

前立腺癌診療における MRI への期待：特に拡散強調像について

楫 靖

獨協医科大学放射線医学講座

はじめに

1990年代のMRIによる前立腺癌の評価は、T₂強調像(T₂-weighted image: T₂WI)とダイナミック造影像(dynamic contrast enhancement: DCE)でなされていたが、空間分解能(特にスライス方向)と時間分解能が不十分であった。オプションとしてプロトンMR spectroscopyも用いられていたが、ボクセルサイズが大きく、シミングを含めた撮像時間が長いという欠点があり、一部の施設での利用に限られていた。

2000年代前半に拡散強調像(diffusion weighted image: DWI)による前立腺癌の検出が試みられるようになった^{1),2)}。評価が単純であること、癌の検出能が優れていることから、急速に普及し、瞬く間に前立腺癌の評価に欠かせない手法となった。撮像の最適化に関する研究も進み、安定した画像が容易に取得できるようになった。

その後、DCEの時間分解能も改善され、T₂WI, DWI, DCEを組み合わせて診断するmultiparametric MRI (MP-MRI)が注目されるようになった。これは、複数の撮像法の結果をスコア化し統合する新たな評価法prostate imaging reporting and data systems (PI-RADS)として世界中に広まりつつある^{3),4)}。

本稿では、最近の前立腺癌診療の変化を概説するとともに、DWIを中心とした前立腺MRIの役割と、期待される点を述べる。

最近の前立腺癌診療と前立腺MRIの利用法の変化

前立腺癌は日本国内でも急増している。2015年に国立がん研究センターが発表した短期予測によれば、男性の中での罹患数は肺癌や胃癌を越えて第1位であった⁵⁾。2016年の予測も同じ傾向であり、前立腺MRI検査数が増えている施設も多いと思われる。

前立腺癌は“不均一な”腫瘍として知られており、同一の腫瘍内でも病理学的悪性度を表すGleason score (GS)は均一ではなく様々な成分を含んでいる。前立腺癌の診療では、血清前立腺特異抗原(PSA)・局所ステージ・GSの三つの情報を元にして、主たる治療方針が決定される。このため、正確なGSを治療前に知るために、悪性度の高い部位からの生検検体が必要となる。従来は前立腺生検が先に行われ、癌と判明してからステージ診断のためにMRIを行うことが多かったが、生検前にMRIを行うことで癌の位置情報を把握し、生検に活かすというアプローチをとる施設も増えた。また、apparent diffusion coefficient (ADC)値は癌のGSと関連することが報告されており(Figs. 1~3)^{6),7)}、前立腺内でより悪性度の高い部分を生検のターゲットにできる。

一般的な前立腺生検の手法は、前もってMRIの情報がある場合、生検施行者の頭の中でMRI上の癌の位置を理解し、経直腸超音波(TRUS)の画像上で癌の位置を類推して、生

この総説は、第43回日本磁気共鳴医学会大会シンポジウム2「Body DWI Update」での講演を中心にまとめたものである。

検が行われる。しかし、施行医のMRI理解度と生検技術に依存するところが大きく、実際にどこを生検したか客観性に欠けるところがあり、最も悪性度の高い検体が得られているとは限らない。手術前に採取された生検検体のGSとADCの相関係数と比べて、手術で摘出された前立腺標本のGSとADCの相関係数のほうが高いとの報告もある⁸⁾。そこで、数年前よりMRIの三次元T₂WIのデータを超音波装置に前もって保存し、生検時にはモニター上の超音波画像の上にT₂WIを融合する技術が開発され臨床に応用されている⁹⁾。これにより、あたかもリアルタイムでMRIを見ながら生検を行う状態となる。更に、実際のMRI装置内で前立腺生検を行う器具やソフトウェアが開発され、一般的な超音波ガイド下生検では陽性検体を得ることが困難な症例を中心に利用されている¹⁰⁾。

前立腺癌に対する治療法は病勢に応じて様々な選択肢があり、必要とされるMRI情報も変化する。手術療法としては、ロボット支援下前立腺全摘除術も広まっており、細かな解剖情報をMRIで提供することができる。また、集束超音波やレーザーを用いて前立腺の一部のみ治療するfocal therapyという概念もあり、病変の位置や大きさ、悪性度などの情報がMRIに求められている。

従来、前立腺癌が進行した時期で画像検査が必要とされる場面は、PSAが急増したときの病変部位の検索、または、症状が出た際の転移病巣の確認に用いられる程度であった。近年、進行期に用いる新しい薬剤や塩化ラジウム製剤が臨床現場で利用できるようになり、これらの薬剤に切り替える判断や治療効果判定などにMRIをはじめとする画像検査が期待されている。

