

令和元年6月5日現在

機関番号：33303

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10694

研究課題名(和文) 新しい全身性拡散強調画像と見かけの拡散係数の肺癌診療への応用とその背景病態の解明

研究課題名(英文) Whole-body diffusion weighted imaging and pathogenesis for lung cancer

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) 3,700,000円

研究成果の概要(和文)：拡散強調画像は、肺腫瘍陰影の良悪性の診断、肺癌の再発転移病変の検出、縦隔腫瘍の良悪性の鑑別、FDGの集積を認める肺門縦隔リンパ節の良悪性の鑑別に、PET-CTと同等ないしより有効であった。肺癌例に対する全身性拡散強調画像の病期診断能は、PET-CT & 頭部MRのそれに遜色がなかった。MR拡散強調画像のADCは、肺癌の評価に有用であるが、ADC値はT因子・N因子等の因子と相関はなく予後との関連を認めなかった。化学放射線療法に関する治療効果の判定は、MR拡散強調画像のほうがCTより良好であった。MR拡散強調画像は検査費用の面から優れていて、診断能もPET-CTに遜色がなく被曝の問題がなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MR拡散強調画像(magnetic resonance diffusion-weighted imaging, DWI)は、肺腫瘍の良悪性の鑑別診断、肺癌のN因子・病期診断、縦隔病変の良悪性の鑑別診断に有用である。また、MR拡散強調画像は、肺癌の再発病変に対する放射線・化学療法の治療効果の判定に、CTより有用である。MR拡散強調画像は、今後肺癌の質的診断で利便性が高く、炎症で偽陽性となるPET-CTの弱点を補うことが可能である。また、造影剤を使用しない全身性拡散強調画像DWIBSは、一度に全身の病変の検索が可能で、放射線被曝の問題がなく、患者の経済負担を軽減し、国民医療費の削減に貢献できる。

研究成果の概要(英文)：Diagnostic efficacy by DWI for pulmonary nodules and masses and the evaluation of N factor and M factor in lung cancer are equivalent to or more than that of FDG-PET/CT. Evaluation by DWI for patients with multiple hilar and mediastinal lymph nodes with FDG accumulation is useful for distinguishing benign from malignant conditions. The diagnostic capability of whole-body DWI (WB-DWI) for the staging of clinically operable lung cancers is equivalent to that of FDG-PET/CT and brain MRI. ADC was not a significant prognostic factor that is correlated to T factor, N factor, or cell differentiation. Functional evaluation of DWI is better than that of CT for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent tumors of lung cancer. The medical cost of MRI is 81-84% cheaper than that of FDG-PET/CT. MRI has no radiation exposure and is preferable for the examinations of children.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：MRI MR拡散強調画像 肺癌 縦隔腫瘍 悪性胸膜中皮腫 PET-CT response evaluation DWIBS

1. 研究開始当初の背景

肺癌では、術前に正確な進展範囲の把握に PET-CT が使用されているが、その判断に難渋することが少なくない。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い。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 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で実施できる施設が制限されている。

MR (Magnetic Resonance) 拡散強調画像 (Diffusion weighted imaging, 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、最近体幹部悪性腫瘍でも診断に有効と報告されている。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等も不要であり長所を有する。しかしながら、良悪性の評価において現在使用は限定的であり、胸部領域では十分に評価されていない。

2. 研究の目的

研究代表者が報告してきたMR拡散強調画像の有効性を基に、本研究では、第1に、MR全身性拡散強調画像を肺癌診療に導入し、その肺癌の臨床病期診断の有効性をPET-CTと比較検討する。第2に、肺癌例において、拡散強調画像のADC(Apparent diffusion coefficient)が、肺癌の新しい予後因子となるかどうかを検討する。第3に、MR拡散強調画像と癌の血管新生因子・血管新生遺伝子との関連性を解明する。第4に、MR拡散強調画像を用いて、悪性腫瘍に対する化学療法・放射線療法の治療効果を評価できるかどうかを検討する。

3. 研究の方法

的場が、MR全身性拡散強調画像の撮影条件を設定する。肺癌の術前検査として、患者の同意の上MR全身性拡散強調画像を撮影し、PET-CTと比較検討し、その有効性を評価する(担当:薄田)。肺癌患者の予後を調査し生存率を検討し、拡散強調画像のADCは予後因子となるかどうかを検討する(担当:薄田)。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、VEGF・CD31・SMA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。肺癌例での化学療法・放射線療法による治療効果をCTで検討し、拡散強調画像のADCの変化・PET-CTのSUV_{max}の変化と比較検討する(担当:薄田・的場・道合)。

4. 研究成果

(1) 平成 28 年度(2016 年)

切除可能な肺癌例に対する全身性拡散強調画像の診断成績は、PET-CT + 頭部 MRI による診断成績より高い傾向を認めたが有意とはいえなかった。全身性拡散強調画像の診断能は、今後肺癌の病期診断に利用可能である (Usuda K, et al. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17:2775-2780)。

(2) 平成 29 年度(2017 年)

MRI の費用は、PET-CT の費用を 81- 84%削減できるが、診断能は同等以上である (Usuda K, et al. Ann Thoracic Cardiovasc Surgery 2017; 23 (6) ,275-280.)

