

東海大学大学院平成 29 年度博士論文

拡散強調画像と ADC 値を用いた
躯幹部膿瘍に対する炎症活動評価の可能性

川田 秀一

・この学位申請論文はThe Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine に掲載された主要公刊論文を基に作成された。

・The Tokai Journal of Experimental and Clinical Medicine に掲載された主要公刊論文の一部を学位申請論文に用いることに加えて、学位申請論文を機関リポジトリ [電子書庫システム] で公開することの承諾を得ている。

総括

背景：日常臨床において、膿瘍はしばしば遭遇する疾患であり、頭蓋内のみならず、躯幹部でも多くみられる。それらに対する治療や管理が不十分であった場合、敗血性ショックなどの生命に関わる病態に発展する可能性がある。膿瘍と診断された場合、その炎症の程度を把握する事は、抗菌剤投与や穿刺、ドレナージなどの治療選択に非常に重要である。血液学的検査でのC-reactive protein (CRP) 値、白血球数、赤血球沈降速度の亢進は、膿瘍の炎症の程度に良く相関し、その治療選択時に重要である。また、超音波検査やコンピュータ断層撮影 (computed tomography : CT) も、躯幹部膿瘍の診断において重要な役割を果たす。これらは膿瘍の大きさや形状の評価が可能で、同時に穿刺やドレナージチューブ留置法の可能性を決定する一助となる。また、治療後の経過観察にも用いられ、

大きさや形状、造影効果などの変化で治療効果が判断されている。しかし、それらの情報からでは膿瘍の炎症活動性の程度を正確に判断する事は難しい。

磁気共鳴画像 (Magnetic resonance imaging : MRI) も 軀幹部膿瘍の検出や評価において超音波検査やCTと同様に有益である。特に拡散強調画像

(diffusion-weighted imaging : DWI) は膿瘍の検出に有用で、組織学的特徴を反映していると言われている。軀幹部におけるDWI撮像は、現在では比較的容易で、日常臨床で重要な画像の一つとなっている。

膿瘍内の水の分子運動は、含有される微生物や高分子物質、炎症細胞などにより変化する。活動性の膿瘍と非活動性の病変をみかけの拡散係数 (apparent diffusion coefficient value : ADC値) を計測する事で判別が可能であると複数の報告があり、一部ではしきい値も設定可能としている。これらの検討を考慮して、我々は膿瘍内のADC値の計測で、炎症活動の程度を推定できるのではないかと仮説を立てた。

多くの膿瘍腔内はDWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ などの high b-value画像で高信号を示すが、一部の膿瘍ではDWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で高信号を示す領域も混在している事がある。この領域には滲出液や低粘調な液体が存在しているとされているが、膿瘍全体を評価するためにはこの部位も関心領域とすべきと考えた。またADC値の計測領域に関しても、膿瘍の最大断面 (region of

interest : ROI) とするか、膿瘍全体 (volume of interest : VOI) とするか、どちらが適しているか明らかにするべきである。

目的： 軀幹部膿瘍のDWIから算出されたADC値とCRP値の関係性を検討し、その炎症活動性を推定可能か否かを判断する事が目的である。

方法： この後ろ向き研究には、（頭部以外の）軀幹部膿瘍と診断され、1.5T MRIを用いてDWIを含めたMRIが撮影された23症例が含まれている。ADC値測定方法としてはまず、膿瘍腔内のうちDWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示す領域、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示す領域、両者の合算した領域の3つを関心領域とした。そして、膿瘍腔の水平断最大面で、それぞれの画像で異常信号を示した領域をROI、異常信号域を3次元的に抽出した領域全体をVOIとしてADC mapにあてはめ、その領域のADC値の平均値を算出した。また、VOIにおけるADC値のヒストグラム解析も行った。計測したADC平均値とCRP値との相関関係をピアソンの相関係数（R）解析を用いて評価した。

結果： 症例内訳は男性15例、女性8例、年齢は43～79歳（平均 61.5 ± 10.6 歳）。CRP値は $0.28-25.40 \text{ mg/dL}$ （平均 $8.46 \pm 7.35 \text{ mg/dL}$ ）で、すべての症例でMRI検査施行日 ± 1 日以内に採血され測定された。DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を占める領域で、ROI、VOIどちらもADC平均値とCRP値で相関がみられた。最も強い相関