DWIによる前立腺癌の検出

DWIやADCマップではT₂WIにくらべて、腫瘍と背景組織とのコントラストが高く病変が認識しやすい¹¹⁾。しかし、病変の検出に

大きな影響を与える因子として、腫瘍の大きさ、悪性度がある。小さい病変（特に径5mm以下）、あるいは悪性度の低い病変は検出し難い、という現象はDWIだけでなく他の撮像法も同様である。腫瘍の存在部位、すなわち移行域にあるのか辺縁域にあるのか、という点も診断能を変化させる。移行域は肥大結節を合併していることが多く、辺縁域に比べるとADC値が低いことが知られている（Fig. 1）¹²⁾。また均一な構造ではなく、腺腫成分や線維成分、筋成分などが混在している。様々な成分が混在する移行域内に、小さな癌が存在しても認識しにくい。一方、辺縁域は前立腺液を含んだ導管が主たる構成要素であり、T₂WIでは液体の信号が強調され、小さな癌も認識しやすいが、炎症などの良性病変でも容易に信号が変化する。辺縁域では健常部や良性病変のADC値と癌のADC値の差は大きく、DWIが大いに役立つ領域である（Figs. 4, 5）。ただし、辺縁域は直腸の近傍にあるので、直腸ガスが存在する場合には歪みの影響も受けやすい。これに対しては、撮影時間が少し延びるが、歪みの影響を軽減させたDWI（readout-segmented echo-planar imaging）によりある程度対応が可能で、当院ではreadout segmentation of long variable echo-trains (RESOLVE)を用いている（Fig. 6）¹³⁾。

また、重要なパラメータであるb値について、後述のPI-RADSでは、ADCマップ用に50～100 s/mm²と800～1000 s/mm²、high b値像としては1400 s/mm²より大きな値を用いることが推奨されている⁴⁾。SNRが担保できるならばb値は高いほど背景信号を低減できるはずだが、現実には雑音が大きくなる。このため高b値画像を計算により得るcomputed DWIも臨床現場で利用可能となっている。最適なb値については、2000 s/mm²でよい成績が得られたとの報告がある¹⁴⁾、使用する装置やシーケンスによって異なるものと思われる。臨床現場で同一患者に対し複数のb値を設定したDWIを観察したとき、必ずしも最も高いb値の画像で癌を検出しやすいわけでは

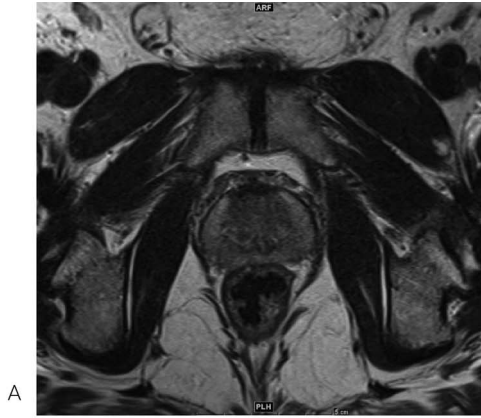


Fig. 1. Low grade prostate cancer (Gleason score 3+3=6)

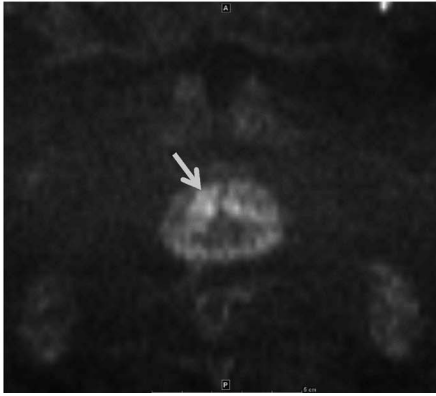
A) T₂-weighted image

B) Diffusion weighted image (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

C) Apparent diffusion coefficient (ADC) map

Low grade cancer in right transition zone was visualized on diffusion weighted image, and ADC map (B, C, arrow). The mean ADC value of cancer was 0.804 mm²/s. We could not recognize prostate cancer on T₂-weighted image.

