

令和元年5月30日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09940

研究課題名(和文) マルチパラメトリックMRIを用いた前立腺癌の腫瘍悪性度の非侵襲的評価法の確立

研究課題名(英文) Establishment of non-invasive evaluation of tumor aggressiveness of prostate cancer using prostate multiparametric MR imaging

研究代表者

玉田 勉 (Tamada, Tsutomu)

川崎医科大学・医学部・教授

研究者番号：40278932

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)：前立腺マルチパラメトリックMRI(T2強調像、拡散強調像、造影ダイナミック)は治療が必要な悪性度の高い前立腺有意癌を効率よく検出できるとされるが、その悪性度の正確な評価法は確立されていない。今回の研究では、まず上記の3つの撮像法における腫瘍部の定量的な指標を算出し、悪性度(グリーソンスコア：病理学的な悪性度の指標)との相関性を調べた結果、拡散強調像から得られるみかけの拡散係数(ADC)のみが悪性度との関連性を示した。またADCは拡散強調像のその他の定量的な指標である尖度(kurtosis)よりも悪性度の識別に優れていた。さらに治療前の腫瘍部のADCは前立腺癌の予後予測にも役立つことが判明した。

研究成果の学術的意義や社会的意義

前立腺MRIを用いて治療が必要な悪性度の高い前立腺有意癌を検出する際に、視覚的な画像評価ではなく拡散強調像から得られるみかけの拡散係数(ADC)を加えて評価することでより正確に前立腺有意癌を診断することができる。また治療の必要の無い前立腺非有意癌と鑑別することもできる。さらに前立腺癌の最終診断は前立腺に針を刺して組織を採取(生検)し病理組織学的に行われるが、生検前にMRIを施行し腫瘍部のADCの評価によって悪性度が高いと診断された病変を標的として生検することによって前立腺有意癌の検出能が従来の系統的生検(前立腺の決まった場所のみ生検する方法)に比して格段に改善することが期待される。

研究成果の概要(英文)：Multiparametric magnetic resonance imaging (T2-weighted, diffusion-weighted, and dynamic contrast-enhanced imaging) of the prostate is regarded as an effective method for detecting highly malignant, clinically significant prostate cancer requiring treatment. However, as yet there are no established methods for accurately evaluating the tumor aggressiveness. In this study, we first calculated quantitative indices for tumors from the above-mentioned three imaging modalities, and investigated their associations with tumor aggressiveness using the Gleason score, an index of pathological malignancy. We found that the index highly associated with tumor aggressiveness was the apparent diffusion coefficient (ADC), calculated from diffusion-weighted images. The ADC was also better at distinguishing the tumor aggressiveness than kurtosis, another quantitative index calculated from diffusion-weighted images. We showed that the ADC offers a useful prognostic factor for untreated prostate cancer.

