

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成24年5月24日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究（B）

研究期間：2009～2011

課題番号：21390345

研究課題名（和文） 最先端 MRI 機能画像診断を用いた不妊・習慣性流産の病態解明及び生殖医療支援

研究課題名（英文） Investigation on infertility and habitual abortion for the support of reproductive medicine using state-of-the-art functional 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

## 研究成果の概要（和文）：

子宮構造の解明をめざし、精細画像を得るための手法として PROPELLER 法の有用性を示した。また、拡散テンソル画像で子宮筋層の線維走行の描出に成功した。動態の解明では不妊に関連する各種病態（不妊症・筋腫・産後）をシネ MRI で評価し蠕動が正常例および治療前後で変化することを報告し、不妊・妊娠に関連する病態での子宮の動きの変化を画像でとらえることに成功した。また非造影での子宮動脈の描出を達成した。

## 研究成果の概要（英文）：

We demonstrated the PROPELLER methods as the useful tool to obtain detailed anatomical image of the uterus to elucidate its underlying structure. We successfully visualize fiber tract of uterine myometrium using diffusion tensor imaging. Regarding kinematic imaging, we reported changes of uterine peristalsis associated with various infertility-associated conditions (infertility, uterine myoma pre and post treatment, after delivery), and visualize fertility-associated uterine changes using MRI. In addition, we achieved visualization of uterine arteries without using contrast agent.

## 交付決定額

（金額単位：円）

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	7,100,000	2,130,000	9,230,000
2010年度	4,700,000	1,410,000	6,110,000
2011年度	2,000,000	600,000	2,600,000
年度			
年度			
総計	13,800,000	4,140,000	17,940,000

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・生殖医療

## 1. 研究開始当初の背景

少子化を背景に生殖医療支援の動きがあるが、不妊の原因には不明な部分も多い。女性側の因子としては排卵障害、卵管因子、子宮

因子、子宮内膜症等が知られている。子宮因子としては着床障害の原因となる奇形・子宮筋腫やポリープが挙げられるが、妊よう率を

向上させ正常妊娠を実現する上で必要となる子宮環境因子は明らかではない。当施設は婦人科骨盤領域で最先端のMRI研究施設であり、機能画像、特に子宮蠕動を可視化するシネMRIを開発、MRI動態画像診断を提唱し、子宮動態と生殖機能との関連について解明を試みてきた。また当施設では脳科学領域でも拡散テンソル画像などの構造機能画像において成果を上げているが、これを応用することで子宮の形態診断を進歩させ、新たな視点からの不妊に関する病態解明が可能と考えた。

## 2. 研究の目的

### (1) 構造の解明

不妊の要因である排卵障害や卵管因子は従来の構造画像ではとらえられなかったが、これらを可視化する上で十分な高解像度を実現する。さらに拡散強調画像を子宮に適用、構築との関係を定量値である見かけ上の拡散係数(ADC値)を用いて解析。拡散テンソル画像により筋組織構造を明らかにすることで、妊よう率の向上、妊娠の継続に関連する構造的要因を解明する。

### (2) 動態の解明

シネMRIにより、子宮の機能画像診断を進展させ、不妊病態の解明と新しい観点からの治療法の検討を試みる。また骨盤内諸臓器の動きの観察により子宮内膜症や炎症による癒着の診断を行い、腹腔鏡下癒着解除術の適応診断の可能性を検討する。また、子宮の収縮と伝播といった動きに関する生理機序の解明を目指す。

### (3) 血流の解明

造影剤を急速注入して連続的に撮像を行うダイナミックMRIにより、着床・妊娠継続に関連する子宮環境や子宮の機能異常を来す病態の解明を目指す。BOLD画像により組織酸素濃度の画像化をめざす。しかし本研究の成果を臨床へと還元するために非造影手法の開発を実施する。

## 3. 研究の方法

### (1) 構造の解明

詳細な構造画像を得るため、撮像の高分解能・高速化を行い、躯幹部撮像で問題の体動の影響を減じる撮像法について検討する。これらの撮像技術をもとに、拡散強調画像をもちいて、月経周期に伴う組織構造変化を解析、さらには子宮を構成する平滑筋線維の走行を可視化できるテンソル解析を実施、内膜症(筋筋症)や筋腫で生じる蠕動異常との結果とあわせて構造異常と機能の関連にも発展

させる。

### (2) 動態の解明

シネMRIの手法を用い、不妊や子宮疼痛とも関連が示唆されている経口避妊薬・抗コリン剤投与後の子宮蠕動の変化を評価する。また、内膜症患者の治療前後における蠕動の変化や、粘膜下筋腫患者の治療前後における蠕動の変化を解析し、子宮動態画像の臨床的意義を検討する。並行して患者の画像解析においても使用可能な汎用自動解析システムを開発し、定量的かつ客観的な評価をめざす。

### (3) 血流の解明

造影剤を用いたダイナミックMRIによる組織の血流、灌流の定量的評価を行い、モデル解析をおこなう。並行して、子宮・子宮動脈の血流を評価する非造影撮像法の開発を行い、BOLD画像による子宮の酸素状態変化とあわせて検討する。

