

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：82606

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2021～2023

課題番号：21K08810

研究課題名（和文）術中迅速MRI画像診断法の開発

研究課題名（英文）Development of a Rapid Intraoperative MRI Imaging Method for Rectal Cancer

研究代表者

池田 公治（IKEDA, KOJI）

国立研究開発法人国立がん研究センター・東病院・医員

研究者番号：70833862

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,200,000円

研究成果の概要（和文）：局所進行直腸癌の予後を改善するためには局所再発の制御が課題であり、手術においてCRM(circumferential resection margin)を1mm以上確保することが局所再発の低減に繋がる。現状では、病理学的なCRM距離の診断には約1週間を要し、術中に知る技術はない。本研究では、14例の切除標本を3.0Tの高解像度MRIで撮影、病理診断画像と照らし合わせることで切除標本のMRI画像診断が可能かどうか判定を行った。その結果、画像診断と病理診断で腫瘍の辺縁が一致することが確認できた。今後は、術中に切除標本のMRI迅速診断を行うことで、局所再発をゼロにする研究を計画する予定である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

直腸癌手術において、術中に腫瘍を完全に切除できたかどうかを判定する方法は存在せず、術後に病理組織学的診断でその判断を行う。術中に切除標本をMRI画像診断することで腫瘍が取りきれたかどうかを判断できれば、追加切除により十分なCRM確保を完遂する、術中照射などの治療法を追加する、などの方策を加えることにより局所再発率を大幅に低減できる可能性があると考えられる。

研究成果の概要（英文）：To improve the prognosis of locally advanced rectal cancer, control of local recurrence is an issue, and securing a CRM (circumferential resection margin) of at least 1 mm during surgery is the key to reducing local recurrence. Currently, pathologic diagnosis of CRM distance takes about 1 week, and there is no technique to know it intraoperatively. In this study, 14 resected specimens were imaged with 3.0T high-resolution MRI, and the results were compared with pathology images to determine whether MRI imaging of the resected specimens was possible. As a result, it was confirmed that the margins of the tumor were consistent between the imaging and pathological diagnoses. In the future, we plan to conduct a study to reduce local recurrence to zero by performing rapid MRI diagnosis of the resected specimen intraoperatively.

研究分野：大腸癌

キーワード：直腸癌 大腸癌 CRM MRI画像診断 切除標本

1. 研究開始当初の背景

【背景】

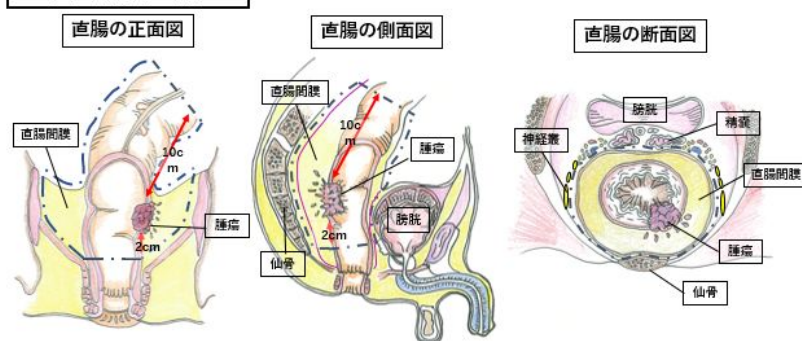
直腸の壁は管腔の内側から解剖学的に粘膜層、粘膜下層、筋層、直腸間膜の4層構造になっている。粘膜層から発生した癌が進行すると深達度を増していく(図1)。手術の際は一般的に最外層の直腸間膜の層で剥離する(図2)が、直腸癌の周囲において

図1 直腸壁の解剖学的構造



何 mm の余裕をもって癌から切り離して切除できたかを CRM (circumferential resection margin): 外科的剥離断端距離と呼び、病理学的に測定した指標であり、局所再発に最も関連する因子とされる (Quirke P, et al. Lancet 1986)。病理学的 CRM < 1mm の場合、局所再発率が有意に高くなることから、CRM 陽性と判定される (Nagategal ID, J Clin Oncol

