

令和 6 年 5 月 21 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2023

課題番号：19K08109

研究課題名（和文）MRI-US融合ガイド下前立腺標的生検を用いた前立腺癌の治療前悪性度評価法の確立

研究課題名（英文）Establishment of evaluation method in pretreatment prostate cancer tumor aggressiveness using MRI-US fusion-guided targeted prostate biopsy

研究代表者

玉田 勉（TAMADA, Tsutomu）

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40278932

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）：治療前の前立腺癌の悪性度評価の精度はその後の治療法の決定に大きな影響を与える。近年、MRI-超音波融合画像ガイド下前立腺標的生検（MRIガイド下生検）が保険適応となり従来の系統的生検より悪性度の識別能は高まっているが未だ不十分である。そこで我々は前立腺MRIの中で前立腺癌の悪性度を反映する拡散強調像のADC mapに着目し、これをMRIガイド下生検に応用する臨床研究を考案した。177症例を用いた解析において、ADC mapを応用したMRIガイド下生検単独の治療前の前立腺癌悪性度の識別能は、それにMRIや臨床から得られる指標を加えた機械学習モデルを用いても凌駕できない優れた診断法であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

治療前の前立腺癌の悪性度はその後の治療法の決定に大きな影響を与えます。我々は、MRI-超音波融合画像ガイド下前立腺標的生検の際に前立腺MRIの撮像法の一つである拡散強調像（ADC map）の情報を加えた生検方法を考案した。その診断精度は最近話題となっている人工知能（AI）を用いた機械学習モデルでも超えることができない高い診断能を有することが分かった。本研究の成果は、前立腺癌の患者さんに適切な治療を提供するための最適な診断法を明らかにし、今後それが臨床応用されることを示唆した。

研究成果の概要（英文）：The accuracy of prostate cancer aggressiveness prior to treatment has a significant impact on subsequent treatment decisions. Recently, MRI-ultrasound fusion-guided prostate targeted biopsy (MRI-guided biopsy) has been covered by health insurance, and its discrimination ability has been improved compared to conventional systematic biopsy, but it is still insufficient. We focused on the ADC map, a diffusion-weighted prostate MRI image that reflects prostate cancer aggressiveness, and designed a clinical study to apply it to MRI-guided biopsy. The ability of MRI-guided biopsy with ADC maps to identify prostate cancer aggressiveness before treatment was a superior diagnostic method that could not be surpassed by machine learning models with the addition of MRI and clinical indicators to MRI-guided biopsy.

研究分野：放射線診断学

キーワード：前立腺癌 MRI MRIガイド下生検 腫瘍悪性度 拡散強調像

様式 C - 19、F - 19 - 1 (共通)

1. 研究開始当初の背景

前立腺癌は、その生物学的な特徴により治療介入を要する有意癌(悪性度の高い癌)と治療を必要とせず経過観察が可能な非有意癌(悪性度の低い癌)に大別されるため、治療前のその両者の正確な識別は臨床的に必須である。したがって前立腺癌の腫瘍悪性度は、治療法の選択、治療効果判定や予後に影響する。しかしながら、標準的に行われている経直腸超音波を用いた系統的前立腺生検による腫瘍悪性度の評価は、前立腺全摘術後の最終結果と比べて過小評価される傾向があり、術前の悪性度診断の限界であると共に誤った治療法の選択や信頼性の低い治療効果や予後の予測が余儀なくされ、前立腺癌患者のマネージメントに大きな影響を与えていた。また前立腺全摘術以外の治療法においては、系統的生検の病理結果によって治療法が選択されているため、PSA 監視療法、放射線療法やホルモン療法といった治療法に対する不正確な適応症例の選別やそれによる予想に反する不十分な治療効果や再発症例を経験してきた。一方、前立腺癌の画像診断は、近年 MRI の活用が飛躍的に進み、現在では病変内の組織の不均一性が特徴である前立腺癌病変の中の悪性度の高い病変部位を MRI で推定することが可能となってきた。このような画像診断情報を利用すれば、治療介入の必要な悪性度の高い病変を標的として前立腺生検を実施することも可能である。そのような中で近年、前立腺 MRI と経直腸超音波の融合画像をガイドにした前立腺標的生検法が開発された。

