

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 27 年 6 月 8 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2012～2014

課題番号：24591771

研究課題名(和文) 胃、大腸癌における生体内動脈性血行動態解析に基づく術後転移予測指標の確立

研究課題名(英文) Prognosis prediction of gastrointestinal cancers based on intratumoral blood flow using contrast enhanced CT

研究代表者

古森 正宏 (Komori, Masahiro)

九州大学・医学(系)研究科(研究院)・研究員

研究者番号：90529819

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,500,000円

研究成果の概要(和文)：今回の研究では、マルチスライスCTを用いた胃、大腸癌における腫瘍内血行の多寡と腫瘍血管構築の差異の解析および予後因子との関連について検討した。胃癌21例、大腸癌33例を対象とし、320列CTを用いた造影CTを行い、動脈相(4相)、門脈相、平衡相の多相撮影を行った。胃癌については、動脈性増強効果の定性評価を行い、予後因子との関連について比較し、大腸癌については動脈優位相での腫瘍容積のvolumetryを行い、予後因子との関連について検討した。結果、胃癌は増強パターンと再発の有無に有意な関連は認められなかった。大腸癌は動脈性血行が乏しい腫瘍の方が、病理学的悪性度が高い可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：In this study, we examined relationship between intratumoral blood flow and prognostic factors of gastric and colorectal cancer using a multi-slice CT. We treated pathological proven gastric cancers (n=21) and colorectal cancers (n=33). We used multiphasic contrast-enhanced CT (320 detector) for preoperative workup. We performed qualitative and quantitative analyses and evaluated the relationship between the imaging features and prognostic factors of gastric and colorectal cancers. There was no significant difference between enhancement pattern and recurrence of gastric cancers. Colorectal cancers with poor arterial blood flow (contrast enhancement) had association with possibility of high grade pathological malignancy.

研究分野：消化管診断

キーワード：胃癌 大腸癌 マルチスライスCT

1. 研究開始当初の背景

最新の人口動態統計によると、本邦におけるがん死因は、男女とも胃癌、大腸癌がトップ3以内を占めている。胃、大腸癌の3大転移様式として、血行性転移、リンパ行性転移、腹膜播種性転移があり、根治術後に20-40%という比較的高い頻度で、再発を来すとされる。特に血行性再発は、大腸癌の大多数、胃癌においても30-50%を占め、術後再発の主な死因となっている。

従って、これら再発の早期予測、ハイリスク患者の選別は、適切な治療選択につながり生存期間の延長に寄与することが予想される。術後再発のリスク指標として、深達度、脈管侵襲、リンパ節転移数が挙げられるが、過去の病理学的検討において、腫瘍内血管数(angio genesis)が豊富なものは癌細胞が大循環系に移行する機会が増えるとされ、血行性転移に関連する重要な予後因子の一つと報告されている。また癌腫の増殖因子の一つである血管新生因子なかでもVascular endothelial growth factor (VEGF)は胃癌、大腸癌において高発現が見られることが知られており、近年、直腸結腸癌ではVEGF阻害剤を併用した化学療法が汎用され、胃癌においても、現在臨床試験が進んでいる。

一方、消化管領域において、腫瘍内血行を捉える検査手法は確立されたものはなかったが、近年の多列化したマルチスライスCTと画像演算処理能力の向上により、実用的で良質な3次元画像を容易に作成することができるようになり、消化管腫瘍に対する血行評価に適用される可能性がでてきた。特にスライス厚0.5mmの使用は、X、Y、およびZ軸が同一の長さの立方体(等方性ボクセル)を基本ブロックとする高精細容積データの獲得に繋がり、我々が開発した新しいvolume rendering法である"wall carving technique"を用いることで、複雑な管状構造を有する消化管領域においても腫瘍の造影剤増強効果を俯瞰的に3次元表示することが可能となった。さらに胃癌の造影剤増強効果は病理学的な転移リスクファクターである豊富な血管新生や脈管侵襲と関連することが判明した。血行性転移のハイリスク群を予測選別するための画像的検討法としては、脱落した癌細胞が、大循環系にリリースされやすい宿主環境因子の一つである原発巣の腫瘍内血行に着目し、in vivo解析することと考えられる。マルチスライスCTは、他のモダリティと比べ検査の肉体的・心理的負担や侵襲性が少なく安全に施行でき、術者の技量によらず収集された画像をin vivoの状態、客観的かつ再現性高く評価できる利点がある。世界一CTが普及した本邦においてはマルチスライスCTを有効に活用した胃、大腸癌の血行解析による新たな転移再発予測指標の確立が期待される。

2. 研究の目的

今回の研究では、マルチスライスCTを用いた胃、大腸癌における腫瘍内血行の多寡と腫瘍血管構築の差異の解析および予後因子との関連について検討すること。

3. 研究の方法

当院の胃癌、大腸癌症例患者を標本とし、その画像データと臨床データを用い、マルチスライスCT所見(腫瘍内血行と関連するパラメータ)と予後因子を比較検討することを本研究の方法とした。

