

平成 30 年 5 月 18 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15H04905

研究課題名(和文) 最新MR機能画像を用いた妊孕能評価と悪性腫瘍予後推定法の実用化

研究課題名(英文) Evaluation of fertility preservation and perspective on prognostic prediction using both functional and morphological MR imaging

研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：90135484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,700,000円

研究成果の概要(和文)：妊孕能温存を目的とした治療や個別化治療が求められる中、婦人科悪性腫瘍の画像診断において、子宮の機能解析立体的動態表示と臨床症例適応、治療効果判定・予後予測、形態による腫瘍鑑別、新しい画像コントラスト、撮像方法の確立を目的に研究を構築した。結果、画像診断能を高めるための複数の知見を得ることができ、機能診断における基礎的データを構築することができた。これらの結果は婦人科画像診断の有用性を示し、更に今後の多施設共同研究への礎を作ることが可能となった。

研究成果の概要(英文)：Recently, fertility preserved treatment and personalized treatment are highly required. In the field of gynecologic diagnostic imaging, our objectives were as follows: 1) construction of uterine functional evaluation using MRI, 2) Diagnosis of gynecologic malignancy by both morphological and functional imaging, including perspective on prognostic prediction, 3) new MR imaging contrast and construction of MR parameters. As a results, we could get the factors that improve diagnostic accuracy for gynecologic cancer and factors that will predict patients' prognosis. Those results may lead to multicenter study for getting for useful information for both patients and physicians.

研究分野：画像診断学

キーワード：婦人科画像診断 MRI 子宮蠕動

1. 研究開始当初の背景

近年、妊孕能温存のための腹式子宮頸部摘出術 (trachelectomy トラキレクトミー) が広まり、また子宮移植研究会が創設され、いずれも目的としている妊孕能温存のため、子宮機能評価の重要性は高まってきた。我々は、子宮蠕動が妊孕能に関連する機能と密接な関連のあることは健常・疾患例において報告してきており、これを更に深める必要があると考えた。また、これまでの研究結果より患者個人々の治療効果・予後予測のより精密で正確な治療効果予測・予後予測の必要性が見えてきた。個別化医療が進む中、治療方針の決定においてできる限り長期的な見通しを含めた正確な情報が必要である。その為、今後は多施設共同研究を視野に大規模研究が必要となると考え、それに向けたパラメータの最適化、基本となる自施設データの検証から開始すべきと考えた。当施設は、婦人科骨盤領域の画像診断で先端となる研究を続けており、子宮動態の解析ではその先駆けとなって研究データを蓄積し、また、婦人科腫瘍についての解析も長期にわたって継続している。これらの成果を疾患の診断・評価に広く応用しうる研究を構築しようと考えた。

2. 研究の目的

(1) 子宮の機能解析立体的動態表示と臨床症例における評価

子宮蠕動は 3D で機能画像を取得、4D による子宮蠕動表示することにより、蠕動の立体的な動きを評価できる。その第一歩として、矢状断・冠状断の二段面評価を行い、卵管へ連続する断面での子宮蠕動の評価を行い、体外受精の胚移植の際の一助となりうるか検討する。

また、正常子宮のバリエーションは多彩であり、産後の状態、授乳と蠕動との関連は未だ検討されていない。事実上妊孕を必要としない時期における子宮動態を解明するため産後、授乳中健常人の子宮蠕動を解析する。更に、妊孕能温存手術である腹式子宮頸部摘出術 (trachelectomy トラキレクトミー) の患者における子宮蠕動の検討を行う。子宮蠕動と妊孕能との関連はこれまでも複数の論文で示唆されている。頸部摘出術をなされても蠕動が保持されているのか、妊孕能との関連においても重要なファクターとなりうるため、これを検討する。これら蠕動が基本的な T2 強調像の JZ (junctional zone) の厚さと関連があるのかも検討する。

(2) MRI 画像の悪性腫瘍への適用による形態的、機能的評価：治療効果判定・予後予測、形態による腫瘍鑑別

従来からの悪性腫瘍の形態的な診断を更に高めていきつつ、近年の個別化治療へ貢献しうる治療前情報を付加するために、マルチパラメトリック MRI の撮像から得られる複数の画像ファクターを用いて治療効果判定・予後予測の指標となりうるファクターを検索

する。

また、MRI 画像における子宮内膜病変の描出は常に正常との鑑別が問題となりうる。基本的な内膜厚は年齢、月経周期によって異なり腫瘍を含む内膜病変との鑑別は困難なことも多い。正常との区別は画像診断において基本的事項であり、疾患群との比較により正常像の範囲を明らかにする。

(3) 新しい画像コントラスト、撮像方法の確立

子宮腺筋症の ADC 画像が従来の T2 や造影では描出しえなかった新たな画像コントラストを描出する可能性が示唆されており、DWI や ADC が新しい画像コントラスト “anatomical DWI” として存在しうる可能性があることから、これを自施設症例にて確立する。

