

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 5 月 19 日現在

機関番号：32653

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2010～2012

課題番号：22591371

研究課題名（和文）高精細融合画像を用いた肝動注化学塞栓療法における術中効果判定システムの開発

研究課題名（英文）The development of the intraoperative determination system of the treatment effect of the hepatic arterial chemoembolization by using the high-definition fusion CT image

研究代表者

田嶋 強 (TSUYOSHI TAJIMA)

東京女子医科大学・医学部・准教授

研究者番号：50346798

研究成果の概要（和文）：2008年～2010年にIVR-CTガイド下TACEを施行された約100例について三次元CT融合画像データの解析結果と臨床データの対比、その後の経過観察結果を照合した。中期的経過観察の結果、局所再発60%、再発までの期間は14～1008日であった。再発群と無再発群の比較では、治療安全域の幅（ $6.6 \pm 14.7\text{mm}$, $17.5 \pm 18.2\text{mm}$; $p=0.01$ ）およびGrade IとGrade II～IV間（56%, 96%; $p<0.01$ ）で再発率に有意差が認められた。Type AとType B～D間でも同様に有意差を認めた。つぎに、Grade Iを達成できた44例で中期的経過観察結果について評価した。治療安全域の幅及び各種臨床的因子と局所再発の有無については、治療安全域5mm未満群と5mm以上群間でも局所再発率に有意差を認めた（68%vs. 33%; $p<0.01$ ）。多変量解析ではGrade Iが独立した予後因子となった（ $p<0.01$ ）。本研究の概要について第71回日本医学放射線学会総会（平成24年4月）にて口演発表、98th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America（平成24年11月）において発表を行った。

結論として、HCCに対する経皮的動注化学塞栓療法を行う場合、IVR-CTを用いて安全域を考慮した治療を行うことで、考慮しない場合と比較して明確な治療効果の違いを生じることが判明した。この治療効果の違いは主に短期的に発生するものであるが、中期的経過で再発する症例の半数は安全域不足に基づくものであることが判明した。治療効果を向上させるための因子としては、Grade I、安全域5mm以上を基準としたType Aが重要と考えられた。

研究成果の概要（英文）：We compared the values analyzed from the results of three-dimensional CT fusion images in patients with HCCs treated by CT-guided TACE with the follow-up data from 2008 through 2010. As a result of medium-term follow-up, local recurrence rate was 60% and time to recurrence was 14-1008 days. By the comparison between recurrent group and non-recurrence group, a significant difference was found in the safety margin (Grade I vs. Grade II to IV, $6.6 \pm 14.7\text{mm}$ vs. $17.5 \pm 18.2\text{mm}$; $p=0.01$) and local recurrence rate (56% vs. 96%; $p<0.01$). We also recognized a significant difference at type A and the types B, C and D. In summary, keeping a safety margin with 5-mm showed a significant difference in local recurrence rates, and Grade I was an independent prognostic factors by the multivariable analysis ($p<0.01$). In conclusion, it became clear that keeping safety margins around the TACE session using IVR - CT provides a good result.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010年度	1,300,000	390,000	1,690,000
2011年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2012年度	800,000	240,000	1,040,000
年度			
年度			
総計	3,500,000	1,050,000	4,550,000

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：動注化学塞栓療法・予後因子・融合画像・CT・IVR

1. 研究開始当初の背景

研究代表者らは肝細胞癌の多段階的発育や肝細胞癌の治療後の再発画像所見について臨床放射線科学的アプローチにより研究してきた。MDCTはその優れた空間分解能、時間分解能により高精度の3次元画像の獲得を可能とし、多列化やIVR-CT/Angio systemの完成により応用の幅も更に広がっている。

今回われわれは、MDCTを用いてthin-sliceで撮像した治療前CTHAと治療後単純CTからaxial/coronal/sagittal三断面の高精度融合画像を作成し、それを基にすると、血管造影検査セッション中にほぼリアルタイムで制御不良域を発見することが可能となる(下図)。これまで肝細胞癌に対するTACE治療効果の自動判定の試みは殆どなされていない。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝細胞癌に対する経カテーテル的動注化学塞栓療法(transcatheter hepatic arterial chemoembolization:TACE)の治療セッション中に、治療効果(局所制御不良域の有無)を早期かつ正確に判定できる診断手法を、マルチスライスCT(以下、MDCT)による三次元融合画像所見と長期追跡による臨床データの解析により確立することにある。

