

令和 4 年 5 月 28 日現在

機関番号：12602  
 研究種目：基盤研究(C) (一般)  
 研究期間：2018～2021  
 課題番号：18K09129  
 研究課題名(和文) 前立腺癌診療におけるMRIと経尿道的超音波内視鏡による画像統合ガイダンスの開発

研究課題名(英文) Integrated image guidance for prostate cancer using magnetic resonance image and endoscopic ultrasonography

研究代表者  
 松岡 陽 (Matsuoka, Yoh)  
 東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・准教授

研究者番号：90401380

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)：前立腺癌疑い患者に対するMRI指摘部位とその近傍領域へのMRI超音波画像融合ガイド下選択的生検が診断効率化へ寄与すること、また低中リスク癌への選択的局所治療(focal therapy)の制癌および機能成績が良好であることを示した。前立腺ファントムを使用したMRI/経直腸超音波画像融合ガイド下穿刺の精度解析では、ガイダンス不使用時に比べて穿刺精度や再現性が良好であることを明らかにした。経尿道画像ガイダンスの開発に向けて、前立腺部尿道のMRI 3次元データを構築した。経尿道的超音波内視鏡位置情報のトラッキング技術の構築により、経尿道的画像ガイダンス技術の将来的な発展は期待できるものと考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義  
 前立腺癌病巣を選択的に治療し臓器を温存する温存focal therapyでは制癌と機能温存の両立を図るが、過少治療リスクを回避するためには正確な病巣局在評価法の開発が必要である。本研究では、MRIとリアルタイム超音波の画像融合ガイダンスの空間的位置精度の解析、前立腺へのあらたな診断/治療アクセスの実現性に関する検討を行った。画像融合システムによる病巣局在診断と病巣アクセス精度を解析し、標的診断と標的治療時に必要となるマージン域設定に関するデータから、focal therapyの治療計画を容易とし、本治療の普及に貢献することが期待される。

研究成果の概要(英文)：The aim of our study was to investigate the usefulness of MRI/ultrasound image-guidance for prostate cancer diagnosis and treatment and to explore the potential of integrated image guidance using MRI and endoscopic ultrasonography. According to our clinical data, sampling around MRI-based target outlines could efficiently assist target biopsy. In low- and intermediate prostate cancer, focal therapy designed by MRI and biopsy findings provided appropriate cancer control and functional preservation. In simulation studies using prostatic phantoms, MRI/ultrasound image-fusion guidance enabled more accurate targeted sampling than transrectal ultrasound guidance. In image analyses, three-dimensional data of prostatic urethra on MRI could be tracked on real-time transrectal ultrasonography, suggesting that image-guidance by the combination of MRI and urethroscopic ultrasonography would be promising for prostate cancer assessment.

研究分野：前立腺癌

キーワード：前立腺癌 MRI 超音波 画像ガイダンス

## 様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

### 1. 研究開始当初の背景

(1) 限局性前立腺癌では過剰治療の解消が重要課題の一つであり、臨床的意義のある癌を検出対象とし、focal therapy に代表される、病巣の性状と広がりに応じた選択的治療の発展への期待が高まっている。診断技術では、近年、MRI 標的生検が臨床的意義のある癌の検出に優れることが示され、MRI 超音波融合画像下生検の有用性が報告されるようになった。前立腺生検の多くは経直腸超音波ガイド下で行われているが、経直腸的生検は直腸内容による画像干渉、薬剤耐性菌による感染症性合併症リスクの増加が報告されており、また、経会陰的生検では手技の習得や麻酔の課題がある。また、両経路とも経直腸超音波プローブ操作により生じる前立腺の変形、前立腺-プローブ間が固定されないことによる針穿刺時の前立腺の偏位は、生検マッピングを用いた精細な病巣局在評価を必要とする場合、勘案を要する事項である。このため、感染症性合併症リスクが低く、前立腺変形/偏位の少ない画像ガイダンスおよび生検アクセス法の開発が必要である。

(2) focal therapy に関して、画像と生検を統合した適用診断法を当施設で開発し、その有用性は、片葉 focal therapy 施行例における良好な短期治療成績にて確認された。しかし、治療域の選択性をより高める場合、生検検出病巣へ治療時に再アクセスする技術の向上が課題であり、生検同様、直腸合併症リスクが低く、変形/偏位の少ない画像ガイダンスと治療アクセスの開発が必要である。生検と治療を同一アクセスで施行できれば、生検時の位置情報を治療時により正確に再現可能となる。

