

令和 4 年 6 月 28 日現在

機関番号：34309
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2018～2021
課題番号：18K07735
研究課題名（和文）新マルチパラメトリックMRIによる膀胱腫瘍の深達度診断法の開発と治療戦略への応用
研究課題名（英文）A Developing Diagnostic Method of Invasion Depth about Bladder Cancer, using a new Multi-Parametric MRI and applying it to a Therapeutic Strategy
研究代表者
鳴海 善文（NARUMI, Yoshiifumi）
京都橘大学・健康科学部・教授
研究者番号：90273664
交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：本研究では、膀胱腫瘍の深達度診断においてMRIの問題点を抽出し、過剰診断と過剰治療を防ぐためのMRIの筋層浸潤診断における特異性を検証することを目的に、過剰診断を防ぐ3つのパラメータを検証した。その結果、マルチパラメトリックMRIの国際的な診断基準が必要と考え、イタリア、米国、英国、ブラジルの放射線科医、泌尿器科医、病理診断医と連携し、マルチパラメトリックMRIを基本シーケンスとする診断基準であるVI-RADSを提唱するに至った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

VI-RADSを提唱後、現在に至るまでに65件の検証論文が発表され、VI-RADSは客観性の高い膀胱腫瘍のMRI診断基準であることが示唆されている。また、WHOの「classification of tumors: urinary bladder」第5版に掲載される予定であり、今後、さらなる検証・検討が進むことで、膀胱腫瘍の適切な診断・治療法確立が期待される点が本研究の学術的・社会的意義である。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this study was to extract problem about MRI, diagnosing invasion depth of Bladder Cancer, and elucidate MRI's specificity in diagnosing infiltration of muscle coat. We verified three parameter, preventing over diagnosis and treatment. As a result, we found out that we needed a global diagnostic criteria of Multi-Parametric MRI. So we put forward VI-RADS, what is Multi-Parametric MRI as basic sequence, associated in various doctors of Italy, USA, UK and Brasil.

研究分野：放射性科学

キーワード：VI-RADS マルチパラメトリックMRI 膀胱腫瘍 国際診断基準 過剰診断防止

1. 研究開始当初の背景

超高齢化社会を迎え、膀胱腫瘍は前立腺癌とともに増加傾向にある泌尿器疾患の一つである。膀胱腫瘍は泌尿器系腫瘍の中で頻度が最も高く、血尿などの症状により比較的早期に発見され経尿道的に治療されることが多い。しかし、浸潤性に発育する腫瘍も存在し、治療方針は粘膜下層を越えた筋層浸潤の有無で決定される。膀胱全摘術が選択されると、腹壁に設置する回腸導管による蓄尿などで運動は制限され、患者の生活の質は大きく低下するため、過剰診断は可及的に避けるべきである。

申請者は、マルチパラメトリック MRI を施行するにあたり、これまでの研究で膀胱癌の過剰診断を防ぐための3つのパラメータを提示した。すなわち、斜位断面画像による特異度の向上、拡散協調画像による有茎性腫瘍の特異度向上と感度の確認、造影ダイナミック MRI による特異度の確認である。しかし、この方法は多発することの多い膀胱腫瘍でも造影ダイナミックの機会は一度のみであること、T2強調画像の撮像時間の長さから、一部のがん専門施設での施行にとどまった。

その後、T2強調画像の撮像時間の短縮、腫瘍と筋層のコントラストの向上など MRI の技術面での著しい進歩があった。本研究では、ボクセル単位で軸断面のデータを短時間収集し、検査後に workstation 上で任意の断面を同等の分解能で描出することが可能である「3 Tesla(3T)MRI による高分解能3次元(3D)T2強調画像(VISTA:Volume Isotropic Turbo-spin-echo Acquisition)」を用いて個々の腫瘍の斜位断面画像を取得、膀胱腫瘍の筋層浸潤の感度、特異度を検証する。

