

機関番号：13301

研究種目：基盤研究（C）

研究期間：2008～2010

課題番号：20591436

研究課題名（和文）膵管癌のダイナミック CT による濃染と VEGF の発現と病理組織学的特徴との相関

研究課題名（英文）Contrast enhancement of pancreatic carcinoma on dynamic CT: correlation between expression of VEGF and histopathological features

研究代表者

蒲田 敏文 (GABATA TOSHIFUMI)

金沢大学・医学系・准教授

研究者番号：00169806

研究成果の概要（和文）：膵癌のダイナミック CT の濃染パターンと血管内皮増殖因子(VEGF) および微小血管量(MVD)との相関について検討した。動脈優位相での濃染が強いと、VEGF の発現が強くと MVD が高い傾向にあった。VEGF の発現が強くと MVD は有意に高かった。間質線維の量が多いと、後期相に対する動脈優位相や膵実質相の比率が有意に低かった。今後 VEGF をターゲットとした治療が確立されれば、経静注ダイナミック CT は治療適応の決定や効果判定の一助となりうる。

研究成果の概要（英文）：To evaluate retrospectively the correlation between enhancement patterns on dynamic computed tomography (CT) and angiogenesis and fibrosis in pancreatic adenocarcinoma. The tumors with greater MVD and higher expression of VEGF tended to show high enhancement in the arterial dominant phase. On the other hand, the tumors with a larger amount of fibrosis showed a negative correlation with the grade of enhancement during the arterial phase. In conclusion, enhancement patterns on dynamic CT correlated with angiogenesis and may be modified by the extent of fibrosis.

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2008 年度	1,100,000	330,000	1,430,000
2009 年度	700,000	210,000	910,000
2010 年度	500,000	150,000	650,000
年度			
年度			
総計	2,300,000	690,000	2,990,000

研究分野：放射線科学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・放射線科学

キーワード：エックス線・CT・膵管癌

1. 研究開始当初の背景

膵癌は、管状腺癌を中心とした浸潤性膵管癌が大部分を占めている。5年生存率は、約1割程度と非常に予後が悪く、切除率も低いのが現状である。他の治療法として、化学療法や放射線療法があるが、主にgemcitabine(GEM)を中心とした化学療法が広く行われている。しかし、効果には限界があり、他の薬剤の開発が期待されている状況である。

今までの様々な研究で、VEGF(血管内皮増殖因子)は血管新生に関与する重要な因子で、悪性腫瘍においても腫瘍の成長や進展、転移に重要な役割を担っている事が分かってきた。そのため、この因子をターゲットとした治療が始まっている。画像検査との関連では、造影剤を使用したUS、CTやMRI(灌流画像やダイナミックスタディ)が、その腫瘍のVEGFの発現やMVD(血管密度)と相関していると言われ、非侵襲的な方法での治療選択や治療効果の判定に有用である可能性が示唆されている。

2. 研究の目的

膵癌(膵管癌)は一般的には乏血腫瘍であるが、VEGFの発現やMVDが肝転移の発現や予後因子などと関連があるとの報告がある。そこで、VEGFをターゲットとした新しい治療も試みられ始めている。今までの画像検査は、いかに早期に発見するか、又浸潤の正確な評価に重点をおいてきたが、他の悪性腫瘍と同様に画像検査にて非侵襲的にVEGFの発現やMVDの推察が可能であれば臨床的に有用な情報となりうる。今回膵癌症例の経静脈性造影

ダイナミックCTによる膵癌の濃染程度ならびに造影パターンとVEGFの発現を含めた病理組織学的特徴との関係を検討した。

3. 研究の方法

症例：2002年11月～2004年12月に金沢大学附属病院肝胆膵外科にて切除術が施行された浸潤性膵管癌36症例中、術前に造影ダイナミックCTが施行された26症例を対象とした。年齢は34歳～82歳(平均63歳)、男性18例、女性8例。組織型は、管状腺癌が23症例(高分化型腺癌5例、中分化型腺癌15例、低分化型腺癌2例)、腺扁平上皮癌が2例、粘液癌が1例)。TNM分類では、stageIAが1症例、stageIBが1症例、stageIIAが3症例、stageIIBが15症例、stageIIIが3症例、stageIVが3症例。

