

原 著

## 造影剤による乳腺 proton MR spectroscopy の cholineピーク減少に関する基礎的研究

水越 和歌<sup>1)\*</sup>, 小澤 栄人<sup>1)</sup>, 桜井 靖雄<sup>2)</sup>,  
妹尾 大樹<sup>2)</sup>, 井上 快児<sup>3)</sup>, 木村 文子<sup>1)</sup>

1) 埼玉医科大学 国際医療センター 画像診断科

2) 埼玉医科大学 国際医療センター 中央放射線部

3) 埼玉医科大学 大学病院 放射線科

### The effects of paramagnetic contrast media on choline peak in proton MR spectroscopy of the breast: a preliminary study

Waka Mizukoshi<sup>1)\*</sup>, Eito Kozawa<sup>1)</sup>, Yasuo Sakurai<sup>2)</sup>, Taiki Senoo<sup>2)</sup>, Kaiji Inoue<sup>3)</sup> and Fumiko Kimura<sup>1)</sup>

<sup>1)</sup>Department of Diagnostic Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

<sup>2)</sup>Department of Radiology, Saitama International Medical Center, Saitama Medical University

<sup>3)</sup>Department of Radiology, Saitama Medical University Hospital, Saitama Medical University

Administration of contrast media before proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H MRS) may allow more accurate placement of the volume of interest in breast tumors, but some studies have suggested their use decreases the choline peak. We studied the impact of contrast use to determine which method would reduce the choline peak the least.

Phantoms containing 1, 5, and 10 mM concentrations of choline were prepared in phosphate-buffered saline and mixed with contrast media in concentrations of 0, 0.2, 0.4, and 0.6 mM. We used 2 different media: one being a negatively-charged diethylenetriaminepentaacetic acid gadolinium (Gd-DTPA), and the other a neutral gadoteridol (Gd-HP-DO3A). We studied all phantoms by single voxel <sup>1</sup>H MRS with a repetition time (TR) of 2,000 msec and an echo time (TE) of 136 or 270 msec.

Gd-DTPA tended to induce an increase in the peak integral and amplitude at lower concentrations and a decrease at a higher concentration, whereas Gd-HP-DO3A tended to induce an increase in the peak integral and amplitude at lower concentrations with no definite decrease at higher concentrations. Neither contrast medium induced a definite change in peak width. The reduction of the choline peak integral and amplitude at TE of 270 msec was greater than at TE of 136 msec.

Therefore, we recommend the use of the neutral contrast agent and short TE in <sup>1</sup>H MRS studies of breast tumors to avoid underestimation of the level of choline peaks.

*J Saitama Medical University 2015; 41(2): 127-133*

(Received March 25, 2014 / Accepted September 11, 2014)

**Key words:** MR spectroscopy, breast tumor, choline peak, contrast media

\* 著者: 埼玉医科大学 国際医療センター 画像診断科 〒350-1298 埼玉県日高市山根1397-1 Tel: 042-984-4520 Fax: 042-984-4520  
E-mail: wsaito@saitama-med.ac.jp [平成26年3月25日受付 / 平成26年9月11日受理]  
○ 著者全員は本論文の研究内容について他者との利害関係を有しません。

## 緒言

Proton magnetic resonance spectroscopy ( $^1\text{H MRS}$ )は、任意に設定した関心領域(volume of interest, VOI)内の代謝を測定する検査法である<sup>1)</sup>。乳腺腫瘍では、正常乳腺組織と比べて細胞膜代謝が増加するため、 $^1\text{H MRS}$ では細胞膜脂質成分であるcholineのピークが描出される<sup>2)</sup>。通常の乳腺腫瘍のMRI検査では、造影MRIを用いて腫瘍の形態や血行動態を評価し<sup>3)</sup>、拡散強調画像で腫瘍内の拡散抑制の程度を調べ<sup>4,5)</sup>、良悪性診断を行っているが、 $^1\text{H MRS}$ を追加してcholineピークの有無や定量を行うことにより、特異度が上昇することが報告されている<sup>6,7)</sup>。また、化学療法反応性のモニタリング法として $^1\text{H MRS}$ が有用であることも報告されている<sup>8)</sup>。

