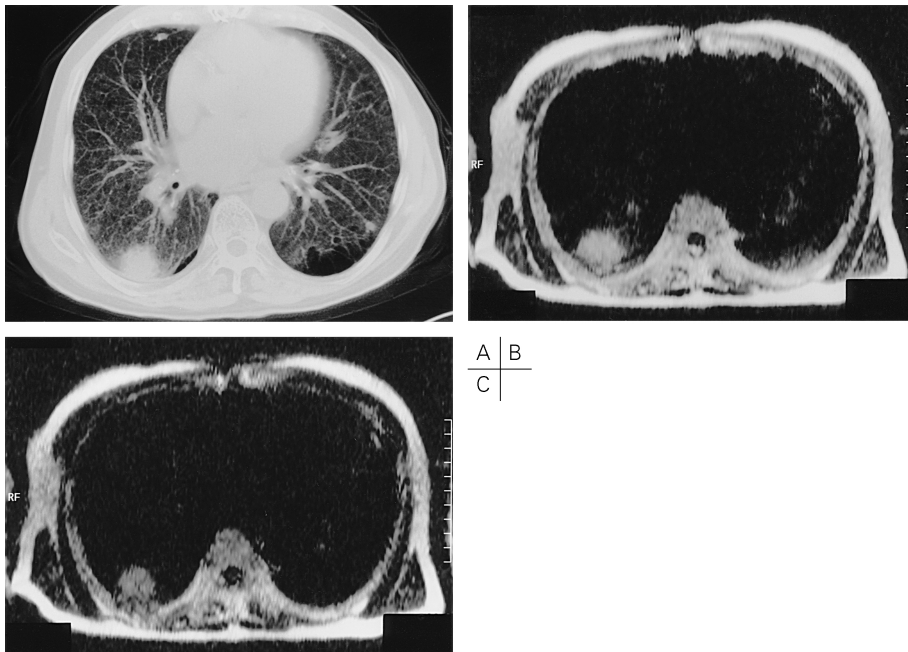


Fig. 1. Squamous cell carcinoma in 77-year-old man
 (A) CT scan shows predominantly solid lesion in right lower lobe. Diffusion-weighted images at (B) b value = 68.46 s/mm² and (C) b value = 577.05 s/mm² show inhomogenously hyperintense at b value = 68.46 s/mm². The lesion is depicted as slightly hypointense at b value = 577.05 s/mm² compared with b value = 68.46 s/mm². ADC was $1.29 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$.

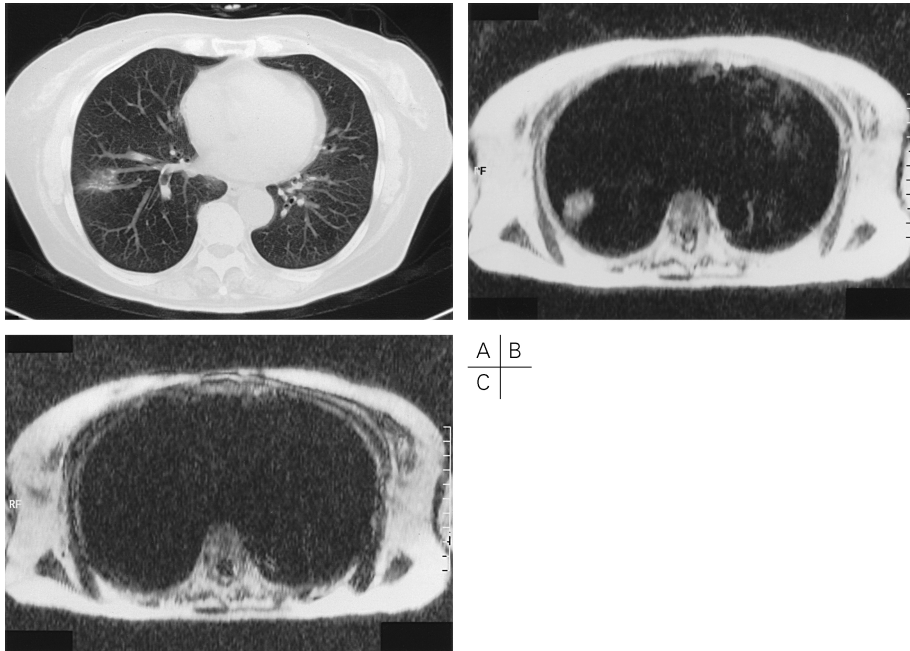


Fig. 2. Well differentiated adenocarcinoma in 77-year-old woman
 (A) CT scan shows predominantly solid lesion with air bronchograms in right lower lobe. Diffusion-weighted images at (B) b value = 68.46 s/mm² and (C) b value = 577.05 s/mm² show inhomogeneously hyperintense at b value = 68.46 s/mm². The lesion is depicted as hypointense as same as the lung filled at b value = 577.05 s/mm². ADC was 2.91×10^{-3} mm²/s.

