

平成 30 年 6 月 7 日現在

機関番号：16101

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09927

研究課題名(和文) 磁化率強調像とMRSによる出血・壊死イメージング：子宮肉腫の早期診断法の開発

研究課題名(英文) Development of early diagnosis methods for uterine sarcoma by hemorrhage/necrosis imaging based on susceptibility-weighted sequences and MR spectroscopy

研究代表者

竹内 麻由美 (TAKEUCHI, Mayumi)

徳島大学・病院・講師

研究者番号：90423417

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,600,000円

研究成果の概要(和文)：子宮体部腫瘍の症例に対し3 T MRI 装置を用いてMRI及びMRS検査を施行した。MRI検査では従来の形態画像および拡散強調像による機能画像の評価に加えて磁化率強調像による出血イメージングの検討を行った。子宮肉腫の症例では従来の形態画像と比較して磁化率強調像が高感度に腫瘍内出血を検出可能であった。MRS検査ではlipidとcholineのピークの相補的評価による壊死イメージングの検討を行った。肉腫では壊死による細胞成分の減少によりcholineの低下を認め、lipidの高いピークが診断に有用と考えられた。出血イメージング及び壊死イメージングは子宮肉腫の早期診断において有用な可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Uterine corpus tumors were evaluated by MRI and MR spectroscopy (MRS) at 3T. Hemorrhage imaging by using susceptibility-weighted MR sequences could reveal intra-tumoral hemorrhage in uterine sarcomas with high sensitivity compared to the conventional MR images. Necrosis imaging by using MRS demonstrated low choline concentration reflecting decreased cellularity and high lipid concentration reflecting increased necrosis-associated mobile lipid droplets. We concluded that the combination of hemorrhage imaging and necrosis imaging may be useful for the early diagnosis of uterine sarcomas.

研究分野：放射線科学

キーワード：MRI 子宮肉腫 MRスペクトロスコピー 出血イメージング 壊死イメージング 磁化率強調像

## 1. 研究開始当初の背景

子宮肉腫は比較的にまれな婦人科悪性腫瘍であるが、進行例ではきわめて予後不良な疾患であり、早期での診断が重要である。現時点では確立された画像診断のクライテリアや特異的な腫瘍マーカーはなく、特に初期病変の検出は困難と考えられる。この原因として、良性の子宮筋腫が罹患率の高い common disease であり、また多彩な画像所見を呈するため、良性の筋腫と悪性の肉腫を形態のみから診断することが難しいことが挙げられる。特に若年者では妊孕性の温存という問題があるため、外科的切除の適応については慎重な対応が必要であり、経過観察中に進行してしまうことも経験される。

近年、機能画像による子宮肉腫の診断が試みられている。腫瘍細胞の糖代謝の亢進を検出する FDG-PET、腫瘍の血管新生を反映した造影ダイナミック MRI (DCE-MRI)、腫瘍の細胞密度の増加を反映した MRI の拡散強調画像 (DWI)、MR スペクトロスコピー (MRS) による腫瘍細胞の増殖能を反映した choline の定量解析などが検討されているが、十分に信頼できる良悪性の鑑別法は確立されていない。この一因として、子宮肉腫の組織学的特徴があるものと考えられる。高悪性度の子宮肉腫は壊死傾向が強く、機能画像で評価を行う時に壊死の影響で viable な腫瘍細胞が減少し、みかけ上は良性の筋腫を示唆する偽陰性の結果が出やすくなってしまふ。すなわち PET では FDG の集積低下、拡散強調像では細胞密度の低下、MRS では choline の濃度低下、DCE-MRI では血管からの造影剤の移行の減少や細胞外腔の拡大という結果をきたすのである。造影剤の使用によりマクロレベルでの壊死の評価は可能であるが、良性の筋腫もしばしば変性を伴うため、鑑別は難しい。

MRS は様々な代謝物由来のプロトンの信号が水とは異なる化学シフトを呈することを利用して MR 信号を周波数軸に展開したものである。筆者等は子宮体部腫瘍において定量的な choline 濃度の測定が良悪性の鑑別に有用であることを報告したが (Takeuchi M. Eur Radiol 21, 2011)、その後の検討で高悪性度の子宮肉腫では壊死により choline 濃度の低下をきたす症例があり、上記のように他の機能画像やモダリティでも診断が困難であることが示された。このような症例では、MRS にて高い lipid のピークが観察されることに着目した。Lipid のピークは、阻血などの様々なストレス環境下に細胞質内に蓄積した脂質、および細胞の破壊により壊死部に流出した脂質を反映すると考えられ (Delikatny EJ. NMR Biomed 24, 2011)、脳腫瘍では悪性度の高い腫瘍で増加すると報告されており (Poptani H. Am J Neuroradiol 16, 1995)、腫瘍の充実部と壊死部の両方で検出される。筆者らの検討では高い lipid のピークを子宮肉腫と診断すると感度 100%、特異度 96% の高い正診率を得た (Takeuchi M. Eur Radiol 23, 2013)。

