

## 科学研究費助成事業 研究成果報告書

平成 28 年 6 月 2 日現在

機関番号：13802

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2013～2015

課題番号：25861082

研究課題名(和文) 乳がん描出における時間分解分光法と核磁気共鳴画像法との生物学的相違研究

研究課題名(英文) Comparison of biological parameters in breast cancer assessed by near-infrared time-resolved spectroscopy and magnetic resonance imaging

研究代表者

芳澤 暢子 (Yoshizawa, Nobuko)

浜松医科大学・医学部附属病院・助教

研究者番号：10402314

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 1,200,000円

研究成果の概要(和文)：反射型プローブを用いて組織のヘモグロビンを測定する近赤外光時間分解分光計測は測定対象部の後方に強い吸収体がある場合はこれに影響される。乳癌のヘモグロビン濃度測定においては胸壁の筋肉が吸収体となり、プローブから胸壁筋肉までの距離が小さくなるにつれて総ヘモグロビン量は大きく測定される。閉経前後で正常乳腺の総ヘモグロビン量が異なるため、皮膚胸壁間距離および閉経の状態を加味することにより、乳癌と正常乳腺のヘモグロビン濃度の比較がより正確に評価できると考えられた。このような解析を行った結果、乳癌全例において正常乳腺より高い総ヘモグロビン量を示すことを明らかにし論文発表した。

研究成果の概要(英文)：Hemoglobin (Hb) concentrations of breast cancer can be measured by near-infrared time-resolved spectroscopy system. The measurement, however, is influenced by chest wall muscles when the distance from skin to chest wall is small. We measured total Hb concentrations of breast cancer by the spectroscopy probe together with the skin-to-chest wall distance by the ultrasound probe attached to the spectroscopy probe. The apparent total Hb of normal breast increased when the skin-to-chest wall distance decreased. The total Hb of breast in pre-menopausal patients was higher than that in post-menopausal patients. When skin-to-chest wall distance and menopausal state were taken into consideration, the total Hb of breast cancer was higher than normal breast in all the lesions.

研究分野：画像診断学

キーワード：近赤外光 時間分解分光装置 乳癌 ヘモグロビン濃度 胸壁補正

## 1. 研究開始当初の背景

浜松ホトニクス株式会社は乳房の光吸収情報を三次元的に描出可能な光マンモグラフィを開発し、浜松医科大学はプロジェクトに参加し、臨床評価を行ってきた。光マンモグラフィ検査の実施にあたり、乳房光学係数を測定する必要がある、この際使用するのが近赤外光を用いた時間分解分光装置 (TRS-20SH、浜松ホトニクス株式会社製) である。近赤外光領域は比較的良く生体を浸透し、3 波長計測 (1= 760, 800, 830 nm) を行うことにより、それぞれの波長での吸光係数、散乱係数を測定することができ、3 波長の計測データから測定部のヘモグロビン濃度、酸素飽和度を計算できる。これまでの臨床評価により、光学係数に関して乳癌の病変部と正常部で異なる傾向があることや化学療法前後で病変部の光学係数が変化することが明らかにされた。光学係数の変化は血流や血液量を反映したものと推測されるが、詳細な評価はされておらず、光学係数等の臨床的意義は明確にされていなかった。

## 2. 研究の目的

(1) 乳癌描出における時間分解分光法 (TRS : time-resolved spectroscopy) の特徴を明らかにする

乳癌病変部は血管新生が亢進していると予測され、病変部の酸素化ヘモグロビン量、脱酸素化ヘモグロビン量について検討、また病変の形態的特徴や線維化を反映すると予測される散乱係数等を検討する。

(2) MRI 所見と TRSプローブにより測定される数値の比較

乳癌のMRI から線維化の程度や細胞密度および血流量を類推し、これらを光学係数やヘモグロビン量と比較検討する。

(3) 化学療法の効果判定に対する TRSの有用性の評価

化学療法により腫瘍が変化した場合に、化学

療法前後でのMRI 所見、光学係数等、および病理所見を比較することにより、TRSによる測定が化学療法の効果判定に有用であるかどうかを明らかにする。

## 3. 研究の方法

光マンモグラフィの臨床試験への参加に同意した乳癌患者を対象とし、データの収集を行った。

年齢、身長、体重、月経周期等の問診を行い症例ファイルに入力した。

TRSプローブおよび超音波 (US) プローブ

(EUP-L65、日立アロカメディカル社製) を組み合わせたプローブにより腫瘍部および健側乳房で光学係数の直交する2方向での測定およびUS画像の保存を行った。これには、化学療法前後で測定を行った症例を含む。光学係数から計算される総ヘモグロビン濃度や散乱係数、酸素飽和度等と、US画像から計測される腫瘍の深さ、腫瘍サイズ、乳腺の深さや乳腺の厚み、胸壁までの距離等を症例ファイルに入力した。

対象患者は、治療前、および化学療法がおこなわれた患者については化学療法中、化学療法後にそれぞれMRIが撮影されている。

治療前に行われた針生検の病理診断報告書、また手術が行われた症例については手術標本の病理診断報告書から、各種マーカー等を症例ファイルに入力した。

症例ファイルをもとに、問診、光データ、USデータ、病理所見について解析、検討した。

## 4. 研究成果

今回の研究開始前に、近赤外光の測定による乳癌の総ヘモグロビン量は正常部より高い傾向があることは明らかとなっていたが、腫瘍と対側の乳房の測定において、健側の方が総ヘモグロビン量が多くなる場合がしばしばあった。TRS-20SHは反射型のプローブであるため、腫瘍の後方に強い吸収体がある場合はこれに影響される。