ダイナミックCTの方法：撮影CT装置は16 multidetector row CT (MDCT) (LightSpeed Ultra 16: GE medical System, Milwaukee, WI, USA)。撮影条件は、スライス厚2.5mm, 120KV, auto mA。造影ダイナミックCTスタディには、非イオン性ヨード造影剤100, 1(ヨード濃度300mg/mL)、上肢の静脈より3ml/sec (900mgI/sec)の速度で全例静注した。撮影タイミングは、造影前の単純CTを撮影後、造影剤静注開始から30秒後(動脈優位相)、50秒後(膵実質相)、90秒後(後期相)とした。

画像評価：各相とも同一部位で腫瘍内の濃染している部分と腹腔動脈分岐レベルの大動脈にROI(circular regions of interest)を設定し、各々CT値(HU)を測定した。造影各相における造影前とのCT値の差(Δ Density)を計算した。造影各相での Δ Densityを、膵

癌では Tumor Δ Density(a, panc, late) とし、大動脈では Aorta Δ Density(a, panc, late) とした (Fig. 1)

Figure1. 腫瘍と大動脈の時間濃度曲線とパラメーター

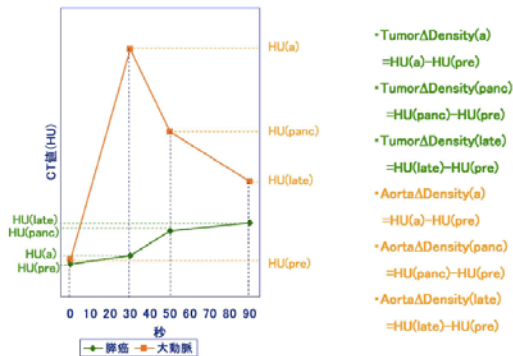


Figure 1. 腫瘍と大動脈の時間濃度曲線 (左図) とパラメーター (右)

Table. 1 の如く、濃染の程度の評価として各相ごとに腫瘍と大動脈の Δ Density の比 (Tumor-Aorta ratio:TAR) を、濃染パターンの評価として腫瘍各相での Δ Density の比を検討した。

Table 1 ダイナミックCTにおける検討項目

・濃染の程度

Tumor-Aorta ratio (TAR) : 腫瘍と大動脈の Δ Density の比

TAR(a) = Tumor Δ Density(a) / Aorta Δ Density(a)

TAR(panc) = Tumor Δ Density(panc) / Aorta Δ Density(panc)

TAR(late) = Tumor Δ Density(late) / Aorta Δ Density(late)

・濃染のパターン

腫瘍の各相での Δ Density の比

Δ Density(a) / (panc) = Tumor Δ Density(a) / Tumor Δ Density(panc)

Δ Density(a) / (late) = Tumor Δ Density(a) / Tumor Δ Density(late)

Δ Density(panc) / (late) = Tumor Δ Density(panc) / Tumor Δ Density(late)

組織染色法: 切除された腫瘍は、ホルマリンで固定し、5mm 厚で全割した。H-E (Hematoxyline-eosin) 染色、選択した部位を免疫染色や特殊染色を行った。CT 画像と同一断面の組織切片を使用した。

免疫染色は、デキストランポリマー法 (ENVISION, Dako, Denmark) を用いて行った。MVD (microvessel density) を評価するために、血管内皮細胞が染まる 1 次抗体 mouse monoclonal anti-CD34 を使用した。間質線維の評価として、膠原繊維が赤く染色される EVG (Elastica van Gieson) 染色を施行した。

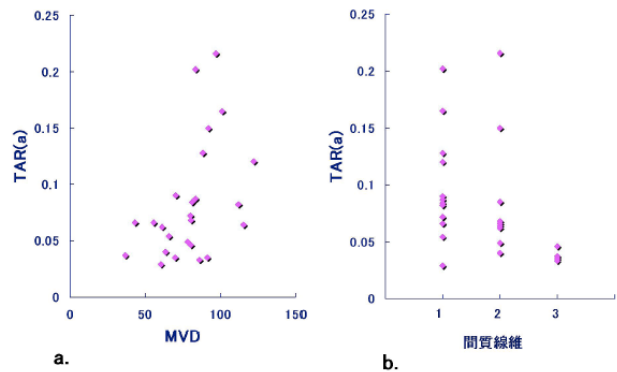
病理組織学的評価: VEGF の評価は、ランゲルハンス島を内部コントロールとし、4 段階に score 分類した。score1: 非常に弱い、score2: 弱い、score3: やや弱い、score4: ほぼ同等とした。MVD の評価は、弱拡 (*40) で hot spot を 5 ヶ所見つけ、強拡 (*200) で microvessel を数え、その平均値を計算した。間質線維量の評価は、切片における間質線維の占める割合で 3 段階に score 分類した。score1: 0-25%、score2: 25-50%、score3: 50-100% とした。

