

高 PSA 患者を対象とした前立腺 MRI : 癌の screening における DWI および dynamic MRI の有用性

谷本伸弘¹, 新本 弘¹, 栗林幸夫¹, 中島 淳²,
香野日高², 村井 勝²

¹慶應義塾大学医学部放射線診断科 ²同泌尿器科

はじめに

前立腺癌では一般に、経直腸生検により確定診断が得られた後に、治療方針を決定する stage 診断に進む。生検の対象者を決定するための screening 法としては、直腸診、PSA 測定、経直腸超音波 (TRUS) が汎用されているが、これらの診断能は必ずしも高くはない。例えば PSA 値が gray zone (PSA 4.1~10 ng/ml) の患者での positive predictive value (PPV) は約 25%程度、PSA > 10 ng/ml では約 50%である¹⁾。また直腸診、TRUS とも感度は約 50%前後とされている^{2),3)}。経直腸の前立腺生検の部位の予測法として、TRUS や power Doppler US, contrast enhanced US が試みられているが、肯定的な報告と否定的な報告があり、現況では十分に目的を達成したとはいえない^{4),5)}。前立腺生検は泌尿器科では日常的な検査であるが、出血や急性前立腺炎などの合併症もあり得るため、1日入院が原則である。もし癌の存在診断、局在診断が可能となれば、不要な生検を回避できるだけでなく、通常の系統的な生検 (sextant biopsy 等) に替わり生検部位を狙った狙撃生検 (targeted biopsy) ができる。さらに、放射線療法や内分泌療法後の経過観察にも有用と期待される。

今回我々は、PSA が 4.1 ng/ml 以上の未生検症例を対象に、screening 法としての MRI

(T₂強調画像、拡散強調画像およびガドリニウム造影 dynamic 撮像) の有用性を検討したので報告する。

対象および方法

1. 対象

PSA 高値 (> 4 ng/ml) により経直腸針生検前に MRI を施行され、その後 6 か月以内に病理診断が得られた、連続した 83 症例 (生検 73 例、根治的前立腺全摘術 10 例)。

2. 撮像法

Signa Excite XI 1.5T (GE Healthcare) で 8 channel torso-array coil を使用し、oblique-axial (前立腺短軸像) で T₂W-FSE, DWI (ASSET 併用 single shot diffusion EPI, b=0 and 1000 s/mm²), Gd-dynamic MRI (脂肪抑制 Fast SPGR, Magnevist[®] あるいは Omniscan[®] 0.1 mmol/kg を、肘静脈より用手的に約 5 秒で急速静注後 40, 80, 180 秒で撮像) を撮像した。Field of view (FOV) は 18 cm, slice thickness/interslice gap = 5 mm/0.5 mm である。Table 1 に撮像パラメータを示す。

3. 評価方法

1) 視覚的評価

診断医 2 名の合議により、①T₂W-FSE 単独、②T₂W + DWI (ADC map 所見も参考)、③T₂W + DWI (ADC map) + dynamic MRI、の三

キーワード prostate, diffusion, dynamic study

Table 1. Used Pulse Sequences and Parameters

	TR	TE	ETL	matrix	NEX	acquisition time
T ₂ W-FSE	5000	87.9	18	288×192	4	3 min 45 s
T ₁ W-FSE	560	12.6	2	256×192	2	1 min 50 s
SS DWI-EPI	3600	72.6	—	160×128	8	1 min 55 s
T ₁ W-FSPGR*	130	2.0	—	256×160	1	22 s

* with fat suppression, flip angle = 90 degree

つの読影プロトコルにおける癌の存在確信度を5段階評価（5: definitely present, 4: probably present, 3: possibly present, 2: probably absent, 1: definitely absent）し、評価3以上を陽性として各々 sensitivity, specificity, accuracy, PPV, NPV, area under ROC curve (Az) を求めた。ROC 解析には ROCKIT ver. 0.9b (by Metz CE) を使用した。統計的検定法は、3群間比較は Cochran-Q 検定、2群間比較は McNemar 検定を用いた。危険率は5%を有意とした。各読影セッションは1週間以上の間隔を置き、患者をランダム化して行った。

