

令和 5 年 6 月 23 日現在

機関番号：33303
 研究種目：基盤研究(C)（一般）
 研究期間：2020～2022
 課題番号：20K09172
 研究課題名（和文）背景抑制広範囲拡散強調画像による肺癌の治療効果判定、およびその分子機構への応用

研究課題名（英文）Response evaluation of chemoradiotherapy and elucidation of the molecular mechanism for lung cancer by diffusion-weighted whole-body imaging with background suppression (DWIBS)

研究代表者
 薄田 勝男 (USUDA, Katsuo)
 金沢医科大学・医学部・非常勤講師

研究者番号：00324046

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）：MR拡散強調画像（DWI）は、水の拡散現象の抑制領域を描出する撮影法で、従来脳神経領域で応用され、悪性腫瘍でも診断に有効である。DWIは、PET-CTと違って被曝がなく、薬剤の血管内注入等も不要である。DWIが、肺腫瘍の良悪性の鑑別診断、肺癌のN因子・病期診断、縦隔病変・胸膜病変の良悪性の鑑別診断、および肺癌切除部の再発と切除部肉芽の鑑別に有用であることを明らかにした。CTを用いて治療効果を判定するRECISTとは違って、全身の非造影MR拡散強調画像であるDWIBSを用いて、肺癌の化学療法・放射線療法の治療効果を、腫瘍量の減少と平均ADC値の上昇で表示可能である。

研究成果の学術的意義や社会的意義

MR拡散強調画像（DWI）は、水の拡散現象の抑制領域を描出する撮影法であり、従来脳神経領域で応用され、悪性腫瘍でも診断に有効と判明した。DWIは、PET-CTと違って被曝がなく、薬剤の血管内注入等も不要である。MRIにより、従来のCTに比較し、形態だけでなく良悪性の質的解析が可能である。MRIは、PET/CTに比較し、早期の治療効果判定が可能であり、安価である。肺病変であっても、他臓器と同様、被ばくのまったくないこの優れたMRI検査が適切に診療に使用され、肺腫瘍の良悪性の鑑別、肺癌のN因子・M因子・病期診断に利用され、さらには肺癌の化学療法や放射線治療の効果判定に応用される。

研究成果の概要（英文）：Diffusion-weighted MR imaging (DWI) is an imaging method that visualizes areas where diffusion of water is inhibited. It is conventionally applied in the cranial nerve area and is effective in diagnosing malignant tumors. Unlike PET-CT, DWI has no exposure to radiation, and has the advantage of being available at any facility as long as it has an MR device, and does not require intravascular injection of drugs. DWI can be used for the differential diagnosis of benign/malignant lung masses, the N factor and staging of lung cancer, the differential diagnosis of benign/malignant mediastinal lesions and pleural lesions, and the differentiation of recurrence and granulation at the resected site of lung cancer. DWIBS, which is non-contrast-enhanced MR diffusion-weighted imaging of the whole body, is used to measure the therapeutic effect of chemotherapy and radiotherapy for lung cancer by reducing the tumor burden and increasing the average ADC value.

研究分野：呼吸器外科学

キーワード：MRI 拡散強調画像（DWI） 肺癌 悪性胸膜中皮腫 治療効果 PET-CT

様式 C - 19、F - 19 - 1、Z - 19 (共通)

1. 研究開始当初の背景

MR拡散強調画像が、肺の腫瘍陰影の鑑別診断や肺癌にN因子・M因子・病期診断に有用である [Shen G, et al. Eur Radiol 26, 556-566, 2016. Usuda K, et al. Ann Thorac Surg 91, 1689-1695.2011].

RECIST (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) は、新生物の化学療法・放射線治療の治療効果に対する国際的に信頼できる評価方法であるが[Eisenhauer EA, et al. Eur J Cancer 45, 228-247, 2009]、新生物の増殖を抑え長期に渡って安定化させる新しいがん治療薬の評価では限界がある [Wahl RL, et al. J Nucl Med 50, Suppl 1,122S-50S, 2009]。RECISTはいくつかの弱点を有している：(1) 解析には測定できる腫瘍の最大径のみが使用される：(2) 代謝性情報や機能性情報が含まれない：(3) 腫瘍の体積を考慮しない：(4) CT number や空洞病変は含まれていない：(5) Part-solid nodule が肺野条件で評価される。

MRは放射性線被曝がなく、高い組織解像度があり、FDG-PET/CTの欠点を補うことができる [Wang X, et al. Radiol Oncol, 45, 91-96,2011]。これまでの科研費を利用した研究で、MR拡散強調画像は、肺癌原発病変の検出能およびリンパ節転移の正診率は、PET-CTより優れており、その理由は、拡散強調画像が描出できるリンパ節内転移病変の大きさが、PET-CTのそれより有意に小さいためであった。拡散強調画像は癌組織の癌細胞量および分布を表していた。拡散強調画像は、肺腫瘍陰影の良悪性の診断、肺癌の再発転移病変の検出、縦隔病変・胸膜病変の良悪性の鑑別、FDGの集積を認める肺門縦隔リンパ節の良悪性の鑑別に、PET-CTと同等ないしより有効であった。

