

16-5 画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究に関する研究

主任研究者 国立がんセンター東病院 関 口 隆 三

研究成果の要旨

進行膵がんの塩酸ゲムシタピン単独治療症例を対象とし、予後因子として重要な CT 画像所見を検討した。治療予後予測の検討では、腹水の有無による生存曲線の層別化が最も良好で、かつ累積生存率に有意差が認められた。肝転移巣の大きさが予後に影響し、10 mm までの小さな肝転移はあっても治療予後に影響しないことが示唆された。胆管がんの術前診断は MDCT の登場により、肉眼分類 100%、占拠部位・血管浸潤診断 85%以上の正診率が得られ、ヘリカル CT に比べ診断能の向上が示された。非小細胞肺癌切除症例の FDG 集積度、HRCT 所見 (GGO の割合)、血清 CEA 値の 3 因子と肺がんの転移に関わる術後病理所見および術後再発率との関連の検討では、原発巣の FDG 集積度が高いほど、HRCT 上の GGO の割合が低いほど、血清 CEA 値が高いほど、脈管浸潤・胸膜浸潤の頻度は高く、術後再発率が高い結果が得られた。MDCT にて乳がん腋窩リンパ節短径が 5 mm 以上を転移陽性と判定した場合、正診率 77%、感度 79%、特異度 76%であり、転移リンパ節の判定には、形状や造影効果の評価が必要と考えられた。

研究者名および所属施設

研究者名	所属施設および職名	分担研究課題
関 口 隆 三	国立がんセンター東病院 医長	消化器がん、肺がんおよび乳がんの予後からみた画像診断に基づく clinical staging の確立に関する研究
東 光 太 郎	金沢医科大学 教授	画像診断に基づく肺がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究
宮 川 国 久	国立がんセンター中央病院 医長	画像診断に基づく消化器がん、乳がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究
松 枝 清	*1筑波大学臨床医学系 講師	画像診断技術に基づく消化器がんの clinical staging の確立と治療法選択への寄与に関する研究
	*2 (財) 癌研究会 有明病院 医長	
高 野 英 行	千葉県がんセンター医長	CT などの断層画像を用いた消化器がん、肺がん、乳がんの clinical staging の確立と予後に関する研究
稲 葉 吉 隆	*3国立病院機構愛知県がんセンター医長	画像診断に基づく消化器がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究
	*4国立病院機構愛知県がんセンター部長	
山 浦 秀 和	*5国立病院機構愛知県がんセンター医長	消化器がんの脳転移スクリーニングの必要性
小 河 原 光 正	*6国立病院機構近畿中央胸部疾患センター医長	画像診断に基づく消化器がん、肺がん、乳がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究
	*7国立病院機構大阪医療センター 医長	
近 藤 哲 郎	*8栃木県立がんセンター 医員	画像診断に基づく肺がんの clinical staging の確立と治療法選択に関する研究
沖 昌 英	国立病院機構名古屋医療センター医長	肺がんの縦隔リンパ節 (N2) 診断における超音波気管支ビデオスコープの有用性に関する研究
小 森 栄 作	国立病院機構四国がんセンター 医師	微小肺がんの画像診断と治療法選択に関する研究

*1：平成16年4月1日～平成17年2月28日

*2：平成17年3月1日～平成18年3月31日

*3：平成16年4月1日～平成16年7月31日

*4：平成16年8月1日～平成17年3月31日

*5：平成17年4月1日～平成18年3月31日

*6：平成17年4月1日～平成17年5月31日

*7：平成17年6月1日～平成18年3月31日

*8：平成16年4月1日～平成17年3月31日

総合研究報告

1 研究目的

がん治療に際しては、一般に外科療法、化学療法、放射線療法などの治療法が選択される。治療効果や予後の各種治療法間における正確な比較を行い、どの治療法が最も有効な手段であるかの検討は、今後のがん治療の方向性を決めるために非常に重要である。現在広く用いられている各種がんの病期分類は、外科療法の結果より導かれたものが多く、画像診断による病期分類も、その病理形態を基に作成されている。がんの治療法の選択に当たっては、がんの形態による画像情報と臨床情報より得られる臨床病期 (clinical staging) が用いられているが、必ずしもがんの進行度や予後と正しく相関してはいない。本研究の目的は、がんの治療効果判定や予後の比較検討を行うために必要な形態画像並びに機能画像に基づく消化器がん、肺がん、乳がんの clinical staging の確立を目指すものであり、各種治療法の治療効果や再発・予後を相互に比較することにより、各種がんの特性を捉えたテーラーメイド医療の指針となるべき適切な適応を明らかにすることである。