2) ADC map 作成

全例について workstation (AW ver.4.1, GE Healthcare) 上で前立腺の ADC map を作成し、低い ADC を示す領域を DWI 読影の参考とした。

また前立腺全摘9症例（1例は生検で癌を証明後に、Neo-adjuvant 療法を施行した後の全摘施行のため除外した）について、得られた前立腺組織の HE 染色の step section と ADC map を比較して、癌の領域、非癌部 Pz（辺縁領域 peripheral zone）、非癌部 Tz（移行領域 transition zone）の ADC 値を ROI 設定して求め、ADC 値を統計的に比較した（乱塊法デザインの二元配置分散分析および Tukey 法）。さらにカーソルを AW 上で任意移動させ、ADC map 上での最小 ADC 値を示す画素を視覚的に検索し、癌の最小 ADC を求めた。

3) 診断基準

T₂W-FSE: Pz ではある範囲をもった低信号域で、導管構造など正常の組織構築が消失しているものを評価5とする。低信号でも構築の保たれている場合は評価1-2とし、採択しない。Tz ではある範囲をもった低信号域であり、過形成結節に見られる圧迫被膜を示さないか、尿道や外科的被膜を不明瞭化しているものを評価4-5とする。

DWI: ある範囲をもった高信号域で、ADC 低下を示す領域（ADC map で青色、eADC map で赤色）を評価5とする [eADC = 1/exp (b × ADC)]。Tz も同様に判定する。径5 mm 以下の高信号域で、T₂W で不明瞭な部、ADC map で青色、ないし eADC map で赤色に乏しい領域は評価1-2とし採択しない。

Dynamic MRI: 早期相で濃染、後期相で washout する領域を評価5とする。後期相まで造影効果が持続する領域は疑診（評価3-4）とする。早期相で弱く、後期相に漸増する造影効果は評価1-2とし、基本的に有意としない。

結 果

病理学的検討: 組織学的に83症例中44例に腺癌を認めた。39例は癌が証明されなかった。

MRI 診断能: Table 2 に各読影プロトコルの成績を示す。①②③群間で sensitivity, speci-

Table 2. Diagnostic Performance of Each Image Protocol

	Sensitivity	Specificity	Accuracy	PPV	NPV	Az
①T ₂ W only	73%	54%	64%	64%	64%	0.71
②T ₂ W + DWI	84%	85%	84%	86%	83%	0.90
③T ₂ W + DWI + Dynamic	95%	74%	86%	81%	94%	0.97

PPV : positive predictive value
 NPV : negative predictive value
 Az : area under ROC curve

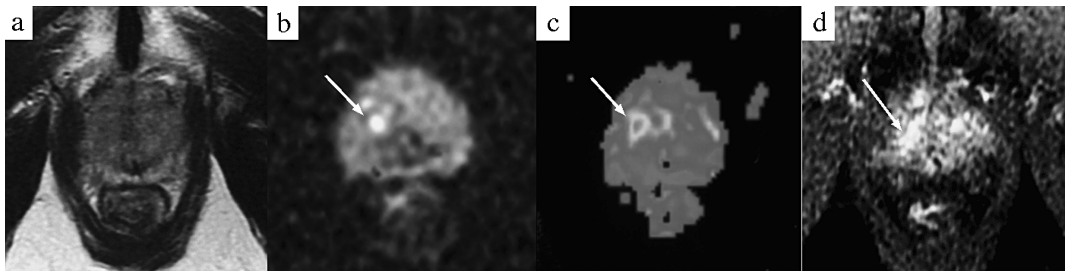


Fig. 1. A 67-year-old male, prostate cancer (moderately differentiated adenocarcinoma)
 No abnormal finding was observed when T₂W was used, and rank 1 was assigned (a). However, DWI (b, arrow), ADC map (c, arrow), and dynamic MRI (d, arrow) clearly demonstrate presence of a lesion in the right lobe. In protocol B and C, rank 5 was assigned.

ficiency, accuracy に有意差を認めた (Cochran-Q 検定 : 各々 $p = 0.009$, $p = 0.009$, $p = 0.0005$). また, ①③群間で sensitivity と accuracy に有意差 (McNemar 検定 : 各々 $p = 0.015$, $p = 0.005$), ①②群間で specificity と accuracy に有意差 (同 $p = 0.014$, $p = 0.003$) を認めた. Az 値による各群間の比較 (ROCKIT : 2 変数 chi-square test) では①②群間で $p = 0.011$, ①③群間で $p = 0.0003$ と有意差を認めたが, ②③群間では $p = 0.084$ と傾向差にとどまった.

