

## 科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成25年3月31日現在

機関番号：15301

研究種目：基盤研究(C)

研究期間：2009～2012

課題番号：21592572

研究課題名(和文) 口腔癌における dynamic CE-MRI を用いたリンパ節転移の潜在性の評価

研究課題名(英文) Evaluation of the potential of lymph node metastasis using dynamic CE-MRI in oral cancer.

研究代表者

此内 浩信 (KONOCHI HIRONOBU)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：20294423

研究成果の概要(和文)：近年癌組織において腫瘍内血管の増生とともにリンパ管が増生していることが明らかになってきた。癌の転移様式はリンパ管性といわれている。そこで、dynamic CE-MRI は腫瘍内の血流を反映した画像診断が行えるため、同検査法を用いて癌腫内のリンパ管の増生について評価できないか調査を行い、ひいては局所リンパ節転移の潜在性が評価できないか調査を行った。dynamic CE-MRI と病理標本上の腫瘍内血管数とは正の相関が示された。また、病理標本上の腫瘍内血管数とリンパ管数との間にも正の相関が認められたが、dynamic CE-MRI と、病理標本上のリンパ管数との間には相関関係が認められなかった。しかし、リンパ節転移群と非転移群の原発巣の dynamic CE-MRI の間には有意差が認められ、原発巣の dynamic CE-MRI をもちいたリンパ節転移の潜在性が評価可能であることが示唆された。

研究成果の概要(英文)：In recent years, it has become clear that the hyperplasia of a blood vessel and the hyperplasia of a lymph vessel have correlation in a cancer. Cancer cells are metastasized through a lymph vessel. Then, since dynamic CE-MRI can perform the diagnostic imaging reflecting the blood flow in a tumor, the hyperplasia of the lymph vessel in a cancer was evaluated by dynamic CE-MRI. Correlation positive in dynamic CE-MRI and the number of the blood vessels in a tumor on a pathology specimen was shown. Moreover, although positive correlation was shown also between the number of the blood vessels in a tumor on a pathology specimen and the number of lymph vessels, correlation was not shown between dynamic CE-MRI and the number of lymph vessels on a pathology specimen. However, the significant difference was shown between dynamic CE-MRI of the primary lesion with lymph-nodes metastasis group and with non-lymph-nodes metastasis group.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2009年度	1,400,000	420,000	1,820,000
2010年度	800,000	240,000	1,040,000
2011年度	600,000	180,000	780,000
2012年度	600,000	180,000	780,000
総計	3,400,000	1,020,000	4,420,000

研究分野：歯科放射線学

科研費の分科・細目：歯学・外科系歯学

キーワード：口腔癌、リンパ節転移、リンパ管、dynamic CE-MRI、MRI、免疫染色

### 1. 研究開始当初の背景

dynamic CE-MRI は腫瘍内血管増生を評価できるため我々は過去の2件の科学研究費助成金で以下のことを調査し、明らかにした。

(1) 口腔癌において免疫組織学的に腫瘍内血管増生と腫瘍細胞増殖能の間の正の相関を示し、間接的に dynamic CE-MRI により口腔癌の原発巣の腫瘍増殖能が評価できることを示した。

(2) 口腔癌の原発巣とリンパ節の dynamic CE-MRI を調査することにより、転移リンパ節を診断できることを示した。

### 2. 研究の目的

癌腫はリンパ管性に転移が起きることが知られている。病理組織学的研究において腫瘍内血管増生とリンパ管増生には正の相関があると報告されている。

(1) そこで、腫瘍内血管増生を評価できる dynamic CE-MRI を用いて口腔癌の原発巣のリンパ管増生を評価できないか調査する。

(2) (1) の結果から、原発巣の dynamic CE-MRI によりリンパ節転移の潜在性が評価できないか調査する。

### 3. 研究の方法

(1) 口腔癌の原発巣における dynamic CE-MRI の最適なシーケンスの調整をした。

① 研究初期には症例数が少ないため、対象症例を口腔癌に加えて口腔悪性腫瘍、唾液腺腫瘍および顎骨病変とした。

② 我々の既存研究の腫瘍増殖能を評価する dynamic CE-MRI シーケンスを基に調整した。

(2) 研究2-4年目は頸部リンパ節転移を有する口腔癌グループと頸部リンパ節転移を有さない口腔癌グループに分け、(1)で調整した dynamic CE-MRI シーケンスを用いて撮像した。