2 研究方法および研究成果

【1】消化器がん

(1) CT 画像による進行膵がんの治療予後予測の検討

難治がんの一つである膵がんの CT 画像から見た予後因子の解析を行うため、現在最も治療延命効果が期待されている塩酸ゲムシタビン単独治療例を対象として、短期生存および長期生存症例の CT 画像を解析し、予後の期待される CT 画像所見の遡及的検討および累積生存率の比較検討を行った。対象は、塩酸ゲムシタビン単独治療が施行された Stage III および Stage IV (UICC 6th Ed.) の浸潤性膵がん 106 例である。平均年齢は 62.9±9.7 歳 (35～90 歳)、男性 65 例、女性 41 例。塩酸ゲムシタビンの投与スケジュールは、1000 mg/m²の週 1 回投与を 3 週続けて行い、1 週休薬とする 4 週を 1 コースとして、明らかな病態の進行、あるいは投与継続が困難な有害事象が発現しない限り治療を継続した。CT 画像評価は、

治療前および治療中に撮影された 5 mm 厚の画像を用いた。2 ヶ月 (60 日) 未満の短期生存症例、10 ヶ月 (300 日) 以上の長期生存症例の CT 画像所見の遡及的検討から、肝転移巣の大きさが予後に影響し、腹水がないこと、腫瘍内に壊死を疑う不染域がないこと、大動脈周囲の浸潤を認めないこと、等の所見を呈するものは長期予後が得られる可能性が示唆された。これら予後因子として重要と思われる CT 画像所見—肝転移、腹膜播種、腹水、壊死等の因子の有無について、画像評価のできた 65 例について累積生存率の比較検討を行った。生存曲線の層別化が最も良好で、累積生存率に有意差が認められた因子は腹水であり、腹水なしの平均生存期間は 625.2 日、腹水有りの平均生存期間は 69.7 日 (p=0.0032) であった。腹膜播種、腹水または腹膜播種についても累積生存率に有意差を認めたが、層別化は腹水単独に比べ不良であった。肝転移については、10 mm 以下の肝転移は転移なしとして取り扱くと、肝転移の大きさを考慮しない場合に比べ、生存曲線の層別化が良好となったが、有意差は認められなかった。10 mm 以下の肝転移を肝転移なしとした場合の平均生存期間は 595.7 日、10 mm を越える肝転移有りの平均生存期間は 158.0 日 (p=0.4336) であった。壊死については壊死のない方が予後のよい傾向が見られたが、有意差は認められなかった (p=0.4553)。

(2) MDCT による胆管がんの進展度診断能の検討

胆管がんの切除適応および適切な切除術式を立案するのに必要な進展度診断を確立するために、標準的切除術が施行された胆道がん 16 例を対象として、MDCT による進展度診断能について検討した。MDCT 画像所見の検討は、①腫瘍の肉眼形態、②腫瘍占拠部位、③血管浸潤の 3 項目に対して評価基準を設定し、対象症例の MDCT 所見と術中および切除標本における肉眼所見や病理学的所見と対比検討した。正診率は、腫瘍の肉眼分類 100%、腫瘍占拠部位および血管浸潤診断 85%以上であった。表層進展を除く水平進展の診断は、MDCT による thin slice 厚の水平断画像および MPR (multi-planner reformation) や

c MPR (curved MPR) といった再構成画像を加味した腫瘍進展に関する詳細な画像評価等によりヘリカル CT に比べ向上しており、胆道癌においては術前血管浸潤の診断が MDCT で完結できることが示された。また、胆管がんの進展度診断には、胆管内腔を占拠する腫瘤あるいは胆管壁肥厚・壁濃染のみでなく、胆管周囲の軟部組織増生を評価することも重要であることが示唆された。

(3) SPIO-MRI による転移性肝癌の評価

転移性肝癌の術前評価として、SPIO-MRI の検出能を CTAP ならびに conventional CT と retrospeCTive に比較検討し、SPIO-MRI と CTAP の転移性肝腫瘍の術前評価における位置づけについて検討した。対象は肝切除前評価として SPIO-MRI が撮影された転移性肝癌 16 例 29 病巣である。検出率は SPIO-MRI で 93.1% (27/29)、CTAP で 100% (26/26)、conventional CT で 89.7% (26/29) であり、いずれの間にも統計学的有意差は認めなかった。SPIO-MRI で非検出の 2 病巣は直径 5 mm と 8 mm であった。CTAP は侵襲的検査法であり、転移性肝癌の術前評価にあたっては総合的観点から画像評価法を選択すべきである。現時点では MRI 装置の空間分解能および時間分解能は低く、対象組織が小さい場合や拍動や呼吸性移動などのモーションアーチファクト等の問題点を抱えており、今後本研究を進めるにあたっては、装置の性能向上が期待される。