研究分野：放射線診断学

キーワード：前立腺癌 有意癌 磁気共鳴画像 マルチパラメトリックMRI 拡散強調像 悪性度 グリーソンスコア 前立腺

1. 研究開始当初の背景

本邦においても、近年の高齢者人口の増加および食生活の欧米化に伴い前立腺癌の発生が急増し、罹患数および死亡率のいずれも近い将来には現在の数倍程度になると予測されている。前立腺癌の診断では、PSA 検診の普及とともに早期に発見される限局性病変が増加しているが、その中には根治療法を必要とする悪性度の高い腫瘍（前立腺癌の病理組織学的な悪性度の指標であるグリーソンスコア（GS*）が 3+4 以上）とともに、治療の必要性が低く PSA による経過観察（PSA 監視療法）の対象となる低悪性度の腫瘍（GS3+3 以下）が混在する。このため前立腺癌の管理では、個々の前立腺癌病変の局在や特徴付けが重要である。一方、従来の前立腺生検による低い腫瘍検出能や悪性度の過小評価が大きな問題となっている。MRI は一般に、直腸診や経直腸超音波ガイド下生検よりも前立腺癌の術前局在診断能が高く、近年では、従来の形態画像である T2 強調像に造影剤を用いたダイナミック MRI や拡散強調画像のような機能画像を複合したマルチパラメトリック MRI が、各撮像法の異なった特性を活かして前立腺癌の検出・局在を評価する手法として確立されつつある。これらの中でも特に T2 強調像における腫瘍部の信号強度（T2 信号強度比）、拡散強調像（DWI）で得られるみかけの拡散係数（apparent diffusion coefficient: ADC）、造影ダイナミックで得られる後期洗い出し率やマルチパラメトリック MRI suspicious level が前立腺癌の病理組織学的な悪性度の指標であるグリーソンスコア（GS）や各種の臨床的危険因子と有意な相関を示し、腫瘍悪性度の非侵襲的な評価法として期待されている。しかしながら上記の複数の指標を同時に比較した検討はなく、また過小評価が問題となる生検標本における GS との比較結果が多い、各撮像法内の様々なパラメータの最適化がなされていない、各 MRI パラメータと腫瘍悪性度との相関に対する病理組織学的な裏付けがなされていないなどの問題点が存在する。このような状況を背景に、今回我々は、同一症例におけるマルチパラメトリック MRI から得られる複数のパラメータの評価、前立腺全摘標本から得られた各種の腫瘍悪性度の指標との比較、各 MRI パラメータの最適化や MRI パラメータと病理組織学的所見との関連、さらに臨床応用可能な新たな撮像法や MRI パラメータとそれらの比較について検討することによって、マルチパラメトリック MRI を用いた前立腺癌悪性度の非侵襲的な評価法を確立すべく横断研究を計画した。

*GS は前立腺癌の組織学的悪性度の指標であり、前立腺癌を組織学的形態と浸潤増殖様式から 1~5 のパターンに分類し、病巣内の最も多いものを第 1 パターン、次いで多くみられるものを第 2 パターンとし、その合計によって GS を算出する（1+1 の 2 点から 5+5 の 10 点の 9 段階に分類される）。

2. 研究の目的

前立腺癌の腫瘍悪性度の評価として、臨床的に使用可能なすべての最適化された MRI パラメータと悪性度の指標との相関関係を同時に比較するとともに、それらと様々な病理組織所見を対比し、各パラメータの病理学的な意義も明らかにすることにより、泌尿器科診療

に対して実践可能な前立腺 MRI を用いた前立腺癌悪性度の非侵襲的な評価法を確立する。またその最適化された MRI パラメータを用いて前立腺癌症例の転帰の予測や前立腺マルチパラメトリック MRI で検出できない前立腺有意癌の特徴についても検討する。

3 . 研究の方法

(1) 前立腺癌組織の画像解析データと MRI 画像パラメータとの比較解析：前立腺全摘術が施行された前立腺癌症例において、術前に MRI が施行されていた 52 例から合計 77 箇所 of 癌病変についてデータを採取し、解析を施行した。デジタル組織画像から、核密度、上皮細胞細胞質密度、間質密度、腺腔・空隙密度のデータを算出した。また、GS、Ki-67 LI と MVD (CD31) も測定した。これらを MRI 画像の ADC、造影ダイナミックから得られる早期濃染率および T2 強調像から得られる tumor muscle signal intensity ratio (TMR) と比較検討した。

(2) 前立腺癌の腫瘍検出及び悪性度の評価における拡散強調像から得られる正規分布モデルと非正規分布モデルの比較：前立腺癌の腫瘍検出、悪性度の評価におけるマルチパラメトリック MRI の一つである拡散強調像 (DWI) の有用性に関して、3T 装置を用いて撮像した従来から臨床応用されている DWI から得られた正規分布に伴うフィッティングモデルから算出されたみかけの拡散係数 (ADC) と非正規分布に伴うフィッティングモデル (正規分布に伴うモデルより生体内の複雑な組織構築を反映すると考えられている) である diffusion kurtosis imaging (DKI) から算出した k を前立腺癌 285 症例を用いて比較した。

(3) 前立腺癌に対する PSA 監視療法の転帰を予測するための whole-lesion ADC ヒストグラム解析の役割：前立腺生検で GS3+3 の非有意癌と診断され PSA 監視療法が施行された前立腺癌 72 症例の転帰を予測するための拡散強調像による whole-lesion ADC ヒストグラム解析の役割を調査した。whole-lesion ADC ヒストグラム解析は mean、skewness、kurtosis、entropy、ADC0-10 パーセンタイル、DC10-25 パーセンタイルおよび ADC25-50 パーセンタイルを用いた。MRI は PSA 監視療法前と 1 年後に施行され、その中の 30 症例は 2 回目の MRI 検査後に前立腺生検が施行された。また二回の MRI 検査により 50% 以上腫瘍体積が増加した症例を増大群、それ以外を不変群とした。

