

術前乳癌患者の腹臥位乳房MRIを用いた 背臥位MRI像生成の探索的研究

天野真紀¹⁾, 関弘翔²⁾, 山口健²⁾, 渡邊満洋³⁾, 栗飯原萌³⁾, 石橋直也¹⁾,
天野康雄¹⁾, 金子美泉³⁾, 内木場文男³⁾

Study on technical innovation of supine breast MRI generated from prone breast MRI in patients with breast cancer

Maki AMANO¹⁾, Hiroto SEKI²⁾, Ken YAMAGUCHI²⁾, Mitsuhiro WATANABE³⁾, Moe AIBARA³⁾,
Naoya ISHIBASHI¹⁾, Yasuo AMANO¹⁾, Minami KANEKO³⁾, Fumio UCHIKOBA³⁾

要旨

乳癌は日本女性が罹患する癌の第1位で、比較的若い年齢の女性が罹患し社会の関心も高い。乳癌治療の主軸は手術で、乳房温存術(乳房部分切除術)が半数を超える。乳房温存術では乳腺断端の癌細胞陽性回避と乳房整容性の両者を満たす過不足ない乳腺切除が求められ、術前に各種画像診断を用いて乳癌の広がり診断を行う。この広がり診断にはMRIが最も優れるが、乳房MRIは腹臥位で撮影される。そのため、乳房の形が手術台上の背臥位と異なる。このため、乳腺外科医は乳腺切除線決定時、腹臥位MRIで描出された癌の広がりを脳内で背臥位に再構築する。これには客観性や標準化に問題がある。そこで我々は腹臥位造影乳房MRIを理工学的に背臥位像に変換する技術の研究を開始している。理工学的技術には、有限要素法、軟体シミュレーション、ディープラーニングの手法を用いシミュレーションモデルを作成中である。個々の患者毎に乳房の大きさや柔らかさは異なり、体位変換時の乳房の変形も様々である。作成中のシミュレーションモデルでは、患者に依存する物性値を用いる必要があり、術前検査として必須のマンモグラフィにおける乳房密度と乳房厚、並びにBMIは乳房形状の変化と関連し、背臥位像生成モデルの物性値に使用できる可能性が示唆された。

1. はじめに

【背景】乳癌は日本女性が罹患する癌の第1位で、年間9万人超が発症している。比較的若い年齢の女性が罹患し、ピンクリボン運動など社会の関心も高い。乳癌治療の主軸は手術で、乳腺全摘術と乳房温存術(癌とその周囲の乳腺組織のみを切除)がある。乳房温存術は手術全体の半数を超える。

乳房温存術では、断端陽性(=摘出標本の断端に病理学的に癌が見られること)が術後の局所再発や予後と関連しており、断端陽性を防ぐ必要がある。一方で、術後の残存乳房の整容性を保つためには、切除量をできるだけ少なくする必要がある、断端陽性回避と乳房整容性の両者を満たすには過不足ない

乳腺組織切除が求められる。

このため、乳癌の治療前には、マンモグラフィ・超音波・MRIといった各種では検診の普及により浸潤部のない非浸潤癌が増加している。この非浸潤癌の広がり診断は触診では難しく、画像診断の中ではMRIが最も優れており(図1)、乳房MRIは乳癌の術前検査として必須である。

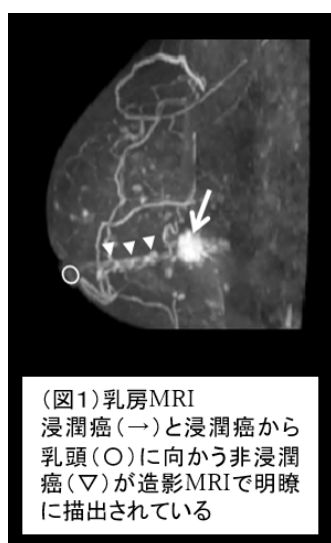
しかし、乳房MRIの問題点として撮影を腹臥位で行うことが挙げられる(図2)。乳房を腹臥位で下垂させて撮像するとスキャン中の呼吸による画像のブレを回避できる。また、乳房を立体的に表示するため癌の広がり診断に有用だが、乳房の形は手術台上の背臥位と大きく異なる(図3)。手術直前に背

