

総説

Dynamic MRIによる肺腫瘍の良、悪性の鑑別

藤本 公則

久留米大学医学部放射線医学教室・久留米大学病院画像診断センター

Diagnostic Potential of Dynamic MR Imaging for Differentiating Benign from Malignant Solitary Pulmonary Nodule

Kiminori Fujimoto

Department of Radiology, Kurume University School of Medicine/
Department of Imaging Diagnostic Center, Kurume University Hospital

要旨

胸部疾患におけるMRIについては多くの経験が得られてきたが、肺野結節性病変におけるその役割は限られている。本稿では、孤立性肺結節の良、悪性の鑑別や病理像との比較といった診断における造影ダイナミックMRIの臨床的役割について画像を呈示し概説する。

Abstract

Considerable experience has been gained with MR imaging of thoracic diseases, however the clinical role of MR imaging for solitary pulmonary nodular lesions remains limited. In this article, the clinical role of contrast-enhanced dynamic MR imaging for solitary pulmonary nodule, such as differentiating malignant from benign solitary pulmonary nodules and imaging-pathologic correlation, is illustrated and reviewed.

Key words: dynamic MR imaging, solitary pulmonary nodule, tuberculoma, hamartoma

1. はじめに

肺癌の治療成績は近年着実に向上しているが、胃癌などに比べると依然予後不良で、発見時の進行病期がひとつの問題となっており、早期発見・早期治療が重要である。近年、集団検診の普及、CT検診、肺ドックが行われる機会が増え、孤立性肺野結節（一般的に長径3cm以下をいう）ないし結節性病変のうち、2cm以下の小型病変が多数発見されるようになってきた。CT、気管支鏡検査、経皮肺生検などを用いた一般的な診断では、30%以上の良性の腫瘍性病変が誤って切除されている。患者に負担をかけQOLを損なうような検査・手術を少しでも減らすためにも、早期に適切な治療を行うためにも、腫瘍性病変の良、悪性の鑑別は重要である¹⁾。

CT(高分解能CTを含め)を用いた肺の小腫瘍性病変の良、悪性の診断は、腫瘍性病変の形態、辺縁の性状、石灰化や脂肪成分の有無、周囲の血管や胸膜との関係、経時的腫瘍径の変化などに依るもので、臨床的価値は高いが、形態診断にはある程度限界がある。Dynamic CTを用いた良・悪性の鑑別が報告されているが^{2)~4)}、良性群と悪性群の血行動態のオーバーラップが多く、特に造影効果が強い腫瘍の良、悪性の鑑別は困難である。また、最近では、Positron Emission Tomography (PET)の成績が報告されているが、FDG-PETでは2cm以下(特に早期癌に多い1.5cm以下)の良・悪性の判定に関しては成績が悪く、肺胞上皮癌やカルチノイドのような異常集積を示さない偽陰性例、結核腫や真菌症のような偽陽性例などの間