4. 研究成果

結果(1) : CT 濃染の程度と病理組織学的特徴との関係

TAR(a) は MVD と正の相関があった ($r=0.527$ $P=.006$) (Fig2a, Fig6, 7)。TAR(a) は間質線維と負の相関があった ($r=-0.554$ $P=.004$) (Fig. 2b, Fig. 8)。

Figure 2. CT濃染の程度と病理組織学的特徴との関係



Fig/2 CT 濃染の程度と病理組織学的特徴との関係

- (a) MVD と TAR(a) の散布図。正の相関を認める。動脈優位相での腫瘍の濃染が強いほど、MVD が多い傾向にあった。
- (b) 間質線維の量と TAR(a) の散布図。負の相関を認める。動脈優位相での腫瘍の濃染が弱いほど、間質線維の量が多い傾向に

あった。

結果 (2) : CT 濃染パターンと病理組織学的特徴との関係 : Δ Density(a)/(panc) と Δ Density(a)/(late)

は VEGF と正の相関を認めた ($r=0.552$ $P=.006$, $r=0.474$

$P=.014$) (Fig. 3a, b)。 Δ Density(a)/(panc) と Δ Density(a)/(late) は MVD と正の相関があった ($r=0.699$ $P<.001$, $r=0.660$

$P<.001$) (Fig. 4a, b)。 Δ Density(a)/(late) と Δ Density(panc)/(ate) は間質線維と負の相関があった ($r=-0.461$ $P=.018$, $r=-0.541$ $P=.004$) (Fig5a, b)

Figure 3. CT 濃染パターンと VEGF との関係

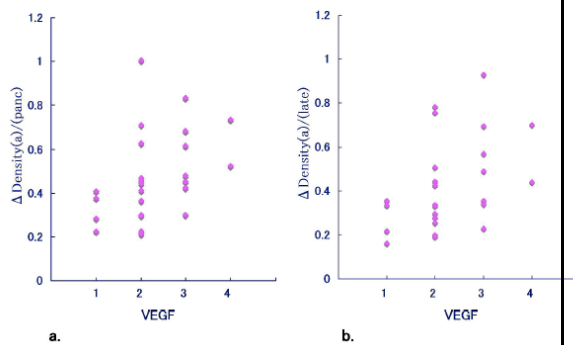


Fig. 3 CT 濃染パターンと VEGF との関係

(a) VEGF と Δ Density(a)/(panc) の散布図。

正の相関を認める。

(b) VEGF と Δ Density(a)/(late) の散布図。

正の相関を認める。

他の相と比べて相対的に動脈優位相で優位に濃染するパターンを呈する膵癌ほど、VEGF が強く発現している傾向にあった。

Figure 4. CT 濃染パターンと MVD との関係

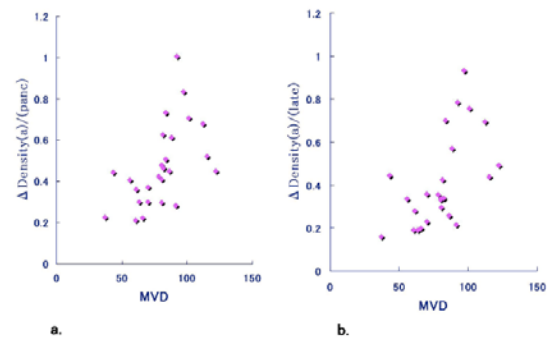


Fig. 4 CT 濃染パターンと MVD との関係

(a) MVD と Δ Density(a)/(panc) の散布図。正の相関を認める。

(b) MVD と Δ Density(a)/(late) の散布図。正の相関を認める。

他の相と比べて相対的に動脈優位相で優位に濃染するパターンを呈する膵癌ほど、MVD が多い傾向にあった。

Figure 5. CT 濃染パターンと間質線維量との関係

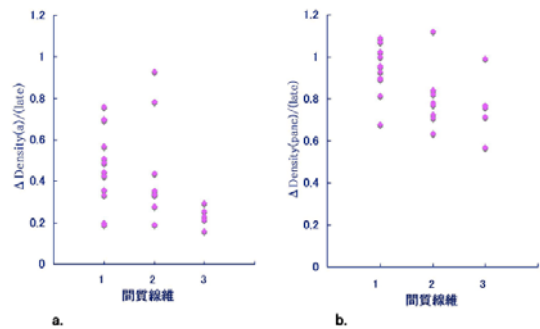


Fig. 5 CT 濃染パターンと間質線維量との相関

(c) 間質線維量と Δ Density(a)/(panc) の散布図。負の相関を認める。

(d) 間質線維量と Δ Density(a)/(late) の散布図。負の相関を認める。

他の相と比べて相対的に後期相で優位に濃染するパターンを呈する膵癌ほど、間質線維が多い傾向にあった。

結論 : 今回検討から、ダイナミック CT の動脈優位相での濃染が強いと、VEGF の発

現が強く MVD が高い。今後 VEGF をターゲットとした治療が確立されれば、経静注ダイナミック CT は治療適応の決定や効果判定の一助となりうると期待される。

