

**飯田市立病院 産科婦人科に
通院中または過去に通院・入院された患者様またはご家族の方へ
当院における臨床研究にご協力をお願いいたします。**

2023年1月25日

「成熟囊胞性奇形腫の悪性転化の画像所見」に関する臨床研究を実施しています。

信州大学医学部倫理委員会の承認を受け、医学部長の許可を得て実施しています。この研究は、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の規定により、研究内容の情報を公開することが必要とされています。

倫理審査承認番号	
研究課題名	成熟囊胞性奇形腫悪性転化のMRI所見に関する検討
所属(診療科等)	信州大学医学部附属病院 放射線科
研究責任者(職名)	福澤拓哉(医員)
研究実施期間	2022年10月25日～2027年3月31日
研究の意義、目的	成熟囊胞性奇形腫から発生する癌を早期に発見するために、その特徴となるMRIの画像所見を調査します。
対象となる方	2012年1月1日から2022年6月31日の期間に当院で成熟囊胞性奇形腫の悪性転化(扁平上皮癌)について医療を受けられた方
利用する診療記録	診断名、年齢、身体所見、血液生化学検査所見、画像検査所見など
研究方法	過去の診療記録より上記の内容を収集し、成熟囊胞性奇形腫の悪性転化と各種診療記録との関係性の有無について検討します。
情報提供医療機関	信州大学医学部附属病院 長野赤十字病院 南長野医療センター篠ノ井総合病院 諏訪赤十字病院 飯田市立病院
研究代表者	主任施設の名称:信州大学医学部附属病院 研究責任者:福澤拓哉
問い合わせ先	渡辺智文(飯田市立病院 放射線診断科 部長) 電話:0265-21-1255

既存の診療記録、検査結果を研究、調査、集計しますので、新たな診察や検査の必要はありません。

患者様を直接特定できる個人情報を削除した上で提供された試料・情報等を利用します。

研究成果は今後の医学の発展に役立つように学会や学術雑誌などで発表しますが、その際も患者様を特定できる個人情報は利用しません。

この研究にご自分の診療記録等を利用するご了解いただけない場合、またご不明な点については、上記問い合わせ先までご連絡くださいますようお願ひいたします。

研究不参加を申し出られた場合でも、なんら不利益を受けることはありません。ただし、同意取り消しの申し出をいただいたとき、すでに研究成果が論文などで公表されていた場合や、試料や情報が匿名化されて個人が全く特定できない場合などには、結果を廃棄できないこともあります、引き続き使わせていただくことがあります。

成熟囊胞性奇形腫悪性転化のMRI所見に関する検討

研究計画書

研究責任者 信州大学医学部 放射線科 福澤拓哉

版数	作成日
第 1.0 版	2022 年 10 月 4 日

1. 背景

【背景 1：成熟奇形腫悪性転化の早期診断とその課題】

成熟囊胞性奇形腫は卵巣腫瘍全体の 10~20%を占める。画像検査にて偶発的に指摘されることが多い良性腫瘍であるが、約 1%に悪性転化をきたすことが報告されている¹⁾。卵巣の成熟囊胞性奇形腫悪性転化は一般的な上皮性卵巣癌と比較して予後が悪く、その 5 年生存率は 28~66.7%である²⁾。病期が予後に大きく影響する³⁾ため早期診断が望まれるが、超音波、CT、MRI などの画像検査による術前診断は困難であるとされている²⁾。

成熟囊胞性奇形腫は付属腺を含む角化扁平上皮に裏打ちされた囊胞性腫瘍であり、三胚葉のうち少なくとも 2 つに由来する細胞で構成される。画像上、脂肪を含有する境界明瞭な囊胞性腫瘍を呈し、内部に充実性結節を認めることがある。歯牙、骨組織、脂肪などの成分を含む充実性結節は Rokitansky protuburance と呼ばれ、成熟囊胞性奇形腫に特徴的な所見とされるが、非典型的な充実性結節の場合、しばしば悪性転化例の癌化した浸潤部との鑑別が問題となる。成熟囊胞性奇形腫の悪性転化に関連する画像所見としては、囊胞壁を越えて周囲臓器へ浸潤する充実成分の存在が特徴的とされる⁴⁾。しかし、周囲浸潤を来たした症例では既に病期が進行していることが多い、それ以前の画像所見で悪性転化の可能性を指摘することが望まれる。悪性転化のその他の画像所見としては、腫瘍径の大きな病変であること²⁾、充実性結節の囊胞壁からの立ち上がりが鈍角であること⁵⁾などが現在までに報告されているが、非悪性転化例とのオーバーラップが多いため鑑別に有用とは言えず、知見の集積が望まれている。とくに充実性結節の MRI 信号強度に着目した研究報告はきわめて少ない。悪性転化例において癌化した浸潤部は細胞密度の高い腫瘍成分であるため、拡散制限をきたし、かつ、脂肪を含有しないことが予測される。成熟囊胞性奇形腫に認める充実性結節の MRI 信号強度に着目した解析を行うことで、悪性転化の早期診断につながる可能性がある。

