

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 25 年 6 月 8 日現在

機関番号：35303

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2009～2012

課題番号：21591582

研究課題名（和文） 前立腺癌の高線量率組織内照射における MRI-guided planning の確立  
 研究課題名（英文） Establishment of MRI-guided planning in high-dose-rate brachytherapy of prostate cancer

研究代表者

玉田 勉（TAMADA TSUTOMU）

川崎医科大学・医学部・准教授

研究者番号：40278932

研究成果の概要（和文）：

前立腺 MRI を用いた前立腺癌の放射線治療（高線量率組織内照射）前の前立腺癌の検出能、治療後の前立腺内の MRI 所見の変化および再発診断能を検討した。その結果、多種の撮像法を組み合わせたマルチパラメトリック MRI 法は治療前の前立腺癌の中で治療の必要性の高い有意癌を高確率に検出することができた。また治療後の MRI 所見を観察すると治療の影響を受けやすい撮像法や再発診断に最適な撮像法が判明した。

研究成果の概要（英文）：

In our studies using multiparametric prostate MR imaging, the tumor detectability of prostate cancer before radiotherapy (high-dose-rate brachytherapy (HDR-BT)), the change of MR findings after HDR-BT and the detectability of locally recurrent prostate cancer after HDR-BT were investigated. As the results, multiparametric MRI showed the high detectability for a significant cancer with the treatment intervention. In addition, after radiotherapy, the MR findings in T2-weighted imaging such as zonal indistinctness and diffuse reduction of the signal intensity in the gland interfered with the diagnosis of recurrent tumor. Furthermore, our results indicated that a multiparametric MRI protocol that includes diffusion-weighted imaging provides a sensitive method to detect local recurrence after HDR brachytherapy.

交付決定額

(金額単位：円)

|         | 直接経費      | 間接経費      | 合計        |
|---------|-----------|-----------|-----------|
| 2009 年度 | 1,700,000 | 510,000   | 2,210,000 |
| 2010 年度 | 600,000   | 180,000   | 780,000   |
| 2011 年度 | 500,000   | 150,000   | 650,000   |
| 2012 年度 | 600,000   | 180,000   | 780,000   |
| 年度      |           |           |           |
| 総計      | 3,400,000 | 1,020,000 | 4,420,000 |

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：前立腺癌、核磁気共鳴画像、MRI

## 1. 研究開始当初の背景

近年、本邦においても高齢者人口の増加や食生活の欧風化に伴い前立腺癌の発生率が急増し、その治療法として三次元原体照射法（3D-CRT）、強度変調放射線治療（IMRT）、小

線源を用いた組織内照射療法などの局所高線量率照射を目的とした放射線治療が普及しつつある。当施設では 1997 年より高線量率組織内照射療法（HDR-BT）を開始し、これまで良好な治療成績を収めている。一方、こ

これらの治療後には膀胱尿道炎、直腸炎、尿道狭窄などの合併症や局所再発例もみられ、定期的な経過観察が必要である。腫瘍再発のモニタリングには血清 PSA 値が用いられるが、PSA はその簡便性や感度は優れているものの、局所再発か遠隔再発かの識別能の点では劣り、再発症例の病巣検索は MRI を含めた画像診断に委ねられている。さらに、局所再発の症例には救済療法の適応が考慮されることがあり、腫瘍の局在診断が重要となる。しかし、HDR-BT などの局所高線量率照射を行った後の局所再発に関する診断法はまだ十分に確立されていないのが現状である。

前立腺 MRI は、前立腺癌の治療前の診断法としての進展度評価のみならず早期癌の検出や局在診断においても有用性が多数報告されており、現在臨床においてほぼルーチンに施行されつつある。その撮像法には、高分解能 T2 強調画像、造影剤を用いたダイナミック MRI および水分子の拡散能を評価し腫瘍細胞の細胞密度や細胞核/細胞質比などを反映することが知られている拡散強調 MRI が含まれ、このような多種の撮像法を併せて診断する手法をマルチパラメトリック MRI と呼ぶ。従来より我々は、前立腺癌の MRI 診断に関する臨床的検討を進めており、高分解能 T2 強調画像、multishot EPI シークエンスを用いた T2 強調画像、造影剤を用いたダイナミック MRI および拡散強調画像の撮像とその診断法についての検討を行ってきた。さらに、拡散強調 MRI における拡散係数の加齢による変化、良悪の鑑別および腫瘍分化度との関係についても検討してきた。

