

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 29 年 8 月 3 日現在

機関番号：32409

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2016

課題番号：25461846

研究課題名(和文)MRI等方性ボクセルT2強調画像による高齢者へのエストロゲンの影響の解析

研究課題名(英文)Estrogen effect analysis in three-dimensional isovoxel T2-weighted MR images for postmenopausal women

研究代表者

小澤 栄人(Kozawa, Eito)

埼玉医科大学・医学部・准教授

研究者番号：90255109

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,000,000円

研究成果の概要(和文)：エストロゲンは、子宮や卵巣の骨盤ない臓器に大きな影響を与えることが知られており、MRIの撮像において評価することができる。しかし、閉経との関連の定量的評価や卵巣の腫瘍と関連させた報告はなく、今回の研究でその変化を視覚的、定量的試みた。エストロゲンと正常健常者について2015年の磁気共鳴学会で、2016年4月にホルモン産生卵巣腫瘍についてVISTA画像での有用性を、日本医学放射線学会において発表した。2016年の10月には、リスボンでの第16回ICGSにおいて、正常健常者エストロゲン産生卵巣腫瘍の患者について総合的な報告を行った。3月末に論文を2編作成しおえ、最後の修正中である。

研究成果の概要(英文)：It is known that estrogens have a major influence on the pelvic organ such as a uterus and the ovaries and these organs can be evaluated by using MR imaging. In this study I tried to quantitatively and qualitatively evaluate uterine endometrium and myometrium about the differences between ovarian tumors patients with and without high estradiol levels. In September, 2015, I reported the difference of uterine myometrium and endometrium volume between premenopausal and postmenopausal women of normal volunteers and in April, 2016, I reported the differences between ovarian tumors patients with and without high estradiol levels by using three-dimensional isovoxel T2-weighted MR images. Furthermore, in October, 2016, I reported a general report the differences between normal volunteers and ovarian tumors patients with and without high estradiol levels by using three-dimensional isovoxel T2-weighted MR image in the 16th ICGS in Lisbon. I have been writing two original scientific papers.

研究分野：画像診断

キーワード：estrogen MRI isovoxel images endometrium myometrium ovary tumors

1. 研究開始当初の背景

卵巣腫瘍には多くの種類があり、そのタイプ(組織型)や良性・悪性の程度は個々に異っている。閉経後の卵巣腫瘍では、その多くにエストロゲンを産生するものが知られている。MRIでこれらの腫瘍を疑う場合、子宮や卵巣の大きさや変化でエストロゲンを産生する卵巣腫瘍を疑い、診断に応用されている。もし、エストロゲンの存在にMRI撮像の時点で気がつけば、その鑑別診断は大きく狭まり、その正確な診断に大きく寄与することとなる。しかしながら、実際には区別が困難な場合もあり気づかずに手術が行なわれたり、術後になって初めてエストロゲン産生腫瘍の疑いが発生することもある。エストロゲン産生腫瘍か否かは、Magnetic resonance imaging(MRI)の画像診断において、非常に有用である。MRI画像の明確な量的評価があれば、診断に対して非常に有用なデータとなる。埼玉医科大学に、高磁場のMRI装置が導入され多くの新しいMRIのシーケンスやソフトが導入されることになった。そのうちの一つである3D等方性T2強調画像は、通常の2DのT2強調画像の画像ではスライス間に存在しているギャップが存在せず正確な体積や長さの測定が可能である。我々の施設では、この3D等方性T2強調画像を利用して子宮体癌の筋層浸潤の評価に臨床的に応用できるかどうかの研究を行ってきたが、このシーケンスを正確な体積測定や長さの測定に応用して行こうというのが背景に存在していた。

2. 研究の目的

本研究では、2つの研究を目的とした。まず、1つ目は閉経前後の正常健常者について、閉経前および閉経後の女性の子宮頸部および体部で子宮体積および厚さにおいて筋層及び内膜に相違を認めるかどうか。2つ目は、閉経前および閉経後の女性について、閉経前後の健常者およびエストロゲン産生の卵巣腫瘍を対象に、血液中のエストロゲン濃度を測定し、子宮頸部および体部で子宮体積および厚さで筋層及び内膜に相違があるかどうかおよびその最もよい診断の基準となる値は何かということである。

3. 研究の方法

(1) 正常健常者についての評価検討

正常健常者を、リクルートするために45歳以上の女性の募集を行い、エストロゲンおよびMR画像を撮像し、エストロゲンの値および子宮内膜、筋層の厚さおよび体積についてプロスペクティブに評価を行った。正常健常者の条件としては、骨盤臓器の手術の既往がないこと、不正出血が現在存在しないこと、ホルモン療法の既往および服用のないこと、化学療法の既往のないかたとした。また、閉経の基準については、最終月経から1年以上経過したかたを閉経として、35人の女性について、45歳以上の閉経前の女性、45歳以上

