

Whole-body MRI による転移性前立腺がんの 腫瘍量定量化の課題と今後の展望

東北医科薬科大学医学部泌尿器科学¹⁾ 広島大学大学院医歯薬保健学研究院統合健康科学部門腎泌尿器科学²⁾

東北医科薬科大学医学部放射線医学³⁾ 弘前大学大学院医学研究科泌尿器科学⁴⁾ 株式会社 PixSpace⁵⁾

小羽田悠貴^{* 1)2)}・佐谷 望³⁾・岩村大径⁴⁾・阪本 剛⁵⁾・楠本大樹¹⁾

久木元 隆¹⁾・及川真亮¹⁾・三上穰太郎¹⁾・伊藤 淳¹⁾・松浦智徳³⁾

海法康裕¹⁾・日向信之²⁾・小山周樹³⁾・佐藤 信¹⁾

(受付日: 2022 年 5 月 15 日)

抄録:

転移性前立腺がんの画像診断は従来、CT 検査や骨シンチグラフィが主体であった。近年、Whole-body magnetic resonance imaging (MRI) の、転移性前立腺がんの転移巣評価における有用性が報告され、すでに臨床応用もされている。Whole-body MRI では拡散強調画像によって溶骨性転移の正確な評価が可能であるため、転移性前立腺がんの骨転移巣検索において、従来の画像診断技術と比較して正確な骨転移診断が可能である。また、Whole-body MRI を用いた腫瘍量定量化の有用性も報告されつつあるが、赤色髄の除外など、臨床応用のためには課題も残されている。赤色髄は転移性前立腺がんの骨転移巣検索の際に、骨転移との鑑別において最も重要な非悪性腫瘍性領域である。これらは拡散強調画像のみでの鑑別難であるため、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase を撮像し、比較する必要がある。われわれは拡散強調画像と共に、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase も同時に解析し、赤色髄を自動で除外して腫瘍量をより正確に定量化するソフトウェアを開発した。今後、Whole-body MRI による腫瘍量定量化の実臨床への応用が期待される。

(西日泌尿. 85: 1-6, 2022)

キーワード: Whole-body MRI, 転移性前立腺がん, 赤色髄, 腫瘍量定量化

緒 言

転移性前立腺がんの画像診断は従来、CT 検査や骨シンチグラフィが主体であった。近年、prostate-specific membrane antigen positron emission tomography (PSMA-PET) や Whole-body MRI といった次世代画像診断技術の有用性が報告され、臨床応用されている。本邦では、次世代画像診断技術として、Whole-body MRI が保険収載されており、前立腺がんを含む様々な癌腫において転移巣検索に使用されている。

本稿では Whole-body MRI の転移性前立腺がん診療における現状の概説と、われわれの新たな試みである転移巣の腫瘍量定量化について説明する。

Whole-body MRI とは

Whole-body MRI とは、一度に全身の拡散強調画像を撮像可能な Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS) 法という、一度に全身の拡散強調 MRI 撮影を行える撮影方法を主体とした全身 MRI 撮像のことである (図 1)。DWIBS 法は 2004 年に Takahara ら^{1,2)} により考案された撮像技術であり、非呼吸停止下に加算撮像を行い、short-tau inversion recovery (STIR) 法による均一な脂肪抑制を使用した、広範囲の拡散強調画像撮像法である。DWIBS 法はそれまで自由呼吸下では良好な画像が得られないと思われていた常識を覆す、画期的な撮像方法である。DWIBS 法の開発により、実質臓器および骨・骨髓病変を高い感度と特異度で検出することが可能となり、様々な癌腫において、近年その有用性が報告され

* 〒983-0006 宮城県仙台市宮城野区福室 1-15-1
TEL 022-234-4181, FAX 022-275-2013
E-mail: y.kohada.1213@gmail.com

つある^{3,4)}。他の核医学検査や、CT 検査と比較した利点として、放射線被ばくがなく、造影剤などを使用しないため非侵襲的であり、医療コストが安価であるという点が挙げられる。そのため、繰り返しの検査に適しており、モニタリングにも有用な検査である。