## 2. 研究の目的

このような状況を背景に、今回我々は、前立腺 MRI の HDR-BT による治療後の合併症の評価、腫瘍の治癒過程の観察、治療効果判定や正常前立腺への影響、再発診断に対する有用性と最適な撮像法の決定、再発腫瘍の臨床的特徴の解明、種々の MRI パラメータと予後との関係、さらに新たな撮像法の開発について検討することにより、HDR-BT を含めた局所高線量率照射全般における MRI を用いた image-guided RT planning を確立するための研究を計画した。今回申請する研究では、HDR-BT 治療3年後までの中期的な経過観察期間における前立腺 MRI の有用性であり、特に治療後の合併症の評価、正常前立腺への影響、治療後の前立腺炎の MRI 診断、再発診断の有用性と最適な撮像法の決定、再発腫瘍の臨床的特徴を明らかにする。

## 3. 研究の方法

今回は大きく分けて下記の 3 つの検討を行った。1) 放射線治療後に再発が疑われる症例の PSA は軽微な上昇にとどまるため、PSA

があまり高くない (PSA 値 4~10ng/mL) 治療前症例における前立腺癌の検出能、2) 前立腺癌の放射線治療後の MRI 所見の変化、および 3) 再発診断における前立腺 MRI 検査の有用性である。

1) 対象は前立腺 MRI 検査前に経直腸超音波ガイド下の前立腺生検を受けたグレーゾン PSA 50 症例 (40~84 歳: 平均年齢 70 歳) (平均 PSA 値 6.84 ng/mL: 4.06~9.94 ng/mL)。前立腺 MRI は全例で生検前に施行された (平均 23 日: 1~87 日)。前立腺 MRI は、1.5T MRI 装置および多チャンネルコイルを使用し、T2 強調画像 (T2WI)、造影ダイナミック (DCE-MRI) および拡散強調画像 (DWI) を撮像した。前立腺生検部位 (辺縁領域 8 か所、移行領域 4 か所) を 8 か所に再区分し、①生検部位単位における各撮像法の腫瘍検出能、②腫瘍が検出された部位に対する MRI 所見陽性部と陰性部間の生検腫瘍サイズ (腫瘍長/組織長) および組織分化度 (悪性度の指標でグリーンソンスコアとして 2~10 に分類され数字が大きいほど悪性度が高くなる) の比較、③症例単位 (腫瘍あり: MRI 陽性所見が生検部のなかで少なくとも 1 か所あり) における MRI の腫瘍検出能および④MRI 所見陽性腫瘍に対する 3 つの撮像法における腫瘍検出について検討した。

2)、3) 対象は HDR-BT 後の PSA 再発症例 (治療後の PSA の最低値から 2ng/mL の上昇) で、局所再発が疑われかつ 5 年以上の生命予後が期待された 16 症例 (59~79 歳: 平均年齢 69 歳)、(平均 PSA 値 7.42 ng/mL: 2.93~26.59 ng/mL)。1.5T MRI 装置および多チャンネルコイルを使用し T2WI、DCE-MRI および DWI を撮像した。放射線治療から MRI 施行までの期間は、平均 30 か月 (15~51 か月)、MRI から生検までの期間は、平均 9 日 (1~31 日) であった。全症例生検前に MRI が施行された。TRUS ガイド下の生検部位 (辺縁領域 8 か所、移行領域 4 か所) を 8 か所 (辺縁領域 6 か所、移行領域 2 か所) に再区分し、①前立腺生検による再発腫瘍の部位、②T2 強調画像における放射線治療後の変化 (前立腺内のびまん性の信号低下、zonal anatomy (前立腺内の辺縁領域 (高信号) と移行領域 (低信号) の区別) の不明瞭化を 3 point scale (absent、intermediate、marked) を用いて視覚的に評価)、③生検部位単位における各撮像法の腫瘍検出能について検討した。

## 4. 研究成果

1) 前立腺生検では 50 人中 35 人 (70%)、400 領域中 103 領域 (26%) (辺縁領域 74 領域、移行領域 29 領域) で前立腺癌と診断され、腫瘍のグリーンソンスコアは平均 7 (6~10)、生検サイズは平均 0.31 (0.06~0.94) であった。①各部位の腫瘍検出における MRI の感度、