乳腺腫瘍の $^1\text{H MRS}$ では、VOIは正常乳腺や周囲脂肪組織の混入を避け、可能な限り多くの腫瘍細胞成分を含むように設置する必要がある<sup>9)</sup>。乳腺腫瘍は単純MRIでは正常乳腺組織と等信号を示すため、単純MRIを指標にすると、正常乳腺組織を避けて腫瘍上のみVOIを設置することが困難なことが多い。一方、乳腺腫瘍は造影剤により良好に造影され、正常乳腺組織との信号比が上昇するため、造影後のMRIを指標としてVOIの設置位置を決定するのが一般的となっている<sup>10)</sup>。しかし、造影後に $^1\text{H MRS}$ を行うと、造影剤とcholineの相互作用によりcholineピークが低下し、結果を過小評価する可能性が指摘されている<sup>10-13)</sup>。また、造影剤がcholineピークに与える影響の強さは、使用する造影剤の種類や撮像時の繰り返し時間(repetition time; TR)やエコー時間(echo time; TE)によって変化することも報告されている<sup>12-15)</sup>。乳腺腫瘍の $^1\text{H MRS}$ で、cholineピークの過小評価を防ぐためには、造影剤の影響によるcholineピークの低下が最も低い撮像条件を選択して行う必要がある。

この研究の目的は、造影剤によりcholineピークの受ける影響が、造影剤の種類・濃度、撮像時のTEによりどのように変化するかについて、溶液を用いた基礎的実験を行って調べ、最も低下率の少ない測定条件について検討することである。

## 方法

### < choline・造影剤混合溶液 >

cholineと造影剤を混合した溶液を作成した。cholineは粉末塩化cholineを使用し、過去に報告されている乳腺腫瘍内のcholine濃度<sup>16,17)</sup>を参考にして溶液内の濃度は1, 5, 10 mMとし、リン酸bufferを加えて7.4 ppmに調合した。これらの溶液内に、イオン性造影剤(Gd-DTPA, ガドペンテト酸メグルミン; マグネビスト<sup>®</sup>, バイエル薬品)と、非イオン性造影剤(Gd-HP-DO3A, ガドテリドール; プロハンス<sup>®</sup>,

エーザイ)を混合した。造影剤濃度は過去に報告されている腫瘍内造影剤濃度<sup>15,18)</sup>を参考にし、0, 0.2, 0.4, 0.6 mMに調合した。作成した溶液は30 mlポリエチレン容器に封入し、約25℃にて保管した。

### < $^1\text{H MRS}$ >

使用MRI装置は1.5 tesla 装置(Avanto, Siemens, Erlangen, Germany)で、送信コイルにはbody coil, 受信コイルにはtwo-channel breast array coilを使用した。730 mlのポリプロピレン容器の中央にcholineと造影剤の混合溶液を含む容器を固定し、造影後の状態を模擬する乳腺ファントムとして使用した。なお、周囲の磁場の均一性を保つために、730 mlのポリプロピレン容器内には水道水を充満した。ファントム内部の温度を一定にするため、実験前にファントムを測定室内(室温約23℃)に1時間以上静置し、水道水の温度が約25℃の状態で行った<sup>19)</sup>。当院で実際の臨床で行っている乳腺腫瘍 $^1\text{H MRS}$ と同様に、撮像シーケンスはpoint resolved spectroscopy法, TR = 1,730 msec, TE, 270 msec, 加算210回, スペクトル測定周波数幅1,000 Hz, データポイント1024で行った。水抑制はバンド幅50 Hzのchemical-shift-selective法を用いた。VOIサイズは15 × 15 × 15 (mm)で、VOI内に溶液以外が含まれないように設置し、シミングは水の半値幅が約10 Hzになるよう手動で行った。得られたデータから, Syngo software (Siemens, Erlangen, Germany)を用いスペクトルを作成した。スペクトル作成条件は、ウィンドウ幅600 msecのHanningフィルターを用い、ゼロフィリングによりデータポイントを1,024から2,048へ拡大、ガウス関数によるカーブフィッティング、ベースライン補正及び自動位相補正を用いて行った。得られたスペクトルの3.2 ppm上に認められるピークをcholineピークとし、cholineピークのintegral (ピーク下面積), amplitude (ピーク高), width (ピーク半値幅)をsoftware上で計測した。1つの溶液に対する $^1\text{H MRS}$ は3回施行し、3回の平均を計測値とした。また、同様の測定をTE = 136 msecを用いて行った。

### < 評価項目 >

造影剤によるcholineピークの変化が造影剤濃度によりどのように変化するかを調べるため、以下のように変化率:  $\Delta$  (%)を計算した。

$$\Delta I_c (\%) = (I_c - I_0) / I_0$$

$$\Delta A_c (\%) = (A_c - A_0) / A_0$$

$$\Delta W_c (\%) = (W_c - W_0) / W_0$$

Ic: integral, Ac: amplitude, Wc: width, I<sub>0</sub>: 造影剤濃度0 mMでのintegral, A<sub>0</sub>: 造影剤濃度0 mMでのamplitude, W<sub>0</sub>: 造影剤濃度0 mMでのwidth.

