

学内グラント 報告書

平成26年度 学内グラント終了時報告書

肺癌における2重エネルギー造影CTを応用した
悪性度規定領域の描出

研究代表者 泉 陽太郎（総合医療センター 呼吸器外科）

研究分担者 阿部 佳子²⁾, 柳田 ひさみ³⁾, 青木 耕平¹⁾, 井上 慶明¹⁾,
福田 裕樹¹⁾, 儀賀 理暁¹⁾, 渡部 渉³⁾, 清水 裕次³⁾,
田丸 淳一²⁾, 本田 憲業³⁾, 中山 光男¹⁾

緒 言

固形癌は固有の腫瘍血管によって栄養されているが、その腫瘍血管は無秩序に構築され、その血流は不規則で血管構造は脆弱である。このため固形癌においては局所的な血流量の低下や血管透過性の亢進による組織圧の上昇がみられるとされ、このような領域が腫瘍の悪性化を誘導する領域である可能性が考えられる。以上の観点から固形癌における血流描出は重要とされる。肺癌における腫瘍血流の描出は臨床的には近年dynamic造影CTを用いて検討がなされてきたが¹⁾、同一部位を経時的に何度も撮影するため実臨床でルーチンに施行するにはハードルが高い。

2重エネルギーCTは現在急速に普及しているCT装置である。2重エネルギーCTとは2つの異なる管電圧を用いて同部位を同時に撮影できるCT装置であり、得られたCTデータから特定の組成を抽出し画像化することができる。データは目的とする物質のX線減弱特性の違いを利用してthree-material decomposition法による画像化手法を用いて再構成され、目的とする物質をtemporalおよびspatialに高解像度で分離描出することができる^{2,3)}。代表的造影剤のヨードは2重エネルギーCTにより分離が可能である。これにより経時的撮影を行わなくても腫瘍内のヨード分布として腫瘍血流を描出できる可能性がある。

本研究の目的は肺癌切除症例を対象に術前に2重エネルギー造影CTとdynamic CTを同時に行い、腫瘍の造影領域を比較検討すること、そしてこれらの所見を病理組織所見と比較することである。2重エネルギーCT、dynamic造影CTで描出される領域と病理組織学的所見との対比を行った報告は少なく⁴⁾固形癌の悪性度を規定する領域の

臨床的イメージングに関する新たな知見が期待される。

今回の報告では従来の造影CTと病理組織所見の比較に関する後方視的比較検討と、2重エネルギーCTを用いたdynamicCT撮影の方法について報告する。

材料と方法

従来の造影CTと病理組織所見の比較に関する後方視的比較検討

今回はCT所見と病理所見との対比方法を検討するために過去3年の肺癌切除症例のなかから、造影CTにて原発巣にある程度造影剤によるコントラストが見られると思われる症例を10例（腺癌7例、扁平上皮癌3例）選び、造影効果が高い領域と低い領域を病理組織学的に比較できるか否かを検討した。CT所見と病理のマクロ所見、切りだし図とを対比させて適切な切片を選択し、その切片上で境界を推定した。染色はHematoxylin and eosin (HE), Elastica-Masson Goldner (EMG), Hypoxia-Inducible Factor-1 alpha (HIF1alpha), Vascular endothelial growth factor (VEGF), Glucose transporter 1 (Glut1)を行った。本研究は申請番号1138として当施設倫理委員会に承認された。

2重エネルギーCTを用いたdynamic CT撮影の方法に関する検討

CT装置はSomatom Definition Flash（シーメンス社）を用いた。造影剤はイオパミロン300（バイエル社）を用いた。投与量は0.2 ml/kgとし投与速度は5 ml/secとした。生食による後押しを5 ml/secで20 ml行った。原則的には腫瘍のaxial断面での最大断面を中心にスキャンを行うこととした。十分な呼吸練習のあと造影剤投与開始時から30秒間吸気位で息止めを行い、この間に関心領域のスキャンを15回行った。その後40, 50, 60, 90, 120秒後にスキャンを行った¹⁾。2重エネルギーCT画像として

