

平成 30 年 6 月 22 日現在

機関番号：17701

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2017

課題番号：15K09931

研究課題名(和文) 酸素代謝強調MR画像による膵癌の放射線・化学療法効果と予後予測法の確立

研究課題名(英文) Blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging for prediction of overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma after chemoradiotherapy

研究代表者

福倉 良彦 (Fukukura, Yoshihiko)

鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授

研究者番号：50315412

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)：膵管癌における嫌気性解糖系の検出を可能とする酸素代謝強調MR画像法を開発し、切除不能膵管癌の放射線および化学療法効果に対する酸素代謝強調MR画像法を含めたCTおよびMRI、FDG-PETによる包括的な画像的予後予測因子を確立することを目的に、撮像パルスシーケンスの開発・最適化および適切な酸素投与方法および解析法を開発した。造影CT、dual-energy CTおよび造影MRIから算出されたECV fractionとFDG-PETのSUVmaxは治療後の予後との良好な相関が得られ、有用なbiomarkerになりうると考えられた。今後、ECV fraction mapを共同開発予定である。

研究成果の概要(英文)：We established blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance imaging for prediction of overall survival in patients with pancreatic adenocarcinoma after chemoradiotherapy. Blood oxygenation level-dependent contrast magnetic resonance images were obtained in all patients, but no significant association with treatment response or overall survival in pancreatic adenocarcinoma patients after chemoradiotherapy. However, we clarify the usefulness of extracellular volume fraction with equilibrium contrast-enhanced magnetic resonance imaging or multidetector computed tomography predicts outcomes for unresectable pancreatic adenocarcinoma patients treated with chemotherapy.

研究分野：画像診断

キーワード：膵臓癌 放射線化学療法 治療効果 予後 CT MRI 酸素代謝

1. 研究開始当初の背景

膵臓癌は、日本の臓器別癌死亡率の第5位で年々増加傾向にある非常に予後の悪い疾患であり、その治療成績の改善は急務とされている。膵臓癌は発見時には既に手術が行えない進行癌が過半数を占め、これら進行癌に対しては放射線や化学療法が用いられることが多い。しかしながら、放射線や化学療法の貢献度は十分とはいいがたく、副作用による不利益を被ることも少なくない。膵管癌を含めた多くの癌組織は、低血流、低酸素・低栄養状態となっており、これらの微小環境は腫瘍の浸潤や転移に大きな影響を与え、放射線や化学療法の効果においても重要な因子である。CTやMRI、FDG-PETは膵管癌の診断においてその有用性が広く認められているのみならず、組織の血流、酸素代謝および糖代謝を定量化しうるため、治療効果・予後のバイオマーカーとなりうる。

2. 研究の目的

膵管癌における嫌気性解糖系の検出を可能とする酸素代謝画像を開発する。

切除不能膵管癌の放射線および化学療法効果に対するCTおよびMRI、FDG-PETによる包括的な予測因子を確立するために、膵管癌の放射線および化学療法効果に対する以下の画像的予測因子と予後との関連を明らかにする。

- ・ 造影 CT および造影 MRI による造影効果・細胞外液分画
- ・ 拡散強調画像による灌流・拡散
- ・ 酸素代謝強調 MR 画像
- ・ FDG-PET

3. 研究の方法

BOLD MRIによる酸素代謝強調画像撮影パルスシーケンスの開発・適正化を行う。また、解析法として酸素吸入前後の信号強度と緩和速度の変化を用いて定量化を行う

使用機種は、所属医療施設・部署に現有の320列CT、3T MRI、PET/CTを使用する。対象を50例とし、組織学的に膵管癌と診断され、放射線もしくは化学療法(ゲムシタピンとS-1)施行予定患者に対し造影CT、MRI(IVIM, kurtosis, BOLD, EOB-DTPA 造影)、FDG-PETを施行する。治療効果判定目的にて、治療開始1ヵ月後および3ヵ月後にenhanced CTを施行する。なお、生存確認も随時おこなう