(3) 病理標本における血管内皮細胞(CD34)とリンパ管内皮細胞(CD31)の免疫染色を施した。

① 研究初期には症例数が少ないため、ストックされている病理標本で免疫染色を行い、

予備調査とした。

② 研究2-4年目は(2)の症例の手術材料における免疫染色を行った。

(4) dynamic CE-MRI のデータと免疫染色データを解析した。

### 4. 研究成果

(1) 小唾液腺腫瘍(32症例)と軟口蓋部腫瘍(26症例)に対して方法(1)で調整した dynamic CE-MRI シーケンスで撮像・解析した結果、造影剤の取り込み値が良性悪性腫瘍の鑑別に有用であることを示し、学術雑誌「Eur J Radiol.」に2論文報告した。

(2) 節外性非ホジキンリンパ腫(13症例)についても調査し、造影剤の取り込み値と排出率が節性ホジキンリンパ腫との鑑別に有用であることは示し、学術雑誌「Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol.」に報告した。

(3) 口腔扁平上皮癌(28症例)においては原発巣の手術材料で免疫組織学的に腫瘍内血管(CD34)とリンパ管(CD31)を染色しその数を比較したところ正の相関が認められた。dynamic CE-MRI の造影剤の最大取り込み率と取り込み値は共に腫瘍内血管数と正の相関を示した(図1,2)。しかし、dynamic CE-MRI と腫瘍内リンパ管数の間には相関が認められなかった(図3)。しかしながら、原発巣の dynamic CE-MRI の造影曲線と転移リンパ節の造影曲線は近似していた(図4)。これにより原発巣の dynamic CE-MRI からリンパ節転移の潜在性評価が可能であることが示唆された。この結果の一部をまとめて図書「Oral Cancer: Causes, Diagnosis and Treatment」の Dynamic Contrast-Enhanced Magnetic Resonance Imaging in Head and Neck Tumors 項に執筆した。