別刷請求先：〒830-0011 久留米市旭町67

久留米大学医学部医学科放射線医学講座 久留米大学病院画像診断センター 藤本 公則

TEL：0942-31-7576 FAX：0942-32-9405

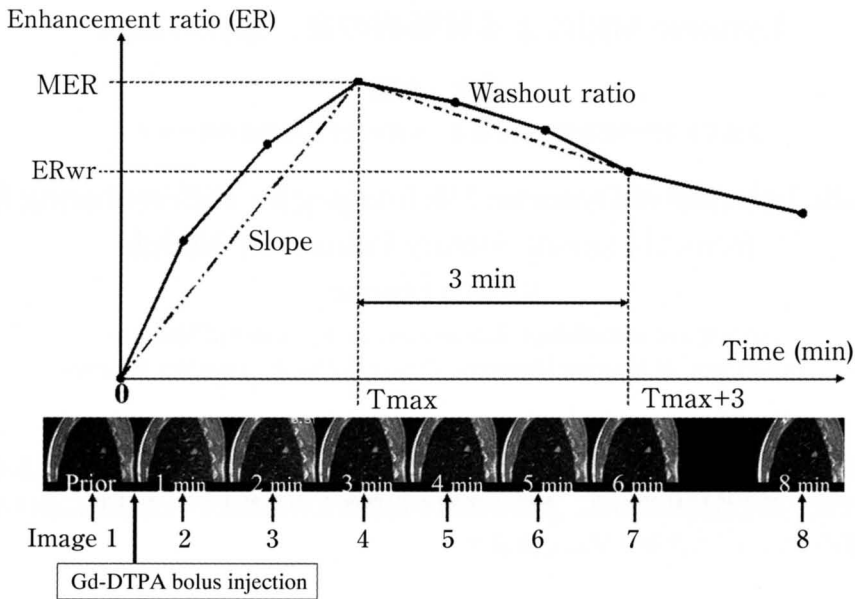


図1A. 末梢型小型腺癌例のdynamic MRI画像とtime-enhancement ratio curve

息止め下のT1強調像(SE 120-150/10)を用い、Image 1 = Gd-DTPA投与前、Image 2~7 = 投与後1分毎(投与後1~6分)、Image 8 = 投与後8分後の計8回撮像する。肺腫瘍に関心領域を設定し、各信号強度を測定後、投与前信号強度と各信号強度の比率を時間軸に対してプロットし、時間-信号強度増強比曲線を作成する。

題がある^{5)~7)}。また、固有の施設、高額な費用が必要で、一般化は困難である。

MRIはCTに比べ、X線被曝がない、コントラスト分解能が良好、多方向の撮像が可能である、などの利点により、腫瘍性病変の診断にCTに補助的に用いられてきた。X線被曝のあるCTでは同一断面の撮影回数に制限があり、dynamic CTといっても3~4回撮影であるが、MRIでは撮像時間さえ短縮できれば撮像回数は制限されない。最近のMRIでは高速撮像を用いることで造影剤投与後の任意断面における多時相撮像により、腫瘍内の数秒単位の血流評価が可能となっている。これらの利点を用いて、当教室ではdynamic MRIを用い、肺野腫瘍性病変の良、悪性の鑑別が可能か検討してきた^{8)~10)}。また、原発性肺癌の増強効果と腫瘍内新生血管、新生間質などとの相関を検討し、予後との関係も調査してきた^{11)~13)}。これらの研究結果を紹介し、最近のMRIの報告も併せて、dynamic MRIによる肺腫瘍の良、悪性の鑑別について、概説する。

2. Dynamic MRIの方法

fast spin-echo (SE) 法と fast gradient-echo (GRE) 法が主なものであるが、画質、取得信号強

度や単位時間などに違いがある。これまで当施設では肺野腫瘍に関しては(15年以上前から行っており)、主にSE法を使用してきた。

(1) SE法

息止め下のspin-echo T1強調像(SE 120-150/10)で、(1)Gd-DTPA (gadopentetate dimeglumine) 投与前、(2)~(7)投与後1分毎(投与後1~6分)、(8)投与後8分後の計8回撮像を原則としている(図1A)。この方法は増強効果の経時変化をみるために比較的時間をかけた撮像であり、造影剤の最初の腫瘍内first-passは現していない。1回の息止めに必要な時間は約16秒間であるが、施行前に何回か20秒程度の息止めの練習を行い、息苦しいようであれば経鼻酸素投与を考慮している。得られた全8画像内に描出された腫瘍部に関心領域(ROI)を設定し、信号強度を測定する。比較や補正のため、体表に置いたプラスチックアンブル内の生理食塩水、骨格筋、皮下脂肪の信号強度も可能な限り測定している(図1B)。

(2) GRE法

より早い時相を見るために、2-D in-phase GRE法(GRE 20/4.8; flip angle 70°)で10秒毎に4分間撮像する方法¹⁴⁾、より腫瘍内における造影剤の初期流入

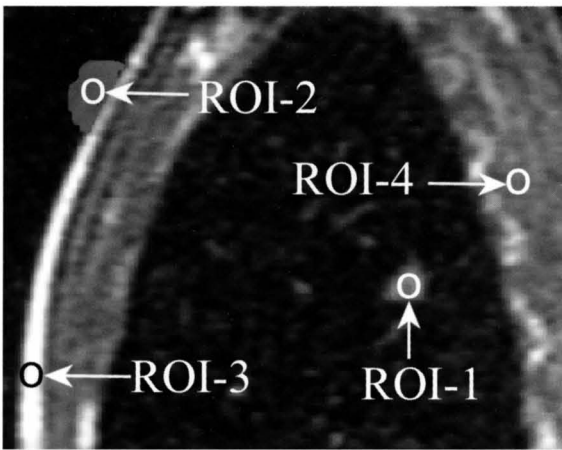


図1B. 関心領域の設定：ROI-1 = 肺腫瘍，ROI-2 = 体表上に置いたプラスチックアンブル内の生理食水，ROI-3 = 皮下脂肪，ROI-4 = 骨格筋