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 8 件)

- ① Ozaki K, Matsui O, Kobayashi S, Sanada J, Koda W, Minami T, Kawai K, Gabata T. Selective atrophy of the middle hepatic venous drainage area in hepatitisC-related cirrhotic liver: morphometric study by using multidetector CT. Radiology 2010;257:705-714. (査読あり)
- ② Mochizuki L, Gabata T, Kozaka K, et al. MDCT findings of extrapancreatic nerve plexus invasion by pancreas head carcinoma: correlation with en bloc pathological specimens and diagnostic accuracy. Eur Radiol. 2010 Jul;20(7):1757-67. (査読あり)
- ③ Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T et al. Hepatocellular carcinoma: signal intensity at gadoxetic acid-enhanced MR Imaging--correlation with molecular transporters and histopathologic features. Radiology. 2010 Sep;256(3):817-26. (査読あり)
- ④ Kitao A, Zen Y, Matsui O, Gabata T, Nakamura Y. Hepatocarcinogenesis: multistep changes of drainage vessels at CT during arterial portography and hepatic arteriography--radiologic-pathologic correlation. Radiology

2009;252:605-614. (査読あり)

- ⑤ Hattori Y, Gabata T, Matsui O, et al. Enhancement patterns of pancreatic adenocarcinoma on conventional dynamic multi-detector row CT: correlation with angiogenesis and fibrosis. World J Gastroenterol 2009;15:3114-3121. (査読あり)
- ⑥ Shinmura E, Matsui O, Kobayashi S, et al. (8 名, 8 番目) Detection of hypervascular malignant foci in borderline lesions of hepatocellular carcinoma: comparison of dynamic multi-detector row CT, dynamic MR imaging and superparamagnetic iron oxide-enhanced MR imaging. Eur Radiol 2008;18:1918-1924. (査読あり)
- ⑦ Matsui O, Gabata T, Kobayashi S. Optimal imaging of hepatic mass lesions. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1466-1468. (査読あり)
- ⑧ Kiriyama S, Gabata T, et al. (他 16 名). New diagnostic criteria of acute pancreatitis. J Hepatobiliary Pancreat Sci 2010;17(1):24-36. (査読あり) Matsui O, Gabata T, Kobayashi S. Optimal imaging of hepatic mass lesions. J Gastroenterol Hepatol 2008;23:1466-1468. (査読あり)

[学会発表] (計 6 件)

- ① 蒲田敏文 第 438 回日本医学放射線学会 関東地方会定期大会定例講座, 平成 22 年 12 月 11 日, 信州大学医学部附属病院 (長野県)
- ② 蒲田敏文 ワークショップ 2 重症急性胆道炎の診断とその対策, 46 回日本胆道学

会学術集会，平成 22 年 9 月 24 日，リー
ガロイヤルホテル広島（広島県）

- ③ 蒲田敏文 診断に難渋した Groove 膵癌
の 1 例，第 53 回日本消化器画像診断研究
会，平成 22 年 9 月 3 日，門司港ホテル
（福岡県）
- ④ 蒲田敏文 胆膵疾患の MRI 診断：MRI を
やっってよかった症例を中心に，平成 22
年 7 月 23 日、山形国際ホテル（山形県）
- ⑤ 蒲田敏文 肝腫瘍の MRI 診断-EOB・プリ
モビストを中心に，日本消化器病学会
第 110 回北陸支部例会，第 23 回教育講演
会，平成 22 年 6 月 6 日，福井商工会議所
（福井県）
- ⑥ 蒲田敏文 慢性膵炎の画像診断：典型例
と非典型例から学ぶ，第 69 回日本医学
放射線学会総会，平成 22 年 4 月 8 日，パ
シフィコ横浜（神奈川県）

6. 研究組織

(1) 研究代表者

蒲田 敏文 (GABATA TOSHIFUMI)
金沢大学・医学系・准教授
研究者番号：00169806

(2) 研究分担者

該当なし

(3) 連携研究者

該当なし