

令和元年6月4日現在

機関番号：83901

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2016～2018

課題番号：16K19879

研究課題名（和文）肝腫瘍に対するIVRにおける早期治療効果判定を実現するためのMR細胞画像の開発

研究課題名（英文）MR imaging to predict early treatment response

研究代表者

村田 慎一（MURATA, Shinichi）

愛知県がんセンター（研究所）・分子腫瘍学分野・研究員

研究者番号：00748866

交付決定額（研究期間全体）：（直接経費） 3,000,000円

研究成果の概要（和文）：本研究の目的は、肝腫瘍に対する治療効果判定に臨床用高磁場MRIを用い、細胞の性状と機能の変化に基づいた早期治療効果判定を行うことである。肝細胞特異性造影剤(Gd-E0B-DTPA)の腫瘍造影率を算出・画像化したrelative tumor enhancement (RTE) が治療効果予測に有用であった。またEquivalent Cross-Relaxation Rate Imaging (ECRI) を用いた不均一性の算出とIVR治療効果との相関の検討では有意な結果は得られなかったが、今後の研究課題としたい。

研究成果の学術的意義や社会的意義

転移性肝腫瘍へのEOB造影率がRECIST criteriaに基づいた治療効果予測に有用であることが示唆された。ECRIを用いた検討から有意な結果が得られなかった理由は症例数と症例間のばらつきが大きかったことが考えられたため、今後の検討課題としたい。

本研究は化学療法への反応性を予測することで、肝切除術が施行できる症例を予知できる可能性を示唆した。

研究成果の概要（英文）：The purpose of this work is to perform the reactant early evaluation in liver tumor. Relative tumor enhancement (RTE) value could be a potential biomarker to predict early treatment response. It was difficult to detect correlation between equivalent cross-relaxation rate imaging (ECRI) and interventional treatment.

研究分野：分子イメージング

キーワード：癌 磁化移動効果 早期治療効果判定 細胞密度画像 磁気共鳴

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

1. 研究開始当初の背景

がん診療において、超早期診断や個別化治療の実現化が期待されている。肝腫瘍に対する治療は、外科的切除術・全身化学療法・IVR(interventional radiology)などがあり、病態により治療法が選択されている。IVRは低侵襲的な局所治療であり、対象領域・腫瘍の性状・病態に最適な個別化治療の選択が可能な治療法である。肝腫瘍に対するIVRは血管内IVRと非血管領域IVRの2つに大別される。血管内IVRの主な手法としては肝動脈塞栓術(TAE)・肝動注化学塞栓術(TACE)・肝動注化学療法(HAI)があり、非血管領域IVRにはエタノール注入療法(PEIT)やラジオ波熱凝固療法(RFA)がある。これらの治療に伴い腫瘍は形態的な変化よりも早期に細胞壊死・線維化・たんぱく変性や肝機能の変化を生じることが推察されるが、腫瘍サイズを用いた画像診断基準(RECIST criteria)では、治療効果の早期診断が困難であり、分子あるいは細胞レベルの変化を評価し得る新たな治療効果診断法の開発が望まれている。腫瘍細胞の細胞壊死・線維化・たんぱく変性の検出によって細胞レベルの変化に伴う早期治療効果判定が可能であると推察した。本研究は、肝腫瘍に対するIVRにおける治療効果判定に臨床用高磁場MRIを用い、細胞壊死・線維化・たんぱく変性・肝機能の変化を検出し、細胞の性状と機能の変化に基づいた早期治療効果判定と、治療効果判定への応用が期待される。

2. 研究の目的

本研究の目的は、肝腫瘍に対するIVRにおける治療効果判定に臨床用高磁場MRIを用い、細胞壊死・線維化・たんぱく変性・肝機能の変化を検出し、細胞の性状と機能の変化に基づいた早期治療効果判定を行うことである。

