

令和元年6月25日現在

機関番号：37104

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2015～2018

課題番号：15K09909

研究課題名（和文）国際標準化のための縦隔腫瘍の画像診断を用いた縦隔区分法と病期分類の提案と評価

研究課題名（英文）Proposal and evaluation of mediastinal compartment classification and staging using image diagnosis of mediastinal tumors

研究代表者

藤本 公則（FUJIMOTO, KIMINORI）

久留米大学・医学部・教授

研究者番号：00199366

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,600,000円

研究成果の概要（和文）：1）縦隔腫瘍性病変の集積500例のデジタル画像を用いて、本研究グループが提唱した日本胸腺研究会（JART）縦隔区分法（4区分法）と我々のJART法を参考に作成された国際胸腺悪性腫瘍研究グループ（ITMIG）の区分法（3区分法）の方法論とを読影実験を行い比較した結果、両者に大きな差はなく、後者を国際基準とすることが簡便であると結論付けた。

2）新たな国際TNM分類、組織分類に関しては、自験100例以上のCTやMRI画像を用いて、画像所見の多角的な検討を行い、組織分類との相関、TNM分類の一助となる重要な画像所見の定義、および予後因子となる画像所見などの重要な結果が得られた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

これまで縦隔の区分法に関して国際基準となる方法論はなかったが、本研究グループが世界で初めてCT横断画像を用いた区分法を提案した。これを参考として胸腺悪性腫瘍研究グループ（ITMIG）が新提案を行ったが、実際には症例の検討は行われていなかった。本研究では、これを検証することで国際基準足ることを示すことができたと考えられる。

胸腺上皮性腫瘍は希少疾患であり、多数例のCT、MRIの多角的な検討は難しいが、本研究では、組織分類との相関、TNM分類の一助として、また予後因子となる画像所見を示すことができ、胸腺腫瘍の診療において役立つ情報を与えることができたと考えられる。

研究成果の概要（英文）：1) Using digital images of 500 cases of mediastinal mass lesions, the Japan Association for Research on the Thymus (JART) mediastinal compartment classification method (four-compartments method) proposed by this research group and the methodology of the International Thymic Malignancy Interest Group (ITMIG) (three-compartments method) which was defined with reference to our JART method were compared. There was no difference between them, and it was concluded that it would be convenient to use the latter as an international standard.

2) With regard to the new international TNM classification and tissue classification, various imaging findings obtained by CT and MRI of our 100 and more cases were assessed. Important results were obtained such as correlation with tissue classification, definition of important imaging findings to support TNM classification, and imaging findings as prognostic factors.

研究分野：画像診断

キーワード：縦隔腫瘍 胸腺上皮性腫瘍 縦隔区分法 画像診断 CT MRI 病期分類 予後因子

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19、CK - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

(1) 縦隔区画法に関して：

2009年1月に日本胸腺研究会の編纂で、本邦では初めて「臨床・病理 縦隔腫瘍取扱い規約」が発刊された。本研究代表者（藤本）および研究分担者（酒井、富山、原、楠本）はこの縦隔腫瘍取扱い規約作成委員会に画像診断小委員会として参画し、それ以来、横断画像を用いた新たな縦隔区画の方法や各種縦隔腫瘍の画像所見の特徴について検討してきた。縦隔区画法に関しては、世界で初めてCT 横断画像による縦隔区画法を提唱し、多数例の一次評価を行って整合性についても検討を加え、取扱い規約に掲載した。その後、この方法論は、日本胸腺研究会（Japanese Association of Research on the Thymus: JART）の縦隔区画法として、世界的に広く用いられるように、妥当性の確認を行って、国際学会で発表するとともに、欧文誌に掲載した（Fujimoto K, et al: Oncol Rep, 31(2):565-572, 2014 [査読有り]）。これを受けて、国際肺癌学会の関連組織で、本研究分担者である富山が所属する国際胸腺悪性腫瘍研究グループ（International Thymic Malignancy Interest Group: ITMIG）は、我々のJART 縦隔区分法を引用し、この修正案を国際標準にすべく英文誌に発表した（Carter BW, et al: J Thorac Oncol 9(9):S97-101, 2014）。今後、ITMIGによる我々のJART 縦隔区画の修正案が国際基準になる可能性が高いが、この方法はITMIGのコアメンバーのアンケート調査のみで決定されており、十分な症例を用いての妥当性の検証はなされていないのが現状である。