Whole-body MRI の前立腺がん診療における立ち位置

前立腺がん診療において、Whole-body MRI は骨転移を中心とした転移巣評価に用いられており、従来の画像検査と比較して正確な転移巣の検出が可能となった。Chen ら⁵⁾ の報告によるとハイリスク前立腺がんの骨転移巣検索において、Whole-body MRI による評価と、骨シンチグラフィにおける single photon emission computed tomography (骨 SPECT) 検査と CT 検査を組み合わせた評価を ROC 解析によって比較すると、Whole-body MRI がより正確に骨転移巣を検出できることが示された (Whole-body MRI : AUC 0.778 vs. 骨 SPECT+CT : AUC 0.634, $p < 0.001$)。その理由として、去勢抵抗性前立腺がんでは、造骨性転移よりも溶骨性転移の割合が高くなるため、溶骨性転移の検出力が低い骨 SPECT 検査や CT 検査では、骨転移巣の正確な評価は難しいと考えられた⁶⁻⁸⁾。一方、Whole-body MRI では拡散強調画像によって溶骨性転移の正確な評価が可

能であるため、去勢抵抗性前立腺がんの骨転移巣検索において、正確な診断が可能となる⁹⁾。

進行前立腺がんに対する拡散強調画像を含む Whole-body MRI の評価方法の標準化を目的に、2017 年に Padhani ら¹⁰⁾ により、Metastasis Reporting and Data System (MET-RADS-P) が発表された。これは、前立腺がんの転移パターンを考慮して、各部位の病変数を評価し、14 部位に分割した定性的評価を基にした評価方法であり、去勢抵抗性前立腺がんの予後予測も可能であることが報告されている¹¹⁾。

本邦においては、2020 年に前立腺がんに対する Whole-body MRI 撮影の加算が保険収載され、施設基準を満たす場合に加算を請求することが可能となった。今後は従来の画像検査である骨シンチグラフィ、CT 検査などと並んで、前立腺がん診療における画像診断方法の一つとして普及していくことが期待される。

Whole-body MRI を読影する際の注意点：赤色髄とその鑑別方法

Whole-body MRI において拡散強調画像を読影する際に注意すべき点として、拡散強調画像での高信号は非特異的であるという点が挙げられる。悪性腫瘍の他には、炎症性病変や膿瘍等の非悪性腫瘍性病変でも拡散強調画像で高信号域を呈するものがある。また、脾臓、子宮内膜、卵巣/精巣、中枢神経、末梢神経の一部は生理的に拡散強調画像で高信号を呈する。そのため、Whole-body MRI における拡散強調画像の高信号域から悪性腫瘍を正確に診断するためには、これらの非悪性腫瘍性領域を正確に除外する必要がある。特に転移性前立腺がんにおいて骨転移巣を評価する際に問題となるのは、赤色髄、骨折、梗塞、良性腫瘍などの非悪性腫瘍性領域との鑑別である。

赤色髄は造血を行う骨髓であり、小児期から成人期へと移行するにつれて脂肪成分を多く含む黄色髄へと転換するため、一般的な成人の骨病変を評価する際に問題となることは少ない。しかしながら、慢性貧血、喫煙歴、心不全既往などの低酸素状態、または G-CSF 製剤の使用などの造血能が亢進している状態では、黄色髄が赤色髄へと再転換する点に注意する必要がある¹²⁾。特に、転移性前立腺がん患者は一般成人と比較して低酸素状態や造血能が亢進する状態をきたしやすいため、骨転移巣の評価の際には赤色髄が存在する可能性を念頭において評価すべきである。実際に、転移性前立腺がんの骨転移巣検索の際に、拡散強調画像にて高信号域を呈した病変の 39.5% に赤色髄が認められたという報告もあり、骨転