(3) 経尿道的超音波断層法は 1980 年代に膀胱癌深達度診断などに導入され、1990 年代に経尿道超音波ガイド下前立腺切除術の有用性が報告されたが、CT や MRI の進歩により使用が減少した。しかし、近年、呼吸器や消化器領域で超音波内視鏡の有用性が示され、超音波プローブの小型化と画質向上が進んでいる。経尿道的画像ガイド下の検査/治療は尿道を取り囲んで位置する前立腺では生理的であり、特に頭尾方向の位置情報は直接的に取得可能である。尿道内プローブや治療機器と前立腺の相対的位置は固定されるため、操作中の前立腺の偏位/変形の減少、経直腸操作に伴う合併症の回避など、経直腸的診療における課題を克服できる可能性がある。また、将来的な尿道内視鏡との画像統合技術の開発への発展が期待される。

### 2. 研究の目的

本研究では、MRI とリアルタイム超音波の融合画像ガイド下前立腺生検の診断精度、focal therapy の中期的臨床成績を評価することで病巣選択的診断、臓器温存局所治療の実用性を明らかにし、また、将来的視点のもと、前立腺癌の画像統合ガイダンスとしての経尿道的診療支援技術の実現性について検証を行う。

### 3. 研究の方法

(1) 前立腺ファントム模型の使用のもと、前立腺生検の経験の少ない検者がマルチパラメトリック MRI-経直腸超音波画像融合ガイダンスの有無別に標的生検を施行(cognitive 標的生検 vs. fusion 標的生検)、両者の穿刺精度を解析し、標的生検時の融合画像ガイダンスの有用性を明らかにする。

(2) MRI 超音波画像融合ガイド下標的および系統的生検で、系統的生検のみから検出された臨床的意義のある癌または系統的生検による upgrading 癌の検出分布を解析し、画像融合技術の位置情報エラーを含めて、選択的標的診断や選択的局所治療時に必要となるマージン域の大きさを評価する。

(3) 低リスクあるいは中間リスク前立腺癌症例を対象とし、マルチパラメトリック MRI と前立腺生検所見に基づいて施行した低線量率小線源療法による focal therapy の制癌および機能成績を解析する。また、プロペンシティスコアマッチングさせた前立腺全摘除症例との比較解析により、臓器温存局所治療の臨床的成績を評価することで、focal therapy 計画に必要な精度の高い病巣局在評価法の意義を明らかにする。

(4) 電磁追跡型 MRI 超音波画像融合システムの電磁気フィールドジェネレーターとトラッキングセンサーの使用下で、経尿道的超音波内視鏡の位置を追跡し、経尿道的画像上と MRI 上の位置座標の乖離度を解析する。

### 4. 研究成果

(1) MRI で設定した超音波陰性標的に対する標的生検の穿刺精度を前立腺ファントム模型を使用して解析した。検者 6 名が cognitive 標的生検と fusion 標的生検を施行し、穿刺点を記録した。穿刺点-標的中心間距離は標的位置に関わらず fusion 生検が cognitive 生検より有意に低値であった。また、検者 6 名の穿刺点の分布は cognitive 生検でバラツキが大きかったが、fusion 生検ではバラツキが小さかった。このことから、MRI 超音波画像融合ガイダンスを使用した前立腺標的生検は穿刺精度と検者間再現性がともに良好であること示唆された (図 1、2)。