が見られたものは $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域における VOI ($R = 0.78$ 、 $P < 0.01$) で、次いで ROI ($R = 0.77$ 、 $P < 0.01$) であった。

考察：現在の DWI で描出されている現象は、水分子のブラウン運動である。これは、生体内ではおもに高分子と細胞膜との相互作用に影響を受けていると考えられており、細胞密度が高い、あるいは細胞間質腔の狭小化した悪性病変などでは DWI で異常信号を示す。一方で、膿瘍腔内は炎症細胞、タンパク質の複合体、細胞の残骸、細菌などを含む高粘調な膿を含有しており、この膿が水の拡散を制限させるため、DWI で異常信号を示し ADC 値が低下する。ADC はみかけの拡散係数と呼ばれ、任意の異なる b 値の DWI から得られた画像の信号強度から算出される。

過去の文献では、膿瘍腔は DWI で異常信号を示し、ADC 値 $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ をしきい値とすると膿瘍と非感染性の腹水を判別する事が可能とする報告や、ADC 値を計測する事で活動性の高い肛門周囲膿瘍と活動性の低い膿瘍とを判別する事が可能とする報告がある。これらの報告から我々は、膿瘍の ADC 値と炎症の程度に相関関係がある可能性があると考えた。

多くの膿瘍内腔は DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示すが、一部の膿瘍は腔内に DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示す領域も含有しており、どちらの領域も検討に含めるべきと考えた。そこで、ADC 値計測範囲を DWI

$b = 0$ 、DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ それぞれで異常信号を示した領域と、それらを合算した領域 ($b = 0 + 1000 \text{ s/mm}^2$) の3領域としている。また、ADC値計測方法に関しても検証する必要があった。造影後T1 weighted image (T1WI) やT2 weighted image (T2WI) から膿瘍腔を選択する場合、その造影効果や周囲の浮腫性変化などにより、膿瘍腔の境界が不明瞭となる場合があり、撮影時の位置ずれやアーチファクトのためにADC map 上でのROIやVOIが正確に膿瘍腔内を選択しているか疑問となることもある。今回我々の検討ではDWIで異常信号を示した部位を対象としているが、その理由のひとつはADC値やADC map がもともとDWI ($b = 0$ 、 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) から解析された数値であり、領域設定時に撮影条件や計測者による位置ずれが生じにくいと考えたことである。また、膿瘍の最大断面を評価したROIと膿瘍全体を評価したVOIとで、どちらがより相関するかも検討するべきと考えた。

いずれの領域についてもROI、VOIでADC値の平均値をそれぞれ算出し、CRP値との関係を検討したところ、DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示した領域よりも、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示した領域のROI/VOIのADC平均値とCRP値の方が、より強い相関を示した。これは、想定外の結果であった。 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域におけるROI、VOI、ADCヒストグラム解析、それぞれの検討で最も強い相関を示したものはVOIの平均値

で (Pearson's $R = 0.78$, $P < 0.01$) 、次いで ROI の平均値 (Pearson's $R = 0.77$, $P < 0.01$) であった。これらの結果と、ROIとVOIの計算方法の簡便性を考慮して、DWI $b = 0$ s/mm²で異常信号を示した部位におけるROIのADC平均値計測が、日常臨床では最も実用的なアプローチ方法であると考えられた。

我々の知る限りで今回の検討は、躯幹部膿瘍の活動性評価において、DWI $b = 0$ s/mm²画像での異常信号域を元にした VOI／ROIのADC平均値の重要性を示した最初の研究である。

今回の検討では結果に含めていないが、CRP値1.0以上の症例に限ると、 $b = 0$ s/mm²領域におけるVOI／ROIでさらに強い相関が得られている (Pearson's $R = 0.88$, $P < 0.01$ ／ $R = 0.86$, $P < 0.01$) 。このことは、躯幹部膿瘍の経過観察においてADC平均値を計測する事が治療効果判定に有用である可能性や、複数の膿瘍を有する症例に対してドレナージを行う場合に、治療の優先順位決定の一助となる可能性を示唆している。

結論：躯幹部膿瘍における、DWI $b = 0$ s/mm²で異常信号を示す領域のROI、VOIのADC平均値はCRP値と相関を示した。計測方法の簡便性なども考慮し日常臨床では、 $b = 0$ s/mm²領域におけるROIのADC平均値を算出することで躯幹部膿瘍の活動性を予測できる可能性がある。

