

令和 5 年 6 月 5 日現在

機関番号：17501

研究種目：基盤研究(C)（一般）

研究期間：2019～2022

課題番号：19K08176

研究課題名（和文）胆道癌の個別化治療に向けたゲノム・分子異常予測のための画像診断法の開発

研究課題名（英文）Development of imaging methods to predict genomic and molecular abnormalities for personalized treatment of biliary tract cancer.

研究代表者

浅山 良樹 (Asayama, Yoshiki)

大分大学・医学部・教授

研究者番号：40380414

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）：まず胆道癌評価に必要なCT胆道造影の超高精細CTでの至適再構成法の検討を行った。使用した再構成法はAiCE (Advanced intelligent Clear-IQ Engine)、FIRST (Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion)、AIDR (Adaptive Iterative Dose Reduction)-3Dの3種類で、そのうちAiCEが最も優れていた。次に腎機能不良症例での低濃度造影剤を使用したCTでの至適再構成法の検討を行った。これもAiCEでの再構成法が従来法を上回った。

研究成果の学術的意義や社会的意義

胆道癌は分子標的薬での治療が可能となることが将来期待されるが、手術以外に十分な検体を取得することが困難な腫瘍である。早期診断や適切な治療薬選択、予後予測が画像により可能となれば、予後延長、医療費削減に役立つ。本研究は胆道癌の画像診断を支える基本的診断技術を高めるものである。

研究成果の概要（英文）：First, we investigated the optimal reconstruction method of CT cholangiography for the evaluation of biliary tract cancer in ultra-high resolution CT. The reconstruction methods used were AiCE (Advanced intelligent Clear-IQ Engine), FIRST (Forward projected model-based Iterative Reconstruction SoluTion), and AIDR (Adaptive Iterative Dose Reduction)-3D, of which AiCE was the best. Next, we examined the optimal reconstruction method for CT using low-iodine contrast media in patients with poor renal function. The AiCE reconstruction method was superior to the conventional method.

研究分野：放射線医学

キーワード：胆道癌 computed tomography

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

本邦における胆道癌(肝内・肝外胆管癌、胆嚢癌)の頻度は第6位と高い。5年相対生存率は乳癌の89%に対し21%程度と予後不良である。その原因の一つは根治治療が外科的切除にほぼ限られる点にある。分子標的治療が可能となった肺癌や乳癌、悪性黒色腫、腎癌などの治療成績が大きく向上した一方で、ゲノム・分子異常の解明が遅れた胆道癌は有効な分子標的治療法が確立していない。近年、網羅的遺伝子解析が可能となることで胆道癌においても大規模な解析がすすみ、胆道癌が大きく4つの分子タイプグループに分類できることが報告された。一方で、分子標的治療を効果的に行うためには、がん組織の採取とPCR法や免疫染色法等による発現異常の確認が必要である。胆道癌は手術以外での十分な組織採取は極めて困難であり、非侵襲的にゲノム・分子異常を評価する手段が求められる。また、適切な患者群の選択は高額とされる分子標的薬の効率的な運用につながり、医療費削減にも大きく寄与する。近年、ゲノム・分子異常情報と画像所見を統合し解析する遺伝子画像統合画像解析(radiogenomics)の概念が提唱され、脳腫瘍や乳癌の分野で解析が進んでいる。たとえば脳腫瘍のMRIにおいて、腫瘍の局在、volume、増強程度、浸潤度、浮腫、拡散制限などと種々のゲノム・分子異常との関連が報告されている。そこで本研究では研究課題の核心をなす学術的「問い」として、「胆道癌のゲノム・分子異常は画像に反映されるのか、そのメカニズムはなにか」を設定した。

一方で胆管癌を評価する中心的な役割を担うのはCTであるが、画像を作成する際の再構成法の進歩は著しく多様な方法があるが、至適な方法についてはコンセンサスが得られていない。

2. 研究の目的

・胆道癌の分子標的薬の治療標的となりうる各ゲノム・分子異常が、CT、MRI、逆行性胆管造影などの画像所見と関連があるか解析し、4つの各グループに特徴的な画像所見およびそれぞれの悪性度を明らかにすること。

・CTにおける胆道癌の検出や質的診断に至適な画像再構成法を明らかにすること。

3. 研究の方法

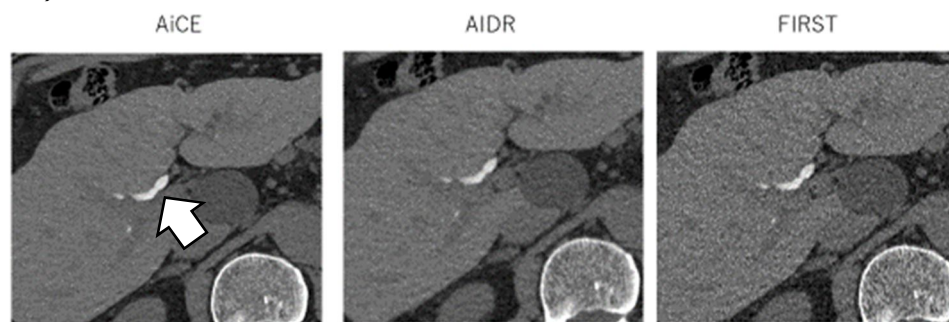
超高精細 CT での胆管評価能：超高精細 CT における胆管描出能を確かめるために DIC - CT の評価をおこなった。九州大学病院で Canon 製の超高精細 dynamic CT が施行された 20 症例を抽出した。使用した再構成法は AiCE (Advanced intelligent Clear-IQ Engine)、FIRST (Forward projected model-based Iterative Reconstruction Solution)、AIDR (Adaptive Iterative Dose Reduction) 3D の 3 種類で、定性的および定量的評価を行った。次に腎機能が低下した症例での低濃度造影剤 (300 mg I/kg)、低管電圧 (80kVp) 撮影に人工知能ベースの再構成法 AiCE にて再構成した CT 画像の画質評価を行った。大分大学病院で dynamic CT が施行された症例で、AiCE 法は 39 例、対照群は通常の造影剤量 (600 mg I/kg)、管電圧 (120kVp) の従来法で撮像した 31 例である。動脈での動脈描出 (総肝動脈、亜区域レベル) 門脈相での門脈枝描出、遅延相での肝実質評価、ノイズを定性的、定量的に評価した。

