

令和 2 年 6 月 20 日現在

機関番号：15401

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2017～2019

課題番号：17K10406

研究課題名（和文）全身MRIと次世代型シーケンスによる骨髄造血器疾患の網羅的評価と治療戦略への応用

研究課題名（英文）Comprehensive evaluation and treatment strategy for hematological disorder using whole-body MRI and next generation sequence

研究代表者

高須 深雪（Takasu, Miyuki）

広島大学・病院（医）・病院助教

研究者番号：70565647

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）：全身MRIから算出された指標と、脊椎骨髄から算出された脂肪分画、臨床指標を用い、多発性骨髄腫の化学療法における寛解予測を行った。CR/VGPRの予測にはFFが有用であった。化学シフトイメージングは骨髄腫の腫瘍浸潤の評価には有用ではなかった。MDSと再生不良性貧血の貧血に、脊椎MRI画像と畳み込みニューラルネットワークが有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

造血器腫瘍に対しMRIと最新の撮像・解析技術を用いる骨髄の包括的評価はこれまでに報告がなく、独創的な研究成果に立脚した発展的取り組みである。さらに、本研究は、骨髄病変の質的診断とその変化をもたらす背景因子の解明に繋がる重要な取り組みである。さらに、MRIによる全身骨の評価は、近年問題視されている医療被曝を軽減するためのプロトコル立案に大きく貢献するものである。

研究成果の概要（英文）：Early change in FF of lumbar BM and serum M protein soon after induction of chemotherapy contributed significantly to prediction of CR/VGPR. CSI proved not to be useful for differentiating myeloma infiltration from hematopoietic BM. The CNN provided better differentiation of MDS from AA than conventional multiparametric MRI and visual inspection of human observers.

研究分野：MRI

キーワード：多発性骨髄腫 MRI

## 1. 研究開始当初の背景

### **本研究に関連する国内・国外の研究動向及び位置づけ**

造血組織である骨髄は、成人体重の 5% を示す巨大組織であり、骨髄を首座とするさまざまな造血器疾患の評価には、病変の分布や性状判断、腫瘍量の推定など、包括的な全身評価が必要である。骨髄組織内に造血幹細胞と鉄、脂肪、骨組織、豊富な静脈洞がもたらす灌流成分が混在する複雑な環境は、放射線学的画像化とその解釈に極端な困難さをもたらしている。にもかかわらず、造血器悪性腫瘍の診療においては、近年放射線学的評価、特に軟部組織コントラストに優れた MRI による骨髄病変の評価が必須となっている。

- 症候性骨髄腫の前段階であるくすぶり型骨髄腫 (SMM) は無治療経過観察が原則とされてきた。しかし近年、症候性骨髄腫への進行リスクが高い high risk SMM と呼ばれるサブグループの存在が明らかとなり、International myeloma working group は 2015 年に診断基準を改訂し、治療を必要とする high risk SMM の診断に初めて全身 MRI による限局性病変数を採用した。しかし**予後との明らかな関連が報告されているびまん性骨髄浸潤**に関しては (Caers J, *Oncologist*. 2016)、客観的評価の困難さから見送られている。
- 骨髄異形成症候群 (MDS) は骨髄の無効造血を特徴とする疾患群であり、現在も診断の重要な部分は、生体の一部の生検組織による形態学的な判断に基づいている。高齢者に多い MDS の予後は、血球減少に関連した事象と白血病化によって大きく決定されるほか、合併症など患者背景にも大きく影響されるため、MDS の病態生理の解明には**骨髄病変の質的診断に加え、全身検索を含めた包括的アプローチが必須である**。
- 再生不良性貧血は、汎血球減少と骨髄の低形成を特徴とする一つの症候群である。鑑別すべき疾患の中で特に問題となるのが芽球の割合の少ない低形成 MDS、及び MDS へ高率に移行する clonal ICUS であり、骨髄所見にて両者を区別できない (骨髄異形成症候群診療の参照ガイド、2014)。生検では一部の骨髄の評価に限られるため、全身骨髄の評価のためには MRI を併用することが望ましいとしているが、これらの疾患は T1 強調像や STIR 像では同様の所見を示すため、**従来の MRI によって両者を鑑別することは困難である**。