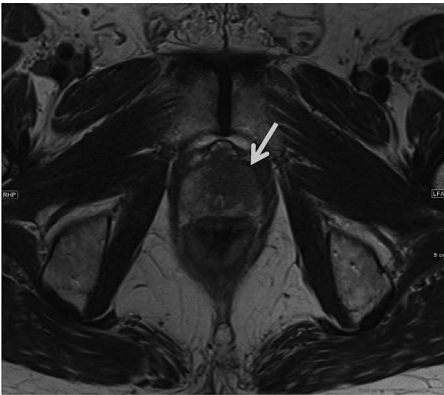
A



B



C



A

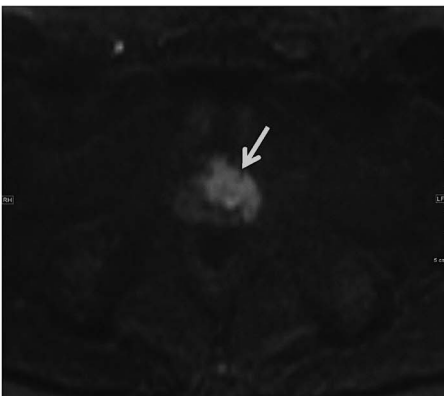
Fig. 2. High grade prostate cancer (Gleason score 4+4=8)

A) T₂-weighted image

B) Diffusion weighted image (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

C) Apparent diffusion coefficient (ADC) map

High grade cancer in left peripheral zone and transition zone was visualized on T₂-weighted image, diffusion weighted image, and ADC map (arrow). The mean ADC value of cancer was 0.587 mm²/s.



B



C

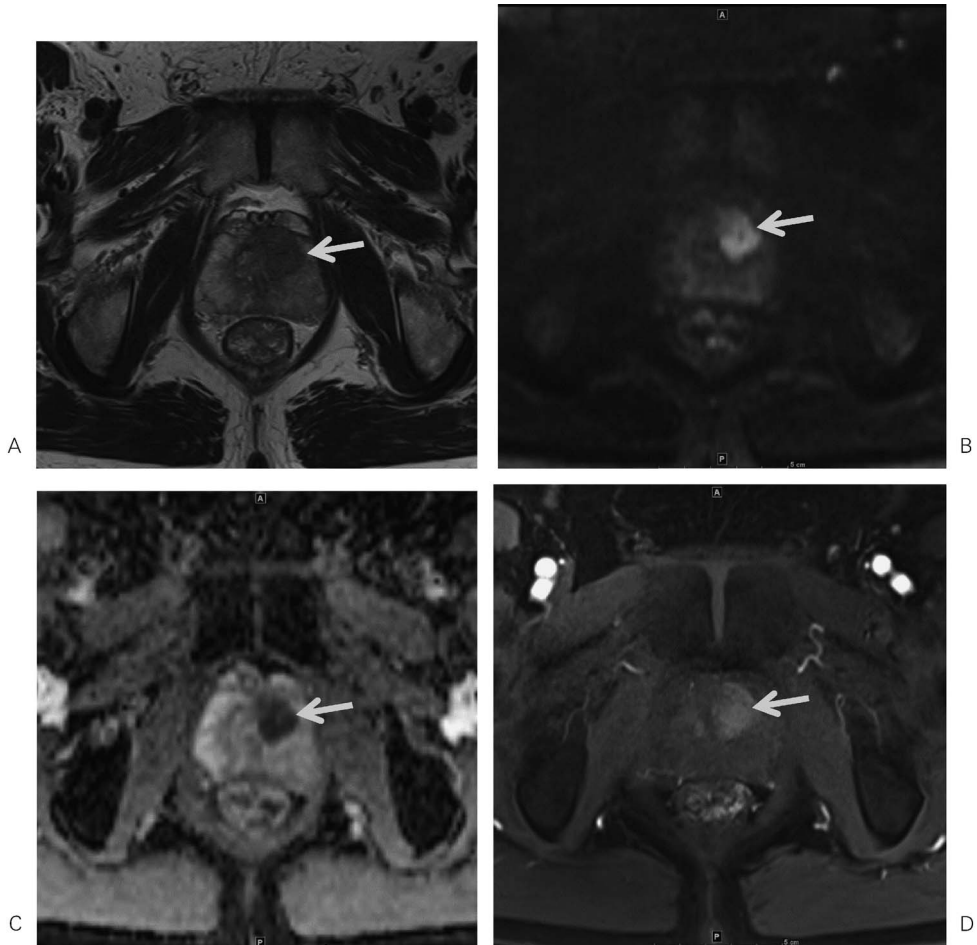


Fig. 3. High grade transition zone cancer (Gleason score 4+5=9)

A) T₂-weighted image

B) Diffusion weighted image (b value = 1500, Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

C) Apparent diffusion coefficient (ADC) map

D) Dynamic enhanced image (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE), arterial phase)

On T₂-weighted image, low intensity homogeneous mass was visualized in left transition zone (A, arrow). Diffusion weighted image, ADC map and dynamic enhanced image depicted transition zone cancer (B, C, D, arrow). The mean ADC value of cancer was very low (0.496 mm²/s).