この結果を踏まえて、lipid の高精度な評価により非侵襲的に子宮肉腫が診断できる可能性があるものと考えた。

高悪性度の肉腫のもうひとつの大きな組織学的特徴として、高頻度に認められる腫瘍内出血の存在がある。従来の MRI では亜急性期出血のメトヘモグロビンの常磁性体効果を反映した T1 強調像での高信号域の検出が比較的特異的な所見として出血の診断に用いられてきたが、急性期や慢性期および陳旧性出血については検出できないという問題点があった。急性期のデオキシヘモグロビンや慢性期および陳旧性出血のヘモジデリンは強い T2\*短縮効果を呈するため、中枢神経領域を中心に磁化率強調シーケンスを用いた出血イメージングの有用性が報告されてきた。筆者らは子宮内膜症の MRI 診断において磁化率強調像による嚢胞壁へのヘモジデリン沈着の検出が診断精度の向上に寄与することを報告した (Takeuchi M. AJR 191, 2008)。この方法論を応用した予備的検討では、磁化率強調シーケンスの強度画像によりすべての時相の出血を鋭敏に検出でき、位相情報を付加することにより良性の筋腫に高頻度に認められる石灰化巣と良性の筋腫では認めることがまれな腫瘍内出血を明瞭に鑑別可能であることが示された。

## 2. 研究の目的

本研究では子宮体部腫瘍において lipid と choline の定量的解析と定性的パターン解析による「壊死イメージング」と、磁化率強調シーケンスに位相情報を付加することにより特異的に腫瘍内出血を描出する「出血イメージング」を組み合わせることで、良性の子宮筋腫と高悪性度の子宮肉腫を鑑別するための「肉腫イメージング」の確立を目指し、その診断精度を検討する。

## 3. 研究の方法

現有する 3 テスラ MRI 装置 (GE 社製 Discovery MR750 3T) を用いて proton MRS (PRESS 法) の測定条件および磁化率強調シーケンスの適正化を行い、同意を取得した子宮体部腫瘍症例について測定を行う。ワークステーション上でスペクトルデータを解析し (LCModel, LA Systems Inc.)、lipid および choline について水を内部標準とした定量評価を行う (壊死イメージング)。磁化率強調像 (SWAN2.0) の強度画像と位相情報から出血領域を抽出してマッピングする (出血イメージング)。得られた画像情報を統合し、摘出標本の病理組織学的所見との対比検討を行い、診断精度の検証による子宮肉腫の非侵襲性組織学的診断法 (肉腫イメージング) を確立する。また、化学療法の治療効果の評価や早期治療効果予測への応用についても検討する。

#### 4. 研究成果

子宮体部腫瘍を有する臨床症例について、予備的な検討による条件設定（磁化率強調シーケンスおよび位相画像の撮像パラメータの適正化、MRS のスペクトル収集と定量解析手技の確立）の後に MRI および MRS 検査を施行した。MRI 検査では従来の形態画像および拡散強調像による機能画像の評価に加えて、磁化率強調像による出血イメージングの検討を行った。子宮肉腫の症例では、従来の形態画像と比較して磁化率強調像が高感度に腫瘍内出血を検出可能であった。MRS 検査ではスペクトル解析による代謝物の定量的・定性的評価を行い、特に lipid と choline のピークの相補的評価による壊死イメージングの検討を行った。肉腫では壊死による細胞成分の減少により choline の低下を認め、lipid の高いピークが診断に有用と考えられた。癌肉腫による検討ではこの知見が体癌との鑑別に有用と考えられ、論文報告を行った (Takeuchi M. *Acta Radiol* 57, 2016) また、出血イメージングと壊死イメージングの有用性を含めた子宮肉腫の MRI 診断について、北米放射線学会にて展示発表を行った (RSNA, Chicago, 2015)。子宮肉腫における磁化率強調シーケンスを用いた腫瘍内出血の検討については、第 75 回日本医学放射線学会総会 (2016 年 4 月, 横浜) にて発表を行い、教育展示優秀賞を受賞した。また、これらの知見については、同学会のシンポジウム「Diagnostic imaging for gynecological malignancies with perspective on prognostic prediction」にて担当した「Uterine sarcoma」にても紹介し、国際磁気共鳴医学会大会 (2016 年 5 月, シンガポール)、北米放射線学会 (2016 年 12 月, シカゴ)、欧州放射線学会 (2017 年 3 月, ウィーン) および 2018 年 3 月, ウィーン) にて関連する発表を行い、国際磁気共鳴医学会大会 (2018 年 6 月, パリ) でも発表予定である。また、原著論文も投稿中である。

本研究に付随する成果として、出血性梗塞の像を呈する特殊なタイプの変性筋腫である赤色変性は子宮肉腫と鑑別を要する病態であるが、磁化率強調像にて辺縁部の静脈内血栓が特異的なリング状の低信号域として描出される知見を認め、早期診断への有用性が示唆された。この結果について、国際磁気共鳴医学会大会 (2017 年 4 月, ハワイ) にて展示発表を行い、北米放射線学会 (2017 年 11 月, シカゴ) にても本知見を含んだ展示発表を行った。また、原著論文も投稿中である。

