

令和元年6月17日現在

機関番号：10107

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2015～2018

課題番号：15K19762

研究課題名(和文) 頭頸部癌動注患者に対するプラチナイメージングへの挑戦

研究課題名(英文) Challenge to platinum imaging on single source dual energy CT

研究代表者

佐々木 智章 (Sasaki, Tomoaki)

旭川医科大学・医学部・講師

研究者番号：60586874

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 2,900,000円

研究成果の概要(和文)：主要な抗がん剤の一つであるプラチナ製剤(シスプラチンなど)をDual energy CTを用いて撮像した。Dual energy CTとは2種類の異なるエネルギーを用いて、対象の物質の成分を推定することができるCTである。試験管の実験では低電圧再構成画像、高濃度に調剤した試料の方が、高吸収に描出された。しかし、生体内に投与できる最大物理量を以ってしても、この変化は生体内においては誤差に埋もれてしまい、ほとんど検出できないと考えられた。また解析においてプラチナ成分は生体の組織と異なる特徴は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

核磁気共鳴画像における比較的稀な脳腫瘍である脈絡叢腫瘍と脊椎腫瘍の一つである脊索腫について、腫瘍の細胞密度を反映するとされる拡散強調画像の特に予後予測における役割について評価した。脈絡叢腫瘍は良性から悪性までの3グループに再分類されている。拡散強調画像で腫瘍全体を評価すると、良性は細胞密度が低く、悪性度が上がるにつれて細胞密度が低くなることが示された。脊索腫は低悪性度の脊椎腫瘍で、場所からも全摘出が難しく、再発を繰り返す腫瘍の一つである。今回、再発を繰り返すことと、経過で再発腫瘍の細胞密度が低くなっていく可能性が示された。また腫瘍の細胞密度が低いことが予後不良の一因子である可能性が示された。

研究成果の概要(英文)：Platinum, the atomic number 78, is a major component of a chemotherapy medication, such as cisplatin. Dual energy CT uses two different types of energy to estimate the component of the target, which might have a potential to detect a platinum in the tissue. In a vitro experiment, the lower voltage reconstruction images can show the higher density. And the highest concentration's sample was detected as the highest density. However, even the highest concentration's sample, which was not permitted to inject to human subjects, had only slight changes on CT images. It was not enough to detect in vivo.

研究分野：放射線医学

キーワード：Dual energy CT プラチナ製剤 拡散強調画像 脊索腫 脈絡叢腫瘍

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

## 1. 研究開始当初の背景

(1) ①GE社製 Dual energy CTで高精度の原子番号解析ができる。

近年、Dual energy CT(DECT)におけるヨードマッピングを手法とした画像解析が盛んである。これは2種類の異なる電圧(例えば80kVと140kV)のX線を用いることで生体内のX線減弱係数が異なる物質を同定できることを応用している。

ヨードは原子番号53と、主に生体を構成する炭素6、水素1、酸素8、カルシウム20の原子番号より大きく、市販されているCT造影剤の主成分であることから、日常臨床で用いられている。複数の会社が異なる原理のDECTを発売しているが、その中でもGE社製DECTはCT画像における原子番号解析に優れている。

抗がん剤の中でプラチナ製剤は主要薬剤の一つである。

現在の抗がん剤治療で重要な役割を果たしているのが、シスプラチンをはじめとするプラチナ(白金)製剤である。これはDNAの二重らせん構造に結合してDNAの複製を阻害する他、がん細胞をアポトーシスへ導くと言われている。

特にシスプラチンはプラチナ製剤の中でも分子量が小さく、組織への浸透性も良く抗腫瘍効果が強い。しかし、腎毒性を特徴とする副作用も強い。

(2) 核磁気共鳴画像において拡散強調像は脳腫瘍の悪性度評価に有効という報告が多い。しかし、脳腫瘍は組織が多彩で、中には①希少な組織型があり十分なエビデンスとは言えない腫瘍もある。②また脳腫瘍・頭頸部腫瘍において手術や放射線化学療法が施行された後、経過観察中に確認される信号変化の意義についての報告となるとほとんどなされていない状況である。昨今の個別化医療と言われるように疾患中心ではなく、患者中心の医療を目指した場合は、一度目の画像検査の意義だけではなく、経過中のなかから再治療などの介入のタイミングを逸しないように診療を心掛けるべきである。①については脈絡叢腫瘍、②については脊索腫における拡散強調像の有用性と予後の関係について評価する。

## 2. 研究の目的

(1) GE社製 DECTにおける原子番号解析を応用し、高い原子番号78を有するプラチナ元素を含む抗がん剤(シスプラチンなどのプラチナ製剤)の腫瘍分布を描出することに挑戦する。まずはDECTにおいて希釈ヨード造影剤とプラチナ製剤描出を試みる。

