

令和 4 年 6 月 19 日現在

機関番号：24601
研究種目：基盤研究(C) (一般)
研究期間：2019～2021
課題番号：19K09758
研究課題名(和文) MRスペクトロスコピーを用いて子宮内膜症の悪性を早期に予測する新規検査法の確立

研究課題名(英文) Establishment of a novel test method for early prediction of malignant transformation of endometriosis using MR spectroscopy.

研究代表者
吉元 千陽 (Chiharu, Yoshimoto)
奈良県立医科大学・医学部・研究員

研究者番号：00526725
交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：MRIを用いて非侵襲的に内膜症関連卵巣癌を鑑別することが可能であるが、今回、腫瘍径とCEA値を用いてこれに代用できることを示し、R2 Predictive Indexとした。このカットオフ値を18.70とすることで内膜症性嚢胞と内膜症関連卵巣癌を感度83.2%、特異度76.4%と高い精度で鑑別できることを示した。更に、この予測式を用いて、MRSを施行していない卵巣腫瘍[内膜症性嚢胞(54例)と内膜症関連卵巣癌(51例)]の良悪性を鑑別できるかを多変量解析で評価したところ、R2 Predictive Indexが独立した予測因子であることを確認した。

研究成果の学術的意義や社会的意義
これまで内膜症と内膜症関連卵巣癌の良悪性鑑別にはMRI検査が有用であることを示してきたが、本研究によりMRI検査を用いなくとも血液検査と超音波などの画像検査で容易に鑑別可能であることを示した。本成果は容易にMRI検査を行うことができない地域や発展途上国などで良悪性の鑑別に役立ち、世界の卵巣癌の早期発見に貢献できると考える。

研究成果の概要(英文)：MRI can be used to distinguish endometriosis-associated ovarian cancer noninvasively. In this study, we showed that tumor diameter and CEA values can be used in place of MRI to distinguish endometriosis-associated ovarian cancer, and we defined the R2 Predictive Index. By setting the cutoff value to 18.70, we showed that endometriosis cysts and endometriosis-related ovarian cancer can be differentiated with a high accuracy of 83.2% sensitivity and 76.4% specificity. Furthermore, we evaluated the ability of this prediction formula to differentiate benign from malignant ovarian tumors [endometrioid cysts (54 cases) and endometriosis-related ovarian cancer (51 cases)] without MRS in a multivariate analysis, and confirmed that the R2 Predictive Index was an independent predictor.

研究分野：卵巣癌

キーワード：卵巣腫瘍 内膜症性嚢胞 内膜症関連卵巣癌 MRS R2値 R2 Predictive Index

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

子宮内膜症は、国内で約 200 万人以上の女性患者が潜在的に存在し、我々は前方視的臨床研究からチョコレート嚢胞患者の卵巣癌発生頻度は 0.72% で、自然発生卵巣癌に比べ 8 倍以上の高率で癌化が起こることを初めて証明した。しかし、これまで癌化のリスクは年齢と腫瘍径しか明らかでなく、40 歳以上や腫瘍径が 6 cm 以上の場合には手術を考慮している。また、超音波診断装置や核磁気共鳴映像法(MRI)による腫瘍の形態的評価によって癌化の可能性を判断しているが、病理組織検査で腫瘍性病変がない場合でも造影される壁在結節を認めたりと診断に難渋する例も多く存在する。癌化しているか否かは手術による摘出検体の病理学的検査によって初めて明らかにされるため、チョコレート嚢胞を有している患者は将来癌化するリスクを考慮して外科的切除を受けることが多い。従って、より低侵襲、且つ精度の高い診断方法の実用化が囑望されている。