特異度、陽性的中率は、T2WI では、36%、97%、82%、DCE-MRI では 43%、95%、75%、DWI で 38%、96%、78%であった。さらにこれらの撮像法を組み合わせる (combined MRI : 3つの撮像法の中で少なくとも1つが陽性所見であれば癌と診断) ことにより、各々の撮像法と比較し感度は 53%と有意に上昇し ( $P < 0.005$ )、一方、特異度は 93% ( $P < 0.05$ )、陽性的中率は 73%と低下した (有意差なし)。②MRI 所見陽性部は陰性部に比して腫瘍サイズ ( $0.36 \pm 0.20$  vs.  $0.25 \pm 0.19$ ) は有意に大きく ( $P = 0.004$ )、腫瘍分化度 ( $7.17 \pm 0.83$  vs.  $7.45 \pm 1.34$ ) は差がなかった。実際に腫瘍の大きさは、MRI 所見陽性部は平均 6.7mm、MRI 所見陰性部は 3.6mm であった。③症例単位の腫瘍検出能において combined MRI の感度、特異度、陽性的中率は、83%、80%、91%であった。④MRI 所見が陽性であった 55 病変の中で 16 病変 (29%) が単独の撮像法でのみ診断することができた (T2WI : 5 病変、DCE-MRI : 9 病変、DWI : 2 病変)。残りの 39 病変 (71%) は二つ以上の撮像法で陽性所見を示した。グレーゾーン PSA 症例において、生検部位単位の前立腺癌の腫瘍検出における感度は、combined MRI においても 5 割程度と低く、その原因として腫瘍サイズが関与している可能性がある。しかしながら検出できなかった腫瘍径は平均 3.6mm 程度であり有意腫瘍といわれる 5~8mm より明らかに小さな腫瘍であり、検出できた腫瘍径は平均 6.7mm であったことより前立腺マルチパラメトリック MRI は臨床的に有意な癌を効率に検出できることが示唆された。さらに、症例単位における腫瘍検出感度および陽性的中率はそれぞれ 85%、92%と高く、gray zone PSA 症例の適切な管理に対して前立腺 MRI は臨床的に有用な情報を提供できる可能性がある。また各撮像法単独で診断される腫瘍があるためこれら 3つの撮像法の組み合わせた検査が必須であることが判明した (図 1)。

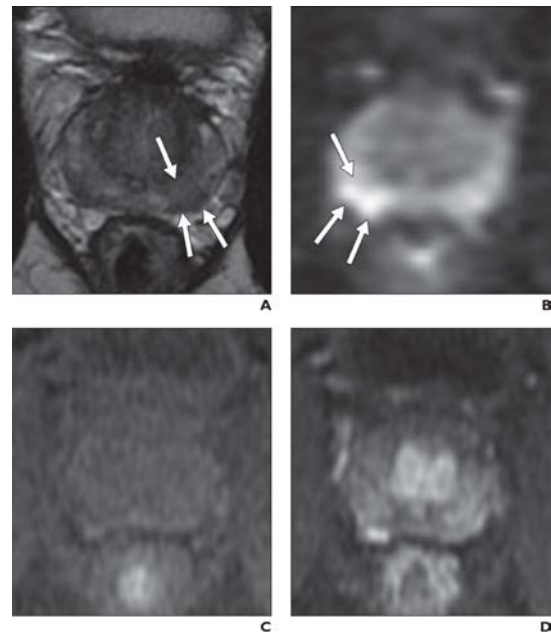


図 1 : 60 代男性、PSA 8.34 ng/mL. T2 強調像 (A) では左辺縁領域 (矢印) に低信号を呈する腫瘍が、拡散強調像 (B) では右辺縁領域 (矢印) に高信号を呈するいずれもグリーンゾーンスコア 7 の前立腺癌を検出した。しかしながら造影ダイナミック (C ; 造影前、D 造影早期相) ではいずれの腫瘍も検出することができなかった。グレーゾーンのような低い PSA 値を示す腫瘍の約 3 割は、このように各撮像法単独でのみ検出可能なため、いずれも欠くことのできない撮像法であり、これらの組み合わせで診断することが必要である。