(2) ①脈絡叢腫瘍は比較的にまれな主に脳室から発生する脳腫瘍で、WHO分類(2016)にてgrade1から3までに細分類されている。この腫瘍は出血や石灰化を有することが多く、内部が不均一になることが多く、これまで拡散強調像における画像評価の報告はなかった。不均一性をカバーするためにtumor volumetryの手法を用いて腫瘍全体を測定することで、不均一さを軽減し、かつ腫瘍容積のパラメータも同時に評価することで、腫瘍の良悪性鑑別が可能かを評価する。②脊索腫は頭蓋底、脊椎から発生する比較的にまれな低悪性度腫瘍であり、WHO分類(2013)ではclassic chordoma, chondroid chordoma, and dedifferentiated chordomaに細分類されている。前2者はそれぞれ空胞や軟骨成分を有し、見かけの拡散係数(ADC値)は高めであるが、dedifferentiated chordomaのような低分化腫瘍のADC値は低いことが予想される。ADC値と予後との関係性を評価する。また腫瘍が再発を繰り返す過程でADC値が低くなっていく可能性があるので併せて評価する。

## 3. 研究の方法

(1) DECTにおけるプラチナ描出の試み

64列検出器のDECT(GE社製 Revolution GSI)を使用した。

1) 静注用CDDP(10mg/20ml=0.5mg/mL)と動注用CDDP(100mg、粉末状)、生理食塩水を対象にDECTで撮像した。CDDP 0mg/mL(生理食塩水)、0.5mg/mL(静注用)、0.625mg/mL、1.25mg/mL、2.5mg/mL、5mg/mLの濃度で調整し、それぞれを10mlシリンジに注入し、80kVp/140kVpで撮像した。画像データをGSI viewerにてスペクトラルカーブ解析を行った。

2) 2015年1月から2016年5月まで別目的でDECTが撮像された8症例の肝の吸収値についてGSI viewerで任意のROIからスペクトラルカーブ解析を行った。

(2) ①摘出手術にて脈絡叢乳頭腫と病理診断された33例(WHO grade 1, 13例、WHO grade 2, 8例、WHO grade 3, 4例)の術前画像からの腫瘍全体の平均ADC値、腫瘍容積を計算し、WHO分類と多変量解析を含めて解析した。②2000年から2016年までで術後再発が2回以上のMRI画像で確認された16症例を対象に、経過で急速に腫瘍が増大した6例(Aggressive tumor)と緩徐な経過をたどった10例(non-aggressive tumor)のグループに分けて、1回目のMRI画像における腫瘍全体からの平均ADC値、その後の予後との比較を行った。また再発回数(手術回数)とADC値との関連を調べた。

#### 4. 研究成果

##### (1) DECT におけるプラチナ描出の試み

###### ①CDDP 濃度とスペクトル解析

図 1 のように低 keV 再構成かつ CDDP 濃度が高い方が高吸収値を示した。

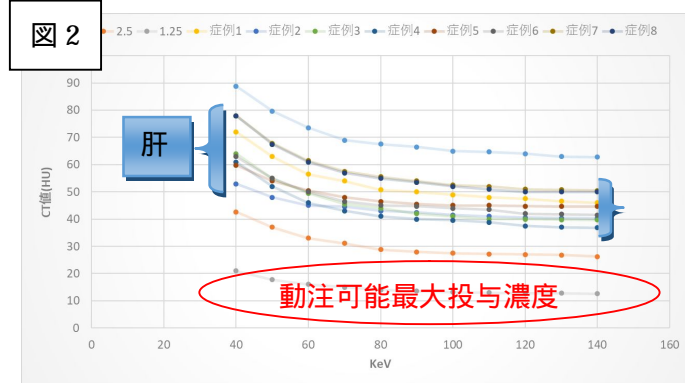
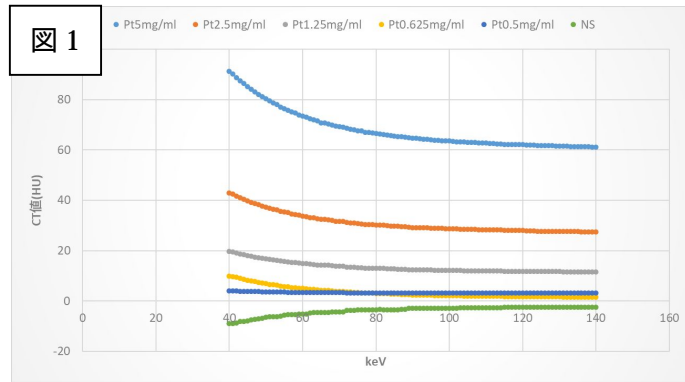
###### ②CDDP と正常肝実質のスペクトル解析