1) 総合医療センター 呼吸器外科

2) 総合医療センター 放射線科

3) 総合医療センター 病理部

80 kVと140 kVで撮像を行い、また120 kV相当の画像をdynamic CT画像としてこれらのデータから作成した。得られたデータから腫瘍のperfusionの解析と2重エネルギー画像の作成を行った。解析はdeconvolution法を用い、CT装置に付属したソフトを用いて行った。まず腫瘍の最大断面を基準にmotion correctionを行い、続いてnoise reductionを行った。肺動脈および大動脈にROIを置き腫瘍における肺動脈相と大動脈相(気管支動脈相)のtime density curveを作成した。解析の範囲は肺実質を除くため-50 から150HUに設定した。本研究は申請番号1096として当施設倫理委員会に承認された。

結果

従来の造影CTと病理組織所見の比較に関する後方視的比較検討

症例1: 右中葉の肺腺癌症例。腫瘍の縦隔側に相対的に造影効果の高い領域が見られた(図1A-B)。EMG染色では、造影効果が相対的に高い領域では肺胞構築が保たれた中に癌の増殖が見られたのに対し造影効果が相対的に低い領域では肺胞の弾性線維が消失していた。造影効果が相対的に高い領域は癌の浸潤が進行しつつある領域である可能性が考えられた(図2A)。HE染色ではこのような所見の確認は困難であった(図2B)。なお同領域ではHIF1alpha染色が相対的に低く、VEGF染色が相対的に高い傾向がみられた(図3A-D)。

症例2: 左上葉の肺腺癌症例。この症例では造影効果が相対的に低い領域は壊死領域であり、気管支に癌が浸潤したその末梢領域が壊死になったと考えられた。

症例3: 左下葉肺腺癌症例。造影効果による病理組織学的所見の違いははっきりしなかった。

症例4: 右下葉の肺腺癌症例。腫瘍の中枢側に造影効果が相対的に高い領域がみられる(図4A, B)。造影効果が相対的に高い領域ではEMG染色で薄い青色の間質が存在し膠原線維の介在が目立った。(図5A, B)。癌のより早期の浸潤領域である可能性が考えられた。同領域ではHIF1alpha染色が相対的に低く、VEGF染色が相対的に高い傾向がみられた(図6A-D)。

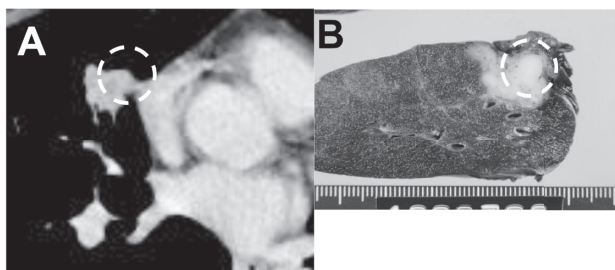


図1. 症例1. 右中葉の肺癌の造影CT画像。(A)点線で囲われた領域に造影効果が相対的に高い。(B)CT上造影効果の相対的に高い領域を切り出された切片に示す。

症例5: 右上葉肺腺癌症例。造影効果が相対的に高い領域ではEMG染色では黒色に染色される肺胞の弾性線維の凝集がみられ、相対的に低い領域では青色に染色される膠原線維の介在が目立った。HIF1alphaとVEGF染色に明らかな違いは見られなかった。

症例6: 右上葉肺腺癌症例。造影効果が相対的に高い領域ではEMG染色では黒色に染色される肺胞弾性線維の凝集がみられ、相対的に低い領域では青色の膠原線維の介在がより多くみられた。HIF1alphaとVEGF染色の所見に明らかな違いは見られなかった。

症例7-9: 扁平上皮癌の症例はいずれも既存の肺胞構造が消失しており壊死が目立った。腺癌に準ずるような既存の肺胞構造との関係や介在する間質の特徴の評価はできなかった。

症例10: 右中葉肺腺癌症例。黒色の肺胞基底膜の凝集がより顕著な領域がみられたが、CTから推定した境界とは一致しなかった。

2重エネルギーCTを用いたdynamicCT撮影の方法

肺癌症例2例について撮像を行った。撮像中に何も問題はなく、息止めも練習後に問題なく施行可能であった。CT装置には0.6 mmの素子が64個あるため理論的には直径38 mm以内の腫瘍であれば全体をスキャンできると考えられた。肺動脈相のピークは造影剤注入後約30秒、気管支動脈相のピークは造影剤注入後40秒以降にみられた。これは従来の報告と一致していたが^{5,6)}、大動脈および肺動脈におけるROIの置き方によって微妙に変化する可能性があった。腫瘍の血流は気管支動脈相が主であるとされており^{5,6)}この時相でblood flow (BF), blood volume (BV), mean transition time (MTT) と permeability