(first-pass) に近づくように 3-D radio-frequency spoiled GRE法 (GRE 2.7/0.6, flip angle 20°, 110-mm slab thickness, 11 partitions) で息止め下に33秒間に30画像撮像する方法¹⁵⁾ などがある。

3. Dynamic MRIより得られる情報の評価法

各時間をx軸に、得られた各信号強度をy軸としてプロットすると時間-信号強度曲線を描画できるが、この信号強度はCTにおけるHounsfield unitとは異なり絶対的な数値ではない(室温や磁場の変化、症例の体格や組成の違いなどで変化し症例毎に異なる)ので、症例間の比較の際には各信号強度を補正する必要がある。通常は体表ないし同一撮像範囲内に置いた生理食塩水で補正するのがよいが皮下脂肪でもある程度代用可能である。しかし、これら補正用の信号強度も体動やRF pulseの影響を全く受けないわけではない。簡易的には各信号強度と造影剤投与前の信号強度と比較して増強信号強度を百分率で表し、これを時間x軸に対してy軸にプロットし、時間・増強信号強度比曲線(time-enhancement ratio curve: TER curve)として描画すると、原点が0%を基点とする曲線となり、症例間の比較が簡易的ではあるが容易となる(図1A)。

筆者は、量的評価のために投与前の信号強度(signal intensity: SI)をSIprior、最大増強信号強度をSI_{max}、最大増強に至る時間をT_{max}、T_{max}から3分後の信号強度をSI_{wr}とし、Dynamic MRIにおけるパラメーターを次のように定義した。

- (1) 最大増強効果比 (maximum enhancement ratio: MER) = $[(SI_{max} - SI_{prior}) / SI_{prior}] \times 100 (\%)$,
- (2) 最大増強に至る時間 (time at MER: T_{max}) (min),
- (3) 時間・増強信号強度比曲線における原点から最大増強信号強度までの直線の傾き (Slope) = $MER / T_{max} (\%/min)$,
- (4) 単位時間増強効果減弱比 (washout ratio: WR) = $[(SI_{max} - SI_{wr}) / SI_{max}] \times 100 (\%)$

4. 末梢小型肺癌のdynamic MRI所見と病理所見、予後との相関^{1), 13)}

3cm以下の末梢小型肺癌94例を対象とし、前述のdynamic MRIを施行し、腫瘍の増強効果と病理像を比較検討し、次のことが推察された。

- 1) dynamic MRIによる末梢小型肺癌の増強効果に関しては、早期増強効果は腫瘍内の微小血管数、血管密度と強く関係(正相関)し、時間と負相関するので、血管数が多いものほど強く、早期に増強される。後期増強効果は、微小血管および腫瘍内間質量に関係し、微小血管が多いほど、間質量が少ないほど、早く増強効果は低下する。
- 2) 末梢小型肺癌の予後因子として、リンパ節転移、VEGFの発現のほか、dynamic MRIの所見としてSlope値高値が有意な因子で、3予後因子をもつ症例の死亡率は83%と高率であった。
- 3) 末梢小型肺癌に対するdynamic MRIを詳細に検討することで、腫瘍内の微小血管数および密度、間質量を推測でき、リンパ節転移の有無を推測し得る可能性がある。また、画像所見を含め、リンパ節転移の有無、VEGF発現の有無は予後因子として役立つ可能性が高い。

5. Dynamic MRIによる肺腫瘍病変の良・悪性の鑑別

これまでの造影剤を用いたCTやMRIの検討では、悪性腫瘍は良性結節性病変に比して、より濃染され増強効果が強いものが多く、統計学的に有意である。良・悪性の鑑別のため増強効果の閾値を設定すると高いものは悪性が多く、低いものは良性が多く、正診率は十分高い(80~95%)と報告されてきた。しかし、両者の増強効果に多くのオーバーラップがあるのも事実である。Swensonらの356症例を含む造影CTの多施設