イオン性造影剤と非イオン性造影剤で、造影剤濃度によるcholineピークの変化率 $\Delta$  (%)が異なるか否か、TE = 270 (ms), 136 (ms)で変化率 $\Delta$  (%)が異なるか

否かについて、Wilcoxon 順位和検定を用い、 $p < 0.05$  を有意差ありとして調べた。使用した統計ソフトは JMP 9.0.2 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) である。

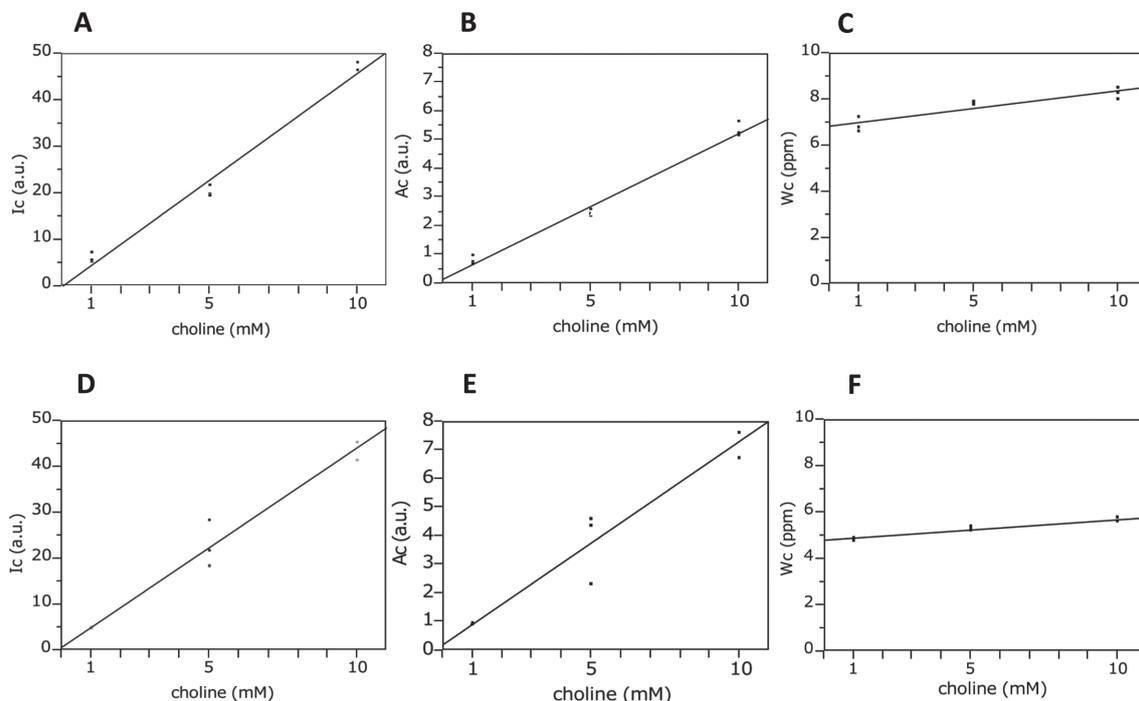
## 結果

### < choline 濃度上昇による choline ピークの amplitude, integral, width の変化 >

TE = 270 msec での choline 濃度 1, 5, 10 mM の  $A_0$  は  $0.81 \pm 0.11$ ,  $2.42 \pm 0.11$ ,  $5.35 \pm 0.11$  (平均値  $\pm$  標準誤差),  $I_0$  は  $5.93 \pm 1.03$ ,  $20.3 \pm 1.16$ ,  $47.0 \pm 0.92$  (平均値  $\pm$  標準誤差),  $W_0$  は  $6.87 \pm 0.13$ ,  $7.87 \pm 0.13$ ,  $8.27 \pm 0.13$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, choline 濃度上昇とともに増加が認められた (Fig. 1A-C). TE = 136 msec での choline 濃度 1, 5, 10 mM の  $A_0$  は  $0.92 \pm 0.45$ ,  $3.76 \pm 0.45$ ,  $7.31 \pm 0.45$  (平均値  $\pm$  標準誤差),  $I_0$  は  $4.80 \pm 1.83$ ,  $22.7 \pm 1.83$ ,  $44.0 \pm 1.83$  (平均値  $\pm$  標準誤差),  $W_0$  は  $4.87 \pm 0.06$ ,  $5.30 \pm 0.10$ ,  $5.67 \pm 0.12$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, choline 濃度上昇とともに増加が認められた (Fig. 1D-F).  $A_0$  は TE = 270 msec より TE = 136 msec で高値を示す傾向があり (Fig. 1B, E),  $W_0$  は TE = 136 msec より TE = 270 msec で高値を示す傾向があったが (Fig. 1C, F), 統計的有意差は認められなかった ( $p \geq 0.05$ ).