【2】肺がん

(1) 肺腺がん (3 cm 以下) の術後再発予測因子: FDG および HRCT 所見、血清 CEA 値の比較

3 cm 以下の肺腺がんの術後再発予測因子として、①FDG PET にて測定した肺がんの糖代謝活性 (肺がんの FDG 集積度)、②HRCT 上の肺がんの形態的所見、特にすりガラス状陰影 (Ground-glass opacity: GGO) の割合、および③血清 Carcinoembryonic antigen (CEA) 値に注目し、これら 3 つの因子と肺がんの転移に関わる術後病理所見 (肺がんの浸潤性—脈管浸潤および胸膜浸潤の有無) および術後再発率との関連について比較検討した。対象は、術前に FDG PET が行なわれた肺がん手術症例のうち腫瘍径が 3 cm 以下の肺腺がん 82 例である。82 例中 75 例は標準手術が行なわれたが、7 例は著明な肺機能低下、冠動脈バイパス術後、精神発達遅延等の理由のため縮小手術 (Wedge reseCTion) が行なわれた。原発巣の FDG 集積度は、視覚的に次の 3 段階に分類した。FDG 集積が大動脈などの血管より強いものを high、同等のものを

moderate、それより弱いものを low と分類した。原発巣の HRCT 所見は GGO の割合により、含気の見られないものを Consolidation、すりガラス状陰影のみからなるものを pure GGO、両者の要素を有するものを mixed と 3 群に分類した。血清 CEA 値は、 < 20 ng/ml と、 $= > 20$ ng/ml の 2 群に分類した。術後、肺がんの浸潤性 (脈管浸潤、胸膜浸潤) の有無を評価した。また、術後経過を観察し、Kaplan-Meier 法にて術後再発率 (術後無病生存率) を算出した。FDG 集積度が高い肺腺がんほど、HRCT 上の GGO の割合が低いほど、また血清 CEA 値が高いほど、脈管浸潤及び胸膜浸潤の頻度が高く、かつ術後再発の頻度が高かった。HRCT 上 Pure GGO を示す肺腺がんは浸潤性が極めて乏しく、脈管浸潤及び胸膜浸潤例は無く、再発例は認められなかった。Cox ハザードモデルによる①年齢 (65 歳未満、65 歳以上)、②性別 (男性、女性)、③血清 CEA 値 (< 20 ng/ml、 $= > 20$ ng/ml)、④GGO の割合 (pure GGO-mixed、consolidation)、⑤FDG 集積度 (low-moderate、high)、⑥病理病期分類 (I 期、II-III 期) の 6 因子についての多変量解析では、病理病期分類 ($P=0.038$ Relative risk 0.23) と FDG 集積度 ($P=0.041$ Relative risk 5.64) の 2 つのみが有意な予測因子であった。FDG 集積度は HRCT 所見 (GGO の割合) や血清 CEA 値よりも重要な肺腺がん (3 cm 以下) 術後再発予測因子であった。また、FDG 集積度は病理病期分類とは独立した肺腺がん (3 cm 以下) 術後再発予測因子であった。著明な肺機能低下、冠動脈バイパス術後、精神発達遅延等の理由ため縮小手術 (Wedge reseCTion) が行なわれた 7 例のうち、3 例に再発が認められた。再発した 3 例はいずれも病理上浸潤性が認められ、いずれも FDG 集積度が high 群で HRCT 上 consolidation 群であった。FDG 集積度が high 群で HRCT 上 consolidation 群の肺腺がん (3 cm 以下) は、縮小手術後再発する危険性が高く、縮小手術の適応にならないことが推測された。

(2) 肺がんの診断および縦隔リンパ節病期決定における endobronchial ultrasound guided transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) の有用性

肺がんの肺門・縦隔リンパ節転移 (N 因子) は、その有無により大きく治療方針が異なるため、その正確な診断が不可欠である。肺がんが疑われ、胸部 CT 上短径 10 mm 以上の縦隔または肺門腫大を有する 45 例に対し、超音波を用いて実際にリンパ節と針の動きを確認しながら TBNA (transbronchial needle aspiration) を行う方法 (real-time endobronchial ultrasound [EBUS] guided