の閉経後の女性として2群に分類して評価検討を行った。

(2) エストロゲン産生の卵巣腫瘍およびエストロゲンを産生しない卵巣腫瘍の患者を含めた評価検討

卵巣腫瘍の患者でエストロゲンの測定を行っている患者50名および閉経後20名の正常健常者について、レトロスペクティブに評価検討を行った。正常健常者の検討と同様に、エストロゲンの値および子宮内膜、筋層の厚さおよび体積について評価を行った。卵巣腫瘍の患者については、骨盤臓器の手術の既往がない、ホルモン療法の既往および服用のないこと、化学療法の既往のないかたとした。また、卵巣腫瘍のグループをエストロゲンの値で2群に分類して評価検討を行った。グループの基準となるはエストロゲンの産生の有無については、エストラジオール10pg/ml未満および以上で分類した。

(3) 撮像方法および評価方法

撮像に使用したMR装置はすべてphilips社製3テスラのMR装置である。評価に利用したMRIの撮像のパラメータは、T2強調画像、TR/TE=5300-5600ms/95ms, matrix=496x512, FOV=320mm, スライス厚=4mmである。体積を測定するための3Dの等方性T2強調画像は冠状断像で撮像し、TR/TE=2800/205, matrix=512x512, FOV=300mm, ボクセルサイズ=1x1x1mmである。拡散強調画像は、TR/TE=6759ms/75ms, matrix=128x128, FOV=320mm, スライス厚=4mmである。

拡散強調画像は、TR/TE=6700ms/75ms, b factors, 0, 500, and 1000 s/mm²

matrix=128x128, FOV=320mm, スライス厚=4mmである。

子宮の筋層、内膜について、その体積、幅、見かけ拡散係数(ADC値)を子宮の頸部および体部にわけて測定した。これらの各々の値については、観察者間の一致率を、Spearman法で0, poor agreement; 0.01-0.20, poor; 0.21-0.40, minor correlation; 0.41-0.60, moderate

agreement; 0.61-0.80, major agreement; 0.81-1.00, almost perfectとして評価した。

体積測定の方法は、SYNAPSE VINCENT software (Fujifilm Corporation, Tokyo, Japan)のワークステーションを利用し行った。

それぞれのグループについて有意差の有無については、Steel Dwass法にて $p < 0.05$ を有意差ありとして評価検討した。また、ROC分析を行いArea under the curve (AUC)を用いて評価した。

4. 研究成果

(1) 今回の測定の観察者間での一致率は、大きさの計測、体積の計測、ADCの計測ともに良好な0.61-0.80, major agreementを示した。

(2) 正常健常者についての評価検討

子宮体部の内膜の体積、子宮の筋層の体積、子宮内膜の厚さは、閉経後女性ではそれぞれ、 87.1 ± 43.8 ml, 3083.6 ± 1527.7 ml, 4.1 ± 2.2 mm であり、閉経前の 45 歳以上の女性では、

344.8 ± 197.1 ml, 7832.9 ± 3577.8 ml, 6.5 ± 3.4 mm であった。これらは、それぞれが有意差を認めていたが、一番大きな AUC の値を示したのは子宮筋層の体積測定であり、AUC の値は 0.93 であった。この、体積の測定で、それぞれのマーカーで有意差を得られたことは、子宮の筋層及び内膜の体積が年齢あるいは閉経前後で縮小して行く可能性が示唆された。

(3) 卵巣腫瘍の患者についての評価検討

子宮体部の筋層、子宮頸部の筋層、子宮体部の内膜、子宮頸部の内膜について、体積の測定を行った。これらの値は、閉経後正常健常者、エストロゲン産生腫瘍の卵巣腫瘍の患者それぞれについて、有意差を認めていた ($p < 0.05$)。