### < TE = 270 msec での造影剤濃度による choline ピークの amplitude, integral, width の変化 >

TE = 270 msec でのイオン性造影剤の  $\Delta I_c$  (%) は, 造影剤 0.2 mM で  $61.7 \pm 33.2$ , 0.4 mM で  $38.3 \pm 10.8$ , 0.6 mM で  $-13.7 \pm 13.3$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, 造影剤低濃度では増加, 高濃度では低下する傾向が見られた (Fig. 2A). 非イオン性造影剤の  $\Delta I_c$  (%) は, 造影剤 0.2 mM で  $67.3 \pm 35.8$ , 0.4 mM で  $102.7 \pm 27.0$ , 0.6 mM で  $86 \pm 37.1$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, 造影剤低濃度では増加したが, 高濃度での低下は見られなかった (Fig. 2A). TE = 270 msec でのイオン性造影剤の  $\Delta A_c$  (%) は, 造影剤 0.2 mM で  $99.0 \pm 41.2$ , 0.4 mM で  $48.7 \pm 27.4$ , 0.6 mM で  $-26.3 \pm 19.8$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, 造影剤低濃度では増加, 高濃度では低下する傾向が見られた (Fig. 2C). 非イオン性造影剤の  $\Delta A_c$  (%) は, 造影剤 0.2 mM で  $105.8 \pm 61.1$ , 0.4 mM で  $92.3 \pm 53.3$ , 0.6 mM で  $124.2 \pm 71.7$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, 造影剤低濃度では増加し, 高濃度での低下は見られなかった (Fig. 2C). TE = 270 msec でのイオン性造影剤の  $\Delta W_c$  (%) は, 造影剤 0.2 mM で  $-7.3 \pm 11.7$ , 0.4 mM で  $-12.3 \pm 11.5$ , 0.6 mM で  $-16.0 \pm 4.7$  (平均値  $\pm$  標準誤差) であり, 造影剤低濃度による一定の変化は認められなかった (Fig. 2E). 非イオン性



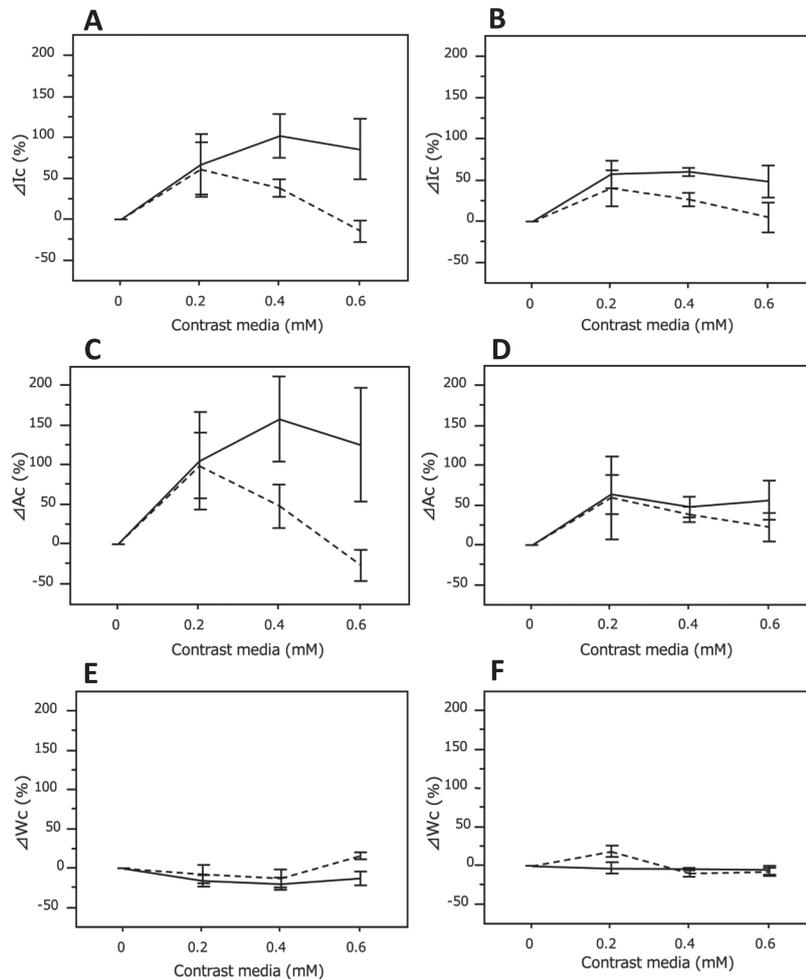
**Fig. 1.** A) Integrals of choline peak ( $I_0$ ) versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 270 msec. B) Amplitudes of choline peak ( $A_0$ ) versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 270 msec. C) Width of choline peak ( $W_0$ ) versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 270 msec. D)  $I_0$  versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 136 msec. E)  $A_0$  versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 136 msec. F)  $W_0$  versus concentration of aqueous solutions of choline at echo time of 136 msec. Solid lines represent the linear regression of the data.