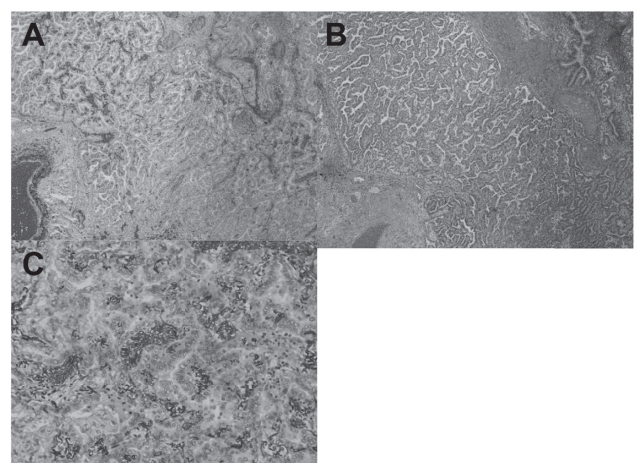


図2. 症例1。(A)画面左上には肺胞構築を残した癌の増殖が見られ、画面左下では肺胞の弾性線維が消失している。画面左上はCT上造影効果が相対的に高いと考えられる領域である(EMG染色X40)。(B)HE染色では(A)の所見確認は困難である。(HE染色X40)。(C)(A)の拡大像(EMG染色X100)。

(P)を算出した。一方、ノイズレベルの関係から解析に耐えうる2重エネルギー撮像画像を得るためには、X線量を通常のCT撮像に比べ増やす必要がある。すべての撮像タイミングでこの線量で撮像することは、被曝量の観点から望ましくないと考えられたため、今回の2重エネルギーCTからのヨードマップ作成は造影剤注入開始後60秒の画像を用いて行った。

症例1: 右中葉腺癌。Axial断面では腫瘍の外背側にdynamic CTで相対的に造影効果が高い領域が見られた。撮像範囲の腫瘍全体の2重エネルギーCTから作成したヨードマップ画像においても同じ領域にヨード濃度が高く描出されている可能性が示唆された(図7)。

症例2: 右上葉腺癌。Axial断面では腫瘍の縦隔側腹側にdynamic CTで相対的に造影効果が高い領域が見られた。

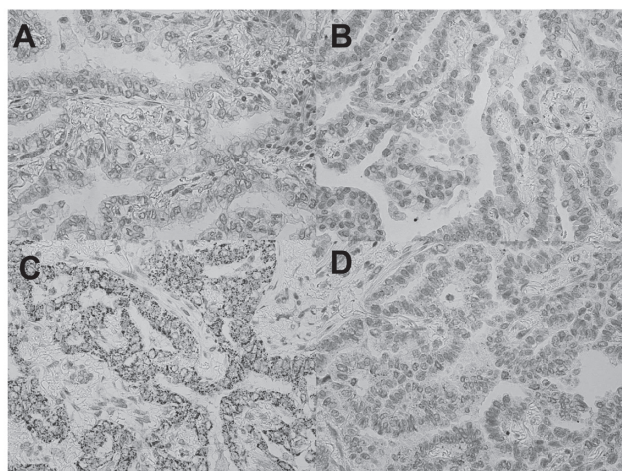


図3. 症例1. HIF1 α の発現はCT上造影効果の高い領域では相対的に低く(A)、造影効果の低い領域では相対的に高い(B)可能性が示唆された。VEGFの発現はCT上造影効果の高い領域では相対的に高く(C)、造影効果の低い領域では相対的に低い(D)可能性が示唆された。(A)と(B) HIF1 α 染色X200, (C)と(D) VEGF染色X200。

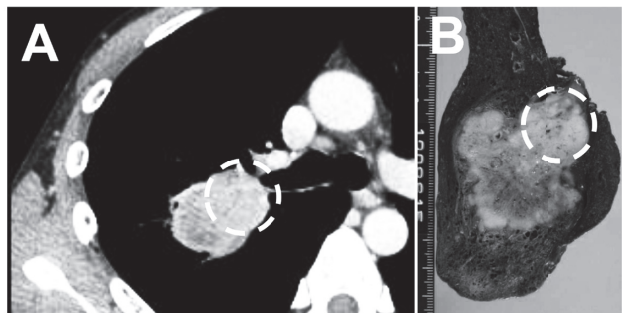


図4. 症例4. (A) 右下葉の肺腺癌の造影CT画像。点線で囲われた領域に造影効果が相対的に高い。(B) CT上造影効果の相対的に高い領域を切り出された切片に示す。