2. 研究の目的

本研究では、我々がこれまでに培ってきた前立腺 MRI のノウハウと新たに開発された MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検を組み合わせ、治療前の前立腺癌の悪性度に対する高精度な評価法の確立を目指す。またその診断精度を近年話題となっている人工知能(AI)を用いた機械学習から得られた診断精度と比較する。

3. 研究の方法

MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検後に前立腺全摘術が施行された 177 症例を対象に解析を行った。前立腺 MRI は、3.0T 装置を用いて行い、T2 強調像、造影ダイナミック、拡散強調像を撮像した。検査前には消化管の運動を抑制するために抗コリン剤またはグルカゴンの投与を行った。前立腺 MRI はその診断法を標準化した PI-RADS version 2.1 (Prostate Imaging Reporting and Data System) を用いて経験豊富な放射線科医が有意癌の確信度を 5 段階(カテゴリ 1 から 5) で評価し、PI-RADS assessment category 3 から 5 の病変を生検対象とした。MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検は、従来の方法に前立腺 MRI の中で腫瘍の悪性度を反映する拡散強調像の ADC map の情報を加味して行った。実際には ADC map を参考にして病変内の悪性度が高い部分から標的生検を施行した(図 1)。1 つの病変に対して少なくとも 2 つの標的生検を施行した。また追加で従来の系統的生検(10 か所)も行った。生検における指標(標的生検のグリーンスコア(GS; 病理学的な悪性度の指標)、系統的生検の GS)、臨床的な指標(年齢、初診時 PSA、前立腺重量、PSA density)および MRI から得られる指標(被膜外浸潤の有無、精嚢浸潤の有無、リンパ節腫大の有無、臨床 T ステージ、PI-RADS version 2.1 の T2 強調像スコア、拡散強調像スコア、造影スコア、PI-RADS assessment category、腫瘍の造影パターン、腫瘍のみかけの拡散係数(平均 ADC、ADC 10 パーセントイル)など)を各症例から集めた。予後が異なる腫瘍悪性度、すなわち GS 3+4 と GS 4+3 の識別能を単変量解析で評価した。単変量解析において識別能が高かった指標を用いて機械学習(Python based Orange 3.36.2)を行った。機械学習は 80%の症例を用いて training 解析を、20%の症例を用いて validation 解析を行った。GS は前立腺全摘術のそれをゴールドスタンダードとした(GS=3+3、GS=3+4、GS=4+3、GS=4+4、GS=9、GS=10 に分類)。各指標の悪性度の識別能は ROC 解析(Receiver Operating Characteristic curve)を用いて評価した。ROC 解析から得られる AUC(Area Under the Curve)の比較は DeLong test を用いて行った。

4. 研究成果

その結果、標的生検の GS が最も識別能が高く(AUC=0.85)、従来の系統的生検(AUC=0.71)よりも有意に高かった(P=0.003)(図 2)。単変量解析において識別能が高かった 4 つの指標(標的生検の GS、平均 ADC、初診時 PSA、PSA density)を用いて機械学習(Python based Orange 3.36.2)を行った。機械学習は 142 症例において training 解析、35 症例において validation 解析を行った。その結果、機械学習の解析に用いた 3 つのモデル(複数決定木の LightGBM、複数決定木の RandomForest、複合技の Weighted Ensemble)の中の決定木の勾配ブースティングアルゴリズム