図2 直腸癌の手術



直腸癌の手術は直腸間膜に沿って(点線のライン)剥離し、腫瘍の肛門側に2cm、口側に10cm程度の余白を含めた腸管を切除する。

(2008)。過去の報告によれば、高解像度の生体内 MRI において、直腸固有筋膜から腫瘍までの最も近接する距離を専門医が計測し、術前から CRM 確保の可能性を予測できる (Brown G, et al. Br J Surg 2003, MERCURY Study Group, Radiology 2007)。しかし、術前 MRI で CRM が 1mm 以上確保可能 (CRM 陰性) と診断された術前治療を行っていない直腸癌手術症例の約 1 割で、病理学的には CRM が確保されていない (CRM 陽性) とする報告があり、術前 MRI による CRM 確保の予測には限界がある。 (Taylor FG, et al. J Clin Oncol 2014)。その要因としては、術前の生体内 MRI の解像度が、CRM 距離を mm 単位に正確に計測できるほど高性能ではないことや、術前の予定通りの手術が達成できていない可能性などが挙げられる。従って、現在のところ、術前の画像診断を参照しながら、術後の病理学的 CRM で 1mm 以上を確保できるような手術計画を立て、mm 単位の精度で手術計画を遂行することは、全例では実施できておらず、術後に局所再発する症例が存在する。もし、術中に正確に CRM が確保できたか否かを迅速診断できれば、局所再発を減少させる可能性が広がることが大いに期待できるのではないかと。過去には、切除標本の剥離面の表面を術者が肉眼的に評価し、根治的手術が達成されたか否かを判定する方法が利用されていた (Quirke P, et al. Lancet 2009, Nagategal ID, et al. J Clin Oncol 2002) が、定量的・客観的な術中判定法の確立が必要である。

2. 研究の目的

直腸癌手術で摘出されたホルマリン未固定の切除標本を 3T の MRI 装置で高解像度測定し、切除標本を撮影する最適な MRI の撮像条件を探索するとともに切除標本における CRM などの画像診断評価が可能かどうかを評価する。

3. 研究の方法

本研究は、国立がん研究センター研究倫理審査委員会の承認を得て実施された(研究課題名;直腸癌切除標本のMRI画像診断に関する前向き観察研究、課題番号 2021-038)、単施設、前向き、観察研究である。

術前治療を行っていない肛門縁から10cm以内の手術予定の直腸癌症例(cT:2-3 N:any M:any)で、文書による研究参加同意が得られた14例を対象とし、ホルマリン固定前後の摘出標本に対し、3.0T MRI撮影を実施した。

(表1) 患者背景

		ALL n=14
年齢(歳)*		70歳(36-76)
性別	男女	10(71%) 4(29%)
BMI*		22.5(16.4-32.3)
腫瘍下縁の肛門縁からの高さ(cm)*		7(6-10)
臨床病期	I II III	6(43%) 8(57%) 0(%)

* 中央値(範囲)

4. 研究成果

14の症例でMRI画像判定を行った。患者背景は表1に示す通りである(表1)。

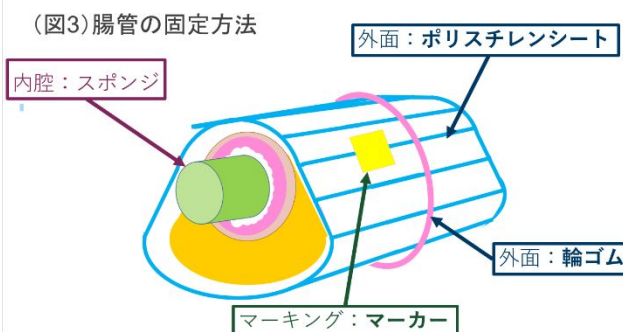
(1)【ホルマリン固定前の切除標本のMRI撮影法開発について】

切除標本は、肛門から口側10cmまで、内腔にスポンジを充填した。左右及び背腹位置を視認しやすくするため、直腸の外壁に専用の色素を塗布した。固定前後で標本の歪を最小限とし、画像・病理相関を容易とする目的で、管状の切除標本の外側に、樹脂製のメッシュシートを巻いた。外科医が触診しながら、腫瘍の頭尾方向の中心位置を同定し、その直腸前壁に当たる部位に、MRI上で視認可能なマーカー(MRスポット;オリオン・ラドセーフメディカル製)を置いた(図3)。標本は、ジッパー付きビニール袋に入れ、MRI検査室に運搬した。

標本の撮影は、3テスラMRI装置(Vantage Centurian; キヤノンメディカルシステムズ製)を用いて実施した。16チャンネル表面アレイコイルで標本を巻き、軸位断T2強調画像(Repetition time (TR), 3500 ms; echo time (TE), 81 ms)および軸位断拡散強調画像(TR, 4350 ms; TE, 66 ms; b値、3000 s/mm²)を取得した。T2強調画像の視野(field-of-view; FOV)は8cm、面内分解能(画素サイズ)は156マイクロメートル、スライス厚は1.5ミリメートルとした。拡散強調画像は、1×0.667ミリメートル、スライス厚は1.5ミリメートルとした。標本がMRI検査室に到着してから、撮像開始まで、典型的には10分以内に撮影が開始された。撮影時間は、測定に習熟した研究後半の11例では、中央値24分(範囲、22~32分)であった。

MRI撮影終了後、直ちに切除標本は病理標本作成室に運搬され、樹脂製メッシュシートに包んだ状態で、中性緩衝ホルマリン液に浸漬、固定された。固定時間は、24-72時間であった。予備実験として、食用豚から摘出された大腸をメッシュシートに包んだ状態でホルマリン固定し、固定液の浸透が良好なことを確認した。