子宮頸癌について通常推奨されている b 値 (1000s/mm²) では子宮頸管も高信号を呈し、腫瘍進展範囲の正確な評価が困難となる問題点が指摘されている。これを改善し、今後の多施設共同研究の標準化撮像法を確立することを目的に computed DWI の手法を用いて最適 b 値の検討を行う。

3. 研究の方法

(1) 子宮の機能解析立体的動態表示と臨床症例における評価

子宮蠕動運動の立体的評価に関し、健常者において月経期を除く時期に子宮蠕動を子宮の正中矢状断・冠状断で撮像。子宮各壁における蠕動の有無・方向・頻度、深部へ広がる波の有無について評価、統計解析を行った。授乳期および未経妊子宮の形態と機能の比較では、授乳中女性 (産後無月経 15 名、月経再開後 7 名)、未経妊女性を対象とし、子宮断面積、内膜厚、junctional zone (JZ) の厚さ、JZ と子宮外層筋層 (outer-myometrium, OM) 各々と骨格筋との信号比を計測、蠕動頻度、運動の性状を比較。授乳群・未経妊群の比較後、部分解析として産後無月経群と月経再開群の比較、授乳直前と直後の比較も行った。子宮蠕動回数の年齢による変化、及び閉経後変化、蠕動と JZ 所見との関連性の検討では、閉経前女性 64 名と閉経後女性 43 名を対象とし、T2 強調画像矢状断で JZ の明瞭度、厚さを計測。3 分間の子宮蠕動回数を計測し各群の相関を検討した。

(2) MRI 画像の悪性腫瘍への適用による形態的、機能的評価：治療効果判定・予後予測、形態による腫瘍鑑別

形態と機能による悪性腫瘍の鑑別として、卵巢内膜症性嚢胞を背景に発生した漿液粘液性境界悪性腫瘍 19 病変と内膜症関連悪性卵巢腫瘍 84 病変の鑑別診断について MRI 画像所見、定量値、それらの診断能に関して比較検討。また、基本的な視点から、子宮体癌と画像上鑑別が問題になる正常子宮の周期変化の比較につき、健常女性と内膜病変を有する患者について T2 強調像で内膜厚、性状 (信

号、不均一性)を評価した。

MRIの予後予測に関し、自施設で子宮体癌の腫瘍の完全切除および術前MRIが施行されたIA期からIIIC期の子宮体癌患者を対象。拡散強調像(diffusion weighted image, DWI)から得られる定量値を示したADCmapからADCmean・ADCmin値を計測。標準化したADCも用いた。術後無再発生存期間(RFS)を主要アウトカムとし、複数の臨床から得られる要素(年齢、組織型、リンパ節転移、Stage、リスク分類等)と多変量解析を行った。

(3) 新しい画像コントラスト、撮像方法の確立

子宮頸癌評価の最適b値検討について、自施設2010-2014年に治療前MRIを撮影した頸癌患者85人を対象とし、自作ソフトウェア上で5点のb値のcomputed DWIを作成。実撮像画像とcomputed DWIの相関係数を検討腫瘍と筋層、頸管、内膜、皮下脂肪各々とのコントラスト比(contrast ratio, CR)をb値5点のcomputed DWI上で計算。定性評価として腫瘍の明瞭性、背景信号の抑制、全体的な画質を評価。

自施設の腺筋症症例100例を対象にADCmapにおいて腺筋症病変内部におけるJZ構造の有無、描出される条件(装置の条件、患者年齢、月経周期、ホルモン治療との関連)を検討した。

4. 研究成果

(1) 子宮の機能解析立体的動態表示と臨床症例における評価

子宮の各壁間での蠕動の頻度に有意差はなく、冠状断像で有意に蠕動の確認された症例が多かった。蠕動波の深部へ広がる陰影が認められるものは冠状断像が多かった。子宮蠕動は矢状断像より冠状断像の方がより蠕動が認識しやすい傾向にあり、蠕動の特徴を反映している可能性が考えられた。子宮蠕動と排卵側との関係を含め、更に症例の蓄積が必要と考える。

授乳期子宮と未妊子宮の比較について、蠕動は授乳群で有意に抑制されており、妊娠のコントロールに対する関与が示唆された。また形態的にも授乳期には子宮自体が小さく、閉経後に類似した像を呈していた。これらは妊娠から分娩後にかけて母体に顕著なホルモン変化が生じ、更に出産後は授乳によっても内分泌環境の変化が生じる。本研究で授乳期子宮は形態、機能ともに未妊子宮と大きく異なり、授乳中の子宮は妊孕能を抑制した状態にあることが明らかにされた。