(2) 縦隔腫瘍（特に胸腺上皮性腫瘍）の病期分類法に関して：

縦隔の疾患は種々多様な疾患が含まれ、新たな病理分類も示されてきているが、多くのものを網羅せねばならず、その割には個々の頻度が少ないのでまとめて経験する機会が乏しく、診断を難しく感じるのが現状と思われる。縦隔腫瘍の病期分類法では、胸腺腫および胸腺悪性腫瘍の病期分類の問題点が明らかになり、国際的にも多施設共同研究を行うべくITMIGが結成され、新たな病期分類の整合性を評価するとともに新基準（案）が提唱された（J Thorac Oncol 9(9):S73-80およびS81-87, 2014）が、これまでの病期分類と同じように、手術時肉眼所見、術後病理像によるもので、画像所見を加味した方法論ではなく、手術が困難な症例に対する病期分類は不十分で、近年の放射線・化学療法の発展から、手術が困難な、もしくは手術を行わない症例に対する画像診断を用いた病期分類を行う重要性が認識されてきており、近年、進歩が著しい画像診断法（病期分類法も含め）どのように組み入れるかといった検討も十分なされていないのが現状である。

2. 研究の目的

(1) (目的1) 我々が発案した日本胸腺研究会（JART）縦隔区画法の国際胸腺悪性腫瘍研究グループ（ITMIG）による修正案は、国際保健機関（WHO）が公刊予定の悪性腫瘍のTNM分類第8次改定案に遡上されるが、本修正案に関しては、十分な症例での検討がなされておらず、国際標準法として啓発するために、多数の縦隔腫瘍例を用いて整合性と妥当性の検証を新たに行う。

(2) (目的2) 縦隔腫瘍の病期分類は確定した方法としては、胸腺腫におけるMasaoka-Koga分類があるのみで、悪性胸腺腫瘍（特に胸腺上皮性腫瘍）に対する新たに確立したTNM病期分類の検証は不十分なことが現状である。手術が可能な症例のみならず、手術が困難な、もしくは手術を行わない症例に対する予後因子解析と適切な治療選択のための画像診断法を用いた新たなTNM分類法に貢献する画像診断所見を探索する。

3. 研究の方法

研究代表者および分担者が所属する各5施設より、後ろ向きに縦隔腫瘍性病変をもつ症例を選定する。対象症例は、各縦隔区分に好発と思われる病変であり多岐にわたる。各症例のうち、腫瘍性病変に関しては、胸腺上皮性腫瘍、胚細胞性腫瘍、悪性リンパ腫、神経原性悪性腫瘍などを集積し、胸腺上皮性腫瘍では病期分類の検討のため可能な限り患者情報を得る。基本的に画像はデジタルデータ（DICOM）での集積を行うが、画像フィルムの場合は、これをデジタル化して収集する。集積した症例をJART縦隔区画法、ITMIGによるJART縦隔区画修正案によって区分する。区画はコアメンバーとして各分担者が個別に行い、症例番号毎に区分部位を記載していく。最終的に区分後に各読影者間一致度を評価する。実際にプロットした腫瘍性病変が、前述の各縦隔区画に好発する縦隔腫瘍性病変と一致するか検証するとともに、修正案における各縦隔区画に

好発する縦隔腫瘤性病変の表を完成させる。各腫瘤の存在部位、進展範囲も検討し、腫瘍の potential spaceも加味した各縦隔区画の整合性についても検証する。区画法に関しては、JART 縦隔区分法、ITMIGによるJART縦隔区画修正案の比較から、有益な区画法を提言することを最終目標とする。

縦隔区分法以外に、腫瘍の画像上の予後因子決定のため、画像所見の特徴として、特にCT、MRIを用いて、各腫瘍の大きさ、腫瘍の辺縁とその変化、腫瘍と周囲臓器の関係、腫瘍内の変化、進展範囲、浸潤範囲を主に画像所見から評価し、手術所見、術後病理所見と比較し、予後因子となる画像所見を探索する。

4. 研究成果

(1) 縦隔区画法の比較

集積 500 例から画像診断可能な 445 例を 2 つの区画法を用いて各区画に分類。JART 法(Fujimoto K, et al: Oncol Rep, 31(2):565-572, 2014) の結果と今回の ITMIG 法を同一症例で比較した。

腫瘤性病変	JART 縦隔区画法 (4 区画法)				ITMIG 縦隔区画法 (3 区画法)			計
	S	A	M	P	血管前	内臓	脊椎傍	
胸郭内甲状腺腫	14	1	2		11	6		17
胸腺腫		192	1		192	1		193
胸腺癌		52	1		52	1		53
悪性リンパ腫		24			24			24
成熟奇形腫	2	24		1	26		1	27
悪性胚細胞性腫瘍		30	1		30	1		31
心膜嚢胞		10	5		10	5		15
前腸嚢胞	1	6	22	7	7	22	7	36
神経原性腫瘍	10	4	6	29	7	7	35	49
計	27	343	38	37	359	43	43	445