ADC 値測定 : 全摘症例における ADC 値 ($\times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$) は, 癌部が $0.89 \sim 1.14$ (平均 0.93 ± 0.11), 非癌部 Pz が $1.25 \sim 2.29$ (同 1.72 ± 0.35), 非癌部 Tz が $1.18 \sim 1.63$ (同 1.46 ± 0.16) であった. 3 者間では分散分析で $p = 0.000003$, 多重比較 (Tukey 法) で癌 vs. Pz : $p < 0.001$, 癌 vs. Tz : $p < 0.001$, Pz vs. Tz :

$p = 0.060$ と, 有意に癌で低い ADC 値を示した. 最小 ADC 値は $0.39 \sim 0.93$ (同 0.72 ± 0.19) であった. 症例を呈示する (Fig. 1).

考 察

前立腺癌の MRI 診断では, T₂WI での低信号を示す Pz 領域の癌の検出は比較的容易ではあるが, T₂WI で元々低信号を示す Tz, Cz では癌の診断が困難であった. したがって MRI は被膜外浸潤や精嚢浸潤の評価 (局所深達度診断) や, 治療後の再発の評価に主として用いられてきた^{6)~8)}. また MRI 施行前に生検が施行されていると, 出血の影響のために T₂WI での癌の検出は困難となるが多かった⁹⁾. 最近では前立腺 MR spectroscopy (MRS) の癌検出における有用性が提唱されているが¹⁰⁾, 対

応機種が少ないこと、検査時間が延長することからもいまだ一般的でなく、多施設による臨床評価も定まっていない。

当初、急性期脳梗塞の検出を主目的として施行されてきた拡散強調画像 DWI は、体動や空気の artifact のため体部では応用が困難とされていた。一方、DWI が腫瘍の良悪性の鑑別に有用であるという報告は多く、悪性腫瘍は ADC 値が低い傾向が示されていた。しかし parallel imaging の出現により、背景の信号を抑制した拡散強調画像 (DWIBS: diffusion-weighted whole body imaging with background body signal suppression) が高原らによって提唱されて以来、DWI による躯幹部悪性腫瘍の描出に関する報告が数多くなされている¹¹⁾。最近の MR 商用機でも DWI は標準装備されつつあり、前立腺癌に対する DWI の有用性に関する報告も散見されるようになった^{12)~14)}。ADC 値の測定による、より客観的な癌病巣の検出も試みられている¹⁴⁾。今回の我々の検討でも、癌部と非癌部での ADC 値に有意差を認めており、最近の Sato らの報告と同様であった¹⁵⁾。ADC 測定にあたり選択した b 値に相違はあるが (Sato らは b = 0, 300, 600, 今回の検討は 0, 1000), 近似した ADC が得られている。従来の検討の多くは、生検と泌尿器科医の作成した map を参考に ADC の評価を行っているが、我々は全摘症例について ADC 測定を施行しており、より正確な data であると考え。全摘症例での良悪性鑑別の ADC の cut-off 値が 1.14~1.18, 癌の最小 ADC 値が 0.93 以下であったことは、読影上に ADC map を用いる際の客観的な指標になると期待される。ただし、前立腺癌の診断における b 値の最適化は、得られた ADC 値の異機種間での再現性を高めることを含め、今後の検討課題である。前立腺癌は一般的に T₂WI で低信号を示すので、DWI での高信号が病変の T₂ shine through に起因する可能性は低いものの、color 表示 ADC map の併用により視覚的に拡散低下域の認識

