

令和 2 年 6 月 26 日現在

機関番号：13701
研究種目：基盤研究(C)（一般）
研究期間：2017～2019
課題番号：17K09608
研究課題名（和文）IB-IVUSによる肺腫瘍診断

研究課題名（英文）Diagnosis of IB-IVUS

研究代表者

大野 康（OHNO, YAUSHI）

岐阜大学・大学院医学系研究科・准教授

研究者番号：00334938

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,300,000円

研究成果の概要（和文）：EBUS/IB値と超微形態の関連 遺伝子変異 免疫チェックポイント機構との関連 気管支鏡生検組織検体および手術標本を用いてHE染色による病理組織所見と血管内超音波カテーテルによるIB値の関連に加え、電子顕微鏡による超微形態の観察を行った。結果 遺伝子変異と超微形態との関連を認めた。またIB値はエコー所見、転移有無の評価に有用であった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

EBUS/IB値と超微形態の関連 遺伝子変異 免疫チェックポイント機構との関連は 今後の肺癌診療 診断治療に有益と思われる。

研究成果の概要（英文）：Relationship between EBUS / IB value and ultrafine morphology Relationship between gene mutation and immune checkpoint mechanism In addition, observation of ultra-fine morphology with an electron microscope.

研究分野：呼吸器内科

キーワード：肺癌

1. 研究開始当初の背景

循環器内科分野では、冠動脈の狭窄の診断のために心臓カテーテル検査時に血管内超音波装置(IVUS)を用いて狭窄部位、狭窄範囲の診断を行っている。これまでの血管内超音波装置では血管壁の三層構造までは観察できたが動脈硬化の原因であるプラークの組織学的性状、すなわち安定・不安定プラークの鑑別の評価はできなかった。しかし最近われわれの施設ではヒトの頸動脈・大腿動脈で超音波信号の反射波を分析し計算される integrated backscatter (IB) 値を通常の体外式 non-invasive 超音波と組み合わせることにより血管壁組織性状が解析可能となり安定プラークと不安定プラークの鑑別に有効であることをヒト in vivo 及び剖検例を用いて明らかにした。(Kawasaki M, et al. J Am Coll Cardiol. 38:486-492,2001) さらに同様の方法で冠動脈プラークにおいても組織性状の鑑別に成功し IB-IVUS と名付けた。(Kawasaki M, et al. Circulation. 105:2487-2492,2002)。

一方、冠動脈プラークは、大きな脂質コアと薄い線維性皮膜からなる不安定プラークと、小さい脂質コアと厚い線維性皮膜からなる安定プラークに分類され、急性心筋梗塞などの急性冠症候群の主な成因は前者の破裂と血栓形成である。従って、プラークの組織性状診断が可能となり不安定プラークの鑑別が可能となれば、21世紀に残された循環器学最大の課題の一つである急性冠症候群の発症の予測と予防が可能となるため、血管内超音波装置(IVUS)によるプラークの組織性状診断法の確立は超音波診断で最も重要な領域の一つである。

われわれは、上記 IB-IVUS を気管支腔内超音波断層法 (EBUS) に応用すれば、気管支内標的病変の組織学的診断 (腫瘍・炎症の鑑別、良性腫瘍・悪性腫瘍の鑑別) が可能となる」という仮説を立てた。

2. 研究の目的

研究目的 (概要)

末梢発生の肺がん診断において気管支鏡下の気管支腔内超音波断層法(endobronchial ultrasonography: EBUS)は現在、重要な診断方法の一つとなっている。気管支腔内超音波断層法は気管支鏡を介し細径超音波プローブを挿入し、気管支周囲組織の超音波画像を得る方法である。しかし、腫瘍のサイズ、形状によっては超音波画像のみでは良悪性の診断に困難なことが多い。われわれは、本学循環器内科領域で確立した超音波信号の反射波を分析し計算される integrated backscatter (IB) を気管支鏡に応用して腫瘍の IB 値を測定して 腫瘍の良悪性の診断、悪性の場合の組織学的分類 分化度の評価、周囲への進展の有無、胸膜、血管、気管支との距離、肺門、縦隔リンパ節への進展の有無を評価する。