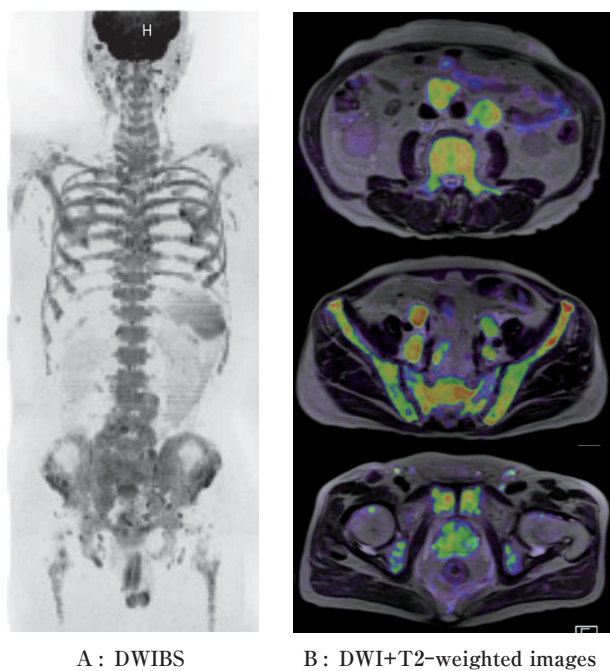


図1 DWIBS法。A DWIBS法による全身評価
B DWIBS法+T2強調画像による水平断での評価。

移との鑑別において最も重要な非悪性腫瘍性領域である¹³⁾。

赤色髄の鑑別のためには、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase の撮像が有用である (図 2)¹⁴⁾。赤色髄は脂肪成分を含むため、in-phase と比較して、opposed-phase 画像で低信号を示す。一方、転移性骨腫瘍は脂肪成分を含まないため、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase で信号の変化がない。転移性前立腺がんにおける骨転移検出の正確性を担保するためには、拡散強調画像に加えて、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase の撮像も必要と考えられる。

Whole-body MRI における転移性前立腺がんにおける腫瘍量の定量化の現状と課題

これまで、Whole-body MRI が転移性前立腺がんの転移巣、特に骨病変の検出に有効であることを示してきた。さらなる発展的な試みとして、転移性前立腺がん患者の腫瘍量を定量化することが試みられている。

Perez-Lopez ら¹⁵⁾ は、骨転移を認めた去勢抵抗性前立腺がん 43 例を対象とし、Whole-body MRI の拡散強調画像を用いて、骨転移量を total diffusion volume (tDV) として定量化した。tDV は既存の骨転移量の定量化方法として知られており骨シンチグラフィを用いて測定することができる、Bone scan index と正の相関を示した。また、tDV が高い症例は低い症例と比較して全生存期間の短縮を認めたとも報告した。本邦においても Yamamoto ら¹⁶⁾ が転移性去勢抵抗性前立腺がん 66 症例を対象として、Whole-body MRI の拡散強調画像を

用いて骨転移量を定量化し、定量化された腫瘍量と MET-RADS-P のスコアが正の相関を示すことを報告した。このように、Whole-body MRI を用いた腫瘍量定量化の有用性はすでに示されつつある。

Whole-body MRI を用いた腫瘍量の定量化においても、赤色髄の除外が重要である。これまで報告されてきた Whole-body MRI を用いた腫瘍量の定量化法はすべて、拡散強調画像で高信号を来す領域全体を定量化している。そのため、評価者が定量化された高信号域から赤色髄を手作業で除外する必要がある、定量化には非常に煩雑な作業を行う必要があった。また、Whole-body MRI の読影に習熟することが求められるため、再現性の担保も困難であった。普遍的な技術として臨床応用するためには、これらの課題を解決する必要がある。

定量化における自動的な赤色髄除外の試み

われわれは従来の Whole-body MRI を用いた腫瘍量定量化の課題である、赤色髄の除外を自動的に行う方法の開発に取り組んでいる。従来の定量化法と異なり、Whole-body MRI の画像を解析する際に、拡散強調画像だけでなく、T1 強調画像の in-phase/opposed-phase も同時に解析することが可能な解析ソフトウェア (Attractive BD-socre®) を、株式会社 PixSpace との共同研究を通して開発した。この解析ソフトウェアは、拡散強調画像で高信号となる領域のうち、in-phase と opposed-phase で信号を比較し、opposed-phase で信号が低下する病変を自動で除外することが可能である。こ