造影剤の $\Delta Ic$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $-15.3 \pm 7.3$ , 0.4 mMで $-19.7 \pm 8.0$ , 0.6 mMで $-12.7 \pm 8.7$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤低濃度による一定の変化は認められなかった (Fig. 2E).

**<TE = 136 msecでの造影剤濃度によるcholineピークのamplitude, integral, widthの変化>**

TE = 136 msecでのイオン性造影剤の $\Delta Ic$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $41.0 \pm 22.2$ , 0.4 mMで $27.0 \pm 7.6$ , 0.6 mMで $5.7 \pm 17.9$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤低濃度では増加, 高濃度では低下する傾向が見られた (Fig. 2B). 非イオン性造影剤の $\Delta Ic$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $58.0 \pm 16.9$ , 0.4 mMで $66.7 \pm 5.0$ , 0.6 mMで $49.0 \pm 20.0$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤低濃度では増加し, 高濃度での低下は認め

られなかった (Fig. 2B). TE = 136 msecでのイオン性造影剤の $\Delta Ac$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $60.0 \pm 52.3$ , 0.4 mMで $39.0 \pm 9.8$ , 0.6 mMで $23.0 \pm 18.4$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤低濃度では増加, 高濃度では低下する傾向が認められた (Fig. 2D). 非イオン性造影剤の $\Delta Ac$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $64.0 \pm 24.6$ , 0.4 mMで $48.3 \pm 12.7$ , 0.6 mMで $56.3 \pm 24.7$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤低濃度では増加したが, 高濃度での低下は認められなかった (Fig. 2D). TE = 136 msecでのイオン性造影剤の $\Delta Wc$  (%)は, 造影剤0.2 mMで $18.7 \pm 7.4$ , 0.4 mMで $-9.7 \pm 4.9$ , 0.6 mMで $-7.7 \pm 4.8$  (平均値 $\pm$ 標準誤差)であり, 造影剤濃度による一定の変化は認められなかった (Fig. 2F). 非イオン性造影剤の $\Delta Wc$  (%)は, 造影剤0.2 mMで



**Fig. 2.** A) Plots showing changes in the integral of choline peaks ( $\Delta Ic$ ) in the presence of diethylenetriaminepentaacetic acid gadolinium (Gd-DTPA, broken line) and gadoteridol (Gd-HP-DO3A, solid line) at echo time of 270 msec. B) Plots showing  $\Delta Ic$  in the presence of Gd-DTPA (broken line) and Gd-HP-DO3A (solid line) at echo time of 136 msec. C) Plots showing changes in amplitude of choline peaks ( $\Delta Ac$ ) in the presence of Gd-DTPA (broken line) and Gd-HP-DO3A (solid line) at echo time of 270 msec. D) Plots showing  $\Delta Ac$  in the presence of Gd-DTPA (broken line) and Gd-HP-DO3A (solid line) at echo time of 136 msec. E) Plots showing changes in width of choline peaks ( $\Delta Wc$ ) in the presence of Gd-DTPA (broken line) and Gd-HP-DO3A (solid line) at echo time of 270 msec. F) Plots showing  $\Delta Wc$  in the presence of Gd-DTPA (broken line) and Gd-HP-DO3A (solid line) at echo time of 136 msec. Values are mean  $\pm$  one standard error (SEM).