【背景 2：骨盤部 MRI における脂肪抑制法】

MRI における脂肪抑制法には、水と脂肪の周波数差を利用した選択的脂肪抑制法、緩和時間の差を利用した非選択的脂肪抑制法、位相分散の差を利用した水/脂肪信号相殺法などの手法がある。これらのうち、卵巣腫瘍の診断目的に一般的に用いられるのは選択的脂肪抑制法である。選択的脂肪抑制法は肉眼的なサイズの粗大な脂肪成分の同定には優れるが、組織内の微細な脂肪成分の診断には向きであり、微細な脂肪成分の診断には水/脂肪信号相殺法が優れる⁶⁾。信州大学医学部附属病院(当院)では、骨盤部 MRI のルーチン撮影において選択的脂肪抑制法と水/脂肪信号相殺法の両者の撮影を行っており、微細な脂肪に関する検出が可能である。骨盤部 MRI で一般的な選択的脂肪抑制法に加え、水/脂肪信号相殺法を併用することで、成熟奇形腫における充実性結節の特徴をより詳細に評価することができる可能性がある。

2. 目的

本研究では、病理組織学に成熟囊胞性奇形腫の悪性転化と診断された症例と、悪性転化をきたしていない成熟囊胞性奇形腫症例を比較して、囊胞内部に認める充実性結節のMRI信号強度に着目することで、両者の鑑別に有用な所見を明らかにする。とくに成熟囊胞性奇形腫内部の充実性結節において、拡散制限を示唆する所見が認められ、かつ、各種脂肪抑制法で脂肪の含有を認めない場合に、悪性転化が強く疑われることを明らかにしたい。また、病変の大きさ、充実部分の形態など他の鑑別に寄与する所見を検証することも目的としている。これにより、成熟囊胞性奇形腫悪性転化の早期診断に寄与する所見の発見が期待できる。

3. 対象者

3.1. 悪性転化群

2012年1月1日～2022年6月31日までの期間に信州大学医学部附属病院(当院)および情報提供医療機関(長野赤十字病院、南長野医療センター篠ノ井総合病院、諏訪赤十字病院、飯田市立病院)にて手術が施行された、成熟囊胞性奇形腫に由来する扁平上皮癌患者で、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない者を登録適格例とする。

3.2. 対照群(非悪性転化群)

2022年6月31日から遡って、信州大学医学部附属病院(当院)や上記関連病院にて成熟囊胞性奇形腫と診断された患者で、以下の選択基準をすべて満たし、除外基準のいずれにも該当しない者を登録適格例とする。症例は検討必要数を遡及的かつ連続的に登録する。

4. 適格性の基準

4.1.1. 悪性転化群の選択基準

- ① 卵巣腫瘍に対して外科的切除が施行され、病理学的に成熟囊胞性奇形腫の悪性転化(扁平上皮癌)と診断された20歳以上の症例
- ② 術前に骨盤部MRIが撮像されている症例

4.1.2. 悪性転化群の除外基準

- ① 術前の骨盤部MRIの画質が悪く、評価困難な者
- ② その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した者

4.2.1. 対照群(非悪性転化群)の選択基準

- ① 卵巣腫瘍に対して外科的切除が施行され、病理学的に成熟囊胞性奇形腫と診断されてい

る症例

② 術前骨盤部 MRI が撮像されている症例

4. 2. 2. 対照群(非悪性転化群)の除外基準

- ① 骨盤部 MRI の画質が悪く、評価困難な者
- ② その他、研究責任者が被験者として不適当と判断した者

5. 方法

5. 1. 研究の種類・デザイン

後向き研究

5. 2. 研究のアウトライン

病理組織学に成熟囊胞性奇形腫の悪性転化と診断された症例と、悪性転化をきたしていない成熟囊胞性奇形腫症例を用いて、病変の MRI 信号強度に着目した解析を行う。臨床所見や血液生化学データの解析も行う。