治療開始3ヵ月後CTを用いてRECISTによる治療効果判定を行い、治療効果および生命予後と画像的予測因子(治療前CTおよびMRIとFDG-PET)との関連を明らかにす

る。

4. 研究成果

酸素代謝 MRI 画像の撮像シーケンスの開発に関しては、膵臓は解剖学的に対象が比較的小さく、呼吸や消化管の蠕動や近傍の消化管内空気の磁化率によるアーチファクトの影響を受けやすいなどの問題点があったが、バント幅やTEなどのパラメータの適正化および鎮痙剤投与や経口造影剤などによる適切な前処置により上腹部においても十分な画像を得ることが可能となった。

画像的予測因子の解析法として、酸素吸入前後の信号強度および緩和速度の変化率の定量値も得られ、再現性も良好であり、酸素代謝強調 MR 画像は完成したものと考えられた。

切除不能膵管癌 50 例において、放射線および化学療法効果に対するCTおよびMRI、FDG-PET による包括的な予測因子を確立するために、膵管癌の放射線および化学療法効果に対する以下の画像的予測因子と予後との関連を明らかにした。

・ 造影 CT: 膵臓癌の造影効果と予後の関連がえられた。しかしながら、腫瘍造影効果は症例や撮像条件により変動するため限界がある。しかしながら、腫瘍造影効果から腫瘍内細胞外腔値を算出することにより、症例や撮像条件に影響を受けづらい定量値を用い、独立予後因子として確立した。また、dual-energy CTを用いて腫瘍内造影剤量を算出し、予後との関連を明らかにした。

Variable	Patients	Univariate analysis		Multivariate analysis	
		Hazard ratio	p	Hazard ratio	p
Age (years)		0.99 (0.96-1.02)	0.509	0.99 (0.96-1.03)	0.712
Sex			0.879		0.731
Male	42	1.0		1.0	
Female	25	0.96 (0.55-1.62)		0.90 (0.49-1.63)	
Tumour location			0.127		0.398
Head	37	1.0		1.0	
Body to tail	30	1.50 (0.89-2.51)		1.32 (0.69-2.54)	
Tumour size (mm)		1.95 (0.73-4.98)	0.177	0.99 (0.97-1.02)	0.555
TNM stage			0.181		0.765
II	19	1.0		1.0	
III	11	1.36 (0.58-3.04)		1.19 (0.47-2.93)	
IV	37	1.76 (0.96-3.38)		1.33 (0.62-2.89)	
CA 19-9 (U/ml)		1.00 (1.00-1.00)	0.006	1.00 (1.00-1.00)	0.260
CEA (ng/ml)		1.02 (1.00-1.03)	0.011	1.00 (0.97-1.03)	0.971
CE (hU)		0.98 (0.96-0.99)	<0.001	-	-
ECV fraction (%)		0.97 (0.95-0.99)	0.001	0.97 (0.95-0.99)	0.012

CA carbohydrate antigen, CEA carcinoembryonic antigen, CE contrast enhancement, ECV extracellular volume  
Numbers in parentheses represent 95% confidence intervals  
Statistically significant results from Cox proportional hazard model

・ MRI: 拡散強調画像(ADC, IVIM,DKI)いずれにおいても一般的な平均値を用いた場合、限界がみられた。しかしながら、ADCの腫瘍造影効果と予後の関連がえられた。しかしながら、造影効果は症例や撮像条件により変動するため限界がある。しかしながら、ADCのテクニク解析にて膵腫瘍の質的鑑別診断が可能となることを見いだした。

また、EOB MRI 造影剤を用いた腫瘍内細胞外腔値が、膵臓癌予後のバイオマーカーと

なり得ることを明らかにした。

・PET:FDG PETにおいて一般的な最大値を用いた場合、診断的限界がみられた。しかしながら、SUVのテクスチャ解析にて膵腫瘍の質的鑑別診断が可能となることを見いだした。

