

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 18 日現在

機関番号：34519

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2010 ～ 2012

課題番号：22500445

研究課題名（和文） 造影超音波による進行肝臓に対する分子標的薬の早期効果判定法の開発
 研究課題名（英文） Development of the prediction system of the early response of the Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma using contrast enhanced ultrasonography

研究代表者

田中 弘教（TANAKA HIRONORI）

兵庫医科大学・医学部・講師

研究者番号：00423286

研究成果の概要（和文）： 進行肝臓に対する分子標的治療に対する早期の治療効果予測が望まれるが、これまで確立した方法はない。そのため、低侵襲かつ繰り返し経過観察可能であり、時間および空間分解能にも優れた造影超音波を用いた早期治療効果判定法には期待がもたれる。我々は進行肝臓患者の分子標的薬投与前および2週間後に造影超音波検査を施行し、時間輝度曲線解析より、各種パラメータの変化率と治療効果を比較し、急速流入時間（Rise time）の変化率（最高輝度の5%から95%に到達する時間）が最も効果的であることを示した。この急速流入時間変化率が1.23以上となる症例では、3か月後のSD以上の有効性は感度100%、特異度83%と良好であり、生存日数の相関も良好（ $r=0.882$ ）であることを示した。

研究成果の概要（英文）： There is no established way to predict the early response of the Sorafenib for advanced hepatocellular carcinoma. It is reported that tumor blood flow of effective cases decreased soon after the start of Sorafenib. Contrast enhanced ultrasonography (CEUS) is expected for the predictor, because it provides a high spatial and time resolution. Time intensity curve (TIC) analyses were performed using CEUS before and 2 weeks after administration of Sorafenib. Five parameters based on TIC analysis (peak intensity, PI; time to peak intensity, TTP; area under the curve, AUC; rise time, RT; wash in slope, WIS) were calculated. RT was defined as the time taken to transition from 5 to 95% of PI. We compared the changes of these parameters (Change Rate: post 2 weeks value / pre administration value) with clinical parameters, and indicated the rise time was the most important factor. If the change rate of RT was more than 1.23, we could detect effective cases (100% sensitivity and 83% specificity of the effectiveness of the SD more), and also indicated the good correlation with overall survival time ($r = 0.882$).

交付決定額

(金額単位：円)

| | 直接経費 | 間接経費 | 合計 |
|--------|-----------|---------|-----------|
| 2010年度 | 1,600,000 | 480,000 | 2,080,000 |
| 2011年度 | 1,000,000 | 300,000 | 1,300,000 |
| 2012年度 | 700,000 | 210,000 | 910,000 |
| 年度 | | | |
| 年度 | | | |
| 総計 | 3,300,000 | 990,000 | 4,290,000 |

研究分野：総合領域

科研費の分科・細目：人間医工学・医用システム

キーワード：分子標的治療 早期効果判定法 造影超音波検査 時間輝度曲線 急速流入時間

1. 研究開始当初の背景

本邦における原発性肝癌（HCC）の年間罹患患者数は 40,604 人であり、HCC における年間死亡数は 33,662 人で死亡者数の第 3 位である。早期肝癌の場合には局所治療や肝切除など治療法の選択肢があるが、再発率は 60-70% と高い。これまで、手術や局所治療、肝動脈塞栓術の適応とならない進行肝癌に対して有効性が確立した治療法はなかったが、初めて進行肝癌に対する有効性が証明された分子標的薬が 2008 年より使用可能となった。しかし、皮膚障害などの特徴的な副作用や高額な薬剤費などの問題も浮かび上がっている。薬剤に感受性のある患者の予測を行うためのマイクロアレイを用いた遺伝子発現の研究も進んでいるが、一般臨床で使用できるレベルにはない。最も臨床で頻用されている腫瘍マーカーは有効例で PIVKA II が上昇するなど乖離例が存在し、CT 等での画像による腫瘍縮小効果の判定では、有効例であっても数カ月を要することなど確立した方法はない。従って、喫緊の課題は分子標的薬に対する臨床的有用性の高い早期治療効果判定手法を開発することにある。

また近年、造影超音波による Maximum Intensity Projection (MIP) 法を用いることで、腫瘍領域の微細な血管像を可視化することができるようになった。腫瘍血管の観察においては時間分解能・空間分解能ともに、造影超音波検査に勝る画像診断法はないため、ソラフェニブをはじめとする分子標的薬の効果を、投与早期の肝細胞癌の新生腫瘍血管への作用を造影超音波検査により評価することで、新生血管に対する分子標的薬に対する効果を早期に判断できることが予測される。