JART 区画法：S=縦隔上部、A=前縦隔、M=中縦隔、P=後縦隔（脊椎傍）
ITMIG 区画法：血管前=prevascular、内臓=visceral、脊椎傍=paravertebral compartment

全例、問題なく分類可能で、各分類の読影者間一致率は高く (weighted kappa=0.95~1.0) どちらも問題ない区画法と考えられた。JART の方が胸郭内甲状腺腫や神経原性腫瘍において縦隔上部での分画がより精細と考えられたが、ITMIG 法で特に分類が困難となることはなかった。ITMIG の血管前区画に分類される腫瘤性病変はいずれも考えられるが、胸腺関連腫瘍 (特に胸腺上皮性腫瘍) がその大半を占める。内臓区画では前腸嚢胞、心膜嚢胞などが多く、脊椎傍区画ではほとんどが神経原性腫瘍で、これまでの種々の区画分類で知られる鑑別診断として矛盾のないものであった。

以上から、国際基準として ITMIG 法は受け入れ可能な方法論と考えられる。

(2) TNM 分類に貢献しうる胸腺上皮性腫瘍 CT、MRI 所見の検討

CT に関して：

手術が施行された胸腺上皮性腫瘍 116 例 (低リスク胸腺腫 60 例、高リスク胸腺腫 34 例、胸腺癌 22 例) を対象に、CT の画像所見 21 項目と新しく提唱された TNM 病期分類 (術後病期分類は stage I 92 例、stage II 以上 24 例) および予後予測因子の検討を行った。

WHO 病期分類と腫瘍の浸潤性には統計学的有意差を認めた (Fisher, $P < .001$)。多変量解析では、腫瘍の辺縁性状、心膜の肥厚の有無、血管浸潤の有無が浸潤性腫瘍 (stage II 以上) の予測因子 ($P < .05$) となり、Cox ハザード分析では、腫瘍辺縁性状と腫瘍内部の出血や壊死などの有無、隣接する肺の変化の有無が予後予測因子 ($P < .01$) となることがわかった。

MRI に関して：

術前 2 週間以内に MRI が撮像され、手術が施行された胸腺上皮性腫瘍 107 例 (胸腺腫 83 例) 胸腺癌 26 例) を対象に、MRI の画像所見 11 項目と dynamic 造影パターンと TNM 病期分類 (術

後病期分類は stage I 83 例、stage II 以上 24 例) および予後因子の検討を行った。

組織学的分類による WHO 分類と腫瘍の浸潤性/非浸潤性には、関連性があった(chi-square, $P < .001$)。単変量解析で、浸潤性腫瘍(stage II 以上)では、腫瘍辺縁が不整、T2 強調像で腫瘍内部に低信号を有する、腫瘍と肺の境界が不整、腫瘍と接する胸壁に形態変化を有する、これらの所見と相関があった(all, $P < .05$)。多変量解析で、浸潤性腫瘍は、腫瘍辺縁が不整、腫瘍と肺の境界が不整、腫瘍と接する胸壁に形態変化を有する、これらの所見と関連があり、疾患特異的生存率と相関があった(all, $P < .05$)。Dynamic 造影パターンでは、胸腺腫 Type B3 と胸腺癌は、徐々に造影され、その他の Type の胸腺腫は、造影早期から造影される傾向にあった($P < .05$)。

以上から、胸腺上皮性腫瘍の CT および MRI 所見は、2015 年改訂版の WHO 組織学的分類および 2016 年改定の新しい TNM 病期分類と統計学的に有意な関係性があり、画像診断は胸腺上皮性腫瘍の診療において、その診断や予後解析の一助になると考えられた。

5. 主な発表論文等

[雑誌論文](計 13 件)

Ozawa Y, Hara M, 他 4 名、Associations between computed tomography features of thymomas and their pathological classification、Acta Radiol、57、2016、1318-1325、DOI (10.1177/0284185115590288.) 査読有り

原 眞咲、胸腺病理の基礎と臨床 - 胸腺腫瘍の画像診断、病理と臨床、33巻、2015、708-713 査読有り

小澤良之、原 眞咲、他6名、胸腺上皮性腫瘍の術前評価における画像上のピットフォール、臨床放射線、60巻、2015、61-69 査読無し

原 眞咲、所見から迫る胸部CT - 前縦隔病変、日本胸部臨床、75巻、2016、76-89 査読有り
本廣賢子、長田周治、藤本公則、所見から迫る胸部CT - 後縦隔(脊椎傍区画)腫瘍性病変、日本胸部臨床、75巻、2016、300-311 査読有り

