

科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 10 日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2013～2015

課題番号：25462186

研究課題名(和文) MR拡散強調画像と血管新生因子・遺伝子解析による肺良悪性病変の悪性度の研究

研究課題名(英文) Study of Malignancy for Pulmonary and Mediastinal Lesions by MR Diffusion-Weighted Imaging and Angiogenesis / Genetic Analysis

研究代表者

薄田 勝男 (USUDA, Katsuo)

金沢医科大学・医学部・教授

研究者番号：00324046

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,900,000円

研究成果の概要(和文)：拡散強調画像がPET-CTよりリンパ節転移の正診率が優れているのは、拡散強調画像がPET-CTのそれより、より小さなリンパ節内転移病変を検出できるためであった。肺腫瘍陰影の診断能は、拡散強調画像がPET-CTより、感度は有意に良好で、正診率は良好な傾向があった。肺癌の再発転移病変の検出能は、拡散強調画像がCTより有意に良好で、PET-CTのそれより良好な傾向であった。拡散強調画像による縦隔腫瘍の良悪の鑑別診断は、PET-CTと比較し良好な傾向があった。肺門縦隔リンパ節に多発FDGの集積を認める症例では、拡散強調画像の特異度・正診率は、PET-CTのそれに比較し有意に良好であった。

研究成果の概要(英文)：Diffusion-weighted imaging (DWI) could detect significantly smaller metastatic lymph nodes than by PET-CT. It was a reason why DWI presented a significantly higher accuracy than that of PET-CT. DWI had more potential than PET-CT in assessing pulmonary lesions. For recurrence or metastasis from lung cancer, the detection rate of DWI was significantly higher than that of CT, but not significantly higher than that of PET-CT. For mediastinal tumors, the sensitivity (100%) of DWI is not significantly higher than that (93.8%) of PET-CT, the specificity (83.3%) of DWI was not significantly higher than that (66.7%) of PET-CT, and the accuracy (92.9%) of DWI was not significantly higher than that (82.1%) of PET-CT. For multiple hilar and mediastinal lymph nodes (MHMLN) with FDG accumulation, specificity and accuracy of DWI were significantly higher than those of PET-CT. Evaluation by DWI for patients with MHMLN with FDG accumulation was useful for distinguishing benignity and malignancy.

研究分野：胸部外科

キーワード：MR拡散強調画像 PET-CT 肺癌 縦隔腫瘍 画像診断

1. 研究開始当初の背景

肺癌の浸潤能は高いものから低いものまで種々存在し、術前に正確な進展範囲の把握が難渋することが多い。肺癌のリンパ節転移の診断について、PET-CT の診断成績は CT のそれより良好と報告されている。しかし PET-CT では、充実性の肺癌は陽性集積を伴うことが多いが、スリガラス陰影(GGO) および小型肺癌は PET-CT で陰性ないし弱陽性になることが多く、小型縦隔リンパ節転移は誤陰性となることも少なくない。また PET-CT では炎症を伴った良性病変(サルコイドーシス・肉芽腫等)でも陽性集積を示すことが少なくなく、質的診断は難しいとされている。PET-CT の検査費用(約9万円)は、放射性同位元素である ^{18}F -FDG (18-fluoro-2-deoxy-glucose) を用いるため、MR 検査費用(約3万円)の約3倍と高額であり、放射性同位元素の取り扱いが煩雑なため実施できる施設が限定されている。

一方、MR (Magnetic Resonance) Imaging の拡散強調画像 (Diffusion weighted image, DWI) は、拡散現象(水分子のブラウン運動)の抑制領域を描出する撮影法であり、従来脳神経領域で応用されてきた。最近、体幹部悪性腫瘍でも病変の広がり の 検 索 に 有 効 と い わ れ る よ う に な っ た。これは、水分子が活発に動くのに対し、細胞の大きい癌細胞ではかなり抑制された動きになることを利用している。拡散強調画像は PET-CT と違って被曝の問題がなく、MR 装置があれば、施設を選ばない利点があり、かつ安価で薬剤の血管内注入も必要がない。拡散強調画像は、良性・悪性の鑑別診断に関して、PET-CT と比較し誤陰性率・誤陽性率が低いとの報告がある。拡散強調画像での ADC (見かけの拡散係数 Apparent diffusion coefficient) は悪性病変で低く、良性腫瘍および感染・炎症では高いことが報告