3. 研究の方法

【平成22年度】

1. 臨床検査の施行及び融合画像作成の試み

(1)血管造影検査の施行、経過観察CTの撮像と短期的臨床データの収集：計50名程度の臨床例を収集する。

(2)融合画像の試験的作成と画質分析：臨床画像データを使用して、至適な画像再構成パラメータを決定する。

【平成23年度】

2. 臨床検査の継続、中長期的臨床データの収集、および三次元CT融合画像作成法の最適化

(1)血管造影検査・経過観察CTの撮像継続：引き続き、肝細胞癌患者に対して、血管造影検査(TACE、動注CT・治療後単純CTの撮像)を継続する。加えて、治療効果と局所制御不良域の所見を確認するため、経過観察CTおよび経過中の臨床データ(腫瘍マーカーの経時的推移を含む)も同時に収集する。

(2)良好な画質の三次元CT融合画像の作成法の最適化：引き続き、画像データを用いた融合画像の作成を行うが、各種パラメータ

を変えて、Workstationおよび解析用PCを用いてより良質な画像を得るための融合画像習得技術の最適化の工夫を試みる。

(3)局所制御不良を予測する因子の解析：臨床放射線学的パラメータ(SMの幅厚、結節内外薬剤集積の定性的評価、動注薬剤量、TACEの選択性、肝区域との関係など)を解析し、TACE後の予後因子の探索を行う。次に、これらの臨床的パラメータを多変量解析し、治療効果(治療成否、予測再発率、予測再発部位など)予測のための判定基準の元となる基礎データを作成する。

【平成24年度】

3. CT融合画像の自動作成法の確立、および予後予測のためのパターン解析と基礎的データベースの完成

(1)経過観察CTの撮像継続と長期的臨床データの収集：TACE後患者の長期的な局所制御不良域の画像・臨床データの収集と解析を行う。

(2)基礎的データベースの開発：蓄積された画像および臨床データにおける各種パラメータを統合して、基礎的データベースを作成する。

4. 研究成果

平成22年度は、臨床検査による短期的臨床データの収集、融合画像の作成、データの解析等を行った。2008年～2009年の約20ヶ月間にIVR-CTガイド下TACE検査を施行され、その後の経過観察で肝細胞癌再発の有無について検証できた53症例について解析した。LipiodolCT、動注CT(CTHA)を基にした3次元CT融合画像(MPR像)を作成することに成功。つづいて三次元CTを用いて治療安全域を計測し得た。これによりフォローアップCTにおける肝内再発の有無と対比した。その結果、肝内再発は55%に認められ、安全域を3mmに設定した場合、安全域を満たす群では有意に再発が少なかった($p=0.0136$)。さらに、Lipiodol完全集積群で検討したところ、無再発群では22%のみが安全域不足(3mm未満)であったのに対して、再発群の63%が安全域不足であった($P=0.1341$)。しかしながら多変量解析では安全域は有意因子とはならなかった。これらの初期成績について国際学会にて報告し、関連分野の研究者から活発な質問を受けた。さらに、その概要が断層画像専門誌であるJournal of Computer Assisted Tomography

誌に掲載された。

平成23-24年度にかけて、中長期的臨床データ（再発の有無、部位）についての情報収集を進め、三次元CT融合画像データの解析結果と臨床データの対比を行った。2008年～2010年にIVR-CTガイド下TACEを施行された約100例についてその後の経過観察結果を照合した。中期的経過観察の結果、局所再発60%、再発までの期間は14～1008日であった。再発群と無再発群の比較では、治療安全域の幅（6.6±14.7mm, 17.5±18.2mm；p=0.01）およびGrade IとGrade II～IV間（56%, 96%；p<0.01）で再発率に有意差が認められた。Type AとType B～D間でも同様有意差を認めた。つぎに、Grade Iを達成できた44例で中期的経過観察結果について評価した。治療安全域の幅及び各種臨床的因子と局所再発の有無については、治療安全域5mm未満群と5mm以上群でも局所再発率に有意差を認めた（68%vs. 33%；p<0.01）。多変量解析ではGrade Iが独立した予後因子となった（p<0.01）。本研究の概要について第71回日本医学放射線学会総会（平成24年4月）にて口演発表、98th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America（平成24年11月）において発表を行った。

結論として、HCCに対する経皮的動注化学塞栓療法を行う場合、IVR-CTを用いて安全域を考慮した治療を行うことで、考慮しない場合と比較して明確な治療効果の違いを生じることが判明した。この治療効果の違いは主に短期的に発生するものであるが、中期的経過で再発する症例の半数は安全域不足に基づくものであることが判明した。治療効果を向上させるための因子としては、Grade I、安全域5mm以上を基準としたType Aが重要と考えられた。本結果は、TACEを行う上で極めて重要な指標となる。今後は、腫瘍のサイズや腫瘍の分化度などによる安全域の振り分けが必要か否かの臨床的検討が必要と思われた。

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 14 件）

1. Tajima T, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, Honda H. Safety margins of hepatocellular carcinoma demonstrated by 3-dimensional fused images of computed tomographic hepatic arteriography/unenhanced computed tomography: prognostic significance in patients who underwent transcatheter arterial

chemoembolization. *Journal of Computer Assisted Tomography* 2010;34:712-719.