Nagata S, 他4名、Fujimoto K, Abe T、The value of MRI and clinical features in differentiating between cellular and fibrous solitary fibrous tumors、AJR Am J Roentgenol、208、2016、10-17、DOI (10.2214/AJR.16.16423) 査読有り

Yokoi K, Kondo K, Fujimoto K, Hara M, 他 8 名、JLCS medical practice guideline for thymic epithelial tumors: summary of recommendations、Jpn J Clin Oncol、47、2017、1119-1122、DOI (10.1093/jjco/hyx138) 査読有り

原 眞咲、縦隔の区分 mediastinal compartments 特集「基本から身につく縦隔・胸膜の画像診断」、画像診断、37巻、2017、1151-1162 査読無し

Sumi A, 他 6 名、Fujimoto K、Mature cystic teratoma with an element of hepatocellular carcinoma in anterior mediastinum: magnetic resonance-pathologic correlation、J Thorac Imaging、32、2017、84-86、DOI (10.1097/RTI.0000000000000301) 査読有り

原 眞咲、縦隔の解剖学的区分と正常像、週間日本医事新報、4899巻、2018、22-29 査読無し
Sumi A, Fujimoto K、Editorial on “Distribution of malignant lymphomas in the anterior mediastinum: a single institution study of 76 cases in Japan, 1997-2016”、Mediastinum、2、2018、13、DOI (10.21037/med.2018.03.02) 査読有り

Sumi A, Fujimoto K、Is there any consensus of long-term follow-up for incidental anterior mediastinal nodular lesions?、Shanghai Chest、2、2018、97、DOI (10.21037/shc.2018.12.01) 査読有り

Sato Y, 他6名、Tomiyama N、Volumetric analysis of the thymic epithelial tumors: correlation of tumor volume with the WHO classification and Masaoka staging、Journal of Thoracic Disease、10、2018、5822-5832、DOI (10.21037/jtd.2018.09.133) 査読有り

[学会発表](計 16 件)

Kuhara A, Fujimoto K, 他7名、Tumor invasiveness of thymic epithelial tumors evaluated with magnetic resonance imaging: Correlation with the World Health Organization

histologic classification and Masaoka-Koga staging system、10th American Association for Cancer Research(AACR)-Japanese Cancer Association(JCA) Joint Conference, Maui, Hawaii, USA, 2016年02月16日～2016年02月20日

Maki H, 他4名, Hara M, Image findings of fat containing mediastinal lesions, European Congress of Radiology 2016, Vienna, Austria, 2016年03月02日～2016年03月06日

Ozawa Y, Hara M, 他2名, Image findings of diseases of the middle mediastinum, European Congress of Radiology 2016, Vienna, Austria, 2016年03月02日～2016年03月06日

藤本公則、胸部画像診断の進歩と展望、第70回久留米医学会総会、2016年

財前 翠, 藤本公則, 他6名、肝細胞癌成分を伴う縦隔成熟嚢胞性奇形腫の1例、第30回胸部放射線研究会、2016年

近末智雅, 他6名、藤本公則、前縦隔腫瘍(mucinouscyst adenoma of the thymus)の1例、第48回福岡胸部放射線研究会、2016年

Sumi A, Fujimoto K, 他5名, CT diagnosis for thymic epithelial tumors: correlation with the World Health Organization histologic classification system updated in 2015 and new TNM staging system, Radiological Society of North America 2016 Annual Meeting, Chicago, USA, 2016年

Kuhara A, Fujimoto K, 他4名, Evaluation of tumor invasiveness of thymic epithelial tumors using magnetic resonance imaging: correlation with the World Health Organization histologic classification system updated in 2015 and Masaoka-Koga staging system, Radiological Society of North America 2016 Annual Meeting, Chicago, USA, 2016年

角 明子, 藤本公則、胸腺上皮性腫瘍の画像所見と、2015年改訂WHO分類および新しく提唱されているTNM分類との検討、第9回分子標的部門研究会BMWS～Bio Molecular Working Section～、2017年

角 明子, 藤本公則, 他6名、CT features of thymic epithelial tumors: correlation with new WHO histologic classification and TNM staging systems、第76回日本医学放射線学会総会、2017年

Omata S, 他2名、Hara M、CT features of focal atelectasis that can mimic pleural dissemination in preoperative evaluation of thymic epithelial tumors、4th World Congress of Thoracic Imaging、2017年