図 1 cognitive標的生検とfusion標的生検における検者毎の穿刺点と標的中心の距離

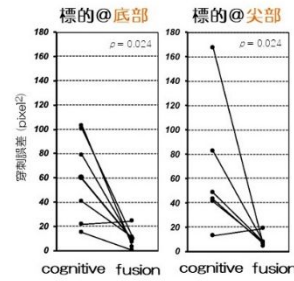


図 2 cognitive標的生検とfusion標的生検における6名の検者間の穿刺点の分布

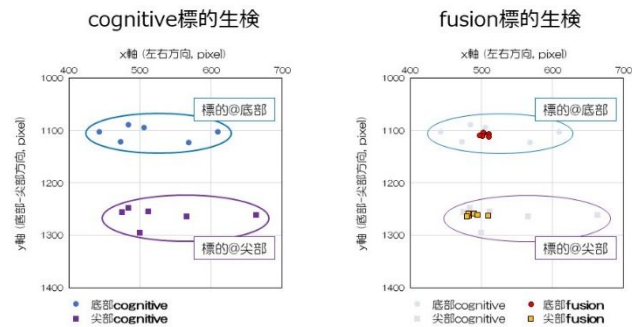


図 3 系統的生検のみから検出された臨床的意義のある癌またはupgrading 癌とMRI標的輪郭間の距離

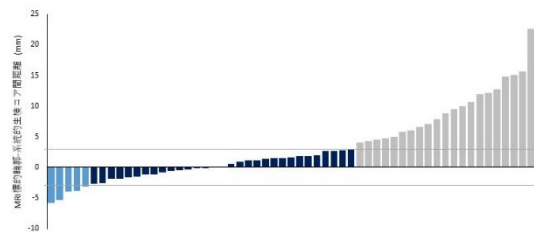
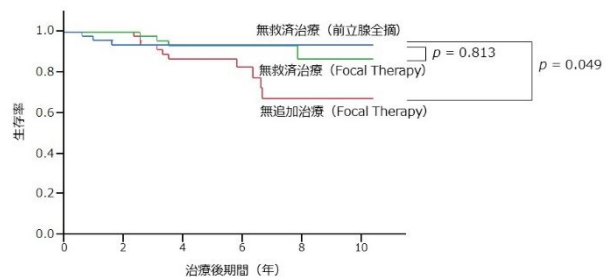


図 4 低中リスク癌におけるfocal therapyと前立腺全摘除の無救済治療、無追加治療生存率

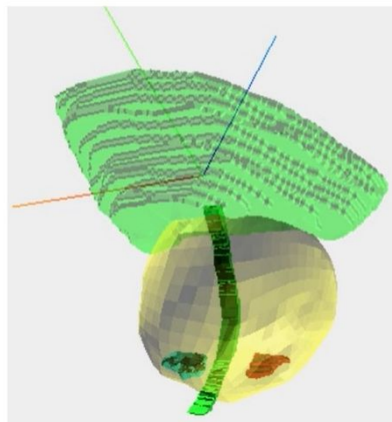


(2) MRI 超音波画像融合ガイド下標的生検と系統的な生検の両者を行い、系統的な生検のみから臨床的意義のある癌または upgrading 癌を検出した 57 例を対象に、これらの癌の検出部位と MRI 標的の縁との間の最短距離を計測した。このうち、36 例 (63.1%) の癌検出部位は MRI 標的の内または標的輪郭外 3mm 以内であり、MRI 標的生検に標的の近傍サンプリングを追加することで効率の良い生検が可能となる可能性が示唆された (図 3)。同様に、focal therapy 時に MRI 標的へ数 mm 程度のマージンを加えた治療域を設定することの妥当性が示唆された。

(3) 低リスクまたは中間リスク癌へ低線量率小線源療法を用いた focal therapy を施行した 51 例の臨床成績を解析した。治療後観察期間中央値 5.7 年で、10 例に追加治療を行った。内訳は再 focal therapy 7 例、救済治療 4 例であった (1 例は再 focal therapy 後に救済治療も施行した)。プロペンシティスコアマッチングさせた前立腺全摘 51 例では救済治療は 3 例に施行され、5 年無救済治療生存率は focal therapy 群 93%、前立腺全摘群 94% であり、有意差を認めなかった (図 4)。また、治療後 2 年でのパッドフリー尿禁制率は 100% と 81%、射精可能率は 67% と 0% であり、いずれの機能温存も focal therapy 群で有意に良好であった。これらの結果から、マルチパラメトリック MRI と前立腺生検所見に基づいて治療域を設定する選択的局所治療は、制癌効果と機能温存がともに良好であることが臨床成績によって確認された。

(4) リアルタイム経尿道的画像ガイダンスの開発として、電磁気信号のトラッキングセンサーを用いた経尿道的超音波内視鏡の位置追跡評価を試みたが、超音波内視鏡へのトラッキングセンサーの設置、前立腺ファントムでの画像データ収集において技術的困難を伴った。そのため、本研究では、MRI および経直腸超音波画像から尿道の3次元的位置情報を収集することとした。今後、前立腺部尿道のMRI 3次元的位置情報と経尿道的超音波内視鏡の位置情報を連結し、MRI 上の前立腺内病巣部をリアルタイム超音波内視鏡画像上へ描出させる技術を発展させることによって、経尿道的画像ガイダンス技術の導入は実現しうるものと考えられた(図5)。