ないので、患者ごとに最適な b 値が異なる可能性もある。

DWI による癌の検出能に関しては、メタアナリシス（最終解析論文数 21）の成績を紹介する¹⁵⁾。前立腺癌検出の診断能は、統合した感度が 0.62 {95%信頼区間（以下 CI）: 0.61~0.64}、特異度が 0.90（95%CI: 0.89~0.90）であった。信頼区間は比較的狭いが、MRI 装置の磁場強度、b 値、経直腸コイル使用の有無、見かけの拡散能（apparent diffusion

coefficient, ADC）のカットオフ値を設定の有無、参照基準が生検病理か摘出標本の病理か、すべての前立腺癌を対象とするのか、それとも significant cancer のみを対象にするのか、など条件が異なるデータを統合した結果であること、すなわち限界があることを認識しておかねばならない。

DWI による前立腺癌の検出や悪性度診断の精度を更に向上させるために、ヒストグラム解析による至適カットオフ値の推定、intravoxel

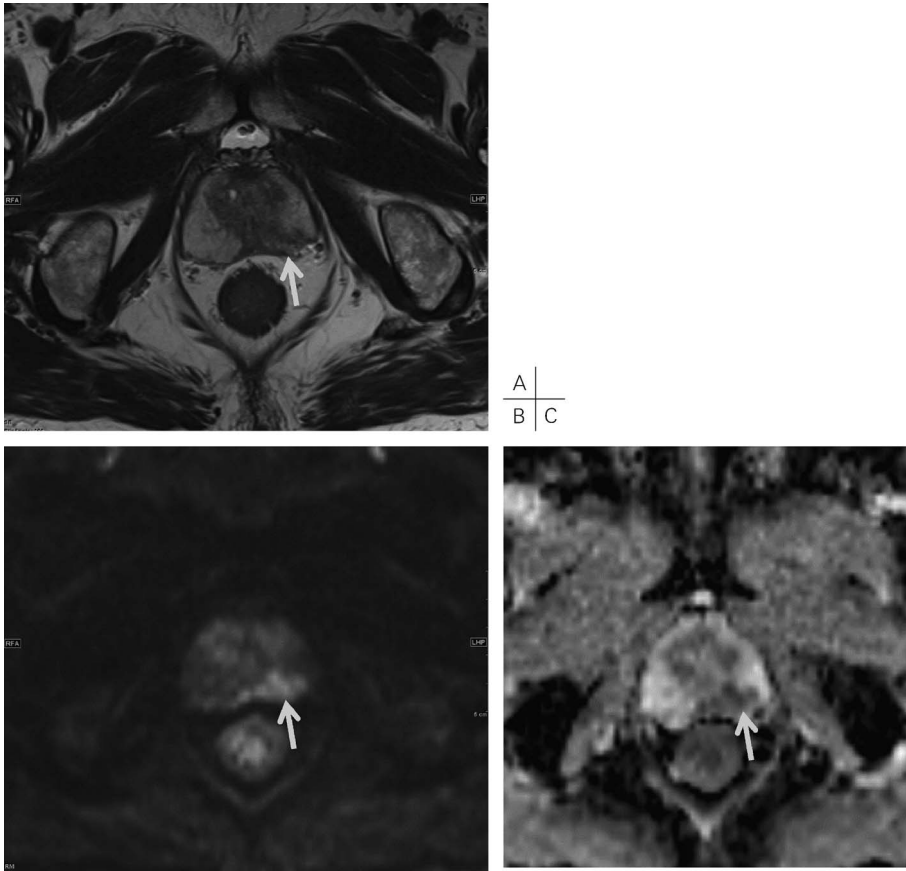


Fig. 4. Peripheral zone cancer (Gleason score 4+3=7)

A) T₂-weighted image

B) Diffusion weighted image (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

C) Apparent diffusion coefficient (ADC) map

Cancer in left peripheral zone was visualized on T₂-weighted image, diffusion weighted image, and ADC map (arrow). The mean ADC value of cancer was 0.829 mm²/s.

incoherent motion (IVIM) の情報を活かす研究や, diffusional kurtosis imaging の応用などの発展が期待される。