3. 研究の方法

気管支鏡検査時の末梢肺腫瘍組織性状診断のために IB 値(超音波信号の反射波を分析し計算される integrated backscatter 値)の測定を行う。また、縦隔腫瘍、縦隔、肺門リンパ節転移の有無、リンパ節の組織性状診断のために中枢型の気管支腔内超音波断層法 (EBUS) と同時に IB 値を測定する。本研究では2つの段階を計画している。最初は循環器領域で使用する血管内超音波カテーテルをそのまま EBUS に使用する段階、もう1つはEBUS 単独で超音波信号の解析を行う

気管支鏡検査時に現在臨床応用されている気管支腔内超音波断層法(EBUS)を透視下に行い、透視およびエコーにて腫瘍部位を同定する。その後 IB-IVUS で使用する血管超音波カテーテルを気管支鏡の鉗子口より挿入し、腫瘍に到達したことを確認し、IB 値を測定する。同部位より生検を行い、組織学的診断の上、腫瘍、リンパ節、肺組織の IB 値から手術標本にて測定した腫瘍や正常肺組織の IB 値を比較して生体内でのそれぞれの IB 値を測定する。

組織の IB 値が手術標本で得られた IB とどのように対応するか 腫瘍の組織型 分化度の相関のみでなく、腫瘍組織の染色体異常 (EGFR や ALK など) と比較して検討を行うことにより EGFR 阻害薬や AKL 阻害薬との関連や血管新生阻害薬の適否、効果予測に IB 値が有用か検討を行う。

気管支鏡生検組織検体および手術標本を用いて HE 染色による病理組織所見と血管内超音

波カテーテルによる IB 値の関連に加え、電子顕微鏡による超微形態の観察を行う。IB 値の測定は HE 染色や免疫組織染色のみならず、電子顕微鏡による超微形態との関連があるか否かを検討する。

現在、肺がん治療においては、腫瘍組織の遺伝子変異（特に EGFR や EMA-AL 遺伝子）の有無が治療法の選択に重要である。血管内超音波カテーテルを用いて IB 値の測定は肺癌組織の遺伝子変異の有無と関連がある可能性もあり、現在臨床応用されている遺伝子ならびに K-RAS や p53, VEGF などの癌の増殖や抑制に関連する遺伝子の発現との関連を検討する。

今後の肺がんの治療には免疫チェックポイント阻害薬が重要となってくるとされる。上記と同様に血管内超音波カテーテルを用いて IB 値の測定は PDL-1 や PD-1, CTLA4 などの免疫に関連する蛋白の発現との関連があるか否かを検討する。

新規薬剤の免疫チェック機構阻害薬（PD-1 阻害薬）の有効性の予測に IB 値が有用か検討を行う。

4 . 研究成果

超音波内視鏡および BF-Navi を用いて気管支鏡検査を行い、気管支内腔の観察、エコーでの画像所見 IB 値の測定 および生検を行った。生検組織で 正常肺、肺腫瘍、縦隔リンパ節、病理所見と IB 値を比較検討した。

同時に BF-Navi の所見とエコー画像での評価も行った。

超音波エコーで得られた IB 値およびエコー輝度は肺、肺がんの組織性状との相関を認めた。この結果は手術標本で得られた 正常肺、肺がんでの組織型別での IB 値と腫瘍と関連と同様であった。正常肺組織、肺がんの扁平上皮がん 腺癌 および分化度の間で IB 値と組織の間で相関を認め、超音波内視鏡検査における IB 値測定は 病理診断の組織補助として、診断に役立つ有意な検査と考えられる。

同時に施行した BF-Navi を使用した仮想内視鏡も診断のために有用な検査であった。

肺がん組織の遺伝子変異、PD-L1 との関連 新規薬剤との関連は今後を検討を行う予定である。

上記内容は第 59 回日本肺癌学会総会（2018.11.29 東京）で発表した。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究分担者	川崎 雅規 (Kawasaki Masahiro) (50214630)	岐阜大学・医学部附属病院・准教授 (13701)	