

令和 6 年 6 月 24 日現在

機関番号：14301

研究種目：若手研究

研究期間：2020～2023

課題番号：20K16748

研究課題名（和文）希少疾患画像研究のための多施設症例共有ネットワーク及びプラットフォームの構築

研究課題名（英文）Development of a platform for multicenter imaging reseaches for rare diseases

研究代表者

樋本 祐紀（Himoto, Yuki）

京都大学・医学研究科・助教

研究者番号：30838991

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 2,700,000円

研究成果の概要（和文）：計7施設による多施設研究により、低悪性度内膜間質腫瘍と非典型的な子宮筋腫とのMRIによる鑑別法をScientific reportsに報告し、得られた知見を講演等で還元した。また、統計学・データ分析的手法を用いて、子宮体癌術前リンパ節転移予測モデルを2施設共同研究にて作成し、その結果を北米放射線学会、European Radiologyに報告した。そして、多施設の産科婦人科領域画像診断を専門とする放射線診断医の協力の元、産科婦人科領域画像診断多施設共同研究プラットフォームGOING-RSを作り、子宮頸部胃型形質病変の画像診断の多施設研究を進めている。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本研究の学術的意義は、希少疾患である低悪性度内膜間質肉腫の症例を多施設で収集して解析することでMRIの臨床的有用性を見出した点、そして複数の多施設研究の経験に基づき、専門家の集団的知性を生み出す産科婦人科領域画像診断多施設共同研究プラットフォームの礎を作ることができた点にある。社会的意義としては、現在も本プラットフォームを利用した多施設共同研究が複数進行中であり、今後更に拡大すると予想される。本プラットフォームは、将来の産科婦人科領域の画像診断研究、さらには他領域の画像診断の多施設研究の加速に貢献することが期待される。

研究成果の概要（英文）：Through a multi-center study involving seven institutions, we reported the differentiation between low-grade endometrial stromal sarcomas and atypical uterine leiomyomas using MRI in Scientific Reports, and the insights gained were disseminated through presentations and publications. Next, employing statistics/data analysis methods, we developed a predictive model for preoperative lymph node metastasis in endometrial cancer through a collaborative study involving two institutions, and reported the results at Radiological Society of North America 2022 and European Radiology. Furthermore, with the collaboration of radiologists specialized in obstetrics and gynecology imaging across multiple centers, we established the Obstetrics and Gynecology Imaging Diagnosis Multi-Center Research Platform, GOING-RS, and are performing a multi-center study on the imaging diagnosis of gastric-type uterine cervical neoplasms.

研究分野：放射線診断

キーワード：希少疾患画像研究 多施設症例共有ネットワーク 婦人科がん

1. 研究開始当初の背景

画像診断の著しい進歩により、高精細な形態評価に加えて、組織内微小環境の非侵襲的評価が可能になった。その一例として、がん領域での、MRI 拡散強調像を用いた腫瘍の細胞密度・悪性度の推定が挙げられる。婦人科がんにおいても、子宮頸癌や体癌、卵巣癌といった比較的頻度の高いがんでは、質的診断や治療前評価における画像診断の有効な使用法が既に確立され、臨床に貢献している。しかし希少がんではその発症頻度の低さから、症例を多く集めて画像所見やその診断能を検討することが難しく、医学的エビデンスの蓄積が困難である。そのため、臨床経験や症例報告から画像診断の潜在的有用性を感じる場面はあるものの、それを医学的に立証し、エビデンスの蓄積につなげることは難しい。

日本では保険制度やその高い普及率から CT・MRI の可用性が高い一方で、他国の大規模病院と比較して病院規模が小さい。そのため、本来であれば日本は医用画像の臨床研究を牽引すべき立場にあるにもかかわらず、まとまった症例数での臨床研究が難しいという現状がある。

本研究で構築を目指した画像診断領域の多施設共同研究に特化したネットワーク・プラットフォームは、臨床経験から得た閃きを臨床研究につなげる足がかりとなることが期待される。

実際の研究対象としては、低異型度子宮内膜間質肉腫、子宮体癌のリンパ節転移予測、を扱った。まずの低異型度子宮内膜間質肉腫は、非常に稀な悪性腫瘍である。子宮全摘術が標準的な根治療法であるが、臨床症状が非特異的であること、比較的若い女性に多い腫瘍であり妊孕性が問題となること、高い精度での画像診断方法が確立されていないことから術前診断が難しい。そのため、子宮筋腫等の良性病変との診断のもと、核出術などの不十分な治療が選択されることが稀ならずあり、医原性腹膜播種のリスク増加の懸念もあり、臨床的に重要な問題となっている。子宮体癌は比較的予後のよいがんとされるが、リンパ節転移の有無は治療方針決定、予後予測において重要な因子である。しかしその頻度は低いため、骨盤・傍大動脈リンパ節郭清はリスクの低い患者に対しては過剰治療となりうる。精度が高くかつ臨床的に使いやすいリンパ節転移予測モデルの作成は、個別化医療の推進に非常に重要である。