特集：肺癌画像診断2005年—肺結節の良悪性鑑別の進歩—

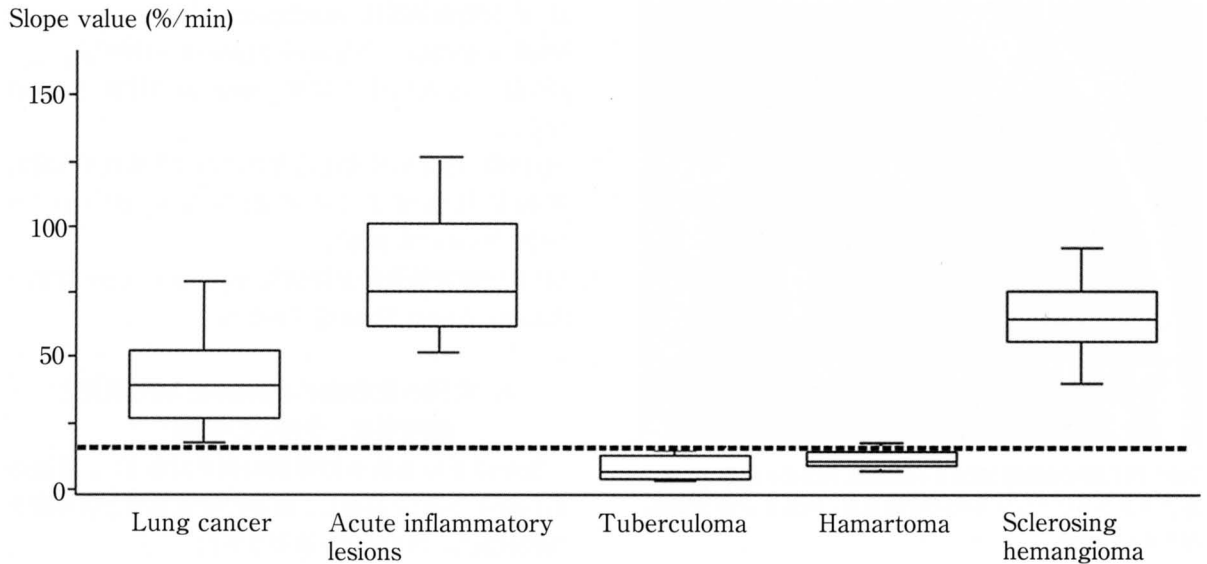


図2.各疾患群別Slope値の箱ひげグラフ(範囲, 25-75 % tile, 中央値を示している)

急性炎症性結節や硬化性血管腫は肺癌より高値を呈しているが、オーバーラップが多く厳密には鑑別が難しい。一方、結核腫、過誤腫は明らかに低値で、肺癌との区別はほぼ可能である。

研究の結果⁴⁾では、造影後の腫瘍内部のCT値の上昇が15HU以下の場合を良性と判定すると、その sensitivity、specificity、accuracyはそれぞれ98%、58%、77%と比較的良好であったが、15HU以上増強される腫瘍は悪性 167/171: 良性 78/185と、良、悪性ともにオーバーラップが多いことも示された。

Ohnoら¹⁵⁾は、3-D radio-frequency spoiled GRE法を用いた腫瘍内の最大増強効果比と初期増強効果-時間の傾きを算出し、活動性感染症による急性炎症性腫瘍、小型肺癌、活動性感染症以外の良性腫瘍の3群をほぼ完全に分離することが可能で、活動性感染症以外の良性腫瘍を要精査群から除外することが可能になると報告している。このことも増強効果に乏しい群は悪性の可能性が低いことを示している。

筆者も主にdynamic MRIのTER curveや各増強パラメーターを用いて、良性腫瘍性病変と悪性腫瘍の鑑別が可能か検討してきた^{8)~10)}が、実際のところ対象として選択する疾患群によってその正診率は異なる。図2に参考として肺癌と各種結節性病変のSlope値による比較¹⁰⁾を示す。末梢小型肺癌と硬化性陳旧性炎症性結節、結核腫、過誤腫などの比較では、肺癌の方が統計学的に有意にMER、Slopeは高値で、Tmaxは短時間、WRも高く、良、悪性の鑑別診断率も高い。一

方、比較する症例が活動性感染症や急性炎症性病変の場合、肺癌より増強効果が有意に強い(図3A, 3B)が、限局性器質性肺炎、硬化性血管腫(II型肺胞上皮腫)、末梢性肺内リンパ節のような血流に富むものと同様、オーバーラップが多く鑑別が困難となる。