図5 MRIの3次元的位置情報から構成した前立腺部尿道



5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件／うち国際共著 0件／うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Matsuoka Y, Uehara S, Yoshida S, Tanaka H, Tanaka H, Kijima T, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Fujii Y.	4. 巻 27
2. 論文標題 Value of extra-target prostate biopsy for the detection of magnetic resonance imaging-missed adverse pathology according to the Prostate Imaging Reporting and Data System scores: Spatial analysis using magnetic resonance-ultrasound fusion images	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 760～766
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14295	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 Matsuoka Y, Uehara S, Yoshida S, Tanaka H, Yokoyama M, Fujii Y.	4. 巻 28
2. 論文標題 Three-dimensional analysis of systematic biopsy-derived prostate cancer upgrading over targeted biopsy: Potential of target margin and surrounding region sampling using magnetic resonance-ultrasound image fusion systems	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 International Journal of Urology	6. 最初と最後の頁 127～129
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/iju.14410.	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 Saito K, Matsuoka Y, Toda K, Yoshida S, Yokoyama M, Yoshimura R, Kihara K, Fujii Y.	4. 巻 20
2. 論文標題 Medium-term oncological and functional outcomes of hemi-gland brachytherapy using iodine-125 seeds for intermediate-risk unilateral prostate cancer	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Brachytherapy	6. 最初と最後の頁 842～848
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1016/j.brachy.2021.03.009	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 松岡 陽、戸田 一真、吉村 亮一、藤井 靖久	4. 巻 35
2. 論文標題 Focal Brachytherapy：治療計画と治療成功のコツ	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Endourology and Robotics	6. 最初と最後の頁 92～96
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.11302/jserjje.35.1_92	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 Yoshida S, Matsuoka Y, Toda K, Uehara S, Tanaka H, Yokoyama M, Saito K, Yoshimura R, Fujii Y.	4. 巻 4
2. 論文標題 Nonmetastatic castration resistant prostate cancer treated with salvage focal brachytherapy after external beam radiotherapy	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 IJU Case Reports	6. 最初と最後の頁 228 ~ 230
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/iju5.12294	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 福田 翔平、松岡 陽、齋藤 一隆、藤井 靖久	4. 巻 34
2. 論文標題 小線源部分治療後の前立腺局所再発に対する救済ロボット支援前立腺全摘除の経験	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Japanese Journal of Endourology	6. 最初と最後の頁 328 ~ 334
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.11302/jsejje.34.328	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 -

〔学会発表〕 計6件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 4件)

1. 発表者名 Matsuoka Y, Ishioka J, Tanaka H, Fukuda S, Fukushima H, Moriyama S, Uehara S, Tanaka H, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Saito K, Fujii Y
2. 発表標題 Apparent diffusion coefficient ratio as a quantitative imaging marker: Utility in a nomogram for predicting biochemical recurrence after radical prostatectomy
3. 学会等名 Annual meeting of the American Urological Association (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuoka Y, Tanaka H, Kimura T, Moriyama S, Uehara S, Yasuda Y, Kijima T, Yoshida S, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Fujii Y
2. 発表標題 Usefulness of apparent diffusion coefficient ratio between tumor and nontumor as an imaging biomarker for prostate cancer
3. 学会等名 Annual meeting of the American Urological Association (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Matsuoka Y, Uehara S, Yoshida S, Tanaka H, Fukuda S, Fukushima H, Moriyama S, Tanaka H, Kijima T, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Fujii Y
2. 発表標題 Value of extra-target sampling in addition to intra-target sampling for the detection of prostate cancer upgrading according to PIRADS scores
3. 学会等名 International Symposium on Focal Therapy and Imaging in Prostate and Kidney Cancer (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 Matsuoka Y, Uehara S, Yoshida S, Tanabe K, Tanaka H, Kimura T, Moriyama S, Yasuda Y, Kijima T, Yokoyama M, Ishioka J, Saito K, Fujii Y
2. 発表標題 Who gains additional benefits from systematic biopsy concurrently performed with MRI-ultrasound fusion targeted biopsy in the detection of significant prostate cancer?
3. 学会等名 Annual Congress of the European Association of Urology (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 松岡 陽、戸田一真、吉村亮一、藤井靖久.
2. 発表標題 小線源内照射療法によるFocal Therapy
3. 学会等名 日本泌尿器内視鏡学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 松岡 陽、上原 翔、吉田宗一郎、田中 宏、木村 知、木島敏樹、横山みなと、石岡淳一郎、齋藤一隆、藤井靖久.
2. 発表標題 前立腺MRI-US fusion標的生検における系統的生検併用の有用性に関する立体画像解析
3. 学会等名 日本泌尿器癌局所療法研究会
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計0件

〔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	齋藤 一隆  (Saito Kazutaka)  (10422495)	獨協医科大学・医学部・教授   (32203)	
研究分担者	藤井 靖久  (Fuji i Yasuhisa)  (70282754)	東京医科歯科大学・大学院医歯学総合研究科・教授   (12602)	

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
---------	---------