研究の背景

日常臨床において、膿瘍形成はしばしば遭遇する疾患であり、頭蓋内のみならず、躯幹部でも多くみられる。それらに対する治療や管理が不十分であった場合、敗血性ショックなどの生命に関わる病態に発展する可能性がある。膿瘍と診断された場合、その炎症の程度を把握する事は、抗菌剤投与や穿刺、ドレナージなどの治療選択に非常に重要である。血液学的検査でのCRP値、白血球数、赤血球沈降速度の亢進は膿瘍の炎症の程度に良く相関し、その治療選択時に重要である。また、超音波検査やCTも、躯幹部膿瘍の診断において重要な役割を果たす。これらは膿瘍の大きさや形状の評価が可能で、同時に穿刺やドレナージチューブ留置法の可能性を判断する一助となる。治療後の経過も超音波検査やCTがしばしば用いられ、大きさや形状、造影効果などの変化で治療効果が判断されている。しかし、形態や膿瘍内部の性状から炎症の程度を正確に判断する事は困難である。

MRIも躯幹部膿瘍の検出や評価において超音波検査やCTと同様に有益である。特に、DWIは膿瘍の検出に有用で、組織学的特徴を反映していると言われている。一般的にDWIはspin-echo fast echo-planar imaging (SE-EPI) 法が用いられ、180°パルスの前後に同じ大きさの強力な傾斜磁場 (motion probing

gradient : MPG) を印加して得られた画像であり、このMPGを印加していない画像がDWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像である。この画像は比較的容易に撮影可能で、現在の日常臨床で重要な画像の一つとなっている。

膿瘍内の水の分子運動は、含有される微生物や高分子物質、炎症細胞などにより変化する。Oto Aらは腹部や骨盤内に貯留したDWIで異常信号を示す液状成分に対して、ADC値を計測する事で、感染性膿瘍と腹水を区別できる可能性があると報告している。さらに、Yoshizakoらは肛門周囲膿瘍の患者を対象として、高いCRP値をもつ炎症活動性の高いグループと炎症反応陰性のグループとを比較すると、炎症活動性の高いグループでADC値が有意に低下したと報告している。さらにChouらは、骨盤内における膿瘍と嚢胞の比較で、膿瘍の方が低いADC値を示すと報告している。これらの過去の文献を考慮して、我々は膿瘍内のADC値の計測で、炎症活動の程度を把握できるのではないかと仮説を立てた。過去にも膿瘍腔内のADC値を計測する検討はいくつかみられるが計測方法は様々で、膿瘍腔内の円形領域や膿瘍腔の最大断面などが対象となっている。

多くの膿瘍腔内はDWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ などの high b-value画像で高信号を示すが、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ でも高信号を示す部位が混在している事がある。DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像で高信号を示す部位は、滲出液や低粘調

な液体の存在を示すとされている。我々は、膿瘍腔内全体を評価するためには、DWI high b-value画像で高信号を示す部位のみではなく、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像で高信号を示す部位も考慮する必要があると考えた。また、過去の文献ではADC値の計測領域に関しても、膿瘍の最大断面（ROI）と膿瘍全体（VOI）のどちらが適しているか明らかにされていない。

この研究の目的は、DWIにおけるADC値計測データで躯幹部膿瘍の炎症活動性を推定可能か否かを判断することである。

考察と展望

現在のDWIで描出されている現象は微視的な水分子の不規則な運動としての拡散現象である。拡散現象とは、物理学ではエネルギーや物質が濃度の高い部分から低い部分へと流れ、均一な定常状態へ向かう現象のことで、水分子ではブラウン運動として良く知られている。水分子のランダムな運動は温度や周囲の環境に従って、その大きさや方向を大きく変化させるため、DWIでは水分子の拡散現象を扱う事によって細胞の状態などの微視的な情報が評価可能となる。

生体内では水分子のブラウン運動はおもに高分子と細胞膜との相互作用に影響を受けていると考えられている。そのため細胞密度が高い、あるいは細胞間質腔の狭小化した悪性病変などではDWIで異常信号を示

し、組織における細胞レベルでの細胞質、細胞膜の状態を定性的、定量的に表現する機能的イメージングの一つと考えられている。

腫瘍や細胞障害性浮腫では、組織内の細胞密度上昇により、拡散が制限される。一方で、嚢胞のような細胞成分が少ない腫瘍や壊死組織の様に細胞膜が崩壊した組織では、拡散制限は低くなる。