全体的に造影効果は低かった。撮像範囲の腫瘍全体の2重エネルギーCTから作成したヨードマップ画像においても同じ領域にヨード濃度が高く描出されている可能性が示唆された(図8)。

考察

従来の造影CTと病理組織所見の比較に関する後方視的比較検討

CT画像と病理組織学的所見の対比は現在の方法である程度可能と考えられた。造影効果の違いには肺胞の虚脱、間質線維化の状況、壊死領域の有無、気道や脈管の途絶の有無などが影響すると考えられ、これらの病理組織学的所見は腫瘍の低酸素状態などを介して悪性度と相関する可能性はあると思われた。HIF1 α とVEGF染色については、造影効果が相対的に低い領域ではlow perfusionすなわち低酸素を反映しHIF1の発現が高く、VEGFの

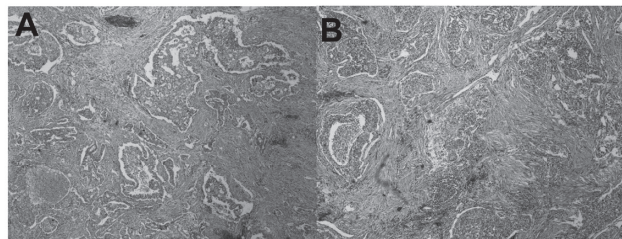


図5. 症例4. (A) 造影効果が相対的に高いと考えられる領域では介在する膠原線維の増生が目立たないのに対し、(B) CT上造影効果が相対的に低いと考えられる領域では膠原線維の増生が目立つ(EMG染色X100)。

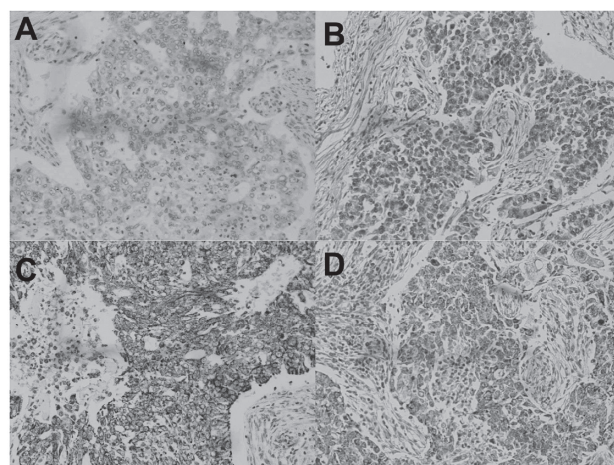


図6. 症例4. HIF1 α の発現はCT上造影効果の高い領域では相対的に弱く(A)、造影効果の低い領域では相対的に強い(B)可能性が示唆された。VEGFの発現はCT上造影効果の高い領域では相対的に強く(C)、造影効果の低い領域では相対的に弱い(D)可能性が示唆された。(A)と(B) HIF1 α 染色X200, (C)と(D) VEGF染色X200。

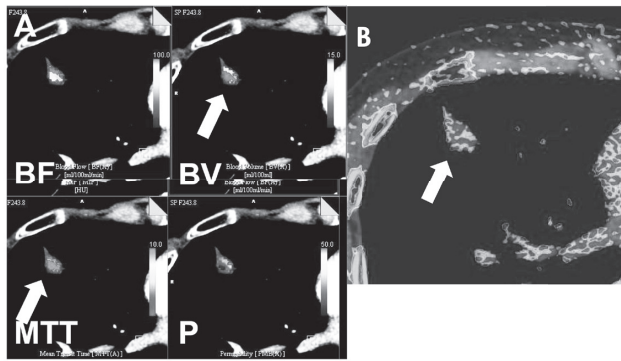


図 7. 右中葉腺癌症例. (A) dynamicCT画像では腫瘍の外背側にperfusionが高い可能性がある領域が描出された(矢印). blood flow (BF), blood volume (BV), mean transition time (MTT), permeability (P) (B) 2重エネルギーCTから作成したヨードマップ画像においても同じ領域にヨード濃度が高く描出されている可能性が示唆された(矢印).

