

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 26 年 5 月 17 日現在

機関番号：32203

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2011～2013

課題番号：23591792

研究課題名(和文)高齢者社会における前立腺癌診療：MR技術による治療選択支援システムの構築と普及

研究課題名(英文)Prostate cancer in an aging society: What does MRI technology tell us about determining appropriate therapies?

研究代表者

梶 靖 (Kaji, Yasushi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号：10273947

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,300,000円、(間接経費) 690,000円

研究成果の概要(和文)：前立腺癌に関して3テスラMRI装置で得られる情報を、病理学的悪性度やPSA値などと統合して治療方針決定を補助するシステム構築を目指した。まず、前立腺MRIによる形態情報の精度を検討したところ、組織標本の検討で得られていた前立腺成分の割合を初めて生体画像から導き出し、従来と一致する値が得られた。また、不規則に観察される前立腺周囲を走行する副陰部動脈をダイナミック造影MRIで高頻度に描出できた。代謝産物に基づくMRSの検討では効率の良い信号取得が上手くいかず、他因子と統合したシステム構築までは至らなかった。しかし、得られた前立腺内外の詳細な解剖情報は、手術計画に十分役立つ成果と考えられた。

研究成果の概要(英文)：The purpose of this study was to improve the quality of three Tesla (3T) MR imaging and spectroscopy, whose information is helpful for determining the management of prostate cancer. We examined the accuracy of anatomical information based on 3TMR imaging. Due to the excellent imaging contrast, the precise prostatic zonal anatomy was visualized in an analogous fashion to histological specimens. Further, dynamic contrast enhanced imaging demonstrated the accessory pudendal artery, one of the periprostatic normal variant structures. However, improvement of MR spectroscopy at 3T was very difficult because of the inequality of transmitted radiofrequency power. We obtained the detailed anatomical structure of prostate. This will contribute greatly to pre-surgical planning.

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学、放射線科学

キーワード：MRI MR スペクトロスコピー 前立腺 癌

1. 研究開始当初の背景

高齢化社会を迎えた日本では、約 1/3 の死因は癌である。中でも前立腺癌は急速に増加しており、2020 年には男性癌の罹患率では、肺癌について前立腺癌が 2 位と予測されている。前立腺癌に対する治療の選択肢は、外科的手術療法（根治的前立腺摘除術、腹腔鏡下前立腺摘除術、ロボット支援腹腔鏡下前立腺摘除術など）、放射線療法（強度変調放射線療法、シード療法、外照射など）、内分泌療法、化学療法、集束超音波療法、レーザー療法など多岐にわたる。高齢者の場合には、腫瘍の制御だけでなく、治療の低侵襲性、治療後排尿機能や性功能に関する QOL の保持も考慮し、治療を選択せねばならない。この治療決定の際に重要な情報の一つとして画像情報がある。

客観性の高い前立腺癌の画像検査としては、形態情報だけでなく様々な機能情報も得ることが可能な MRI が中心であり、中でも磁場強度の高い 3 テスラ装置の能力が優れている。治療を選択する段階で、前立腺内だけでなく微細な前立腺周囲の解剖構造、特に神経や血管の走行を把握できれば、機能をできるだけ温存するデリケートな治療につながる。MR スペクトロスコピー（MRS）による代謝の検討も解剖情報と融合することで、重要度の高い情報となる。

しかし、特殊な装置、特殊な手法で得られた情報の価値が高くても、全国に設置されている MRI 装置で同様な質の情報を得ることができるわけではない。このため、標準的な撮影や評価方法を定め、普及させることも重要である。

2. 研究の目的

本研究の第 1 の目的は、高磁場 MRI により微細な解剖情報とともに前立腺内の腫瘍の局在、代謝産物を用いた悪性度評価を加えた術前マップを作成することとした。この情報は前立腺生検にも利用することができる。第 2 の目的として、非手術的治療症例における治療効果の正確な MRI 評価（分布範囲、悪性度変化）、第 3 の目的は、普及型 MRI 装置によって精度の高い情報を得る手法について、標準化の検討を行うことをあげた。