(3) 平成 30 年度(2018 年)

肺癌の予後の解析では、SUVmax は T 因子、N 因子、分化度と関連した予後因子であるが、ADC はこれらの因子と関連がなかった (Usuda K. et al Med Oncol. 2018 Apr 9;35(5):66. doi: 10.1007/s12032-018-1128-1.)

肺癌では、腫瘍に血管数ではなく、血管の成熟が肺癌の予後因子かもしれない。そして VEGF は内皮細胞の増殖を促すだけでなく、分化型肺癌で血管の成熟を促している (Usuda K, et al. Anticancer Res. 2018;38(7):4057-4063.)

化学放射線療法に関する治療効果の判定は、拡散強調画像のほうが CT より良好であった (Usuda K, et al. Transl Oncol. 2019;12(5):699-704.)

5. 主な発表論文等

(雑誌論文) (計 13 件)

1. Usuda K, Iwai S, Funasaki A, Sekimura A, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Uramoto H. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. Transl Oncol. 2019;12(5):699-704. (査読有)
2. Maeda R, Tomita M, Usuda K, Uramoto H. Clinicopathologic characteristics of non-small cell lung cancer in patients with smoking-related chronic obstructive pulmonary disease. Gen Thorac Cardiovasc Surg. 2018 Sep 5. doi: 10.1007/s11748-018-1007-x. (査読有)
3. Usuda K, Iwai S, Funasaki A, Sekimura A, Motono N, Ueda Y, Shimazaki M, Uramoto H. Expression and Prognostic Impact of VEGF, CD31 and α SMA in Resected Primary Lung Cancers. Anticancer Res. 2018;38(7):4057-4063. doi: 10.21873/anticancer.12695. (査読有)
4. Usuda K, Funasaki A, Sekimura A, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Uramoto H. FDG-PET/CT and diffusion-weighted imaging for resected lung cancer: correlation of maximum standardized uptake value and apparent diffusion coefficient value with prognostic factors. Med Oncol. 2018 Apr 9;35(5):66. doi: 10.1007/s12032-018-1128-1. (査読有)
5. Sagawa M, Oizumi H, Suzuki H, Uramoto H, Usuda K, Sakurada A, Chida M, Shiono S, Abe J, Hasumi T. A prospective 5-year follow-up study after limited resection for lung cancer with ground-glass opacity. European Journal of Cardio-Thoracic Surgery 2018, 53, 849–856. (査読有)
6. Maeda R, Funasaki A, Motono N, Sekimura A, Usuda K, Uramoto H. Combined pulmonary fibrosis and emphysema predicts recurrence following surgery in patients with stage I non-small cell lung cancer. Med Oncol. 2018 Feb 6;35(3):31. doi: 10.1007/s12032-018-1091-x (査読有)
7. Motono N, Funasaki A, Sekimura A, Usuda K, Uramoto H. Prognostic value of epidermal growth

factor receptor mutations and histologic subtypes with lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2018 Jan 31;35(3):22. doi: 10.1007/s12032-018-1082-y. (査読有)

8. 薄田 勝男, 松井 琢真, 本野 望, 的場 宗孝, 湊 宏, 浦本 秀隆. MR 拡散強調画像が術前肺門・縦隔リンパ節転移の評価に有益であった肺癌の 2 症例 *日呼吸誌*, 7(1): 68-73, 2018. (査読有)

9. Usuda K, Funazaki K, Maeda R, Sekimura A, Motono N, Matoba M, Uramoto H. Economic Benefits and Diagnostic Quality of Diffusion-weighted Magnetic Resonance Imaging for Primary Lung cancer. *Ann Thoracic Cardiovasc Surgery* 2017; 23 (6) ,275-280. (査読有)

10. Motono N, Matsui T, Machida Y, Usuda K, Uramoto H. Prognostic significance of histologic subtype in pStage I lung adenocarcinoma. *Med Oncol*. 2017 Jun;34(6):100. doi: 10.1007/s12032-017-0962-x. Epub 2017 Apr 21. (査読有)

11. Usuda K, Maeda S, Motono N, Tanaka M, Ueno M, Machida Y, Sagawa M, Uramoto H. Pulmonary Function After Lobectomy: Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Muscle-Sparing Mini-thoracotomy. *Indian J Surg*. 2017;79: 504-509. (査読有)

12. Tsuchiya N, Doai M, Usuda K, Uramoto H, Tonami H. Non-small cell lung cancer: Whole-lesion histogram analysis of the apparent diffusion coefficient for assessment of tumor grade, lymphovascular invasion and pleural invasion. *PloS One*. 2017 Feb 16;12(2):e0172433. doi: 10.1371/journal.pone.0172433. eCollection 2017. (査読有)

13. Usuda K, Sagawa M, Maeda S, Motono N, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Watanabe N, Tonami H, Ueda Y, Uramoto H. Diagnostic Performance of Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging Compared to PET-CT Plus Brain MRI in Staging Clinically Resectable Lung Cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2016;17:2775-2780. (査読有)

(学会発表)(計 13 件)

1. Usuda K, Iwai S, Funasaki A, Sekimura A, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Uramoto H. Diffusion-Weighted Imaging can differentiate pleural dissemination from malignant pleural mesothelioma, empyema or pleural effusion. *International Cancer Imaging* 2018, 2018.10.8, Menton, France.