Table 2. Comparison of ADC Values among Different Histologic Types of Lung Cancers

	SqCC (12)	Adnocarcinoma (10)	LCC (3)	SCC (3)
ADC	1.63 ± 0.4	2.42 ± 0.8	1.01 ± 0.1	2.09 ± 0.3
		*	*	

* < 0.05

Table 3. Comparison of ADC Values among Different Degree of Cell Differentiation in Squamous Cell Carcinoma and Adenocarcinoma

	SqCC (12)		Adenocarcinoma (10)	
	moderately (7)	poorly (5)	Well (7)	poorly (3)
ADC	1.53 ± 0.4	1.97 ± 0.2	2.66 ± 0.7	1.44 ± 0.3

考 察

肺癌における MRI の臨床的有用性は、腫瘍の肺尖や横隔膜、縦隔、胸膜、心大血管への浸潤など主に肺癌の staging における T 因子の評価にあると考えられる。肺癌の質的診断に関しては、肺癌内部組織の多彩さや二次的変化の混在が MRI の信号強度に影響し、T₁あるいは T₂強調画像の信号強度パターンのみからは肺癌の質的診断は困難である。また、造影ダイナミック MRI の質的診断への応用も検討されているが、良・悪性間でのオーバーラップも見られる⁶⁾。一方、拡散強調画像は細胞内・外での水分子の拡散の程度を画像化したもので、ADC 値で拡散能の定量化も可能となる。拡散強調画像は組織性状の把握に優れており、腫瘍性病変の評価に対する検討は数多くなされており、その有用性として、特に壊死巣では拡散を妨げる細胞膜および細胞内の膜構造が破壊され拡散が著明に亢進することから viable な腫瘍と壊死巣の評価に優れている^{7),8)}。また、繊維化や浮腫、炎症細胞浸潤が主体の良性病変よりも悪性腫瘍では腫瘍細胞の増殖により細胞密度が高く拡散能が低下する傾向があり、良・悪性の鑑別に有用と報告されている^{1),9)~11)}。このように拡散強調画像は通常の MRI 検査に異なった観点から付加的に有用な診断情報を提供し得るものとして期待されている。しかし、EPI 法を用いた拡散強調画像の検討は、臨床においては主に脳腫瘍や肝腫瘍を始めとして色々な腫瘍性病変において検討が行われてきたが、動きや磁化率アーチファクトが生じやすい肺癌における拡散強調画像の検討は行われてはいない。

Fast spin-echo (FSE) 法は、EPI に比べて磁化率アーチファクトの影響が少ないことから、FSE 法の拡散強調画像は、EPI が苦手とする胸・腹部などの局所磁場が不均一な領域での拡散強調画像の評価に期待されている^{12),13)}。しかし、FSE 法の拡散強調画像は、流れや動き

に対するアーチファクトに非常に敏感で、また、diffusion gradients により初期位相がシフトするために spin echo と stimulated echo が干渉し画質の劣化に問題があった^{12),13)}。そこで、Schick⁴⁾ は、HASTE 法をベースとして spin echo と stimulated echo を分離してそれぞれの画像を計算し最後に足しあわせて画像を作るという HASTE 変法に diffusion gradients を組み合わせた SPLICE 法を考案した。SPLICE 法によって FSE 法の拡散強調画像の画質劣化の問題点が解決され、さらにデータ収集時間が 1 秒以下で FSE 法の利点を有する拡散強調画像が臨床応用できるようになった。

