

主論文の要旨

Histogram analysis of quantitative pharmacokinetic parameters on DCE-MRI: correlations with prognostic factors and molecular subtypes in breast cancer

ダイナミック造影MRIの定量的薬物動態パラメータの
ヒストグラム解析：乳癌における予後予測因子及び
サブタイプ分類との相関

名古屋大学大学院医学系研究科 総合医学専攻
高次医用科学講座 量子医学分野

(指導：長縄 慎二 教授)

長坂 憲

【緒言】

乳癌の腫瘍内の不均一性は、治療抵抗性を通して予後不良に影響すると考えられている。画像検査技術の進歩により、腫瘍内の不均一性は、様々な方法で定量的に描出することが可能となった。ダイナミック造影 MRI (DCE-MRI) は、乳房の画像検査において血管機能を評価する一般的な方法であり、腫瘍の血流量、血管透過性、血管外細胞外腔 (EES) の容積を薬物動態パラメータ： K^{trans} (血漿から EES への造影剤の移行定数)、 k_{ep} (EES から血漿への造影剤の移行定数)、 v_e (組織の単位体積当たりの EES) を用いて定量化することが可能である。近年、乳房 DCE-MRI の定量的薬物動態解析においては、ヒストグラム解析を用いた腫瘍内不均一性の定量化が、良悪性判別における診断精度を改善し得ることが報告されている。本研究では、DCE-MRI の薬物動態パラメータのヒストグラム解析により、腫瘍内不均一性を定量的に評価し、予後予測因子及びサブタイプ分類との相関を検討した。

【方法】

2012 年 7 月から 2014 年 11 月に名古屋大学医学部附属病院にて DCE-MRI を施行し、手術を受けた女性乳癌患者 99 名の浸潤性乳管癌 101 病変を対象とした。

MRI の撮像は、Siemens 社製の 3T MRI 装置 (MAGNETOM Skyra)、16ch breast array coil を使用し、腹臥位、横断像で両側乳房同時撮像を行った。T1 mapping には、VIBE 法を使用し、フリップ角 2° と 20° での撮像を行った (TR/TE = 7.5/3 ms、撮像視野 = 340×340 mm、マトリックス = 224×168 、スライス数 = 176、スライス厚 = 0.9 mm、撮像時間 = 1 分 2 秒)。DCE-MRI には、TWIST 法を使用し、造影後は時間分解能 1 分で 5 相、撮像を行なった (TR/TE = 7.2/3.8 ms、フリップ角 = 15° 、撮像視野 = 340×340 mm、マトリックス = 448×336 、スライス数 = 176、スライス厚 = 0.9 mm、撮像時間 = 8 分 10 秒、A/B regions = 32%/20%)。脂肪抑制法 water excitation、パラレルイメージング GRAPPA acceleration factor = 3 を使用した。

薬物動態解析は、Siemens 社製のアプリケーション Tissue 4D を使用し、Tofts model に基づいて解析した。病変が最大となる造影後横断像で腫瘍全体に関心領域 (ROI) を設置し、 K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e のパラメトリックマップに ROI を複写して平均値、標準偏差を求めた。不均一性を評価するため、変動係数、歪度、尖度も算出した。

乳癌のサブタイプは、手術標本の病理報告書を参照し、エストロゲン受容体 (ER)、プロゲステロン受容体 (PR)、HER2、Ki-67 の発現量から St. Gallen コンセンサスに基づいて、Luminal A、Luminal B、HER2、トリプルネガティブ乳癌 (TNBC) に分類した。

統計解析は、各薬物動態パラメータ (K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e) の平均値、標準偏差、変動係数、歪度、尖度を各予後予測因子 (ER、PR、HER2、Ki-67、腫瘍径、核異型度、腋下リンパ節転移)、サブタイプ (Luminal A、Luminal B、TNBC) 間で比較した。各予後予測因子間の比較には Mann-Whitney U 検定を使用し、有意水準は Bonferroni 補正を適用して $0.05/7 = 0.0071$ とした。サブタイプ間の比較には Kruskal-Wallis 検定と Steel-