情報提供医療機関からは匿名化した臨床情報、画像データを収集する。

6. 観察項目

臨床情報

- ・年齢
- ・術前の腫瘍マーカー(SCC)、採取日
- ・手術日
- ・手術標本の病理学的所見

画像所見、MRI 関連情報

- ・MRI 撮像日
- ・MRI 撮像病院
- ・MRI 撮像機器
- ・MRI の磁場強度
- ・脂肪抑制法に関する情報(脂肪抑制法の種類、dual echo 法による脂肪同定法の有無)
- ・拡散強調像に関する情報(拡散強調像、ADC map の有無)
- ・造影剤使用に関する情報(造影剤使用の有無、Dynamic MRI の有無)
- ・嚢胞の大きさ(横断像最大径)
- ・壁在結節(各画像における信号強度、丈の大きさ、形態)

- ・周囲浸潤の有無

7. 期待される利益及び予想される不利益

7.1. 臨床研究に参加することによる利益

本研究は情報を用いた後ろ向き研究であり、被験者に直接的な利益は生じない。しかし、研究成果により将来の医療の進歩に貢献できる可能性がある。

7.2. 臨床研究に参加することによる不利益

本研究は情報を用いた後ろ向き研究であり、被験者に対して介入や侵襲を伴う事が無いため、不利益は生じない。

8. 研究の終了、中止、中断

8.1. 研究の終了

研究の終了時に研究責任者は、速やかに終了報告書を医学部長に提出する。

8.2. 研究の中止、中断

研究責任者は、以下の事項に該当する場合は研究実施継続の可否を検討する

- ・予定症例数又は予定期間に達する前に、研究の目的が達成された場合
- ・倫理指針及び研究計画書からの逸脱、契約違反等を行い、適切な研究継続が困難と判断された場合
- ・研究責任者は、本学倫理委員会から研究計画等の変更の指示があり、これを受け入れることが困難と判断された場合

9. 対象症例数と研究期間

9.1. 対象症例数

対象症例数

悪性転化群 約 15 例(うち当院 9 例)

対照群(非悪性転化群) 約 45 例

9.2. 研究期間

データ収集対象期間：2012 年 1 月 1 日～2022 年 6 月 31 日

研究・解析期間：倫理委員会承認及び研究機関の長の許可後～2027 年 3 月 31 日

10. 解析・分析方法

骨盤部 MRI に関して定性的な画像解析を行い、悪性転化に関連する所見について検討する。定性的画像評価に関しては、婦人科領域専門の放射線科診断専門医 1 名と放射線科専門医 1 名が視覚的に所見の有無を検討し、合議によって判定する。

11. 倫理的事項

11.1. 遵守すべき規則

本研究に関するすべての研究者はヘルシンキ宣言(2013 年フォルタレザ改訂)及び「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」に従って本研究を実施する。

11.2. 研究計画書の変更

本研究の研究計画書等の文書の変更又は改訂を行う場合は、あらかじめ本学倫理委員会の承認を得る。

11.3. インフォームドコンセント

本研究では、「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針第 4 章第 8 インフォームドコンセントを受ける手続等」に基づき、必ずしも対象となる被験者からの個別同意を必要としないが、本研究の実施についての情報を信州大学医学部ホームページ(<http://www.shinshu-u.ac.jp/faculty/medicine/i-rinri/general/>)及び信州大学医学部画像医学教室のホームページ(<https://www.shinshu-radiology.jp>)及び各情報提供医療機関のホームページに公開し、研究対象者等が研究実施を拒否できる機会を保障する。公開情報により研究対象者等が拒否した場合は、研究の対象とせず、除外する。

11.4. 個人情報の取り扱い

研究実施に係る情報を取扱う際は、被験者の個人情報とは無関係の番号を付して、対応表を作成し、匿名化を行い被験者の秘密保護に十分配慮する。対応表は厳重に管理し、外部への提供は行わない。研究の結果を公表する際は、被験者を特定できる情報を含まないようにする。また、研究の目的以外に、研究で得られた被験者の情報を使用しない。

11.5. 研究により得られた結果等の説明方針

本研究により得られる結果(偶発的所見を含む)等は、研究対象者等の治療方針や健康管理に直接関わるものではないため、原則として本人に対して研究結果を伝えない。

11.6. 倫理委員会等の承認

研究計画書等その他必要な文書について共同研究機関の倫理委員会等の審査を受け、当該機関の長による実施の許可を得た上で、研究を開始することとする。

12. 研究の資金及び利益相反

本研究は、研究責任者が所属する診療科の研究費(科学研究費)で実施する。また、本研究の研究担当者は、「信州大学医学部倫理審査申請の手順」にしたがって、信州大学臨床研究に係る利益相反マネジメント委員会に必要事項を申告し、その審査と承認を得るものとする。