今回、我々は、SPLICE 法で肺癌の拡散強調画像の検討を初めて試みた。画質的には、S/N の測定は行ってはいないが、目立った磁化率アーチファクトや動きのアーチファクトは認めず、十分に診断に耐え得る画質であった。今回、我々が得た 28 例の肺癌の拡散強調画像では、b 値を 68.46 s/mm² と低く設定した場合、肺癌の信号強度は全例で軽度の高信号を呈した。一方、b 値を 577.05 s/mm² に設定し拡散を強調した場合、高分化型腺癌の 7 例中 6 例がバックグラウンドの肺野と同様な低信号を呈した。その他の肺癌は、骨格筋と脂肪の中間位の信号強度を呈する結節として描出された。さらに、ADC 値での定量的評価においても、腺癌の ADC 値は、扁平上皮癌や大細胞癌よりも有意に高値を示し、さらに、有意差はないものの小細胞癌よりも高い傾向を示した。この理由として、腺癌と扁平上皮癌のそれぞれの分化度での ADC 値との対比において、統計学的有意差は見られなかったが、高分化型腺癌の ADC 値は、低分化型腺癌や中分化型および低分化型扁平上皮癌の ADC 値よりも明らかに高値を示す傾向があり、その結果、腺癌全体での ADC 値の平均値も高値を示したためと考えられた。したがって、今回の検討から、高分化型腺癌は、低分化型腺癌や他の組織型の肺癌よりも腫瘍内の拡散係数は高く、また、b 値の設定を大

きくした拡散強調画像では拡散係数の高さを反映して明瞭な低信号を呈するという結果を得た。

組織内の水分子の拡散に影響する因子としては、細胞膜、密な結合織や繊維、巨大分子、細胞内器官、細胞液の粘稠度上昇などの存在が知られており、これらの因子によって組織内の拡散は抑制される。したがって、悪性腫瘍のように腫瘍細胞が密に増殖した状態では一般的に腫瘍内の水分子の拡散は抑制されると考えられ、腫瘍のADC値は腫瘍のcellularityと相関するという報告が見られる。Sugaharaら¹⁴⁾は神経膠腫の拡散強調画像において、ADC値はtumor gradingおよびtumor cellularityと相関し、tumor cellularityが高いhigh-grade gliomaはtumor cellularityが低いlow-grade gliomaよりもADC値は低いと報告している。また、Guoら⁹⁾は乳腺腫瘍の拡散強調画像を検討し、乳腺腫瘍において乳癌のADC値は良性腫瘍のADC値よりも有意に低値を示し、さらに、これらのADC値はtumor cellularityと有意な相関を示したと報告している。今回、我々が行った肺癌の拡散強調画像の検討では高分化型腺癌のADC値は、他の肺癌のADC値よりも高い傾向が得られた。これは、高分化型腺癌の組織像は管腔形成が著明で、原形質が豊富な核の大きさも均等な腫瘍細胞が肺胞壁に沿って肺胞上皮を置換するように発育した像であるのに対し、低分化型腺癌では管腔形成がほとんど見当たらず、扁平上皮癌や大細胞癌、小細胞癌と同様に腫瘍細胞が密に増殖し、肺胞腔内を充填し隣接した肺胞へ侵入・増殖した像であり、tumor cellularityを考えると高分化型腺癌のtumor cellularityは、低分化型腺癌や扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌のtumor cellularityよりも低いことが推測される。したがって、高分化型腺癌のADC値は低分化型腺癌や扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌のADC値よりも高値を示したと推測された。しかしながら、肺癌の組織は均一なものではなく、分化度の違ったものが混在したり、組織型の違う癌腫が混在した

り、繊維化や炎症細胞浸潤を伴うなど多彩である。したがって、ADC値の差が単純にtumor cellularityによるものだけとは考えにくい。今後、肺癌のADC値とtumor cellularityの関係を明らかにする必要はあると考えられた。また、今回の検討は少数例での検討であり肺癌の組織型および分化度にも偏りが見られるので、今後、症例を蓄積し、更なる検討が必要と考えられた。

結 論

SPLICE法を用いて肺癌診断への拡散強調画像の臨床的有用性につき検討した。画質的には目立った磁化率アーチファクトや動きによるアーチファクトはなく、肺癌の拡散強調画像は十分評価可能であった。一方、肺癌のADC値から検討した結果では、高分化型腺癌のADC値は、低分化型腺癌や扁平上皮癌、大細胞癌、小細胞癌のADC値よりも高値を示す傾向が見られ、拡散強調画像で肺癌の組織構造の違いを識別できる可能性が示唆された。