1) 日本大学病院放射線科

2) 日本大学理工学部 応用情報工学科

3) 日本大学理工学部 精密機械工学科

責任者連絡先: 天野真紀, amano.maki@nihon-u.ac.jp



臥位でMRIを再検すれば乳腺切除線決定に有用であることは明らかなが、MRIでの乳癌の描出には造影剤投与が必要で、コスト上の問題や造影剤副作用の懸念があり、標準検査ではない。以上より、乳房温存術での乳腺切除線決定は、外科医が腹臥位MRIで描出された癌の広がりを含めて頭の中で背臥位に再構築して行っているのが現状である。

この問題を解決すべく、体位変換と乳房の形状変化は活発に研究されており、体位変換による乳房内での癌の移動の傾向を観察したもの¹⁾、乳房の柔らかさと形状変化の傾向を観察したもの²⁾、非剛体変換を用いて腹臥位MRIと背臥位画像(CTやMRI)の位置合わせを試行したもの³⁾などがある。また、研究代表者の天野真紀は背臥位造影MRI画像をプロジェクターを用いて乳房皮膚に直接プロジェクションマッピングする装置を開発した⁴⁾。しかし、腹臥位MRIで描出された乳癌の広がりを含めて背臥位での乳房内に描出する実用可能な手法はいまだ確立されていない。

以上のように、画像診断は病気の形態を術前に詳しく観察でき手術支援に必須のツールだが、検査時と手術時の環境が異なっているために得られた情報を活かし切るに至っていない現状がある。一方で患者負担の観点から検査は取捨選択する必要がある。

【目的】腹臥位造影乳房MRIを背臥位像に変換し、背臥位での乳癌の位置と広がりを表示できる技術を開発すること。

【独創性】腹臥位乳房MRIを用いて背臥位像を作成する試みは行われているものの、画像の信号強度に基づいた変換技術のみでは精度が低い。本研究では、理工学的多角的なアプローチで精度の高い背臥位像生成技術の構築を目指す。

【創造性】この背臥位生成モデルが完成すれば、乳房温存術の切除範囲決定を客観的に行え、断端陽性率低下が期待できる。乳房全摘から乳房温存への適応症例増加も見込める。

2. 対象及び方法

【1. 画像提供】

本研究では、これまでに日本大学病院乳腺外科で診療のために施行された腹臥位造影乳房MRI画像並びに、背臥位造影乳房MRIを後方視的に収集し日本大学理工学部を提供する。

【2. 背臥位像生成法の確立】

理工学的技術に、①乳房内をセグメンテーションして要素に分け重力方向の変化による変形を計算する有限要素法、②変形過程を動的に解析する軟体シミュレーションを用い、さらに、③ディープラーニングの手法による仮想画像の生成を加えて、多角的にアプローチする。

【3. 乳房の変形度合いに関わる物性値の探索】

患者毎に乳房の変形度合いは異なる。本研究で作成する背臥位像生成モデルには、症例毎に乳房の変形度合いに関連する物性値を当てはめ、精度の高いモデルを作成する。この物性値の候補として、年齢・BMI・マンモグラフィ上の乳房密度/乳房厚・腹臥位MRIにおける乳房内の乳腺/脂肪比を挙げ、乳房の変形度合いと比較し、有効な物性値を決定する。

【4. 乳房セグメンテーションモデルの作成】

本研究で作成する背臥位像生成モデルを実行するにあたっては、あらかじめ乳房構成を乳腺組織・脂肪・癌などにセグメンテーションする必要がある。ディープラーニングを用い、有効なセグメンテーションモデルの作成を目指す。

【5. 精度検証】

日本大学病院では、乳房温存術予定症例に対し背臥位造影MRI像を乳房皮膚にプロジェクションマッピングして切除線決定を行っている。この症例を対象として、本方法で生成される背臥位像の癌の位置を、プロジェクションマッピング用に実際に撮像された造影背臥位MRI像の癌の位置と比較する臨床試験を施行する。