**以上の点より、造血器疾患の骨髄病変の診療における MRI には、各疾患固有の問題解決と骨髄病変の質的診断の両者が必要である。**

## 2. 研究の目的

本研究は、3T-MRI を用いた全身 MRI 及び次世代型シーケンスによる骨髄造血器疾患の評価を目的とした前向き研究である。具体的には、骨髄病変の質的診断法としての MRI の有用性の検証、再生不良性貧血と低形成 MDS の鑑別、化学療法後の治療反応性予測因子となる MR バイオマーカーの探索を目的としている。

### **骨髄病変の質的診断法としての有用性の検証**

患者、対照の拡散強調像から得られたパラメータと血液・骨髄所見を比較し、骨髄腫浸潤、無効造血巣、赤色髄の分離に有用な指標を決定する。

### **再生不良性貧血と低形成 MDS の鑑別**

全身 MRI、拡散強調像、fat fraction を含めた指標と血液・骨髄所見を比較し、横断的・縦断的解析により鑑別となる骨髄 MRI 指標を決定する。

### **治療反応性に対する MR バイオマーカーの決定**

全身 MRI、拡散強調像、fat fraction を含めた指標と血液・骨髄所見を比較し、治療反応性・寛解状態を予測する。

## 3. 研究の方法

本研究は、3T-MRI による全身 MRI と次世代型シーケンスによる骨髄造血器疾患の評価を目的とした横断的・縦断的前向き研究である。多発性骨髄腫、骨髄異形成症候群、再生不良性貧血を約 200 名を解析する。全身 MRI、脊椎及び骨盤骨より得られた MRI データを用いて骨髄浸潤パターン、局所性病変数、骨髄 fat fraction、ADC から得られた指標とそのヒストグラム解析結果と、血液・腸骨骨髄生検との対比により、骨髄造血器疾患に対する MRI

の診断能を検証し、化学療法に対する有効性の評価と寛解予測への応用を目指す。MRI 画像は匿名化の上、広島大学をコアラボとして解析する。

**A. 骨髄病変の質的診断法としての有用性の検証**

患者、対照の MRI 指標と血液・骨髄所見を比較し、多変量解析により骨髄腫浸潤、無効造血、赤色髄の分離に有用な指標を決定する。

**B. 再生不良性貧血と低形成 MDS の鑑別**

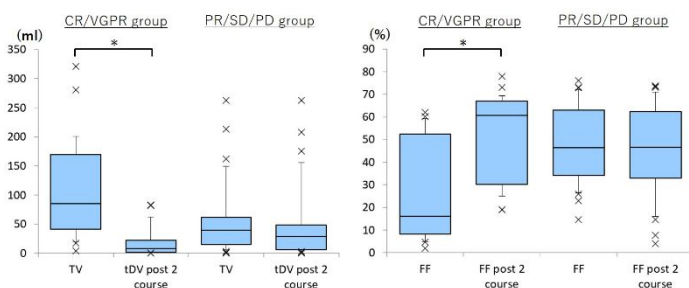
再生不良性貧血と低形成 MDS の MRI 指標、ヒストグラム解析から得られた計算値と、血液・骨髄組織・染色体所見及び追跡結果を比較し、多変量解析を用いた横断的・縦断的解析により鑑別となる骨髄 MRI 指標を決定する。

**C. 治療反応性に対する MR バイオマーカーの決定**

造血器腫瘍の化学療法前後で MRI 指標、ヒストグラム解析から得られた計算値と、血液・骨髄所見を比較し、多変量解析により治療反応性・寛解状態の予測因子となる MR バイオマーカーを縦断的評価にて決定する。