2. 研究の目的

本研究の目的は、膀胱腫瘍の深達度診断において、MRI における問題点を抽出し、特に治療戦略に大きな影響を与える表在性腫瘍(stage T1以下)と筋層浸潤腫瘍(stage T2以上)を正確に区別し、過剰診断と過剰治療を防ぐための MRI の筋層浸潤診断における特異性を検証することである。

拡散強調画像の特異度の向上、造影ダイナミックによる SLE の有用性についてはすでに報告がある(1,2)。しかし、高分解能3DT2強調画像(VISTA)によるボクセル単位での軸断面のデータ収集を行い、ワークステーションで作成した斜位断面と従来の直交3断面(軸、冠状、矢状)との深達度の比較を行い、マルチパラメトリック MRI に断面の選択性のパラメータを加えて評価することは世界で初めての研究である。

3. 研究の方法

1) 本研究では研究対象を TUR 生検施行前の膀胱腫瘍とする。

現在の泌尿器科の診断ガイドラインでは経尿道生検が Grade A, MRI が Grade B となり(3)、1回目の膀胱鏡検査で生検後に MRI を施行することも稀ではない。その場合、MRI における深達度診断に大きな影響が生じ、TUR 後の変化を腫瘍の筋層浸潤と過剰診断する可能性がある。今回の検討では TUR 生検施行前の膀胱腫瘍を対象とする。

2) 本研究にあたっては泌尿器科医、病理診断医との密接な連携のもとに行う。

現在、膀胱鏡下生検は表在性腫瘍における深達度診断の gold standard であるが、膀胱全摘術症例におけるその正診率は必ずしも高くない(4)。TUR の技術の優劣、病理診断医との連携や膀胱腫瘍の TUR 切片の病理学的深達度診断を多数経験する病理診断医の有無により、正診率が異なることはあり得ることである。そこで、今回の研究症例では膀胱鏡を熟練度の高い泌尿器科医、深達度診断を経験値の高い病理診断医とし、毎回摘出腫瘍と腫瘍の存在位置、TUR の深さなど臨床情報と連携を取りながら正確な病理学的深達度診断を行う。また、膀胱内腫瘍マップを作り、腫瘍の存在位置を MRI と膀胱鏡と病理で1対1対応させる。

3) 膀胱腫瘍における MRI の有用性の検証

以上の前提のもとに膀胱腫瘍における MRI の過剰診断を防ぐ3つのパラメータ、すなわち斜位断面高分解能3DT2強調画像、拡散強調像、造影ダイナミックによる感度、特異度の検証を行い、MRI の有用性を検証する。

4. 研究成果

今回の研究を進める過程でマルチパラメトリック MRI の国際的な診断基準が必要と考え、イタリア、米国、英国、ブラジルの放射線科医、泌尿器科医、病理診断医と連携して T2 強調画像、拡散協調画像、造影ダイナミック MRI を含めたマルチパラメトリック MRI を基本シーケンスとする診断基準である VI-RADS を提唱するに至った(4,5)。VI-RADS を提唱後の3年間で、pubmed による(VI-RADS,bladder)の単語検索で meta-analysis(6,7)を含む65件の VI-RADS 検証論文が発表され、その内容を検討した結果、VI-RADS は客観性の高い膀胱癌の MRI 診断基準であることが示唆された(8)。