−3.0 ± 7.2, 0.4 mMで−3.6 ± 0.9, 0.6 mMで−5.0 ± 6.1 (平均値±標準誤差)であり、造影剤濃度による一定の変化は認められなかった (Fig. 2F).

造影剤によるcholineピークのintegral, amplitudeの低下はTE = 136 msecと比べTE = 270 msecで大きい傾向が認められた (Fig. 2A-D). しかし、統計学的有意差は認められなかった ( $p \geq 0.05$ ).

## 考 察

乳腺腫瘍のMRIによる良悪性診断は、造影MRIでの形態評価やダイナミックMRIでの血行動態評価を行い、感度は88-100%と良好であるが、特異度は37-97%と報告によってばらつきが大きい<sup>3, 20, 21</sup>). 拡散強調画像のADC値を用いた良悪性診断も試みられているが、オーバーラップが大きいことから診断に苦慮することがある<sup>4, 5</sup>). 乳腺腫瘍の<sup>1</sup>H MRSは、細胞膜代謝の指標となるcholineピークの有無や定量で良悪性診断を行い、通常のMRIに追加することにより診断能が向上すると報告されている<sup>6, 7</sup>). 乳腺腫瘍の<sup>1</sup>H MRSでは、MRIを参照して腫瘍上に関心領域 (VOI) を設置し、腫瘍のcholineピークを測定する。造影剤を使用しないMRIでは、多くの乳腺腫瘍は正常乳腺組織と等信号を示すため、VOIを正しく腫瘍上に設置することが困難である。Kawaiらは、単純MRIを参照して設置したVOIの約35%は、腫瘍の充実成分からはずれた位置に置かれていたと報告している<sup>10</sup>). このため、乳腺腫瘍の<sup>1</sup>H MRSでは、造影剤により腫瘍と周囲乳腺組織のコントラストを上昇させた後に、VOIを腫瘍上に設置している<sup>9</sup>). しかし、造影後に<sup>1</sup>H MRSを行うと、造影剤によりcholineピークが低下し、結果を過小評価する可能性が報告されている<sup>10-13</sup>). Joeらは1.5T装置で非イオン性造影剤を使用し造影前後に乳腺腫瘍<sup>1</sup>H MRSを施行したところ、造影後にcholine含有物質のamplitudeが約20%低下したと報告している<sup>11</sup>). Lenkinskiらは3T装置で溶液やラットを用いた実験を行い、イオン性造影剤によってcholine含有物質のintegralが約40%低下したと報告している<sup>12</sup>). これらの点から、<sup>1</sup>H MRSは造影前に行うべきか造影後に行うべきか議論があるが、造影前後に乳腺腫瘍<sup>1</sup>H MRSを施行したKousiらの検討では、造影前<sup>1</sup>H MRSは造影後<sup>1</sup>H MRSに比べ感度が36%、特異度が5%低く、造影剤使用によるcholineピーク低下の弊害より、使用せずにVOIの位置ずれを来す弊害のほうが大きかったと結論づけている<sup>9</sup>). よって、乳腺腫瘍<sup>1</sup>H MRSを施行する場合は、造影剤を使用後に、腫瘍上に正確にVOIを設置し、造影剤による低下率が最小となる撮像条件を用いて施行することがもっとも有用と考えられる。我々の今回の溶液実験を用いた基礎的研究では、造影剤によるcholineピーク低下率が最も少ない撮像方法の検討を目的とした。

MRI造影剤によるcholineピークへの影響は、ガドリニウム内の対電子とcholineの陽電荷の間で起きる双極子-双極子反応によるT1, T2短縮と、造影剤の磁化率効果によるT2短縮, T2\*短縮が原因と考えられている<sup>18</sup>). T1短縮によりcholineピークのamplitude, integralは上昇し<sup>12</sup>), T2短縮によりamplitude, integralは低下, T2\*短縮によりwidthが上昇する<sup>22, 23</sup>). また、造影剤が低濃度ではT1短縮優位、高濃度ではT2短縮優位になること<sup>18</sup>), 造影剤の種類は、負の電荷を持つイオン性造影剤は非イオン性造影剤よりも、陽電荷を持つcholineとの双極子-双極子反応が強いことが知られている<sup>12, 13</sup>). さらに、T1短縮は短いTRの撮像法 (T1強調画像) で、T2短縮は、長いTEの撮像法 (T2強調画像) でより強く認められることが知られている<sup>18</sup>).