## 4. 研究成果

### (1) 構造の解明

腹部・骨盤部MRIの精細な局所画像を得るための新たな手法としてperiodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER)法の有用性の検討を行い、従来法に比較し正常構造や病変の描出が優れていることを示した。また婦人科領域MRI撮像時の腸管蠕動を抑制するためのブスコパンの使用で、診断能の改善、及び子宮筋層の信号上昇を明らかにした。正常子宮のADC値とその月経周期変化についても報告した。子宮筋層の持続的収縮がみられる症例で子宮内膜および筋層へのFDGの取り込みが亢進していることが明らかとなり、その状態を画像コントラストや血流変化として捉えようと考えられた。子宮筋層の拡散テンソル画像については、開発中の撮像法を使用しパラメータを最適化することで、生体内での子宮筋層の線維走行の可視化に初めて成功した。現在成果を国際学会誌に投稿準備中である。

### (2) 動態の解明

不妊治療を行っている症例では、シネMRI画像で子宮の蠕動異常を呈した方に蠕動抑制作用のある抗コリン剤を投与後に体外受精に成功した3症例を報告し、不妊治療に画像診断が貢献していることを示した。また子宮筋腫の子宮動脈塞栓術前後における蠕動の変化を評価した結果、術後に新たに6例で蠕動が出現した。蠕動の出現した症例においては、その他の例と比べて術前の子宮体積が有意に小さいことが確認された。子宮動脈血流及びその変化と不妊との関連については定量

的なデータはほとんどなく興味深い、検討には今後の撮像法の検討・確立と症例の蓄積が必要である。また、ホルモンの蠕動への影響を探るものとして本年度は産後女性における検討も行った。さらに蠕動評価法の客観性は今までも議論になっていたが、今年度はこの点につき、画像解析の専門家と新たな測定法・ソフトウェアの開発を行った。経験豊富な読影者に匹敵するデータを自動的に取得することができ、学会発表を行った。ソフトウェアはまだプロトタイプの段階であるが、新たな定量的手法を導入し3D撮像データへの応用を含めた動態画像研究の加速化をめざし検討を継続中である。

### (3) 血流の解明

非造影MRAに関しては3T-MRI装置に適した撮像法の確立を目的とし、まず頸部および上腹部で検討をおこない、頸部血管はスピラベリング(T-SLIP法)を併用したSSFPで良好に描出されること、上腹部MRIにおいては、T-SLIP法を併用した非造影MR angiographyで門脈の良好な描出が可能であり、部位により最適な方法が異なること等を示した。肝動脈での描出最適化もすすんでおり、これを骨盤部に応用し子宮動脈の非造影検査についても3T装置での応用を試みた。生殖可能年齢においては、内腸骨動脈から子宮動脈の分岐レベル、更に子宮筋層内へ至る部位については、ほぼ描出を達成しており、更に末梢側の描出や病的状態での子宮動脈の状態を非造影にて描出できるよう検討中である。

## 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)

- ① Kido A, Togashi K (他5名、6番目), Comparison of uterine peristalsis before and after uterine artery embolization at 3-T MRI, Am J Roentgenol, 査読有, 196, 2011, pp1431-1435
- ② Fujimoto K, Togashi K (他7名、8番目), Apparent diffusion coefficient as an MR imaging biomarker of low-risk ductal carcinoma in situ: a pilot study, Radiology, 査読有, 260, 2011, pp364-372
- ③ Okada T, Togashi K (他6名、7番目), Whole-heart coronary MR angiography under a single breath-hold: a comparative study with respiratory-gated acquisition using a multi-element phased-array coil, Clinical Radiology 査読有, 66, 2011, pp1060-1063
- ④ Kasahara S, Togashi K (他8名、9番目), Hyperintense dentate nucleus on unenhanced T1-weighted MR images is associated with a history of brain irradiation. Radiology. 査読有, 258, 2011, pp222-228
- ⑤ Fujimoto K, Togashi K (他6名、7番目), BLADE acquisition method improves T2-weighted MR images of the female pelvis compared with a standard fast spin-echo sequence, Eur J Radiol, 査読有, 80, 2010, pp796-801
- ⑥ Hirokawa Y, Togashi K (他7名、8番目), Improved detection of hepatic metastases from pancreatic cancer using periodically rotated overlapping parallel lines with enhanced reconstruction (PROPELLER) technique after SPI0 administration, Invest Radiol, 査読有, 45, 2010, pp158-164
- ⑦ Fujimoto K, Togashi K (他5名、6番目), Effect of hyoscine butylbromide (HBB) on the uterine corpus: quantitative assessment with T2-weighted (T2W) MRI in healthy volunteers, J Magn Reson Imaging, 査読有, 32, 2010, pp441-445
- ⑧ Kido A, Togashi K (他5名、6番目), Changes in apparent diffusion coefficients in the normal uterus during different phases of the menstrual cycle, Br J Radiol, 査読有, 83, 2010, pp524-528
- ⑨ Kido A, Togashi K (他5名) Uterine peristalsis in women with repeated IVF failures: possible therapeutic effect of hyoscine bromide, J Obstet Gynaecol Can, 査読有, 31, 2009, pp732-735
- ⑩ Kido A, Togashi K (他6名、7番目), Physiological uptake of 18F-fluorodeoxyglucose in uterine endometrium and myometrium: correlation with uterine motility evaluated by cine magnetic resonance imaging, Acta Radiol, 査読有, 50, 2009, pp455-461
- ⑪ Satogami N, Togashi K (他5名、6番目), Visualization of external carotid artery and its branches: non-contrast-enhanced MR angiography using balanced steady-state free-precession sequence and a time-spatial labeling inversion pulse,

