

平成 30 年 5 月 25 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09928

研究課題名(和文) CESTイメージングによる頭頸部腫瘍の悪性度診断の確立と治療効果予測への応用

研究課題名(英文) Chemical exchange saturation transfer (CEST) imaging of head and neck tumor

研究代表者

神谷 武志 (Kamitani, Takeshi)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号：20419534

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：Amide Proton Transfer (APT)イメージングを用いて耳下腺腫瘍の撮像、解析を試みた。解像度の問題で、小さな病変には応用しにくいこと、嚢胞性成分ではAPTシグナルが高く出てしまうといった欠点が見られたが、2cm以上の充実性腫瘍においては良好な結果が得ることができた。悪性腫瘍の多くが2.0%以上の信号を示し、悪性腫瘍では良性腫瘍に比べて有意にAPTシグナルが高いという結果が得られた。感度は77.8%、特異度は65.0%であった。以上の結果について第103回北米放射線学会において発表した。この内容は引き続き論文発表する予定である。

研究成果の概要(英文)：The mean amide proton transfer (APT) signal intensity of malignant parotid tumors was significantly higher than that of benign parotid tumors. Most of the malignant tumors showed APT signal intensities of 2% or more. The sensitivity and specificity were 77.8% and 65.0%, respectively. These results were presented at RSNA 2017.

研究分野：画像診断

キーワード：耳下腺 MRI CEST APT

### 1. 研究開始当初の背景

CEST イメージングは 2000 年に発見された MRI の新たなコントラストに基づく分子イメージング法であり、近年その臨床応用が大きく期待されている分野である。この方法は、組織中のアミド (-NH) やヒドロキシル (-OH) などの溶質とバルク水の間で生じるプロトンの化学交換にもとづく画像法である。このうち特にバルク水の+3.5 ppm の共鳴周波数を持つ内因性のアミドによるものを Amide Proton Transfer (APT) イメージングと呼び、組織中の可動性タンパク/ペプチドによるコントラストが得られる。この内因性 CEST を用いた方法では造影剤や放射性トレーサの投与は不要であり、完全に非侵襲的である。我々の施設では、これまでヒトの脳腫瘍や骨盤腫瘍患者への応用の研究を行ってきた。過去の CEST イメージングの研究は基礎的研究および脳神経領域への応用が主体であり、頭頸部領域への臨床応用に関する報告はない。頭頸部には咀嚼、嚥下、発声、呼吸などの重要な機能を担う臓器が多く含まれており、これらが障害されると患者の QOL に非常に深刻な影響を及ぼす。従って、治療においては癌の根治と機能温存を両立させることが重要であり、顔面の形態維持などの整容的な配慮も必要である。手術侵襲が大きく、術後の機能欠損が大きくなることも多く、化学放射線療法や動注化学療法などの機能温存に優れた治療法の選択、組み合わせも重要である。画像により治療効果の予測が可能となれば、より効果的な治療の選択ができ、頭頸部癌患者の予後の改善、治療成績の改善、QOL の向上が得られ、画像検査の意義の向上、患者への負担の軽減や医療費の削減にもつながる可能性がある。

### 2. 研究の目的

本手法の頭頸部への応用による頭頸部腫瘍の新しい画像診断法の確立と臨床応用を目的とする。

### 3. 研究の方法

耳下腺は脳神経領域に部位的にも近く、咽頭や喉頭などの他の頭頸部領域に比べて呼吸や嚥下による動きの影響も少ない。脳神経領域で得られた知見を応用しやすい領域と考えられるため、頭頸部腫瘍の中でも耳下腺腫瘍において本手法の確立を目指す。

一般的に腫瘍は悪性度が高くなるほど細胞密度が増加し、単位容積あたりのタンパク/ペプチドの濃度は高くなるため、APT 信号は上昇することが予想される。本研究では手術の施行される耳下腺腫瘍患者を対象とし、APT イメージングにより計測された APT 信号と腫瘍の良悪性や悪性度・分化度を比較し、これらを予測できるかどうかを検証する。そにより