図 2 のように CDDP 5mg/mL に調整すれば、肝実質吸収値よりも高く、DECT おいて描出できる可能性が見られた。しかし、保険適応とされる CDDP 動注可能な最大濃度 1.43mg/mL ではいずれの keV 再構成画像においても肝実質以上の吸収値上昇が見られなかった。

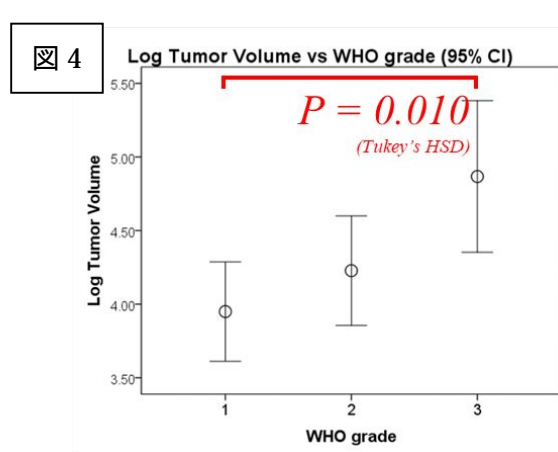
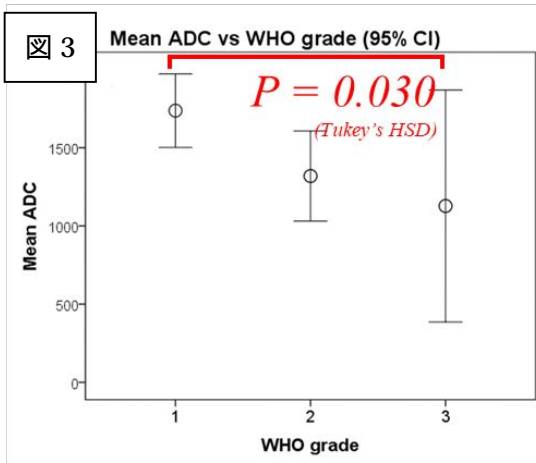
###### まとめ

試験管内の実験では CDDP の描出は理論に一致した。

しかし、これらの変化は生体内における変化では軽微なものと予想された。特異な原子番号を有する物質でもある一定以上の濃度/物理量がないと、DECT において CT 値変化として描出できないと考えられた。解決策としては DECT の精度向上や photon counting CT の臨床応用、投与可能量が増える剤型の開発などが考えられる。



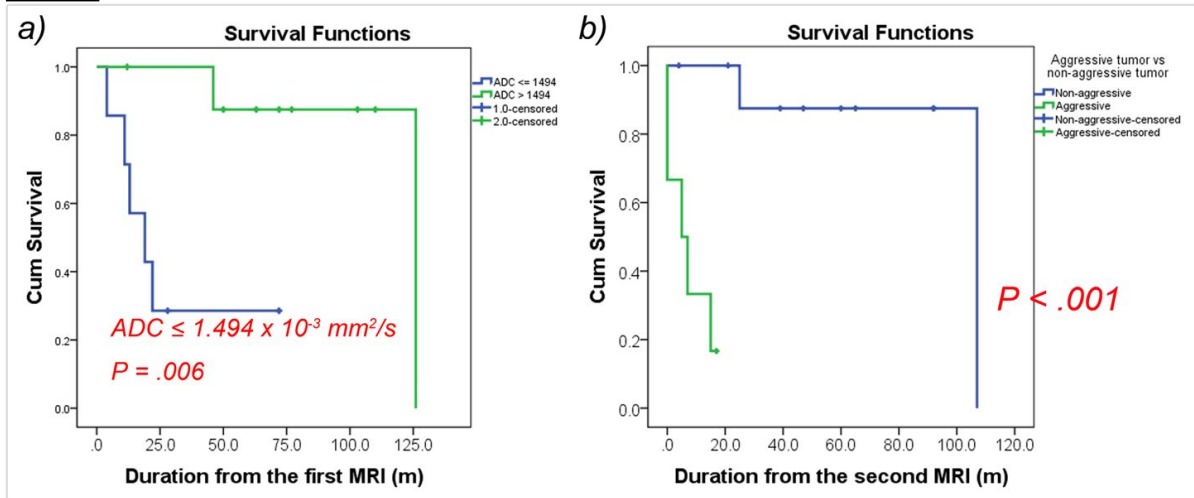
(2) ①脈絡叢腫瘍の WHO grade は ADC 値と有意な負の相関( $r=-0.53$ ,  $p=0.006$ ; 図 3)を示し、腫瘍容積と正の相関( $r=0.535$ ,  $p=0.006$ , 図 4)を示した。また重回帰分析によりいずれも有意な決定因子であった( $R^2=0.584$ , 調整済み  $R^2=0.547$ ,  $p < 0.001$ )。