子宮内膜症の癌化のメカニズムについては未だ不明な点が多く、癌化のリスクも年齢と腫瘍径以外は明らかでないため、現状では優れた予知マーカーが存在しない。我々が今までに行った基礎研究の結果、嚢胞内容液に含まれるヘモグロビン由来の「鉄」による持続的酸化ストレスが癌化に密接に関連していることが明らかとなった。さらに、癌化した嚢胞内容液中の鉄濃度は、良性のチョコレート嚢胞と比較して有意に鉄濃度が低いことを初めて生化学的に見出した。自施設で MR スペクトロスコピー(MRS)を用いて嚢胞内液中の鉄濃度を測定したところ、感度 86%・特異度 94% で癌化の鑑別が可能であった。現在、シーメンス社製 3T MRI 装置を用いて得られた R2 値と、手術後の病理組織学的所見、および経過観察中の臨床データを比較し、良悪性鑑別における診断精度のさらなる向上と、悪性化を早期に予測・診断するために基準となる R2 値の基礎データを収集することを目的とし多施設共同研究が進行中である。新型コロナウイルス感染症蔓延の影響を受け、症例蓄積が滞っていたために研究期間を延長しており、現在も研究進行中であり、当初予定していたカットオフ値の見直しおよび精度の評価には至っていない。

2. 研究の目的

嚢胞内鉄濃度に影響を及ぼす要因を特定し、MRI と同等の精度で鑑別可能であることを評価する。

3. 研究の方法

嚢胞内鉄濃度に影響を及ぼす要因の検討に関して、当施設で蓄積していた良性卵巣腫瘍(105 例)と悪性卵巣腫瘍(37 例)を用いて R2 に与える因子を重回帰分析により評価した。評価項目として 臨床所見(年齢、性別、身長、体重、月経情報、妊娠分娩情報、既往歴、治療歴)、血液所見[手術前の AFP、CEA、CA19-9、CA125、SCC、CA72-4、WBC(分画も含む)、Plt、CRP、Alb、DD、PT、APTT]、病理学的所見(手術標本の免疫組織学的所見)、および 画像所見(MRS による R2 値も含む)を評価した。

4. 研究成果

上記により R2 値に影響を及ぼす因子が腫瘍径と CEA 値であることを特定し、予測式から得られた値を R2 Predictive Index(R2P-I)と命名した。

$$[R2P-I] = 27.27 - 7.90 \times 10^{-2} \times [\text{Tumor diameter (mm)}] - 1.31 \times [\text{CEA (ng/mL)}]$$

尚、R2P-I のカットオフ値を 18.70 とすることで内膜症性嚢胞と内膜症関連卵巣癌を感度 83.2%、特異度 76.4% と高い精度で鑑別することができることを示した(図 1)。

