

令和 5 年 5 月 29 日現在

機関番号：17102

研究種目：基盤研究(C) (一般)

研究期間：2020～2022

課題番号：20K08929

研究課題名(和文) 小児固形悪性腫瘍に対する超音波硬度計測における組織硬度と病理学的分子生物学的解析

研究課題名(英文) The measurement of tissue hardness using ultrasonography and pathological biomolecular analysis for pediatric solid malignant tumors

研究代表者

宗崎 良太 (Souzai, Ryota)

九州大学・大学病院・学術研究員

研究者番号：10403990

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)：近年、超音波検査において組織硬度を計測するelastographyが一般的になりつつあり、乳腺疾患や肝硬変において低侵襲に腫瘍や組織硬度が測定でき、その有用性が報告されている。一方、小児領域とりわけ小児悪性腫瘍においては、elastographyの組織硬度の検討は行われていない。今回我々は、神経芽腫や小児腎悪性腫瘍の小児固形悪性腫瘍患者において、超音波検査によるelastographyの組織硬度計測と、組織診断などを比較することで、その診断や術前化学療法の効果判定などにおいて、有用なツールとなる可能性が示唆された。

研究成果の学術的意義や社会的意義

超音波検査において組織硬度を計測するelastographyは、小児領域での報告は非常に少ないものの、成人領域の乳腺疾患や肝硬変において低侵襲に測定できその有用性が報告されている。今回の検討では症例数が少なく、さらなる検討が必要ではあるものの、小児固形悪性腫瘍において、その診断や化学療法の効果の判定などに有用な可能性が示唆された。

とりわけ、神経芽腫群腫瘍においては、悪性腫瘍である神経芽腫が、良性腫瘍である神経節腫へ分化してく際には間質成分が増えるため、腫瘍の硬度が変化している可能性があり、より低侵襲に簡便にその分化の状況を確認できる可能性があると思われる。

研究成果の概要(英文)：In recent years, the elastography, which measures tissue hardness in ultrasonography, has become common. And its usefulness has been reported for its ability to measure the tissue hardness with a minimally invasive manner for mammary gland diseases and liver cirrhosis. On the other hand, in the pediatric patients, especially in pediatric malignant tumors, the tissue hardness using elastography has not been investigated. In this study, we compared the tissue hardness measurement of elastography by ultrasonography with histological diagnosis in patients with pediatric solid malignant tumors such as neuroblastoma and pediatric renal malignant tumor. It was suggested that it could be a useful tool to evaluate the diagnosis and the effect of preoperative chemotherapy.

研究分野：小児固形悪性腫瘍

キーワード：小児固形悪性腫瘍 エラストグラフィー

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

近年、超音波検査において組織硬度を計測する elastography が一般的になりつつあり、乳腺疾患や肝硬変において低侵襲に腫瘍や組織硬度が測定でき、その有用性が報告されている。これまで、成人領域では超音波 elastography は乳腺腫瘍や肝硬変において用いられているが、小児領域においては、正常肝の硬度測定の報告や VOD の際の変化、移植肝の拒絶など肝臓についての報告は散見されるのみである ([Galina P. et al, *Pediatr Radiol*. 2018](#))。小児領域とりわけ小児悪性腫瘍においては、elastography ととりわけ shear wave elastography (SWE) を用いて絶対値として組織硬度を比較した報告の組織硬度の検討は行われていない。

神経芽腫群腫瘍においては、良性腫瘍である神経節腫へ分化してく際には間質成分が増えるため、腫瘍の硬度が変化している可能性が高いと考えられ、さらに、小児腎悪性腫瘍である Wilms 腫瘍や明細胞肉腫、悪性ラプトイド腫瘍などは、世界的に組織診断を行わずに手術や術前化学療法を行うプロトコールが標準的に行われているが、組織型による硬度の違いによる診断が確立できれば、悪性度の高い IMRTK に対して化学療法の強化などが可能となり治療成績の向上が期待できる。また、腫瘍マーカーのない腫瘍における術前化学療法の効果や術中破裂のリスク評価など、組織硬度計測が期待できる用途は幅広いと考えられる。今回我々は、小児悪性固形腫瘍に対する超音波検査による shear wave elastography の組織硬度測定の有用性を検討することとした。