(4) MRI で偽陰性となる前立腺有意癌の臨床病理学的な特徴の多角的解析：対象は前立腺全摘前に前立腺マルチパラメトリック MRI (mpMRI：T2 強調像、拡散強調像、造影ダイナミック) を受けた前立腺癌 95 症例 (139 前立腺有意癌)。二名の放射線科医が Prostate Imaging Reporting and Data System Version 2 (PI-RADS v2) を用いて MRI 画像を評価した。検討項目は、PI-RADS v2 の腫瘍検出能、総合的なマルチパラメトリック MRI 法 (oMRI：3 つの撮像法の中の一つでも陽性所見があれば癌と診断) および造影ダイナミックで検出される腫瘍と検出されない腫瘍の臨床病理所見の比較である。

4 . 研究成果

(1) 核密度は早期濃染率と正の相関 ($r=0.256$, $P=0.028$) を示した。GS は ADC と負の相関 ($r=-0.272$, $P=0.018$)、早期濃染率とは正の相関 ($r=0.237$, $P=0.042$) を示した。Ki-67 と MVD は MRI パラメータとの有意な相関はなかった。GS、核密度の高い症例については、MRI での検出が容易な傾向があるものと思われる。また造影剤を使用することなく簡便に算出することができる ADC は前立腺癌の悪性度の評価法として最も臨床応用が期待される MRI パラメータであった。

(2) 良性と悪性、GS3+3 以下の腫瘍と GS3+4 以上の腫瘍および GS3+4 以下の腫瘍と GS4+3 以上の腫瘍の間で、ADC は後者より前者で有意に低く、k は有意に高かった ($P<0.001$)。ADC と k は強い相関関係を示した ($r=-0.82$; $P<0.001$)。Receiver Operating Characteristic analysis (ROC 解析) から得られた AUC (area under the curve) は、良悪の鑑別において ADC (0.921) よりも k (0.902) で有意な高値を示した ($P=0.002$) が、GS3+3 以下の腫瘍 vs. GS3+4 以上の腫瘍 (0.715-0.744) および GS3+4 以下の腫瘍 vs. GS4+3 以上の腫瘍 (0.694-0.720) では同等であった ($P>0.15$)。まとめとして ADC と k は高い相関関係および同様の診断能を示した。したがってこれらの 2 つの測定基準は類似の情報を提供するため、DKI が臨床的な前立腺癌の評価に対して標準的な DWI (ADC) と比較して付加価値を持つかは疑問であり、従来より臨床応用されている ADC の有用性が示唆された。

(3) 腫瘍の増大を予測する因子として ADC0-10 パーセンタイル値が最も高い識別感度 (87%) と AUC (0.754) を示した。さらに ADC ヒストグラム解析の時に得られた腫瘍の体積の治療前後の変化率は、その後の悪性度の変化 (2 回目の生検で GS3+4 以上 (前立腺有意癌) と診断された症例では GS3+3 の症例よりも優位に増大率が高かった) と関連していた。したがって本研究によって PSA 監視療法を行っている前立腺癌症例に対する拡散強調像の定量評価と連続した前立腺マルチパラメトリック MRI 検査の役割が支持された。

(4) PI-RADS カテゴリー 3 以上を陽性とした場合の前立腺有意癌の腫瘍検出能は、72.1% (98/136 病変) であった。oMRI は、PI-RADS v2 で偽陰性であった病変の 61.1% (22/36 病変) を検出することができた。それらの中で特に造影ダイナミックは 14 病変を拾い上げることができた。oMRI で検出できない 17 病変は検出可能な 118 病変に比して、PSA および D'amico risk classification が有意に低く、拡散強調像の見かけの拡散係数が有意に高かった ($P=0.048$)。造影ダイナミックで検出される腫瘍 (89 病変) は検出不能な腫瘍 (118 病変) に比して、PSA、腫瘍サイズ、グリーソンスコア (GS) および GS3+4 以上の腫瘍の割合が有意に高く、ADC が有意に低かった ($P=0.046$)。PI-RADS v2 の前立腺有意癌の腫瘍検出能は、従来法である oMRI に比して低かった。oMRI において偽陰性となる病変の特徴は、小さい、低リスクおよび低い細胞成分であった。造影効果を伴う腫瘍はサイズが大きく、悪性度が高い傾向があった。