Tomiyama N, Volumetric analysis of the thymic epithelial tumors: correlation with WHO classification and Masaoka staging、Fleischner Society Annual Meeting、2017年

Sumi A, Fujimoto K, 他6名、CT features of thymic epithelial tumors: correlation with the clinical stage classification using the recently proposed TNM staging system、Radiological Society of North America 2017 Annual Meeting、Chicago, USA, 2017年

Kuhara A, Fujimoto K, 他6名、MR imaging characteristics of thymic epithelial tumors: correlation with WHO histological classification and new TNM、Radiological Society of North America 2017 Annual Meeting、Chicago, USA, 2017年

藤本公則、縦隔疾患の画像診断 中・後縦隔腫瘍性病変の画像診断、第77回日本医学放射線学会総会、2018年

藤本公則、胸腺悪性腫瘍診療における画像診断の役割、第38回日本胸腺研究会、2018年

〔図書〕(計8件)

佐土原順子, 藤本公則, 克誠堂出版, リンパ腫とその他の縦隔腫瘍の鑑別, リンパ腫の亜分類の鑑別(見る診る語る 呼吸器画像診断のコツ)、2015、135 査読無し

原 眞咲, 小澤良之、克誠堂出版, 前縦隔腫瘍の鑑別診断はどこまで可能か?(見る診る語る 呼吸器画像診断のコツ)、2015、135 査読無し

原 眞咲、学研メディカル秀潤社、腫瘍性病変 - 縦隔腫瘍 Q8, 9, 10 (ビギナーのための胸部画像診断 Q&A アプローチ)、2016、219 査読無し

芦澤和人, 他12名、藤本公則, 他3名、金原出版、画像診断ガイドライン 2016年版、2016年、580 査読有り

久原麻子, 藤本公則、メジカルビュー社、エキスパートから学ぶ 読影の手立てとなる局所解剖と画像診断、2018年、307 査読無し

藤本公則, メディカル・サイエンス・インターナショナル、胸部のCT 第4版(縦隔腫瘍 3 胸腺腫以外の前縦隔腫瘍)、2018年、887 査読有り

原 眞咲、メディカル・サイエンス・インターナショナル、胸部のCT第4版(1. 縦隔の解剖 III. 肺縦隔の正常解剖とCT像)(1. 縦隔腫瘍の診断へのアプローチ IV. 縦隔腫瘍)(4. 中・後縦隔腫瘍 IV. 縦隔腫瘍)、2018年、887 査読有り

特定非営利活動法人日本肺癌学会(藤本公則、原眞咲、楠本昌彦)、金原出版、肺癌診療ガイドライン 2018年版、2018年、420 査読有り

〔産業財産権〕

出願状況(計0件)

取得状況(計0件)

〔その他〕

ホームページ等

6. 研究組織

(1) 研究代表者

研究代表者氏名: 藤本 公則

ローマ字氏名: (FUJIMOTO, kiminori)

所属研究機関名: 久留米大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 00199366

(2) 研究分担者

研究分担者氏名: 酒井 文和

ローマ字氏名: (SAKAI, fumikazu)

所属研究機関名: 埼玉医科大学

部局名: 医学部

職名: 教授

研究者番号(8桁): 30153852

(3) 研究分担者

研究分担者氏名: 富山 憲幸

ローマ字氏名: (TOMIYAMA, noriyuki)

所属研究機関名: 大阪大学

部局名: 医学(系)研究科(研究院)

職名: 教授

研究者番号(8桁): 50294070

(4) 研究分担者

研究分担者氏名: 原 眞咲

ローマ字氏名: (HARA, masaki)

所属研究機関名: 名古屋市立大学

部局名: 医学(系)研究科(研究院)

職名: 研究員

研究者番号(8桁): 50244562

(5) 研究分担者

研究分担者氏名: 楠本 昌彦

ローマ字氏名: (KUSUMOTO, masahiko)

所属研究機関名: 独立行政法人国立がん研究センター

部局名: 中央病院画像診断科

職名: 科長

研究者番号(8桁): 90252767

(6) 研究協力者

研究協力者氏名: 角 明子

ローマ字氏名: (SUMI, akiko)

(7) 研究協力者

研究協力者氏名: 久原 麻子

ローマ字氏名: (KUHARA, asako)

科研費による研究は、研究者の自覚と責任において実施するものです。そのため、研究の実施や研究成果の公表等については、国の要請等に基づくものではなく、その研究成果に関する見解や責任は、研究者個人に帰属されます。