が容易となる。特に eADC map では低 ADC 領域が赤色系となるので、視覚的効果が高い。

前立腺癌における dynamic MRI の有用性に関する報告は多く、詳細な time-intensity curve の検討や、tracer kinetics model を用いた癌部と非癌部血流量の測定がされている^{16)~18)}。一般的に、癌は正常部と比較して早期に、より強く造影され、後期に washout を示す。ただし、内腺の良性腺腫と癌では造影効果に overlap が多いとされている。Preziosi によれば、peak enhancement が癌では静注開始後 105 秒、非癌部では 250 秒であった¹⁶⁾。我々の用いた dynamic study の撮像時間は 22 秒、撮像タイミングは静注開始後 40~180 秒であり、癌の peak enhancement をとらえるには reasonable な imaging window と考えられる。また dynamic 血流情報の定量的評価を省き、視覚的評価のみによる本検討は、screening 法としての簡便性と汎用性に利点があると思われる。実際の検査時間は患者セッティングを含め約 20 分であり、十分日常診療内での検査が可能であった。

本検討の結果、生検後出血の影響を排除した MRI の前立腺癌 screening 法としての可能性が示された。T₂WI に DWI を付加することで診断能は有意に向上した。また dynamic MRI の情報を付加すると感度が上昇し、ROC 解析でも確信度がやや向上した。今後、高 PSA を示す新患者群において、生検の是非や狙撃位置を判定する上で有用であると期待される。問題点として、①対象例の大部分は、生検のみで癌の有無が判定されており、生検では癌が証明されていない症例も、癌を潜在的に有している可能性がある。②生検例においては、MRI で陽性所見を示した箇所に、癌が存在している直接的証拠がない。③病理と画像の対応がとれた全摘症例に限れば、高分化腺癌ではいずれの撮像法でも描出が不良であり、Gleason's score と画像所見の関連はさらに検討を要する。④dynamic MRI を併せることにより、感度が上昇

して特異度と PPV がやや低下したことから、読影手順の変更により診断上の bias が生じている可能性がある。Dynamic MRI の定量的評価を含め、造影剤の付加の是非は今後のさらなる検討が必要である。

結 語

T₂W に DWI, dynamic study を組み合わせた MRI は、前立腺癌の生検前の screening における有用性が期待される。

文 献

- 1) Brawer MK : Prostate-specific antigen : current status. CA Cancer J Clin 1999 ; 49 : 264-281
- 2) Loch T, Eppelmann U, Lehmann J, Wullich B, Loch A, Stockle M : Transrectal ultrasound guided biopsy of the prostate : random sextant versus biopsies of sono-morphologically suspicious lesions. World J Urol 2004 ; 22 : 357-360
- 3) Catalona WJ, Richie JP, Ahmann FR, et al. : Comparison of digital rectal examination and serum prostate specific antigen in the early detection of prostate cancer : results of a multicenter clinical trial of 6,630 men. J Urol 1994 ; 151 : 1283-1290
- 4) Halpern EJ, Rosenberg M, Gomella LG : Prostate cancer : contrast-enhanced US for detection. Radiology 2001 ; 219 : 219-225
- 5) Halpern EJ, Frauscher F, Forsberg F, Strup SE, Nazarian LN, O'Kane P, Gomella LG : Prostate : high-frequency Doppler US imaging for cancer detection. Radiology 2002 ; 225 : 71-77
- 6) Hricak H, White S, Vigneron D, Kurhanewicz J, Kosco A, Levin D, Weiss J, Narayan P, Carroll PR : Carcinoma of the prostate gland : MR imaging with pelvic phased-array coils versus integrated endorectal—pelvic phased-array coils. Radiology 1994 ; 193 : 703-709
- 7) Presti JC Jr, Hricak H, Narayan PA, Shinohara K, White S, Carroll PR : Local staging of prostatic carcinoma : comparison of transrectal sonography and endorectal MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1996 ; 166 : 103-108
- 8) Chen M, Hricak H, Kalbhen CL, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Weiss JM, Carroll PR : Hormonal ablation of prostatic cancer : effects on prostate morphology, tumor detection, and staging by endorectal coil MR imaging. AJR Am J Roentgenol 1996 ; 166 : 1157-1163
- 9) White S, Hricak H, Forstner R, Kurhanewicz J, Vigneron DB, Zaloudek CJ, Weiss JM, Narayan P, Carroll PR : Prostate cancer : effect of post-biopsy hemorrhage on interpretation of MR images. Radiology 1995 ; 195 : 385-390
- 10) Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB : Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. JMRI 2002 ; 16 : 451-463
- 11) Takahara T, Imai Y, Yamashita T, Yasuda S, Nasu S, Van Cauteren M : Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS) : technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. Radiat Med 2004 ; 22 : 275-282
- 12) Issa B : *In vivo* measurement of the apparent diffusion coefficient in normal and malignant prostatic tissues using echo-planar imaging. JMRI 2002 ; 16 : 196-200
- 13) Hosseinzadeh K, Schwarz SD : Endorectal diffusion-weighted imaging in prostate cancer to differentiate malignant and benign peripheral zone tissue. JMRI 2004 ; 20 : 656-661
- 14) Shimofusa R, Fujimoto H, Akamata H, Motoori K, Yamamoto S, Ueda T, Ito H : Diffusion-weighted imaging of prostate cancer. JCAT 2005 ; 29 : 149-153
- 15) Sato C, Naganawa S, Nakamura T, Kumada H, Miura S, Takizawa O, Ishigaki T : Differentiation of noncancerous tissue and cancer lesions by apparent diffusion coefficient values in transition and peripheral zones of the prostate. JMRI 2005 ; 21 : 258-262
- 16) Preziosi P, Orlacchio A, Di Giambattista G, Di Renzi P, Bortolotti L, Fabiano A, Cruciani E, Pasqualetti P : Enhancement patterns of prostate cancer in dynamic MRI. Eur Radiol 2003 ; 13 : 925-930