また、子宮の機能と形態の関連の検討では、子宮蠕動は閉経後には経時的に有意に減少し、閉経前の蠕動回数とJZの明瞭度には有意な相関が認められた。子宮のJZの低信号の要因として子宮蠕動に伴う筋収縮が関与している可能性を明らかにした。

(2) MRI画像の悪性腫瘍への適用による形態的、機能的評価：治療効果判定・予後予測、形態による腫瘍鑑別

漿液粘液性境界悪性腫瘍19病変と内膜症関連悪性卵巣腫瘍の比較では、漿液粘液性境界悪性腫瘍充実部分が高い平均ADC値を示すこと、T2強調像で高信号を呈することが、漿液粘液性境界悪性腫瘍診断に対し、高い感度、特異度を有し、鑑別に貢献する可能性が示唆された。

正常子宮の周期性変化と子宮内膜疾患について比較検討を行い、正常と疾患で内膜厚、信号に重複が多く認められることが明らかとなった。これは一般に認識の低い事項であり、画像診断の精度の向上に貢献できたと考える。

子宮体癌の治療後の再発リスクの検討では、結果、補正前後のADC平均値は無再発期間と有意な相関が認められ、ADCが低いほど、RFSが短くなることが明らかとなった。この研究からは、治療前のMRIから得られる術前のADC値は子宮体癌の再発予測に有用な画像バイオマーカーであり、既存の再発リスク分類をさらに高めることができる可能性を示した。

(3) 新しい画像コントラスト、撮像方法の確立

子宮頸癌評価の最適b値検討では、結果、measured DWIとcomputed DWIの信号間で高い相関($R^2=0.998$)が得られた。b値の上昇に伴い、腫瘍と筋層、頸管、内膜とのCRは上昇したが、腫瘍と脂肪のCRは低下。computed DWI上、腫瘍の明瞭性、全体の画質は $b=1300, 1600s/mm^2$ が他のb値に比べて有意に高い評価となった。本研究から、computed DWIは子宮頸癌の画像評価に適用可能であり、computed DWIでは $b=1300, 1600s/mm^2$ が子宮頸癌に最適と考えられた。

新しいコントラストとしてのDWIについて、子宮腺筋症で認められるT2強調画像の低信号内に、ADCmapでのみ認識される構造があることが明らかにした。腺筋症はT2強調像で低信号領域として認められるが、この内部にADCmapではJunctional Zoneに相当すると考えられる低信号域が約半数の症例で認められた。全例ではないこと、ホルモンや年齢との相関も認めないことから、その原因は明らかにされなかったが、DWIの新しいコントラスト画像としての意義を明らかにすることができた。

また、多施設研究としては、欧州泌尿生殖学会の婦人科コミティーで進められた内膜症のMRI撮像法、診断のガイドラインに関して報告を行った。また、子宮体癌のMRI撮像法・診断のガイドラインに関するアンケート方式の報告をまとめ、現在投稿中である。

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 15 件)

Kurata Y, Kido A, Moribata Y, Kameyama K, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Differentiation of Seromucinous Borderline Tumor from Serous Borderline Tumor on MR Imaging. *Magn Reson Med Sci*. 2017 Oct 6. doi: 10.2463/mrms.mp.2017-0055. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28993546. 査読有

Kurata Y, Kido A, Minamiguchi S, Kondoh E, Togashi K. MRI findings of chronic abruptio-oligohydramnios sequence (CAOS): report of three cases. *Abdom Radiol (NY)*. 2017 Jul;42(7):1839-1844. doi: 10.1007/s00261-017-1141-4. 査読有

Kameyama KN, Kido A, Himoto Y, Moribata Y, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. What is the most suitable MR signal index for quantitative evaluation of placental function using Half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo compared with T2-relaxation time? *Acta Radiol*. 2017 Jan 1:284185117727786. doi:10.1177/0284185117727786. [Epub ahead of print] PubMed PMID: 28862023. 査読有

Daido S, Kido A, Kataoka M, Nakai A, Fujimoto K, Kusahara H, Okada T, Togashi K. MR imaging of uterine morphology and dynamic changes during lactation. *J Magn Reson Imaging*. 2017 Feb;45(2):617-623. doi: 10.1002/jmri.25375. 査読有

Kiguchi K, Kido A, Kataoka M, Shitano F, Fujimoto K, Himoto Y, Moribata Y, Kurata Y, Fushimi Y, Okada T, Togashi K. Uterine peristalsis and junctional zone: correlation with age and postmenopausal status. *Acta Radiol*. 2017 Feb;58(2):224-231. doi: 10.1177/0284185116639768. 査読有