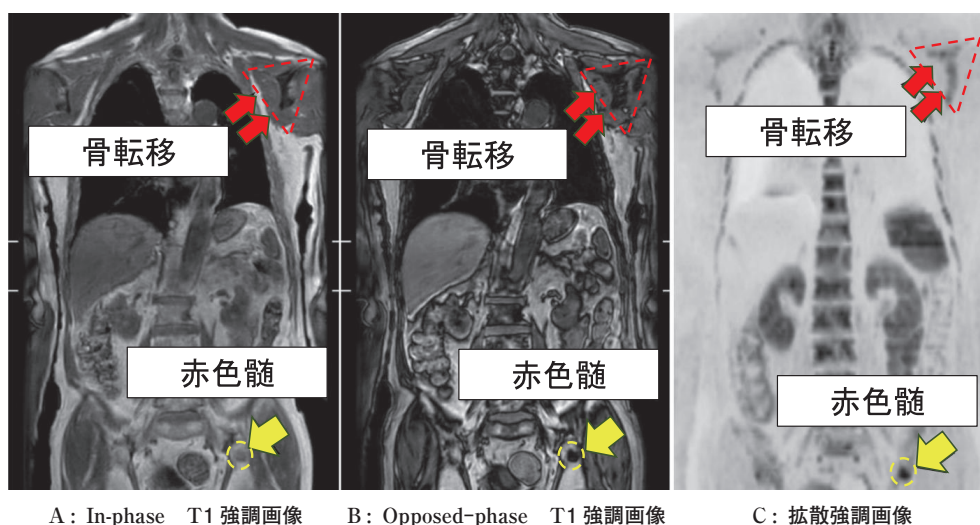


図 2 文献 14) より一部改変。

赤色髄は脂肪成分を含むため、in-phase と比較して、opposed-phase の T1 強調画像で強い低信号を示す。一方、転移性骨腫瘍は脂肪成分を含まないため、in-phase/opposed-phase の T1 強調画像で信号の変化がない (A, B)。

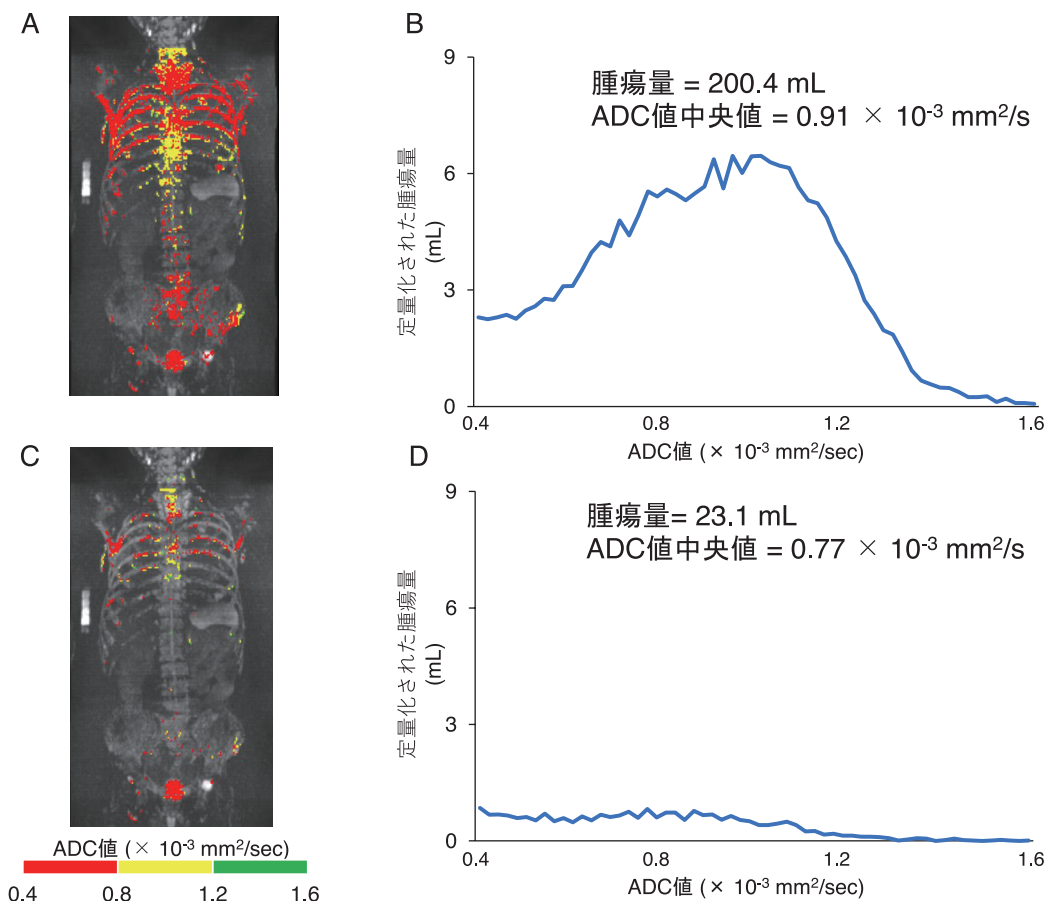


図3 転移性ホルモン感受性前立腺がん症例における腫瘍量定量化の1例。拡散強調画像で高信号域を呈する領域を多数認め (A), 定量化された腫瘍量も大きい (B), われわれが開発した方法で解析すると、ほとんどが赤色髄であり (C), 実際の腫瘍量も小さくなった (D)。
A 拡散強調画像のみでの定量化領域, B 拡散強調画像で定量化された領域のヒストグラム, C 拡散強調画像 + in-phase/ opposed -phase の T1 強調画像による定量化領域, D 拡散強調画像 + in-phase/ opposed -phase の T1 強調画像で定量化された領域のヒストグラム,