3. 研究の方法

(1) 当初の研究計画

目的を達成するための研究計画を以下のよう

に立案した。
ファントムと健常ボランティアによる MRI・MRS 撮像条件の決定、解析法の最適化

前立腺癌疑い患者の MRI 撮像を行い、前立腺周囲構造の描出程度、腫瘍の拡がり、悪性度の客観的評価

画像と病理所見との関係、手術後の排尿機能障害および性功能障害の程度との関連を検討

微細解剖情報を得るための撮影フローチ

ャートを作成

保存的治療患者では定期的に MRI 撮像を行い、治療前と同様な情報を得て、変化を確認どのような画像情報が効果を反映しやすいか検討

で得た情報を参考に、1.5 テスラ MRI 装置により高品質の情報を得て、標準化につなげる検討

(2) 東日本大震災の影響に伴う計画の変更
平成 23 年度の研究開始当初は、震災の影響で基礎的検討を行うファントムの制作と納品が半年以上遅れた。まず、開始できることから始め、そこで得られた知見をもとに研究方法を練り直した。

当施設では 3 テスラ MRI を導入して以降、高い空間分解能の前立腺画像を常に撮影し続けている。このため、過去画像を再検討し、前立腺内および前立腺外の微細構造の観察をまず行った。T2 強調像、拡散強調像、ダイナミック造影像を評価対象とし、健常構造の描出能、腫瘍の広がり診断の正確性などを検討した。MRS に関しては、ファントムが完成した後、前立腺液を模した溶液（クエン酸、コリン含有液）をファントムに充填し、撮像条件を変化させながら、至適条件を検討した。また、通常の MRS 測定法での前立腺癌の評価は、当施設のみならず外部施設でも臨床情報として取得し続けており、精度や質の検討も行った。

撮影法の標準化に関しては、本来、今回の研究成果を見ながら質の高い方法を普及させるものであるが、現時点で標準的な条件が定まっていない部分がある。本研究を始める前の段階での最適条件と考慮すべき事項をあらかじめ普及させておき、本研究成果が出て標準化の内容を変更すべき状況になったときに周知するのが、実際的と考えた。しかし、標準化に関しては、時期を同じくして日本医学放射線学会でも画像診断ガイドライン作成委員会が立ち上がり、研究代表者が前立腺癌を含めた泌尿器領域の責任者を任せられた。このため、本研究では他の課題を優先して行うこととした。

4. 研究成果

(1) 高空間分解能 MRI による前立腺形態情報の精度について

3 テスラ MRI 装置で、薄いスライス厚による T2 強調像を撮影すると、前立腺層構造が明瞭に描出された。信号強度の分布を詳細に検討すると、従来画像では前立腺移行域と区別出来ないとされていた腺組織の中の中心域が認識できるようになった。これが真の中心域と確認するためには摘出標本との対比が必要である。しかし、前立腺癌症例であっても、手術療法が選択されない例が多かったため、直接対比は困難と考えた。これまで報告されている腫大のない前立腺組織標本の検討では前立腺腺成分の体積割合を、辺縁

域 75%、中心域 25%、移行域 5%としている。これらの値と MRI 上で計測した体積割合を対比することとした。その結果、MRI での計測値は従来の組織学的検討とほぼ一致しており（図 1）MRI で描出されている構造が中心域である可能性がきわめて高いと考えられた。この結果を、第 33 回日本画像医学会で発表した。

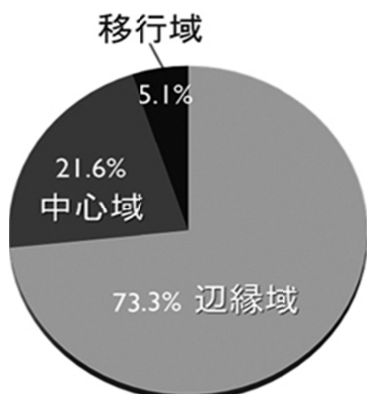


図 1. T2 強調像で測定した前立腺組織の体積割合 (n = 15)