3. 研究の方法

(1) EOB造影MRIを用いたrelative tumor enhancement(RTE)による治療効果予測。

肝細胞特異性造影剤(Gd-EOB-DTPA)の造影率を算出・画像化(relative liver enhancement (RLE) image)することにより、肝機能や肝細胞密度を評価することが可能である。これを応用した腫瘍の造影率(relative tumor enhancement : RTE)は化学療法への治療効果予測におけるバイオマーカーとなりうる可能性がある。大腸癌肝転移に対してEOB造影MRIが撮像された26症例に対して、RTEと化学療法への治療効果との相関について検討した。

(2) Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging (ECRI)を用いた不均一性の算出とIVR治療効果との相関

IVR治療前に肝MRIにおいて病変を評価した25例でECR値とADC値を測定し、反応性の早期評価を実施した。治療効果判定はRECIST ver.1.1に基づいて実施した。ECR値($\%$)= $100 \times (M_0/M_s - 1)$ と定義し(ただし M_s , M_0 は磁化移動を誘起するために使用するラジオ波の有無による同一計測部位における信号強度である)ECR値を算出・画像化した。使用するラジオ波(MTパルス)は水の共鳴周波数から3.5ppm離れた位置に設定した。

4. 研究成果

(1) EOB造影MRIを用いたrelative tumor enhancement(RTE)による治療効果予測。

症例は初回化学療法が施行された大腸癌肝転移を有する26例である。治療開始8週間における治療効果判定の結果は、腫瘍サイズが30%以上縮小したresponders group 15例、30%未満の

non-responders group 11 例であった。治療開始前における腫瘍の造影率(RTE)は responders 群で有意に高値を示し ($p<0.01$) 治療効果予測を行う上で有用であると考えた。(図 1)

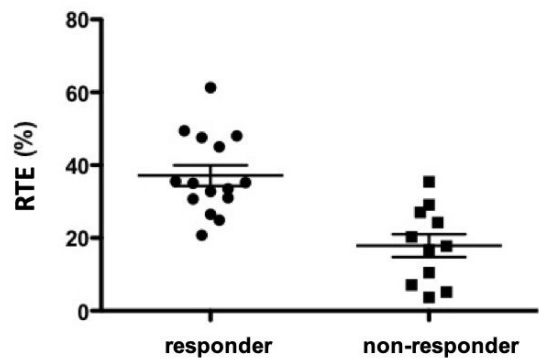


図 1 腫瘍の造影率と治療効果

(2) Equivalent Cross-Relaxation Rate Imaging (ECRI) を用いた不均一性の算出と IVR 治療効果との相関

IVR の治療効果はそれぞれ腫瘍サイズが 30%以上縮小した responders group 13 例、30%未満の non-responders group 12 例であった。Responders 群と non-responders 群における、ECR 値の平均・標準偏差は、および ADC 値の平均・標準偏差にそれぞれ有意な相関は観察されなかった。

25 例の中で治療の前後で経時的にフォローし得た 4 例について ECR 値の継時的な変化を観察したが、明らかな変化は観察し得なかった。

原因として、様々な病期や前治療の患者が混在していたことや、腫瘍のサイズも均一ではないことが考えられた。(1) に記した RTE などのパラメータを増やして、腫瘍の治療効果予測ができないかを今後の課題としたい。

5 . 主な発表論文等

[雑誌論文](計 7 件)

Kimbara Y, Sato Y, Hasegawa T, Morinaga H, Murata S, Imai Y, Hara K, Okuno N, Inaba Y: Covered stent placement for emergency repair of a ruptured superior mesenteric artery pseudoaneurysm in advanced pancreatic head cancer. *Radiology Case Reports* 14, 133-135, 2019 (査読あり)

Hasegawa T, Kuroda H, Sato Y, Matsuo K, Sakata S, Yashiro H, Sakakura N, Mizuno T, Arimura T, Yamaura H, Murata S, Imai Y, Sakao Y, Inaba Y: The Utility of Indigo Carmine and Lipiodol Mixture for Preoperative Pulmonary Nodule Localization before Video-Assisted Thoracic Surgery. *J Vasc Interv Radiol* 2019;30:446-452 (査読あり)