TBNA [EBUS-TBNA] の診断率および安全性を前向きに検討した。32 症例が原発性肺がん(非小細胞がん 21 症例、小細胞がん 11 症例)であった。32 症例中 26 症例(81.3%) (非小細胞がん 15/21、小細胞がん 11/11) で EBUS-TBNA 陽性、2 症例は真陰性、1 症例は偽陰性、3 症例は未確定であった。未確定症例が偽陰性だと仮定した worst case scenario においても sensitivity は 86.7% と良好であった。縦隔・肺門腫大のある肺がんに対し、EBUS-TBNA は高い診断率(sensitivity 86.7%)が期待でき、従来の TBLB 等の気管支鏡検査との組み合わせにより診断率の向上が期待できる。この検査は安全性も高く、迅速細胞診との組み合わせにより、穿刺回数の減少や、その後の TBLB 等の気管支鏡検査による侵襲を回避することができ、より非侵襲的に効率よく検査を行うことが可能であることが判明した。

【3】乳がん

(1) 乳がん化学療法後病理学的完全奏功(pCR)における CT 診断

乳がん原発病巣においては、病理学的完全奏功(pathological complete response, pCR) が得られた症例では、そうでない症例に比べ無再発生存期間の改善が認められ、pCR を術前に診断することが重要となってきた。術前化学療法有効例に対し、CT による pCR 診断の可能性について、超音波検査と対比検討した。対象は、術前化学療法後に外科手術を行った 279 症例のうち、化学療法後臨床的に非触知病変となった 61 例である。腫瘤を認めない例や腫瘤を認めても造影される部分がない場合には消失(CR)と診断した。造影される腫瘤を認めた場合には残存ありと診断し、剔出標本の病理学的な腫瘍の残存の有無と比較検討した。病理学的には残存腫瘍なし pCR は 13 例、残存ありは 48 例であった。残存した 48 例中非浸潤がんのみが残存していたのは 13 例、浸潤がんも残存していたのは 35 例であった。術前に消失と診断したのは CT において 6 例、超音波検査では 10 例、残存腫瘍ありとしたのは、CT において 55 例、超音波検査において 51 例であった。非浸潤がんのみが残存した 13 例のうち CT では全例を残存ありと診断し、超音波検査でも 12 例を残存ありと診断した。positive predictive value (PPV) は CT で 84%、超音波検査で 82% と差は認めなかったが、negative predictive value は CT で 67%、超音波検査で 40% と差を認めた。残存ありを陽性としたときの感度、特異度は、それぞれ CT で 96%、31%、超音波検査で 88%、31% であった。感度はやや CT が優れ

ていたが、特異度は両検査とも同様に低かった。超音波検査に比べ CT は術前化学療法による完全奏功の診断にやや有用であった。感度は高く、臨床的に化学療法で非触知となっても CT にて造影される腫瘤を認める場合には、viable tumor が残存することが多いと考えられた。非浸潤がんのみの残存であっても、その診断は可能であったが、両検査ともに特異度は低く、さらなる検討が必要と考えられた。

(2) dynamic MDCT、dynamic MRI による乳管内進展評価

TNM 分類における T 因子である乳管内進展評価を、dynamic MDCT および dynamic MRI を用いて検討した。dynamic MDCT は、非イオン性造影剤をパワーインジェクターにて、3.6ml/s で 100cc 静注し、60 秒後より乳房下縁から鎖骨上窩まで呼吸停止下にスキャンした。dynamic MRI は、Gd 造影剤 0.2cc/ (体重:Kg) をインジェクターで 3ml/s で静注し、注入開始後 30~40s ごとに造影前から 4 分後まで Sagittal にて、連続で撮影をした。dynamic MDCT および dynamic MRI 画像はそれぞれ、横断像、Multi-planner reconstruction (MPR) 像、Rotational Oblique Surface Slice (ROSS)-MIP 像を作成し、手術病理所見と対比検討した。病理組織像との比較検討により、intraductal component では、葉状に広がるやや低造影領域、縦深さ比が小さく横に広がる領域、切り立った境界領域、こん棒状に広がる領域が認められ、invasive component では、塊状、リング状造影効果などの特徴が認められ、両者の違いを画像により認識できる可能性が示唆された。また、MDCT は MRI に比べるとパラメーターが少なく、標準化がしやすいと考えられる。

3 倫理面への配慮

本研究では、実施される retrospective あるいは prospective な研究において用いられる各種画像データは、日常の診療行為内の検査により得られたものを使用し、本研究のための診療行為外の検査は施行していない。ただし、PET は、被験者全員にインフォームドコンセントを行い、文書による同意書を得て検査を行っている。また、本研究に用いられる各種デジタルおよびフィルム画像データは、個人情報保護の観点から、呈示・読影において患者を特定できないように ID や患者名などの個人情報を消去し用いている。

研究協力者

国立がんセンター東病院 呼吸器科 仁保誠治
国立長寿医療センター研究所・長寿脳科学研究部
伊藤健吾

総合研究報告