

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：12301

研究種目：若手研究

研究期間：2018～2019

課題番号：18K16976

研究課題名（和文）乳房再建を頭部MRIを用いた脳科学的アプローチで評価する臨床研究

研究課題名（英文）Clinical study for evaluation of the breast reconstruction with brain science approach using MRI images

研究代表者

牧口 貴哉（Makiguchi, Takaya）

群馬大学・医学部附属病院・講師

研究者番号：90457060

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,800,000円

研究成果の概要（和文）：アンケート手法である BREAST-Qや自尊心スケールや乳房再建で生じた主観的变化に影響を与える可能性があるデータは取得済である。しかし、頭部MRI応用技術であるVoxelbasedmorphometry, Diffusion tensor imaging, Functional MRIなどにおいては、撮像条件の調整を行いつつ、より有効なデータ取得を継続中である。現時点では、患者の主観的評価とMRIを用いた客観的評価の相関については、撮像条件や対象患者数の不足が原因と思われるが、統計学的な有意差が出るには至っていない。引き続き症例の積み重ねを行い、学会発表・文作成を行って行く予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究目的は乳房再建の患者主観的評価を、加速度的には発展している‘頭部MRI画像解析を用いた脳科学的アプローチ’で客観視化し、乳房再建の社会的意義を再評価・再確認することである。アンケート評価とMRIによる客観的脳科学的アプローチとの間に統計学的な関連は認められていないが、傾向は認められている。今後、継続して症例数を増やすことで、MRI画像による乳房再建の客観的エビデンスの強いデータ収集を継続する。

研究成果の概要（英文）：The aim of this study is to prove patient's subjective evaluation of breast reconstruction by brain science approach using MRI images such as Voxel-based morphometry, Diffusion tensor imaging and functional MRI imaging. Information provided from a questionnaire method such as BREAST-Q and Rosenberg methods and possible factors affecting to result of breast reconstruction have been obtained. However, number of brain science approach using MRI images are still not enough, and there is not statistically significant difference. Continuously, we will collect data using MRI involving functional MRI and try to prove objective evidence of breast reconstruction. Finally, we will perform conference and journal presentation.

研究分野：形成外科学

キーワード：アンケート MRI 乳房再建 客観的 評価法

1. 研究開始当初の背景

乳房再建術は乳癌患者数の増加と、シリコンプレストインプラントの保険認可により、本邦で急速に増加傾向である。それに伴い、乳房再建の社会的意義を再評価することが患者とその家族、医療従事者の適切な治療目的の共有、および医療経済の観点から重要となる。整容的側面の術後評価として、'形態'(乳房や乳輪乳頭の対称性:大きさ、形、位置、瘢痕、色調と肌合い等)に注視した医療者による客観的手法は必須である。しかし、社会的意義の観点からは、患者の主観的評価(自尊心の回復や、それに伴う社会的活動力向上の有無等)がより重要視されるべきである。そのため、近年、国内外において、アンケートに基づく健康関連 QOL 尺度(BREAST-Q)(Plast Reconstr Surg. 2009; 124: 345-53.)による評価法が用いられつつある。そのアンケート結果からは、乳房再建術によって女性自尊心や身体イメージの回復が惹起され、社会的活動力が向上('行動変容')していることが示唆されている(J Plast Reconstr Aesthet Surg. 2016;69:1469-1477)。しかし、比較対象群を設定できずにバイアスがかかるアンケート手法の制限を抱えているため、客観的、科学的エビデンスは乏しい。結果、国内外、とくに本邦においては、乳癌切除後の'乳房欠損は'見た目(整容面)のみ'の問題'である、との社会認識は未だ広く浸透している。そのため、前向きな社会復帰を望む患者の強い再建希望にも関わらず、家族等周囲の反対や本人の自己理由付け不足により再建術を断念せざるを得ない例は少なくない。逆に、インプラント保険認可後に急速に増加しつつある乳房再建患者のなかには、再建意義の理解が不十分のまま'軽率に'再建を希望する患者も少なくない。共に女性の社会復帰や医療経済にとってマイナス要因となる。乳房再建の社会的意義に重要な患者主観的評価を客観視化できる手法が存在しないことが原因と考えられる。患者の主観的評価を何らかの方法で客観視化することが、再建意義を再評価・再確認するために必要である。

一方で、MRI 解像度と解析の進歩は加速度的であり、現在、頭部 MRI 応用技術である Voxel-based morphometry (VBM: 3次元の 3D-MRI を用いて脳形状を客観的に検出する方法)や、Diffusion tensor imaging (DTI: 脳内の繊維組織による解剖学的ネットワーク(脳内白質神経線維束変化)を評価)、安静時機能的 MRI (RS-fMRI: 脳内の機能的ネットワークを評価)等を用いた解析は、個人認識ができるレベルまで発展している(Nat Neurosci 2015;18:1664)。また、自尊心に関連する脳領域やその脳可塑性による変化が VBM の研究(PLoS One. 2014;9:e86430, 2014)や本研究協力者の成果(PLoS One. 2013; 8: e74958。)で解明されている。乳房再建術においても、関連する脳領域(とくに自尊心に関連する領域)の容積・形態、脳領域間の解剖的・機能的ネットワーク変化が脳可塑性から生じていることが強く予測される。

2. 研究の目的

前向きな社会復帰を望む患者の強い再建希望にも関わらず、家族等周囲の反対や本人の自己理由付け不足により再建術を断念せざるを得ない例は少なくない。逆に、インプラント保険認可後に急速に増加しつつある乳房再建患者のなかには、再建意義の理解が不十分のまま'軽率に'再建を希望する患者も少なくない。共に女性の社会復帰や医療経済にとってマイナス要因となる。乳房再建の社会的意義に重要な患者主観的評価を客観視化できる手法が存在しないことが原因と考えられる。患者の主観的評価を何らかの方法で客観視化することが、再建意義を再評価・再確認するために必要である。

