

令和 2 年 6 月 7 日現在

機関番号：33920

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2019

課題番号：16K10276

研究課題名(和文) マルチパラメトリック画像による胆管癌の時空間的予後決定因子解析

研究課題名(英文) Multiparametric imaging of bile duct cancer

研究代表者

鈴木 耕次郎 (Kojiro, Suzuki)

愛知医科大学・医学部・教授

研究者番号：60378148

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,400,000円

研究成果の概要(和文)：胆管癌のCTでの病変部の造影効果、正常胆管、肝実質、膵実質とのCT値の差を比較した。また、dual energy CTで撮影された症例では、胆管癌の造影効果が最も強い動脈後期相から仮想単色X線画像を作成し、水平方向、垂直方向進展に関して進展範囲を比較評価した。病変部と正常胆管、肝臓とのCT値の差は動脈後期相が、病変部と膵臓と差は、平衡相で最も大きかった。進展範囲の視覚的評価は門脈相で最も明瞭に見られるものが多く、最適な評価の時相は門脈相であった。仮想単色X線画像を用いた比較では、進展範囲の評価に差は認めなかった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

根治切除しか治癒を望めない胆管癌の治療において、進展範囲を術前に正確に評価することは非常に重要である。本研究ではCTにおける様々な条件を変更して、病変部をより明瞭に描出して進展範囲を評価できる方法を研究した。本研究では病変部の評価に最適な撮影時相が明らかとなり、今後の臨床に役立てられると考えられる。一方で、当初想定していた仮想単色X線画像での進展範囲の評価に差は得られなかった。

研究成果の概要(英文)：The CT imagings of bile duct cancer were evaluated in this study. Compared the contrast effect of perihilar bile duct cancer with normal liver parenchyma and bile duct, the pancreatic phase imagings were superior to arterial phase, portal-venous phase, and delayed phase. On the other hand, the contrast effect in distal bile duct cancer, the difference of the CT valued was most large in the imagings of delayed phase. On visual evaluation, the portal-venous phase was most superior, and arterial phase was second one. On the other hand, some cases were most clearly visualized in the delayed phase imagings. In the evaluation of the virtual monochromatic imagings, the spread of longitudinally and vertically spread.

研究分野：画像診断

キーワード：胆道癌 CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

胆管癌は近年増加傾向にある予後不良な疾患で、根治的治療法は外科的に切除断端を腫瘍陰性にして一括切除することのみである。手術は侵襲性の高い広範囲肝切除を要するため、治療方針や肝切除様式の決定に大きな影響を与える腫瘍の進展範囲、周囲浸潤、悪性度を正確に評価し診断することが画像診断に求められている。胆管癌の進展様式には周囲脈管や臓器に浸潤する垂直進展と胆管長軸方向に沿った水平進展とが組み合わさっている。

胆管癌の診断で狭窄部位の評価は MRCP や ERCP などで行うことが可能であるが、胆管癌は水平進展しやすい腫瘍であり、狭窄部よりも腫瘍自体は広範囲に広がっていることが多い。治療方針決定のためには、腫瘍の広がりをもより正確に診断する必要がある。水平進展診断では空間分解能の優れた CT が最も重要な検査である。多相造影 CT は病変部の進展範囲、遠隔転移を評価するために一般的に行われており、胆管の壁肥厚、造影異常域を腫瘍の進展範囲として診断している。しかし胆管は解剖学的に非常に細い構造物であり、正常胆管壁の厚さは約 0.8 mm と非常に薄く、表層進展に限れば腫瘍の高さは僅か 0.04 ~ 0.6 mm 程度と言われている。通常の CT 診断では壁肥厚部と造影異常域を癌の進展範囲として診断しているが、0.5 mm 厚の高分解能 CT を用いても僅かな壁肥厚を現状以上に評価することは十分ではない。胆管癌の壁の造影効果の評価に関しても、最も強く造影される撮影時相や、肝臓や膵臓とのコントラストが最も得られる撮影時相などの研究は十分とは言えず、胆管癌には早期濃染される病変と漸増性に造影される病変とがある。また、多相造影 CT の門脈相で 1 層性に造影される病変と 2 層性に造影される病変があることを我々は以前の研究で明らかにしたが、その臨床的評価の検討は十分にはずんでいない。