Dwass 多重比較検定を使用し、有意水準は 0.05 とした。

【結果】

乳癌 101 病変の内訳は、ER 陽性 82 例 (81.2%) 対 ER 陰性 19 例 (18.8%)、PR 陽性 61 例 (60.4%) 対 PR 陰性 40 例 (39.6%)、HER2 陰性 90 例 (89.1%) 対 HER2 陽性 11 例 (10.9%)、Ki-67 > 20% 42 例 (41.6%) 対 Ki-67 ≤ 20% 57 例 (56.4%)、核グレード 2 or 3 72 例 (71.3%) 対核グレード 1 28 例 (27.8%)、浸潤径 > 20 mm 26 例 (25.7%) 対浸潤径 ≤ 20 mm 74 例 (73.4%) であった。 K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e の予後予測因子間での比較結果をそれぞれ表 1、2、3 に示す。予後予測因子との比較において、 K^{trans} や k_{ep} に関しては有意差を認めなかった。 v_e の平均値は、Ki-67 が高い乳癌で Ki-67 が低い乳癌と比較して有意に低値であった ($P=0.002$)。また、 v_e の変動係数は、ER 陰性乳癌で ER 陽性乳癌より有意に高値であり ($P<0.001$)、Ki-67 が高い乳癌で Ki-67 が低い乳癌より有意に高値であった ($P<0.001$)。 v_e の歪度は、核グレードの高い乳癌で核グレードの低い乳癌より有意に高値であった ($P=0.006$)。

サブタイプの内訳は、Luminal A 44 例 (43.6%)、Luminal B 38 例 (37.6%)、TNBC 14 例 (13.9%)、HER2 5 例 (4.9%) であった。 K^{trans} 、 k_{ep} 、 v_e のサブタイプ間での比較結果をそれぞれ図 1、2、3 に示す。サブタイプとの比較においても、 K^{trans} や k_{ep} に関しては有意差を認めなかった。 v_e の変動係数は、TNBC で Luminal A ($P<0.001$) 及び Luminal B ($P=0.006$) のいずれのホルモン受容体陽性乳癌と比較しても有意に高値であった。また、統計的有意差は見られなかったが、TNBC では、ルミナルタイプより、 v_e の平均値は低く、 v_e の尖度や歪度は高い傾向にあった。

【考察】

v_e は、乳癌の予後予測因子及びサブタイプに対し、 K^{trans} や k_{ep} より良好な相関を示した。 v_e は血管外細胞外腔の容積であり、DCE-MRI においては、一時的に間質に捕捉された造影剤量を意味する。また、間質組織は、乳腺上皮細胞と密接に相互作用し、腫瘍の進行に重要な役割を果たすことが知られている。Yi らや Koo らは組織学グレードの高い乳癌で v_e が低いことを、Yim らは細胞密度の高い乳癌で v_e が低いことを報告している。また、過去の複数の研究により TNBC で v_e が低いことが報告されている。本研究においては、 v_e の平均値は、Ki-67 高値の乳癌で有意に低く、TNBC で、統計学的有意差は見られなかったが、ルミナルタイプより低い傾向にあった。Ki-67 の高さは、腫瘍の増殖能の高さを表わすとされている。TNBC は、3 つの受容体 (ER、PR、HER2) の発現を欠き、ルミナルタイプより侵襲性が高く、予後不良なサブタイプであることが知られている。低い v_e は、これら増殖能の高い乳癌や TNBC において、細胞密度が高く、間質スペースが狭いことを表していると考えられる。

本研究の最も重要な知見は、 v_e の変動係数が、ER 陰性、高 Ki-67、TNBC といった侵襲性や増殖能が高い乳癌で高値を示し、 v_e の歪度が、核グレードの高い乳癌で高値を示した点である。我々は ROI を腫瘍全体に設置しており、変動係数、尖度、歪度は、

腫瘍内の薬物動態の不均一さ、血管新生や細胞密度の不均一さを反映していると考えられる。ヒストグラム解析において、高い変動係数はより広く異なったデータ分布を、高い尖度は鋭いピークと長く太い裾を、高い歪度は左側への偏りを意味する。TNBC、高 Ki-67、高核グレードといった侵襲性や増殖能が高い乳癌では、 v_e 値が、高い細胞密度により低下する一方で、多様な微小環境を反映して不均一、偏った分布を呈すると考えられる。

本研究では、ヒストグラム解析を用いて、腫瘍内の薬物動態の不均一性と予後予測因子やサブタイプとを定量的に関連づけた。近年、“radiomics”や“radiogenomics”と呼ばれ、放射線画像から多量の量的特徴を抽出し、臨床・遺伝情報と統合解析することが急速に発展し、医学界の関心を集めている。定量的な予後予測モデルの構築は乳癌における“radiomics”や“radiogenomics”の課題の1つであり、我々の結果は、様々な v_e のパラメータが、MRI より得られるバイオマーカーとして、予後予測や治療の最適化に有用である可能性を示している。

本研究の限界として、症例数の少なさ、ROI の設置方法、60 秒の時間分解能、人口ベースの AIF の使用、解析ソフトや薬物動態モデルによる薬物動態パラメータの差異が挙げられる。

【結論】

乳癌の DCE-MRI の定量解析において、ヒストグラム解析により評価した様々な v_e のパラメータと乳癌の予後予測因子やサブタイプ分類に相関が見られた。病変全体の v_e の値、ヒストグラムの分布を表す変動係数や歪度は、乳癌の侵襲性や増殖能の高さと関連していた。