3. 結果

【1. 画像提供】

本研究では、これまでに日本大学病院乳腺外科で診療のために施行された腹臥位造影乳房MRI画像(343例)並びに、背臥位造影乳房MRI(39例)を後方視的に収集し、日本大学理工学部に提供した。さらに、ディープラーニングでは多くの画像を要するため、米国NIHの画像データベースCancer Imaging Archiveより、腹臥位造影MRI(Duke大学、900例)をダウンロードし、この中から本研究に使用可能な乳房MRI画像を抽出した。

【2. 背臥位像生成法の確立】

理工学的多角的にアプローチする。

1. 有限要素法

有限要素法とは、複雑な形状や特性を有する物体や構造の挙動を微小要素に分割し、連続体として全体の挙動を扱う数値解析法の一つであり、構造や流体の解析によく用いられている。本研究では、乳癌患者の体位の違いによる乳癌位置の変化を有限要素解析ソフトウェア(ANSYS, Abaqus)を用いてシミュレーションを行っている。解析モデルは、当初、乳房を皮膚、脂肪、乳腺、癌を構成要素とし、各要素の変位に着目して解析を進めていたが、計算時間が長いなど実用性を見込むことが難しいため、現在では、乳房を一つの構造体と捉え、乳房全体の形状変化が妥当かどうかを、文献値を用いてパラメーターを変えつつ検証・調整中である(図4)。癌の大きさによる変形度合いへの影響も考えられ、癌の大きさを変えての検討も行っている。今後は、乳房を癌と非癌部にセグメンテーションしたモデルを用いて、個々の物性値を当てはめて、腹臥位MRIによって位置を特定された乳癌が手術のための背臥位ではどこに位置するかを明確にする。

2. 軟体シミュレーション

背臥位の位置推定として、物理シミュレーションの1つであるソフトボディや流体などを用いる。このうち、本研究では、「Obi Softbody」のライブラリを用いて、乳房の腹臥位から背臥位への変換をシミュレーションしている。複数のパターンでシミュ

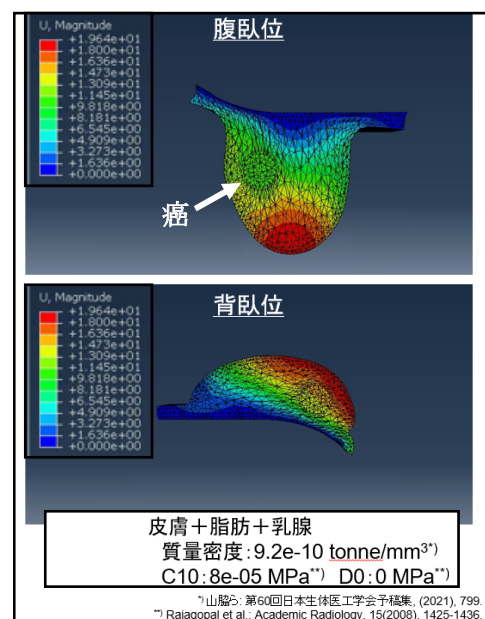


図4 有限要素法による腹臥位から背臥位への乳房内への移動量

レーションを行い、より現実に近い組み合わせや粘性、粒子のサイズを検討中である(図5)。今後は症例を増やし、Soft Bodyの細かさをさらに調整して精度の向上を目指す。また、使いやすさを念頭にUser InterfaceのWindowsなど汎用性の高いシステムへの移動を検討する。

3. ディープラーニング

画像に写るウマとシマウマの相互変換を実現するCycle GAN(敵対的生成ネットワーク)といった画像間スタイル変換の手法を基に、非造影乳房MRIと造影乳房MRIの信号強度の違いをスタイルと捉えつつ、解剖学的な一貫性を考慮した変換を実現するディープラーニングモデルを作成中である。

実際には、再現性が高い心臓の増強効果が強く学習されたために、これをトリミングして除いた画像で再度シミュレーションを行った。また、計算時間短縮のために解析不要な胸壁をトリミングして除いた画像も作成し、シミュレーションを繰り返し、精度を調整した。しかし、Cycle GANの手法は、症例毎に癌の位置が異なる、乳房の変形に個人差があるなどの多様性のあるモデルには不向きであるとの結論に至った。そこで、あらたなディープラーニングである生成モデル(拡散モデル:Diffusion model)に着目して、解析モデル作成を開始した。開発に先立ち、日大病院の腹臥位・造影/非造影例で試行したところ、コントラストの再現性(増強効果)がCycle