- 17) Rouviere O, Raudrant A, Ecochard R, Colin-Pangaud C, Pasquiou C, Bouvier R, Marechal JM, Lyonnet D : Characterization of time-enhancement curves of benign and malignant prostate tissue at dynamic MR imaging. *Eur Radiol* 2003 ; 13 : 931-942
- 18) Buckley DL, Roberts C, Parker GJ, Logue JP, Hutchinson CE : Prostate cancer : evaluation of vascular characteristics with dynamic contrast-enhanced T₁-weighted MR imaging-initial experience. *Radiology* 2004 ; 233 : 709-715

Prostate MR Imaging for Patients with Elevated Serum PSA Levels : The Clinical Value of Diffusion-weighted and Dynamic MR Imaging in Cancer Screening

Akihiro TANIMOTO¹, Hiroshi SHINMOTO¹, Sachio KURIBAYASHI¹,
Jun NAKASHIMA², Hidaka KOHNO², Masaru MURAI²

*Departments of ¹Diagnostic Radiology and ²Urology, Keio University School of Medicine
35 Shinanomachi, Shinjuku-ku, Tokyo 160-8582*

Purpose : To evaluate the clinical value of diffusion-weighted imaging (DWI) and dynamic magnetic resonance imaging (MRI) in combination with T₂-weighted imaging (T₂W) for the detection of prostate cancer.

Materials and Methods : Eighty-three patients with elevated serum levels of prostate-specific antigen (PSA) (>4.0 ng/mL) were evaluated by T₂W, DWI, and dynamic MRI at 1.5T prior to needle biopsy. The data from the results of the T₂W alone (protocol A), combination of T₂W and DWI (protocol B), and combination of T₂W + DWI and dynamic MRI (protocol C) were entered into a receiver operating characteristic (ROC) analysis.

Results : Prostate cancer was detected by pathology in 44 of 83 patients. The sensitivity, respective specificity, accuracy, and Az (the area under the ROC curve) for the detection of prostate cancer were 73%, 54%, 64%, and 0.71 in protocol A ; 84%, 85%, 84%, and 0.90 in protocol B ; and 95%, 74%, 86%, and 0.97 in protocol C. The sensitivity, specificity, and accuracy were significantly different among the 3 protocols (p<0.01).

Conclusion : In patients with elevated serum levels of PSA, the combination of T₂W, DWI, and dynamic MRI may be valuable for detecting prostate cancer and avoiding unnecessary biopsy.