PI-RADS と PI-RADS version 2 について

前立腺癌の MRI 診断において, T₂WI は解剖情報を担う重要な撮影法であり, DCE や DWI は機能情報を評価する方法である。解剖と機能の情報を独立して評価した後に, 統合して判断する手法を MP-MRI と呼び, 前立腺癌診断においても重要である^{16),17)}。この MP-MRI を元にして 2012 年に European society of

urogenital radiology (ESUR, 欧州泌尿生殖器放射線学会) が ESUR Prostate MR guidelines 2012 を作成し³⁾, その中に, 読影所見をより客観的に提示できるように PI-RADS と呼ばれるスコアリングシステムを導入した。これは, 撮影法 (T₂WI, DWI, DCE) ごとに診断基準を設け, 癌の疑い度合いをスコア化する方法である。読影の標準化を狙って作成された PI-RADS だが種々の欠点が明らかとなったため, ESUR と American college of radiology (ACR, 米国放射線医会) が共同で PI-RADS を修正し, PI-RADS version 2 (PI-RADS v2) として発表した^{4),18)}。

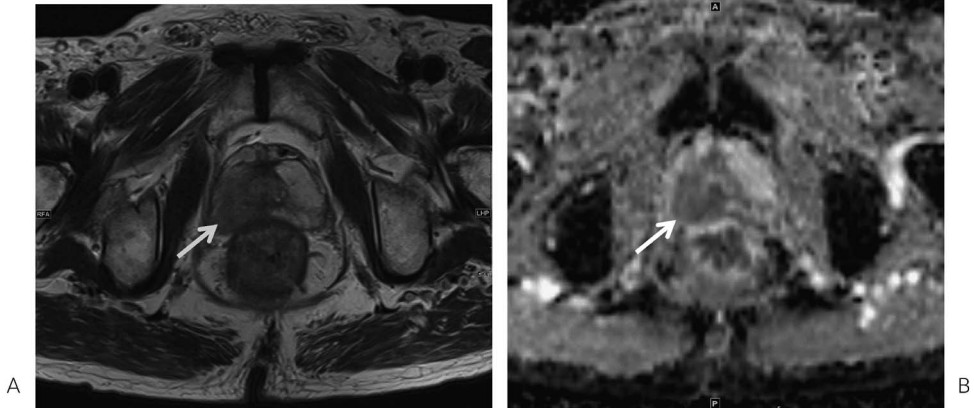


Fig. 5. Inflammation in right peripheral zone.

A) T₂-weighted image

B) Apparent diffusion coefficient (ADC) map (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

Slightly low signal intensity lesion was visualized in right peripheral zone on T₂-weighted image (A, arrow). The mean ADC value of the lesion was not low (1,194 mm²/s). No cancer tissue was found by biopsy.

PI-RADS v2で加わったスコアリングの大きな変更点としては、特に重みを置く撮影法 (dominant sequence) を、移行域癌と辺縁域癌で別々に設定した点である。同じ前立腺内でも、移行域と辺縁域では背景信号が異なり、癌検出のポイントも同じではない。また、複数の種類のMRI像を観察したあと、最終的な結論の出し方も初版とは異なる。移行域癌ではT₂WIを dominant sequence として最も重視し、次いでDWIを考慮し、DCEの所見は無視して統合されたPI-RADSスコアが決まる。辺縁域癌では dominant sequence であるDWIの所見を最重視し、次いでDCEの所見を確認し、T₂WIの所見は加味されないまま、PI-RADSスコアを決定する。撮影法ごとのスコアリングに関して、DCE所見に基づいたスコアのつけ方が、周囲と比較して限局性の早期造影増強があれば陽性、なければ陰性という2区分になった。また、T₂WIやDWIの基準にはスコア5のところに「径が15 mm以上」という大きさに関する基準が追加された。例えば、Fig. 7の症例では、T₂WIで辺縁域に境界明瞭な低信号腫瘍があるが、大きさが15 mmを越えないので、T₂WIの点数は4点。DWI (非呈示) とADCマップともに拡散制限を表すが、大きさは15 mmを越えないのでDWI

の点数も4点。DCEでは早期から左右非対称、限局性の増強があるので、陽性の評価となる。これらの疑い度合いを組み合わせるときには、辺縁域病変なのでDWIの点数を重視することになる。DWIの点数が3点の場合以外は、T₂WIやDCEの点数に関わりなく、DWIの点数がそのままPI-RADSスコアとなる。Fig. 7の症例ではPI-RADSスコアは4となる。

PI-RADSからPI-RADS v2への変更点や診断能からみたDWIの特徴をまとめる。DWIは辺縁域癌の検出については中心的な役割を担っており、読影者間の一致率も高い (κ 値が0.535~0.619)¹⁹⁾。これは背景組織の状態を考えれば容易に理解でき、PI-RADS v2の統合評価では最も重みを置かれる撮像法である。一方移行域病変については、読影者間の一致率はT₂WIよりもDWIのほうが高いものの、 κ 値が0.343~0.465程度であり、辺縁域に比べると診断能も低い¹⁹⁾。移行域病変の診断能と一致率の向上が課題である。