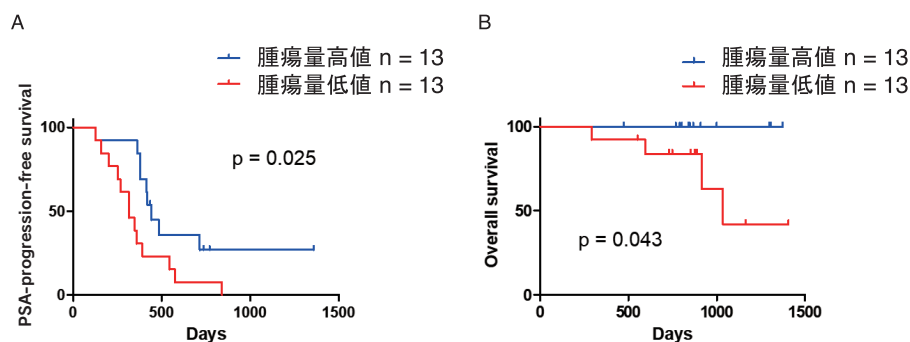


図4 腫瘍量と予後の関係。転移性ホルモン感受性前立腺がん症例 26 例で検討。定量化された腫瘍量が中央値以上の症例で、中央値未満の症例と比べ有意に予後の短縮を認めた。
A 腫瘍量と PSA-progression-free survival の関係, B 腫瘍量と Overall survival の関係

の手法を用いて実際の症例で転移性ホルモン感受性前立腺がん患者の腫瘍量定量化を行ったところ、拡散強調画像で高信号域を呈していた領域の多くが赤色髄であり、それらをすべて除外できたことを経験している (図 3)。また、転移性ホルモン感受性前立腺がんの定量化された腫瘍量と予後との関係を検討したところ、PSA 非進行期間 (PSA-progression-free survival ; PSA-PFS)、全生存期間 (Overall survival ; OS) が、腫瘍量の多い症例で有意に短縮していた (図 4)。このように、赤色髄の除外も含めた、転移性前立腺がんの腫瘍量定量化を自動化する試みを進めており、定量化された腫瘍量が前立腺がんの新たな診断ツールとなることが今後期待される。

おわりに

Whole-body MRI の転移性前立腺がん診療における現状と、Whole-body MRI を用いた腫瘍量の定量化について説明した。本邦でも今後、転移性前立腺がん患者に対して Whole-body MRI による転移巣評価を行う施設は増加することが予測される。また、Whole-body MRI による腫瘍量の定量化の有用性についてのエビデンスも蓄積されてきている。われわれが開発した赤色髄を自動で除外できる腫瘍量の定量化方法は、これからの Whole-body MRI による正確な腫瘍量定量化を簡便にし、転移性前立腺がん診療の発展に寄与することが期待される。