これらの研究結果を踏まえて、造影剤を用いないDWIBS (diffusion weighted whole body imaging with background suppression: 背景抑制広範囲拡散強調画像) を用いることによって、肺癌の化学療法・放射線療法の治療効果が、腫瘍量やADCの変化、ヒストグラムの変化により、より正確に評価され、従来のCTによる腫瘍径による評価 (RECIST) を変えるのではないかと、との発想に至った。

2. 研究の目的

RECISTは、新生物の化学療法・放射線治療の治療効果に対する国際的な評価方法であるが、pseudoprogressionを起こす免疫チェックポイント阻害剤や新生物の増殖を抑え長期に渡って安定化させる新しいがん治療薬の評価には適していない。全身の非造影MR拡散強調画像であるDWIBSを用いることによって、肺癌の化学療法・放射線療法の治療効果を、腫瘍量の絶対量 (ml) の減少と平均ADC (apparent diffusion coefficient) 値の上昇で、より客観的に表示できる可能性が高く、癌の診療に貢献できると予想され、ADCと関連する分子機構を明らかにすることを目的とした。

3. 研究の方法

- ・MR全身性拡散強調画像 (DWIBS) の撮影条件を設定する (的場)。
- ・DWIBSを用いて、術前の臨床病期診断を行い、切除例での病理病期と比較検討する (薄田、浦本)。
- ・DWIBSによる肺癌の再発症例で、化学放射線治療の効果の判定を行う (薄田、的場、道合)。
- ・ADC・ADC histogram・腫瘍量と、肺癌の治療効果の関連を検討する (薄田、的場、道合)。
- ・肺癌切除後再発症例において、化学放射線療法の前後で、DWIBSのDICOMデータを全身DWI定量

化アプリ (BD-Score : PixSpace)を用いて解析し、肺のADC・ADC histogram・腫瘍量の変化量を計算し、治療効果との相関を検索する (薄田・浦本)。

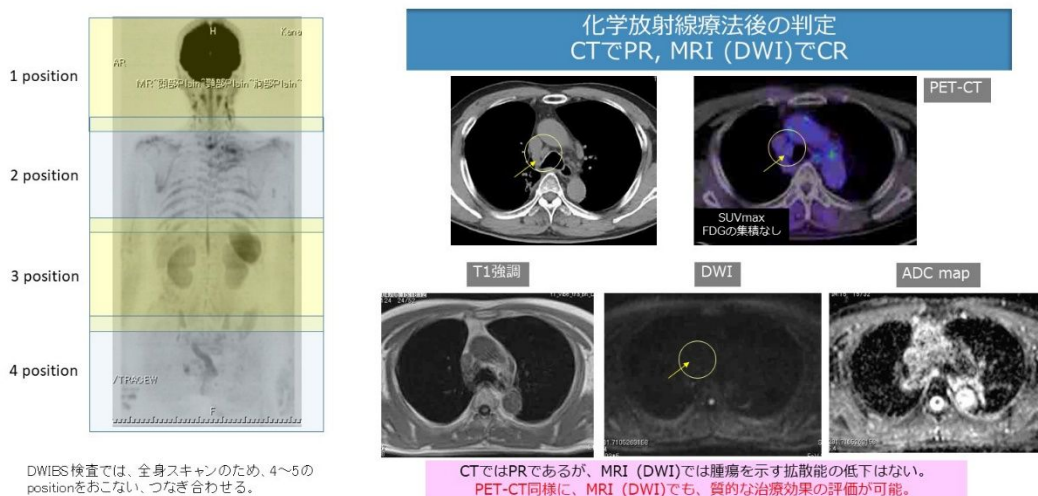
4. 研究成果

MR 拡散強調画像 (DWI) は、水の拡散現象の抑制領域を描出する撮影法で、従来脳神経領域で応用され、悪性腫瘍でも診断に有効である。DWI は、PET-CT と違って被曝がなく、薬剤の血管内注入等も不要である。DWI が、肺腫瘍の良悪性の鑑別診断、肺癌の N 因子・病期診断、縦隔病変・胸膜病変の良悪性の鑑別診断、および肺癌切除部の再発と切除部肉芽の鑑別に有用であることを明らかにした。

CT を用いて治療効果を判定する RECIST とは違って、全身の非造影 MR 拡散強調画像である DWIBS を用いて、肺癌の化学療法・放射線療法の治療効果を、腫瘍量の減少と平均 ADC 値の上昇で表示可能である

Usuda K, et al. Diffusion-weighted whole-body imaging with background suppression (DWIBS) is effective and economical for detection of metastasis or recurrence of lung cancer. Thoracic Cancer 2021;12(5):676 - 684.