2. 研究の目的

低異型度子宮内膜間質肉腫と非典型的子宮筋腫との、高い診断能を持つ MRI 鑑別法の確立、統計学・データ分析的手法を用いた、臨床導入可能な子宮体癌術前リンパ節転移予測モデルの確立、を目的とした研究を多施設共同で行った。

その高次的目的は、上記の臨床研究を通じて、画像診断領域臨床研究のための多施設間での症例共有ネットワーク及びプラットフォームの構築の礎を築くことである。

3. 研究の方法

MRI を用いた低異型度子宮内膜間質肉腫と非典型的子宮筋腫との鑑別法の確立について

本研究では、京都大学医学部附属病院、近畿大学病院、神戸市立医療センター中央市民病院、大阪赤十字病院、大津赤十字病院、大阪医学研究所北野病院、日本赤十字社和歌山医療センターの七施設共同で、25 例の低異型度子宮内膜間質肉腫の症例を収集し、低異型度子宮内膜間質肉腫群とした。また、富細胞平滑筋腫など非典型的な筋腫と病理診断された症例を、京都大学医学部附属病院と日本赤十字社和歌山医療センターとで 42 例収集し、非典型的子宮筋腫群とした。両群間で、既報の低異型度子宮内膜間質肉腫を示唆する MRI 所見、子宮筋腫を示唆する MRI 所見の有無を二名の放射線診断医が評価した。また、既報の低異型度子宮内膜間質肉腫を示唆する MRI 所見に基づいた両群の鑑別モデルを作成し、AUC を用いてその診断能を評価した。具体的には、拡散強調像で中等度～高信号を示し、かつ T2 強調像で「腫瘍内低信号バンド」および/または「芋虫様の結節状進展」および/または「腫瘍辺縁を取り囲む低信号」のいずれかが見られる場合を低異型度子宮内膜間質肉腫とし、その確信度を二名の放射線診断医が 5 段階で評価した。

統計学・データ分析的手法を用いた子宮体癌術前リンパ節転移予測モデルの確立について

臨床導入の容易さの観点から、臨床医に既に浸透しているロジスティック回帰モデルが最適と考え、領域リンパ節転移(骨盤内及び傍大動脈リンパ節転移)と傍大動脈リンパ節転移の各々を予測するロジスティック回帰モデルの作成を試みた。京都大学医学部附属病院の子宮体癌症例 253 例を用いて、MRI 深部筋層浸潤・腫瘍マーカー(CA125、CA19-9)など臨床的に既に確立された 10 個のリスク因子を用いて、総当り法と交差検証を掛け合わせることで、診断能が高くかつ堅牢なロジスティック回帰モデルを複数選択した。そして、国立がん研究センター中央病院の子宮体癌症例 111 例を用いて外部検証を行い、上記候補モデルの中で最も診断能が高く堅牢と考えられる、領域リンパ節転移・傍大動脈リンパ節転移の各々の予測ロジスティック回帰モデルを選出した。続いて、MRI による評価が必要なリスク因子を除いた 6 個のリスク因子の総当り法と交差検証の掛け合わせにより、同様に領域リンパ節転移・傍大動脈リンパ節転移の各々の予測モデルを選出した。

4. 研究成果

MRI を用いた低異型度子宮内膜間質肉腫と非典型的子宮筋腫との鑑別法の確立について

MRI において、T2 強調像での腫瘍内低信号バンド、嚢胞性/壊死変化、ひび割れ模様の欠如、および拡散強調像での見かけの拡散係数値の低下が、非典型的子宮筋腫と比較して、低異型度子宮内膜間質肉腫と有意に関連した。また、T2 強調像・拡散強調像の所見を基にした鑑別モデルの、二人の評価者の結果は、AUC 0.86/0.89、感度 0.95/0.95、特異度 0.67/0.69 であった。上記結果を踏まえて、MRI が低異型度子宮内膜間質肉腫と非典型的筋腫との鑑別、特に高い感度を活かしての低異型度子宮内膜間質肉腫の検出に有用であることが示された。同内容は科学雑誌『Scientific Reports』に掲載された。

さらに、収集した低異型度子宮内膜間質肉腫 25 例を、MRI 上の形態に基づいて、腺筋症類似型、筋腫類字型、内腔突出型、肉腫型の四型に分類したところ、筋腫類似型でのみ筋腫との術前診断のもと不十分な治療である核出術が施行されている症例があることが分かった（10 例中 2 例）。上記分類と臨床的 pitfall との関連性について 2022 年腹部放射線学会でポスター発表を行い、同内容は医学雑誌『臨床放射線』に掲載された。