4. 研究成果

定性的評価において鮮鋭度は AiCE と FIRST が AIDR より優れ、雑音は FIRST が最も大きく、AiCE と AIDR は同等であった(図)。定量的評価では CT 値は AiCE(376.3±53.7)と FIRST(388±46.5)

が AIDR (369.8 ± 46.5) より高く、信号雑音比は AiCE (23.0 ± 3.9) が最も高く、次いで AIDR (18.2 ± 3.3)、FIRST (16.4 ± 2.7) であった。DIC-CT における胆管評価は AiCE が最も優れていると思われた。次に低濃度造影剤、低管電圧撮影における AiCE 再構成像の画質評価では、総肝動脈、門脈、肝実質、雑音の定性・定量評価で AiCE 再構成が従来法を上回った。さらに低管電圧撮影により、被ばく量を大幅に低下させることができた。造影剤減量でも肝内胆管癌の評価を被ばくを抑えながら十分行える可能性があることが判明した。胆管癌のゲノム・分子異常に基づく画像所見は引き続き解析中である。

図)



矢印：胆管

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計2件（うち査読付論文 1件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 0件）

| | |
|--|---------------------|
| 1. 著者名 浅山良樹 | 4. 巻 7 |
| 2. 論文標題 肝内胆管癌を見逃さないために CT 所見を中心に | 5. 発行年 2021年 |
| 3. 雑誌名 肝臓クリニカルアップデート | 6. 最初と最後の頁 85-88 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） なし | 査読の有無 無 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

| | |
|---|-----------------------|
| 1. 著者名 Takao S, Nishie A, Asayama Y, Ishigami K, Ushijima Y, Kakihara D, Nakayama T, Fujita N, Morita K, Ishimatsu K, Yoshizumi T, Ikegami T, Kondo M, Honda H. | 4. 巻 50 |
| 2. 論文標題 Improved visualization of a fine intrahepatic biliary duct on drip infusion cholangiography-computed tomography: Impact of knowledge-based iterative model reconstruction. | 5. 発行年 2020年 |
| 3. 雑誌名 Hepatol Res. | 6. 最初と最後の頁 629-634 |
| 掲載論文のDOI（デジタルオブジェクト識別子） 10.1111/hepr.13477 | 査読の有無 有 |
| オープンアクセス オープンアクセスではない、又はオープンアクセスが困難 | 国際共著 - |

〔学会発表〕 計2件（うち招待講演 2件/うち国際学会 0件）

| |
|---|
| 1. 発表者名 浅山良樹 |
| 2. 発表標題 胆管癌の画像診断：最近のtopics |
| 3. 学会等名 Radiology Update Fukuoka（招待講演） |
| 4. 発表年 2021年 |

| |
|--|
| 1. 発表者名 浅山良樹 |
| 2. 発表標題 Radiologic Hepatology 日々の疑問を大切に |
| 3. 学会等名 第195回日本医学放射線学会九州地方会（招待講演） |
| 4. 発表年 2022年 |

〔図書〕 計3件

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 浅山良樹、高司亮、藤田展宏、西江昭弘、石神康生 | 4. 発行年 2020年 |
| 2. 出版社 医学図書出版 | 5. 総ページ数 5 |
| 3. 書名 胆と膵 | |

| | |
|-----------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 陣崎雅弘 | 4. 発行年 2022年 |
| 2. 出版社 学研メディカル秀潤社 | 5. 総ページ数 236 |
| 3. 書名 画像診断2022年増刊号Vol.42 No.11 | |

| | |
|---------------------------------|-----------------|
| 1. 著者名 吉満 研吾、石神 康生 | 4. 発行年 2023年 |
| 2. 出版社 メディカル・サイエンス・インターナショナル | 5. 総ページ数 556 |
| 3. 書名 即戦力が身につく肝胆膵の画像診断 | |

〔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 | 西江 昭弘 (Nishie Akihiro) (20457427) | 九州大学・医学研究院・准教授 (17102) | |

6. 研究組織（つづき）

| | 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 | 石松 慶祐 (Ishimatsu Keisuke) (20800147) | 九州大学・大学病院・医員 (17102) | |
| 研究分担者 | 牛島 泰宏 (Ushijima Yasuhiro) (40432934) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 高山 幸久 (Yukihisa Takayama) (60546563) | 九州大学・大学病院・助教 (17102) | |
| 研究分担者 | 中山 智博 (Tomohiro Nakayama) (70419571) | 九州大学・医学研究院・講師 (17102) | |

7. 科研費を使用して開催した国際研究集会

〔国際研究集会〕 計0件

8. 本研究に関連して実施した国際共同研究の実施状況

| | |
|---------|---------|
| 共同研究相手国 | 相手方研究機関 |
|---------|---------|