今回の検討により、TRSプローブによって測定される総ヘモグロビン量は、胸壁に近い範囲では胸壁が大きく影響し、距離が小さくなるにつれて総ヘモグロビン量は大きく測定されることが分かった。また閉経前後で測定値が異なり、閉経前で高い傾向があることが分かった(図1)。さらに腫瘍部の総ヘモグロビン量は、皮膚胸壁間距離および閉経の状態を加味した検討では、全例が正常乳腺より高値を示すことが明らかとなり、論文発表した(図2, 3)。

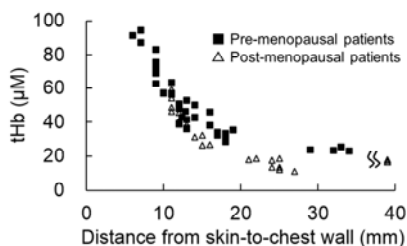


図1 正常乳腺の皮膚胸壁間距離と総ヘモグロビン濃度 (tHb) の関係 (引用文献①より)

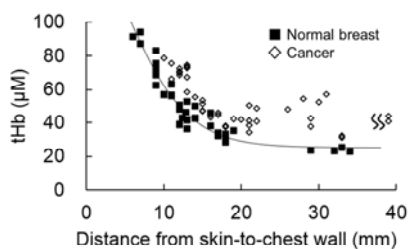


図2 閉経前患者の皮膚胸壁間距離と正常乳腺および腫瘍の総ヘモグロビン濃度 (tHb) の関係 (引用文献①より)

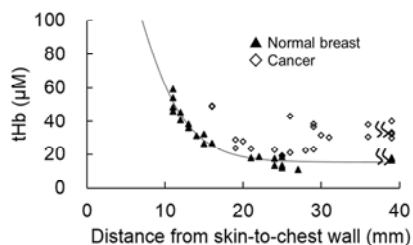


図3 閉経後患者の皮膚胸壁間距離と正常乳腺および腫瘍の総ヘモグロビン濃度 (tHb) の関係 (引用文献①より)

これらの結果から、総ヘモグロビン量の2次元的な測定 (マッピング) に関して、総ヘモ

グロビン量について胸壁補正を行うソフトの作成を外部業者に委託し、作成した。また皮膚胸壁間距離と総ヘモグロビン濃度の関係について、標準曲線を用いた腫瘍部のヘモグロビン濃度の評価方法について、特許を申請した。

ヘモグロビン濃度の測定における胸壁の影響は以前から大きな問題となっており、今回定量的に評価できたことは、今後の近赤外光での測定において有用な成果と考えている。

散乱係数および酸素飽和度については現時点では特異的な事象は得られておらず、検討を続けている。

MRIとの比較については、拡散強調像、T2\*強調像などの撮影を行い、データは取得したが、光データとの比較検討は今後行う。

化学療法の効果判定に対するTRSの有用性については、ヘモグロビン濃度の胸壁補正を行ったうえで、現在検討を続けている。

<引用文献>

- ① Yoshizawa N, Ueda Y, Nasu H, Ogura H, Ohmae E, Yoshimoto K, Takehara Y, Yamashita Y, Sakahara H. Effect of the chest wall on the measurement of hemoglobin concentrations by near-infrared time-resolved spectroscopy in normal breast and cancer. Breast Cancer (in press)

## 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1件)

- ① Yoshizawa N, Ueda Y, Nasu H, Ogura H, Ohmae E, Yoshimoto K, Takehara Y, Yamashita Y, Sakahara H. Effect of the chest wall on the measurement of hemoglobin concentrations by near-infrared time-resolved

spectroscopy in normal breast and cancer. Breast Cancer (in press) 査読あり

<http://link.springer.com/article/10.1007%2Fs12282-015-0650-7>

[学会発表] (計 4 件)

- ① 芳澤暢子 乳癌術前化学療法後早期の時間分解分光装置を用いて測定した総ヘモグロビン量の変化と FDG 集積の変化 第 55 回日本核医学会学術総会 2015 年 11 月 6 日 ハイアットリージェンシー東京 (東京都)
- ② 芳澤暢子 近赤外光と超音波の同時測定による乳がん病変の化学療法における変化の検討 第 23 回日本乳癌学会学術総会 2015 年 7 月 2 日 東京国際フォーラム (東京都)
- ③ 芳澤暢子 Effect of chest wall on the measurement of optical parameters in normal breast and breast cancer. 第 74 回日本医学放射線学会総会 2015 年 04 月 17 日 パシフィコ横浜 (神奈川県・横浜市)
- ④ 芳澤暢子 時間分解分光法と超音波での同時測定による正常乳腺および乳癌病変の光学特性の検討 第 22 回日本乳癌学会学術総会 2014 年 07 月 10 日 大阪国際会議場 (大阪府)

[図書] (計 0 件)

[産業財産権]

○出願状況 (計 1 件)

名称 : 乳房計測方法及び計測装置

発明者 : 浜松医大 : 阪原晴海、芳澤暢子、他、  
浜松ホトニクス : 上田之雄、他

権利者 : 国立大学法人浜松医科大学、浜松ホトニクス株式会社

種類 : 特許

番号 : 2014-101302

出願年月日 : 2014 年 05 月 15 日

国内外の別 : 国内外

○取得状況 (計 0 件)

名称 :

発明者 :

権利者 :

種類 :

番号 :

取得年月日 :

国内外の別 :

[その他]

ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

芳澤 暢子 (YOSHIZAWA, Nobuko)

浜松医科大学 医学部附属病院 助教

研究者番号 : 1 0 4 0 2 3 1 4

### (2) 研究分担者 ( )

研究者番号 :

### (3) 連携研究者

( )

研究者番号 :