MRIにおける腫瘍性病変の造影後の信号強度の増加は、組織内の造影剤の分布、相対的な血液容量、毛細管の表面積、浸透圧、血管外液量などに依存し、その程度は腫瘍内毛細管の浸透性亢進による造影剤分布、細胞外腔に貯留する造影剤量、排泄される造影剤量などの総合的な結果に依ると考えられる^{13), 15)}。これらの構成要素の全てが悪性新生物で著しく増加すると報告されているが、良性結節でも血管新生による血流の増加、血管透過性の亢進、細胞外腔の増加、血液成分の拡散などが起こり得るので、dynamic MRIの各増強パラメーターのオーバーラップは当然といえよう。

一方、肺野孤立結節性病変で早期造影効果に乏しい腫瘍ないしほとんど増強されない腫瘍は、過誤腫や乾酪壊死に陥った結核腫、肉芽腫、嚢胞性良性腫瘍などがほとんどを占める¹⁶⁾ので、造影効果に乏しい場合、良性と診断するとその陽性正診率は高い。悪性で増強されない場合、腫瘍内壊死や嚢胞変性、出血を伴うものなどが考えられるが、腫瘍の大きさが3cm以下の

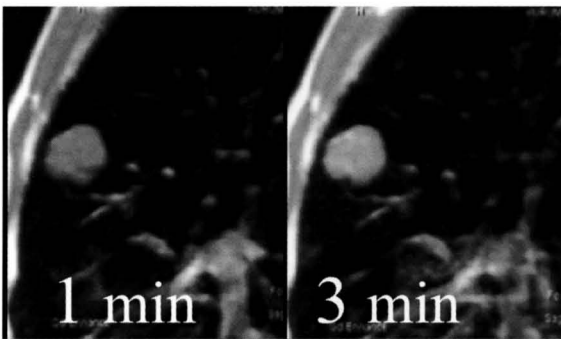


図3A. 末梢型小細胞肺癌
比較的早期より増強され、最大増強効果比は3分後であった。

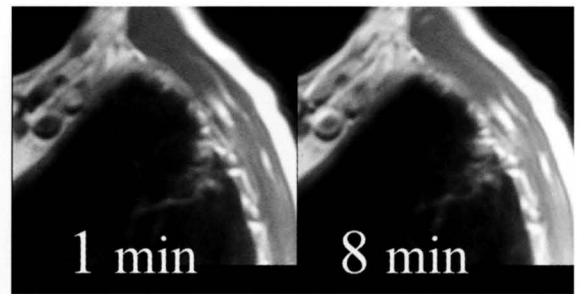


図3C. 結核腫
不整形形態の異常信号域は増強効果に乏しく、経時的に見てもほとんど増強されない。

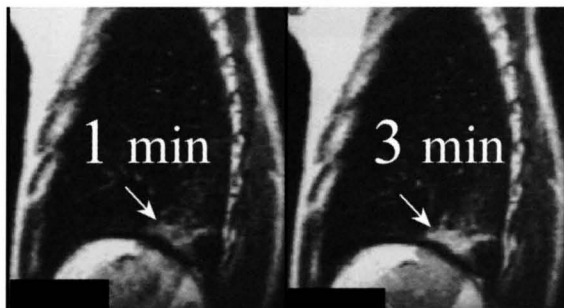


図3B. 器質化肺炎（亜急性期）
早期より不均一に増強され、3分後にピークに達する。最大増強効果比は肺癌より高く、後期相でも増強効果は持続していた。

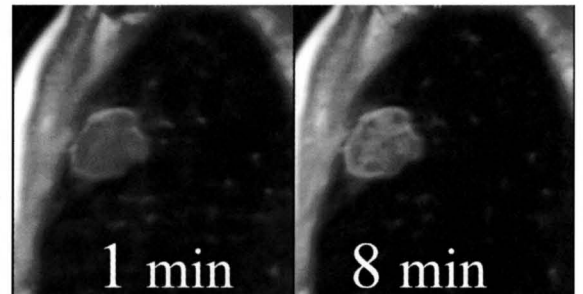


図3D. 軟骨性過誤腫
早期には辺縁部がやや強く増強され、徐々に内部が網状に増強される。
ほとんど増強されない軟骨基質内に呼吸上皮や微小血管床を有する間質が網目状に介在する様子を現していると思われる。