13. 試料・情報の保管及び使用方法

13.1. 試料・情報の保管等について

本研究に係る情報(研究に係わる文書及び研究データ等)は、研究責任者のもと、情報(資料)は論文等の成果発表後10年間、画像医学教室の施錠可能な保管庫に保管する。信州大学医学部付属病院で撮像されたMRI画像は、臨床において撮像されたものであり、当院の画像サーバーに半永久的に保存される。保管期間終了後、紙データは匿名化されたままシュレッダー等を用いて廃棄する。

13.2. データの二次利用について

本試験で得られた情報については、改めて研究計画書を作成し本学倫理委員会の審査を経て承認された場合に限り、個人情報とリンクしない形で二次利用することがあり得る。その際は新たに、研究計画書を作成し、倫理委員会の承認を得た上で実施する。

14. 試料・情報の提供に関する記録

「人を対象とする生命科学・医学系研究に関する倫理指針」の「第4章／第8インフォームド・コンセントを受ける手続等」に基づき、下記の事項の記録を作成・保管する。

① 情報提供元の機関名：

長野赤十字病院（責任者：丸山篤敬）

南長野医療センター篠ノ井総合病院（責任者：長谷川実）

諏訪赤十字病院（責任者：山下公仁彦）

飯田市立病院（責任者：渡邊智文）

② 提供を受ける試料・情報：

6. 観察項目に記載の通り。

③ 提供方法：

提供方法は郵送による。

③ 提供元の機関における取 得の経緯 :

診療の過程で取得された情報を収集する。

試料・情報の提供に関する記録として、本研究計画書及び主任施設で承認された研究計画書等、必要事項を記載した文書を「13.1. 試料・情報の保管等について」の保管期間に従い保管する。

なお、提供元の機関における記録作成・保管の義務は提供先の機関である信州大学が代行する。

15. 進捗状況の報告

研究の進捗状況及び研究の実施に伴う有害事象の発生状況を1年に1回本学倫理委員会及び医学部長に報告する。研究を終了したときは、本学倫理委員会及び医学部長にその旨及び結果の概要を文書により報告する。

16. 研究の公表と成果の帰属

16.1. 研究計画の登録

本研究は、jrCT -Japan Registry of Clinical Trials-(<https://jrct.niph.go.jp>) (または UMIN 臨床試験登録システム(<http://www.umin.ac.jp/ctr/index-j.htm>)) のデータベースへ臨床試験登録し、研究計画の変更および研究の進捗に応じて更新し、研究を終了したときは遅滞なく当該試験の結果を登録する。

16.2. 成果の帰属

本研究の成果は、信州大学に帰属するものとする。研究責任者は、本研究の成果を関連学会にて公表する。

17. 研究実施体制

【研究者】

- | | |
|---------|---------------------|
| ○ 福澤 拓哉 | 信州大学医学部附属病院放射線科・医員 |
| 大彌 歩 | 信州大学医学部附属病院放射線科・助教 |
| 小原 久典 | 信州大学医学部附属病院産科婦人科・助教 |
| 藤永 康成 | 信州大学医学部附属病院放射線科・科長 |

(○ : 研究責任者)

【相談窓口】

担当者 : 福澤 拓哉 信州大学医学部附属病院放射線科・医員

連絡先：0263-37-2650

18. 参考資料・文献リスト

1. 田中優美子：産婦人科の画像診断，第1版。東京：金原出版，2014；p360-391：
2. Gadducci A, Guerrieri ME, Cosio S. Squamous cell carcinoma arising from mature cystic teratoma of the ovary: A challenging question for gynecologic oncologists. Critical Reviews in Oncology/Hematology 2019; Volume 133: Pages 92-98:
3. Hackethal A, Brueggmann D, Bohlmann MK, Franke FE, Tinneberg H, Münstedt K. Squamous-cell carcinoma in mature cystic teratoma of the ovary: systematic review and analysis of published data. The Lancet Oncology 2008; Volume 9: Pages 1173-1180:
4. Kido A, Togashi K, Konishi I, et al. Dermoid cyst of the ovary with malignant transformation : MR appearance. AJR 1999; 172: 445-449
5. Korkontzelos I, Stamatopoulos C, Antoniou N, Zagaliki A, Demou A, Bakolas G. Malignant transformation of ovarian mature cystic teratoma in a postmenopausal woman presented as acute abdomen. Arch. Gynecol. Obstet 2010; 281: pp. 177-179:
6. Delfaut EM, Beltran J, Jonson G, Rousseau J, Marchandise X, Cotton A. Fat suppression in MR imaging: techniques and pitfalls. RadioGraphics 1999; Vol.19:

19. 付録

付録1. 症例報告書