②Aggressive tumor 群の方が ADC 値は  $1.055 \pm 0.298 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$ 、Non-aggressive tumor 群の ADC 値  $1.622 \pm 0.139 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  よりも有意に平均 ADC 値が低かった( $p < 0.001$ )。

ADC 値のカットオフと  $1.494 \times 10^{-3} \text{ mm}^2/\text{s}$  とした時にそれ以下の場合にはそれ以上の時よりも有意に予後が不良であった(図 5a)。図 5b は 1 回目 MRI 撮像後、2 回目 MRI の時に判明した Aggressive tumor 群および Non-aggressive tumor 群と予後の関連である。Aggressive tumor 群の方が有意に予後が悪かったが、1 回目の MRI における ADC 値による評価では  $9.1 \pm 5.2$  カ月早く予後不良であると予想することができた。

ADC 値と再発回数(手術回数)は有意な負の相関( $r=-0.718$ ,  $p=0.002$ )を示している。再発と低 ADC 値の関係が示され、つまり低分化度の腫瘍成分増と再発が関連している可能性が示された。



5 . 主な発表論文等

[ 雑誌論文 ] ( 計 3 件 )

- 1) Sasaki T, Kim J, Moritani T, Capizzano AA, Sato SP, Sato Y, et al. Roles of the apparent diffusion coefficient and tumor volume in predicting tumor grade in patients with choroid plexus tumors. *Neuroradiology*. 2018;60(5):479-86.
- 2) Sasaki T, Moritani T, Belay A, Capizzano AA, Sato SP, Sato Y, et al. Role of the Apparent Diffusion Coefficient as a Predictor of Tumor Progression in Patients with Chordoma. *AJNR Am J Neuroradiol*. 2018;39(7):1316-21.
- 3) Sasaki T, Fujimoto Y, Ishitoya S, Nabaa B, Watanabe N, Yamaki T, et al. Improved detectability of thromboses of the lower limb using low kilovoltage computed tomography. *Medicine*. 2018;97(6):e9775.

[ 学会発表 ] ( 計 7 件 )

- 1) Sasaki T, Moritani T, Belay A, et al. Can the Apparent Diffusion Coefficient Predict Tumor Progression in Patients with Chordoma?  
第 46 回日本磁気共鳴医学界大会、金沢市、2018 年 9 月
- 2) Sasaki T, Kim J, Moritani T, et al. The Role of Apparent Diffusion Coefficient in Patients with Choroid Plexus Tumors (Oral)  
103rd Scientific Assembly and Annual Meeting of the Radiological Society of North America, Chicago, IL, November, 2017
- 3) Sasaki T, Moritani T, Sato T, et al. Imaging, Pathology and Molecular Biology of Pediatric Intra-Axial Brain Tumors (Poster)  
ASNR 55th Annual Meeting, Long Beach, CA, April 2017
- 4) Sasaki T, Moritani T, Sato T, et al. Typical and Atypical MR Imaging Findings of Choroid Plexus Tumors with Genetics and Pathologic Correlation (Poster)  
ASNR 55th Annual Meeting, Long Beach, CA, April 2017
- 5) Sasaki T, Moritani T, Sato T, et al. Typical and Atypical Imaging Findings of Chordomas with Pathologic Correlation (Poster)  
ASNR 55th Annual Meeting, Long Beach, CA, April 2017
- 6) 佐々木智章, 石戸谷俊太, 藤本弥臣, 渡邊尚史, 八巻利弘, 高林江里子, 富田唯, 大屋明希子, 戸田雅博, 高橋康二 DECT における Pt 抽出に向けての基礎的検討  
第 134 回日本医学放射線学会北日本地方会、札幌市 2016 年 6 月
- 7) Sasaki T, Ishitoya S, Fujimoto Y, et al. Improvement of the thrombotic to venous contrasts in the lower limbs using low kilovoltage CT  
第 75 回日本医学放射線学会総会、横浜市、2016 年 4 月

〔図書〕(計 件)

〔産業財産権〕  
出願状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
出願年：  
国内外の別：

取得状況(計 件)

名称：  
発明者：  
権利者：  
種類：  
番号：  
取得年：  
国内外の別：

〔その他〕  
ホームページ等

## 6. 研究組織

### (1) 研究分担者

研究分担者氏名：  
ローマ字氏名：  
所属研究機関名：  
部局名：  
職名：  
研究者番号(8桁)：

### (2) 研究協力者

研究協力者氏名：  
ローマ字氏名：

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。