Murata S, Matsushima S, Sato Y, Yamaura H, Kato M, Hasegawa T, Muro K, Inaba Y: Predicting chemotherapeutic response for colorectal liver metastases using relative tumor enhancement of adoxetic acid disodium-enhanced magnetic resonance imaging. *Abdom Radiol.* 2018 Dec;43(12):3301-3306. doi: 10.1007/s00261-018-1615-z (査読あり)

Hasegawa T, Kondo C, Sato Y, Inaba Y, Yamaura H, Kato M, Murata S, Onoda Y, Kuroda H, Sakao Y, Yatabe Y: Pathologic Diagnosis and Genetic Analysis of a Lung Tumor Needle Biopsy Specimen Obtained Immediately After Radiofrequency Ablation. *Cardiovasc Intervent Radiol* Nov 21, 2017 (査読あり)

Matsushima S, Sato T, Nishiofuku H, Sato Y, Murata S, Kinoshita Y, Era S, Inaba Y: Equivalent cross-relaxation rate imaging and diffusion weighted imaging for early prediction of response to bevacizumab-containing treatment in colorectal liver metastases-preliminary study. *Clinical Imaging* 41,1-6,2016 (査読あり)

Hasegawa T, Kondo C, Sato Y, Inaba Y, Yamaura H, Kato M, Murata S, Onoda Y, Kuroda H, Sakano Y, Yatabe Y: Diagnostic Ability of Percutaneous Needle Biopsy Immediately After Radiofrequency Ablation for Malignant Lung Tumors: An Initial Experience. *Cardiovasc Intervent Radiol*(2016)39:1187-1192 (査読あり)

Murata S, Sato Y, Inaba Y, Yamaura H, Kato M, Kawada H, Hasegawa T, Asai T, Aramaki T: Intrahepatic portosystemic venous shunt via the right adrenal vein: treatment with vascular plug. Minimally Invasive Therapy & Allied Technologies, 2016 (査読あり)

〔学会発表〕(計 5 件)

Matsushima S, Murata S, Sato Y, Onaya H, Yamaura H, Kato M, Hasegawa T, Kinosada Y, Inaba Y: The relative tumor enhancement based on tumor heterogeneity for prediction of response to bevacizumab-containing treatment in liver metastases of colorectal cancer. European Congress of Radiology 2019, (Austria), [Poster]

村田慎一, 松島秀, 佐藤洋造, 山浦秀和, 加藤弥菜, 長谷川貴章, 稲葉吉隆: EOB-MRI を用いた大腸癌肝転移に対する初期治療効果予測. 第 54 回日本肝癌研究会, 2018 (久留米), [口演]

村田慎一, 佐藤洋造, 長谷川貴章, 高橋大雄, 茶谷祥平, 塚本裕一, 木村佳奈子, 出嶋育朗, 加藤弥菜, 山浦秀和, 女屋博昭, 稲葉吉隆, 古田裕美, 樋田豊明, 谷田部恭: 肺癌における画像誘導下経皮的生検の有用性についての検討. 第 64 回中部 IVR 研究会, 2018, (岐阜), [口演]

村田慎一, 佐藤洋造, 稲葉吉隆, 山浦秀和, 加藤弥菜, 小野田結, 長谷川貴章, 今井勇伍, 千田嘉毅, 夏目誠治, 清水泰弘: 肝細胞癌術後早期再発症例の検討. 第 53 回日本肝癌研究会, 2017, (東京), [口演]

Murata S, Inaba Y, Sato Y, Kimbara Y, Morinaga H: Embolization for tumor of the innominate artery area. Global Embolization Symposium and Technologies-GEST Asia 2016, (Tokyo Japan), [Oral presentation]

〔図書〕(計 0 件)

〔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: なし

(2) 研究協力者

研究協力者氏名: 松島 秀

ローマ字氏名: (MATSUSHIMA Shigeru)

研究協力者氏名: 稲葉 吉隆

ローマ字氏名: (INABA Yoshitaka)

研究協力者氏名: 佐藤 洋造

ローマ字氏名: (SATO Yozo)

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。