

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 5 月 14 日現在

機関番号：14301

研究種目：基盤研究(B)

研究期間：2012～2014

課題番号：24390291

研究課題名(和文) 妊孕性の保持を含めた婦人科機能温存・低侵襲治療を支援する最新MR機能画像診断

研究課題名(英文) Investigation of state-of-the art functional MR imaging supporting fertility sparing and minimal-invasive operation

研究代表者

富樫 かおり (TOGASHI, Kaori)

京都大学・医学(系)研究科(研究院)・教授

研究者番号：90135484

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 13,800,000円

研究成果の概要(和文)：子宮動態について2方向での評価による長所・短所を明かにした。またその自動評価についてJunctional Zone及び筋層内収縮の評価が可能となりつつある。非造影の手法を用いた子宮動脈の描出は既報と合致していることから、その描出の信頼性の高いことを示した。
子宮頸癌について、術前化学療法の治療効果は拡散強調・灌流画像よりも腫瘍サイズと相関のあることを示し、また長期予後については、扁平上皮癌において治療前ADC値との相関を認めた。

研究成果の概要(英文)：We visualized uterine peristalsis both sagittal and coronal images. Each direction of the image may have its merit and demerit for evaluating the peristalsis. In addition, automatic evaluation system has been promoted. Non-contrast enhanced MRA of the uterine artery could indicate the difference between pre and after menopausal state, which correspond to the previous reports by Doppler US. As for cervical cancer, treatment effect of neoadjuvant chemotherapy was well correlated with the tumor size rather than ADC value obtained from DWI and quantitative values from perfusion images. Regarding the event free survival and overall survival, mean ADC value was an independent biomarker for event free survival in patients with SCC in the multivariate analysis.

研究分野：画像診断学

キーワード：MRI 低侵襲治療 生殖医療

1. 研究開始当初の背景

近年、出産年齢の上昇に伴い悪性腫瘍を含めた婦人科疾患の発症年齢との近接が生じており、婦人科手術における妊孕性保持の希望は高い。また、妊孕性の保持に限らず侵襲性の低い腹腔鏡手術などの治療への需要は高まっている。こうした背景において、病変の進展範囲や周辺臓器・血管の形態・機能評価について画像診断でより正確な治療前評価が求められ、また、治療前後の臓器の機能評価も、重要な課題である。臓器を温存しても、機能に問題があれば機能温存・低侵襲治療による利益を十分受けることができない。子宮筋腫核出術後の残存筋層の状態や術後癒着の評価は、帝王切開を行うかどうか等術後の妊娠・出産管理や再手術の方針決定に影響を与える因子でありながら、これらを非侵襲的に評価する方法は確立されていない。当施設は、婦人科骨盤領域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。これらの成果を直接疾患の診断・評価・治療に応用し、婦人科疾患の機能温存・低侵襲治療に役に立てるための手法を開発することが可能であると考えた。

2. 研究の目的

(1)子宮動態の自動評価と筋腫核出前後の動態・構造評価

子宮動態画像の評価は従来熟練した読影者が視覚的に行っていたが、正確な評価には客観性・再現性・定量性のある手法が必要であるため、汎用性の高い自動化プログラムの開発を行う。従来の子宮シネ MR 画像は撮像装置の制限のため 1 方向のみでの評価であったが、今回は最新の撮像装置とシーケンスの改良により 3 次元的な動きを捉える手法を確立する。次いでそれを子宮筋腫核出術症例に応用、治療前後の蠕動の変化を検討する。また、手術によって、残存子宮筋層が受ける影響を拡散テンソル画像を用いて解析し、構築の変化と動態の解析を行うことを目指す。

(2)骨盤内臓器の血管・血流評価、婦人科疾患の治療評価への応用

これまでの上腹部非造影 MRA の経験をもとに、健常女性で非造影 MRA の手法を用いた骨盤内血管の描出と、灌流画像による臓器血流の測定手法を確立する。次いで子宮筋腫や悪性腫瘍の治療前後の患者において、手術手技にかかわる血管や病変の血流評価を行い、血管の variation の有無、病変の血流評価、治療効果や術後合併症の評価に役立てることができかどうかを検討する。

