臨床技術

論文受付

2014年6月2日

論文受理

2014年10月6日

Code Nos. 200

261

Dynamic MRI による Time Intensity Curve を用いた
末梢性小型肺結節の良悪性の鑑別

王子史恵 西村はるみ

JA 長野厚生連安曇総合病院診療放射線科

緒言

近年、集団検診の普及、computed tomography (CT) 検診、肺ドックが行われる機会が増え、20 mm 以下の結節が多数発見されるようになってきた¹⁾。一般的に、結節の大きさが小さくなるほどその確定診断は困難となる。結節の大きさが小さいほど悪性の可能性は低くなるとはいえ、肺癌や転移性肺腫瘍の可能性を否定することはできない²⁾。高分解能 CT に造影 magnetic resonance imaging (MRI) 検査を追加することによって、良悪性の鑑別に有用との報告があるが³⁻⁷⁾、最大径 20 mm 以下の末梢性小型肺結節についての検討は少ない。今回、当院では高分解能 CT にて良悪性の鑑別が困難であった最大径 20 mm 以下の末梢性小型肺結節

に対し造影 MRI 検査を施行し、切除例の病理学的所見と対比することで、良悪鑑別の有用性について調査することを本研究の目的とした。

1. 方法

1-1 対象

2007 年 10 月～2014 年 2 月に、呼吸器外科医が肺癌を疑うが高分解能 CT では確定診断に至らなかった最大径 20 mm 以下の末梢性小型肺結節に対して、呼吸器外科医が選択し造影 MRI 検査を施行し、外科的切除した 35 結節(男性 17 結節、女性 18 結節、平均 64.3 歳)を対象とした。なお、最大径の計測は高分解能 CT にて呼吸器外科医が計測した値である。

Differentiation of Malignant and Benign Small Peripheral Pulmonary Nodules
Using Time-Intensity Curve on Dynamic MRI

Fumie Oji* and Harumi Nishimura

Department of Radiology, Azumi General Hospital

Received June 2, 2014; Revision accepted October 6, 2014

Code Nos. 200, 261

Summary

Along with the increase in regularly scheduled pulmonary check-ups, there has also been an increase in the detection of nodules smaller than 20 mm. The differentiation of benign or malignant nodules is reportedly facilitated by adding contrast-enhanced MRI to high-resolution CT. However, there are few studies on peripheral pulmonary nodules smaller than 20 mm. We examined the use of contrast-enhanced MRI for peripheral pulmonary nodules smaller than 20 mm that were difficult to differentiate between benign or malignant using high-resolution CT, and compared the results with the pathological views of the excised specimens. On the time-intensity curve in the dynamic study, we classified it as “steep type”, “flat type”, “gradual type”, and “not visible”. The result was low. As for 75% of sensitivity, 42.9% of specificity, 68.6% of accuracy. However, as for 85.7% of sensitivity, 100% of specificity, 86.7% of accuracy in nodules with less than more than 15mm and 20mm of greatest dimension. The differentiation of benign or malignant nodules smaller than 15 mm is difficult by dynamic MRI, but it appears that MRI facilitates the diagnosis of nodules larger than 15 mm.

Keywords: dynamic MRI, time intensity curve, lung

*Proceeding author

Fig. 1 MR images of small peripheral pulmonary nodule within part of each phase.

今回の臨床データの使用においては、施設長の承諾を得ている。また、画像データの個人情報の取り扱いについては、連結不可能匿名化を行っている。当院では、研究等で画像を取り扱う際は自動的に匿名化されるシステムとなっている。

1-2 使用機器

GE ヘルスケア・ジャパン株式会社 SIGNA MR EXCITE 1.5T バージョン 11.1

使用コイル：トルソフェイズドアレイコイル

インジェクター：根本杏林堂 ソニックショット 50

造影剤：エーザイ株式会社 ガドテリドール注射液

造影剤投与方法 体重×0.2 ml 2.5 ml/s

生食 20 ml 1.5 ml/s.