4. 研究成果

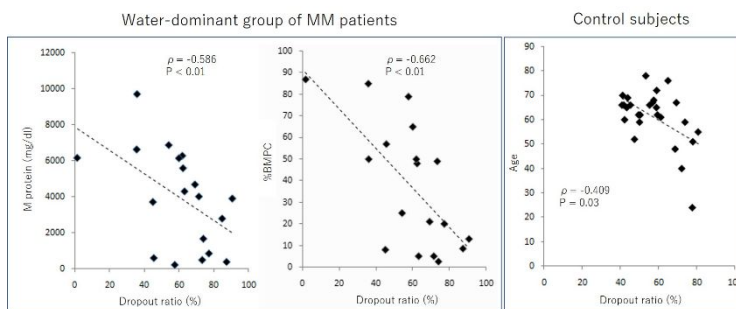
全身拡散強調像から算出された total diffusion volume (tDV) と、脊椎骨髄から算出された fat fraction (FF)、臨床指標を用い、多発性骨髄腫の化学療法における寛解予測を行った。症候性骨髄腫 50 人 (66.9 ± 10.5 才) に対し、治療開始前と治療開始後 2 サイクル時に全身 MRI 検査を行った。患者は化学療法終了後に CR/very good PR (VGPR) 群 (n = 15; 67.6 ± 10.3 才) と PR, SD or PD 群 (n = 35; 69.1 ± 8.6 才) に分類した。ROC 解析により、CR/VGPR を予測する指標を評価した。



2 サイクル終了後では、CR/VGPR 群では M 蛋白、2-microglobulin と tDV が低下し、ADC と FF が上昇していた。多変量解析では、FF と M 蛋白の変化率が CR/VGPR の予測に有用であった。AUC は FF が 0.964、M 蛋白が 0.847 であった (PLoS

One 2020 Feb 27;15(2))。

化学シフトイメージングは骨髄腫の腫瘍浸潤の評価には有用ではなかった。water-dominant group 群では、M 蛋白と BMPC% が骨髄 dropout ratio に相関した。対照群では、dropout ratio は年齢と弱い相関を示した (ISMRM 26th Scientific Meeting And Exhibition (June. 2018, Paris)、投稿中)。



MDS と再生不良性貧血の貧血に、脊椎 MRI 画像と畳み込みニューラルネットワークが有用であった (RSNA The 105th Scientific Assembly and Annual Meeting (December. 2019, Chicago, USA)、論文執筆中)。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 2件 / うち国際共著 0件 / うちオープンアクセス 0件）

1. 著者名 Tamura T, Takasu M, Higaki T, Yokomachi K, Akiyama Y, Sumida H, Nagata Y, Awai K	4. 巻 18
2. 論文標題 How to Improve the Conspicuity of Breast Tumors on Computed High b-value Diffusion-weighted Imaging.	5. 発行年 2019年
3. 雑誌名 Magn Reson Med Sci	6. 最初と最後の頁 119-125
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.2463/mrms.mp.2018-0011. Epub 2018 Jul 13.	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 高須深雪	4. 巻 2
2. 論文標題 領域別最新動向：CT & MRIの技術と臨床を中心に・骨軟部	5. 発行年 2017年
3. 雑誌名 インナービジョンPage19-20(2017.2).	6. 最初と最後の頁 19-20
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) なし	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 -

1. 著者名 Miyuki Takasu, Shota Kondo, Yuji Akiyama, Yuji Takahashi, Shogo Maeda, Yasutaka Baba, Takakazu Kawase, Tatsuo Ichinohe, Kazuo Awai	4. 巻 15
2. 論文標題 Assessment of Early Treatment Response on MRI in Multiple Myeloma: Comparative Study of Whole-Body Diffusion-Weighted and Lumbar Spinal MRI	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 PLoS One	6. 最初と最後の頁 e0229607
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1371/journal.pone.022960	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 -