APT イメージングの病理学的悪性度の予測における有用性を検証する。

### 4. 研究成果

解像度の問題で、小さな病変には応用しにくいこと、嚢胞性成分では APT シグナルが高く出てしまうといった欠点が見られた。しかし、2cm 以上の充実性耳下腺腫瘍においては画像化に成功し、APT シグナルを計測することができた。

### 対象

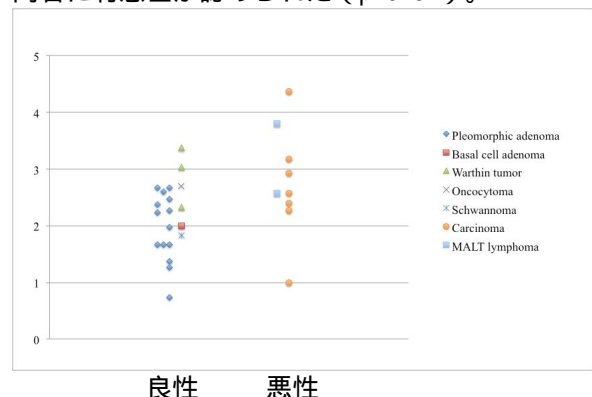
当院にて耳下腺腫瘍に対して APT イメージングを含む MRI 検査を施行し、病理学的確定診断の得られた以下の 29 例を対象とした。

- ・ 良性腫瘍 20 例
  - 男性 11 例、女性 9 例
  - 年齢 24-84 歳 (平均 53.6)
  - 腫瘍径 21-90mm (平均 32.7)
  - 組織型：多形腺腫 14 例
    - 基底細胞腫 1 例
    - ワルチン腫瘍 3 例
    - 神経鞘腫 1 例
    - オンコサイトーマ 1 例
- ・ 悪性腫瘍 9 例
  - 男性 6 例、女性 3 例
  - 年齢 49-7 歳 (平均 64.6)
  - 腫瘍径 20-45mm (平均 37.0)
  - 組織型：唾液腺導管癌 2 例
    - 多形腺腫由来癌 1 例
    - 乳腺相似分泌癌 1 例
    - 粘表皮癌 1 例
    - 腺様嚢胞癌 1 例
    - 転移性脂腺癌 1 例
    - MALT リンパ腫 2 例

### 結果

良悪性間での APT シグナルの差異

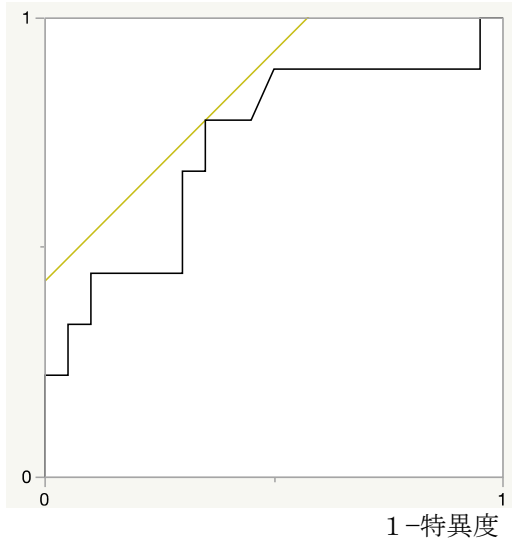
良性腫瘍の平均 APT シグナルは  $2.14 \pm 0.64\%$ 、悪性腫瘍の平均 APT シグナルは  $2.79 \pm 0.96\%$  で、両者に有意差が認められた ( $p=0.04$ )。