Fig. 2 Setting of ROI.

1-3 ダイナミック撮像方法

撮像条件は、息止め下の fast spin echo 法による脂肪抑制 T₁ 強調画像 (repetition time: 560 ms, echo time: 7 ms, band width: 41 kHz, field of view: 30 cm, thickness: 4 mm, spacing: 0.5 mm, number of slice: 5, matrix: 256 (frequency) 160 (phase), flip angle: 90°, number of excitations: 2, scan time: 18 s, パラレルイメージングなし), 基本撮像断面は矢状断で、結節の位置によって矢状断より冠状断の方が明瞭に描出されると判断した場合のみ冠状断を用いた。

Fig. 1 にそれぞれのタイミングで撮像した症例を示す。撮像のタイミングは、投与前、投与直後、30 秒後、60 秒後、90 秒後、2 分後、3 分後、5 分後、7 分後の計 9 回撮像をした。

得られた全 9 画像内に描出された結節部に関心領域 (region of interest: ROI) を設定し信号強度 (signal inten-

sity: SI) を測定した。

Fig. 2 に ROI の設定を示す。ROI の設定方法は、最も造影されているスライス断面において、全例結節全体を含むよう設定し、正常の肺や血管を含まないように注意した。Time-intensity curve の作成は、GE ヘルスケア・ジャパン株式会社に標準装備されている Functool ソフトウェアを用いた。これは、画像上に置いたカーソル位置 (1 ピクセル) の信号強度がグラフエリアに表示され、カーソルの位置を動かすとそれに追従してリアルタイムにカーブも変化するため、必要なポイントで造影前から造影後までのカーブを簡便に得ることができる⁸⁾。この Functool ソフトウェアで ROI を設定し、一連で結節と ROI の位置が正しく設定されているか確認し、結節と ROI がズレている場合は、撮像タイミングごと ROI の位置を修正し信号強度を測

Fig. 3 Patterns of time-intensity curve.

定し、Microsoft Office Excel 表計算ソフトウェアを用いて、縦軸を SI、横軸を time としカーブを作成した。

1-4 評価方法および判定方法

Fig. 3 に time-intensity curve のパターンを示す。田中ら^{6,7)}の検討方法に準じ、ダイナミックスタディにおける time-intensity curve で、病変が造影される信号強度と時間によって、急峻に造影されるものを急峻型 (steep type)、わずかに造影され増強しないものを平坦型 (flat type)、徐々に造影され緩やかに増強するものを漸増型 (gradual type)、造影されない (not visible)、に分け検討した。

判定方法は、得られた全 9 画像を用いて time-intensity curve を作成し、視覚評価にて 4 パターンに分けた。しかし、視覚評価のみでは、急峻型、平坦型の境界が曖昧であり、一定の基準がないため、今回、American College of Radiology Breast Imaging Reporting and Data System (ACR BI-RADS)-MRI⁸⁾を参考にし、病変の信号上昇率を次式(1)によって求め、急峻型と平坦型を分けた。

$$[(SI_{\text{post}} - SI_{\text{pre}}) / SI_{\text{pre}}] \times 100(\%) \dots\dots\dots (1)$$

ここで、SI は signal intensity であり、 SI_{post} とは、病変の早期濃染の信号強度で、ACR BI-RADS-MRI では、「2 分以内もしくはカーブの変化した時点の信号強度」で評価している⁸⁾。そこで、当院では多くの結節が 90 秒以内にカーブの変化があることから「90 秒以内もしくはカーブの変化した時点の信号強度」を早期濃染と定義し信号上昇率を算出した。

