

令和 2 年 7 月 7 日現在

機関番号：23903

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2017～2019

課題番号：17K11153

研究課題名(和文) 拡散強調画像併用MRIで同定しうる膀胱癌の分子プロファイル解明と新規診断法の樹立

研究課題名(英文) Prognostic analysis of ADC level in MRI for localized bladder carcinoma patients.

研究代表者

永田 大介(NAGATA, DAISUKE)

名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・研究員

研究者番号：20336689

交付決定額(研究期間全体)：(直接経費) 3,200,000円

研究成果の概要(和文)：MRIにおけるADC値は、膀胱癌における予後予測因子となり得るかを検討した。2007年から2012年の間に、名古屋市立大学病院でTURBTを施行した141例を対象とした。男性108例、女性33例、年齢中央値71歳、深達度はTa 38例、T1 62例、T2以上41例、組織学的異型度はlow grade35例、high grade116例であった。深達度が上昇するほどADC値は低値を示した。T1膀胱癌において、ADC低値群では非進展率が有意に低かった。多変量解析による予後因子解析でADC値は進展を予測する独立した予後因子であった。よってADC値は、非進展率を予測するマーカーになると考えられた。

研究成果の学術的意義や社会的意義

本検討において、ADC値はT1膀胱癌の進展を予測する因子となり得た。癌におけるADC値は、組織の細胞密度だけでなく、低酸素や炎症などの周囲環境も反映されるため、病理組織学的因子とは異なった予測因子となると考えられた。ADC値は、T1膀胱癌において病理組織学的因子とは異なる、進展を予測する因子である可能性が示唆された。

研究成果の概要(英文)：Recent report described that apparent diffusion coefficient (ADC) levels in magnetic resonance imaging (MRI) correlate the malignant levels in bladder carcinoma. However, those could not analyze including the prognosis. Therefore, the purpose of this study is to investigate the prognostic value of ADC levels in localized bladder cancer patient. From 2007 to 2012, total of eligible 141 patients who were performed TURB were enrolled. The median age was 71 years old. The T stage was 38 cases in pTa, 62 cases in pT1, and 41 cases in T2 or more, with 35 cases in low grade and 116 cases in high grade. The more T stage was worsened, ADC levels significantly decreased. Particular in pT1 cases, cases in low level of ADC group were significantly poor PFS compared with in high level group. Furthermore, multivariate analysis revealed that ADC levels was independent prognostic factor in pT1 patients. In pT1 bladder carcinoma patients, the ADC levels could be good prognostic biomarker.

研究分野：泌尿器悪性腫瘍

キーワード：膀胱癌 拡散強調画像

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

膀胱癌は、高齢者に好発し、検診で発見することが難しい悪性腫瘍の一つである。そのため、症状出現後、浸潤性癌として発見されることが少なくない。さらに膀胱癌は、空間的・時間的多発性という特徴を持つ。そのため表在性癌を内視鏡下で完全切除しても、膀胱内へと再発する確率が約 80%と非常に高い。加えて、膀胱内再発後の 10~30%は浸潤性癌へと進展し、その予後は不良である。表在性癌から浸潤性癌へ移行する分子機構は明らかになっておらず、有用な分子マーカーもない。そのため、表在性膀胱癌治療後の再発時には、すでに浸潤性癌となっており根治切除が不可能となる症例や、逆に浸潤性癌として根治的膀胱全摘除術を行った結果、表在性癌であった症例が存在するという大きな問題点がある。

これまで私たちは、拡散強調画像(DWI)を併用した 1.5T MRI を用いることで、膀胱癌に対する内視鏡下の手術前に、あらかじめ深達度を正確に診断できることを報告してきた。その有用性は高く評価され、「膀胱癌取り扱い規約」に取り上げられ、その後の診断効率向上に寄与することができた[文献 1]。しかし 1.5T MRI を用いた本法では、浸潤性癌の診断率の特異度と正診率は向上したが、感度は約 80%と満足いくものではなかった。この原因として、MRI の空間分解能の不足や、症例ごとの腫瘍および正常膀胱粘膜環境の違いやを検証できていないことがあげられる。

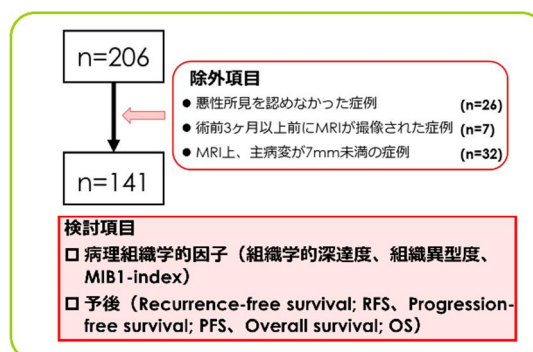
そこで私たちは、1.5T MRI を用いた研究で蓄積した、症例データや手術検体を元に、表在性癌症例で行った MRI での、拡散強調画像から算出される apparent diffusion coefficient (ADC) 値が、膀胱内再発や浸潤性癌の予測因子となり得るのではないかと発想に至った。