### ROC解析

カットオフ値を2.40とすると感度77.8%、特異度65.0%、AUC 0.72であった。

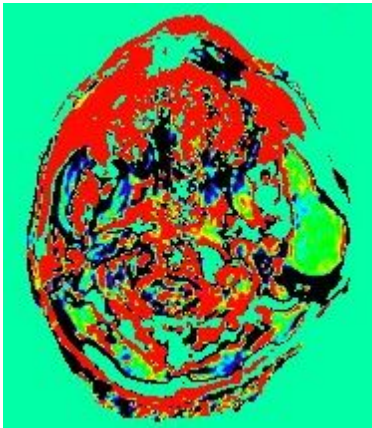
### 感度



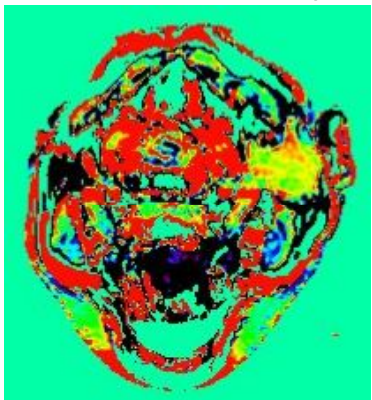
悪性腫瘍は低悪性度粘表皮癌の1例を除いてすべてが2.0%以上の信号を示した。良性腫瘍の中ではワルチン腫瘍が比較的高いAPT信号を示した。

### APTイメージ

左耳下腺多形腺腫 (APT信号0.73%)



左耳下腺唾液腺導管癌 (APT信号3.17%)



### 結論

耳下腺腫瘍の APT イメージングでの画像化、APT 信号測定に成功した。APT イメージングは被曝、造影剤使用なしに耳下腺腫瘍の良悪性の鑑別に有用であることがわかった。

耳下腺腫瘍において APT イメージングの有用性を示した報告はこれまでなく、画期的な結果が得られた。成果については2017年の北米放射線学会にて発表した。今後、論文にて報告する予定である。

### 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0件)

[学会発表](計2件)

Takeshi Kamitani, Satoshi Kawanami, Koji

Sagiyama, Osamu Togao, Yuzo Yamasaki,

Hiroshi Honda, Takuya Hino, Ryuji Yasumatsu,

Hidetake Yabuuchi

Amide proton transfer (APT) imaging of parotid tumors: differentiation between malignant and benign tumors

103rd RSNA 2017

Hidetake Yabuuchi, Satoshi Kawanami,

Takeshi Kamitani, Koji Sagiyama, Yuzo

Yamasaki, Hisoshi Honda, et al.

MR imaging of parotid gland tumors: added value of permeability MR imaging

102nd RSNA 2016

[図書](計0件)

[産業財産権]

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

### 6. 研究組織

(1)研究代表者

神谷 武志 (KAMITANI, Takeshi)

九州大学・大学病院・助教

研究者番号: 20419634

(2)研究分担者

川波 哲 (KAWANAMI, Satoshi)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：50330999

長尾 充展 (Nagao, Michinobu)  
九州大学・医学研究院・准教授  
研究者番号：60533081

梅尾 理 (Togao, Osamu)  
九州大学・大学病院・助教  
研究者番号：10452749

山崎 誘三 (YAMASAKI, Yuzo)  
九州大学・大学病院・その他  
研究者番号：00643347

山之内 寅彦 (YAMANOUCHI, Torahiko)  
独立行政法人国立病院機構別府医療センター (臨床研究部)・臨床研究部・その他  
研究者番号：40748034

藪内 英剛 (YABUUCHI, Hidetake)  
九州大学・医学研究院・教授  
研究者番号：70380623

日野 卓也 (HINO, Takuya)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：10807100

亀井 俊佑 (KAMEI, Shunsuke)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：90778862

進 政太郎 (SHIN, Seitaro)  
九州大学・大学病院・医員  
研究者番号：10794224

本田 浩 (HONDA, Hiroshi)  
九州大学・大学病院・教授  
研究者番号：90145433