また子宮肉腫の特殊な亜型である卵巣性索腫瘍類似子宮腫瘍について、磁化率強調像の知見を含んだ画像所見を病理組織と対比検討を行い、日本腹部放射線学会 (2017 年 6 月) にて発表し、論文報告を行った (Takeuchi M. *Magn Reson Med Sci*, [Epub ahead of print] 2018 )。

#### 5. 主な発表論文等

##### 〔雑誌論文〕(計 6 件)

- 1) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical utility of susceptibility-weighted MR sequence (SWAN) for the evaluation of uterine sarcomas. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 査読有, 2018;26:4679.
- 2) Takeuchi M, Matsuzaki K, Bando Y, Nishimura M, Hayashi A, Harada M. A Case of Uterine Tumor Resembling Ovarian Sex-cord Tumor (UTROSCT) Exhibiting Similar Imaging Characteristics to Those of Ovarian Sex-cord Tumor. *Magn Reson Med Sci.* 査読有, 2018. [Epub ahead of print] doi: 10.2463/mrms.ci.2017-0177.
- 3) 竹内麻由美, 松崎健司, 原田雅史. 特集【骨盤内女性臓器疾患における機能イメージングの可能性】骨盤内女性臓器疾患における機能イメージングの現状と展望 1. MRI による機能イメージング 6) 磁化率強調シーケンスの臨床的有用性, *インナービジョン.* 査読有, 2017;32:59-61.
- 4) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Red degeneration of uterine leiomyoma: Clinical utility of susceptibility-weighted MR imaging. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 査読有, 2017;25:4814.
- 5) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical application of susceptibility-weighted MR sequences in the female pelvis. *Proc. Intl. Soc. Mag. Reson. Med.* 査読有, 2016;24:3884.
- 6) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Carcinosarcoma of the uterus: MRI findings including diffusion-weighted imaging and MR spectroscopy. *Acta Radiol.* 査読有, 2016;57: 1277-84. doi: 10.1177/0284185115626475.

##### 〔学会発表〕(計 14 件)

- 1) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical utility of susceptibility-weighted MR sequence (SWAN) for the evaluation of uterine sarcomas. ISMRM18, Paris, June 2018.
- 2) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Diagnostic strategy for uterine sarcomas: Imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR techniques. ECR2018, Wien, March 2018.
- 3) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Many faces of uterine leiomyomas: Usual, unusual imaging manifestations, pitfalls, and problem-solving MR techniques. RSNA2017, Chicago, Nov. 2017.
- 4) 竹内麻由美, 松崎健司, 原田雅史. 磁化率強調シーケンスを用いた子宮筋腫赤

- 色変性の診断能の検討. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮, 2017 年 9 月.
- 5) 竹内麻由美, 松崎健司, 原田雅史. 磁化率強調シーケンス(SWAN)を用いた子宮肉腫の検討. 第 45 回日本磁気共鳴医学会大会, 宇都宮, 2017 年 9 月.
  - 6) 竹内麻由美, 松崎健司, 坂東良美, 西村正人, 林亜紀, 米田亜樹子, 原田雅史. 卵巣性索間質性腫瘍と類似する画像所見を呈した卵巣性索腫瘍類似子宮腫瘍の 1 例. 第 31 回日本腹部放射線学会, 旭川, 2017 年 6 月.
  - 7) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Red degeneration of uterine leiomyoma: Clinical utility of susceptibility-weighted MR imaging. ISMRM2017, Honolulu. April 2017.
  - 8) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical Impact of Susceptibility-Weighted MR Sequences in the Female Pelvis, ECR2017, Wien, March 2017.
  - 9) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Diagnostic Impact of Susceptibility-weighted MR Sequences in the Female Pelvis, RSNA2016, Chicago, Nov. 2016.
  - 10) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Clinical application of susceptibility-weighted MR sequences in the female pelvis, ISMRM2016, Singapore, May 2016.
  - 11) 竹内麻由美, 松崎健司, 原田雅史. 女性骨盤部領域における磁化率強調像の臨床応用. 第 75 回日本医学放射線学会総会, 横浜, 2016 年 4 月.
  - 12) Takeuchi M. Uterine sarcoma, The 75th Annual Meeting of the Japan Radiological Society, Yokohama, April 2016.
  - 13) 竹内麻由美. 子宮肉腫の MRI 診断. 第 54 回香川県放射線科医会, 高松, 2016 年 3 月.
  - 14) Takeuchi M, Matsuzaki K, Harada M. Diagnostic and Therapeutic Strategy for Uterine Sarcomas by Advanced MR Techniques, RSNA2015, Chicago, Nov. 2015.

## 6 . 研究組織

### (1)研究代表者

竹内 麻由美 ( TAKEUCHI, Mayumi )

徳島大学・病院・講師

研究者番号 : 90423417

### (2)研究分担者

松崎 健司 ( MATSUZAKI, Kenji )

徳島文理大学・保健福祉学部・教授

研究者番号 : 70274222