GANより、拡散モデルで高く、増強効果の再現性は高いことが期待できると考えられた(図6)。

一方で、実際に撮影したMRI(本物)と比べると空間分解能が少し低い印象であった。拡散モデルは、ノイズを除去することで生成するため学習が安定するが、生成速度が遅いという欠点があり、本研究の当初は試さなかったが、精度の向上が認められた論文が出ていることから高い品質が求められる本研究には適している可能性が高いと判断した。また、拡散モデルでは医用画像など膨大な次元をもつデータの扱いが難しいことから、BBDMと呼ばれるドメインの相互変換を直接学習する方法の採用を検討中である。

今後は解析を促進させ、最終的には、拡散モデルを用いたMRIのドメイン変換を採用し、Cycle GANを用いた解析モデルとの比較を行う予定である。

【3. 乳房の変形度合いに関わる物性値の探索】

患者毎に乳房の変形度合いは異なる。本研究で作成する背臥位像生成モデルには、症例毎に乳房の変形度合いに関連する物性値を当てはめ、精度の高いモデルを作成する。この物性値の候補として、年齢・BMI (Body Mass Index)・マンモグラフィ上の乳房密度/乳房厚・腹臥位MRIにおける乳房内の乳腺/脂肪比を挙げ、乳房の変形度合いと比較した。

対象は乳癌女性42人で、年齢は35-76歳、平均53.2歳であった。BMIは16.8-34.9、平均22.4であった。乳房MRIのT1強調画像で乳頭から大胸筋までの最小距離の差(mm)を腹臥位、背臥位で計測し、その両者の差(dDNPp-s)を乳房形状の変化と定義した。マンモグラフィ乳房密度は、まず、従来の4レベルの視覚評価を行い、次に研究助成金を用いて導入したマンモグラフィ専用ビューワ(mammod-ite, NetCam)を用いて自動および手動で定量化した。手動による定量では、乳腺内に介在する脂肪は除外した。さらに、マンモグラフィ撮影時の乳房厚

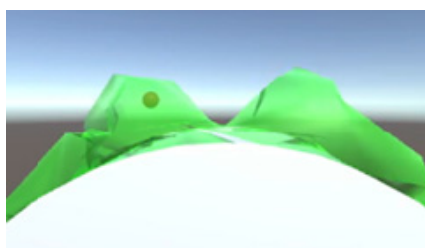


図5 軟体シミュレーションによる腹臥位から背臥位の乳房の動的变化



図6 ディープラーニング: Cycle GAN と拡散モデルの比較

も記録した。乳房形状の変化 (dDNPp-s) と、年齢、BMI、マンモグラフィ乳房密度または乳房厚の相関性を統計学的に評価した。結果は、従来の4レベルでは、5例が極めて高濃度、11例が不均一高濃度、26例が乳腺散在性を示し、脂肪性を示した患者はいなかった。自動および手動で定量された乳房密度 (13.0-68.4%および68.4%および5.9-88.8%) は、4レベル間で差があった (両者とも $p < 0.001$, $r = 0.675$ および 0.762)。手動によるマンモグラフィ乳房密度および乳房厚 (16-76mm) は、dDNPp-s (16-76mm) と相関した ($p < 0.05$, $r = -0.368$, $p < 0.01$, $r = 0.504$) (図7)。年齢はdDNPp-sと相関無し、BMIは相関あり ($p < 0.05$) であった。

以上より、手動によるマンモグラフィ乳房密度と乳房厚、BMIは、背臥位像生成モデルの物性値に使用できる可能性が示唆された。

本検討は、第83回日本医学放射線学会総会 (2024年4月12日、横浜) で発表した。

4. 考察

乳房の変形度合いに関わる物性値の探索では、マンモグラフィによる乳房密度と乳房厚、BMIが背臥位像生成モデルの物性値に使用できる可能性が示唆された。乳房の主な構成要素は、脂肪と乳腺組織である。その割合は、乳房密度と呼ばれ、個人差が大きい。脂肪は乳腺組織より柔らかいことが分かっており、乳房密度は、乳房全体の柔らかさと相関し、腹臥位から背臥位への体位変換による乳房の形状変化と関連していると仮定し、この仮定は今回の検討