4. 研究成果

【対象】

対象は初発の胃癌、大腸癌で、術前検査として経静脈性非イオン性高濃度ヨード造影剤を併用したマルチスライスCTが施行され、最終的に手術が施行され病理診断が得られた症例を用いた。研究の特性上、早期癌は対象外とした。胃癌症例は計21例で、平均年齢は68歳、男女比は7:14、臨床病期は期が3例、期が6例、期が12例であった。大腸癌症例は計33例で、平均年齢は65歳、男女比は20:13、臨床病期は期が6例、期が11例、期が12例、期が4例であった。観察期間は本研究期間と一致する。

【検査】

CT装置は320列CT Aquilion one (Toshiba medical)を使用した。撮像プロトコールは以下の通りである。

管電圧100kV、管電流300mA、スキャン速度0.5秒、スライス厚320x0.5mm、AIDR3D standard、Bolus tracking 100HUでスキャン開始(5秒間隔x4回)、70秒、240秒

【検討項目】

胃癌と大腸癌では、解剖学的特性を反映しCT所見も異なるため、画像解析については以下の様な方法を選択した。

(1) 胃癌

動脈性増強効果の定性評価を行い、得られた結果を基に、組織学的悪性度と、予後因子との関連について検討した。

(2) 大腸癌

動脈優位相での腫瘍容積のvolumetryを行い、ヒストグラムを作成、得られた結果を基に、組織学的悪性度と、予後因子との関連について検討した。

統計学的手法として、連続変数についてはStudent t test、名義変数については二乗検定、Fisherの正確検定を用いた。

【結果】

(1) 胃癌

CTのvolume dataをワークステーション上のアプリケーションを使用し、胃の仮想展開像を作成、増強効果のみを抽出し(wall carving technique)評価用の画像とした。動脈相4相、門脈相、平衡相をそれぞれ読影し、増強パターンを定性評価した。増強効果の指標として、増強のピーク、増強の程度(high、

iso, low) 増強パターン(早期濃染、遷延性濃染、遅延性濃染)について分類した。観察期間内において 21 例のうち 3 例が再発、18 例が無再発であった。これらを比較したところ、再発群のうち 2 例は動脈相にピークを認め、1 例が門脈相にピークを認めた。無再発群のうち 7 例が動脈相にピークを認め、11 例が門脈相にピークを認めた。増強の程度は、再発群は 3 例とも high であり、無再発群は 8 例が high、10 例が iso であった。

増強パターンは、再発群は 3 例とも遷延性濃染であり、無再発群は早期濃染が 7 例、遷延性の羽扇が 11 例であった。これらはいずれも統計学的有意差は認められなかった。

(2) 大腸癌

今回、trigger point から 30sec 後のデータを用い腫瘍の volumetry を行った。動脈性増強効果の指標として 腫瘍の平均 CT 値、相対比率(腫瘍の増強効果の程度:造影時の平均 CT 値/非造影の平均 CT 値)を用い、病理学的因子と比較した。それぞれの平均値を cutoff 値として多血性、非多血性腫瘍の 2 群に分類した。腫瘍の平均 CT 値は 68 ± 17 HU、平均相対比率は 1.8 ± 0.41 であった。平均 CT 値による検討()では、多血性腫瘍はリンパ節転移陽性の頻度、進行度 Stage 、 の頻度はそれぞれ 31%、69%であった。一方、非多血性腫瘍はリンパ節転移陽性の頻度、進行度 Stage 、 の頻度はいずれも 60% であった。相対比率による検討()でも、同様に、多血性腫瘍はリンパ節転移陽性の頻度、進行度 Stage 、 の頻度はいずれも 30% であったのに対し非多血性腫瘍は、リンパ節転移陽性の頻度、進行度 Stage 、 の頻度はいずれも 57% であった。進行大腸癌原発巣において動脈性血行が豊富なものより乏しい腫瘍の方が、病理学的悪性度が高い可能性が示唆された。一方、壊死の CT 値を 50HU 以下と定義し、腫瘍内壊死の割合(%; 腫瘍内非濃染域の容積/腫瘍全体の容積)を算出したところ、平均値 $34 \pm 17\%$ であった。腫瘍内非濃染域の割合が 50%以上の腫瘍(V50%)と 50%未満の腫瘍(V50%)を比較したところ、V50%> のリンパ節転移陽性の頻度、進行度 Stage 、 の頻度はいずれも 71% であり、V50% と比べ有意に頻度が高かった。