一般的に造影効果は MRI の方が CT よりも造影コントラスト分の優れた画像を得ることが可能であるが、空間分解能は CT 画像の方が優れている。胆管の評価では非常に小さな構造物を評価するので空間分解能の優れた CT の方が適していると思われる。CT の技術的進歩は著しく、dual energy CT で撮影することで、仮想単色 X 線画像やヨード密度画像を作成することが可能となった。Dual energy CT は二つの異なるエネルギーの X 線を用いて各物質固有の X 線吸収特性を解析してデータする方法である。仮想単色 X 線画像では低い仮想単色 X 線を用いた画像はヨード造影剤を鋭敏に検出し、画像上に新たなコントラスト変化を生み出すことが可能である。本研究を始める前の予備実験では、通常の 120 kVp 相当の合成画像では吸収値は肝臓と同等で濃染が不明瞭であるが、仮想単色 X 線画像では上流側まで濃染を認める場合があった。

2. 研究の目的

多相造影 CT での胆管癌の造影所見を解析して造影効果の特徴を明らかにすることと、dual energy CT による仮想単色 X 線画像やヨードマップを用いて造影コントラストを上げた画像での胆管癌の診断精度を明らかにして診断精度を向上させることを目標とする。

(1) 多相造影 CT で胆管癌病変の各撮影時相における CT 値を計測し、胆管癌の造影パターンと最も造影効果が強い撮影時相を確認する。肝臓や膵臓などの周囲臓器、正常胆管の CT 値も計測し、周囲臓器との CT 値の差が大きくなる撮影時相、コントラストが最も得られる撮影時相を明らかにして腫瘍の進展度診断に最適な撮影時相を明らかにする。また、病理組織型ごとのサブ解析を行い、造影パターンと腫瘍の病理学的所見との関連性も確認して、病理組織型や悪性度との関連性の影響を評価する。

(2) Dual energy CT はヨード造影剤を鋭敏に検出して画像のコントラストを変化させることが可能である。dual energy CT で撮影された胆管癌の CT 画像データから仮想単色 X 線画像、ヨード密度画像を作成し、低い仮想単色 X 線画像と通常の CT 画像とを視覚的に対比して、仮想単色 X 線画像の胆管癌診断における有用性を明らかにする。

(3) 胆管癌には多相造影 CT の門脈相で全体が強く造影される病変(1層性病変)と、内側が強く造影され、周囲が低吸収を呈して造影される病変(2層性病変)が存在することが既に分かっている。この両群の症例を抽出して、その CT 画像所見と病理組織学的とを比較して両群の違いを明らかにする。

3. 研究の方法

(1) Dual energy CT (SOMATOM Definition Flash ; Siemens 製) を用いて多相造影 CT が施行され、外科的に切除され胆管癌と診断された症例 40 例(肝門部領域胆管 : 33 例、遠位胆管癌 : 7 例) を retrospective に抽出する。管電圧は 100 kVp と 140 kVp とで撮影し、120kVp 相当の画像から評価する。多相造影 CT は造影前、動脈相、門脈相、平衡相、遅延相を撮影する。多相造影 CT は、300 mg/mL 造影剤(2.0-2.5 mL/kg) を 30 秒 (最大 5 mL/s) で肘静脈より注入し、注入直後に生理的食塩水を 5 mL/s で 5 秒間の後押しを施行する。Automatic-bolus tracking

法を用いて撮影を開始し、動脈相、動脈後期相の平均撮影開始時間はそれぞれ造影 26 秒後と 44 秒後で、門脈相は造影 75 秒後、平衡相は 210 秒後で撮影する。CT 画像の評価はスライス厚 2 mm の画像を用い行う。