2. 研究の目的

MRI で ADC 値を計測し手術を行った症例を対象に、手術検体でのタンパク発現などの分子プロフィールを解析することで、MRI による術前診断の効率のさらなる向上と個別化を試みることを目的とした。

3. 研究の方法

2007 年 3 月から 2012 年 8 月までの間に、当院で TURBT を施行した 206 例を対象とした。MRI は 1.5 テスラ (Gyrosan Intera; Philips Medical System) を使用し、全例に拡散強調 MRI を施行した。ADC 値は 2 つの b 値 ($b=0, 1000\text{s/mm}^2$) から算出した。ADC 値と以下の検討項目の関連について検討を行った。



4. 研究成果

患者背景を以下に示す。

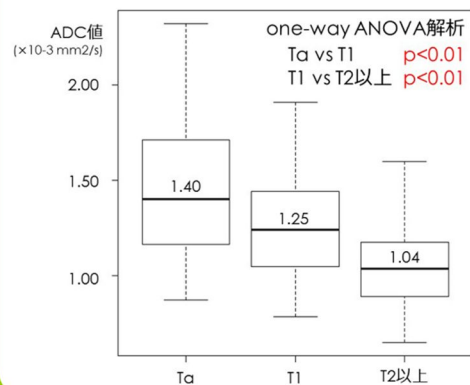
観察期間は0.3～97.1か月（中央値43.5か月）、141例のうち男性108例、女性33例、年齢は37～90歳（中央値71歳）、組織型は尿路上皮癌137例、腺癌3例、扁平上皮癌1例、深達度はTa 38例、T1 62例、T2以上41例、組織学的異型度はlow grade 35例、high grade 116例であった。

深達度が上昇するほど ADC 値は有意に低値を示した(上図)。そこで ADC 値が病理学的因子(組織型、悪性度など)と関連があるかを解析した。その結果、ADC 値は、組織学的異型度、さらに、膀胱癌において Ki67 の免疫染色による陽性率から算出される、悪性度の指標となる MIB1 index とは、明らかな相関を認めなかった(p=0.11、0.09)。

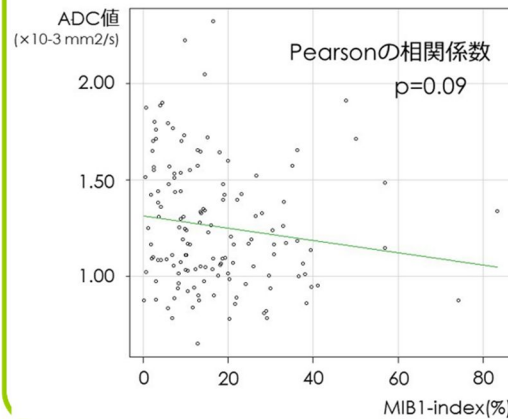
患者背景 (n=141)

観察期間 (月)		43.5 (0.3-97.1)
年齢中央値 (歳)		71.0 (37-90)
MRIからTURBTまでの期間 (月)		0.23 (0.03-2.83)
性別	男性	108
	女性	33
尿細胞診	陰性	36
	疑陽性	68
	陽性	35
	不明	2
組織学的深達度 (T stage)	Ta	38
	T1	62
	T2以上	41
組織異型度(grade)	high	116
	low	35
腫瘍サイズ(mm)		21 (7-100)
腫瘍数	単発	45
	多発	96
併発CIS	なし	138
	あり	3