発現はまだ低いといったことが示唆される症例が幾つかあったが追加検討が必要と思われた. Glut1 の発現は今回検討した症例ではいずれも明らかではなかった. なお選択した症例においても, 主として縦隔構造の評価などを目的として撮影されたCT画像においては, 腫瘍病変の造影効果は明瞭とはいえず, より明瞭な画像の取得が本研究の前提となると考えられた.

2重エネルギーCTを用いたdynamic CT撮影の方法

dynamic CT画像では腫瘍内部の局所血流が従来の造影CTに比べより明瞭に視覚化された. 病理組織学的所見との対比もより正確になる可能性が示唆された. また2重エネルギーCTから作成したヨードマップ画像においてはBVとMTTについては同じ領域にヨード濃度が高く描出されている可能性があり, dynamic CTを施行せずに同等の画像を得られる可能性が考えられた. Dynamic CTのどのパラメータを採択するか, ヨードマップ画像の解析方法の最適化をどのように決定するか, そして実際の病理所見との対比が今後の課題と思われた.

参考文献

- 1) Ohno Y, Koyama H, Matsumoto K, Onishi Y, Takenaka D, Fujisawa Y, Yoshikawa T, Konishi M, Maniwa Y, Nishimura Y, Ito T, Sugimura K. Differentiation of malignant and benign pulmonary nodules with quantitative first-pass 320-detector row perfusion CT versus FDG PET/CT. *Radiology* 2011;258(2):599-609.

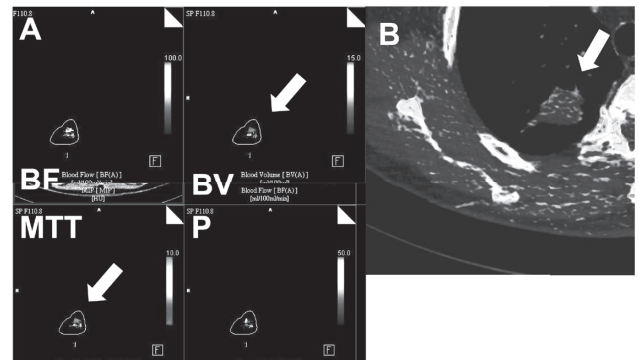


図 8. 右上葉腺癌症例. 全体に造影効果は低い. (A) dynamicCT画像では腫瘍の縦隔側腹側にperfusionが高い可能性がある領域が描出された(矢印). blood flow (BF), blood volume (BV), mean transition time (MTT), permeability (P) (B) 2重エネルギーCTから作成したヨードマップ画像においても同じ領域にヨード濃度が高く描出されている可能性が示唆された(矢印).

- 2) Yanagita H, Honda N, Nakayama M, Watanabe W, Shimizu Y, Osada H, Nakada K, Okada T, Ohno H, Takahashi T, Otani K. Prediction of postoperative pulmonary function: preliminary comparison of single-breath dual-energy xenon CT with three conventional methods. *Jpn J Radiol* 2013;31(6):377-85.
- 3) Chae EJ, Song JW, Krauss B, Song KS, Lee CW, Lee HJ, Seo JB. Dual-energy computed tomography characterization of solitary pulmonary nodules. *J Thorac Imaging* 2010;25(4):301-10.
- 4) Tacelli N1, Remy-Jardin M, Copin MC, Scherpereel A, Mensier E, Jaillard S, Lafitte JJ, Klotz E, Duhamel A, Remy J. Assessment of non-small cell lung cancer perfusion: pathologic-CT correlation in 15 patients. *Radiology* 2010;257(3):863-71.
- 5) Yuan X, Zhang J, Ao G, Quan C, Tian Y, Li H. Lung cancer perfusion: can we measure pulmonary and bronchial circulation simultaneously? *Eur Radiol* 2012;22(8):1665-71.
- 6) Nguyen-Kim TD, Frauenfelder T, Strobel K, Veit-Haibach P, Huellner MW. Assessment of bronchial and pulmonary blood supply in non-small cell lung cancer subtypes using computed tomography perfusion. *Invest Radiol* 2015;50(3):179-86.

研究成果リスト

該当なし