(3)拡散強調 MR 画像 (DWI) による女性骨盤悪性腫瘍の治療効果・予後予測

拡散強調 MR 画像 (DWI) は、悪性腫瘍が高いコントラストで描出され、得られる定量値

ADC は悪性腫瘍の治療効果予測に役立つとする報告もあるが、治療効果や予後予測のデータはまだ少ない。ただし、乳腺腫瘍においては ADC が低リスク腫瘍のマーカーとして有望であることを応募者が示しており、個々の患者の病変のリスクを評価し、これに応じて縮小治療を行える可能性がある。本研究では婦人科腫瘍においても同様な低リスク群の層別化の可能性につき検討することを目標とする。

3. 研究の方法

(1)子宮動態の自動評価と筋腫核出前後の動態・構造評価

子宮シネ画像の自動解析に関し、これまで達成しているプロトタイププログラムを基に、MatLab ベース環境でプログラム開発を行う。子宮の内膜直下の junctional zone (JZ) の動きと、筋層全体におよぶ動きについて、開発中のプログラムについて定量的解析を含めた改良を進め、熟練読影者の読影とあわせた検証を行う。一方、子宮シネ MR 画像に関し、3 次元的な動きを捉える手法を確立する。現在普及しつつある T2 強調像の 3D 撮像法は数分の時間を要する為用いることが出来ないため、交互に異なる断面の撮像を行う等検討する。撮像時間が短すぎると十分なコントラストが得られないため、各種要素のトレードオフを見極めながら最適な撮像法を検討する。

(2)骨盤内臓器の血管・血流評価、婦人科疾患の治療評価への応用

血管描出について、Time-Slip 法を用いて、健常女性の正常血管の描出を検討する。被検者の状態、撮影者の技術によりその描出能のばらつきが大きい安定した描出を得られる手法を確立する。灌流画像については、臨床上得られた画像をもとに MRI 装置上の解析ソフトを用いて臨床データと合わせて統計学的に検討する。

(3)拡散強調 MR 画像 (DWI) による女性骨盤悪性腫瘍の治療効果・予後予測

まずは DWI、それから得られる ADC 画像をもとに層別化・定量化に用いる客観的・半自動化プログラムの開発を行い、ついで子宮頸癌、体癌、卵巣癌において初診時・治療後の ADC 値による治療効果予測・予後予測の可能性につき検討を行う。さらには、拡散強調画像のデータを加えることで個々の患者のリスクに応じた治療法の提示が可能かどうか検討する。

4. 研究成果

(1)子宮動態の自動評価と筋腫核出前後の動態・構造評価

自動解析プログラムについては、junctional zone (JZ) の信号変化に関する解析についてはほぼ完成したプログラムができ、学会発表

及び論文化を行った。加えて、JZ から筋層に向かう蠕動については自動化が難しいことから、上記とは別に半自動化解析法を開発した。

子宮蠕動の描出について、評価断面を矢状断一断面から冠状断を加えての評価することにより、両側卵管への蠕動評価が可能となった。また、本検討により矢状断面に比し冠状断で筋層深部への収縮伝播の評価が容易であることも明かとなり、学会・論文にて発表した。本内容は、今後、三次元蠕動解析へ進むにあたり重要な情報となった。また、授乳中女性においては、子宮蠕動が非授乳状態に比べて有意に抑制されていることが明らかとなり、本内容については現在論文化を進めている。

拡散テンソル画像については、健常者における描出が可能となったので、筋腫患者での適応へ進んだ。現在、この結果に関し解析を進めているが、患者における描出能の低いことが課題であり、その原因について現在検討を重ねている。