で証明された。マンモグラフィは、乳癌の術前検査として必ず行われ、乳房密度は撮影後に後方視的にも計測可能である。簡便な乳房の柔らかさ、体位変換による乳房の変形度合いを示す物性値として、利用可能であることが分かった。一方で、乳房厚は一般に乳房の大きさとみなされ、乳房の変形は乳房の大きさ、すなわち、重量と関連していると考えられた。

今後は、有限要素法・軟体シミュレーション・ディープラーニングによる乳房変形のシミュレーションモデルを完成させ、これに、乳房密度・乳房厚・BMIの個々の症例毎の物性値を当てはめて、精度の高いシミュレーションを目指す。

5. 結語

術前乳癌患者の腹臥位乳房MRIを用いた背臥位MRI像生成のシミュレーションモデルを本学理工学部と共同で作成中である。マンモグラフィ乳房密度と乳房厚、BMIは、背臥位像生成モデルの物性値に使用できる可能性が示唆された。

謝辞

本研究は、令和5年度学術研究助成金〔独創的・先駆的研究〕に採用いただき研究したものである。

文 献

- 1) CB Wang, S Lee, T kim, et al. Breast tumor movements analysis using MRI scans in prone and supine positions. Sci Rep 2020;10 (1) :4858.

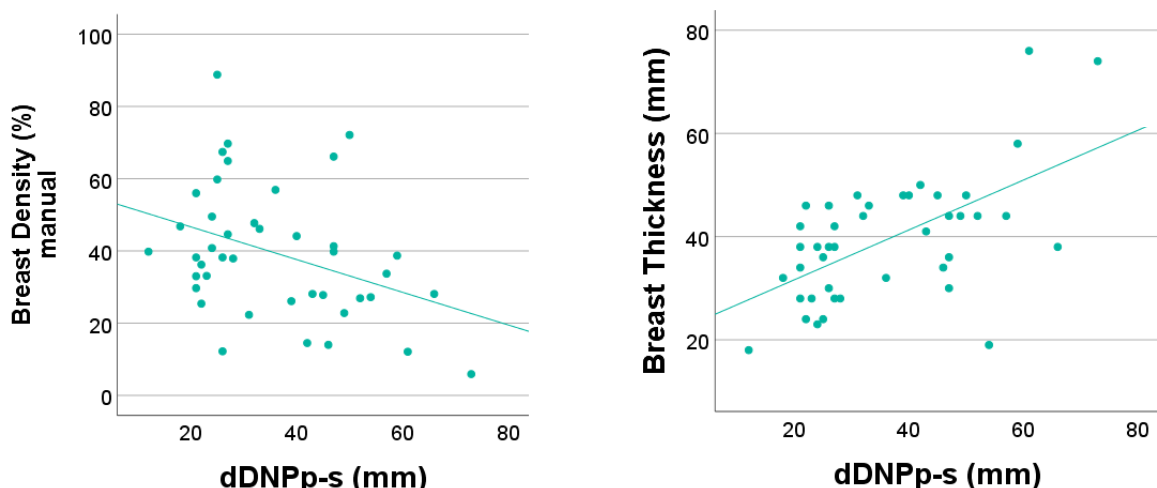


図7 手動によるマンモグラフィ乳房密度・乳房厚と乳房形状の変化 (dDNPp-s) の相関

- 2) RH Griesenauer, AW Jared, LR Arlinghaus, et al. Breast tissue stiffness estimation for surgical guidance using gravity-induced excitation. *Phys Med Biol* 2017;6 (12) :4756-4776.
- 3) B Eiben, V Vavourakis, JH Hipwell, et al. Symmetric Biomechanically Guided Prone-to-Supine Breast Image Registration. *Ann Biomed Eng* 2016;44 (1) :154-173.
- 4) M Amano, T Kitabatake, O Nakata, et al. Development of MRI Projection Mapping System for Breast-Conserving Surgery in the Operating Room: Preliminary Clinical Results in Invasive Breast Cancer. *Biomed Res Int* 2020;2020:5314120.