検討したのは T2 強調像の所見であり、これにより健常な中心域を癌病変と区別する重要性を広めることができた。また、拡散強調像やダイナミック造影像でも、他の領域とは異なる信号を呈するため、T2 強調像で中心域であることを認識した上で画像所見を解釈すると、偽陽性を減らすことにつながる。また、この考え方は 3 テスラ MRI のみでしか応用できないというわけではなく、通常使われている 1.5 テスラ MRI でもスライス厚を 4 mm 以下にすれば認識可能である。よって、前立腺 MRI の標準化には必ず必要な内容であり、学術講演でこの内容を伝えている。

高空間分解能 MRI による前立腺周囲構造の描出について
前立腺癌の MRI 検査で通常求められる内容は、癌の検出やどこまで広がっているか、というステージに関わる内容である。しかし、前立腺周囲には神経や動静脈、括約筋などの重要構造物が多く存在する。手術療法の前に、これらの構造物の形態や位置に変異がないか、癌が入り込んでいないか、を判断することは重要である。また、近年ロボット支援腹腔鏡下前立腺摘除術が国内でも普及しつつあり、これまで以上に前立腺周囲構造を詳細に把握しておくことで、出血量の減少や、術後の機能温存を考慮した手術計画を立案できる。術前 MRI とロボット支援下前立腺摘除術のビデオ記録を対比したとき、当初考えていた神経線維の走行把握は難しく、新しい撮影法を考える必要があった。しかし、前立腺周囲に時々観察される副陰部動脈について、ダイナミック造影像を検討したところ、高頻度にその存在を検出できた。これまでも、動脈を見ることを主眼とした特殊な造影 MRI 撮影法で検出したとの報告はあるが、前立腺癌検出

のための通常の撮影法での描出の検討は初めてである（図 2）。この結果を第 33 回日本画像医学会で発表し、会長賞を受賞した。



図 2. 副陰部動脈と前立腺および癌病巣との位置関係

現在論文化を進めるとともに、他の前立腺周囲構造を MRI でどの程度把握できるのか、検討を続けている。これらの情報は、確実な腫瘍切除と更なる低侵襲性の両立を目指す現代の手術に、貢献できるものと確信している。

(2) 前立腺内の代謝産物に基づく 3 テスラ MRS の検討

代表研究者は以前から前立腺 MRS の研究を継続しており、3 テスラ環境下でのスペクトルの挙動も把握している。ただ、生体内では様々な不均一性が生じ、理論通りのスペクトルを得ることが困難という背景がある。

ファントムによる検討

新たに作成したファントムを用いて、不均一性を解消するための検討を行った。不均一性の原因としては、3 テスラ下では共鳴周波数が高く、送信電磁波の波長が短くなり、生体内でも場所によって十分な励起ができないことにある。最新の 3 テスラ MRI 装置では電磁波を送信するポートを複数設け、電磁波の位相も考慮しながら送信している。当施設の 3 テスラ MRI 装置にはそのような機構は無く、単純な電磁波の送信しかできないが、それを撮影条件の細かな設定により解消できるかどうか検討した。その結果、単純な測定条件の変更のみでは、全体の均一な励起につながらないことが確認できた。

測定対象となる個人個人により生体内の磁場環境が異なり、画一的な数値の変更のみでは無理があった。MRI では生体から戻ってくるエネルギーを分析し、適切な送信エネルギーを計算するという高度な技術を用いているが、MRS 測定では、もっと精度の高い計算と送信電磁波の最適分布を造り出す技術が必要となる。このため、最新の 3 テスラ装置により、計算された均一な励起状態を確認し、そこから、より良いスペクトルとなるように工夫を重ねることが効率的と考えられた。