文 献

- 1) Takahara, T. et al.: Diffusion weighted whole body imaging with background body signal suppression (DWIBS): technical improvement using free breathing, STIR and high resolution 3D display. *Radiat. Med.* **22**: 275-282, 2004.
- 2) Kwee, T. C. et al.: Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): features and potential applications in oncology. *Eur. Radiol.* **18**: 1937-1952, 2008.
- 3) Velasco, S. et al.: Comparison of PET-CT and magnetic resonance diffusion weighted imaging with body suppression (DWIBS) for initial staging of malignant lymphomas. *Eur. J. Radiol.* **82**: 2011-2017, 2013.
- 4) Zidan, M. et al.: Diffusion-weighted whole-body imaging with background body signal suppression (DWIBS): MRI sequence for metastatic workup. *Med. J. Cairo Univ.* **81**: 71-80, 2013.
- 5) Chen, R. et al.: Whole-body MRI-based multivariate prediction model in the assessment of bone metastasis in prostate cancer. *World J. Urol.* **39**: 2937-2943, 2021. doi: 10.1007/s00345-020-03571-8. Epub 2021 Feb 1. PMID: 33521882.
- 6) Horiuchi-Suzuki, K. et al.: Skeletal affinity of Tc(V)-DMS is bone cell mediated and pH dependent. *Eur. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* **31**: 388-398, 2004.
- 7) Gosfield, E. 3rd. et al.: Comparison of radionuclide bone scans and magnetic resonance imaging in detecting spinal metastases. *J. Nucl. Med.* **34**: 2191-2198, 1993.
- 8) Shen, G. et al.: Comparison of choline-PET/CT, MRI, SPECT, and bone scintigraphy in the diagnosis of bone metastases in patients with prostate cancer: a meta-analysis. *Skeletal Radiol.* **43**: 1503-1513, 2014.
- 9) Blackledge, M. D. et al.: Assessment of treatment response by total tumor volume and global apparent diffusion coefficient using diffusion-weighted MRI in patients with metastatic bone disease: a feasibility study. *PLoS One.* **9**: e91779, 2014.
- 10) Padhani, A. R. et al.: METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer: practical guidelines for acquisition, interpretation, and reporting of whole-body magnetic resonance imaging-based evaluations of multiorgan involvement in advanced prostate cancer. *Eur. Urol.* **71**: 81-92, 2017.
- 11) Yoshida, S. et al.: METastasis Reporting and Data System for Prostate Cancer as a prognostic imaging marker in castration-resistant prostate cancer. *Clin. Genitourin. Cancer.* **18**: e391-e396, 2020.
- 12) Lonergan, G. J. et al.: Sick cell anemia. *RadioGraphics.* **21**: 971-994, 2001.
- 13) Yachida, Y. et al.: Bone abnormal signal incidentally found in pre-biopsy diffusion-weighted MRI for suspected prostate cancer: what does it reflect? *Urol. Int.* **93**: 170-175, 2014. doi: 10.1159/000356999. Epub 2014 Apr 9. PMID: 24732031.
- 14) Yoshida, S. et al.: Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging: diagnosis and follow up of prostate cancer and beyond. *Int. J.*

- Urol. **28**: 502–513, 2021.
- 15) Perez-Lopez, R. et al.: Volume of bone metastasis assessed with whole-body diffusion-weighted imaging is associated with overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer. *Radiology*. **280**: 151–160, 2016.
- 16) Yamamoto, S. et al.: Metastatic diffusion volume based on apparent diffusion coefficient as a prognostic factor in castration-resistant prostate cancer. *J. Magn. Reson. Imaging*, **54**: 401–408, 2021.

CHALLENGES AND FUTURE PROSPECTS FOR QUANTIFYING THE AMOUNT OF METASTATIC PROSTATE CANCER BY WHOLE-BODY MRI

YUKI KOHADA, HIROKI KUSUMOTO, TAKASHI KUKIMOTO,
MASAAKI OIKAWA, JOTARO MIKAMI, JUN ITO, YASUHIRO KAIHO AND MAKOTO SATO
Division of Urology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan

YUKI KOHADA AND NOBUYUKI HINATA
Department of Urology, Hiroshima University Graduate School of Biomedical Sciences, Hiroshima, Japan

NOZOMI SATANI, TOMONORI MATSUURA AND KANEKI KOYAMA
Division of Radiology, Faculty of Medicine, Tohoku Medical and Pharmaceutical University, Sendai, Japan

HIROMICHI IWAMURA
Department of Urology, Hirosaki University Graduate School of Medicine, Hirosaki, Japan

TSUYOSHI SAKAMOTO
PixSpace, Ltd, Fukuoka, Japan

Abstract :

In recent years, the usefulness of whole-body magnetic resonance imaging (MRI) in the evaluation of metastatic lesions of metastatic prostate cancer has been reported and clinically applied. Since whole-body MRI can also accurately evaluate osteolytic metastasis by diffusion-enhanced images, it is possible to search for bone metastases in cases of metastatic prostate cancer with greater accuracy than when using conventional diagnostic imaging techniques, including CT and bone scan. Moreover, the usefulness of tumor volume quantification using whole-body MRI has already been demonstrated. However, there are still problems regarding its clinical application such as exclusion of red bone marrow. Red bone marrow is a non-malignant neoplastic lesion that is most important in differentiation from bone metastases when searching for bone metastases of metastatic prostate cancer, and it is difficult to distinguish it only by diffusion-weighted imaging. It is necessary to compare in-phase/out-of-phase T1-weighted images. We have developed software that can analyze in-phase/out-of-phase T1-weighted images at the same time as diffusion-weighted images, and we have developed a method for automatically excluding red bone marrow and quantifying tumor volume. In the future, it is expected that tumor volume quantification by whole-body MRI will be applied to clinical practice. (Nishinohon J. Urol. **85**: 1–6, 2022)

key words : Whole-body MRI, metastatic prostate cancer, red bone marrow, tumor volume quantification