(2)骨盤内臓器の血管・血流評価、婦人科疾患の治療評価への応用

非造影 MRI の手法による子宮動脈の撮像について、そのスピラベル位置設定を確立、更に撮像シーケンスの改良・最適化により、安定した描出を得られるようになった為、閉経前後の健常女性において描出能を比較し、閉経後に描出が低下する結果を得た。これは、既報のドップラー超音波と同様の結果であり、本手法の信頼性の高いことが示された。子宮頸癌の術前化学療法の治療効果判定に関し、灌流画像、拡散強調像、形態画像のいずれが治療評価と最も相関するか比較評価を行った。結果的に形態画像が最も治療効果を反映していることが明らかとなった。日常臨床において簡便な手法の信頼性が高いことは臨床的に有益であると考えられる。また、同時に術前化学療法による卵巣毒性により、卵巣機能が低下し、形態的にもこれに相応した卵巣や子宮形態の変化が認められることを示した。

(3)拡散強調 MR 画像 (DWI) による女性骨盤悪性腫瘍の治療効果・予後予測

子宮頸癌 (FIGO stage Ib-IIIb) の長期予後予測について、拡散強調画像から得られる ADC 値との予後相関を検討した。腫瘍の治療前 ADC 値の最適 cut-off 値を求め、臨床データ (年齢、リンパ節転移・傍組織浸潤の有無、等) と共に無再発生存率・全生存率との関連性を Cox 単変量・多変量解析で検討、多変量解析では、扁平上皮癌症例群において、治療前 ADC 値は、リンパ節転移の有無・根治手術歴の有無と共に、無再発生存の独立した予後因子であることを示した。また、全症例群では独立した予後因子とはならなかった。本結果から ADC 値が独立した予後予測の

biomarker であることが示され、画像から得られる定量値が、今後の治療予後予測に貢献しうることを示した。

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 16 件)

Fujii S, Kido A, Mikami Y, Matsumura N, Konishi I, Togashi K. Peritumoral enhancement in endometrial cancer on dynamic contrast-enhanced imaging: radiologic-pathologic correlation. J Obstet Gynaecol Res. 2014 May;40(5):1445-9. doi: 10.1111/jog.12318. 査読有

Kiguchi K, Kido A, Fujimoto K, Shitano F, Takakura K, Daido S, Himoto Y, Ninomiya A, Kusahara H, Fushimi Y, Okada T, Togashi K. Non-contrast-enhanced MR angiography of uterine arteries with balanced steady-state free precession and time-space labelling inversion pulse: technical optimization and preliminary result. Clin Radiol. 2014 Jul;69(7):669-73. doi: 10.1016/j.crad.2014.01.018.s. 査読有

Himoto Y, Fujimoto K, Kido A, Matsumura N, Baba T, Daido S, Kiguchi K, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Assessment of the early predictive power of quantitative magnetic resonance imaging parameters during neoadjuvant chemotherapy for uterine cervical cancer. Int J Gynecol Cancer. 2014 May;24(4):751-7. doi: 10.1097/IGC.000000000000124. 査読有

Himoto Y, Kido A, Minamiguchi S, Moribata Y, Okumura R, Mogami H, Nagano T, Konishi I, Togashi K. Prenatal differential diagnosis of complete hydatidiform mole with a twin live fetus and placental mesenchymal dysplasia by magnetic resonance imaging. J Obstet Gynaecol Res. 2014 Jul;40(7):1894-900. doi: 10.1111/jog.12441. 査読有

Morisawa N, Kido A, Kataoka M, Minamiguchi S, Konishi I, Togashi K. Magnetic resonance imaging manifestations of decidualized endometriotic cysts: comparative study with ovarian cancers associated with endometriotic cysts. J Comput Assist Tomogr. 2014 Nov-Dec;38(6):879-84. doi: 10.1097/RCT.000000000000136.

査読有

Kido A, Mikami Y, Koyama T, Kataoka M, Shitano F, Konishi I, Togashi K. Magnetic resonance appearance of gastric-type adenocarcinoma of the uterine cervix in comparison with that of usual-type endocervical adenocarcinoma: a pitfall of newly described unusual subtype of endocervical adenocarcinoma. *Int J Gynecol Cancer*. 2014 Oct;24(8):1474-9. doi: 10.1097/IGC.0000000000000229.