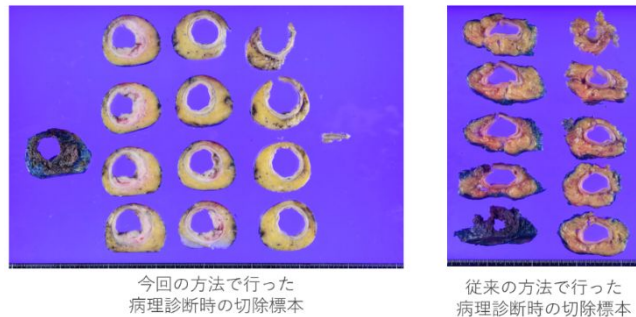
固定後の標本は、再びMRI検査室に運搬され、固定前と同様の撮影条件を用い、T2強調画像、拡散強調画像が撮影された。撮影終了直後に、T2強調画像のmulti-planner reconstruction(MPR)画像および、軸位断T2強調画像と拡散強調画像の重ね合わせ画像を作成した。消化器外科専門医1名と放射線診断専門医1名が、MPR画像と重ね合わせ画像を見て、腫瘍の深達度が最も深い場所を同定し、肛門からの距離をワークステーション上で計測した。MRI撮影後、標本は直ちに病理標本作成室に運搬され、切り出しが実施された。固定後の標本MRI上で同定された腫瘍の深達度が深い位置で、軸位断MRIと近い切り出し断面を得た。これよりほぼ平行に3-4ミリ厚の標本を、スライサー(YBS1; なんつね社製 図4)を用いて、切り出した。これは、従来ナイフを用いて手作業で行うよりも非常にきれいな断面で標本を作成することに成功した(図5)。



(2) 【切除標本の MRI 画像と病理診断画像について】

図6のように切除標本の同じ断面を再現することが可能であった。今後、直腸癌の診断を専門としている放射線診断医2名による画像診断を予定しているが、MRI 画像上の腫瘍の辺縁と病理診断画像上の腫瘍の辺縁は一致している結果が期待できた。

図5 切除標本断面像



(3) 【本研究の意義と今後の展望について】

本研究では、ホルマリン固定前の直腸癌摘出標本に対し、CRM 計測に資する高分解能 MRI を実現した。我々の知る限り過去に報告例がなく、初めての成果と考えられる。Blank Jらによる過去の報告 (J Surg Res 2020;254: 434-440) では、摘出直後の直腸を、大容量の標本瓶に入れて、7 テスラ撮影を実施し、FOV 24 cm、面内分解能約 900 マイクロメートルの MRI を得た。大容量標本瓶を撮影したため、FOV を大きくせざるを得ず、高分解能 MRI は実現できなかった。

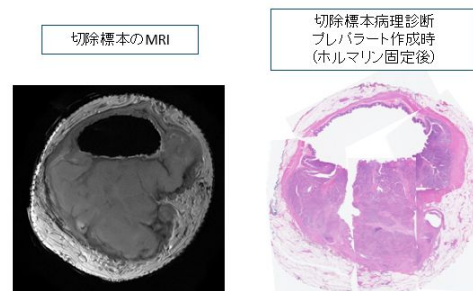
一方、我々は、摘出標本を切断可能な樹脂メッシュで覆い、標本瓶に入れることなく、MRI 撮影を実施することで、3分の1のFOV 8 cm、面内分解能 156 マイクロメートルを実現した。一般的には、1 mm の CRM 測定を実施するためには、300 マイクロメートルの面内分解能が必要である。我々の MRI 技術は、この条件を十分に満たしており、CRM 計測に資する MRI 画像を取得可能となった点で有意義である。

しかも、臨床利用可能な 3 テスラ装置と、臨床用コイルを用いて、約 30 分程度の高速度撮影が可能であった。もし、本技術を術中 MRI 診断として応用するならば、標本摘出から閉腹までの時間内において、MRI を用いた CRM 計測が実施可能であることが示唆される。

本研究の limitation として、術前治療のない直腸癌症例に対象を絞った点が挙げられる。術前に化学放射線療法を実施された直腸癌の CRM 判定に資する高分解能 MRI が取得可能かどうかは、今後の検討が待たれる。また、本研究で用いた MRI は、研究目的で運用している全身用 MRI 装置であり、マシンタイム確保が比較的容易であった。診療用 MRI 装置を利用して、直腸癌の摘出直後に標本の MRI 撮影が実施可能かどうかは、運用面を含めて検討が必要である。

放射線診断医による画像診断の判定で、MRI 画像診断と病理診断で腫瘍の辺縁が一致することが確認できた場合、術中に切除標本の MRI 迅速診断を行うことは可能と判断し、術中に切除標本を用いて MRI 迅速診断を行うことで局所再発をゼロにする臨床試験を計画する予定である。

図6 切除標本の同じ断面におけるMRI画像および病理診断画像



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
研究分担者	小嶋 基寛 (KOJIMA MOTOHIRO) (30338470)	国立研究開発法人国立がん研究センター・臨床開発センター・ユニット長 (82606)	
研究分担者	山口 雅之 (YAMAGUCHI MASAYUKI) (90450577)	国立研究開発法人国立がん研究センター・先端医療開発センター・ユニット長 (82606)	

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