(2) 造影前、動脈後期相、門脈相、平衡相の画像から、各撮影時相の胆管癌、正常胆管(肝外胆管)、肝実質、膵実質の CT 値(HU)を 3 カ所計測し、平均値を各部位の CT 値とする。胆管癌の病変部は視覚的に壁が肥厚している部位、造影効果が強い部位と定義し、異なる造影効果が混在している場合は、造影効果の強い部位を計測する。病変部の時間濃度曲線を作成し、造影パターンを解析し、最も強く造影される造影時相を把握する。また、病変部と正常胆管、肝実質、膵実質との CT 値を差分して病変部と正常組織の CT 値の差を算出し、正常組織との CT 値の差が大きな撮影時相を明らかにする。また、CT 値の差だけでなく、視覚的評価により最もコントラストについて主観的に評価しやすい撮影時相も評価する。

(3) Dual energy CT で撮影された胆管癌症例 20 例を、100 keV、120 keV、140 keV の仮想単色 X 線画像とヨード密度画像を作成する。同画像と通常の 120 kVp 相当の合成画像とを 1 名の放射線科医がランダムに読影して病変部の範囲を診断し、画像間での進展度診断の範囲に差があるか、また画像の見やすさがどうかを判定する。また同時に作成したヨード密度画像でも壁の増強効果を評価する。

(4) 多相造影 CT の門脈相で 1 層性と 2 層性に造影される胆管癌をそれぞれ 5 例と 15 例抽出する。その CT 画像所見と病理組織学的とを比較して、両郡間における悪性度や浸潤度の違いを明らかにする。

4. 研究成果

(1) 多相造影 CT での胆管癌の造影パターン解析

胆管癌の増強効果に関して、CT 値は平均で造影前 38.2 HU、動脈後期相 136.5 HU、門脈相 132.5 HU、平衡相 107.6 HU であり、時間濃度曲線の解析では動脈後期相で最も CT 値が高くその後は徐々に造影効果が減弱していた(図 1)。

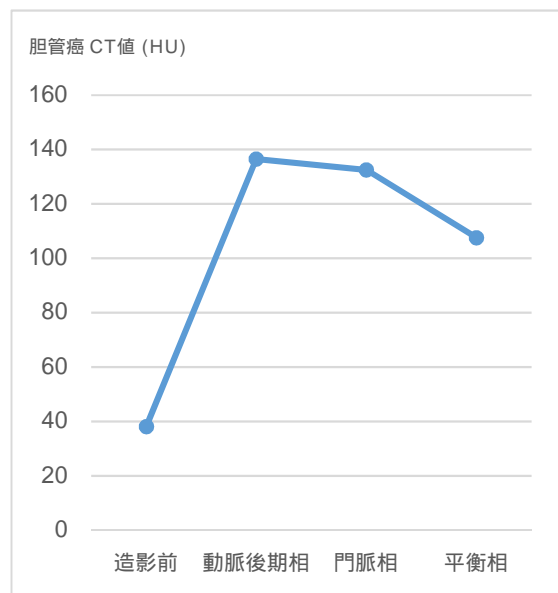


図 1. 胆管癌の時間濃度曲線

正常胆管は動脈後期相 39.8 HU、門脈相 45.3 HU、平衡相 38.0 HU であった。胆管癌の正常胆管との CT 値の差分は、動脈後期相 96.7HU、門脈相 87.2 HU、平衡相 69.6 HU で、いずれの撮影時相でも胆管癌は正常胆管よりも強く造影され、特に動脈後期相と門脈相で正常胆管との CT 値の差が大きくなった。

肝実質の CT 値は動脈後期相 104.1 HU、門脈相 124.2 HU、平衡相 95.4 HU で、胆管癌の肝実質との CT 値の差分は、それぞれ動脈後期相 32.4HU、門脈相 8.3HU、平衡相 12.2HU であった。

肝門部領域胆管癌の評価では、胆管が肝十二指腸間膜の脂肪織に覆われているので正常胆管との対比が特に重要となり、肝内胆管に連続する胆管癌病変に関しては、正常胆管壁が薄すぎて肝実質と判別できないので、胆管癌病変は肝実質との対比で腫瘍の広がり判断することになる。胆管癌の診断ではまず壁の肥厚部位がどこまで及んでいるかを視覚的に評価するが、それに対しては造影効果の強い動脈後期相と門脈相が優れていることが分