Usuda K, et al. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging is useful for the response evaluation of chemotherapy and/or radiotherapy to recurrent lesions of lung cancer. Transl Oncol. 2019;12(5):699-704.



肺癌の再発・転移性病変とその ADC

Recurrence or metastasis	症例数	ADC ($\times 10^{-3} \text{mm}^2/\text{sec}$)
Lung	17	1.29 ± 0.32
Bone	7	1.15 ± 0.47
Liver	5	1.14 ± 0.18
Pleura	4	1.27 ± 0.34
Chest wall	2	1.11 ± 0.19
brain	2	1.64 ± 0.42
Lymph node	5	1.32 ± 0.33
Adrenal gland	1	1.04
kidney	1	0.91

MRIにより、従来のCT に比較し、形態だけでなく良悪性の質的解析が可能である。MRI は、PET/CTに比較し、早期の治療効果判定が可能であり、安価である。

肺病変であっても、他臓器と同様、被ばくのまったくないこの優れたMRI 検査が、適切に診療ガイドラインに取り上げられ、肺腫瘍の良悪性の鑑別、肺癌のN 因子・M 因子・病期診断に利用され、さらには肺癌の化学療法や放射線治療の効果判定に応用されうる。

5. 主な発表論文等

〔雑誌論文〕 計6件（うち査読付論文 6件/うち国際共著 0件/うちオープンアクセス 6件）

1. 著者名 Usuda K, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Matoba M, Doai M, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 13
2. 論文標題 Novel Insights of T2-Weighted Imaging: Significance for Discriminating Lung Cancer from Benign Pulmonary Nodules and Masses	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 3713
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13153713	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 Usuda K, Ishikawa M, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Matoba M, Doai M, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 13
2. 論文標題 Pulmonary Nodule and Mass: Superiority of MRI of Diffusion-Weighted Imaging and T2-Weighted Imaging to FDG-PET/CT	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 5166
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13205166	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 Usuda K, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Matoba M, Doai M, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 13
2. 論文標題 Combination Assessment of Diffusion-Weighted Imaging and T2-Weighted Imaging Is Acceptable for the Differential Diagnosis of Lung Cancer from Benign Pulmonary Nodules and Masses.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1551
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers13071551	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 Usuda K, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 12
2. 論文標題 Diffusion weighted whole body imaging with background suppression (DWIBS) is effective and economical for detection of metastasis or recurrence of lung cancer.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Thoracic cancer	6. 最初と最後の頁 676 - 684
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1111/1759-7714.13820	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 24.Usuda K, Iwai S, Yamagata A, Iijima Y, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 14
2. 論文標題 Differentiation between suture recurrence and suture granuloma after pulmonary resection for lung cancer by diffusion-weighted magnetic resonance imaging or FDG-PET / CT.	5. 発行年 2021年
3. 雑誌名 Transl Oncol.	6. 最初と最後の頁 100992
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.1016/j.tranon.2020.100992	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 Usuda K, Iwai S, Yamagata A, Sekimura A, Motono N, Matoba M, Doai M, Yamada S, Ueda Y, Hirata K, Uramoto H	4. 巻 12
2. 論文標題 Relationships and Qualitative Evaluation Between Diffusion-Weighted Imaging and Pathologic Findings of Resected Lung Cancers.	5. 発行年 2020年
3. 雑誌名 Cancers	6. 最初と最後の頁 1194
掲載論文のDOI (デジタルオブジェクト識別子) 10.3390/cancers12051194	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8件 (うち招待講演 0件 / うち国際学会 0件)

1. 発表者名 薄田 勝男、石川 真仁、岩井 俊、山形 愛可、飯島 慶仁、1 本野 望、的場 宗孝、道合 万里子、浦本 秀隆
2. 発表標題 MRI (拡散強調画像 + T2強調画像) を用いた肺孤立性腫瘤陰影の診断とその画像の特徴
3. 学会等名 第74回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薄田勝男、岩井 俊、船崎愛可、飯島慶仁、本野 望、的場 宗孝、道合万里子、浦本秀隆
2. 発表標題 MRI T2強調画像は、肺癌と良性肺腫瘍との鑑別診断に有用である。
3. 学会等名 第38回日本呼吸器外科学会総会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薄田勝男、石川真、岩井 俊、山形愛可、飯島慶仁、本野 望、的場宗、道合万里子、浦本秀隆
2. 発表標題 肺癌例のMRI画像と病理所見との関連
3. 学会等名 第62回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薄田勝男、岩井 俊、船崎愛可、飯島慶仁、本野 望、的場宗孝、道合万里子、浦本秀隆
2. 発表標題 MR拡散強調画像・T2強調画像を用いた肺腫瘍陰影の良悪性診断成績の検討
3. 学会等名 第64回関西胸部外科学会学術集会
4. 発表年 2021年