2. Nishie A, Yoshimitsu K, Okamoto D, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Shirabe K, Fujita N, Honda H. CT prediction of histological grade of hypervascular hepatocellular carcinoma: utility of the portal phase. *Jpn J Radiol* 2012 Oct 17. [Epub ahead of print]
3. Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Tajima T, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Fujita N, Obara M, Yoshimitsu K, Honda H. MR prediction of liver fibrosis using a liver-specific contrast agent: Superparamagnetic iron oxide versus Gd-EOB-DTPA. *J Magn Reson Imaging* 2012;36(3):664-71.
4. Ushijima Y, Tajima T, Yoshimitsu K, Irie H, Nishie A, Hirakawa M, Ishigami K, Okamoto D, Kotoh K, Honda H. Radiological catheter placement for transcatheter arterial steroid injection therapy to treat severe acute hepatic failure: technical feasibility and efficacy. *Acta Radiol* 2012;53(2):140-6.
5. Nishie A, Tajima T, Asayama Y, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Takayama Y, Okamoto D, Fujita N, Taketomi A, Yoshimitsu K, Honda H. Diagnostic performance of apparent diffusion coefficient for predicting histological grade of hepatocellular carcinoma. *Eur J Radiol* 80(2):e29-33, 2011
6. Asayama Y, Tajima T, Nishie A, Ishigami K, Kakihara D, Nakayama T, Okamoto D, Fujita N, Aishima S, Shirabe K, Honda H. Uptake of Gd-EOB-DTPA by hepatocellular carcinoma: radiologic-pathologic correlation with special reference to bile production. *Eur J Radiol* 80(3):e243-8, 2011
7. Ishigami K, Tajima T, Fujita N, Nishie A, Asayama Y, Kakihara D, Nakayama T, Okamoto D, Taketomi A, Shirabe K, Honda H. Hepatocellular carcinoma with marginal superparamagnetic iron oxide uptake on T2*-weighted magnetic resonance imaging: histopathologic correlation. *Eur J Radiol* 80(3):e293-8, 2011