以上の研究成果により、前立腺マルチパラメトリック MRI の一つである拡散強調像から得られる ADC は前立腺癌の悪性度の識別能、前立腺癌症例の予後予測や MRI で検出でき

ない前立腺癌の特徴付けにおいて有益で非侵襲的な臨床的マーカーであることが示唆された。今後は多施設共同研究により特に悪性度の識別に関する ADC の臨床応用に向けた取り組みが必要である。

5 . 主な発表論文

〔雑誌論文〕(計3件)

Tamada T, Prabhu V, Li J, Babb JS, Taneja SS, Rosenkrantz AB. Prostate Cancer: Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness- Comparison between Conventional and Kurtosis Models. Radiology 2017;284(1):100-108.

Tamada T, Dani H, Taneja SS, Rosenkrantz AB. The role of whole-lesion apparent diffusion coefficient analysis for predicting outcomes of prostate cancer patients on active surveillance. Abdom Radiol (NY) 2017;42(9):2340-2345.

Kido A, Tamada T, Kanomata N, Yamamoto A, Miyaji Y, Nagai A, Sone T. Multidimensional analysis of clinicopathological characteristics of false-negative clinically significant prostate cancers on multiparametric MRI of the prostate in Japanese men. Jpn J Radiol 2019;37(2):154-164.

〔学会発表〕(計4件)

鹿股直樹, 玉田 勉, 鈴木聡一郎, 稲吉貴絵, 宮地禎幸, 森谷卓也. 前立腺癌組織の画像解析データと, MRI 画像パラメータとの比較解析. 第 105 回 日本病理学会総会 (2016 年 05 月 12 日 ~ 2016 年 05 月 14 日, 仙台国際センター会議棟・展示棟, 仙台)

Tsutomu Tamada, Vinay Prabhu, Jianhong Li, James S. Babb, Samir S. Taneja, Andrew B. Rosenkrantz. Diffusion-weighted MR Imaging for Detection and Assessment of Aggressiveness of Prostate Cancer: Comparison Between Conventional and Kurtosis Models. SAR 2017 (国際学会) (2017 年 03 月 26 日 ~ 2017 年 03 月 31 日, 米国 フロリダ).

玉田 勉, Hasan Dani, Samir S. Taneja, Andrew B. Rosenkrantz PSA 監視療法中の前立腺癌の進行を予測するための whole-lesion apparent diffusion coefficient 解析の役割. 第 106 回日本泌尿器科学会総会 (2018 年 04 月 19 日 ~ 2018 年 04 月 22 日, 国立京都国際会館, 京都).

Ayumu Kido, Tsutomu Tamada, Naoki Kanomata, Hidemitsu Sotozono, Takeshi Fukunaga, Akihiko Kanki, Akira Yamamoto. Clinicopathological Characteristics of False-Negative Clinically Significant Prostate Cancers on Multiparametric MRI. RSNA 2018 (国際学会) (2018 年 11 月 25 日 ~ 2018 年 11 月 30 日, 米国 シカ

ゴ).

〔図書〕(計0件)

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ <http://www.kawasaki-m.ac.jp/diag-radiology/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

研究分担者氏名：伊東 克能

ローマ字氏名：(ITO, katsuyoshi)

所属研究機関名：山口大学

部局名：大学院医学系研究科

職名：教授

研究者番号(8桁)：00274168

研究分担者氏名：曽根 照喜

ローマ字氏名：(SONE, teruki)

所属研究機関名：川崎医科大学

部局名：医学部

職名：教授

研究者番号(8桁)：90179383

研究分担者氏名：鹿股 直樹

ローマ字氏名：(KANOMATA, naoki)

所属研究機関名：川崎医科大学

部局名：医学部

職名：准教授

研究者番号(8桁)：60263373

(2) 研究協力者

研究分担者氏名：常 義政

ローマ字氏名：(Jo, yoshimasa)