SI_{pre} とは、病変の造影前の信号強度である。

以上から、急峻型は 80% を超えるもの、平坦型は

Table 1 Sensitivity, specificity and accuracy

	Malignant	Benign
Steep type	true positive (TP)	false positive (FP)
Other	false negative (FN)	true negative (TN)

$$\text{sensitivity} = \{TP / (TP + FN)\} \times 100(\%)$$

$$\text{specificity} = \{TN / (FP + TN)\} \times 100(\%)$$

$$\text{accuracy} = \{(TP + TN) / (TP + FN + FP + TN)\} \times 100(\%)$$

80% 以下とした。また、50% 未満では皮下脂肪、筋肉との信号強度と比較した time-intensity curve に加え、技師 2 名と放射線科医 1 名による結節の増強効果の視覚評価を行い、総合的に判定し平坦型と造影されないを分けた。

後期造影パターンについても、ACR BI-RADS-MRI⁸⁾では「2 分後または、カーブの変化した時点から 6 分～7 分」としていることから、当院では「90 秒後から 7 分」を後期相と定義し、増強効果が持続しているものを persistent、平坦なものを plateau、増強効果が減少しているものを washout に分け視覚評価を行った。なお、今回の検討では、後期相は観察するのみに用いた。

結節内部の造影パターンは、均一、不均一、造影されないに分けた。

評価方法は、Table 1 に示したとおり、time-intensity curve で急峻型を陽性とし、感度、特異度、正診率によって診断精度を評価した。

感度・特異度・正診率は次式(2)～(4)によって求めた。

$$\text{感度} = [\text{真陽性} / (\text{真陽性} + \text{偽陰性})] \times 100(\%) \dots\dots\dots (2)$$

$$\text{特異度} = [\text{真陰性} / (\text{偽陽性} + \text{真陰性})] \times 100(\%) \dots\dots\dots (3)$$

Table 2 Summary of results

Nodule size (mm)	Time-intensity curve			Enhancement pattern	Diagnosis
	initial rise (%)	delayed	type		
6	75.20	plateau	flat type	homogeneous	AAH
6	141.90	persistent	steep type	homogeneous	Foreign body granuloma
6	136.60	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
7	—	—	not visible	no visible	Adenocarcinoma
7	—	—	not visible	no visible	Adenocarcinoma
7	116	washout	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
8	169.60	plateau	steep type	homogeneous	Tymic follicular hyperplasia
9	177.60	washout	steep type	homogeneous	Metastatic carcinoma
9	282	washout	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
9	187	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
9	144	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
10	91.60	persistent	steep type	homogeneous	Sclerosing hemangioma
10	70.60	persistent	flat type	homogeneous	Adenocarcinoma
11	198.50	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
11	78.50	persistent	gradual type	homogeneous	Hamartoma
12	81.40	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
12	51.20	persistent	flat type	homogeneous	Histology suspicious tuberculosis
12	208	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
13	43.90	washout	flat type	homogeneous	Spumous cell carcinoma
13	156	plateau	steep type	homogeneous	Cryptococcosis
15	—	—	not visible	no visible	Adenocarcinoma
15	131.40	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
15	82.40	persistent	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
15	143.10	plateau	steep type	heterogeneous	Adenocarcinoma
16	103	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
16	65	plateau	flat type	homogeneous	Adenocarcinoma
16	135.70	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
16	112.60	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
16	100.00	washout	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
17	154.90	washout	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
17	35.80	persistent	flat type	homogeneous	Hamartoma (Fig. 4b)
19	116	washout	steep type	heterogeneous	Adenocarcinoma (Fig. 4a)
19	148.80	—	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
20	156.20	washout	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma
20	155	plateau	steep type	homogeneous	Adenocarcinoma

正診率=[(真陽性+真陰性)/(真陽性+偽陰性+偽陽性+真陰性)]×100(%) …………… (4)

これによって得られた正診率を、結節の最大径 10 mm 未満, 10 mm 以上 15 mm 未満, 15 mm 以上 20 mm 以下に分け統計学的検討を行った。3 群間の比較については Wilcoxon rank sum test を用い, 2 群間の比較については Z 検定を用いて有意水準 5% とした。解析ソフトは, STATA 12.1 (STATA Corporation, College Station, TX, USA) を用いた。