かった。また肝門部領域胆管癌では肝内胆管まで病変が進展していることも多々あるが、肝内の広がりを判断するには、門脈相では肝実質の造影効果が高まり胆管癌病変との CT 値の差が小さくなってしまいうので、CT 値の差分が最も大きな動脈後期相での評価が重要と考えられた。

膵実質の CT 値は動脈後期相 153.5 HU、門脈相 112.7 HU、平衡相 83 HU で、胆管癌の膵実質との CT 値の差分は、それぞれ動脈後期相-17 HU、門脈相 19.8 HU、平衡相 24.6 HU であった。遠位胆管癌の評価に関しては、膵内胆管まで病変が及んでいるか否が診断の重要なポイントとなるが、正常膵実質が動脈後期相で強く造影されてしまうので、動脈後期相では胆管癌が膵実質よりも低吸収から同等の吸収値に見えてしまい評価が難しくなる。膵実質の吸収値が低下しはじめ、かつ胆管癌の増強効果が持続している門脈相と平衡相で胆管癌と膵実質との CT 値の差分が大きくなることから、遠位胆管癌の進展範囲の評価では門脈相と平衡相での評価が優れていることが明らかとなった。

進展範囲の評価に於ける視覚的評価に関しては、最も評価しやすい撮影時相は門脈相(n=18)の症例が多かく、次に動脈後期相と門脈相が同程度(n=13)、動脈後期相(n=6)のものが多かった。一方で平衡相が見やすい症例(n=3)があることも明らかとなった。この差は症例によって胆管壁の肥厚の程度、上流胆管の拡張程度、肝臓、膵臓の造影効果などが関係していると考えられた。よって、最適な評価の撮影時相としては門脈相になるが、多相造影CTでは動脈後期相、門脈相、平衡相にいずれもが診断に役立つと考えられた。視覚評価の見やすさは主観的な評価となっており、10ポイントスケールなどによる統計解析が出来ていないことはリミテーションである。

造影パターンと病理組織との比較検討を低分化腺癌(n=6)と中分化以上の管状腺癌(n=32)とで行ったが、低分化腺癌は動脈後期相でCT値が150HU、中分化以上の管状腺癌は180HUと低分化腺癌の方がより濃染される傾向が見られた。両群とも、門脈相、平衡相は動脈後期相よりも吸収値が低下しており、造影パターンとしては全体に動脈後期相で早期濃染する造影パターンを呈していた。また他の癌腫では造影効果は低分化腺癌の方が悪いことが多く、漸増性に造影することが多いため、胆管癌の診断を行う際には注意が必要であると考えられた。

(2) 仮想単色 X 線画像を用いた胆管癌の進展範囲の比較

胆管癌 20 例に於いて、門脈相の画像から 100 keV、120 keV、140keV の仮想単色 X 線画像とヨード密度画像を作成した(図2)。これらの画像を keV がわからない様にして腫瘍の進展範囲を評価すると、keV の異なる画像で診断した進展範囲に差は見られなかった。これは、狭窄部