2. 研究の目的

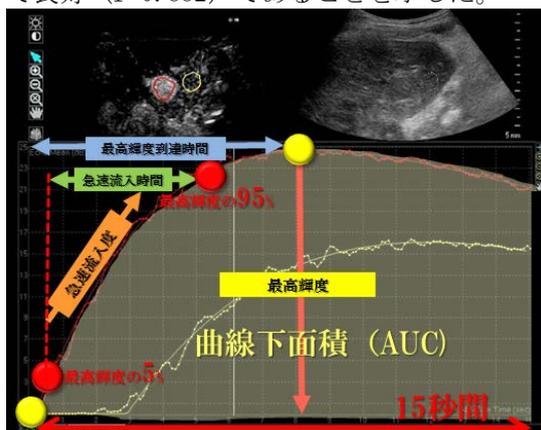
肝細胞癌は治療後の再発率が高く、ひとたび治療基準外（ミラノ基準外）になると死の転帰をたどるため、再発形態予測が重要である。そのため組織学的悪性度にとどまらず生物学的悪性度が治療前に推定できる手法の開発が必須である。造影超音波により腫瘍新生血管を可視化することができるようになった。分子標的薬は血管新生に作用し、有効であれば早期より腫瘍血管に微細な変化が現れることが予測される。そこで、造影超音波検査により分子標的薬投与前後の血流変化を時間輝度解析により行うことで明らかとし、さらに他のマーカーとも比較することで、治療効果予測および生物学悪性度診断システムを開発することを目的とする。

3. 研究の方法

切除不能な進行肝細胞癌に対し分子標的薬の投与が選択された患者を対象とし、造影超音波および造影 CT 検査で投与前の初期評価をする。投与後 2 週、4 週、8 週目に、造影超音波検査を行い、動脈血流や MIP による新生血管の評価し、治療の有効性を検討する。さらに腫瘍の悪性度予測に関しては、MIP と組織学的検討を含めて解析し、造影超音波検査による腫瘍微細血管構築パターンの悪性度評価の有効性を検討する。

4. 研究成果

分子標的薬投与前および 2 週間後の時間輝度曲線を解析し、最高輝度到達時間、最高輝度値、曲線下面積などのパラメータの変化率と治療効果を比較したところ、急速流入時間（最高輝度の 5% から 95% に到達する時間）が、再現性が最も良好であることを明らかとした。この指標は超音波の欠点の一つである客観性という面においても超音波ビーム条件による影響が最も少なく、modified RECIST による効果判定とも良好に相関していることを示した。Rise time の Cut off 値を 1.23 としたところ、3 か月後に SD 以上の有効性を感度 100%、特異度 83% で示すことができ、腫瘍マーカーなどその他の臨床パラメータと比較しても最も良好な予測能を示した。さらにこの変化率と生存日数の相関もきわめて良好 ($r=0.882$) であることを示した。



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 6 件）

- ① Hironori Tanaka, Hiroko Iijima et. al, New malignant grading system for

hepatocellular carcinoma using the Sonazoid contrast agent for Ultrasonography. Journal of Gastroenterology, 査読有, 2013 in press

- ② Hironori Tanaka, Hiroko Iijima et.al, Cost-effectiveness analysis on the surveillance for hepatocellular carcinoma in liver cirrhosis patients using contrast-enhanced ultrasonography. Hepatology Research, 査読有, 42, 2012, 376-384
- ③ 田中弘教, 飯島尋子, 肝腫瘍の超音波診断. 映像情報メディカル, 査読無, 43, 2011, 380-85
- ④ 田中弘教, 飯島尋子, 西口修平, 腹部超音波検査の実際 (診断手技、検査のコツ、見落としのない検査法) (1)肝臓. 臨床消化器内科, 査読無, 26: 2011, 1205-12
- ⑤ 田中弘教, 飯島尋子. 腫瘍診断および治療支援における造影超音波の基礎～投与方法, 装置, 時相～. 肝胆膵, 査読無, 60 : 2010, 355-62
- ⑥ 田中弘教、飯島尋子. 【マルチモダリティによる Abdominal Imaging 2010 臨床編 日常臨床における戦略と選択】肝 転移性肝がんの診断・治療におけるアルゴリズム 2)内科の立場から. INNERVISION, 査読無, 25 : 2010, 16-19