2. 結 果

Table 2 に結節のサイズ, time-intensity curve のパターン, 結節の内部パターン, 診断結果を示す。結節

のサイズは全体 (35 結節) 最大径 6~20 mm (平均 12.5 mm, 標準偏差 4.3 mm), 悪性 (28 結節) では最大径 6~20 mm (平均 12.9 mm, 標準偏差 4.4 mm), 良性 (7 結節) では最大径 6~17 mm (平均 11.0 mm, 標準偏差 3.6 mm) であった。

Table 3 に time-intensity curve の結果を示す。Steep type を示した結節が悪性群に最も多く 21 結節であった。

Table 4 に後期相の time-intensity curve のパターンを示す。後期相では造影されないもの 3 結節と, 何らかの理由で最終時相を撮像していないものが 1 結節あったため, これらは除外し 31 結節にて再検討した。plateau を示した結節が悪性群では最も多く 14 結節であった。また, washout を示した結節は悪性群のみに

Table 3 Results of time-intensity curve applied to diagnosis

Group	Type			
	not visible	flat	gradual	steep
Malignant	3	4	0	21
Beign	0	2	1	4

Table 4 Results of delayed time-intensity curve applied to diagnosis

Group	Type		
	persistent	plateau	washout
Malignant	2	14	8
Beign	5	2	0

Table 5 Results of enhancement pattern applied to diagnosis

Group	Enhancement pattern		
	not visible	heterogeneous	homogeneous
Malignant	3	2	23
Beign	0	0	7

Fig. 4 Dynamic MR imaging demonstrating the nodule enhancement effect.

- (a) Steep type 19 mm Adenocarcinoma
(b) Flat type 17 mm Hamartoma

みられ 8 結節であった。

Table 5 に結節の内部パターンを示す。両群とも大半が均一に造影されていた。

Fig. 4 に悪性と良性の症例を示す。(a)悪性例では、結節の最大径は 19 mm, time-intensity curve では急峻

Table 6 Results of time-intensity curve applied to diagnosis (≤ 20 mm)

	Malignant	Beign
Steep type	21	4
Other	7	3

Table 7 Results of time-intensity curve applied to diagnosis (< 10 mm)

	Malignant	Beign
Steep type	6	2
Other	3	0

Table 8 Results of time-intensity curve applied to diagnosis (≥ 10 mm, < 15 mm)

	Malignant	Beign
Steep type	3	2
Other	2	2

Table 9 Results of time-intensity curve applied to diagnosis (≥ 15 mm, ≤ 20 mm)

	Malignant	Beign
Steep type	12	0
Other	2	1

型で、後期相で washout されている。病理学的所見は腺癌であった。(b) 良性例では、結節の最大径は 17 mm, time-intensity curve では平坦型で、後期相でも増強効果が持続している。病理学的所見は過誤腫であった。

Table 6 に全体の time-intensity curve 解析結果を示す。ダイナミックスタディにおける time-intensity curve で急峻型を陽性とする、感度 75%・特異度 42.9%・正診率 68.6%であった。次に、Table 7~9 に結節の大きさごとによる解析結果を示す。結節の最大径 10 mm 未満では感度 66.7%・特異度 0%・正診率 54.5%であった。10 mm 以上 15 mm 未満では、感度 60%・特異度 50%・正診率 55.6%であった。15 mm 以上 20 mm 以下では感度 85.7%・特異度 100%・正診率 86.7%であった。

3. 考 察

ダイナミックスタディにおける time-intensity curve で急峻型を陽性とする感度 75%・特異度 42.9%・正診率 68.6%とやや低い結果であった。過去に、腫瘍径