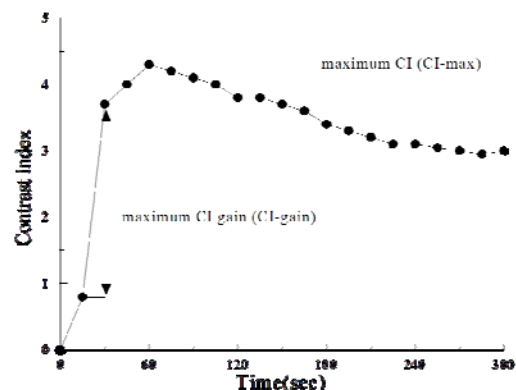


図1 dynamic CE-MRIの造影曲線

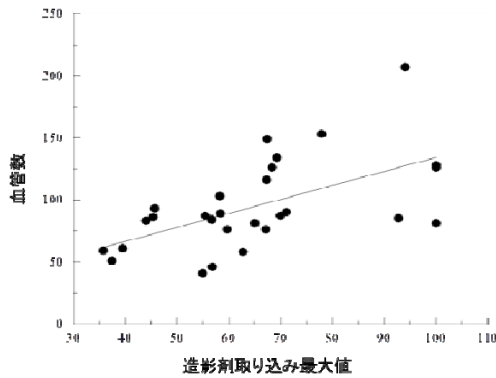


図2 造影剤取り込み最大値と血管数の関係

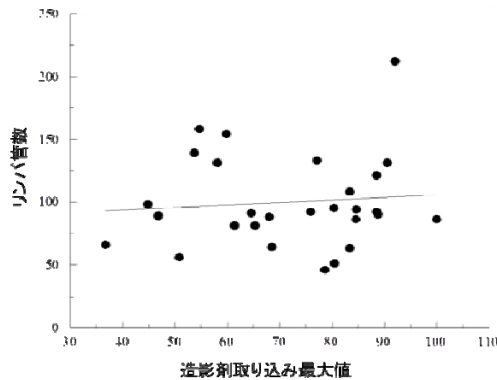


図3 造影剤取り込み最大値とリンパ管数の関係

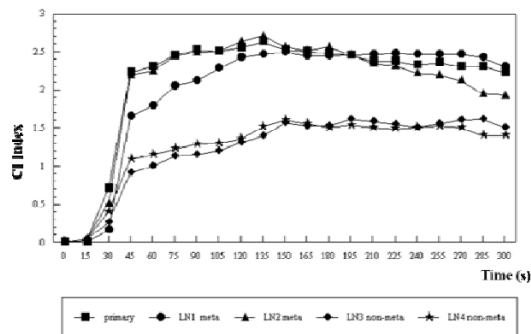


図4 原発巣、転移リンパ節および非転移リンパ節の造影曲線

(4) この研究では dynamic CE-MRI と腫瘍内リンパ管数の間に相関が認められなかったが、過去の文献では腫瘍内リンパ管とリンパ節転移に正の相関があるとの報告もあるため、現在、リンパ管の他の抗体や腫瘍内における腫瘍内血管と腫瘍内リンパ管の面積比による解析を勧めている。

## 5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

〔雑誌論文〕(計3件)

- ① Matsuzaki H, Yanagi Y, Hara M, Katase N, Hisatomi M, Unetsubo T, Konouchi H,

Takenobu T, Nagatsuka H, Asaumi J. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI for submucosal palatal tumors. Eur J Radiol. 2012 Nov;81(11):3306-12. 査読有.

- ② Matsuzaki H, Yanagi Y, Hara M, Katase N, Asaumi J, Hisatomi M, Unetsubo T, Konouchi H, Takenobu T, Nagatsuka H. Minor salivary gland tumors in the oral cavity: diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI. Eur J Radiol. 2012 Oct;81(10):2684-91. 査読有.

- ③ Matsuzaki H, Hara M, Yanagi Y, Asaumi J, Katase N, Unetsubo T, Hisatomi M, Konouchi H, Takenobu T, Nagatsuka H. Magnetic resonance imaging (MRI) and dynamic MRI evaluation of extranodal non-Hodgkin lymphoma in oral and maxillofacial regions. Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol. 2012 Jan;113(1):126-33. 査読有.

〔学会発表〕(計5件)

- ① Konouchi H. Imaging diagnosis of odontogenic lesions at mandibular ramus. (the third report), 18th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology, Hiroshima, Japan, 2011年05月26日～29日.

- ② Hisatomi M. Diagnostic value of dynamic contrast-enhanced MRI for unilocular cystic-type ameloblastomas with homogeneously bright high signal intensity on T2-weighted or STIR MR images, 18th International Congress of Dento-Maxillo-Facial Radiology, Hiroshima, Japan, 2011年05月26日～29日

- ③ Unetsubo T. Dynamic contrast-enhanced magnetic resonance imaging for estimating tumor proliferation and microvessel density of oral squamous cell carcinomas, 17th International Congress of Dentomaxillofacial Radiology, Amsterdam, The Netherlands, 2009年06月28日～2009年07月02日.

〔図書〕(計1件)

- ① Asaumi J, Hisatomi M, Konouchi H, Unetsubo T, Yanagi Y. JOral Cancer: Causes, Diagnosis and Treatment. Nova Science Publishers, 2011; 1-50.

## 6. 研究組織

### (1) 研究代表者

此内 浩信 (KONOUCHI HIRONOBU)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：20294423

### (2) 研究分担者

浅海 淳一 (ASAUMI JUNICHI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・

教授

研究者番号：60184131

柳 文修 (YANAGI YOSHINOBU)

岡山大学・岡山大学病院・講師

研究者番号：50284071

久富 美紀 (HISATOMI MIKI)

岡山大学・大学院医歯薬学総合研究科・

助教

研究者番号：60314704

松崎 秀信 (MATSUZAKI HIDENOBU)

岡山大学・岡山大学病院・助教

研究者番号：70325124

### (3) 連携研究者