文 献

- 1) Baur A, Stabler A, Bruning R, Bartl R, Krodel A, Reiser M, Deimling M: Diffusion-weighted MR imaging of bone marrow: differentiation of benign versus pathologic compression fractures. *Radiology* 1998; 207: 349-356
- 2) Alsop DC: Phase insensitivity preparation of single-shot RARE: application to diffusion imaging in humans. *MRM* 1997; 38: 527-533
- 3) Tsuchiya K, Katase S, Fujikawa A, Hachiya J, Kanazawa H, Yodo K: Diffusion-weighted MRI of the cervical spinal cord using a single-shot fast spin-echo technique: findings in normal subjects and in myelomalacia. *Neuroradiology* 2003; 45: 90-94
- 4) Schick F: SPLICE: sub-second diffusion-sensitive MR imaging using a modified fast spin-echo acquisition mode. *MRM* 1997; 38: 638-644

- 5) 田中 学, 山田耕三, 野田和正, 前原孝光, 亀田陽一, 磯部 威, 山木戸道郎: 径 15 mm 以下の微小肺野型肺癌の CT 画像と病理所見の対比検討. 臨放 1999; 44: 1-10
- 6) Guckel C, Schnabel K, Deimling M, Steinbrich W: Solitary pulmonary nodules: MR evaluation of enhancement patterns with contrast-enhanced dynamic snapshot gradient-echo imaging. Radiology 1996; 200: 681-686
- 7) Tien RD, Felsberg GJ, Friedman H, Brown M, MacFall J: MR imaging of high-grade cerebral gliomas: value of diffusion-weighted echoplanar pulse sequences. AJR 1994; 162: 671-677
- 8) Herneth AM, Guccione S, Bednarski M: Apparent diffusion coefficient: a quantitative parameter for *in vivo* tumor characterization. EJR 2003; 45: 208-213
- 9) Guo Y, Cai YQ, Cai ZL, Gao YG, An NY, Ma L, Mahankali S, Gao JH: Differentiation of clinically benign and malignant breast lesions using diffusion-weighted imaging. J Magn Reson Imaging 2002; 16: 172-178
- 10) Issa B: *In vivo* measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. J Magn Reson Imaging 2002; 16: 196-200
- 11) Taouli B, Vilgrain V, Dumont B, Daire JL, Fan B, Menu Y: Evaluation of liver diffusion isotropy and characterization of focal hepatic lesions with two single-shot echo-planar MR imaging sequences: prospective study in 66 patients. Radiology 2003; 226: 71-78
- 12) Norris DG, Bornert P, Reese T, Leibfritz D: On the application of ultra-fast RARE experiments. Magn Reson Med 1992; 27: 142-164
- 13) Beaulieu CF, Zhou X, Cofer GP, Johnson GA: Diffusion-weighted MR microscopy with fast spin-echo. Magn Reson Med 1993; 30: 201-206
- 14) Sugahara T, Korogi Y, Kochi M, et al: Usefulness of diffusion-weighted MRI with echo-planar technique in the evaluation of cellularity in gliomas. J Magn Reson Imaging 1999; 9: 53-60

Evaluation of Lung Cancer by Diffusion-weighted MR Imaging

Munetaka MATOBA¹, Yasuaki KUGINUKI¹, Hajime YOKOTA¹,
Koutarou HIGASHI¹, Hisao TONAMI¹, Itaru YAMAMOTO¹,
Hirohisa TOGA², Tutomu SAKUMA³

*Departments of ¹Radiology, ²Internal Medicine, and ³Surgery, Kanazawa Medical University
1-1 Daigaku, Uchinada, Kahoku, Ishikawa 920-0293*

The experimental study of diffusion-weighted MR imaging (DWI) for lung cancer, using split acquisition of fast spin-echo signals for diffusion imaging (SPLICE) was evaluated. On DWI, the imaging sets produced were somewhat limited in quality. There were however, no susceptibility or motion artifacts. The DWI of well-differentiated adenocarcinoma revealed low signal intensity that was the same as that of lung field. Other lung cancers revealed intermediate signal intensity on DWI. In the comparison of apparent diffusion coefficient (ADC) values of lung cancers, the ADC values of well-differentiated adenocarcinoma tended to be increased in comparison to those of poorly differentiated adenocarcinoma, squamous cell carcinoma, large cell carcinoma and small cell carcinoma. It is therefore suggested that DWI and ADC values offer useful information for the assessment of the histologic type of lung cancers.