30 mm 未満および 30 mm 以内を対象とした、肺野末梢型病変に対する MRI 診断の有用性について、ダイナミックスタディを中心としていくつか報告されている³⁻⁷⁾。2006 年田中ら^{6,7)}は、腫瘍径 25 (7~70) mm を対象に diffusion weighted image スコアが 3 以上、もしくはダイナミックスタディによる time-intensity curve で急峻な立ち上がりを示した病変を陽性と判定すると、感度 86.5%、特異度 66.7%、正診率 83.7%であり、MRI が末梢型肺野病変に対する良悪の鑑別に有用と報告した。しかし、当院では結節サイズが最大径 20 mm 以下[平均 12.5 (6~20) mm]の小型結節を対象としたため、低い結果であったと考えられた。その要因として一般的に、MRI における肺実質の画像化は、ガス交換の場である肺胞と肺泡道、終末・呼吸細気管支などの気道系、および肺胞レベルの毛細血管から肺動・静脈レベルの各種の血管系が、複雑な三次元構造を構成しながら、空気と広範に境界面を形成するという、構造上・機能上の特性によって、困難となっている⁹⁾ことである。

更に、撮像においても工夫が必要で、特に小型の結節の場合、呼吸量による各時相での結節のズレを防ぐため、事前に十分な説明と、何回か息止めの練習を行い、呼吸停止が困難であれば、医師の指示の下、経鼻酸素投与を考慮する必要がある。

また、ROI の設定では観察者によるバラツキが生じやすく、ROI の部位や大きさを変えると、time-intensity curve が多様に変化してしまい、どれが真のカーブなのか迷うことがある⁸⁾。また、撮像タイミングごとに呼吸量による結節のズレがしばしばみられ、更に、息止め不良によって正しい信号強度を測定できないこともある。ROI の中に正常肺や血管が入ってしまうことも誤差の原因になると考えられる。結節の内部パターンでも ROI の設定によって異なった結果を示す。ACR BI-RADS-MRI では、病変内の最も急速に造影される領域や washout が疑われる領域を選択することが重要である⁸⁾とされている。Table 5 に示したとおり、今回の検討では、多くが均一に造影されていたが、2 例は不均一に造影されていたため、time-intensity curve のパターンに変わりがないことを確認した。以上を念頭におき ROI の設定には注意が必要である。

このように、肺の MRI 撮像は、1) 一定の呼吸調整や呼吸運動・心拍による motion artifact によって困難なことに加え、2) 空気と組織の境界からもたせられる磁場の不均一や、3) 他の臓器の 20% 程度と示唆されている低い水分含有量のため困難となっている⁹⁾。特に

結節が小型の場合は、これらすべての影響を受けると考えられた。

更に、肺癌では血流動態も複雑と考えられ、より小型の場合は肺動脈を主体とした肺循環型の血流支配で、新生血管増生に伴って気管支動脈系の血流支配へと移行するといわれているが、肺癌のうち肺胞上皮置換型の栄養血管は気管支動脈よりも肺動脈に依存するという報告もみられ¹⁾、より小型の結節ではこれらが複雑に関与しあっており、ダイナミック MRI で急峻に造影されるとは限らないと思われた。

以上のことから今回当院では、結節の最大径を 10 mm 未満、10 mm 以上 15 mm 未満、15 mm 以上 20 mm 以下に分け検討した。結節の最大径 10 mm 未満ではダイナミックスタディにおける time-intensity curve で急峻型を陽性とする感度 66.7%、特異度 0%、正診率 54.5%、最大径が 10 mm 以上 15 mm 未満では、感度 60%、特異度 50%、正診率 55.6%と低い結果であったが、最大径が 15 mm 以上 20 mm 以下では、感度 85.7%、特異度 100%、正診率 86.7%であった。最大径 10 mm 未満と 15 mm 以上 20 mm 以下の特異度は症例数が少ないことから、それぞれ 0% と 100% となった。また、最大径 15 mm 以上では対象の中に良性が 1 例のみであった。これは、造影 MRI を選択する以前に、呼吸器外科医が高分解能 CT にて可能な限り良悪性の診断を行っているためだと考えられるが、15 mm 未満では、良性が 20 例中 6 例あり、緒言でも述べたように、結節の大きさが小さくなるほど確定診断は困難となる、ということがいえるのではないかと思われた。しかし、結節の大きさごとに正診率を三つの群で比較すると、統計学的に有意に異なる傾向がある (Wilcoxon rank sum test: $p=0.07$)。2 群間の正診率の比較 (Z 検定) では、10 mm 未満と 10 mm 以上 15 mm 未満に有意な違いはみられなかった ($p=0.93$)。しかし、10 mm 未満と 15 mm 以上 20 mm 以下、10 mm 以上 15 mm 未満と 15 mm 以上 20 mm 以下の間では、それぞれ有意に 15 mm 以上 20 mm 以下の方が正診率が高かった ($p<0.0001$)。よって、ダイナミック MRI にて 15 mm 未満の結節は良悪性の鑑別は困難であるが、最大径 15 mm 以上の結節では診断の一助になると思われた。