[学会発表] (計 39 件)

- ① 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波による肝細胞がんのKupffer相診断における工夫 第26回膵洞壁細胞研究会 2012年11月17日 石川県金沢市
 - ② Hironori Tanaka, Prediction of early recurrence of hepatocellular carcinoma by maximum intensity projection classification using contrast enhanced ultrasonography. 63rd annual meeting the American Association for the Study of the Liver Disease. 2012年11月8日Boston, USA
 - ③ 田中弘教 最新の装置を駆使した腹部超音波検査 第33回超音波医学会中部地方会 (招待講演) 2012年9月9日 愛知県名古屋
 - ④ 田中弘教 飯島尋子 分子標的治療薬の
- 治療効果判定法における問題点 (造影超音波検査の位置づけ) 第48回日本肝がん研究会 2012年07月20日 石川県金沢市
 - ⑤ 田中弘教 造影テクニカルな問題解決 腹部造影超音波フォーラム2012 (招待講演) 2012年7月7日 東京都品川区
 - ⑥ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波による分子標的治療薬効果判定の試み 第12回関西肝血流動態イメージ研究会 2012年06月30日 大阪府大阪市
 - ⑦ 田中弘教 飯島尋子 分子標的治療薬の造影超音波による早期治療効果判定法における課題 第6回日本肝がん分子標的治療研究会 2012年6月15日 神奈川県足柄郡
 - ⑧ 田中弘教 飯島尋子 分子標的治療薬の早期治療効果判定の試み 第48回日本肝臓学会総会 2012年6月6日 石川県金沢市
 - ⑨ Hironori Tanaka, Sonazoid contrast enhanced ultrasonography could be used for monitoring of Sorafenib for early response and for follow up of advanced Hepatocellular carcinoma?, 47th annual meeting the European Association for the Study of the Liver 2012年4月18日 Centre Convencions Internacional (CCIB) Spain
 - ⑩ 田中弘教 飯島尋子 超音波でのぞむ境界～早期肝細胞癌診断 第25回超音波ドプラ研究会 2012年4月7日 大阪府大阪市
 - ⑪ 田中弘教 飯島尋子 分子標的治療薬による肝細胞癌腫瘍血流パラメータの早期変化と治療効果 第18回肝血流動態イメージ研究会 2012年1月29日 兵庫県神戸市
 - ⑫ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査による分子標的治療の3ステップモニタリング法の試み 第5回分子標的治療研究会 2012年1月14日 東京都港区
 - ⑬ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波所見による肝細胞癌分化度診断 第39回日本肝臓学会西部会 2011年12月9日 岡山県岡山市