Kanazawa Y, Yamada T, Kido A, Fujimoto K, Takakura K, Hayashi H, Fushimi Y, Kozawa S, Koizumi K, Okuni M, Ueda N, Togashi K. Internal evaluation of impregnation treatment of waterlogged wood; relation between concentration of internal materials and relaxation time using magnetic resonance imaging. *Magn Reson Imaging*. 2017 Jan 14;38:196-201. doi: 10.1016/j.mri.2017.01.010. 査読有

Moribata Y, Kido A, Fujimoto K, Himoto Y, Kurata Y, Shitano F, Kiguchi K, Konishi I, Togashi K. Feasibility of Computed Diffusion Weighted Imaging

and Optimization of b-value in Cervical Cancer. *Magn Reson Med Sci*. 2017 Jan 10;16(1):66-72. doi: 10.2463/mrms.mp.2015-0161. 査読有

Kurata Y, Kido A, Moribata Y, Kameyama K, Himoto Y, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Diagnostic performance of MR imaging findings and quantitative values in the differentiation of seromucinous borderline tumour from endometriosis-related malignant ovarian tumour. *Eur Radiol*. 2017 Apr;27(4):1695-1703. doi: 10.1007/s00330-016-4533-x. Epub 2016 Aug 23. P 査読有

Kurata Y, Kido A, Fujimoto K, Kiguchi K, Takakura K, Moribata Y, Shitano F, Himoto Y, Fushimi Y, Okada T, Togashi K. Optimization of non-contrast-enhanced MR angiography of the renal artery with three-dimensional balanced steady-state free-precession and time-spatial labeling inversion pulse (time-SLIP) at 3T MRI, in relation to age and blood velocity. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Jan;41(1):119-26. doi: 10.1007/s00261-015-0608-4. 査読有

Shitano F, Kido A, Kataoka M, Fujimoto K, Kiguchi K, Fushimi Y, Togashi K. Evaluation of uterine peristalsis using cine MRI on the coronal plane in comparison with the sagittal plane. *Acta Radiol*. 2016 Jan;57(1):122-7. doi:10.1177/0284185115579080. 査読有

Himoto Y, Kido A, Mogami H, Moribata Y, Minamiguchi S, Shitano F, Kiguchi K, Kurata Y, Konishi I, Togashi K. Placental function assessed visually using half-Fourier acquisition single-shot turbo spin-echo (HASTE) magnetic resonance imaging. *Placenta*. 2016 Mar;39:55-60. doi: 10.1016/j.placenta.2016.01.007. 査読有

Himoto Y, Kido A, Fujimoto K, Kawada K, Kitai T, Sakai Y, Togashi K. A case of pseudomyxoma peritonei: visualization of septa using diffusion-weighted images with low b values. *Abdom Radiol (NY)*. 2016 Sep;41(9):1713-7. doi:10.1007/s00261-016-0697-8. Review. 査読有

Shitano F, Kido A, Kataoka M, Fujimoto K, Kiguchi K, Fushimi Y, Konishi I, Togashi K. MR appearance of normal uterine endometrium considering menstrual cycle: differentiation with benign and

malignant endometrial lesions. Acta Radiol. 2016 Dec;57(12):1540-1548. doi: 10.1177/0284185115626478. 査読有

Kido A, Fujimoto K, Matsubara N, Kataoka M, Konishi I, Togashi K. A Layer of Decreased Apparent Diffusion Coefficient at the Endometrial-Myometrial Junction in Uterine Adenomyosis. Magn Reson Med Sci. 2016;15(2):220-6. doi:10.2463/mrms.mp.2015-0084. 査読有

[学会発表](計 8 件)

Kaori Togashi, Medical needs for Imaging, 第 3 回 Bordeaux-Kyoto Symposium, 2017 年

Kaori Togashi, Gynecologic MRI: Prognostication, Treatment Planning & Treatment Response, The 25th International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM2017), 2017 年

Kaori Togashi, Functional imaging of the uterus evaluated on cine MR, The 29th International Congress of Radiology (ICR2016), 2016 年

Kaori Togashi, Evaluation of uterine function with use of cine MR, The 29th International Congress of Radiology (ICR2016), 2016 年

Kaori Togashi, Functional imaging of the uterus evaluated on cine MR, The 16th Asian-Oceania Congress of Radiology (AOCR2016), 2016 年

富樫かおり、子宮肉腫：画像による術前診断は可能か？、第 55 回日本産科婦人科内視鏡学会学術講演会、2015 年

Kaori Togashi, Functional imaging of the uterus, The 5th Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR2015), 2015 年

Kaori Togashi, Functional Imaging in Gynecologic Field, The 15th International Congress of Radiation Research (ICRR2015), 2015 年

6. 研究組織

(1) 研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学研究科・教授

研究者番号：9 0 1 3 5 4 8 4

(2) 研究分担者

木戸 晶 (KIDO, Aki)

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：8 0 5 9 5 7 1 0