子宮体部の内膜、子宮頸部の内膜について厚さの測定および子宮の頸部の内膜については、ADC 値の計測を行った。22 名の閉経後の正常健常者の女性では、子宮体部の内膜厚さは、 2.9 ± 2.1 mm; 子宮頸部の内膜の厚さは、 4.7 ± 2.8 mm; 子宮の頸部の内膜の ADC 値は $1.35 \pm 0.19 \times 10^{-3}$ mm² を示した。30 名のエストロゲン産生卵巣腫瘍の患者では、子宮体部の内膜の厚さは 6.8 ± 4.1 mm; 子宮頸部の内膜の厚さは、 7.7 ± 2.9 mm; 子宮の頸部の内膜の ADC 値は $1.67 \pm 0.23 \times 10^{-3}$ mm² を示した。20 名のエストロゲン高値を示さない卵巣腫瘍の患者では、子宮体部の内膜の厚さは 2.4 ± 1.0 mm; 子宮頸部の内膜の厚さは、 2.4 ± 1.0 mm; 子宮の頸部の内膜の ADC 値は $1.35 \pm 0.29 \times 10^{-3}$ mm² を示した。これらのうち、30 名のエストロゲン産生腫瘍の患者および 20 名のエストロゲン高値を示さない卵巣腫瘍の患者で、ROC 解析を行ったところ、子宮体部の内膜の厚さでは AUC=0.78, 子宮頸部の内膜の厚さでは AUC=0.74, 子宮頸部の AUC の値は AUC=0.89 であった。またこれらの cut off 値はそれぞれ、子宮体部の内膜では 3.5mm、子宮頸部の内膜では 5.4mm、子宮頸部の ADC 値は、 1.45×10^{-3} mm²/s であった。子宮頸部の ADC 値が 1.45×10^{-3} mm²/s 以上の場合は、エストロゲン産生卵巣腫瘍の可能性が高いと考えられた。

まとめ：今回正常健常者での評価では子宮内膜を評価の基準として 2D の画像で測定するのが MRI では広く用いられている。しかし、今回の AUC を用いた評価では子宮筋層の体積評価が最も良好な指標となった。子宮の加齢による変化は以前から報告されており、閉経前後の変化をとらえるには子宮筋層を基準とした体積測定が最もよい指標であることを示していた。また、実際にエストロゲン産生卵巣腫瘍の判断基準として有用である可能性が高いと考える。いままでのエストロゲ

ン産生卵巣腫瘍の判断基準としては、超音波の基準である不正出血の存在している場合には 5mm、偶然見つかった場合の精査の基準である 8mm が使用されることが多いが、MRI での明確な診断基準は提示されてはいなかった。今回の我々の、エストロゲンの産生を示す卵巣腫瘍についての評価では 3.5mm での判断でより多くのエストロゲン産生卵巣腫瘍を正確に検出できることが可能であることがわかったので、今後今まで見過ごされていたエストロゲン産生卵巣腫瘍を検出し、より正確な診断に寄与することができるようになると考えられた。また、拡散強調像でもホルモン産生卵巣腫瘍とエストロゲン正常値の正常健常者およびエストロゲン正常値の卵巣腫瘍の患者で有意差を認めていた。ADC の値はすべての装置で客観的に使用できる値ではないが、標準化の方法や装置での相違の違い磁場強度の違いなどの変化をとらえることが可能になれば最も良好な AUC を今回示しており、非常に有用性があると考えられた。

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 0 件)

[学会発表](計 3 件)

1. 2016 年 10 月 28 日から 31 日 The Biennial meeting of international Gynecologic Cancer Society, Lisbon in Portugal, Assessment of Uterine Volumes in Postmenopausal Healthy Volunteers and Postmenopausal Patients with Estrogen-producing Ovarian Tumors Using a 3-dimensional Volume Isotropic Spin-Echo Sequence Kozawa E, Inoue K, Oosawa I, Hasegawa K, Kato T, Yasuda M, Ichikawa T, Niitsu M

2. 2016 年 4 月 14 日から 17 日 パンフィコ横浜 3D VISTA 画像による閉経後正常女性およびエストロゲン産生卵巣腫瘍の子宮筋層および内膜の容積の比較検討 小澤栄人, 高橋正洋, 加藤智美, 安田政実, 長谷川幸清, 酒井文和

3. 2015 年 9 月 後楽園ホール 3D 等方性ボクセル T2 強調画像(VISTA)を用いた正常健常者の子宮の容積の評価検討 小澤栄人, 谷坂愛, 高橋正洋, 加藤智美, 安田政実, 長谷川幸清, 桜井靖雄, 妹尾大樹, 酒井文和

[図書](計 0 件)

[産業財産権] 0

出願状況(計 0 件)

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
出願年月日：
国内外の別：

取得状況（計 0 件）

名称：
発明者：
権利者：
種類：
番号：
取得年月日：
国内外の別：

〔その他〕

ホームページ等
今回の内容について、放射線科で行っている
研修医の火曜日朝に行う勉強会で 2016 年度
2 回発表を行った。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

小澤栄人 (Kozawa Eito)
埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：90255109

(2) 研究分担者

()

研究者番号：

(3) 連携研究者

高橋正洋 (Takahashi Masahiro)
埼玉医科大学・医学部・助教
研究者番号：10649346

井上快児 (Inoue Kaiji)

埼玉医科大学・医学部・講師
研究者番号：40337572

水越和歌 (Mizukoshi Waka)

埼玉医科大学・医学部・准教授
研究者番号：10306334

(4) 研究協力者

(なし)