されており(森谷ら:臨床放射線 53: 178-188, 2008) 病変の質的診断および治療効果判定に有益であることが示唆される。研究分担者の目的は、肺癌で ADC を測定しているが、高分化の腺癌はその他の癌と比較し ADC が高いことを報告している(Matoba M, et al: Radiology 243, 570-577, 2007)。正確な臨床病期診断は、肺癌の治療を選択する上で必須である。

2. 研究の目的

申請者は肺癌の診断および縦隔肺門リンパ節転移に関して、MR 拡散強調画像が PET-CT のそれと比較し診断成績が優れていることを報告した(Usuda K, et al. Ann. Thorac. Surg. 91: 1689-1695, 2011)。本研究では第一に肺病変の良悪性の鑑別診断において、MR 拡散強調画像が PET-CT より優れ、PET-CT を代用できるか否かを研究する。第二に MR 拡散強調画像が悪性腫瘍に対する化学療法・放射線療法の治療効果の判定に関して、PET-CT と比較検討する。第三に拡散強調画像と癌の血管新生因子・血管新生遺伝子の関連性を解明する。

3. 研究の方法

目的が、胸部異常陰影の解析に適した拡散強調画像の撮影条件を設定する。薄田が胸部異常陰影を有する患者に説明と同意を得た上で、PET-CT および MR 拡散強調画像の検査を施行し、その感度・特異度・正診率・誤陽性率・誤陰性率を検討する。肺癌にて化学放射線治療を施行した症例に対して、治療前後の拡散強調画像の ADC 値の変化・PET-CT の SUVmax 値の変化を測定する(担当:薄田・佐川)。上田が肺病変の切除標本で組織診断を行い、肺癌のホルマリン固定パラフィン包埋ブロックを用いて、CD31・VEGF・アンジオポエチン・PDGF・MMP の免疫染色を行い、拡散強調画像の ADC 値とより関連の強い血管新生

因子を同定する。更に、同定された拡散強調画像と関連の強い血管新生因子に対して、肺癌新鮮凍結標本で Real-time RT-PCR 法により mRNA level を測定し、拡散強調画像と遺伝子変異の関係を検索する。

4. 研究成果

平成 25 年度 (2 0 1 3 年)

拡散強調画像が PET-CT よりリンパ節転移の正診率が優れている理由として、拡散強調画像が描出できるリンパ節内転移病変の大きさが、PET-CT のそれより有意に小さいことが判明した (Usuda K, et al. Ann Surg Oncol 20; 1676-1683; 2013)。拡散強調画像で描出されたリンパ節内転移病変の長径 $7.2 \pm 4.1\text{mm}$ (mean \pm S.D.) は、PET-CT の $11.9 \pm 4.1\text{mm}$ に比較し有意に小さかった。一方、 $3.0 \pm 0.9\text{mm}$ のリンパ節内転移病変はどちらの検査でも描出されないことが判明した。

肺癌例における拡散強調画像の signal intensity and distribution は、癌組織の癌細胞量および分布を表していることが判明し報告した (Usuda K, et al. Clinical Imaging 37; 265-272, 2013.)

平成 26 年度 (2 0 1 4 年)

拡散強調画像による肺腫瘍陰影の良悪性の診断能は、PET-CT のそれと比較し、感度は有意に良好で、特異度は同等で、正診率は良好な傾向があった (Usuda K, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 15:4629-4635, 2014)。拡散強調画像は肺腫瘍陰影の評価に活用可能である。

拡散強調画像による肺癌の再発転移病変の検出能は、CT のそれと比較し有意に良好で、PET-CT のそれと比較し良好な傾向があった (Usuda K, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 15; 6843-6848, 2014)。

肺癌の EGFR 遺伝子変異陽性は、拡散強調画像の ADC とは相関はなく、ground glass

opacity(GGO)、腺癌、非喫煙者、小腫瘍径と有意に関連していた (Usuda K. Asian Pac J Cancer Prev.15: 657-62, 2014.)