査読有

Fujimoto K, Kido A, Okada T, Uchikoshi M, Togashi K. Diffusion tensor imaging (DTI) of the normal human uterus in vivo at 3 tesla: comparison of DTI parameters in the different uterine layers. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Dec;38(6):1494-500. doi: 10.1002/jmri.24114. 査読有

Shitano F, Kido A, Fujimoto K, Umeoka S, Himoto Y, Kiguchi K, Kondoh E, Mikami Y, Konishi I, Togashi K. Decidualized adenomyosis during pregnancy and post delivery: three cases of magnetic resonance imaging findings. *Abdom Imaging*. 2013 Aug;38(4):851-7. doi: 10.1007/s00261-013-9988-5. 査読有

Nakai A, Reinhold C, Noel P, Kido A, Rafatzand K, Ito I, Togashi K. Optimizing cine MRI for uterine peristalsis: a comparison of three different single shot fast spin echo techniques. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Jul;38(1):161-7. doi: 10.1002/jmri.23946. 査読有

Kido A, Fujimoto K, Okada T, Togashi K. Advanced MRI in malignant neoplasms of the uterus. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Feb;37(2):249-64. doi: 10.1002/jmri.23716. 査読有

Daido S, Nakai A, Kido A, Okada T, Kamae T, Fujimoto K, Ito I, Togashi K. Anticholinergic agents result in weaker and shorter suppression of uterine contractility compared with intestinal motion: time course observation with cine MRI. *J Magn Reson Imaging*. 2013 Nov;38(5):1196-202. doi: 10.1002/jmri.24072. 査読有

Morisawa N, Kido A, Koyama T, Okada T, Kataoka M, Umeoka S, Fujimoto K, Tamai K, Togashi K. Changes of the normal ovary during menstrual cycle in reproductive age on the diffusion-weighted image. *J Comput Assist Tomogr*. 2012

May-Jun;36(3):319-22. doi: 10.1097/RCT.0b013e318255aebf. 査読有

Harigai M, Okada T, Umeoka S, Nagayama S, Tanaka E, Fujimoto K, Kido A, Takeda K, Togashi K, Sakai Y. Non-contrast-enhanced MR venography of the upper limb: a comparative study of acquisitions with fresh blood imaging vs. time-of-flight methods. *Clin Imaging*. 2012 Sep-Oct;36(5):496-501. doi:10.1016/j.clinimag.2012.01.016. 査読有

Kido A, Togashi K. Diagnostic imaging of the endometrial carcinoma. *Nihon Rinsho*. 2012 Jun;70 Suppl 4:377-80. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23156274>. 査読有

〔学会発表〕(計 10 件)

富樫かおり、婦人科疾患のMR診断最先端、第56回日本婦人科腫瘍学会学術講演会、2014年7月17日、栃木県総合文化センター(栃木県宇都宮市)

富樫かおり、医療における画像診断、放射線科分科会 自治体病院における放射線治療の在り方、第52回全国自治体病院学会、2013年10月17日、国立京都国際会館(京都府京都市)

Kaori Togashi, Woman in MRI-Networking & Panel Discussion, The 21th International Society for Magnetic Resonance in Medicine(ISMRM2013) 2013年4月24日, ソルトレイクシティ(米国)

Kaori Togashi, Cine MR: as a new tool to evaluate uterine function, The 4th Asian Congress of Abdominal Radiology (ACAR 2013), 2013年3月23日, 高雄(台湾)

富樫かおり、がん画像診断、非感染性疾患(NCDs)シンポジウム2012、2012年9月30日、京都大学芝蘭会館(京都府京都市)

富樫かおり、婦人科画像の形態から機能へ、第40回日本磁気共鳴医学会大会、2012年9月7日、国立京都国際会館(京都府京都市)

Kaori Togashi, Cervical Cancer: Role of MRI in Patient Management, The 20th International Society for Magnetic Resonance in Medicine (ISMRM2012), 2012年5月5日、メルボルン(オーストラリア)

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

(2)研究分担者

藤本 晃司 (FUJIMOTO, Koji)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号： 10580110

片岡 正子 (KATAOKA, Masako)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号： 10611577

木戸 晶 (KIDO, Aki)
京都大学・医学研究科・助教
研究者番号： 80595710