MRIを活かしたこれからの前立腺癌診療

前立腺癌に対するMRIの診断能は傑出したものではないが、悪性度の高い癌、体積の大き

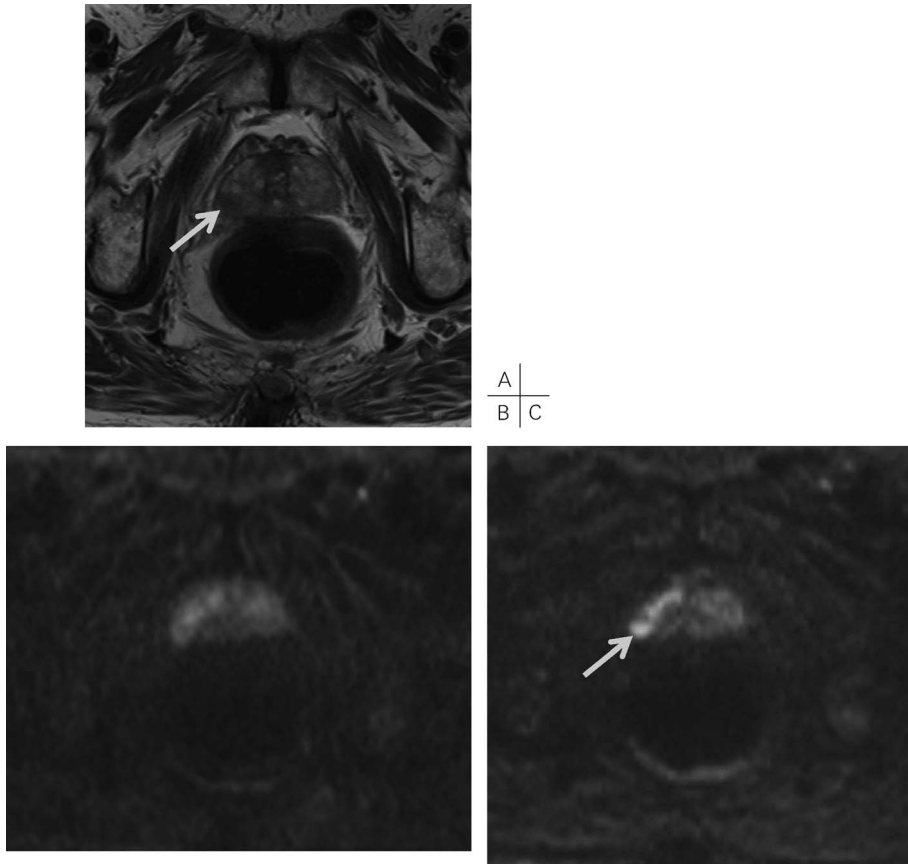


Fig. 6. Reducing susceptibility artifact from rectal gas.

A) T₂-weighted image

B) Diffusion weighted images (b value = 1,500 s/mm², conventional single shot EPI)

C) Diffusion weighted images (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

T₂-weighted image demonstrated right peripheral zone mass (A, arrow). Conventional diffusion weighted image showed no abnormality, but RESOLVE sequence visualized abnormality of diffusibility (C, arrow). Prostate cancer was proved by biopsy.

い癌の MRI 検出能は高い傾向にあることが数多く報告されている。このような MRI の能力に基づいて考えると、PIRADS スコアが 4 以上のときには、前立腺癌のリスク分類で中リスク以上を示唆するので、PSA 監視療法の対象から外し、積極的な治療をした方がよい、との意見もある²⁰⁾。

標準的な MRI 撮影法と評価法が普及し、安定した癌の検出能を示すことができれば、PSA 値や診察所見、家族歴などを充分考慮した上で、MRI で前立腺癌が見えた段階になって初めて生検し治療する、という戦略も現実的なものとなっていこう。泌尿器科医から

も、治療が必要な significant cancer を適切にフィルタリングする役割が MRI には期待されている²¹⁾。

実際に、筆者が診断に関与している施設では、人間ドックで PSA 値が基準値を超えた症例に対し、まず T₂WI と DWI による MRI 検査を行い、悪性所見がなければ生検を行わない方針で臨んでいる。MRI 導入により生検施行率は半分程度に低下したが、人間ドック受診者数に対する前立腺癌の発見率は以前よりも向上している²²⁾。