1. 発表者名 薄田勝男、岩井俊、山形愛可、飯島慶仁、関村敦、本野望、浦本秀隆
2. 発表標題 MR拡散強調画像による肺癌切除例でのsuture recurrenceとsuture granulomaとの鑑別診断
3. 学会等名 第61回日本肺癌学会学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 薄田勝男、岩井俊、山形愛可、飯島慶仁、本野 望、的場宗孝、道合万里子、山田壮亮、浦本秀隆
2. 発表標題 MR拡散強調画像 ADC Ratio(Inside/Wall)を用いた肺癌と良性肺疾患、特に肺膿瘍・抗酸菌感染症を含めた炎症性肺疾患の鑑別診断
3. 学会等名 第73回日本胸部外科学会定期学術集会
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 薄田勝男, 岩井俊, 船崎愛可, 関村敦, 本野 望, 的場宗孝, 道合万里子, 山田壮亮, 浦本秀隆
2. 発表標題 MRI ADC histogramを用いた肺癌と肺膿瘍・抗酸菌感染症との鑑別診断
3. 学会等名 第37回日本呼吸器外科学会学術
4. 発表年 2020年

1. 発表者名 薄田勝男, 岩井俊, 船崎愛可, 関村敦, 本野 望, 的場宗孝, 道合万里子, 山田壮亮, 上田善道, 浦本秀隆
2. 発表標題 肺癌の再発病変に対する化学療法・放射線療法のresponse evaluation. MR拡散強調画像は、CTによる評価を超えた!
3. 学会等名 第36回 東北肺癌研究談話会
4. 発表年 2020年

〔図書〕 計1件

1. 著者名 Usuda Katsuo, Uramoto Hidetaka	4. 発行年 2022年
2. 出版社 IOP Publishing	5. 総ページ数 241
3. 書名 Diagnosis of diffusion-weighted magnetic resonance imaging (DWI) for lung cancer. In Detection Systems in Lung Cancer and Imaging, Volume 1	

〔産業財産権〕

〔その他〕

1. ホームページ等 http://www.kanazawa-med.ac.jp/
2. Blog: 薄田勝男MRI教室 https://usuda-mri.com Blogで発信: MRI検査の優れた点について、MRIのBlog (薄田勝男MRI教室: https://usuda-mri.com)で発信を行っている。
3. Novel Insight of MRI for Lung Cancer and Thoracic Neoplasm https://www.mdpi.com/journal/cancers/special_issues/MRI_Lung_Cancer_Thoracic_Neoplasm 世界に向けて情報提供: 英文誌「Cancers」のGuest Editorとして、世界中から肺癌および胸部の腫瘍に関するMRIについての最新の研究 Novel Insight of MRI for Lung Cancer and Thoracic Neoplasmを募集した。その結果、4つの論文が発行された。 ・Kimura A, et al. Targeted Imaging of Lung Cancer with Hyperpolarized 129Xe MRI Using Surface-Modified Iron Oxide Nanoparticles as Molecular Contrast Agents. Cancers 2022, 14(24), 6070 ・Usuda K, et al. Pulmonary Nodule and Mass: Superiority of MRI of Diffusion-Weighted Imaging and T2-Weighted Imaging to FDG-PET/CT. Cancers 2021, 13 (20), 5166 ・Ohno Y, et al. State of the Art MR Imaging for Lung Cancer TNM Stage Evaluation. Cancers 2023, 15(3), 950. ・Szczyrek, M et al. Pleural neoplasms. what could MRI change? Cancers 2023, in press.
4. 12年間の科研費の研究成果をまとめた単行本が、Cambridge Scholars Publishing Ltd (Reg. No: 04333775; VAT No: 108280727)で、2023年に出版の予定。 Katsuo Usuda: Superiority of MRI in Lung Cancer, Pulmonary Nodule/Mass, and Thoracic Neoplasm, Cambridge Scholars Publishing Ltd, England, 2023.

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	道合 万里子 (DOAI Mariko) (40515673)	富山大学・学術研究部医学系・講師 (13201)	
研究分担者	上田 善道 (UEDA Yoshimichi) (50271375)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	的場 宗孝 (MATOBA Mnetaka) (90288308)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	浦本 秀隆 (URAMOTO Hidetaka) (90389445)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	
研究分担者	山田 壮亮 (YAMADA Sousuke) (90525453)	金沢医科大学・医学部・教授 (33303)	

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