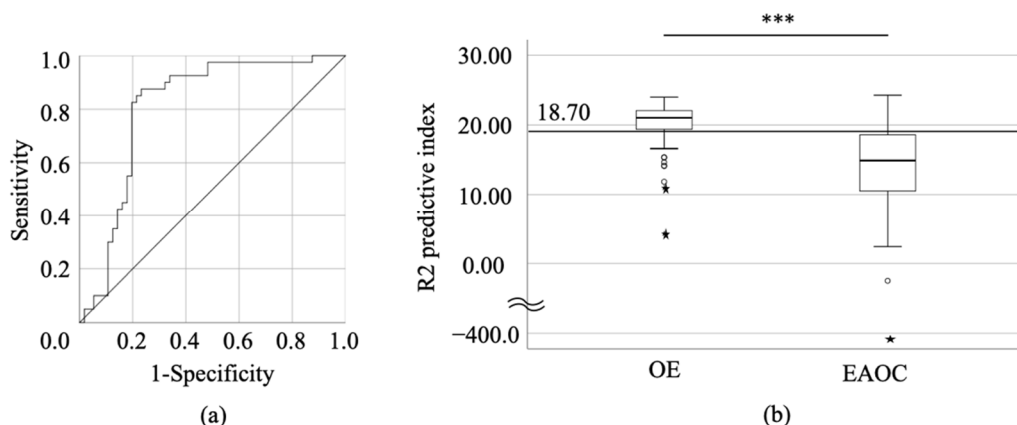


図 1

更に、この予測式を用いて、MRS を用いて鑑別できない卵巣腫瘍[内膜症性嚢胞(54 例)と内膜症関

連卵巣癌(51例)の良悪性を鑑別できるかを多変量解析で評価した。年齢、CEA、CRPが悪性を予測する独立因子として抽出された[ハザード比(HR): 22.15, 95%信頼区間(CI): 5.02-97.6, $p < 0.001$, HR: 4.49, 95%CI: 1.26-15.99, $p = 0.020$, HR: 11.18, 95%CI: 2.80-44.64, $p = 0.001$]。さらに、腫瘍径とCEAの代わりにR2P-Iを含めて多変量解析を行ったところ、年齢、CRP、R2P-Iが独立因子となった(HR: 17.20, 95%CI: 3.84-77.16, $p < 0.001$, HR: 6.76, 95%CI: 1.58-28.89, $p = 0.010$, HR: 8.25, 95%CI: 2.13-32.02, $p = 0.002$)。

以上より、MRIを用いたMRSに代わって、R2P-Iがチョコレート嚢胞と内膜症関連卵巣癌鑑別に有用であることを確認した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計1件（うち査読付論文 1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 Niuro Emiko, Kawahara Naoki, Yamada Yuki, Yoshimoto Chiharu, Shimada Keiji, Sudo Tamotsu, Kobayashi Hiroshi	4. 巻 45
2. 論文標題 Immunohistochemical expression of CD44v9 and 8 OHdG in ovarian endometrioma and the benign endometriotic lesions adjacent to clear cell carcinoma	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Journal of Obstetrics and Gynaecology Research	6. 最初と最後の頁 2260 ~ 2266
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/jog.14093	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 -

〔学会発表〕 計5件（うち招待講演 0件／うち国際学会 0件）

1. 発表者名 Kawahara N, Matsubara S, Yamada Y, Yoshimoto C, Mabuchi S, Kawaguchi R, Kobayashi H
2. 発表標題 Consideration points at diagnosis of ovarian endometriotic tumor presenting low R 2 value in premenopausal patients.
3. 学会等名 第72回日本産科婦人科学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 河原直紀, 竹田善紀, 松原 翔, 山田有紀, 吉元千陽, 馬淵誠士, 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 卵巣癌鑑別に有用であるMR スペクトロスコピーで偽陽性であった症例の検討
3. 学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 西川恭平, 河原直紀, 松原 翔, 山田有紀, 吉元千陽, 馬淵誠士, 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 卵巣チョコレート嚢胞の悪性化の鑑別にMR スペクトスコピーが有用であった症例
3. 学会等名 第41回日本エンドメトリオーシス学会学術講演会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 松原 翔, 河原直紀, 新納恵美子, 岩井加奈, 山田有紀, 棚瀬康仁, 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 卵巣チョコレート嚢胞の癌化の鑑別におけるMR スペクトロスコピーの有用性
3. 学会等名 第61回日本婦人科腫瘍学会学術講演会 新潟 2019年7月4-6日 (ポスター)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 河原直紀, 竹田善紀, 松原 翔, 山田有紀, 吉元千陽, 馬淵誠士, 川口龍二, 小林 浩
2. 発表標題 卵巣癌鑑別に有用であるMR スペクトロスコピーで偽陽性であった症例の検討
3. 学会等名 第41回日本エンドメトリーシス学会学術講演会 2020年1月18-19日 (口演)
4. 発表年 2020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	山田 有紀 (Yuki Yamada) (20588537)	奈良県立医科大学・医学部・助教 (24601)	
研究分担者	小林 浩 (Hiroshi Kobayashi) (40178330)	奈良県立医科大学・医学部・研究員 (24601)	
研究分担者	川口 龍二 (Ryuji Kawaguchi) (50382289)	奈良県立医科大学・医学部・准教授 (24601)	

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