- ⑭ Hironori Tanaka, Early response monitoring of Sorafenib in advanced hepatocellular carcinoma patients using contrast enhanced ultrasonography 63rd annual meeting the American Association for the Study of the Liver Disease. 2011年11月6日 San Francisco, USA
- ⑮ 田中弘教 腹部超音波画像診断の進歩 福山癌診療フォーラム (招待講演) 2011年10月28日 広島県福山市
- ⑯ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波による簡便な分子標的治療薬効果判定法の試み 第15回日本肝臓学会大会 2011年10月21日 福岡県福岡市
- ⑰ 田中弘教 飯島尋子 分子標的治療薬投与時の造影超音波によるモニタリング法の試み 日本消化器病学会近畿支部第95回例会 2011年8月20日 大阪府大阪市
- ⑱ 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波検査による分子標的治療薬早期治療効果予測 第47回肝癌研究会 2011年7月28日 静岡県静岡市
- ⑲ 田中弘教 造影超音波を中心とした腹部超音波検査の臨床的トピックス 日本超音波医学会第31回中部地方会ランチョンセミナー (招待講演) 2011年7月10日 愛知県名古屋
- ⑳ 田中弘教 超音波検査とCT検査 消化器がん検診学会近畿支部超音波部会教育講演 (招待講演) 2011年7月10日 大阪府大阪市
- ㉑ Hironori Tanaka, Malignant grading system using the contrast enhanced agent "Sonazoid" could predict portal venous invasion by Hepatocellular carcinoma? The 2nd ASIA-PACIFIC primary liver cancer expert meeting. 2011年7月2日 大阪府大阪市
- ㉒ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた分子標的治療薬の早期治療効果予測 第4回日本肝がん分子標的治療研究会 2011年6月18日 東京都千代田区
- ㉓ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた分子標的治療薬の早期治療効果予測の試み 第47回日本肝臓学会総会 2011年6月2日 東京都港区
- ㉔ 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波による肝癌悪性分類の有用性 第84回日本超音波医学会 2011年5月27日 東京都港区
- ㉕ 田中弘教 造影超音波検査を用いた分子標的薬の早期治療効果予測の試み 兵庫HCC分子標的治療セミナー (招待講演) 2011年5月7日 兵庫県神戸市
- ㉖ Hironori Tanaka, Malignant grading system for Hepatocellular carcinoma using the contrast enhanced agent for ultrasonography "Sonazoid". 46th annual meeting the European Association for the Study of the Liver. 2011年4月2日 Berlin, Germany
- ㉗ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた分子標的薬の早期治療効果予測の試み 121回大阪超音波研究会 2011年3月2日 大阪府大阪市
- ㉘ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた分子標的薬の早期治療効果予測の試み 第3回日本肝がん分子標的治療研究会 2011年1月15日 山口県下関市
- ㉙ 田中弘教 肝臓および4D穿刺を中心とした臨床的トピックス おかやま医療機器開発プロフェッショナルセミナー (招待講演) 2010年12月10日 岡山県岡山市
- ㉚ 田中弘教 飯島尋子 Kupffer機能と腫瘍微細血管構築による肝細胞癌悪性度分類の有用性 第24回肝類洞壁細胞研究会 2010年11月28日 福島県福島市
- ㉛ Hironori Tanaka, Malignant grading system using the contrast enhanced agent Sonazoid could predict portal venous invasion by Hepatocellular carcinoma? 61st annual meeting the American Association for the Study of the Liver Disease. 2010年11月1日 Boston, USA
- ㉜ 田中弘教 飯島尋子 肝細胞癌診断の超音波検査の最適化の方向を探る 第18回日本消化器病関連週間 2010年10月13日 神奈川県横浜市

- ③③ 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波検査による肝細胞癌の悪性度分類の有用性第29回超音波ドプラ研究会 2010年9月18日 北海道旭川市
- ③④ 田中弘教 飯島尋子 肝細胞癌の血管構築から見た悪性度および門脈侵襲の診断—組織と比較して—第46回日本肝癌研究会2010年7月8日 大阪府大阪市
- ③⑤ 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波のKupffer相の低音圧画像と高音圧画像の乖離例の検討 第12回関西肝血流動態イメージ研究会 2010年6月30日 大阪府大阪市
- ③⑥ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた分子標的治療薬の早期治療効果予測の試み 第2回分子標的治療研究会 2010年6月16日 東京都千代田区
- ③⑦ 田中弘教 飯島尋子 造影超音波検査を用いた肝細胞癌の悪性度評価および分子標的治療効果判定の試み 第83回日本超音波医学会 2010年5月29日 京都府京都市
- ③⑧ 田中弘教 飯島尋子 肝癌の診断におけるEOB-MRIと造影超音波検査の位置づけ 第46回肝臓学会総会2010年5月27日 山形県山形市
- ③⑨ 田中弘教 飯島尋子 Sonazoid造影超音波のKupffer相における高音圧画像評価の有用性第96回消化器病学会総会 2010年4月22日 新潟県新潟市

[図書] (計3件)

- ① 田中弘教 飯島尋子 文光堂 診療ガイドラインに沿った肝癌診療の要点と盲点 肝癌治療選択のKnack & Pitfalls 造影超音波の役割 腫瘍血流や悪性度診断 2012年 26-28
- ② 田中弘教 飯島尋子 南江堂 肝癌専門医テキスト 超音波検査 2012 153-156
- ③ 田中弘教 飯島尋子 アークメディア 肝脂肪癌の早期診断：画像と分子マーカー VascularイメージとKupfferイメージによる肝癌の分化度診断 2012 154-159

6. 研究組織

(1) 研究代表者

田中 弘教 (TANAKA HIRONORI)
兵庫医科大学・医学部・講師
研究者番号：00423286

(2) 研究分担者

飯島 尋子 (IIJIMA HIROKO)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：80289066

有井 滋樹 (ARII SHIGEKI)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・教授
研究者番号：50151171

田中 真二 (TANAKA SHINJI)
東京医科歯科大学・医歯(薬)学総合研究科・准教授
研究者番号：30253420

飯室 勇二 (IIMURO YUJI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：30252018

西上 隆之 (NISHIGAMI TAKAYUKI)
兵庫医科大学・医学部・教授
研究者番号：70131589