参考文献

1. Comparison of Early Submucosal Enhancement and Tumor Stalk in Staging Bladder Urothelial Carcinoma Huan-jun Wang, Margalet H Pui, Jian Guan, et al AJR 207,797-803
2. 膀胱癌診療ガイドライン CQ 5 ; 臨床病期 T 診断に適切な方法は? 日本泌尿器科学会 19-20 2015 医学図書出版
3. Ark JT, et al. Barocas DA, et al, Incidence and Predictors of Understaging in Patients with Clinical T1 Urothelial Carcinoma Undergoing Radical Cystectomy. BJU Int;113:894-899. 2014
4. Panebianco V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, et al. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: Development of VI-RADS (Vesical Imaging-Reporting And Data System). Eur Urol. 2018; 74: 294-306.
5. Juri H, Narumi Y, Panebianco V, Osuga K, et al. Staging of bladder cancer with multiparametric MRI. British J Radiol 2020 93 20200116
6. Use of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) for detecting the muscle invasion of bladder cancer: a diagnostic meta-analysis. Luo C, Huang B, Wu Y, Chen J, Chen L. Eur Radiol. 2020 Aug;30(8):4606-4614. doi: 10.1007/s00330-020-06802-z. Epub 2020
7. Multiparametric magnetic resonance imaging for bladder cancer: a comprehensive systematic review of the Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) performance and potential clinical applications. Séguier D, Puech P, Kool R, Dernis L, Gabert H, Kassouf W, Villers A, Marcq G. Ther Adv Urol. 2021 Aug 25;13:17562872211039583. doi: 10.1177/17562872211039583. eCollection 2021.
8. 鳴海善文 VI-RADS による MRI 膀胱診断基準 MRI 泌尿器外科 34(11),1221-1225

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 5件/うち国際共著 4件/うちオープンアクセス 2件）

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Juri H, Narumi Y, Osuga K, Panebianco P, et al. | 4. 巻 93 |
| 2. 論文標題 Staging of Bladder Cancer with mp-MRI | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 British Journal of Radiology | 6. 最初と最後の頁 1112 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Woo S, Panebianco V, Narumi Y, et al | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 European urology oncology | 6. 最初と最後の頁 306-315 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.euo.2020.10.003 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 該当する |

| | |
|---|--------------------|
| 1. 著者名 Francesco Del Giudice,1,2,* Martina Pecoraro,3 Hebert Alberto Vargas,4 Stefano Cipollari,3 Ettore De Berardinis,1 Marco Bicchetti,3 Benjamin I. Chung,2 Carlo Catalano,3 Yoshifumi Narumi,5 James W. F. Catto,6 and Valeria Panebianco3 | 4. 巻 12 |
| 2. 論文標題 Systematic Review and Meta-Analysis of Vesical Imaging-Reporting and Data System (VI-RADS) Inter-Observer Reliability: An Added Value for Muscle Invasive Bladder Cancer Detection | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Cancers (Basel) | 6. 最初と最後の頁 2994 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.3390/cancers12102994 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である） | 国際共著 該当する |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Woo S, Panebianco V, Narumi Y, Del Giudice F, Muglia VF, Takeuchi M, Ghafoor S, Bochner BH, Goh AC, Hricak H, Catto JWF, Vargas HA. | 4. 巻 3 |
| 2. 論文標題 Diagnostic Performance of Vesical Imaging Reporting and Data System for the Prediction of Muscle-invasive Bladder Cancer: A Systematic Review and Meta-analysis. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Eur Urol Oncol | 6. 最初と最後の頁 306-315 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.euo.2020.02.007. | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|--|-----------------------|
| 1. 著者名 768Panaviano V, Narumi Y, Altun E, Bochner BH, Efstathiou JA, Hafeez S, Huddart R, Kennish S, Kerner S, Montironi R, Muglia VF, Salomon G, Thomas S, Vargas HA, Witjes JA, Takeuchi M, Barentsz J, Catto J | 4. 巻 74(3) |
| 2. 論文標題 Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS(Vesical Imaging-Reporting And Data System) | 5. 発行年 2018年 |
| 3. 雑誌名 European Urology | 6. 最初と最後の頁 294-306 |
| 掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.eururo.2018.04.029 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスとしている(また、その予定である) | 国際共著 該当する |