- J Magn Reson Imaging, 査読有, 30, 2009, pp678-683
- ⑫ Shimada K, Togashi K (他 7 名、8 番目), Non-contrast-enhanced hepatic MR angiography: Do two-dimensional parallel imaging and short tau inversion recovery methods shorten acquisition time without image quality deterioration?, Eur J Radiol, 査読有, 2009
- ⑬ Shimada K, Togashi K (他 6 名、7 番目), Unenhanced MR portography with a half-Fourier fast spin-echo sequence and time-space labeling inversion pulses: preliminary results, AJR Am J Roentgenol, 査読有, 193, 2009, pp106-112
- ⑭ Shimada K, Togashi K (他 8 名、9 番目) Non-contrast-enhanced MR portography with time-spatial labeling inversion pulses: comparison of imaging with three-dimensional half-fourier fast spin-echo and true steady-state free-precession sequences, J Magn Reson Imaging, 査読有, 29, 2009, pp1140-1146
- ⑮ Kasahara S, Togashi K (他 9 名、10 番目) Spin-echo T1-weighted imaging of the brain with interleaved acquisition and presaturation pulse at 3 T: a feasibility study before clinical use, Acad Radiol, 査読有, 16, 2009, pp852-857

[学会発表] (計 12 件)

- ① 矢野 浩二郎、富樫 かおり、Automated detection and measurement of uterine peristalsis in cine MR images, European Congress of Radiology2012、2012年3月2日、ウィーン会議場 (オーストリア)
- ② 富樫 かおり、Functional MR imaging of the uterus、日本—フィンランド「メディカルサイエンス」シンポジウム、2011年12月13日、フィンランドアカデミー (フィンランド)、
- ③ 富樫 かおり、MRI による腫瘍モニタリングと予後予測: 形態から数値へ、第49回日本癌治療学会学術集会、2011年10月27日、名古屋国際会議場 (愛知県)
- ④ 大堂 さやか、富樫 かおり、授乳期における子宮の様相と蠕動についての研究、第39回日本磁気共鳴医学会大会、2011年10月1日、リーガロイヤルホテル小倉 (福岡県)

- ⑤ 大堂 さやか、富樫 かおり、Uterine appearance and uterine peristalsis during lactation on MR imaging, The 19th International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM2011) (第19回国際磁気共鳴医学会議)、2011年5月7日、モントリオール会議場 (カナダ)
- ⑥ 富樫 かおり、Functional uterine MR imaging, The 15th workshop of the German-Japanese Radiological Affiliation. (日独放射線医学交流計画第15回ワークショップ)、2010年5月21-23日、聖路加看護大学講堂 (東京都)
- ⑦ 富樫 かおり、Malignant Diseases of the Uterus, The 18th International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM2010) (第18回国際磁気共鳴医学会議)、2010年5月2日、Stockholm International Fairs (スウェーデン)
- ⑧ 富樫 かおり、Recent Progress in MR imaging diagnosis in the female pelvis, The 26th International Congress of Radiology (ICR2010) (第26回国際放射線医学会議)、2010年4月11日、Shanghai International Convention Center (中国)
- ⑨ 富樫 かおり、MRI diagnosis of endometriosis and uterine myomas, The 13th Asian-Oceanian Congress of Radiology (AOCR2010) (第13回アジアオセアニア放射線学会議)、2010年3月21日、Taipei International Convention Center (台湾)
- ⑩ 富樫 かおり、Cine, diffusion and 3T magnetic resonance Imaging of the female pelvis, The 13th Asian-Oceanian Congress of Radiology (AOCR2010) (第13回アジアオセアニア放射線学会議)、2010年3月20日、Taipei International Convention Center (台湾)
- ⑪ 富樫 かおり、Uterine contractility evaluated with Cine MR Imagin, The 36th Congress of the International Union of Physiological Sciences (IUPS2009) (国際生理学会第36回世界大会)、2009年7月29日、国立京都国際会館 (京都府)
- ⑫ 富樫 かおり、Recent Progress in Imaging Diagnosis of Female Pelvis, The 2nd Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR2009) (第2回アジア腹部放射線学会議)、2009年6月6日、Lotte Hotel Seoul (韓国)

〔図書〕（計 0 件）

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：90135484