8. 木村 健、田嶋 強、西原雄之介、河野真里、坂井修二、萩原洋子、加藤義治、橋本拓造、亀岡信悟、西川俊郎. 単径管でダンベル状を呈した悪性末梢神経鞘腫瘍の1例. 臨床放射線 57(7), 983-988, 2012
 9. 田嶋 強. 周術期管理に必要な画像診断のポイント: CT・MRIを中心に. 臨床麻酔 36(12): 1725-1732, 2012
 10. 中山智博、田嶋 強、本田 浩. Clinical Challenge この画像から何が読めるか? 問題: 肝腫瘍. 肝胆膵画像 13(3): 232-233, 2011
 11. 中山智博、田嶋 強、本田 浩. Clinical Challenge この画像から何が読めるか? 前号の問題と解答: 肝腫瘍. 肝胆膵画像 13(5): 566-569, 2011
 12. 柿原大輔、田嶋 強、本田 浩. 超音波検査の基礎的知識. 臨床と研究 87(5): 591-594, 2010
 13. 西江昭弘、田嶋 強、藤田展宏、浅山良樹、石神康生、柿原大輔、中山智博、高山幸久、本田浩. 領域別に見るMDCTの診断・検査 up-to-date. 上腹部領域における64列MDCTの有用性—肝臓を中心に. INNERVISION 25:53-56, 2010
 14. 石神康生、田嶋 強、平川雅和、西江昭弘、浅山良樹、柿原大輔、中山智博、岡本大佑、本田浩. 最新分類に基づく画像による悪性腫瘍の病期診断 2010 膵. 臨床画像 26:98-109, 2010
- [学会発表] (計 12 件)
1. Tajima T, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, Honda H. Safety Margins of Hepatocellular Carcinoma Demonstrated by 3D Fused Images of CT Hepatic Arteriography/Unenhanced CT: Prognostic Significance in Patients Who Underwent Transcatheter Hepatic Chemoembolization. 96th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America. 2010. 11. 28-2010. 12. 3, Chicago, USA.
 2. Tajima T, et al. Three-dimensional Noncontrast-enhanced MR Angiography in Transplanted Kidneys: Techniques, Useful Conditions, and Limitations of Time-SLIP. 97th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America. 2011. 12. 27-2012. 12. 2, Chicago, USA.
 3. Kohno M, Tajima T, et al. Detectability of renal arteries in living renal donors using MDCT: comparison among axial images and three-dimensional reconstruction images. ECR 2012. 2012. 3. 2-2012. 3. 5. Austria Center Vienna, Vienna, Austria
 4. 河野真理、田嶋 強、他. 生体腎移植術前ドナー腎動脈数同定能: MDCT3次元画像再構成法間の比較. 第70回日本医学放射線学会総会2011. 5. 9-2011. 5. 20. 横浜市
 5. 田嶋 強. 腎動脈疾患に対するMR血管造影と3次元再構成画像. 第47回日本医学放射線学会秋季臨床大会(招待講演). 2011年10月21日. 下関海峡メッセ、生涯学習プラザ、下関市
 6. Kimura K; Tajima T; Asayama Y; Ushijima Y; Nishie A; Honda H; Sakai S. Medium-Term Results After Transcatheter Arterial Chemoembolization for Hepatocellular Carcinoma: Estimation of Safety Margins Using Three-Dimensional Fused Images of Computed Tomographic Hepatic Arteriography/Unenhanced Computed Tomography. 98th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America. 2012. 11. 25-2012. 11. 30, Chicago, USA.
 7. Tajima T; Shimizu S; Yamamoto T; Shinohara M; Kohno M; Sakai S. Three-dimensional Noncontrast-enhanced MR Angiography Using Time-SLIP: Why We Have to Use a New Tool as Pre-interventional Evaluation of Renal Diseases. 98th scientific assembly & annual meeting, Radiological Society of North America. 2012. 11. 25-2012. 11. 30, Chicago, USA.
 8. Sonoyama Y; Tajima T; Shiga T; Hagiwara N; Sakai S. Liver Dysfunction Induced by Amiodarone Therapy: Evaluation By Sequential CT Studies. ECR 2013. 2013. 3. 7-2013. 3. 11. Austria Center Vienna, Vienna, Austria
 9. Tajima T, Shinohara M, Yamamoto T, Sakai S. 4D Time-SLIP: How To Do It. ECR 2013. 2013. 3. 7-2013. 3. 11. Austria Center Vienna, Vienna, Austria
 10. 田嶋 強. 3 Tesla装置を用いたMRアンギオグラフィ〜腎疾患診療における初期経験第71回日本医学放射線学会総会(招待講演). 2012年04月13日〜2012年4月12日、パシフィコ横浜、横浜市
 11. 田嶋 強. 膵胆道系疾患のCT・MRI診断: 悪性腫瘍の質的診断と鑑別診断を中心に第52回日本核医学会学術総会(招待講演). 2012年10月12日〜2012年10月12日、ロイトン札幌、札幌市
 12. 田嶋 強. 3 Tesla MRIによる非造影MRA: 臨床応用と腹部IVRにおける意義 飯塚医師会学術講演会 第68回 筑豊画像研究会特別講演会(招待講演). 2013年01月

16日～2013年01月16日、のがみプレジデントホテル、飯塚市

[その他]

ホームページ等

<http://www.twmu.ac.jp/RAD/ign/>

石神 康生 (KOUSEI ISHIGAMI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：10403916
(以上、平成 23, 24 年度)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田嶋 強 (TSUYOSHI TAJIMA)
東京女子医科大学・医学部・准教授
研究者番号：50346798

(2) 研究分担者

河野 真理 (MARI KOHNO)
東京女子医科大学・医学部・助教
研究者番号：30318050

木村 健 (KEN KIMURA)
東京女子医科大学・医学部・その他
研究者番号：70611284

山崎 宙士 (HIROSHI YAMAZAKI)
東京女子医科大学・医学部・その他
研究者番号：90611286

(以上、平成 23, 24 年度)

西江 昭弘 (AKIHIRO NISHIE)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：20457427

浅山 良樹 (YOSHIKI ASAYAMA)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：40380414

石神 康生 (KOUSEI ISHIGAMI)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：10403916

柿原 大輔 (DAISUKE KAKIHARA)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：80529818

中山 智博 (TOMOHIRO NAKAYAMA)
九州大学・大学病院・医員
研究者番号：70419571

(以上、平成 22 年度)

(3) 連携研究者

西江 昭弘 (AKIHIRO NISHIE)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：20457427

浅山 良樹 (YOSHIKI ASAYAMA)
九州大学・大学病院・講師
研究者番号：40380414