〔学会発表〕 計7件(うち招待講演 2件/うち国際学会 2件)

| |
|---------------------------------|
| 1. 発表者名 鳴海善文 竹内充 吉田宗一郎 |
| 2. 発表標題 VI-RADSによる膀胱がんの深達度評価 |
| 3. 学会等名 泌尿器画像診断・画像技術研究会 |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 Yoshifumi Narumi |
| 2. 発表標題 Introduction of VI-RADS for bladder tumors |
| 3. 学会等名 ACAR(Asian congress of abdominal imaging) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 Yoshifumi Narumi |
| 2. 発表標題 Tissue characterization and staging of Bladder tumors with MRI |
| 3. 学会等名 ESUR(European Society of Urogenital Radiology) (招待講演) (国際学会) |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|------------------------------|
| 1. 発表者名 鳴海善文 |
| 2. 発表標題 VI-RADSの国際的検証について |
| 3. 学会等名 VI-RADS 研究会 |
| 4. 発表年 2019年～2020年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 重里 寛、鳴海善文、東山 央、稲田悠紀、山本聖人、坂根 誠、中井 豪、山本和宏、廣瀬善信、東 治人、竹内 充、Valeria Panabianco |
| 2. 発表標題 膀胱癌のMRI深達度診断 VI-RADSプロジェクト |
| 3. 学会等名 第319回日本医学放射線学会関西地方会 |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---|
| 1. 発表者名 1935Valeria Panebianco, Yoshifumi Narumi, Ersan Altun, Barnard H.Bochner, Jason A. Efstathiou, Shaista Hafeez, Robert Huddart, Steve Kennish, Seth Lerner, Rodolfo Montironi, Valdair F.Muglia, Georg Salomon, Stephen Thomas, Hebert Alberto Vargas, J.Alfred Witjes, Mitsuru Takeuchi, Jelle Barentsz, James W.F.Catto |
| 2. 発表標題 Multiparametric Magnetic Resonance Imaging for Bladder Cancer: Development of VI-RADS(Vesical Imaging-Reporting And Data System) |
| 3. 学会等名 European Association of Urology |
| 4. 発表年 2018年 |

| |
|---------------------------|
| 1. 発表者名 重里 寛 |
| 2. 発表標題 当院でのVI-RADSの検証 |
| 3. 学会等名 VI-RADS研究会 |
| 4. 発表年 2019年 |

〔図書〕 計2件

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 鳴海 善文 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル | 5. 総ページ数 488 |
| 3. 書名 症例から学ぶ泌尿器疾患の画像診断 | |

| | |
|------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 日本放射線腫瘍学会、日本泌尿器科学会 | 4. 発行年 2019年 |
| 2. 出版社 医学図書 | 5. 総ページ数 155 |
| 3. 書名 膀胱癌診療ガイドライン | |

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|---|--------------------------------------|----|
| 研究分担者 | 廣瀬 善信 (HIROSE Yoshinobu) (20293574) | 大阪医科大学・医学部・教授 (34401) | |
| 研究分担者 | 東 治人 (AZUMA Haruhito) (40231914) | 大阪医科大学・医学部・教授 (34401) | |
| 研究分担者 | 重里 寛 (JURI Hiroshi) (80794768) | 大阪医科大学・医学部・助教 (34401) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号) | 所属研究機関・部局・職 (機関番号) | 備考 |
|-------|--|---|----|
| 研究分担者 | 東山 央 (HIGASHIYAMA Akira) (80738104) | 大阪医科大学・医学部・助教 (34401) | |
| 研究分担者 | 稲田 悠紀 (INADA Yuki) (50530531) | 大阪医科大学・医学部・非常勤講師 (34401) | |
| 研究分担者 | 大須賀 慶悟 (OSUGA Keigo) (90332741) | 大阪医科大学・医学部・教授 (34401) | |
| 研究分担者 | 山本 聖人 (YAMAMOTO Kiyohito) (80779710) | 大阪医科大学・医学部・助教 (34401) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|
| | |