2)、3) ①前立腺生検において再発腫瘍は、9/16 症例 (56%)、22/128 部位 (17.2%) において検出された。その結果、当施設でこれまでに HDR-BT を受けた人に対する再発率は 4.4% (9/206 症例) であることが判明した。腫瘍検出部位は辺縁領域が 17 部位 (77%)、移行領域が 5 部位 (23%) であった。さらに辺縁領域において、base が 7 部位 (41%)、middle が 7 部位 (41%)、apex が 3 部位 (18%) であった。したがって HDR-BT 時に会陰部から挿入されるアプリケーション針から距離のある部位 (移行領域 5 部位 + base 7 部位) からの再発が全体の約 7 割に上ることがわかった (図 2)。②T2WI では、15/16 症例 (94%) で前立腺内のびまん性の信号低下 (absent: 1、intermediate: 13、marked: 2) および zonal anatomy の不明瞭化 (absent: 1、intermediate: 7、marked: 8) が認められた (図 3)。一方、DWI および DCE-MRI において治療による明らかな変化は視覚的に確認できなかった。③再発腫瘍の検出における MRI の感度、特異度、正診率、陽性的中率、陰性的中率は、T2WI では 27%、99%、87%、86%、87%、DCE-MRI では 50%、98%、90%、85%、90%、

DWI では 68%、95%、91%、75%、94%、であり、T2WI における感度は拡散強調画像に比して有意に劣っていた ( $P = 0.004$ )。さらにこれらの撮像法を組み合わせることで評価した combined MRI では感度は 77%まで上昇し、一方、特異度は 92%とわずかに低下した。combined MRI の感度は T2WI ( $P = 0.004$ ) および DCE-MRI ( $P = 0.031$ ) より、特異度は T2WI ( $P = 0.016$ ) および DCE-MRI ( $P = 0.031$ ) より有意に高かった (図 4)。マルチパラメトリック MRI は、HDR-BT 後の前立腺癌局所再発において高い検出能を示し、さらなる局所救済療法に対して有益な情報を提供する可能性がある。また、放射線治療後の T2 強調画像における前立腺内の信号低下が、低信号を示す腫瘍検出感度を低下させると考えられるため、HDR-BT 後の症例は拡散強調画像を主体とした撮像プロトコルを組むことが重要である。また HDR-BT 施行時に使用されるアプリケーション針は、治療後時間経過とともに認められる前立腺の浮腫によりその位置が会陰部方向に移動することが指摘されており、かつ今回検出された腫瘍を MRI で評価するとその多くが会陰部から離れた辺縁領域の base や移行領域に存在していたためこれらの腫瘍は再発腫瘍というよりは残存腫瘍である可能性が示唆された。そのため現在前立腺癌に対する HDR-BT は、照射時間を短縮しかつステロイドなどの前立腺の浮腫を抑制する薬剤を併用したプロトコルに変更されている。

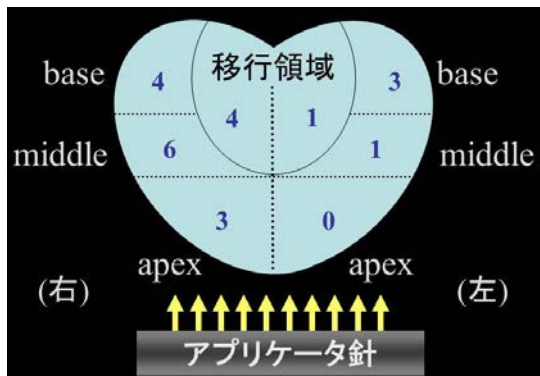


図 2 : HDR 後の腫瘍部位とアプリケーション針との関係



図 3 : 60 代男性、HDR-BT 後 15 か月. T2 強調画像は HDR-BT による治療後の線維化を主体とした変化により、前立腺全体が低信号化し、辺縁領域と移行領域の識別も困難となっている。したがってこの T2 強調画像における治療後の変化が低信号を示す腫瘍の検出能を低下させる原因となっている。

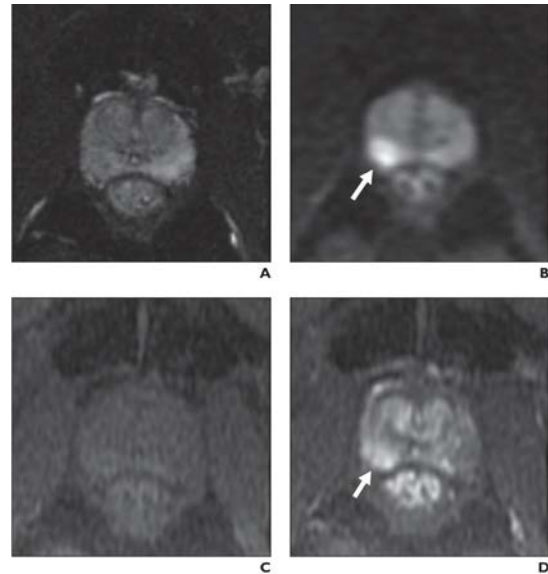


図 4 : 60 代男性、HDR-BT 後 28 か月、PSA 5.27 ng/mL. 右の辺縁領域に拡散強調画像 (B) で高信号 (矢印)、造影ダイナミックで早期濃染 (C; 造影前、D 造影早期相) (矢印) を示すグリーソンスコア 7 の前立腺癌を検出した。しかしながら T2 強調画像では低信号を示す腫瘍を HDR-BT 後の変化により指摘することが困難であった。