Enhancement ratio (ER)

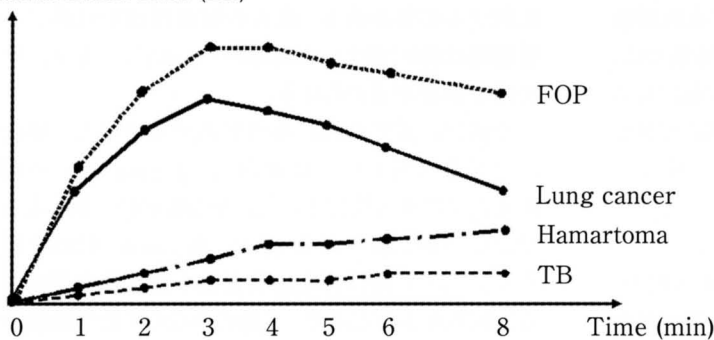


図3E. 各腫瘍のTime-enhancement ratio curveの比較

Lung cancer = 図3A (small cell carcinoma), FOP = 図3B (focal organizing pneumonia), TB = 図3C (tuberculoma), Hamartoma = 図3D (chondromatous hamartoma)

結節性病変では、そのような変化を起こすことが比較的少なく、広範囲硝子化ないし石灰化の存在は造影前に推測し得るし、乏血性悪性腫瘍は稀で、他部位原発乏血性腫瘍からの転移は事前に診断がつくことが多く対象に含まれないなども悪性を除外しやすい根拠と思われる。また、経時的増強効果で最大増強まで時間がかかる腫瘍、徐々に増強される漸増型の場合も過

誤腫、結核腫、線維性結節のような良性的ことが多い(図3C, 3D)。

6. 特徴的な増強を示す結節

必ずしもdynamic studyが必要なわけではないが、腫瘍の造影前後の比較から、特徴的な増強パターンを示す場合がある。そのひとつにthin-rim enhancement

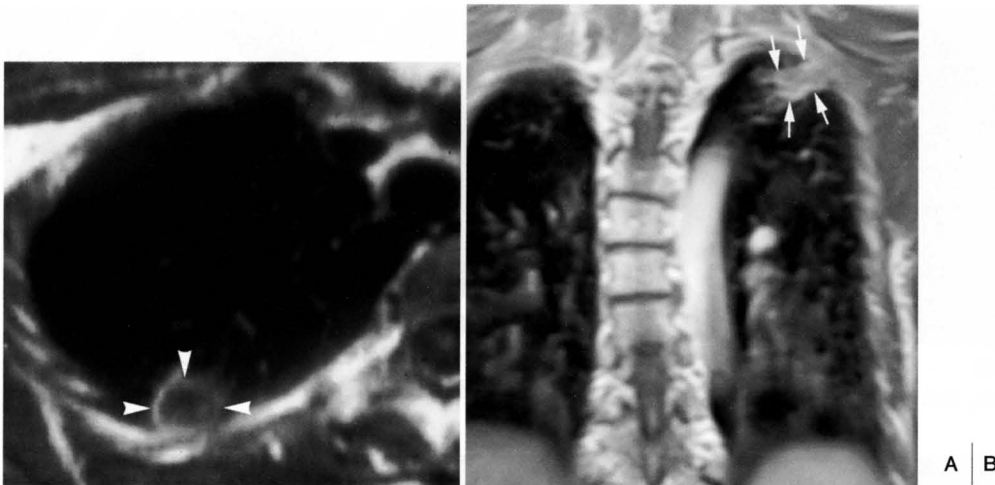


図4. Thin-rim enhancement

結核腫は活動期～癒痕期に至る時期によって内部構造が異なり、増強効果も多様であるが、中心部が乾酪性壊死に陥った結核腫は、血流がほとんどなく増強されず、辺縁部の線維性結合織、圧排された肺組織が被膜様に増強される特徴的な像を呈する(A)。辺縁性の増強が著しいのが特徴であるが、内部に淡い増強効果や点状、索状の増強効果が見られることもある(B)。