前立腺癌は男性において国内で最も罹患数の多い癌となった。MRI に対する期待に応える

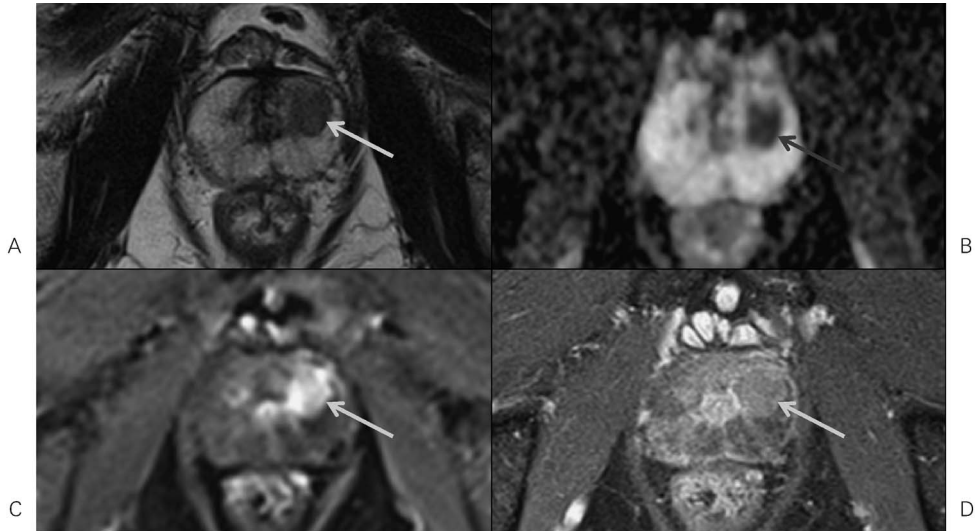


Fig. 7. Peripheral zone cancer (Gleason score 4+4=8)

A) T₂-weighted image

B) Apparent diffusion coefficient (ADC) map (b value = 1,500 s/mm², Readout Segmentation of Long Variable Echo-trains (RESOLVE))

C) Dynamic enhanced image (Volumetric Interpolated Breath-hold Examination (VIBE), arterial phase)

D) Gd-enhanced T₁-weighted image with fat-suppression

Low signal intensity mass was visualized on T₂-weighted image (A, arrow). ADC value of this mass was low (B, arrow). On Gd-enhanced study, early enhancement and late washout were recognized (C and D, arrow).

ためには、癌検出で中心的な役割を果たしている DWI に更なる発展が求められる。

文 献

- 1) 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
- 2) Kurhanewicz J, Swanson MG, Nelson SJ, Vigneron DB : Combined magnetic resonance imaging and spectroscopic imaging approach to molecular imaging of prostate cancer. J Magn Reson Imaging 2002 ; 16 : 451-463
- 3) Barentsz JO, Richenberg J, Clements R, et al. : ESUR prostate MR guidelines 2012. Eur Radiol 2012 ; 22 : 746-757
- 4) Weinreb JC, Barentsz JO, Choyke PL, et al. : PI-RADS prostate imaging-reporting and data system : 2015, Version 2. Eur Urol 2016 ; 69 : 16-40
- 5) 国立がん研究センター : 2015 年のがん罹患数, 死亡数予測, 2015. http://www.ncc.go.jp/jp/information/pdf/press_release_20150428.pdf,
- (参照 2016-08-15)
- 6) Hegde JV, Mulker RV, Panych LP, Fennessy FM, Fedorov A, Maier SE, Tempany CM : Multiparametric MRI of prostate cancer : an update on state-of-the-art techniques and their performance in detecting and localizing prostate cancer. J Magn Reson Imaging 2013 ; 37 : 1035-1054
- 7) De Cobelli F, Ravelli S, Esposito A, Giganti F, Gallina A, Montorsi F, Del Maschio A : Apparent diffusion coefficient value and ratio as noninvasive potential biomarkers to predict prostate cancer grading : comparison with prostate biopsy and radical prostatectomy specimen. AJR Am J Roentgenol 2015 ; 204 : 550-557
- 8) Bittencourt LK, Barentsz JO, de Miranda LC, Gasparetto EL : Prostate MRI : diffusion-weighted imaging at 1.5T correlates better with prostatectomy Gleason Grades than TRUS-guided biopsies in peripheral zone tumours. Eur Radiol 2012 ; 22 : 468-475
- 9) Roethke MC, Kuru TH, Schultze S, Tichy D, Kopp-Schneider A, Fenchel M, Schlemmer HP, Hadaschik BA : Evaluation of the ESUR PI-