## 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 6件)

Higashi M, Yokoyama S, Yamamoto T, Goto Y, Kitazono I, Hiraki T, Taguchi H, Hashimoto S, Fukukura Y, Koriyama C, Mataka Y, Maemura K, Shinchi H, Jain M, Batra SK, Yonezawa S. Mucin (MUC) expression in EUS-FNA specimens is a useful prognostic factor in pancreatic ductal adenocarcinoma. *Pancreas*. 2015; 44(5):728-34

Shindo T, Fukukura Y, Umanodan T, Takumi K, Hakamada H, Nakajo M, Umanodan A, Ideue J, Kamimura K, Yoshiura T. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient in differentiating pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumor. *Medicine*. 2016; 95(4):e2574.

Fukukura Y, Shindo T, Hakamada H, Takumi K, Umanodan T, Nakajo M, Kamimura K, Umanodan A, Ideue J, Yoshiura T. Diffusion-weighted MR imaging of the pancreas: optimizing b-value for visualization of pancreatic adenocarcinoma. *Eur Radiol*. 2016; 26:3419-3427.

Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Jinguji M, Nakajo M, Nihara T, Fukukura Y, Yoshiura T. A pilot study of the diagnostic and prognostic values of FLT-PET/CT for pancreatic cancer: comparison with FDG-PET/CT. *Abdom Radiol*. 2017; 42(4):1210-1221.

Fukukura Y, Kumagai Y, Hakamada H, Shindo T, Takumi K, Kamimura K, Nakajo M, Umanodan A, Yoshiura T. Computed diffusion-weighted MR imaging for visualization of pancreatic adenocarcinoma: comparison with acquired diffusion-weighted imaging. *Eur J Radiol*. 2017; 95:39-45.

Fukukura Y, Kumagai Y, Higashi R, Hakamada H, Takumi K, Maemura K, Higashi M, Kamimura K, Nakajo M, Yoshiura T. Extracellular volume fraction determined by equilibrium contrast-enhanced multidetector

computed tomography as a prognostic factor in unresectable pancreatic adenocarcinoma treated with chemotherapy. *Eur Radiol*. 2018 Jun 19 [Epub-ahead of print]

(学会発表)(計12件)

東龍太郎 福倉良彦 中村文彦 伊藤宗一朗 上山友子 有村健 吉浦敬. 膵癌に対する化学放射線療法の予後予測. 第46回 鹿児島放射線治療研究会 2015年7月17 鹿児島

東龍太郎 福倉良彦 上山友子 中村文彦 伊藤宗一朗 吉浦敬. 膵癌に対する化学放射線療法の予後予測:半定量造影CTについての検討. 第182回 日本医学放射線学会九州地方会 2016年2月20-21. 福岡

Fukukura Y, Takumi K, Shindo T, Ideue J, Umanodan A, Umanodan T, Hakamada H, Kamimura K, Nakajo M, Yoshiura T. Detection of cytoplasmic lipid within neuroendocrine tumors of the pancreas on chemical shift MRI. ISMRM 2015. Toronto, Canada, 2015.

Fukukura Y, Shindo T, Umanodan T, Okuaki T, Takumi K, Ideue J, Hakamada H, Kamimura K, Nakajo M, Yoshiura T. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient in differentiating pancreatic adenocarcinoma and neuroendocrine tumor. ISMRM 2015. Toronto, Canada, 2015.

Fukukura Y, Shindo T, Hakamada H, Takumi K, Kumagai Y, Umanodan A, Nakajo M, Kamimura K, Yoshiura T. Diffusion-weighted MRI of the pancreas: optimizing b-value for visualization of pancreatic adenocarcinoma. RSNA. Chicago, USA, November 30, 2015.