ムである LightGBM (Light Gradient Boosting Machine) において最も高い識別能を示し、AUC は training で 0.86、validation で 0.84 であった。標的生検の GS の AUC (0.85) と機械学習の validation 解析の AUC (0.84) に有意な差はなかった。治療前の前立腺癌の悪性度の予測においては、ADC map を応用した今回の MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検単独の悪性度の識別能は、MRI や臨床から得られる指標加えた機械学習モデルを用いても凌駕することができない優れた診断法であると結論づけた。MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検は令和 4 年度に保険適応となり今後急速に普及する事が予想される生検方法である。今回我々が考案した ADC map を応用した MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検は、前立腺癌症例に対して適切な治療選択を提供するのみならず、治療効果判定や予後の予測に役立つ方法である。MRI 検査の情報を加味するこの生検方法は追加の検査が必要でなく非侵襲的かつ医療経済的にも優れた方法であると考えられた。

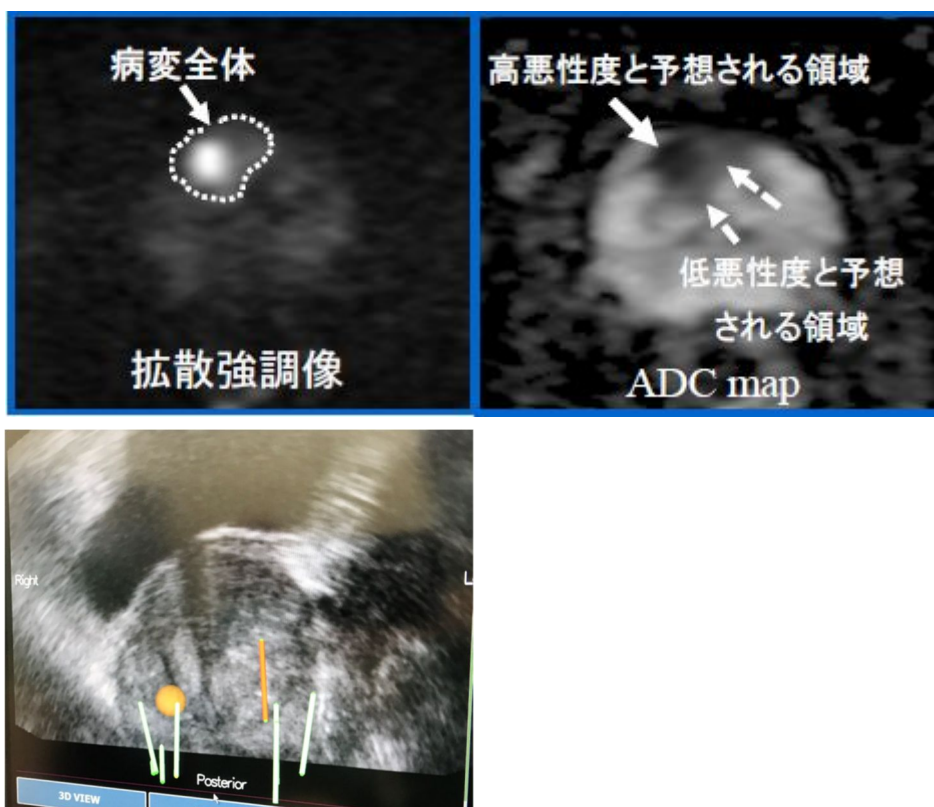
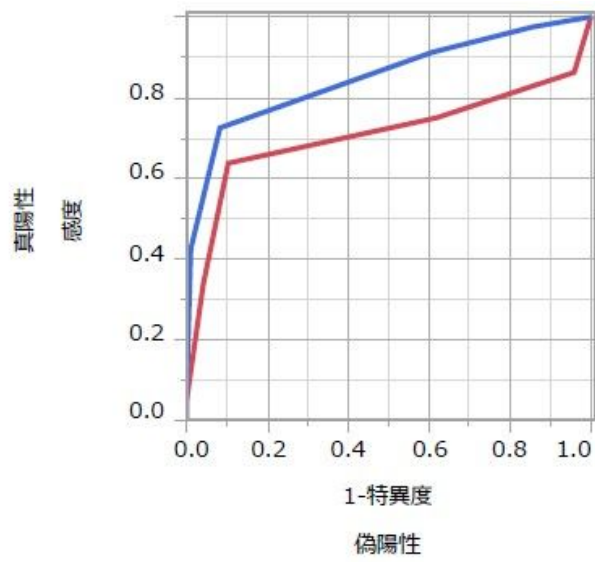