膿瘍もDWIで異常信号を示すが、そのメカニズムは前述とは異なる。膿瘍は炎症細胞、タンパク質の複合体、細胞の残骸、細菌などを含む高粘調な膿を含有している。この膿が水の拡散を制限させるため、DWIで異常信号を示しADC値が低下する。

DWIは以前から脳神経領域に用いられ、超急性期～急性期脳梗塞の検出目的や脳腫瘍、脳膿瘍などに対して撮影されている。特に急性期脳梗塞においては、T1WIやT2WIなどの画像で異常信号が出現する前に虚血性変化を検出することが可能で、現在も多くの施設で用いられている。

この10年間で、高振幅勾配の開発や多重チャンネルコイル等の撮影機器の発展、パラレルイメージングなどの撮像技術の発達により、頭蓋外領域にもDWIが応用されてきた。特に躯幹部に対するDWIは当科に在籍していたTakaharaらが、自由呼吸下での撮像技術

(DWIBS)を開発し、全身悪性腫瘍のスクリーニングなどへ応用し、現在も多くの施設で撮像され、臨床上

重要な画像の一つとなっている。また、当科の Yamashita らはウサギを用いた実験で、悪性腫瘍の転移リンパ節と非転移リンパ節の判別に、Gadofosveset trisodiumを陰性造影剤として用いたDWIが有用であると報告している。

ADCはみかけの拡散係数と呼ばれ、任意の異なるb値（今回は $b = 0 \text{ s/mm}^2$ と $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ ）のDWIから得られた画像の信号強度から算出される。臨床的にDWIを解釈する場合、拡散制限を受けた異常信号と、T2の影響を受けた異常信号（T2 shine through）との判断が困難な場合があるが、ADC値の計測あるいは画像化（ADC map化）することにより、その判断が容易となる。

Cartes-Zumelzu らは、頭蓋内において、膿瘍腔はDWIで異常信号を示し、抗菌薬やドレナージなどの治療後にDWIでの信号が低下し、ADC値が上昇したと報告している。Yoshizakoらは活動性の高い肛門周囲膿瘍と活動性の低い膿瘍とを比較すると、オーバーラップはあったものの、活動性が高い病変のほうが低いADC値を示したと報告している。Oto Aらは腹部骨盤の膿瘍がDWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示すと報告し、膿瘍と非感染性嚢胞を判別する方法として、ADC値 $2.0 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ をしきい値とすると良いとしている。これらの報告から、膿瘍のADC値を計測する事で、膿瘍の活動性を評価できる可能性があり、しきい値が設定

可能である事からも、ADC値と炎症の程度に相関関係がある可能性を考えた。

過去の文献におけるADC値計測方法は様々で、その計測法に関しても検証する必要があった。多くの膿瘍内腔はDWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示すが、一部の膿瘍は腔内にDWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示す領域も含んでおり、膿瘍全体を評価するためにはどちらの領域も検討に含めるべきと考えた。そこで、ADC値計測範囲をDWI $b = 0$ 、DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ それぞれで異常信号を示した領域と、それらを合算した領域 ($b = 0 + 1000 \text{ s/mm}^2$) の3領域としている。造影後T1WIやT2WIから膿瘍腔を選択する場合、その造影効果や周囲の浮腫性変化などにより、膿瘍腔の境界が不明瞭となる場合がある。また、撮影時の位置ずれやアーチファクトのためにADC map 上でのROI/VOIが正確に膿瘍腔内を選択しているか疑問となることがある。今回DWIで異常信号を示した部位を対象としている理由の一つは、ADC値やADC map がもともとDWI ($b = 0$ 、 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$) から解析された数値であり、領域設定時に撮影条件や計測者による誤差が生じにくいと考えたことである。計測範囲として、膿瘍全体を評価したVOIと一断面を評価したROIのどちらがより相関するかも検討するべきと考えた。

前述の3領域のROI、VOIで計測したADC値の平均値をそれぞれ算出し、CRP値との関係を検討したところ、

いくつかの領域で相関が見られた。今回の検討では、 $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 、 $b = 0 + 1000 \text{ s/mm}^2$ 領域よりも $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域におけるROI/VOIのADC平均値とCRP値の方がより強い相関を示した。これは、想定外の結果であった。

DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示した領域におけるROI、VOI、ADCヒストグラム解析、それぞれの検討で、最も強い相関を示したものはVOIの平均値で (Pearson's $R = 0.78$, $P < 0.01$)、次いでROIの平均値 (Pearson's $R = 0.77$, $P < 0.01$) であった。そして、ADCヒストグラム解析に関しても、しきい値を $1.8 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ とした場合に相関がみられた (Pearson's $R = 0.71$, $P < 0.01$)。これらの結果と、ROIとVOIの計測方法の簡便性を考慮して、 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示した部位におけるROIの解析が日常臨床で最も実用的なアプローチ方法であると考えられた。

我々の検討結果は $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域におけるADC平均値がCRP値と相関しており、活動性の炎症ではADC値が低い傾向にあるという、これまでの研究と矛盾しているように見える。この理由としては、以前の研究が非感染性と感染性集団の2群間を比較していたことや、計測領域が膿瘍腔内の一部であること、DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示した領域のみを対象としていたことが関与している可能性がある。今回の検討で活動

性の高い膿瘍は、活動性の低い膿瘍と比較して多くの滲出液を含んでいると予想され、その結果、前者はDWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像で強い異常信号域をもち、高いADC値につながっていると考えた。

我々の知る限りで今回の検討は、躯幹部膿瘍の活動性評価において、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 画像の異常信号域を元にしたVOI／ROIのADC平均値の重要性を示した最初の研究である。

ADCヒストグラム解析（%ADC）でもある程度の相関が得られたが算出方法が非常に複雑であり、ROI／VOIの計測方法と比較して利点はないと思われた。また、ヒストグラム解析における歪度と尖度は悪性腫瘍との鑑別や化学療法の効果判定などに有用であると報告されているが、今回の検討では尖度、歪度とCRP値との間に有意な相関は得られなかった。

今回の検討では結果に含めていないが、CRP値1.0以上の症例に限ると、 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域におけるVOI／ROIでさらに強い相関が得られていた（Pearson's $R = 0.88$, $P < 0.01$ ／ $R = 0.86$, $P < 0.01$ ）。このことは、躯幹部膿瘍においてADC平均値を計測する事が治療効果判定や経過観察に有用である可能性や、複数の膿瘍を有する症例に対してドレナージを行う際、治療の優先順位決定の一助となる可能性を示唆している。

我々の研究には、いくつかの限界がある。

まずは、今回の検討が後ろ向きで、単一施設での検

討であることである。

第2に症例数が少ないことや、発熱や炎症反応などの理由により、23症例中18症例では抗生物質を経口あるいは経静脈的に、MRI検査前に投与されていた事である。このことは、滲出液量や膿の粘調度などに影響を与えた可能性がある。ただし、我々の検討において、ROI／VOI のADC平均値などに抗生剤投与群と非投与群で有意差は見られず（unpaired t-test）、日常臨床で膿瘍の精査のためにMRI検査を受ける患者では、それよりも以前に症状や血液検査、CT等により感染症と診断された時点で何らかの薬物治療（抗生剤や解熱薬など）を受けていることが多く、さらに、治療効果判定や経過観察への応用を期待するのであれば、投薬の有無を無視した方が、より実臨床的かもしれない。

第3は膿瘍の部位や原因菌が様々であり、これらが膿瘍腔内に影響を与える可能性があることが挙がる。しかしながら、Henning らは、筋肉、肝臓、脾臓、腎臓などの複数の部位の膿瘍のADC平均値の差は非常に少なく、結核菌による感染のみでADC平均値の差が大きかったと報告しているため、今回の起因菌では影響は少ないと思われる。

第4に、今回我々が用いたMRIの撮影方法はsingle-shot SE-EPI sequenceであるが、これはアーチファクトが出現しやすい。このアーチファクトはDWI $b = 0$

s/mm^2 、DWI $b = 1000 \text{ s/mm}^2$ 画像に影響し、ADC値算出に誤差を生じている可能性がある。

結論

躯幹部膿瘍における、DWI $b = 0 \text{ s/mm}^2$ で異常信号を示す領域のROI、VOIのADC平均値はCRP値と相関が見られた。計測方法の簡便性なども考慮し日常臨床では、 $b = 0 \text{ s/mm}^2$ 領域のROIのADC平均値を算出することで躯幹部膿瘍の活動性を予測できる可能性がある。