組織学的深達度



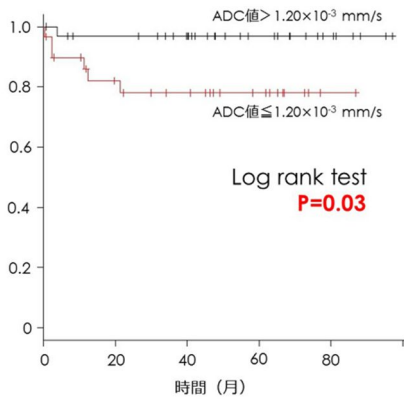
MIB1-index



T1膀胱癌において、ADC 値は生存率、膀胱内非再発率と関連を認めなかったが、ADC 低値群では非進展率が有意に低かった(p=0.03)。

多変量解析による予後因子解析において、ADC 値は T1 膀胱癌の進展を予測する独立した予後因子であった(下図)。

Progression Free Survival



T1膀胱癌における進展の予測因子

因子	多変量解析	
	HR(95%CI)	P値
年齢 (<71 vs ≥ 71)	0.24 (0.02-1.98)	0.19
性別 (男性 vs 女性)	1.01 (0.25-2.74)	0.94
尿細胞診 (陽性・疑陽性 vs 陰性)	- (0.00-Inf)	1.00
組織異型度 (high vs low)	0.13 (0.01-1.21)	0.07
腫瘍サイズ (<3cm vs ≥ 3 cm)	1.34 (0.17-10.9)	0.78
腫瘍数 (単発 vs 多発)	- (0.00-Inf)	1.00
併発CIS (あり vs なし)	- (0.00-Inf)	1.00
MIB1-index ($\geq 15\%$ vs <15%)	0.48 (0.04-5.73)	0.56
ADC値 (≤ 1.20 vs >1.20)	13.4 (1.42-126)	0.02

ADC 値と組織学的深達度の相関について、我々の検討と同様に、膀胱癌や直腸癌では深達度が上昇するほど ADC 値が低値を示すと報告されている。一方、頭頸部癌では深達度と逆相関を示し、乳癌では深達度と相関を認めない。ADC 値と組織学的深達度の相関は、癌腫や組織型によって異なると考えられる。膀胱癌において、ADC 値が組織異型度や MIB1-index と相関を認めるとする報告がある。本検討では相関を認めなかったが、諸報告と異なる b 値を設定したためだと思われる。本検討において、ADC 値は T1 膀胱癌の進展を予測する因子となり得た。癌における ADC 値は、組織の細胞密度だけでなく、低酸素や炎症などの周囲環境も反映されるため、病理組織学的因子とは異なった予測因子となると考えられた。ADC 値は、T1 膀胱癌において病理組織学的因子とは異なる、進展を予測する因子である可能性が示唆された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 2件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 2件）

1. 著者名 Naiki T, Iida K, Etani T, Nagai T, Tanaka Y, Sugiyama Y, Ando R, Hamamoto S, Banno R, Nagata D, Kawai N, Yasui T.	4. 巻 10
2. 論文標題 Gemcitabine and docetaxel as second-line chemotherapy in elderly patients with metastatic urothelial carcinoma: a retrospective analysis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Cancer Manag Res.	6. 最初と最後の頁 3669, 3677
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) doi: 10.2147/CMAR.S172913. eCollection 2018.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

1. 著者名 Naiki T, Naiki-Ito A, Iida K, Etani T, Kato H, Suzuki S, Yamashita Y, Kawai N, Yasui T, Takahashi S.	4. 巻 22
2. 論文標題 GPX2 promotes development of bladder cancer with squamous cell differentiation through the control of apoptosis.	5. 発行年 2018年
3. 雑誌名 Oncotarget	6. 最初と最後の頁 15847-15859
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.18632/oncotarget.24627. eCollection 2018 Mar 23.	査読の有無 有
オープンアクセス オープンアクセスとしている（また、その予定である）	国際共著 -

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 0件/うち国際学会 0件）

1. 発表者名 内木 拓、杉山 洋介、恵谷 俊紀、飯田 啓太郎、田中 勇太郎、永井 隆、安藤 亮介、河合 憲康、秋田 英俊、永田 大介、安井 孝周
2. 発表標題 転移性尿路上皮癌患者に対するショートハイドレーションGC療法の有用性の検証
3. 学会等名 第54回 日本癌治療学会学術集会
4. 発表年 2017年

1. 発表者名 内木 拓、飯田 啓太郎、恵谷 俊紀、田中 勇太郎、永井 隆、安藤 亮介、河合 憲康、岡村 武彦、永田 大介、安井 孝周
2. 発表標題 高齢の転移性尿路上皮癌患者に対する2nd line GD療法の有用性
3. 学会等名 第3回 日本泌尿器腫瘍学会学術集会
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	安井 孝周 (Yasui Takahiro) (40326153)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	河合 憲康 (Kawai Noriyasu) (20254279)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	
研究分担者	安藤 亮介 (Ando Ryosuke) (30381867)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・教授 (23903)	
研究分担者	内木 拓 (Naiki Taku) (50551272)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	
研究分担者	飯田 啓太郎 (Iida Keitaro) (30713945)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・臨床研究医 (23903)	
研究分担者	恵谷 俊紀 (Etani Toshiki) (30600754)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・助教 (23903)	
研究分担者	中川 基生 (Nakagawa Motoo) (60590982)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・講師 (23903)	

6. 研究組織（つづき）

	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	内木 綾 (Naiki Aya) (20509236)	名古屋市立大学・医薬学総合研究院(医学)・准教授 (23903)	