次に以下のパラメータについて無再発群 28 例と再発群(肝転移、リンパ節転移、局所再発) 5 例において比較を行った。動脈性増強効果の指標として、単純 CT、造影 CT 動脈相、造影 CT 後期相それぞれにおける腫瘍の体積、腫瘍の平均 CT 値を用いた。無再発群における腫瘍体積の中央値は、①23.5 mm³、②23.2 mm³、③25.2 mm³、平均 CT 値の中央値は、①39.2HU、②68.2HU、③78.8HU であった。再発群における腫瘍体積の中央値は、①25.2 mm³、②23.9 mm³、③27.8 mm³、平均 CT 値の中央値は、①32.4 mm³、②61.7 mm³、③83.5 mm³ であった。Wilcoxon の順位和検定では、単純 CT における平均 CT 値のみで、再発有群の CT 値が無再

発群よりも有意に低かった。そのほかについては有意な差を認めなかった。

【考察】以上の結果から、胃癌および大腸癌の増強効果と予後との関連において、有意差はえられなかったものの一定の傾向が得られた。すなわち、胃癌再発症例は、原発巣の動脈相における増強効果が高いという特徴をもつ可能性がある。これは、以前に我々が報告した結論と合致する。しかしながら、症例数と観察期間からは十分な結論を得るに至らなかった。大腸癌においては、進行大腸癌原発巣における動脈性血行が豊富なものより乏しい腫瘍の方が、病理学的悪性度が高い可能性が示唆された。さらに大腸癌の原発巣の腫瘍内壊死の程度が病理学的悪性度と関連する可能性が示唆された。また、予後解析においては、一般に消化管癌領域では腫瘍の体積と腫瘍病期・予後と関連すると考えられるが、本研究では有意な相関は得られなかった。ただし、単純 CT の解析に置いて再発群の腫瘍の CT 値が無再発群に比べ有意に低かった。すなわち病変を構成する組織構築に両者の違いが予後と関連する可能性が示唆された。しかしながら、胃癌の結果と同様に症例数と観察期間が十分でないため、有意な結果を得るには至らなかった。今後、症例の積み上げによる検討が必要と考えられる。

本研究では胃癌および大腸癌の血行動態を反映した CT での増強効果と、腫瘍の病理学的悪性度や予後因子との一定の関連がえられた。本研究は、消化管癌の画像診断と生物学的特徴の関連を明らかにするという点において、非常に意義深い研究であったものと考えている。

5. 主な発表論文等

(雑誌論文)(計 3 件)

1. 消化管がん診療の新しいエビデンス 微小癌の診断限界 大腸癌

上田真信、井野彰浩、古森正宏、奥島一洋
臨牀と研究(0021-4965)91 巻 2 号 192-196
2014.02)

2. Extent of arterial tumor enhancement measured with preoperative MDCT gastrography is a prognostic factor in advanced gastric cancer after curative resection.

Komori M, Asayama Y, Fujita N, Hiraka K, Tsurumaru D, Kakeji Y, Honda H.

AJR Am J Roentgenol. 2013 Aug; 201(2): W253-61. doi: 10.2214/AJR.12.9206.

3. Prediction of intraoperative bleeding during endoscopic treatment in patients with early gastric cancers: utility of contrast-enhanced MDCT gastrography and the wall-carving image technique.

Tsurumaru D, Kawanami S, Komori M, Hiraka K, Asayama Y, Honda H.

Jpn J Radiol. 2013 Apr;31(4):237-42. doi: 10.1007/s11604-012-0172-6.

〔学会発表〕(計3件)

1. American Roentgen Ray Society 2013
Arterial contrast enhancement degree on CT-gastrography utilizing a newly developed volume rendering in early gastric cancer: Correlation with histologic features.

Komori M.

2. European Congress of Radiology 2014
Differentiation of Early Gastric Cancer with Ulceration and Advanced Gastric Cancer using Multiphasic Dynamic Multidetector CT

Tsurumaru D, Miyasaka M, Nishimuta Y, Asayama Y, Nishie A, Kubo Y, Honda H.

3. European Congress of Radiology 2015
Dynamic Contrast-Enhanced CT of Gastric Cancers: Relationship between Enhancement Pattern and Histological Type

Tsurumaru D, Miyasaka M, Nishimuta Y, Kawanami S, Asayama Y, Nishie A, Hirahashi M, Oki E, Honda H.

6. 研究組織

(1) 研究代表者

古森 正宏 (KOMORI Masahiro)
九州大学・医学研究院・共同研究員
研究者番号：90529819

(2) 研究分担者

鶴丸 大介 (TSURUMARU Daisuke)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：90419565

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

宮坂 光俊 (MIYASAKA Mitsutoshi)
九州大学・大学病院・助教
研究者番号：10457434

西牟田 雄祐 (NISHIMUTA Yusuke)
九州大学・大学病院・医員
研究者番号：80529834

本田 浩 (HONDA Hiroshi)
九州大学・医学研究院・教授
研究者番号：90145433