低線量 CT による肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方 (第 3 版) でも、a) thin-section CT (TS-CT) 上で最大径が 10 mm 以上の solid nodule は、原則として確定診断を実施する。b) part-solid nodule では、全体の最大径 (ground-glass nodule: GGN 領域) が 15 mm 以上の場合確定診断を試みる。c) pure GGN の場合、

最大径が 15 mm 以上の場合、手術を含め確定診断を試みる。など結節の性状による大きさで診断基準が提案されているが、まだエビデンスが十分でない部分も含んでいる¹⁰⁾。また、結節の良悪性の鑑別は、ある単一の画像所見の有無をもって確実に良性、悪性の鑑別が可能な所見はなく、更に、結節の大きさが小さければ小さいほど確定診断は困難となる。よって、良悪性の鑑別には、多くの所見をチェックし良性か悪性か鑑

別を行うことが必要であり²⁾、その一つとしてダイナミック MRI を用いることができると思われた。今後も更に多数の症例を検討していく必要があると思われた。

4. 結 語

末梢性小型肺結節におけるダイナミック MRI は、最大径 15 mm 以上の結節では、診断の一助となる可能性が示唆された。

参考文献

- 1) 藤本公則. Dynamic MRI による肺腫瘍の良、悪の鑑別. 断層映像研究会誌 2005; 32(3): 115-121.
- 2) 櫛橋民生, 野口雅之. 肺癌の画像診断と病理. 中外医学社, 東京, 2012: 23.
- 3) Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Solitary pulmonary nodules: potential role of dynamic MR imaging in management initial experience. Radiology 2002; 224(2): 503-511.
- 4) Ohno Y, Sugimura K, Hatabu H. MR imaging of lung cancer. Eur J Radiol 2002; 44(3): 172-181.
- 5) Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al. Dynamic MR imaging: value of differentiating subtypes of peripheral small adenocarcinoma of the lung. Eur J Radiol 2004; 52(2): 144-150.
- 6) 田中良太, 堀越浩幸, 中里宣正, 他. 肺野末梢型病変に対する MRI 診断の有用性. 肺癌 2006; 46: 199-205.
- 7) 田中良太, 堀越浩幸, 中里宣正, 他. 原発性肺癌における MRI 診断の有用性－主病巣の病理組織像との対比を中心に－. 肺癌 2007; 47: 13-20.
- 8) 戸崎光弘, 福岡英祐. 乳腺 MRI 実践ガイド. 文光堂. 東京. 2010.
- 9) 大野良治, 西尾瑞穂, 神山久信, 他. 胸部領域における ultra-short TE. 画像診断 2012; 32: 516.
- 10) 低線量 CT による肺がん検診の肺結節の判定基準と経過観察の考え方 第 3 版(2013 年 5 月追加改定). 日本 CT 検診学会 肺がん診断基準部会

問合先

〒 399-8695 北安曇郡池田町大字池田 3207-1
JA 長野厚生連安曇総合病院診療放射線科 王子史恵