平成 27 年度 (2 0 1 5 年)

最終年度 (平成 27 年度) には、MR 拡散強調画像の有効性をさらに拡大して検討した。

縦隔腫瘍 16 例、良性縦隔疾患 12 例の計 28 例について、拡散強調画像と PET-CT を比較検討した。悪性縦隔腫瘍の見かけの拡散係数 (ADC) $1.51 \pm 0.46 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$ は、良性縦隔腫瘍および病変のそれ ($2.96 \pm 0.86 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$) に比較し、有意に小であった。悪性縦隔腫瘍の maximum standardized uptake value (SUVmax) 11.30 ± 11.22 は、良性縦隔腫瘍および病変のそれ (2.53 ± 3.92) に比較し有意に大であった。ADC の至適カットオフ値 $2.21 \times 10^{-3}\text{mm}^2/\text{sec}$ 、SUVmax の至適カットオフ値 2.93 を用いると、悪性縦隔腫瘍に対する拡散強調画像の感度 (100%) は、PET-CT の 93.8% に比較し、良好な傾向があった。良性縦隔腫瘍および病変に対する拡散強調画像の特異度は、PET-CT のそれ (66.7%) に比較し、良好な傾向があった。縦隔腫瘍および縦隔疾患の対する拡散強調画像の正診率 (92.9%) は、PET-CT のそれ (82.1%) に比較し、良好な傾向を認めた。拡散強調画像による縦隔腫瘍の良悪の鑑別診断は、PET-CT のそれと比較し良好な傾向があったが有意とはいえなかった (Usuda K, et al. Asian Pac J Cancer Prev.16: 6469-6475, 2015)。

PET-CT にて肺門縦隔リンパ節に多発 FDG の集積を認める症例で、PET-CT と拡散強調画像の診断能を比較すると、拡散強調画像の特異度・正診率は、PET-CT のそれと比較し有意に良好であった (Usuda K, et al. Asian Pac. J. Cancer Prev. 16: 6401-6406, 2015)。

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 7件)

1. Usuda K, Maeda S, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Watanabe N, Tonami H, Ueda Y, Sagawa M, Diffusion Weighted Imaging Can Distinguish Benign from Malignant Mediastinal Tumors and Mass Lesions. Comparison with Positron Emission Tomography. Asian Pac. J. Cancer Prev. 16, 6469-6475, 2015. 査読有
2. Usuda K, Maeda S, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Watanabe N, Tonami H, Ueda Y, Sagawa M. Diagnostic Performance of Diffusion Weighted Imaging for Multiple Hilar and Mediastinal Lymph Nodes with FDG Accumulation. Asian Pac. J. Cancer Prev. 16, 6401-6406, 2015. 査読有
3. Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Usuda K, Sakuma T, Sagawa M. Differences in the prognostic significance of the SUV max between patients with resected pulmonary adenocarcinoma and squamous cell carcinoma. Asian Pac. J. Cancer Prev. 15:10171-10174. 2014. 査読有
4. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Maeda S, Matoba M, Kuginuki Y, Taniguchi M, Tonami H, Ueda Y, Sakuma T. Recurrence and metastasis of lung cancer demonstrate decreased diffusion on diffusion-weighted magnetic resonance imaging. Asian Pac J Cancer Prev. 15; 6843-6848, 2014. 査

読有

5. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Maeda S, Matoba M, Kuginuki Y, Taniguchi M, Tonami H, Ueda Y, Sakuma T. Diagnostic performance of diffusion weighted imaging of malignant and benign pulmonary nodules and masses: comparison with positron emission tomography. Asian Pac J Cancer Prev. 15:4629-4635, 2014, 査読有
6. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Taniguchi M, Tonami H, Ueda Y, Sakuma T. Relationships between EGFR mutation status of lung cancer and preoperative factors - Are they predictive? Asian Pac J Cancer Prev.15: 657-62, 2014. 査読有
7. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Kuginuki Y, Taniguchi M, Ueda Y, Sakuma T. Advantages of diffusion-weighted imaging over positron emission tomography-computed tomography in assessment of hilar and mediastinal lymph node in lung cancer. Ann Surg Oncol 20; 1676-1683: 2013. 査読有