Higashi R, Fukukura Y, Nakamura F, Ito S, Ueyama T, Kumagai Y, Yoshiura T. Chemoradiation therapy for pancreatic adenocarcinoma patients: correlation between semiquantitative contrast-enhanced CT and overall survival. 第75回 日本放射線学会総会 2016年4月14-17日 パシフィコ横浜 神奈川

Otsuka H, Fukukura Y, Kumagai Y, Takumi K, Hakamada H, Iwanaga T, Fujisaki T, Saigo Y, Okuaki T, Yoshiura T. Computed diffusion-weighted 3.0-T

MR imaging for pancreatic adenocarcinoma. JSMRM 44th annual meeting, Omiya, Saitama, September 9-11, 2016.

Fukukura Y, Shindo T, Kumagae Y, Takumi K, Hakamada H, Nakajo M, Yoshiura T. Histogram analysis of apparent diffusion coefficient in characterizing solid pancreatic masses. ISMRM 24th Annual Meeting, Singapore, May 08-12, 2016.

Nakajo M, Kajiya Y, Tani A, Jinguji M, Nakajo M, Fukukura Y, Yoshiura T. Prognostic value of FLT-PET/CT in patients with pancreatic cancer: comparison with FDG-PET/CT. 63th Society of Nuclear medicine and molecular imaging. San Diego, California, USA. June 11-15, 2016.

Fukukura Y, Kumagae Y, Hakamada H, Takumi K, Kamimura K, Nakajo M, Okuaki T, Yoshiura T. Feasibility of computed diffusion-weighted MR imaging for visualization of pancreatic adenocarcinoma: comparison with acquired diffusion-weighted imaging. ISMRM 25th Annual Meeting & Exhibition, Hawaii, USA, 2017.

Fukukura Y, Kumagae Y, Takumi K, Hakamada H, Yoshiura T. Extracellular volume fraction with equilibrium contrast-enhanced MDCT as a prognostic factor in pancreatic adenocarcinoma treated with chemotherapy. RSNA. Chicago, USA, Nov 26-Dec 1, 2017.

Fukukura Y, Kumagae Y, Takumi K, Hakamada H, Yoshiura T. Contrast-enhanced dual-energy CT as a prognostic factor in patients with pancreatic adenocarcinoma. RSNA. Chicago, USA, Nov 26-Dec 1, 2017.

(図書)(計 2件)

共著: 福倉良彦: Advanced Application CT Symposium 2017 Session 1「rDE を用いた腹部疾患評価」月刊インナービジョン 株式会社インナービジョン. 2017年5月号別冊付録. 32巻5号 Page10-11.

内匠浩二 福倉良彦 袴田裕人 熊谷雄一 徳安真一 吉浦敬: Dual Energy CT「Dual

layer dual energy CT の臨床経験」, 映像情報 Medical 増刊号. 49巻8号 Page60-64 (2017年8月)

(産業財産権)

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:

## 6. 研究組織

### (1)研究代表者

福倉 良彦 (FUKUKURA Yoshihiko)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・准教授  
研究者番号: 50315412

### (2)研究分担者

熊谷 雄一 (KUAMAGAE Yuichi)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・助教  
研究者番号: 40572160

内匠 浩二 (TAKUMI Koji)  
鹿児島大学・医歯学域付属病院・助教  
研究者番号: 50535820

袴田 裕人 (HAKAMADA Hiroto)  
鹿児島大学・付属病院・医員  
研究者番号: 20727565

中條 正豊 (NAKAJO Masatoyo)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・助教  
研究者番号: 00594631

吉浦 敬 (YOSHIURA Takashi)  
鹿児島大学・医歯学域医学系・教授  
研究者番号: 40322747

井手上 淳一 (IDEUE Junichi)  
鹿児島大学・医歯学域付属病院・助教  
研究者番号: 50642617

中村 文彦 (NAKAMURA Fumihiko)  
鹿兒島大学・医歯学域医学系・助教  
研究者番号:00595738

(3)連携研究者

東 美智代 (HIGASHI Michiyo)  
鹿兒島大学・医歯学域附属病院・准教授  
研究者番号:60315405