- RADS scoring system for multiparametric MRI of the prostate with targeted MR/TRUS fusion-guided biopsy at 3.0 Tesla. *Eur Radiol* 2014 ; 24 : 344-352
- 10) Nagel KN, Schouten MG, Hambrock T, Litjens GJ, Hoeks CM, ten Haken B, Barentsz JO, Fütterer JJ : Differentiation of prostatitis and prostate cancer by using diffusion-weighted MR imaging and MR-guided biopsy at 3T. *Radiology* 2013 ; 267 : 164-172
 - 11) Yoshimitsu K, Kiyoshima K, Irie H, Tajima T, Asayama Y, Hirakawa M, Ishigami K, Naito S, Honda H : Usefulness of apparent diffusion coefficient map in diagnosing prostate carcinoma : correlation with stepwise histopathology. *J Magn Reson Imaging* 2008 ; 27 : 132-139
 - 12) 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. *J Magn Reson Imaging* 2005 ; 21 : 258-262
 - 13) Porter DA, Heidemann RM : High resolution diffusion-weighted imaging using readout-segmented echo-planar imaging, parallel imaging and a two-dimensional navigator-based reacquisition. *Magn Reson Med* 2009 ; 62 : 468-475
 - 14) Ueno Y, Takahashi S, Kitajima K, Kimura T, Aoki I, Kawakami F, Miyake H, Ohno Y, Sugimura K : Computed diffusion-weighted imaging using 3-T magnetic resonance imaging for prostate cancer diagnosis. *Eur Radiol* 2013 ; 23 : 3509-3516
 - 15) Jie C, Rongbo L, Ping T : The value of diffusion-weighted imaging in the detection of prostate cancer : a meta-analysis. *Eur Radiol* 2014 ; 24 : 1929-1941
 - 16) Kitajima K, Kaji Y, Fukabori Y, Yoshida K, Suganuma N, Sugimura K : Prostate cancer detection with 3T MRI : comparison of diffusion-weighted imaging and dynamic contrast-enhanced MRI in combination with T₂-weighted imaging. *J Magn Reson Imaging* 2010 ; 31 : 625-631
 - 17) de Rooij M, Hamoen EH, Fütterer JJ, Barentsz JO, Rovers MM : Accuracy of multiparametric MRI for prostate cancer detection : a meta-analysis. *AJR Am J Roentgenol* 2014 ; 202 : 343-351
 - 18) American College of Radiology : MR prostate imaging and reporting and data system : version 2.0. 2015. [http : //www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/](http://www.acr.org/Quality-Safety/Resources/PIRADS/), (参照 2016-08-15)
 - 19) Rosenkrantz AB, Ginocchio LA, Cornfeld D, Froemming AT, Gupta RT, Turkbey B, Westphalen AC, Babb JS, Margolis DJ : Interobserver reproducibility of the PI-RADS version 2 lexicon : a multicenter study of six experienced prostate radiologists. *Radiology* 2016 ; 280 : 793-804
 - 20) Perera M, Katelaris N, Murphy D, McGrath S, Lawrentschuk N : Prostate imaging reporting and data system score of four or more : active surveillance no more. *BJU Int* 2017 ; 119 : 9-12
 - 21) Cornud F, Legmann P, Delongchamps NB : Can multiparametric MRI rule in or rule out significant prostate cancer? *Curr Opin Urol* 2015 ; 25 : 490-497
 - 22) 熊坂文成, 加瀬嘉明, 山中英壽, 他 : 人間ドック前立腺がん検診の第1次検診に PSA 検査を, 第2次検診に生検前 MRI 検査をとりいれての検診システムの検討. 第104回日本泌尿器学会総会抄録集. OP-162. 仙台, 2016-04-23/25

Recent Advances in Clinical Practice for Prostate Cancer Patients with Emphasis on Diffusion-weighted Imaging

Yasushi KAJI

*Department of Radiology, Dokkyo Medical University School of Medicine
880 Kita-kobayashi, Mibu-machi, Shimotsuga-gun, Tochigi 321-0293*

Multiparametric magnetic resonance (MR) imaging, including T₂-weighted imaging, diffusion-weighted imaging, and dynamic contrast-enhanced study, has been recognized as a useful tool in diagnosing prostate cancer. The use of the PI-RADS system has enabled standardization of the reporting system. Among these imaging sequences, diffusion-weighted imaging is especially important. Obtaining anatomical and functional information regarding the prostate is essential for detecting prostate cancer. Diffusion-weighted imaging allows noninvasive acquisition of functional diffusion information.

Multiparametric MR imaging has great potential in optimizing the clinical management for patients with prostate cancer, not only in terms of cancer detection but also in terms of cancer localization before biopsy or surgery, therapeutic assessment, and monitoring patients under active surveillance.