があり、これは乾酪壊死に陥った結核腫部分が増強されず、辺縁部の被膜様構造(線維性結合組織や圧排された肺実質部分)のみが増強されるので、薄い被膜増強があるように見える場合(17)。(18) (図4A)。乾酪壊死に陥った結核腫で見られることが多いが、乾酪壊死に陥った結核腫が必ずこのパターンを呈するとは限らない(19)。種々の程度に血管が関与し、不均一な増強を示す場合もある(図4B)。その他、嚢胞性良性腫瘍でもこのパターンが見られる(16)。末梢型小型肺癌では、一般的に中心性壊死が腫瘤を占めるように広範に見られることはなく、このパターンを呈することは極めて稀であり、良性腫瘍と判定する根拠にはなると思われる。

7. 問題点と今後の展望

これまでの研究で明らかになった点も多かったが、原発性肺癌に関しては、活動性感染症、急性炎症性結節、限局性器質性肺炎などの鑑別が難しいこと、他の結節(良性腫瘍)との多数例を用いた鑑別の検討が十分なされていないこと、組織型による増強効果の違いも含め病理像との一対一の比較が不十分であること、などの問題点が残っている。

肺は肺動静脈系、気管支動静脈系があり、腫瘤内ではこれらが複雑に関与しあっており、どの時相の撮像をいかに正確に行うかも重要な点と思われる。肺癌は、

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、新生血管増生に伴い気管支動脈系の血流支配へと移行するといわれる。また、腺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る。このような点からも造影剤が気管支動脈に流入するよりも早く、肺動脈灌流時に撮像を行い、十分な経時変化を観察し、他の組織型と比較する必要がある。成人の肺循環は4～5秒、毛細管循環は約0.7秒といわれるので、現在よりも更に早い時間分解能が求められる。

今後は、腫瘍径別に病理組織型を考慮し、腫瘤内の造影剤の最も早い灌流時(first pass)からの経時変化に関する検討が、良、悪性鑑別の一助になるのではないと思われる。また、dynamic MRIを用いることでより正確に微小血管密度や間質量を推測することが出来るようになり、手術のみならず化学療法や放射線治療前の効果の推測などにも応用できるかもしれない。

8. まとめ

肺癌の信号強度増強効果と病理像の比較で、早期増強効果は特に腫瘍血管密度に相関し、後期の増強効果ないし排泄は血管密度のみならず間質量に依存することが知られている。このことはdynamic MRIにおける増強効果の違いは、その病理像の違いが反映

されているのであり、血管に富む腫瘍や炎症性病変と癌腫の鑑別は理論上困難であると思われる。Dynamic MRIを良、悪性の鑑別に用いるということは、現時点では、dynamic CTと同様、増強効果に乏しい結核腫のような肉芽腫、過誤腫、嚢胞性腫瘍を悪性群から除外可能であるという点で有用と思われる。