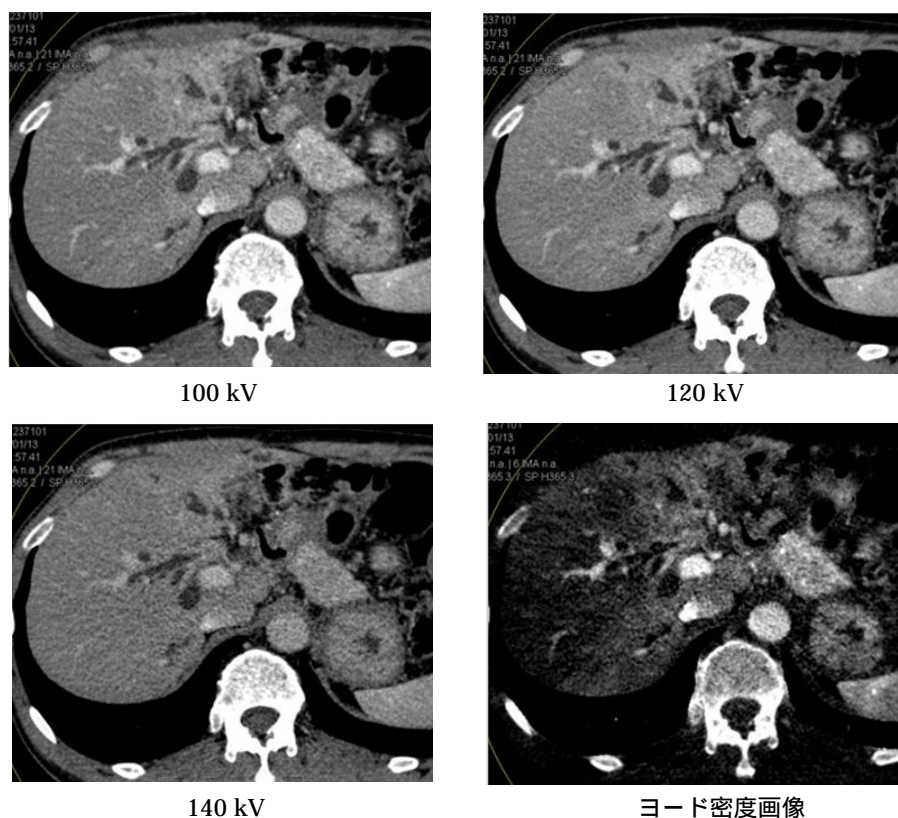


図2. 仮想単色 X 線画像とヨード密度画像

位と壁の肥厚部位も同時に評価してしまうため、純粋に濃染部位だけを評価していないことが影響しているのかもしれない。しかしながら、造影効果は低い仮想 X 線画像の 100 keV 画像が全体のコントラストがよく、評価はしやすかった。keV を低くするとコントラストが向上する一方でノイズが多い画像となるといわれているが、100 keV の仮想 X 線画像は進展度の診断するのに問題無い画質であった。ヨード密度画像に関するれば、増強効果は強調されているが、ノイズの多い画像であるが造影効果は強調されていた。

(3) 門脈相で 1 層性と 2 層性に造影される胆管癌の比較

胆管癌には多相造影CTで全体が強く造影される病変(1層性病変)と、内側が強く造影され、周囲が低吸収を呈して造影される病変(2層性病変)が存在することが既に分かっていた。この40例の中に2層性病変は12例あり、両群を病理組織学的所見の癌深達度(T分類)、間質、INFとを比較した。2層性病変の深達度はいずれも漿膜下層浸潤(ss)以上で、胆管壁を越えた浸潤を示していた。一方で1層性病変も殆どが漿膜下層浸潤(ss)以上の深達度を示しており、両群に差は認めなかった。また、間質やINFでも両群に差は認めなかった。漿膜下層浸潤の深さが影響している可能性はあるものの、明らかな違いは確定できなかった。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計4件（うち招待講演 1件 / うち国際学会 1件）

1. 発表者名 鈴木耕次郎
2. 発表標題 胆膵の画像診断の最新の知見 (IPNBと膵癌)
3. 学会等名 Advanced Medical Imaging研究会
4. 発表年 2019年

1. 発表者名 Narita Akiko, Kojiro Suzuki
2. 発表標題 How to Evaluate Tumor Extent CC: CT vs. MRI
3. 学会等名 ASMRM & ICMR12020 (招待講演) (国際学会)
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 鈴木耕次郎
2. 発表標題 胆道癌の画像診断
3. 学会等名 ミッドサマーセミナー
4. 発表年 2018年

1. 発表者名 鈴木耕次郎
2. 発表標題 胆管癌の画像診断
3. 学会等名 第53回日本医学放射線学会秋季臨床大会
4. 発表年 2017年

〔図書〕 計0件

〔産業財産権〕

〔その他〕

-

6. 研究組織

	氏名 (ローマ字氏名) (研究者番号)	所属研究機関・部局・職 (機関番号)	備考
研究 分担者	長縄 慎二 (Shinji Naganawa) (50242863)	名古屋大学・医学系研究科・教授 (13901)	
研究 分担者	佐竹 弘子 (Hiroko Satake) (00324426)	名古屋大学・医学部附属病院・准教授 (13901)	