

令和元年6月10日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K10282

研究課題名(和文) 幹細胞形質を有する胆道系腫瘍の形態学的特徴および生物学的悪性度の解明

研究課題名(英文) Imaging findings and biological behavior of the biliary tumor with stem cell feature

研究代表者

浅山 良樹 (Asayama, Yoshiki)

九州大学・医学研究院・教授

研究者番号：40380414

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)：肝外胆管癌46症例のCTを解析対象とした。Washout ratio = (門脈相CT値 - 遅延相CT値 / 門脈相CT値 - 造影前CT値) × 100としたところ低washout群はリンパ管侵襲と並び独立した予後不良因子であった。また肝内胆管癌47症例を解析し、造影パターンから乏血性グループ、リング状増強グループ、多血性グループに分類したところ、乏血性グループはリンパ管侵襲や神経周囲浸潤、胆管浸潤も他の2グループに比べ有意に多かった。さらに乏血性グループは術後の生存率も不良であり、独立した予後不良因子であることが明らかとなった。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆管癌の予後予測因子はこれまで病理学的因子や血液データなどであったが、画像上のマーカーの報告は少ない。造影パターンの違いは胆管癌の発生と密接に関連していると言われる。すなわち、多血性の胆管癌は肝細胞癌類似で、より幹細胞に近い形質を持つとされる。一方乏血性胆管癌は大型胆管から発生し、膵癌に類似するとされる。腫瘍の起源の違いが画像所見に反映され、さらに予後にも関連が見られる点を明らかにした点は学術的に意義がある。今後、術前の画像所見から術前術後の化学療法など治療選択があらかじめ可能になることが期待される。

研究成果の概要(英文)：We evaluated the dynamic CT findings of 46 cases of extrahepatic cholangiocarcinoma. Washout ratio as follows: [(attenuation value at portal venous phase CT - attenuation value at delayed enhanced CT)/(attenuation value at portal venous phase CT - attenuation value at unenhanced CT)] × 100. The washout ratio obtained from the contrast-enhanced CT may be a useful imaging biomarker for the prediction of survival of patients with EHC. We also evaluated the CT of 47 cases of intrahepatic cholangiocarcinoma. Based on the enhancement pattern in the dynamic CT, the lesions were classified into three groups: a hypovascular group, rim-enhancement group, and hypervascular group. Hypovascular ICCs in the HAP tend to be of perihilar type and to have more malignant potential than other ICCs.

研究分野：放射線科学

キーワード：肝外胆管癌 肝内胆管癌 CT MRI 幹細胞 予後

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

#### 1. 研究開始当初の背景

肝門部胆管、胆嚢管、肝外胆管、Vater 乳頭部の胆管には壁内外に胆管周囲付属腺が分布しているが、最近になってこの付属腺に胆管系幹細胞 (BTSC) が分布していることが報告された。BTSC は肝細胞や胆管上皮細胞、膵細胞に分化するとされる。また従来から胆管内乳頭腫瘍 (intraductal papillary neoplasm of bile duct, IPNB) や Biliary intraepithelial neoplasia, BilIN) はそれぞれ膵由来の IPMN (intraductal papillary mucinous neoplasm) や PanIN (pancreatic intraepithelial neoplasia) との類似性が報告されているが、胆管と膵の両者に分化しうる BTSC がその病態形成に関与している可能性が示唆されていた。

#### 2. 研究の目的

胆管癌の分類は最近の病理学的研究によれば、肝内・肝外胆管を一連の biliary tree として捉え、胆管細胞癌はその起源により大きく 2 つに大別される傾向にある。すなわち Peripheral small duct type および Perihilar & distal extrahepatic large duct type である。は肝内小葉間胆管あるいは HPC 由来の胆管癌であり、は BilIN, IPNB 由来の胆管癌であり、BTSC もこのタイプの腫瘍の起源の候補といえる。本研究の目的は

1. BTSC の形質を持つ腫瘍 (BTSC 腫瘍) を抽出し、BTSC 腫瘍の vascularity や線維性間質量、粘液産生能などの病理学的特徴および画像所見を明らかにすること。

2. BTSC 腫瘍の生物学的悪性度を解明すること。

の 2 点である。BTSC 腫瘍の基礎的・画像的検討により幹細胞の研究が進むことが期待される。

#### 3. 研究の方法

平成 28 年度は外科的切除標本からプレパラートを作製し、免疫組織学的染色を行い、BTSC 形質を有する症例を抽出する。抽出された症例の CT および MRI 画像所見を解析する。

次年度以降は、血管新生や間質・粘液形質に関する免疫染色を施行する。さらに CT/MRI 画像解析と病理組織結果を対比検討する。予後調査も行う。また通常の胆管細胞癌や肝細胞癌、膵癌とも比較することで、その異同を明らかにする。