2. 研究の目的

本研究の目的は、超音波 elastography と病理組織学的診断との比較し、その有用性を検討することである。

shear wave elastography による組織硬度測定と病理組織診断

shear wave elastography による組織硬度の測定値が腫瘍ごとにどのように異なるものかを明らかにする。

神経芽腫群腫瘍において

神経芽腫群腫瘍においては、神経芽腫・神経節芽腫・神経節腫と良性へ分化するにつれて間質成分が多くなることが知られており、組織硬度が上がると考えられる。また、分子生物学的悪性度と組織硬度の違いについても検討を行い、最終的には組織硬度で分子生物学的特徴を推測できるようになることを目的とする。マイクロダ イゼクションシステムなど用いて、病理診断に加え分子生物学的検討を加え、組織硬度を比較検討する。

化学療法による組織硬度の変化

小児悪性腫瘍においては、術前化学療法を行う症例が多いため、化学療法の効果と shear wave elastography の組織硬度測定の結果を検討し、その有用性を検討することを目的とした。

3. 研究の方法

小児悪性腫瘍患者に対して診断時や治療時などに shear wave elastography (SWE) の組織硬度測定した測定値を収集した。SWE の組織硬度測定は、Aplio シリーズ(キャノンメディカルシステムズ)を用いて施行し、2D-SWE を用い仰臥位にて、アーチファクトを避けて脈管や明らかな出血部分などを含まない部位で行った。長方形の評価 ROI を設

定し、検者が直径 0.5cm 程度の測定 ROI を複数箇所設定し、SWE による組織弾性はせん断波伝播速度(the shear-wave velocity(SWV) (m/s))で比較検討した。

また、手術で切除した症例については、その組織診断と比較する。また神経芽腫における MYCN 遺伝子増幅の有無など分子生物学的悪性度の比較を行う。

4 . 研究成果

神経芽腫4例、腎悪性腫瘍4例、肝芽腫2例、卵巣卵黄嚢腫瘍1例、骨盤横紋筋肉腫1例の合計12例に対して、elastographyの組織硬度を診断時から化学療法中、治療後の分化の過程について計測をし、手術で切除した場合はその病変の組織学的診断と比較した。その結果、その組織硬度を表すthe shear-wave velocity (SWV)は、平均で 2.38 ± 0.76 m/sであり、腫瘍毎に様々であったが、しかしながら、高度に分化したと考えられる神経芽腫で、最も高い組織硬度(3.97 ± 0.63 m/s)を示し、腎芽腫で最も低い組織高度を示した (1.50 ± 0.11 m/s)。

化学療法に伴い、病理組織上はいずれも間質性分の増大や壊死を認めた腎芽腫においてそのサイズは増大したものと縮小したものがあったが、そのサイズの増大や縮小にかかわらず組織硬度はいずれも低下していた。また、神経芽腫術後経過観察中に残存腫瘍内に神経芽腫の再発を認めた症例において、その組織高度は周囲の神経節芽腫成分と比較してSWVは低値を示した。神経芽腫のMYCN遺伝子についてはいずれも非増幅症例であり、検討できなかった。また、症例数が少ないこともあり、これ以上の分子生物学的検討を行えなかった。

小児悪性腫瘍において、組織硬度計測は非侵襲的であり、診断や化学療法の効果判定に有用である可能性が示された。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計0件

〔学会発表〕 計0件

〔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	西江 昭弘 (Nishie Akihiro) (20457427)	九州大学・医学研究院・教授 (17102)	
研究分担者	孝橋 賢一 (Kohashi Kenichi) (10529879)	九州大学・医学研究院・准教授 (17102)	
研究分担者	渋井 勇一 (Shibui Yuichi) (80801670)	福岡大学・医学部・助教 (37111)	
研究分担者	武本 淳吉 (Takemoto Junkichi) (60621711)	九州大学・医学研究院・助教 (17102)	
研究分担者	入江 敬子 (Irie Keiko) (30644728)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (17102)	
研究分担者	大森 淳子 (Omori Atsuko) (10826340)	九州大学・医学研究院・共同研究員 (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	藤田 展宏 (Fujita Nobuhiro) (30610612)	九州大学・大学病院・助教 (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