今回の我々の溶液実験でも、amplitude, integralは造影剤低濃度では上昇し、高濃度では低下し、低下率はイオン性造影剤、長いTEでより大きいという結果が得られた。この結果から、乳腺腫瘍の<sup>1</sup>H MRSにおいてcholineピーク低下による過小評価を防ぐためには、短いTEを使用した撮像法が有用であると考えられた。ただし、乳腺腫瘍の<sup>1</sup>H MRSでは、周囲に豊富に認められる脂肪組織からの信号の影響を減少させるために、比較的長いTE (> 100 msec) を使用する必要があるため<sup>9</sup>), 今回我々が使用した136 msec程度が有用であると考えられる。比較的長いTEを使用する場合にイオン性造影剤を使用すると、cholineとイオン性造影剤の双極子-双極子反応で起きるT2短縮がcholineピークを低下させるので、イオン性造影剤より非イオン性造影剤がより適していると考えられた。

今回の研究のlimitationとして、第1に、溶液実験のため、腫瘍組織内とはcholineの周囲環境が大きく異なることが挙げられる。今回の溶液実験はファントム内温度約25℃で行っており体温とは異なることや、造影剤とcholineの双極子-双極子反応に影響を与える血漿蛋白が存在しない環境下であることから、cholineの緩和時間は体内とは異なっている可能性がある<sup>15, 24</sup>). また、腫瘍内では細胞外コンパートメントにある造影剤が細胞内コンパートメントのcholineに対して磁化率効果を与えるが、今回の溶液実験では造影剤とcholineは同じコンパートメントに存在するため、磁化率効果による影響については検討ができていない<sup>15</sup>). 第2に、実際の腫瘍で見られる3.2 ppm上のピークにはcholine以外の代謝物のピークも混在しており、それらの代謝物が造影剤から受ける影響も、ピークの変化として捕らえている可能性があることが挙げられる。第3に、溶液に混入した造影剤濃度の選択は脳腫瘍内の濃度を参照して決定したため、乳腺腫瘍内の造影剤濃度とは異なっている可能性があること、第4に、今回の研究では同じ造影剤種類、濃度の溶液は3検体ずつのみのため、統計学的検討が不十

分であること, 第5に, 撮影に使用したTEは2種類, TRは1種類のみであったこと, が挙げられる. 今後は, さらに多くの検体数を用い, 多種類のTE, TRを使用した研究を行っていく必要がある.

## 結 論

造影剤がcholineピークに与える影響は, 造影剤の種類, 濃度, TEにより異なっていた. 非イオン性造影剤の使用, TE 136 msによる測定で, cholineピークの低下率が小さい傾向を認めたため,  $^1\text{H}$  MRSでは, それらを考慮して, 適切なパラメータや使用造影剤を決定する必要があると考えられた.