#### 4. 研究成果

肝外胆管癌 46 症例を解析対象とした。ダイナミック CT の造影前、門脈相、遅延相の各相で腫瘍の CT 値を計測した。CT は東芝社製の 64 列 CT を用い、bolus triggered technique で動脈相を撮像した後、門脈相 (60 秒後) および遅延相 (240 秒後) を撮像した。Washout ratio を以下の公式で算出した。Washout ratio = (門脈相 CT 値 - 遅延相 CT 値 / 門脈相 CT 値 - 造影前 CT 値) × 100。中央値を基準として高 washout 群と低 washout 群の 2 群に分類し、病理学的所見との対比と予後解析を行った。結果：washout ratio の中央値は 29.4% であった。全生存率は 1 年 95.1%、3 年 78.4%、5 年 49.7% であり、低 Washout 群の生存率は 1 年 95.1%、3 年 78.4%、5 年 38.6% であった。単変量解析では静脈侵襲、リンパ管侵襲、リンパ節転移と低 washout ratio 群が予後不良因子であった。多変量解析では低 washout 群はリンパ管侵襲と並び独立した予後不良因子であった。考察：低 washout 群は腫瘍細胞密度が低く、線維性間質の豊富な腫瘍と考えられた。本研究は European Radiology 誌に受理された。また肝内胆管癌 47 症例を解析し、造影パターンから乏血性グループ、リング状増強グループ、多血性グループに分類したところ、肝門側に発生する病変は乏血性グループに有意に多くリンパ管侵襲や神経周囲浸潤、胆管浸潤も他の 2 グループに比べ有意に多かった。さらに乏血性グループは術後の生存率も他のリング状増強グループや多血性グループに比べ不良であり、独立した予後不良因子であることが明らかとなった。本内容も European Radiology 誌に受理された。このように肝門側や肝外胆管を起源とする胆管癌は BTSC 由来の癌の形質が優位であり、より膵癌に似た生物学的悪性度を示し、極めて予後が悪い。一方末梢側の胆管癌は肝細胞に類似した憩室を持ち HPC 由来の癌である可能性がある。これらは多血性あるいはリング状増強を呈し、予後が比較的良好といえる。

#### 5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕(計 2 件)

1: [Asayama Y](#), [Nishie A](#), [Ishigami K](#), [Ushijima Y](#), [Takayama Y](#), [Okamoto D](#), [Fujita N](#), [Ohtsuka T](#), [Yoshizumi T](#), [Aishima S](#), [Oda Y](#), [Honda H](#). Prognostic significance of contrast-enhanced CT attenuation value in extrahepatic cholangiocarcinoma. Eur Radiol. 2017 Jun;27(6):2563-2569. doi: 10.1007/s00330-016-4621-y. PubMed PMID: 27752833.

2: [Fujita N](#), [Asayama Y](#), [Nishie A](#), [Ishigami K](#), [Ushijima Y](#), [Takayama Y](#), [Okamoto D](#), [Moirta K](#), [Shirabe K](#), [Aishima S](#), [Wang H](#), [Oda Y](#), [Honda H](#). Mass-forming intrahepatic cholangiocarcinoma: Enhancement patterns in the arterial phase of dynamic hepatic CT - Correlation with clinicopathological findings. Eur Radiol. 2017 Feb;27(2):498-506. doi: 10.1007/s00330-016-4386-3. PubMed PMID:27165138.

〔学会発表〕(計 3 件)

第 75 回日本医学放射線学会総会 (横浜) Prognostic significance of contrast-enhanced CT attenuation value in extrahepatic bile duct carcinoma 2016 年 4 月 発表者 [浅山良樹](#)

第 20 回肝細胞イメージングカンファレンス(福岡) EOB-MRI:肝細胞癌の診断 2018 年 2 月 発表者 [浅山良樹](#)

3<sup>rd</sup> Asia Pacific Liver Imaging symposium (上海) Predictive role of MRI -post

treatment outcome- 2018年10月 発表者 浅山良樹

〔図書〕(計2件)

浅山良樹、他、医学図書出版株式会社、肝臓クリニカルアップデート 2018、3

浅山良樹、他、学研メディカル秀潤社、画像診断 2018、12

〔産業財産権〕

出願状況(計0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0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: 西江 昭弘

ローマ字氏名: Akihiro Nishie

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 医学研究院

職名: 准教授

研究者番号(8桁): 20457427

研究分担者氏名: 牛島 泰宏

ローマ字氏名: Yasuhiro Ushijima

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 大学病院

職名: 助教

研究者番号(8桁): 40432934

研究分担者氏名: 柿原 大輔

ローマ字氏名: Akihiro Nishie

所属研究機関名: 九州大学

部局名: 大学病院

職名: 講師

研究者番号(8桁): 80529818

研究分担者氏名：森田 孝一郎

ローマ字氏名：Koichiro Morita

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：20725858

研究分担者氏名：高尾 誠一郎

ローマ字氏名：Seiichiro Takao

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：70803443

研究分担者氏名：石松 慶祐

ローマ字氏名：Keisuke Ishimatsu

所属研究機関名：九州大学

部局名：大学病院

職名：医員

研究者番号（8桁）：20800147

研究分担者氏名：本田 浩

ローマ字氏名：Hiroshi Honda

所属研究機関名：九州大学

部局名：医学研究院

職名：教授

研究者番号（8桁）：90145433

(2)研究協力者 なし

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。