3. 研究の方法

本研究は、癌告知による心理的影響の大きい一次再建を除外した、二次再建を対象とする。乳房欠損で生じた変化、と乳房再建前後の過程で生じる患者主観的变化を、再建術前と術後(術後3ヵ月時以降)の頭部 MRI 画像解析(形態・容積、脳内解剖的・機能的ネットワーク評価)を用いて明らかにする、前向き観察研究である。

研究代表者(牧口貴哉)は、本申請課題研究を全業務に対するエフォート 20%ですべて統括/実行し、全ての行程を平成 30-31 年度に継続して行う。頭部 MRI 撮像は群馬大学病院の設備を使用する。本研究の重要項目である MRI 撮像と画像データ解析は、脳科学分野において実績があり、先行研究においても協力関係にある荻野裕一(群馬大学病院 麻酔科 助教 医学博士)、川道拓東(首都大学東京 客員研究員 工学博士)の協力、助言を得て行うことで調整済である。客観的指標(頭部 MRI 画像解析)として以下 4 項目を行う。

- 1) VBM 解析(#1): 脳形状・容積評価法
 - 2) DTI 解析(#2): 脳内白質神経線維束の形態評価法
 - 3) RS-fMRI 解析(#3): 脳機能的結合の評価法
 - 4) SWI 解析(#4): 脳静脈血行の評価法
- 主要評価項目(プライマリーエンドポイント) -

上記 4 項目を解析し、時系列比較(再建前群と再建後群)(再建術で生じた変化を評価)、および健常被検者群(先行研究データを同意書を取得して使用)と再建前群の 2 群間比較(乳房欠損で生じた変化を評価)を行う。

参照としてのアンケート手法(主観的指標)である BREAST-Q (Plast Reconstr Surg. 2009; 124: 345-53.), 自尊心スケールの Rosenberg 自尊感情尺度を並行して行う。

【計画通り進まない場合の対応】

先行研究からは主観的变化を上記手法で描出可能であり，上記比較で有意な相違が認められると予測される．有意な相違が認められない際は，乳房再建後に直接刺激を与えた状態（乳房再建前後の写真を見せた状態等）でMRIを評価（functional MRI）する予定である．本法は過去の全二次再建例にも適応できるため，必要症例数に達しない際にも，代替評価法として選択肢となる．

#注釈について

#1 VBM (voxel-based morphometry) : 3D-MRI を応用し脳の形状・容積変化を客観的に検出する方法で，標準脳と比較して差異の見られる領域も統計学的に調べることが可能な形態学的画像診断である．T1 強調画像を利用する．

#2 DTI (diffusion tensor image) : MRI の DWI (Diffusion Weighted Imaging) をもとにして，水の分子運動の量のみならず方向をも加味した画像により，白質の障害度を定量化する．脳部位間を結ぶ線維組織による連絡を画像化する．脳の領野間での解剖学的な（線維組織による）結合を評価する．

#3 安静時 fMRI (resting-state functional connectivity MRI : RS-fMRI) : 機能の異なる多数の脳領域が存在し，その脳領域のネットワーク，機能的な結合を評価する (PNAS 2004;101:4637-42) ．

#4 SWI (Susceptibility-weighted image) : 広義の磁化率強調像で，デオキシヘモグロビン化された静脈血を高精細に描出し，微量の出血も鋭敏に検出する．静脈内デオキシヘモグロビンの濃度変化によって描出が変化する (J Neuroradiol. 2013 ; 40 : 355-359) ．

頭部 MRI #1~#4 の解析は全てソフトウェア SPM (Wellcome Institute of Cognitive Neurology, London, UK) を使用する．

- 副次的評価項目（セカンダリーエンドポイント） -

プライマリーエンドポイントに影響を与える可能性がある因子（年齢、乳房サイズ、子供の有無、癌病期分類、補助療法、術後客観的形態評価等）を変数として考慮し，変数の影響について多変量解析で評価する．プライマリーエンドポイントの結果に影響の強い因子を同定する（セカンダリーエンドポイント）ことで，より適正な乳房再建手術適応の確立にも繋がると考えられる．

4．研究成果

アンケート手法（主観的指標）である BREAST-Q（日本語版のアンケートを取得済である），自尊心スケールの Rosenberg 自尊感情尺度の症例数は蓄積しつつある．頭部 MRI 応用技術である Voxelbased morphometry や，Diffusion tensor imaging, 安静時機能的 MRI においては撮像条件の調整を行い，より有効なデータの取得を調整中である．乳房再建で生じた主観的变化に影響を与える可能性があるデータ（年齢、乳房サイズ、子供の有無、病期分類、術後客観的形態評価等）は取得済である．しかし，MRI データにおいては研究対象者数が目標数には達していない．また，対象患者数の不足が原因と思われるが，統計学的な有意差が出るには至っていない．今後引き続き対象症例数の確保に努める．また，過去に乳房再建を行い，現在外来経過観察中の患者に対しても，直接刺激を与えた状態（乳房再建前後の写真を見せた状態等）での MRI を評価（functional MRI）し，症例数の増加を更に目指す．現時点の結果からは，患者の主観的評価（自尊心の回復や，それに伴う社会的活動力向上の有無等）が傾向としては確認されているが，有意な差が認められるには至っていない．引き続き症例の積み重ねを行い，学会発表・文作成を行って行く予定である．

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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
--	---------------------------	-----------------------	----