## 引用文献

- 1) 原田雅史, 瀧雅子, 福家由佳里, 久保均, 西谷弘, 丹黒章. 乳腺proton MRSの測定方法と有用性: 基礎から将来性まで. 日獨医報2009;54:60-7.
- 2) Tse GM, Yeung DKY, King AD, Cheung HS, Yang WT. In vivo proton magnetic resonance spectroscopy of breast lesions: an update. *Breast Cancer Res Treat* 2007;104:249-55.
- 3) Huang W, Fisher PR, Dulaimy K, Tudorica LA, O'Hea B, Button TM. Detection of breast malignancy: diagnostic MR protocol for improved specificity. *Radiology* 2004;232:585-91.
- 4) Woodhams R, Matsunaga K, Kan S, Hata H, Ozaki M, Iwabuchi K, et al. ADC mapping of benign and malignant breast tumors. *Magn Reson Med Sci* 2005;4:35-42.
- 5) Inoue K, Kozawa E, Mizukoshi W, Tanaka J, Saeki T, Sakurai T, et al. Usefulness of diffusion-weighted imaging of breast tumors: quantitative and visual assessment. *Jpn J Radiol* 2011;29:429-36.
- 6) Meisamy S, Bolan PJ, Baker EH, Pollema MG, Le CT, Kelcz F, et al. Adding in vivo quantitative  $^1\text{H}$  MR spectroscopy to improve diagnostic accuracy of breast MR imaging: preliminary results of observer performance study at 4.0 T1. *Radiology* 2005;236:465-75.
- 7) Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, Liberman L, Thakur SB, Moskowitz C, et al. Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study. *Radiology* 2006;239:686-92.
- 8) Baek HM, Chen JH, Nie K, Yu HJ, Bahri S, Mehta RS, et al. Predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer by using MR imaging and quantitative  $^1\text{H}$  MR spectroscopy. *Radiology* 2009;251:653-62.
- 9) Kousi E, Tsougos I, Vasiou K, Theodorou K, Poultsidi A, Fezoulidis I, et al. Magnetic resonance spectroscopy of the breast at 3T: pre- and post-contrast evaluation for breast lesion characterization. *Scientific World Journal* 2012. [http:// dx.doi.org/10.1100/2012/754380](http://dx.doi.org/10.1100/2012/754380).
- 10) Kawai H, Naganawa S, Satake H, Ishigaki S, Sakurai Y, Mori M, et al.  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy of the breast at 3.0-T: comparison of results obtained before and after administration of gadolinium-based contrast agent. *J Magn Reson Imaging* 2011;35:717-22.
- 11) Joe BN, Chen VY, Salibi N, Fuangtharntip P, Hildebolt CF, Bae KT. Evaluation of  $^1\text{H}$ -magnetic resonance spectroscopy of breast cancer pre- and postgadolinium administration. *Invest Radiol* 2005;40:405-11.
- 12) Lenkinski RE, Wang X, Elian M, Goldberg SN. Interaction of gadolinium-based MR contrast agents with choline: implications for MR spectroscopy (MRS) of the breast. *Magn Reson Med* 2009;62:1286-92.
- 13) Baltzer PA, Gussew A, Dietzel M, Rzanny R, Gajda M, Camara O, et al. Effect of contrast agent on the results of in vivo  $^1\text{H}$  MRS of breast tumors - is it clinically significant? *NMR Biomed* 2011;25:67-74.
- 14) Madhu B, Robinson SP, Howe FA, Griffiths JR. Effect of Gd-DTPA-BMA on choline signals of HT29 tumors detected by in vivo  $^1\text{H}$  MRS. *J Magn Reson Imaging* 2008;8:1201-8.
- 15) Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. Signal modulation in ( $^1\text{H}$ ) magnetic resonance spectroscopy using contrast agents: proton relaxivities of choline, creatine, and N-acetylaspartate. *Magn Reson Med* 1999;42:1155-8.
- 16) Sijens PE, Dorrius MD, Kappert P, Baron P, Pijnappel RM, Oudkerk M. Quantitative multivoxel proton chemical shift imaging of the breast. *Magn Reson Imaging* 2010;28:314-9.
- 17) Mizukoshi W, Kozawa E, Inoue K, Saito N, Nishi N, Saeki T, et al. ( $^1\text{H}$ ) MR spectroscopy with external reference solution at 1.5 T for differentiating malignant and benign breast lesions: comparison using qualitative and quantitative approaches. *Eur Radiol* 2013;23:75-83.
- 18) Smith JK, Kwock L, Castillo M. Effects of contrast material on single-volume proton MR spectroscopy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2000;21:1084-9.
- 19) Murphy PS, Leach MO, Rowland IJ. The effects of paramagnetic contrast agents on metabolite protons

- in aqueous solution. *Phys Med Biol* 2002;47:53-9.
- 20) Moon M, Cornfeld D, Weinreb J. Dynamic contrast enhanced breast MR imaging. *Magn Reson Imaging Clin N Am* 2009;17:351-62.
- 21) El Khouli RH, Macura KJ, Jacobs MA, Khalil TH, Kamel IR, Dwyer A, et al. Dynamic contrast-enhanced MRI of the breast: quantitative method for kinetic curve type assessment. *AJR Am J Roentgenol* 2009;93:295-300.
- 22) Murphy PS, Dzik-Jurasz AS, Leach MO, Rowland IJ. The effect of Gd-DTPA on T(1)-weighted choline signal in human brain tumours. *Magn Reson Imaging* 2002;20:127-30.
- 23) Lima EC, Otaduy MC, Tsunemi M, Pincerato R, Cardoso EF, Rosemberg S, et al. The effect of paramagnetic contrast in choline peak in patients with glioblastoma multiforme might not be significant. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34:80-4.
- 24) Reichenbach JR, Hackländer T, Harth T, Hofer M, Rassek M, Mödder U. 1H T1 and T2 measurements of the MR imaging contrast agents Gd-DTPA and Gd-DTPA BMA at 1.5T. *Eur Radiol* 1997;7:264-74.