〔学会発表〕 計18件（うち招待講演 10件 / うち国際学会 7件）

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Kazuyoshi Nakanishi, Chikako Fujioka, Shota Kondo Tomoyo Fuji, Chihiro Tani, Masao Kiguchi, Kazuo Awai
2. 発表標題 Utility of CT metal artifact reduction algorithms for intervertebral devices: experimental study in ex vivo bovine coccyx using micro-CT as the reference standard
3. 学会等名 RSNA 104th Scientific Meeting And Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Yuji Akiyama, Kazushi Yokomachi, Tomoyo Fuji, Shota Kondo, Hiroaki Sakane, Chihiro Tani, Kazuo Awai 1
2. 発表標題 Assessment of early treatment response by MRI in multiple myeloma: comparative study of whole-body MRI and lumbar spinal MRI
3. 学会等名 RSNA 104th Scientific Meeting And Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 多発性骨髄腫の骨病変：臨床用CTによる骨梁解析と全身MRIによる評価
3. 学会等名 中国四国骨髄腫カンファレンス（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 多発性骨髄腫の骨病変：臨床用CTによる骨梁解析と全身MRIによる評価
3. 学会等名 Osaka Myeloma Conference（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 多発性骨髄腫と骨病変
3. 学会等名 社外講師勉強会（招待講演）
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 全身MRIを用いた多発性骨髄腫の治療効果判定と予後予測
3. 学会等名 第8回 Hematological imaging and therapeutic seminar (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 BD Scoreを用いた骨髄腫の寛解予測: Fat Fractionとの比較
3. 学会等名 第9回Body DWI研究会 (招待講演)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Takayuki Tamura, Yuji Akiyama, Yoko Kaichi, Shota Kondo, Chihiro Tani, Kazuo Awai
2. 発表標題 Assessment of early treatment response by multiparametric whole-body MRI as a 1-step approach to prediction of overall response rate in patients with multiple myeloma
3. 学会等名 ISMRM 26th Scientific Meeting And Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Yuji Akiyama, Takayuki Tamura, Shota Kondo, Chihiro Tani, Akira Sakai, Tatsuo Ichinohe, Kazuo Awai
2. 発表標題 Does chemical shift imaging offer a biomarker for the diagnosis and assessment of disease severity in multiple myeloma?
3. 学会等名 ISMRM 26th Scientific Meeting And Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 Evaluation of chemical shift imaging for diagnosis and disease severity of multiple myeloma
3. 学会等名 第45回日本磁気共鳴医学会大会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 MIYUKI TAKASU
2. 発表標題 Preliminary Investigation: Gaussian and Non-Gaussian Measurements of Water Diffusion in Diagnostic Differentiation of Focal Lesions of Malignant Spinal Bone Tumors
3. 学会等名 ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition (国際学会)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 多発性骨髄腫に対するevidence
3. 学会等名 第7回 Body DWI 研究会 (招待講演)
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Takashi Abe, Yasutaka Baba, Takakazu Kawase, Shogo Maeda, Kazuo Awai, Akira Nishikori, Tatsuo Ichinohe
2. 発表標題 Differentiation of myelodysplastic syndrome from aplastic anemia using conventional multiparametric MRI and Machine Learning
3. 学会等名 RSNA 104th Scientific Meeting And Annual Meeting (国際学会)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 発性骨髄腫患者における全身Diffusion-weighted MRIと18F-FDG-PET/CT
3. 学会等名 第56回腫瘍・免疫核医学研究会/第38回呼吸器核医学研究会(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 多発性骨髄腫の画像所見
3. 学会等名 Multiple myeloma web seminar(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 骨病変の画像診断と骨強度解析
3. 学会等名 第一回骨髄腫セミナー(招待講演)
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Miyuki Takasu, Yuji Akiyama, Akira Nishikori, Yoko Kaichi, Shogo Maeda, Kazuo Awai
2. 発表標題 Quantitative comparison of conventional and synthetic MRI for cortical and trabecular bone architecture: ex vivo study of bovine coccyx
3. 学会等名 International Society for Magnetic Resonance in Medicine 27th Annual Meeting & Exhibition(国際学会)
4. 発表年 2019年



1. 発表者名 高須深雪
2. 発表標題 血液疾患におけるwhole body diffusionの有用性
3. 学会等名 DWIBS講演会(招待講演)
4. 発表年 2019年

〔図書〕 計1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	粟井 和夫  (Awai Kazuo)  (30294573)	広島大学・医系科学研究科(医)・教授   (15401)	
研究分担者	川瀬 孝和  (Kawase Takakazu)  (30463194)	広島大学・原爆放射線医科学研究所・助教   (15401)	
研究分担者	高原 太郎  (Takahara Taro)  (50308467)	東海大学・工学部・教授   (32644)	