また、外部の協力機関では、1.5T 装置での効

率的な MRS 測定条件の検討を行っており、標準化する際の基礎的データが積み重ねている(磁気共鳴医学会発表、磁気共鳴医学会誌論文掲載)。

生体における検討

3 テスラ MRI 装置に付属している MRS 測定用ソフトで、臨床例の測定を以前から続けている。前立腺の大きさや直腸ガスの影響で、全例で高品質なスペクトルが得られるわけではなく、また前立腺内全体が均一に励起できる症例は約半数程度である。通常、MRS は MRI 撮影に引き続き行われるが T2 強調像、拡散強調像、ダイナミック造影像などで検出出来なかった癌病変が、MRS により新たに癌として検出できた症例は無かった。しかし、大きめの前立腺癌病巣内のスペクトルは所々コリンの上昇程度が異なっていることが多く、これまでの報告通り、前立腺癌の悪性度が不均一であることとの関連性が類推出来る。安定して MRS の情報を得ることが出来る状況を作り出すことが大きな課題の 1 つと考える(図 3)。

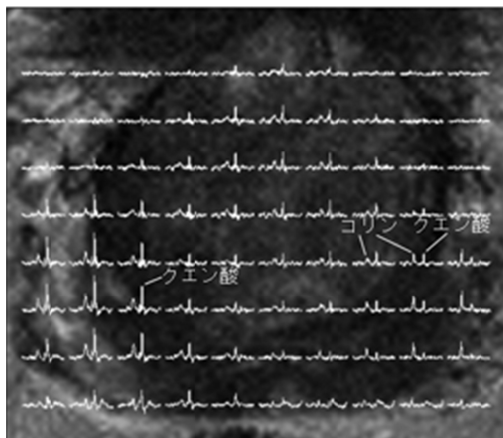


図 3 . 前立腺癌の T2 強調像-MR スペクトロマップ融合画像 : 左葉背側 ~ 外側にコリンピーク増高とクエン酸ピーク低下あり

このように、3 テスラ装置を用いた MRS の検討では効率の良い均一な信号取得が上手くいかず、MRI の情報や他の臨床上の因子と統合したシステム構築までは至らなかった。しかし、今後も前立腺癌の治療法や適応は変化すると考えられ、その時点で最適な治療の選択の際に、MRI から得られる生体内情報はますます重要になると考えられた。

5 . 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文](計 4 件)

Takeshi Yoshizako, Yasushi Kaji (9 名中 4 番目), Prostate 3T-MR spectroscopic imaging without an endorectal surface coil using the MLEV-PRESS sequence. Jpn J Radiol (査読有), VOL 31, 2013, 220-225, doi: 10.1007/s11604-012-0165-5.

茂木俊一、榎靖 (18 名中 2 番目). 日本磁気共鳴医学会雑誌(査読有), 33 巻, 2013, 76-84,

http://www.jsmrm.jp/modules/journal/index.php?content_id=1

[学会発表](計 9 件)

稲村健介、榎靖, T2 強調像で求めた前立腺各領域の体積の割合、第 33 回日本画像医学会、2014 年 2 月 21 日-2014 年 2 月 22 日、東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区)

Kensuke Inamura, Yasushi Kaji (3 名中 3 番目), Do T2-weighted images of the prostate gland reflect the glandular zonal anatomy precisely? The 4th Asian Congress of Abdominal Radiology, 2013 年 3 月 22 日-2013 年 3 月 24 日, Kaohsiung Medical University, Kaohsiung, Taiwan.

比氣貞治、榎靖 (6 名中 4 番目), 前立腺 dynamic MRI による accessory pudendal artery の観察、第 32 回日本画像医学会、2013 年 2 月 22 日-2013 年 2 月 23 日、東京ステーションコンファレンス(東京都千代田区)

6 . 研究組織

(1)研究代表者

榎 靖 (KAJI, Yasushi)

獨協医科大学・医学部・教授

研究者番号 : 1 0 2 7 3 9 4 7