〔学会発表〕(計 9件)

1. 薄田勝男、本野 望、田中 良、町田雄一郎、前田寿美子、的場宗孝、利波久雄、佐川元保。MR 拡散強調画像による縦隔腫瘍の評価 .特に胸腺上皮性腫瘍の鑑別の有用性について。第 56 回日本肺癌学会学術総会 2015.11.27, 神奈川県、横浜市。(パシフィコ横浜)
2. 薄田勝男、田中 良、本野 望、町田雄一郎、前田寿美子、上田善道、島崎 都、

- 佐川元保. 肺癌切除例での Vascular endothelial growth factor(VEGF)の発現の特徴、および SMA-CD31 の発現との関連. 第 68 回日本胸部外科学会定期学術集会 2015.10.19, 兵庫県 神戸市. (神戸国際展示場)
3. 薄田勝男, 本野 望, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 前田寿美子, 的場宗孝, 佐川元保. 悪性胸膜中皮腫に対する MR 拡散強調画像による画像診断の有用性. 第 32 回日本呼吸器外科学会総会. 2015.5.14, 香川県 高松市 (サンポートホール高松)
 4. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Maeda S, Matoba M, Kuginuki Y, Taniguchi M, Tonami H, Ueda Y, Sakuma T. Diagnostic Performance of Diffusion Weighted Imaging of Malignant and Benign Pulmonary Nodules and Masses: Comparison with Positron Emission Tomography. European Lung cancer Conference 2015, 2015.4.17 Geneva, Switzerland.(Palexpo)
 5. 薄田勝男, 本野 望, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 佐川元保, 的場宗孝, 利波久雄, 佐久間勉. 肺癌症例に対する全身性拡散強調画像の有用性の検討. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.16, 京都府 京都市.(国立京都国際会館)
 6. 薄田勝男, 本野 望, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 佐川元保, 的場宗孝, 利波久雄, 上田善道, 佐久間勉. 多発縦隔肺門リンパ節 FDG 陽性症例に対する MR 拡散強調画像の有用性の検討. 第 55 回日本肺癌学会学術集会. 2014.11.15, 京都府 京都市 (国立京都国際会館)
 7. Usuda K, Sagawa M Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Ueda Y, Sakuma T. Diffusion-Weighted magnetic resonance Imaging(DWI)signal intensity and distribution represents the amount of cancer cells and their distribution in primary lung cancer. American Thoracic Society International Conference 2014.5.20, San Diego USA (San Diego Convention Center)
 8. Usuda K, Sagawa M, Motono N, Ueno M, Tanaka M, Machida M, Matoba M, Kuginuki Y, Taniguchi M, Ueda Y, Sakuma T. Advantages of diffusion-weighted imaging over positron emission tomography-computed tomography in assessment of hilar and mediastinal lymph node in lung cancer. 18 th World Congress on advances in oncology. 2013.10.11, Crete, Greece. (Creta Maris Hotel)
 9. 薄田勝男, 本野 望, 上野正克, 田中良, 町田雄一郎, 佐川元保, 的場宗孝, 佐久間勉: 肺癌再発病変に対する MR 拡散強調画像の有用性とその画像の特徴, 第 30 回日本呼吸器外科学会総会, 2013.5.9, 愛知県 名古屋市. (名古屋国際会議場)
- 〔その他〕
ホームページ等
<http://www.kanazawa-med.ac.jp/>
6. 研究組織
(1)研究代表者
薄田 勝男 (USUDA, Katsuo)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号: 00324046
(2)研究分担者

上田 善道 (UEDA, Yoshimichi)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：50271375

的場 宗孝 (MATOBA, Munetaka)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：90288308

佐川 元保 (SAGAWA, Motoyasu)
金沢医科大学・医学部・教授
研究者番号：70292274