2. 薄田勝男, 船崎 愛可, 本野 望, 関村 敦, 的場 宗孝, 道合万里子, 上田善道, 浦本秀隆. MR 拡散強調画像は肺癌の初期癌性胸膜炎・胸膜播種が検出できる。-悪性胸膜中皮腫・膿胸・胸水貯留との比較- 第 35 回日本呼吸器外科学会総会. 2018.5.18 千葉.

3. 薄田勝男, 船崎愛可, 関村 敦, 本野 望, 浦本秀隆. 肺癌切除例での多発骨転移は、MR 全身性拡散強調画像で検出可能である。第 61 回関西胸部外科科学会学術集会. 2018.6.22 名古屋.

4. 薄田勝男, 岩井俊, 船崎愛可, 関村 敦, 本野 望, 的場宗孝, 道合万里子, 山田 壮亮, 上田善道, 浦本秀隆. 肺癌切除後経過観察における DWIBS の有用性の検討. 第 71 回日胸外学会定期学術集会 2018.10.5. 東京.

5. 薄田勝男, 岩井俊, 船崎愛可, 関村 敦, 本野 望, 的場 宗孝, 道合万里子, 山田壮亮, 上田善道, 浦本秀隆. 肺癌例に対する DWIBS によるリンパ節転移および臨床病期診断の有益性とその費用評価. 第 59 回日本肺癌学会学術集会 2018.11.29. 東京.
6. Usuda K, Matsui T, Motono N, Tanaka M, Machida Y, Matoba M, Tonami H, Ueda Y, Uramoto H. Diagnostic Performance of Whole-Body Diffusion-Weighted Imaging Compared to PET-CT Plus Brain MRI in Staging Clinically Resectable Lung Cancer. European Cancer Congress (ECCO) 2017, 2017.1 Amsterdam, Netherlands.
7. Usuda K, Motono N, Tanaka M, Machida Y, Matsui T, Matoba M, Uramoto H. Diagnostic Performance of Diffusion Weighted Imaging for Multiple Hilar and Mediastinal Lymph Nodes with FDG Accumulation. World Cancer Congress (WCC)-2017, 2017.5, Barcelona, Spain
8. 薄田勝男, 船崎愛可, 松井琢真, 本野 望, 町田雄一郎, 前田 亮, 関村 敦, 的場 宗孝, 道合万里子, 浦本秀隆. MR 拡散強調画像は、肺癌の PET 偽陽性の鑑別が可能である. 第 70 回日胸外学会定期学術集会 2017.9.27 札幌
9. 薄田勝男, 船崎愛可, 松井琢真, 本野 望, 町田雄一郎, 前田 亮, 関村 敦, 的場 宗孝, 利波 久雄, 浦本秀隆. 肺癌切除後の再発病変に対する追加治療の効果判定. MR 拡散強調画像の有用性について. 第 58 回日本肺癌学会学術集会 2017.10.15. 横浜
10. 薄田勝男, 船崎愛可, 松井琢真, 本野 望, 前田 亮, 関村 敦, 浦本秀隆. ICG 蛍光ナビゲーションを用いて胸腔鏡下右肺 S6+S* 区域切除術を施行した 1 例. 第 30 回日本内視鏡外科学会 2017.12.8 京都.
11. 薄田勝男, 本野 望, 田中 良, 町田雄一郎, 前田寿美子, 的場 宗孝, 佐川元保. 肺癌切除例における PET-CT の SUV_{max}・MR 拡散強調画像の ADC の臨床病理学意義および予後に与える影響の解析. 第 33 回日本呼吸器外科学会総会. 2016.5, 京都.
12. 薄田勝男, 本野 望, 田中 良, 町田雄一郎, 松井琢真, 的場宗孝, 利波久雄, 浦本秀隆. 肺癌切除例の術後 follow-up における MR 全身性拡散強調画像の有用性の検討. 第 69 回日本胸部外科学会定期学術集会, 2016.9, 岡山.
13. 薄田勝男, 松井琢真, 本野 望, 田中 良, 町田雄一郎, 的場宗孝, 浦本秀隆. MR 拡散強調画像は悪性胸膜中皮腫の診断に有効か? 第 57 回日本肺癌学会, 2016.12, 福岡.

{その他}

ホームページ等

<http://www.kanazawa-med.ac.jp/>

6. 研究組織

(1) 研究分担者

氏名: 道合 万里子

ローマ字氏名: (DOAI, mariko)

所属機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 助教

研究者番号(8桁): 40515673

研究分担者氏名: 上田 善道

ローマ字氏名: (UEDA, Yoshimichi)

所属機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50271375

研究分担者氏名: 的場 宗孝

ローマ字氏名: (MATOBA, Munetaka)

所属機関名: 金沢医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 90288308