図 1 拡散強調像の情報を応用した MRI US 融合画像ガイド下前立腺標的生検



- Y
- Systemic生検 (良性=0, 3+3=1, 3+4=2, 4+3=3, 4+4=4, 9, 10=5)
 - Target 生検 (良性=0, 3+3=1, 3+4=2, 4+3=3, 4+4=4, 9, 10=5)

図2 ROC 解析を用いた MR ガイド下生検と従来の系統的生検の前立腺癌悪性度識別能の比較

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計5件（うち査読付論文 4件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 1件）

1. 著者名 Tamada T, Kido A, Ueda Y, Takeuchi M, Kanki A, Neelavalli J, Yamamoto A.	4. 巻 12
2. 論文標題 Comparison of single-shot EPI and multi-shot EPI in prostate DWI at 3.0 T	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 16070
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1038/s41598-022-20518-8.	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 -
1. 著者名 Tamada T, Kido A, Ueda Y, Takeuchi M, Fukunaga T, Sone T, Yamamoto A.	4. 巻 195
2. 論文標題 Clinical impact of ultra-high b-value (3000 s/mm ²) diffusion-weighted magnetic resonance imaging in prostate cancer at 3T: comparison with b-value of 2000 s/mm ²	5. 発行年 2022年
3. 雑誌名 Br J Radiol	6. 最初と最後の頁 20210465
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1259/bjr.20210465	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 Tamada T, Kido A, Yamamoto A, Takeuchi M, Miyaji Y, Moriya T, Sone T.	4. 巻 53
2. 論文標題 Comparison of Biparametric and Multiparametric MRI for Clinically Significant Prostate Cancer Detection With PI-RADS Version 2.1	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 J Magn Reson Imaging	6. 最初と最後の頁 283-291
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1002/jmri.27283	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 Tamada Tsutomu, Kido Ayumu, Takeuchi Mitsuru, Yamamoto Akira, Miyaji Yoshiyuki, Kanomata Naoki, Sone Teruki	4. 巻 121
2. 論文標題 Comparison of PI-RADS version 2 and PI-RADS version 2.1 for the detection of transition zone prostate cancer	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 European Journal of Radiology	6. 最初と最後の頁 108704
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.ejrad.2019.108704	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 Kido A, Tamada T, Ueda Y, Takeuchi M, Kanki A, Yamamoto A.	4. 巻 47
2. 論文標題 Comparison Between Amide Proton Transfer Magnetic Resonance Imaging Using 3-Dimensional Acquisition and Diffusion-Weighted Imaging for Characterization of Prostate Cancer: A Preliminary Study	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 J Comput Assist Tomogr	6. 最初と最後の頁 178-185
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1097/RCT.0000000000001398.	査読の有無 無
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2件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 1件)

1. 発表者名 Kido A, Tamada T, et al.
2. 発表標題 Diagnosis of Transition Zone Prostate Cancer: Comparison of the Prostate Imaging Reporting and Data System (PI-RADS) Version 2 and Version 2.1.
3. 学会等名 RSNA (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Higaki A, Tamada T, et al.
2. 発表標題 Machine Learning for Prostate Cancer Risk Stratification: A Novel Approach Using Multiparametric MRI and Systematic Biopsy Data
3. 学会等名 日本医学放射線学会
4. 発表年 2024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	宮地 禎幸 (MIYAJI Yoshiyuki) (00294463)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

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	山本 亮 (YAMAMOTO Akira) (30319959)	川崎医科大学・医学部・准教授 (35303)	
研究分担者	鹿股 直樹 (KANOMATA Naoki) (60263373)	聖路加国際大学・聖路加国際病院・部長 (32633)	
研究分担者	曽根 照喜 (SONE Teruki) (90179383)	川崎医科大学・医学部・教授 (35303)	

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