## 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 3 件)

- ① Tamada T, Sone T, Jo Y, Yamamoto A, Ito K. Diffusion-weighted MRI and its role in prostate cancer. NMR Biomed, 査読有, 2013 印刷中. doi: 10.1002/nbm.2956.
- ② Tamada T, Sone T, Higashi H, Jo Y, Yamamoto A, Kanki A, Ito K. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/mL: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging. AJR Am J Roentgenol. 査読有, 2011;197:664-670. doi: 10.2214/AJR.10.5923.
- ③ Tamada T, Sone T, Jo Y, Hiratsuka J,

Higaki A, Higashi H, Ito K. Locally recurrent prostate cancer after high-dose-rate brachytherapy: the value of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI, and T2-weighted imaging in localizing tumors. 査読有, AJR Am J Roentgenol. 2011;197:408-414.  
doi: 10.2214/AJR.10.5772.

[学会発表] (計5件)

- ① Tsutomu Tamada, Hiroki Higashi, Teruki Sone, Yoshimasa Jo, Atsushi Higaki, Akihiko Kanki, Akira Yamamoto, and Katsuyoshi Ito. PROSTATE CANCER DETECTION IN PATIENTS WITH TOTAL SERUM PROSTATE-SPECIFIC ANTIGEN LEVELS BETWEEN 4 AND 10 NG/ML: DIAGNOSTIC EFFICACY OF MULTI-PARAMETRIC MR IMAGING, ISMRM, 2012, 5. 5-11, Melbourne オーストリア
- ② 玉田 勉、常 義政、曾根照喜、東 浩樹、原 稜英、永井 敦、伊東克能. 前立腺癌における高線量率組織内照射後の局所再発: Multiparametric MRI による腫瘍検出能に関する検討、日本泌尿器科学会総会、2012年4月21日~24日、横浜
- ③ Tsutomu Tamada, Akira Yamamoto, Yoshimasa Jo, Hiroki Higashi, and Katsuyoshi Ito. Prostate cancer detection in patients with total serum prostate-specific antigen levels of 4-10 ng/ml: diagnostic efficacy of diffusion-weighted imaging, dynamic contrast-enhanced MRI and T2-weighted imaging, ESUR-SUR, 2011, 10. 13-16, Dubrovnik クロアチア
- ④ Tsutomu Tamada, Katsuyoshi Ito, Hiroki Higashi, Daigo Tanimoto, Naoto Egashira, Fuyuki Tanaka, Tomohiro Sato, Akihiko Kanki, Atsushi Higaki, Teruyuki Torigoe, and Yasufumi Noda. MR Diagnosis in Prostate Cancer Detection: The Spectrum of Imaging Findings on Pre and Post Therapy, RSNA, 2010, 11. 28-12. 3, Chicago アメリカ
- ⑤ 玉田 勉、常 義政、曾根照喜、東 浩樹、原 稜英、永井 敦、伊東克能. Gray zone PSA 症例の前立腺癌の検出におけるMRIの有用性、日本泌尿器科学会総会、2010年4月21日~24日、名古屋

[図書] (計0件)

[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:

[その他]

川崎医科大学放射線医学(画像診断1)のHP (<http://www.kawasaki-m.ac.jp/diag-radiology/>)で今回の研究結果の一部を掲載している。

6. 研究組織

(1) 研究代表者

玉田 勉 (TAMADA TSUTOMU)  
川崎医科大学・医学部・准教授  
研究者番号: 40278932

(2) 研究分担者

伊東克能 (ITO KATSUYOSHI)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 00274168

山下武則 (YAMASHITA TAKENORI)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 30299200

(3) 連携研究者

曾根 照喜 (SONE TERUKI)  
川崎医科大学・医学部・教授  
研究者番号: 90179383

常 義政 (JO YOSHIMASA)  
川崎医科大学・医学部・講師  
研究者番号: 40319968