統計学・データ分析的手法を用いた子宮体癌術前リンパ節転移予測モデルの確立について

領域リンパ節（骨盤内及び傍大動脈リンパ節）への転移を予測する最終モデルは、骨盤リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、MRI 深部筋層浸潤、CA125 高値、傍大動脈リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、生検組織型で構成され、外部検証での AUC は 0.85 であった。また、傍大動脈リンパ節転移を予測するモデルは、MRI 深部筋層浸潤、傍大動脈リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、骨盤リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、CA125 高値で構成され、外部検証での AUC は 0.86 であった。上記の結果は、既報の複数のモデルと比較して優れていた。MRI を必要としないリスク因子からなる予測モデルについては、領域リンパ節予測モデルは骨盤リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、傍大動脈リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、CA125 高値、生検組織型、年齢からなり、外部検証での AUC は 0.79 であった。傍大動脈リンパ節予測モデルは傍大動脈リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、骨盤リンパ節最大短径 ≥ 6 mm、CA125 高値、生検組織型からなり、外部検証での AUC は 0.87 であった。

同内容は 2022 年の北米放射線学会において口演にて発表し、医学雑誌『European Radiology』に掲載された。

画像診断多施設共同研究のネットワーク及びプラットフォームの構築

京都大学医学部附属病院、国立がん研究センター中央病院、大阪大学医学部附属病院、信州大学医学部附属病院、鳥取大学医学部附属病院、琉球大学病院、富山大学附属病院、筑波大学附属病院、藤田医科大学病院、神戸大学医学部附属病院の各放射線診断科代表者と共に産科婦人科画像診断研究ネットワーク Gynecologic and Obstetric INvestigating Group in Radiological Sciences (GOING-RS) を構築した。現在「子宮頸部胃型形質病変の画像診断の多施設共同研究」に取り組んでおり、その中で研究者は子宮頸癌の希少な組織型である胃型粘液性腺癌の術前画像診断能の研究を担当している。

本プラットフォームは、将来的に産科婦人科領域の画像診断研究、さらには他領域における画像診断の多施設研究の加速に貢献することが期待される。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計3件（うち査読付論文 3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 Himoto Yuki, Kido Aki, Sakata Akihiko, Moribata Yusaku, Kurata Yasuhisa, Suzuki Ayako, Matsumura Noriomi, Shitano Fuki, Kawahara Seiya, Kubo Shigeto, Umeoka Shigeaki, Minamiguchi Sachiko, Mandai Masaki	4. 巻 11
2. 論文標題 Differentiation of uterine low-grade endometrial stromal sarcoma from rare leiomyoma variants by magnetic resonance imaging	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Scientific Reports	6. 最初と最後の頁 19124
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1038/s41598-021-98473-z	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 -

1. 著者名 Matsumoto Yuka Kuriyama, Himoto Yuki, Nishio Mizuho, Kikkawa Nao, Otani Satoshi, Ito Kimiteru, Yamanoi Koji, Kato Tomoyasu, Fujimoto Koji, Kurata Yasuhisa, Moribata Yusaku, Yoshida Hiroshi, Minamiguchi Sachiko, Mandai Masaki, Kido Aki, Nakamoto Yuji	4. 巻 -
2. 論文標題 Nodal infiltration in endometrial cancer: a prediction model using best subset regression	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 European Radiology	6. 最初と最後の頁 -
掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1007/s00330-023-10310-1	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 樋本祐紀、木戸晶、坂田昭彦、森畠裕策、倉田靖桐、鈴木彩子、松村謙臣、舌野富貴、川原清哉、久保滋人、梅岡成章、万代昌紀	4. 巻 68
2. 論文標題 低悪性度子宮内膜間質肉腫のMRI像の把握、および臨床的問題点との関連性の考察	5. 発行年 2023年
3. 雑誌名 臨床放射線	6. 最初と最後の頁 429-432
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 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3件（うち招待講演 1件／うち国際学会 1件）

1. 発表者名 樋本 祐紀, 木戸 晶, 坂田 昭彦, 森畠 裕策, 倉田 靖桐, 鈴木 彩子, 松村 謙臣, 舌野 富貴, 川原 清哉, 久保 滋人, 梅岡 成章, 南口 早智子, 万代 昌紀
2. 発表標題 低悪性度子宮内膜間質肉腫のMRI像の把握、及び臨床的問題点との関連性の考察
3. 学会等名 第35回日本腹部放射線学会
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 Matsumoto KY, Himoto Y, Nishio M, Kikkawa N, Otani S, Ito K, Yamanoi K, Kato T, Fujimoto K, Kurata Y, Moribata Y, Yoshida H, Minamiguchi S, Mandai M, Kido A, Nakamoto Y
2. 発表標題 Prediction models for lymph node metastasis of endometrial cancer: derivation and external validation study
3. 学会等名 RSNA 2022 (国際学会)
4. 発表年 2022年

1. 発表者名 樋本 祐紀
2. 発表標題 最適治療法選択につなげるための子宮内膜間質肉腫のMRI
3. 学会等名 Japanese Society for the Advancement of Women's Imaging 2023 (招待講演)
4. 発表年 2023年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 樋本祐紀、木戸晶	4. 発行年 2021年
2. 出版社 学研メディカル秀潤社	5. 総ページ数 2
3. 書名 押さえておくべき注目の疾患2021	

〔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
---------------------------	-----------------------	----

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