参考文献

1. 藤本公則：肺癌の転移，再発，予後の予測：Dynamic MRI，病理像と血管新生因子の相関．平成14～15年度科研費補助金実績報告書 2003.
2. Yamashita K, Matsunobu S, Tsuda T, et al: Solitary pulmonary nodule: preliminary study of evaluation with incremental dynamic CT. *Radiology* 194:399-405,1995.
3. Swensen SJ, Brown LR, Colby TV, et al: Lung nodule enhancement at CT: prospective findings. *Radiology* 201:447-455,1996.
4. Swensen SJ, Viggiano RW, Midthun DE, et al: Lung Nodule Enhancement at CT: Multicenter Study. *Radiology* 214:73-80,2000.
5. Goldsmith SJ, Kostakoglu L: Nuclear medicine imaging of lung cancer. *Radiol Clin North Am* 38:511-524,2000.
6. Goo JM, Im JG, Do KH, et al: Pulmonary tuberculoma evaluated by means of FDG PET. Findings in 10 cases. *Radiology* 216:117-121,2000.
7. Cheran SK, Nielsen ND, Patz EF Jr: False-negative findings for primary lung tumors on FDG positron emission tomography: staging and prognostic implications. *AJR* 182:1129-1132,2004.
8. Fujimoto K, Edamitsu O, Meno S, et al: Gd-DTPA-enhanced dynamic MR imaging in pulmonary disease: evaluation of usefulness in differentiating benign from malignant disease. *Radiology* 189(P):438,1993.
9. 藤本公則：Gd-dynamic MRIを用いた肺癌と良性病変の鑑別、増強効果と病理像との相関．平成9～10年度科研費補助金実績報告書 1998.
10. Kono R, Fujimoto K, Terasaki H, et al: Gd-DTPA-enhanced dynamic MR imaging in 210 pulmonary diseases: evaluation of usefulness in differentiating lung cancer from benign nodular lesion. *Radiology* 221(P):203,2001.
11. Fujimoto K, Edamitsu O, Abe T, et al: Small peripheral lung cancer evaluated with dynamic MR imaging: MR imaging-pathologic correlation. *Radiology* 205(P):675,1997.
12. Fujimoto K, Abe T, Terasaki H, et al: Peripheral lung cancer evaluated using dynamic MR imaging: correlation with histopathology, tumor angiogenesis, and tumor interstitium. *Radiology* 211(P):206-207,2001.
13. Fujimoto K, Abe T, Müller NL, et al: Small peripheral pulmonary carcinoma evaluated with dynamic MR imaging: correlation with tumor vascularity and prognosis. *Radiology* 227:786-793,2003.
14. Schaefer JF, Vollmar J, Schick F, et al: Solitary pulmonary nodules: dynamic contrast-enhanced MR imaging - perfusion differences in malignant and benign lesions. *Radiology* 232:544-553,2004.
15. Ohno Y, Hatabu H, Takenaka D, et al: Solitary pulmonary nodules: Potential role of dynamic MR imaging in management - Initial experience. *Radiology* 224:503-511,2002.
16. Fujimoto K, Müller NL, Sadohara J, et al: Alveolar adenoma of the lung: computed tomography and magnetic resonance imaging findings. *J Thorac Imag* 17:163-166,2002.
17. Sakai F, Sone S, Maruyama A, et al: Thin-rim enhancement in Gd-DTPA-enhanced magnetic resonance imagings of tuberculoma: A new finding of potential differential diagnostic importance. *J Thorac Imaging* 7:64-69,1992.
18. Kusumoto M, Kono M, Adachi S, et al: Gadopentetate-dimeglumine-enhanced magnetic resonance imaging for lung nodules. differentiation of lung cancer and tuberculoma. *Invest Radiol*.29(Suppl 2):S255-256,1994.
19. Murayama S, Murakami J, Hashimoto S, et al: Noncalcified pulmonary tuberculosis: CT enhancement pattern with histological correlation. *J Thorac Imaging* 10:91-95,1995.

ダウンロードされた論文は私的利用のみが許諾されています。公衆への再配布については下記をご覧ください。

複写をご希望の方へ

断層映像研究会は、本誌掲載著作物の複写に関する権利を一般社団法人学術著作権協会に委託しております。

本誌に掲載された著作物の複写をご希望の方は、(社)学術著作権協会より許諾を受けて下さい。但し、企業等法人による社内利用目的の複写については、当該企業等法人が社団法人日本複写権センター（(社)学術著作権協会が社内利用目的複写に関する権利を再委託している団体）と包括複写許諾契約を締結している場合にあっては、その必要はございません（社外頒布目的の複写については、許諾が必要です）。

権利委託先 一般社団法人学術著作権協会
〒107-0052 東京都港区赤坂 9-6-41 乃木坂ビル 3F FAX：03-3475-5619 E-mail：info@jaacc.jp

複写以外の許諾（著作物の引用、転載、翻訳等）に関しては、(社)学術著作権協会に委託致しておりません。

直接、断層映像研究会へお問い合わせください

Reprographic Reproduction outside Japan

One of the following procedures is required to copy this work.

1. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has concluded a bilateral agreement with an RRO (Reproduction Rights Organisation), please apply for the license to the RRO.

Please visit the following URL for the countries and regions in which JAACC has concluded bilateral agreements.

<http://www.jaacc.org/>

2. If you apply for license for copying in a country or region in which JAACC has no bilateral agreement, please apply for the license to JAACC.

For the license for citation, reprint, and/or translation, etc., please contact the right holder directly.

JAACC (Japan Academic Association for Copyright Clearance) is an official member RRO of the IFRRO (International Federation of Reproduction Rights Organisations).

Japan Academic Association for Copyright Clearance (JAACC)

Address 9-6-41 Akasaka, Minato-ku, Tokyo 107-0052 Japan

E-mail info@jaacc.jp Fax: +81-33475-5619